

З. М. Магомедова, Ш. Ш. Хидиров

**ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА
В ПРОЦЕССЕ СИНТЕЗА АНЕСТЕЗИНА ИЗ *n*-НИТРОТОЛУОЛА**

Дагестанский государственный университет, Махачкала, Дагестан, Россия

В работе использован электрохимический метод для упрощения и сокращения стадий химического процесса синтеза анестезина (этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты) из *n*-нитротолуола. Приводится методика осуществления электролиза и выделения продуктов. Показано, что выход по току промежуточного продукта *n*-нитробензойной кислоты и конечного — анестезина на электродах из графита с увеличением концентрации исходных веществ возрастает, а в 0,4 М растворах составляет 98 и 99 % соответственно.

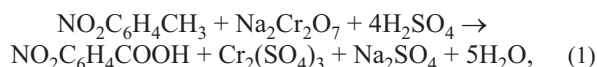
Ключевые слова: электрохимический метод, синтез, электролиз, окисление, восстановление, процесс, *n*-нитротолуол, этил-4-аминобензонат, вольтамперометрия, электрод.

Использование электрохимического метода для синтеза фармацевтических препаратов основано на его преимуществах перед традиционными методами органического синтеза. Электрохимические технологии, как правило, экологически безопасны и в ряде случаев безотходны, поскольку исключают использование сильных окислителей и восстановителей — обычно агрессивных и токсичных. Это связано с тем, что селективность электрохимических процессов выше, чем химических, и может регулироваться путем поддержания заданного потенциала, плотности тока, введения добавок и модифицирования поверхности электрода. Применение электролиза позволяет в ряде случаев сократить число стадий процесса, увеличить чистоту и выход конечного продукта.

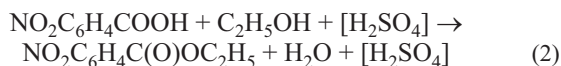
Настоящая работа посвящена исследованию электролиза анестезина из *n*-нитротолуола.

Известны 2 классических метода химического синтеза анестезина (этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты): 1 — из *n*-толуидина; 2 — из *n*-нитротолуола [1].

Схема процесса химического синтеза анестезина из *n*-нитротолуола включает реакции окисления *n*-нитротолуола до *n*-нитробензойной кислоты



получение этилового эфира *n*-нитробензойной кислоты

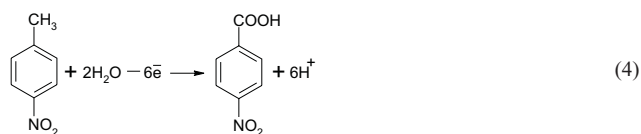


и восстановление этилового эфира *n*-нитробензойной кислоты до этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты (анестезина)

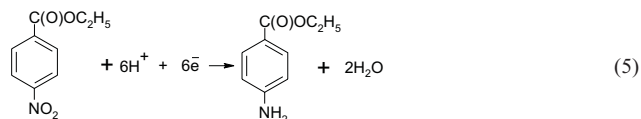


которая используется и в схеме промышленного синтеза. По этой схеме в синтезе анестезина могут быть использованы и другие окислители, восстановители и катализаторы [2 – 4].

Реакции (1, 3), входящие в схему получения анестезина из *n*-нитротолуола, являются окислительно-восстановительными и могут быть осуществлены электрохимическим путем. В частности, *n*-нитротолуол на аноде с участием молекул воды окисляется по следующему суммарному уравнению реакции.



Этиловый эфир *n*-нитробензойной кислоты на катоде восстанавливается до анестезина по следующему суммарному уравнению реакции.



Как следует из уравнений электродных реакций окисления (4) и восстановления (5), число электронов, участвующих в обеих реакциях, одинаково и равно 6, что благоприятствует возможности их электрохимического совмещения.

Электролиз осуществляют методом препаративного электролиза при контролируемой плотности тока или потенциале. Механизм процессов электролиза *n*-нитробензойной кислоты и анестезина изучали вольтамперометрическим методом в потенциодинамическом режиме. Измерения проводились потенциостатическим методом с использованием потенциостата П-5827М и потенциометра ЛКД-04 [5]. В качестве электрода сравнения использовали насыщенный хлор-серебряный электрод. Значения потенциалов пересчитаны и приведены по водородной шкале.

Электрохимический синтез этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты осуществляют на угольных электродах (анод — графит марки ГК-2, а катод — аморфный углерод спектральной чистоты) в диафрагменном электролизере с разделенными катионитовой мембраной катодным и анодным отделениями. В анод-

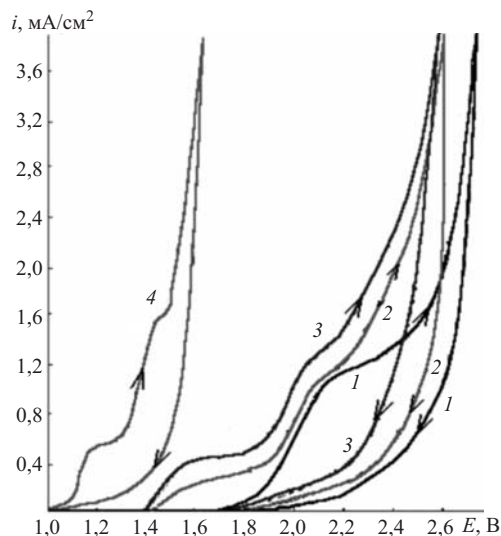


Рис. 1. Вольтамперограммы платинового электрода в фоновом растворе $\text{CH}_3\text{CN} + 1,0 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ (1) и в присутствии *n*-нитротолуола при концентрациях, М: 0,1 (2); 0,2 (3); 0,3 (4). $V = 80 \text{ мВ/с}$.

ное отделение заливают раствор *n*-нитротолуола, а в катодное отделение — раствор этилового эфира *n*-нитробензойной кислоты. Растворителем для обоих веществ является ацетонитрил. Выбор ацетонитрила обусловлен тем, что в нем растворяются оба исходных вещества: *n*-нитротолуол и этиловый эфир *n*-нитробензойной кислоты, а также он обладает устойчивостью в широком диапазоне катодных ($-3,5 \text{ В}$) и анодных ($+2,4 \text{ В}$) потенциалов. Электролитом служит $1,0 \text{ M}$ раствор серной кислоты.

Порядок приготовления раствора *n*-нитротолуола оказывает влияние на его растворимость. Сначала *n*-нитротолуол растворяют в ацетонитриле, а затем до-

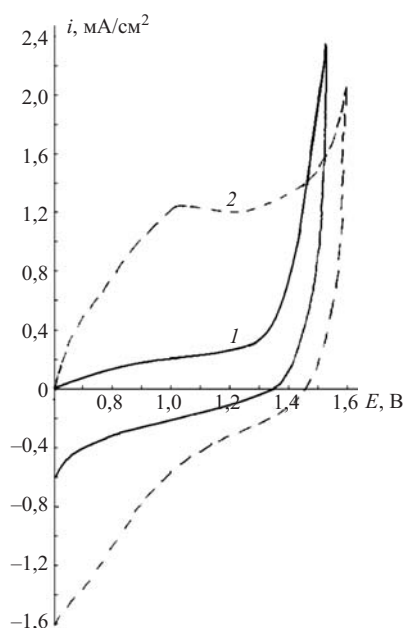


Рис. 2. Вольтамперограммы графитового электрода в растворе $\text{CH}_3\text{CN} + 1,0 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ (1) и в присутствии $0,3 \text{ M}$ *n*-нитротолуола (2). $V = 80 \text{ мВ/с}$.

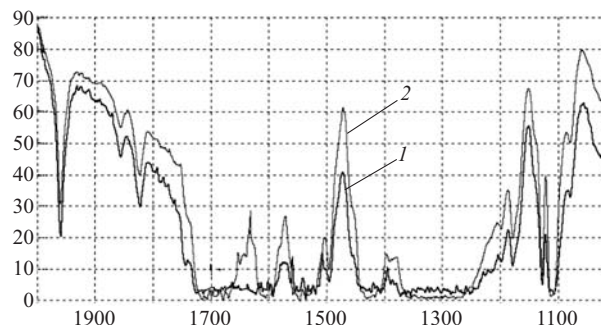


Рис. 3. ИК-спектры поглощения *n*-нитротолуола (марки х.ч.) (1) и *n*-нитробензойной кислоты (2), полученной электрохимическим методом.

бавляют серную кислоту. В противном случае, т.е. прибавлением *n*-нитротолуола в смесь ацетонитрила с водным раствором серной кислоты получить раствор *n*-нитротолуола, содержащий более $0,1 \text{ M}$, не удастся.

Растворы в обоих отделениях в процессе электролиза интенсивно перемешивают для равномерного распределения растворенных веществ. Электролиз проводят при комнатной температуре, в процессе электролиза температура растворов практически не повышается. Изменение температуры в пределах $10 - 15 \text{ }^\circ\text{C}$ не оказывает влияния на электросинтез. Электролиз проводят в течение $4 - 5 \text{ ч}$ при заданных значениях плотностей анодного и катодного токов или потенциалов.

Выделение синтезированной *n*-нитробензойной кислоты производят следующим образом. После завершения электролиза анолит перегоняют для удаления ацетонитрила. После отгонки оставшуюся смесь серной кислоты и конечного продукта разбавляют водой и отфильтровывают. Осадок *n*-нитробензойной кислоты растворяют в этиловом спирте при незначительном нагревании. К прозрачному спиртовому раствору прибавляют воду, пока раствор не помутнеет. Дальнейшее нагревание продолжают до тех пор, пока раствор не станет прозрачным. Затем отфильтровывают в горячем виде. Фильтрат медленно охлаждают и отфильтровывают на воронке Бюхнера. Образующиеся кристаллы *n*-нитробензойной кислоты высушивают при темпера-

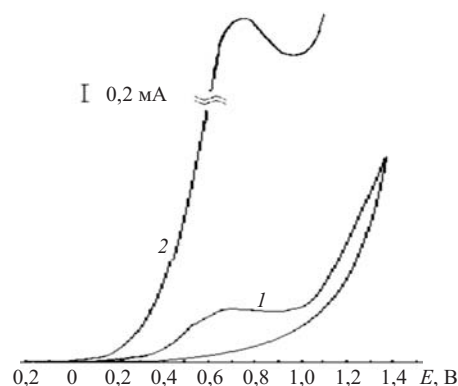


Рис. 4. Вольтамперограммы угольного электрода в растворе $\text{CH}_3\text{CN} + 1,0 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ (1) и в присутствии $0,3 \text{ M}$ этилового эфира *n*-нитробензойной кислоты (2). $V = 80 \text{ мВ/с}$.

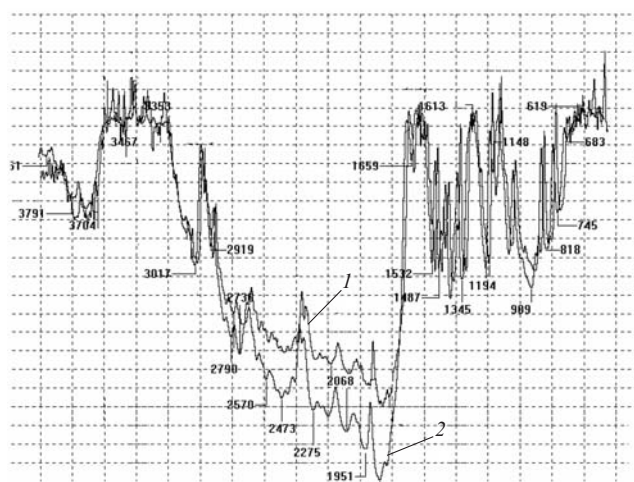


Рис. 5. ИК-спектры этилового эфира *p*-аминобензойной кислоты марки х.ч. (1) и полученной электрохимическим методом (2).

туре 40–50 °С. Выход по току продукта составляет 98 %.

Катодит нейтрализуют раствором соды, осадок соли отделяют от раствора фильтрованием и отгоняют ацетонитрил. Конечный продукт перекристаллизовывают из этилового спирта. После такой очистки анестезин получается в виде белого кристаллического порошка. Выход анестезина по току составляет 99 %.

Идентификацию продуктов электролиза проводили с использованием метода ИК-спектроскопии на спектрометре “Infracum-FT-801” в режиме Фурье-преобразования в диапазоне частот от 4000–600 см⁻¹, методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) на хроматографе “Кристалл 2000М” и путем определения температуры плавления. Температуры плавления анестезина и *p*-нитробензойной кислоты составляют 91,5 и 242 °С соответственно.

Качественный анализ анестезина проводили также специфическими реакциями на эфирную и аминогруппу [6]. Количественный выход веществ по току определяли весовым методом.

На рис. 1 представлены анодные вольтамперограммы, снятые в потенциодинамическом режиме в серно-кислой среде в ацетонитрильных растворах *para*-нитротолуола (ПНТ). При поляризации платинового электрода в фоновом растворе наблюдается волна выделения кислорода. В присутствии *p*-нитротолуола на потенциодинамических кривых появляется еще одна волна, обусловленная его окислением, которая предшествует кислородной волне. Так, если в 0,1 и 0,2 М растворах она начинается при потенциале 1,4 В, при концентрации ПНТ в 0,3 М сдвигается в менее положительную сторону на 300 мВ. Таким образом, с увеличением концентрации *p*-нитротолуола в растворе электроокисление происходит с меньшим перенапряжением.

Вольтамперограммы, полученные в 0,3 М растворе *p*-нитротолуола на графитовом электроде, приведены на рис. 2. Токи окисления *p*-нитротолуола наблюдаются

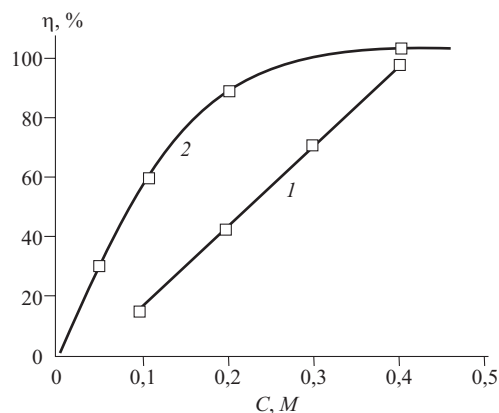


Рис. 6. Зависимость выхода по току η (%) *p*-нитробензойной кислоты (1) ($E = 2,1$ В) и анестезина (2) ($E = -0,8$ В) от концентрации *p*-нитротолуола и этилового эфира *p*-нитробензойной кислоты на угольных электродах при плотностях тока $i = 0,002$ А/см² (1) и $i = 0,005$ А/см² (2) соответственно.

ся приблизительно при тех же потенциалах, что и на платиновом электроде, однако, в отличие от платинового электрода, весь процесс выражен одной волной окисления в пределах потенциалов 0,8–1,45 В.

Образование *p*-нитробензойной кислоты на графитовом аноде нами было идентифицировано методом ИК-спектроскопии (рис. 3). В случае *p*-нитробензойной кислоты отчетливо проявляется полоса поглощения в области 1650 см⁻¹ в отличие от спектра чистого *p*-нитротолуола, являющаяся характеристической для С=О-группы в карбоновых кислотах. Для практического синтеза *p*-нитробензойной кислоты был использован графитовый электрод.

Процесс электровосстановления этилового эфира *p*-нитробензойной кислоты показан на аморфном угольном электроде спектральной чистоты (рис. 4), так как на графите электровосстановление не наблюдается. Как видно из рисунка, токи электровосстановления этилового эфира *p*-нитробензойной кислоты на 2–3 порядка превышают токи реакции выделения водорода, что свидетельствует об эффективном протекании процесса на аморфном угле.

Образование анестезина также было идентифицировано методом ИК-спектроскопии (рис. 5).

Зависимости выхода по току *p*-нитробензойной кислоты и анестезина от концентрации исходных продуктов представлены на рис. 6.

Как следует из данных препаративного синтеза *p*-нитробензойной кислоты и анестезина, выход по току с увеличением концентрации исходных веществ возрастает и приближается к количественному значению при $C = 0,4$ М.

На основании экспериментальных данных показано, что химический способ 3-стадийного синтеза анестезина из *p*-нитротолуола можно упростить совмещением стадий получения *p*-нитробензойной кислоты из *p*-нитротолуола и анестезина из этилового эфира *p*-нитробензойной кислоты электрохимическим методом.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. М. Беркенгейм, *Практикум по синтетическим, лекарственным и душистым веществам и фотореактивам*, Госхимиздат, Москва-Ленинград (1942), сс. 54 – 60.
2. О. А. Птицина, Н. В. Куплетская, В. К. Тимофеева и др., *Лабораторные работы по органическому синтезу*, Москва (1979), с. 192.
3. А. Е. Агрономов, Ю. С. Шабаров, *Лабораторные работы в органическом практикуме*, Москва (1974), с. 77.
4. М. Г. Абдуллаев, *Хим.-фарм. журн.*, **35**(1), 42 – 45 (2001).
5. З. М. Магомедова, Ш. Ш. Хидиров, *Тез. докл. материалов Всероссийской науч. практ. конф. "Химия в технологии и медицине"*, Махачкала (2001), сс. 148 – 150.
6. *Государственная фармакопея X*, Москва (1968), с. 799.

Поступила 20.07.06

USING AN ELECTROCHEMICAL METHOD FOR THE SYNTHESIS OF BENZOCAINE FROM *p*-NITROTOLUENE

Z. M. Magomedova and Sh. Sh. Khidirov

Dagestan State University, Makhachkala, Dagestan, Russia

n electrochemical method was successfully used to simplify the technology and reduce the number of stages in the chemical synthesis of anestezin (benzo - caine, ethyl-4-*p*-aminobenzoate) from *p*-nitrotoluene. The procedures of electrolysis and isolation of products are described. It is shown that the yield (with respect to current) of the intermediate (*p*-nitrobenzoyl acid) and final product (benzocaine) on graphite electrodes grows with an increase in the concentration of initial substances to reach 98 and 99%, respectively, for a 0.4 M *p*-nitrotoluene solution.

Key words: electrochemical method, synthesis, electrolysis, oxidation, reduction, process, *p*-nitrotoluene, ethyl-4-aminobenzoate, voltamperometric method, electrode.