

· 实验研究 ·

正交试验优化硝基卡因的直接酯化工艺研究

潘激扬, 王忠雷, 张园园, 梁英喜, 崔 帅, 李 斌, 沈 蒙, 张小华*
北京中医药大学 中药学院, 北京 100102

摘要: 目的 采用正交试验法优化硝基卡因的直接酯化工艺。方法 以对硝基苯甲酸和 *N,N*-二乙氨基乙醇为原料, 通过直接酯化法合成硝基卡因, 选择反应的催化剂、溶剂、投料比、时间为考察因素, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验确定硝基卡因的直接酯化法最佳工艺。结果 最佳工艺条件是催化剂为甲酸, 溶剂为二甲苯, 投料比为 1 : 1.10, 反应时间为 6 h。最佳工艺条件下的合成收率为 98.17%, 硝基卡因的质量分数为 99.40%。结论 该合成硝基卡因的方法具有收率高、工艺简单、稳定可行的特点。

关键词: 硝基卡因; 对硝基苯甲酸; *N,N*-二乙氨基乙醇; 直接酯化法; 正交试验

中图分类号: R914.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2014)02 - 0113 - 03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.02.001

Direct esterification process of diethylaminoethyl *p*-nitrobenzoate by orthogonal test

PAN Ji-yang, WANG Zhong-lei, ZHANG Yuan-yuan, LIANG Ying-xi, CUI Shuai, LI Bin, SHEN Meng, ZHANG Xiao-hua

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract: Objective To optimize the direct esterification process of diethylaminoethyl *p*-nitrobenzoate by orthogonal test. **Methods** *p*-nitrobenzoic acid and *N,N*-diethyl amino ethanol were used as starting materials to synthesize the target compound by direct esterification process. Taking catalyst, solvent, the molar ratio of starting materials and reaction time as investigation factors, the best direct esterification process of diethylaminoethyl *p*-nitrobenzoate was determined by $L_9(3^4)$ orthogonal test. **Results** The optimal direct esterification process conditions were as follows: catalyst of formic acid, solvent of xylene, the molar ratio of 1 : 1.10, and reaction time of 6 h. The yield of the optimal direct esterification process was 98.17%, and the purity of diethylaminoethyl *p*-nitrobenzoate was 99.40%. **Conclusion** The optimal direct esterification process for *p*-nitrobenzoate has the characteristics of high yield, simple process, stable and feasible.

Key words: diethylaminoethyl *p*-nitrobenzoate; *p*-nitrobenzoic acid; *N,N*-diethyl amino ethanol; direct esterification process; orthogonal test

盐酸普鲁卡因毒性低、作用强, 为临床广泛应用的基本药物, 主要用于浸润、脊椎和传导麻醉, 还具有抗衰老、抗肿瘤等活性^[1-3]。硝基卡因为盐酸普鲁卡因的关键中间体, CAS 号为 13456-39-8, 化学名为对硝基苯甲酸-*N,N*-二乙氨基乙酯。目前生产硝基卡因的方法主要有酯交换法和直接酯化法两种。然而, 一方面, 酯交换反应时间较短, 但是合成路线步骤较多, 产物难以处理^[4]; 另一方面, 直

接酯化法工艺简单, 但反应时间长, 产率低^[5]。吴冬梅等^[6]于 1997 年以对硝基苯甲酸为原料, 采用二甲苯为溶剂, 用二乙氨基乙醇在甲酸催化条件下反应, 得到硝基卡因, 该方法生成的硝基卡因与对硝基苯甲酸易于分离, 未反应的对硝基苯甲酸和二甲苯均可回收, 原料浪费小, 但产率偏低。

本实验采用正交试验方法对直接酯化法合成硝基卡因的工艺条件进行优化研究, 在实验过程中对

收稿日期: 2013-12-09

基金项目: 北京中医药大学校级课题 (2013-JYBZZ-JS-033)

作者简介: 潘激扬, 高级实验师, 从事化学研究。E-mail: 13683344113@163.com

*通信作者 张小华, 教授, 从事结构修饰和药物合成研究。Tel: (010)84738668 E-mail: xhua_zhang@163.com

投料比、溶剂、反应时间、催化剂 4 个因素进行了优化, 最终确定了制备工艺。该方法工艺简单、操作方便, 合成工艺收率为 98.17%, 产物质量分数为 99.40%, 合成路线见图 1。

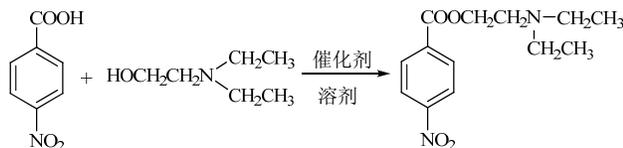


图 1 硝基卡因的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of diethylaminoethyl *p*-nitrobenzoate

1 仪器与试剂

SHB—III 型循环水式多用真空泵 (郑州长城科工贸有限公司); DW—2 型多功能电动搅拌器 (巩义市宁华仪器有限责任公司); DJ—2000J 型电子天平、亚太电子天平。

对硝基苯甲酸、*N,N*-二乙氨基乙醇、二甲苯、盐酸、硫酸氢钠、甲酸、钛酸四丁酯、环戊酮、正辛烷等均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 操作方法

在装有分水器和回流冷凝管的 500 mL 干燥单口圆底烧瓶中, 投入适量对硝基苯甲酸、200 mL 相关溶剂, 摇匀。再加入 0.179 mol *N,N*-二乙氨基乙醇、与对硝基苯甲酸物质的量比为 3.4% 的催化剂 (根据预实验得到)。电热套加热至回流, 维持反应瓶内溶液沸腾、回流若干小时。停止加热, 稍凉, 量出分水量。

2.2 收率的计算

将反应液转入磨口锥形瓶中, 放置过夜, 析出固体。将锥形瓶中的上层清液转移至减压蒸馏装置中, 电热套加热, 减压蒸馏, 回收溶剂。残液与锥形瓶中的固体合并, 加入 3% HCl 溶液 210 mL, 搅拌溶解, 使未反应的对硝基苯甲酸析出, 抽滤。滤渣用 3% HCl 溶液 (20 mL × 3) 洗涤, 洗液与滤液合并, 移至磨口锥形瓶中, 用 20% NaOH 溶液调 pH 4.0~4.2, 得硝基卡因溶液^[7]。实验所得硝基卡因溶液以分水量计算。

硝基卡因的收率 = 实际分水量 / 理论分水量

2.3 因素水平的确定

根据周禾等^[8]实验条件, 拟选取催化剂 (A)、溶剂 (B)、投料比 (*N,N*-二乙氨基乙醇/对硝基苯甲酸, C) 和时间 (D) 4 个主要因素, 每个因素各选

取 3 个水平, 进行 $L_9(3^4)$ 正交试验, 以收率作为评价指标, 确定最佳制备条件。根据预实验, A 选取钛酸四丁酯、甲酸、硫酸氢钠, B 选取正辛烷、二甲苯、环戊酮, C 选取 1 : 1.04、1 : 1.10、1 : 1.07, D 选取 4、8、6 h, 因素水平见表 1, 正交试验结果见表 2。

表 1 因素与水平

Table 1 Factors and levels

水平	因素			
	A	B	C	D/h
1	钛酸四丁酯	正辛烷	1 : 1.04	4
2	甲酸	二甲苯	1 : 1.10	8
3	硫酸氢钠	环戊酮	1 : 1.07	6

表 2 正交试验结果

Table 2 Results of orthogonal test

序号	A	B	C	D	收率/%
1	1	1	1	1	31.00
2	1	2	2	2	83.60
3	1	3	3	3	9.29
4	2	1	2	3	68.11
5	2	2	3	1	71.20
6	2	3	1	2	6.20
7	3	1	3	2	46.44
8	3	2	1	3	61.90
9	3	3	2	1	27.90
k_1	41.297	48.517	33.033	43.367	
k_2	48.503	72.233	59.870	45.413	
k_3	45.413	14.463	42.310	46.433	
R	7.206	57.770	26.837	3.066	

由极差 R 的大小可知 $R_B > R_C > R_A > R_D$, 表明各因素对产物收率的影响程度依次为 $B > C > A > D$, 即溶剂 > 投料比 > 催化剂 > 时间, 且溶剂、投料比对制备工艺的影响较大, 催化剂、时间对其影响不大, 硝基卡因的最佳制备条件为 $A_2B_2C_2D_3$, 即催化剂为甲酸, 溶剂为二甲苯, 投料比为 1 : 1.10, 时间为 6 h。

2.4 验证试验

取对硝基苯甲酸 60.0 g 分 3 份, 根据筛选得到的 $A_2B_2C_2D_3$ 工艺进行验证实验, 得到目标产物收率分别为 98.30%、96.70%、99.50%, 平均值为 98.17%, RSD 值为 1.17%, 表明该制备工艺产率较

高,且稳定可靠,重复性好。

2.5 产品的质量分数测定

测定硝基卡因有两种方法,一种是重氮化法,一种是对硝基苯甲酸滴定法^[9]。本实验最优工艺所得产品采用重氮化法测其质量分数分别为 99.40%、99.30%、99.50%,平均质量分数为 99.40%。

3 讨论

正交试验表明溶剂对收率的影响相对最大,且使用二甲苯作为溶剂时,收率远高于正辛烷和环戊酮。就投料比而言,反应物的物质的量比对收率的影响也较大,且总体趋势为投料比越大,收率越高,当投料比为 1:1.10 时,收率最高,因此在下一步实验中可以增大反应投料比,设定多个投料比梯度,比较不同投料比相对应的收率,确定最佳投料比。就催化剂而言,钛酸四丁酯作为一种非酸催化剂,可避免使用酸性催化剂引起的腐蚀和污染,但由正交试验可看出,其并未使收率有较大提高;而甲酸作为催化剂催化效果较好,且相对钛酸四丁酯价格低廉,适宜学生实验使用。就反应时间来说,实验表明,反应时间对收率的影响相对较小,总体上看,反应时间从 4 h 延长至 6 h,收率随之增大;当反应时间进一步从 6 h 延长至 8 h,收率反而降低。这可能是由于反应时间延长,导致副反应增加所致。

根据筛选得到的制备工艺进行验证实验,可知最佳工艺条件是催化剂为甲酸,溶剂为二甲苯,投

料比为 1:1.10,反应时间为 6 h,收率高达 98.17%,产物质量分数为 99.40%,且该合成硝基卡因的方法具有收率高、工艺简单、稳定可行的特点。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 二部. 2010: 793-794.
- [2] Perls T. The reappearance of procaine hydrochloride (Gerovital H3) for antiaging [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(6): 1024-1025.
- [3] Sun R, Chang L P, Wang K C, *et al.* Procaine inhibiting human bladder cancer cell proliferation by inducing apoptosis and demethylating APAF1 CpG island hypermethylated [J]. *Chem Res Chin Univ*, 2012, 28(6): 1017-1021.
- [4] 唐海平. 盐酸普鲁卡因合成工艺的改进研究 [J]. *山东化工*, 2012, 41(2): 27-28.
- [5] 邢志华. 硫酸氢钠催化合成硝基卡因 [J]. *黑龙江医药*, 2008, 21(1): 33-34.
- [6] 吴冬梅, 霍彩霞, 高乌恩, 等. 直接酯化法合成盐酸普鲁卡因 [J]. *内蒙古医学院学报*, 1997, 19(4): 53-54.
- [7] 张庆刚, 武文华, 张 昊. 正交实验法在对硝基苯甲酸乙酯药物合成中的应用 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(10): 1241-1243.
- [8] 周 禾, 李方实. 钛酸四丁酯催化合成硝基卡因的研究 [J]. *江苏化工*, 2004, 32(4): 24-25.
- [9] 周 禾. 医药中间体硝基卡因的合成与分析 [D]. 南京: 南京工业大学, 2004.