〔19〕中华人民共和国专利局

[11] 审定号 CN 1006068B

〔12〕发明专利申请审定说明书

〔21〕申请号 85101149

[51] Int.Cl⁴

〔44〕审定公告日 1989年12月13日

C07C 103/46

〔22〕申请日 85.4.1

〔71〕申请人 塞拉尼丝公司 地址 美国纽约美洲大街1211

〔72〕发明人 肯尼思·杰拉尔德·达文波特
查理斯·布鲁斯·休顿
欧兰·斯坦芬·弗入切

〔74〕专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利代理部

代理人 唐 跃 穆德俊

C07C 103/38 C07C 131/00 C07C 102/10

说明书页数： 附图页数：

〔54〕发明名称 N-乙酰-羟基苯胺的制备方法

〔57〕摘要

本发明是关于以羟基芳香酮(如4-羟基苯乙酮)为原料制取N-酰基-羟基芳香胺（如N-乙酰-对氨基苯酚(APAP)）以及制取N-酰基-酰氧基芳香胺(如4-乙酰氧基乙酰苯胺(AAA))的方法。所说羟基芳香酮以用一种芳香酯（如乙酸苯酯）或一种酚类化合物（如苯酚），以及一种酰化剂（如乙酸）为原料来生产为好。

权 利 要 求 书

1．一种方法，该方法包括，使4-乙酰苯酚与羟胺盐和碱接触而生成该酮的酮肟，再使此酮肟与贝克曼重排催化剂接触而生成N-乙酰对氨基苯酚。

2．根据权利要求1的方法，其中使所说的酮肟与催化量的亚硫酰氯在选自二氧化硫、乙醚、乙酸乙酯、丙酮、四氢呋喃和二氯甲烷的溶剂中接触进行贝克曼重排。

3．根据权利要求2的方法，其中的溶剂是二氧化硫，重排进行时的温度为-70~40℃，压力为0.1~10巴。

4．根据权利要求1的方法，该方法还包括使苯酚与乙酸形成的酯与弗利斯重排催化剂接触，生成4-乙酰苯酚。

5．根据权利要求4的方法，其中所说的弗利斯重排催化剂是氟化氢。

本发明涉及由羟基芳香酮(如4-羟基乙酰苯)生产N-酰基羟基芳香胺（如N-乙酰对氨基苯酚）的方法。

众所周知，N-酰基羟基芳香〔例如N-乙酰对氨基苯酚(APAP)〕可以通过酰化相应的羟基芳香胺(例如对氨基苯酚)而获得。上述反应中使用酰化剂，如酸酐(例如乙酸酐)。但是，后一步反应可能产生一些问题：如难以控制使氨基单乙酰基化；羟基芳香胺的低聚反应；有色物质的生成等等。然而上述反应制得的APAP是一种重要商品，它是广泛使用的常用止痛药之一。

在本技术领域内众所周知，羟基芳香酮可以通过芳香酯的弗利斯(Fries)重排反应制得。例如路易斯(Lewis)(美国专利2,833,825)指出，用无水氟化氢作催化剂会使苯基酯或其它芳香酯重排成酰基苯酚或其它羟基芳香酮。该专利中所给出的实例只限于高级脂肪酸酯的重排反应，产率在55~95%范围内。

西蒙斯(Simons)等人在〔美国化学会志1940年第62卷第485~486页（J.of Amer.chem.Soc.62.485 and 486(1940))〕指出，氟化氢可用作各种重排反应的缩合试剂，在第486页指出，由乙酸苯酯经弗利斯重排可得到对羟基苯乙酮。

丹(Dann)和莫利斯(Mylius)在一篇专论〔该论文被收入在埃朗根大学应用化学研究所的系列报告(Reports from the Institute for Applied Chemistry of the university of Erlangen)中，1954年1月17日收到。出版在《化学纪事》1954年第587卷第1到15页(Annalen der Chemie587 Band.Pages 1 to50(1954))〕中指出，在氟化氢存在下，经24小时反应后，乙酸苯酯重排成4-羟基苯乙酮，最高产率为81%，并且提到：K.韦舍特(K.Weichert)声称已获得92%的产率，该结果在《应用化学》1943年第56卷第338页（Ange Wan Chemie 56 338(1943)）上已作过报导。可是丹和莫利斯认为，产率上的差异，至少部分是由于韦舍特忽视了同时生成的2-羟基苯乙酮。

丹和莫利斯还发现，在氟化氢存在下，苯酚和冰乙酸反应会生产4-羟基苯乙酮，产率为61.6%。一般这个反应可以被认为是一个苯酚用乙酸作乙酰化剂的弗端德一克来福特(Friedel-Crafts)乙酰化反应。西蒙斯等人在美国化学会志1939年第61卷第1795和1796页(Journal of the American Chemical Society,61,1795and1796(1930))中指出，可用氟化氢作缩合剂使芳香族化合物发生酰化反应，在1796页的表1中指出，苯酚用乙酸乙酰化可生成对羟基苯酮，产率为40%。

缪斯德尔弗（Meussdoerffer)等人在1977年10月27日出版的德国专利公开说明书2616986（(German offenl egungsschrift 2616986)(该项专利的专利权转让给拜耳公司(Bayer AG)))中，公开了用酰卤(如乙酰氯)酰化酚类化合物(如苯酚)以制备羟基芳香酮的方法。

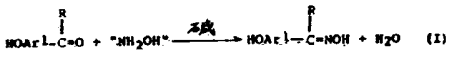
奥维斯(Auwers)等人在化学学报1925年第58卷第36~51页(Chemiste Berichts 58,36~51,(1925))指出，芳香酮（多数是取代苯乙酮）的许多种肟会发生贝克曼重排反应，然而用环上未取代的羟基芳香酮进行重排反应的尝试仅限于邻羟基苯乙酮肟，结果，没有得到胺，即这个重排的尝试没有成功，见该文第41页。

甘布(Ganboa)等人在《合成通讯》1983年13卷11期第941~944页（Syn·Communication13 (11) 941~944,1983)指出，乙酰苯胺可通过回流苯乙酮的盐酸羟胺溶液获得。然而没有提出如何合成N-酰基酰氧基芳香胺，〔例如4-乙酰氧基乙胺苯胺(AAA)或N-酰基羟基芳香胺（例如N-乙酰基-对氨基苯酚(APAP))的方案。

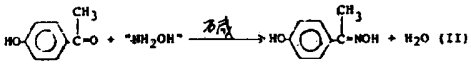
皮尔森（Pearson）等人在美国化学会志第75卷第5905~5908页（1953年12月5日）公开了下面内容：酮与水合肼反应生成腙，腙再与亚硝酸钠和浓硫酸反应可重排成酰胺。特别是在5907页上皮尔森等人指出，对羟基苯乙酮的腙经上述重排可生成对羟基乙酰苯胺，即APAP。

本发明的一个内容是，N-酰基-羟基芳香胺（例如N-乙酰基对氨基苯酚（APAP））的制取是通过下述过程：使羟基芳香酮（如4-羟基苯乙酮（4-HAP））与羟胺盐反应，生成该芳香酮的酮肟，再使酮肟在催化剂存在下进行贝克曼重排，生成N-酰基-羟基芳香胺。

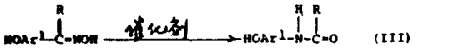
本发明中，生成酮肟的反应用方程式（Ⅰ）表示。



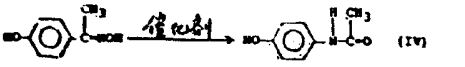
当所需要的产物是APAP时，生成酮肟的反应按方程式（Ⅱ）进行：



本发明的贝克曼重排按方程式（Ⅲ）进行：



若需要的产物是APAP，贝克曼重排按方程式（Ⅳ）进行：

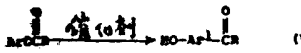


在方程式Ⅰ和Ⅲ中，Ar^1为一种二价芳基。对其特性没有严格要求，但以苯、萘或联苯失去环上两个氢原子的基为宜，这些基可以是未被取代的或是其环上的氢被其他基团所取代，例如被含1到18个碳原子的烷基、链烯基、炔基、烷氧基或酰氧基；含7到18个碳原子的芳烷基；氯、溴、碘等卤素；羟基；氨基；或巯基取代。Ar^1最好是1,4-亚苯基，2,1-亚萘基，2,6-亚萘基，5-苯基-1,2-亚苯基，3-苯基-1，4-亚苯基或3-甲基-1,4-亚苯基，所列位置编号中，第一个数字是酮碳原子或相应基团所占据Ar^1上的位置编号（当两种位置不等价时），Ar^1最最理想的是1,4-亚苯基。

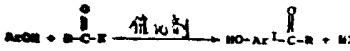
上述反应方程式中R基系一价有机基团，含有1到18个碳原子，最好是1到4个碳原子。R可以

是，例如，含1到18个碳原子的烷基、链烯基、炔基、烷氧基、酰基或酰氧基。这些基团可以是未取代的，或是被诸如氯、溴、碘、羟基、氨基、巯基或芳基所取代。R最好是甲基、乙基、丙基或正丁基，而最理想的是与方程式Ⅰ和Ⅲ中使用乙酸酯和甲基酮相对应的甲基，为生成肟，优选的具体羟基芳香酮是4-羟基苯乙酮（4-HAP），而优先产物便是N-乙酰基对氨基苯酚（APAP）。

用于生成肟的羟基芳香酮可由已知的方法制取。例如可用相应的芳香酯按下面反应方程式经弗利斯重排制得，式中Ar、Ar^1、R的含义同上；Ar是Ar^1的与OH相连的碳原子改为与H相连而形成的一价基团。



另外，也可使酚类化合物和酰化剂按下列方程式进行弗瑞德－克来福特酰化反应，生成羟基芳香酮，反应按以下方程式进行：



式中Ar、Ar^1和R具有前述含义。X为已知酰化剂失去酰基（R-C-）后的残基，诸如羟基、酰氧基（如乙酰氧基）以及氟、氯、溴、碘等卤素，可以采用的酚类化合物举例如下：苯酚、1-萘酚、2-萘酚、2-苯基苯酚、4-苯基苯酚和邻甲酚。可用的酰化剂有，例如：链烷酸（如乙酸和丙酸）、链烷酸酐（如乙酸酐和丙酸酐）以及酰卤（如乙酰氯和丙酰氯，乙酰溴和丙酰溴）。要注意，此处虽以弗瑞德－克来福特酰化反应来描述酚化合物与酰化剂的反应，但这并非指的就是反应机理。

上述两种反应的催化剂最好用氟化氢，但本技术领域内已知的对于弗利斯和弗瑞德－克来福特反应有效的其它催化剂都可以使用，例如：氯化铝、氯化锌或三氟化硼。

在进行反应时，可将芳香酯或酚类化合物和酰化剂、催化剂并且当以芳香酯为原料而且需要时，把一种反应添加剂（如乙酸酐或乙酸）加到耐腐蚀的反应器中，并将此混合物在某温度（例如：在约20至约100℃），及某压力（例如：约为50~500磅/英寸²）下保持一段时间（例如：约为1/2~4小时）。如果用HF作催化剂，则可用本领域的熟练技术人员所熟知的操作技术，将HF以液体或气体的形式加到反应器内。在进行此反应时，可使用惰性气体如氮气使反应空

间保持在所要求的压力下，以及使足够量的HF与反应液接触。一般使用过量的HF，例如，对反应区域内每克分子刚参加反应的芳香酯或酚类化合物，用约7~75克分子的HF。如果APAP是所需要的反应产物，则若采用弗利斯重排反应，就要以乙酸苯酯为原料；而若利用弗瑞德－克来福特酰化反应，则要以苯酚和乙酰化剂（如乙酸）为原料。在这两种反应中，原料都转化为4-HAP(4-羟基苯乙酮)。可通过本发明的方法将其再转变成APAP。

羟基芳香酮(例如4-HAP)转化为N-酰基-羟基芳香胺(如APAP)的过程的完成，是首先由羟基芳香酮按反应方程式(Ⅰ)和(Ⅱ)生成酮肟，即，使芳香酮与羟胺盐（如盐酸羟胺、硫酸羟胺、硫酸氢羟胺或磺酸羟胺）以及碱(如氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠或氢氧化锂，碱用量为，例如每克分子羟胺加1~3克分子碱)在某温度(如0~60℃)下接触一段时间(如1~4小时)。任何压力都可以，例如，80毫米汞柱到10个大气压绝对压力。此反应最好是在含水或醇的介质中，即在水和(或)醇(如甲醇、乙醇、异丙醇)的存在下进行。

通过如反应方程式(Ⅲ)和(Ⅳ)所示的贝克曼重排，可将酮肟转变为相应的N-酰基-羟基芳香胺，具体是使酮肟与该反应的催化剂在某温度（如-70~118℃)接触一段时间（如10分钟到4小时)。压力要求不严格，可以取例如80毫米汞柱到10大气压绝对压力(0.1巴~10.1巴)的范围。此重排反应最好在温度-70℃到40℃及酮肟和催化剂的克分子比约为1：0.001到1：0.1时进行反应时间为10分钟到约2小时。任何贝克曼重排的催化剂都可使用，例如，酸（无机酸如硫酸或盐酸；有机酸如三氟乙酸、对甲苯磺酸、苯磺酸或甲磺酸)、酸性离子交换树脂（如磺酸型离子交换树脂Amberlyst 15或Nafion501)或在液态二氧化硫、乙醚、乙酸乙酯、丙酮、四氢呋喃或者二氯甲烷中的亚硫酰氯。与所需要的产物的N-酰基相应的冰羧酸的存在有利于反应的进行，通常可生成羟基衍生物。对于此冰羧酸总用量无严格要求，通常，其用量要使反应开始时的酮肟浓度在2~50%范围内(重量百分浓度)。

以下实例进一步解释本发明。

例1

本例说明，用氟化氢作催化剂，用乙酸酐作添加剂，通过乙酸苯酯的弗利斯重排制备4-羟基苯乙

酮。

把30.6克(0.3克分子)乙酸酐加入到300毫升的哈斯特洛伊耐蚀镍基合金C的高压釜中，将高压釜冷却到-50℃，并减压到5毛，随后，将120克(6.0克分子)无水氟化氢从钢瓶转入到高压釜中。加完氟化氢后，用氮气分别把釜内温度和压力调节到-50℃和1.1巴。在搅拌下，以不使混合物的温度超过-23℃的加入速度，把81.6克(0.6克分子)乙酸苯酯加到高压釜中，加完乙酸苯酯后，将釜内物料加热到50℃，并搅拌3小时。在这段时间内所产生的压力大约为40磅/平方英寸。实验结束时，用碱洗气器排去氟化氢，将高压釜中的物料倒入约30克冰内。用45%的氢氧化钾将混合物的pH值调节到6.5，再用75毫升乙酸乙酯提取混合物(3次)。有机溶液用无水硫酸镁干燥，过滤后用旋转蒸发器除去溶剂。

反应中，乙酸苯酯转化率为98.1%，对下列化合物的选择性如下：苯酚，1%；4-羟基苯乙酮(4-HAP)，82.8%；2-羟基苯乙酮(2-HAP)，4.3%；3-羟基苯乙酮(3-HAP)，0.1%；4-乙酸基苯乙酮(4-AAP)，3.8%；4-(4′-羟基苯基)-苯乙酮(HPAP)，0.4%。

例2

本例说明，用氟化氢作催化剂，用乙酸作添加剂，通过乙酸苯酯的弗利斯重排，生成4-羟基苯乙酮。

本例基本上是重复例1的方法，只是将18克(0.3克分子)乙酸(而不是乙酸酐)在反应器冷却和加入氟化氢前加到反应器中，乙酸苯酯转化率为99.0%，对下列产物的选择性如下：苯酚，3.3%；乙酸，0.8%；4-HAP，80.8%；3-HAP，0；2-HAP，5.8%；4-AAP，0.3%，HPAP，0.3%。

例3

本例说明，用乙酸作乙酰化剂，通过苯酚的弗瑞德-克来福特乙酰化反应制备4-羟基苯乙酮(4-HAP)。

在室温下，将苯酚（9.4克，0.1克分子)和乙酸(12.0克，0.2克分子)放入300毫升哈斯特洛伊耐蚀镍基合金C高压釜，反应器抽真空，并冷却到-20℃，然后将氟化氢（100克，0.5克分子)加到反应器中，将反应器加热到80℃，在反应温度下保温一小时，反应结束后，冷却反应器到20℃将过量的氟化氢排入氢氧化钾洗气器，将乙酸乙酯加到反应器内的物料中，用45%的氢氧化钾水溶液中和混合物。分离出得到的有机相，用硫酸镁干燥，再蒸发，得到含13.1

克(0.096克分子)4-HAP的黄色固体。

例4

本例说明，由4-羟基苯乙酮和盐酸羟胺生成4-羟基苯乙酮肟。

制备溶液：将13.6克（0.1克分子)4-羟基苯乙酮，7.6克(0.11克分子）盐酸羟胺和10克水加到40毫升乙醇中。将5.0克30%的氨水加到此溶液中，然后回流加热2小时。用旋转蒸发器蒸去乙醇。得到黄色油状物，经提取处理，得到15.1克(99%）4-羟基苯乙酮肟。

例5

本例说明，由4-羟基苯乙酮和硫酸羟胺生成4-羟基苯乙酮肟。

制备溶液：将20.4克（0.15克分子）4-羟基苯乙酮和13.0克(0.08克分子）硫酸羟胺加到300毫升水(70℃)中，将16.3毫升30%的氨水加到该溶液中，然后回流加热0.5小时，经冷却得到21.0克(92.6%)4-羟基苯乙酮肟的白色结晶体。

例6

本例说明，由4-羟基苯乙酮和硫酸羟胺生成4-羟基苯乙酮肟。

制备溶液：将20.4克(0.15克分子)4-羟基苯乙酮和12.9克(65.6毫克分子）磷酸羟胺加到100毫升水(70℃)中，将16.3毫升30%氨水加到此溶液中，然后回流加热0.5小时，经冷却得到21.0克(92.6%）4-羟基苯乙酮肟的白色结晶体。

例7

本例说明，由酸性离子交换树脂作催化剂，通过4-羟基苯乙酮肟的贝克曼重排，生成N-乙酰基－对氨基苯酚。

将3.0克Amberlyst15树脂（Rohm和Haas公司生产的磺酸型离子交换树脂)、3.0克(22.0毫克分子)4-羟基苯乙酮肟和50毫升乙酸的混合物在氮气中加热回流2小时。然后除去离子交换树脂，乙酸经真空蒸馏除去，得到一种橙色残余物。将残余物溶解在乙醇中，用活性炭和无水硫酸镁处理，使用旋转蒸发器除去乙醇，得到2.9克黄色油状物，经干燥后，得2.0克(66.7%)N-乙酰基-对氨基苯酚。

例8

本例说明，用三氟乙酸作催化剂，通过4-羟基苯乙酮肟的贝克曼重排，生成N-乙酰基-对氨基苯酚。

将10克(66.2毫克分子)4-羟基苯乙酮肟和75克

三氟乙酸的溶液，在氮气中回流加热，用旋转蒸发器除去三氟乙酸，得到14.7克油状物，将油状物溶解在100毫升水中。用时半小时冷却至0℃，出现结晶。过滤并干燥该结晶，制得7.1克(71%)N-乙酰基-对氨基苯酚。

例9

本例说明，使用在液态二氧化硫中的亚硫酰氯作催化剂，通过4-羟基苯乙酮肟的贝克曼重排生成N-乙酰基-对氨基苯酚。

在耐压瓶(置于二氧化碳／丙酮浴中冷却)中装入50毫升SO_2，0.05毫升$SOCl_2$和15克4-羟基苯乙酮肟，撤去二氧化碳／丙酮冷却浴。在室温下搅拌耐压瓶中的物料1.5小时，抽出SO_2，并用50毫升温水从耐压瓶中洗出结晶体。滴加30%的NH_4OH，把浆液水溶液的pH值调节到6.5。浆液在冰浴中冷却，然后过滤。过滤所得的结晶体用10毫升冰水洗涤并在真空烘箱(60℃/100毫米汞柱(0.13巴))中干燥过夜，制得13.3克(88.7%)N-乙酰基-对氨基苯酚的白色晶体，其熔点为166.5~170℃。

以上实例的方法还可用来从乙酸邻甲苯酯或从甲酚和乙酸来制备N-乙酰基-(4-羟基-3-甲基苯基)胺；从丙酸苯酯或从苯酚和丙酸来制备N-丙酰基-对氨基苯酚；从正丁酸苯酯或从苯酚和丁酸来制备N-正丁酰基-对氨基苯酚。