

## · 药物化学 ·

## 吲哚美辛中间体精制条件的探讨

俞丽君 陈美华 严福慧 (金华市第三制药厂, 金华 321001)

洪盈盈 (金华市药检所, 金华 321000)

**摘要** 用均匀设计法摸索了吲哚美辛中间体氯胍精制的最佳条件, 收率达83%。**关键词** 均匀设计 熔点 收率

氯胍为N-对氯苯基甲酰-N-对甲氧基苯胍的简称, 是合成吲哚美辛(消炎痛)的重要中间体, 它由对甲氧基苯胍磺酸钠与对氯苯甲酰氯经酰化水解而制得, 由于前者极不稳定, 制得的氯胍常有熔点偏低, 熔距超过2.5°C, 环合制得的消炎痛粗品不仅收率低、且熔点和含量均达不到要求, 即使再精制, 熔点仍难以合格。针对这一情况, 我们对氯胍精制条件, 采用均匀设计法进行试验选择。

**实验部分****1 原料**

氯胍为本厂生产, 批号930210, 熔点126.5—129°C(规定熔点应为132—136°C, 其余原料均为工业用。

**2 实验条件的优选**

采用均匀设计法进行优选。经过预实验, 确定对氯胍收率、熔点影响较大的因素及范围。因素: 5%盐酸用量、乙醇用量、反应时间、反应温度; 范围: 5%盐酸5—9 ml/每克氯胍、乙醇用量为5%盐酸用量的40—60%, 反应时间5—25 min, 反应温度60—85°C, 选用 $U_5(5^4)$ 均匀设计表(见表1), 设计出因素与水平表(见表2)、列出试验方案(见表3)。

**3 试验方法**

每次实验按氯胍为30 g计, 然后按表中比例计算盐酸用量及乙醇用量。

取盐酸加热至60°C, 然后加入氯胍, 继续加热至表中规定的温度, 搅拌反应为表中规定时间后,

表1  $U_5(5^4)$ 均匀设计表

列号	1	2	3	4
1	1	2	3	4
2	2	4	1	3
3	3	1	4	2
4	4	3	2	1
5	5	5	5	5

表2 因素水平表

因素	5%盐酸用量 (ml/g)	乙醇用量 (%)	反应时间 (分)	反应温度 (°C)
1	5	40	5	60—65
2	6	45	10	65—70
3	7	50	15	70—75
4	8	55	20	75—80
5	9	60	25	80—85

表3 试验方案

因素	5%盐酸用量 (ml/g)	乙醇用量 (%)	反应时间 (分)	反应温度 (°C)
1	5	45	15	75—80
2	6	55	5	70—75
3	7	40	20	65—70
4	8	50	10	60—65
5	9	60	25	80—85

趁热过滤, 滤液加入乙醇, 搅拌下滴加15% NaOH至pH 10以上, 65—70°C水解15 min, 冷却过滤、水洗至中性、甩干。(下转第25页)

(上接第23页)

#### 4 实验结果

实验结果主要以熔点和收率这二项指标来评价(见表四)

#### 讨 论

从实验结果可以看到以试验3较为理想,收率达到83.3%、熔点132—132.8°C。可以认为较佳条件就是5%盐酸用量为7 ml/每克氯胍,乙醇用量为5%盐酸用量的40%,反应时间20 min,反应温度

为65—70°C,经重复试验证明,结果满意。

表四 实验结果

试验号	熔点 (°C)	收率 (%)
1	132—133.6	76.67
2	132—134	65.00
3	132—132.8	83.30
4	130—132	85.82
5	128—130	70.00

收稿日期: 1994-03-23