



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

259529
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 102/10

(22) Přihlášeno 14 05 85

(21) (PV 3446-85)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 06 84
(618659) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 02 88

(45) Vydáno 15 05 89

(72)

Autor vynálezu

DAVENPORT KENNETH GERALD, HILTON CHARLES BRUCE,
FRUCHEY OLAN STANLEY, CORPUS CHRISTI, TEXAS (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

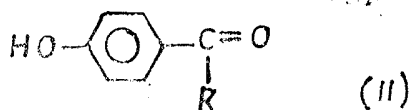
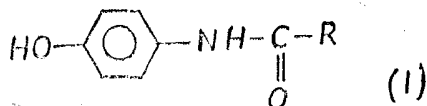
CELANESE CORPORATION, NEW YORK, NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby N-acyl-4-hydroxyfenylaminů

1

2

Způsob výroby N-acyl-4-hydroxyfenylaminů obecného vzorce I, v němž R představuje C₁₋₃-alkylovou skupinu, spočívající v reakci aromatického hydroxyketonu obecného vzorce II se solí hydroxylaminu a báží, za vzniku odpovídajícího ketoximu, který se pak podrobí Beckmannovu přesmyku. Vyráběný N-acetyl-p-aminofenol je jedním z nejrozšířenějších analgetik.



Vynález se týká způsobu výroby N-acyl-4-hydroxyfenylaminů.

Je známo vyrábět aromatické N-acyl-hydroxyaminy, například N-acetyl-p-aminofenol, acylací odpovídajícího aromatického hydroxyaminu, například p-aminofenolu, acylačním činidlem, jako anhydridem, například acetanhydridem. Posledně zmíněná reakce však může způsobovat řadu problémů, jako je obtížná mono-acylace aromatického hydroxyaminu, oligomerace aromatického hydroxyaminu a vznik barevných nečistot.

Dále pak, vyrábě-li se N-acetyl-p-aminofenol z p-aminofenolu postupuje se obvykle tak, že se nitrobenzen katalyticky hydrogenuje a současně přesmykuje v přítomnosti platinového katalyzátoru za vzniku p-aminofenolu, s čímž je spojen problém izolace platinového katalyzátoru dispergovaného v produktu.

Je rovněž známo připravovat N-acetyl-p-aminofenol hydrogenací 4-nitro-chlorbenzenu na 4-chloranilin, který se pak podrobí reakci s vodným hydroxidem draselným za vzniku p-aminofenolu, který se shora popsaným způsobem acetyluje na N-acetyl-p-aminofenol. Tento postup je poměrně složitý a vyžaduje značný počet reakčních a čistících stupňů. Navíc pak při acetylačním stupni tohoto postupu mohou vyvstávat tytéž problémy, k jakým dochází při acetylaci nitrobenzenu.

Příprava aromatických hydroxyketonů Friesovým přesmykem aromatických esterů je v oboru dobře známá. Tak Lewis v americkém patentovém spisu č. 2 833 825 popisuje přesmyk fenylesterů nebo jiných aromatických esterů na acylfenoly nebo jiné aromatické hydroxyketony za použití bezvodého fluorovodíku jako katalyzátoru. Příkladová část tohoto patentového spisu se omezuje na přesmyk esterů vyšších mastných kyselin, který probíhá s výtěžky pohybujícími se od 55 do 95 %.

Simons a spol. v Journal of the American Chemical Society, **62**, 485 a 486 (1940) popisují použití fluorovodíku jako kondenzačního činidla pro různé přesmyky a na str. 486 popisují Friesův přesmyk fenylacetátu za vzniku p-hydroxyacetofenonu.

Dann a Mylius v pojednání tvořícím součást série zpráv z Institute for Applied Chemistry of the University of Erlangen [došlo k publikaci 7. ledna 1954 a publikováno v Annalen der Chemie sv. 587, str. 1 až 15 (1954)] popisují přesmyk fenylacetátu ve fluorovodíku na 4-hydroxyacetofenon, při němž se po 24 hodinách dosáhne maximálního výtěžku 81 %, a zmiňují se o výtěžku 92 %, který údajně dosáhl K. Weichert, jak uvádí v Angewandte Chemie, **56**, 338 (1943). Dann a Mylius se domnívají, že rozdíl ve výtěžcích může být alespoň zčásti způsoben tím, že Weichert nevzal v úvahu 2-hydroxyacetofenon doprovázející žádaný produkt.

Dann a Mylius rovněž popisují reakci fe-

nolu a ledové kyseliny octové v přítomnosti fluorovodíku, vedoucí k vzniku 4-hydroxyacetofenonu ve výtěžku 61,6 %. Tuto reakci je možno konvenčně charakterizovat jako Friedel-Craftsovu acetylaci fenolu kyselinou octovou jako acetylačním činidlem.

Simons a spol. v Journal of the American Chemical Society **61**, 1795 a 1796 (1939) popisují acylaci aromatických sloučenin za použití fluorovodíku jako kondenzačního činidla a v tabulce 1 na str. 1796 uvádějí acetylaci fenolu kyselinou octovou za vzniku p-hydroxyacetofenonu ve výtěžku 40 %.

Meussdoerffer a spol. v DOS č. 26 16 986 (Bayer AG) zveřejněném 27. října 1977 popisují acylaci fenolických sloučenin, jako samotného fenolu, halogenidy kyselin, jako acetylchloridem, za vzniku aromatických hydroxyketonů.

Auwers a spol. v Chemische Berichte **58**, 36—51 (1925) popisují Beckmannův přesmyk velkého počtu oximů aromatických ketonů, z nichž většinu tvoří substituované acetofenony. Jediným pokusem o přesmyk oximu aromatického hydroxyketonu nesubstituovaného na kruhu byl pokus o přesmyk oximu o-hydroxyacetofenonu, při němž však nevznikl žádný amin, takže pokus o přesmyk byl neúspěšný (viz str. 41).

Pearson a spol. v Journal of the American Chemical Society **75**, 5 905—5 908 (5. 12. 1953) popisují přípravu hydrazonů z ketonů reakcí s hydrazin-hydrátem a přesmyk hydrazonů na amidy působením dusitanu sodného a koncentrované kyseliny sírové. Konkrétně na straně 5 907 popisují Pearson a spol. přesmyk hydrazonu p-hydroxyacetofenonu na p-hydroxyacetanilid, tj. na N-acetyl-p-aminofenol.

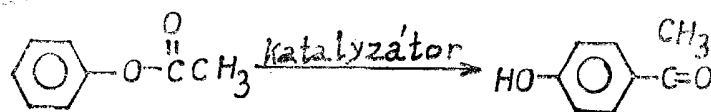
V souhlase s vynálezem se vyrábějí N-acyl-4-hydroxyfenylaminy, například N-acetyl-p-aminofenol, reakcí příslušného aromatického hydroxyketonu, například 4-hydroxyacetofenonu, se solí hydroxylaminu za vzniku ketoximu odvozeného od shora zmíněného ketonu a následujícím Beckmannovým přesmykem tohoto ketoximu v přítomnosti katalyzátoru, jímž vznikne příslušný N-acyl-4-hydroxyfenylamin.

Podle jednoho z konkrétních provedení se vyrábí N-acetyl-p-aminofenol, rovněž známý jako acetaminofen, z fenylacetátu nebo fenolu a acetylačního činidla, jako kyseliny octové, pomocí postupu zahrnujícího reakční stupeň spočívající v konverzi fenylacetátu nebo fenolu a acetylačního činidla, na 4-hydroxyacetofenon (Friesův přesmyk resp. Friedel-Craftsova acetylace) a konverzi 4-hydroxyacetofenonu působením hydroxylaminu nebo soli hydroxylaminu na odpovídající ketoxim. Tento ketoxim se pak podrobí Beckmannovu přesmyku v přítomnosti katalyzátoru, za vzniku N-acetyl-p-aminofenolu.

Provádě-li se způsob podle vynálezu za použití fenylacetátu jako výchozího materi-

álu, probíhá počáteční Friesův přesmyk fenylacetátu na 4-hydroxyacetofenon podle následujícího schématu I:

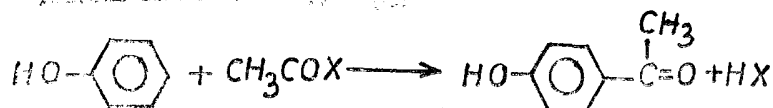
Schéma I



Pokud se jako výchozí materiály při práci způsobem podle vynálezu použijí fenol a acetylační činidlo, probíhá acetylační reak-

ce vedoucí k vzniku 4-hydroxyacetofenonu podle následujícího schématu II:

Schéma II:

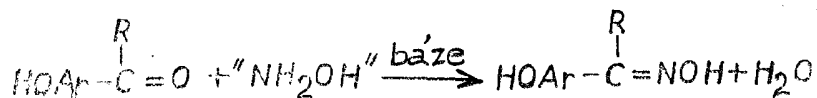


ve kterém X znamená zbytek sloučeniny známé jako acetylační činidlo, bez acetylové skupiny. Zbytkem X může být například hydroxylová skupina, acetoxyskupina nebo halogenidový aniont, včetně aniontu fluoridového, chloridového, bromidového a jodido-

vého. Použitelnými acetylačními činidly jsou například kyselina octová, acetanhydrid, acetylfluorid, acetylchlorid a acetylbro-

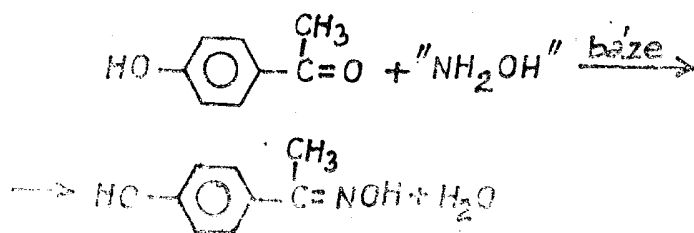
mid. Tvorba ketoximu podle vynálezu probíhá podle následujícího reakčního schématu III:

Schéma III



Tvorba ketoximu odvozeného od 4-hydroxyacetofenonu, tj. 4-hydroxyacetofenon-oximu, probíhá podle následujícího reakčního schématu IV:

Schéma IV



Beckmannův přesmyk podle vynálezu probíhá podle následujícího reakčního schématu V:

Je-li žádaným produktem N-acetyl-p-aminofenol, probíhá tedy Beckmannův přesmyk podle následujícího reakčního schématu VI:

Schéma V

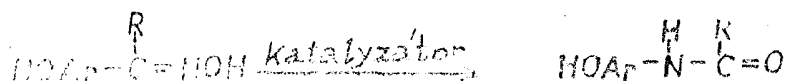


Schéma VI

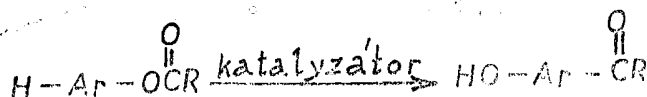


V reakčních schématech III a V znamená Ar 1,4-fenylenovou skupinu a R má shora uvedený význam. Symbol R, kdekoli je přítomen ve schématech III a V, představuje s výhodou methylovou, ethylovou nebo propylovou skupinu, nejvýhodněji skupinu methylovou, což odpovídá použití esterů kyseliny octové a methylketonů v posledně zmíněných schématech. Výhodným konkrétním aromatickým hydroxyketonem používaným k přípravě oximu je 4-hydroxyacetofenon a

výhodným produktem je N-acetyl-p-aminofenol.

Aromatické hydroxyketony používané k přípravě oximů je možno vyrobit libovolným způsobem známým z dosavadního stavu techniky. Tak například je možno takovýto keton připravit Friesovým přesmykem odpovídajícího fenylesteru, jak je naznačeno v následujícím reakčním schématu VII, který představuje zobecněnou formu schématu I, kde Ar a R mají shora uvedené významy.

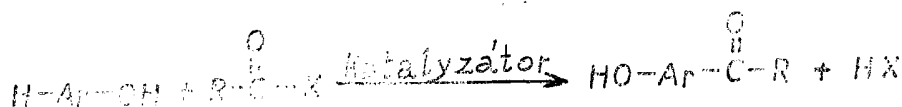
Schéma VII



Alternativně je možno fenol a acylační činidlo podrobit reakci ve smyslu Friedel-Craftsovy acylace za vzniku aromatického hydroxyketonu, jak je naznačeno v následu-

jícím reakčním schématu VIII, který představuje zobecněnou formu schématu II.

Schéma VIII



V tomto schématu mají Ar a R shora uvedený význam a X představuje zbytek sloučeniny, známé jako acylační činidlo, po odštěpení acylové skupiny



jako hydroxylovou skupinu, acyloxyskupinu, například acetoxyskupinu, nebo halogenidový aniont, například aniont fluoridový, chloridový, bromidový nebo jodidový. Použitelnými acylačními činidly jsou například příslušné alkanové kyseliny, například kyselina octová a propionová, anhydridy alkanových kyselin, například anhydrid kyseliny octové nebo anhydrid kyseliny propionové, a acylhalogenidy, například acetyl- a propionylfluorid, -chlor a -bromid. Je třeba zdůraznit, že i když reakce fenolu s acylačním činidlem je v tomto textu označována jako „Friedel-Craftsova acylace“, nevyjadřuje toto označení žádné názory a domněnky o mechanismu reakce.

Katalyzátorem pro obě předcházející reakce je s výhodou fluorovodík, k Friesově reakci a Friedel-Craftsově reakci však lze použít i libovolný jiný katalyzátor, o němž

je v oboru známo, že je při shora zmíněných reakcích účinný, například chlorid hlinitý, chlorid zinečnatý nebo fluorid boritý.

Reakci je možno provádět tak, že se fenylester nebo fenol a acylační činidlo, katalyzátor a popřípadě, je-li výchozím materiálem fenylester, vhodná reakční přísada, jako acetanhydrid nebo kyselina octová, vnesou do reaktoru z nerezavějícího materiálu a směs se zhruba 0,5 až 4 hodiny zahřívá na teplotu cca 20 až 100 °C za tlaku pohybujícího se zhruba od 0,34 do 3,4 MPa. Používá-li se jako katalyzátor fluorovodík, lze jej k reakci nasazovat buď v plynné, nebo kapalně formě, za použití běžných manipulačních technologií. Při provádění reakce je možno k udržení žádaného tlaku v reakčním prostoru a k zajištění dostatečného množství fluorovodíku pro kontakt s reakční kapalinou používat inertní plyn, jako dusík. Obecně se používá nadbytku fluorovodíku, například zhruba 7 až 75 mol na každý mol fenylesteru nebo fenolu zpočátku přítomných v reakční zóně. Pokud je žádaným reakčním produktem N-acetyl-p-aminofenol, používá se při Friesově přesmyku jako výchozí materiál fenylacetát a při Friedel-Craftsově acylaci fenol a acetylační či-

nidlo, jako kyselina octová. V obou těchto případech se výchozí materiál přemění na 4-hydroxyacetofenon, který se pak způsobem podle vynálezu převede na N-acetyl-p-aminofenol.

Konverze aromatických hydroxyketonů, například 4-hydroxyacetofenonu, na N-acyl-4-hydroxyfenylaminy, například na N-acetyl-p-aminofenol, se provádí tak, že se z aromatického hydroxyketonu nejprve připraví ketoxim, a to postupem naznačeným v reakčních schématech III a IV, reakcí ketonu s hydroxylaminem nebo se solí hydroxylaminu, například s hydroxylamin-hydrochloridem, hydroxylamin sulfátem, hydroxylamin-hydrogensulfátem nebo hydroxylamin-fosfátem, a s bází, například s hydroxidem amonným, hydroxidem draselným, hydroxidem sodným nebo hydroxidem lithným. Keton se používá v množství například 1 mol až 3 moly na každý mol hydroxylaminu a reakce se provádí při teplotě například od 0 do 60°C po dobu pohybující se například od 1 do 4 hodin. Reakci je možno provádět za libovolného tlaku, například za tlaku 0,01 MPa až 1,01 MPa. Reakce se s výhodou provádí ve vodném nebo alkoholickém prostředí, tj. v přítomnosti vody nebo/a alkoholu, jako methanolu, ethanolu nebo isopropanolu.

Jak již bylo uvedeno výše, je možno v soulase s vynálezem, ketoxim převést na odpovídající aromatický N-acyl-hydroxylamin Beckmannovým přesmykem podle reakčních schémat V a VI tak, že se na ketoxim po dobu například od 10 minut do 4 hodin působí vhodným katalyzátorem při teplotě pohybující se například od -70°C do 118°C. Tlak nehraje při reakci rozhodující úlohu a může se pohybovat například v rozmezí od 0,01 do 1,01 MPa. Přesmyk se s výhodou provádí při teplotě zhruba od -70°C do 40°C, přičemž molární poměr ketoximu vůči katalyzátoru se pohybuje zhruba od 1 ku 0,001 do 1 : 0,1 a reakční doba zhruba od 10 minut do 2 hodin. K danému účelu je možno použít libovolný katalyzátor Beckmannova přesmyku, například kyselinu, jako minerální kyselinu, například kyselinu sírovou nebo kyselinu chlorovodíkovou, organickou kyselinu, například kyselinu trifluoroctovou, kyselinu p-toluensulfonovou nebo kyselinu benzensulfonovou či methansulfonovou, kyselý iontoměnič, jako Amberlyst 15 nebo Nafion 501, což jsou iontoměniče na bázi sulfonové kyseliny, nebo thionylchlorid v kapalném oxidu siřičitém, diethyletheru, ethylacetátu, acetonu, tetrahydrofuranu nebo methylenchloridu. S výhodou se Beckmannův přesmyk provádí za použití thionylchloridu v kapalném oxidu siřičitém. Reakci lze s výhodou uskutečnit v přítomnosti ledové karboxylové kyseliny odpovídající N-acylové skupině žádaného produktu, na který se výchozí hydroxyderivát převádí. Použité množství ledové karboxylové kyseliny nehraje rozhodující úlohu, ob-

vykle je však tato kyselina přítomna v takovém množství, aby na počátku reakce se koncentrace ketoximu pohybovala v rozmezí od 2 do 50 % hmotnostních.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

Tento příklad ilustruje přípravu 4-hydroxyacetofenonu Friesovým přesmykem fenylacetátu za použití fluorovodíku jako katalyzátoru.

Do autoklávu z nerezavějící oceli, o objemu 300 ml, se předloží 40,8 g (0,3 molu) fenylacetátu. Autokláv se uzavře, ponoří se do lázně tvořené pevným oxidem uhlíčitým v isopropanolu, ochladí se na teplotu -45 stupňů Celsia (měřeno uvnitř autoklávu) a evakuuje se cca na 0,013 MPa. Do autoklávu se pak takovým způsobem, aby teplota uvnitř autoklávu nepřesáhla 0°C, přidá 120 gramů (6,0 molů) bezvodého fluorovodíku, načež se tlak uvnitř reaktoru za použití dusíku upraví na 0,11 MPa. Obsah autoklávu se za míchání 1 hodinu zahřívá na 75°C, fluorovodík se nechá vytékat během 45 minut při teplotě cca 45°C, směs se vylije na 25 g ledu a neutralizuje se 45% roztokem hydroxidu draselného. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem, organická frakce se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se rozpouštědlo odpaří na rotační odparce. Získá se 44,0 g tmavě zelené pevné látky, což odpovídá 99,9% konverzi fenylacetátu a 94,3% selektivitě co do vzniku 4-hydroxyacetofenonu.

Příklad 2

Tento příklad ilustruje přípravu 4-hydroxyacetofenonu Friesovým přesmykem fenylacetátu za použití fluorovodíku jako katalyzátoru a acethydridu jako přísady.

Do nerezového autoklávu o objemu 300 ml se předloží 30,6 g (0,3 molu) acethydridu, autokláv se ochladí na -50°C, evakuuje se na 0,7 kPa a z tlakového válce se do něj uvede 120 g (0,6 molu) bezvodého fluorovodíku. Po ukončení přívodu fluorovodíku se teplota uvnitř autoklávu upraví na -50°C a tlak se dusíkem nastaví na 0,11 MPa. Do autoklávu se za míchání přidá 81,6 gramů (0,6 molu) fenylacetátu takovou rychlostí, aby teplota směsi nepřestoupila -23°C. Po ukončení přidávání fenylacetátu se obsah autoklávu zahřeje na 50°C a 3 hodiny se míchá, přičemž se vyvine tlak cca 0,39 MPa. Po ukončení této fáze reakce se fluorovodík nechá vytékat přes promývačku s hydroxidem a obsah autoklávu se vylije zhruba na 30 g ledu. Hodnota pH se 45% hydroxidem draselným upraví na 6,5 a směs se extrahuje 75 ml ethylacetátu. Po trojnásobné extrakci se organický roz-

tok vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se a rozpouštědlo se odpaří na rotační odparce.

Reakce proběhne s 98,1% konverzí fenylacetátu a s následujícími selektivitami:

fenol 1 %,
4-hydroxyacetofenon 82,3 %,
2-hydroxyacetofenon 4,3 %,
3-hydroxyacetofenon 0,1 %,
4-acetoxyacetofenon 3,8 % a
4-(4'-hydroxyfenyl)acetofenon 0,4 %.

Příklad 3

Tento příklad popisuje přípravu 4-hydroxyacetofenonu Friesovým přesmykem fenylacetátu za použití fluorovodíku jako katalyzátoru a kyseliny octové jako přísady.

Postup podle příkladu 2 se opakuje s tím rozdílem, že se do reaktoru před jeho ochlazením a přidáváním fluorovodíku vnese namísto acetanhydridu 18 g (0,3 molu) kyseliny octové. Při reakci se docílí 99,0% konverze fenylacetátu s následujícími selektivitami:

fenol 3,3 %,
kyselina octová 0,8 %,
4-hydroxyacetofenon 80,8 %,
3-hydroxyacetofenon 0 %,
2-hydroxyacetofenon 5,8 %,
4-acetoxyacetofenon 0,3 % a
4-(4'-hydroxyfenyl)acetofenon 0,3 %.

Příklad 4

Tento příklad ilustruje přípravu 4-hydroxyacetofenonu Friedel-Craftsovou acetylací fenolu kyselinou octovou jako acetylačním činidlem.

Do nerezového autoklávu o obsahu 300 ml se při teplotě místnosti předloží 9,4 g (0,1 molu) fenolu a 12,0 g (0,2 molu) kyseliny octové. Reaktor se evakuuje, ochladí se na -20°C a uvede se do něj 100 g (5 molů) fluorovodíku. Reaktor se zahřeje na 80°C , tato teplota se udržuje 1 hodinu, pak se reaktor ochladí na 20°C a nadbytek fluorovodíku se odvede do promývačky s hydroxidem draselným. K obsahu reaktoru se přidá ethylacetát a směs se neutralizuje 45% vodným hydroxidem draselným. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se, získá se žlutý pevný produkt obsahující 13,1 g (0,096 molu) 4-hydroxyacetofenonu.

Příklad 5

Tento příklad ilustruje přípravu 4-hydroxyacetofenon-oximu z 4-hydroxyacetofenonu a hydroxylamin-hydrochloridu.

Přidáním 13,6 g (0,1 molu) 4-hydroxyacetofenonu, 7,6 g (0,11 molu) hydroxylamin-hydrochloridu a 10 g vody k 40 ml ethanolu se připraví roztok, k němuž se přidá 5,0

gramů 30% hydroxidu amonného a směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Ethanol se odpaří na rotační odparce na olejovitý žlutě zbarvený zbytek, který extraktivním zpracováním poskytne 15,1 g (99 %) 4-hydroxyacetofenon-oximu.

Příklad 6

Tento příklad ilustruje přípravu 4-hydroxyacetofenon-oximu z 4-hydroxyacetofenonu a hydroxylamin-sulfátu.

Ve 100 ml vody se při teplotě 70°C rozpustí 20,4 g (0,15 molu) 4-hydroxyacetofenonu a 13,0 g (0,08 molu) hydroxylamin-sulfátu. K roztoku se přidá 16,3 ml 30% hydroxidu amonného a směs se 0,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se z reakční směsi vyloučí 21,0 g (92,6 %) 4-hydroxyacetofenon-oximu ve formě bílých krystalů.

Příklad 7

Tento příklad ilustruje přípravu 4-hydroxyacetofenon-oximu z 4-hydroxyacetofenonu a hydroxylamin-fosfátu.

Ve 100 ml vody se při teplotě 70°C rozpustí 20,4 g (0,15 molu) 4-hydroxyacetofenonu a 12,9 g (65,6 mmolu) hydroxylamin-fosfátu. K roztoku se přidá 16,3 ml 30% hydroxidu amonného a směs se 0,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se z reakční směsi vyloučí 21,0 g (92,6 %) 4-hydroxyacetofenon-oximu ve formě bílých krystalů.

Příklad 8

Tento příklad ilustruje přípravu N-acetyl-p-aminofenolu Beckmannovým přesmykem 4-hydroxyacetofenon-oximu za použití kyselého iontoměniče jako katalyzátoru.

Směs 3,0 g iontoměniče se sulfoskupinami (Amberlyst 15), 3,0 g (22,0 mmolu) 4-hydroxyacetofenon-oximu a 50 ml kyseliny octové se pod dusíkem 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Iontoměnič se odstraní a kyselina octová se oddestiluje ve vakuu. Oranžově zbarvený zbytek se rozpustí v ethanolu a k roztoku se přidá aktivní uhlí a bezvodý síran hořečnatý. Po odpaření ethanolu na rotační odparce se získá 2,9 gramů žlutého olejovitého produktu, který po vysušení poskytne 2,0 g (66,7 %) N-acetyl-p-aminofenolu.

Příklad 9

Tento příklad ilustruje přípravu N-acetyl-p-aminofenolu Beckmannovým přesmykem 4-hydroxyacetofenon-oximu za použití trifluoroctové kyseliny jako katalyzátoru.

Roztok 10 g (66,2 mmolu) 4-hydroxyacetofenon-oximu v 75 g trifluoroctové kyseliny se v dusíkové atmosféře zahřeje k varu

pod zpětným chladičem, načež se trifluor-octová kyselina odpaří na rotační odparce. Získá se 14,7 g olejovitého zbytku, který se rozpustí ve 100 ml vody. Po příhodinovém chlazení roztoku na 0 °C dojde ke krystalizaci. Po odfiltrování a vysušení krystalů se získá 7,1 g (71 %) N-acetyl-p-aminofenolu.

Příklad 10

Tento příklad ilustruje přípravu N-acetyl-p-aminofenolu Beckmannovým přesmykem 4-hydroxyacetofenon-oximu za použití thionylchloridu v kapalném oxidu siřičitém jako katalyzátoru.

Do tlakové nádoby, ochlazené v lázni tvořené pevným oxidem uhličitým v acetonu, se předloží 50 ml oxidu siřičitého, 0,05 ml thionylchloridu a 15 g 4-hydroxyacetofenon-oximu. Lázeň tvořená pevným oxidem uhličitým v acetonu se odstraní a obsah tlakové nádoby se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Oxid siřičitý se nechá vytékat a krystalický produkt se z tlakové nádoby vymyje 50 ml teplé vody. Hodnota pH vodné suspenze se přikapáním 30% hydroxidu amonného upraví na 6,5, suspenze se ochladí v ledu a zfiltruje se. Odfiltrované krystaly se promyjí 10 ml vody s ledem a přes noc se suší ve vakuové sušárně při teplotě 60 °C za tlaku 13 kPa. Získá se 13,3 g (88,7 %) N-acetyl-p-aminofenolu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 166,5 až 170 °C.

Postupy popsané v příkladech 8 až 10 lze rovněž použít k přípravě

N-acetyl-(4-hydroxy-3-metylfenyl)-aminu z o-kresylacetátu nebo o-kresolu a kyseliny octové,

N-propionyl-p-aminofenolu z fenylpropionátu nebo fenolu a propionové kyseliny a

N-n-butyryl-p-aminofenolu z fenyl-n-butyrátu nebo fenolu a n-máselné kyseliny.

Příklad 11

Tlaková nádoba o objemu 250 ml se nejprve ochladí v lázni tvořené pevným oxidem uhličitým v acetonu a pak se do ní předloží 50 ml oxidu siřičitého (pomocí vakua), 0,05 mililitru thionylchloridu a 15 g 4-hydroxyacetofenon-oximu. Lázeň tvořená pevným oxidem uhličitým v acetonu se odstraní a obsah tlakové nádoby se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Oxid siřičitý se nechá vytékat a krystalický produkt se z tlakové nádoby vymyje 50 ml teplé vody. Hodnota pH vodné suspenze se přikapáním koncentrovaného hydroxidu amonného upraví na 6,5, suspenze se ochladí v ledu a zfiltruje se. Odfiltrované krystaly se promyjí 10 ml vody s ledem a přes noc se suší ve vakuové sušárně při teplotě 60 °C. Získá se 13,3 g N-acetyl-p-aminofenolu ve formě bílých krystalů o teplotě tání 166,5 až 170 °C.

Příklad 12

Pracuje se stejným obecným postupem jako v příkladu 11 pouze s tím rozdílem, že se k vymývání krystalického produktu z tlakové nádoby použije vodovodní voda o teplotě 24 °C, množství thionylchloridu se zvýší na 0,1 ml a reakční doba se sníží na 25 minut. Získá se 13,7 g N-acetyl-p-aminofenolu ve formě špinavě bílých krystalů o teplotě tání 165 až 169 °C.

Příklad 13

Tento příklad ilustruje přípravu N-acetyl-N-(2-methyl-4-hydroxyfenyl)aminu za použití thionylchloridu v oxidu siřičitém jako katalyzátoru.

Pracuje se stejným obecným postupem jako v příkladu 11 s tím rozdílem, že se jako výchozí oxim použije 2-methyl-4-hydroxyacetofenon-oxim, množství oximu se sníží na 5 g, množství thionylchloridu se zvýší na 0,5 ml, pracuje se při teplotě místnosti (24 stupňů Celsia) a reakční doba se sníží na 1 hodinu. Získá se 1 g červenožlutě zbarvených krystalů tvořených N-acetyl-N-(2-methyl-4-hydroxyfenyl)aminem a tajících při 122 až 128 °C.

Příklad 14

Tento příklad ilustruje přípravu N-acetyl-o-aminofenolu Beckmannovým přesmykem 2-hydroxyacetofenon-oximu za použití thionylchloridu v oxidu siřičitém jako katalyzátoru.

Pracuje se stejným obecným postupem jako v příkladu 11 s tím, že se jako výchozí oxim použije 2-hydroxyacetofenon-oxim, množství oximu se sníží na 5 g, množství thionylchloridu se zvýší na 2,5 ml, pracuje se při teplotě 30 °C a reakční doba se sníží na 45 minut. Získá se 3,6 g N-acetyl-o-aminofenolu ve formě žlutě zbarvených krystalů o teplotě tání 201 až 203 °C.

Příklad 15

Tento příklad ilustruje přípravu N-acetyl-p-aminofenolu Beckmannovým přesmykem 4-hydroxyacetofenon-oximu za použití thionylchloridu jako katalyzátoru v diethyletheru.

Do baňky s kulatým dnem, o objemu 250 ml, opatřené zvětšným chladičem a přikapávací nálevkou, se předloží 5 g 4-hydroxyacetofenon-oximu rozpuštěného v 50 ml bezvodého diethyletheru. Z přikapávací nálevky se přikape roztok 0,5 ml thionylchloridu v 15 ml etheru a obsah baňky, který byl během celé doby přikapávání míchán, se míchá ještě 30 minut po skončeném přidávání. Ether se odpaří na rotační odparce, pevný zbytek se rozpustí ve 25 ml horké vody, pH roztoku se hydroxidem amonným upra-

ví na cca 6,5 a výsledný roztok se ochladí v ledu. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí se zhruba 10 ml vody s ledem a přes noc se suší ve vakuové sušárně při teplotě 65 °C. Získá se 1,1 g N-acetyl-p-aminofenolu ve formě hnědých krystalů o teplotě tání 161 až 162 °C.

Příklad 16

Tento příklad ilustruje přípravu N-acetyl-p-aminofenolu z 4-hydroxyacetofenon-oximu Beckmannovým přesmykem za katalýzy thionylchloridem v ethylacetátu.

Pracuje se stejným postupem jako v příkladu 15 s tím, že se jako rozpouštědlo použije namísto diethyletheru ethylacetát. Získá se 1,9 g N-acetyl-p-aminofenolu ve formě nahnědlých krystalů o teplotě tání 158 až 161 °C.

Příklad 17

Tento příklad ilustruje přípravu N-acetylovaného p-aminofenolu z 4-hydroxyacetofenon-oximu za katalýzy thionylchloridem v acetonu.

Pracuje se stejným postupem jako v příkladu 15 s tím, že se namísto diethyletheru použije jako rozpouštědlo aceton. Získá se 3,7 g N-acetyl-p-aminofenolu ve formě hnědých krystalů o teplotě tání 159 až 161 °C.

Příklad 18

Tento příklad ilustruje přípravu N-acetyl-p-aminofenolu z 4-hydroxyacetofenon-oximu za katalýzy thionylchloridem v tetrahydrofuranu.

Pracuje se stejným postupem jako v příkladu 15 s tím, že se namísto diethyletheru použije jako rozpouštědlo tetrahydrofuran. Získá se 2,5 g N-acetyl-p-aminofenolu

ve formě červenožlutých krystalů o teplotě tání 156 až 158 °C.

Příklad 19

Tento příklad ilustruje přípravu N-acetyl-p-aminofenolu z 4-hydroxyacetofenon-oximu za katalýzy thionylchloridem v methylenchloridu.

Pracuje se stejným postupem jako v příkladu 15 s tím, že se namísto diethyletheru použije jako rozpouštědlo methylenchlorid. Získá se 2,7 g N-acetyl-p-aminofenolu ve formě tmavohnědých krystalů o teplotě tání 152 až 156 °C.

Příklad 20

Tento příklad ilustruje přípravu N-acetyl-p-aminofenolu z 4-hydroxyacetofenon-oximu, ve vakuu, za katalýzy thionylchloridem v acetonu.

Pracuje se stejným postupem jako v příkladu 15 s tím, že se namísto diethyletheru použije jako rozpouštědlo aceton, a že se reakce provádí ve vakuu 48 kPa. Získá se 3,6 g N-acetyl-p-aminofenolu ve formě červenožlutých krystalů o teplotě tání 162 až 164 °C.

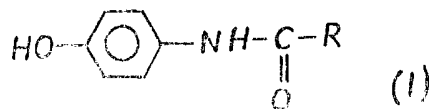
Příklad 21

Tento příklad ilustruje skutečnost, že způsobem podle vynálezu je možno vyrobit v téměř kvantitativním výtěžku žádaný aromatický N-acyl-hydroxyamin.

Pracuje se stejným postupem jako v příkladu 12 s tím, že se k stanovení skutečného výtěžku produktu analyzuje rovněž filtrát k zjištění obsahu N-acetyl-p-aminofenolu. Izolovaný pevný produkt má hmotnost 13,7 g a filtrát obsahuje dalších 0,7 g N-acetyl-p-aminofenolu. Byl tedy dosažen celkový výtělek 97 %.

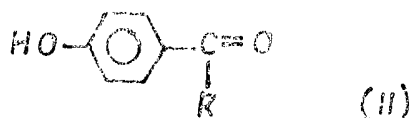
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby N-acyl-4-hydroxy-fenylaminů obecného vzorce I



ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se aromatický hydroxyketon obecného vzorce II



ve kterém

R má shora uvedený význam, nechá reagovat se solí hydroxylaminu a bází, jako hydroxidem amonným, hydroxidem

draselným, hydroxidem sodným nebo hydroxidem lithným, za vzniku odpovídajícího ketoximu, který se podrobí Beckmannovu přesmyku působením katalyzátoru tohoto přesmyku, jako trifluorctoové kyseliny nebo thionylchloridu, v rozpouštědle, jako v oxidu siřičitém, diethyletheru, ethylacetátu, acetonu, tetrahydrofuranu nebo methylenchloridu.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě N-acetyl-p-aminofenolu, vyznačující se tím, že se jako výchozí materiál použije 4-hydroxyacetofenon, který se převede na 4-hydroxyacetofenon-oxim, jenž se podrobí Beckmannovu přesmyku.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se na 4-hydroxyacetofenonoxim působí katalytickým množstvím thionylchloridu v oxidu siřičitém jako rozpouštědle a přesmyk se provádí při teplotě od -70 °C do 40 °C za tlaku od 0,01 do 1 MPa.