



Patent dodatko-
wy do patentu: _____

Zgłoszono: 20. IX. 1963 (P 96 020)

Pierwszeństwo: _____

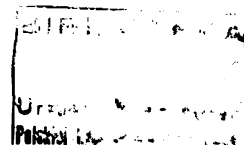
Opublikowano: 1. XII. 1965

Kl. 12 o, 10

MKP C 07 c

UKD

49/14



Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Ryszard Potocki, mgr inż. Leon Kru-
piński, mgr Janina Potocka

Właściciel patentu: Grodziskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Przed-
siębiorstwo Państwowe, Grodzisk Mazowiecki
(Polska)

Sposób oczyszczania acetyloacetonu do czystości znanej pod nazwą „czysty” i „czysty do analizy”

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób oczyszczania acetyloacetonu do czystości znanej pod nazwą „czysty” i „czysty do analizy”, a mianowicie surowego acetyloacetonu otrzymanego bezpośrednio z syntezy, technicznego acetyloacetonu lub niskoprocentowych jego mieszanin z substancjami towarzyszącymi, pochodzących np. z syntezy sulfamidu znanego pod nazwą handlową jako sulfametazyna, jak też pochodzących z odpadu przy produkcji technicznego acetyloacetonu.

Stopień czystości acetyloacetonu ma w syntezach farmaceutyków istotne znaczenie i wpływa na jakość i wydajność otrzymywanych produktów.

Acetyloaceton jest β -dwuketonem, występującym w temperaturze pokojowej głównie w postaci zenolizowanej (forma enolowa stanowi 76%). Głównym zanieczyszczeniem acetyloacetonu jest acetylooctan etylu. W temperaturze pokojowej wykazuje on stopień zenolizowania 7,7%.

Tautomeryczne przemiany acetyloacetonu, towarzyszące nieodłącznie zmianom temperatury lub traktowaniu związkami chemicznymi, stanowią czynnik poważnie utrudniający oczyszczanie tego związku. Drugą zasadniczą trudnością przy oczyszczaniu acetyloacetonu jest łatwość reagowania tego związku z licznymi związkami chemicznymi oraz ulegania reakcjom międzycząsteczkowym, a także rozkładowi.

Dotychczas brak jest sposobu, któryby pozwalał na otrzymanie acetyloacetonu o wymaganej czysto-

2

ści. Znane metody oczyszczania tego związku nie spełniają tego zadania.

Znany jest sposób oczyszczania acetyloacetonu przez strącenie jego soli miedziowej, odsączenie i wykwaszenie działaniem siarkowodoru i następne oddestylowanie wolnego acetyloacetonu. Pomijając trudności w operowaniu siarkowodorem, istotną wadą tej metody jest otrzymywanie niedostatecznie czystego produktu, wskutek wytrącania się razem ze solą miedziową acetyloacetonu również soli miedziowej acetylooctanu etylu oraz możliwość reagowania siarkowodoru z acetyloacetonem. Ogólną wadą znanych metod stosowanych do otrzymywania czystego acetyloacetonu jest brak sposobu usuwania kwasu octowego, zanieczyszczenia pochodzącego z częściowej hydrolizy acetyloacetonu. Wiadomo bowiem, że acetyloaceton jako preparat o małej trwałości łatwo reaguje z wodą w czasie procesów oczyszczania z wytworzeniem kwasu octowego i acetonu. Powoduje to spadek pH do wartości 2—3 zamiast do 5. Ponadto, jak stwierdzono, żadna ze znanych metod nie umożliwia otrzymywania acetyloacetonu o temperaturze wrzenia wyższej od 134—136° C, wobec wymaganej dla czystego preparatu 139—141° C.

Opis patentowy NRF nr 1,068.236 podaje sposób oczyszczania acetyloacetonu przez rekrytalizację gotowej soli sodowej acetyloacetonu, pochodzącej z syntezy lub wytworzonej uprzednio z acetylo-

acetonu działaniem metalicznego sodu w środowisku bezwodnym, z dodatkiem wody w ilości ok. 5%. W przykładzie I tego patentu podano, że sól sodowa acetylooctanu zawiera po rekrytalizacji domieszkę soli sodowej acetylooctanu etylu. Sól sodowa acetylooctanu etylu jest zanieczyszczeniem, którego, jak z opisu wynika, nie usuwa sposób według patentu NRF. W związku z tym, w wykwaszonym oczyszczonym preparacie acetylooctonu pozostaje acetylooctan etylu, jako nieodłączne zanieczyszczenie, co wyklucza otrzymywanie preparatu w postaci czystej. Ponadto w przypadku oczyszczania według patentu NRF acetylooctonu znajdującego się w mieszaninie z zanieczyszczeniami w małej ilości np. 25%, ekonomika procesu jest niezadawalająca.

Stwierdzono, że można unikać wymienionych wad i uwolnić acetyloocton od zanieczyszczeń, w tym również od kwasu octowego i acetylooctanu etylu oraz otrzymać produkt o najwyższej czystości o temperaturze wrzenia 139—141 °C, przez selektywne, bezpośrednie otrzymywanie soli sodowej lub potasowej acetylooctonu, działając na zanieczyszczony acetyloocton roztworami wodnymi wodorotlenku sodu lub potasu. W ten sposób uzyskuje się całkowity rozdział acetylooctonu od zanieczyszczeń, a więc również od acetylooctanu etylu, wynikający z różnego stopnia ich zenolizowania w tej samej temperaturze. Jak stwierdzono, przy pH w granicach 11—13, w środowisku rozpuszczalników organicznych np. benzenu, octanu etylu lub ich mieszanin, sól sodowa lub potasowa acetylooctonu wykazuje zadawalającą trwałość, natomiast analogiczne sole między innymi acetylooctan etylu albo nie ulegają straceniu albo ulegają hydrolizie.

Ciekle zanieczyszczenia, w tym acetylooctan etylu można w takim przypadku łatwo oddzielić od stałej grubokrystalicznej soli sodowej lub potasowej acetylooctonu. Usunięcie zanieczyszczenia jakim jest kwas octowy udało się nieoczekiwanie dokonać, stosując dodatkowo odmywanie wykwaszonego z soli sodowej acetylooctonu, w temperaturze pokojowej za pomocą nasyconego roztworu wodnego octanu sodowego do uzyskania wartości pH 6—7. Okazało się bowiem, że ogólnie stosowane w analogicznych układach środki odkwaszające takie, jak roztwory wodne węglanu sodu lub wodorotlenków metali alkalicznych przy acetylooctonie nie mogą znaleźć zastosowania, ponieważ w obecności wody powodują natychmiastowy rozkład acetylooctonu z wytworzeniem między innymi octanu sodu jako produktu rozkładu.

W celu zapobieżenia ponownemu rozkładowi odkwaszonego acetylooctonu z wytworzeniem kwasu octowego w czasie stosowanej następnie destylacji, stosuje się według wynalazku destylację azeotropową acetylooctonu z wodą pod zmniejszonym ciśnieniem np. do 140 mm Hg. W tych warunkach domieszka octanu sodu, znajdująca się w warstwie acetylooctonu jest rozcieńczana wodą w ilości równej objętości acetylooctonu i mimo podwyższonej temperatury w czasie destylacji nie powoduje rozkładu produktu.

Sposób według wynalazku polega na tym, że acetyloocton zanieczyszczony rozcieńcza się roz-

puszczalnikami organicznymi takimi, jak benzen, octan etylu lub mieszaniną benzenu lub octanu etylu w stosunku 1—2,5 : 1 i mieszając wkrapla stężony, najkorzystniej około 45% roztwór wodny wodorotlenku sodu lub potasu, utrzymując temperaturę około 30 °C aż do osiągnięcia wartości pH 11—13. W tych warunkach wytrąca się jedynie sól sodowa lub potasowa acetylooctonu. Nie wytrąca się natomiast sól sodowa lub potasowa acetylooctanu etylu.

Kryształ wytrąconej soli sodowej lub potasowej acetylooctonu oddziela się, suszy, przemywa rozpuszczalnikami użytymi przy wytrącaniu w temperaturze nie przekraczającej 80 °C, rozkłada na wolny acetyloocton w wodnym roztworze kwasu octowego lub mineralnego w temperaturze około 35 °C, oddziela warstwę olejową, odkwasza za pomocą nasyconego roztworu octanu sodu, w ilości potrzebnej do uzyskania wartości pH = 6—7, oddziela od roztworu octanu sodu, zadaje dwukrotną objętością wody i destyluje azeotrop acetylooctonu z wodą pod zmniejszonym ciśnieniem do 140 mm Hg, zbierając frakcję wrzącą w temperaturze do 59 °C. Z destylatu oddziela się warstwę acetylooctonu od warstwy wodnej i acetyloocton destyluje pod zmniejszonym ciśnieniem, najkorzystniej 80 mm Hg. Frakcję o temperaturze destylacji 67—68 °C zbiera się jako acetyloocton „czysty do analizy” lub 67—69 °C jako acetyloocton „czysty”.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że z mokrej, odcmytej soli sodowej acetylooctonu wykwasza się wodnym roztworem kwasu octowego lub mineralnego wolny acetyloocton, uwalnia od rozpuszczalników przez destylację początkowo pod ciśnieniem atmosferycznym, następnie zmniejszonym do około 140 mm Hg, odkwasza olej pozostały w kubie za pomocą nasyconego, wodnego roztworu octanu sodu do osiągnięcia pH = 6—7 i dalej postępuje jak podano uprzednio.

Oczyszczony sposobem według wynalazku acetyloocton odpowiada wymaganiom najwyższej czystości.

Przykład I. 100 części wagowych acetylooctonu technicznego o zawartości 90% czystego składnika rozcieńcza się 150 częściami wagowymi benzenu i 150 częściami wagowymi octanu etylu i do tego roztworu przy chłodzeniu i mieszaniu wkrapla się około 115 części wagowych wodnego roztworu 45% wodorotlenku sodowego, aż do osiągnięcia wartości pH = 12. Temperatura w czasie reakcji nie może przekroczyć 30 °C. Czas wkraplania 1—2 godziny. Wytrącony osad soli sodowej acetylooctonu odsącza się, odmywa octanem etylu, suszy w temperaturze nie przekraczającej 80 °C i następnie wykwasza wolny acetyloocton przez stopniowe wsypywanie soli do 350 części wagowych 25% kwasu octowego mieszając masę reakcyjną i utrzymując temperaturę poniżej 35 °C. Olej oddziela się od roztworu wodnego, zadaje nasyconym roztworem octanu sodu w ilości około 20 części wagowych do osiągnięcia wartości pH = 6—7, od-

dziela od roztworu octanu sodu, zadaje 180 częściami wagowymi wody i destyluje azeotrop acetyloacetonu z wodą pod zmniejszonym ciśnieniem do 140 mm Hg, do temperatury destylacji 59° C. Oddziela się warstwę wodną z destylatu i acetyloaceton ponownie destyluje przy ciśnieniu 80 mm Hg, zbierając frakcję w granicach temperatury destylacji 67—69° C. Frakcja ta jest „czystym acetyloacetonem.

Przykład II. 440 części wagowych mieszaniny cieczy, składającej się z 20% acetyloacetonu oraz innych β-dwuketonów, rozcieńcza się 220 częściami wagowymi benzenu i 80 częściami wagowymi octanu etylu i do tego roztworu, przy mieszaniu i temperaturze nie wyższej niż 30° C, wkrapla się około 115 części wagowych wodnego 45% roztworu wodorotlenku sodowego, aż do osiągnięcia wartości pH = 12. Czas wkrapiania 1—2 godzin. Wytrącony osad soli sodowej acetyloacetonu odsącza się, odmywa benzenem i mokry wykwasza przez stopniowe wsypanie go, przy mieszaniu, do 870 części wagowych 25% wodnego roztworu kwasu siarkowego i dalej postępuje identycznie według przykładu I.

Przykład III. 100 części wagowych acetyloacetonu technicznego, o zawartości 90% czystego składnika rozcieńcza się 220 częściami wagowymi benzenu i 80 częściami wagowymi octanu etylu i do tego roztworu, przy mieszaniu i temperaturze nie wyższej niż 30° C, wkrapla się około 130 części wagowych 55% wodnego roztworu wodorotlenku potasu, aż do osiągnięcia wartości pH = 12, w ciągu 1—2 godzin. Wytrącony osad soli sodowej acetyloacetonu odsącza się, odmywa octanem etylu, zawiesza w 400 części wagowych octanu etylu i wykwasza za pomocą 105 części wagowych stężonego kwasu siarkowego. Odsącza się ciecz od osadu i z cieczy oddestylowuje rozpuszczalniki najpierw

pod ciśnieniem atmosferycznym, potem pod zmniejszonym do 140 mm Hg, kończąc proces przy temperaturze destylacji 50° C, schładza pozostały w kubic acetyloaceton, odkwasza go nasyconym roztworem octanu sodu i postępuje identycznie jak w przykładzie I.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób oczyszczania acetyloacetonu do czystości znanej pod nazwą „czysty” i „czysty do analizy” poprzez jego sól sodową i następne wykwaszanie wolnego acetyloacetonu, **znamienny tym**, że sól sodową lub potasową acetyloacetonu wytrąca się w postaci grubokrystalicznej bezpośrednio, działaniem roztworów wodnych wodorotlenku sodu lub potasu, najkorzystniej około 45% na acetyloaceton w rozpuszczalnikach organicznych takich jak benzen, octan etylu lub ich mieszanin do osiągnięcia wartości pH = 11—13, odsącza, przemywa rozpuszczalnikami stosowanymi przy wytrącaniu, a następnie, bądź suszy w temperaturze nieprzekraczającej 80° C i wykwasza wolny acetyloaceton, bądź wykwasza z mokrej soli wolny acetyloaceton i oddestylowuje z niego rozpuszczalniki organiczne, po czym uzyskany acetyloaceton zadaje się nasyconym roztworem wodnym octanu sodu do osiągnięcia pH = 6—7 i oddziela od wodnego roztworu acetyloaceton, dodaje równą objętość wody, destyluje azeotrop acetyloacetonu z wodą pod zmniejszonym ciśnieniem, z destylatu oddziela od warstwy wodnej warstwę mokrego acetyloacetonu, którą poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, najkorzystniej do 80 mm Hg i zbiera frakcję o temperaturze wrzenia 67—68° C jako acetyloaceton „czysty do analizy” lub frakcję o temperaturze wrzenia 67—69° C jako acetyloaceton „czysty”.