UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Curso de Pós-graduação em
Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica

Área de Tecnologia Químico-Farmacêutica

ASPÉCTOS TECNOLÓGICOS DA
SÍNTESE DA PETIDINA

BRONISLAW POLAKIEWICZ

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:

Prof. Dr. PIOTR STANISLAW SLASKI SUCHORZEWSKI

São Paulo
1990

À
Mara,
Juliana e
Leonardo

AGRADECIMENTOS

- Ao colega Piotr, pela orientação segura durante todo o desenvolvimento do trabalho, e pelos chás.
- Aos colegas e funcionários do Departamento de Tecnologia e Bioquímica Farmacêutica, bem como a sua Chefia pelo constante apoio no decorrer deste trabalho.
- A Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos, na pessoa do seu Presidente Ogari C. Pacheco, pela confiança e aos funcionários Engenheiros Raul Mattua, Fernando Mattos e aos Químicos Karla, Edmur Feltrin e Verônico, pela atenção e presteza durante estes anos de trabalho.
- Ao Engenheiro Euriale Zerbini, pela confecção paciente das fórmulas e legendas (via-computador).
- Ao Prof. Andrejus Korolkovas, pelas sugestões no decorrer deste trabalho.
- A Laura, pela paciência e ótimo serviço de datilografia.

ÍNDICE

	Pág.
OBJETIVO	1
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	3
CAPÍTULO 2 - HISTÓRICO DA SÍNTESE DA PETIDINA . . .	5
CAPÍTULO 3 - DEFINIÇÃO DOS CRITÉRIOS PARA AVALIAR AS ROTAS SOB ASPECTOS TECNOLÓGICOS, MATERIAIS E SEGURANÇA	41
CAPÍTULO 4 - AVALIAÇÃO DAS ROTAS	43
CAPÍTULO 5 - DEFINIÇÃO DAS POSSIBILIDADES	53
CAPÍTULO 6 - DESCRIÇÃO DAS ETAPAS	55
CAPÍTULO 7 - MATERIAL E MÉTODOS	69
CAPÍTULO 8 - PARTE EXPERIMENTAL E RESULTADOS . . .	76
8.1. Preparação da NN Di (2-oxietano)-p-toluenossulfonamida, em bancada	76
8.2. Preparação da NN Di (2-cloroetano)-p-toluenossulfonamida	79
8.3. Preparação da l-p-toluenossulfonil-4-ciano-4-fenilpiperidina	84
8.4. Preparação do ácido l-p-toluenossulfonil-4-carboxi-4-fenilpiperidínico	92
8.5. Preparação da norpetidina-(4-etilcarboxilato-4-fenilpiperidina	96
8.6. Preparação do cloridrato de petidina(l-metil-4-carboxietil-4-fenilpiperidina)	100

	Pág.
CAPÍTULO 9 - DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	105
CONCLUSÃO	107
RESUMO	110
SUMMARY	111
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112

OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho era o de obter o cloridrato de petidina em escala industrial levando em conta os seguintes fatores.

1. Usar tecnologia compatível com as disponibilidades materiais de uma fábrica brasileira de porte médio, dotada de equipamentos multipropósito destinados à síntese de outros fármacos.
2. Usar o maior número possível de componentes nacionais, levando em conta os aspectos segurança e economia
3. Que a tecnologia desenvolvida tivesse todas as suas etapas reprodutíveis dando um produto final a um custo satisfatório para a empresa, e que atendesse a todas as especificações da Farmacopéia.

Para elucidar os itens acima faz-se necessário fazer um breve comentário a respeito deles. Este trabalho faz parte de um projeto conveniado com uma Indústria Farmacêutica Nacional que dispunha de instalações para síntese de fármacos e seus precursores, já em produção, com diferentes graus de verticalização.

Os fatores acima eram os requisitos mínimos que deveriam ser atendidos para a viabilidade econômica do

2.

projeto. Eles foram elaborados a partir da experiência da empresa com outros fármacos por ela sintetizados, e uma longa prática comercial neste ramo. Portanto, todos os indicadores de natureza econômica e técnica foram apurados pela empresa e a nós repassados como subsídios, que serviram para o balisamento de nossos trabalhos.

:

:

CAPÍTULO 1

I N T R O D U Ç Ã O

O cloridrato de petidina, também conhecido como cloridrato de meperidina é fármaco incluído na categoria dos Hipnoanalgésicos, como primeiro sucedâneo da morfina^{21,45}.

A morfina é um dos 23 alcalóides do ópio e foi isolado em 1806⁴⁵. Vem sendo usada de longa data como analgésico e hipnótico^{32,45}. A morfina proporciona também uma sensação de bem estar e euforia. Devido a suas propriedades entorpecentes começaram a preparar-se derivados com a finalidade de se obter compostos com boa capacidade de atenuar a dor e com menor número de efeitos colaterias do que a morfina. Estas tentativas tiveram início em 1808.

Entre 1929 e 1939 foram ensaiados 125 destes compostos mas nenhum deles se mostrou utilizável. Foi no ano de 1939 que surgiu o primeiro sucedâneo sintético da morfina. Tratava-se da petidina, pertencente ao grupo dos fenilpiperidínicos e não derivada da morfina. A petidina apresenta propriedades analgésicas, hipnóticas e antiespasmódicas e como tal foi inicialmente ensaiada¹⁹. Embora seja narcótica, é bem menos tóxica do que a morfina, sendo usada inclusive durante o trabalho de parte⁴².

O produto foi patenteado em 1939 deste mesmo ano e durante a década de 40 o produto passou a ser estuda-

do e utilizado²¹. Ainda hoje, apesar de muitas outras drogas derivadas da fenilpiperidina terem sido sintetizadas com propriedades hipnoanalgésicas, a petidina é a representante do grupo mais utilizada²¹. A petidina consta atualmente das farmacopéias de 25 países incluindo a Brasileira e uma veterinária⁴². A petidina tem vários nomes comerciais. É utilizada na forma de xarope, comprimidos e injetável⁴². Esta última forma é a usada no Brasil, tendo sido lançada recentemente em cápsulas. O seu uso é hospitalar restrito, sendo utilizada para aliviar dores cirúrgicas, de exames, parto, feridas e doenças terminais. Seu emprego é controlado por induzir dependência.

As suas propriedades analgésicas e antiespasmódicas foram ensaiadas pelo próprio autor da síntese, tendo sido o primeiro artigo publicado ainda em 1939 mencionando os nomes de Dolantina e Demerol¹⁹. No Brasil ela é comercializada por três nomes: Demerol (Winthrop), Dolantina (Hoechst), Meperidina e Dolocsal (Cristália).

A petidina consta da RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais da CEME). Embora petidina, meperidina, Dolantina, Demerol e isonipecaína sejam usados indistintamente, o nome oficial é petidina⁴².

CAPÍTULO 2

HISTÓRICO DA SÍNTESE DA PETIDINA

Por ser produto promissor, várias rotas alternativas foram criadas para contornar a patente inicial¹⁷. Outras foram surgindo no decorrer do tempo. Estas patentes são na sua maioria americanas, inglesas, alemãs, suíças, japonesas e coreanas. Existem também artigos variados de todos esses países bem como da Itália e Espanha. Não registramos nenhum trabalho de síntese brasileiro, a não ser informações verbais de sua tentativa. Algumas das sínteses propostas apresentam viabilidade industrial enquanto outras são de caráter eminentemente acadêmico, principalmente para estudos farmacológicos, usando radioisótopos ou outros derivados. Todas porém fornecem algum tipo de subsídio quanto ao tempo de reação, temperatura, solventes, estequiometria e toxicidade dos reagentes, que são dados muito valiosos para quem está trabalhando com o produto. As rotas da síntese da petidina serão apresentadas pela ordem cronológica de sua comunicação quer via patente quer artigos em que está mencionada.

Para facilitar a análise vamos apresentar a estrutura da petidina com a respectiva numeração dos substituintes:

Onde: R' - metil

R'' - etil

O nome químico inicialmente empregado considerava-se um derivado ácido isonipecótico daí o nome éster etílico do ácido 4 fenil isonipecótico. Mais tarde, adotou-se o nome de éster etílico do ácido 4 fenil piperidínico.

Rota 1

EtOH/H⁺

• HCl

Rota 2

Rota 3

Rota 4

Rota 5

Rota 5

CH_3NH_2

5

6

Rota 6

1

+

2

3

 H^+

4

 SOCl_2

Rota 6

5

6

Rota 7

1

2

3

Rota 8

Rota 9

Rota 10

1

2

Rota 11

1

2

Rota 14

1

2

3

4

Rota 15

1

2

3

4

Rota 16

1

2

3

4

5

6

7

Rota 17

1

2

3

4

5

6

7

8

Rota 18

Rota 19

Rota 20

CH_3I NaOH PbO_2 SOCl_2 AlCl_3 Cl_2

1

2

3

4

NaOH EtOH/H^+

5

6

7

Rota 22

1

2

3

4

5

6

Rota 23

1

2

3

4

5

6

7

8

Rota 24

1

2

3

4

5

NaNH₂

H₂SO₄

EtOH/H⁺

Pd/C

H₂CO

6

7

8

Rota 25

1

2

3

4

5

6

Rota 26

1

2

3

4

5

6

Rota 27

1

2

3

4

5

Rota 28

Rota 29

ROTA 1: Esta rota é a primeira. Foi descrita e patenteada no ano de 1939¹³. Consiste na reação do precursor 1 com o precursor 2 em tolueno, tendo como agente condensante o amideto de sódio, e isolado por destilação a pressão reduzida. Em seguida, o composto 3 é tratado com hidróxido de potássio alcoólico sob pressão; por acidificação e extração em éter dá o ácido correspondente 4. Este, esterificado com etanol em meio ácido, dá a petidina base, que é precipitada na forma de cloridrato.

ROTA 2: Esta rota foi publicada em 1941^{14,15} e consiste na condensação do precursor 1 com o precursor 2 em tolueno usando como agente condensante o amideto de sódio. Após a filtração o precursor 3 é isolado por destilação a pressão reduzida. Por hidrólise ácida e esterificação simultânea com etanol obtém-se a petidina 4 que é isolada por destilação a pressão reduzida. Tratando-se esta com ácido clorídrico anidro em éter obtém-se o cloridrato de petidina.

ROTA 3: Esta rota foi descrita em 1941¹⁵ porém o autor não dá os dados experimentais. Consiste na hidrólise alcalina com hidróxido de potássio do precursor 1 que dá origem ao ácido correspondente 2. Este tratado com ácido HX; X = Br ou X = Cl dá o composto 3. Este ao ser condensado com metilamina alcoólica dá o ácido petidínico 4, que ao ser esterificado com etanol dá diretamente a petidina base.

ROTA 4: Esta rota é objeto de uma patente japonesa do ano de 1942⁴⁸. Consiste na condensação de precursor 1 com o precursor 2 na presença de etóxido de sódio como agente condensante. Os autores sugerem vários solventes como tolueno, benzeno, xilol e diexano. Porém não mencionam rendimentos. Após filtrar e concentrar o solvente, a petidina 4, é extraída em éter por alcalinização. Em seguida é isolada por destilação a pressão reduzida.

ROTA 5: Em fevereiro de 1943 foi registrada uma patente^{5,6} que descreve o seguinte método para a obtenção da petidina. Consiste na reação de 1 mol de precursor 1 com 2 moles do precursor 2 usando como agente condensante o amideto de sódio e tolueno ou benzeno como solvente. Por destilação a pressão reduzida obtém-se o precursor 3 que por hidrólise ácida dá origem ao composto 4 que é um sólido. Este tratado com cloreto de tionila dá o composto 5 que é isolado como um sólido de baixo ponto de fusão. O composto 5 tratado com metilamina alcoólica sob

pressão, dá o composto 6 que é isolado por destilação à pressão reduzida, sendo em seguida hidrolizado com ácido sulfúrico, água e cloreto de amônio. Após alcalinização é extraído e esterificado com etanol dando diretamente a petidina.

ROTA 6: Em janeiro de 1944^{6,8} foi descrita uma rota em que o precursor 1 é condensado com 2 moles de precursor 2 usando como agente condensante o amideto de sódio e como solvente o benzeno. O produto da reação 3 é isolado por destilação a pressão reduzida e após hidrólise ácida dá o produto 4 que é um sólido. Este é tratado com cloreto de tionila dando o dihaletto 5. Este por sua vez, é condensado com metil amina e metanol sob pressão dando o produto 6, que é isolado por destilação à pressão reduzida, sendo ele intermediário chave para a síntese da petidina.

ROTA 7: Esta rota é de janeiro de 1944⁷. Trata-se da hidrólise do precursor 1 sob pressão com ácido bromídrico aquoso gerando o composto 2 que é isolado como um sólido. O composto 2 tratado com metilamina e metanol sob pressão dá o ácido 3 que é intermediário chave para a obtenção da petidina.

ROTA 8: Esta rota foi descrita em janeiro de 1944⁷. Por hidrólise do precursor 1 com o ácido bromídrico aquoso sob pressão obtém-se o precursor 2 que é isolado na forma de um sólido. O precursor 2 tratado

com metilamina e etanol sob pressão resulta no ácido 3 que é intermediário chave para a síntese de petidina.

ROTA 9: Esta rota corresponde a uma patente de dezembro de 1944⁵⁸. Consiste em tratar o precursor 1 com ácido clorídrico ou bromídrico aquoso sob pressão para obter o composto 2 que é um sólido. Este tratado com metilamina e metanol sob pressão dá o composto 3, que após esterificação é extraído em éter e tratado com ácido clorídrico gasoso, dando diretamente o cloridrato de petidina.

ROTA 10: Esta rota faz parte de uma patente de setembro de 1947⁶¹. Consiste na reação do precursor 1 com iodeto de metila em uma solução aquosa de hidróxido de sódio e álcool a refluxo por 10 minutos. Desta maneira obtém-se diretamente a petidina base 2, que é extraída em éter e precipitada como cloridrato.

ROTA 11: Esta rota faz parte de uma patente de setembro de 1947⁶¹. Consiste em reagir o carbonato correspondente ao precursor 1 com uma mistura de ácido fórmico e formaldeído aquoso, obtendo-se diretamente a petidina 2. Por alcalinização, e extração em éter, o cloridrato de petidina é precipitado pela passagem de ácido clorídrico gasoso, na solução etérea da base.

ROTA 12: Esta rota faz parte de um artigo de 1948⁵⁵. Nesta rota o precursor 1 é hidrolizado com uma solução aquosa de ácido sulfúrico dando o ácido correspondente 2 que é isolado como um sólido. Em seguida o precursor 2 é esterificado com etanol em meio ácido dando a norpetidina 3, que é isolada como carbonato passando-se dióxido de carbono na solução etérea. Em seguida o precursor 3 é tratado com iodeto de metila em solução aquosa de hidróxido de sódio dando diretamente a petidina 4 que é extraída em éter e precipitada como cloridrato.

ROTA 13: Esta rota faz parte de um artigo de 1948⁵⁵. O procedimento é exatamente o mesmo da rota 11 até a obtenção do precursor 3. O precursor 5 na forma de carbonato é tratado com uma mistura de ácido fórmico e formaldeído aquoso a refluxo dando a petidina base 4. Esta é extraída com éter por alcalinização e precipitada na forma de cloridrato com ácido clorídrico gasoso.

ROTA 14: Esta rota foi descrita em um artigo de 1949²⁷. Consiste em tratar o precursor 1 com solução aquosa de hidróxido de sódio dando o precursor 2 que é isolado como um sólido e identificado como uma betaina. Este é aquecido a vácuo dando origem ao precursor 3, que tratado com paládio carvão dá o áci-

do petidínico 4, que pode ser esterificado com etanol dando a petidina.

ROTA 15: Foi descrita pela primeira vez em um artigo de 1949²⁷. O precursor 1 é tratado com solução de hidróxido de sódio a refluxo e o produto 2, obtido uma betaína é isolado na forma de sólido. Este é aquecido a vácuo dando o precursor 3 que é o éster metílico do ácido petidínico, que pode ser trans-esterificado dando a petidina.

ROTA 16: Esta rota faz parte de uma patente de novembro de 1949⁴⁴. Consiste na condensação do precursor 1 com o precursor 2 usando como agente condensante o amideto de sódio e éter como solvente. Obtém-se assim o precursor 3 que é isolado por destilação à pressão reduzida. Em seguida, o precursor 3 é reagido com 4 em éter na presença de amideto de sódio dando o precursor 5 que é um sólido. O precursor 5 tratado com hidrogênio e mistura de paládio carvão dão o precursor 6, que por hidrólise em meio alcalino, e posterior esterificação dão a petidina base.

ROTA 17: Esta rota faz parte de uma patente de novembro de 1949⁴⁴. Os reagentes e os procedimentos são exatamente os mesmos da rota 15 até a obtenção do precursor 5. Em seguida o precursor 5 é tratado com ácido sulfúrico a 80% e isolado na forma de um sólido 6, que é esterificado dando o precursor 7. Es

te tratado com hidrogênio na presença de uma mistura paládio carvão dá diretamente a petidina base 8.

ROTA 18: Esta rota faz parte de uma patente japonesa de abril de 1948³ e o processo consiste no seguinte: o precursor 1 na proporção de 2 moles é reagido com 1 mol de metilamina na presença de cloreto de prata dando origem ao precursor 2 que é isolado por destilação à pressão reduzida. Em seguida, o precursor 2 é reagido com o precursor 3 em tolueno tendo como agente condensante o amideto de sódio, dando o precursor 4. Após a eliminação do solvente, o precursor 4 é tratado com ácido clorídrico aquoso dando o precursor 5 que é isolado por alcalinização, extração em éter, e destilação à pressão reduzida. Este precursor é intermediário chave para a síntese da petidina.

ROTA 19: Esta rota foi mencionada em 1952 fazendo parte de um trabalho acadêmico¹⁰. Consiste na reação de 1 mol do precursor 1 com 2 moles de precursor 2, usando como solvente o tolueno e agente condensante o amideto de sódio, obtendo-se desta maneira, o precursor 3 que é isolado por destilação à pressão reduzida. O cloridrato do precursor 3 aquecido à alta temperatura forma o precursor 4, com liberação de trimetilamina. O precursor 4 é intermediário chave na síntese da petidina.

ROTA 20: Esta síntese tem origem em um trabalho acadêmico publicado em março de 1959⁵⁵. Sua preparação consiste no tratamento do precursor 1 com iodeto de metila em solução de hidróxido de sódio, dando o precursor 2 que é purificado em coluna de troca iônica. O precursor 2 é hidrogenado na presença de uma mistura paládio carvão dando o precursor 3. Este precursor 3 é transformado no cloreto de ácido correspondente, via cloreto de tionila e em seguida reagido com benzeno na presença de cloreto de alumínio anidro, dando o precursor 4 que é um sólido de baixo ponto de fusão. Tratando-se 4 com cloro gasoso obtém-se o precursor 5. O precursor 5 é refluxado em xilol contendo hidróxido de sódio dando um rearranjo denominado de "Quasi Favorskü", dando diretamente o ácido petidínico 6, que é isolado e esterificado com etanol em meio ácido dando diretamente a petidina.

ROTA 21: Esta rota foi descrita em um periódico espanhol em 1961⁴¹. Consiste em condensar o precursor 1 com o precursor 2 usando como solvente benzeno e agente condensante o amideto de sódio, obtendo-se o precursor 3 que é isolado por destilação à pressão reduzida. Em seguida, o precursor 3 é tratado com ácido sulfúrico e água, dando o ácido correspondente 4. O precursor 4 é tratado com cloreto de tionila dando o precursor 5 que é um sólido instável, e que é imediatamente esterificado com etanol dando diretamente a petidina 6.

ROTA 22: Esta rota é do ano de 1962 e tem origem em um trabalho acadêmico coreano²⁸. Esta rota consiste no seguinte: o precursor 1 na proporção de 1 mol é reagido com 2 moles do precursor 2 na presença do amideto de sódio e tolueno, dando o precursor 3. Este é isolado por destilação à pressão reduzida. Em seguida o precursor 3 é tratado com cloreto de tionila dando o precursor 4 que é um dihaletto. O precursor 4 é reagido com etanol e metilamina sob pressão dando o precursor 5 que é isolado por destilação à pressão reduzida. O precursor 5 é hidrolisado com hidróxido de potássio aquoso e metanol, dando o ácido correspondente 6, que é isolado por filtração e esterificado com etanol ácido, dando diretamente a petidina.

ROTA 23: Esta rota foi publicada no ano de 1963 em uma revista acadêmica coreana²⁹. É exatamente igual à rota 21 até a obtenção do precursor 6. Este por sua vez, é tratado com cloreto de tionila, dando o correspondente cloreto de ácido 7, que é esterificado com etanol dando diretamente a petidina base.

ROTA 24: Esta rota foi descrita no ano de 1965⁵⁰ como sendo industrial. Consiste em tratar o precursor 1 com o precursor 2 dando o precursor 3, que é tratado com cloreto de tionila dando o precursor 4. O precursor 4 é reagido com o precursor 5, na presença de amideto de sódio como agente condensante e tolueno como solvente dando o precursor 6. O precur

sor 6 é isolado por destilação à pressão reduzida e tratado com água e ácido sulfúrico e seguidamente com etanol dando o precursor 7 que é isolado por destilação à pressão reduzida. O precursor 7 é tratado então com paládio e hidrogênio e em seguida com formaldeído dando 8, que é a petidina base.

ROTA 25: Esta rota foi descrita em um trabalho acadêmico de 1969³⁵. Consiste em reagir 1 mol do precursor 1 com 2 moles do precursor 2 usando o amideto de lítio como agente condensante e tolueno como solvente, dando o precursor 3 que é isolado por destilação à pressão reduzida. Em seguida o precursor 3 é tratado com brometo de cianogênio em clorofórmio, dando o precursor 4 que é isolado por filtração. Em seguida o precursor 4 é aquecido à vácuo dando 5 que é tratado com éter e ácido clorídrico, dando origem ao precursor 6, que é intermediário chave na síntese da petidina.

ROTA 26: Esta rota foi descrita no ano de 1972 como parte de um trabalho acadêmico⁴. O processo consiste no seguinte: o precursor 1 é reagido com o precursor 2 em cloreto de metileno à baixa temperatura dando o precursor 3 que é isolado por destilação à pressão reduzida. Em seguida o precursor 3 é reagido com o precursor 4 na presença de amideto de sódio usando o dimetilsulfóxido como solvente, dando o precursor 5 que é isolado por destilação à pressão

reduzida. O precursor 5 é tratado com ácido sulfúrico e água e posteriormente etanol dando o precursor 6 que é intermediário chave na síntese da petidina.

ROTA 27: Esta rota foi publicada em um periódico do ano de 1973⁴⁹, como alternativa para se obter petidina com hidrogênios deuterados. Esta rota consiste no seguinte: o precursor 1 é tratado com nitrito de sódio em tampão de acetato dando o precursor 2 que é extraído com clorofórmio. O precursor 2 é tratado com hidróxido de potássio alcoólico dando o precursor 3 que precipita por acidificação e é isolado por filtração. O precursor 3 é tratado com hidróxido de potássio e monóxido de sódio, liofilizado e em seguida tratado com cloreto de tionila e álcool, dando o precursor 4. O precursor 4 é extraído em clorofórmio e isolado por eliminação do solvente, tratado com uma mistura de ácido fórmico, formaldeído dando a petidina base.

ROTA 28: Esta rota faz parte de uma patente americana de 1974⁵¹. Consiste em reagir o precursor 1 com o precursor 2 na presença de butillítio para obter o precursor 3. O precursor 3 é tratado com uma mistura de paládio/carvão dá a petidina, que em solução etérea tratada com ácido clorídrico gasoso dá o cloridrato de petidina.

ROTA 29: Esta rota foi publicada em um periódico suíço do ano de 1974³⁷ e trata da síntese da petidina com hidrogênios deuterados na estrutura. Esta rota consiste no seguinte: o precursor 1 é tratado com etanol em meio ácido e após a alcalinização é extraído com éter dando o precursor 2 após a eliminação do solvente. O precursor 2 é tratado com hidreto de lítio e alumínio em tetrahidrofurano dando o precursor 3 que é um sólido e é isolado por filtração. O precursor 3 é tratado com cloreto de tionila em clorofórmio dando o precursor 4. O precursor 4 é reagido com o precursor 5 em tolueno usando como agente condensante o amideto de sódio dando o precursor 6, após a eliminação do solvente. O precursor 6 após hidrólise com ácido sulfúrico e água é tratado com etanol dando a petidina base que é extraída em éter e purificada em coluna.

ROTA 30: Esta rota faz parte de um trabalho acadêmico publicado em um periódico italiano do ano de 1977²⁵. Esta rota consiste no seguinte: o precursor 1 é reagido com o precursor 2 em dimetilformamida na presença de hidreto de sódio dispersado em óleo mineral, como agente condensante, dando diretamente a petidina. Esta após filtração e concentração do solvente é extraída em clorofórmio após alcalinização do meio. Após a eliminação do solvente a petidina base é isolada por destilação à pressão reduzida.

CAPÍTULO 3

DEFINIÇÃO DOS CRITÉRIOS PARA AVALIAR AS ROTAS SOB ASPECTOS
TECNOLÓGICOS, MATERIAIS E SEGURANÇA

Baseados nas informações repassadas pela empresa passou-se a avaliar as rotas propostas para a síntese da petidina de maneira a selecionar aquelas que atendessem os requisitos básicos que resumidamente eram os seguintes:

- a) Usar processos compatíveis com reatores multipropósito, padrão internacional. O mesmo critério se aplicou à centrífugas, filtros, estufas, coluna lavadora de gases, refrigeração, vácuo, tratamento de efluentes, exaustão e demais utilidades. Ou seja, o processo deveria ser reprodutível em qualquer instalação multipropósito com o menor número de adaptações e dentro das faixas de desempenho dos equipamentos que já eram utilizados na produção de outros fármacos. Todos estes dados foram fornecidos pela engenharia da fábrica, durante o desenvolvimento do processo em escala piloto e industrial.
- b) Ao usar o maior número de componentes nacionais com a consequente verticalização do processo, criar-se-ia uma situação de menor dependência em relação aos fornecedores além da diminuição da remessa de divisas para o exterior com a petidina até então importada. A escolha de reagentes que não envolvam necessidades adicionais de se

gurança no seu manuseio, além daqueles de rotina, deveriam ser considerados em conjunto com o tratamento de efluentes.

- c) Desenvolver o processo de maneira que todas as etapas sejam reprodutíveis dentro de determinados parâmetros, tanto no que diz respeito às especificações dos intermediários e o produto final, quanto aos rendimentos, uma vez que a partir deles se estabelece o custo do produto, e as especificações definem a viabilidade comercial.

CAPÍTULO 4

AVALIAÇÃO DAS ROTAS

Sob o ponto de vista tecnológico as rotas 20, 27 e 29 foram descartadas por se destinarem exclusivamente para a introdução de átomos de deutério em sua estrutura para posteriores estudos de farmacocinética da petidina assim obtida, mas não apresentam valor prático para a sua reprodução em maior escala. A rota 20 por sua vez, destinou-se para estudar o mecanismo de um rearranjo conhecido em química orgânica⁵⁴.

As rotas 1, 2, 4 e 30 foram excluídas pela necessidade de emprego do $\beta\beta$ (dicloroetil) metilamina conhecida também por mostarda nitrogenada⁴⁵: este produto é reconhecidamente perigoso. Além de sua toxicidade aguda⁴⁵ é carcinogênico³², volátil e de difícil manejo. Teve seu uso descartado para a produção da petidina em escala industrial^{45,59}.

Por toxicidade de reagentes as rotas 22 e 23 também foram descartadas por usarem a cloridrina etilênica e que é reconhecidamente um produto de alta periculosidade, principalmente em clima quente como o nosso, uma vez que o produto é um líquido, e sua concentração letal no ar é por volta de 18 ppm. Além disso, o produto não é comercial no Brasil.

Uma vez descartadas algumas rotas por problemas de toxicidade dos materiais envolvidos, é necessário analisar os aspectos operacionais das rotas restantes que serão comentadas obedecendo a numeração adotada.

ROTA 3: Está descrita somente em parte sem maiores detalhes quanto aos rendimentos e procedimentos operacionais¹⁵. Sabemos apenas que a partir do precursor 3 a obtenção do ácido petidínico se dá por condensação com metilamina alcoólica sob pressão.

ROTA 5: Esta rota está descrita em detalhes^{5,6} porém exige duas destilações à pressão reduzida, a do precursor 3 (0,2mm, 135-140°C) e a do precursor 6 (0,2mm 160°C), e uma condensação sob pressão elevada do precursor 6. Estas situações dificultam muito o emprego desta rota nos equipamentos disponíveis.

ROTA 6: Nesta rota o precursor 1 é isolado por destilação à pressão reduzida (0,1mm, 147-155°C) e depois tratado com ácido bromídrico sob pressão para obter o precursor 2 que é um sólido. O precursor 2 por sua vez é tratado com metilamina alcoólica sob pressaõ para dar o ácido petidínico 3. As condições de obtenção do precursor 1 principalmente, dificultam o emprego desta rota.

ROTA 7: Esta rota exige a destilação do precursor 1 a (0,2 mm e 135-140°C) uma hidrólise sob pressão do precursor 1 para obter o precursor 2, seguidos de uma condensação sob pressão com metilamina e metanol 2 horas a 110°C para a obtenção do ácido petidínico 3. A primeira etapa do processo o inviabiliza devido a condições de temperatura e pressão necessárias.

ROTA 8: O procedimento é essencialmente semelhante ao da rota 7, sendo que neste caso o precursor 1 é destilado a (0,1mm e 147-155°C). Para obter o precursor 2 que é um sólido o precursor 1 é tratado com ácido bromídrico aquoso sob pressão. O precursor 2 por sua vez é tratado com metilamina e metanol sob pressão 2 horas a 110°C, para a obtenção do ácido petidínico. A primeira etapa do processo dificulta a sua execução devido às condições de pressão e temperatura exigidas.

ROTA 9: Nesta rota o precursor 1 é tratado com ácido clorídrico ou bromídrico sob pressão dando o precursor 2, que é um sólido. O precursor 2 tratado com metilamina sob pressão dá o ácido petidínico 3, que esterificado com etanol dá a petidina 4. Além de duas etapas realizadas sob pressão, o maior problema desta rota consiste na obtenção do precursor 1 que não é comercial, e que após a sua síntese exige o isolamento por destilação à pressão reduzida

(3mm, 132-140°C). Estas exigências dificultam o emprego do processo.

ROTA 10: Nesta rota o precursor 1 é utilizado como um carbnato na forma sólida, que tratado com iodeto de metila em meio alcalino dá diretamente a petidina base que é extraída em éter. O problema desta rota é a obtenção do precursor 1 que não é comercial.

ROTA 11: O precursor 1 é exatamente o mesmo precursor 1 da rota 10, que tratado com uma mistura de ácido fôr-mico formaldeído dá diretamente a petidina que é extraída em éter por alcalinização do meio. Esta rota é interessante operacionalmente mas o proble-ma é a obtenção do precursor 1.

ROTA 12: Nesta rota o autor não descreve a preparação do precursor 1 que é um sólido, que tratado com ácido sulfúrico e água dá o precursor 2 que tratado com etanol em meio ácido dá o precursor 3, que é a nor-petidina, isolada da forma de carbonato. O precursor 3 que é um sólido após tratamento com io-deto de metila em meio aquoso alcalino dá direta-mente a petidina que é extraída em éter e precipi-tada na forma de cloridrato. Esta rota é interes-sante sob o ponto de vista operacional restando avaliar a obtenção do precursor 1.

ROTA 13: Esta rota é dos mesmos autores da rota 12 e é essencialmente igual até a obtenção do precursor 3. Apartir daí a metilação da norpetidina 3 é feita com uma mistura de ácido fórmico formaldeído dando diretamente a petidina base que é extraída em éter mediante a alcalinização do meio. Em seguida é precipitada como cloridrato. Esta rota também é operacionalmente interessante, e segundo os autores com rendimentos maiores que a rota 12.

ROTA 14: Nesta rota o precursor 1 que é um sal, é tratado com hidróxido de sódio aquoso liberando a betaína correspondente ao precursor 2. O precursor 2 aquecido a vácuo dá o precursor 3 que tratado com uma mistura de paládio carvão na presença de hidrogênio sob pressão, dá ácido petidínico 4. Esta rota é problemática em vários pontos. Sob o ponto de vista material, a obtenção do precursor 1 é difícil. O aquecimento em alto vácuo é feita a temperatura não citada, seguido de uma reação sob pressão para obtenção do precursor 4. E para a obtenção do cloridrato de petidina seriam necessárias mais duas etapas, o que dificulta ainda mais o uso desta rota.

ROTA 15: Nesta rota parte-se do precursor 1 que é um sal, que ao ser tratado com hidróxido de sódio aquoso libera a betaína correspondente 2. A betaína 2 após ser aquecida em vácuo origina o precursor 3

que é isolado como um óleo. O precursor 3 após hi
drólise transforma-se no ácido petidínico. As li-
mitações desta rota são a obtenção do precursor 1
seguidos de um aquecimento em vácuo para a obten-
ção do precursor 2.

ROTA 16: Esta rota é uma das mais longas. Partindo da rea-
ção do precursor 1 com o precursor 2 usando como
agente condensante o amideto de sódio na presen-
ça de éter, obtém-se o precursor 3 que é isolado
por destilação à pressão reduzida (0,1mm, 153-155°C),
O precursor 3 é reagido com o precursor 4 usando
como agente condensante o amideto de sódio e éter
como solvente para obter o precursor 5 que é um só
lido isolado por filtração. A base correspondente
ao precursor 5 é hidrogenada sob pressão na presen-
ça de uma mistura de paládio carvão dando o precur-
sor 6 que é um sólido de baixo ponto de fusão. O
precursor 6 é hidrolizado a ácido em meio alcalino
sob pressão, isolado, e em seguida esterificado
com etanol em meio ácido dando a petidina. Os pro-
blemas desta rota são a obtenção do precursor 2 que
não é comercial, a destilação à pressão reduzida
do precursor 3 e por fim a hidrogenação catalítica
sob pressão do precursor 5, são os fatores que tor-
nam esta rota pouco interessante industrialmente.

ROTA 17: Esta rota é exatamente igual a rota 16 até a obten-
ção do precursor 5 e a partir daí difere totalmen-
te. Neste caso o precursor 5 é tratado com ácido

sulfúrico a 80% dando o ácido correspondente 6, que é isolado por filtração. O precursor 6 é esterificado com etanol dando o precursor 7 que é então hidrogenado sob pressão com uma mistura de paládio carvão dando a petidina. Esta rota apresenta os mesmos inconvenientes da anterior até a obtenção do precursor 5 aos quais se somam as dificuldades da hidrogenação sob pressão para a obtenção da petidina.

ROTA 18: Esta rota consiste na reação do precursor 1 com metilamina na proporção 2:1 respectivamente, dando o precursor 2. O precursor 2 é isolado por destilação à pressão reduzida (02mm, 62-63°C). Em seguida o precursor 2 é reagido com o precursor 3 em tolueno, tendo como agente condensante o amideto de sódio dando o precursor 4. O precursor 4 tratado com ácido clorídrico dá o precursor 5 que é isolado por destilação à pressão reduzida (4,5mm, 148°C). O precursor 5 é importante intermediário chave para a síntese da petidina. O inconveniente desta rota é a difícil obtenção do precursor 1, além das duas destilações à pressão reduzida, especialmente, no caso do isolamento do precursor 5.

ROTA 19: Nesta rota 1 mol do precursor 1 é reagido com dois moles do precursor 2 em benzeno, usando como agente condensante o amideto de sódio. No término desta reação obtém-se o precursor 3 que é isolado por destilação à pressão reduzida (1,2mm, 130-135°C).

O passo seguinte é aquecer o cloridrato do precursor 3 a 280°C até cessar a eliminação do trimetilamina dando o precursor 4. O precursor 4 é extraído em éter, e purificado por destilação à pressão reduzida (1,2mm, $119-122^{\circ}\text{C}$). O precursor 4 assim, obtido é intermediário chave na síntese da petidina. Tecnicamente esta rota é pouco viável devido às condições operacionais que são as duas destilações à pressão reduzida, e o aquecimento à 290°C .

ROTA 24: Esta rota está descrita como um dos processos industriais da síntese da petidina. Nesta rota o precursor 1 reage com o precursor 2 dando o precursor 3 que é isolado como um sólido. O precursor 3 é tratado com cloreto de tionila dando o precursor 4 que é isolado na forma de um sólido de baixo ponto de fusão. A fase seguinte consiste em reagir o precursor 4 com o precursor 5 em tolueno na presença de amideto de sódio dando o precursor 6 que após hidrólise e esterificação sucessivas dão o precursor 7. O precursor 7 é tratado com hidrogênio, paládio e formaldeído sob pressão, dando a petidina base. Esta rota parece ser interessante sob o ponto de vista operacional com exceção da hidrogenação na última etapa. Os rendimentos do processo não são mencionados, mas as matérias primas empregadas são acessíveis, embora importadas.

ROTA 25: Nesta rota 1 mol do precursor 1 é reagido com 2 moles do precursor 2 na presença de amideto de lítio dando o precursor 3 que é isolado por destilação à pressão reduzida (0,15mm, 97°C). O precursor 3 é tratado com brometo de cianogênio em clorofórmio dando o precursor 4 que é isolado como um sólido. O precursor 4 é aquecido a vácuo dando o precursor 5. O precursor 5 é dissolvido em éter e tratado com ácido clorídrico gasoso dando o precursor 6 que é intermediário chave da petidina. Esta rota apresenta dois problemas importantes que são: destilação à pressão reduzida do precursor 3, e a reação com brometo de cianogênio, um gás extremamente tóxico, de difícil obtenção e manejo em larga escala.

ROTA 26: Nesta rota o precursor 1 e o precursor 2 são reagidos em diclorometano a -30°C. Após a reação e eliminação do solvente o precursor 3 é isolado mediante destilação à pressão atmosférica. Na etapa seguinte o precursor 3 e o precursor 4 são reagidos em dimetilsulfóxido tendo o amideto de sódio como agente condensante dando o precursor 5. O precursor 5 é isolado mediante destilação à pressão reduzida (0,25mm, 145°C). O precursor 5 é hidrolizado com ácido sulfúrico aquoso e posteriormente esterificado com etanol dando o precursor 6, que é intermediário chave da petidina. O precursor 6 converte-se em petidina por tratamento com hidrogênio platina e formaldeído³². Os problemas desta rota

são a natureza tóxica do precursor 2, a baixa temperatura na preparação do precursor 3, a destilação à pressão reduzida do precursor 5, e a metilação sob pressão na presença de hidrogênio do precursor 6.

ROTA 28: Esta rota é descrita sem os dados experimentais e consiste na reação do precursor 1 com o precursor 2 na presença de butil-lítio dando o precursor 3. O precursor 3 tratado com paládio, carvão e hidrogênio dá diretamente a petidina base que é isolada na forma de cloridrato. Devido a falta de dados experimentais é difícil avaliar bem esta rota, no entanto, a obtenção do precursor 1 é bem difícil, o butil-lítio é um catalizador caro para esta finalidade, e a hidrogenação sob pressão do precursor 3 dificulta mais ainda o emprego desta rota.

CAPÍTULO 5

DEFINIÇÃO DAS POSSIBILIDADES

A avaliação realizada nas rotas sintéticas nos levou a duas interessantes alternativas que são as rotas 12 e 13 seguindo-se a rota 24 como alternativa imediatamente posterior às duas primeiras. Tais conclusões foram obtidas após um estudo bibliográfico minucioso da obtenção de precursores indispensáveis para a síntese. Verificou-se que as rotas 10 e 11 são resumos da patente que tem por base as rotas 12 e 13. E a fase inicial dos trabalhos foi começada pela rota 13 pelos motivos descritos abaixo:

- 1) A obtenção do precursor 1 comum as rotas 12 e 13 está descrita em detalhes¹⁹ sendo obtido a partir de matérias primas nacionais uma delas já fabricada na indústria como precursor de outros fármacos.
- 2) A única matéria prima importada necessária seria o cloroto de tionila, mas este era disponível na própria indústria que o comprava em grandes quantidades para outros usos, não tendo quaisquer problemas de fornecimento.
- 3) Operacionalmente todas as separações de intermediários se davam por filtração em vez de destilação que é mais cara⁵⁵, em outros casos recorreu-se a extração por solventes.

- 4) As únicas destilações eventualmente necessárias poderiam se dar facilmente na fábrica, uma vez que, eram simples eliminações de solvente para concentração do resíduo. Para isso dispunha-se de temperaturas até 180°C e 30mm de pressão, condições mais do que satisfatórias para a execução do processo.
- 5) A possibilidade de se trocar a técnica do uso do amideto de sódio por catálise de transferência de fase era um dos pontos chave para o sucesso do projeto. Baseados em uma série de trabalhos acadêmicos que embasavam esta técnica^{12,39,51,52,53} ficou aberta a possibilidade de se trabalhar com segurança, baixo custo, facilidades operacionais, baixas temperaturas e rendimentos até 90% superiores em relação aos obtidos, até então, com o uso de amideto de sódio para este caso. Uma vez que tal técnica surgiu em trabalhos acadêmicos em 1966, não foi disponível nos primórdios do desenvolvimento da síntese da petidina.

CAPÍTULO 6

DESCRIÇÃO DAS ETAPAS

ETAPA 1

OBTENÇÃO DA NN Di (2-OXIETANO)p-TOLUENOSSULFONAMIDA

Embora este produto tenha sido preparado em 1928²⁴ só foi descrito em 1934⁴⁶. As duas rotas estudadas para sua obtenção são as seguintes:

A rota número 1 foi descartada por causa do uso da cloridrina etilênica sob pressão.

A rota número 2 parte de matérias-primas nacionais e é a que tem maior respaldo na literatura para a obtenção da NN Di (2-oxietano)p-toluenossulfonamida^{1,2, 11, 19,30,33,34,51}. Estes processos consistem basicamente na

reação do cloreto de tosila com dietanolamina em meio alcalino nas seguintes condições:

- 1) cloreto de tosila com excesso de dietanolamina¹
- 2) cloreto de tosila com quantidade estequiométrica de dietanolamina em tolueno com hidróxido de sódio^{33,34}
- 3) cloreto de tosila com quantidade estequiométrica de dietanolamina em água com hidróxido de sódio¹⁶
- 4) cloreto de tosila com quantidade estequiométrica de dietanolamina em água e carbonato de sódio^{11,19,30,51}.

Optou-se pela alternativa 4, por ser mais simples operacionalmente do que as alternativas 1 e 2 que não usam água como solvente. No caso das alternativas 3 e 4 o produto desejado precipita na água e é isolado por filtração. A rota 4 apresenta maior respaldo na bibliografia, com rendimentos que variam de 69 a 90%. No caso das alternativas 1 e 3 não há informes quanto aos rendimentos.

Após a filtração e secagem a NN Di(2-oxietano) p-tolueno sulfonamida se apresenta na forma de um pó branco, amorfo solúvel em álcool, benzeno e insolúvel em água, com ponto de fusão 100-101°C^{11,19,51}.

ETAPA 2

OBTENÇÃO DA NN Di (2-CLOROETANO) p-TOLUENOSSULFONAMIDA

Existem na literatura dois métodos para a obtenção deste composto, e se encontram esquematizados abaixo:

O método 1 foi descrito apenas duas vezes^{38, 46} tendo sido a reação feita em solvente orgânico. No caso de amino haleto clorado, o rendimento foi muito baixo³⁸ e com o amino haleto bromado reação não evolui bem⁴⁶.

Em vista destes fatos foi escolhida a alternativa 2, é a que apresenta bons rendimentos da ordem de 85%^{11,19,31,33,51}, porém com algumas dificuldades a serem contornadas na ampliação de escala. A NN Di (cloroetano) p-toluenosulfonamida é um sólido cristalino, insolúvel em água com ponto de fusão 48, 49°C^{11,19,51}.

ETAPA 3

OBTENÇÃO DO 1-p-TOLUENOSSULFONIL-4-CIANO-4-FENIL-
PIPERIDINA

Todas as referências encontradas tratando da obtenção da 1-p-toluenossulfonil-4-ciano-4-fenil-piperidina podem ser reunidas em um único esquema reacional^{12,19,38,39,51,52,53}. As variações estão quanto ao agente condensante, solvente, tempo de reação e temperatura. Estes são os principais fatores que afetam esta reação com rendimentos desde 15%⁵³ até 72%¹². O esquema reacional é o seguinte:

Alternativas para a condensação:

Agente condensante	Solvente	Rend.	Ref.
1. carbonato de sódio	tolueno	15%	53
2. amideto de sódio	tolueno	37%	19
3. amideto de sódio	tolueno	56%	38
4. trietil benzil amônio Cl/OH	---	68%	53
5. trietil benzil amônio Cl/OH ⁻	---	68%	51
6. trietil benzil amônio Br/OH ⁻	---	72%	12

Foi mencionado no Capítulo que a catálise de transferência de fase foi introduzida recentemente, muito após a síntese original da petidina. No trabalho original¹⁹, e mesmo em outro mais recente³⁸, a reação foi feita na presença de amideto de sódio em tolueno. Em trabalhos acadêmicos mais recentes a mesma reação foi feita por catálise de transferência de fase^{12,51,53}, e nenhum deles tinha por objetivo a obtenção da petidina. Todos estes trabalhos tinham o embasamento teórico a partir de um artigo que tratava genericamente do assunto, e sugeria que a técnica proposta poderia ser adequada com bons resultados para a obtenção de 1-p-toluenossulfonil-4-ciano-4-fenil piperidina³⁹. Tais previsões foram confirmadas na prática. Vamos pois apresentar de maneira resumida uma comparação entre os dois métodos. Para facilitar vamos substituir a expressão "catálise de transferência de fase" pela sigla P.T.C. (Phase transfer Catalysis) muito comum entre os autores.

Técnica de condensação por:

	Amideto de sódio	P.T.C.
segurança	explosivo	não explosivo
obtenção	difícil em grandes quantidades	fácil
custo	caro pois vai em quantidade estequiométrica	baixo, usado em quantidade catalítica
solvente	orgânico anidro	não usa solvente
reagentes	bem secos	podem estar úmidos
temperatura	refluxo do solvente	temperatura ambiente
isolamento do produto	separação do inorgânico, concentração do solvente, e depois filtração	adição de água e simples filtração
tempo, reacional	em média 1 hora, sem contar a lavagem do inorgânico e concentração do solvente	1 hora
equipamento	reator multiproposto com condensador de refluxo	simples vaso resfriado, não necessita de condensador
rendimento	max 56%	72%

Após esta comparação entre as duas técnicas fazem-se necessária as seguintes observações:

- 1) O catalizador PTC apresentado na tabela, é T.E.B.A. cloreto de trietilbenzil amônio (Trietil Benzil Amonium Chloride) e todos as comparações entre as duas técnicas são referentes a obtenção da 1-p-toluenossulfonil-4-ciano-4-fenilpiperidina e não podem ser generalizadas.
- 2) Obtenção dos catalizadores: o catalizador para P.T.C. pode ser facilmente preparado em qualquer quantidade^{14,51}, ou adquirido no comércio, ao passo que o amideto de sódio não é oferecido em maiores quantidades, sendo provavelmente preparado pelos próprios usuários, já que seu transporte e estocagem são problemáticos.
- 3) Custo: o preço do catalizador para P.T.C. é relativamente baixo pois parte de matérias-primas disponíveis no mercado. Já o amideto de sódio obtido a partir da amônia gasosa e sódio metálico por várias técnicas não teve seu preço estabelecido uma vez que não é disponível. Já em pequena quantidade o preço do amideto ultrapassa o do TEBA.
- 4) Rendimento: o rendimento máximo obtido para esta reação com o uso do amideto de sódio 56% deve ser visto com restrição pois o autor comenta que o produto não foi purificado, e tratava-se de uma síntese em microescala³⁸. Em maior escala o produto foi obtido obedecendo a especificação analítica com rendimento de 37%¹⁹. No emprego da catálise de P.T.C. para esta mesma reação os resultados foram constantes para diferentes autores na média de 70%^{12,51,53}. A alternativa 1 devido ao seu baixo rendimento não foi considerada.

A partir destas avaliações optou-se pelo uso da catálise de transferência de fase para a obtenção da 1-p-toluenossulfonil-4-ciano-4-fenilpiperidina.

ETAPA 4

PREPARAÇÃO DO 1-p-TOLUENOSSULFONIL-4-CARBOXI-4-FENIL-
PIPERIDINA

Existe apenas uma referência que trata da preparação e isolamento da 1-p-toluenossulfonil-4-carboxi-4-fenilpiperidina⁵⁸ os outros tratam da esterificação e detosi-
lação simultâneos^{19,38}, porém são descritos como difíceis e com rendimento pouco produtíveis⁵⁸. O esquema da prepara-
ção da 1-p-toluenossulfonil-4-carboxi-4-fenilpiperidina é o seguinte:

Esta reação é relativamente simples, em termos operacionais e apresenta bons rendimentos, na faixa dos 90%⁵⁸. O produto é isolado na forma de um sólido cristali-

no, por simples filtração. É solúvel em água quente, álcool com ponto de fusão 228-231°C após recristalização em água⁵⁸.

ETAPA 5

PREPARAÇÃO DO ÉSTER-4-ETIL - CARBOXILATO - 4 - FENILPIPERIDINA
(NORPETIDINA)

A partir da 1-p-toluenossulfonil -4-carboxi-4-fenilpiperidina obtém-se o 4-etil-carboxilato-4-fenilpiperidina, por meio de duas reações simultâneas; a detosilação e esterificação em meio de ácido sulfúrico alcoólico. Operacionalmente a reação é simples e apresenta bons rendimentos⁵⁸.

O esquema reacional é o seguinte:

Após refluxar na mistura ácido sulfúrico etanol a massa reacional é resfriada. Após alcalinização o éster etílico do ácido-4-carboxi-4-fenilpiperidínico extraído em éter, e isolado por filtração como carbonato. Este apresenta-se como um sólido branco volumoso sem ponto de fusão indefinido, insolúvel em água e éter⁵⁸.

ETAPA 6

PREPARAÇÃO DO CLORIDRATO DA 1-METIL-4-FENIL-4-CARBOXIETIL-
4-FENILPIPERIDINA (CLORIDRATO DE PETIDINA)

Estão descritos na literatura duas maneiras de obtenção da petidina a partir do éster etílico do ácido 4-carboxi-4-fenil-piperidínico^{57,58,59}.

O esquema reacional é o seguinte:

Foi escolhida para a obtenção da petidina o esquema 2 em relação ao esquema 1, pelos motivos especificados a seguir:

- a) o iodeto de metila é um reagente bem mais caro do que a mistura ácido fórmico formaldeído, necessários para a reação do esquema 2;
- b) o rendimento da reação no caso do esquema 2 é superior ao rendimento da reação do esquema 1⁵⁸.

Ficou pois resolvida a adoção do esquema 2 como a etapa final da síntese da petidina, e seu correspondente cloridrato.

CAPÍTULO 7

MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi desenvolvido em três etapas na seguinte ordem:

- 1º) Desenvolvimento em bancada
- 2º) Desenvolvimento piloto
- 3º) Produção industrial

- DESENVOLVIMENTO EM BANCADA

Nesta fase foi feita avaliação preliminar de cada uma das etapas, bem como, modificações dos processos originais, caso estes não fossem considerados satisfatórios. Usou-se vidraria convencional de laboratório com capacidade entre 250 e 3000ml. Foram usados também agitadores de rotação variável, adaptações para refluxo, destilação à pressão atmosférica e a vácuo até $6,6 \cdot 10^{-2}$ bar. O aquecimento foi feito em mantas elétricas e banho de óleo. As filtrações nesta fase foram feitas em conjuntos Buchner com capacidades variadas de acordo com as necessidades.

- DESENVOLVIMENTO EM PILOTO

Esta etapa do projeto foi desenvolvida com o uso de reatores de vidro borosilicato com 20 litros de ca

pacidade, equipados com motor de rotação variável ligado à haste de agitação equipada com pá de teflon com área média de 300cm^2 . Estes reatores estavam instalados em estrutura fixa, e equipados com vaso de adição, coluna, condensador, válvula de refluxo, e vaso coletor. A descarga era feita por meio de válvula de fundo.

O aquecimento era feito por meio de manta elétrica ligada a termostato, e a medida interna da temperatura feita através de termopar revestido de teflon.

As outras operações necessárias eram feitas em vasos de aço inóx ou polipropileno, funis de separação de vidro graduados com capacidade de até 20 litros.

As operações de filtração eram realizadas em filtros Buchner de várias capacidades, construídos com porcelana ou aço inóx, e conforme o caso passou-se a utilizar a centrífuga. As operações de secagem eram feitas em estufas a vácuo, com corrente de ar, ou aquecimento simples dependendo da necessidade.

- PRODUÇÃO INDUSTRIAL

A produção industrial foi feita com auxílio dos equipamentos já descritos no piloto além dos equipamentos e utilidades que serão descritos abaixo:

Reatores multipropósito de aço inóx 316 com capacidade de 100, 200 e 1000 litros, equipados com agitação variável, colunas, condensadores, vasos coletores, e vasos de adição, mais instrumentos de monitoração convencionais para

verificação de temperatura, pH e pressão. Pressão de trabalho 6,9 bar (100 psi).

Reator com capacidade de 1000 litros de ácido vitrificado marca Pfaudler, equipado com vaso coletor, coluna, condensador tipo dedal térmico, sistema de agitação, monitoração e coluna lavadora de gases. Pressão de trabalho 6,9 bar (100 psi).

- Filtros lenticulares com camisa de vapor, diâmetro 1 metro;
- Filtros de cesto em inóx capacidade de 1m^3 ;
- Centrífuga, com cesto e revestimento em aço inóx 316 e 0,7m de diâmetro.

Secagem:

Estufa a vácuo com $1,7\text{m}^3$ de capacidade

Estufas com ventilação forçada com $0,6\text{m}^3$ de capacidade cada

Estufas simples com $0,6\text{m}^3$ de capacidade cada.

Balanças:

1) Granatária com sensibilidade de 5g

2) Eletrônica com sensibilidade de 200g

Utilidades:

Vácuo: bombas de anel líquido: vazão $4,7 \times 10^2 \text{m}^3/\text{s}$

bombas a óleo com palhetas: vazão $0,2\text{m}^3/\text{s}$

Torre de refrigeração - Marca Alpina: capacidade 70 kW
(20 T.R.)

Sistema de refrigeração, a freon: capacidade 7 kW (2 T.
R.). Líquido refrigerante álcool - temperatura mínima
-10°C.

Caldeira - Heat Master

Produção de vapor - 0,15 Kg/s

Pressão de trabalho - 8 bar (8 Kgf/cm²)

Combustível - lenha

Tratamento de efluentes: feito de acordo com a orienta-
ção da Cetesb da Região.

Parte analítica: toda a parte analítica de necessidade
mais imediata, para acompanhar a evolução das diversas
etapas das reações, foi feita com o auxílio de aparelho
de ponto de fusão, cromatografia em camada delgada e
espectroscopia ultravioleta. Eventuais testes de espec-
troscopia no infra-vermelho foram realizadas fora.

MATERIAIS

As matérias primas empregadas durante a fase de desenvolvimento foram as mesmas que mais tarde passaram a ser utilizadas para a produção industrial. Todos os reagentes são de grau técnico. As matérias primas empregadas foram as seguintes:

	PROCEDÊNCIA	TEOR APROXIMADO
Dietanolamina	Nacional	98%
Cloreto de tosila	Nacional	92 a 95%
Carbonato de sódio	Nacional	99%
Cloreto de tionila	Importado	96 a 98%
Álcool	Nacional	96%
Cianeto de benzila	Nacional	97%
Hidróxido de sódio	Nacional	98%
Ácido sulfúrico	Nacional	98%
Tolueno	Nacional	99%
Acetona	Nacional	99%
TEBA	Nacional	98%
Éter etílico	Nacional	95%
Ácido clorídrico	Nacional	37%
Ácido fórmico	Nacional	80%
Formaldeído	Nacional	40%

REATOR PFAUDLER E-300

1. Reator - volume 1.000 litros
2. Vaso do coletor volume 1.200 litros
3. Condensador: $2,7\text{m}^3$ de área de troca

1. Reator aço inox 316 - volume 100 litros
2. Pá do agitador
3. Motor

CAPÍTULO 8

PARTE EXPERIMENTAL E RESULTADOS

8.1. PREPARAÇÃO DA NN Di (2-OXIETANO)-p-TOLUENOSSULFONAMIDA, EM BANCADA

Os resultados em bancada foram feitos adotando o procedimento adotado na literatura¹⁹, que se encontra descrito abaixo:

Equipamento: reator de vidro com dois litros de capacidade, equipado com agitador de rotação variável, coluna de refluxo e manta de aquecimento com termostato.

Procedimento: a solução de 0,095Kg de carbonato de sódio em 0,5Kg de água mais 0,105Kg de dietanolamina (1mol) foram aquecidos até 70°C. A seguir 0,190g de cloreto de p-toluenossulfonamida (1mol) foram adicionados em porções, observando-se cuidadosamente a dissolução da porção anterior. Em seguida aqueceu-se por uma hora a 100°C. Após o aquecimento a massa reacional foi esfriada sob agitação com adição de mais 500ml de água e filtrada. O resíduo após lavado com água foi colocado em estufa a vácuo para secagem até peso constante.

Como o material obtido demorava muito para secar, e não atingia o ponto de fusão previsto 100 - 101°C, passou-se a lavar o filtrado com uma solução aquosa de ácido clorídrico, o que deu origem após a secagem a um pó bran

co amorfo com ponto de fusão de 100-101°C.

O rendimento médio obtido nestes ensaios foi o de 67% com um máximo de 72% e um mínimo de 61%.

Desenvolvimento em piloto: nesta etapa usou-se os reatores com 20 litros de capacidade.

1º Procedimento: após a preparação da solução de 1,1Kg de carbonato de sódio em água adicionou-se 1,2Kg de dietanolamina e aqueceu-se até 70°C. Em seguida adicionou-se 2,0 Kg de cloreto de p-toluenossulfonamida em porções. Após o término da adição aqueceu-se até 100°C por uma hora. Uma vez terminado o aquecimento procedeu-se o resfriamento sob agitação com a adição de mais 5,0Kg de água. Após a filtração e lavagem com ácido clorídrico aquoso a 10%, o produto foi secado na estufa dando rendimento médio de 65% com um máximo de 69% e mínimo de 61%. O ponto de fusão do produto obtido foi de 100-101°C.

Devido a problemas durante a adição do cloreto de p-toluenossulfonamida sobre a solução aquecida, optou-se pelo seguinte procedimento:

2º Procedimento: Preparou-se uma solução de 1,2Kg de dietanolamina em 5,0Kg de água. A seguir adicionou-se 2,0Kg de cloreto de p-toluenossulfonamida. Sobre esta suspensão foi sendo adicionada uma solução contendo 1,1Kg de carbonato de sódio em 5,0Kg de água. Ao término da adição aqueceu-se a 100°C durante uma hora. Esfriou-se a massa reacional sob

agitação e filtrou-se o sólido. O filtrado foi lavado com uma solução e filtrou-se o sólido. O filtrado foi lavado com solução de ácido clorídrico a 10% e secado na estufa a 60°C por 24 horas. O rendimento médio de 28 cargas iguais a esta foi de 64% com um máximo de 68% e um mínimo de 60%. O ponto de fusão foi de 100-101°C.

PRODUÇÃO EM ESCALA INDUSTRIAL

Equipamento: reator Pfaudler com capacidade de 1000 litros.

Foram processados as seguintes cargas:

	MASSA EM Kg				
	1	2	3	4	5
Cloreto de p-toluenos-sulfonamida	80	100	106	106	94
Dietanolamina	8	60	63,5	63,5	56
Carbonato de sódio	44	55	58	58	50
Água	410	480	508	508	451
Rendimento	76,6	94,2	97,4	99,2	90,8
Porcentagem %	70	69	67	67	70

O procedimento foi o mesmo que foi adotado para a segunda série do piloto. O peso obtido a partir das cinco cargas foi de 458,2Kg com rendimento médio de 69%. O ponto de fusão obtido em todas as cargas foi de 100-101°C.

8.2. PREPARAÇÃO DA NN Di (2-CLOROETANO)-p-TOLUENOSSULFONAMIDA

A preparação do NN-Di-(cloroetano)-p-toluenossulfonamida a partir da NN-Di-(2-oxietano)-p-toluenossulfonamida foi feita por método descrito nas várias referências^{11, 19, 31, 33, 51}.

Preparação em bancada

Equipamento: reator de vidro com capacidade de 500cm³ equipado com agitador de rotação variável, coluna de refluxo, destilação, termometro, e aquecimento por manta elétrica com termostato.

1º Procedimento: dentro do reator foram adicionados 196g de cloreto de tionila (1,66 moles). Mantendo a agitação constante foram adicionados em porções 130g (0,5 moles) de NN-Di-(2-oxietano)-p-toluenossulfonamida. O sistema foi sendo aquecido cuidadosamente, enquanto havia forte evolução de ácido clorídrico e dióxido de enxofre que durou aproximadamente uma hora com a temperatura atingindo 95°C. Ao fim desta etapa o sistema foi aquecido a 130°C durante uma hora. Após esfriar o sistema foram adicionados 100g de etanol e após refrigerar por 10 horas filtrou-se o produto. Este após a secagem deu um sólido cinza claro com ponto de fusão 48-49°C e identificado como a NN-Di-(2-cloroetano)-p-tolue-

nossulfonamida. O rendimento médio de vários ensaios foi de 83% com um máximo de 89% e um mínimo de 76%.

Apesar dos rendimentos obtidos estarem de acordo com a literatura, tal procedimento operacional demonstrou-se inviável em maior escala uma vez que a cada adição da NN-Di-(2-oxietano)-p-toluenossulfonamida era necessário abrir o reator, o que permitia a saída de gases desprendidos da massa reacional. Tais gases eram o ácido clorídrico e o dióxido de enxofre ambos muito tóxicos. Para contornar este problema foi adotado novo procedimento.

2º Procedimento: preparou-se dentro do reator uma suspensão contendo 130g de NN-Di-(2-oxietano)-p-toluenossulfonamida e 60g de cloreto de metileno. Sobre esta suspensão foram adicionados 196g de cloreto de tionila durante 1 hora conservando a temperatura ambiente. Ao término da adição o sistema foi aquecido até 130°C e assim mantido por 1 hora. Após esfriar foram adicionados 100g de etanol e após refrigerar por 10 horas o produto foi filtrado. Após a secagem obteve-se um sólido cinza claro com ponto de fusão 48-49°C. O rendimento médio de vários ensaios foi de 85% com um máximo de 87% e um mínimo de 78%, em doze ensaios.

Desensolvimento piloto

Equipamento: reator de vidro com 20 litros de capacidade equipado com agitação variável, coluna, condensador, válvula de refluxo, vaso coletor e válvula de fundo. O aquecimento foi feito por manta elétrica regulada por termostato

e a medida da temperatura interna do reator foi feita por termopar revestido de teflon.

1º Procedimento: sobre uma suspensão composta por 6,0Kg de NN-Di-(2-cloroetano)-p-toluenossulfonamida e 6,0Kg de cloreto de metileno, foram adicionados por gotejamento contínuo 3,35Kg de cloreto de tionila durante um prazo de 3 horas. A agitação foi mantida constante durante a adição enquanto ocorria forte evolução de gases, e a temperatura em torno dos 40°C. Ao término da adição a temperatura foi sendo aumentada até atingir 130°C, levando um tempo médio de 2 horas. Em seguida manteve-se a 130°C durante 1 hora. Após esfriar a massa reacional, esta foi dissolvida em 4,0Kg de etanol e refrigerada por cerca de 12 horas. Após a filtração e secagem da estufa obteve-se a NN-Di-(2-cloroetano)-p-toluenossulfonamida com ponto de fusão entre 47 e 49°C. Foram realizados vinte ensaios com rendimento médio de 84% com um máximo de 87% e um mínimo de 79%.

Devido aos bons resultados obtidos com o 1º procedimento na escala piloto, resolveu-se diminuir o excesso de cloreto de tionila empregado na reação de 66% para 10%. O que se pretendia com isso era diminuir o custo, aumentar a capacidade útil do reator e diminuir o volume de destilação. Observou-se que praticamente todo excesso de cloreto de tionila era recuperado intacto no vaso coletor misturado com cloreto de metileno.

2º Procedimento: sobre uma suspensão composta por 6,0Kg de NN-Di-(2-cloroetano)-p-toluenossulfonamida e 6,0Kg de cloreto de metileno foram adicionados 2,2Kg de cloreto de tioni-

la durante um prazo de 3 horas. A agitação foi mantida constante durante a adição, e a temperatura foi conservada em torno de 40°C. Ao término da adição a temperatura foi sendo aumentada até atingir 130°C, levando um tempo médio de 2 horas. Em seguida manteve-se a 130°C por 1 hora. Após resfriar a massa reacional esta foi dissolvida em 4,0Kg de etanol e refrigerada por cerca de 12 horas. Após a filtração e secagem na estufa a temperatura ambiente por 24 horas obteve-se a NN-Di-(2-cloroetano)-p-toluenossulfonamida com ponto de fusão entre 47 e 49°C. Foram realizados trinta ensaios com rendimento médio de 85%, com um máximo de 87% e um mínimo de 80%.

Produção Industrial

Equipamento: reator Pfaudler multipropósito de aço vitrificado com volume de 1000 litros.

Procedimento: foi adotado o 2º procedimento da escala piloto. As cargas foram as seguintes:

	Massa em Kg		
	1	2	3
NN-Di-(2-oxietano)- p-toluenossulfonamida	175,6	180,0	180,4
Cloreto de metileno	175,8	180,0	180,0
Cloreto de tionila	98,0	100,6	100,6
Álcool	117,0	120,0	120,0
Rendimento	170,2	176,2	172,0
Porcentagem	85%	86%	84%

83.

Durante a produção industrial o cloreto de tionila foi colocado no vaso coletor e injetado sob pressão dentro do reator em tempo médio de 5 horas.

Total produzido: 518,4Kg

Rendimento médio: aproximadamente 85%.

8.3. PREPARAÇÃO DA 1-p-TOLUENOSSULFONIL-4-CIANO-4-FENILPIPERIDINA

A preparação da 1-p-toluenossulfonil-4-ciano-4-fenilpiperidina foi feita de acordo com as referências^{12, 52, 53}, usando-se a técnica de catálise de transferência de fases (P.T.C.).

Logo nos primeiros ensaios ficou claro que esta reação não poderia ser feita com agitação convencional, e não havia na literatura qualquer referência a respeito do sistema de agitação empregado pelos diversos autores. A formação de grande quantidade de material viscoso dificultava a agitação e homogeneização da massa reacional, condições indispensáveis para a evolução da reação e sua reprodutibilidade. As reações de catálise de transferência de fase são extremamente dependentes de uma boa agitação^{14, 36, 43}. Foi necessário implantar um sistema eficiente de agitação, que fosse ao mesmo tempo simples e permitisse a ampliação de escala sem grandes transtornos.

Preparação da 1-para-toluenossulfonil-4-ciano-4-fenilpiperidina em bancada

Equipamento: foi montado um conjunto dotado dos seguintes equipamentos; um vaso cilíndrico de vidro com 10,5cm de diâmetro por 15cm de altura equipado com banho de água, e um

agitador com pá em forma de disco com diâmetro de 4,5cm colocado na horizontal providos de dentes na sua periferia com área de aproximadamente 0,5cm cada uma. Esta pá tinha seu centro ligado a haste do agitador e ficava colocada 2,5 cm do fundo do vaso. O equipamento era dotado de tampa de nylon com uma furação central para a haste do agitador e outra furação periférica para o termostato a 2cm da parede do vaso. O motor trabalhava com 60 rotações por segundo, medidas periodicamente com um tacômetro adaptado ao eixo da haste.

1º Procedimento: a técnica empregada nesta fase é a mesma que está descrita nos trabalhos^{12,52,53} e é a seguinte; dentro do reator foi preparada uma solução contendo 200g de hidróxido de sódio em 200g de água. A seguir foram adicionados 117g de cianeto de benzila (1 mol) e 296g de NN-Di (2 - cloroetano)-para toluenossulfonamida (1 mol), e sob agitação foram introduzidos 11g de T.E.B.A. (0,05 moles) dissolvidos em igual massa de água. Imediatamente, após a adição surgiu uma cor castanho avermelhada ao mesmo tempo que se elevava a temperatura atingindo rapidamente a faixa de 90°C. Essa temperatura foi mantida pelo maior tempo possível com a adição de água quente ao banho sendo, a reação interrompida após 2 horas. Após a adição de 500g de água e resfriamento, o produto era filtrado e lavado com 3 porções de 50g de água e em seguida com 50g de álcool gelado. Após secagem na estufa obteve-se um pó branco com ponto de fusão de 200 a 201°C caracterizado como 1-para-toluenossulfonil-4-ciano-4-fenil-piperidina. Os rendimentos foram em média 48% com um máxi-

mo de 42% em uma média de 10 ensaios.

Além dos baixos rendimentos obtidos em relação àqueles da literatura, a falta de reprodutibilidade obrigou a introduzir modificações no procedimento.

2º Procedimento: para esta série de ensaios, foi adotada a técnica de diluir a solução de soda para 30%, uma vez que uma das dificuldades da reação era a viscosidade do meio, e a técnica empregada foi a seguinte; dentro do reator foi preparada uma solução contendo 120g de hidróxido de sódio e 280g de água. Em seguida foram adicionados 117g de cianeto de benzila (1 mol) e 296g de NN-Di-(2-cloroetano)-para-toluenossulfonamida e, sob agitação foram colocados de uma vez 11g de T.E.B.A. (0,05 moles) em 11g de água. Neste caso a temperatura subiu um pouco, cerca de 45°C, e em seguida apareceu uma cor avermelhada. Aqueceu-se a reação com banho de água quente até 90°C e interrompeu-se a reação após 2 horas. Após adicionar 500g de água e esfriar a mistura esta foi filtrada, e lavada com água e álcool como no 1º procedimento e obteve-se o produto em quantidades insignificantes. Como o produto é solúvel em cianeto de benzila é possível que parte dele tenha ficado na água mãe.

3º Procedimento: a técnica empregada foi a mesma do 1º procedimento, com uma única alteração que foi a de aumentar o volume da solução de hidróxido de sódio a 50% ou seja, foram empregados 300g de hidróxido de sódio e 300g de água. Isto melhorou as condições de agitação mais os rendimentos mantiveram-se baixos e poucos reprodutíveis. A média foi de

50% com um máximo de 56% e um mínimo de 42% em uma média de 6 ensaios.

4º Procedimento: a partir de uma referência bibliográfica mais recente⁵⁴ foi adotada uma nova técnica. Foi preparada dentro do reator uma solução contendo 200g de hidróxido de sódio e 150g de água. Em seguida foram adicionados 116g de cianeto de benzila (1 mol) e 296g de NN-Di-(2-cloroetano)p-toluenossulfonamida. Em seguida sob agitação foram adicionados 5,75g de T.E.B.A. (0,025 moles). A massa reacional adquiriu cor castanho avermelhada ao mesmo tempo em que ocorria uma rápida elevação de temperatura, aproximadamente 110°C em 5 minutos. Não houve qualquer resfriamento e ao término de 2 horas a reação foi interrompida com a adição de 500 g de água. O produto foi isolado de acordo com o 1º procedimento. O rendimento médio foi de 61% com um máximo de 64% e um mínimo de 58% em uma série de 20 ensaios. Os resultados deste procedimento foram considerados satisfatórios pelo fato de terem sido conseguidos resultados próximos aos descritos na literatura, ao mesmo tempo que se conseguia uma melhor reprodutibilidade.

5º Procedimento: para fins comparativos ensaiou-se o outro catalizador o brometo de hexadeciltrimetilamônio em lugar do T.E.B.A. nas mesmas condições e proporções molares do 4º procedimento e observou-se as seguintes alterações:

- a) a subida de temperatura foi bem mais lenta, e só atingiu o seu pico (80°C) após 50 minutos de reação;

b) rendimento mais baixo em torno de 40% em vez de 61% obtidos com a técnica anterior.

Gráficos da evolução da temperatura com os dois catalisadores com a mesma proporção molar.

Em vista dos resultados obtidos, mais o fato de que o catalisador ensaiado, o brometo de hexadeciltrimetilamônio era importado e de custo mais elevado, não se insistiu em mais experiências.

6º Procedimento: a partir de informações da literatura verificou-se que o T.E.B.A., catalisador por nós empregado é degradado a temperaturas acima de 80°C^{14} e como temperaturas baixas dificultavam a homogeneização do sistema, decidiu-se trabalhar em temperaturas intermediárias para a ajuda do controle da temperatura do reator. A técnica empregada foi

a seguinte: preparou-se uma solução contendo 200g de hidróxido de sódio em 150g de água. Em seguida foram adicionados 117g. de cianeto de benzila (1 mol) e 296g de NN-Di-(2-cloroetano)p-toluenossulfonamida (1 mol). O sistema foi refrigerado através de um banho de água gelada a 15°C e em seguida foram adicionados 5,75g de T.E.B.A. (0,025 moles) em 5,75 g de água. A temperatura subiu mais lentamente que o normal com o surgimento da cor castanho avermelhada. Passado algum tempo começou a cair e a partir desse momento foi-se mantendo a temperatura a 60°C, regulando o volume de água até que ao fim de 1 hora colocou-se água aquecida no banho mantendo-se a temperatura de 60°C até completar-se 2 horas de reação. Dai para diante o produto foi isolado como no 4º procedimento. O rendimento médio foi de 65% com um máximo de 74% e um mínimo de 63% com uma média de 65% em um total de 10 ensaios. Esses resultados foram considerados satisfatórios para ampliação de escala.

Desenvolvimento piloto

Equipamento: reator de aço inox 316 com 100 litros de capacidade, diâmetro interno 0,5 m e altura 0,80 m com válvula de fundo, camisa e tampa com furação para haste e termômetro.

Agitador: motor de 2HP (1.491,4W) 29 rotações por segundo.

Pá do agitador: aço inox 316 diâmetro 9,2cm, espessura 0,2 cm e área dos dentes 1cm² cada.

Distância da pá ao fundo do reator: 0,15 m

Tomada de temperatura: termopar revestido de teflon

Velocidade da pá: aproximadamente 8,48 m/s.

1º Procedimento: dentro do reator foi preparada uma solução contendo 14,1Kg de soda e 10,5Kg de água. Estando a agitação ligada foram adicionados 5,85Kg de cianeto de benzila e 15,00Kg de NN-Di-(2-cloroetano)-p-toluenossulfonamida. Após iniciar a circulação de água pela camisa do reator adicionou-se a solução de 0,430Kg de T.E.B.A. em 0,430Kg de água. A massa reacional logo adquiriu cor castanho avermelhada e a temperatura subiu até 90°C caindo lentamente ao mesmo tempo em que se depositava grande quantidade de material nas paredes do vaso. Após duas horas a reação foi interrompida com a adição de cerca de 27,0Kg de água. Após resfriar até a temperatura ambiente o produto foi centrifugado, lavado com 3 porções de 5Kg de água e uma porção de 5Kg de álcool gelado. O rendimento do produto seco com o ponto de fusão 200-201°C foi de 52% em média, com um máximo de 56% e um mínimo de 48% em 6 ensaios.

O baixo rendimento destes ensaios foi atribuído a grande quantidade de material depositado na parede do reator, devido a agitação ineficiente. Para corrigir esta situação foi feita uma nova pá, pois apesar da pá antiga ter a mesma velocidade daquela da bancada (8,50 m/s) não conservava a mesma proporção de diâmetro em relação ao vaso. Foi confeccionada uma nova pá com a mesma espessura e material da anterior porém com diâmetro de 20,3cm. Com isto au

to aumentou-se a velocidade da pá para 18,62 m/s ao mesmo tempo que se obtinha melhor relação entre os diâmetros da pá e do reator.

2º Procedimento: foi exatamente igual ao primeiro no que diz respeito a carga e a parte operacional. A diferença foi verificada na ausência de qualquer resíduo na parede do vaso devido a melhor agitação do sistema. O rendimento médio de 6 cargas foi de 63% com um máximo de 66% e um mínimo de 61%.

Produção industrial: para a produção industrial resolveu-se utilizar o mesmo equipamento, aumentando-se a carga a ser processada.

1º Procedimento: foi preparada dentro do reator uma solução contendo 23,5Kg de soda e 17,5Kg de água. Após iniciar o resfriamento do reator foram adicionados sob agitação 9,75 Kg de cianeto de benzila e 25,0Kg de NN-Di-(2-cloroetano)p-toluenossulfonamida. Em seguida foram adicionados 0,73Kg de T.E.B.A. dissolvidos em 0,73Kg de água. Imediatamente após a adição a temperatura subiu até 97°C resfriando lentamente logo após. Após 2 horas o reator foi descarregado em 50 Kg de água fria sob agitação. Após centrifugar, o produto foi lavado com 3 porções de 10Kg de água e uma de 10Kg de álcool gelado. Após secar a estufa, obteve-se o produto com o ponto de fusão de 200-201°C. Foram preparados 10 cargas dando um total de 159,0Kg de 1-p-toluenossulfonil-4-ciano-4-fenilpiperidina com um rendimento médio de 65%, sendo um máximo de 67% e um mínimo de 62%.

8.4. PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 1-p-TOLUENOSSULFONIL-4-CARBOXI-4-FENILPIPERIDÍNICO

Este produto foi preparado a partir da 1-p-toluenossulfonil-4-ciano-4-fenilpiperidina de acordo com a técnica descrita na literatura, que indica a sua preparação via hidrólise com ácido sulfúrico aquoso⁵⁸.

Desenvolvimento em bancada

Equipamento: reator de vidro com 1000ml de capacidade provido de agitação variável, funil de adição, coluna de refluxo e termômetro. O aquecimento foi feito por meio de manta elétrica equipada de termostato.

1º Procedimento: dentro do reator foram colocados 100g(0,294 moles) de 1-p-toluenossulfonil-4-ciano-4-fenilpiperidina seguidos de uma solução contendo 110,4g de ácido sulfúrico 30 g de água. Em seguida a massa reacional foi aquecida até entrar em refluxo e dissolver completamente a nitrila de partida. Em seguida foram adicionados 40g de água e logo depois mais 400g de água foram gotejados durante um período de 3 horas. Depois de resfriar, o produto foi isolado por filtração e após recristalização em água quente obteve-se o ponto de fusão 227-230°C correspondentes ao ácido 1-p-toluenossulfonil-4-carboxi-4-fenilpiperidínico⁵⁸. Os rendimen-

tos de um total de 10 ensaios oscilaram entre 81 e 95%.

A reação feita da maneira como foi descrita apresentou algumas dificuldades, além da baixa reprodutibilidade de rendimentos. Uma delas era a quantidade de água adicionada na fase inicial do processo que em alguns casos conservava uma quantidade elevada da nitrila de partida até o fim da reação. Outro problema era o volume total de líquido da solução aquosa de ácido sulfúrico utilizada no início da reação, que era muito reduzido e só possibilitava a agitação da massa reacional quando a temperatura atingia 140°C . Para contornar estes problemas foi alterado o processo.

2º Procedimento: dentro do reator foram colocados 100g(0,294 moles) de 1-p-toluenossulfonil-4-ciano-4-fenilpiperidina e em seguida uma solução contendo 161g de ácido sulfúrico e 27g de água. Após a adição a temperatura foi elevada lentamente até 170°C e assim conservada por 15 minutos até a completa dissolução de todos os sólidos existentes. Em seguida foram adicionados durante um prazo de 3 horas 170g de água. Ao término da reação a massa reacional foi resfriada até 5°C e o produto foi isolado por filtração, e lavado com duas porções de 20g de água gelada. Após secar na estufa 24 horas a 60°C , obteve-se o produto com ponto de fusão entre 198 e 200°C . O rendimento médio foi de 90% e a concentração da água mãe até a metade do volume originou mais 5% de produto com ponto de fusão ligeiramente inferior a (195 - 198°C), satisfatório para uso na reação seguinte. Após 20 ensaios o rendimento médio total foi de 95% com um máximo de 97% e um mínimo de 91%.

Desenvolvimento em piloto

Equipamento: reator de vidro com capacidade de 20 litros equipado com agitação variável, válvula de fundo, vaso de adição, coluna, condensador e válvula de refluxo. A temperatura era medida através de termopar revestido de teflon e o aquecimento por meio de manta elétrica com termostato.

1º Procedimento: dentro do reator foram colocados 3,5Kg de 1-p-toluenossulfonil-4-ciano-4-fenilpiperidina juntamente com uma solução contendo 5,6Kg de ácido sulfúrico e 0,1 Kg de água. Com a agitação ligada, a massa reacional foi aquecida até 170°C e mantida nesta temperatura durante 15 minutos até a dissolução total dos sólidos. Em seguida foram adicionados 6,0Kg de água durante o prazo de 3 horas. Logo após o reator foi descarregado e a massa reacional foi resfriada até 5°C. Depois da filtração o produto foi secado na estufa a 60°C por 24 horas. Após a realização de 15 ensaios obteve-se um rendimento médio de 90% e mais 5% obtidos a partir da concentração da água mãe pela metade.

Produção industrial

Devido ao fato da caldeira ter a sua temperatura máxima de trabalho muito próximo dos 170°C exigidos pelo processo, em caráter provisório a produção foi feita em vários reatores de 20 litros de maneira igual ao 1º procedimento do piloto. Reatores com capacidade de 50 litros foram utilizados, com o dobro da carga utilizada nos de 20 li

tros. A evolução da reação e os rendimentos foram os mesmos, ou seja, em torno dos 95%. O reator Pfaudler foi utilizado para concentrar a água mãe após várias reações, em lotes de 600,0Kg, dos quais cerca de 250,0Kg eram destilados à vácuo.

8.5. PREPARAÇÃO DA NORPETIDINA-(4-ETILCARBOXILATO-4-FENILPIPERIDINA

Este produto foi preparado a partir do ácido 1-p-toluenossulfonil-4-carboxi-4-fenilpiperidínico por método já descrito em literatura⁵⁸, porém com algumas modificações como concentrar o etanol após a esterificação e substituir o éter etílico por tolueno como solvente de extração.

Desenvolvimento em bancada

Equipamento: reator de vidro com 1000ml de capacidade com agitação variável, termômetro, coluna de refluxo e destilação, aquecimento por manta térmica com termostato.

1º Procedimento: foram colocados dentro do reator 100g (0,278 moles) de ácido-1-p-toluenossulfonil-4-carboxi-4-fenilpiperidínico juntamente com 300g de álcool e 11g de ácido sulfúrico. Após 3 horas de refluxo o excesso de álcool foi eliminado até a temperatura da massa reacional atingir 90°C. Após resfriar o produto colocado em 1.300ml de água gelada e após alcalinizar a mistura esta foi extraída com 1000 ml de tolueno. Após secar o tolueno em sulfato de sódio anidro e filtrar, procedeu-se a carbonatação, obtendo-se um precipitado volumoso que foi filtrado. Repetiu-se 5 vezes esta operação por ser o precipitado muito volumoso. Após a

secagem obteve-se o carbonato de norpetidina com rendimento médio de 80%. O carbonato norpetidina cuja fórmula mínima é $C_{14}H_{19}O_2N \cdot 1/2H_2CO_3$ e um sólido branco volumoso insolúvel em água sem ponto de fusão definido. O sistema de carbonatação consistia de um vaso fechado contendo solução a 30% de carbonato de sódio sobre a qual ia sendo gotejado ácido sulfúrico. O gás saía por uma mangueira mergulhada na solução a ser carbonatada.

Para precipitar toda a norpetidina de uma vez era necessário um grande volume de tolueno, e como o produto apresentou-se insolúvel em água optou-se por tentar isolá-lo em meio aquoso diretamente, ao invés de prévia extração com tolueno.

2º Procedimento: foi exatamente igual ao 1º procedimento até a fase de concentração do álcool e o resfriamento. A seguir a massa reacional foi jogada em 1.300ml de água gelada e alcalinizada com uma solução de 161g de carbonato de sódio em 320g de água. Por volta do pH 11 formou-se um precipitado volumoso que foi filtrado rapidamente e lavado com duas porções de 50g de água gelada. O produto foi secado em estufa de circulação forçada a temperatura ambiente por 12 horas. Foram feitos 10 ensaios com um rendimento médio de 78% com um máximo de 86 e um mínimo de 72%. O cálculo foi feito quando o material secado atingiu peso constante.

Desenvolvimento piloto

Equipamento: reator de vidro com 20 litros de capacidade equipado com agitação variável, válvula de fundo, vaso de adição, coluna, condensador e válvula de refluxo e vaso coletor. A medida de temperatura era feita através de termopar revestido de teflon e o aquecimento por meio de manta elétrica com termostato.

Procedimento: o procedimento adotado foi o mesmo do 2º procedimento da bancada com variação proporcional da massa dos reagentes empregados: foram colocados no reator 4,0 Kg de ácido 1-p-toluenossulfonil-4-carboxi-4-fenilpiperidínico juntamente com 13,0Kg de etanol com 440g de ácido sulfúrico. Após 3 horas de refluxo o etanol foi eliminado por destilação até a massa reacional atingir a temperatura de 90°C. Após resfriar o produto foi colocado em 52Kg de água gelada e alcalinizado com 6,45Kg de carbonato de sódio dissolvidos em 12,8Kg de água. Com o pH da solução ajustado por volta de 11 formou-se o precipitado que foi rapidamente centrifugado e lavado com duas porções de 2,0Kg de água gelada cada. Foram feitos 2 ensaios com rendimento médio de 76% com um máximo de 82 e um mínimo de 71%.

Produção industrial

Para a produção industrial foram utilizados os mesmos reatores utilizados no desenvolvimento da piloto e reatores com capacidade de 50 litros também de vidro e equipados da mesma maneira que o piloto. No caso dos reatores de 50 litros a carga empregada foi o dobro da empregada nos de 20 litros. A carga total produzida foi de 136,0 Kg com um rendimento médio total de 77% com um máximo de 79 e um mínimo de 70%

8.6. PREPARAÇÃO DO CLORIDRATO DE PETIDINA (1-METIL-4-CARBOXIETIL-4-FENILPIPERIDINA)

A petidina foi preparada a partir do carbonato de norpetidina de acordo com a técnica descrita em alguns trabalhos^{57,58}. Esta técnica consiste em reagir o carbonato de norpetidina com uma mistura de ácido fórmico formaldeído. Como o carbonato de norpetidina é instável⁵⁸ a reação seguinte deve ser feita o mais rápido possível. Por isto decidiu-se evitar a secagem do carbonato de norpetidina uma vez que teores variados de umidade retidos no filtro não afetariam o rendimento da etapa seguinte uma vez que a reação era feita em meio aquoso.

Adotou-se para fins de cálculo dos reagentes empregados na preparação da petidina, o valor de 77% para a conversão do ácido 1-p-toluenossulfonil-4-carboxi-4-fenil-piperidínico em carbonato de norpetidina. O ácido fórmico e o formaldeído iam em excesso suficiente para compensar as variações de rendimento e o teor de umidade da etapa anterior. Substituiu-se o éter por tolueno, como solvente de extração da petidina devido a segurança operacional em maiores escalas.

Desenvolvimento em bancada

Equipamentos: reator de vidro de 1000ml com agitação variável, termômetro, coluna de refluxo. O aquecimento foi feito por meio de manta elétrica equipada com termostato.

1º Procedimento: foram colocados no reator o equivalente a 226,4g (0,857 moles) de carbonato de norpetidina com 200 g de formaldeído e 77g de ácido fórmico. Com a agitação ligada houve forte desprendimento de gás e a massa reacional foi aquecida até 100°C e assim mantida por 30 minutos. Assim que esfriar a massa reacional foi colocada em 1500ml de água gelada alcalinizada até pH 13 primeiro com solução de carbonato e depois com solução de hidróxido de sódio a 30%. A extração foi feita com 1500ml de tolueno. Este após secada sobre sulfato de sódio anidro foi filtrada e dentro desta solução foi borbulhado ácido clorídrico gasoso. A precipitação do cloridrato de petidina foi imediato. Após filtrar e lavar com 50ml de acetona gelada e secar na estufa a 60°C por 24 horas obteve-se o cloridrato de petidina na forma de um sólido branco cristalino com ponto de fusão de 187 a 189°C^{19,42,50}. Os rendimentos obtidos em 7 ensaios foram da ordem de 43% com um máximo de 46 e um mínimo de 38%.

Como os rendimentos foram abaixo, dos descritos na literatura optou-se por alterar o tempo de reação. Como o 1º procedimento adotado, a reação foi executada, refluxando durante 1, 2, 3 e 4 horas respectivamente. Segue-se a seguir tabela de rendimentos obtidos.

	Tempo refluxo (h)	Rend.máx. (%)	Rend.mín. (%)	Rend.médio (%)
2º Procedimento	1	49	44	46
3º Procedimento	2	71	58	62
4º Procedimento	3	75	66	71
5º Procedimento	4	72	61	66

Os resultados obtidos a partir de cada um dos procedimentos foram a partir de uma média de 6 ensaios para cada um. O tempo ideal de refluxo foi o de 3 horas. Este tempo foi adotado para as operações posteriores tanto para o desenvolvimento piloto, como para a produção industrial.

Desenvolvimento piloto

Equipamento: reator de vidro de 20 litros, equipado com agitação variável válvula de fundo, coluna, condensador e válvula de refluxo. A medida de temperatura foi feita com termopar revestido de teflon e o aquecimento foi feito por meio de manta elétrica equipada com termostato.

1º Procedimento: é o mesmo do 4º procedimento adotado na bancada e é o seguinte: dentro do reator foram colocados o equivalente a 2,26Kg de norpetidina mais 2,0Kg de formaldeído e 0,7Kg de ácido fórmico. Com a agitação ligada iniciou-se o aquecimento lentamente de forma a controlar a vigorosa produção de espuma na fase inicial do processo. Uma vez atingida a temperatura de 100°C esta foi mantida por 3 horas. Após esfriar a massa reacional foi descarregada em

15,0Kg de água gelada e 15Kg de tolueno. Esta solução foi alcalinizada cuidadosamente com uma solução contendo 6,3 Kg de carbonato de sódio em 25Kg de água. Em seguida adicionou-se mais 1,7Kg de solução de hidróxido de sódio a 20%.

Após separar a camada toluênica esta foi lavada com 5Kg de água e secada sobre sulfato de sódio. Após 12 horas foi filtrada e em seguida foi aplicada uma corrente de ácido clorídrico gasoso até a saturação do sistema. Após esfriar o produto foi filtrado e lavado com 0,5Kg de acetona gelada. O cloridrato de petidina obtido foi secado na estufa a 70°C por 24 horas. O rendimento médio de 15 ensaios foi de 69% com um máximo de 74% e um mínimo de 66%.

Produção industrial

Equipamento: reator de vidro de 50 litros, equipado com agitação regulável, válvula de fundo, coluna, condensador e válvula de refluxo. A medida da temperatura foi feita através de termopar revestido de teflon e o aquecimento foi feito por meio de manta elétrica com termostato.

Procedimento: foi o mesmo adotado no 1º procedimento da escala piloto porém com a seguinte carga:

Norpetidina - o equivalente a	4,52Kg
Formaldeído	4,00Kg
Ácido fórmico	1,40Kg
Água gelada	30,00Kg
Tolueno	30,00Kg
Carbonato de sódio	12,60Kg
Água	50,00Kg
Solução de hidróxido de sódio a 20%	3,5 Kg

Foram feitas 25 cargas dando um total e 89,2 Kg de cloridrato de petidina com um rendimento médio de 73% sendo um máximo de 77% e um mínimo de 69%.

CAPÍTULO 9

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Por ser um processo verticalizado e com seis etapas bem definidas, em todos os casos atingiu-se os resultados propostos pela literatura, o que foi uma surpresa pois todas as matérias primas empregadas eram de grau técnico.

No caso da preparação da NN-Di-(2-oxietano)p-toluenossulfonamida a literatura menciona rendimentos de 85 e 90%^{11,19,30}, além de rendimentos ao redor de 69%⁵², rendimentos estes exatamente iguais aos nossos. Quando testamos cloreto de tosilato recristalizado para esta etapa obtivemos rendimentos próximos de 85%, porém este aumento de rendimento, não compensava o custo do produto.

A preparação da 1-p-toluenossulfonil-4-ciano-4-fenilpiperidina foi obtida com rendimentos iguais à literatura^{12,51,53} fato extremamente importante visto ser um precursor chave.

O desenvolvimento de um reator adequado a partir dos dados obtidos em bancada permitiu reproduzir os resultados durante o desenvolvimento piloto e a produção industrial.

O ácido 1-p-toluenossulfonil-4-carboxi-4-fenilpiperidínico foi preparado de acordo com a técnica descrita na literatura⁵⁸ com algumas variações no que diz res-

peito a concentração dos reagentes. Os rendimentos finais mesmo em maior escala foram perfeitamente reprodutíveis.

Uma grande melhoria operacional e de custos materiais foi obtida na preparação do carbonato de norpetidina precipitando-o em meio aquoso ao invés de extraí-lo com solvente orgânico. A simples centrifugação e a imediata passagem para a etapa seguinte eliminou o tempo gasto na secagem sem perda de rendimento nesta etapa e na etapa seguinte.

Por fim a preparação do cloridrato de petidina teve suas condições ajustadas de tal maneira que se tornou uma etapa reprodutível, e segura com a substituição do éter etílico por tolueno, que ainda pode ser quase totalmente recuperado ao fim do processo o que é bem mais difícil com éter sulfúrico. Os rendimentos obtidos nesta etapa são iguais e as vezes superiores aos da literatura⁵⁸.

CONCLUSÃO

O trabalho realizado atendeu a todas as exigências descritas no objetivo, ou seja, produzir cloridrato de petidina em escala industrial, levando em conta fatores como segurança, custo e reprodutividade de resultados.

A seguir colocamos uma tabela em que inclui o consumo de matérias primas e seu custo em U\$ por Kg de cloridrato de petidina. A tabela número 1 foi elaborada com resultados prévios de ensaios de bancada, quando se utiliza va excesso de cloreto de tionila na segunda etapa, e a terceira etapa não tinha atingido os seus melhores rendimentos. A tabela número 2 é com resultados da produção industrial. O preço do cloridrato de petidina importado é em U\$ e todos os preços foram apurados na mesma data.

TABELA 1

TABELA 2

MATÉRIAS PRIMAS	Q/Kg	P/U\$	T/U\$	Q/Kg	P/U\$	T/U\$
Cloreto de tosila	5,338	3,31	17,66	4,288	3,31	14,19
Dietanolamina	2,950	3,16	9,32	2,370	3,16	7,49
Cloreto de tionila	7,200	3,00	21,66	3,824	3,00	11,47
Cianeto de benzila	1,799	9,00	16,19	1,383	9,00	12,45
T.E.B.A.	0,312	9,13	2,85	0,239	9,13	2,18
Hidróxido de sódio	5,780	1,04	6,06	3,287	1,04	3,42
Ácido sulfúrico	3,738	0,30	1,12	6,645	0,30	1,99
Carbonato de sódio	9,800	0,40	3,92	9,800	0,40	3,92
Álcool	10,00	0,75	7,50	7,50	0,75	5,62
Tolueno	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Cloreto de sódio	3,182	1,34	4,24	2,80	1,34	3,75
Ácido fórmico	0,764	3,50	2,67	0,740	3,50	2,59
Formaldeído	1,18	1,00	1,18	1,18	1,00	1,18
Sulfato de sódio	0,868	0,40	0,35	0,661	0,40	0,26
Acetona	5,00	1,60	8,00	2,00	1,60	3,20
Ácido clorídrico	0,80	0,50	0,40	0,70	0,50	0,35
TOTAL EM U\$			104,15			75,06

O preço do cloridrato de petidina nesta mesma época (meados de 1988) era de U\$ 269,00/Kg e preço FOB U\$ 161,00/Kg, contra U\$ 75,06/Kg custo da petidina obtida pelo processo aqui apresentado. A previsão de produção futura é de cerca de 1.000Kg ano. Estima-se a importação de cloridrato de petidina por diversas empresas em cerca de 1.500Kg ano que ao preço de U\$ 269,00/Kg perfazem U\$ 403.500,00 e em preço FOB U\$ 241.500,00.

Com a fabricação deste produto no Brasil a remessa de divisas ficaria em apenas U\$ 22.743,00 correspondentes a importação de cloreto de tionila.

Agrande economia de divisas, diminuição de dependência externa, abertura de novos mercados para matérias primas nacionais, além de fazer das Universidades um polo de desenvolvimento de tecnologia e aprimoramento de mão de obra especializada, são a nosso ver o principal motivo para a continuação e aperfeiçoamento deste tipo de trabalho.

RESUMO

As rotas sintéticas para obtenção de cloridrato de petidina foram avaliadas sob o ponto de vista tecnológico, material e de segurança com o objetivo de adaptar a produção a reatores multipropósito. O aperfeiçoamento de técnicas antigas e introdução de técnicas recentes como a catálise de transferência de fase viabilizaram o projeto.

SUMMARY

The synthetic routes for obtention of pethidine hydrochloride were evaluated under technologycal, material and safety aproach, in order to be able to manufacturing in multipurpose reactors. The improvment of old techniques and introduction of recents advances like phase transfer catalysis "P.T.C." making it a available presentation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS^{*}

1. AELONY, D. Ester of hydroxyalkyl aromatic sulfonamides
US. 2.496.650 Feb. 7, 1950 (General Mill, Inc.). Apud:
Chem.Abstr., Columbus, 44 : 7876, 1950.
2. AELONY, D. Sulfonamide wax emulsions US 2.505.931 May
2, 1950 (General Mills Chic). Apud: Chem. Abstr.,
Columbus, 44 : 6.664, 1950.
3. ARAI, S. & YAMAGUCHI, M. Piperidina derivatives, Japan
176.030 Apr. 15, 1948 (Dai Nippon Drug-Mamifg, CO).
Apud: Chem.Abstr., Columbus, 45 : 7154, 1951.
4. BERCZ, C.V. & ICE, R.D. Synthesis of 1-carbethoxy-4-
cyano-4-phenylpiperidine. J.Pharm.Sci., Washington,
61(8) : 1316-1317, 1972.
5. BERGEL, F. et al. Arylacetonitrile derivates and cyclic
bases derived therefrom. Brit. 550963, Feb. 2, 1943
(Roche Products Ltd.). Apud: Chem.Abstr., Columbus,
38 : 17525, 1944.
6. BERGEL, F. et al. Synthetic analgesics Part II. A new
synthesis of pethidine and similar compounds. J.Chem.
Soc., London, 265-267, 1944.

^{*}De acordo com a NB66/78 preconizada pela ASSOCIAÇÃO BRASI-
LEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). As abreviaturas dos periód-
icos seguem o CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE SOURCE INDEX
(CASSI), 1985.

7. BERGEL, F. et al. Synthetic analgesics. Part III. The action of hydrogen halides on ethers of $\alpha\alpha$ -Bis-(B'-hydroxyethyl) phenylacetone nitrile. J.Chem.Soc., London, 267-269, 1944.
8. BERGEL, F. et al. Arylacetonitrile derivatives. US 2.398.575 April 16, 1946 (Roche Products Ltd. Apud: Chem.Abstr., Columbus, 40 : 4396, 1946.
9. BERGEL, F. et al. Cyclic bases derived from arylacetone nitrile derivatives US 2.418.289 April 1, 1947 (Hoffman La Roche). Apud: Chem.Abstr., Columbus, 41 : 4514, 1947.
10. BLICKE, F.F. et al. The preparation of 1 methyl-4-phenyl-4-cyano piperidine. J.Am.Chem.Soc., Easton, 74: 1844-1845, 1952.
11. BOUCHERLE, A. et al. Sur quelques sulfonamides B' chlorethylées. Bull.Soc.Chim.Fr., Paris, 1047-1049, 1960.
12. CHUHUA, F. et al. Simple preparation method of an intermediate of diphenoxylate. Yuyao Gongue Shangai (10) 23, 1983. Apud: Chem.Abstr., Columbus, 100 : 174607, 1984.
13. DEHMLow, E.V. Lisseff Manfred Katalysatorvergleich and mechanistische betrachtungen fur Dichlorcarbenerzeugung aus Chloroform mit wabriger Natronbauge. Tetrahedron Lett., Oxford, 21 : 1783-1786, 1976.

14. DEHMLOW, E.V. & DEHMLOW, S.S. Phase transfer catalysis.
2.ed., Florida, Verlag Chemie, 1983.
15. DOCKXZ, J. Quaternary ammonium compounds in organic
synthesis. Synthesis, Stuttgart, 441-456, 1972.
16. DOUGHERTY, G. & BARTH, R.H. Toluenesulfonamides
US 2.273.299 April 10, 1945 (To Heyden Chemical Corp).
Apud: Chem.Abstr., Columbus, 39 : 40947, 1945.
17. EISLEB, O. Piperidine compounds (therapeutics and inter
mediates). US 2.167.351 July 25, to Winthrop Chemical
Co). Appud: Chem.Abstr., Columbus, 33 : 89233, 1939.
18. EISLEB, O. & SCHAUMAN, O. Dolantin a new antispasmodic
and analgesic. Deut.Med.Wochschv, 65, 1939, 967-968.
Apud: Chem.Abstr., Columbus, 33 : 9442, 1939.
19. EISLEB, O. Neue Synthesen Mittles Natriumamids. Ber.
Dtsch.Chem.Ges.B., Berlin, 74 : 1433-1450, 1941.
20. FREEDMANN, H.H. & DUBOIS, A.R. An improved Williamson
ether synthesis using phase transfer catalysis.
Tetrahedron Lett., Oxford, 28 : 3251-3254, 1975.
21. GOODMAN, G. The pharmacological basis of therapeuthics,
4.ed., London, Collier Macmillan, 1970. p.255-260.
22. GUTKOWSKA, B. Synthesis of 1 butyl-4-phenyl-4-piperi-
dylmethyl amides of phenylacetic and diphenylacetic
acids. Acta pol Pharm.Warsaw, 30, 109, 1975. Apud:
Chem.Abstr., Columbus, 79 : 78552, 1973.

23. HERRIOT, A.W. & PICKER, P. Phase transfer catalysis.
An evaluation of catalysis. J.Am.Chem.Soc., Easton,
97 : 2345-2349, 1975.
24. Imperial Chemistry Industry. US 1859.527 (1928). Apud:
Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie. 4.ed.,
Berlin, Springer, 1972. v.11, Supl. 3, p.272-273.
25. IORIO, M.A. et al. Isocroman-3-spiro-4' piperidine.
Sintesi e propriet analgesiche. Frmaco Ed.Sci.,
Pavia, 32(3) : 212-219, 1977.
26. JONES, D. Introdu tecnologia qumica, So Paulo,
Edgard Blucher, 1971.
27. KAGI, H. & MUSHER, K. Uber eine neue synthese
morphinhnlich Wirkender 4 phenylpiperidin-4-alkyl-
ketone und verwandter Verbindungen. Helv.Chim.Acta,
Basel, 32(7) : 2489-2507, 1949.
28. KHIM, K.H. 1-methyl-4-piperidine-4-carboxilic acid and
derivates. Korean Journal Internal.Med., Korea, 8, 15
(1962). Apud: Chem.Abstr., Columbus, 58 : 4510h, 1963.
29. KHIM, K.H. A modified method of preparing 1 methyl-4-
phenylpiperidine-4-carboxilic acids derivatives and
pharmacological studies of its derivatives. Talhan
Naekwahak Hol Chapchi, Korea, 6(4), 201-203, 1963.
Apud: Chem.Abstr., Columbus, 65 : 16933, 1966.
30. KLOUBECK, J. & MARHOUL, A. Uber Die darstellung der
aryl-1-N,N-Bis (2-hydroxyethyl) sulfonamide und die

- bendung der arylsulfomorpholide. Collect.Czech.Chem. Commun., Praga, 28 : 1016-1021, 1963.
31. KLOUBECK, J. & MARLHOULD, A. Uber die darstellung der aryl N-N-Di (2-chlorathyl) sulfonamide und deren reaction mit kaliumglycolat. Collect.Czech.Comm., Praga, 28 : 1076-1079, 1963.
32. KOROLKOVAS, A. & BURCKHALTER, J.H. Química farmacêutica, Rio de Janeiro, Guanabara Dois, 1982. p.169-170.
33. KRETOV, A.E. & TICHONOVA, G.V.Z. N-arylsulfonamide derivatives of diethanolamine. Zhur.Obshchei.Khim., Leningrad, 28 : 2808-12, 1958. Apud: Chem.Abstr., Columbus, 53 : 9115b, 1959.
34. KRETOV, A.E. & TICHONOVA, T.V.Z. N-arylsulfonamide derivatives of monoethanolamine. Zhur.Obshchei.Khim., Leningrad, 29 : 412-415, 1959. Apud: Chem.Abstr., Columbus, 54 : 369e, 1960.
35. KWOK, R. & RING, F.P. Closure with cyanogen bromide. J.Heterocyclic Chem., Tampa, 6 : 591-592, 1969.
36. LANDINI, P. et al. Phase transfer catalysis. Nucleophilicity of anions in aqueous organic two phase reactions catalysed by Onium Salts. A comparison with homogeneous organic systems. J.Am.Chem.Soc., Easton, 100 : 2796-2801, 1978.
37. LINDBERG, C. et al. Mass spectrometry of pethidine metabolites. Acta Pharmaceutica Suecica, Stockholm, 11(3) : 201-210, 1974.

38. LUU, C. et al. Synthesis of pethidine derivatives C^{14} labelled D.L phenoperidine. J. Labelled Compd. Radiopharm., Washington, 15 : 693-696, 1978.
39. MAKOSZA, M. & SERAFINOWA, B. Reakcje anionow organicznych VI. Katalityczne alkirowanie fenylacetonitrylu dwuchlorowcoalkanami srodowisku wodnym. Rocz.Chem., Warsaw, 40 : 1647-1657, 1966.
40. MANN, F.G. Hofmanns ethylene bases. Synthesis of BB' diamino-diethylamine and of BB' diaminodiethylmethylaniline. J.Chem.Soc., London, 461-466, 1934.
41. MARQUINA, J.G. et al. Derivatives of N-methyl-4-phenylpiperidine-4 carboxylic acid and 2,2-diphenyl-4-dimethylamino valeric acid. Farm.Nueva, Madrid, 26: 381-392, 1961. Apud: Chem.Abstr., Columbus, 58 : 3386a, 1963.
42. MARTINDALE the extra pahrmacopéia. 29.ed. London, Pharmaceutical Press, 1989. p.1317-1319.
43. MENDER, F.M. Interfacial physical organic chemistry imidazole catalyzed ester hydrolysis at a water heptane boundary. J.Am.Chem.Soc., Easton, 92 : 5965-71, 1970.
44. MIESCHER, K. & KAEGI, H. Piperidine compounds. US 2.486.792 Nov. 1949 (Ciba Pharmaceuticals Products Inc). Apud: Chem.Abstr., Columbus, 44 : 7886, 1950.
45. MINGOIA, Q. Química farmacêutica, São Paulo, Melhoramentos, 1967.

46. PEACKOCK, D.H. & DUTTA, V.C. BB'-diaminodiethylamine
J.Chem.Soc., London, 1303-1305, 1934.
47. Piperidine derivatives. A.G. Brit. 501.135 Feb. 21,
1939. I.G. Farbenindustrie. Apud: Chem.Abstr.,
Columbus, 33 : 58755, 1939.
48. Piperidine derivatives. Japan 153.615 Nov. 10, 1942.
Tanabe Drug Co. Apud: Chem.Abstr., Columbus, 43 :
347h, 1949.
49. PORTOGHESE, P.S. & LARSON, D. . A convenient general
procedure for preparing specifically (H^3) labelled
amines. Synthesis of (H^3) meperidine hydrochloride.
J.Med.Chem., Washington, 16(4) : 420-421, 1973.
50. Remington's pharmaceutical sciences. 13.ed., Easton,
Mack, 1965.
51. ROBERT, L. & VANCE, B. US 3824242, 16 julho, 1974
(Research Corporation). Apud: Chem.Abstr., Columbus,
81 : 91369p, 1974.
52. RYLSKI, L. & GAYEWSKI, F. Synteza niektórych pochodnych
1-alkyl-4-acyl-4-fenylopiperydyny. Acta Pol.Pharm.
Warsaw, 36(2) : 115-122, 1969.
26
53. RYLSKI, L. et al. Synthesis of 4-butyryl-4-(4-chloro-
phehyl)-1-(3 dialkylaminopropyl) piperidines. Acta Pol.
Pharm., Warsaw, 30(1) : 21-28, 1973.
54. RYLSKI, L. et al. Alkilowanie cyanku benzylu. Acta Pol.
Pharm., Warsaw, 31(5) : 577-582, 1974.

55. SMISSMAN, E.E. & HITE, G. The "Quasin Favorskii Rearrangement I. The preparation of demerol and B-pethidine. J.Am.Chem.Soc., Easton, 81 : 1201-1203, 1959.
56. STILLE, K. Química orgânica industrial, São Paulo, Edgar Blucher, 1969.
57. TARPEY, W. et al. The preparation of demerol-N-methyl C¹⁴ by reductive methylation. J.Am.Chem.Soc., Washington, 72 : 5126-5127, 1950.
58. THORP, R.H. & WALTON, E. Search for new analgesics Part II. Further homologues of pethidine and the pharmacology of these and other compounds. J.Chem.Soc., London, 559-561, 1948.
59. WALTON, E. & GREEN, M.B. Brit 566.307 dec. 21, 1944 (Wellcome Foundation Ltd). Apud. Chem.Abstr., Columbus, 40 : 6506, 1946.
60. WALTON, A. & GREEN, M.B. Search for new analgesics Part I. Homologues of pethidine and related compounds. J.Chem.Soc., London, 315-319, 1945.
61. WALTON, E. & GREEN, M.M. Production of 3 aryl 1,5-dibromopentane-3-carboxylic acid. US 2421.729 June 3, 1947 (Burroughs Wellcome S.Co). Apud: Chem.Abstr., Columbus, 41 : 5550a, 1947.
62. WALTON, E. Alkylation of 4-carboethoxy-4-phenylpiperidine. Brit 592.016 Set. 4, 1947 (Wellcome Foundation Ltd). Apud: Chem.Abstr., Columbus, 42 : 1610h, 1948.