



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2014 00701**

(22) Data de depozit: **19/09/2014**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **30/09/2020** BOPI nr. **9/2020**

(41) Data publicării cererii:
30/03/2016 BOPI nr. **3/2016**

(73) Titular:
• **UNIVERSITATEA TEHNICĂ "GHEORGHE ASACHI" DIN IAȘI,**
BD. PROF. DIMITRIE MANGERON NR.67, IAȘI, IS, RO;
• **UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "GRIGORE T. POPA" DIN IAȘI,**
STR.UNIVERSITĂȚII NR. 16, IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:
• **CAȘCAVAL DAN, ȘOS. BÂRNOVA NR.29C, IAȘI, IS, RO;**
• **GALACTION ANCA-IRINA, STR.NICOLAE GANE NR.30, IAȘI, IS, RO;**

• **KLOETZER LENUȚA, ȘOS. NAȚIONALĂ NR. 57, BL. A1, SC. A, AP. 21, IAȘI, IS, RO;**
• **BLAGA ALEXANDRA CRISTINA, STR. CERNA NR. 5, BL. A 22, ET. 1, AP. 5, IAȘI, IS, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
HYUNGDON YUN, BYUNG-GEE KIM, "ASYMETRIC SYNTHESIS OF (S)-ALPHA-METHYLBENZYLAMINE BY RECOMBINAT ESCHERICHIA COLI CO-EXPRESSING OMEGA-TRANSAMINASE AND ACETOLACTATE SYNTHASE", BIOSCI. BIOTECHNOL. BIOCHEM. VOL. 72(11), PP. 3030-3033, 2008

(54) **PROCEDEU DE SEPARARE A BENZILMETILAMINEI**



RO 130964 B1

1 Invenția se referă la un procedeu original de separare a benzilmetilaminei din soluții
apoase sau din mediile rezultate din reacții chimice sau enzimatic.

3 Benzilmetilamina este utilizată pentru obținerea, prin sinteză chimică sau enzimatică,
a diferiților compuși cu aplicații farmaceutice sau cosmetice, precum și în cercetări din domeniul
5 proteomicii și genomicii [1,2].

7 Procedeele de obținere a acestui derivat aminic se bazează pe sinteza chimică sau
enzimatică. Cele mai atractive metode de obținere sunt cele enzimatic, deoarece permit
sinteza asimetrică, respectiv rezoluția cinetică a amestecului racemic de amine. În acest scop
9 se utilizează transaminazele, care oferă posibilitatea obținerii (S)-benzilmetilaminei prin transfor-
mare asimetrică directă a cetonei sau prin rezoluția amestecului racemic al aminei [3-6]. În
11 aceste reacții enzimatic, transaminaza se poate folosi în stare pură, situație în care costurile
obținerii benzilmetilaminei sunt mai ridicate, sau se pot utiliza fie celulele microbiene producă-
13 toare de transaminază (*Escherichia coli*, *Vibrio fluvialis*, *Pichia pastoris*, *Bacillus thuringiensis*),
fie extractul crud al acestora [3,7,8].

15 În prezent se cunosc procedeele de separare și purificare a benzilmetilaminei din soluții
apoase rezultate în urma transformărilor chimice sau enzimatic, care se realizează prin extracție
17 fizică la pH neutru sau slab bazic, urmată de uscarea solventului cu sulfat de sodiu anhidru și
distilarea extractului [8-10]. Solvenții utilizați frecvent sunt eterul etilic, ciclohexanona și
19 izooctanul.

Procedeele cunoscute și aplicate în prezent prezintă următoarele dezavantaje:

- 21 - necesită un consum ridicat de materiale;
- necesită un consum ridicat de energie pentru etapele de uscare și distilare;
- 23 - produc cantități ridicate de reziduu de sulfat de sodiu, care trebuie regenerat;
- nu permit separarea selectivă a benzilmetilaminei din mediile enzimatic, datorită
25 coextracției altor componenți existenți în mediu (cetone, amine, acizi carboxilici).

Scopul invenției îl reprezintă utilizarea unui procedeu original de separare a benzil-
27 metilaminei prin extracție reactivă.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în separarea benzilmetilaminei din
29 soluțiile apoase sau din mediile rezultate în urma transformărilor chimice sau enzimatic prin
solubilizarea sa într-un solvent organic, în prezența unui extractant.

Invenția are aplicabilitate în industria farmaceutică, cosmetică și chimică.

Procedeu conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- 33 - prin utilizarea extracției reactive se reduce numărul etapelor necesare și se elimină
consumurile suplimentare de materiale și energie și, implicit, costurile aferente;
- 35 - prin acest procedeu se obțin randamente finale ridicate ale separării benzilmetilaminei;
- prin acest procedeu se obțin selectivități ridicate ale separării benzilmetilaminei de
37 reactanți sau produși secundari de reacție din mediile obținute prin transformări chimice sau
enzimatic;
- 39 - aplicarea acestui procedeu evită pierderile de benzilmetilamină;
- procedeul se poate aplica folosind orice extractor utilizat la nivel industrial;
- 41 - solventul (amestecul de acid di-(2-etilhexil)-fosforic și n-heptan) utilizat la extracția
reactivă poate fi regenerat și utilizat practic într-un număr nelimitat de cicluri de separare;
- 43 - procedeul este ecologic, datorită lipsei toxicității solventului și a regenerării continue
a acestuia.

45 Procedeu, conform invenției, constă în două etape: în prima etapă se separă benzil-
metilamina din soluția apoasă rezultată de la sinteza chimică sau enzimatică prin extracția sa
47 reactivă selectivă cu o soluție de 20 g/l acid di-(2-etilhexil)-fosforic în n-heptan, iar în etapa a
doua se realizează reextracția benzilmetilaminei din extractul obținut în prima etapă cu o soluție
49 apoasă de acid clorhidric. Ambele etape se desfășoară la 25°C, timp de 1 min.

RO 130964 B1

Se dau mai jos câteva exemple de realizare a invenției. 1

Exemplul 1

Se prepară 50 ml soluție apoasă care conține 3 g/l benzilmetilamină. Se corectează pH-ul soluției apoase la valoarea 2 cu o soluție 3% acid sulfuric. Soluția astfel obținută se supune extracției cu 50 ml n-heptan care conține 20 g/l acid di-(2-etilhexil)-fosforic, într-o coloană de sticlă de 250 ml prevăzută cu un sistem de agitare vibratorie care realizează o amestecare intensă a fazelor (agitare vibratorie cu frecvența vibrațiilor de 50 s^{-1} și amplitudinea de 5 mm), la temperatura de 25°C , timp de 1 min. Emulsia rezultată se separă într-un separator centrifugal la 8000 rot/min. Randamentul extracției benzilmetilaminei este de 99,5%. 3
5
7
9

Extractul se supune reextracției, în aceeași coloană de extracție și în aceleași condiții de operare, cu 50 ml soluție apoasă de acid clorhidric având pH-ul egal cu 1. Emulsia rezultată se separă într-un separator centrifugal la 8000 rot/min. Randamentul reextracției benzilmetilaminei din solventul organic este de 99%. 11
13

Comparativ cu soluția apoasă inițială, randamentul total al separării benzilmetilaminei este de 98,5%. 15

Regenerarea soluției de acid di-(2-etilhexil)-fosforic în n-heptan se realizează simultan cu reextracția benzilmetilaminei. 17

Exemplul 2

Se prepară 50 ml soluție apoasă care conține 3 g/l benzilmetilamină și 3 g/l acetofenonă (materie primă pentru obținerea benzilmetilaminei). Se corectează pH-ul soluției apoase la valoarea 2 cu o soluție 3% acid sulfuric. Soluția astfel obținută se supune extracției cu 50 ml n-heptan care conține 20 g/l acid di-(2-etilhexil)-fosforic, într-o coloană de sticlă de 250 ml prevăzută cu un sistem de agitare vibratorie care realizează o amestecare intensă a fazelor (agitare vibratorie cu frecvența vibrațiilor de 50 s^{-1} și amplitudinea de 5 mm), la temperatura de 25°C , timp de 1 min. Emulsia rezultată se separă într-un separator centrifugal la 8000 rot/min. Randamentele extracției acestor compuși sunt: 98,5% benzilmetilamină, 8% acetofenonă. 19
21
23
25

Extractul se supune reextracției, în aceeași coloană de extracție și în aceleași condiții de operare, cu 50 ml soluție apoasă de acid clorhidric având pH-ul egal cu 1. Emulsia rezultată se separă într-un separator centrifugal la 8000 rot/min. Randamentele reextracției compușilor din solventul organic sunt: 98,5% benzilmetilamină, 0% acetofenonă. 27
29

Comparativ cu soluția apoasă inițială, randamentul total al separării benzilmetilaminei este de 97%, în timp ce acetofenona nu se regăsește în faza apoasă finală. 31

Regenerarea soluției de acid di-(2-etilhexil)-fosforic în n-heptan se realizează simultan cu procesul de reextracție. Pentru perfectarea regenerării solventului, reextracția se poate realiza în două etape, ambele, în condiții identice cu cele precizate anterior. 33
35

Bibliografie

1. G.G. Hawley, The Condensed Chemical Dictionary, Ediția a 9-a, Van Nostrand Reinhold Co., New York, 1977, pp. 561. 37
39

2. J.C. Jaen, AC. Hart, e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Ltd., 2008. 43

3. J.-S. Shm, B.-G. Kim, Biotechnol. Bioeng. 1999, 65(2), 206-210.

4. M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Kessler, R. Sturmer, T. Zelinsky, Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43(7), 788-824. 45

5. A.C. Eliot, J.F. Kirsch, Ann. Rev. Biochem. 2004, 73, 383-415. 47

RO 130964 B1

- 1 6. P. Tufvesson, J. Lima-Ramos, J.S. Jensen, N. Al-Haque, W. Neto, J.M. Woodley,
Biotechnol. Bioeng. 2011, 108(7), 1479-1493.
- 3 7. H. Yun, Y.-H. Yang, B.-K Cho, B.-Y. Hwang, B.-G. Kim, Biotechnol. Lett. 2003, 25(10),
809-814.
- 5 8. H. Yun, B.-G. Kim, Biosci. Biotechnol. Biochem. 2008, 72(11), 3030-3033.
9. J.-S. Shm, B.-G. Kim, Biotechnol. Bioeng. 1997, 55(2), 348-358.
- 7 10. J.-S. Shm, B.-G. Kim, A. Liese, C. Wandrey, Biotechnol. Bioeng. 2001, 73(3),
179-187.

RO 130964 B1

Revendicare

1

Procedeu de separare a benzilmetilaminei din soluția apoasă obținută prin sinteză chimică sau enzimatică, **caracterizat prin aceea că**, soluția apoasă care conține benzilmetilamină se supune extracției reactive cu n-heptan care conține acid di-(2-etilhexil)-fosforic în concentrație de 20 g/l, sub o agitare intensă a fazelor, agitare vibratorie cu frecvența vibrațiilor de 50 Hz și amplitudinea 5 mm, la o temperatură de 25°C, timp de 1 min, urmată de separarea emulsiei într-un separator centrifugal la 8000 rot/min, reextracția benzilmetilaminei din extract cu o soluție apoasă de acid clorhidric, sub o agitare intensă a fazelor, agitare vibratorie cu frecvența vibrațiilor de 50 Hz și amplitudinea 5 mm, la o temperatură de 25°C, timp de 1 min și separarea emulsiei într-un separator centrifugal la 8000 rot/min.

11



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 388/2020