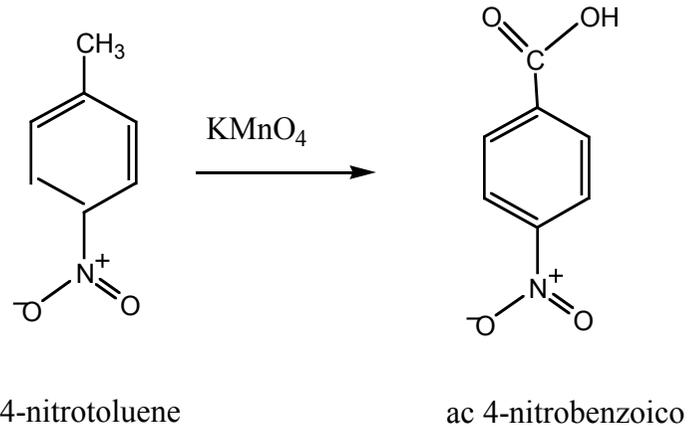


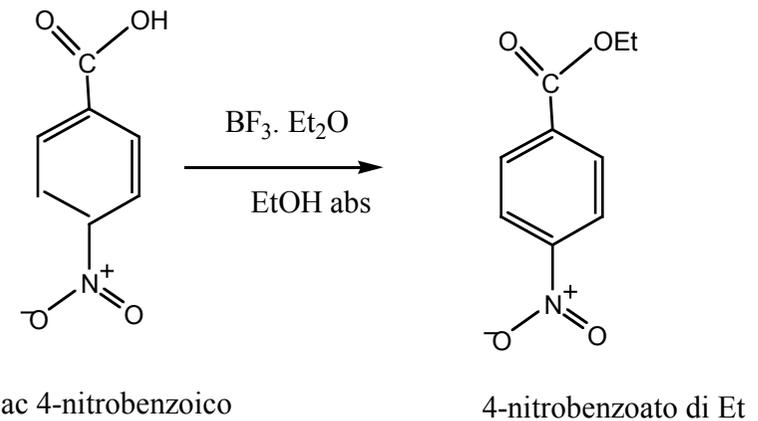
Sintesi della benzocaina

Questa esercitazione che rappresenta l'ultima preparazione di laboratorio, consta di tre fasi.

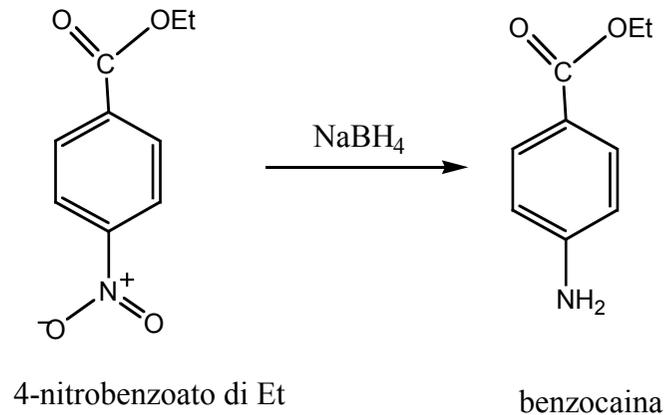
1- preparazione dell'ac 4-nitrobenzoico per ossidazione del 4-nitrotoluene



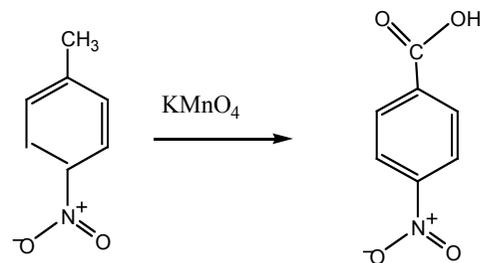
2- esterificazione dell'acido ottenuto per l'ottenimento del 4-nitrobenzoato di Et



3- riduzione del nitrogruppo per l'ottenimento della benzocaina



Preparazione dell' ac 4-nitrobenzoico

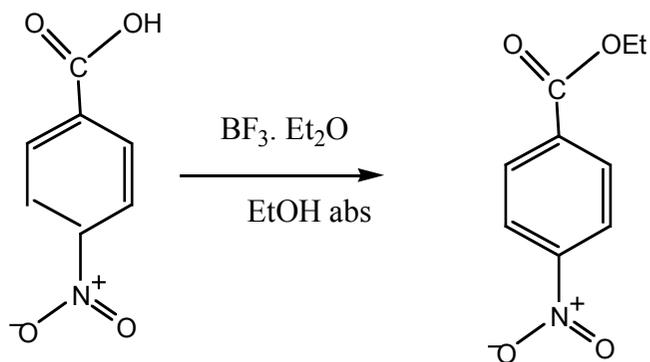


ac 4-nitrobenzoico

Una sospensione di 5 g. di 4-nitrotoluene, 2,5 g. di carbonato di sodio e 21 g. di permanganato di potassio in 250 ml di acqua, è posta in una beuta con cono a smeriglio da 500 ml, sulla quale è inserito un refrigerante a bolle. Sotto energica agitazione magnetica la miscela di reazione è riscaldata a riflusso per due ore, durante le quali si ha l'ossidazione del gruppo metilico del 4-nitrotoluene e formazione di acido 4-nitrobenzoico, che va in soluzione come sale misto sodico-potassico. Contemporaneamente il permanganato si riduce a biossido di manganese nero, che rimane in sospensione a causa dell'agitazione continua.

La reazione non è quantitativa, una parte del 4-nitrotoluene non subisce ossidazione ed, essendo volatile in corrente di vapore, si deposita in parte sulle pareti fredde del refrigerante. Può essere ricondotto nella beuta di reazione interrompendo di tanto in tanto l'afflusso di acqua fredda. In tal modo, in seguito al conseguente riscaldamento dell'acqua del refrigerante, il 4-nitrotoluene fonde e ricade nella beuta. Successivamente, verso la fine del tempo indicato per la reazione, il refrigerante può essere lavato con qualche ml di acetone, che riporta tutto il prodotto di partenza nella beuta sottostante. Trascorse le due ore indicate, la beuta è raffreddata con ghiaccio, in modo da far solidificare il 4-nitrotoluene che non ha reagito, e che in tal modo si deposita sul biossido di manganese già separatosi. Si filtra la miscela su imbuto di Buchner, tenendo ben presente che il prodotto della reazione sta nella soluzione acquosa filtrata perché è in forma di 4-nitrobenzoato sodico-potassico. Il pannello di biossido di manganese deve essere poi eliminato nell'apposito contenitore dei rifiuti tossici. La soluzione acquosa ottenuta è quindi acidificata fino a pH nettamente acido con HCl concentrato, in un beker da 1000 ml, facendo attenzione al vivace sviluppo di anidride carbonica, che potrebbe far fuoriuscire il prodotto ottenuto. L'acido 4-nitrobenzoico è quindi raccolto per filtrazione su imbuto di Buchner, lavato accuratamente sul filtro e seccato in stufa. La resa teorica sarebbe di 6.09 g., in pratica si ottengono circa 4 g. di prodotto microcristallino giallo chiaro, con p.f. 239-40° C.

Preparazione del 4-nitrobenzoato di etile



ac 4-nitrobenzoico

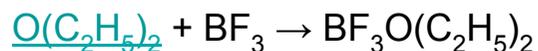
4-nitrobenzoato di Et

Si tratta di una esterificazione dell'acido p-nitro benzoico con etanolo usando come catalizzatore BF_3 che è un acido di lewis...si lega all'ossigeno del carbonile attivando il carbonio (più elettrofilo), così la reazione può avvenire!

In una beuta da 150 ml., munita di refrigerante a bolle e di valvola a CaCl_2 , si mettono 5 g. di acido 4-nitrobenzoico, sospeso in 40 ml. di alcol etilico assoluto. In un'unica aggiunta, con una pipetta graduata, si versano nella beuta 8 ml. di eterato del trifluoruro di boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) facendo attenzione ai fumi di questa sostanza tossica. La miscela è posta a riflusso con agitazione magnetica per 2 ore, durante le quali si forma una soluzione limpida giallo chiara.

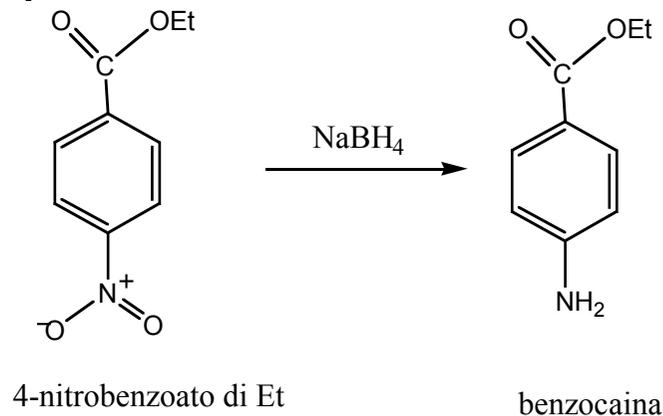
Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, il contenuto della beuta è trasferito in imbuto separatore da 500 ml., diluito con 100 ml. di etere etilico e lavato più volte con acqua, e poi con una soluzione di Na_2CO_3 al 15%. Questo trattamento allontana ogni traccia di acidità e di sostanza inorganica dalla fase eterica. L'estratto eterico è quindi seccato su Na_2SO_4 anidro e, dopo filtrazione, portato quasi a secco al rotavapor. Le ultime tracce di solvente residuo evaporano lasciando una notte il pallone, precedentemente pesato, sotto cappa. La resa pratica di 4-nitrobenzoato di etile è di circa 4,5 g., (quella teorica sarebbe di 5.83 g.)

Il prodotto è giallo chiaro ed ha un p.f. di 56°C .



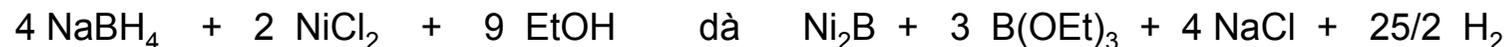
L'addotto con l'etere etilico è un liquido comodo da maneggiare e di conseguenza è largamente utilizzato in laboratorio come fonte di BF_3 .

Preparazione della benzocaina



Ad una soluzione, di 9,2g. di $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, sciolti a caldo in 80 ml di etanolo, e contenuta in una beuta da 500 mL con cono a smeriglio, sono aggiunti 4,5 g. di 4-nitrobenzoato di etile sciolti a caldo in 40 ml di etanolo in una beuta da 150 mL. A questa soluzione, portata a temperatura ambiente ed agitata magneticamente, si aggiungono 3g. di NaBH_4 , contenuto in un pesafiltri, fuori dal contatto con l'umidità atmosferica. Tale aggiunta, fatta a porzioni, richiede circa 15' e provoca la formazione di un precipitato grigio scuro di Ni_2B (boruro di nichel), con una reazione leggermente esotermica.

Stechiometricamente la reazione procede secondo lo schema:



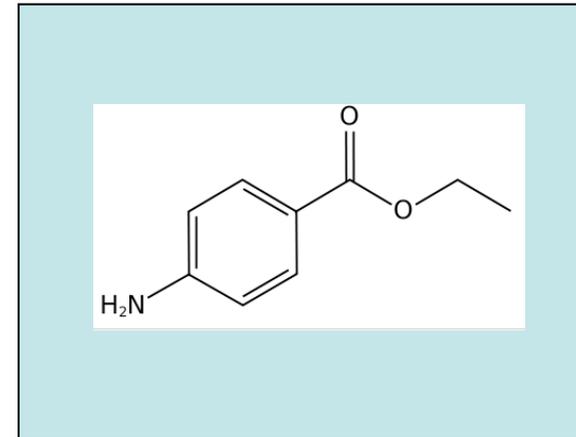
La sospensione ottenuta è agitata ancora per 15' a T ambiente, poi portata a riflusso per 10', e quindi raffreddata prima di essere filtrata sotto vuoto con un imbuto di Buchner in cui è stato disposto uno strato di Celite sopra il disco di carta da filtro. La soluzione alcolica filtrata è poi evaporata al rotavapor ed il residuo solido è ripreso con acqua e filtrato su imbuto di Buchner.

La benzocaina grezza è purificata sciogliendola all'ebollizione in 15 – 20 ml. di etanolo, trattando la soluzione ottenuta con un po' di carbone e, dopo filtrazione del carbone, versando lentamente nella soluzione alcolica dell'acqua calda fino ad incipiente torbidità. Per raffreddamento in ghiaccio si ottiene la benzocaina pura in cristalli bianchi.

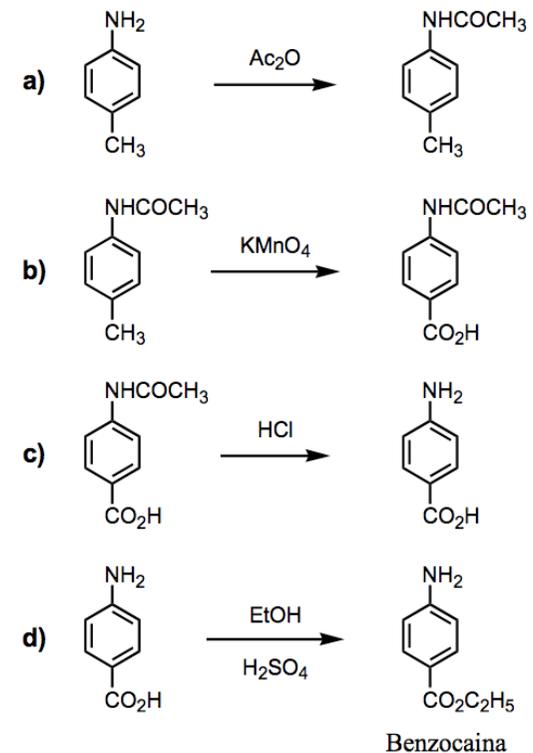
La resa teorica è g. 3,8 con p.f. 89-90°C. in pratica si ottengono generalmente 2,5 -3 g. di prodotto puro.

La sintesi multistadio della benzocaina

- Acetilazione della *p*-toluidina ad *N*-acetil-*p*-toluidina
- Ossidazione della *N*-acetil-*p*-toluidina ad acido *p*-acetamidobenzoico
- Idrolisi dell'acido *p*-acetamidobenzoico ad acido *p*-amminobenzoico
- Esterificazione dell'acido *p*-amminobenzoico a benzocaina (*p*-amminobenzoato di etile)



Sintesi multistadio dell'anestetico locale benzocaina.



uso della benzocaina

La benzocaina è utilizzata come anestetico locale, in particolare in odontoiatria. Essa blocca il segnale del dolore prima che arrivi ai nervi; la sua ingestione in quantità apprezzabili può portare al rilassamento dell'epiglottide con conseguente rischio di soffocamento (specie se accompagnato all'ingestione).

Farmaci a base di benzocaina, sono soprattutto le pomate, sono indicate anche per il trattamento delle [ustioni](#) meno gravi (di I grado) che interessano, in maniera non estesa, solamente l'epidermide, lo strato più esterno della pelle.

La benzocaina aiuta a ridurre l'infiammazione ed il dolore, oltre che facilitare la guarigione



Allarme FDA Aprile 2011 benzocaina in pediatria

L'ente americano ha lanciato [un'allerta](#) rivolto a medici e ospiti su nuove segnalazioni di sviluppo di metemoglobinemia collegata all'utilizzo di prodotti ad uso topico contenenti benzocaina (gel, spray e liquidi), in particolare su bambini al di sotto dei due anni.

La FDA pertanto sconsiglia l'utilizzo di questi prodotti su bambini al di sotto dei due anni, se non sotto stretta sorveglianza medica.

Cenni di storia

- 1889: Halsted dimostrò che la cocaina può interrompere la trasmissione nervosa
- 1889: Corning eseguì una peridurale nel cane
- 1898: Bier effettuò nell'uomo la prima anestesia spinale con cocaina, segnalando le cefalee
- 1880: Ritsert scoprì la *Benzocaina*
- 1895: Braun scoprì la *Procaina*, primo anestetico locale idrosolubile, con buon indice terapeutico
- 1930: *Tetracaina*
- 1943: *Lidocaina*
- 1957: *Bupivacaina e Mepivacaina*
- nell'ultimo decennio la *Ropivacaina* e per ultima la *Levobupivacaina*

SAR

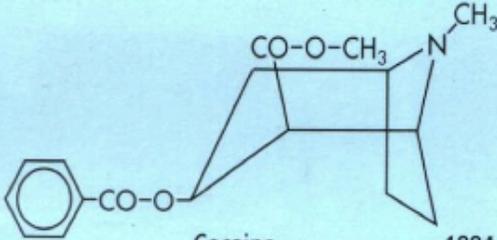
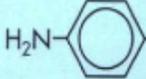
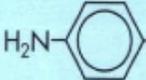
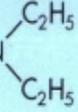
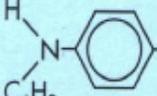
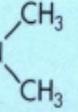
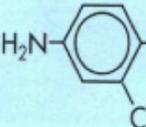
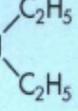
- **una catena intermedia** lunga da 6 a 9 Å;
 - allungamento aumenta la liposolubilità, potenza e tossicità
 - accorciamento favorisce l'idrosolubilità.
 - miglior equilibrio con una catena tra 1 e 3 atomi
- **un polo lipofilo:** nucleo aromatico (ac. benzoico o para-aminobenzoico) che regola la diffusione e la fissazione
- **un polo idrofilo, derivato aminico terziario dell'alcool etilico o dell'ac. acetico, che regola:**
 - *la ripartizione nel sangue*
 - *la sua ionizzazione*
 - *la distribuzione*
 - *il legame alle proteine plasmatiche*
 - *l'intensità e la durata d'azione*

La scomparsa di questo polo non sopprime l'azione anestetica locale, ma ne limita l'attività all'uso topico

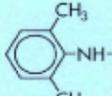
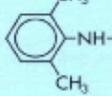
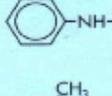
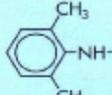
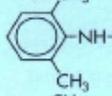
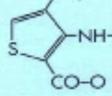
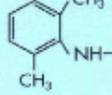
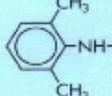
il legame tra catena intermedia e polo lipofilo distingue le 2 grandi classi di a.l.:

- **di tipo esterico:** *rapida idrolisi enzimatica in molecole inattive eliminate senza modificazioni*
- **di tipo amidico:** *degradazione epatica lenta con formazione di metaboliti ancora attivi e quindi dotati di azione prolungata.*

ESTERI

Residuo aromatico	Catena intermedia	Gruppo aminico sostituito	Anno d'introduzione
	-CO-O-		Cocaina 1884
	-CO-O-C ₂ H ₅		Benzocaina 1900
	-CO-O-CH ₂ -CH ₂ -		Procaina 1905
	-CO-O-CH ₂ -CH ₂ -		Tetracaina 1930
	-CO-O-CH ₂ -CH ₂ -		Clorprocaina 1955

AMIDI

Residuo aromatico	Catena intermedia	Gruppo aminico sostituito	Anno d'introduzione
	-NH-CO-CH ₂ -		Lidocaina 1944
	-NH-CO-		Mepivacaina 1957
	-NH-CO-CH-		Prilocaina 1960
	-NH-CO-		Bupivacaina 1963
	-NH-CO-CH-		Etidocaina 1972
	-NH-CO-CH-		Carticaina 1974
	-NH-CO-		Ropivacaina 1996
	-NH-CO-		Levobupivacaina 2000

Proprietà chimico fisiche significato clinico

- **Potenza anestetico locale: può essere influenzata:**
 - *dalla liposolubilità: quanto più alta tanto più facilmente raggiunge il sito d'azione con concentrazioni più alte*
 - *dal legame con le proteine della membrana del nervo*
 - 1. **a bassa potenza** (*procaina*)
 - 2. **a media potenza** (*lidocaina, mepivacaina, prilocaina*)
 - 3. **ad alta potenza** (*bupivacaina, etidocaina, ropivacaina, levobupivacaina*)
- **Onset dell'effetto: dipende dal valore di pKa: più è basso, maggiore base di a.l. può diffondere verso i siti di membrana e più breve è l'onset, accelerato anche da più alte concentrazioni di a.l.**

Metabolismo

- Gli esteri sono facilmente idrolizzati in acido aromatico e in aminoalcole.
- Le amidi più resistenti ad una idrolisi rapida, dovranno subire una o più degradazioni preliminari prima di essere idrolizzate.
- La biotrasformazione dipende anche da pH e temperatura e varia da specie a specie.

Meccanismo d'azione

- Molti a.l. sono relativamente insolubili in acqua e sono preparati come sale solubile idrocloridrico: vanno incontro alla seguente reazione :



La forma anionica di a.l. al pH corporeo si dissocia in:



- Più alto è il pKa: minore è la quantità di *base non ionizzata* che si forma, in grado di penetrare l'epineurio e la membrana del nervo per raggiungere l'assoplasma.
- L'assoplasma è un mezzo acquoso e per raggiungerlo *la base non ionizzata* deve dissociarsi in forma anionica ionizzata e forma basica non ionizzata. È *la forma anionica* che guadagna l'accesso ai canali di Na^+ , rendendoli impermeabili

Meccanismo d'azione

- La benzocaina, che non si ionizza al pH corporeo, supera la membrana ma non raggiunge l'assoplasma, agendo mediante un'espansione della membrana che occlude i canali di Na, (*meccanismo simile agli anestetici generali*)
- Le biotossine, (*tetradotossina e saxitossina, a.l. molto potenti*) esistono solo nella forma ionizzata e non possono attraversare la membrana. Per bloccare la conduzione si attaccano direttamente ad altri siti dei canali del Na⁺
- Il pKa regola l'equilibrio tra *la forma libera*, indissociata e non ionizzata, e *la forma anionica*, ionizzata: la sede di dissociazione è il polo idrofilo o aminico.

