



FEDERÁLNY ÚRAD
PRE VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENIU

271 971

(21) PV 7420-88.V
(22) Prihlášené 29 05 89

(40) Zverejnené 14 03 90
(45) Vydané 24 09 91

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 211/36 //
A 61 K 31/445

(75) Autor vynálezu KACINA ROMAN ing.,
GŮMŮRY JURAJ ing., HLOHOVEC,
ŠMAHOVSKÝ VENDEL ing., MODRA,
NIŽŇANSKÝ JOZEF ing., HLOHOVEC

(54) Spôsob prípravy hydrochloridu etylesteru
kyseliny 4-fenyl-4-piperidinkarboxylovej

(57) Riešenie sa týka spôsobu prípravy
hydrochloridu etylesteru kyseliny 4-fe-
nyl-4-piperidinkarboxylovej katalytickou
hydrogenačnou N-debenzyláciou hydrochlo-
ridu etylesteru kyseliny 1-benzyl-4-fe-
nyl-4-piperidinkarboxylovej s cieľom od-
strániť používanie drahého paládiového
katalyzátora. Podstata spočíva v tom,
že N-debenzylácia sa prevádza tlakovou
hydrogenáciou za katalýzy Raney-niklu
v polárnych organických rozpúšťadlách.
Pripravená zlúčenina je medziproduktom
pri priemyselnej farmaceutickej výrobe
analgetika pethidinu.

Vynález sa týka spôsobu prípravy hydrochloridu etylesteru kyseliny 4-fenyl-4-piperidinkarboxylovej z hydrochloridu etylesteru kyseliny 1-benzyl-4-fenyl-4-piperidinkarboxylovej katalytickou hydrogenačnou N-debenzyláciou za použitia Raney-niklu ako katalyzátora. Etylester kyseliny 4-fenyl-4-piperidinkarboxylovej je medziprodukt pri priemyselnej farmaceutickej výrobe analgetika pethidinu.

Hydrochlorid etylesteru kyseliny 4-fenyl-4-piperidinkarboxylovej sa pripravuje beztlakovou katalytickou hydrogenačnou N-debenzyláciou hydrochloridu etylesteru kyseliny 1-benzyl-4-fenyl-4-piperidinkarboxylovej, za použitia paládiového katalyzátora pri teplote 50 až 60 °C a pretlaku vodíka 20 kPa počas 40 hodín (Eisleb O.: US patent 2 167 351, US pat. 2 486 792). Nevýhodou tohto postupu je vysoká cena paládia a dlhý reakčný čas.

Uvedené nedostatky odstraňuje spôsob prípravy hydrochloridu etylesteru kyseliny 4-fenyl-4-piperidinkarboxylovej katalytickou hydrogenačnou N-debenzyláciou hydrochloridu etylesteru kyseliny 1-benzyl-4-fenyl-4-piperidinkarboxylovej podľa tohoto vynálezu, ktorého podstata spočíva v tom, že N-debenzylácia sa prevádza tlakovou hydrogenáciou za tlaku 0,2 až 5 MPa, za katalýzy 2 až 20 % hmot. Raney-niklu, vzťahnuté na hmotnosť východiskovej látky, v polárnych organických rozpúšťadlách ako napr. etylalkohol, metylalkohol alebo ich zmesi s vodou, pri teplote 70 až 150 °C. Reakcia prebieha prakticky kvantitatívne bez vedľajších produktov a pri teplote 90 °C a tlaku 2 MPa trvá 1,5 hodiny.

V ďalšom je postup podľa vynálezu ilustrovaný príkladmi, bez toho že by bol nimi obmedzený.

Príklad 1

Do 250 ml autoklávu s miešadlom sa dá 20 g (0,055 mol) hydrochloridu etylesteru kyseliny 1-benzyl-4-fenyl-4-piperidinkarboxylovej, 75 ml etylalkoholu, 25 ml destilovanej vody a 1 g Raney-niklu (5 % hmot. vzťahnuté na hmotnosť východiskovej látky). Autokláv sa uzavrie, prepláchne sa dvakrát dusíkom a trikrát vodíkom a za miešania sa obsah autoklávu zohreje na 90 °C. Pri tejto teplote sa hydrogenuje vodíkom pri tlaku 1,5 MPa počas 2 hodín za intenzívneho miešania. Potom sa autokláv ochladí na 20 °C, vypustí sa vodík, autokláv sa prepláchne dvakrát dusíkom. Raney-nikel sa odfiltruje, filtrát sa zahustí na vákuovej odparke. Získa sa 14,7 g (98 %) hydrochloridu etylesteru kyseliny 4-fenyl-4-piperidinkarboxylovej. Obsah (HPLC) je 98 % hmot.

Príklad 2

Do 250 ml autoklávu s miešadlom sa dá 20 g (0,055 mol) hydrochloridu etylesteru kyseliny 1-benzyl-4-fenyl-4-piperidinkarboxylovej, 130 ml etylalkoholu a 4 g Raney-niklu (20 % hmot. vzťahnuté na hmotnosť východiskovej látky). Autokláv sa uzavrie, prepláchne sa dvakrát dusíkom a trikrát vodíkom a za miešania sa obsah autoklávu zohreje na 70 °C. Pri tejto teplote sa hydrogenuje vodíkom pri tlaku 0,2 MPa počas 10 hodín za intenzívneho miešania. Potom sa autokláv ochladí na 20 °C, vypustí sa vodík, autokláv sa prepláchne dvakrát dusíkom. Raney-nikel sa odfiltruje, filtrát sa zahustí na vákuovej odparke. Získa sa 14,85 g (99 %) hydrochloridu etylesteru kyseliny 4-fenyl-4-piperidinkarboxylovej. Obsah (HPLC) je 96,9 % hmot.

Príklad 3

Postupuje sa ako v príklade 2 s tým rozdielom, že na miesto etylalkoholu sa použije metylalkohol, použije sa 0,4 g Raney-niklu (2 % hmot. vzťahnuté na hmotnosť východiskovej látky) a hydrogenuje sa 1,5 hodiny za tlaku 5 MPa a pri teplote 150 °C. Získa sa 14,75 g (98,4 %) hydrochloridu etylesteru kyseliny 4-fenyl-4-piperidinkarboxylovej. Obsah (HPLC) 97,5 % hmot.

Príklad 4

Postupuje sa ako v príklade 1, s tým rozdielom, že namiesto etylalkoholu sa použije metylalkohol, použije sa 2 g Raney-niklu (10 % hmot. vzťahnuté na hmotnosť východiskovej látky) a hydrogenuje sa 1,5 hodiny za tlaku 3,5 MPa a pri teplote 110 °C. Získa sa 14,8 g (98,7 %) hydrochloridu etylesteru kyseliny 4-fenyl-4-piperidinkarboxylovej. Obsah (HPLC) je 97,8 % hmot.

Príklad 5

Postupuje sa ako v príklade 1, s tým rozdielom, že sa hydrogenuje 1,5 hodiny pri teplote 100 °C a za tlaku 2,5 MPa. Získa sa 14,85 g (99 %) hydrochloridu etylesteru kyseliny 4-fenyl-4-piperidinkarboxylovej. Obsah (HPLC) je 98,1 % hmot.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob prípravy hydrochloridu etylesteru kyseliny 4-fenyl-4-piperidinkarboxylovej katalytickou hydrogenačnou N-debenzyláciou hydrochloridu etylesteru kyseliny 1-benzyl-4-fenyl-4-piperidinkarboxylovej, vyznačujúci sa tým, že N-debenzylácia sa prevádza tlakovou hydrogenáciou za tlaku 0,2 až 5 MPa, za katalýzy 2 až 20 % hmot. Raney-niklu, vzťahnuté na hmotnosť východiskovej látky, v polárnych organických rozpúšťadlách ako napr. etylalkohol, metylalkohol alebo ich zmesi s vodou, pri teplote 70 až 150 °C.