

苯佐卡因的改进合成 ——推荐一个环保的多步合成实验

刘 金* 韦 琨 蔡 乐 曹秋娥 刘世熙

(云南大学化学科学与工程学院, 昆明 650091)

摘要: 使用三氯异氰尿酸和2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物(TEMPO)共氧化体系替代经典的铬酸氧化体系完成苯佐卡因的合成, 避免了铬酸氧化体系毒性大、污染大、后处理困难等不利于环保的因素。共氧化体系安全、环保, 具有反应产率高、反应时间短、反应条件温和、实验现象明显和易操作等特点。

关键词: 绿色化学; 苯佐卡因; 氧化; 三氯异氰尿酸; TEMPO

中图分类号: O6-31; G64

Improved Synthesis of Benzocaine: A Proposal for an Environmentally Friendly Oxidation Method as the Key Step

LIU Jin* WEI Kun CAI Le CAO Qiu-E LIU Shi-Xi

(School of Chemical Science and Technology, Yunnan University, Kunming 650091, P. R. China)

Abstract: An improved synthesis of benzocaine is described. The synthetic route developed involves trichloroisocyanuric acid and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO) co-oxidation system as the key step. The method could avoid high toxicity, pollution, post-processing difficulties and other unfavorable environmental factors. The reactions were carried out under room temperature for short time with high yield and safe, easy, and environment-friendly operation.

Key Words: Green chemistry; Benzocaine; Oxidation; Trichloroisocyanuric acid; TEMPO

通过多步反应合成一个药物分子是药物化学实验、有机中级实验中最能体现有机合成概念的一类实验项目, 同时也是一类能让本科生充分得到综合实验技能锻炼的实验项目。随着化学学科的发展, 合成化学的绿色化是一个非常重要的发展方向。只要可行, 合成方法就应被设计成能使用和产生对人类健康和环境无毒或者毒性很低的物质, 这是绿色化学在合成设计中遵循的基本原则之一^[1]。

在有机合成实验中, 使用目前已比较成熟、安全的绿色合成方法去替代毒性大、对环境不友好的经典方法是目前本科有机化学实验或药物化学实验应关注的问题。通过新方法和经典方法的对比, 不仅让学生了解到更多更新的合成方法, 而且能加深学生的环保意识。对学生今后从事化学、药学工作有一定的启发作用。

苯佐卡因(Benzocaine)是中国国家药典收录的局部麻醉药^[2], 外用为撒布剂, 用于手术后创伤止痛、溃疡痛、一般性痒等。由于其合成路线涉及氧化、还原、活性基团保护等有机合成中最基本的概

*通讯作者, Email: liujin@yun.edu.cn

基金资助: 云南省质量工程教改项目(X311308)

念和方法,是各大学药物化学、有机合成综合实验常开设的一个经典实验。目前大多数药物化学教材都是使用重铬酸盐-浓硫酸这一氧化体系来实现对硝基甲苯的氧化^[3-5]。重铬酸盐毒性比较大,其相对分子质量也大,用量一般为底物物质的量的1.3倍以上;再加上氧化铬类化合物所具有的易粘附、不易除去等特点,使实验产生大量的有害废水,给整个实验的后处理带来很大的麻烦。

由于现在大学化学实验对绿色化的追求已是大势所趋,所以很多高校的实验课都不开设污染较大的氧化反应这一实验,而是直接使用对硝基苯甲酸作为起始原料,省略了氧化步骤。我们课题组认为氧化反应是有机合成及药物合成中最重要的反应类型之一,不应该在整个实验体系中省去。本课题组结合自身科研实践,选用了以2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧化物(TEMPO)为催化剂并加氧化剂的方法^[6]将对硝基苄醇氧化为对硝基苯甲酸。实验中所选用的氧化剂为三氯异氰尿酸(TCCA),具有很强的杀菌及漂白作用,已经广泛用于游泳池消毒和饮用水消毒等方面,具有安全、无毒且价格便宜的特点。催化剂(TEMPO)用量少,必要时可回收使用。共氧化体系为无机盐、水-丙酮溶剂组成,在室温条件下反应,是一个安全、低毒的反应体系。使用本文推荐的三氯异氰尿酸加TEMPO共氧化体系来替代经典的铬酸氧化体系来完成苯佐卡因的合成,既能环保地完成氧化实验,又能加深学生的环保概念,符合有机化学实验绿色化的原则。

1 实验部分

1.1 合成路线

苯佐卡因的合成路线如图1所示。

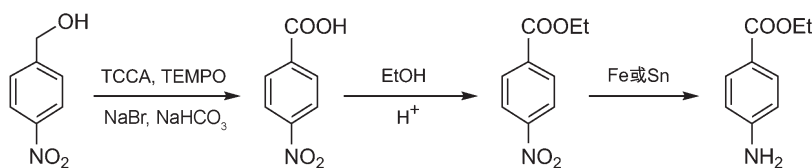


图1 苯佐卡因的合成路线

1.2 实验目的

- (1) 通过苯佐卡因的合成,了解药物合成的基本方法和过程。
- (2) 掌握氧化、酯化和还原反应的原理及基本操作。
- (3) 通过现有氧化方法与经典氧化方法的比较,培养环境保护意识。

1.3 仪器与试剂

1.3.1 仪器

磁力搅拌电热套,平板磁力搅拌器,100 mL单口烧瓶,100 mL三颈瓶,球形冷凝管,250 mL烧杯,滴液漏斗,布氏漏斗,抽滤瓶,分液漏斗,红外干燥箱,真空干燥器,展开槽,层析板,毛细管,紫外灯。

Bruker AM-300MHz核磁共振仪,Bio-Rad FTS-135红外光谱仪。

1.3.2 试剂

对硝基苄醇,TEMPO,TCCA,NaBr,丙酮,无水乙醇,浓硫酸,铁粉,碳酸氢钠,二氯甲烷,无水碳酸钠,广泛pH试纸。

1.4 实验步骤

1.4.1 对硝基苯甲酸的制备(氧化)

在装有磁力搅拌器和冰水浴的100 mL三颈瓶中,加入4 g (26 mmol)对硝基苄醇,35 mL丙酮,

开动搅拌,待苣醇溶解后,加入15 mL 15%碳酸氢钠溶液,然后依次加入0.4 g (4 mmol)溴化钠,0.2 g TEMPO (1.3 mmol)和12 g TCCA (52 mmol),此时溶液由混浊开始变为黄色透明溶液,混合液在冰水浴下反应10 min后,除去冰水浴,室温反应60–90 min,由薄层色谱(TLC)检测反应完全。冷却后,蒸馏除去丙酮,剩余固体溶于15 mL 10%氢氧化钠溶液中,抽滤,滤液加入0.1 g活性碳脱色,趁热抽滤。冷却,往滤液中慢慢滴加15%硫酸,有白色沉淀产生,边加边搅拌,将溶液调至碱性,抽滤,洗涤,红外箱干燥得对硝基苯甲酸(熔点: 237–240 °C),称重并计算收率。

1.4.2 对硝基苯甲酸乙酯的制备(酯化)

在装有磁力搅拌器的100 mL干燥的圆底烧瓶中,加入3 g (18 mmol)制得的对硝基苯甲酸,20 mL无水乙醇和2.5 mL浓硫酸(无水乙醇和浓硫酸的用量可根据制得的对硝基苯甲酸的量按比例调整)。装上附有无水氯化钙干燥管的球型冷凝管,开动搅拌,加热回流90–120 min,由薄层色谱(TLC)检测反应完全。待溶液冷却后,将反应液倾入到盛有100 mL水的250 mL烧杯中,慢慢加入碳酸钠固体粉末,边加边搅拌,将溶液调至pH = 8,抽滤,用少量水洗涤,真空干燥得对硝基苯甲酸乙酯(熔点: 55–59 °C),称重并计算收率。

1.4.3 对氨基苯甲酸乙酯的制备(还原)

A法:在装有磁力搅拌器及球型冷凝管的100 mL三颈烧瓶中,加入15 mL水、0.8 g (15 mmol)氯化铵,开动搅拌加热至微沸,稍冷,加入还原铁粉2.8 g (50 mmol),再加热至微沸活化20 min;稍冷,加入对硝基苯甲酸乙酯2 g (10 mmol,氯化铵和铁粉的用量可根据制得的对硝基苯甲酸乙酯的量按比例调整),加热回流90–120 min,由TLC检测。反应完全后,冷却至室温,加入少量5%碳酸钠溶液,调节pH至弱碱性,用二氯甲烷萃取2次,合并有机层;用30 mL 5%盐酸萃取有机层3次,合并酸液,往酸液中慢慢滴加40%氢氧化钠溶液,有白色沉淀产生,边加边搅拌,将溶液调至pH = 8,抽滤,用少量水洗涤,真空干燥得苯佐卡因(熔点: 89–92 °C),称重并计算收率。

B法:在装有磁力搅拌器及球型冷凝器的100 mL圆底烧瓶中,加入对硝基苯甲酸乙酯2 g,锡粉5 g,开动搅拌,从冷凝管上口慢慢加入10 mL浓盐酸,反应立即开始。反应液中锡粉逐渐减少,反应至溶液呈透明状。冷却,将溶液倾至250 mL烧杯中,除去剩余的锡块,往溶液中慢慢滴加浓氨水,边加边搅拌,调至碱性。抽滤除去沉淀。往滤液中慢慢滴加冰醋酸,有白色沉淀产生,边加边搅拌,将溶液调到中性,抽滤,洗涤,真空干燥得苯佐卡因(熔点: 89–92 °C),称重并计算收率。

1.4.4 重结晶

将苯佐卡因粗品加入到100 mL圆底烧瓶中,装上球型冷凝管,置于装有水浴的磁力搅拌器上,加入3–5倍50%乙醇(需要计量),在水浴上加热,并从冷凝管上口补充适量50%乙醇(需要计量),使粗品刚好溶解,再补入少量的50%乙醇,稍冷,加活性碳脱色(一般为粗品质量的1%–3%),再加热回流10 min,趁热抽滤。将滤液趁热转移至烧杯中,自然冷却至室温,再用冰浴冷却至结晶完全析出后,抽滤,用少量50%冷乙醇洗涤1–2次,真空干燥,测熔点,计算收率。

2 结果与讨论

2.1 氧化剂TCCA用量对反应时间及收率的影响

固定对硝基苣醇4 g(26 mmol),TEMPO 0.2 g(1.3 mmol),共氧化剂NaBr 0.4 g,以TLC监测反应进程,产物经过后处理,真空干燥后计算收率,考查氧化剂TCCA用量对反应时间及收率的影响,结果见表1。

从表1可以看出,如果使用等物质的量的氧化剂来氧化对硝基苣醇,需要较长的反应时间,得到的对硝基苯甲酸的产率较低。使用1.5倍物质的量以上的氧化剂,能得到较满意的结果,考虑到实验课时的限制,以及TCCA的用量不宜过大,以2倍物质的量比较合适。

表1 氧化剂TCCA对时间及收率的影响

编号	TCCA用量/g	反应时间/h	收率
1	6	4	68%
2	9	2	90%
3	12	1	96%
4	15	1	97%

2.2 催化剂TEMPO用量对反应时间及收率的影响

固定对硝基苄醇 4 g(26 mmol), TCCA 12 g(52 mmol), NaBr 0.4 g, 以 TLC 监测反应进程, 产物经过后处理, 真空干燥后计算收率。考查催化剂TEMPO用量对反应时间及收率的影响, 结果见表2。

表2 催化剂TEMPO用量对反应时间及收率的影响

编号	TEMPO用量/g	反应时间/h	收率
1	0.04	7	72%
2	0.08	3	88%
3	0.2	1	96%

TEMPO属于低毒性化合物, 在本实验中的用量为催化量级, 用量不宜过大, 较小量的TEMPO需要较长反应时间, 收率也相对较低, 提高用量后能加速反应时间, 提高收率。从表2中可以看出, TEMPO用量为0.2 g(即物质的量比为0.05)比较适合于学生实验。

2.3 产品分析

经上述方法得到的苯佐卡因为白色结晶性粉末, 无臭; 熔点: 89–91 °C; IR (KBr), $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3344, 3424, 3223, 2982, 2897, 1684, 1443, 1281, 1172, 846, 773, 700。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 4.31 (m, 2H, CH_2 —Me), 4.10 (br s, 2H, NH_2), 1.35 (t, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (125 Hz, CDCl_3): δ = 166.7, 150.8, 131.4, 119.9, 113.7, 60.2, 14.3; 经核磁共振图谱证实为对氨基苯甲酸乙酯(苯佐卡因)。

3 结 论

使用三氯异氰尿酸加TEMPO-NaBr共氧化体系氧化对硝基苄醇为对硝基苯甲酸, 此共氧化体系安全、环保, 具有反应产率高(90%以上)、反应时间短(1 h)、温度低(室温)、实验现象明显、易操作等特点。本实验共计划安排12学时, 分3次完成, 推荐作为大学本科药物化学、综合有机化学、中级有机化学实验项目。

参 考 文 献

- [1] 阿纳斯塔斯, P. T.; 沃纳, J. C. 绿色化学理论与应用. 李朝军, 王 东, 译. 北京: 科学出版社, 2002.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部). 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
- [3] 孙铁民. 药物化学实验. 北京: 中国医药科技出版社, 2008.
- [4] 王世范. 药物合成实验. 北京: 中国医药科技出版社, 2007.
- [5] 冯 波, 张秀荣. 药学综合性实验. 长春: 吉林人民出版社, 2008.
- [6] Luca, L. D.; Giacomelli, G.; Masala, S.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4999.