



Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47968

Kl. 12 o, 16
Kl. internat. C 07 c

Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa“*)

Łódź, Polska

Sposób wytwarzania fenacetyny

Patent trwa od dnia 17 października 1962 r.

Wynalazek dotyczy wytwarzania fenacetyny przez acetylację p-fenetydyny.

Dotychczas znane sposoby otrzymywania fenacetyny przez acetylację p-fenetydyny polegały na prowadzeniu tego procesu w obecności dużego nadmiaru lodowatego kwasu octowego, który równocześnie służył jako rozpuszczalnik. Proces acetylacji przebiegał przy tym w wysokich temperaturach, powyżej 120°C, powodując zesmolenia fenetydyny a tym samym pogorszenie jakości i wydajności. Aby otrzymać produkt nadający się do celów technicznych otrzymaną tym sposobem fenacetynę należało dodatkowo krystalizować. Znany jest także sposób acetylacji p-fenetydyny (Chemical Abstracts 1959, 215) za pomocą lodowatego kwasu octowego wobec stężonego kwasu siarkowego i reduktorów jak np. NaHSO_3 , zapobiegających procesom zesmalania. W warunkach prowadze-

nia procesu działanie reduktora jest jednak krótkotrwałe, wskutek czego wydajność p-fenetydyny według tego sposobu również jest obniżona i wynosi około 93%.

Stwierdzono, że proces otrzymywania fenacetyny przez acetylację p-fenetydyny można prowadzić prawie z teoretyczną wydajnością w niższej temperaturze, unikając równocześnie zesmolenia produktu, jeżeli p-fenetydynę podda się azeotropowej acetylacji kwasem octowym o stężeniu 40 — 100% w roztworze toluenu w obecności stabilizatorów zapobiegających zesmoleniu, takich jak koloidalna siarka, estry kwasu gallusowego, zwłaszcza butylowy i amylowy, usuwając w trakcie procesu w sposób ciągły rozcieńczony kwas octowy w postaci azeotropu i zakończy proces acetylacji w znany sposób niezbędną ilością bezwodnika kwasu octowego.

Proces prowadzi się w temperaturze nie przekraczającej 110°C. Stosowany w procesie acetylacji stabilizator w ilości 0,01 — 2% nie ulega zmianom i nie ulatnia się ze środowiska

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są mgr Jerzy Gniłka, mgr Leszek Ptaszyński, i mgr Jerzy Bajon.

reakcyjnego. Siarkę koloidalną stosowaną jako stabilizator można wytworzyć bezpośrednio w środowisku reakcji. Jako źródło jej może służyć tiosiarczan sodu, który w obecności kwasu octowego ulega rozkładowi z wydzieleniem koloidalnej siarki.

Fenacetyna otrzymywana sposobem według wynalazku nie wymaga dodatkowego oczyszczania i stanowi produkt nadający się do celów leczniczych.

Podane niżej przykłady wyjaśniają bliżej istotę wynalazku.

Przykład I. Do 180 kg p-fenetydyny dodaje się 300 l destylatu z ługów po krystalizacji fenacetyny, zawierającego około 50 kg 100%-owego kwasu octowego oraz roztwór 1 kg tiosiarczanu sodu w 1 l gorącej wody i całość ogrzewa się mieszając w aparacie z nasadką azeotropującą, aż oddestyluje 25 l około 60%-owego kwasu octowego w temperaturze 106°C. Następnie oddestylowuje się 180 l toluenu (wraz z około 5 kg kwasu octowego), po czym dodaje się 55 kg 98%-owego kwasu octowego i ogrzewa przy użyciu nasadki aż oddestyluje 30 kg 60%-owego kwasu octowego. Z kolei dodaje się 180 l uprzednio oddestylowanego toluenu oraz 45 kg bezwodnika kwasu octowego i zakończy proces acetylacji. W końcu dodaje się 100 l toluenu ogrzewa ponownie do temperatury wrzenia i sący. Przesąc pozostawia się do powolnej krystalizacji. Wydzieloną fenacetynę odsącza się, przemywa niewielką ilością toluenu, którą dołącza się do ługów pokrystalicznych i osad ponownie przemywa się toluenem, potem zimną wodą i w końcu suszy. Otrzymuje się fenacetynę o temperaturze topnienia 136 — 137°C z wydajnością 93%. Z ługów pokrystalicznych oddestylowuje się toluen z kwasem octowym, który można użyć do następnych acetylacji, a pozostałość odstawia do krystalizacji fenacetyny II. Z ługów pokrystalicznych tej ostatniej otrzymuje się dalsze ilości fenacetyny III. Łącznie otrzymuje się czystą fenacetynę z wydajnością 98% teorii.

Przykład II. Postępuje się podobnie jak w przykładzie I, z tą różnicą, że na 180 kg p-fe-

netydyny stosuje się 400 kg 40%-owego kwasu octowego, 110 l toluenu i roztwór otrzymany przez rozpuszczenie 1 kg $Na_2S_2O_5 \cdot 5H_2O$ w 1 l wody. Po całkowitym oddestylowaniu rozcieńczonego kwasu octowego (około 5 godzin) do pozostałości dodaje się około 50 kg bezwodnika kwasu octowego w celu zakończenia acetylacji. Otrzymuje się czystą fenacetynę z wydajnością około 95%.

Przykład III. Postępuje się podobnie jak w przykładzie II z tą różnicą, że na 180 kg p-fenetydyny stosuje się 250 kg 60%-owego kwasu octowego, 110 l toluenu i roztwór otrzymany przez rozpuszczenie 1 kg $Na_2S_2O_5 \cdot 5H_2O$ w 1 l wody. Wydajność fenacetyny wynosi 96% teorii.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania fenacetyny przez acetylację p-fenetydyny kwasem octowym w obecności stabilizatorów zapobiegających procesom zesmolenia i wydzielenie produktu w postaci krystalicznej, znamieny tym, że p-fenetydynę poddaje się azeotropowej acetylacji za pomocą kwasu octowego o stężeniu 40—100%, w roztworze toluenu w obecności koloidalnej siarki lub estrów kwasu gallusowego, zwłaszcza butylowego lub amylowego jako stabilizatorów, przy czym w trakcie procesu usuwa się w sposób ciągły rozcieńczony kwas octowy w postaci azeotropu i proces acetylacji zakończy się w znany sposób za pomocą bezwodnika kwasu octowego.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że proces acetylacji prowadzi się w temperaturze nie przekraczającej 110°C.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamieny tym, że stosuje się stabilizatory w ilości 0,01 — 2%.

Łódzkie Zakłady Farmaceutyczne
„Polfa“

Zastępca: mgr inż. Antoni Sentek
rzecznik patentowy