



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 20.IV.1965 (P 108 460)

Pierwszeństwo _____

Opublikowano: 31.X.1967

Kl 12 q, 32/10

MKP C 07 C

91/44

UKD

Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Józef Bialik, inż. Andrzej Jędrzejewski

Właściciel patentu: Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „Galena”, Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania N-acetylo-p-aminofenolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania N-acetylo-p-aminofenolu o stopniu czystości czysty do analizy. Związek ten stosowany jest do produkcji leku pod nazwą Acenol.

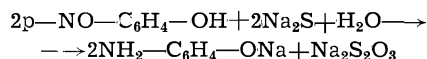
Dotychczas N-acetylo-p-aminofenol wytwarzano na drodze redukcji p-nitrozofenolu rozpuszczonego w roztworze wodorotlenku sodu za pomocą wodnego roztworu siarczku sodu otrzymując sól sodową p-aminofenolu, z której wytrącano surowy p-aminofenol, przez saturację dwutlenkiem węgla. Z kolei oczyszczano surowy p-aminofenol poprzez chlorodurek, po czym acetylowano czysty p-aminofenol bezwodnikiem kwasu octowego otrzymując N-acetylo-p-aminofenol, który oczyszczano na drodze krystalizacji z wody do pożądanego stopnia czystości.

Inny znany sposób polega na redukcji p-nitrozofenolu siarkowodorem w roztworze amoniakalnym do p-aminofenolu, oczyszczaniu surowego p-aminofenolu, po czym, jak wyżej, acetylowaniu oraz krystalizacji z wody.

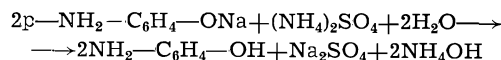
Znana jest także elektrolityczna redukcja nitrobenzenu do p-aminofenolu, który po oczyszczeniu i acetylowaniu daje N-acetylo-p-aminofenol.

Według wynalazku redukcję p-nitrozofenolu prowadzi się za pomocą nasyconego roztworu siarczku sodu w środowisku wodnym przy wartości pH w granicach 8,8 — 10,2 według następującego schematu reakcji:

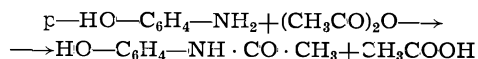
2



Utrzymanie wartości pH mieszaniny reakcyjnej w granicach 8,8 — 10,2 uzyskuje się przez dozowanie stałego odsączonego p-nitrozofenolu do nasyconego wodnego roztworu siarczku sodu. Po zakończonej redukcji wytrąca się technicznie czysty p-aminofenol nasyconym roztworem siarczanu amonu według następującego schematu reakcji:



Otrzymany w ten sposób technicznie czysty p-aminofenol poddaje się bezpośrednio bez oczyszczania acetylowaniu bezwodnikiem kwasu octowego, według następującego schematu reakcji:



otrzymując N-acetylo-p-aminofenol, który oczyszcza się na drodze dwukrotnej krystalizacji z wody. Otrzymany produkt o stopniu czystości czysty do analizy, po wysuszeniu w temperaturze 105°C i zmieleniu można stosować do produkcji leku pod nazwą Acenol.

Sposobem według wynalazku dzięki odpowiednim warunkom redukcji p-nitrozofenolu polegają-

cym na utrzymaniu właściwego stężenia jonów wodorowych w granicach pH 8,8—10,2 oraz na skutek wytrącania p-aminofenolu nasyconym roztworem siarczuanu amonu otrzymuje się p-aminofenol nie zawierający siarki elementarnej oraz substancji smolistych, jak w wyżej wymienionych znanych metodach, a zatem nie zachodzi konieczność dodatkowego oczyszczania p-aminofenolu przed acetylowaniem przez przeprowadzenie go w chlorowodorek i powtórne wytrącanie roztworem wodorotlenku sodu.

Stosowany jako produkt wyjściowy p-nitrozofenol otrzymuje się na drodze nitrozowania fenolu azotynem sodu w obecności rozcieńczonego kwasu siarkowego według znanych metod otrzymywania nitrozo-związków organicznych.

Odwirowany lub odsączony osad p-nitrozofenolu, po dokładnym przemyciu zimną wodą stosuje się do otrzymywania p-aminofenolu. Sposób według wynalazku wyjaśniono bliżej w przykładzie.

Przykład. 50 kg p-nitrozofenolu, o zawartości wody około 45% wsypuje się porcjami przy ciągłym mieszaniu do 75 litrów roztworu siarczku sodu (ciężar właściwy 1,19 w temperaturze 20°C) tak, ażeby temperatura mieszaniny reakcyjnej nie przekroczyła 45°C. Po wsypaniu całej ilości p-nitrozofenolu, miesza się zawartość reaktora w ciągu 1 godziny utrzymując temperaturę maksymalną 45°C.

Następnie podnosi się temperaturę reaktora do 50°C i utrzymuje przez 1 godzinę, po czym do gorącego roztworu, przy ciągłym mieszaniu, wlewa się 60 litrów wodnego roztworu technicznie czystego siarczuanu amonu (ciężar właściwy 1,200 w temperaturze 20°C), po czym całość miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 50°C. Następnie całość ochładza się do temperatury 15°C, odsącza czysty technicznie p-aminofenol i dokładnie przemycza wodą z lodem. Otrzymany p-aminofenol

poddaje się acetylowaniu stosując na 1 kg dobrze odsączonego i przemyczonego p-aminofenolu 0,2 kg wody i 0,3 kg bezwodnika kwasu octowego.

Do odważonej ilości p-aminofenolu wlewa się wodę i po dokładnym rozmieszaniu całej zawartości do możliwie jednolitej konsystencji dodaje się bezwodnik kwasu octowego mieszając dokładnie całość przez 3 godziny. Następnie całość ochładza się do temperatury około 15°C i pozostawia do krystalizacji. Po 24 godzinach odsącza się wydzielony osad surowego N-acetylo-p-aminofenolu i po przemyciu zimną wodą poddaje się oczyszczeniu na drodze krystalizacji z wody przy równoczesnym odbarwianiu wodnego roztworu węglem aktywowanym. Wykrystalizowaną (temperatura krystalizacji około 0°C), odsączoną substancję, poddaje się powtórnej krystalizacji z wody i po odwirowaniu i przemyciu wodą destylowaną, otrzymuje się czysty N-acetylo-p-aminofenol, który suszy się w temperaturze 105°C.

Wydajność procesu: z 1 kg p-nitrozofenolu o zawartości około 45% wody, otrzymuje się około 0,49 kg N-acetylo-p-aminofenolu, to jest około 80% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania N-acetylo-p-aminofenolu przez redukcję p-nitrozofenolu siarczkiem sodu, wytrącanie p-aminofenolu z otrzymanego p-aminofenolanu sodowego i następne acetylowanie p-aminofenolu bezwodnikiem kwasu octowego, **znamienny tym**, że redukcję p-nitrozofenolu prowadzi się w środowisku wodnym przy wartości pH = 8,8 — 10,2, otrzymany p-aminofenol wytrąca się ze środowiska reakcyjnego za pomocą nasyconego roztworu siarczuanu amonu, po czym surowy p-aminofenol poddaje się acetylowaniu w znany sposób.