



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 91104889.8

[51] Int.Cl⁵

C07C233 / 43

[43] 公开日 1992 年 2 月 5 日

[22] 申请日 91.7.20

[30] 优先权

[32] 90.7.20 [33] US [31] 556589

[71] 申请人 赫希斯特人造丝公司

地址 美国得克萨斯

[72] 发明人 J·R·佛里奇 O·S·伏汝齐

T·霍兰考 D·A·阿古里

C·B·海尔顿 P·S·司德

W·J·色里吉

[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 孙 爱

C07C231 / 10

说明书页数: 62 附图页数:

[54] 发明名称 乙酰氨基苯酚的制备

[57] 摘要

本发明公开了在链烷酸烷酯反应溶剂中, 用贝克曼重排催化剂与 4-羟基乙酰苯酮肟接触制备 N-乙酰基-对-氨基苯酚的完整方法。其中 4-羟基乙酰苯酮与羟胺盐和一种碱反应以获得 4-羟基乙酸苯酮肟, 用水基本不混溶的溶剂从形成的反应混合物中萃取该肟产品, 和将由肟和水基本不混溶的溶剂组成的混合物与贝克曼重排催化剂接触以制备 N-乙酰基-对-氨基苯酚。新型的贝克曼催化剂在酯溶剂中以限制副产品的生成。

权 利 要 求 书

1. 一种由 4-羟基乙酰苯酮肟制备 N-乙酰基-对-氨基苯酚的方法, 包括加贝克曼重排催化剂到所述的 4-羟基乙酰苯酮肟中以生成所述的 N-乙酰基-对-氨基苯酚产品, 所述的催化剂有一个亲电子碳原子, 该催化剂与所述的肟在该碳原子上起反应。

2. 权利要求 1 的方法, 其中所述的贝克曼重排催化剂含有乙腈鎓阳离子。

3. 权利要求 2 的方法, 其中所述的乙腈鎓阳离子是 N-甲基乙腈鎓阳离子。

4. 权利要求 2 的方法, 其中所述的贝克曼重排催化剂还含有四氟硼酸阴离子。

5. 权利要求 2 的方法, 其中所述的贝克曼重排催化剂为四氟硼酸 (N-甲基乙腈鎓) 盐。

6. 权利要求 1 的方法, 其中所述的贝克曼重排催化剂是三卤乙酸酐。

7. 权利要求 1 的方法, 其中所述的贝克曼重排催化剂是由羧酸酰胺制备的 *Vilsmeier* 试剂。

8. 权利要求 7 的方法, 其中所述的酰胺为 N, N-二甲基甲酰胺。

9. 权利要求 1 的方法, 其中贝克曼重排系在链烷酸烷基酯溶剂中进行的。

10. 权利要求 9 的方法, 其中所述的贝克曼催化剂量的选择, 使所述 4-羟基乙酰苯酮肟的转化率在 50%~95% 范围内以减少 N-甲基-对-羟基苯甲酰胺的生成。

1 1. 权利要求 9 的方法，其中所述的 4-羟基乙酰苯酮肟在一种碱存在下进行反应，以减少 N-甲基-对-羟基苯甲酰胺的生成。

1 2. 权利要求 1 1 的方法，其中所述的碱是偏亚硫酸盐。

1 3. 权利要求 1 1 的方法，其中所述的碱是一种羧酸的盐。

1 4. 权利要求 1 1 的方法，其中所述的碱是叔胺。

1 5. 权利要求 1 1 的方法，其中所述的碱是磷酸盐。

1 6. 一种由 4-羟基乙酰苯酮肟制备 N-乙酰基-对-氨基苯酚的方法，该方法包括将一种链烷酸烷基酯和所述 4-羟基乙酰苯酮肟的混合物与一定量的催化剂接触，催化剂量的选择使所述的 4-羟基乙酰苯酮肟转化为所述的 N-乙酰基-对-氨基苯酚的转化率约在 50%~95%，以减少 N-甲基-对-羟基苯甲酰胺。

1 7. 一种由 4-羟基乙酰苯酮肟制备 N-乙酰基-对-氨基苯酚的方法，该方法包括使由链烷酸烷基酯和所述的 4-羟基乙酰苯酮肟组成的混合物与活性碳接触以除去色体杂质并将所述混合物与贝克曼重排催化剂接触以制备 N-乙酰基-对-氨基苯酚。

1 8. 权利要求 1 7 的方法，其中所述的活性碳在所述的混合物与贝克曼重排催化剂接触之前除去。

1 9. 一种由 4-羟基乙酰苯酮肟制备 N-乙酰基-对-氨基苯酚的方法，该方法包括将由所述 4-羟基乙酰苯酮肟和水基本不混溶的溶剂组成的混合物与贝克曼重排催化剂接触后生成所述 N-乙酰基-对-氨基苯酚和所述溶剂的混合物，加水到所述混合物中，形成由所述 N-乙酰基-对-氨基苯酚、所述水和所述的水基本不混溶的溶剂组成的产品混合物，和随后从所述的产品混合物中除去基本上所有的所述水基本不混溶的溶剂。

2 0. 权利要求 1 9 的方法，其中所述的产品混合物含有固体 N-乙

酰基-对-氨基苯酚。

21. 权利要求20的方法，其中所述产品混合物含有的所述固体N-乙酰基-对-氨基苯酚是在贝克曼重排后，通过过滤除去所述溶剂部分形成的。

22. 权利要求21的方法中，包括：在所述的基本除去水基本不混溶的溶剂之前，用所述的水基本不混溶的溶剂洗涤所述的固体N-乙酰基-对-氨基苯酚和从所述的洗涤中回收的一种在所述水基本不混溶的溶剂中可再循环的芳香烃洗涤溶液。

23. 权利要求21的方法，其中所述的从含有所述的固体N-乙酰基-对-氨基苯酚的所述的产品混合物中除去基本上所有的水不混溶溶剂是通过用含水介质洗涤所述产品混合物完成的。

24. 权利要求23的方法，还包括从所述产品混合物的洗涤中回收含水洗涤液和用所述的水基本不混溶的溶剂萃取所述的含水洗涤液，以获得在所述水基本不混溶的溶剂中可再循环的芳香烃溶液。

25. 权利要求24的方法，其中所述的含水洗涤液系通过贝克曼重排后过滤除去的所述水基本不溶的溶剂的一部分萃取。

26. 权利要求19的方法，其中从所述产品混合物中除去水基本不溶的溶剂是通过蒸馏完成的。

27. 权利要求26的方法，其中通过过滤从所述产品混合物中除去几乎所有的所述水不混溶溶剂。

28. 权利要求26的方法，其中所述的蒸馏是通过通水蒸汽到所述产品混合物中进行的。

29. 权利要求26的方法，其中所述产品混合物含有固体N-乙酰基-对-氨基苯酚。

30. 权利要求29的方法，其中所述的固体产品混合物，其含有的固体N-乙酰基-对-氨基苯酚是在贝克曼重排后过滤除去一部分所述溶剂生成的。

31. 一种由4-羟基乙酰苯酮制备N-乙酰基-对-氨基苯酚的方法，它包括将所述的4-羟基乙酰苯酮与羟胺在水的存在下反应生成4-羟基乙酰苯酮肟，用水基本不混溶的溶剂萃取所述的肟在所述水基本不混溶的溶剂中生成第一层含水混合物和第二层所述肟的混合物，将所述第二层混合物与贝克曼重排催化剂接触生成由所述N-乙酰基-对-氨基苯酚和所述溶剂组成的第三层混合物，加水到所述第三层混合物中，生成由所述N-乙酰基-对-氨基苯酚、所述的水和所述水不混溶的溶剂组成的产品混合物，和随后从所述产品混合物中除去几乎所有的所述水基本不混溶的溶剂。

32. 权利要求31的方法，其中所述产品混合物含有固体N-乙酰基-对-氨基苯酚，从所述的产品混合物除去所述的几乎所有的所述水基本不混溶剂系使用含水介质洗涤含有所述固体N-乙酰基-对-氨基苯酚的所述产品混合物完成的。

33. 权利要求32的方法，其中所述的含水介质至少含有一份所述第一层混合物。

34. 权利要求32的方法，它还包括从所述的洗涤所述产品混合物中，回收一种含水洗涤液和用所述的水基本不混溶的溶剂萃取所述的含水洗涤液以获得一种在所述水基本不混溶的溶剂中可再循环的芳香烃溶液。

35. 权利要求32的方法，它还包括用一份在贝克曼重排后过滤除去的所述水基本不混溶的溶剂萃取所述第一层混合物。

乙酰氨基苯酚的制备

本申请是申请日为1988年7月12日，U.S. 217, 652之部分再申请。

本发明涉及利用酸催化剂通过对4-羟基乙酰苯酮肟进行贝克曼重排以生产N-乙酰基-对-氨基苯酚（APAP）之新方法。本发明也涉及制备APAP的一个综合方法，即首先由4-羟基乙酰基酮（4-HAP）制备出4-羟基乙酰苯酮肟，其次用溶剂从该反应混合物中萃取该肟最后进一步在用于萃取肟的溶剂中借助酸催化对4-羟基乙酰苯酮肟进行贝克曼重排。

在制备N-乙酰基-羟基芳香胺（如N-乙酰基-O对-O氨基苯酚；即APAP）时，将相应的羟基芳香胺（如一对-氨基苯酚）使用酞（如2-酸酞）类的乙酰剂，使之乙酰化，是众所周知的方法。但这种反应有可能产生难以单一乙酰化胺基，羟基芳香胺低聚和色体的生成之类的问题。尽管如此，使用该反应制成的APAP仍是一种重要商品、由于它是广泛使用且易于成交的镇痛药。

在U.S. 4, 524, 217中，公开了一种制备一般的N-乙酰基-羟基芳香胺，特别是N-乙酰基-对-氨基苯酚的新方法。该APAP系用两步法生成，其第一步系将4-羟基乙酰苯酮与一种羟基胺盐和一种碱反应取得酮肟（4-HAP肟），然后，将该酮肟在催化剂的存在下进行贝克曼重排生成APAP。尽管贝

克曼重排催化剂可使用各种物质，但U.S. 4,524,217公开了优选使用在液体二氧化硫中的亚硫酸二氯。U.S. 4,524,217的全部内容于此并入本文参考。

虽然二氧化硫经发现系贝克曼重排4-HAP肟成APAP或乙酰氨基苯酚的优良溶剂，但二氧化硫的某特性具有不利因素。比如，SO₂是有毒的，因而，使用和盛装二氧化硫时必须采取特殊的预防措施，这样的预防措施显然需要特定的设备和手段。例如，离心过滤器不适宜盛装二氧化硫，不能用于从二氧化硫反应的液体混合物中分离固体APAP粗产品。因此这样的分离必须购置和使用比离心过滤器更昂贵的设备，借助过滤来完成。此外，离心过滤根本仅适宜连续工艺，而过滤则不能。另外SO₂有腐蚀性，使冶金更加昂贵。SO₂作为溶剂使用也可能导致由工艺设备中生成金属污染物。这类污染物可能影响反应速率和/或导致付产品的生成。显然，因APAP系用于人类消费的镇痛药，产品应该尽可能纯，这样，来自腐蚀产品微小的杂质也确实是不希望的。从APAP中除去腐蚀产品又增加了操作成本。还有，为将SO₂作为液态溶剂使用必须将其压缩，压缩、杂质和腐蚀产品等问题都要求额外的设备和操作费用。

已有的由4-HAP中生产APAP的两步法，即首先生成4-HAP肟，然后用在SO₂中的亚硫酸(二)氯对该肟进行贝克曼重排，其另一缺点是该肟是在水中制备，势须借助冷却肟化产品而回收结晶的肟。然后结晶肟必须从肟化水溶液中收集、洗涤，并在贝克曼重排之前加以干燥。然后经加料系统将干燥的肟送进AP

反应器中，这个重排作用要求固体结晶、收集、干燥、贮存和调运因而必然需要附加昂贵的设备。

二氧化硫用作贝克曼重排溶剂还有其它缺点。A P A P 粗产品在含水介质中和及纯化前，必须将所有的二氧化硫溶剂除去。这样的除去需从A P A P 粗产品中过滤二氧化硫，蒸发大部分残留在A P A P 粗滤饼中的二氧化硫，和最后化学中和仍残留在A P A P 粗固体中的二氧化硫。从粗固体A P A P 中蒸发或中和回收二氧化硫很困难，有时且不经济。在后续纯化过程中，粗固体之A P A P 以热水使之由过滤器中溶掉。然后任何痕量的水均须事先从过滤器及其容器中充分地排除干净，然后才能使下一批的二氧化硫／A P A P 产品的淤浆进入。为适用于后续贝克曼反应，从贝克曼反应回收的二氧化硫实质上必须是无水的。从二氧化硫中除去水很困难和／或甚至行不通。从A P A P 粗固体产品中除去二氧化硫和以后从过滤器及其容器中除去水所需增加的设备 and 手段既增加了基本投资也增加了操作费用。

因此，提供一个用于由 4 - H A P 肟贝克曼重排成A P A P 的溶剂以代替S O₂ 将是有益的。这个溶剂应该比S O₂ 毒性低，挥发性差，腐蚀性小。该溶剂也必须保证A P A P 的丰富产率，最好至少达50%左右，若更好至少达60%左右。该溶剂也必须保证生成熔点范围最好在约168℃和约172℃之间（U . S . 专利说明书）和干基纯度最好至少98wt%左右（U . S . 专利说明书），更好应至少约99.9wt%的纯A P A P 产品。根据上述未决的U . S . 2 1 7 , 6 5 2 中业经公开的酯溶剂被发现可用于

贝克曼重排 4-HAP 肟或 APAP，又可用于代替 SO_2 该酯溶剂的一个重要特征是能够从反应所生成的混合物中萃取 4-HAP 肟。因而无需分离和结晶 4-HAP 肟而将肟/溶剂混合物与贝克曼重排催化剂直接接触。

酯溶剂之特别有用，不仅在于其能萃取 4-HAP 肟而且也因为它实际上是不混溶于水的。与水形成低沸点共沸物，借助蒸馏除去水而很容易被干燥，并借助蒸发容易从水中除去。从而使 APAP 产品的回收和纯化比使用 SO_2 溶剂更容易。

总之将酯溶剂用于贝克曼重排 4-HAP 肟成 APAP 经发现总能导致付产品 N-甲基-对-羟基苯甲酰 (MHBA) 的生成，据此，使酯溶剂用于贝克曼重排 4-HAP 肟成 APAP 并克服生成已发现的付产品将是有益的。

因此，本发明之主要目的实为提供一个代替 SO_2 的用于所述贝克曼重排反应的溶剂，它毒性低、挥发性和腐蚀性小；能降低基本投资；并大大降低由 4-羟基乙酰苯酮生成 APAP 两步法的操作费用。

本发明之另一个目的是提供新型的用于贝克曼重排的催化剂，并于使用酯溶剂进行此项反应后，它特别有效地可以减少付产品的生成。

本发明之另一目的是提供一个有效的分离和纯化在一种酯溶剂中借助贝克曼重排 4-HAP 肟生成的 APAP 产品。

按照本发明，用于贝克曼重排 4-羟基乙酰苯酮肟 (4-HAP 肟) 成乙酰氨基苯酚 (APAP) 的溶剂是链烷酸烷基酯。

贝克曼重排所利用的一种是像亚硫酰二氯或三氯氧化磷之类的适当的酸催化剂。新型贝克曼重排酸催化剂有一个作为活性亲电子部位的碳原子，当上述的酯用作反应溶剂时，它对于大大降低或消除贝克曼重排付产品N-甲基-对-羟基苯甲酰胺（MHBA）的生成特别有效。这些有一个作为活性亲电子部位的碳原子的新型贝克曼重排酸催化剂包括：四氟硼酸（N-甲基乙腈鎓）盐、三氟乙酸酐、或由N，N-二甲基甲酰胺（DMF）和亚硫酰二氯制备的Vilsmeier试剂。

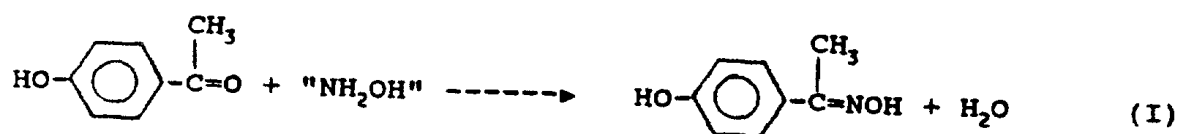
贝克曼重排也可在碘化钾存在下进行，它可以降低污染APAP产品的付产品的生成。为防止在APAP产品上着色，也可将活性碳加到4-HAP酐和酯溶剂混合物中。

对于贝克曼重排4-HAP酐成APAP，使用链烷酸烷酯的一个重要优点是可利用链烷酸烷酯从在整个方法的第一步4-HAP与羟基胺反应所生成的含水产品中萃取4-HAP酐。除去水后（最好用共沸蒸馏），被萃取的4-HAP酐和链烷酸烷酯混合物能直接用适当的酸催化剂处理以影响贝克曼重排。

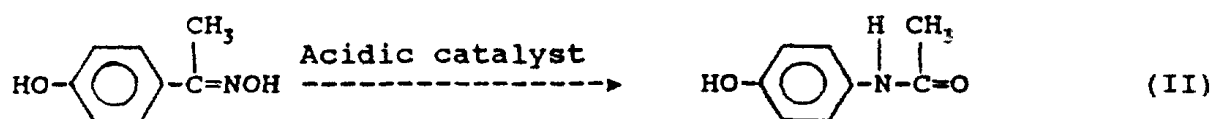
使用链烷酸烷酯作溶剂用于贝克曼重排4-HAP酐成APAP的另一优点是含水介质有助于这样的溶剂从粗固体APAP产品中除去。

按照本发明，N-乙酰基-对-氨基苯酚（APAP）是通过4-羟基乙酰苯酮（4-HAP）与羟基胺反应生成4-HAP的酮酐和在链烷酸烷酯及适当的酸催化剂存在下，将该酮酐进行贝克

酮肟生成反应之反应式 (I) 如下：



生成所要求的 A P A P 产品的贝克曼重排反应如反应式 (II)



用于生成肟的 4-羟基乙酰苯酮可按本领域任一已知方法制备。例如可通过乙酸苯酯的弗利斯 (F r i e s) 重排制备之，否则或用苯酚进行弗瑞德-克来福特 (F r i e d e l - c r a f t s) 乙酰化制备之。用于上述两个反应的催化剂最好是氟化氢，但对弗利斯 (F r i e s) 或弗瑞德-克来福特 (F r i e d e l - c r a f t s) 反应有效的本领域已知的其它催化剂如氯化铝、氟化锌或三氟化硼也可使用，生成羟基芳香酮方法更详细的描述见上述 U . S . 4 , 5 2 4 , 2 1 7 。

反应式 (I) 4-HAP 转化为酮肟是通过酮肟与一种羟基胺盐例如羟基胺盐酸盐，羟基胺硫酸盐、羟基胺硫酸氢盐或羟基胺磷酸盐，及一种碱例如氢氧化铵 (氨水)、氢氧化钾、氢氧化钠、或氢氧化锂等接触来完成。因为羟基胺不稳定且常分解成它的游离形式，商业上供应者系一种酸式盐。游离羟基胺通过碱处理该酸式盐

后释放出来。如果氢氧化钠或氨水用作从羟基胺酸式硫酸盐中释放羟基胺，则这样的释放也可分别产生硫酸钠或硫酸铵付产品。在从4-HAP制备APAP的整个方法中，（下面将详述），若使用贝克曼反应溶剂从含水肟化混合物中提取4-HAP肟，为释放羟基胺，更好的方法是使用碱金属氢氧化物之类的强碱。

该碱应根据这样的量使用，例如每摩尔当量的原料羟基胺用0.5—2摩尔当量的碱。该碱更好以每摩尔当量的羟基胺则用0.8—1.0摩尔当量，俾使少量的羟基胺仍以酸式盐形式存在，藉以形成PH缓冲剂，此PH缓冲剂保持肟化反应中的PH在3—7的范围内。大量碱的使用可使PH高于7且会引发4-HAP和其肟的缩合反应，这是令人很不希望的。使用羟基胺酸盐时，其量最好为每摩尔的起始4-HAP用1—2摩尔当量的起始羟基胺。肟化在如0°—200℃温度下，进行约5分钟—4小时。任一压力都可使用，例如从80 mmHg到20绝对大气压。该反应最好在含水或醇介质中，即在水或醇如甲醇、乙醇、乙丙醇等存在的情况下进行。

如反应式（II）所示，借助贝克曼重排将4-HAP肟转化成APAP是通过酮肟与链烷酸烷酯溶剂和适当的酸催化剂在反应温度例如从0°—100°下，接触约5分钟到4小时来完成的。压力并不严格，也可以是例如从1 mmHg到10绝对大气压之间。借将助大量不溶的4-HAP肟和大量不溶的APAP固体悬浮在反应混合物中，贝克曼重排可成功地顺利进行。反应溶剂的量应大到足以使任何未溶的固体在重力作用下可形成既是沉降却又能搅拌

淤浆，但不应大到当反应混合物冷却时阻碍A P A P产品的结晶。这样，反应溶剂的量应为该溶剂与4-H A P 肟之比约为0 . 7 5 - 5 0 : 1 (重量)。肟与贝克曼催化剂重量比应约为从5 : 1直到约3 0 0 : 1。

为减少结晶和洗涤溶液时未反应的4-H A P 肟的损耗，贝克曼反应的进行使4-H A P 肟的转化率最好至少约为5 0 %，更好至少约为8 0 %。在贝克曼重排过程中，4-H A P 肟的转化率通过使用适量的催化剂来控制。一定量的催化剂使4-H A P 肟的转化率实际应为1 0 0 %，随着催化剂用量的减少，4-H A P 肟转化率也降低。

本发明的方法最好按如下方式进行，即在链烷酸烷酯溶剂中进行贝克曼重排之前，将碘化钾之类的碱金属碘化物加到4-羟基乙酰苯酮肟中。碘化钾是用以减少能污染A P A P产品的付产品的生成。使用碱金属碘化物的量极少，且当使用相对于该肟为0 . 2 w t %的碘化钾时，其所得结果是可接受的。当使用相对于有1 0 0 g的4-羟基乙酰苯酮肟的K I的量超过0 . 2 g时，应注意到没有特别的好处，很显然，如果需要，也可以这样进行。应加入的无机碘化物的量应足以阻止氯化付产品的生成，且所述的量通常为：在进行贝克曼重排的每1 0 0克4-羟基乙酰苯酮，碘化钾0 . 0 2克到2 . 0克。

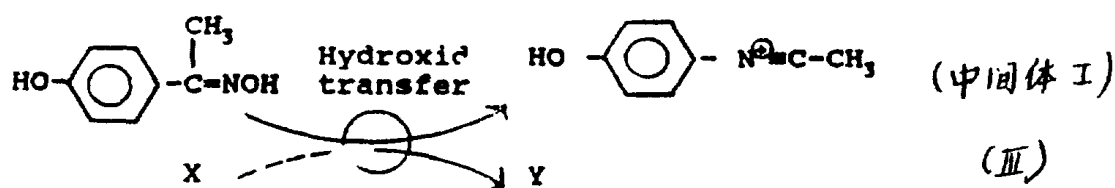
加碘化物到贝克曼重排反应器中的方式并不严格。碘化物可直接加到反应器中或盛入反应混合物溶剂流中。加碘化钾到贝克曼重排反应器中更详细的描述，见共同转让的U . S . 4 , 8 5 5 ,

4 9 9 号，该专利的全部内容合并于此列为参考。

活性碳可按以后详述的方式加到贝克曼重排反应器中。

用于贝克曼重排 4-羟基乙酰苯酮肟成 APAP 中的适当的酸催化剂包括，但不限于，亚硫酸（二）氯；甲磺酰氯；三氯甲磺酰氯；甲磺酸酐；三氯乙酸酐和甲磺酸酐的混合物；对-甲苯磺酸酐；三氯氧化磷；五氧化二磷；苯膦酰（二）氯；二苯次膦酰氯；三氯乙酸酐；三氯乙酸酐；三氯乙酰氯；三氯乙酰氯；草酰氯；乙基草酰氯；碳酰氯；氯甲酸三氯甲基酯（双光气）；氯甲酸甲酯；N，N-二甲基氨基甲酰氯；分子式为 $(R^I \text{ C}=\text{N}+R^{II}) X^-$ 的乙腈翁盐，其中 R^I 和 R^{II} 各自为甲基、异丙基之类的烷基或取代的烷基、芳基、或取代的芳基而 X^- 可是 BF_4^- ， SbF_6^- 、 PF_6^- 、 FeCl_4^- 、 AlCl_4^- 、 Cl^- 、 Br^- 或 I^- ；以及任一个由羧酸酰胺（如 N，N-二甲基甲酰胺（DMF）、或 N-甲基吡咯烷酮（NMP））和能用卤素取代氧的式剂（如亚硫酸二氯、三氯氧化磷、五氧化二磷、三氯乙酰氯、氯甲酸三氯甲酯（双光气）或碳酰氯）制得的 V i l s m e i e r 试剂。

在本说明书和权利要求书中术语“催化剂”是指任何能引发贝克曼重排 4-HAP 肟成 APAP 的物质、贝克曼重排也可用下面反应式（III）表示成链反应的形式



在反应式（Ⅲ）中，随物种X转化为物种Y，4-HAP肟转化为链式中间体I。物种X和相应的物种Y的例子如下表所示：

X	Y
SOCl_2 $1/3 \text{ POCl}_3$ $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CHCl}$ $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}^+\text{CH}_3$	$\text{SO}_2 + \text{HCl} + \text{Cl}^-$ $1/3 \text{ H}_3\text{PO}_4 + \text{Cl}^-$ $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}=\text{O} + \text{HCl}$ $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} + \text{CF}_3\text{CO}_2^-$ $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ NHCH_3
Intermediate I	APAP

在上表中，物种X的前五项分别是亚硫酸二氯、三氯氧化磷、Vilsmeier试剂N，N-二甲基氯亚胺甲基阳离子、三氟乙酸酐、和N-甲基乙腈阳离子，在本文中均称为贝克曼重排“催化剂”。假定上式（Ⅲ）中物种X的作用是通过转化4-HAP肟成链式中间体I的引发的贝克曼重排的催化剂。链式中间体I（作为物种X）然后随着从4-HAP肟再生成链式中间体I而转化为APAP（作为物种Y）。

贝克曼重排催化剂的活性亲电子部位是催化剂的原子，催化剂与肟即在该部位发生反应。使用像有硫原子或磷原子作为活性亲电子部位的亚硫酸（二）氯或三氯氧化磷之类的催化剂，发现在酯溶剂中贝克曼重排4-HAP肟产生少量的N-甲基一对一羟基苯甲

酰胺 (MHBA) 付产品。用常规提纯技术如水溶液结晶, 只能从所要的 APAP 产品中部分除去 MHBA 付产品。

与有硫原子或磷原子作为活性亲电子部位的催化剂相比, 有碳原子作为活性亲电子部位的贝克曼催化能提供这样的优点, 即在酯溶剂中在贝克曼重排 4-HAP 肟成 APAP 期间, 基本上不产生 MHBA 付产品。例如用像三氟乙酸酐、三氯乙酸酐, 或四氟硼酸 N-甲基乙腈 铯盐之类的催化剂, 在酯溶剂 中, 贝克曼重排 4-HAP 肟成 APAP 时, 没有 MHBA 付产品生成, 这些催化剂都有一个碳原子作为活性亲电子部位, 但都不产生 HCl 或 Cl₂ 之类的付产品。

有一个碳原子作为活性亲电子部位但在与 4-HAP 肟反应时产生 HCl 或 Cl₂ 的催化剂, 包括三氟乙酰氯、三氯乙酰氯、草酰氯、乙基草酰氯、碳酰氯、氯甲酸三氯甲酯 (双光气)。氯甲酸甲酯、N, N-二甲基氨基甲酰氯、和任一类由一种羧酸酰胺 (像 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N, N-二甲基乙酰胺 (DMA)、或 N-甲基吡咯烷酮 (NMP)) 和一种能用卤素代替氧的试剂 (像亚硫酸二氯、三氯氧化磷、五氧化二磷、三氯乙酰氯、氯甲酸二氯甲酯 (双光气), 或碳酰氯) 制备的 Vilmeier 试剂。与有一个硫原子或磷原子作为活性亲电子部位的催化剂相比, 这样的催化剂仍能提供酯溶剂中在贝克曼重排 4-HAP 肟成 APAP 期间基本不产生 MHBA 付产品这一优点。当进行贝克曼重排 4-HAP 肟的转化率不超过约 95% 或当一种适当的碱与催化剂或贝克曼反应混合物混合时, 这一优点尤为明显。在贝克曼反

应中能降低MHBA产生的碱，包括叔胺（像吡啶或三烷基胺，例如，三乙基胺）、羧酸盐（像乙酸钠或三氟乙酸钠）、磷酸盐（像磷酸二氢钠）、偏亚硫酸钠、或表面活性剂盐（像十二烷基硫酸钠）。这些碱大概用于消除H c l而不破坏催化剂活性。

当没有这样的碱，用有一个碳原子作为活性亲电子部位但与4-HAP脞反应产生H c l或c l⁻的催化剂时，MHBA的生成随4-HAP脞转化率的升高而加速在4-HAP脞转化率高于约95%时其生成即急剧加速。因此，使用这样的催化剂，最好用一种适当的碱或通过使用适当量的催化剂以限制4-HAP脞的转化率使约在95%或更低。

使用这些碱（大概能消除H c l而不破坏催化剂的活性）也能降低在酯溶剂中用亚硫酰（二）氯催化贝克曼重排4-HAP脞成APAP时，MHBA的生成量。

如上所述，用于本发明的反应溶剂最好是链烷酸的烷基酯。最好烷基酯基团有1-6个碳原子和链烷酸含有2-6个碳原子。被证实在本明中有用的链烷酸烷基酯的具体而非限定的例子包括乙酸乙酯、乙酸正丁酯、正己酸甲酯和乙酸己酯。优选的溶剂是由乙酸烷基酯制成。乙酸酯具有使链烷酸烷基酯与N-乙酰基-对-氨基苯酚产品之间任何可能的链烷酸酯交换退化的优点。

使用链烷酸烷基酯当贝克曼重排溶剂是有益的，因为用离心过滤机，贝克曼重排可连续或间歇进行而不需要用SO₂作溶剂的Nutsche（例如，Rosemund）过滤器间歇式进行。链烷酸烷基酯较二氧化硫挥发性低得多，毒性和腐蚀性也更小，因

此可避免上述的 SO_2 缺点。使用链烷酸烷基酯的另一个重要优点是
是通过用该链烷酸烷基酯直接从脲化产品流中萃取 4-HAP 脲、从
生成脲的链烷酸烷基酯溶液中除去水，并加适当的贝克曼重排催化
剂到最终干燥的脲和链烷酸烷基酯混合物而消除了固体 4-HAP
脲的结晶、分离、干燥、运输、调整和储存。

虽然，用链烷酸烷基酯萃取剂萃取 4-HAP 脲最好在热脲化
产品中进行，以防止 4-HAP 脲的结晶和节省冷却步骤的消费，
萃取也可在冷却的含水脲化产品中进行，其中 4-HAP 脲产品已
结晶。两种情况下，链烷酸烷基酯萃取剂与含水脲化产品混合均产
生两个液相：上层有机液相含链烷酸烷基酯和 4-HAP 脲，下层
的水相含水和在羟基胺释放过程中生成的盐。萃取剂与 4-HAP
脲产品的重量比最好约为 0.5—2.5 : 1，更好应约为 0.5—
5 : 1。这样获得的水相同链烷酸烷基酯萃取一次或多次以回收额
外的 4-HAP 脲。另外，用链烷酸烷基酯萃取剂萃取含水脲化产
品可在 York-Scheibel 逆流型抽提器中进行。

最好，通过蒸馏除去与链烷酸烷基酯形成低沸点共沸物的水，
将上层有机液体相干燥。链烷酸烷基酯萃取剂与水基本上最好不混
溶。在这种情况下，大部分水和大部分从 4-HAP 脲混合物中蒸
馏出的酯将分成不同的液相。馏出的酯相能从馏出的含水相中轻轻
倒出并在蒸馏中除去水时循环回到 4-HAP 脲和酯的混合物中。
在酯和 4-HAP 脲的混合物中的大部分水，在蒸馏前能作为分离
的、相对纯的馏出含水相而除去。含有基本上干燥的 4-HAP 脲
和链烷酸烷基酯萃取剂的混合物的蒸馏残余物可进一步用适当的酸

催化剂处理，以完成生成A P A P的贝克曼重排。

若用链烷酸烷基酯萃取肟时，经发现使用像氢氧化钠之类的强碱较用比较弱的像氢氧化铵（氨水）之类的弱碱，在过程的初期从相应的酸式盐如硫酸肟中释放羟胺时有明显的优点。这些像氢氧化铵之类的弱碱的缺点是使用它们，可导致贝克曼重排4-H A P肟成乙酰氨基苯酚和在萃取肟的蒸馏干燥期间，乙酰氨基苯酚和4-H A P肟分别水解成对一氨基苯酚和4-H A P。痕量的相应于弱碱的酸式盐，例如硫酸铵大概在蒸馏干燥步骤中催化了这些不希望发生的付反应。此外，当使用像氢氧化铵之类比较弱的碱释放游离羟胺时，上述可用的纯化技术，不能获得可接受的乙酰氨基苯酚产品。使用强碱产生的付产品，例如硫酸钠和来自氢氧化钠的水在蒸馏干燥步骤中似乎不催化这种不希望得到的付反应。

加活性碳到4-H A P肟和酯溶剂混合物中时，经发现可防止大量的颜色附着在得自后续贝克曼重排的A P A P产品上。活性碳最好在加贝克曼重排催化剂之前加入。如果4-H A P肟和酯溶剂混合物是用共沸蒸馏干燥时，活性碳最好在共沸蒸馏之前或其间加入。活性碳最好通过将A P A P产品溶在热水中，从形成的A P A P水溶液中予以滤掉，然后冷却水滤液结晶出A P A P产品。当酯贝克曼反应滤液循环时，使用活性碳防止色体滞留在A P A P产品中特别重要。这样使用活性碳防止了色体的滞留，而在贝克曼重排后该色体则不能用其它方法除去。

在优选的实施例 中，乙酰氨基苯酚产品通过用含水碱中和从含水介质中结晶加以纯化。在从含水介质中结晶之前，将酯溶剂从乙

酰氨基苯酚中除去。从乙酰氨基苯酚中除去酯溶剂可用几种方法中的任一种，包括单独使用或联合使用：过滤、用水洗涤过滤后的乙酰氨基苯酚产品、蒸发溶剂得固体残渣和水促蒸馏除去酯。

过滤贝克曼反应混合物得出固体乙酰氨基苯酚滤饼和可循环到后续贝克曼反应中的酯滤液。固体乙酰氨基苯酚滤饼中含有残余酯，最好在乙酰氨基苯酚从水介质中结晶之前除去。滤饼中的残余酯可通过蒸发除去并冷凝回收。然而，基本上完全蒸发和回收残余酯溶剂需消耗相当多的时间并要使用像真空、蒸气、冷却水等。然后，用含水碱在含水淤浆中中和基本无酯的滤饼。

另一方面，用像来自上批A P A P结晶母液之类的含水介质或，最好是用从借助链烷酸烷基酯溶剂所萃取肟，化粗产品形成的水相中可以洗涤A P A P滤饼中的残余酯贝克曼溶液。这样的洗涤通过力学夹带从固体A P A P中除去残余酯。形成的洗涤液静置分成两相，其中一相（通常为上层）是能分离和回收的残余酯。另一相（通常为下层）是含水介质，它可进一步使用或用于洗涤其它A P A P滤饼。最好将从萃取肟化粗产品形成的水相用于像A P A P滤饼的洗涤，因为该水相溶解大量的盐，从而降低了酯和乙酰氨基苯酚在水相中的溶解度和水及乙酰氨基苯酚在乙酯相中的溶解度。

使用这样的水洗涤方式，用含水碱中和既可在过滤贝克曼反应混合物之前，也可在其后进行。中和最好利用与洗涤乙酰氨基苯酚滤饼相同的水介质进行。如果在过滤前进行中和，水介质和含水碱最好与贝克曼反应淤浆在贝克曼反应器内混合。然后将形成的中和

淤浆全部过滤以提供一个仍含残余酯的中和乙酰氨基苯酚滤饼。过滤前进行中和有降低对过滤器冶金（和成本）要求的优点。但若在过滤后进行中和，则乙酰氨基苯酚在含水介质中被淤浆化，加入含水碱，和过滤形成的中和淤浆。

如果中和是在残余酯从乙酰氨基苯酚滤饼洗出之前进行，则残余酯可通过使中和滤液分成酯相和水相而回收，而后者可进一步使用或用于洗涤其它的乙酰氨基苯酚滤饼。

作为代替上述方法，或与蒸发或洗涤方法联合使用，乙酰氨基滤饼能在水介质中淤浆化以促使蒸发除去残余酯。目前另一种选择是：为了促使蒸发除去酯溶剂而在单个容器中加入水介质使4-HAP转化为结晶乙酰氨基苯酚，而完全避开过滤酯贝克曼反应混合物。用于贝克曼反应的酯溶剂最好与水形成低沸点共沸物。蒸馏乙酰氨基苯酚、水介质和酯的混合物可从残余的乙酰氨基含水混合物中除去酯。为协助蒸发除去酯的含水介质，最好与用于中和的相同，也最好与用于结晶的相同，最好也与用于中和和结晶的相同。

作为从乙酰氨基产品中除去最后一部分酯溶剂的方法，促水蒸馏最好在无水下蒸发。促水蒸发除保证了更充分的混合和热传递外，由于这些原因，该过程能在低温、短时和较少的消耗下进行。当用直接通入列乙酰氨基苯酚/酯混合物中的水蒸汽促使蒸馏除去酯时，这些优点尤为明显。在低温下除去酯的能力，消除了不希望得到的副产品和杂质的生成。

然而，从乙酰氨基产品中蒸馏除去第一部分酯溶剂，也可在无水下进行，以减少蒸发水而消耗热量。蒸馏除去酯溶剂，使得消除

过滤、酯贝克曼重排反应溶液循环和有色杂质等的形成。

在回收贝克曼重排产品之后，酯溶剂既可循环到贝克曼重排中，也可循环到肟的萃取中。

通过下列非限制实施例，本发明将进一步得到解释：

实施例 1

在氮气氛（绝对总压为 290 托）下搅拌 4-HAP 肟（100.00 g，0.6617 mol）及碘化钾（0.200 g）的乙酸乙酯（185 ml）淤浆并将其加热至 50℃。然后在 25 分多钟内将亚硫酸氯（1.0 ml，1.631 g，13.71 mmole）的乙酸乙酯（15 ml）溶液加入到搅拌着的 4-HAP 肟/乙酸乙酯淤浆中。在 290 托的绝对总压下，利用反应热使溶剂乙酸乙酯回流以维持反应混合物温度为 50—51℃。在大约开始添加亚硫酸氯以后的十分多钟内，反应混合物为近乎均匀的淡琥珀色其后开始沉淀出白色的 APAP 固体。添加了大约 90% 的亚硫酸氯以后，回流开始平息。亚硫酸氯添加完毕以后，使反应混合物用约十分钟冷却至 40℃，然后在冰浴内冷却至 3℃。在氮气氛下过滤该反应淤浆，得到淡黄色的贝克曼反应固体滤饼及黄色的贝克曼反应液体滤液。在常温 0.025 托抽出反应固体颗粒中残余的乙酸乙酯。然后通过已知的洗涤，过滤及重结晶程序提纯干燥过了的反应固体颗粒。结果如表—1 所示。用于提纯的固体过滤物在常温真空（0.025 托）下干燥后比起第一次过滤物增重 3.53 g；据推测，该质量增量最可能是由于

A P A P 的吸附。在整个制备过程中，粗制的 A P A P 固体及精制的 A P A P 固体都是颗粒状、无胶粘性而且易于处理的。

实施例 2

重复实施例 1 的制备，只是原料 4-H A P 肟/乙酸乙酯淤浆中含有 9 0 m l 而不是 1 8 5 m l 的乙酸乙酯。在这些条件下，整个反应期间反应混合物都含有相当量的白色固体。接近亚硫酰氯加完回流平息时，反应淤浆变得极粘稠以至不再于重力作用下继续沉降。在整个制备过程中，粗制的 A P A P 固体及精制的 A P A P 固体均为颗粒状，无胶粘性而易于处理的。结果如表 1 所示。

实施例 3

重复实施例 1 的制备，只是原料 4-H A P 肟/乙酸乙酯淤浆中含有 4 7 5 m l 而不是 1 8 5 m l 的乙酸乙酯。如此大量的乙酸乙酯足以于 2 5 ℃ 基本溶解起始时的全部 4-H A P 肟。反应混合物基本保持均匀直至大约三分之一的亚硫酰氯催化剂被加入，此时白色固状的 A P A P 产物开始沉淀。在整个制备过程中，粗制的 A P A P 固体及精制的 A P A P 固体均为颗粒状，无胶粘性而且易于处理的。结果如表- 1 所示。

实施例 4

重复实施例 1 的制备但不用 K I。粗制的和精制的 A P A P 产品均明显比它们来自实施例 1 的对等物颜色深。在整个制备过程

中，粗制的A P A P固体及精制的A P A P固体均为颗粒状，无胶粘性而且易于处理。结果如表—1所示。

实施例5

重复实施例1的制备，只是贝克曼反应开始时在32℃和150托的绝对总压下进行。在整个制备过程中，粗制的A P A P固体及精制的A P A P固体均为颗粒状、无胶粘性且易于处理。结果如表1所示。

实施例6

重复实施例1的制备，不同之处如下：在开始的4—H A P肟／乙酸乙酯淤浆中，用185ml新鲜乙酸乙酯代替由实施例1的乙酸乙酯贝克曼反应溶液。催化剂溶液由亚硫酸氯（1.3ml而不是1.0ml）和新鲜乙酸乙酯（15ml被代之50ml以补偿乙酸乙酯在实施例1干燥步骤的损失）组成。新鲜的酸洗活性炭（0.500g）现在也可以加在原料4—H A P肟／乙酸乙酯淤浆中。在整个制备期间，粗制的A P A P固体和精制的A P A P固体均为颗粒状，无胶粘性且易于处理。结果如表1所示。

实施例7

在五分钟内向搅拌并加热到80℃的4—H A P（100.00g）及硫酸肼（63.6g）的水（370ml）溶液中添加氢氧化钠（30.5g）水（100ml）溶液。搅拌

着的黄色均相反应混合物于 $102-103^{\circ}\text{C}$ 在空气氛下回流 20 分钟然后冷却至 25°C 。其后，向含有大量结晶 4-HAP 肟的冷却反应混合物内添加乙酸乙酯 (200 ml)。此三相混合物摇动约半分钟后静置沉降。大约一分钟内两液相完全分离，只剩一小部分未溶解的固体。将底层水相及未溶解的固体颗粒与上层乙酸乙酯相分离，再用 100 ml 的乙酸乙酯萃取两次。

合并三次的乙酸乙酯提取物，在常压氮气氛下分两步将其恒沸点馏干燥。第一步，在全回流条件下使用 Dean-Stark 分离器除去 4.5 ml 水相馏出物。第二步，使用 10 层塔板 Oldershaw 分馏柱及 3:1 的回流比，产生 200 ml 混浊的馏出物以及 77.1°C 的稳定的最后蒸馏塔产品温度。经分析得知馏出物含有分别不足 0.02 wt% 的乙酸和乙醇。

冷却时，4-HAP 肟由琥珀色蒸馏残液中结晶出来。将所得的干燥 4-HAP 肟的乙酸乙酯淤浆置于实施例 1 所述的 Beckman 重排条件下，使用 0.200 g KI，85 ml 新补充的乙酸乙酯，以及亚硫酰氯 (1.3 ml) 的乙酸乙酯 (15 ml) 催化剂溶液。在整个制备过程中，粗制的 APAP 固体及精制的 APAP 固体均为颗粒状、无胶粘性而且易于处理的。结果如表-1 所示。

实施例 8

重复实施例 7 的肟化/Beckmann 反应次序，仅作如下重大改动。用五分多钟将肟化反应的水溶液反应混合物趁热 (约 100

℃)滴入装有乙酸乙酯(200 ml)并配有回流冷凝器的园底烧瓶。在滴加过程中,乙酸乙酯在常压下极其和缓地使回流很短的一段时间。滴加完毕后,混合物约为73℃,剧烈搅拌约一分钟令其混匀。在约一分钟内,均匀的液相完全分离,不剩未溶的固体。如实施例7所述,两次各用100 ml 乙酸乙酯萃取下层(水)相。

经分析得知,经恒沸干燥步骤得的蒸馏物分别含不足0.02 wt %的乙醇与乙酸。在整个制备过程中,粗制的APAP固体有及精制的APAP固体均为颗粒状、无胶粘性而且易于处理。结果如表-1所示。

实施例9

重复实施例7的脲化/Beckmann 重量排反应次序,用29 wt %的氨水(60 ml)代替氢氧化钠水溶液作为脲化过程中释放游离羟胺的碱。结果如表-1所示。

实施例10

重复实施例8的脲化/Beckmann 重排程序并作如下改动。用148 ml 淡水及222 ml 实施例8中脲化产物用乙酸乙酯提取后剩余的水相未代替370 ml 的淡水。热的脲化产物不是滴入200 ml 新鲜的乙酸乙酯,而是滴入从实施8制备过程中回收的乙酸乙酯Beckmann 反应液中。用两份100 ml 由实施例8中乙酸乙酯萃取物中所蒸馏出的湿乙酸乙酯来完成脲化产物的萃取。至于Beckmann 重排,亚硫酰氯的乙酸乙酯溶液使用50 ml 新鲜乙

酸乙酯而不是 15 ml 以补充实施例 8 中干燥阶段的乙酸乙酯损耗。同起始的 4-HAP 脒/乙酸乙酯淤浆一起使用新鲜的酸洗过的活性炭 (0.50 g)。除去残余乙酸乙酯以后,干燥的反应固体颗粒用众所周知的方法进行提纯。

经分析得知,来自恒沸干燥阶段的馏出物分别含有不足 0.032 wt % 的乙醇和乙酸。在整个制备过程中,粗制的 APAP 固体及精制的 APAP 固体均为颗粒状、无胶粘性而易于处理的。结果如表-1 所示。

实施例 11

在氮气氛 (绝对总压 8 托) 下搅拌不含碘化钾的 4-HAP 脒 (100.0 g, 0.6617 moles) 的醋酸正己酯 (450 ml) 淤浆,并加热至 60 °C。然后,在 30 分钟内,向搅拌着的 4-HAP 脒/醋酸正己酯淤浆内添加亚硫酰氯 (1.3 ml, 2.120 g, 17.82 mmole) 的醋酸正己酯 (50 ml) 溶液。在 8 托的绝对总压下,让反应热使醋酸己酯溶剂回流以使反应混合物的温度保持在 58-65 °C。在亚硫酰氯开始添加后约五分钟内,反应混合物成为近于均匀的琥珀色液体。在添加其余亚硫酰氯过程中,黄色的固体 APAP 则开始沉淀出来。添加大约 90 % 的亚硫酰氯后,回流开始平息。亚硫酰氯加完后,反应混合物在冰浴内冷却至 5 °C。在氮气氛下过滤反应淤浆,得到金黄色 Beckmann 反应固体滤饼以及黄色 Beckmann 反应液体滤液。在常温 0.025 托抽出反应固体中残存的醋酸正己酯。然后

用已知的洗涤、过滤及重结晶顺序，提纯干燥过的反应固体。表一 1 所示的结果中不包括 2.85 g 空气氛下由黄色 Beckmann 反应液室温过夜析出的 98.8% 的纯 APAP。在整个制备过程中，粗制 PAP 固体及精制 PAP 固体均为颗粒状而处理亦无问题。

实施例 1 2

在 50 °C 及 17 托绝对总压下，用正己酸甲酯代替乙酸正己酯作为反应溶剂，重复实施例 1 1 的制备。在整个制备中，粗制 APAP 固体及精制 APAP 固体均为颗粒状而处理亦无问题。

实施例 1 3 - 1 1 2

实施例 1 3 - 1 1 2 叙述了使用不同催化剂的 4-HAP 肟贝克曼重排成 APAP，其中有一些产生微量或根本不产生 MHBA。实施例 13 - 1 1 2 的特殊条件及结果如表一 2 至表一 1 1 所示。实施例 1 3 - 1 1 2 大致采用下列方法。室温下，将所示数量的所示催化剂组分与通常 20 - 25 ml 的乙酸乙酯混合。在室温下将所得催化剂混合物经过加液漏斗添加到搅拌着的 4-HAP 肟（约 100 g）、碘化钾（约 0.2 g）、所示量的所示添加剂及乙酸乙酯（约 200 ml）的淤浆中，并在所指温度下在氮气覆盖的反应容器中加热使乙酸乙酯回流。借助调节反应容器压力（通常保持在低于一个绝对大气压）以达到所指温度。反应容器上装有一 9 °C 水冷冷凝器，使乙酸乙酯蒸气回流。（典型时间 15 - 30 多分钟内）以足够保持乙酸乙酯在冷凝器空器以内回流的速率，添加催化

剂混合物。用贝克曼重排产生的热量或者，若还不够，就用供给反应容器外部底表面的热量使其在指出的反应时间内保持在所指反应温度，在氮气氛下冷却该反应混合物至 $0 - 25^{\circ}\text{C}$ 然后将其过滤。按表—2至表—11中所示的脞转化率、脞值、APAP与MHBA效率以及产率均基于对乙酸乙酯滤液及滤出固体的分析结果。

在实施例19中，用 0.50 g KI 代替 0.20 g KI 。

在实施例25中，采用滴加 SO_3 到一个 0°C 、搅拌着的甲磺酸的乙酸乙酯 (20 ml) 溶液中，制备催化剂混合物。

在实施例29中，以上述及表—3中的一半规模进行该反应。用7分钟将4-HAP脞邻磺酸钾 (2.3 g) 的乙酸乙酯 (60 ml) 淤浆作为催化剂加到 48°C 的4-HAP脞 (50.0 g)， KI (0.1 g)、硫酸 (1.50 g) 及乙酸乙酯 (100 ml) 的淤浆中，将此反应混合物加热到 70°C 并在此温度下搅拌102分钟，而后令其冷却到室温。

在实施例37及40中，完全用乙酸正丁酯替代乙酸乙酯而不用碘化钾并以两倍于上述及表—4和表—5中的规模进行该反应。在实施例37中，将纯 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化剂加入脞淤浆中，但不稀释。实施例40及122实际上是相同的，这些实施例的方法在以下实施例122中再为详述。实施例37中重结晶APAP产物的回收方法与下面实施例122中所述相同。

在实施例26、29、37及38中，在贝克曼反应温度升高到所指水平以前，用7—45分钟将全部催化剂混合物添加到大

50℃的4-HAP脬淤浆中。

在实施例39中， $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{N}$ 催化剂在加热前便合并到起始4-HAP脬及乙酸乙酯混合物的反应容器内。

在实施例45及46中，催化剂混合物在用作贝克曼重排催化剂前的整个制备过程中一直搅拌着并保持在约0-4℃。用20分钟（实施例45）或30分钟（实施例46）将所指量 CCl_3COCl 的乙酸乙酯（实施例45中为7ml，实施例46中为15ml）溶液加到搅拌着的所指量4-HAP脬的乙酸乙酯（实施例45中为20ml，实施例46中为35ml）溶液中。在实施例45中，在添加 CCl_3COCl 的半途中，向催化剂混合物内额外添加10ml 0-4℃的乙酸乙酯。添加 CCl_3COCl （完毕之后，将所得混合物搅拌10分钟，然后用大约10分钟滴加到所指量的三乙胺（实施例45中为纯净的，实施例46中为5ml乙酸乙酯溶液）中。然后将所得混合物搅拌约2小时后，用作贝克曼重排催化剂。据信催化剂混合物中含有作为活性物种的4-HAP脬一邻一三氯乙酸酯。在实施例45中，用100.0g 4-HAP脬在190ml乙酸乙酯里的淤浆进行贝克曼重排。在实施例46中，用94.7g 4-HAP脬在165ml乙酸乙酯中的淤浆进行贝克曼重排。

在实施例47中，催化剂混合物在用作贝克曼重排催化剂之前先在室温搅拌过夜。

在实施例48中，用5分多钟将三乙胺（3.5g）滴加进搅拌着的三氯乙酸（4.0g）的50ml乙酸乙酯的溶液中，然后

添加其余的乙酸乙酯(150 ml)及40 HAP脘(100.0 g)。

在实施例61—67、70—83、以及87—98中,所指的催化剂各组分在用作贝克曼重排催化剂前30分钟进行合并,在此大约30分钟的时间里,催化剂混合物的所述各组分放置在室温下,约每10分钟搅动一次,据信各组分已反应产生Vilsmeier试剂,据信在实施例84—86的催化剂混合物中也已产生Vilsmeier试剂,其在用作贝克曼催化剂前在室温下搅拌约18小时。在实施例66中,除用20 ml乙酸乙酯外,还用20 ml四氢呋喃来制备催化剂混合物。由二甲基甲酰胺与实施例61—67中亚硫酰二氯得来的Vilsmeier试剂的形成以其无色晶状的沉淀作为指示。大多数这些晶体作为原催化剂混合物中的悬浮体由加液漏斗添加到贝克曼反应混合物中。大多数剩在加液漏斗里的晶体用另外约15 ml的乙酸乙酯再悬浮后,也添加到贝克曼反应混合物中。其它的Vilsmeier试剂不发生沉淀。

在实施例82中,将93.2 g 4-HAP脘装到反应容器内。据信甲磺酸与4-HAP脘的钠盐起反应在原处生成甲磺酸钠及额外的4-HAP脘。

实施例113—118

在实施例113—118中,脘化和贝克曼反应均按下一段叙述的方法用乙酸乙酯来完成,并参见表—12。

用不超过30秒的时间将氢氧化钠(30.5 g)的水

(1 2 2 m l) 溶液加热到 8 0 ° C 并且搅拌着的 4 - H A P (1 0 0 . 0 g) , 硫酸胍 (6 3 . 6 g) 及水 (1 9 1 m l) 的混合物中。然后将所得搅拌混合物在大气下约 1 0 3 ° C 回流 4 5 - 6 0 分钟, 其中再加入 2 2 3 - 3 1 8 g 乙酸乙酯 (新品或得自前批共沸干燥段的馏出物) 。乙酸乙酯 / 水共沸物的回流使搅拌混合物冷却到 7 0 ° C 。热的无固体混合物经搅拌约 3 分钟后, 令其分离为两液相。热的无固体水相从热的无固体酯相排出, 向其中加入得自前批贝克曼反应混合物的乙酸乙酯滤液 (1 2 3 . 0 - 2 8 4 . 0 g) 。此乙酸乙酯滤液含有 A P A P 、 4 - H A P 胍及 4 - H A P 等均系其最重要的溶质。

所得的 4 - H A P / 乙酸乙酯混合物系采用共沸蒸馏法进行干燥, 共法如下: 在氮气氛大约 5 8 - 6 4 ° C 及约 4 0 0 托的绝对压力下, 将 4 - H A P 胍 / 乙酸乙酯混合物搅拌回流, 同时用 Dean-stark 分离器从回流冷凝液中除支 9 . 4 2 - 6 1 . 3 5 g 的水相。添加 K I (0 . 2 0 0 g) 及补充新的乙酸乙酯 (4 5 - 2 2 5 g) 以后, 则借助分馏继续进行搅拌 4 - H A P 胍 / 乙酸乙酯混合物的共沸干燥, 分馏是通过一个 1 " 直径、 1 0 - 塔板 O l l e r s h a w 分馏柱在氮气氛下大约 4 0 0 托绝对压力下进行的, 回流 比 为 3 : 1 或 1 : 1 。当收集了 2 2 0 - 4 4 0 m l 乙酸乙酯馏出液时, 未蒸出残留液的温度由大约 6 4 ° C 升至大约 7 5 ° C 。所得未蒸出残留液主要是干燥的 4 - H A P 胍 / 乙酸乙酯混合物。

在实施例 1 1 3 中, 恰在使用 Dean-stark 分离器的共沸干燥

开始之前，将含有活性炭（1.00 g），连二亚硫酸钠（0.10 g）及水（2.2 ml）的水基淤浆加到湿的4-HAP肟/乙酸乙酯混合物中。在实施例114、115、117及118中，在用Dean-stark 分离器的共沸干燥完成后而用Ollershaw分馏柱的共沸干燥开始以前，向该4-HAP肟/乙酸乙酯混合物中添加活性炭（1.0 g）。

在大约23℃氮气气氛下，在乙酸乙酯（15—30 ml）中搅拌DMF（1.3—2.3 ml）及亚硫酰二氯（0.8—1.3 ml）约20分钟，以制备固体Vilsmeier试剂。用大约30多分钟将固体Vilsmeier试剂的乙酸乙酯悬浮液作为贝克曼反应催化剂，以15份加到共沸蒸馏干燥过的4-HAP肟/乙酸乙酯混合物中。在加催化剂期间，在温度大约45—51℃、无空气的条件下搅拌贝克曼反应混合物，该温度是借助乙酸乙酯在约228托的绝对压力下回流保持的。所有催化剂添加完毕后，用大约15分钟使贝克曼反应混合物搅拌冷却到约40℃，然后再冰冻约到25℃。

在实施例113—115中，乙酰氨基苯产物在过滤后进行中和。几乎所有留在APAP滤饼上的残余酯，借助用得自肟化产物酯萃取的水相进行洗涤除去之。实施例113—115采用下述方法。

在大气中过滤贝克曼反应混合物并将乙酸乙酯滤液移入分液漏斗。仍含有大约35 g不能用过滤法除去的乙酸乙酯的粗制固体APAP滤饼在大约25℃时用来自肟化反应混合物萃取的水相制

成淤浆。在约 25℃ 搅拌所得的水基 APAP 淤浆，通过添加 20 wt % 氢氧化钠水溶液（80—110 滴）中和到大约 PH 6—6.5。过滤中和后的淤浆，用水相洗去粗制中和后固体 APAP 中大部分的乙酸乙酯，将含有从粗制中和后固体 APAP 上洗下的乙酸乙酯的水洗滤液，加入到分液漏斗里的乙酸乙酯滤液中。将分液漏斗里的各成份混匀，然后静置，从乙酸乙酯滤液萃取水洗滤液。如此萃取使得乙酸乙酯及可再循环的芳香族化合物如 4-HAP 自水洗滤液迁移到乙酸乙酯滤液相中。

在分液漏斗内将水相从乙酸乙酯相引出并用于粗制中和后固体 APAP 的再浆化及洗涤。所得淤浆液过滤后，水洗滤液再次与分液漏斗内的乙酸乙酯相混合，并使所得的混合物静置。

将上段的过程再重复五次，最终得的水相被认为是表—12 中的废液流。保留最终的乙酸乙酯滤液相以便再循环到来自下批水溶液肟化产物萃取的乙酸乙酯相中。中和并洗涤过的固体 APAP 用已知的方法进行提纯。结果如表—12 所示。

在实施例 116—118 中，乙酰氨基苯产物在过滤前至少被部分中和。几乎所有留在 APAP 滤饼上的残余酯被用得自肟化产物酯萃取的水相洗涤除去。实施例 116—118 采用了下述过程。

将 NaOH 水溶液（20 wt %；40—70 滴）加入到整 30 ml 得自原始肟化反应混合物乙酸乙酯萃取的水相中。在大约 25℃ 时将此液与粗制贝克曼反应混合物混合搅拌约三分钟。在大气中过滤所得混合物，并将湿乙酸乙酯滤液移入分液漏斗。仍含有

大约 35 g 不能用过滤法除去的乙酸乙酯的、部分中和过的粗制 A P A P 滤饼在 25 °C 用得自原始肟化反应混合物萃取的其余水相进行淤浆化。过滤所得的 A P A P 水浆，以水相洗去固体 A P A P 上的大部分乙酸乙酯。将含有从固体 A P A P 上洗下的乙酸乙酯的水洗涤滤液加入到分液漏斗内的湿乙酸乙酯滤液中。另向分液漏斗内加 20 w t % 的氢氧化钠水溶液（20—30 滴）。分液漏斗内的诸成份混匀后，令其沉降以使乙酸乙酯滤液萃取水洗涤滤液。如此萃取使得乙酸乙酯及可再循环的芳香族化合物如 4-H A P 肟从水洗液滤液迁移到乙酸乙酯液滤相中去。

水相（P H 约 5 . 5—6 . 0）从分液漏斗内的乙酸乙酯相引出，并用于粗制中和后固体 A P A P 的再淤浆化及洗涤。再将淤浆液过滤后，水洗液滤液再次与分液漏斗内的乙酸乙酯相混合，并使所得混合物沉降。

将上段的过程再重复四次，最终的水相被认为是表—12 中的废液流。保留最终的乙酸乙酯滤液相以便再循环到来自下批水溶液肟化产物萃取的乙酸乙酯相中。中和过及水洗过的固体 A P A P 用已知的方法进行提纯。结果如表—12 所示。

实施例 119—121

在实施例 119—121 中，用乙酸正丁酯来完成肟化及贝克曼反应。粗制固体 A P A P 产物经过滤、用乙酸正丁酯洗涤、在水中中和，然后用水助蒸馏除去残余的乙酸正丁酯。在下述实施例 119—121 的方法中，括号内的三个一组数字分别对应于实施

例 1 1 9、实施例 1 2 0 及实施例 1 2 1。

大约用一分多钟向搅拌着的加热至 8 0 °C 的 4 - H A P (1 3 6 0 g)、硫酸肼 (8 6 5 g) 及水 (2 5 9 6 m l) 的混合物中加入氢氧化钠 (4 1 4 . 8 g) 水 (1 6 5 9 m l) 溶液。搅拌并加热所得的混合物至约 1 0 0 °C 并持续大约 4 5 分钟, 然后向其中加入由得自前批粗制固体 A P A P 产物乙酸正丁酯洗涤过的洗涤液 (2 . 2 L、2 . 0 L、2 . 1 L) 前批肟化反应水相的第二 次乙酸正丁酯萃取液 (1 6 0 3 . 6 g , 1 7 0 9 g , 1 7 2 9 . 5 g) 以及由前批 A P A P 产物的热水溶液中共沸蒸馏出的乙酸正丁酯相 (0 m l、6 0 0 m l、0 m l) 所组成的乙酸正丁酯 (4 . 0 L , 4 . 5 L , 4 . 0 L)。搅拌大约五分钟后, 让热的、无固体的乙酸正丁酯与含水的肟化产物混合物约用三分钟时间分离为两液相。热的、无固体物水相由热的、无固体物的 4 - H A P 肟的乙酸正丁酯溶液中引出。补充新的乙酸正丁酯 (9 0 9 g , 0 g , 0 g) , 然后将从前批 A P A P 产物的热水溶液中共沸点馏出的乙酸正丁酯相 (5 9 0 m l , 0 m l , 0 m l) 加入到 4 - H A P 肟的乙酸正丁酯溶液中。

4 - H A P / 乙酸正丁酯溶液系使用共沸精馏干燥, 其法如下。搅拌 4 - H A P 肟 / 乙酸正丁酯溶液, 并在氮气氛下在约 6 2 - 7 4 °C 及约 7 1 - 1 1 2 m m H g A 压力下进行回流, 用 D e a n s t a r k 分离器从回流冷凝液中移去大约 4 2 5 - 4 3 3 g 的水相。加入活性炭 (1 3 . 6 g , 2 7 . 2 g , 2 7 . 2 g) 后, 来自前批贝克曼反应混合物的乙酸正丁酯滤液 (2 2 4 0 g , 3 0 0 0 g

3360 g)、及补充的新乙酸正丁酯(0 g, 612 g, 0 g)以后, 通过在大约70—74℃及大约73—97 mmHg A压力下回流该溶液约半小时, 而继续进行4-HAP肟/乙酸正丁酯溶液搅拌下以共沸干燥, 用Dean stark分离器从回流冷凝液中除去额外的水相。然后该4-HAP肟/乙酸正丁酯溶液在大约65—72℃循环通过过滤器以除去活性炭。添加KI(2.72 g)以后, 继续用Dean stark分离器大约在70—74℃及大约73—97 mmHg A压力下共沸干燥搅拌的4-HAP肟/乙酸正丁酯溶液, 直至回流冷凝液实际上不再有分离的水相。用Dean stark分离器移出的水相总量为450—463 g。然后通过简单蒸馏在72—73℃完成4-HAP肟/乙酸正丁酯溶液搅拌下的共沸干燥。当收集了大约4升乙酸正丁酯馏出物时, 蒸馏压力由约92 mmHg A下降到约72 mmHg A。所得的未馏出残液实际上为干燥的4-HAP肟/乙酸正丁酯混合物。

用乙酸正丁酯萃取水溶液肟化产物所得的水相再次进行萃取操作, 此次在大约25℃使用来自共沸干燥段大约2 L的乙酸正丁酯馏出液。存留下所得的乙酸正丁酯萃取液(1709 g, 1729.5 g, 1710.7 g)即可再循环到下一批的4-HAP肟萃取段。所得的水相被认为是废液流, 如表—13所示。

通过在大约23℃氮气氛下搅拌大约20分钟DMF(32 ml)及亚硫酸二氯(16 ml)的乙酸正丁酯(250 ml)溶液以制备固体Vilsmeier试剂。然后用大约64—69分钟将固体Vilsmeier试剂的乙酸正丁酯悬浮液作为贝克曼反应催化剂分出大

约 13—16 份加入到共沸精馏干燥过的 4-HAP 肟/乙酸正丁酯混合物中。在催化剂添加期间，在隔绝空气条件下，搅拌 贝克曼反应混合物并通过在大约 18 托的绝对压力下回流乙酸正丁酯以恒温在大约 42—52℃。所有催化剂加完以后，用 16—23 分钟让搅拌着的贝克曼反应混合物冷却到 31—33℃，然后再冷冻到 10℃。

然后过滤贝克曼反应混合物，存留下所得的乙酸正丁酯滤液（3000 g，3371 g，3058 g）以便再循环到下一批的共沸干燥段去。用大约 2 L 得自共沸精馏段的乙酸正丁酯馏出物，在大约 25℃ 洗涤由贝克曼反应混合物中滤出的粗制固体 APAP。含有溶解了的可再循环芳香族化合物（包括未反应的 4-HAP 肟）的乙酸正丁酯洗涤液，经由粗制固体 APAP 产物中滤出，留起来以便再循环到下一批的 4-HAP 肟萃取段去。

仍含有大约 400 ml 不能用过滤法除去的乙酸正丁酯的粗制固体 APAP 滤饼在大约 6 L 水中淤浆化。所得的水成 APAP 淤浆在大约 25℃ 搅拌，并通过加入 5 wt % 的氢氧化钠水溶液（100 g，100 g，160 g）而中和到大约 PH 6—6.5。中和后的水成 APAP 淤浆在氮气氛下搅拌并加热到大约 100℃ 以溶解固体 APAP。其后在约 97—104℃ 及约 0—3 psig 压力下搅拌并精馏所得的溶液以移去上层为乙酸正丁酯相（600 ml、348 ml、315 ml）、下层为水相（250 ml、222 ml、265 ml）的共沸馏出物。乙酸正丁酯相与水相分离后，被再循环到随后一批的 4-HAP 肟萃取段

去。将所得的未馏出残余液冷却到大约 10°C ，使溶解后的 APAP 重结晶。过滤重结晶的 APAP 并用已知的方法进一步进行提纯。结果如表-13 所示。

实施例 122

在本实施例中，4-HAP 肟在单一容器内转化为重结晶的 APAP，含酯的贝克曼反应混合物不用进行过滤。水加入后，以水助蒸馏除去最后一部分酯溶剂。

贝克曼重排所用的催化剂混合物制备如下。将乙腈 (5 ml) 加入到固体四氟硼酸三甲基氧鎓盐 (5.14 g) 中，在大约 25°C 氮气氛下搅拌所得的混合物 30 分钟，而后再加入乙腈 (4 ml)，当在 25°C 氮气氛下另外再搅拌所得的混合物 30 分钟时，固体即全部溶解。则不再继续搅拌，将该混合物在氮气氛下大约 25°C 放置约 24 小时，沉淀出无色晶体。在 $0-25^{\circ}\text{C}$ 从混合物内真空蒸发掉所有多余的乙腈。将所得的无色晶状残留物 (据 S. C. Eyley, R. G. Giles, and H. Heaney, Tetrahedron Letters, Vol. 26, No 38, p. 4649, 1985 得知为大约 4.96 g 的四氟硼酸 N-甲基乙腈鎓盐) 在氮气氛下用乙酸正丁酯 (30 ml) 再悬浮以提供用于贝克曼重排的催化剂混合物。

其后用大约 80 分钟，将四氟硼酸 N-甲基乙腈鎓盐的乙酸正丁酯悬浮液。作为贝克曼反应催化剂分出 15 份，加入到搅拌着的 4-HAP 肟 (200.0 g) 的乙酸正丁酯 (大约 430 ml)

悬浮液中。在添加催化剂期间，在隔绝空气条件下搅拌该贝克曼反应混合物，并借助乙酸正丁酯在大约 30 mmHg A 压力下的回流，恒温保持于大约 48 °C。另将 30 ml 乙酸正丁酯加到最后几份固体催化剂中以助其悬浮及添加到贝克曼反应混合物内。将反应混合物搅拌冷却至 30 °C，在大约 30 °C 及 3 mmHg A 压力下，由贝克曼反应混合物搅拌，蒸馏出大约 275 ml 乙酸正丁酯溶剂。

将水（1.0 L）加到余下的贝克曼反应产物的乙酸正丁酯淤浆中，在大约 25 °C 搅拌所得的混合物，通过添加 25 wt % 的氢氧化钠水溶液（10 g）并继以浓 HCl 水溶液（70 滴）使中和其 PH 到大约 6。在大约 24 °C 及大约 10—20 mmHg A 压力下，用精馏以含水共沸物形式实际上从中和后的贝克曼反应产物中搅拌除去所有的乙酸正丁酯。然后在一大气压氮气下将所得的精馏残余液搅拌并加热至大约 83 °C 使固体贝克曼反应产物完全溶解。所得的水溶液搅拌并冷却到 5 °C 时，析出重结晶的 APAP。重结晶的 APAP 从水基母液中滤出、用水（5 °C、200 ml）洗涤、然后在大约 0.05 mmHg A 压力下干燥，以提供精制的 APAP。结果如表—13 所示。

实施例 123

以四氯高铁酸 N—异丙基乙腈铈盐替代四氯硼酸 N—甲基乙腈铈盐作为贝克曼重排催化剂而重复实施例 122 的 APAP 合成。

贝克曼重排使用的催化剂混合物，在氮气氛下用磁搅拌及冰

浴冷却制备如下。无水氯化铁 (8 . 1 0 g) 及异丙基氯 (3 5 m l) 的混合物在氮气氛下搅拌 3 0 分钟, 其间在水浴内冷却。继续在氮气氛下冰浴冷却及搅拌, 同时用 1 0 分钟滴入乙腈 (2 . 6 5 m l) 。在氮气氛冰浴冷却下搅拌所得的橙红色悬浮液 1 6 小时, 其后在 0 - 2 5 °C 真空蒸发掉多余的异丙基氯。所得的棕黄色固体渣 (由 R . F u k s , Tetrahedron, vol. 2 9 (1 9 7 3) , P . 2 1 5 0 , 得知为大约 1 4 . 0 7 g 的四氯高铁酸 N - 异丙基乙腈铈盐) 在氮气氛下用乙酸正丁酯 (3 0 m l) 再悬浮并立即用作贝克曼重排的催化剂混合物。

用大约 5 7 分钟将四氯高铁酸 N - 异丙基乙腈铈盐的乙酸正丁酯悬浮液作为贝克曼反应催化剂, 分 1 5 份加入到搅拌着的 4 - H A P 肟 (2 0 0 . 0 g) 的乙酸正丁酯 (大约 4 5 0 m l) 悬浮液中。添加催化剂期间, 在隔绝空气条件下搅拌贝克曼反应混合物, 并借助乙酸正丁酯在大约 2 5 mm H g A 压力下的回流而恒温于大约 4 3 - 5 0 °C。然后在大约 3 0 °C 及 1 0 mm H g A 压力下搅拌蒸馏从贝克曼反应混合物中除去大约 2 7 5 m l 乙酸正丁酯溶剂。

将水 (1 . 0 L) 加到余下的贝克曼反应产物的乙酸正丁酯淤浆中, 在 2 5 °C 搅拌所得的混合物, 其间通过添加 2 5 w t % 氢氧化钠水溶液 (2 3 . 1 g) 而中和到大约 P H 6 . 5。在大约 2 9 °C , 5 4 mm H g A 压力到 3 6 °C , 3 6 mm H g A 压力条件下, 通过精馏以含水共沸物形式充分地从中和后的贝克曼反应产物中搅拌, 除去所有的乙酸正丁酯。而后在 1 a t m 氮气下搅拌所得的精

馏残余液，并将其加热到 90℃ 以使固体贝克曼反应产物完全溶解。将所得的水溶液冷却到 3℃，搅拌下析出 APAP 重结晶。从水基母液中滤出重结晶的 APAP，用水 1200 ml 洗涤，然后在大约 0.05 mmHg A 压力下干燥，以提供精制的 APAP 结果如表-13 所示。

实施例 124

在本实施例中，4-HAP 肟于单一容器内转化为重结晶的 APAP，含酯的贝克曼反应混合物无须进行过滤。添加水之后，通过水蒸汽蒸馏除去最后一部分酯溶剂。

大约用一分钟向搅拌再加入热到 80℃ 的 4-HAP (200 g)、硫酸胺 (127.2 g) 及水 (382 ml) 的混合物中，加入氢氧化钠 (61 g) 水 (244 ml) 溶液。所得的混合物搅拌并加热到大约 100℃ 然后持续约 45 分钟。而后加入乙酸正丁酯 (约 720 ml)。搅拌约 5 分钟后，让热的、无固体物的乙酸正丁酯与含水的肟化产物混合物用大约三分钟分离成双液相。从热的、无固体物的 4-HAP 肟的乙酸正丁酯溶液中排出热的、无固体物的水相。

再加乙酸正丁酯 (480 ml) 到 4-HAP 肟/乙酸正丁酯溶液中，用如下的共沸精馏法干燥所得的混合物。将 4-HAP 肟/乙酸正丁酯混合物在氮气氛、大约 55—65℃ 及大约 80 mmHg A 压力下搅拌回流，同时用 Dean stark 分离器由回流冷凝液中除去大约 50 g 的水相，直至回流冷凝液中实际上不再分离

出水相。然后，借助在大约 80 mmHg A 压力下的简单蒸馏完成 4-HAP 肟/乙酸正丁酯混合物搅拌下的共沸干燥。当大约 720 ml 乙酸正丁酯馏出物一经收集完毕时，未馏出残余液的温度由约 65 °C 升高到大约 75 °C。然后加碘化钾（大约 0.4 g）到所得的未馏出残余液中，该残余液实际上即为干燥的 4-HAP 肟的乙酸正丁酯混合物。

其后，大约用 80 分钟向 4-HAP 肟的乙酸正丁酯混合物中分 15 份添加作为贝克曼反应催化剂的四氟硼酸 N-甲基乙腈鎓盐（5.5 g）的乙酸正丁酯（大约 50 ml）悬浮液。添加催化剂期间，在隔绝空气条件下搅拌贝克曼反应混合物，并借助乙酸正丁酯在大约 30 mmHg A 压力下的回流而恒温于大约 48 °C。其后搅拌冷却贝克曼反应混合物到大约 25 °C，然后加水（大约 500 ml）。在大约 25 °C 搅拌所得的混合物，其间通过添加 25 wt % 的氢氧化钠水溶液中和到大约 PH 6。然后向搅拌着的中和后的贝克曼反应产物中通入水的蒸气（即水蒸汽）在大约 24 °C 及大约 10-20 mmHg A 压力下以含水共沸物的形式充分除去所有的乙酸正丁酯。向所得的中和后贝克曼反应产物的水淤浆中加入水，因为有必要将淤浆的水含量提高到 1.0 L。其后如实施例 122 中所述进行 APAP 产物的重结晶与回收。全部乙酸正丁酯出物均再循环到下一批。

实施例 125

重复实施例 124 中的 APAP 合成并作如下改变。在用

Dean stark 分离器进行共沸精馏之后而在蒸馏除去720ml 乙酸正丁酯之前向 4-HAP 肟及乙酸正丁酯的混合物中加入活性炭 (2 . 0 0 g) 。在APAP 产品重结晶以前，贝克曼反应产物的热水溶液循环通过过滤器而除去活性炭。

表-1至表-13 使用之编写列表如下:

<i>Ac</i>	乙酰基 $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$
<i>acct</i>	可计量性
<i>APAP</i>	<i>N</i> -乙酰基-对-氨基苯酚 (乙酰氨基苯酚)
<i>ArSO₃Na</i>	4-羟基苯磺酸钠
<i>CO₂V</i>	转化率
<i>CTMAB</i>	溴化鲸蜡基三甲基铵
<i>DMA</i>	<i>N</i> , <i>N</i> -二甲基乙酰胺
<i>DMF</i>	<i>N</i> , <i>N</i> -二甲基甲酰胺
<i>Et</i>	乙基 CH_3CH_2
4-HAP	4-羟基乙酰苯酮
HPLC	高压液相色谱
颜色极限	由 10 g 固体样品的 10 ml 甲醇淤浆离心分离所得的上层清液在 420 nm 处的吸收
MHBA	<i>N</i> -甲基-对-羟基苯胺
MSA	甲磺酸
NMP	<i>N</i> -甲基吡咯烷酮
其它	所有未特别列出的 HPLC-可检出的芳香族化合物
肟	4-羟基乙酰苯酮肟
肟-O-SO ₃ K	4-羟基乙酰苯酮肟-邻-磺酸钾
Ph	苯基 C_6H_5

P P A	多聚磷酸
P P m	重量每百万分
S D S	十二烷基硫酸钠
SO ₃ · Pyr	三氧化硫-吡啶络合物
t o m p	温度
P - T S A	对-甲苯磺酸
W t	重量

表一 1 至一 1 3 所示的某些试剂名称标名如下:

SOCl_2	亚硫酸二氯
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$	甲磺酰氯
$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$	三氟甲磺酰氯
$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$	三氟甲磺酸
MSA 酐	甲基磺酸酐
P-TSA 酐	对一甲苯磺酸酐
ClSO_3H	氯磺酸
P_2O_5	五氧化二磷
$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}$	亚硫酸二甲酯
POCl_3	磷酰氯
PhPOCl_2	苯磷酰二氯
Ph_2POCl	二苯磷酰氯
$\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$	三氟化硼乙醚酯
$((\text{ACO})_2\text{B})_2\text{O}$	四乙酰二硼酯
$\text{CH}_3\text{CN}^+\text{CH}_3\text{BF}_4^-$	四氟硼酸 N-甲基乙腈鎓盐
$\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{H}$	三氯乙酸
CCl_3COCl	三氯乙酰氯
$(\text{CCl}_3\text{CO})_2\text{O}$	三氯乙酸酐
$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	三氟乙酸
$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$	三氟乙酸酐
NEt_3	三乙胺
$\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$	三氯乙酸及甲磺酸之混合酸酐

ClCO_2CH_3	氯甲酸甲酯
$\text{ClCON}(\text{CH}_3)_2$	N, N-二甲基氨基甲酰氯
CH_3NCO	异氰酸甲酯
$\text{ClCO}_2\text{CCl}_3$	氯甲酸三氯甲酯(双充气)
ClCOCO_2Et	乙基乙二酰氯
ClCOCOCl	乙二酰氯
$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Na}$	三氟乙酸钠
$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$	乙酸钠
$(\text{NH}_4)^+(\text{H}_2\text{PO}_4)^-$	磷酸二氢铵
$\text{NO}_2\text{S}_2\text{O}_5$	焦亚硫酸钠
$\text{B}(\text{OCH}_3)_3$	硼酸三甲酯

在下列表-1至表-13中,可计量性系指100%倍的全部已回收的出料中所有HPLC-可检出的芳香族化合物的总摩尔数,除以全部进料中所有芳香族化合物的总摩尔数。若某芳香族化合物的“净量”系指全部已回收的出料中该芳香族化合物的总摩尔数减去全部进料中该芳香族化合物的总摩尔数,则该芳香化合物之“效率”系100%倍的该芳香化合物之正净量除以所有HPLC-可检出的芳香族化合物之总净量。肟的未转化百分率等于回收的总出料中全部肟之总摩尔量除以总进料中所有的肟之总摩尔量。肟的归一化未转化百分率系100%倍的肟未转化百分率除以定义如上的可计量性。“转化率”系100%倍的1.0与归一化肟的未转化百分率之差值。在所有这些计算中,将所有输入肟化反应的4-HAP看作是肟原料而不仅是4-HAP原料。

在表-12及表-13中,“不再循环的出料”由精制APAP及“废液流”构成。就表-13中的实施例122及123而言,“废液流”由得自APAP重结晶过程的含水母液及洗涤液构成。就表-13中的实施例119—121而言,该“废液流”由得自APAP重结晶过程的含水母液和洗涤液,以及肟化反应混合物用乙酸正丁酯进行的第二次萃取后所得的水相所组成。就表-12中的实施例113—118而言,该“废液流”由得自APAP重结晶过程的含水母液和洗涤液和由萃取肟化反应混合物所得的水相,以及由其后中和及洗涤粗固体APAP产物所得的水相所组成。实施例113—121中所有其它含芳香族化合物的出料均循环至下一批。实施例122及123的所有含芳香族化合物的出料均为上述不再循环的出料。

表-1至表13中的所有数据均不包括机械损耗或 活 性 碳 /

Celite 滤饼的损耗。如上损耗确信实际上起因于所有在表-1，表-12及表-13中未加说明的全部芳香族产物。因此进一步确信，若商业规模的生产中将如上损耗减到最小，实际A P A P产率将接近表-12及表-13中所示“精制A P A P”“占有不再循环出料的摩尔百分数”的数值。

在以下权利要求中，将“过滤的”及“过滤”两词解释为完全包括离心法及离心分离的作用及概念的通用术语。

表 1

实施例序号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
4-HAP 转化率	99.44	98.94	99.51	97.56	97.22	98.94	99.64	99.24	97.18	99.49	98.94	92.48
产品交率 (%)	98.52	98.98	99.01	98.78	98.97	97.95	97.52	97.21	83.75	98.01	96.81	96.09
APAP	1.12	0.61	0.54	0.66	0.22	1.85	2.03	2.09	3.19	1.71	2.35	3.21
4-HAP	0.36	0.41	0.46	0.56	0.81	0.19	0.45	0.70	13.06 ¹	0.29	0.84	0.69
其他副产物												
精制 APAP 交率 (%)	75.75			75.91		79.94	73.66			75.10	56.03	54.00
精制 APAP 分析												
4-HAP (wt %)	0.009			0.015		0.020	0.017			0.000	0.002	0.000
4-HAP Oxime (wt %)	0.001			0.000		0.000	0.000			0.000	0.000	0.000
其他杂质 (wt %)	0.015			0.060		0.020	0.147			0.015	0.042	0.013
颜色杂质	0.011			0.038		0.008	0.030			0.025	0.048	0.053

1. 此数值 (12.47) 为多亚胺于对-氨基苯酚

表 2

实验序号	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
催化剂组分	SOCl_2 1.3 mL	SOCl_2 0.11 mL	SOCl_2 0.9 mL	SOCl_2 0.7 mL	对-甲苯 磺酸酐 4.9 g	甲磺酸酐 3.0 g	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 1.89 mL	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 1.4 mL	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 0.9 mL	$\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ 1.8 mL	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 3.0 g ClSO_3H 1.2 g
温度 (°C)	53	50	51	51	50	50	51	48	51	67	70
时间 (min)	25	37	35	35	60	60	130	40	78	134	90
转化率 (%)	99.2	98.2	89.0	59.3	93.5	95.9	96.3	94.7	82.2	94.2	12.8
后计量性 (%)	95.4	95.9	90.9	85.6			95.9	77.2	84.3	86.4	
效率 (%) 平均:											
APAP	98.9	98.9	98.8	96.8			98.0	98.8	97.9	98.7	
MHBA	0.077	0.049	0.050	0.075			0.120	0.025	0.040	0.131	
产率 (%):											
APAP	93.7	93.2	80.0	49.1	88.1	93.1	90.6	72.2	67.9	80.4	9.7
MHBA	0.073	0.046	0.040	0.038	0.052	0.061	0.111	0.018	0.028	0.107	0.005
沉淀的固体:											
产率 (%)	87.6	87.6	73.2	39.6	79.9	85.6		50	26	74.0	2.1
MHBA (ppm)	296	186	39	0	67	107	151			897	22

表 3

实施例序号	24	25	26	27	28	29	30
催化剂组分	MSA:P ₂ O ₅ 10:1 w/w 总量 2 mL	SO ₃ 0.62 mL CH ₃ SO ₃ H 1.3 mL	SO ₃ (65% 发烟硫酸) 1.2 mL	SO ₃ 1.0 mL	SO ₃ 吡啶 2.03 g	O-SO ₃ K 4.6 g	(CH ₃ O) ₂ SO 1.7 mL
脂肪添加剂						H ₂ SO ₄ 3.00 g	
温度 (°C)	50	70	70	53	68	70	70
时间 (min)	60	91	120	72	183	102	120
脂肪转化率 (%)	45.2	19.6	6.7	5.6	2.0	67.2	25.3
脂肪可计量性 (%)					63.5		
效率 (%) 对:							
APAP					0.0		
MHBA					0.000		
产率 (%) :							
APAP	22.8	18.6	6.0	3.2	0.0	5.2	0.3
MHBA	0.001	0.009	0.060	0.007	0.000	0.002	0
沉淀的固体 :							
产率 (%) :	10.1	19.4	30.5	40.0	39.8	14.0	58.5
MHBA (Ppm)	78	33	608	64	0	45	0

表 4

实施例序号	31	32	33	34	35	36	37	38	39
催化剂组分	POCl ₃ 1.6 mL	PhPOCl ₂ 2.24 mL	Ph ₂ POCl 2.6 mL	P ₂ O ₅ 3.6 g	PPA 2.01 g	H ₃ PO ₄ 1.4 g CCl ₃ CO ₂ H 3.3 g	Et ₂ O BF ₃ 4.8 mL	B(OEt) ₃ 2.3 mL	((AcO) ₂ B) ₂ O 2.0 g
温度 (°C)	50	50	61--83	70	71	70	80	90	70
时间 (min)	20	25	105	120	73	120	330	120	120
转化率 (%)	99.4	99.3	80.7	60.2	2.9	1.8	65.9	1.3	0.9
产可计量性 (%)	97.6	96.8	93.4		73.2		96.6	93.3	
效率 (%) 对:									
APAP	97.5	98.8	96.6		57.7		91.4	2.2	
MHBA	0.080	0.086	0.036		0.591		0.033	0.000	
产率 (%)									
APAP	94.5	95.0	72.8	35.0	1.2	0.4	58.2	0.0	0.0
MHBA	0.078	0.083	0.027	0.049	0.012	0	0.021	0.000	0
沉淀的固体;									
产率 (%)	88.6	88.7	60.7	50.0	53.0	60.7	71.3	54.8	44.5
MHBA (ppm)	682	381	147	370	15	0	85	0	0

表 1-1-5

实施例序号	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
催化剂组分	$\text{CH}_3\text{CN}^+\text{CH}_3$ BF ₄ ⁻ (2.48 g, 17.37 mmol)	$(\text{CCl}_3\text{CO})_2\text{O}$ 5.0 mL	$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 5.0 mL	$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 3.0 g 单独喷洒 HCl	CCl_3COCl 2.5 mL	CCl_3COCl 2.8 mL 实际 4.0 g NET ₃ 3.5 mL	CCl_3COCl 3.5 mL 实际 5.3 g NET ₃ 4.3 mL	$\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{H}$ 9.8 g SOCl ₂ 1.83 mL	SOCl_2 1.0 mL	$\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 2.5 g	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 3.0 mL
溶剂的添加量											
温度 (°C)	48	65-71	68-73	70	65-70	70	70	70	50	70	53
时间 (min)	80	139	133	120	57	15	25	33	15	120	140
转化率 (%)	98.2	96.9	99.5	92.9	97.7	92.3	85.8	99.4	72.9	80.0	2.1
产可计量性 (%)	97.2	91.6	96.7		93.3						79.3
效率, (%) _{加料} :											
APAP	98.8	97.9	97.9		98.6						27.6
MHBA	0.000	0.000	0.000		0.025						0.000
产率, (%) :											
APAP	94.3	87.0	94.2	101.3	89.9	87.8	72.6	97.4	59.3	42.8	0.5
MHBA	0.000	0.000	0.000	0.162	0.023	0.003	0.002	0.071	0.001	0.012	0.000
沉淀的固体 :											
产率 (%)	87.7	79.4	85.8	99.8	83.9	80.4	53.4	92.5	48.4	37.7	54.3
MHBA (ppm)	0	0	0	687	132	10	0	237	0	49	0

表 8

实验序号	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
催化剂组分	CH ₃ COCl 1.0 mL	Ac ₂ O 1.3 mL H ₂ SO ₄ 0.75 mL	3-硝基 酸酐 3.9 g	ClCO ₂ CH ₃ 2.0 mL	ClCO ₂ CH ₃ 2.0 mL	ClCON(CH ₃) ₂ 2.0 mL	CH ₃ NCO 2.0 mL	ClCO ₂ CCl ₃ 1.0 mL	ClCOCO ₂ Et 1.5 mL	ClCOCOCl 2.0 mL
温度 (°C)	88	71	70	70	70	70	70	50	70-73	66-72
时间 (min)	65	133	90	128	128	131	128	60	126	60
转化率 (%)	8.2	15.3	2.1	62.4	52.2	59.3	16.2	99.2	74.9	95.8
产率 (%)	60.3	59.7		72.9	48.5	69.2	62.0		81.0	110.1
效率 (%):										
APAP	58.4	74.7		83.1	85.1	93.3	0.8		97.2	98.5
NHBA	0.009	0.008		0.182	0.001	0.004	0.000		0.003	0.116
产率 (%) :										
APAP	2.9	6.8	0.1	37.8	21.5	38.3	0.1	91.8	59.0	103.9
NHBA	0.000	0.001	0	0.083	0.000	0.002	0.000	0.190	0.002	0.122
沉淀的固体 :										
产率 (%) :	7.8	23.7	53.7	沉淀前	15.3	30.6	32.8	82.8	51.6	82.0
NHBA (ppm)	58	29	0	结果同上	17	56	0	588	32	544

表 7

实施序号	61	62	63	64	65	66	67	68	69
催化剂组分	DMF 4.0 mL SOCl ₂ 2.0 mL	DMF 1.36 mL SOCl ₂ 1.3 mL	DMF 1.4 mL SOCl ₂ 1.3 mL	DMF 2.0 mL SOCl ₂ 1.3 mL	DMF 2.0 mL SOCl ₂ 1.3 mL	DMF 1.2 mL SOCl ₂ 0.9 mL	DMF 1.07 mL SOCl ₂ 0.7 mL	DMF 0.7 mL SOCl ₂ 1.1 mL	
溶剂的添加剂									
温度 (°C)	48-82	51-70	47-52	48-51	48-52	51	52	49-52	49-52
时间 (min)	22	33	20	30	33	53	35	21	20
转化率 (%)	99.2	99.2	97.1	91.0	89.2	87.3	75.4	84.0	96.0
产可计量性 (%)	95.6	98.3	98.7	99.3	98.2	95.4	87.5	89.2	99.5
效率 (%) 对:									
APAP	98.6	98.8	97.6	98.6	98.7	98.7	98.1	98.5	98.8
MHBA	0.036	0.059	0.027	0.006	0.009	0.000	0.000	0.003	0.015
产率 (%)									
APAP	93.5	96.4	93.5	89.1	86.5	82.2	64.7	73.7	94.4
MHBA	0.034	0.058	0.026	0.005	0.008	0.000	0.000	0.002	0.014
沉淀的固体:									
产率 (%)	85.8	88.2	88.0	81.0	77.3	72.2	55.1	65.8	85.5
MHBA (ppm)	189	360	226	25	43	0	0	22	105

表 5

实验序号	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83
催化剂组分	DMF 3.0 mL POCl ₃ 1.0 mL	DMF 3.0 mL POCl ₃ 1.0 mL	DMF 3.0 mL POCl ₃ 1.0 mL	DMF 3.6 mL POCl ₃ 1.2 mL	DMF 3.6 mL POCl ₃ 1.2 mL	DMF 3.6 mL POCl ₃ 1.2 mL	DMF 3.0 mL POCl ₃ 1.0 mL	DMF 3.0 mL POCl ₃ 1.0 mL	DMF 3.0 mL POCl ₃ 1.0 mL	DMF 3.0 mL POCl ₃ 1.0 mL	DMF 3.0 mL POCl ₃ 1.0 mL	DMF 3.0 mL POCl ₃ 1.0 mL	DMF 3.0 mL POCl ₃ 1.0 mL	DMF 3.0 mL POCl ₃ 1.0 mL
原料的添加剂								CF ₃ CO ₂ Na 5.4 g	SDS 11.0 g	SDS 10.0 g	(NH ₄) ₂ (H ₂ PO ₄) 4.0 g	(NH ₄) ₂ (H ₂ PO ₄) 4.0 g	所加的盐 6.9 g CH ₃ SO ₃ H 2.92 mL	ArSO ₃ Na 7.9 g
温度 (°C)	25	25	35	25	25	25	50	50	50	50	50	50	50	50
时间 (min)	90	60	24	60	54	60	60	60	19	18	60	60	17	60
转化率 (%)	95.2	98.6	98.8	99.1	99.3	99.6	99.1	79.2	96.7	99.2	99.6	99.5	99.0	99.3
产率 (%)	90.7	91.2	115.8	96.9	97.2	91.4	102.6	49.7	88.7	90.3	96.3	93.6	98.6	103.3
APAP	0.002	0.007	0.069	0.020	0.029	0.019	0.112	0.002	0.005	0.008	0.018	0.018	0.034	0.070
沉淀的固体:														
产率 (%)	86.3	83.8	96.4	89.2	89.6	85.5	84.1	42.4	77.2	78.9	90.2	86.2	90.6	93.9
MRBA (ppm)	20	50	109	137	173	101	29	0	6	10	37	38	101	97

表 9

实施例序号	84	85	86	87
催化剂组分	DMF 1.94 mL CCl ₃ COCl 2.23 mL	DMF 1.9 mL CCl ₃ COCl 2.2 g	DMF 3.0 mL CCl ₃ COCl 3.4 mL	DMF 1.9 mL ClCO ₂ CCl ₃ 1.2 mL
温度 (°C)	50	70	70	50
时间 (min)	36	30	60	60
转化率 (%)	91.0	93.0	99.6	8.3
产率 (%)				
APAP	85.0	86.0	95.3	91.7
MHBA	0.004	0.010	0.048	0.010
沉淀的固体：				
产率 (%)	70.5	71.6	85.5	92.0
MHBA (ppm)	10	31	90	69

表 10

实施例序号	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98
氯化剂组分	DMA 2.4 mL SOCl ₂ 1.0 mL	DMA 3.3 mL SOCl ₂ 1.4 mL	DMA 4.4 mL POCl ₃ 1.2 mL	DMA 5.5 mL POCl ₃ 1.5 mL	DMA 4.4 mL POCl ₃ 1.2 mL	DMA 3.6 mL POCl ₃ 1.0 mL	DMA 4.0 mL POCl ₃ 1.1 mL	NMP 2.0 mL SOCl ₂ 0.8 mL	NMP 2.0 mL POCl ₃ 1.0 mL	NMP 2.4 mL POCl ₃ 1.2 mL	NMP 2.4 mL POCl ₃ 1.2 mL
温度 (°C)	50	50	25	50	50	50	50	50	50	25	25
时间 (min)	60	18	112	30	18	60	60	60	60	60	60
原料转化率 (%)	93.3	99.0	92.4	95.5	95.8	97.4	98.5	90.6	99.0	98.1	98.6
产率 (%)											
APAP	88.8	94.7	82.1	87.4	91.6	92.9	94.1	84.7	100.9	97.1	90.9
MHBA	0.010	0.032	0.005	0.018	0.009	0.015	0.032	0.018	0.066	0.010	0.020
沉淀的固体 :											
产率 (%)	81.6	86.3	72.1	78.0	83.9	84.6	85.9	76.2	86.1	85.9	78.7
MHBA (ppm)	29	106	0	77	28	37	76	150	137	15	71

表 111

实验序号	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	11
催化剂组分	SOCl ₂ 0.8 mL	SOCl ₂ 1.0 mL	SOCl ₂ 1.0 mL	SOCl ₂ 1.4 mL	SOCl ₂ 1.0 mL	SOCl ₂ 0.8 mL	SOCl ₂ 0.7 mL	SOCl ₂ 0.8 mL	SOCl ₂ 1.1 mL	SOCl ₂ 1.1 mL	SOCl ₂ 1.1 mL	SOCl ₂ 1.0 mL	SOCl ₂ 0.8 mL	SOCl ₂ 1.1 mL
原料添加剂	Na ₂ S ₂ O ₅ 1.6 g	Na ₂ S ₂ O ₅ 6.0 g	CH ₃ CO ₂ Na 1.6 g	CF ₃ CO ₂ Na 5.4 g	K ₂ SO ₄ 3.5 g	KI 1.0 g	NET ₃ 1.4 mL	单线地城市						
温度 (°C)	50	50	50	50	50	50	53	50	50	50	50	50	50	50
时间 (min)	54	60	30	90	36	60	47	60	60	60	60	60	67	67
产转化率 (%)	95.6	83.5	89.8	85.1	99.3	89.5	30.5	91.0	94.3	98.6	98.4	83.6	99.4	80.5
产可计量性 (%)							92.7							
效率 (%) 对														
APAP							95.6							
NHBA							0.000							
产率 (%)	90.3	68.1	85.3	61.6	103.0	79.1	27.0	79.6	89.6	98.1	99.1	94.9	95.2	38.4
APAP	0.018	0	0.009	0	0.034	0.011	0.000	0.012	0.022	0.047	0.027	0.004	0.051	
NHBA														
沉淀的固体														
产率 (%)	80.0	64.9	80.0	56.8	101.1	70.2	21.8	71.0	90.2	96.4	98.4	84.8	87.6	31.8
NHBA (ppm)	75	0	51	0	242	122	0	36	138	372	160	17	233	0

表 12

实施例序号	113	114	115	116	117	118
活化回 流期 3 (min)	45	45	45	60	60	60
用于萃取后的乙酸乙酯： 来源	前一批	实施例 113	实施例 114	新鲜的	实施例 116	实施例 117
数量 (g)	226	223	226	270	287	318
用于萃取后的乙酸乙酯： 用Dean Stark 分离器共沸干燥前； 来源	前一批	实施例 113	实施例 114		实施例 116	实施例 117
数量 (g)	173.61	151.40	123.0	0	260.0	284.0
溶液 (Wt %): APAP 4-HAP 4-HAP	4.85 4.28 2.11 0.26	4.90 4.96 2.84 0.28	5.17 4.15 2.95 0.35		7.90 5.20 0.49 0.13	8.40 6.30 0.86 0.23
所有其他的 (总和)						
用Dean Stark 分离器共沸干燥后： 数量 (g)	45.0	108.0	135.0	225.0	90.0	90.0

表 12 (续)

实施例序号	113	114	115	116	117	118
共沸干燥						
在Dean-Stark分离器中除去的水	51.7	48.32	46.82	39.42	54.66	61.35
0.046g Shew 精馏						
回流：移取比率	3:1	3:1	3:1	1:1	1:1	1:1
精馏去除量 (mL)	240	243	220	310	400	440
贝克曼反应的Wilsmeyer试剂催化剂						
SOCl ₂ (mL)	1.3	1.3	1.3	0.8	1.0	1.1
DHF (mL)	2.3	2.3	2.3	1.3	1.7	1.9
乙酸乙酯 (mL)	30	30	30	15	20	20

表 12 (续)

实施例序号	113	114	115	116	117	118
产转化率 (%)	90.246	93.352	88.529	83.055	79.392	76.340
效率 (%) 对:						
APAP	96.495	97.942	96.539	96.041	96.018	95.383
4-HAP	3.471	1.905	3.227	3.485	3.510	3.906
MHBA	0.000	0.003	0.004	0.008	0.000	0.001
所有其他的 (总和)	0.034	0.150	0.230	0.466	0.472	0.710
所有的芳香质原料 (再循环的加新鲜的) 的 可计量性	87.236	85.813	83.958	77.332	80.369	81.114
精制的 APAP:						
用 HPLC 可检出的杂质质量, 总 wt %	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
MHBA 含量 (ppm)	0	0	9	0	0	0
颜色极限	0.017	0.011	0.011	0.007	0.008	0.012
熔点 (°C)	169-170	169-170	169-170	169-170	169-170	169-170

表 12 (续)

实施例序号	113	114	115	116	117	118
所有不再循环的输出摩尔百分率:						
醇致的 APAP	87.729	88.842	88.899	80.717	86.174	83.185
废液流中总的芳香族化合物	12.271	11.158	11.101	19.283	13.826	16.815
在所有不再循环输出中总的芳香族化合物的总产率(%,以新鲜-W峰原料为基)	84.268	86.520	72.828	40.547	64.713	70.146
基于本贝曼反应的乙酸乙酯滤液:						
数量 (g)	151.92	123.72	238.43	261.49	285.12	254.98
溶质 (wt %):						
APAP	4.90	5.17	4.00	7.90	8.40	8.38
4-HAP	4.96	4.15	4.00	5.20	6.30	7.44
4-HAP	2.84	2.95	2.00	0.49	0.86	1.35
所有其他的 (总和)	0.28	0.35	0.24	0.13	0.23	0.45

表 13

实施例序号	119	120	121	122	123
脂转化率 (%)	87.006	84.729	87.231	98.196	99.690
效率 (%) 对					
APAP	92.324	92.642	98.705	98.775	98.453
4-HAP	7.232	7.217	1.216	0.908	0.711
MHBA	0.012	0.011	0.013	0.000	0.006
所有其他的 (总和)	0.432	0.130	0.066	0.317	0.830
所有芳香族化合物					
原料 (再循环的 + 新鲜的)	81.358	83.468	91.859	97.245	98.884
的可计量性					
精制的 APAP:					
用 HPLC 可检测					
出的杂质 总 的 wt%	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.80
MHBA 含量 (ppm)	7	7	7	0	25
熔点 (°C)				169-170	
所有不再循环的输出摩尔百分数:					
精制的 APAP	86.565	86.098	90.901	90.112	89.538
废液流中总的					
芳香族化合物	13.435	13.902	9.099	9.888	10.462
在所有的不再循环输出中总					
的芳香族化合物的总产率 (% 以 81.445		71.732	92.996	97.245	98.884
新鲜原料为基)					

表 1 3 (续)

实施例序号	119	120	121	122	123
-------	-----	-----	-----	-----	-----

乙酸正丁酯贝克曼反应滤液加到乙酸正丁酯萃取脐中：

来源：	前一批	实施例 119	实施例 120
量 (g)	2240	3000	3360
溶质 (Wt %):			
APAP	3.28	2.2	2.3
4-HAP Oxime	10.13	4.1	4.0
4-HAP	2.85	3.2	3.2
所有其他的 (总和)	0.24	0.3	0.2
源于本贝克曼反应乙酸正丁酯滤液			
量 (g)	3000	3371	3058
溶质 (Wt %):			
APAP	2.2	2.3	2.5
4-HAP 脐	4.1	4.0	4.2
4-HAP	3.2	3.2	3.5
所有其他的 (总和)	0.3	0.2	0.2