

# 应用量子化学反应性指数分析4,4-二苯丁腈的合成

李彤<sup>1</sup>, 雷滨瑜<sup>1</sup>, 闵清<sup>1\*</sup>, 邵开元<sup>2</sup>, 胡文祥<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>湖北科技学院药学院, 湖北 咸宁

<sup>2</sup>北京神剑天军医学科学研究院京东祥鹤微波化学联合实验室, 北京

收稿日期: 2024年5月6日; 录用日期: 2024年5月29日; 发布日期: 2024年6月6日

## 摘要

4,4-二苯丁腈是合成H<sub>2</sub>受体激动剂Histaprodifens的重要原料之一。化学结构虽然简单,但合成它,要么合成方法简单但需要昂贵的原材料,要么原材料虽然便宜但合成条件苛刻。为了改进4,4-二苯丁腈的合成工艺,我们采用较为便宜的原材料,并通过量子化学计算获得反应的化学反应性指数,来研究和探讨反应机制并指导实验操作。本文在传统的用金属钾对二苯甲烷的烷烃基拔氢反应的方法基础上,采用间接法,即以四甲基乙二胺为起始原料,与正丁基锂发生偶合反应,形成四甲基乙二胺锂盐;后再与二苯甲烷反应,形成二苯甲烷锂盐,最后与3-溴丙腈反应,完成4,4-二苯丁腈的制备。实验表明,该反应条件温和,原料易得,成本低且对环境较友好,反应总收率可达80%左右;实验表明,采用量子化学反应性指数可以分析反应的全过程,并成功地指导化学反应的操作过程。

## 关键词

4,4-二苯丁腈, 量子化学, 反应性指数, 合成

# Analyzing the Synthesis of 4,4-Diphenylbutyronitrile by Quantum Chemical Reactivity Index

Tong Li<sup>1</sup>, Binyu Lei<sup>1</sup>, Qing Min<sup>1\*</sup>, Kaiyuan Shao<sup>2</sup>, Wenxiang Hu<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei

<sup>2</sup>Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Shenjian Tianjun Research Academy of Medical Sciences, Beijing

Received: May 6<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 29<sup>th</sup>, 2024; published: Jun. 6<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 李彤, 雷滨瑜, 闵清, 邵开元, 胡文祥. 应用量子化学反应性指数分析 4,4-二苯丁腈的合成[J]. 比较化学, 2024, 8(1): 1-11. DOI: 10.12677/cc.2024.81001

## Abstract

4,4-diphenylbutyronitrile is a crucial raw material for synthesizing H<sub>1</sub> receptor agonist Histaprodifens. Despite its simple chemical structure, the synthesis process requires either expensive raw materials or harsh reaction conditions when using cheaper alternatives. To improve the synthesis of 4,4-diphenylbutyronitrile, we utilized quantum chemistry calculations to determine the chemical reactivity index and guide experimental operations while using cost-effective starting materials. In this study, we employed an indirect method based on traditional alkane hydrogen extraction reactions with metal potassium on diphenylmethane. Specifically, tetramethyl ethylenediamine was used as a starting material and combined with n-butyllithium to form N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine lithium salt before reacting with diphenylmethane to produce diphenylmethane lithium salt. Finally, 3-bromopropionitrile was added to complete the preparation of 4,4-diphenylbutyronitrile. The results showed that this mild reaction-n condition utilizing easily obtainable raw materials had low costs and environmental impact while achieving a total yield of up to 80%. Furthermore, our experiment demonstrated that analyzing the entire reaction process through quantum chemical reactivity index could successfully guide operational procedures.

## Keywords

4,4-Diphenylbutyronitrile, Quantum Chemistry, Reactivity Index, Synthesis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

4,4-二苯丁腈(4,4-diphenylbutyronitrile)是合成 H<sub>1</sub> 受体激动剂 Histaprodifens 的重要原料之一[1] [2], 其化学结构式如图 1 所示。这是一个十分普通的化学物质, 其化学结构虽然简单, 但造价却十分昂贵, 这对其下游产品的规模化生产造成了困难。目前根据相关文献报道, 有多种合成 4,4-二苯丁腈的方法, 但是均存在一些缺点, 主要分成以下几类:

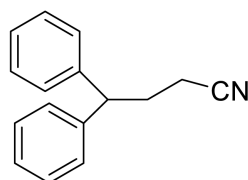
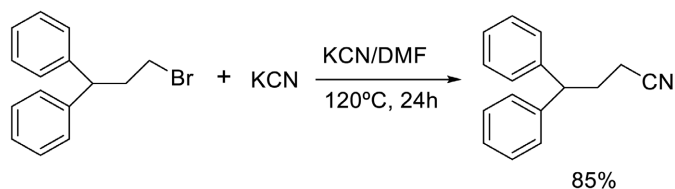


Figure 1. The chemical structure of 4,4-diphenylbutyronitrile

图 1. 4,4-二苯丁腈的化学结构

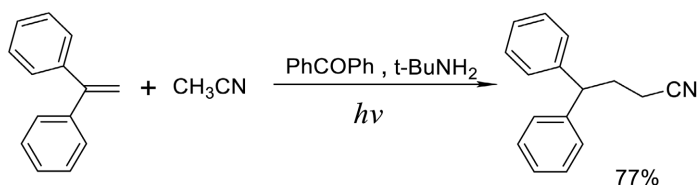
### 1.1. 合成路线

最简单的合成方法是采用 3,3-二苯基溴丙烷与氰化钾作为原材料。采用 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)作溶剂, 在 120°C 下, 搅拌反应 24 个小时后, 可获得 85% 的产率(见图 2)。该反应简单、易操作、产率高, 是很适合于生产 4,4-二苯丁腈的。但 3,3-二苯基溴丙烷作为主原料却十分昂贵, 且氰化钾是剧毒品, 受到严格管控, 不易获得。因此需要开拓新的合成方法。



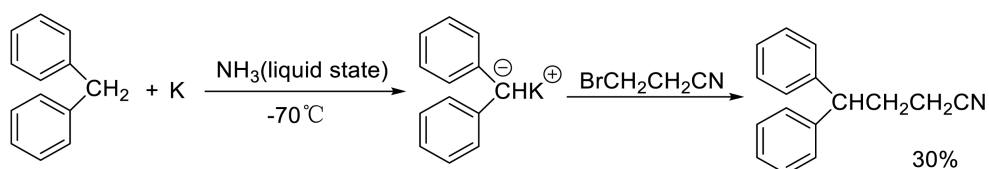
**Figure 2.** The main feedstock utilized is 3,3-diphenylbromopropane in the reaction  
**图 2.** 3,3-二苯基溴丙烷作为主原料的反应

早在 1996 年, 日本宫崎大学 Masahide Yasuda 等[3] [4]采用紫外光对二苯乙烯与乙腈进行光化学合成方法, 来制备 4,4-二苯丁腈。这是在叔丁胺和二苯甲酮光敏试剂存在下, 乙腈与二芳基乙烯进行的新型氰甲基化反应(见图 3)。



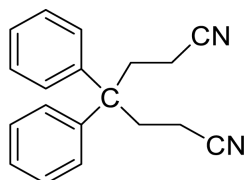
**Figure 3.** The photochemical cyanomethylation of stilbenes  
**图 3.** 二苯乙烯的光化学氰甲基化反应

将二苯乙烯、二苯甲酮和叔丁胺溶解于乙腈溶液中, 并溶液置于 Pyrex 玻璃(硼硅玻璃)管中, 用氩气吹扫, 用橡胶隔膜密封, 并在环境温度下用高压汞灯照射。辐照后, 通过从光分解物中除去溶剂, 然后在硅胶(BW-300, Wako Chemicals)上进行色谱分离产物。据文献报道, 此反应产率高达 77% [3]。然而, 我们重复了这个实验, 也获得所需的产物, 但产率并不理想。再者, 此实验也只能进行微量化学反应, 因为 Pyrex 玻璃管所承载的药剂有限, 无法扩大实验。最经典的方法是: 二苯甲烷与处于液态氨的金属钾或金属钠进行反应, 即是 Sigurd Elz 等[5] [6]采用的合成路线中的方法, 见图 4。



**Figure 4.** A classical method for the synthesis of 4,4-diphenyl nitrile from diphenylmethane  
**图 4.** 二苯甲烷为原料合成 4,4-二苯丁腈的经典方法

这是通过金属钾或者金属钠与二苯甲烷反应, 形成二苯甲基钾盐或钠盐, 然后与 3-溴丙腈反应形成 4,4-二苯丁腈。该方法原料易得、便宜, 但需要金属钾、液氨及 $-70^{\circ}\text{C}$ 的苛刻条件, 一般实验室难以进行。另一方面, 该反应产率较低, 产生的副产物较为复杂, 难以控制。主要副产物结构见图 5:



**Figure 5.** The main by-product  
**图 5.** 主要副产物

尽管如此，由于二苯甲烷市场价格十分低廉，而 3-溴丙腈也很容易从廉价的丙烯腈溴化获得(图 6):

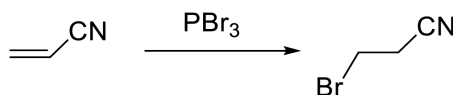


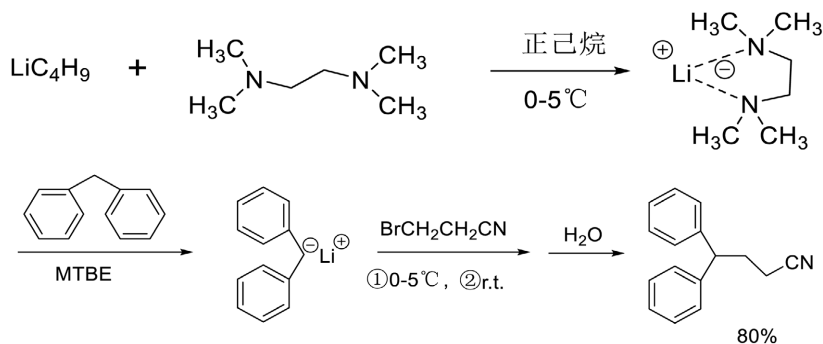
Figure 6. The compound brominated acrylonitrile yields 3-bromopropionitrile  
图 6. 丙烯腈溴化得到 3-溴丙腈

## 1.2. 新合成路线

本文拟应用量子化学反应性指数对该反应机制进行分析，以期规避苛刻的反应条件和控制反应过程，获取稳定、产率高、经济性高且对环境污染友好的 4,4-二苯丁腈的合成方法。在相关文献报道的合成方法中都存在一些不足，通过对原材料的价格、合成的安全性、可使用的仪器设备等综合方面考虑，本文基于二苯甲烷为原料的反应方法，利用量子化学计算反应性指数，通过间接反应方法来制备 4,4-二苯丁腈。

本法是将正丁基锂与四甲基乙二胺反应，通过四甲基乙二胺的两个 N 原子上的孤对电子与锂离子形成一个鎓盐，然后再与二苯甲烷反应，可转化成二苯甲烷锂盐，然后再与溴丙腈反应，即可生成 4,4-二苯丁腈。该反应条件温和，只需要反应全过程都处于 N<sub>2</sub> 保护下，并在 0℃ 左右搅拌即可。此方法是在常规的冰浴下进行即可，且产率可达 80% 左右。旨在降低原料成本，反应条件温和，提高产率和操作安全性，减少环境污染。

其反应路线如下：



## 2. 量子化学计算反应性指数的获取及分析

### 2.1. 反应性指数的获取

本文计算采用 Gaussian16 计算软件和 GaussView 6.0 可视化窗口软件来分析反应过程。在动力学最优构象条件下，采用密度泛函理论 RB3LP 计算方法 6-311++G(2d,2p) 基组进行优化+频率计算，获得体系的基态结构(近似)。并在结构优化基础上，开展了原始分子、获得一个电子分子和失去一个电子分子的能量计算和 NBO 电荷计算。获得分子的基态能量值、NBO 电荷布居值  $q_k$ 、韦伯键级矩阵(Wiberg bond index matrix, WBI)以及相关的热力学参数。

简缩亲电福井函数： $f_k^+ = q_k^{N+1} - q_k^N$  反映原子亲电能力，或者说对亲核试剂的敏感度；

简缩亲核福井函数： $f_k^- = q_k^N - q_k^{N-1}$  反映原子亲核能力，或者说对亲电试剂的敏感度；

双描述符福井函数： $\Delta f_k^{\pm} = f_k^+ - f_k^-$  正值为原子的亲电性，负值为原子的亲核性；

净亲电福井函数： $\Delta \omega_k^{\pm} = \omega \cdot \Delta f_k^{\pm} = \omega \cdot (f_k^+ - f_k^-)$  同样，正值为原子的亲电性，负值为原子的亲核性，但双描述符福井函数乘上全局亲电指数后，更能反应分子的反应性。

由于福井函数是归一化的函数,所以只能反映分子内部原子间亲电或亲核能力,无法进行分子之间的比较。因为要比较的各分子的原子数可能不同,福井函数值也不同。因此,我们引入比较分子双描述符福井函数和比较分子净亲电福井函数两个概念,即各自乘上其原子总数。这样大体可以进行各个分子之间的比较。

$$\text{比较分子双描述符福井函数: } \Delta F_k^\pm = N_a \cdot \Delta f_k^\pm = N_a (f_k^+ - f_k^-)$$

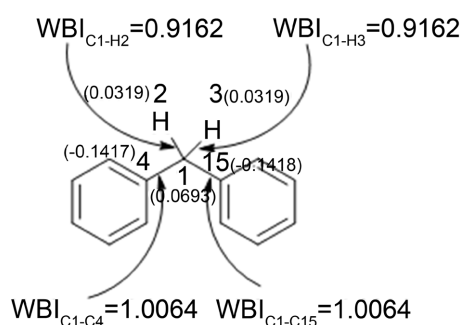
$$\text{比较分子净亲电福井函数: } \Delta W_k^\pm = N_a \cdot \Delta \omega_k^\pm = \omega_k \cdot \Delta F_k^\pm$$

其中  $N$  为分子中的电子数,  $k$  为分子中的原子编号(由机器自动产生),  $N_a$  为分子中原子个数。

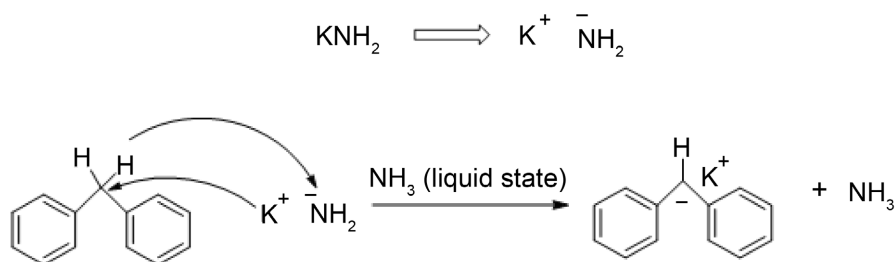
上述中  $E_B^N$ 、 $E_B^{N-1}$ 、 $E_B^{N+1}$  为原始分子、得一电子分子、失一电子分子的基态能量;  $q_k^N$ 、 $q_k^{N+1}$ 、 $q_k^{N-1}$  为原始分子、得一电子分子、失一电子分子的自然键轨道(NBO)电荷布居值。这些都是计算后输出文件中给出。

WBI 为韦伯键级(Wiberg bond index),是反映化学键强弱的重要指标。WBI  $\approx 1$  为单键结构, WBI  $\approx 2$  为双键结构, WBI  $\approx 1.5$  为化学键完全共振化,  $2 > \text{WBI} > 1$  为化学键部分共振化;  $1 \geq \text{WBI} \geq 0.95$  为强键级, WBI  $< 0.90$  为弱键级;  $0.95 \geq \text{WBI} \geq 0.9$  为中等强度化学键。韦伯键级是由能量计算结果的输出文件中的韦伯键级矩阵上获得。

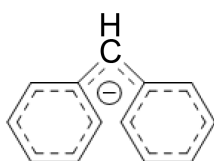
通过量子化学计算,获得二苯甲烷的有关反应性指数:



二苯甲烷中,比较亲电指数  $\Delta W_1^\pm = 0.0693$ ,正值,即 C1 具有较弱的亲电性;C1 与 H2 和 H3 组成的韦伯键级为 WBI = 0.9162,介于 0.90 与 0.95 之间,属于相对较弱的键级。因此,二苯甲烷是一个较为稳定的化合物,其甲基上的氢原子不属于活泼氢,一般情况下很难被碱金属的氢氧化物、醇化物、氢化物等碱分子拔除。只有液氨在金属钾和金属钠的作用下生成新鲜的氨基钾或氨基钠,C-H 键才可能断裂,形成二苯甲烷的阴鎗离子,且反应条件苛刻,产率较低。

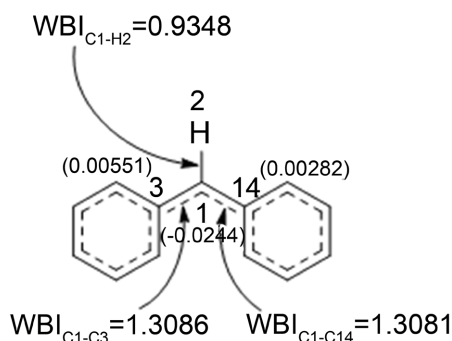


拔取一个 H 后,化合物富余一个电子,并参与了体系的共轭,如下图所示:

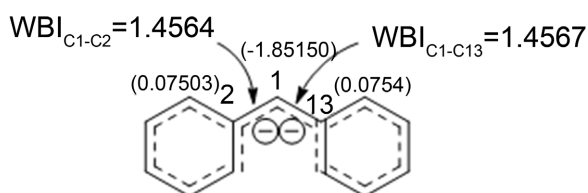


这个阴鎗离子，可以很容易与溴丙腈反应，生成 4,4-二苯丁腈。关键的是，金属钾捕获二苯甲烷烷基上的氢原子的能力。

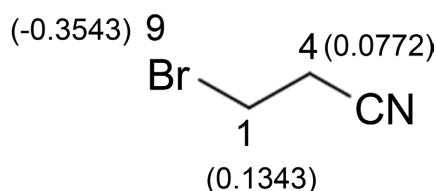
这时， $\Delta W_1^\ddagger = -0.0244$ ，负值，显示弱的亲核性能。显然，不再与钾离子反应。其反应性指数如下图所示：



但是，这个二苯甲烷的阴鎗离子  $WBI_{C1-H2} = 0.9348$  也很弱，其  $H_2$  原子仍然有可能被金属钾或金属钠夺去，形成二苯甲烷的二阴鎗离子，如下图所示：

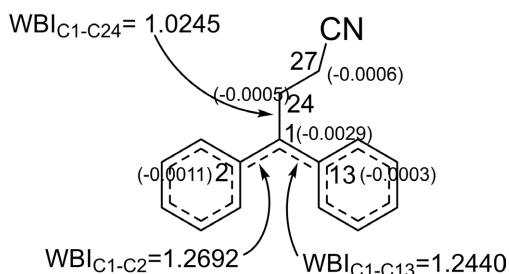


二苯甲烷的二阴鎗离子中  $C_1$  的  $\Delta W_1^\ddagger = -1.85150$ ，为负值，显然具有一个很强的亲核能力。3-溴丙腈的反应性计算结果如下：



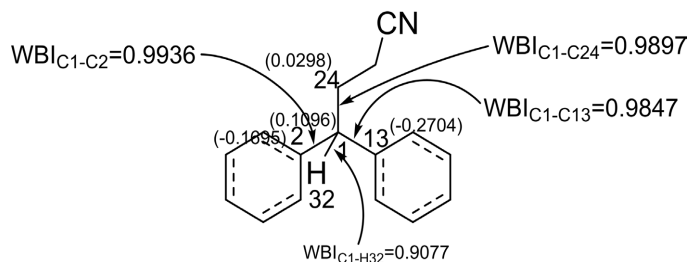
$\Delta W_1^\ddagger = 0.1343$ ，即  $C_1$  具有较强的亲电能力，与剩余电子的二苯甲烷的阴鎗离子，或者二苯甲烷的二阴鎗离子很容易发生亲电反应。但无法与二苯甲烷发生反应，因为二苯甲烷的  $\Delta W_1^\ddagger = 0.0693$ ，正值，为亲电试剂。

假若已经形成了二阴鎗离子，它与一分子的 3-溴丙腈反应，得到 4,4-二苯丁腈阴鎗离子：



$\Delta W_1^\ddagger = -0.0029$ ，负值，具有弱的亲核性，可以继续与亲电试剂 3-溴丙腈反应，形成上述所述的主要副产物。

假若仅形成阴鎗离子，它与一分子的 3-溴丙腈反应，得到 4,4-二苯丁腈。



$\Delta W_1^\ddagger = 0.1096$ ，正值，具有亲电性，不可能再继续与亲电试剂反应。但  $WBI_{C1-H32} = 0.9077$ ，接近易断裂的化学键，此时，如果体系为强碱介质，可能造成 C-H 键断裂，形成 4,4-二苯丁腈阴鎗离子，继续与亲电试剂反应后产生副产物。

## 2.2. 计算结果分析

综上所述，可得如下几点结论指导实验实施：

(1) 二苯甲烷上的甲基上的碳原子具有弱的亲电性，无法与亲电试剂反应；但甲基上的两个氢原子属于相对较弱的化学键，可被碱金属拔除，造成碳负离子，很容易与亲电试剂反应。

(2) 二苯甲烷上的甲基上的两个氢原子，都可能被碱金属拔除，因此需要控制反应条件才能避免产生二阴鎗离子。采用本文研究的方法：间接反应法，即先将正丁基锂与四甲基乙二胺反应，形成一个四甲基乙二胺锂鎗盐，然后再与二苯甲烷反应，可定量地转化成二苯甲烷锂盐。

(3) 四甲基乙二胺锂鎗盐与二苯甲烷反应，不像碱金属拔氢反应那么剧烈，不需要超低温反应条件，采用 0℃ 滴加，常温搅拌反应即可。

(4) 在实验实施中，二苯甲烷需要适当过量，同时需要剧烈搅拌反应体系以防止碱金属或四甲基乙二胺锂鎗盐局部过量，导致二阴鎗离子的生成。

(5) 在终止反应后，其反应混合液应避免强碱介质，以避免生成的 4,4-二苯丁腈的 C1 上的氢原子被拔除。

## 3. 实验部分

### 3.1. 实验仪器及试剂

#### 3.1.1. 实验仪器

所用仪器为 XH-2008D 电脑智能温控低温超声波合成萃取仪(北京祥鹤科技发展有限公司); RE-52 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); XH-50E 数字温控搅拌器(北京祥鹤科技发展有限公司); 高分辨质谱(日本 Shimadzu LCMS-IT-TOF)(美国 Thermo Scientific QE plus); 核磁共振波谱仪(德国 Bruker Ascend™ 600 MHz)(德国 Bruker 400 MHz)。

#### 3.1.2. 实验试剂

正丁基锂、四甲基乙二胺、二苯甲烷、二苯乙烯、乙腈、二苯甲酮、叔丁基胺、无水甲醇、无水甲苯、乙酰氯、氨水、氯化钠、无水硫酸钠、无水乙醇、水等。甲醇、甲苯及乙醇等经过无水硫酸钠干燥处理，其余原料和溶剂均为试剂级。

### 3.2. 实验步骤

#### 3.2.1. 二苯基锂盐的合成

在装有氮气球、温度计、滴液漏斗和氮气接口的 500 mL 的三口瓶，投入 27.8 g (0.24 mol)的四甲基乙二胺(TMEDA)和 100 mL 无水正己烷，冰水浴(保持温度 0℃左右)。反应瓶抽真空，通入氮气，依次反复三次，以隔绝空气中的氧和潮气。磁力搅拌下用针管滴加 125 mL (1.6 M)的正丁基锂，滴加完毕后继续搅拌 1 h，加入甲基叔丁基醚全部溶解，然后置于滴液漏斗中，等待下一步反应。

#### 3.2.2. 4,4-二苯基丁腈的合成

在装有磁力搅拌器、温度计、滴液漏斗和氮气接口的 1000 mL 的三口瓶，投入 40.3 g (0.24 mol)二苯甲烷，用 200 ml 甲基叔丁基醚作为溶剂，搅拌温度下降至 0℃左右，然后滴加上述制备的四甲基乙二胺锂盐。滴加完毕后，继续搅拌 1 个小时，然后在室温下搅拌反应 3 个小时。在此过程中(从滴加二苯甲烷开始)，反应瓶内出现橘黄色 - 橘红色 - 红色的颜色变化。

冷却降温，反应瓶内温降至-10℃，慢慢滴加含有 26.8 g (0.2 mol)的 3-溴丙腈的甲基叔丁基醚溶液。温度控制在 5℃以下。滴加完毕后，常温下磁力搅拌过夜。然后，0℃下，滴加 300mL 纯净水解，常温下搅拌 1 小时，后用甲基叔丁基醚提取 3 次，提取液无水硫酸钠干燥过夜。然后过滤，进行减压旋蒸，除去溶剂，残留物通过柱层析纯化，收率为 79.3%。后经 <sup>1</sup>H NMR 及 HRMS 确证得到残留物的结构(见附图)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Methanol-d<sub>4</sub>) δ7.41-7.17 (m, 10H), 4.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.32 (d, J = 11.2 Hz, 2H).

### 3.3. 结果与讨论

通过实验结果表明：二苯甲烷甲基上的两个氢原子虽然属于非活泼氢，但通过正丁基锂与四甲基乙二胺反应，形成一个四甲基乙二胺锂盐，然后再与二苯甲烷反应，可定量地转化成二苯甲烷锂盐。其反应过程不像碱金属拔氢反应那么剧烈，不需要超低温反应条件，采用 0℃滴加，常温搅拌反应即可。这与量子化学反应性指数计算结果相符。过量的二苯甲烷需要适当过量，同时需要剧烈搅拌反应体系以防止碱金属或四甲基乙二胺锂盐局部过量，导致二阴离子离子的生成。

合成 4,4-二苯基丁腈原料用量与产率之间的关系，见表 1。

**Table 1.** Dosage and yield of 4,4-diphenylbutyronitrile reactants

**表 1.** 4,4-二苯基丁腈反应物用量及产率

二苯甲烷	原料用量(当量 eq)			4,4-二苯基丁腈产率
	正丁基锂	四甲基乙二胺	溴丙腈	
1.0 eq	1.0 eq	1.0 eq	1.0 eq	45%
1.0 eq	1.0 eq	1.1 eq	1.0 eq	44%
1.0 eq	1.0 eq	1.2 eq	1.0 eq	40%
1.2 eq	1.0 eq	1.0 eq	1.0 eq	72%
1.2 eq	1.0 eq	1.1 eq	1.0 eq	76%
1.2 eq	1.0 eq	1.2 eq	1.0 eq	79%
1.5 eq	1.0 eq	1.0 eq	1.0 eq	70%
1.5 eq	1.0 eq	1.1 eq	1.0 eq	73%
1.5 eq	1.0 eq	1.2 eq	1.0 eq	78%



从表 1 可以看出,适当增加二苯甲烷和四甲基乙二胺用量,对反应产率有利。当二苯甲烷比正丁基锂当量比 1.2:1.0 时,产率最好,而比例再进一步提高,产率没有明显变化。因此,若正丁基锂过量,即使是等当量反应,但搅拌速度和溶剂量等因素的影响,可能造成正丁基锂的局部过量,产生副反应的结果。这个情况与量子化学反应性指数的理论计算分析结果基本一致。

#### 4. 小结

本文化学合成参考相关文献中 4,4-二苯丁腈的合成路线,并在此基础上进行路线优化改进,通过量子化学计算方法和模型对其合成路线进行了重新设计,对其反应性能、Wiberg 键级矩阵等开展了计算工作。利用量子化学反应性指数分析来指导化学反应,使得化合物反应条件更加温和,实验可行性及安全性大大提高。4,4-二苯丁腈及中间体的化学合成是合成 H1 受体激动剂 Histaprodifens 路线中的重点难点之一,其中选择经济、安全、简捷的实验合成路线,是整个合成反应进行顺利的重要前提。其化学合成工艺相对来说不是很复杂,但合成条件较为严苛,其中部分化合物合成的产率及纯度还有可提高的空间。但整体来说,此合成路线作为工艺研究具有一定的科学参考价值[7]-[14]。此外,通过量子化学计算的手段,其计算的是化学物质的内禀属性,可以指导化学实践,展现了计算化学对于传统化学实验的指导意义,也是化学学科未来发展的主要方向之一。

#### 参考文献

- [1] Leschke, C., Elz, S., Garbarg, M., *et al.* (1995) Synthesis and Histamine H1 Receptor Agonist Activity of a Series of 2-Phenylhistamines, 2-Heteroarylhistamines, and Analogues. *Journal of Medicinal Chemistry*, **38**, 1287-1294. <https://doi.org/10.1021/jm00008a007>
- [2] Bruysters, M., Pertz, H.H., Teunissen, A., *et al.* (2004) Mutational Analysis of the Histamine H1-Receptor Binding Pocket of Histaprodifens. *European Journal of Pharmacology: An International Journal*, **487**, 55-63. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.01.028>
- [3] Yamashita, T., Yasuda, M., Watanabe, M., *et al.* (1996) A Novel Type of Cyanomethylation Reaction of Diarylethenes with Acetonitrile Photosensitized by Benzophenone in the Presence of Tert-Butylamine. *The Journal of Organic Chemistry*, **61**, 6438-6441. <https://doi.org/10.1021/jo960648n>
- [4] Yamashita, T., Shiomori, K., Yasuda, M., *et al.* (1991) Photoinduced Nucleophilic Addition of Ammonia and Alkylamines to Aryl-Substituted Alkenes in the Presence of P-Dicyanobenzene. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **64**, 366-374. <https://doi.org/10.1246/bcsj.64.366>
- [5] Elz, S., Kramer, K., Pertz, H., *et al.* (2010) Histaprodifens: Synthesis, Pharmacological *in Vitro* Evaluation, and Molecular Modeling of a New Class of Highly Active and Selective Histamine H1-Receptor Agonists. *ChemInform*, **31**, 41-52. <https://doi.org/10.1002/chin.200025133>
- [6] Elz, S.K., Kramer, C., Leschke, W., *et al.* (2000) Ring-Substituted Histaprodifen Analogues as Partial Agonists For Histamine H(1) Receptors: Synthesis and Structure-Activity Relationships. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **35**, 41-52. [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(00\)00105-7](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(00)00105-7)
- [7] Kramer, K., Detert, H., Leschke, C., *et al.* (1997) 2-(3,3-Diphenylpropyl)Histamine: A Lead for Highly Potent H1-Receptor Agonists. *XXVth Meeting of the European Histamine Research Society*, Sevilla, 14-17 May 1997, Abstract No. 28.
- [8] Kramer, K., Detert, H., Elz, S., Pertz, H., *et al.* (1998) A New Class of Selective and Highly Potent Histamine H1-Receptor Agonists: NR-Substituted Derivatives of Histaprodifen. *XXVIIth Meeting of the European Histamine Research Society*, Łódź, 20-23 May 1998, Abstract No. 38.
- [9] Elz, S., Kramer, K., Pertz, H., *et al.* (1998) Methylhistaprodifen and Congeners: Highly Potent and Selective Histamine H1-Receptor Agonists. *XIIIth International Congress of Pharmacology*, Munich, Germany, 26-31 July 1998.
- [10] Yokoyama, H., Onodera, K., Maeyama, K., *et al.* (1992) Histamine Levels and Clonic Convulsions of Electrically-Induced Seizure in Mice: the Effects of R-Fluoromethylhistidine and Metoprine. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **346**, 40-45. <https://doi.org/10.1007/BF00167568>
- [11] Oishi, R., Adachi, N. and Saeki, K. (1993) N-R-Methylhistamine Inhibits Intestinal Transit in Mice by Central Histamine H1 Receptor Activation. *European Journal of Pharmacology*, **237**, 155-159. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(93\)90263-H](https://doi.org/10.1016/0014-2999(93)90263-H)

- [12] Matsuyama, K., Yasue, H., Okumura, K., *et al.* (1990) Effects of H1 Receptor Stimulation on Coronary Arterial Diameter and Coronary Hemodynamics in Humans. *Circulation*, **81**, 65-71. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.81.1.65>
- [13] Okumura, K., Yasue, H., Matsuyama, K., *et al.* (1991) Effects of H1 Receptor Stimulation on Coronary Artery Diameter in Patients with Variant Angina: Comparison with Effect of Acetylcholine. *Journal of the American College of Cardiology*, **17**, 338-345. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(10\)80096-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(10)80096-8)
- [14] Monti, J.M., Jantos, H., Leschke, C., Elz, S. and Schunack, W. (1994) The Selective Histamine H1-Receptor Agonist 2-(3-Trifluoromethylphenyl) Histamine Increases Waking in the Rat. *European Neuropsychopharmacology*, **4**, 459-462. [https://doi.org/10.1016/0924-977X\(94\)90293-3](https://doi.org/10.1016/0924-977X(94)90293-3)

## 附录

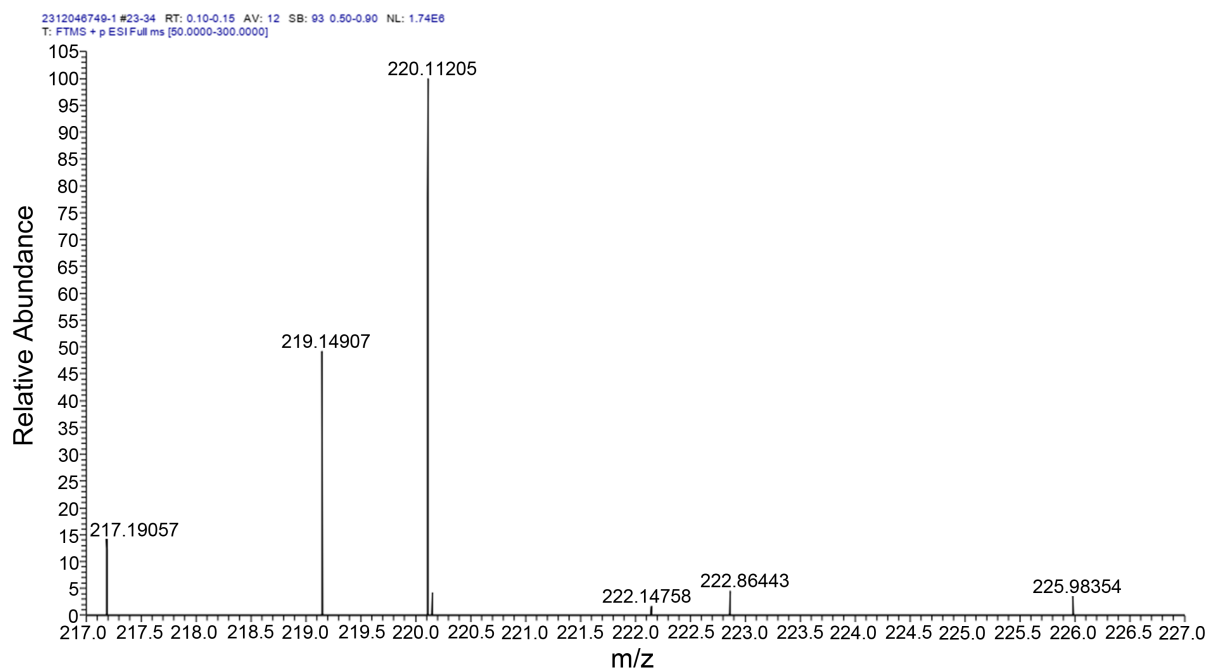
Figure A1.  $^1\text{H NMR}$  of 4,4-Diphenylbutyronitrile图 A1. 4,4-二苯丁腈的  $^1\text{H NMR}$ 

Figure A2. HRMS of 4,4-Diphenylbutyronitrile

图 A2. 4,4-二苯丁腈的 HRMS