



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

202 621

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 22 06 79
(21) PV 4338-79

(51) Int. Cl.³ C 07 C 91/22

(40) Zveřejněno 30 04 80

(45) Vydáno 01 06 83

(75)

Autor vynálezu

JAKL VLADIMÍR

SOUHRADA JOSEF dr.

NEBESKÝ FERDINAND ing., PRAHA

(54)

Způsob izolace L- a D,L-efedrinu

1

Vynález se týká způsobu izolace L- a D,L-efedrinu z matečného louhu po oddělení hlavního podílu hydrochloridu L-efedrinu krystalizací.

Průmyslová výroba efedrinu, založená na reduktivní aminaci fenylacetylmethanolu, zpracovává surový koncentrát této látky, který se získá odpařením rozpouštědla z extraktu fermentační kapaliny po ukončené biosyntetické reakci benzaldehydu s nascentním acetaldehydem, přítomným v kvasném médiu (Neuberg, Biochim. Z. 115, 282, 1921; Biochim. Z. 121, 311, 1921).

Surový koncentrát obsahuje kromě opticky aktivního fenylacetylmethanolu i řadu dalších vedlejších produktů biochemické reakce, jako diacetylaceton, benzylalkohol, benzaldehyd, methylfenyldiketon, methylbenzoylmethanol, lipidy, extrahovatelné podíly intracelulární tekutiny z kvasničných buněk a řadu dalších vedlejších produktů anaerobní glykolýzy. Surový koncentrát se v dalším stupni podrobí bez jakéhokoliv čištění katalytické reduktivní aminaci některým ze známých způsobů (DRP 548.495; NDR patent č. 13.683; podle čs. autorského osvědčení č. 186027).

V průběhu reduktivní aminace konvertuje podle typu použitého katalyzátoru a reakčních podmínek D-/-fenylacetylmethanol na L-efedrin, D,L-efedrin, D-pseudoefedrin nebo D,L-pseudoefedrin. Při katalytické reduktivní aminaci se pracuje za nízkého tlaku a s ka-

202 821

talyzátorem na bázi platiny. Výsledkem je vodný roztok, který obsahuje kromě hlavního podílu hydrochloridu L-efedrinu a malého podílu hydrochloridu D,L-efedrinu ještě řadu obtížně identifikovatelných průvodních balastních látek, které po zahuštění roztoku ke krystalizaci a po oddělení hlavního podílu hydrochloridu L-efedrinu zůstávají v koncentrovaném stavu spolu se zbývajícím podílem hydrochloridu L- a D,L-efedrinu v matečném louhu a ztěžují izolaci zbývajících podílů efedrinu. Složení matečného louhu je z hlediska poměru obsahu efedrinu k balastním látkám tak nepříznivé, že známé purifikační postupy, jako srážení organickými rozpouštědly mísitelnými s vodou, opakované zahušťování ke krystalizaci, extrakce bází do organických rozpouštědel nemísitelných s vodou apod., nepřináší očekávaný efekt. Tepelné namáhání způsobuje destrukci L-efedrinu a nekontrolovatelné reakce mezi jednotlivými složkami, purifikační postupy založené na frakcionovaném vytřepávání balastních látek do systému organických rozpouštědel jsou nákladné a málo účinné, s nízkým výtěžkem. Za tohoto stavu je izolace L-efedrinu a D,L-efedrinu z výše popsaného média obtížná a málo efektivní.

Uvedené nedostatky se podařilo odstranit vypracováním způsobu izolace L- a D,L-efedrinu z matečného louhu po oddělení hlavního podílu hydrochloridu L-efedrinu krystalizací, s obsahem 10 až 15 % hmot. hydrochloridu L-efedrinu, 5 až 10 % hmot. hydrochloridu D,L-efedrinu a 5 až 25 % hmot. průvodních balastních látek a solí, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se výchozí matečný luh nejprve zalkalizuje na pH 12 až 13, například vodným roztokem hydroxidu sodného v koncentraci 30 až 40 % hmot., za přítomnosti 0,01 až 5,00 % hmot., s výhodou 0,1 až 0,2 % hmot. neionogenního nebo kationaktivního tenzidu, při teplotě 20 až 30 °C, přičemž se vodná fáze oddělí a z organické fáze se po přidavku organického, s vodou nemísitelného rozpouštědla, jako esteru kyseliny octové s alkanolem s 1 až 5 atomy uhlíku, s výhodou octanu butylnatého, a po ochlazení na teplotu pod 0 °C, s výhodou -20 až -30 °C, vyloučí krystalická báze L-efedrinu.

Způsob podle vynálezu využívá překvapujícího poznatku, že převážná většina balastních látek, obsažených ve zpracovávaném matečném louhu, je v přítomnosti tenzidů v silně alkalickém prostředí solubilizovatelná, takže přítomné volné báze L- a D,L-efedrinu lze velmi jednoduše a téměř beze ztrát izolovat extrakcí vhodným rozpouštědlem. Na individuální báze L- a D,L-efedrinu lze získaný extrakt zpracovat některým ze známých způsobů, například podle čs. autorského osvědčení č. 165624.

Způsob podle vynálezu přispívá jednoduchými technickými prostředky k ekonomizaci výroby důležitého léčiva.

Bližší podrobnosti jsou zřejmé z příkladu provedení.

Příklad provedení

Do smaltovaného kotle obsahu 1000 litrů, opatřeného míchadlem, chlazením a topením, se dá 500 litrů vodného matečného louhu po izolaci krystalického hydrochloridu efedrinu, s obsahem 10 až 15 % hmot. hydrochloridu L-efedrinu, 5 až 10 % hmot. hydrochloridu D,L-efedrinu a 5 až 25 % hmot. průvodních balastních látek a solí. Za míchání a chlazení se přidá 0,5 až 1,0 litr neionogenního smáčedla (například na bázi směsi ethoxylovaných vyšších mastných alkoholů) a přidavkem 40 %ního vodného roztoku hydroxidu sodného se upraví pH směsi na hodnotu 13, přičemž teplota nesmí přestoupit 30 °C. Vypne se míchání a směs se nechá gravitačně rozdělit. Po rozdělení vrstev, tj. asi po 15 minutách, je v horní vrstvě asi 98 % hmot. bázi L- a D,L-efedrinu nejvýše s 1 až 3 % hmot. balastních látek, zatímco spodní vrstva obsahuje pouze asi 2 % hmot. bázi efedrinu a prakticky veškeré průvodní množství průvodních balastních látek. Spodní vrstva se odpustí a dále se zpracovává pouze horní vrstva, ke které se přidá 100 litrů octanu butylnatého, ve kterém se báze za míchání rozpustí. Vzniklý roztok obsahuje asi 20 až 30 % hmot. L-efedrinu a asi 10 až 20 % hmot. D,L-efedrinu. Tento roztok se za míchání ochladí na 10 až 15 °C, potom se přepustí do vymrazovacího zařízení, kde se dochladí na teplotu -25 °C. Vyloučená báze D,L-efedrinu se oddělí a zbývající roztok se zpracuje na L-efedrin, například podle čs. autorského osvědčení č. 165624.

Výše popsaným postupem se zvyšuje výtěžnost při separaci L- a D,L-efedrinu z matečných louhů po izolaci hydrochloridu L-efedrinu asi ze 40 na 90 % teorie.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob izolace L- a D,L-efedrinu z matečného louhu po oddělení hlavního podílu hydrochloridu L-efedrinu krystalizací, s obsahem 10 až 15 % hmot. hydrochloridu L-efedrinu, 5 až 10 % hmot. hydrochloridu D,L-efedrinu a 5 až 25 % hmot. průvodních balastních látek a solí, vyznačující se tím, že se výchozí matečný louh nejprve zalkalizuje na pH 12 až 13, například vodným roztokem hydroxidu sodného v koncentraci 30 až 40 % hmot., za přítomnosti 0,01 až 5,00 % hmot., s výhodou 0,1 až 0,2 % hmot. neionogenního nebo kationaktivního tenzidu, při teplotě 20 až 30 °C, přičemž se vodná fáze oddělí a z organické fáze se po přidavku organického, s vodou nemísitelného rozpouštědla, jako esteru kyseliny octové s alkanolem s 1 až 5 atomy uhlíku, s výhodou octanu butylnatého, a po ochlazení na teplotu pod 0 °C, s výhodou -20 až -30 °C, vyloučí krystalická báze L-efedrinu.