

# 苯佐卡因衍生物的合成研究

刘冰,周勇

(新乡学院 化学化工学院,河南 新乡 453000)

**摘要:**以苯佐卡因为原料,通过微通道反应器,使苯佐卡因与不同的溴代衍生物发生取代反应,得到了一系列结构新颖的苯佐卡因衍生物,研究了反应条件对单取代和双取代反应的影响,最后对得到的衍生物进行初步生物活性测试,发现部分化合物对金黄色葡萄球菌具有一定的抗菌活性。

**关键词:**苯佐卡因;溴代衍生物;抗菌活性

**中图分类号:**R914.5

**文献标志码:**A

苯佐卡因,化学名为 4-氨基苯甲酸乙酯,化学分子式为  $C_9H_{11}NO_2$ ,是重要的医药中间体,可作为一种非水溶性的局部麻醉药,有止痛、止痒功效,主要用于创面、溃疡面、黏膜表面和痔疮麻醉止痛和痒症,其软膏还可用于鼻咽导管、内窥镜等润滑止痛<sup>[1-3]</sup>。苯佐卡因作用特点是起效迅速,约 30 s 左右即可产生止痛作用,且对黏膜无渗透性,毒性低,不会影响心血管系统和神经系统。苯佐卡因还是一种脂溶性较强的药物,易与黏膜或皮肤的脂层结合,不易进入人体内产生毒性<sup>[4]</sup>。其作用原理是阻断神经末梢,以解除疼痛与不适。以苯佐卡因为前体原料合成的奥索卡因和普鲁卡因等麻醉药物,具有稳定性好、起效快、维持时间长和副作用小等优点<sup>[5-6]</sup>。由于苯佐卡因相关制剂主要作用于创面、溃疡面,而这些部位易滋生大量细菌,如果对苯佐卡因进行结构修饰<sup>[7-8]</sup>,使其具有一定的抗菌作用,将具有很好的应用前景<sup>[9]</sup>。

微通道反应器因具备高面积体积比、高安全性、优异的传质和传热性能等优点而受到普遍关注,在一些强放热的液相反应和气相反应、快速气液反应等过程中得到了实际应用<sup>[9-11]</sup>。本文使用微通道反应器在苯佐卡因的氨基上进行了修饰,合成了 12 个新型苯佐卡因衍生物(合成路线如图 1 所示),通过  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR 和 MS 对其结构进行了表征,并且对双取代和单取代产物的制备条件进行了筛选,最后选择金黄色葡萄球菌对所合成化合物进行了初步的体外抗菌活性测定。

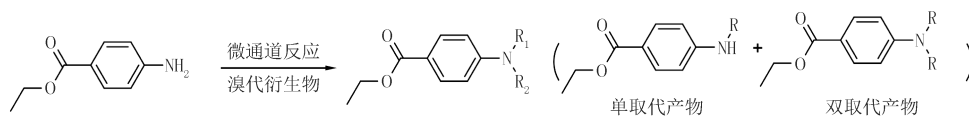


图 1 目标化合物的合成路线

Fig.1 The synthetic route of target compounds

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

苯佐卡因(99.5%,阿尔法试剂),三乙胺(99%,阿拉丁试剂),溴代衍生物(98%,国药集团),碳酸钾(99%,国药集团),其他试剂与药品均为市售分析纯,除特别说明外,不经处理直接使用。AV400 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司),微通道反应器(山东豪迈)。

收稿日期:2018-09-17;修回日期:2018-11-26.

基金项目:河南省科技攻关项目(192102310297)

作者简介:刘冰(1967-),女,河南安阳人,新乡学院教授,主要从事有机合成研究,E-mail:doudou3073@163.com.

通信作者:周勇,E-mail:chengshangzhou@126.com.

表1 苯佐卡因衍生物结构式

Tab.1 Structure of benzocaine derivatives

产物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	产物类型	产物	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	产物类型
a	丙炔基	丙炔基	双取代产物	h	环己烷基	H	单取代产物
b	甲基	甲基	双取代产物	i	对氟苄基	H	单取代产物
c	乙酸乙酯基	H	单取代产物	j	间甲基苄基	间甲基苄基	双取代产物
d	甲基	H	单取代产物	k	对甲基苄基	H	单取代产物
e	对甲苯基	对甲苯基	双取代产物	l	对氯苄基	H	单取代产物
f	对氯苄基	对氯苄基	双取代产物	m	丙炔基	H	单取代产物
g	苄基	H	单取代产物	n	异丙基	H	单取代产物

## 1.2 合成或制备

以苯佐卡因与甲基苄溴的反应为例。将苯佐卡因 16.5 g(0.1 mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 200 mL 中,配置成溶液 A;把对甲基苄溴 22.0 g(0.11 mol)和三乙胺 20.0 g(0.2 mol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF) 200 mL 中,配置成溶液 B;把溶液 A 和溶液 B 以相同的流速 10 mL/min 通过四氟泵送入反应温度为 40 °C 的碳化硅反应器中,物料在微反应器中发生取代反应,并且其停留时间为 4 min,收集反应后的物料,把得到的全部反应液倒入水中,用氯仿 300 mL 萃取反应液 4 次,合并有机相,浓缩后经硅胶柱层析分离( $V_{\text{石油醚}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 5 : 1$ )得到单取代产物 N-对甲苯基-对甲酸乙酯基苯胺 19.0 g(0.072 mol),收率为 72%,双取代产物 N,N-二对甲苯基-对甲酸乙酯基苯胺 2.0 g(0.006 mol)。

N,N-二丙炔基-对甲酸乙酯基苯胺(a):白色固体, $m.p.$ 116 ~ 118 °C。<sup>1</sup>H NMR[600 MHz,二甲亚砜(DMSO- $d_6$ )] $\delta$ : 7.84(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 6.95(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 4.24~4.27(m, CH<sub>2</sub>CCH, 6H), 3.21(s, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-H, 2H), 1.30(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-H, 3H)。<sup>13</sup>C NMR(151 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 166.12, 150.94, 130.96, 119.16, 113.61, 79.93, 75.58, 60.38, 14.79。MS(ESI)  $m/z$ : 242.3[M+H]<sup>+</sup>。

N,N-二甲基-对甲酸乙酯基苯胺(b):白色固体, $m.p.$ 191~192 °C。<sup>1</sup>H NMR(600 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 7.77(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 6.72(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 4.23(dd,  $J_1 = 12.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-H, 2H), 3.00(s, CH<sub>3</sub>-H, 6H), 1.29(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-H, 3H)。<sup>13</sup>C NMR(151 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 166.36, 153.68, 131.16, 116.50, 111.26, 60.09, 14.84。MS(ESI)  $m/z$ : 194.2[M+H]<sup>+</sup>。

N-乙酸乙酯基-对甲酸乙酯基苯胺(c):浅黄色固体, $m.p.$ 108 ~ 110 °C。<sup>1</sup>H NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 7.70(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 6.84(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, N-H, 1H), 6.60(d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.22(dd,  $J_1 = 12.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-H, 2H), 4.13(dd,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-H, 2H), 3.99(d,  $J = 6.0$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-H, 2H), 1.28(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 12.0$  Hz, CH<sub>3</sub>-H, 3H), 1.20(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-H, 3H)。<sup>13</sup>C NMR(151 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 171.09, 166.26, 152.71, 131.27, 117.45, 111.71, 60.93, 60.08, 44.59, 14.82, 14.59。MS(ESI)  $m/z$ : 252.3[M+H]<sup>+</sup>。

N-甲基-对甲酸乙酯基苯胺(d):白色固体, $m.p.$ 110 ~ 112 °C。<sup>1</sup>H NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 7.70(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 6.55(d,  $J = 12.0$  Hz, Ar-H, 2H), 4.21(dd,  $J_1 = 12.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-H, 2H), 2.73(d,  $J = 6.0$  Hz, CH<sub>3</sub>-H, 3H), 1.28(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 12.0$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-H, 3H)。<sup>13</sup>C NMR(151 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 166.38, 154.10, 131.38, 116.33, 111.04, 59.96, 29.63, 14.85。MS(ESI)  $m/z$ : 180.4[M+H]<sup>+</sup>。

N,N-二对甲苯基-对甲酸乙酯基苯胺(e):黄色固体, $m.p.$ 105 ~ 107 °C。<sup>1</sup>H NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 7.67(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 7.14(dd,  $J_1 = 12.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, Ar-H, 8H), 6.72(d,  $J = 12.0$  Hz, Ar-H, 2H), 4.71(s, CH<sub>2</sub>-H, 4H), 4.20(dd,  $J_1 = 12.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-H, 2H), 2.27(s, CH<sub>3</sub>-H, 6H), 1.25(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-H, 3H)。<sup>13</sup>C NMR(151 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 166.14, 152.32, 136.45, 135.32, 131.18, 129.61, 126.98, 117.06, 111.86, 60.07, 54.03, 21.11, 14.81。MS(ESI)  $m/z$ : 374.5[M+H]<sup>+</sup>。

N,N-二对氯苄基-对甲酸乙酯基苯胺(f):黄色固体, $m.p.$ 141 ~ 143 °C。<sup>1</sup>H NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 7.73(d,  $J = 12.0$  Hz, Ar-H, 2H), 7.51(d,  $J = 12.0$  Hz, Ar-H, 2H), 7.29~7.34(m, Ar-H, 4H), 7.18(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 6.62(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 4.83(s, CH<sub>2</sub>-H, 4H), 4.21(dd,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 12.0$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-H, 2H), 1.25(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-H, 3H)。<sup>13</sup>C NMR(151 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 151.72, 134.87, 132.56, 131.42, 130.13, 129.24, 127.98, 118.05, 111.77, 60.20, 52.44, 14.79。MS(ESI)  $m/z$ : 414.3[M+H]<sup>+</sup>。

N-苄基-对甲酸乙酯基苯胺(g):白色固体, $m.p.$ 155 ~ 157 °C。<sup>1</sup>H NMR(DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 7.65(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H),

7.31~7.34(m, Ar-H, 3H), 7.23~7.25(m, N-H, 1H), 7.10(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 6.61(d,  $J = 12.0$  Hz, Ar-H, 2H), 4.34(d,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-H}$ , 2H), 4.19(dd,  $J_1 = 12.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$ , 2H), 1.25(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR(151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 166.28, 153.10, 139.80, 131.32, 128.84, 127.63, 127.29, 116.78, 111.71, 59.98, 46.30, 14.83. MS(ESI) $m/z$ : 256.7[M+H] $^+$ .

N-环己烷基-对甲酸乙酯基苯胺(h): 白色固体,  $m.p.$  144 ~ 146  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.64~7.67(m, Ar-H, 2H), 6.56~6.58(m, Ar-H, 2H), 4.19(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$ , 2H), 3.22~3.27(m,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ , 1H), 1.89(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 12.0$  Hz,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ , 2H), 1.69~1.74(m,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ , 4H), 1.20~1.35(m,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$ , 4H), 1.27(t,  $J_1 = 12.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR(151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 169.72, 162.76, 154.76, 147.59, 146.10, 136.29, 131.03, 124.33, 100.20, 32.59, 14.67. MS(ESI) $m/z$ : 248.1[M+H] $^+$ .

N-对氟苄基-对甲酸乙酯基苯胺(i): 白色固体,  $m.p.$  130 ~ 132  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.70(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 7.25~7.28(m, Ar-H, 2H), 7.16(t,  $J_1 = 12.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 6.74(d,  $J = 12.0$  Hz, Ar-H, 2H), 4.76(s,  $\text{CH}_2\text{-H}$ , 2H), 4.20(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$ , 2H), 1.24(t,  $J_1 = 12.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR(151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 152.00, 134.52, 131.27, 128.94, 117.45, 115.74, 111.96, 60.13, 55.38, 53.55, 14.80. MS(ESI) $m/z$ : 260.5[M+H] $^+$ .

N,N-二间甲苄基-对甲酸乙酯基苯胺(j): 白色固体,  $m.p.$  116 ~ 118  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.69(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 7.22(t,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 12.0$  Hz, Ar-H, 2H), 7.06(d,  $J = 12.0$  Hz, Ar-H, 3H), 7.03(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 6.72(d,  $J = 12.0$  Hz, Ar-H, 3H), 4.73(s,  $\text{CH}_2\text{-H}$ , 4H), 4.20(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$ , 2H), 2.27(s,  $\text{CH}_3\text{-H}$ , 6H), 1.24(t,  $J_1 = 12.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR(151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 166.14, 138.42, 138.17, 131.24, 128.97, 128.06, 127.51, 124.07, 117.11, 111.78, 60.08, 55.39, 54.32, 21.58, 14.81. MS(ESI) $m/z$ : 374.5[M+H] $^+$ .

N-对甲苄基-对甲酸乙酯基苯胺(k): 白色固体,  $m.p.$  124 ~ 126  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.65(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 7.22(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 7.14(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 7.06(t,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 6.0$  Hz, N-H, 1H), 6.59(d,  $J = 12.0$  Hz, Ar-H, 2H), 4.29(d,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-H}$ , 2H), 4.19(dd,  $J_1 = 12.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$ , 2H), 2.27(s,  $\text{CH}_3\text{-H}$ , 3H), 1.25(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR(151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 166.28, 153.10, 136.67, 136.32, 131.30, 129.39, 127.60, 116.69, 111.71, 59.97, 46.06, 21.13, 14.83. MS(ESI) $m/z$ : 270.4[M+H] $^+$ .

N-对氯苄基-对甲酸乙酯基苯胺(l): 白色固体,  $m.p.$  130 ~ 132  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.68(d,  $J = 12.0$  Hz, Ar-H, 2H), 7.46~7.50(m, Ar-H, 1H), 7.35~7.36(m, N-H, 1H), 7.29~7.32(m, Ar-H, 2H), 7.11(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, Ar-H, 1H), 6.60(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 4.41(d,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-H}$ , 2H), 4.19(dd,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$ , 2H), 1.25(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR(151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 166.24, 152.81, 136.58, 132.82, 131.43, 129.81, 129.19, 127.71, 117.17, 60.04, 44.20, 14.83. MS(ESI) $m/z$ : 290.8[M+H] $^+$ .

N-丙炔基-对甲酸乙酯基苯胺(m): 白色固体,  $m.p.$  127 ~ 130  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.73(d,  $J = 12.0$  Hz, Ar-H, 2H), 6.87(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 4.21(dd,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$ , 2H), 3.93~3.95(m,  $\text{CH}_2\text{CCH-H}$ , 2H), 3.14(s,  $\text{CH}_2\text{CCH-H}$ , 1H), 1.27(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR(151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 166.29, 151.67, 133.82, 121.77, 115.62, 86.07, 71.45, 60.81, 14.69. MS(ESI) $m/z$ : 204.1[M+H] $^+$ .

N-异丙基-对甲酸乙酯基苯胺(n): 白色固体,  $m.p.$  159 ~ 161  $^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.67(d,  $J = 12.0$  Hz, Ar-H, 2H), 6.56(d,  $J = 6.0$  Hz, Ar-H, 2H), 4.19(dd,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$ , 2H), 3.57~3.65(m,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ , 1H), 1.58(d,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ , 3H), 1.26(t,  $J_1 = 6.0$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-H}$ , 3H), 1.14(d,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHCH}_3$ , 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR(151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 165.91, 151.32, 130.17, 119.48, 113.36, 79.23, 69.54, 60.31, 21.4. MS(ESI) $m/z$ : 208.2[M+H] $^+$ .

### 1.3 抗菌活性测试

采用抑菌环法<sup>[12-13]</sup>测定目标化合物的抗菌活性, 选用金黄色葡萄球菌作为抗菌活性测试对象. 首先是制备液体培养基(含有蛋白胨 1.0 g、酵母膏 0.5 g、氯化钠 1.0 g、蒸馏水 100 mL)和固体培养基(含有蛋白胨 1.0 g、酵母膏 0.5 g、氯化钠 1.0 g、琼脂 2.0 g、蒸馏水 100 mL), 通过高压灭菌锅对培养基进行灭菌, 并把固体培养基置于灭菌后的平板上. 其次, 把金黄色葡萄球菌菌种活化后, 移取 100  $\mu\text{L}$  菌液, 置于灭菌后的 100 mL 蒸馏水中混合均匀. 以苯佐卡因和硫酸链霉素作为对照化合物, 用 DMF 把所合成的目标化合物和对照化合物配置成质量浓度为 100 mg/mL 的溶液, 把直径为 5 mm 的圆形滤纸灭菌后浸泡在上述溶液中.

在超净台上, 移取 10  $\mu\text{L}$  液体培养基加到固体培养基表面, 涂布均匀. 用无菌镊子取出浸泡过的圆滤纸片铺到培养基表面. 每个平板放 4 片, 进行 3 次平行实验和 1 次空白对照. 放入 37  $^{\circ}\text{C}$  恒温箱中培养 24 h, 观察

现象,通过琼脂培养基上分别出现不同大小的透明圆环-抑菌圈,通过测量抑菌圈直径与空白对照进行对比就可以看出各样品的抑菌活性大小.

## 2 结果与讨论

使用微通道反应器进行苯佐卡因与溴代化合物之间的取代反应,所得到的双取代及单取代产品收率的高低受反应物投料量配比,反应温度及在微通道反应器中的反应停留时间影响最大,因此以苯佐卡因与对甲基苄溴的反应为模板,对这3个因素进行了筛选.

### 2.1 物料比对产物收率的影响

固定反应温度为 40 °C,停留时间为 4 min,其物料比对单取代产物和双取代产物最终处理得到实际收率的影响(如表 2).从表 2 中可以很直观地发现,在固定反应温度和停留时间以及苯佐卡因的投料量不变的前提下,增加对甲基苄溴的投料量,单取代产物与双取代产物的比值逐渐减少,单取代产物的收率先增加后降低,当  $n$ (苯佐卡因): $n$ (对甲基苄溴)为 1:1.1 时,单取代产物收率最高为 72%,单取代产物的与双取代产物的比值为 12:1,因此选择该比例为最佳投料量之比.

表 2 投料比例对反应收率的影响

Tab.2 The effect of inventory rating for the yields

序号	$a$	温度/°C	停留时间/min	单取代收率/%	$b$
1	1:0.9	40	4	59	11.7:1
2	1:1.0	40	4	64	14.5:1
3	1:1.1	40	4	72	12.0:1
4	1:1.2	40	4	70	9.4:1
5	1:1.3	40	4	61	7.2:1
6	1:1.4	40	4	53	3.1:1
7	1:1.5	40	4	41	2.4:1

注: $a=n$ (苯佐卡因): $n$ (对甲基苄溴), $b=n$ (单取代): $n$ (双取代).

### 2.2 反应温度对产物收率的影响

固定苯佐卡因和对甲基苄溴的物料配比为 1:1.1,停留时间为 4 min,其反应温度对单取代产物收率的影响(如表 3).从表 3 中可以发现,随着温度的升高,单取代产物的收率逐渐增加,当温度为 40 °C 时达到最高为 72%,继续升高温度,会导致双取代产物的收率增加,单取代产物的收率逐渐减少.

### 2.3 反应停留时间对产物收率的影响

固定苯佐卡因和对甲基苄溴的物料配比为 1:1.2,反应温度为 40 °C,其停留时间对单取代产物收率的影响(如表 4),停留时间是通过控制进料泵的流速来实现.

表 3 反应温度对反应收率的影响

Tab.3 The effect of reaction temperature for the yields

序号	$n$ (苯佐卡因): $n$ (对甲基苄溴)	温度/°C	停留时间/min	收率/%
1	1:1.1	20	4	39
2	1:1.1	30	4	57
3	1:1.1	40	4	72
4	1:1.1	50	4	71
5	1:1.1	60	4	65
6	1:1.1	70	4	52

表 4 反应时间对反应收率的影响

Tab.4 The effect of reaction times on the yields

序号	$n$ (苯佐卡因): $n$ (对甲基苄溴)	温度/°C	停留时间/min	收率/%
1	1:1.1	40	1	23
2	1:1.1	40	2	48
3	1:1.1	40	3	65
4	1:1.1	40	4	72
5	1:1.1	40	5	73
6	1:1.1	40	6	71
7	1:1.1	40	7	72

从表 4 中可以看出随着反应时间的增加,单取代产物的收率逐渐提高,当停留时间为 4 min 时反应收率达到 72%,继续提高停留时间,收率增加不明显,为了提高产品产量,选择 4 min 为最佳停留时间.

### 2.4 抗菌活性测试结果

初步的体外抑菌活性测试结果(表 5)表明,部分目标化合物对金黄色葡萄球菌具有一定的抗菌活性,但是整体并不出色,其中双取代的产物抑制活性比单取代产物具有一些优势,随后本课题组将会更多的合成一些化合物进行对比,对抗菌活性进行深入研究.

表5 目标化合物的抗菌活性

Tab.5 Antibacterial activities of the target compounds

序号	a	m	b	d	e	k	f	l	苯佐卡因	硫酸链霉素
抑制率/%	29	6	14	—	39	11	42	—	16	100

### 3 结 论

用苯佐卡因在微通道反应器中,在碱性条件下与溴代衍生物发生取代反应制得一系列结构新颖的苯佐卡因衍生.苯佐卡因与溴代衍生物的物料比达到1:1.1,反应温度为40℃,停留时间为4min所得到的单取代产物的收率最高,该方法简单且连续化,并且所得到的部分衍生物对金黄色葡萄球菌具有一定的抑制作用,随后将对其进行深入研究.

### 参 考 文 献

- [1] 刘玉婷,张韩利,尹大伟.一种硫普罗宁新型苯佐卡因衍生物的合成[J].陕西科技大学学报,2013,31(6):90-94.
- [2] 丁恩华,钱施凯,孙露住,等.苯佐卡因的合成及表征[J].现代盐工业,2018,45(3):7-9.
- [3] 李文丽,赵杰,崔玉洁.苯佐卡因衍生物的合成[J].化工技术与开发,2018,47(2):15-17.
- [4] 王德平,张复兴,朱小明.苯佐卡因合成实验方法的改进[J].广东化工,2016,43(7):220-223.
- [5] 刘金,韦琨,蔡乐,等.苯佐卡因的改进合成-推荐一个环保的多步合成实验[J].大学化学,2016,31(3):64-67.
- [6] 李文丽,赵杰,崔玉洁.苯佐卡因衍生物的合成[J].化工技术与开发,2018,2(47):15-17.
- [7] 周毅新.复方苯佐卡因凝胶治疗豚鼠口腔溃疡的实验研究[J].医药论坛杂志,2017,17(10):36-38.
- [8] 刘太泽.苯佐卡因的合成[D].南昌:南昌大学,2010:39-41.
- [9] 孙伟,袁显龙.4-硝基二苯胺合成工艺研究进展[J].天津化工,2003,17(50):8-9.
- [10] 余锡孟,沈忠权,杜锡勇,等.微通道反应器中环己烷液相氧化反应工艺的研究[J].高校化学工程学报,2017,31(6):1372-1378.
- [11] 乐军,陈光文,袁权,等.微通道内气-液传质研究[J].化工学报,2006,57(6):1296-1303.
- [12] 毛伸,苏锥锥,张丹丹,等.4-(哌啶-4-基)-1H-吡咯-3-甲酰胺类衍生物盐酸盐的合成及其抗菌活性研究[J].化学研究与应用,2017,29(8):1121-1127.
- [13] Hallett J P, Welton T. Room-temperature ionic liquids: solvents for synthesis and catalysis[J]. Chemical Review, 2011, 111(5): 3508-3576.

## Synthesis of benzocaine derivatives

Liu Bing, Zhou Yong

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Xinxiang University, Xinxiang 453000, China)

**Abstract:** With benzocaine as starting material, a series of novel brominated derivatives were synthesized via substitution reaction in the micro-channel reactor. The effect of reaction condition on the preparation was discussed. The result of preliminary bioassay showed that some of the derivatives had antibacterial activity against staphylococcus aureus.

**Keywords:** benzocaine; brominated derivatives; antibacterial activity

[责任编辑 赵晓华 陈留院]