



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 213 159

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 24 10 80
(21) PV 7221-80

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³ C 12 P 7/02

(40) Zveřejněno 31 08 81
(45) Vydáno 01 02 84

(75)
Autor vynálezu

VODNANSKÝ MILAN ing. MILEVSKO
SOUHRADA JOSEF dr.
JAKL VLADIMÍR
NETRVAL JIŘÍ dr.
VOJTÍŠEK VLADIMÍR dr. CSc. PRAHA

ČULÍK KAREL dr. PRAHA
CECHNER VÁCLAV ing. ROZTOKY U PRAHY
PROCHÁZKA VLADIMÍR ing.
HILBERT OTTO ing. PRAHA

(54) Způsob výroby L-(-)-erythro-1-fenyl-2-methylamino-1-propanolu
z D-(-)-1-hydroxy-2-propanonu

Vynález se týká způsobu výroby L-(-)-erythro-1-fenyl-2-methylamino-propanolu z D-(-)-1-fenyl-1-hydroxy-2-propanonu re-
duktivní aminací vodíkem za přítomnosti
methylaminu s použitím platínového kataly-
zátoru v přítomnosti látek urychlujících
tvorbu iminoderivátu a látek urychlujících
děje na fázovém rozhraní ve 4 složkové
heterogenní reakční směsi (organická,
vodná, plynná a pevná fáze) při zvýšené
teplotě a tlaku vodíku.

Vynález se týká způsobu výroby L-(-)-erythro-1-fenyl-2-methylamino-1-propanolu (dále jen L-efedrin) z D-(-)-1-fenyl-1-hydroxy-2-propanonu (dále jen D-(-)-FAM) reduktivní aminací vodíkem za přítomnosti methylaminu, s použitím platinového katalyzátoru v přítomnosti látek urychlujících tvorbu iminoderivátu D-(-)-FAM a látek urychlujících děje na fázovém rozhraní v průběhu hydrogenace za zvýšené teploty a tlaku vodíku .

D-(-)-FAM ve formě vhodné pro provedení reduktivní aminace se připravuje biotransformační reakcí, při které se využívá schopnosti některých mikroorganismů konvertovat externě přidaný benzaldehyd s intracelulárně vznikajícím acetaldehydem za vzniku D-(-)-FAM. Zpracování vodného roztoku D-(-)-FAM se provádí po oddělení producenta extrakcí do vhodného organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, po jeho zahuštění odpařením. Jako produkčních mikroorganismů se používá výhradně pivovarských nebo pekařských kvasnic druhu *Saccharomyces carlsbergensis* a *Saccharomyces cerevisiae*, což je popsáno např. v USA pat. spisu č. 1.956.950 nebo v NDR patent. spisu č. 51.651.

Podle známých postupů se nízkotlaká reduktivní aminace D-(-)-FAM potom provádí v klasickém uspořádání, při kterém reakční směs tvoří katalyzátor, nejčastěji koloidní platina, popřípadě kysličník platičitý sorbovaný na vhodný anorganický nebo organický nosič, iminový meziprodukt vzniklý reakcí D-(-)-FAM a metylaminem a vhodným organickým rozpouštědlem. Před reakcí a v průběhu reakce se směs sytí plynným vodíkem pod tlakem. Zvláště výhodný postup je popsán v čs. autorském osvědčení č. 186027.

Podle čs. autorského osvědčení č. 202 929 (PV 1599-79) byl vypracován postup přípravy D-(-)-FAM pro výrobu L-(-)-efedrinu pomocí netradičních druhů mikroorganismů, zejména kmene *S. cereanus* CCM 3395, jehož aplikace měla za následek absolutní zvýšení produkce D-(-)-FAM, lepší stechiometrickou konverzi benzaldehydu, eliminaci paraldehdu z procesu biotransformace a další ekonomizaci procesu oproti stávající výrobě D-(-)-FAM pomocí pivovarských kvasnic.

Aplikace způsobu výroby L-(-)-efedrinu postupem hydrogenace podle čs. autorského osvědčení č. 202 929 (PV 1599-79) vedla k nereprodukovatelným výsledkům výtěžnosti L-(-)-efedrinu, zvláště potom k vyššímu podílu racemického D,L-efedrinu v izolovaném produktu. Byla proto zkoumána obtížná hydrogenovatelnost pokusných šarží D-(-)-FAM a bylo zjištěno, že kromě žádaného produktu vzniká během biotransformace řada vedlejších meziproduktů, jako např. acetoin, fenylpropan 1,2-di-on, 1-fenyl-2-hydroxy-propan-1-on apod. Spektrum těchto vedlejších produktů je dáno metabolickými schopnostmi mikroorganismů a existovala domněnka, že ve své kvalitě je toto spektrum prakticky neměnné bez kvalitativního rozdílu mezi D-(-)-FAM získaným biotransformací benzaldehydu pomocí pivovarských nebo pekařských kvasnic anebo pomocí nových produkčních mikroorganismů, a že zastoupení jednotlivých látek je řízeno v závislosti na způsobu a úrovni zvládnutí technologického postupu biotransformační reakce. Plynovou chromatografií technického D-(-)-FAM získaného podle čs. autorského osvědčení č. 202 929 (PV 1599-79) a analýzou téhož produktu získaného biotransformací benzaldehydu pomocí pivovarských kvasnic nebyl nalezen žádný podstatný rozdíl mezi kvalitativním a kvantitativním spektrem přítomných látek, což tuto domněnku jen potvrzovalo. V těchto vzorcích však byl posléze nalezen nejen kvantitativní, ale i kvalitativní rozdíl při jejich analýze vysokotlakou kapalinovou chromatografií. Dále byl zjištěn podstat-

ny rozdíl mezi oběma technickými produkty ve stabilitě při skladování; novým postupem získaný D-(-)-FAM byl při skladování za definovaných podmínek nesrovnatelně stabilnější. Konečně byla modelově měřena rychlost tvorby iminového meziprojektu, kde byl zjištěn podstatně pomalejší průběh reakční rychlosti u vzorků z pokusné výroby D-(-)-FAM ve srovnání se vzorky téhož technického produktu z řádné výroby pomocí pivovarských kvasnic.

Souhrn těchto faktorů ovlivnil obtížnost a především reprodukovatelnost hydrogenace D-(-)-FAM na L-(-)-efedrinpostupem podle čs.autorského osvědčení č.186027, takže bylo nutno citovaný postup, při zachování stejného typu platínového katalyzátoru, podstatně modifikovat. Při zjištěných vlastnostech technického D-(-)-FAM získaného pomocí nových mikroorganismů a s ohledem na skutečnost, že jde o heterogenní čtyřsložkovou chemickou katalýzu (plynná, organická, vodná a pevná fáze) jsou změny v reakčních rychlostech v průběhu hydrogenace obtížně kontrolovatelné.

Způsob, který je předmětem vynálezu, se liší od dosud známých a citovaných postupů přípravy efedrinu, jinými reakčními podmínkami v průběhu reduktivní aminace vzhledem k změněné chemické reaktivitě D-(-)-FAM, přičemž umožňuje přípravu stereospecificky prakticky homogenní L-(-)-formy efedrinu bez nutnosti dalších čistých operací a obtížného dělení požadovaného opticky aktivního produktu z racemické reakční směsi po hydrogenaci. Princip spočívá v tom, že přítomnost některých látek urychluje tvorbu iminoderivátů D-(-)-FAM s metylaminem a přítomnost povrchově aktivních látek samotných nebo v kombinaci s iniciátorem tvorby iminoderivátů urychluje reakci na styku fází v průběhu chemicky katalyzované hydrogenační reakce v základní heterogenní čtyřsložkové reakční směsi během hydrogenace, což umožňuje dosažení vysokého stupně konverze stereospecifické transformace D-(-)-FAM na L-(-)-efedrin, přičemž velmi krátké reakční doby hydrogenace snižují pravděpodobnost racemické formy D-L-efedrinu. Jako iniciátorů tvorby iminového meziprojektu lze použít některých organických nebo anorganických kyselin, s výhodou kyseliny para-toluensulfonové anebo fosforečné. K urychlení reakce na rozhraní fází lze použít látek snižujících povrchové napětí, zejména ionogenních nebo neionogenních tenzidů, s výhodou tenzidů na bázi alkylfenolů. Zanedbatelné rovněž není pořadí přidávání jednotlivých reakčních složek a pomocných látek, neboť jinak dochází k inaktivaci platínového katalyzátoru některou z blíže nespecifikovaných látek obsažených v roztoku nakoncentrovaného technického D-(-)-FAM.

Způsob výroby L-(-)-efedrinu z D-(-)-FAM získaného biotransformací benzaldehydu pomocí mikroorganismů, s výhodou kmene *S.coreanus*, CCM 3395, je podle předmětného vynálezu vyznačen tím, že se reduktivní aminace provádí s použitím katalyzátoru na bázi platínové černi vyredukované na inertním nosiči při teplotě 60 až 90 °C, načež se katalyzátor suspenduje v organickém rozpouštědle, poté se suspence nasatí vodíkem a po nasycení se postupně do reaktoru přidá D-(-)-FAM, methylamin, ve kterém je rozpuštěn iniciátor tvorby iminového meziprojektu, látka urychlující reakci na rozhraní fází, a to buď jednotlivě anebo v kombinaci, přičemž pH reakční směsi se upraví na hodnoty v rozsahu 7,0 až 8,5, tlak vodíku na 0,15 až 0,3 Mpa a teplota reakční směsi během reduktivní aminace se udržuje v rozsahu 20 až 60 °C, s výhodou 30 až 40 °C.

Způsob výroby L-(-)-efedrinu je dále vyznačen tím, že jako iniciátorů tvorby iminového meziproduktu se použije látek na bázi organických nebo anorganických kyselin, s výhodou kyseliny para-toluensulfonové nebo kyseliny fosforečné a jako látek urychlujících děje na rozhraní fází ionogenních nebo neionogenních tenzidů, s výhodou tenzadů na bázi alkylfenolů.

V dalším je vynález blíže objasněn v příkladech provedení, aniž by se jimi omezoval.

Příklad 1

Propagací a biotransformací postupem uvedeným v čs. autorském osvědčení č. 202 929 (PV 1599-79) bylo v 15m³ fermentačním tanku vyrobeno 10 m³ fermentované půdy obsahující 1000 mg D-(-)-FAM/100 ml, tj. 100kg D-(-)-FAM. Po biotransformaci bylo do vyfermentované půdy přidáno 0,2 % Al₂(SO₄)₃, půda promíchána a biomasa odstředěna na tryskové odstředivce. Poté byla na vibrační extrační koloně provedena extrakce D-(-)-FAM do octanu butylnatého s následujícím zahuštěním na nevezové oběhové odparce na koncentraci 50 až 65 %. Po zahuštění bylo získáno 123,5 kg technického D-(-)-FAM o koncentraci účinné látky 63 %. Celková výtěžnost činila 77,8 %, vztaženo na obsah D-(-)-FAM ve vyfermentované půdě.

Násada surovin k hydrogenaci

77,8 kg 100 %ního D-(-)-FAM, t.j. 123,5 kg technického D-FAM.
 21,0 kg metylaminu, tj. 57 litrů 37 %ního vodného roztoku metylaminu .
 100 litrů platinového katalyzátoru (550 g Pt na Al (OH)₃)
 1 litr H_{Cl} zředěné 1:1 vodou
 0,2 kg kyseliny para-toluensulfonové
 40 ml Slovafolu 909
 118 litrů octanu butylnatého

Hydrogenační postup

Do hydrogenačního reaktoru o obsahu 700 litrů se předloží katalyzátor, octan butylnatý HCl ; tato suspenze se v reaktoru evakuuje 5 min. Poté se provedou dva proplachy suspenze vodíkem. Po druhém proplachu se reaktor natlakuje vodíkem na 0,25 až 0,3 Mpa a jednu minutu se za míchání katalyzátor sytí vodíkem. Po nasycení se odpustí přetlak a do reaktoru se přisaje D-(-)-FAM a poté se přisaje metylamin, ve kterém jsou rozpuštěny kyselina para-toluensulfonová a Slovafol 909. Po přisátí všech reakčních a pomocných složek se provede proplach vodíkem. Reaktor se natlakuje na 0,25 až 0,3 Mpa, spustí se míchadlo a započne se vlastní hydrogenace. Během hydrogenace se měří spotřeba vodíku a teplota se reguluje tak, aby nepřekročila 45 °C.

Průběh hydrogenace

Reakční doba : 15 minut
 maximální teplota po dobu prvních 4 minut : 40 °C
 tlak vodíku : 0,25 až 0,27 Mpa
 spotřeba vodíku : 4040 litrů

213 159

Po oddělení katalyzátoru a převedení efedrinu do vodné fáze bylo získáno 500 litrů vodné fáze o obsahu 18,8 % L-(-)-efedrinu, tj. 99,1 kg efedrinu, což představuje 95 % teoretického výtěžku. Dalším běžným zpracováním (zahuštění, krystalizace) bylo získáno 69,5 kg krystalického L-(-)-efedrinu o obsahu účinné látky 99,8 % a 130 litrů matečných louhů o obsahu 18 % L-(-)-efedrinu (23,4 kg). Celkem bylo získáno 92,7 kg L-(-)-efedrinu. Procentuální rozdíl mezi obsahem L-(-)-efedrinu ve vodné fázi a konečným obsahem je způsoben racemizací a degradací L-(-)-efedrinu při zahušťování vodné fáze ke krystalizaci.

Příklad 2

Propagací a biotransformací postupem uvedeným v čes. autorském osvědčení č. 202 929 (PV 1599-79) bylo v 30 m³ fermentačním tanku vyrobeno 24 m³ fermentované půdy obsahující 1003 mg D-(-)-FAM/100 ml, tj. 240,7 kg D-(-)-FAM. Po biotransformaci byla půda promíchána s 5 kg Carboventu a biomasa odstředěna na tryskové odstředivce. Poté byla na extrační koloně provedena extrakce D-(-)-FAM do octanu butylnatého s následujícím zahuštěním na nerezové oběhové odparce. Po zahuštění bylo získáno 334,6 kg technického D-FAM o koncentraci 59,2 %. Celková výtěžnost činila 82,3 %, vztaženo na obsah D-(-)-FAM ve vyfermentované půdě. Z popsaným způsobem získaného D-FAM doplněného o 26,9 kg tohoto produktu získaného popsaným způsobem z následující šarže, byly provedeny 3 hydrogenace.

Násada surovin k hydrogenacím

75,0 kg 100 %ního D-(-)-FAM, tj. 126,7 kg technického produktu
 21,0 kg metylaminu, tj. 57 litrů 37 %ního vodného roztoku
 80 ml Slovafolu 910
 1 lt HCl zředěné 1:1 vodou
 115 lt octanu butylnatého

Postup hydrogenace byl proveden způsobem uvedeným v příkladu 1, včetně použitého množství platinového katalyzátoru.

Průběh hydrogenace v prvním, druhém, a třetím cyklu

Reakční doba : 16 minut, 17 minut, 17 minut
 Tlak vodíku 0,3 Mpa, 0,3 Mpa, 0,3 Mpa
 Spotřeba vodíku 3110 litrů, 3230 litrů, 3080 litrů

Po oddělení katalyzátoru a převedení L-(-)-efedrinu do vodné fáze bylo získáno 490 litrů vodné fáze o obsahu 18,9 % efedrinu, tj. 92,9 kg L-(-)-efedrinu, což představuje 92 % teoretického výtěžku. Dalším běžným zpracováním (zahuštění, krystalizace) bylo získáno 70 kg krystalického L-(-)-efedrinu o obsahu účinné látky 98,8 % a 100 litrů matečných louhů o obsahu 15,6 % L-(-)-efedrinu (15,6 kg). Tento výsledek byl získán po první hydrogenaci. Po druhé hydrogenaci bylo zpracováním získáno 490 litrů vodné fáze o obsahu 19,2 % L-(-)-efedrinu, tj. 93,6 kg produktu, což představuje 92,8 % teore-

tického výtěžku. Dalším zpracováním bylo získáno 65 kg krystalického L-(-)-efedrinu o obsahu účinné látky 99,7 % a 85 litrů matečných louchů o obsahu 18,6 % L-(-)-efedrinu (15,8 kg). Po třetí hydrogenaci bylo zpracováním získáno 480 litrů vodné fáze o obsahu 18,6 % L-(-)-efedrinu, tj. 89,3 kg, což představuje 88,9 % teoretického výtěžku (L-(-)-efedrinu. Dalším zpracováním bylo získáno 66kg krystalického L-efedrinu o obsahu účinné látky 98 % a 80 litrů matečných louchů o obsahu 18 % L-(-)-efedrinu (14,4 kg).

Rozdíl mezi obsahem L-(-)-efedrinu ve volné fázi po 3 hydrogenacích a jeho konečným obsahem v krystalickém produktu a matečných louchích, je způsobem racenizací a degradací L-(-)-efedrinu při zahušťování vodné fáze ke krystalizaci.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby L-/-erythro-1-fenyl-2-methylamino-1-propanolu z D-/-1-fenyl-1-hydroxy-2-propanonu, získaného biotransformací benzaldehydu pomocí mikroorganismů ze skupiny imperfektních hub, zejména kvasinek, s výhodou kmene *Saccharomyces cereanus* CCM 3395, reduktivní aminací vodíkem a methylaminem, s použitím katalyzátoru na bázi platinové černi na inertním nosiči, v přítomnosti organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, například butyl-acetátu, při hodnotě pH 7,0 až 8,5, za zvýšené teploty a zvýšeného tlaku vodíku, vyznačující se tím, že se ke směsi vodné suspenze katalyzátoru s organickým rozpouštědlem, nasycené vodíkem, přidává nejprve D-/-1-fenyl-1-hydroxy-2-propanon a potom methylamin ve formě roztoku o hmotnosti koncentraci 30 až 40 % s přísadou alespoň jedné látky urychlující reakci na rozhraní fází, s výhodou ionogenního nebo neionogenního tenzidu, načež se hydrogenuje za přetlaku vodíku 0,15 až 0,30 MPa a při teplotě reakční směsi 20 až 45 °C, s výhodou až 40 °C.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se k reakční směsi přidává katalytické množství slespoň jednoho iniciátoru tvorby iminového meziprojektu, například kyseliny p-toluensulfonové nebo fosforečné, rozpuštěné v roztoku methylaminu.

O P R A V A

popisu vynálezu k autorskému osvědčení č. 213 159

Int. Cl.³ C 12 P 7/02

U popisu vynálezu k autorskému osvědčení č. 213 159 byl vytištěn neúplný název vynálezu.

Správně: Způsob výroby L-(-)-erythro-1- fenyl-2- methylamino-
-1 propanolu z D-(-)-1- fenyl-1- hydroxy-2-propanonu

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY
