



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 197 100

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 21. 07. 78
(21) PV 4877-78

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³ C 07 C 91/44

(40) Zveřejněno 31. 07. 79

(45) Vydáno 30. 04. 82

(75)

Autor vynálezu HORYNA JAROSLAV ing. a SÁDLA LUBOŠ ing., PARDUBICE

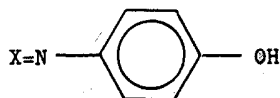
(54) Způsob výroby N-acetyl-p-aminofenolu

1

Vynález se týká způsobu přípravy N-acetyl-p-aminofenolu.

N-acetyl-p-aminofenol, jehož těžiště využití je zatím ve farmacii, se dosud vyráběl převážně redukcí p-nitrofenolu a izolovaný p-aminofenol se acetyloval anhydridem kyseliny octové. Přísné světové lékopisy vyžadují použití velmi čistého N-acetyl-p-aminofenolu (Paracetamolu), takže dosavadní způsoby produkce zahrnující meziizolaci p-aminofenolu, citlivého na oxidaci, obsahovaly i náročné rafinační postupy odstraňující barevné nečistoty. S přihlédnutím k další skutečnosti, že se potřebný p-nitrofenol získává většinou z p-chlornitrobenzenu alkalickou hydrolýzou, přistupuje u dosavadního způsobu výroby ještě možnost zavlečení organicky vázaného chloru do produktu, což je nepřijatelné.

Podle tohoto vynálezu se N-acetyl-p-aminofenol vyrábí tak, že se na dusíkaté sloučeniny obecného vzorce I



(I),

kde X značí kyslík nebo skupinu $N-\text{C}_6\text{H}_4$ (SO_3Me)_y, přičemž Me je vodík, sodík, draslík, amonium, vápník nebo hořčík a y je 1 nebo 2, působí železem nebo železnatými solemi v prostředí vody při teplotě 40° C až teplotou varu reakční směsi, případně za přítomnosti elektrolytů při pH 2 až 14 a 100 až 150 % th. acetylačního činidla, vztaženo na obsahný p-aminofenol, popřípadě se do reakčního prostředí vnáší i směs sloučenin obecného vzorce I a acetylačního činidla a reakci

vzniklé kysličníky železa se mechanicky oddělí při teplotě 50 až 100° C a z vodného roztoku se po destilačním zahuštění, případně přidávkem vysolovacích činidel, s výhodou po ochlazení na 30 až 0° C, vyloučí krystalický N-acetal-p-aminofenol a oddělí od matečných louhů.

Matečné louhy získané po redukci azobarviv obecného vzorce I, acetylaci a oddělení N-acetyl-p-aminofenolu lze vracet do výroby azobarviv obecného vzorce I.

Sloučeniny vzorce I se získají buď nitrosací fenolu, anebo kopulací diazotovaných anilin-mono - anilindisulfonových kyselin na fenol. Při novém postupu lze do reakce ovadět nejen sloučeniny vzorce I v pevném stavu, ale i reakční směsi, obsahující sloučeniny vzorce I, jak se získávají z nitrosace, respektive z kopulace.

V případě redukce azobarviv vzorce I není rozhodující, jsou-li sloučeniny ve formě volných sulfokyselin nebo jejich solí, tedy jako sulfonany.

Při postupech, vycházejících z azobarviv, získávají se příslušné sulfonany a vzhledem k tomu, že se kopulace provádí zpravidla v alkalickém prostředí, závisí charakter kationtu Me u sloučenin vzorce I na povaze použitého neutralizačního nebo alkalizačního činidla při kopulaci.

Vlastní redukce se provádí zrnitým až práškovitým železem, za přítomnosti elektrolytů, například FeCl_2 , FeSO_4 , octanu nebo mravenčanu železnatého, NaCl , KCl a podobně v úpravě obecně označované jako Béchampova redukce, nebo se redukuje železnatými solemi, například FeCl_2 , FeSO_4 , zelenou skalicí apod. v alkalickém prostředí vytvářeném například přidávkou NaOH , KOH , NH_4OH , uhličitanu a podobně.

Alternativa redukce sloučenin vzorce I železem podle Béchampa se provádí například tak, že se vypočtené množství železa smísí s vodou, přidá se malé množství minerální kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny octové, kyseliny mravenčí a za míchání se směs zahřeje na 40 až 100° C. K naleptanému železu se přidávají sloučeniny vzorce I buď v pevné formě, anebo jako vodné suspenze nebo roztoky, přičemž lze redukovat v širokém teplotním rozmezí od 40° C až k teplotě varu reakční směsi. Lze však postupovat i tak, že se jen část železa naleptá a zbytek se přidává v průběhu redukce.

Způsob redukce sloučenin vzorce I železnatými solemi možno provádět například tak, že se do vodné suspenze nebo roztoku zmíněných sloučenin při 40 až 80° C, případně až za varu reakční směsi přidává železnatá sůl a zvolená alkalie tak, aby při pH reakční směsi bylo v rozmezí 8 až 14. Konec redukce se projeví odfarvením reakční směsi (bezbarvý výtok při nakápnutí vzorku na filtrační papír). Jiná varianta provedení spočívá v tom, že se do vodného roztoku sloučenin vzorce I a zvolené alkalie přidává například zelená skalice, nebo se postupuje tak, že se do směsi sloučenin vzorce I a železnaté soli přidává zvolená alkalie.

Acetylaci vzniklého p-aminofenolu při redukci železem lze provádět bezprostředně v reakční směsi buď přidáváním acetylačního činidla v průběhu redukce, nebo na konci redukce.

V případě redukce železnatými solemi se původní silná alkalita nezbytná při redukci upraví na pH 4 až 9 a za míchání se přidá 100 až 150 % acetylačního činidla, počítáno na obsažený p-aminofenol. Jako vhodná činidla mohou sloužit acetanhydrid a acetylchlorid. Experimentálně bylo prokázáno, že v případě redukce azobarviv obecného vzorce I, kdy například vznikne ekvimolární směs p-aminofenolu s kyselinou sulfanilovou nebo metanilovou, respektive anilindisulfokyselinou, se při následující acetylaci acetyluje p-aminofenol, zatímco acetylace přítomných anilinsulfokyselin je mnohem pomalejší. Toto překvapující zjištění je však příznivě ovlivňuje ekonomii nového

procesu vzhledem ke spotřebě acetylačního činidla, a současně vede k efektivnímu využití anilin-sulfonových kyselin, které se jako takové mohou vracet do výroby azobarviv vzorce I.

V průběhu redukce vznikají jak z použitého železa, tak ze železnatých solí pevné kysličníky, které procházejí i acetylačním procesem, a teprve potom se mechanicky separují; stržené produkty se vymyjí vodou, s výhodou horkou.

U nového způsobu přípravy N-acetyl-p-aminofenolu lze postupovat i tak, že se sloučeniny obecného vzorce I smísí s určeným množstvím acetylačního činidla, jako acetanhydridu nebo acetylchloridu, a směs se přidává do suspenze naleptaného železa. Tak se například rozpustí p-nitrosifenol v acetanhydridu a směs se při 50 až 60° C přidává k naleptanému železu. Předností této alternativy je bezprostřední acetylace vznikajícího p-aminofenolu s maximálním omezením vedlejších reakcí.

Příklady provedení

Příklad 1

86,5g 53,4% vodné pasty p-nitrosifenolu se suspenduje do 400ml vody 20° C a 100ml NH₄OH 26%, načež se směs zahřeje na 80° C. Při této teplotě se slabým proudem přidává roztok připravený ze 417g zelené skalice a 300ml vody a souběžně roztok koncentrovaného NH₄OH (26%) k alkalizaci reakční směsi. Vznikne suspenze železitých oxidů ve vodném roztoku p-aminofenolu. K této směsi teploty 50° C se během 20 min. přikape 41g acetanhydridu, načež se zahřeje na 80° C a odfiltrují železité kaly.

K filtrátu teploty 70° C se přidá 200g chloridu sodného, míchá se do rozpuštění a nechá volně krystalovat. Po 5 hodinách se suspenze teploty 23° C zfiltruje. Získá se 28,5g N-acetyl-p-aminofenolu. Matečné louhy obsahují další produkt, který lze získat vysolováním nebo extrakcí.

Příklad 2

Smísí se 700ml vody se 139,13g azobarviva připraveného kopulací diazotované kyseliny metanilové na fenol, směs se zahřeje na 70° C, přidá se 100ml NH₄OH 26%, načež se k takto získanému roztoku přidá při 70° C horký roztok připravený z 534g zelené skalice a 400ml vody a současně se přidává 550ml NH₄OH (26%) tak, aby reakce probíhala v alkalickém prostředí. Redukce je ukončena po 15 minutách při 80° C (přbarvení reakční směsi).

Do vzniklé suspenze teploty 70° C se během 15 minut přikape 112g acetanhydridu, reakční směs zahřeje na 80° C a zfiltruje se. K filtrátu se přidá 200g chloridu sodného rozmíchá do rozpuštění, načež se volným ochlazením filtrátu a dochlazením v lázni z ledu a vody vyloučí krystalický podíl. Pevný podíl se odfiltruje a promyje 200ml leďové vody. Po vysušení se získá 62,0g N-acetyl-p-aminofenolu, tj. 82,0% th. na výchozí azobarvivo.

Příklad 3

139,13g barviva připraveného kopulací diazotované kyseliny metanilové na fenol se smísí s 500ml vody, směs se přidávkem 1ml kyseliny octové okyslí na pH 6,5 a zahřeje se na 60° C.

Vedle toho se do 200ml vody přidá 89,3g práškovitého železa a 10ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, načež se směs zahřeje na 80° C a na této teplotě udrží po dobu 10 minut. Do

vzniklé směsi se po částech přidává výše uvedená suspenze azobarviva teploty 60°C ; teplota reakční směsi se během směšování udržuje na 80°C . Doba směšování činí 10 minut. Po každém vnesení dávky suspenze azobarviva dochází téměř okamžitě k odfarvení. Směs po redukci se nechá zchladnout na 65°C , načež se za míchání postupně přidává celkem 103g acetanhydridu během 30 minut. Po ochlazení na 20°C se směs zneutralizuje sodou na pH 7, zahřeje na 85°C a odfiltrují se oxidy železa; odfiltrované oxidy se rozmíchají se 100ml horké vody a znovu odfiltrují. Filtráty se spojí, při 50°C se přidá 250g chloridu sodného a po rozmíchání se ochladí ke krystalizaci, 2 hodiny chladí na teplotu 2°C , načež se odfiltruje krystalický podíl, promyje 200ml leďové vody a vysuší. Získá se 58g N-acetyl-p-aminofenolu.

Příklad 4

Do železného kotlíku opatřeného kotvovým míchadlem se nalije 150 l vody, přidá se 13,9kg jemně zrnitého železa, určeného pro redukce organických sloučenin, a 1,3 l 2,5 N HCl, načež se směs zahřeje na 55°C .

Do vzniklé suspenze naleptaného železa se za intenzivního míchání přidává po částech celkem 35,5kg pasty p-nitrosofenolu s obsahem 34,7% účinné složky a teplota během redukce se udržuje v rozmezí 55 až 65°C . Průběh redukce lze snadno sledovat nakápnutím reakční směsi na filtrační papír. Z tmavé sraženiny uprostřed (Fe - oxidy) vychází výtok, který je zelenožlutý v případě přítomnosti p-nitrosofenolu a o zredukování je bezbarvý. Přidávání p-nitrosofenolu trvá 45 minut. Po zredukování poslední dávky se počne přidávat slabým proudem celkem 12,6kg acetanhydridu, přičemž se teplota během acetylace udržuje v rozmezí 55 až 60°C . Přidávání acetanhydridu trvá 20 minut. Potom se reakční směs zahřeje na 80°C a zfiltruje. Pevný podíl oxidů železa se promyje horkou vodou a filtráty odpařováním zahustí na objem 60 l. Při 90°C se odfiltrují zbytky vyloučených oxidů železa a N-acetyl-p-aminofenol, obsažený ve filtrátu, se pozvolným ochlazením přivede ke krystalizaci. Po dochlazení suspenze krystalů na 5°C se pevný podíl odfiltruje a promyje 35 l leďové vody a vysuší při 60°C . Získá se 9,0kg N-acetyl-p-aminofenolu, tj. 60% th. na nasazený p-nitrosofenol; přes 30% th. produktu je v matečných loužích.

Příklad 5

Postupem shodným s příkladem 3 se provede naleptání železa, ale během přidávání p-nitrosofenolu se souběžně přidává acetanhydrid, takže vznikající p-aminofenol se bezprostředně převádí na N-acetyl-p-aminofenol. Zpracování po redukci a acetylace jsou shodné s příkladem 3, přičemž celkový výtěžek byl o 2,5% vyšší.

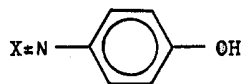
Příklad 6

Postupem popsaným v příkladu 3 se připraví suspenze naleptaného železa, načež se při 50 až 60°C přikapává roztok připravený z 12,5kg 98,6% p-nitrosofenolu a 12,6kg acetanhydridu. Doba přidávání 25 minut. Reakční směs se dále zpracovává analogicky podle příkladu 3, přičemž výtěžky jsou prakticky shodné, ale produkt je téměř bílý.

Produkt získaný postupem podle příkladů 1 až 6 je téměř bílý a podle chromatografické analýzy odpovídá čistému N-acetyl-p-aminofenolu; nebyly zjištěny žádné průvodní nečistoty.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby N-acetyl-p-aminofenolu, vyznačený tím, že se na dosíkaté sloučeniny obecného vzorce I



(I),

kde X značí kyslík nebo skupinu $\text{N} - \text{C}_6\text{H}_4$ (SO_3Me)_y, přičemž Me je vodík, sodík draslík, amonium, vápník nebo hořčík a y je 1 nebo 2, působí železem nebo železnatými solemi v prostředí vody při teplotě 40° C až teplotou varu reakční směsi, případně za přítomnosti elektrolytů, při pH 2 až 14 a 100 až 150 % th. acetylačního činidla, vztaženo na obsažený p-aminofenol, popřípadě se do redukčního prostředí vnáší směs sloučenin obecného vzorce I a acetylačního činidla, a reakcí vzniklé kysličníky železa se mechanicky oddělí při teplotě 50 až 100° C a z vodného roztoku se po destilačním zahuštění, případně přísavkem vysolovacích činidel, s výhodou po ochlazení na 30 až 0° C, vyloučí krystalický N-acetyl-p-aminofenol a oddělí od matečných louhů.