

# 水溶液中におけるアミノアルコールの求核的触媒による インドメタシンの分解

富田久夫, 栗田典子, 鶴田泰人, 小橋一彌, 吉柳節夫

*Pharm. Acta Helv.* 64 (11), 312-315, (1989).

## Nucleophilic Aminoalcohol-catalyzed Degradation of Indomethacin in Aqueous Solution

Hisao TOMIDA, Noriko KUWADA, Yasuto TSURUTA,  
Kazuya KOHASHI and Setsuo KIRYU

**ABSTRACT** The catalytic effect of ethanolamine and related aminoalcohols on the rate of degradation of indomethacin in alkaline solutions has been shown to be due to a nucleophilic reaction mechanism involving formation of an intermediate ester consisting of *p*-chlorobenzoic acid and aminoalcohol through the reaction of aminoalcohol hydroxyl group with carbonyl carbon of indomethacin amide group. This ester subsequently undergoes a rapid intramolecular aminolysis to yield a stable *p*-chlorobenzamide derivative and/or is hydrolyzed to *p*-chlorobenzoic acid, depending on the chemical structure of aminoalcohols. No catalytic effect was observed with the amines not containing a hydroxyl group.

抄録 緩衝液成分として、トロメタミン(Tris)などの分子内に水酸基を有する種々アミン類が使用されることが多い。先に著者らは、トロメタミン水溶液中でインドメタシンの加水分解が促進される現象を見出した。今回、インドメタシン分解に対する種々アミンの触媒活性を比較し、その反応機構を解明することを目的とした。本反応の特徴は、1) 水酸基を有するアミンに特異的であること、2) アミノ基の塩基性の高いものほど触媒活性が大であること、3) 一般の加水分解産物に加えて、N-置換 *p*-クロロベンズアミドが生成すること、である。これらの結果から、非常に不安定なエステルを中間体とするアミノアルコールの求核反応機構が推察された。