

© Коллектив авторов, 2014

М. Г. Абдуллаев¹, З. Ш. Абдуллаева¹, М. В. Ключев², С. С. Кафарова¹,
З. Г. Гебекова³

КИНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ СИНТЕЗА ЛИДОКАИНА ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫМ АЦИЛИРОВАНИЕМ НА ПАЛЛАДИЙСОДЕРЖАЩИХ АНИОНИТАХ

¹ Филиал ДГУ в г. Дербенте, Дербент, Россия. E-mail: mahram-ivgu@rambler.ru;

² Ивановский государственный университет, Иваново, Россия;

³ Дагестанский государственный педагогический университет, Россия, 367000, Махачкала, ул. Гаджиева, д. 43а

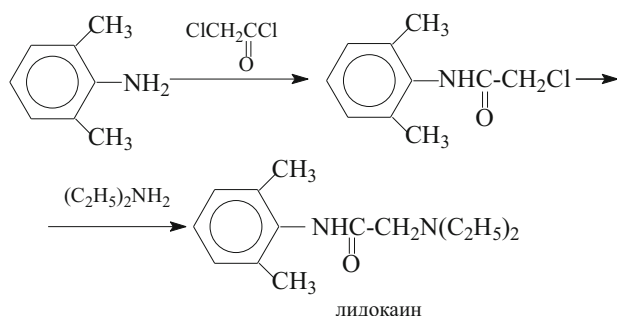
Изучена кинетика синтеза лидокаина восстановительным ацилированием на палладий-содержащих анионитах, показана высокая эффективность металлополимеров в синтезе лидокаина.

Ключевые слова: кинетика; катализ; палладий; восстановительное ацилирование; лидокаин.

Лидокаин — 2-(диэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил)ацетамид (I) — наиболее широко применяемый в медицине местный анестетик. Его высокая терапевтическая активность, быстрота достижения эффекта и достаточная продолжительность действия делают его пригодным практически для любого клинического применения [1]. Однако широкому применению I (как, например, новокаина) препятствует высокая себестоимость препарата, обусловленная несовершенством промышленного процесса синтеза.

Исходным веществом для промышленного получения I является 2,6-диметиланилин (схема 1) [2].

Схема 1



Промышленный синтез лидокаина

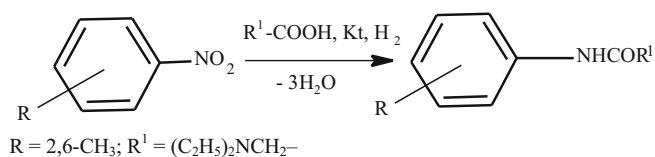
Как видно из схемы 1, снижение эффективности и селективности процесса амидообразования во многом определяется использованием многокомпонентной системы и жесткими условиями реакции, причем это относится и к получению других ацетанилидов 2,6-диметиланилина [3], выход которых не превышает 64 %.

В связи с этим нами предложен (схема 2) новый каталитический метод получения I и изучено влияние различных кинетических факторов на процесс восста-

новительного ацилирования 2,6-диметилнитробензола (II) диэтиламиноуксусной кислотой в присутствии палладийсодержащих анионитов. В работе использовали аниониты АВ-17 – 8-Pd, АН-1-Pd и АН-108-э-Pd, содержащие активные центры палладия в виде наночастиц, связанных и прочно закрепленных в трехмерной структуре полимеров.

Суть реакции восстановительного ацилирования заключается в том, что одновременно с восстановлением нитросоединения происходит присоединение ацильной группировки к восстанавливаемому атому азота (схема 2).

Схема 2



Синтез лидокаина восстановительным ацилированием на палладийсодержащих анионитах

Ранее нами изучен синтез лекарственных средств, содержащих аминогруппу, гидрированием [4, 5], гидроаминированием [6] и восстановительным ацилированием [7, 8] на палладиевых катализаторах и показано, что их применение позволяет получать целевые продукты с высокими выходами и минимизировать протекание побочных реакций [4 – 8]. При этом селективность и активность процесса определяется различными факторами проведения процесса, главным образом — природой реагентов, катализатора, растворителя, температурой, рН среды и т.д. Однако проведению основных исследований предшествовало определение кинетических факторов процесса (влияние концентрации субстратов, количества катализатора, concentra-

ции водорода в растворителе, определение модуля Тиле и т.д.). Так, предварительные кинетические исследования показали, что синтез I восстановительным ацилированием II диэтиламиноуксусной кислотой протекает в кинетической области и имеет первый порядок по катализатору, субстрату, ацилирующему агенту и водороду (рис. 1, 2).

Аниониты АВ-17-8-Pd и АН-1-Pd позволяют проводить процесс в мягких условиях, что значительно повышает селективность синтеза (табл. 1) за счет минимизации деструкции и осмоления субстратов и целевых продуктов. Их свойства сопоставлены с низкоосновным, и более жестким по структуре, анионитом АН-108-э-Pd.

Восстановительное ацилирование на всех изученных катализаторах протекает без образования заметных количеств продуктов неполного восстановления нитрогруппы. Эффективные константы скорости процесса в расчете на 1 кг катализатора представлены в табл. 1 – 3.

Оказалось, что снижение селективности процесса получения лидокаина на АН-108-э-Pd обусловлено протеканием побочной реакции алкилирования аминогруппы 2,6-диметиланилина растворителем, причем повышение температуры сверх 45 °С благоприятствует указанному процессу (табл. 2). По-видимому, это связано с низкой основностью анионита и более жесткой природой носителя, причем данная тенденция наиболее выражена в образцах с высоким содержанием сшивающего агента. Однако данное предположение требует более детального изучения. Для АВ-17-8-Pd температурная зависимость носит экстремальный характер. Максимальная эффективная скорость наблюдается при 45 °С. Дальнейшее увеличение температуры приводит к снижению скорости реакции (табл. 2). По-видимому, наличие максимума обусловлено, с одной стороны, возрастанием парциального давления паров растворителя и, как следствие, — снижением концентрации водорода в реакционной смеси, а с другой — полимерной природой катализаторов.

На активность и селективность восстановительного ацилирования II в присутствии всех изученных катализаторов существенное влияние оказывает раствори-

тель. Причиной сильного влияния растворителя на реакцию синтеза амидов является образование молекулярных комплексов ацилирующих агентов и аминов с молекулами растворителя. Имеет место как специфическая сольватация, так и неспецифическая. Причем, если влияние неспецифической сольватации на константу скорости ацилирования в небольшом, специально выбранном ряде растворителей можно предсказать с помощью уравнения Кирквуда, то при использовании специфически сольватирующих растворителей применение уравнения Кирквуда не дает результатов. В этой связи единственной возможностью определения влияния растворителя остается получение экспериментальных данных, тем более, что молекулы растворителя также участвуют в некоторых побочных процессах. Так, в этаноле (табл. 1) скорость реакции значительно выше, чем в толуоле, однако в спиртах на АН-108-э-Pd протекает побочная реакция алкилирования продукта восстановления I молекулами растворителя, т.е. протекает восстановительное аминирование спиртов, что значительно снижает выход целевого продукта.

По стабильности (рис. 3) и активности (табл. 1 – 3) в изученном процессе катализаторы располагаются в ряд АВ-17-8-Pd > АН-1-Pd > АН-108-э-Pd. Существенного снижения активности при повторном использовании на анионитах не происходит из-за прочности связи атомов палладия с функциональными группами полимера.

На повышение активности процесса оказывает существенное влияние не только природа катализатора и субстрата, но и рН среды. Поскольку известно, что реакция ацилирования ускоряется в присутствии кислот или оснований. Так, следствием введения в реакционную смесь соляной кислоты (табл. 3) является возрастание скорости реакции, в большей степени на АН-108-э-Pd. При концентрации соляной кислоты 0,10 моль/л эффективная скорость реакции на более жестком катализаторе становится соизмеримой со скоростью на АН-1-Pd, но остается меньшей по сравнению с АВ-17-8-Pd. Наблюдаемые отличия в закономерностях могут свидетельствовать об участии анио-

Таблица 1
Эффективные константы скорости восстановительного ацилирования II на палладийсодержащих анионитах в различных растворителях

№	Растворитель	$k_{эф}$, моль/(л · с) ± (8 – 10) %		
		АН-108-э-Pd	АН-1-Pd	АВ-17-8-Pd
1	Этанол	0,17	0,20	0,27
2	Пропанол	0,12	0,18	0,20
3	Бутанол	0,12	0,16	0,15
4	Гексан	0,07	0,12	0,07
5	Толуол	0,05	0,14	0,08

Условия: растворитель 10 – 50 мл, субстрат 0,1 – 0,5 моль/л, давление водорода 1 атм., температура 45 °С, катализатор 0,2 г. ($d = 0,075 – 0,102$ мм), время реакции 100 – 300 мин.

Таблица 2
Восстановительное ацилирование II на палладийсодержащих анионитах в этаноле при различных температурах

№	T, °С	АН-108-э-Pd		АН-1-Pd		АВ-17-8-Pd	
		$k_{эф}$	выход, масс. %	$k_{эф}$	выход, масс. %	$k_{эф}$	выход, масс. %
1	20	0,01	50	0,02	57	0,05	59
2	25	0,05	50	0,04	58	0,08	61
3	30	0,10	52	0,08	60	0,15	64
4	35	0,11	54	0,14	65	0,19	75
5	40	0,14	58	0,17	67	0,25	83
6	45	0,19	58	0,20	70	0,27	87
7	50	0,20	54	0,20	64	0,24	79
8	60	0,22	53	0,18	62	0,20	68

Условия см. табл. 1; $k_{эф}$, моль/(л · с) ± (10 – 14) %.

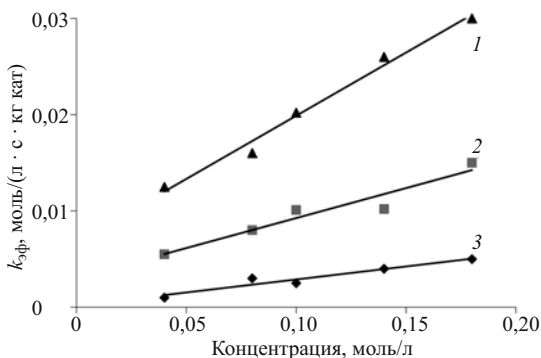


Рис. 1. Зависимость эффективной константы скорости образования I от начальной концентрации диэтиламиноуксусной кислоты: 1 — АВ-17-8-Pd; 2 — АН-1-Pd; 3 — АН-108-э-Pd.

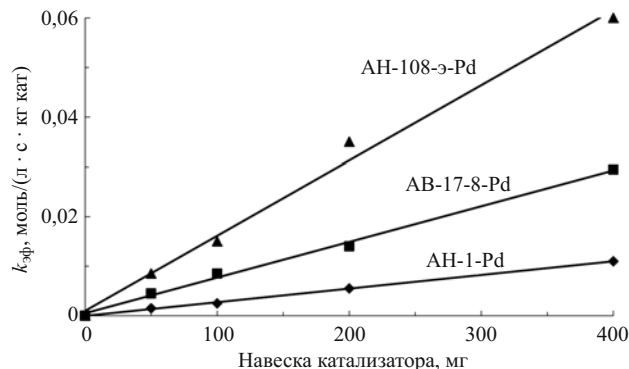


Рис. 2. Зависимость константы скорости восстановительного ацилирования II от количества катализатора. Условия см. в табл. 1.

нитов не только в гидрировании I, но и в наиболее проблематичной стадии всего процесса — ацилировании образующегося *in situ* продукта восстановления I.

Влияние основания (табл. 3) также подтверждает данное предположение, так как увеличение концентрации КОН никак не отражается на реакциях с участием металлополимеров. Нулевой порядок по основанию свидетельствует о непосредственном участии свободных высокоосновных и низкоосновных функциональных групп АВ-17-8-Pd, АН-1-Pd и АН-108-э-Pd в восстановительном ацилировании II.

Таким образом, изученные кинетические факторы позволяют оптимизировать синтез лидокаина в присутствии металлополимеров и показывают, что предпочтение следует отдавать реакции, катализируемой основанием, так как на металлополимерных катализаторах не требуется применение больших концентраций основания, и каталитический синтез I из II путем совмещения реакций гидрирования и ацилирования образующегося амина является перспективным методом получения важнейшего фармацевтического препарата лидокаина.

Экспериментальная часть

Методика проведения реакций, выделения и очистки продуктов реакции детально описаны ранее [4 – 8].

В работе использовали очищенный перекристаллизацией из этанола 2,6-диметилнитробензол марки х.ч. Диэтиламиноуксусная кислота или ее этиловый эфир марки х.ч.

Синтез катализаторов

Получение палладийсодержащих анионитов АН-108-э, АН-1 и АВ-17-8 включает несколько стадий:

Перевод анионита в ОН форму. В коническую колбу на 100 мл засыпают 10 г анионита, заливают 20 мл 1 н. соляной кислоты и выдерживают 3 ч, затем анионит отфильтровывают и промывают дистиллированной водой до исчезновения кислой реакции фильтра. Промытый анионит переносят в колбу на 100 мл, заливают 60 мл 1 н. гидроксида натрия и периодически помешивая, выдерживают 3 ч. Затем анионит

фильтруют и промывают водой до нейтральной реакции. Далее анионит промывают 50 мл ацетона, 50 мл диэтилового эфира или спирта и сушат на воздухе. При необходимости получают анионит определенных размеров путем измельчения в ступке и просеивания через сита.

Синтез тетрахлорпалладоата калия. Растворяют 2 г хлорида палладия при нагревании в 50 мл 0,1 н. соляной кислоты. К полученному раствору добавляют 1,68 г хлорида калия, смесь упаривают до объема примерно 1 мл. При этом выделяются кристаллы золотистого цвета. Их отфильтровывают, промывают 20 мл этанола, 20 мл эфира и сушат на воздухе. Выход 3,17 (88 масс. % от теоретического).

Палладийсодержащий анионит. Растворяют 120,8 мг тетрахлорпалладоата калия в 10 мл воды. Полученный раствор заливают в колбу на 50 мл, куда предварительно вносят 1 г анионита в ОН форме и 1 мл воды. Содержимое перемешивают на магнитной мешалке 1 – 2 ч при температуре 20 – 25 °С. Затем катализатор отфильтровывают, промывают 100 мл воды, 50 мл ацетона и сушат на воздухе. Содержание палла-

Таблица 3
Зависимость эффективной константы скорости образования I от начальной концентрации соляной кислоты и КОН

Соединение	Концентрация, моль/л	$k_{эф}$, моль/(л · с) ± (8 – 12) %		
		АН-108-э-Pd	АН-1-Pd	АВ-17-8-Pd
HCl	0,02	0,07	0,15	0,20
	0,06	0,08	0,17	0,24
	0,10	0,10	0,18	0,25
	0,14	0,15	0,20	0,22
	0,20	0,15	0,20	0,24
KOH	0,02	0,05	0,13	0,18
	0,06	0,11	0,15	0,19
	0,10	0,15	0,17	0,20
	0,14	0,20	0,17	0,22
	0,20	0,22	0,18	0,22

Условия: этанол — 10 – 50 мл; $t = 45$ °С; давление водорода 1 атм.; количество катализатора — 0,1 – 0,5 г (содержание палладия 4 масс. %, диаметр гранул 0,075 – 0,102 мм); концентрация I 0,1 – 0,7 моль/л; время реакции 4 – 6 ч.

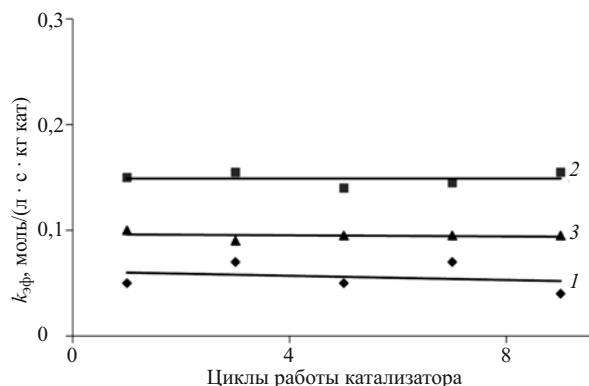


Рис. 3. Стабильность палладийсодержащих катализаторов в процессе восстановительного ацилирования II. 1 — АВ-17-8-Pd; 2 — АН-1-Pd; 3 — АН-108-э-Pd. Условия приведены в табл. 1.

дия в катализаторе — $3,99 \pm 0,01$ %. Аналогично получают катализаторы с другим содержанием металла.

Активация катализатора. Навеску катализатора 10 г загружают в стеклянный термостатируемый реактор, снабженный мешалкой. При температуре 45 °С заливают 50 мл этанола и вносят 0,5 г боргидрида натрия. При интенсивном перемешивании реактор продувают водородом и проводят активацию катализатора в течение 60 мин; после чего катализатор отфильтровывают, промывают водой и 50 мл ацетона. Готовый к работе активированный катализатор хранят под слоем ацетона.

Определение палладия в катализаторе. Содержание палладия в катализаторе определяют по убыли концентрации тетрахлорпалладоат ионов в процессе их закрепления на носителе. Спектрофотометрически

измеряют концентрацию тетрахлорпалладоат ионов в матричном растворе на приборе Spekord-UV в кварцевых кюветах с толщиной слоя 1 см по оптической плотности при $\lambda = 280$ нм, которую и использовали для построения калибровочного графика.

Хроматографический анализ. Продукты восстановительного ацилирования анализируют методом ТСХ и на серийном хроматографе модели 3700 с пламенно-ионизационным детектором. Хроматографическая колонка из стекла 2000×3 мм заполнена лукопреном G-1000 (5%) на хроматоне. Газ-носитель гелий. Температура испарителя 250 °С, колонки — 200 °С, расход газа-носителя 1,6 л/ч, объем вводимой пробы 0,1–0,5 мкл, продолжительность анализа 45–110 мин. Внутренний стандарт — тридекан. Калибровочные коэффициенты определяют анализом искусственных смесей. Содержание каждого компонента в смеси (масс. %) определяют методом внутренней стандартизации и нормировки калибровочными коэффициентами.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, т. 1, Новая волна, Москва (2000), сс. 294–296.
2. Патент США № 2441498 (1948).
3. В. А. Загоревский, И. В. Чернякова, Т. И. Иванова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **23**(3), 292–296 (1989).
4. М. Г. Абдуллаев, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(1), 42–45 (2001).
5. М. Г. Абдуллаев, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(10), 30–33 (2001).
6. М. Г. Абдуллаев, *Хим.-фарм. журн.*, **36**(1), 28–30 (2002).
7. М. Г. Абдуллаев, *Хим.-фарм. журн.*, **39**(12), 37–39 (2005).
8. М. В. Ключев, М. Г. Абдуллаев, З. Ш. Абдуллаева, *Хим.-фарм. журн.*, **44**(8), 31–37 (2010).

Поступила 02.08.13

KINETIC FACTORS IN THE SYNTHESIS OF LIDOCAINE BY REDUCTIVE ACYLATION ON PALLADIUM-CONTAINING ANIONITES

M. G. Abdullaev¹, Z. Sh. Abdullaeva¹, M. V. Klyuev², S. S. Kafarova¹, and Z. G. Gebekova³

¹ Derbent Branch, Dagestan State University, Derbent, Dagestan, 368600 Russia;

² Ivanovo State University, Ivanovo, 153025 Russia;

³ Dagestan State Pedagogical University, Makhachkala, Dagestan, 367003 Russia;

* e-mail: mahram-ivgu@rambler.ru

The kinetics of lidocaine synthesis by 4-[5-(3-methylisoxazolyl)]-5-[2-(ethylthio)propyl]cyclohexane-1,3-dione acylation on palladium-containing polymeric anionite catalysts has been studied. High efficiency of the metal-polymer catalysts in lidocaine synthesis is demonstrated.

Keywords: kinetics; catalysis; palladium; reductive acylation; lidocaine