

19 JUN



P.- 57.621

Case Fc.1873

CO7C

MEMORIA DESCRIPTIVA

427405

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de MONTEDISON S.p.A.

entidad italiana

con domicilio en Foro Buonaparte, 31, Milán, Italia

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 3-CETO-
-GLUTARICO"

(Clase Internacional CO7c)

18.5.74

- 1 -



El presente invento concierne a un procedimiento para la preparación de ácido 3-ceto-glutárico.

Más particularmente, este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de ácido 3-ceto-glutárico por carboxilación de acetona en presencia de fenatos de metales alcalinos, llevado a cabo en glimas utilizadas en calidad de disolventes.

Con el nombre convencional de "glima" se entiende comunmente la clase de compuestos que comprenden alcohol-ésteres de (poli)-etilenglicoles, $R-O-(CH_2 - CH_2 - O)_n-R$ en que R = grupo alcohol, y n es un número entero comprendido entre 1 y 10, conocidos en la técnica y que pueden obtenerse de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo a partir de alcoholato de sodio y sulfato de dialcoholo (reacción de Williamson).

El ácido 3-ceto-glutárico representa un compuesto intermedio útil para reacciones químicas en general, por ejemplo para obtener ácido cítrico.

En efecto, el ácido cítrico tiene numerosas e importantes aplicaciones en la industria : como agente dispersante en la industria alimenticia, como mordiente en la industria textil,



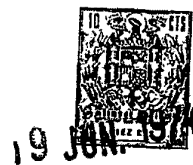
en el sector de las resinas alclídicas, etc.

Es sabido que para preparar ácido 3-ceto-glutárico se puede utilizar la carboxilación de acetona en presencia de fenatos de metales alcalinos, llevada a cabo en disolventes polares inertes tales como alcohol-amidas (dimetilformamida), alcohol-sulfóxidos, lactamas, etc.

No obstante, este procedimiento tiene considerables desventajas en las etapas de separación y purificación del producto, en la recirculación de los reaccionantes en exceso y de los disolventes, etc.

Sólo por razones de conveniencia en la descripción y con el fin de definir más claramente el alcance de este invento, se hará referencia en lo que sigue a un procedimiento convencional para la preparación de ácido 3-ceto-glutárico con el fin de obtener luego ácido cítrico.

El procedimiento convencional mencionado comprende, en la primera etapa, la reacción de bicarboxilación de la acetona con CO_2 en un medio dipolar inerte aprótico, sustancialmente anhidro, escogido entre amidas de ácidos orgánicos sustituidas en N con dialcoholo (en particular dimetilformamida), N-alcohol-lactamas y dime-



5 tilsulfóxido, y en presencia de por lo menos 4 mo-
les de un fenato de metal alcalino (Na, K) por 1
mol de acetona, a una temperatura comprendida entre
0°C y 60°C y bajo una presión que es sustancialmen-
te la atmosférica.

10 Mientras que el fenato de metal al-
calino es convertido en fenol, se obtiene de este
modo, juntamente con cantidades secundarias de sa-
les de metal alcalino de ácido acetoacético y de
carbonatos, la sal de metal alcalino del ácido 3-
-cetó-glutárico.

15 A partir de la sal de metal alca-
lino puede obtenerse el ácido 3-ceto-glutárico de
acuerdo con la técnica conocida, por ejemplo por
extracción con éter desde la solución sulfúrica
acuosa, etc.

20 Alternativamente, si se desea áci-
do cítrico, la solución acuosa obtenida a partir
de la sal de metal alcalino de ácido 3-ceto-glutá-
rico es convertida, en una segunda etapa, en la
correspondiente cianhidrina por reacción con HCN
en exceso, a una temperatura comprendida entre 0°C
y 10°C.

25 Después de esto sigue la saponifi-
cación de la cianhidrina con H_2SO_4 en exceso, y el



ácido cítrico así obtenido es luego recuperado por precipitación selectiva en forma de una sal de metal alcalinotérreo (Ca, Ba).

5 Se observará que la sal de metal alcalino del ácido 3-ceto-glutárico aislado puede ser utilizada tal como está o en forma de una solución acuosa que, por acidificación, puede ser convertida en una solución acuosa del ácido libre, siendo utilizable como tal también esta solución.

10 De acuerdo con la técnica conocida, al final de la reacción de bicarboxilación de la acetona, la masa de reacción es lixiviada con H_2O , obteniéndose de esta manera la solución de la sal de metal alcalino de ácido 3-ceto-glutárico y luego el disolvente (en general N,N-dimetilformamida) y el fenol son extraídos y recirculados por separado. En efecto, el fenol debe ser recirculado en forma de fenato de metal alcalino y la adición del álcali necesario no puede llevarse a cabo en presencia del disolvente, que es destruido por él.

20 Esta operación significa, por lo tanto, una considerable complicación para el procedimiento descrito.

25 Además se debe mencionar que en su aplicación industrial principal para obtener ácido



1931

cítrico, el 3-ceto-glutarato de metal alcalino obtenido en solución acuosa debe estar lo más concentrado que sea posible con el fin de mejorar los rendimientos de cianuración, etc. Para este fin será conveniente disponer un ciclo de carboxilación que suministre la sal de metal alcalino de ácido 3-ceto-glutárico en estado sólido y con una concentración lo más alta posible con el fin de facilitar las subsiguientes utilizaciones, tales como la preparación del ácido cítrico, etc.

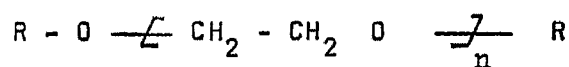
La utilización de los disolventes de la técnica anterior, y particularmente de dimetilformamida, utilizados del modo más amplio en el ciclo de carboxilación, no ofrece esta posibilidad, dado que la sal de metal alcalino de ácido 3-ceto-glutárico se obtiene en mezcla con grandes cantidades de NaHCO_3 , que son difíciles de separar y que se derivan del fenato de metal alcalino en exceso y de la subsiguiente lixiviación de la masa de reacción con agua, lo cual conducirá a una solución acuosa demasiado diluída.

Por lo tanto, es objeto de este invento proporcionar un procedimiento para la preparación de ácido 3-ceto-glutárico que sea particularmente selectivo y simple.

19 JU



Este y otros objetos, que se deducirán todavía con mayor claridad para los técnicos en la materia de la descripción que sigue, se logran, de acuerdo con este invento, por un procedimiento para la preparación de ácido 3-ceto-glutárico por carboxilación de acetona, en presencia de fenatos de metal alcalino de acuerdo con técnicas conocidas, caracterizado porque se utilizan disolventes particulares escogidos de la clase de las glimas ((poli)etilen-alcohol-éteres), bien sea sólo las bien sea en mezclas entre sí, que tiene la fórmula:



en que R es un grupo alcohol C₁ - C₄, pero preferiblemente metilo, mientras que n es un número entero comprendido entre 1 y 10, pero preferiblemente entre 3 y 4, de acuerdo con condiciones sustancialmente convencionales de concentración y proporción molar de los reaccionantes, de temperatura y de presión, y porque al final de la reacción de bicarboxilación la masa de reacción es separada por desgasificación del CO₂ disuelto y/o es hecha formar complejo con el fenato de metal alcalino por

19 JUL 1952

adición en vacío de una cantidad sustancialmente estequiométrica de fenol con respecto al complejo de CO_2 con el fenato de metal alcalino en exceso.

5 A partir de la sal de metal alcalino que se separa, se obtiene luego el ácido 3-ceto-glutárico trabajando de acuerdo con los métodos conocidos de la técnica, tal como se indica anteriormente.

10 El disolvente preferido es tetraglima en que $R = \text{metilo}$, mientras que $n = 4$.

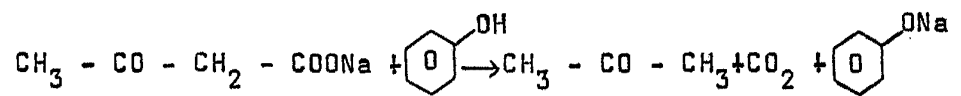
15 La utilización de las glimas como disolventes hace posible eliminar el CO_2 que se fija como un complejo con el fenato en exceso durante la carboxilación y que constituye la base de la formación del NaHCO_3 , lo que es un obstáculo considerable en los procedimientos conocidos debido a la dificultad de separación, al consumo de NaOH , etc. Esta eliminación se lleva a cabo simplemente añadiendo fenol, que se encuentra en cantidad estequiométrica con respecto al metal alcalino (sodio) fijado al fenato. El CO_2 desplazado del complejo con el fenato es luego eliminado por desgasificación en vacío desde la masa de reacción, mientras que el fenol es luego destilado y recirculado de retorno a la desgasificación.

20

25

19 JUN 1964

Al mismo tiempo, de acuerdo con otro aspecto sorprendente de este invento, se produce una descarboxilación de sólo el producto de la monocarboxilación (ácido acetoacético) de acuerdo con una reacción sustancialmente cuantitativa.



10

El producto de bicarboxilación (ácido 3-ceto-glutárico) no resulta implicado.

La dimetilformamida, tal como la mayor parte de los disolventes de carboxilación conocidos, no es apropiada para esta operación tanto debido a su limitada estabilidad química frente a los álcalis como también debido a su volatilidad, y finalmente a causa de la existencia de una mezcla azeotrópica con el fenol que obstaculiza la recuperación por separado mediante destilación de este último y por lo tanto obstaculiza su recirculación a la desgasificación del CO_2 .

15

20

25

Simultáneamente con la desgasificación se produce la separación de la acetona no reaccionada, que es recirculada.

19 JUN 

Finalmente, la reposición del álcali consumido se lleva a cabo en presencia del disolvente glima, que no es destruido por él y, por lo tanto, puede ser recirculado juntamente con el fenato de metal alcalino reconstituido.

De acuerdo con una forma de realización preferida, el procedimiento objeto de este invento se lleva a cabo del siguiente modo, aplicado a un método típico para la preparación de ácido 3-ceto-glutárico por bicarboxilación de acetona con CO₂ en la presencia de fenato de sodio.

En un reactor, provisto con un agitador, un termómetro, un dispositivo dosificador para los reaccionantes sólidos y una tubería de entrada para el CO₂, después de haber evacuado el aire con CO₂, se introduce fenato de sodio disuelto en la glima (tetraglima) y luego, manteniendo la temperatura en aproximadamente 25°C se introduce la acetona gota a gota en un período de una hora, todavía en una atmósfera de CO₂ entrante. La reacción está completada en el espacio de aproximadamente 2 horas. Después de ello el CO₂ disuelto es separado por desgasificación bajo un vacío de 50 mm de Hg y se añade fenol a la mezcla en una cantidad estequiométrica con respecto al complejo del CO₂ con el fe-



co por acidificación, extracción con étil-éter, etc., de acuerdo con métodos conocidos.

En el caso en que el ácido 3-ceto-glutarico se utilice para obtener ácido cítrico por cianuración, saponificación, etc., sucesivas de acuerdo con métodos conocidos, la sal sódica es disuelta en un poco de H_2O y, después de enfriar, es cianurada con agitación, obteniéndose de este modo la correspondiente cianhidrina que luego es hidrolizada con H_2SO_4 para formar ácido cítrico.

Después de neutralizar con $CaCO_3$ la acidez mineral residual, la masa es evaporada hasta sequedad y luego es lixiviada con un disolvente apropiado, por ejemplo con alcohol isopropílico. A partir de la solución llevada hasta sequedad se obtiene el ácido cítrico, el cual posiblemente por simple cristalización en H_2O es llevado al grado de pureza exigido en farmacopea.

El procedimiento arriba descrito, gracias a las condiciones de trabajo simplificadas en comparación con las de la técnica conocida, resulta ser particularmente conveniente.

En efecto permite obtener la sal de metal alcalino de ácido 3-ceto-glutarico que ya está suficientemente pura y es reutilizable con faci-

19 JUN 1974

lidad.

Así, por ejemplo, ésta puede ser transformada en ácido cítrico con un grado de selectividad del orden de 95% comparado con el que se puede obtener (aproximadamente 75%) realizando la carboxilación en dimetilformamida, de acuerdo con la técnica anterior, gracias a la elevada concentración de la solución acuosa de partida que ha de ser cianurada, obtenible desde la sal sólida, y debido a la eliminación sustancial de la impureza constituida por la sal de metal alcalino del ácido citramálico, derivado del acetoacetato que en caso contrario es descarboxilado para formar acetona en la desgasificación de CO_2 con fenol.

Además se evita la conversión en NaHCO_3 de prácticamente la totalidad, hasta un 90%, del exceso de metal alcalino del fenato utilizado en la carboxilación, debido a la hidrólisis a partir de la lixiviación con H_2O , prevista en los procedimientos conocidos.

En efecto, el fenato es recuperado y recirculado tal como está juntamente con la glima utilizada, la cual además queda sin destruir a diferencia de la dimetilformamida y de los otros disolventes de la técnica anterior, añadiéndose sólo

19 JUN.



el NaOH que es necesario para la reposición del Na sustraído del sistema en forma de una sal del ácido 3-ceto-glutárico producido, con un considerable ahorro de álcalis.

5 El invento será ilustrado ahora con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos, los cuales, sin embargo, se dan sin ningún carácter limitativo con respecto al invento propiamente dicho.

10 Los ejemplos han sido completados para convertir en ácido cítrico el ácido 3-ceto-glutárico obtenido de acuerdo con el presente invento, para ilustrar mejor la realización preferida del mismo.

15 Ejemplo nº 1.

20 En un matraz de 5 bocas de 500 cm³ de capacidad, equipado con un agitador, termómetro de inmersión, dispositivo para la alimentación de reaccionantes sólidos y tubería de entrada para gases, después de haberse desplazado el aire con CO₂ totalmente seco, se introdujeron 45 g de fenato de sodio en 140 cm³ de tetraglima, y después de ello, manteniéndose la temperatura en 25°C, durante un período de 1 hora, se introdujeron gota a gota 5,3 g



de acetona. Todavía en una atmósfera de CO_2 , la
reacción fue completada en el espacio de otras 2
horas. El CO_2 físicamente disuelto fue luego des-
gasificado en un vacío residual de 50 mm de Hg,
5 tras de lo cual se añadieron 60 g de fenol el cual,
durante 2 horas adicionales bajo 50 mm de Hg, des-
compuso la mayor parte del complejo de fenato de
sodio y CO_2 todavía presente después de la carbo-
xilación, y la mayor parte del acetoacetato de so-
10 dio formado.

En este momento se añadieron 12 g
de H_2O , que hidrolizaron la pequeña cantidad del
complejo no reaccionado para formar bicarbonato de
sodio y fenol, favoreciendo la precipitación de las
15 sales sódicas. Filtrando y lavando con 7 g de H_2O ,
se obtuvieron 9,1 g de 3-ceto-glutarato juntamente
con 0,24 g de acetoacetato y 2,0 g de NaHCO_3 con
un rendimiento de conversión de acetona igual a
55% y con una selectividad para 3-ceto-glutarato
20 de 96% con respecto a la acetona convertida.

Las aguas de lavado fueron luego
recirculadas a la subsiguiente operación de fil-
tración. El producto filtrado, después de haberse
añadido una cantidad de NaOH que correspondía al
25 Na contenido en las sales, fue sometido a desti-

19 JUN 

lación, eliminando en el orden indicado el H₂O
procedente del lavado de la torta de las sales
y el H₂O que se había formado en la salificación
del fenol puesto en libertad en la carboxilación,
5 y finalmente el fenol libre añadido en la desga-
sificación, y que luego es recirculado a una sub-
siguiente operación. El residuo de destilación
consiste en una solución de fenato en tetraglima,
dispuesta para una nueva etapa de carboxilación.

10 A partir del 3-ceto-glutarato de so-
dio bruto así obtenido, se preparó el ácido por
acidificación con H₂SO₄ concentrado en exceso y
por extracción con etil-éter de acuerdo, con las
técnicas del ramo. De esta manera se obtuvieron
15 4,9 g de ácido 3-ceto-glutárico prácticamente pu-
ro con un rendimiento igual a 67%, calculado con
respecto a la acetona convertida.

Alternativamente, si se desea ob-
tener ácido cítrico, las sales sódicas obtenidas
20 como tales (3-ceto-glutarato bruto) fueron disuel-
tas en 14 g de H₂O, y, después de enfriar a 0-5°C,
se añadieron 1,62 g de HCN.

Después de agitar durante 2 horas,
se introdujeron 9,7 g de H₂SO₄ al 94%, igual a 10%
25 en exceso sobre la cantidad teóricamente necesaria,

19 JUN.



y la mezcla fue puesta a reflujo durante aproximadamente 4 horas. Al final, solamente la acidez mineral todavía presente fue neutralizada con CaCO_3 ; la masa fue evaporada hasta sequedad en vacío y a 80°C , y
5 luego la mezcla de reacción fue lixiviada repetidamente con un total de 150 cm^3 de alcohol isopropílico. El residuo, que consistía en CaSO_4 , Na_2SO_4 y $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, fue eliminado, mientras que se evaporó hasta sequedad la solución de ácido cítrico con un
10 poco de ácido citramálico, obteniéndose de este modo 9,1 g de ácido cítrico bruto libre de iones inorgánicos. Este ácido cítrico, por una simple cristalización final en H_2O , fue llevado hasta el grado de pureza requerido por la farmacopea.

15 A partir de la cristalización se obtuvieron 8,27 g de ácido cítrico puro, con una selectividad de 86% calculada con respecto a la acetona convertida. A partir de las aguas madres se recuperaron entonces 0,83 g de mezcla de los ácidos cítrico
20 y citramálico en una proporción ponderal de 2:1, correspondiendo a 9,5% con respecto a la acetona convertida.

25

18.5.74



Ejemplo No 2.

Trabajando como en el Ejemplo 1 y
utilizando 5,3 g de acetona, 45 g de fenato de so-
5 dio y 140 g de diglima, se obtuvo una mezcla de
sales sódicas que contenía 7,0 g de 3-ceto-gluta-
rato, 0,16 g de acetoacetato y 2,0 g de bicarbona-
to.

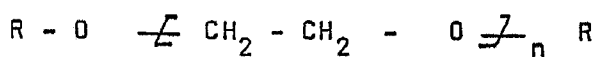
Esto correspondía a una conversión
10 de la acetona de 42% y a una selectividad de 97% cal-
culada como en el Ejemplo 1 (siendo acetoacetato el
3% restante).

Trabajando tal como se describe
en el Ejemplo 1, a partir del 3-cetoglutaratato de
15 sodio bruto se obtuvieron 3,8 g de ácido 3-ceto-
-glutárico prácticamente puro con un rendimiento
de 67% calculado con respecto a la acetona conver-
tida.

Alternativamente, trabajando tal
20 como se describe en el Ejemplo 1, por cianuración
de la sal sódica bruta en una solución acuosa, sa-
ponificación y separación así como purificación del
ácido cítrico obtenido, se obtuvieron 6,34 g de áci-
do cítrico puro, con una selectividad de 86% calcu-
25 lada con respecto a la acetona convertida. A partir



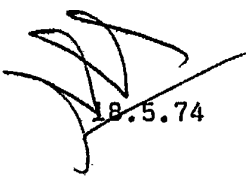
1ª.- Procedimiento para la preparación de ácido 3-ceto-glutárico por carboxilación de acetona en presencia de fenatos de metal alcalino, caracterizado porque en calidad de disolvente se utiliza por lo menos una glima de la fórmula general:



en donde R es un alcoholo C₁-C₄, preferiblemente un grupo metilo, y n es un número comprendido entre 1 y 10, pero preferiblemente entre 3 y 4, y porque al final de la reacción de carboxilación la masa de reacción es separada por desgasificación del CO₂ que está disuelto y/o formando complejo con el fenato de metal alcalino, por medio de adición en vacío de fenol sustancialmente en cantidad estequiométrica con respecto al complejo, y porque desde la sal de metal alcalino de ácido 3-ceto-glutárico así separado se obtiene luego el ácido de acuerdo con técnicas conocidas.

2ª.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, caracterizado porque el disolvente es la tetraglima, en que n = 4 y R = metilo.

3ª.- Procedimiento para la prepa-


18.5.74



ración de ácido 3-ceto-glutárico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

5 Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 JUN. 1974

10

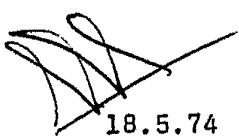
P.A.

Alberto de *Alvarez*
For Forges

15

20

25


18.5.74
EAS.-