

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

233442

(11)

(51)

(22) Přihlášeno 27 09 83
(21) (PV 7058-83)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 91/16

(40) Zveřejněno 13 08 84

(45) Vydáno 15 08 86

(75)
Autor vynálezu

ČERVINKA OTAKAR doc. dr. ing. DrSc., TOUŠEK, HILBERT OTAKAR ing.,
STRUŽKA VLADIMÍR ing., SVATOŠ ALEŠ ing., PRAHA, VODNANSKÝ MILAN ing.,
ROZTOKY u PRAHY, JAKL VLADIMÍR, PRAHA

(54) Způsob výroby L-efedrinu

Výroba podle vynálezu spočívá v tom, že se na butylacetátový roztok surového /-/-fenylacetylmethanolu působí bezvodým methanolickým roztokem methylaminu za tlaku 250 až 350 kPa a při teplotě 20 až 25 °C v přítomnosti platinového katalyzátoru podle Adamse.

Vynález se týká způsobu výroby L-efedrinu methylaminací *1*-*1*-fenylacetylmethanolu na přírodní L-efedrin, *1*R,2S/*1*-*1*-fenyl-2-methylamino-*1*-propanol.

Průmyslová syntetická výroba L-efedrinu je založena na biochemické syntéze *1*-*1*-fenylacetylmethanolu a jeho hydrogenační aminaci methylaminem v přítomnosti platiny jako katalyzátoru. Reduktivní methylaminace se uskutečňuje v heterogenním prostředí voda-butylacetát vodíkem v přítomnosti platiny na hydroxidu hlinitém /čs. autorské osvědčení č. 105 624 a 213 159/. Popsané uspořádání redukce je zdrojem ztrát při její zpětné izolaci.

Uvedené nedostatky odstraňuje způsob reduktivní methylaminace *1*-*1*-fenylacetylmethanolu podle vynálezu za přítomnosti platinového katalyzátoru. Podstata vynálezu spočívá v tom, že se pracuje v bezvodém prostředí, methylamin se přidává k 30 až 50 % hmot. roztoku *1*-*1*-fenylacetylmethanolu v butylacetátu ve formě roztoku v methanolu v hmotnostním poměru 1 až 5:1. Hydrogenace se provádí za tlaku 250 až 350 kPa a teplotě 10 až 25 °C na platinovém katalyzátoru podle Adamse, připraveném tavením chloroplatičitanu amonného s dusičnanem sodným při teplotě 400 až 500 °C. Další předností vynálezu je, že tímto uspořádáním reakčních podmínek lze použít recyklizace katalyzátoru. Katalyzátor, který po redukcí klesá ke dnu reakční nádoby je snadno izolovatelný než při dosud používaném katalyzátoru. Tímto postupem se dosahuje značných úspor na katalyzátoru.

Vynález je dále blíže objasněn v následujících příkladech.

P ř í k l a d 1

Do autoklávy bylo umístěno v 150 ml methanolu 99,8 mg PtO₂ dle Adamse a předhydrogenováno během 10 minut při tlaku 300 kPa a teplotě kolem 20 °C. Poté bylo přidáno 37,5 g surového ketolu /40% butylacetátový roztok/*1*-*1*-fenylacetylmethanolu/ a 113,8 g roztoku methylaminu v methanolu /koncentrace 5,17 % hmotnostních/. Propláchnuto 3x vodíkem a hydrogenováno za intenzivního míchání při počátečním tlaku 300 kPa při teplotě 15 až 25 °C. Spotřeba vodíku byla měřena z poklesu tlaku. Po 30 minutách byla hydrogenace ukončena a po usazení katalyzátoru /cca 10 minut/ byl odsát produkt hydrogenace /1. podíl/. Ke katalyzátoru bylo přidáno 54,1 mg PtO₂ a 200 ml methanolu 37,5 g surového ketolu a 113,8 g roztoku methylaminu v methanolu. Druhá hydrogenace trvala 60 minut. Analogickým zpracováním byl získán 2. podíl. Odpařením obou podílů po předchozím okyselení 1 M HCL bylo získáno z 1. podílu 14,65 g hydrochloridu L-efedrinu $\alpha_D^{20} = -34,23^\circ$ /voda, c-1,75/ a z 2. podílu 13,3 g podobné optické čistoty. Hmotnostní výtěžek byl 74,5 %, optická čistota minimálně 96,7 %.

P ř í k l a d 2

K předhydrogenovanému PtO₂ /91,2 mg/ v 100 ml methanolu bylo přidáno 23,7 g ketolu /59,4 % hmot. butylacetátový roztok/*1*-*1*-fenylacetylmethanolu/ a 95 g methanolickeho roztoku methylaminu /6,14 % hmotnostních/. Hydrogenováno za tlaku 300 až 320 kPa 35 minut. Izolováno bylo analogickým zpracováním 16,6 g hydrochloridu *1*-*1*-efedrinu /82,6 %/. K zbylému katalyzátoru bylo přidáno 44,7 mg PtO₂, dalších 23,7 g uvedeného surového ketolu a 95 g uvedeného roztoku methylaminu. Izolováno bylo 16,6 g hydrochloridu *1*-*1*-efedrinu /82,6 %/. Optická čistota obou produktů byla 89 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby L-efedrinu reduktivní methylaminací α -phenylacetylmethanolu za přítomnosti platinového katalyzátoru, vyznačující se tím, že se na 30 až 50 % hmot. roztok α -phenylacetylmethanolu v butylacetátu působí bezvodným methanolickým roztokem methylaminu v hmotnostním poměru 1:1 až 5 za tlaku 250 až 350 kPa a teploty 10 až 25 °C v přítomnosti platinového katalyzátoru dle Adamse, připraveného tavením chloroplatičitanu amonného s dusičnanem sodným při teplotě 400 až 500 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se katalyzátor recykluje.