



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК  
C07C 229/60 (2006.01)  
C07C 227/04 (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012126288/04, 22.06.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
22.06.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 22.06.2012

(45) Опубликовано: 27.01.2014 Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **E. KUO et al. Facile reduction of aromatic nitro compounds to anilines with 2-propanol and Raney nickel, SYNTHETIC COMMUNICATIONS, 1985, 15(7), pp.599-602.**  
**H. LI et al. A convenient and mild synthetic route to aminoarenes by reduction of nitroarenes with activated nickel and hydrazine hydrate, SYNTHETIC COMMUNICATIONS, 1997, 27(17), pp.3047-3052. RU 2203885 C2, 10.05.2003.**

Адрес для переписки:

620002, г.Екатеринбург, ул. Мира, 19, УрФУ,  
ЦИС, Т.В. Маркс

(72) Автор(ы):

**Азев Юрий Алексеевич (RU),  
Чарушников Кирилл Александрович (RU),  
Гибор Алексей Михайлович (RU),  
Мокрушин Владимир Степанович (RU),  
Бакулев Василий Алексеевич (RU)**

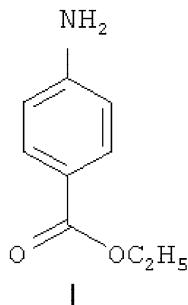
(73) Патентообладатель(и):

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина" (RU)**

## (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АНЕСТЕЗИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения этилового эфира п-аминобензойной кислоты (анестезина) формулы



который обладает местным

анестезирующим действием и является полупродуктом в синтезе новокаина. Способ заключается в восстановлении этилового эфира п-нитробензойной кислоты с последующим выделением целевого продукта. Способ характеризуется тем, что для упрощения технологии и повышения качества продукта процесс восстановления ведут при перемешивании в изопропиловом спирте в присутствии катализатора Ni-Ренея при давлении водорода 2,0-4,0 атм и температуре 60-70°C. Способ позволяет избежать образования значительных количеств побочных продуктов и получить анестезин с высоким выходом. 1 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07C 229/60* (2006.01)  
*C07C 227/04* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012126288/04, 22.06.2012

(24) Effective date for property rights:  
22.06.2012

Priority:

(22) Date of filing: 22.06.2012

(45) Date of publication: 27.01.2014 Bull. 3

Mail address:

620002, g.Ekaterinburg, ul. Mira, 19, UrFU, TsIS,  
T.V. Marks

(72) Inventor(s):

**Azev Jurij Alekseevich (RU),  
Charushnikov Kirill Aleksandrovich (RU),  
Gibor Aleksej Mikhajlovich (RU),  
Mokrushin Vladimir Stepanovich (RU),  
Bakulev Vasilij Alekseevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

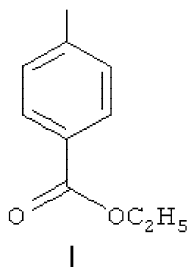
**Federal'noe gosudarstvennoe avtonomnoe  
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego  
professional'nogo obrazovanija "Ural'skij  
federal'nyj universitet imeni pervogo Prezidenta  
Rossii B.N. El'tsina" (RU)**

**(54) METHOD OF OBTAINING ANESTHESINUM**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention related to method of  
obtaining ethyl ether of n-aminobenzoic acid  
(anesthesinum) of formula  $\text{NH}_2$ , which



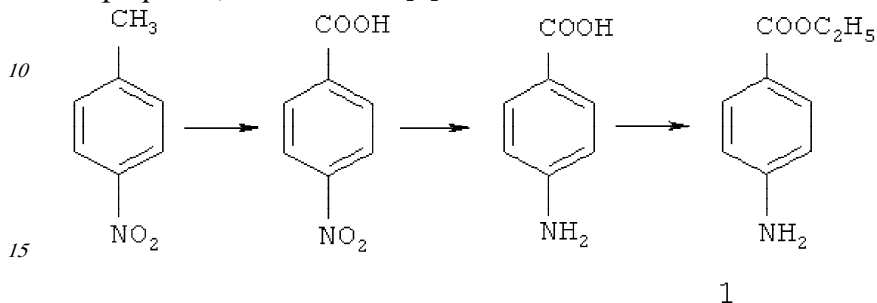
possesses local anesthetic action and is semi-product in Novocain synthesis. Method lies in reduction of ethyl ether of n-nitrobenzoic acid with further separation of target product. Method is characterised by the following: to simplify technology and increase product quality reduction process is carried out with mixing in isopropyl alcohol in presence of Raney Ni catalyst under hydrogen pressure 2.0-4.0 atm and temperature 60-70°C.

EFFECT: method makes it possible to avoid formation of considerable quantities of by-products and obtain anesthesinum with high output.

1 ex

Изобретение относится к области органической химии, а именно к способу получения этилового эфира п-аминобензойной кислоты I (анестезин или бензокаин), который обладает местным анестезирующим действием [1] и является полупродуктом в синтезе новокаина.

Анестезин I может быть синтезирован последовательно из п-нитротолуола окислением метильной группы, восстановлением нитрогруппы и последующей этерификацией по схеме [2].



Ключевым процессом в промышленных синтезах анестезина при этом является реакция восстановления нитрогруппы. Оптимизация этого процесса: подбор эффективного восстановителя, условий реакции, увеличение выхода, минимизации отходов - может существенно уменьшить расходы и повысить экологичность производства анестезина.

Существующая технологическая схема синтеза анестезина включает стадии восстановления этилового эфира п-нитробензойной кислоты железными стружками в присутствии уксусной кислоты [3-6]. В результате восстановления образуется анестезин ацетат, который переводят в свободное основание обработкой содой. Примеси, присутствующие в полученном анестезине, представляют собой продукты неполного восстановления нитрогруппы, в том числе: этиловый эфир п-нитрозобензойной кислоты, этиловый эфир п-гидроксиламинобензойной кислоты, диэтиловый эфир азоксибензол-4,4-дикарбоновой кислоты, азобензол-4,4-дикарбоновой кислоты, гидразобензол-4,4-дикарбоновой кислоты.

Известен, защищенный патентом, способ получения анестезина этерификацией п-аминобензойной кислоты при нагревании с этиловым спиртом в присутствии серной кислоты в течение 5 часов [7]. Описано также получение анестезина аминированием этилового эфира п-хлорбензойной кислоты аммиаком в присутствии меди при 110°C при микроволновом облучении в течении 10 часов [8].

В научной статье [9] описан синтез анестезина путем каталитического гидрирования этилового эфира п-нитробензойной кислоты. В качестве катализатора гидрирования предлагается использовать Pd-содержащие катализаторы: Pd/C, Pd на ионообменных смолах.

Использование Pd-содержащих катализаторов может упростить решение задачи, по выделению и очистке продукта. Однако очевидно, что высокая стоимость этого типа катализаторов при промышленном производстве существенным образом скажется на стоимости препарата.

Следует отметить, что предлагаемые способы с использованием Pd-содержащих катализаторов на ионообменных полимерных носителях это всего лишь лабораторные разработки, для внедрения которых в производство необходимо решить вопросы аппаратного технологического оформления процесса. Тем более что обычно при использовании ионообменных смол требуется специальное оборудование (ионообменные колонны), которое, однако, не может быть эффективно

применено для реализации гетерогенных процессов гидрирования требующих весьма эффективного перемешивания. Необходимо также решить вопросы регенерации для такого типа катализаторов, что может оказаться весьма сложной технической задачей.

Наиболее близким по химизму, используемым в синтезе исходными полупродуктами является промышленный реагентный способ получения анестезина путем восстановления этилового эфира п-нитробензойной кислоты железными стружками в присутствии уксусной кислоты, описанный выше [3-6].

К недостаткам реагентных способов восстановления этилового эфира п-нитробензойной кислоты следует отнести, сложность выделения и очистки целевого продукта и соответственно наличие большого количества химических отходов.

Следует отметить, что в патентной и научной литературе отсутствуют данные о безотходных, более экологически чистых, эффективных каталитических способах гидрирования этилового эфира п-нитробензойной кислоты с использованием дешевых и промышленно доступных катализаторов типа Ni-Ренея. Это очевидно связано с тем, что для использования этого типа катализаторов не удалось найти приемлемые условия реакции гидрирования.

В связи с этим для решения задачи - осуществления гидрирования на этом типе катализаторов необходимо было подобрать условия для протекания реакции в требуемом направлении, получении анестезина с высоким выходом при минимизации побочных процессов.

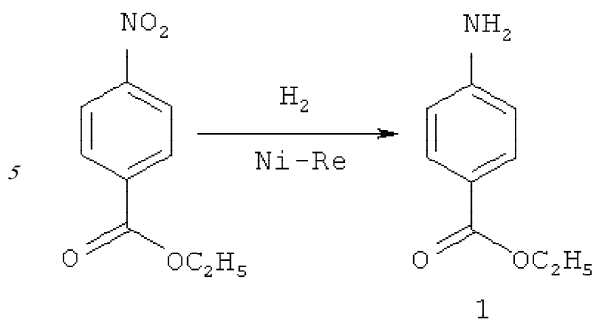
Важнейшими параметрами направляющими и регулируемыми процессы гидрирования являются: тип катализатора, температура и используемый растворитель. Варьирование любого из этих параметров может изменить как механизм протекания каталитических процессов и соответственно направление реакции, а также повлиять на появление и скорость побочных превращений. При подборе растворителя необходимо также учитывать не только влияние его на скорость и направление реакции, но и его доступность, стоимость и возможность регенерации.

Поскольку процессы каталитического гидрирования протекают на поверхности раздела фаз, то скорость реакции восстановления в значительной мере определяется эффективностью перемешивания реакционной среды. Это тем более важно, что химические побочные процессы могут протекать в растворе во всем объеме реакционной массы и скорость их может оказаться значительно выше скорости гетерогенной целевой реакции гидрирования.

Очевидно, что разработка практически реализуемого способа получения анестезина путем гидрирования этилового эфира п-нитробензойной кислоты является сложной задачей со многими неизвестными параметрами и далеко неочевидными перспективами ее решения.

С учетом всего вышеизложенного задачей настоящего изобретения являлась разработка простого, экологичного способа получения анестезина путем восстановления этилового эфира п-нитробензойной кислоты с использованием доступных катализаторов, определением температурных параметров процессов и поиском подходящих дешевых, легко регенерируемых растворителей.

Поставленная задача решается описываемым способом получения этилового эфира п-аминобензойной кислоты (анестезина) 1, который заключается в том, что этиловый эфир п-нитробензойной кислоты перемешивают при температуре 60-70°C в растворе изопропилового спирта (изопропанола) в присутствии Ni-Ренея при давлении водорода 2.0-4.0 атм в течение 0.5-2 часа.



10

Окончание реакции восстановления (полноту восстановления исходного нитросоединения) определяют методом тонкослойной хроматографии по отсутствию в реакционной массе исходного этилового эфира п-нитробензойной кислоты.

15

Целевой продукт - этиловый эфир п-аминобензойной кислоты (анестезин) выделяют известными методами, в том числе фильтрацией от катализатора, отгонкой под вакуумом изопропилового спирта, обработкой остатка водой и фильтрованием.

20

Идентичность образцов целевого продукта полученного предлагаемым способом, и известного образца подтверждают совпадением температуры плавления соответствующих образцов и отсутствием температурной депрессии, для пробы смешения. ПМР спектры сравниваемых образцов полностью идентичны.

25

Наиболее оптимальным для эффективного проведения процесса гидрирования, позволяющим минимизировать побочные процессы и быстро провести гидрирование исходного нитросоединения является применение в качестве катализатора Ni-Ренея в среде изопропилового спирта. Практически важным является то, что использование изопропанола позволяет не только технологически эффективно осуществить процесс гидрирования и выделить целевой продукт, но и легко регенерировать этот растворитель для многократного его использования.

30

Экспериментально установлено, что для полного превращения этилового эфира п-нитробензойной кислоты в целевой анестезин при температуре 60-70°C достаточно 0.5-1 часового перемешивания реакционной массы.

35

В то же время уменьшение интенсивности перемешивания (изменение объема реакционной массы, типа перемешивающего устройства и т.д.) может привести к увеличению времени процесса гидрирования.

40

При понижении температуры процесса имеет место существенное замедление образования целевого продукта и появление большого числа побочных продуктов. А при проведении гидрирования при температуре ниже 40°C в течение 2 часов образуется сложная смесь продуктов, выделить из которой анестезин с помощью обычных технологических приемов вообще не удастся.

Описываемый способ получения анестезина, по сравнению с известными, имеет следующие преимущества:

45

1. Предлагаемый способ основан на доступном отечественном сырье: этиловом эфире п-нитробензойной кислоты. Способ предполагает использование доступного, дешевого катализатора.

50

2. Применение в качестве реакционной среды изопропанола в сочетании с катализатором Ni-Ренея позволяет быстро осуществить гидрирование и избежать при этом образования существенных количеств побочных продуктов. Применяемый для гидрирования растворитель - изопропанол может быть легко регенерирован,

3. Внедрение процесса гидрирования на катализаторе Ni-Ренея (в отличие от реагентных методов) позволяет исключить стадии выделения и очистки продукта,

связанные с необходимостью очистки сточных вод от побочных продуктов, что уменьшает расход реагентов и существенно упрощает технологическую схему.

4. Внедрение процесса гидрирования на катализаторе Ni-Ренея (в отличие от каталитических методов с использованием Pd-содержащих катализаторов на полимерных ионообменных смолах) позволяет использовать стандартное химическое оборудование, что существенно упрощает технологическую схему. Катализатор Ni-Ренея является доступным и широко используется в промышленности.

Пример. Получение этилового эфира п-аминобензойной кислоты (анестезина) в соответствии с оптимальными условиями описываемого способа

В металлический реактор емкостью 1 л, снабженный перемешивающим устройством, гильзой для термометра, манометром, газоподводящими трубками и рубашкой, подключенной к водяному термостату для нагрева и охлаждения реакционной массы, загружают 19.5 г (0.1 моль) этилового эфира п-нитробензойной кислоты, 200 мл изопропанола, 2.0 г Ni-Ренея. Реакционную смесь перемешивают под давлением водорода 2.0-4.0 атм водорода при температуре 60-70°C в течение 0.5-1.0 часа. При отрицательной реакции отобранной пробы на наличие в смеси исходного нитропроизводного (ТСХ) реакционную массу фильтруют от катализатора, растворитель отгоняют под вакуумом. Остаток разбавляют 45-50 мл холодной воды и перемешивают 10-15 мин. Кристаллы анестезина отфильтровывают и промывают 20-25 мл ледяной воды. После высушивания получают 15.2 г (95% от теории) анестезина. Т.пл. 90-91°C (Т. пл. лит. 89-91.5°C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.31 (т, 3H, J=7.1 Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.20 (кв, 2H, J=7.1 Гц), 5.59 (уш. с 2H,  $\text{NH}_2$ , 6.53 (д, 2H, J=8.6 Гц), 7.61 (д, 2H, J=8.6 Гц,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

Для улучшения показателей цветности полученного анестезина, перекристаллизовывают полученный продукт из водного этанола с добавлением активированного угля (3-5% от веса препарата). В случае отрицательного анализа кристаллов на цветность, кристаллизацию проводят с добавлением гидросульфита натрия для осветления из расчета 0.001 г на 1 г анестезина.

Предлагаемый способ предполагается использовать для синтеза этилового эфира п-аминобензойной кислоты в качестве субстанции для получения лекарственного препарата анестезина и в качестве полупродукта для синтеза субстанции препарата новокаин.

Источники информации

1. Г.Ф СССР, Медицина, Москва, (1968), 55

2. Ulman, Utzbachian Ber., 1903, 36, 1801

3. М.В. Ключев, М.Г. Абдулаев, каталитический синтез аминов. Изд. ИвГУ, Иваново (2004)

4. A. Limpricht, Ann., 1898, v 303, 278

5. Org.Syn., 1928, v 8, 66

6. Org.Syn. Coll., 1941, v 1, 240

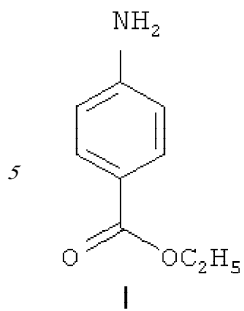
7. Патент WO 2009/109999 A1, 2009

8. Xu, Handhui, Wolf Christian. Chem. Communications 2009, 21, p 3035-3037

9. М.Г. Абдулаев, Хим.-фарм. журн. 2001, т.35, N 1, с.42-45

Формула изобретения

Способ получения этилового эфира п-аминобензойной кислоты (анестезин) формулы I



10        путем восстановления этилового эфира п-нитробензойной кислоты с последующим  
выделением целевого продукта, отличающийся тем, что для упрощения технологии и  
повышения качества продукта процесс восстановления ведут при перемешивании в  
15        изопропиловом спирте в присутствии катализатора Ni-Ренея, при давлении  
водорода 2,0-4,0 атм, при температуре 60-70°C.

20

25

30

35

40

45

50