

利多卡因合成工艺的优化研究

刘畅畅, 张鑫鑫, 雷璞杰, 吴海霞*

(河北科技大学化学与制药工程学院, 河北 石家庄 050091)

摘要:利多卡因由 2,6-二甲基苯胺先经氯乙酰氯酰化,再经二乙胺胺化两步工艺路线制得。在不加入催化剂的情况下,第 2 步胺化反应的自然反应时间在 8 h 以上,耗时太长。通过改变第 2 步的反应溶剂、底物之间的摩尔比、催化剂和温度等优化反应工艺。结果表明,反应溶剂为乙腈、底物 $n(\text{N-氯乙酰-2,6-二甲基苯胺}) : n(\text{二乙胺}) = 1 : 2$ 、催化剂为无水碳酸钾 1.0 eq+碘化钾 0.1 eq、温度为 55~70℃ 时,反应时间缩短了 4 h,产品利多卡因摩尔收率达到 85.17%,产品纯度达到 99.777%。

关键词:利多卡因;N-氯乙酰-2,6-二甲基苯胺;乙腈;碳酸钾;碘化钾

中图分类号:R914.4

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2023)09-0176-03

DOI:10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2023.09.036

Study on optimization of lidocaine synthetic process

LIU Chang-chang, ZHANG Xin-xin, LEI Pu-jie, WU Hai-xia*

(School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050091, China)

Abstract: Lidocaine is prepared from 2,6-dimethylaniline by chloroacetyl chlorination at first and then diethylamine amination. Without catalyst, the natural reaction time of amination in the second step spends more than 8 hours. The reaction process is optimized by changing the reaction solvent, the molar ratio between substrates, catalyst and temperature in the second step. The results show that the reaction time is shortened by 4 hours, the molar yield of lidocaine reaches 85.17% and the product purity reaches 99.777% when acetonitrile is served as the reaction solvent, $n(\text{N-chloroacetyl-2,6-dimethylaniline}) : n(\text{diethylamine}) = 1 : 2$, the temperature is 55~70℃, and anhydrous potassium carbonate 1.0 eq+ potassium iodide 0.1 eq is used as the catalyst.

Key words: lidocaine; N-chloroacetyl-2,6-dimethylaniline; acetonitrile; potassium carbonate; potassium iodide

利多卡因(Lidocaine)是局部麻醉及抗心律失常药,极微溶解于水,有良好的表面穿透力,一般施用 1~3 min 后即生效,效果可维持 1~3 h。由于利多卡因在水中几乎不溶,而其盐酸盐在水中易溶,后开发了盐酸利多卡因注射剂剂型。由于其反应快、代谢快、稳定的优点,深受国内外市场的青睐^[1-2]。

从文献[3-9]可知,国内外的利多卡因原料药生产厂家多沿用传统路线,以 2,6-二甲基苯胺为原料,经过氯乙酰氯酰化反应 4 h 得到中间体 N-氯乙酰-2,6-二甲基苯胺,中间体 N-氯乙酰-2,6-二甲基苯胺再与二乙胺胺化反应 8 h 以上得到利多卡因^[6-7]。鉴于第 2 步胺化反应的耗时过长,笔者对该路线第 2 步的工艺条件进行优化,提高其经济效益。具体工艺路线如图 1 所示。

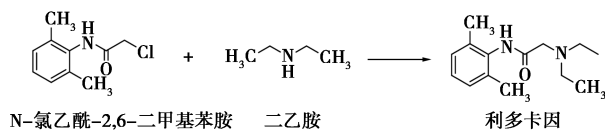


图 1 胺化反应路线

1 试剂及仪器

1.1 试剂

N-氯乙酰-2,6-二甲基苯胺、二乙胺、二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、丙酮、碳酸钾、碘化钾、乙酸乙酯、纯化水、活性炭。

1.2 仪器设备

集热式恒温磁力搅拌浴;旋转蒸发仪;紫外检测灯;高效液相色谱仪;真空干燥箱。

2 实验过程

中间体 1N-氯乙酰-2,6-二甲基苯胺、工业乙腈、二乙胺,保温反应 8 h 以上生成利多卡因碱,浓缩至冷凝管无液滴流下。加入乙酸乙酯和纯化水搅拌静置分层,有机相减压浓缩得到固体浓缩物,向浓缩物瓶加入丙酮和活性炭加热搅拌脱色,过滤后向滤液加入纯化水,保温搅拌再离心过滤,滤饼真空干燥得到中间体 2 利多卡因碱。

收稿日期:2022-10-25;修回日期:2023-07-04

作者简介:刘畅畅(1996-),男,硕士研究生,研究方向为生物与医药,1285896631@qq.com;吴海霞(1981-),男,博士生,副教授,研究方向为纳米材料、精细化工产品开发、药物中间体合成,通讯联系人,wuhaixia@hebust.edu.cn。

3 结果与分析

3.1 不同溶剂对反应结果的影响

本步反应为亲核取代反应,溶剂需是非质子性溶剂,根据相关文献及专利可知^[1],丙酮、乙腈、二氯甲

烷、四氢呋喃、甲苯、甲基叔丁基醚等多种溶剂均对底物有较好的溶解性,但考虑到甲苯的毒性较大和甲基叔丁基醚的气味极具刺激性,不适合大型工业生产,因此将这2种溶剂排除在外。所以只对丙酮、乙腈、二氯甲烷、四氢呋喃4种溶剂进行考察,结果如表1所示。

表1 不同反应溶剂对反应结果的影响

序号	实验批号	溶剂筛选	摩尔收率/%	中间体1残留/%	其他大单杂/%	杂质总量/%	纯度/%
1	2108ZJ002210901XS	二氯甲烷	77.60	29.689	0.441	30.952	69.048
2	2108ZJ002210902XS	四氢呋喃	53.14	5.178	14.225	22.917	77.083
3	2108ZJ002210903XS	乙腈	62.92	0.056	0.257	1.024	98.976
4	2108ZJ002210904XS	丙酮	60.98	0.389	0.619	1.764	98.236

由表1可知,用二氯甲烷和四氢呋喃作反应溶剂时,中间体1残留分别为29.689%和5.178%,最大单杂分别为0.441%和14.225%,杂质总量为30.952%和22.917%,用这2种溶剂无法使反应彻底进行并且产生较多的杂质,所以二氯甲烷和四氢呋喃不适合在该步反应中作反应溶剂;将乙腈和丙酮作反应溶剂进行对比发现,丙酮为反应溶剂时中间体1残留略高0.389%(乙腈作溶剂中间体1残留为0.056%),收率略低60.98%(乙腈作溶剂中间体2收率62.92%),与丙酮相比,乙腈更适合作该步反应的溶剂。

基于中间体2质量和收率综合评估,确定利多

卡因反应溶剂为乙腈。

3.2 底物摩尔比对反应结果的影响

该步反应为仲胺和氯代烷烃反应生成叔胺,反应活性较低,往往需要某一反应物料数倍过量以使反应正向进行,故需要对反应物料中间体1和二乙胺的摩尔比进行考察;根据文献报道,该步中间体1和二乙胺的物料配比为1:1~5;其中文献对二乙胺当量进行了1.0、1.5、2.0、2.5当量的详细考察^[7],最终确定中间体1和二乙胺的物料配比为1:2;因此,对反应物料中间体1和二乙胺的摩尔比1:1.5、2.0、2.5进行考察,结果如表2所示。

表2 不同底物摩尔比对反应结果的影响

序号	实验批号	$n(\text{中间体1}):n(\text{二乙胺})$	摩尔收率/%	中间体1残留/%	其他最大单杂/%	杂质总量/%	纯度/%
1	2108ZJ002210909XS	1:1.5	62.53	0.221	0.075	0.539	99.461
2	2108ZJ002210910XS	1:2.5	72.48	0.002	0.207	0.485	99.515
3	2108ZJ002210911XS	1:2.0	73.10	0.083	0.140	0.485	99.515

由表2可知,当二乙胺配比为中间体1的1.5当量时,中间体1残留最高,为0.221%,收率最低,为62.53%;当二乙胺配比为中间体1的2.5当量时,中间体1残留最低,为0.002%,其他最大单杂最高,为0.207%。中间体1的残留随二乙胺当量的增加而逐渐降低,并且在二乙胺为2.0当量以上即小于0.10%;中间体2其他最大单杂随着二乙胺当量的增加依次增加;二乙胺用量为2.0当量与2.5当量时,中间体2总杂一致,且均较二乙胺用量1.5当量时小。二乙胺用量为2.0当量时收率最高。

基于利多卡因质量和收率综合评估,确定利多卡因反应物料中间体1与二乙胺配比为1:2.0。

3.3 催化剂用量对反应结果的影响

本步反应为亲核取代反应,反应过程中会产生副产物氯化氢,氯化氢如果在溶液中积聚过多会对反应起到反向抑制作用,所以在生产过程中需加入碱去除反应过程产生的氯化氢。故对催化剂的种类和用量进行考察。根据文献^[6]可知,该反应可以加入碳酸钾作为催化剂,并且在类似的反应中加入碘化钠、碘化钾^[10]、溴化钠、溴化钾作活化剂。由于碘离子更具有活泼性,且钾离子的碱性高于钠离子,所以碘化钾的催化作用应高于其他3种,即选择碘化钾作催化剂。首先设置3组对照实验分别加入碳酸钾、碘化钾和无催化剂,对比反应时长,再对碳酸钾进行1.0 eq、1.5 eq、2.0 eq的考察,实验结果如表3所示。

表 3 不同催化剂及用量对反应结果的影响

序号	实验批号	催化剂用量	摩尔收率/ %	中间 1 残留/ %	其他最大 单杂/%	杂质总量/ %	纯度/ %	反应时长/ h
1	2108ZJ002210828XS	2.5 eq 碳酸钾	60.73	0.946	2.182	8.552	96.284	6
2	2108ZJ002210829XS	0.1 eq 碘化钾	68.10	1.575	3.264	10.336	95.624	6.5
3	2108ZJ002210830XS	—	55.66	2.236	2.036	10.808	93.124	8.5
4	2108ZJ002210912XS	无水碳酸钾 2.5 eq+碘化钾 0.1 eq	82.10	1.229	0.248	2.216	97.784	4.0
5	2108ZJ002210913XS	无水碳酸钾 1.5 eq+碘化钾 0.1 eq	83.22	0.788	0.251	1.704	98.296	4.0
6	2108ZJ002210914XS	无水碳酸钾 1.0 eq+碘化钾 0.1 eq	82.66	0.037	0.156	0.578	99.422	4.0

由表 3 可知,在无催化剂的作用下,反应时长在 8.5 h 左右;在只加入碳酸钾的情况下,反应时长在 6 h 左右;在只加入碘化钾的情况下,反应时长在 6.5 h 左右,所以仅靠碳酸钾或碘化钾的催化效果并不理想,因此尝试用碳酸钾和活化剂组合共同催化该反应的进行。实验 4 与实验 1 对比,增加 0.1 当量催化剂碘化钾后,其他最大单杂和总杂明显降低,并且收率明显升高,证明碳酸钾和碘化钾共同催化效果较为明显;由实验 4~6 对比可知,随着无水碳酸钾用量的降低,利多卡因纯度依次提高,初步确定无水碳酸钾用量为 1.0 当量,并且在综合催化作用后,反应时间与不加入催化剂和只加入碳酸钾作

催化剂相比分别缩短了 4.5 h 和 2.5 h,加速反应的效果非常明显。

基于利多卡因质量和收率综合评估,确定利多卡因反应物料催化剂为无水碳酸钾 1.0 eq+碘化钾 0.1 eq。

3.4 反应温度对反应结果的影响

反应温度直接影响反应及副反应的进度,进而导致利多卡因质量的不同,由于该步反应为仲胺和氯代烷烃反应,本身活性不高,需要稍高温度以使反应正向进行。结合理论分析和文献[5]中的报道,将对反应温度 40~80℃ 进行考察,实验结果如表 4 所示。

表 4 不同温度对反应结果的影响

序号	实验批号	反应温度/℃	摩尔收率/%	中间体 1 残留/%	其他最大单杂/%	杂质总量/%	纯度/%
1	2108ZJ002210915XS	40~45	86.20	0.103	0.112	0.551	99.449
2	2108ZJ002210916XS	45~50	82.66	0.041	0.086	0.321	99.679
3	2108ZJ002210917XS	50~55	85.27	0.013	0.088	0.314	99.686
4	2108ZJ002210918XS	55~60	85.19	0.009	0.070	0.223	99.777
5	2108ZJ002210919XS	60~65	83.59	未检出	0.057	0.170	99.830
6	2108ZJ002210920XS	65~70	83.42	未检出	0.060	0.182	99.818
7	2108ZJ002210921XS	70~75	82.66	未检出	0.062	0.224	99.776
8	2108ZJ002210922XS	75~80	82.49	0.001	0.058	0.184	99.816

由表 4 可知,实验 1~实验 5 对比可知,随着反应温度的增加,利多卡因纯度依次增加,但反应温度高于 45℃ 后单杂已小于 0.10%,且从反应温度高于 55℃ 开始最大单杂小于等于 0.07% (低于 0.10% 限度的 30%);实验 5~实验 8 对比可知,随着反应温度的增加,中间体 2 纯度变化较小,但收率随反应温度的增加而降低;故初步确定实验 5 的最佳反应温度为 60~65℃,但为方便产业化操作将上下限温度放宽 5℃;反应温度 55~70℃ 获得的利多卡因最大单杂小于等于 0.07% (低于 0.10% 限度的 30%),且收率较高。

产品利多卡因的液相色谱图如图 2 所示。

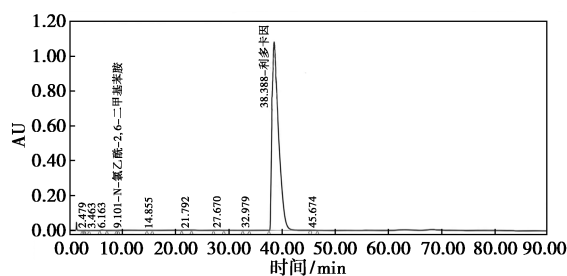


图 2 产品利多卡因的液相色谱图

(下转第 184 页)

- MnO₂ as an efficient reusable heterogeneous catalyst for aerobic sulfide oxygenation[J]. *Catalysis Science & Technology*, 2016, 6: 222-233.
- [11] 高健, 尚云涛, 张洪杰. 煤化工废水中无机阴离子的检测方法研究[J]. *工业水处理*, 2021, 41(5): 140-146.
- [12] 袁磊, 杨帆, 倪红伟. 水中常见离子对锌改性浮石催化臭氧氧化有机物效能的影响[J]. *国土与自然资源研究*, 2015, (1): 50-51.
- [13] He C, Wang J, Wang C, *et al.* Catalytic ozonation of bio-treated coking wastewater in continuous pilot- and full-scale system: Efficiency, catalyst deactivation and in-situ regeneration [J]. *Water Research*, 2020, 183: 116090.
- [14] Fang F, Han H. Effect of catalytic ozonation coupling with activated carbon adsorption on organic compounds removal treating RO concentrate from coal gasification wastewater[J]. *Ozone-Science & Engineering*, 2018, 40(4): 275-283.
- [15] Yu L, Han P, Jin H, *et al.* Catalytic ozonation of three isomeric cresols in the presence of NaCl with nano-mesoporous β -molecular sieves[J]. *Process Safety and Environment Protection*, 2019, 129: 63-73.
- [16] Ahmadi M, Kakavandi B, Jaafarzadeh N, *et al.* Catalytic ozonation of high saline petrochemical wastewater using PAC@Fe II Fe₂ III O₄: optimization, mechanisms and biodegradability studies [J]. *Separation and Purification Technology*, 2017, 177: 293-303.
- [17] 刘丹. CuFe₂O₄/海泡石的制备及多效催化降解典型氮杂环的研究[D]. 北京: 中国矿业大学(北京), 2020.
- [18] He C, Wang J B, Wang C R, *et al.* Catalytic ozonation of bio-treated coking wastewater in continuous pilot-and full-scale system: Efficiency, catalyst deactivation and in-situ regeneration[J]. *Water Research*, 2020, 183(15): 116090.
- [19] Hou J, Li Y, Mao M, *et al.* Tremendous effect of the morphology of birnessite-type manganese oxide nanostructures on catalytic activity [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2014, 6(17): 14981-14987.
- [20] Wang Y, Chen L, Cao H, *et al.* Role of oxygen vacancies and Mn sites in hierarchical Mn₂O₃/LaMnO_{3- δ} perovskite composites for aqueous organic pollutants decontamination [J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2019, 245: 546-554.
- [21] Santos V P, Soares O, Bakker J, *et al.* Structural and chemical disorder of cryptomelane promoted by alkali doping: Influence on catalytic properties[J]. *Journal of Catalysis*, 2012, 293(18): 165-174.
- [22] Hou J, Li Y, Mao M, *et al.* Tremendous effect of the morphology of birnessite-type manganese oxide nanostructures on catalytic activity [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6(17): 14981-14987.
- [23] Wang C, Sun L, Cao Q, *et al.* Surface structure sensitivity of manganese oxides for low-temperature selective catalytic reduction of NO with NH₃ [J]. *Applied Catalysis B-environmental*, 2011, 101(3-4): 598-605.
- [24] Arandiyán H, Dai H, Deng J, *et al.* Three-dimensionally ordered macroporous La_{0.6} Sr_{0.4} MnO₃ with high surface areas: Active catalysts for the combustion of methane [J]. *Journal of Catalysis*, 2013, 307: 327-339.
- [25] Afzal S, Quan X, Sen L. Catalytic performance and an insight into the mechanism of CeO₂ nanocrystals with different exposed facets in catalytic ozonation of p-nitrophenol [J]. *Applied Catalysis B: Environmental*, 2019, 248: 526-537.
- [26] Li S, Li X, Wu H, *et al.* The mechanism of synergistic effect on electron transfer over Co-Ce/MCM-48 during ozonation of pharmaceuticals in water [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(27): 23957-23971. ■

(上接第 178 页)

4 结论

利多卡因合成工艺中第 2 步胺化反应的优化工艺参数为: 反应溶剂为乙腈; 底物投料比为 $n(\text{N-氯乙酰-2,6-二甲基苯胺}):n(\text{二乙胺})=1:2$; 催化剂为无水碳酸钾 1.0 eq+碘化钾 0.1 eq; 温度为 55~70℃ 时反应结果比较理想, 产品摩尔收率可达到 85.17%, 根据液相色谱图可知, 产品纯度可达到 99.777%。该优化结果缩短了一半的反应时间, 并极大地提高了的产品摩尔收率和产品纯度, 若应用在实际工业化生产过程中, 会产生巨大的经济效益。该研究结果可作为利多卡因生产过程中胺化反应工艺参数选择的依据。

参考文献

- [1] 首运凤, 李元涛. 利多卡因的临床作用及机制[J]. *中国临床新医学*, 2021, 14(5): 522-527.
- [2] 温雪敏, 宫云云, 范钦, 贾晋太. 利多卡因在围术期的研究进展及机制[J]. *麻醉安全与质控*, 2021, 5(2): 114-118.
- [3] 周桢堂, 钱国军, 林奋智, 等. ¹⁴C 标记利多卡因(二乙基甘氨酸二甲苯胺)的合成[J]. *核技术*, 2002, (1): 54-56.
- [4] Piegeler T, Votta-Velis E G, Liu G, *et al.* Antimetastatic potential of amide linked local anesthetics: Inhibition of lung adenocarcinoma cell migration and inflammatory src signaling independent of sodium channel blockade[J]. *A Nest he Siology*, 2012. 117(3): 548-559.
- [5] Lee J, Currow D, Lovell M, *et al.* Lidocaine for neuropathic cancer pain (LiCPain): Study protocol for a mixed methods pilot study [J]. *BMJ Open*, 2023, 13(2): 124-125.
- [6] 刘砺. 盐酸利多卡因的合成工艺[J]. *化学工程与装备*, 2022, (5): 42-43.
- [7] 李立标, 林文龙, 郑爱, 等. 盐酸利多卡因的合成工艺研究[J]. *辽宁化工*, 2020, 49(9): 1078-1080.
- [8] 屠世忠, 周克亮. 合成利多卡因的新方法[J]. *医药工业*, 1980, (10): 18-19.
- [9] 冯云霞, 申丽坤, 马丹, 等. 利多卡因结晶工艺改进[J]. *山东化工*, 2022, 51(6): 32-34.
- [10] 张怡坤. 碘化钾、碘化铵和碘苯在烯烃双官能团化反应中的催化应用[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2017. ■