

· 药物化学 ·

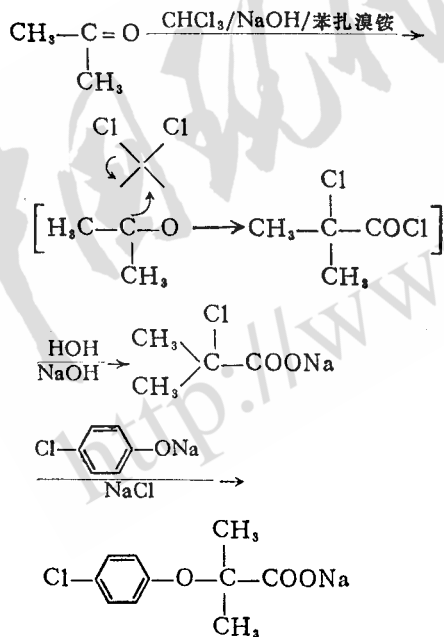
相转移催化合成对氯苯氧异丁酸条件的探讨

许军* 彭红 罗义生 (江西中医学院药理学系, 南昌 330006)

摘要 以苯扎溴铵为相转移催化剂, 合成降血脂药安妥明类中间体对氯苯氧异丁酸。通过正交设计 选出了最佳实验条件。收率大于30%, 产品熔点117~120℃, 红外图谱与文献一致。

关键词 正交设计 对氯苯氧异丁酸 相转移催化合成

对氯苯氧异丁酸是合成降血脂药物安妥明及类似物的主要中间体。该化合物可用 Link 氏方法合成, 亦可以 TEBA 为相转移催化剂合成^[1]。本文报道以苯扎溴铵为相转移催化剂合成对氯苯氧异丁酸并采用正交设计法对反应条件进行筛选。该反应机理^[2]可能是:



正交设计采用四因素三水平 $[L_9(3)^4]$ 实验方案^[3]。经过直观分析和方差分析筛选出最佳条件。在该条件下, 反应速度快、条件温和、反应温度不

会急剧变化且操作简单、重现性好、产率稳定。

1 实验部分

1.1 试剂 对氯苯酚(CP)上海试剂三厂 910108; 苯扎溴铵、上海第十七制药厂 880108; 其它试剂均为化学纯。

1.2 实验操作 在250毫升三口瓶中加入对氯苯酚、丙酮、苯扎溴铵和氢氧化钠溶液、充分搅拌, 加热至42℃, 搅拌、滴加氯仿, 温度控制在 $58^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ 回流, 回收丙酮。用盐酸中和 pH 至 2。静置, 抽滤, 沉淀依次用石油醚, 甲苯, 蒸馏水洗, 抽干。重结晶, 干燥称重, 测熔点为117~120℃。红外图谱与文献一致。

2 正交设计部分

对各因素在不同水平时的收率之和作直观分析, 可以看出: 1) 各因素对产品收率影响顺序为, $C > A > B$ 。2) 最佳条件为 $A_3B_2C_2$, 按最佳条件进行多次实验, 结果重现性好, 收率大于30%。

结果分析: $1) F_{1-0.05}(2, 2) < F_0 < F_{1-0.01}(2, 2)$,

表1 因素与水平表

水 平	A 丙 酮 (ml)	B 氯 仿 (ml)	C 氢氧化钠 (ml)
1	60	9.5	50% 50
2	65	10.5	60% 43
3	70	11.5	70% 36

[用对氯苯酚12.8 g 苯扎溴铵1.92 g]

许军, 男, 36岁, 1982年7月毕业于江西中医学院药理学系, 讲师,

表 I $L_9(3)^4$ 正交设计表及实验数据

编 号	A	B	C	产量 (g)	收率 (%)
1	1	1	1	2.2	10.2
2	1	2	2	6.4	29.7
3	1	3	3	5.6	26.0
4	2	1	2	5.9	27.4
5	2	2	3	5.8	26.9
6	2	3	1	2.8	13.0
7	3	1	3	6.8	31.6
8	3	2	1	4.2	19.5
9	3	3	2	6.1	29.7

对应因素同一	I: 65.6	69.2	42.7	66.8
水平收率之和	II: 67.3	76.1	86.8	74.3
	III: 80.8	68.7	84.5	72.9

表 II 方差分析表

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 比	显著性
A	$S_A = S_1 = 45.2$	2	22.6	4.3	
B	$S_B = S_2 = 11.4$	2	5.7	1.1	
C	$S_C = S_3 = 410.9$	2	205.4	38.8	*
误差 e	$S_E = S_4 = 10.6$	2	5.3		

$$F_{1-0.01}(2, 2) = 99 \quad F_{1-0.05}(2, 2) = 19$$

$$F_{1-0.1}(2, 2) = 9$$

因素C对试验结果有显著影响。2) $F_A < F_{1-0.01}(2, 2)$
 $F_B < F_{1-0.1}(2, 2)$ 。A、B两因素对试验结果无显著影响。

3 讨论: 以苯扎溴铵为相转移催化剂合成对氯苯氧异丁酸。通过正交设计选出最佳条件是: 对氯苯酚12.8克(0.10 mol), 内酮70毫升(0.95 mol)、氯仿10.5毫升(0.13 mol), 60%氢氧化钠43毫升(0.65 mol)苯扎溴铵1.92克(0.005 mol)产品熔点为117~120°C, 红外图谱与文献一致, 收率稳定。

参 考 文 献

- 1 贾湘曼, 张婧群, 张二巧. 对氯苯氧异丁酸的相转移催化合成. 中国医药工业杂志, 1989, 20(2): 73
- 2 朱淬砺. 相转移催化剂及其在有机合成方面的应用. 医药工业杂志, 1978, (6): 31~32.
- 3 黄志宏 方积乾主编. 数理统计方法. 北京. 人民卫生出版社, 1987, 215

收稿日期: 1993-06-20