

# 中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

- 全国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊

- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 华东地区优秀期刊

## 本期导读：

### 膜控释药片剂的包衣技术研究进展

袁春平，区淑蕴，侯惠民

### 渗透泵片剂的新型热塑包衣技术Ⅱ.包衣膜的评价

袁春平，侯惠民，区淑蕴，陈锦霞，吴志权，梁浩明



微信号 : cjph-cjph



主 办  
上海医药工业研究院  
中国药学会  
中国化学制药工业协会

2

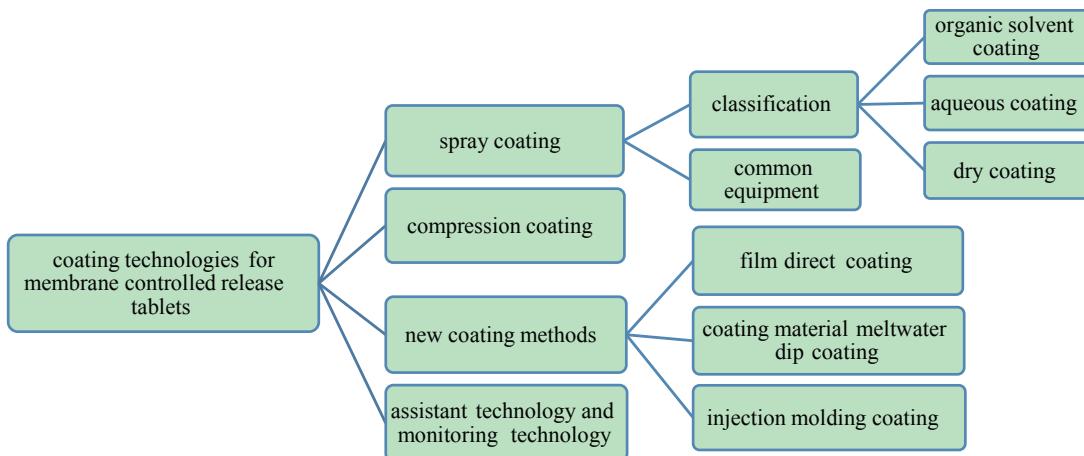
2019年2月

第50卷

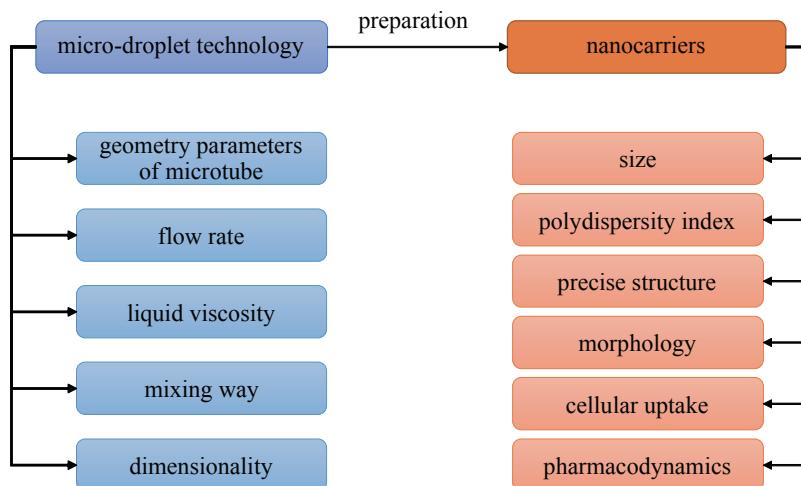
Vol.50 No.2

## · 专论与综述 (Perspectives &amp; Review) ·

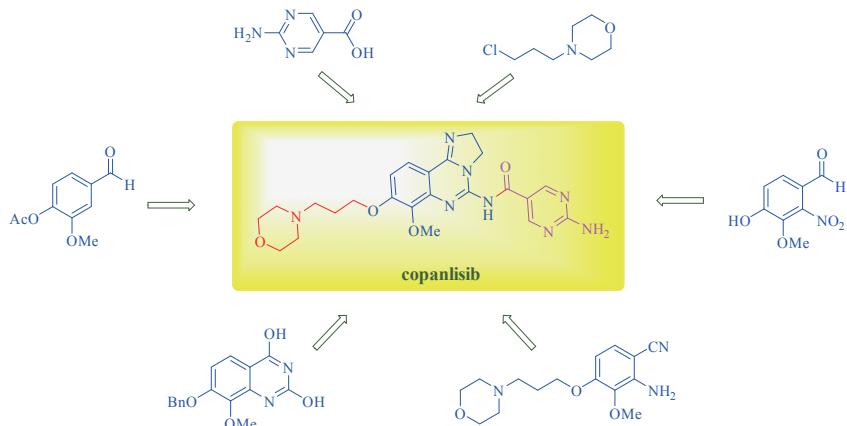
- 139 膜控释药片剂的包衣技术研究进展.....袁春平, 区淑蕴, 侯惠民\*  
Research Progress of Coating Technologies for Membrane Controlled Release Tablets.....  
.....YUAN C P, OUS Y, HOU H M\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.001



- 148 微液滴制备技术在功能化纳米载体构建中的应用.....沈小钟, 葛铭晨, 付泯宇, 王亚晶\*  
Application of Micro-droplet Technology in Preparation of Functionalized Nanocarriers.....  
.....SHEN X Z, GE M C, FU M Y, WANG Y J\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.002



Application of Micro-droplet Technology in the Preparation of Functionalized Nanocarriers

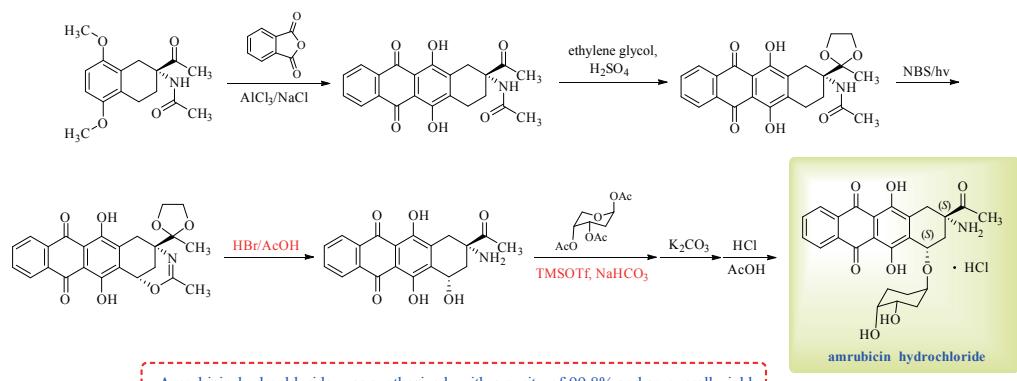


· 研究论文(Paper) ·

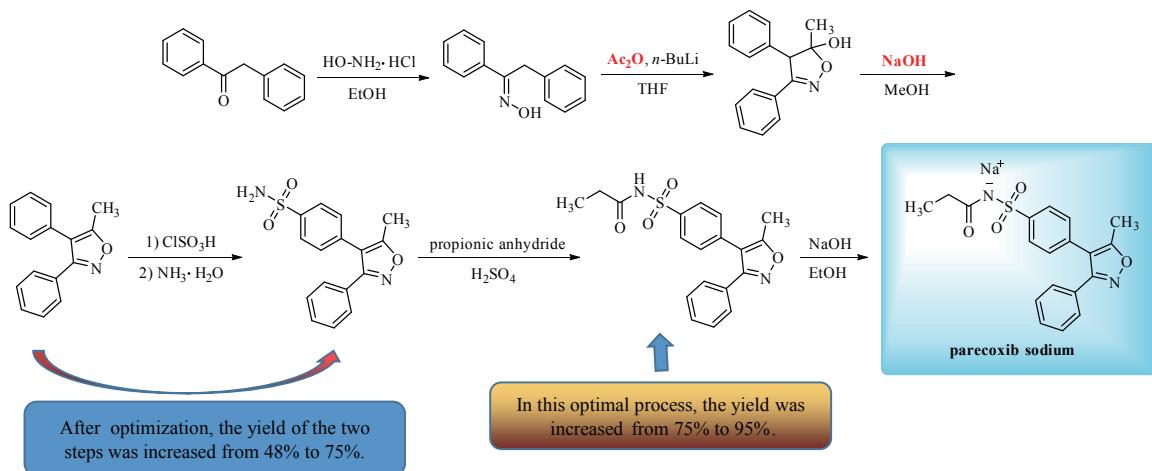
Comparison of H Membrane Prepared by HHL Method and Spray Coating Membrane

| Contents  | H membrane  | Spray coating membrane |
|---|---|------------------------|
| Properties and permeation rule of the membrane (custom-designed osmotic water permeation volume measuring device) | The permeation rule was consistent. The osmotic water permeation volume was inversely proportional to the membrane thickness, and proportional to the content of porogen. |                        |
| Chemical structure (infrared spectrum analysis)   | The chemical structure was identical. There were no chemical reactions during the mechanical and physical blending preparation process.                                   |                        |
| Microstructure (SEM)  | Smooth and flat   | Uneven and rough       |
| Surface   | Gully-shape   | Sponge-like honeycomb  |
| Cross section   |   |                        |

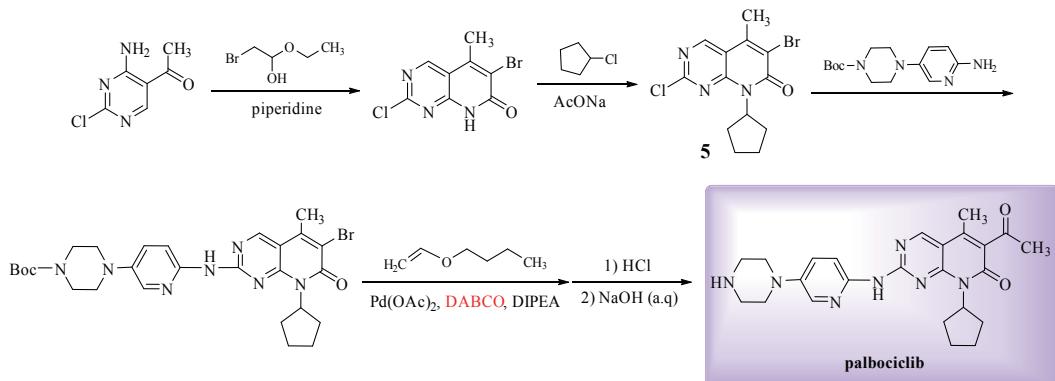
Notes: "HHL Method" refers to Hot melt extrusion of membrane - Heat skin coating - Laser melt cutting (abbreviated as HHL)



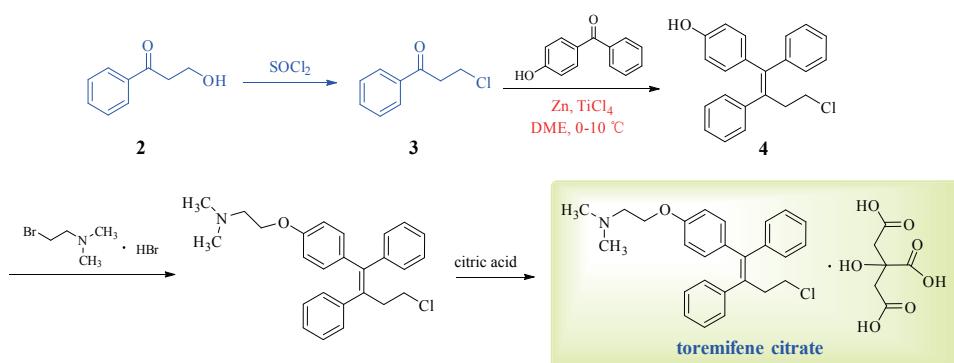
182 帕瑞昔布钠的合成工艺改进.....刘彦龙, 胡中元, 邢磊, 郭亚辉, 刘飞\*  
 Improved Synthesis of Parecoxib Sodium.....LIU Y L, HU Z Y, XING L, GUO Y H, LIU F\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.006



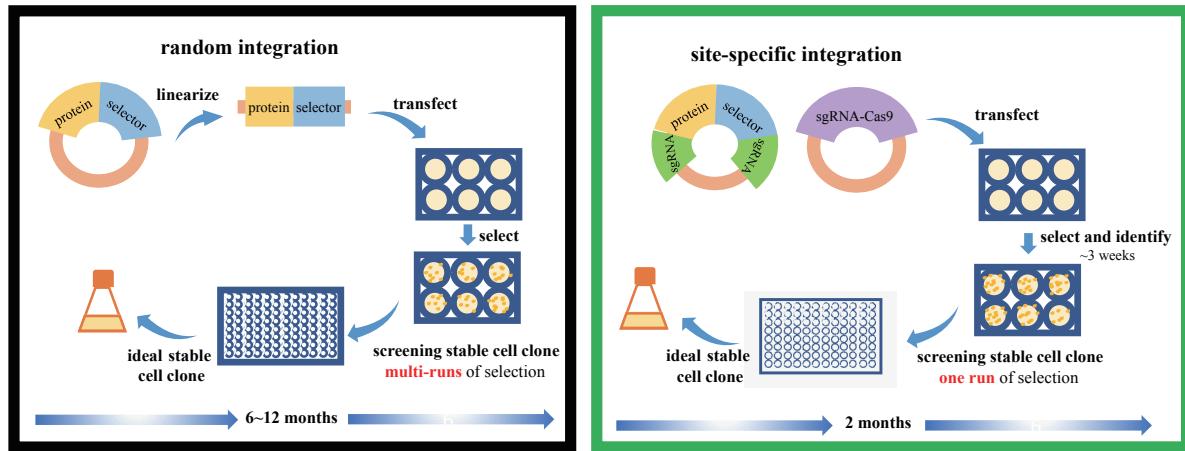
186 帕博昔布合成工艺改进.....陈经伟, 彭秀玲, 徐甜甜, 程青芳\*  
 Improved Synthesis of Palbociclib.....CHEN J W, PENG X L, XU T T, CHENG Q F\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.007



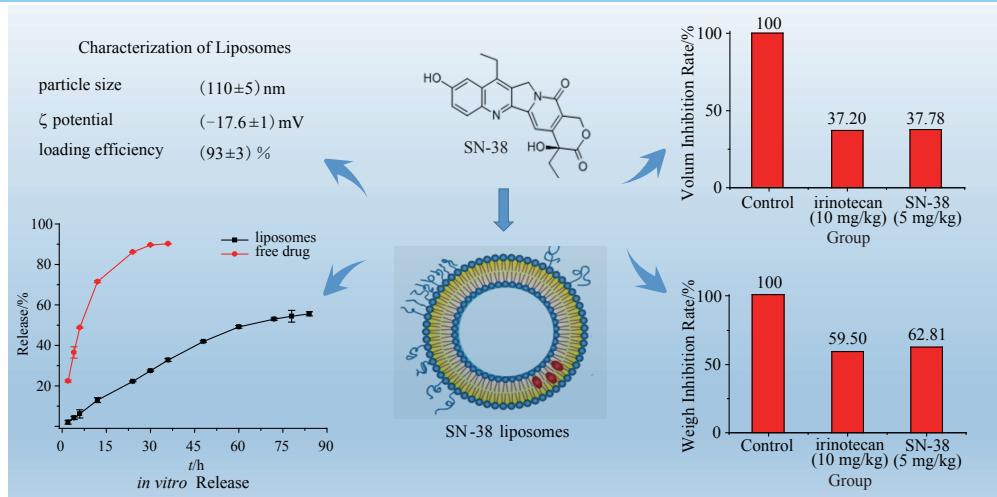
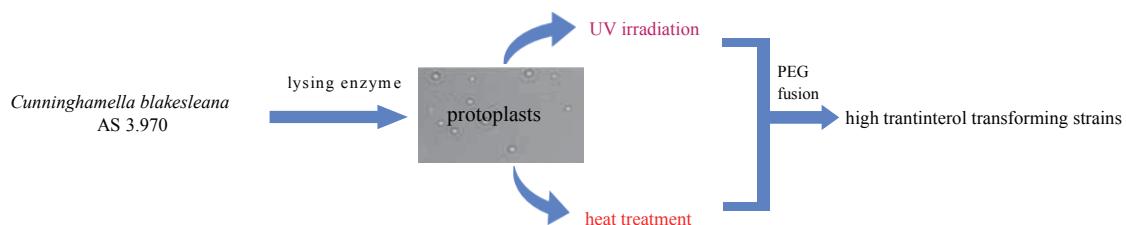
190 枸橼酸托瑞米芬的合成工艺改进.....邱铄, 张娟  
 Improved Synthesis of Toremifene Citrate.....QIU S, ZHANG J  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.008



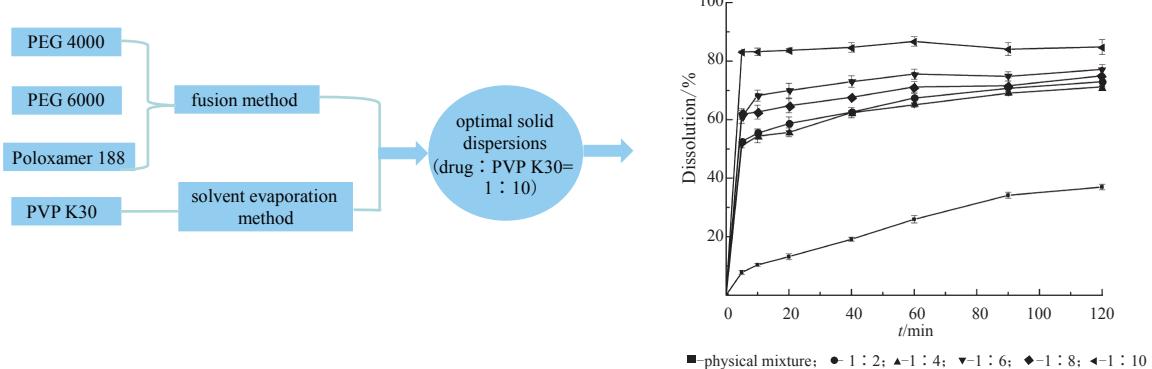
The chlorination of sulfur oxychloride was placed in the first step, which could avoid the degradation and isomerization of the product.  
 The reaction conditions of **4** were optimized. Under the optimal conditions, the (*Z*)-isomer ratio of **4** was high (*Z*:*E*=8:1).



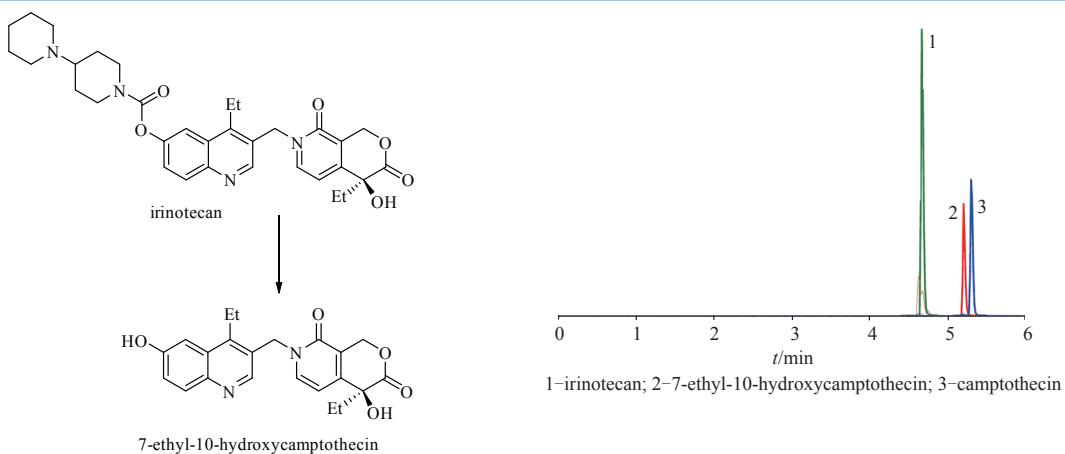
The site-specific integration method with Crispr/Cas9 technology can construct more stable and higher expression cell lines with less time than the random integration method.



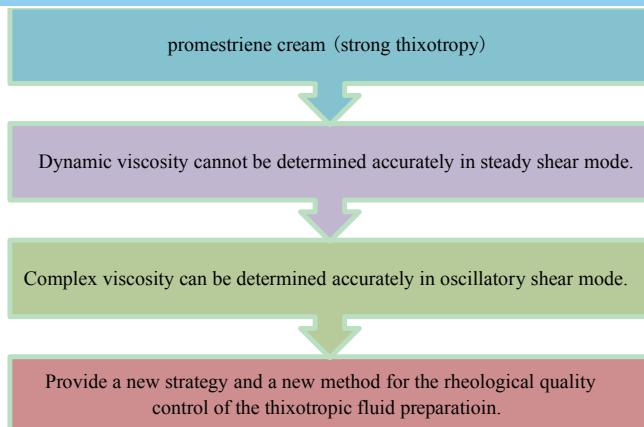
210 二甲基姜黄素固体分散体的制备及表征.....徐德锋, 刘亚林, 王文杰, 周欢\*  
 Preparation and Characterization of Dimethylcurcumin Solid Dispersions.....XUD F, LIU Y L, WANG W J, ZHOU H\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.012



216 人血浆中伊立替康及其活性代谢产物的HPLC-MS/MS 法测定.....汪源, 吴丽婷, 范颖超, 林凤, 庄文芳\*  
 Determination of Irinotecan and Its Active Metabolite in Human Plasma by HPLC-MS/MS .....WANG Y, WUL T, FAN Y C, LIN F, ZHUANG W F\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.013



220 普罗雌烯乳膏流变学性质质量控制方法的建立.....吴晓鸾, 马建芳, 任飞亮, 凌霞, 王林波\*  
 Establishment of Quality Control Method for Rheological Properties of Promestriene Cream.....WUX L, MA J F, REN F L, LING X, WANG L B\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.014



- 226 注射用粉末剂型仿制药一致性评价关键技术要点解析..... 盖荣银, 赵同新, 姚劲挺, 黄涛宏, 谢沐风\*  
Analysis of Key Evaluation Points for Consistency Evaluation of Generic Drug Dosage Forms for Injection..... GAI R Y, ZHAO T X, YAO J T, HUANG T H, XIE M F\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.015
- 229 FDA-EU 药品检查互认协议的推出对我国制药企业的影响..... 范琳琳, 梁毅\*  
Implementation of FDA-EU Mutual Recognition Agreement for the Impact of Pharmaceutical Enterprises in China..... FAN L L, LIANG Y\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.016
- 233 欧盟药品上市许可持有人制度下药品共用生产设施风险管理研究及对我国的借鉴..... 汤涵, 魏靖哲, 蒋蓉\*  
Research on Europe Risk Management of Drug Shared Facility under Marketing Authorization Holder Institution and Its Enlightenment..... ANG H, WEI J Z, JIANG R\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.017
- 237 药械产品存放现场温湿度动态实时监控系统的设计..... 田建军, 王亮, 申月波, 焦雄飞, 韩凤田  
Design of Field Storage Temperature and Humidity Dynamic Real-time Monitor and Control System for Medical Products..... TIAN J J, WANG L, SHEN Y B, JIAO X F, HAN F T  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.018

· 其他 ·

广告索引 (215)

《中国医药工业杂志》征订 (240)

# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第2期 2月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.2 February 10, 2019

©All Rights Reserved

|           |   |                                |   |
|-----------|---|--------------------------------|---|
| 主 管       | 上海医药工业研究院   | Director                       | Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry   |
| 主 办       | 上海医药工业研究院<br>中国药学会<br>中国化学制药工业协会  | Sponsor                        | Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry<br>Chinese Pharmaceutical Association<br>China Pharmaceutical Industry Association  |
| 协 办       | 浙江海正集团有限公司<br>上海数图健康医药科技有限公司<br>山东罗欣药业集团股份有限公司<br>楚天科技股份有限公司<br>鲁南制药集团股份有限公司<br>广东东阳光药业有限公司 | Assist Sponsor                 | Zhejiang Hisun Group Co., Ltd.<br>China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd.<br>Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd.<br>Truking Technology Limited<br>Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd.<br>Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group |
| 总 编 辑     | 周伟澄   | Managing Editor                | ZHOU Weicheng   |
| 副 总 编 辑   | 黄志红, 刘玲玲  | Associate Managing Editor      | HUANG Zhihong, LIU Lingling   |
| 责 任 编 辑   | 王 盈   | Executive Editor               | WANG Ying   |
| 编 辑 出 版   | 《中国医药工业杂志》编辑部   | Editor by                      | Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>  |
| 编 辑 部 地 址 | 上海市北京西路1320号(200040)  | Address for Foreign Subscriber | 1320 Beijing Road(W), Shanghai 200040, China  |
| 电 话       | 021-62793151  | Tel                            | 0 086-21-62793151   |
| 传 真       | 021-62473200  | Fax                            | 0 086-21-62473200   |
| 电 子 邮 件   | cjph@pharmadl.com   | E-mail                         | cjph@pharmadl.com   |
| 网 址       | www.cjph.com.cn<br>www.pharmadl.com   | Web Site                       | http://www.cjph.com.cn<br>http://www.pharmadl.com   |
| 广告发行联系    |   |                                |   |
| 电 话       | 021-62474272  | Tel                            | 021-62474272  |
| 传 真       | 021-62473200  | Fax                            | 021-62473200  |
| 电 子 邮 件   | taoxh@pharmadl.com<br>ouyy@pharmadl.com   | E-mail                         | taoxh@pharmadl.com<br>ouyy@pharmadl.com   |
| 印 刷       | 上海欧阳印刷厂有限公司   | Printed by                     | Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.  |
| 发 行 范 围   | 公开发行  |                                |   |
| 国 内 发 行   | 上海市报刊发行局  | Domestic Distributed by        | Local Post Office   |
| 国 外 发 行   | 中国国际图书贸易集团有限公司<br>(北京399信箱, 100044)   | Abroad Distributed by          | China International Book Trading Corporation<br>(P.O.Box 399, Beijing 100044, China)  |
| 国 内 订 阅   | 全国各地邮政局   |                                |   |

\* 通信联系人: 如为第一作者则不加“\*”号。征稿简则刊登于当年第1期 \*To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*102\*zh\*P\*20.00\* \*18\*2019-02

2019年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

# 《中国医药工业杂志》第十五届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

## 名誉主编(HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫\*(SANG Guowei)

## 主任编委(EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿\*(CHEN Fener)

## 顾问(CONSULTANT)

白 骥(BAI Hua)

蒋建东(JIANG Jiandong)

王广基\*(WANG Guangji)

## 副主任编委(ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (^常务副主任编委)

陈 兵(CHEN Bing)

李明华(LI Minghua)

王 浩(^WANG Hao)

张贵民(ZHANG Guimin)

周 斌(ZHOU Bin)

陈凯先\*(CHEN Kaixian)

孔德云(KONG Deyun)

吴晓明(WU Xiaoming)

陈代杰(^CHEN Daijie)

林剑秋(LIN Jianqiu)

王军志(WANG Junzhi)

张 霖(ZHANG Ji)

周伟澄(^ZHOU Weicheng)

丁 健\*(DING Jian)

李绍顺(LI Shaoshun)

杨胜利\*(YANG Shengli)

陈桂良(CHEN Guiliang)

潘广成(PAN Guangcheng)

魏宝康(WEI Baokang)

张万斌(ZHANG Wanbin)

朱建伟(ZHU Jianwei)

侯惠民\*(HOU Huimin)

沈竞康(SHEN Jingkang)

朱宝泉(ZHU Baoquan)

胡文浩(HU Wenhao)

唐 岳(TANG Yue)

杨 超(YANG Chao)

张绪穆(ZHANG Xumu)

## 编委(MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳(CAI Zhengyan)

丁锦希(DING Jinxi)

冯 军(FENG Jun)

古双喜(GU Shuangxi)

何严萍(HE Yanping)

黄志红(HUANG Zhihong)

李三鸣(LI Sanming)

刘 忠(LIU Zhong)

陆伟根(LU Weigen)

吕 扬(LÜ Yang)

朴虎日(PIAO Huri)

苏为科(SU Weike)

汤 磊(TANG Lei)

屠永锐(TU Yongrui)

王全瑞(WANG Quanrui)

吴 彤(WU Tong)

杨立荣(YANG Lirong)

殷 明(YIN Ming)

张庆伟(ZHANG Qingwei)

张志荣(ZHANG Zhirong)

郑起平(ZHENG Qiping)

周建平(ZHOU Jianping)

陈少欣(CHEN Shaixin)

董 琳(DONG Lin)

傅 磊(FU Lei)

郭 文(GUO Wen)

胡海峰(HU Haifeng)

金 拓(JIN Duo)

刘东飞(LIU Dongfei)

柳 红(LIU Hong)

陆伟跃(LU Weiyue)

马 璞(MA Jing)

邵 蓉(SHAO Rong)

孙会敏(SUN Huimin)

陶 涛(TAO Tao)

王建新(WANG Jianxin)

王 彦(WANG Yan)

吴 伟(WU Wei)

杨 明(YANG Ming)

尤启冬(YOU Qidong)

张庆文(ZHANG Qingwen)

赵临襄(ZHAO Linxiang)

钟大放(ZHONG Dafang)

周一萌(ZHOU Yimeng)

程卯生(CHENG Maosheng)

范代娣(FAN Daidi)

甘 勇(GAN Yong)

何 军(HE Jun)

胡又佳(HU Youjia)

李范珠(LI Fanzhu)

刘玲玲(LIU Lingling)

龙亚秋(LONG Yaqiu)

罗国强(LUO Guoqiang)

潘红娟(PAN Hongjuan)

沈 琦(SHEN Qi)

孙小强(SUN Xiaoqiang)

涂家生(TU Jiasheng)

王 健(WANG Jian)

王玉成(WANG Yucheng)

吴 勇(WU Yong)

杨苏蓓(YANG Subei)

张福利(ZHANG Fuli)

张卫东(ZHANG Weidong)

赵文杰(ZHAO Wenjie)

钟为慧(ZHONG Weihui)

朱建英(ZHU Jianying)

邓卫平(DENG Weiping)

方 浩(FANG Hao)

干荣富(GAN Rongfu)

何 菱(HE Ling)

黄则度(HUANG Zedu)

李建其(LI Jianqi)

刘新泳(LIU Xinyong)

卢 懿(LU Yi)

罗一斌(LUO Yibin)

潘卫三(PAN Weisan)

宋秋玲(SONG Qiuling)

孙 逊(SUN Xun)

涂 涛(TU Tao)

王 曼(WANG Min)

吴传斌(WU Chuanbin)

吴勇琪(WU Yongqi)

杨玉社(YANG Yushe)

张启明(ZHANG Qiming)

张英俊(ZHANG Yingjun)

郑高伟(ZHENG Gaowei)

周虎臣(ZHOU Huchen)

朱雪焱(ZHU Xueyan)

\*院士

## 《中国医药工业杂志》编辑部成员(EDITORIAL STAFF)

总编辑(Managing Editor): 周伟澄(ZHOU Weicheng)

副总编辑(Associate Managing Editor): 黄志红(HUANG Zhihong), 刘玲玲(LIU Lingling)

责任编辑(Editor): 刘玲玲(LIU Lingling)(兼), 王 盈(WANG Ying), 郭琳琳(GUO Linlin), 马建芳(MA Jianfang)

美术编辑(Art Editor): 沈建成(SHEN Jiancheng), 陆燕玲(LU Yanling), 钱苗苗(QIAN Miaomiao)

编辑助理(Editorial Assistant): 韦旭华(WEI Xuhua)

广告、发行负责(Advertisement Manager): 刘敬岩(LIU Jingyan), 金 雷(JIN Lei), 欧阳怡(OUYANG Yi)

## 枸橼酸托瑞米芬的合成工艺改进

邱 钰<sup>1</sup>, 张 娟<sup>2</sup>

(1. 山东英才学院, 山东济南 250104; 2. 山东中医药大学附属医院实验中心, 山东济南 250011)

**摘要:** 以 3- 羟基 -1- 苯基丙 -1- 酮 (2) 为原料, 经氯代反应得 3- 氯 -1- 苯基丙 -1- 酮 (3), 3 与 4- 羟基二苯甲酮经偶联反应得 (Z)-4- 氯 -1,2- 二苯基 -1-[ (4- 羟基 ) 苯基 ]-1- 丁烯 (4), 4 与 N,N- 二甲胺基溴乙烷氢溴酸盐经亲核取代反应得托瑞米芬, 最后与枸橼酸成盐得枸橼酸托瑞米芬, 纯度 99.45%, 总收率 17% (以 2 计)。本研究将氯化亚砜的氯代反应提至第一步, 可避免成品的降解及异构化。同时对制备化合物 4 时的溶剂、反应温度、萃取溶剂及浓缩温度进行优化, 确定了最佳反应条件: 以乙二醇二甲醚 (DME) 为反应溶剂, 在 0~10 °C 滴加 3 进行反应, 反应后处理用甲苯萃取, 并于 40~45 °C 浓缩。该反应条件下得到的粗品 4 的 (Z)- 异构体比例高 (Z:E=8:1), 再通过后续简单的析晶纯化即可得到单一构型的中间体 4 (纯度 96.1%)。

**关键词:** 枸橼酸托瑞米芬; 抗肿瘤药; 工艺改进

中图分类号: R979.1; R914.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2019)02-0190-04

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.008

## Improved Synthesis of Toremifene Citrate

QIU Shuo<sup>1</sup>, ZHANG Juan<sup>2</sup>

(1. Shandong Yingcai University, Jinan 250104;

2. Experimental Center of Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011)

**ABSTRACT:** 3-Chloro-1-phenylpropan-1-one (3) was synthesized from 3-hydroxy-1-phenylpropan-1-one (2) via chlorination, which was followed by a coupling reaction to give (Z)-4-chloro-1,2-diphenyl-1-[ (4-hydroxy) phenyl ]-1-butene (4). Then the latter was subjected to a nucleophilic substitution with 2-bromo-N,N-dimethylethanamine hydrobromide and salification with citric acid to afford toremifene citrate in a purity of 99.45% and a total yield of 17% (based on 2). In this study, the chlorination with sulfur oxychloride was placed in the first step, which could avoid the degradation and isomerization of the product. At the same time, the reaction solvent, temperature, extraction solvent and concentration temperature for the preparation of compound 4 were optimized, and the optimum reaction conditions were as follows: ethylene glycol dimethyl ether (DME) was used as the reaction solvent with the addition of 3 at 0~10 °C, toluene was used as the extract solvent after the reaction, and then concentrated at 40~45 °C. In the crude 4 obtained under this reaction condition, the (Z)-isomer ratio was high (Z:E=8:1), and then the (Z)-isomer of 4 (purity of 96.1%) could be obtained by the subsequent simple crystallization.

**Key Words:** toremifene citrate; antineoplastic drug; process improvement

枸橼酸托瑞米芬 (toremifene citrate, 1) 是一种非类固醇类三苯乙烯衍生物, 化学名为 (Z)-4- 氯 -1,2- 二苯基 -1-[4-[2-(N,N- 二甲胺基 ) 乙氧基 ] 苯基 ]-1- 丁烯枸橼酸盐, 由芬兰 Famos 公司研

发, 1996 年在欧盟上市, 2002 年进入我国, 商品名 “法乐通”<sup>[1]</sup>。该药适用于绝经前后妇女雌、孕激素受体阳性 (或不详) 的转移性乳腺癌患者的治疗。2013 年, 研究发现 1 还具有潜在的埃博拉病毒 (EBOV) 抑制作用, 2016 年, 其作用机制被证明<sup>[2~5]</sup>。

1 的文献合成路线较多<sup>[6~10]</sup>, 常规合成方法是先制备 (Z)-4- 羟基 -1,2- 二苯基 -1-[4-[2-(N,N- 二甲胺基 ) 乙氧基 ] 苯基 ]-1- 丁烯, 然后经氯化亚砜

收稿日期: 2018-08-27

作者简介: 邱 钰(1980—), 女, 硕士, 主要从事药学研究。

Tel: 15253171776

E-mail: qiushuo@ycxy.com

氯代及与枸橼酸成盐制得 **1**。该法在用氯化亚砜氯代时，容易产生降解杂质，并有少量 (*Z*) - 型转化成 (*E*) - 型，导致杂质增加。

另有文献以肉桂醛和 4- 苯氧基二苯甲酮为原料进行反应，然后经脱水反应并分离纯化得 (*Z*) -1,2- 二苯基 -1-(4- 苯氧基) -1- 丁烯 -4- 醇，再在四氯化碳中与三苯基膦反应进行氯化，最后经催化氢化脱苄得 (*Z*) -4- 氯 -1,2- 二苯基 -1-[ (4- 羟基) 苯基 ] -1- 丁烯 (**4**)<sup>[11]</sup>。但是文献并没有通过 **4** 来进行后续反应制备 **1**。该法步骤长，且用到有毒溶剂四氯化碳，不适合工业化生产。

本研究受上述文献启发<sup>[11]</sup>，设计以下路线合成 **1**（图 1）。以 3- 羟基 -1- 苯基丙 -1- 酮 (**2**) 为原料，经氯代反应得 3- 氯 -1- 苯基丙 -1- 酮 (**3**)，**3** 与 4- 羟基二苯甲酮经偶联反应得 **4**，**4** 与 *N,N*- 二甲胺基溴乙烷氢溴酸盐经亲核取代反应得托瑞米芬 (**5**)，最后与枸橼酸成盐得 **1**。

本路线与 **1** 的常规制备方法相比具有以下优势。  
① 将氯化亚砜的氯代反应提前至第一步，不影响总体收率，同时可避免终产品的降解和异构化。② 合成化合物 **4** 时可见，反应条件对 **4** 的 (*Z*) - 型与 (*E*) - 型的比例影响较大。本研究通过对溶剂（表 1）、反应温度（表 2）、萃取溶剂（表 3）及浓缩温度（表 4）的优化，确定了最佳反应条件：以乙二醇二甲醚（DME）为反应溶剂，在 0 ~ 10 °C 反应，反应后处理时用甲苯萃取，并于 40 ~ 45 °C 进行浓缩。该反应条件下得到的粗品 **4** 中 (*Z*) - 构型比例更高 (*Z* : *E* = 8 : 1)，再通过后续简单的析晶纯化即可得到单一构型的中间体（纯度 96.1%）。表 2 的反应温度即底物的滴加温度，滴加完毕时大多数底物已反应，但在此温度下继续反应不能使剩余物料反应完全。由于 **3** 和 4- 羟基二苯甲酮难以通过精制除去，故采用加热至 60 °C 反应 4 h 使反应完全（反应生成的 (*Z*) - 型产物不会在此条件下发生异构化）。化合物 **4** 已与标准品 [ 百灵威科技有限公司，(*Z*) - 型批号 FD02802，(*E*) - 型批号 FD02801，含量均为 99% ] 进行 HPLC 及紫外光谱比对，证明 **4** 为 (*Z*) - 构型。本工艺反应条件温和、操作简便，总收率

表 1 反应溶剂对 **4** 收率及质量的影响<sup>1)</sup> (*n*=3)

Fig.1 Effect of Reaction Solvent on the Yield and Quality of **4** (*n*=3)

| 溶剂      | 粗品收率/% | 粗品异构体含量比 ( <i>Z</i> : <i>E</i> ) |
|---------|--------|----------------------------------|
| THF     | 30.7   | 1.5 : 1                          |
| 2-MeTHF | 35.4   | 2.5 : 1                          |
| DME     | 39.2   | 2.5 : 1                          |

注：<sup>1)</sup> 其他反应条件为反应温度 10 ~ 20 °C，萃取溶剂乙酸乙酯，浓缩温度 40 ~ 45 °C

表 2 反应温度对 **4** 收率及质量的影响<sup>1)</sup> (*n*=2)

Fig.2 Effect of Reaction Temperature on the Yield and Quality of **4** (*n*=2)

| 反应温度/°C | 粗品收率/% | 粗品异构体含量比 ( <i>Z</i> : <i>E</i> ) |
|---------|--------|----------------------------------|
| -10~0   | 46.3   | 4 : 1                            |
| 0~10    | 46.7   | 4 : 1                            |
| 10~20   | 39.2   | 2.5 : 1                          |

注：<sup>1)</sup> 其他反应条件为反应溶剂 DME，萃取溶剂乙酸乙酯，浓缩温度 40 ~ 45 °C

表 3 萃取溶剂对 **4** 收率及质量的影响<sup>1)</sup> (*n*=2)

Fig.3 Effect of Extraction Solvent on the Yield and Quality of **4** (*n*=2)

| 萃取溶剂 | 粗品收率/% | 粗品异构体含量比 ( <i>Z</i> : <i>E</i> ) |
|------|--------|----------------------------------|
| 乙酸乙酯 | 46.0   | 4 : 1                            |
| DCM  | 43.4   | 4 : 1                            |
| 甲苯   | 46.7   | 8 : 1                            |

注：<sup>1)</sup> 其他反应条件为反应溶剂 DME，反应温度 0 ~ 10 °C (底物滴加完后加热至 60 °C)，浓缩温度 40 ~ 45 °C

表 4 浓缩温度对 **4** 收率及质量的影响<sup>1)</sup> (*n*=2)

Fig.4 Effect of Concentrative Temperature on the Yield and Quality of **4** (*n*=2)

| 浓缩温度/°C | 粗品收率/% | 粗品异构体含量比 ( <i>Z</i> : <i>E</i> ) | 精制收率/% |
|---------|--------|----------------------------------|--------|
| 35~40   | 46.7   | 8:1                              | 40.9   |
| 40~45   | 46.7   | 8:1                              | 41.1   |
| 45~50   | 46.7   | 5:1                              | 35.3   |

注：<sup>1)</sup> 其他反应条件为反应溶剂 DME，反应温度 0 ~ 10 °C (底物滴加完后加热至 60 °C)，萃取溶剂甲苯

17%，终产物纯度 99.45%。

## 实验部分

### 3- 氯 -1- 苯基丙 -1- 酮 (**3**)

室温，将甲苯 (800 ml)、**2** (苏州嵒云医药科技有限公司，95%，150.0 g, 1.0 mol) 加至反应瓶中，控温 20 ~ 30 °C，缓慢滴加氯化亚砜 (143 g, 1.2 mol)，滴毕，加热至 70 °C，继续搅拌反应 5 h。

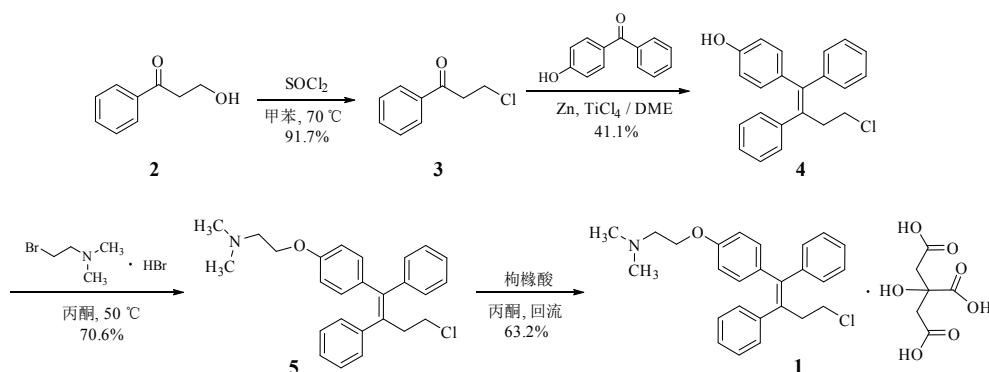


图 1 1 的合成路线  
Fig.1 Synthetic Route of 1

TLC[展开剂：正己烷：乙酸乙酯(5:1)]显示反应完全。冷却至50~60℃，减压浓缩至无馏出物。补加甲苯(300 ml)，将其转移至三口反应瓶中，控温20~30℃，边搅拌边向体系中滴加1.0 mol/L的碳酸钠溶液(300 ml)，滴毕继续搅拌15 min，分液。控温50~60℃，将甲苯相浓缩至无馏出物，得白色固体3(155 g, 91.7%)。mp 45~47℃(文献<sup>[12]</sup>: 46~49℃); <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.91~7.96(dd, J=8.0、1.4 Hz, 2H), 7.52~7.60(tt, J=7.4、1.4 Hz, 1H), 7.46~7.53(m, 2H), 3.89~3.94(t, J=6.9 Hz, 2H), 3.40~3.51(t, J=6.9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 196.7, 136.3, 133.6, 128.7, 128.0, 41.3, 38.7。

### (Z)-4-氯-1,2-二苯基-1-[4-(羟基)苯基]-1-丁烯(4)

室温，将锌粉(209 g, 3.2 mol)和DME(2.5 L)加至反应瓶中，控温10~30℃，快速搅拌下，缓慢滴加四氯化钛(607 g, 3.2 mol)，滴毕，加热至50℃搅拌反应3 h。冷却至0~10℃，同时滴加3(135 g, 0.8 mol)的DME(300 ml)溶液和4-羟基二苯甲酮(159 g, 0.8 mol)的DME(500 ml)溶液。滴毕，加热至60℃，搅拌反应4 h。TLC[展开剂：正己烷：乙酸乙酯(3:1)]显示反应完全。冷却至0~10℃，加入1.1 mol/L的硫酸(500 ml)淬灭反应，过滤除去不溶物。滤液用甲苯(5 L)萃取，有机相依次用1.0 mol/L的碳酸钠溶液(1 L)和纯化水(2 L)洗涤。控温45℃以下，浓缩有机相得

粗品4(Z:E=8:1)。将上述粗品加至甲基叔丁基醚(200 ml)与丙酮(200 ml)的混合溶剂中，加热至45℃溶清，然后冷却至0~5℃，搅拌析晶2 h。过滤，滤饼于45℃鼓风干燥至恒重，得类白色固体4(110.2 g, 41.1%)，纯度96.1%[HPLC归一化法：色谱柱Ultimate XB-C<sub>18</sub>柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm)；流动相A: 0.1%磷酸，B: 乙腈，梯度洗脱(0 min: B 10%，10 min: B 95%，12 min: B 100%)；流速1.0 ml/min；检测波长210 nm；柱温40℃]。(E)-异构体含量0.47%[HPLC条件：色谱柱Develosil C<sub>30</sub>柱(4 mm×100 mm, 5 μm)；流动相0.5%三乙胺溶液(用磷酸调至pH 3.0)：乙腈：THF(55:40:5)；检测波长240 nm；(E)-异构体与(Z)-异构体的保留时间分别为5.15 min和5.45 min，其分离度为1.90]。mp 81~84℃(文献<sup>[11]</sup>: 81~84℃)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.20(s, 1H), 7.23~7.27(m, 5H), 7.15~7.23(m, 5H), 6.60~6.62(d, J=6.9 Hz, 2H), 6.40~6.42(d, J=6.8 Hz, 2H), 3.32~3.35(t, J=7.1 Hz, 2H), 2.50~2.57(t, J=7.5 Hz, 2H); MS(m/z): 334.11、336.11[M]<sup>+</sup>。

### 托瑞米芬(5)

室温，将4(100 g, 0.3 mol)、丙酮(3 L)和N,N-二甲胺基溴乙烷氢溴酸盐(93 g, 0.4 mol)加至反应瓶中，滴加25 mol/L的氢氧化钠水溶液(100 ml)中和酸。然后加热至50℃搅拌反应4 h。TLC[展开剂：二氯甲烷：甲醇(20:1)]显示反应完全。

冷却至室温，将反应液倾至纯化水（200 ml）中，有白色固体析出，过滤。滤饼于45℃鼓风干燥至恒重。将所得固体加至甲苯（200 ml）中，缓慢滴加正庚烷（350 ml），搅拌析晶2 h，过滤，滤饼于45℃鼓风干燥至恒重，得白色固体5（86 g，70.6%），纯度99.2% [HPLC归一化法：色谱柱 Ultimate XB-C<sub>18</sub>柱（4.6 mm×250 mm, 5 μm）；流动相 A：水（含0.1% TFA），B：乙腈，梯度洗脱（0 min: B 10%，10 min: B 95%，12 min: B 100%）；流速 1.0 ml/min；检测波长 210 nm；柱温 40℃]。（E）-异构体的含量0.24%（HPLC条件与前文相同）。mp 107～110℃（文献<sup>[8]</sup>：108～110℃）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ: 7.31～7.40（m, 2H），7.25～7.31（dt, J=7.0、3.5 Hz, 3H），7.19～7.25（dd, J=9.2、4.5 Hz, 2H），7.12～7.19（dd, J=6.8、4.3 Hz, 3H），6.73～6.86（m, 2H），6.58～6.62（dd, J=7.1、4.5 Hz, 2H），3.88～3.91（t, J=5.3 Hz, 2H），3.37～3.42（t, J=7.8 Hz, 2H），2.86～2.93（t, J=7.1 Hz, 2H），2.62～2.70（t, J=6.3 Hz, 2H），2.26（s, 6H）。

### 枸橼酸托瑞米芬（1）

参照文献方法<sup>[7]</sup>，将5（80.0 g, 0.197 mol）加至丙酮（600 ml）中，加入枸橼酸（48.6 g, 0.25 mol），搅拌均匀后回流反应0.5～1 h。冷却至室温，过滤，滤饼用丙酮（80 ml）洗涤，于50℃鼓风干燥至恒重，得1（74.5 g, 63.2%），纯度99.45%，（E）-异构体含量0.16%，1含量99.38%（纯度、异构体及含量检测方法参照中国药典2015年版）。mp 160～162℃（中国药典2015年版：159～163℃）；<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ: 7.33～7.37（m, 2H），7.24～7.32（dt, J=6.6、3.8 Hz, 3H），7.19～7.24（dd, J=10.0、5.1 Hz, 2H），7.12～7.19（dd, J=7.8、4.3 Hz, 3H），6.76～6.78（m, 2H），6.55～6.58（dd, J=6.7、5.2 Hz, 2H），3.90～3.93（t, J=5.5 Hz, 2H），3.39～3.43（t, J=7.3 Hz, 2H），2.90～2.94（t, J=7.3 Hz, 2H），2.62～2.65（t, J=5.8 Hz, 2H），2.53（s, 4H），2.28（s, 6H）；MS (m/z) : 406.19

[M-C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>7</sub>]<sup>+</sup>。

### 参考文献：

- [1] 孔祥林. 托瑞米芬的药理及临床[J]. 国外医药: 合成药、生化药、制剂分册, 1992, 13(1): 33-34.
- [2] EDWARDS M R, PIETZSCH C, VAUSSELIN T, et al. High-throughput minigenome system for identifying small-molecule inhibitors of Ebola virus replication [J]. ACS Infect Dis, 2015, 1(8): 380-387.
- [3] JOHANSEN L M, BRANNAN J M, DELOS S E, et al. FDA-approved selective estrogen receptor modulators inhibit Ebola virus infection [J]. Sci Transl Med, 2013, 5(190): 190ra79.
- [4] JOHANSEN L M, DEWALD L E, SHOEMAKER C J, et al. A screen of approved drugs and molecular probes identifies therapeutics with anti-Ebola virus activity [J]. Sci Transl Med, 2015, 7(290): 290ra89.
- [5] JENNIFER K, WEI S, CARLES M R, et al. Identification of 53 compounds that block Ebola virus-like particle entry via a repurposing screen of approved drugs [J]. Emerg Microbes Infect, 2014, 3(12): e84.
- [6] REIJO J T, ARTO J K, KAUKO O A K, et al. Tri-phenyl alkene derivatives and their preparation and use: US, 005491173A [P]. 1996-02-13.
- [7] 吕刚, 黄道飞. 通过钩型转化法实现高立体选择性合成托瑞米芬: 中国, 102126969 [P]. 2011-07-20.
- [8] 徐晓光. 枸橼酸托瑞米芬的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2002, 33(9): 417-418.
- [9] 洪浩, 詹姆斯·盖吉, 李九远, 等. 托瑞米芬的合成方法: 中国, 104230723A [P]. 2014-12-24.
- [10] 张瑞仁, 刘红, 祝红兵, 等. 枸橼酸托瑞米芬的中间体合成工艺改进[J]. 黑龙江医药科学, 2012, 35(4): 29-30.
- [11] REIJO J T, ARTO J K, KAUKO O A K, et al. Novel tri-phenyl alkane and alkene derivatives and their preparation and use: US, 4696949 [P]. 1987-09-29.
- [12] LALIT K, AMIT S, NAND L, et al. Design and synthesis of 3-(azol-1-yl)phenylpropanes as microbicidal spermicides for prophylactic contraception [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2011, 21(1): 176-181.