

欧司哌米芬的两步法合成工艺研究

张 丹¹, 兰 静², 李 玲^{3*}, 罗振福³, 张春雪¹

1. 天津理工大学 化学化工学院, 天津 300384

2. 天津市药品审评中心, 天津 300191

3. 天津药物研究院 化学制药部, 天津 300193

摘 要:目的 研究欧司哌米芬的合成工艺。方法 以 4-羟基二苯甲酮为原料, 与 2-溴乙醇发生威廉姆斯反应, 再与 3-氯苯丙酮发生麦克莫里反应, 得到终产物欧司哌米芬。结果 本工艺路线所得产品产率为 70%, 质量分数 > 99.5%。结论 所得欧司哌米芬的合成工艺稳定, 操作简单, 适合工业化大生产。

关键词: 欧司哌米芬; 4-羟基二苯甲酮; 两步法合成

中图分类号: R914.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2012)04-0351-02

Two-step synthesis technology of ospemifene

ZHANG Dan¹, LAN Jing², LI Ling³, LUO Zhen-fu³, ZHANG Chun-xue¹

1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Tianjin University of Technology, Tianjin 300384, China

2. Tianjin Center for Drugs Evaluation, Tianjin 300191, China

3. Centre for Chemical Pharmaceutical Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To study the synthetic process of ospemifene. **Methods** Ospemifene was synthesized by the Williamson reaction with 4-hydroxybenzophenone as material base, reacted with 2-bromoethanol, and then by the McMurry reaction with 3-chloropropiophenone. **Results** The yield of ospemifene was 70%, and purity was above 99.5%. **Conclusion** The synthesis process of ospemifene is stable, simple, and suitable for industrial production.

Key words: ospemifene; 4-hydroxybenzophenone; two-step synthesis

欧司哌米芬(ospemifene)为 QuatRx 公司开发的一种新型的三苯乙烯类雌激素受体调节剂, 是托瑞米芬的重要代谢物, 用于治疗妇女绝经后综合征和骨质疏松^[1]。目前处于上市申请前阶段。欧司哌米芬的合成方法有以下 3 种: (1) 以二苯乙酮为原料, 在苄基三乙氯化铵(TEBAC)的碱溶液中与 2-(苯甲氧基)乙基溴化物缩合, 再经格氏反应、酸化、钯碳还原、环化、脂肪链羟基反应及钯碳还原得到^[1]。(2) 由 4-羟基二苯甲酮依次与碳酸乙烯酯、3-氯苯丙酮反应得到^[2]。(3) 以 4-羟基二苯甲酮为原料, 与 3-氯苯丙酮反应, 再与四氢化-2-(2-碘乙基)-2-氢-吡喃反应得到^[3]。本实验由 4-羟基二苯甲酮与 2-溴乙醇在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中发生威廉姆斯反应得到 2-(4-苯酰苯氧基)-1-乙醇^[4], 再与 3-氯苯丙酮在四氢呋喃(THF)中发生麦克莫里

反应得到终产物。文献中制备 2-(4-苯酰苯氧基)-1-乙醇时, 4-羟基二苯甲酮、K₂CO₃、2-溴乙醇的物质量为 2:1:2, 实际操作中反应不充分, 将比例调整为 2:3:6, 收率和纯度均较好, 并且操作简单, 条件温和, 适合工业化生产。

1 仪器与试剂

T—200 型电子天平(美国双杰兄弟有限公司); YRT—3 型熔点仪(天津大学精密仪器厂); Anasat 色谱工作站(天津奥特恩斯仪器有限公司); Bruker AV—400 超导核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司)。4-羟基二苯甲酮(北京偶合科技有限公司, 质量分数为 98%), 3-氯苯丙酮(上海嘉辰化工有限公司, 质量分数为 99%), 其他试剂均为市售分析纯。

2 方法与结果

2.1 2-(4-苯酰苯氧基)-1-乙醇的合成

收稿日期: 2012-03-29

作者简介: 张 丹(1987—), 女, 硕士研究生, 专业方向为药物化学。E-mail: 136208628@qq.com

*通讯作者 李 玲 Tel: (022)23006904 E-mail: lil@tjipr.com

4-羟基二苯甲酮(55.5 g, 0.28 mol)、 K_2CO_3 (60.0 g, 0.43 mol)和 DMF (750 mL) 分别加入到 2 000 mL 三颈瓶中, 通入 N_2 并升温至 100 $^{\circ}C$, 搅拌反应 1 h, 然后将 2-溴乙醇(42.0 mL, 0.56 mol)的 DMF (750 mL) 液加入反应液中, 继续反应 6 h。反应完毕, 滤过, 滤液减压浓缩至 500 mL, 冷却后加入 1 000 mL 蒸馏水, 搅拌析晶, 滤过, 得到白色固体。用甲苯(200 mL)和二氯甲烷(40 mL)重结晶, 干燥后得白色晶体 62.5 g, 产率 90%, mp 79~81.5 $^{\circ}C$ (文献[5]: 79~80 $^{\circ}C$), 质量分数 95.3% [HPLC 归一化法计算^[6], UltimateTM-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相乙腈-0.1 mol/L 乙酸铵(65:35), 检测波长 277 nm, 柱温 40 $^{\circ}C$, 体积流量 1.0 mL/min]。

2.2 欧司哌米芬的合成

Zn 粉(11.3 g, 0.17 mol)与 THF (135 mL) 加入到 500 mL 三颈瓶中, 冷却至 -10 $^{\circ}C$, 通入 N_2 , 搅拌下滴加 $TiCl_4$ (9.5 mL, 0.48 mol), 加毕反应 30 min, 然后移入 65 $^{\circ}C$ 的油浴里继续反应 2 h, 降温至 40 $^{\circ}C$, 加入 2-(4-苯酰苯氧基)-1-乙醇(7.4 g, 31 mmol)与 3-氯苯丙酮(4.9 g, 29 mmol)的 THF (56 mL) 溶液, 再将温度升至 65 $^{\circ}C$, 搅拌反应 3.5 h。

反应完毕的溶液加入 10% K_2CO_3 水溶液 173.5 mL 中搅拌, 析出大量固体。静置, 滤过, 滤液减压蒸干。加入醋酸乙酯 50 mL 溶解, 水洗, 有机层无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂得到黄色油状物。用甲醇-水(6:1)重结晶, 得白色固体 9.43 g, 再用甲醇-水(6:1)重结晶得白色固体 8.96 g, 产率 78%, mp 115~116 $^{\circ}C$, 质量分数>99.5%[HPLC 归一化法计算, UltimateTM-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 乙腈-0.1 mol/L 乙酸铵(65:35), 检测波长 277 nm, 柱温 40 $^{\circ}C$, 体积流量 1.0 mL/min]。¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.98 (t, 2H, =CH₂CH₂Cl), 3.45 (t, 2H, =CH₂CH₂Cl), 3.85 (t, 2H, -OCH₂CH₂OH), 3.95 (t, 2H, -OCH₂CH₂OH), 6.58 (d, 2H, 羟基苯邻位), 6.80 (d, 2H, 羟基苯间位), 7.10~7.43 (m, 10H, 苯环)。¹³C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 38.55 (C-9), 42.80 (C-10), 61.40 (C-1), 68.88 (C-2), 113.48 (C-4), 126.95 (C-5), 128.20 (C-17), 128.34 (C-13), 129.36 (C-16), 129.51 (C-12), 131.73 (C-14), 135.26 (C-8), 135.34 (C-7), 140.93 (C-15), 141.65 (C-11), 142.80 (C-6), 156.79 (C-3)。合成路线见图 1。

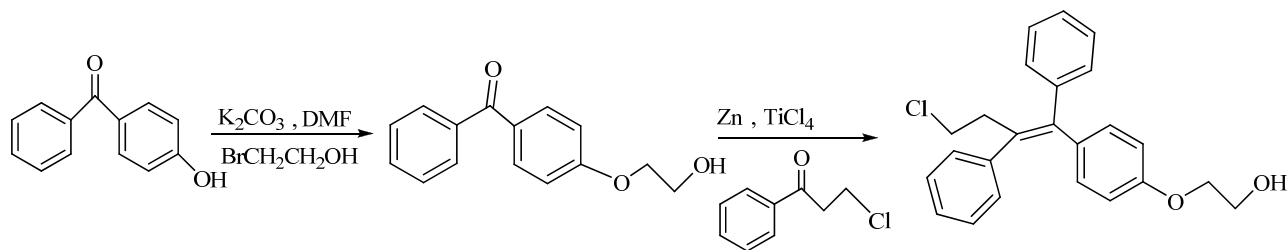


图 1 欧司哌米芬的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of ospemifene

3 讨论

本课题对欧司哌米芬的合成做了大量研究, 实验结果表明, 优化后的工艺操作简单, 条件温和。尤其对终产物的重结晶溶剂的配比选择进行考察, 最后确定为甲醇-水(6:1), 此时目标化合物的产率和纯度均较高。

参考文献

- [1] Sorbera L A, Castaner J, Bayes M. Ospemifene [J]. *Drug Fut*, 2004, 29(1): 38-44.
- [2] Lars E, Jonas N. Process for preparation of benzophenone derivatives useful intermediates in the synthesis of ospemifene [P]. WO: GB2011/000058, 2011-07-28.

- [3] Sodervall M, Eloranta M, Kalapudas A. Method for the preparation of therapeutically valuable triphenylbutene derivatives [P]. US: 7812198B2, 2010-10-12.
- [4] Loccufier J, Claes R, van Luppen J. Polymerizable photoinitiators and radiation curable compositions [P]. US: 2011/0195198A1, 2009-09-04.
- [5] Lukáč I, Zvara I, Kulíčková M, *et al.* Synthesis of acyl-acetoxy-2-phenoxyethanes and the corresponding hydroxy derivatives [J]. *Collect Czech Chem Commun*, 1980, 45(6): 1826-1830.
- [6] 周海峰, 施孝金, Agbessi A K. HPLC 法测定血浆中托瑞米芬浓度 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2003, 12(4): 231-232.