

药物化学综合实验二：苯佐卡因的合成

1 实验目的和原理

1.1 实验目的

1. 通过苯佐卡因的合成，了解药物合成的基本过程。
2. 掌握氧化、酯化和还原反应的原理及基本操作。
3. 熟悉柱层析分离纯化技术的基本操作。
4. 熟悉合成药物的结构确证方法。

1.2 实验原理

苯佐卡因（Benzocaine）是对氨基苯甲酸乙酯的通用名称，为局部麻醉药，外用为撒布剂，用于手术后创伤止痛、溃疡痛、一般性痒等。苯佐卡因化学名为 4-氨基苯甲酸乙酯，化学结构式为：

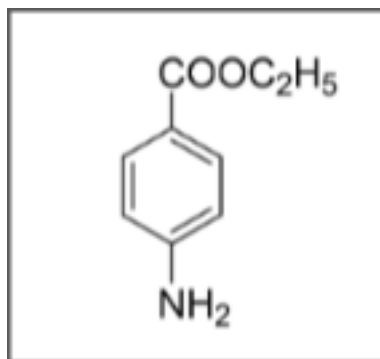


Figure 1: 苯佐卡因的结构式

实验原理的反应过程如下：

1. 主反应:

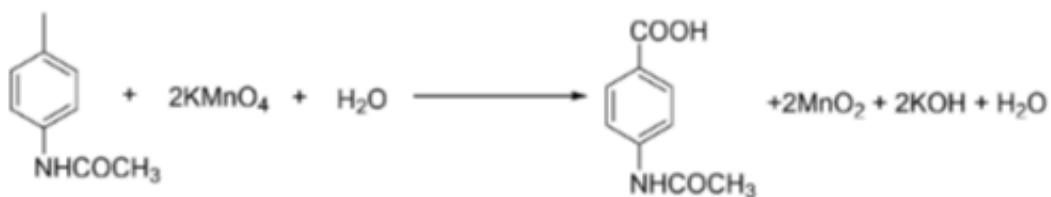
(1) 第一步: 还原



(2) 第二步: 乙酰化



(3) 第三步: 氧化



(4) 第四步: 酯化、水解

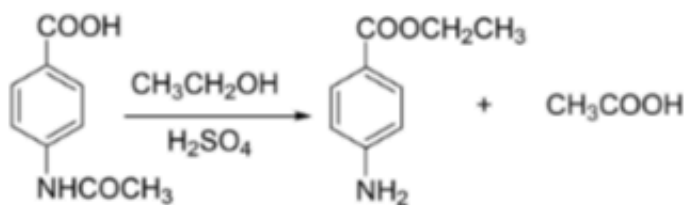


Figure 2: 实验原理的反应过程

2 原始实验数据记录及现象记录

2.1 实验准备

打开磁力加热搅拌器, 将盛有硅油的油浴皿放置在上面。利用三爪夹将蛇形冷凝器固定在磁力搅拌器的架子上, 将冷凝器通过橡胶管连接进水口和出水口, 打开冷凝水。称取铁粉 10.130g, 对硝基甲苯 9.016g

2.2 实验过程

对甲基苯胺的制备在 250mL 圆底烧瓶中加入 10g 细铁粉和 90mL 水，在微微加热和搅拌下，加入浓盐酸（比重 1.19）0.9mL。然后将 9.2g 对硝基甲苯分批加入烧瓶中，并使反应在 90℃ 进行 1.5h，反应过程中可采用 TLC 法观察反应情况。还原反应完成后，加入 0.9g 碳酸钠使反应液呈碱性，抽滤，除去铁粉，使后处理液澄清，同时用适量乙酸乙酯（约 60mL）多次洗涤反应瓶，以免损失产物。将收集的滤液转移到分液漏斗中，充分摇匀，分离出有机相。继续用乙酸乙酯萃取 1-2 次。收集有机相，利用旋转蒸发仪进行浓缩，制得对甲苯胺。采用柱层析法。分离纯化所制得的对甲苯胺，洗脱剂为石油醚/乙酸乙酯（5:1）。

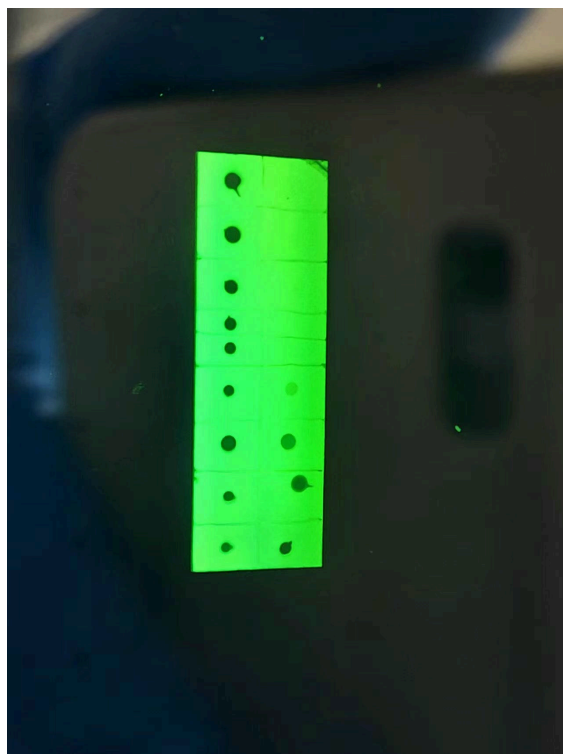


Figure 3: TLC 法进行观察

在 100mL 圆底烧瓶中加入 5g 对甲苯胺和 5.4mL 醋酸酐，微热使其溶解。然后装上回流冷凝管，将反应物在油浴中 120℃ 加热回流 0.5h。将此温热的反应液倒入 100mL 冷水中，不时搅拌并微热以分解残余的醋酐。冷却，抽滤，滤饼用 10mL 冷水洗涤后抽干。产品如不纯，可用乙醇-水重结晶。

在大烧杯中将 12g 高锰酸钾和 9g 硫酸镁溶解于 250mL 水中。在 500mL 圆底烧瓶中放入 4.5g 对甲基乙酰苯胺，并加入约三分之一上述已配制的高锰酸钾水溶液，投入搅拌子后装上回流冷凝管，100℃ 油浴回流煮沸 1~2h，期间分批加完其余的高锰酸钾水溶液。氧化作用完成后，加 10~15mL 10% 氢氧化钠使反应液呈碱性，然后趁热抽滤。将无色透明的滤液用稀硫酸调至酸性，对乙酰氨基苯甲酸呈白色粉状固体析出。此处这一步无法继续，析出的白色固体中一直有棕色固体，助教帮助我们使用蒸馏和萃取的方法得到了对乙酰氨基苯甲酸。

在干燥洁净的 100mL 圆底烧瓶中，溶解干燥的 4.5g 对乙酰氨基苯甲酸于 13mL 95% 乙醇中，再加入 2mL 浓硫酸（比重 1.84），投入搅拌子后装上回流冷凝管，将反应物加热回流 1~1.5h。冷却，加水 60mL，再在搅拌下分批加碳酸钠固体至呈中性，滤集析出的沉淀。晾干后测其熔点。



Figure 4: 苯佐卡因的熔点

3 思考题

1. 选择一种检索库对苯佐卡因进行检索，查阅其相关信息

基本信息

中文名：苯佐卡因、对氨基苯甲酸乙酯

英文名：Benzocaine

CAS 号：94-09-7

分子式：C₉H₁₁NO₂

分子量：165.19

理化性质

外观：白色结晶性粉末

熔点：88-90°C

沸点：310.7°C

密度：1.17g/cm³

闪点：164.2°C

溶解性：易溶于乙醇、氯仿、乙醚，能溶于杏仁油、橄榄油、稀酸，难溶于水

药理作用

局部麻醉作用：苯佐卡因为局部麻醉药，通过与神经膜细胞结合，降低膜电位，阻断神经冲动传导，进而产生麻醉作用，能选择性地抑制感觉神经末梢膜中的钠离子通道，干扰神经冲动传导，使中枢神经系统暂时失去知觉而产生止痛效果。主要用于创面、溃疡面、烧伤、皮肤擦裂及痔的镇痛、止痒，也可用于牙科表面麻醉等。安全性：全身毒性低，但有轻度致敏作用，可能引起接触性皮炎，罕见情况下会导致高铁血红蛋白血症。

2. 试提出其它合成苯佐卡因的路线并比较它们的优缺点

以对氨基苯甲酸为原料

合成路线

对氨基苯甲酸与乙醇在浓硫酸或其他酸性催化剂作用下直接发生酯化反应生成苯佐卡因。

优点

反应步骤简单，直接酯化即可得到目标产物，原子利用率相对较高。

对氨基苯甲酸的氨基已经是目标产物中的一部分，无需再进行还原等步骤来引入氨基。

缺点

对氨基苯甲酸价格相对较高，导致合成成本较高。

酯化反应通常需要使用过量的乙醇和较强的酸性催化剂，对设备有一定腐蚀性，且反应后需要进行分离和纯化，以除去过量的乙醇和催化剂等。

对氨基苯甲酸的氨基在酸性条件下可能会发生质子化，影响反应的进行，可能需要采取一些保护措施或选择合适的反应条件。