



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109516908 A

(43)申请公布日 2019.03.26

(21)申请号 201710851525.X

(22)申请日 2017.09.19

(71)申请人 江西天新药业有限公司

地址 333300 江西省景德镇市乐平市乐安
江工业园

(72)发明人 李生炎 熊文泉 张宏伟 吴安飞
郭军

(74)专利代理机构 北京润平知识产权代理有限
公司 11283

代理人 严政 刘依云

(51)Int.Cl.

C07C 45/78(2006.01)

C07C 49/16(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页

(54)发明名称

1,1,3-三氯丙酮的提纯方法及其应用

(57)摘要

本发明属于化合物提纯的技术领域,具体涉及1,1,3-三氯丙酮的提纯方法及其应用,其中,该方法包括以下步骤:(1)将1,1,3-三氯丙酮粗品与水混合后静置;(2)将经静置后的上层溶液进行重结晶;以及(3)将经重结晶后的固体晶体滤出并水洗;其中,所述1,1,3-三氯丙酮粗品与水的用量的重量比为1:(0.1-2)。该方法工作环境友好,且大幅度减少了废水的产生,不产生废有机溶剂和有机废气;另外,该提纯方法提纯后的1,1,3-三氯丙酮的水溶液直接用于叶酸的生产,减少了副反应,可以将叶酸总收率提高5重量%,纯度99.2重量%以上,能够获得高品质的叶酸。

1. 一种1,1,3-三氯丙酮的提纯方法,其特征在于,该方法包括以下步骤:

(1) 将1,1,3-三氯丙酮粗品与水混合后静置;

(2) 将经静置后的上层溶液进行重结晶;以及

(3) 将经重结晶后的固体晶体滤出并水洗;

其中,所述1,1,3-三氯丙酮粗品与水的用量的重量比为1:(0.1-2)。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,在步骤(1)中,所述1,1,3-三氯丙酮粗品与水的用量的重量比为1:(0.4-0.6)。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中,在步骤(1)中,所述1,1,3-三氯丙酮粗品与水在温度为10-50℃的条件下混合10-30分钟,然后再静置10-30分钟。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中,在步骤(1)中,所述1,1,3-三氯丙酮粗品与水在温度为30-35℃的条件下混合25-30分钟,然后再静置10-15分钟。

5. 根据权利要求1所述的方法,其中,在步骤(2)中,所述重结晶的条件为:温度为0-35℃,时间为0.5-10小时;

优选地,所述重结晶在搅拌速率为50-300转/分钟的条件下进行;

优选地,所述重结晶过程中还加入水,其中,所述水以200-600毫升/分钟的速率加入。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中,在步骤(2)中,所述重结晶的条件为:温度为10-15℃,时间为2-3小时;

优选地,所述重结晶在搅拌速率为100-200转/分钟的条件下进行;

优选地,所述水以300-500毫升/分钟的速率加入。

7. 根据权利要求1或6所述的方法,其中,在步骤(2)中所述重结晶的温度低于步骤(1)中将1,1,3-三氯丙酮粗品与水进行混合的温度。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中,在步骤(3)中,在空气和/或氮气加压的条件下将所述固体晶体滤出,且压力为0.1-0.2Mpa。

9. 根据权利要求1-4中任意一项所述的方法,其中,所述1,1,3-三氯丙酮粗品的纯度为50-65重量%。

10. 一种叶酸,其特征在于,将权利要求1-9中任意一项所述的方法制备得到的1,1,3-三氯丙酮的水溶液直接用于制备叶酸。

1,1,3-三氯丙酮的提纯方法及其应用

技术领域

[0001] 本发明属于化合物提纯的技术领域,涉及有机化合物提纯的技术领域,具体涉及1,1,3-三氯丙酮的提纯方法,本发明提纯的1,1,3-三氯丙酮的水溶液直接用于叶酸的生产,提高了叶酸的收率,同时能够获得高品质的叶酸。

背景技术

[0002] 1,1,3-三氯丙酮是一种重要的工业原料,可用于多种原料药及中间体的合成。1,1,3-三氯丙酮还是叶酸即维生素B9生产合成的重要原料。目前,1,1,3-三氯丙酮的工业化生产主要是以丙酮为原料经氯气氯化制备,该生产工艺得到1,1,3-三氯丙酮含量在50-65重量%。目前市面上所售的1,1,3-三氯丙酮含量均在此范围。而叶酸的生产也均采用这种1,1,3-三氯丙酮。由于1,1,3-三氯丙酮的含量低,导致叶酸制备反应的副反应非常多,反应选择性差,收率低,杂质多,因此导致叶酸产品难以达到相关药典要求。

[0003] 在实际工业化生产中,采用加大水量水提分层去除杂质的方法来减少副反应,结果导致叶酸生产污水量非常大。面对日益严峻的环保压力,寻找高效方法提纯1,1,3-三氯丙酮成为叶酸生产中的迫切需求。

[0004] 文献江苏广播大学学报,2002,第13卷第6期,P57-58报道了《高纯度1,1,3-三氯丙酮的制备》,丙酮经催化氯化,再通过溶剂结晶制得含量不低于99.0重量%的高纯度1,1,3-三氯丙酮结晶,其收率为45重量%,该文中报道了催化剂对氯化选择性的影响,通氯速度对反应的影响,以及水合结晶纯化,其中,公开了:根据文献报道,通常丙酮氯化液经水提取或精馏来提高1,1,3-三氯丙酮的含量,笔者利用1,1,3-三氯丙酮与特殊溶剂形成结晶的特征与其他副产物进行分离,但是文献只说了一种特殊溶剂,并未给出具体名称。

[0005] 专利申请CN101768066B公开了高纯度三氯丙酮的一种制备方法,其特征在于,将50%纯度的液体三氯丙酮用烃类溶剂和极性溶剂的混合溶剂进行第一次重结晶得到纯度80%的三氯丙酮晶体;再将纯度80%的三氯丙酮晶体用烃类溶剂和脂肪酸酯的混合溶剂进行第二次重结晶得到纯度为98%以上的所述高纯度三氯丙酮。其中,所述烃类溶剂为石油醚、正戊烷、正己烷、正庚烷、苯、甲苯;所述脂肪酸酯为乙酸乙酯、乙酸甲酯。该专利采用溶剂精制的方法制备高纯度的三氯丙酮。第一步采用烃类溶剂和极性溶剂的混合溶剂重结晶,第二步采用脂肪酸酯和烃类溶剂的混合溶剂重结晶,可将低纯度的1,1,3-三氯丙酮提高到80%和98%以上。但是,由于该结晶过程采用了有机溶剂,得到的1,1,3-三氯丙酮均有不同程度的溶剂包裹和残余,在使用这样的1,1,3-三氯丙酮进行叶酸合成生产时,由于要用到酸碱,会导致脂肪酸酯溶剂分解,引入新的杂质,对叶酸的品质造成破坏,难以达到药典要求。

[0006] 专利申请CN105130780A公开了三氯丙酮的提纯工艺,本工艺所用原料为纯度为42-53%的三氯丙酮粗品,将三氯丙酮粗品用水和石油醚的混合溶剂在反应釜中进行重结晶,过滤洗涤后,得到95%纯度的1,1,3-三氯丙酮,其特征在于:本工艺采用密闭洗涤的过滤方式在反应釜中直接进行洗涤,在反应釜底部放料口处设置滤网,待重结晶结束后,将滤

液通过反应釜底部放料口排出至滤液储罐内，滤饼留在反应釜的滤网上，待滤液流尽后，通过反应釜的输入管道向反应釜中加入石油醚进行滤饼洗涤，石油醚洗涤之后再进行一次水洗，洗涤后的滤液通过反应釜底部放料口排到储液储罐内，洗涤结束后，关闭反应釜底部放料口，得到提纯后的三氯丙酮。但是，该工艺同样的引入了有机溶剂，过滤分离均需要考虑生产安全，其溶剂残余对后续的叶酸品质产生了影响，造成潜在的质量风险。

[0007] 其他文献也提到经过精馏的方法来提纯，但由于1,1,3-三氯丙酮与其它杂质的沸点很接近，而且互相存在共沸现象，因此精馏也很难提高1,1,3-三氯丙酮的纯度。

发明内容

[0008] 本发明的目的是为了克服现有技术存在的提纯工艺造成大量废水、引入新的有机溶剂、存在安全隐患并对叶酸的品质造成潜在质量风险等技术问题，提供一种1,1,3-三氯丙酮的提纯方法及其应用，该方法不引入有机溶剂，且在提纯过程中将高氯杂质去除，不存在对叶酸的品质产生质量风险，而且该提纯方法采用水为结晶溶剂，提纯后的1,1,3-三氯丙酮的水溶液直接用于叶酸的生产，减少了副反应，提高了叶酸的收率，同时能够获得高品质的叶酸；另外，该提纯方法涉及的分层萃取、结晶过滤等操作均可在密闭体系进行，工作环境友好，且大幅度减少了废水的产生，不产生废有机溶剂和有机废气。

[0009] 为了实现上述目的，本发明一方面提供了一种1,1,3-三氯丙酮的提纯方法，其中，该方法包括以下步骤：

[0010] (1) 将1,1,3-三氯丙酮粗品与水混合后静置；

[0011] (2) 将经静置后的上层溶液进行重结晶；以及

[0012] (3) 将经重结晶后的固体晶体滤出并水洗；

[0013] 其中，在步骤(1)中，所述1,1,3-三氯丙酮粗品与水的用量的重量比为1:(0.1-2)。

[0014] 优选地，在步骤(1)中，所述1,1,3-三氯丙酮粗品与水的用量的重量比为1:(0.4-0.6)。

[0015] 优选地，在步骤(1)中，所述1,1,3-三氯丙酮粗品与水在温度为10-50℃的条件下混合10-30分钟，然后再静置10-30分钟。

[0016] 更优选地，在步骤(1)中，所述1,1,3-三氯丙酮粗品与水在温度为30-35℃的条件下混合25-30分钟，然后再静置10-15分钟。

[0017] 优选地，在步骤(2)中，所述重结晶的条件为：温度为0-35℃，时间为0.5-10小时。

[0018] 优选地，所述重结晶的条件为：温度为10-15℃，时间为2-3小时。

[0019] 优选地，在步骤(2)中所述重结晶的温度低于步骤(1)中将1,1,3-三氯丙酮粗品与水进行混合的温度。

[0020] 优选地，在步骤(3)中，将所述固体晶体滤出是在空气和/或氮气加压的条件下进行，且压力为0.1-0.2Mpa。

[0021] 优选地，所述1,1,3-三氯丙酮粗品的纯度为50-65重量%。

[0022] 本发明另一方面还提供了一种叶酸，其中，将上述任意一项所述的方法制备得到的1,1,3-三氯丙酮的水溶液直接用于制备叶酸。

具体实施方式

[0023] 在本文中所披露的范围的端点和任何值都不限于该精确的范围或值,这些范围或值应当理解为包含接近这些范围或值的值。对于数值范围来说,各个范围的端点值之间、各个范围的端点值和单独的点值之间,以及单独的点值之间可以彼此组合而得到一个或多个新的数值范围,这些数值范围应被视为在本文中具体公开。

[0024] 本发明一方面提供了一种1,1,3-三氯丙酮的提纯方法,其中,该方法包括以下步骤:

[0025] (1) 将1,1,3-三氯丙酮粗品与水混合;

[0026] (2) 将经静置后的上层溶液进行重结晶;以及

[0027] (3) 将经重结晶后的固体晶体滤出并水洗;

[0028] 其中,在步骤(1)中,所述1,1,3-三氯丙酮粗品与水的用量的重量比为1:(0.1-2)。

[0029] 优选地,在步骤(1)中,将所述1,1,3-三氯丙酮粗品与水的用量的重量比可以为1:(0.4-0.6),进一步优选为1:0.5;在本发明中,将1,1,3-三氯丙酮粗品与水的用量控制在上述范围,能够获得高纯度的1,1,3-三氯丙酮。

[0030] 根据本发明,在步骤(1)中,所述1,1,3-三氯丙酮粗品与水可以在温度为10-50℃的条件下混合10-30分钟,然后再静置10-30分钟;优选地,在步骤(1)中,所述1,1,3-三氯丙酮粗品与水在温度为30-35℃的条件下混合25-30分钟,然后再静置10-15分钟;在本发明中,采用1,1,3-三氯丙酮粗品为原料,在反应釜中,与水混合,在一定温度下搅拌后静置会分层,分层后将下层油层去除,主要是除去高氯杂质,将上层溶液留待用。

[0031] 根据本发明,在步骤(1)中,将所述1,1,3-三氯丙酮粗品与水混合还可以在搅拌的条件下进行,其中,对搅拌的条件和设备没有具体限定,只要能够将所述1,1,3-三氯丙酮粗品与水混合均匀即可,优选地,在搅拌速率为100-300r/min的条件下进行混合。

[0032] 在本发明中,优选地,所述水为去离子水。

[0033] 根据本发明,在步骤(2)中,所述重结晶的条件可以为:温度为0-35℃,时间为0.5-10小时,优选地,所述重结晶在搅拌速率为50-300转/分钟的条件下进行;优选地,所述重结晶过程中还加入水,其中,所述水以200-600毫升/分钟的速率加入;在该条件下,重结晶效果好。

[0034] 进一步优选地,所述重结晶的条件为:温度为10-15℃,时间为2-3小时,所述重结晶在搅拌速率为100-200转/分钟的条件下进行,所述水以300-500毫升/分钟的速率加入;在该条件下,重结晶效果更好。

[0035] 在本发明中,在步骤(2)中所述重结晶的温度低于步骤(1)中将1,1,3-三氯丙酮粗品与水进行混合的温度。

[0036] 根据本发明,在步骤(3)中,将经步骤(2)后的反应混合物可以密闭压滤出料,也可以加压直接经反应釜底部的筛板得到固体晶体,在本发明中,优选采用空气和/或氮气进行加压过滤,更优选采用氮气进行加压过滤,且压力可以为0.1-0.2Mpa,优选为0.12-0.18Mpa。

[0037] 根据本发明,将上述经加压过滤并将析出的晶体进行水洗处理,其中,所述的水洗没有具体限定,例如,可以在温度为2-25℃的条件下,选用1-2Kg的水喷淋洗涤,以及喷淋的速度均没有具体限定。

[0038] 根据本发明,所述1,1,3-三氯丙酮粗品的纯度可以为50-65重量%。

[0039] 本发明另一方面还提供了一种叶酸,其中,将上述任意一项所述的方法制备得到的1,1,3-三氯丙酮的水溶液直接用于制备叶酸。

[0040] 本发明的提纯方法涉及的分层萃取、结晶过滤等操作均可在密闭体系进行,工作环境友好,且大幅度减少了废水的产生,不产生废有机溶剂和有机废气;另外,该提纯方法不引入有机溶剂,且在提纯过程中将高氯杂质去除,不存在对叶酸的品质产生质量风险,而且该提纯方法采用水为结晶溶剂,提纯后的1,1,3-三氯丙酮的水溶液直接用于叶酸的生产,减少了副反应,可以将叶酸总收率提高5重量%,纯度99.2重量%以上,能够获得高品质的叶酸。

[0041] 以下将通过实施例对本发明进行详细描述。

[0042] 以下实施例和对比例中,如无特别说明,所用的材料均可通过商购获得,如无特别说明,所用的方法为本领域的常规方法。

[0043] 气相色谱型号为GC-2014,购自岛津公司。

[0044] 1,1,3-三氯丙酮粗品购自故城县渤海化工有限公司。

[0045] 实施例1

[0046] 本实施例说明本发明的提纯方法制备的1,1,3-三氯丙酮。

[0047] 该提纯方法在50升底部装有过滤筛板的反应釜中进行。

[0048] 首先,将纯度为65重量%的1,1,3-三氯丙酮20Kg与水10Kg在反应釜中混合,在24℃下搅拌12分钟,其中,搅拌速率为200r/min,在该搅拌过程中加入水,所述水以300毫升/分钟的速率加入,然后将该混合物静置10分钟,分出下层油层,除去高氯杂质;

[0049] 其次,再将分层后的上层溶液温度降低至温度为5℃,在搅拌速率为100r/min的条件下搅拌2小时;

[0050] 然后,采用氮气压滤,压力为0.1Mpa,直接经反应釜底部的筛板得到固体晶体,再用2℃冷水1Kg喷淋洗涤,经减量法计算得到湿重为9.8Kg的1,1,3-三氯丙酮,色谱纯(GC)为96.8重量%。

[0051] 该提纯方法涉及的静置分层除去高氯杂质、结晶、过滤、水洗等操作均可在密闭体系进行,工作环境友好,且大幅度减少了废水的产生,不产生废有机溶剂和有机废气。

[0052] 另外,由于该提纯方法不引入有机溶剂,且在提纯过程中将高氯杂质去除,不存在对叶酸的品质产生质量风险,而且将由实施例1制备的1,1,3-三氯丙酮的水溶解直接用于叶酸生产,使得叶酸总收率提高5重量%,纯度为99.5重量%。

[0053] 实施例2

[0054] 本实施例说明本发明的提纯方法制备的1,1,3-三氯丙酮。

[0055] 该提纯方法在50升底部装有过滤筛板的反应釜中进行。

[0056] 首先,将纯度为50%的1,1,3-三氯丙酮20Kg与水4Kg在反应釜中混合,在45℃下搅拌15分钟,其中,搅拌速率为300r/min,在该搅拌过程中加入水,所述水以300毫升/分钟的速率加入,然后将该混合物静置15分钟,分出下层油层,除去高氯杂质;

[0057] 其次,再将分层后的上层溶液温度降低至温度为20℃,在搅拌速率为200r/min的条件下搅拌0.5小时;

[0058] 然后,采用氮气压滤,压力为0.2Mpa,直接经反应釜底部的筛板得到固体晶体,再用25℃冷水1Kg喷淋洗涤,经减量法计算得到湿重为8.2Kg的1,1,3-三氯丙酮,色谱纯(GC)

为93.5重量%。

[0059] 该提纯方法涉及的静置分层除去高氯杂质、结晶、过滤、水洗等操作均可在密闭体系进行,工作环境友好,且大幅度减少了废水的产生,不产生废有机溶剂和有机废气。

[0060] 另外,由于该提纯方法不引入有机溶剂,且在提纯过程中将高氯杂质去除,不存在对叶酸的品质产生质量风险,而且将由实施例2制备的1,1,3-三氯丙酮的水溶解直接用于叶酸生产,使得叶酸总收率提高4.9重量%,纯度为99.1重量%。

[0061] 实施例3

[0062] 本实施例说明本发明的提纯方法制备的1,1,3-三氯丙酮。

[0063] 该提纯方法在50升底部装有过滤筛板的反应釜中进行。

[0064] 首先,将纯度为60%的1,1,3-三氯丙酮20Kg与水40Kg在反应釜中混合,在15℃下搅拌30分钟,其中,搅拌速率为100r/min,在该搅拌过程中加入水,所述水以500毫升/分钟的速率加入,然后将该混合物静置30分钟,分出下层油层,除去高氯杂质;

[0065] 其次,再将分层后的上层溶液温度降低至温度为10℃,在搅拌速率为100r/min的条件下搅拌10小时;

[0066] 然后,采用氮气压滤,压力为0.2Mpa,直接经反应釜底部的筛板得到固体晶体,再用5℃冷水1Kg喷淋洗涤,经减量法计算得到湿重为6.9Kg的1,1,3-三氯丙酮,色谱纯(GC)为98.3重量%。

[0067] 该提纯方法涉及的静置分层除去高氯杂质、结晶、过滤、水洗等操作均可在密闭体系进行,工作环境友好,且大幅度减少了废水的产生,不产生废有机溶剂和有机废气。

[0068] 另外,由于该提纯方法不引入有机溶剂,且在提纯过程中将高氯杂质去除,不存在对叶酸的品质产生质量风险,而且将由实施例3制备的1,1,3-三氯丙酮,加入水溶解,直接用于叶酸生产,使得叶酸总收率提高5.3重量%,纯度为99.2重量%。

[0069] 对比例1

[0070] 按照实施例1的方法提纯1,1,3-三氯丙酮,不同的是,在步骤(1)中,没有使用水,而是使用有机溶剂,结果将制备的1,1,3-三氯丙酮,加入水溶解,直接用于叶酸生产,使得叶酸总收率仅提高2重量%,纯度为95重量%;而且由于该提纯方法引入有机溶剂,对叶酸的品质产生质量风险。

[0071] 对比例2

[0072] 按照实施例1的方法提纯1,1,3-三氯丙酮,不同的是,在步骤(1)中,水的用量为50Kg,结果大幅度增加了废水的产生,降低了1,1,3-三氯丙酮晶体的得率。将制备的1,1,3-三氯丙酮,加入水溶解,直接用于叶酸生产,使得叶酸总收率仅提高5.6重量%,纯度为99.6重量%。

[0073] 对比例3

[0074] 按照实施例1的方法提纯1,1,3-三氯丙酮,不同的是,在步骤(1)中,没有将高氯杂质除去,结果制备的1,1,3-三氯丙酮中含有大量的氯代化合物,对叶酸的品质产生质量风险。

[0075] 根据上述实施例1-3以及对比例1-3的结果可知:该提纯方法涉及的静置分层除去高氯杂质、结晶、过滤、水洗等操作均可在密闭体系进行,工作环境友好,且大幅度减少了废水的产生,不产生废有机溶剂和有机废气。另外,将由实施例1制备的1,1,3-三氯丙酮,加入

水溶解,直接用于叶酸生产,使得叶酸总收率提高5重量%,纯度为99.2重量%以上;而且由于该提纯方法不引入有机溶剂,不存在对叶酸的品质产生质量风险,而且该提纯方法采用水为结晶溶剂,提纯后的1,1,3-三氯丙酮的水溶液直接用于叶酸的生产,减少了副反应。

[0076] 以上详细描述了本发明的优选实施方式,但是,本发明并不限于此。在本发明的技术构思范围内,可以对本发明的技术方案进行多种简单变型,包括各个技术特征以任何其它的合适方式进行组合,这些简单变型和组合同样应当视为本发明所公开的内容,均属于本发明的保护范围。