



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 C 91/44

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

**PATENT SCHRIFT** A5

11

**643 235**

|                                  |                      |               |                                                                                  |
|----------------------------------|----------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 21 Gesuchsnummer:                | 9344/79              | 73 Inhaber:   | Mallinckrodt, Inc., St. Louis/MO (US)                                            |
| 22 Anmeldungsdatum:              | 17.10.1979           |               |                                                                                  |
| 30 Priorität(en):                | 27.10.1978 US 955442 | 72 Erfinder:  | Sharad S. Sathe, Maryland Heights/MO (US)                                        |
| 24 Patent erteilt:               | 30.05.1984           |               |                                                                                  |
| 45 Patentschrift veröffentlicht: | 30.05.1984           | 74 Vertreter: | Patentanwälte Dr.-Ing. Hans A. Troesch und Dipl.-Ing. Jacques J. Troesch, Zürich |

**54 Verfahren zur Herstellung von p-Aminophenol.**

57 Die Herstellung von p-Aminophenol durch katalytische Hydrierung von Nitrobenzol in einem sauren, eine wässrige Isopropylalkohollösung von Trimethyldodecylammoniumchlorid enthaltenden Reaktionsmedium führt zur Bildung von aus Chloro- und Isopropoxyanilin bestehenden Verunreinigungen, die in das als Nebenprodukt anfallende Anilin mitgeschleppt werden.

Die erfindungsgemässe Substitution des quaternären Ammoniumsalzes durch Dimethyldodecylaminsulfat beseitigt diese Verunreinigungen ohne bedeutende nachteilige Auswirkungen auf die Ausbeute, Produktionsgeschwindigkeit oder Reinheit des p-Aminophenols.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von p-Aminophenol mit Anilin als Nebenprodukt, gekennzeichnet durch die katalytische Hydrierung von Nitrobenzol in einem sauren, Dimethyldodecylaminsulfat enthaltenden Reaktionsmedium.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass auf einem Kohlenstoffträger angeordnetes Platin als Katalysator eingesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Reaktionsmedium mit Schwefelsäure angesäuert wird.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass das Reaktionsmedium 0,01-0,2 Vol.-% Dimethyldodecylamin, bezogen auf das wässrige Medium, enthält.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Reaktionsmedium 0,05-0,15 Vol.-% Dimethyldodecylamin enthält.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von p-Aminophenol mit Anilin als Nebenprodukt.

P-Aminophenol, im folgenden PAP genannt, ist ein wichtiges Zwischenprodukt, welches bei der Herstellung des Analgetikums Acetaminophenol eingesetzt wird. Eine Anzahl von anderen Derivaten, welche einen weiten Bereich industrieller Verwendbarkeit haben, können ebenso aus PAP hergestellt werden.

Ein Verfahren zur Herstellung von PAP beinhaltet die katalytische Hydrierung von Nitrobenzol in wässrigem Medium. In diesem Verfahren wird vorerst Phenylhydroxylamin, gebildet, dieses Zwischenprodukt wird in saurem Reaktionsmedium sofort zu PAP umgelagert. Diese Umlagerung von Phenylhydroxylamin in saurer Lösung wurde zuerst in zwei im Jahre 1894 veröffentlichten Berichten beschrieben (Ber. 27, [1894], 1347 und 1548). Während die gewünschte Reaktion wie gezeigt abläuft, findet in unterschiedlichem Ausmass eine zweite Konkurrenzreaktion statt, welche eher zu der Herstellung von Anilin als von PAP führt. Kleinere Anteile von anderen Nebenprodukten werden ebenfalls gebildet.

Ein Verfahren zur Herstellung von PAP durch katalytische Hydrierung von Nitrobenzol in saurem Medium wurde zuerst in der US-PS 2 198 249 beschrieben.

Seither wurde von einer Anzahl von Verbesserungen berichtet, beispielsweise in der US-PS 2 765 342, welche ein ausgedehntes Studium der Reaktion enthält. Unter den darin erforschten Faktoren befindet sich der Einfluss eines unter mehreren quaternären Ammoniumverbindungen und mehreren nicht quaternären Verbindungen ausgewählten oberflächenaktiven Mittels («surfactant») auf die Reduktionsgeschwindigkeit und p-Aminophenol-Ausbeute. Unter den verwendeten quaternären Ammoniumverbindungen befand sich Dodecyltrimethylammoniumchlorid; die untersuchten nicht quaternären Verbindungen umfassten zwei einfache tertiäre Aminosalze: Triäthylaminsulfat und Tributylaminsulfat, und ebenso Dioctadecylpropylenamindioleat. Aus einem Diagramm von Geschwindigkeits- und Ausbeutedaten wurde gefolgert, dass die Geschwindigkeits-/Ausbeuteleistung von allen untersuchten quaternären Ammoniumverbindungen über derjenigen der nicht quaternären Verbindungen liege.

Später wurde in der US-PS 3 535 382 beschrieben, dass gewisse nicht ionische Polyätherpolyol-Oberflächenaktivmittel die quaternären Ammoniumverbindungen der US-PS 2 765 342 ersetzen können.

In der US-PS 3 383 416 wird die in der US-PS 2 198 249 offenbarte Annäherung der sofortigen Umwandlung vor allem Nitrobenzol verwendet, aber es werden ein auf einem Kohlenstoffträger befindlicher Platinkatalysator und ein quaternäres Ammonium-Oberflächenaktivmittel eingesetzt, vorzugsweise das in der US-PS 2 765 342 beschriebene Dodecyltrimethylammoniumchlorid. Nach der US-PS 3 383 416 wird die Hydrierung absichtlich einige Zeit vor dem Verbrauch allen Nitrobenzols unterbrochen. Wird in der Gegenwart von zwei flüssigen Phasen, der wässrigen und derjenigen aus Nitrobenzol, ein auf einem Kohlenstoffträger angeordneter Platinkatalysator bevorzugt durch das Nitrobenzol benetzt, so wird der grösste Teil des Katalysators in der Nitrobenzolphase suspendiert. Also bleibt der Katalysator — falls die Hydrierung schon abgebrochen wird, wenn noch eine deutlich erkennbare Nitrobenzolphase vorhanden ist — vorzugsweise in der unteren Nitrobenzolschicht suspendiert, was das Entfernen der darüberliegenden wässrigen Lösung von PAP und Anilin durch Dekantieren erlaubt. Anschliessend wird das PAP aus der wässrigen Lösung zurückgewonnen und gereinigt.

Ein Verfahren zur Zurückgewinnung des PAP umfasst das Neutralisieren der wässrigen Phase und das Ausfällen des PAP. Gleichzeitig wird das Anilin, welches als entsprechendes Salz in der sauren Lösung enthalten ist, als organische Phase aus der neutralen Lösung ausgeschieden und kann leicht von der wässrigen Phase getrennt werden.

Obwohl PAP das Hauptprodukt des oben diskutierten Verfahrens ist, ist auch das Nebenprodukt Anilin von kommerzieller Bedeutung.

Die relativen Ausbeuten von PAP und Anilin werden durch eine Anzahl von Parametern, wie Wasserstoffdruck, Azidität, Katalysator, Temperatur, oberflächenaktives Mittel, Rührgeschwindigkeit usw. beeinflusst; die Ausbeute des Nebenprodukts Anilin liegt — in bezug auf die Ausbeute von PAP — oft bei 10-25% oder darüber. So ist die Vermarktbarkeit des Nebenproduktes Anilin ein wesentlicher Faktor der gesamten Wirtschaftlichkeit des PAP-Verfahrens.

Es ist gefunden worden, dass ein Nachteil der Verwendung von Trimethyldodecylammoniumchlorid als oberflächenaktives Mittel im Verfahren zur Herstellung von PAP aus Nitrobenzol darin besteht, dass sie zu unerwünschten geringen Anteilen von Nebenprodukten in der Anilinphase führt. An erster Stelle führt das im quaternären Ammoniumsalz eingeführte Chlorid zur Bildung von kleinen Anteilen an o- bzw. p-Chloroanilin. Überdies ist die handelsüblich gelieferte Form des quaternären Ammoniumsalzes eine Lösung in Wasser/Isopropylalkohol. Der so mit dem quaternären Salz in das Verfahren eingeführte Isopropylalkohol führt zu der Bildung von wenig o- bzw. p-Isopropoxyanilin. Diese Verunreinigungen von Chloro- und Isopropoxyanilin folgen dem Anilin bei den Abscheidungsschritten und erscheinen gesamthaft, mit einem Anteil von ungefähr 1%, im gewonnenen Rohanilin. Weil das als Nebenprodukt anfallende Anilin, welches diese Verunreinigungen enthält, mit Anilin anderen Ursprungs, das diese Verunreinigungen nicht enthält, auf dem Markt konkurrenzfähig sein muss, ist das Vorhandensein dieser Verunreinigungen im Anilin ein Nachteil.

Der Erfinder hat sich deshalb die Aufgabe gestellt, ein Verfahren zur Herstellung von PAP aus Nitrobenzol mit einem Zusatzstoff zu schaffen, der die nützlichen Eigenschaften des Trimethyldodecylammoniumchlorids besitzt, aber die Bildung von Chloro- und Isopropoxyanilinen vermeidet.

Die erfindungsgemässe Lösung der Aufgabe ist gekennzeichnet durch die katalytische Hydrierung von Nitrobenzol

in einem sauren, Dimethyldodecylaminsulfat enthaltenden Reaktionsmedium.

Wenn in einem Vergleichsverfahren zur Herstellung von PAP aus Nitrobenzol Trimethyldodecylammoniumchlorid durch Dimethyldodecylaminsulfat ersetzt wird, ist das entstehende Nebenprodukt Anilin frei von Chloro- und Isopropoxyanilinverunreinigungen, wobei keine nachteiligen Auswirkungen auf die Ausbeute, Produktionsgeschwindigkeit oder Reinheit des PAP beobachtet werden.

Wie bereits weiter oben betont worden ist, wird die katalytische Hydrierung von Nitrobenzol zur Herstellung von PAP in einem sauren Reaktionsmedium durchgeführt. In diesem Verfahren ist Schwefelsäure das bevorzugte Azidifizierungsmittel, obwohl auch andere Säuren eingesetzt worden sind. Die Zugabe von Dimethyldodecylamin zum Reaktionsmedium kann entweder durch die Zugabe des freienamins zum sauren Reaktionsmedium oder durch vorhergehendes Auflösen des Amins in verdünnter Schwefelsäure und nachfolgender Zugabe dieser Lösung in das Reaktionsgefäß verwirklicht werden.

Wenn das Dimethyldodecylamin in Form eines anderen Nithalogenalsalzes als Sulfat zugegeben würde, indem das freie Amin in einer anderen wässrigen halogenidfreien Säure als Schwefelsäure gelöst würde, eräbe sich kein Vorteil.

Der minimale Anteil von Zusatzstoff, welcher beim erfindungsgemässen Verfahren verwendet werden sollte, liegt bei ungefähr 0,01 Vol.-% Dimethyldodecylamin, bezogen auf das wässrige Reaktionsmedium. Gewöhnlich wird kein Vorteil erreicht, wenn mehr als 0,2 Vol.-% Dimethyldodecylamin eingesetzt werden. Der bevorzugte Bereich liegt zwischen ungefähr 0,05 und 0,15 Vol.-%.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Ausführungsbeispiele für drei katalytische Hydrierungen von Nitrobenzol näher erläutert.

Eine Mischung von destilliertem Wasser, oberflächenaktivem Mittel und 3% Pt/C-Katalysator (250 mg) in einem für die Hydrierung unter Druck ausgerüsteten Zweiliter-Reaktionsgefäß wird mit Stickstoff gespült und dann unter Wasserstoff auf 70°C erhitzt. Unter heftigem Rühren werden während einer Zeitdauer von 2-3 Min. 80 g Schwefelsäure (95-98%, «reagent grade», Spez. Gew. 1,84) zugegeben, wobei sich die Temperatur auf ungefähr 85° erhöht. Dann werden 108 g Nitrobenzol rasch zugegeben, und die Hydrierung wird unter Temperatur- und Druckkontrolle während mehreren Stunden durchgeführt. Darauf wird die Hydrierung unterbrochen, und die wässrige und Nitrobenzolphasen werden getrennt, wobei der Katalysator in der Nitrobenzolphase suspendiert bleibt.

Variable, die drei Messreihen betreffende Daten sind in Tabelle I zusammengefasst.

TABELLE 1

|                                                                                          | Beispiel 1 | Beispiel 2 | Vergleichsversuch |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|-------------------|
| 5                                                                                        |            |            |                   |
| 10                                                                                       |            |            |                   |
| Wasser (ml)                                                                              | 640        | 650        | 650               |
| Oberflächenaktivmittel                                                                   | (a)        | (b)        | (c)               |
| Reaktionstemp. (°C)                                                                      | 84-88      | 85-88      | 83-88             |
| 15                                                                                       |            |            |                   |
| Wasserstoffdruck (mm WS)                                                                 | 150-635    | 175-635    | 175-560           |
| Reaktionszeit (h)                                                                        | 7          | 5          | 7                 |
| 20                                                                                       |            |            |                   |
| (a) 1,0 ml Dimethyldodecylamin in 10 ml 10%-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>               |            |            |                   |
| (b) 0,5 ml Dimethyldodecylamin in 10 ml 10%-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>               |            |            |                   |
| (c) 2,0 ml 33%ige Lösung von Trimethyldodecylammoniumchlorid in Wasser/Isopropylalkohol. |            |            |                   |

25

Die Reaktionsmischungen werden unter einer Stickstoffatmosphäre aufbewahrt, Beispiel 1 über Nacht, Beispiel 2 und der Vergleichsversuch über das Wochenende. Von jeder wässrigen Phase wird dann eine 5 ml-Probe ent-

nommen und mit 10%-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf 50 ml verdünnt, zur Verwendung bei den PAP- und Anilinversuchen. Die folgenden Arbeitsschritte werden bei jeder einzelnen Probe durchgeführt: Der Katalysator wird vom Rest der Reaktionsmischung abfiltriert und die organische und wässrige Phase werden getrennt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 100 ml Toluol extrahiert, um den grössten Teil der Rückstände von gelöstem Nitrobenzol zu entfernen. Die wässrige Phase wird dann unter Rühren auf 4°C abgekühlt, anschliessend mit einer Ammoniumhydroxid-

40 Lösung neutralisiert (pH 7-8) und während einer Stunde weiter gerührt, um das PAP auszufällen. Dabei erhöht sich die Temperatur auf 5-10°C.

Das ausgefällte PAP wird abfiltriert, einmal mit 50 ml destilliertem Wasser, einmal mit 75 ml Anilin, einmal mit 25 ml Anilin und zweimal mit 100 ml Toluol gewaschen und dann an der Luft getrocknet.

Das Filtrat des PAP-Filtriervorgangs wird während 15 Min. stehen gelassen. Dabei bildet sich eine separate Anilinphase, welche von der wässrigen Phase abgetrennt 50 wird.

Die wesentlichen Daten der drei Messreihen sind in Tabelle II dargestellt:

TABELLE II

Konzentration der Produkte in der wässrigen Phase der Reaktionsmischung

|                   | PAP (mg/ml) | Anilin (mg/ml) | Verhältnis PAP/Anilin | Isoliertes PAP (g) * |
|-------------------|-------------|----------------|-----------------------|----------------------|
| Beispiel 1        | 47,7        | 9,7            | 4,9                   | 27,7                 |
| Beispiel 2        | 32,1        | 5,9            | 5,4                   | 18,1                 |
| Vergleichsversuch | 38,1        | 7,5            | 5,1                   | 22,1                 |

\* Gefällt, gewaschen und an der Luft getrocknet.

Das mit dem Vergleichsversuch erhaltene Nebenprodukt Anilin enthält insgesamt je ungefähr 1% o- und p-Chloroanilin und o- und p-Isopropoxyanilin. Das in den Beispielen 1 und 2 erhaltene Anilin ist im wesentlichen frei von solchen Verunreinigungen. Damit werden die erfin-

4

dungsgemäss angestrebten, vorteilhaften Ergebnisse erreicht.

5