

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 413**

51 Int. Cl.:

C07C 231/10 (2006.01)

C07C 231/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2014** **E 14188892 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017** **EP 2860172**

54 Título: **Procedimiento de la preparación de derivados de acetamidofenilo**

30 Prioridad:

14.10.2013 FR 1359972

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.10.2017

73 Titular/es:

**MINAKEM (100.0%)
224 avenue de la Dordogne
59640 Dunkerque, FR**

72 Inventor/es:

**LEMAIRE, MARC, LIONEL;
JONCOUR, ROXAN;
DUGUET, NICOLAS, FABIEN, DENIS;
METAY, ESTELLE, CATHERINE, DANIELLE y
FERREIRA, AMADEO**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 638 413 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de la preparación de derivados de acetamidofenilo

5 **[0001]** La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de N-acetil-p-aminofenol (también denominado paracetamol o acetaminofeno)

[0002] El N-acetil-p-aminofenol es uno de los medicamentos más consumidos en el mundo, con un consumo mundial de 115 000 ton./año. En Francia, el Doliprane, el Dafalgan y el Efferalgan son los tres medicamentos más consumidos en cantidades y son a base de N-acetil-p-aminofenol. Sin embargo, la antigüedad y la simplicidad del procedimiento de síntesis de N-acetil-p-aminofenol hacen del mismo un producto con unos costes de producción particularmente bajos (entre 2 y 3 euros por kilo de N-acetil-p-aminofenol puro). Esto hace que el primer medicamento que contiene N-acetil-p-aminofenol se sitúe solo en la octava posición de los medicamentos más consumidos en valor.

15 **[0003]** Se han descritos en la literatura varios procedimientos de preparación de N-acetil-p-aminofenol.

[0004] Particularmente, la patente US 5.856.575 describe un procedimiento de preparación de N-acetil-p-aminofenol a partir de hidroquinona y de acetamida en presencia de un catalizador sólido de tipo heteropoliácido o de una de sus sales. La preparación de N-acetil-p-aminofenol por reacción de la acetamida con la hidroquinona en presencia de una sal de cesio del ácido fosfotúngstico a 280-300 °C se ejemplifica con una conversión de la hidroquinona del 95% del peso total y una selectividad del 86% en N-acetil-p-aminofenol. La acetamida se puede generar *in situ* a partir de acetato de amonio. La preparación de N-acetil-p-aminofenol por reacción del acetato de amonio y de hidroquinona en presencia de una sal de cesio del ácido silicotúngstico a 300 °C se ejemplifica con una conversión de la hidroquinona del 88% del peso total y una selectividad del 77% en N-acetil-p-aminofenol.

25 **[0005]** Se intenta desarrollar un procedimiento de preparación de N-acetil-p-aminofenol:

- que proporciona un rendimiento mejorado, y/o
- sea menos costoso, y/o

30 - sea realizable en unas condiciones que hagan que el procedimiento sea más fácilmente industrializable.

[0006] Con este fin, la invención proporciona un procedimiento de preparación de N-acetil-p-aminofenol que comprende una etapa de reacción de la hidroquinona con el acetato de amonio, la reacción se lleva a cabo en ausencia de un heteropoliácido o de una de sus sales.

35 **[0007]** Los inventores han descubierto que, cuando se utiliza el acetato de amonio como reactivo, la reacción con hidroquinona para formar N-acetil-p-aminofenol se puede llevar a cabo en ausencia de catalizador del tipo heteropoliácido. Puesto que el procedimiento según la invención no necesita un catalizador heteropoliácido, es menos costoso y más ecológico que el descrito en la patente US 5.856.575.

40 **[0008]** Sin intención de vincularse a una teoría particular, parecería que el acetato de amonio forma un medio de tipo líquido iónico, lo que facilitaría su reacción con la hidroquinona para formar N-acetil-p-aminofenol.

[0009] Por lo tanto, el procedimiento se realiza en ausencia de heteropoliácido o de una de sus sales. Por "heteropoliácido", se entiende un compuesto que comprende:

- un metal, como tungsteno, molibdeno o vanadio,
 - oxígeno,
 - un elemento del bloque p de la tabla periódica, como el sílice, fósforo o arsénico,
- 50 - un hidrógeno ácido.

[0010] Se pueden citar, por ejemplo, los heteropoliácidos siguientes:

- $H_4X^{n+}M_{12}O_{40}$, X = Si, Ge; M = Mo, W
 - 55 - $H_3X^{n+}M_{12}O_{40}$, X = P, As; M = Mo, W
 - $H_6X_2M_{18}O_{62}$, X=P, As; M = Mo, W
- y en particular el ácido silicotúngstico ($H_4W_{12}SiO_{40}$), el ácido fosfotúngstico ($H_3PW_{12}O_{40}$), el ácido fosfomolibdico

(H₃PMo₁₂O₄₀) y el ácido vanadotúngstico. Como sal del heteropoliácido, se pueden citar las sales de amonio del heteropoliácido o de metal alcalino del heteropoliácido, por ejemplo de potasio o de cesio.

5 **[0011]** En el procedimiento según la invención, la reacción entre la hidroquinona y el acetato de amonio se puede llevar a cabo en ausencia de solvente o en presencia de solvente.

10 **[0012]** Cuando se lleva a cabo en ausencia de solvente, de hecho es el acetato de amonio el que hace las funciones de solvente. Preferentemente, cuando la reacción se lleva a cabo en ausencia de solvente, se utilizan por lo menos 2, principalmente por lo menos 3, preferentemente por lo menos 10 equivalentes de acetato de amonio en relación con la hidroquinona. Cuando se utilizan menos de dos equivalentes de acetato de amonio en relación a la hidroquinona, la selectividad en N-acetil-p-aminofenol es generalmente menos buena. De hecho, el medio está más concentrado en hidroquinona y N-acetil-p-aminofenol, lo que favorece unas reacciones secundarias no deseadas, principalmente la formación de diarilaminas.

15 **[0013]** Cuando la reacción se lleva a cabo en un solvente, el solvente es preferentemente ácido acético. Generalmente, se utilizan de 1 a 10 equivalentes, preferentemente de 1 a 5 equivalentes de ácido acético en reacción con la hidroquinona. El ácido acético permite de hecho acetilar el para-aminofenol que es el producto secundario formado en la reacción, para formar el N-acetil-p-aminofenol esperado. La adición de ácido acético permite por lo tanto mejorar la selectividad de N-acetil-p-aminofenol. Por lo tanto, es posible reducir el número de equivalentes de acetato de amonio en relación con la hidroquinona al mismo tiempo que se conservan unas buenas conversiones de la hidroquinona y unas buenas selectividades en N-acetil-p-aminofenol. De este modo, cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de ácido acético se utilizan, por lo menos 1,1; principalmente por lo menos 1,2, preferentemente por lo menos 2 equivalentes de acetato de amonio en relación con la hidroquinona. Generalmente, se utilizan de 1 a 5 equivalentes, principalmente de 2 a 4 equivalentes, preferentemente 2,5 equivalentes de ácido acético en relación con el acetato de amonio. Más allá de 5 equivalentes de ácido acético en relación con el acetato de amonio, el acetato de amonio está más diluido en el medio y la conversión de la hidroquinona es generalmente más débil. Preferentemente, la relación molar hidroquinona / acetato de amonio / ácido acético es de 1 /2/ 5.

20

25

30 **[0014]** En el procedimiento, la reacción de la hidroquinona con el acetato de amonio se puede realizar en ausencia de agua o en presencia de agua. La presencia de agua no es perjudicial para la reacción. Generalmente, cuando se utiliza agua, se pueden utilizar de 0,1 a 20 equivalentes, principalmente de 1 a 15 equivalentes, preferentemente de 1 a 10 equivalentes en relación con la hidroquinona.

35 **[0015]** La reacción del procedimiento según la invención se lleva a cabo generalmente a una temperatura de 150 °C a 300 °C, principalmente de 200 a 250 °C, preferentemente de 215 a 230 °C. Estas temperaturas, de hecho, se adaptan para obtener una buena conversión de la hidroquinona. Estas temperaturas son inferiores a las utilizadas en los ejemplos de la patente US 5.856.575, lo que representa una ventaja en términos de coste del procedimiento según la invención.

40 **[0016]** La reacción del procedimiento según la invención se realiza a una presión autógena, entonces la presión es generalmente de 1 a 30 bares, preferentemente de 10 a 20 bares.

45 **[0017]** La reacción del procedimiento según la invención dura generalmente de 1 a 24 horas, por ejemplo alrededor de 15 horas.

[0018] El procedimiento puede comprender una etapa posterior de recuperación de N-acetil-p-aminofenol.

50 **[0019]** Es posible recuperar N-acetil-p-aminofenol mediante los procedimientos de purificación habituales, por ejemplo por cromatografía, principalmente por cromatografía en columna de gel de sílice.

[0020] Según otra alternativa, la etapa de recuperación comprende las etapas de:

- a) adición de agua al medio de reacción obtenido al final de la reacción, por lo que N-acetil-p-aminofenol precipita,
- b) filtración de N-acetil-p-aminofenol
- 55 c) eventualmente recristalización de N-acetil-p-aminofenol en agua.

[0021] Cuando se lleva a cabo la reacción en presencia de ácido acético, la etapa de recuperación comprende preferentemente, antes de la etapa a) de adición de agua al medio de reacción, una etapa α) de evaporación del ácido acético del medio de reacción obtenido al final de la reacción. El N-acetil-p-aminofenol es más soluble en el ácido

acético que en el agua. La solubilidad de N-acetil-p-aminofenol en el ácido acético a 30 °C es de 87 g/L mientras solo es de 17 g/L en agua a 30°C. La etapa a) permite minimizar el paso de N-acetil-p-aminofenol en la fase acuosa en el momento de su precipitación por adición de agua, y por lo tanto mejora el rendimiento. El ácido acético evaporado se puede recuperar y reciclar en la reacción de la hidroquinona con el acetato de amonio.

5

[0022] Al final de la etapa de filtración b), se obtiene un filtrado (N-acetil-p-aminofenol) y un filtrado que es una solución acuosa que comprende principalmente la hidroquinona (que no ha reaccionado en el momento de la reacción), acetato de amonio (que no ha reaccionado en el momento de la reacción), acetamida (producto secundario formado en el momento de la reacción), unas trazas de N-acetil-p-aminofenol (que no ha precipitado en la etapa a)) y

10

[0023] El procedimiento puede comprender después de la etapa de filtración b) dos etapas de:

d) lavado del filtrado obtenido en la etapa b) con un solvente apolar (por ejemplo, ciclohexano, n-hexano, pentano, éter de petróleo, 1,4-dioxano, dietiléter, tolueno, cloroformo o diclorometano) (por ello se extraen las trazas de diarilaminas del filtrado),

15

e) evaporación del agua del filtrado para obtener un residuo (que comprende principalmente la hidroquinona, el acetato de amonio, la acetamida y trazas de N-acetil-p-aminofenol),

20

f) introducción del residuo obtenido en el medio de reacción en el momento de la reacción de la hidroquinona con el acetato de amonio.

[0024] De este modo se puede reciclar la hidroquinona y el acetato de amonio que han reaccionado en el momento de la reacción. Además, cuando la reacción de la hidroquinona y del acetato de amonio se lleva a cabo en presencia de agua, a unas temperaturas de 180 °C a 250 °C, la acetamida presente en el medio de reacción (debida a la introducción de un residuo en el medio de reacción) se hidroliza en acetato de amonio. De este modo, la acetamida se transforma en acetato de amonio que reacciona con la hidroquinona para formar el de N-acetil-p-aminofenol. Por consiguiente, el reciclado repetido del residuo obtenido en la etapa e) en la reacción no conduce por lo tanto a un enriquecimiento en acetamida.

25

[0025] Preferentemente, la reacción del procedimiento según la invención se lleva a cabo en ausencia de un catalizador metálico, lo que es una ventaja porque se deben evitar las trazas de catalizador metálico en el momento de la preparación de medicamentos o de sus productos intermedios de síntesis. Por catalizador metálico, se entiende un catalizador heteropoliácido o un catalizador a base de un metal de transición.

30

[0026] El procedimiento se realiza preferentemente por lotes ("batch")

35

[0027] El procedimiento se ilustra en el ejemplo siguiente.

Ejemplo: Preparación de N-acetil-p-aminofenol a partir de hidroquinona

40

[0028] Salvo para la reacción a más gran escala detallada a continuación, las reacciones de los ejemplos se han llevado a cabo según el protocolo siguiente.

45

[0029] La reacción se ha llevado a cabo en un reactor de acero de una capacidad de 30 mL, provisto de una cuba de cristal. Se han introducido la hidroquinona y el acetato de amonio en la cuba después se ha añadido eventualmente el ácido acético. Se ha cerrado el reactor y se ha purgado bajo un flujo de argón durante 10 minutos. Entonces el reactor se ha calentado. Se ha seguido directamente la temperatura en el reactor. Una vez se han alcanzado los 160 °C, la reacción se ha puesto bajo agitación (500 vueltas/minuto). Cuando se ha alcanzado la temperatura deseada, se ha dejado la reacción 15 horas bajo agitación. Después de la reacción, se ha enfriado el reactor hasta temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) después se ha diluido el medio en una mezcla de agua/etano (2/1).

50

Las conversiones y las selectividades indicadas se calculan a partir de las dosificaciones de HPLC efectuadas sobre los medios de reacción con los parámetros siguientes de HPLC:

55 - Tipo de columna: C18

- Detector: UV; longitudes de onda utilizadas: 254 y 290 nm.

- Eluyente: agua/acetonitrilo + 0,1% de H₃PO₄, en gradiente de elución

- Velocidad de eluyente: 1 ml/min

Se han preparado unos patrones externos siguiendo estas condiciones con el fin de calcular de forma precisa las cantidades de hidroquinona restante y de productos formados (N-acetil-p-aminofenol y para-aminofenol (producto secundario principal)) después de cada reacción.

En las tablas que siguen, las proporciones indicadas son las proporciones molares.

5

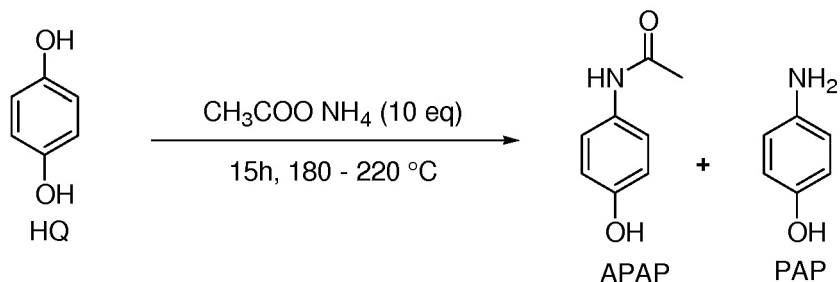
[0030] En los ejemplos que siguen, la hidroquinona se designa como "HQ", N-acetil-p-aminofenol se designa como "APAP" y para-aminofenol se designa como PAP, como se ilustra en el esquema de reacción siguiente.



10

Reacción en ausencia de ácido acético –Influencia de la temperatura y de la presencia de agua sobre la conversión y la selectividad

[0031] En estos experimentos, se han utilizado 10 equivalentes de acetato de amonio en relación con la hidroquinona.



20

Tabla 1: Conversión de HQ, selectividad en APAP y proporción APAP/PAP en función de la temperatura de la reacción y de la presencia de agua

Experimento	Proporción agua/HQ	Temperatura	Conversión	Selectividad APAP + PAP	Proporción APAP/PAP
1	-	180 °C	48%	92%	85/15
2	-	200 °C	65%	91%	85/15
3	-	215 °C	95%	95%	89/11
4	-	220 °C	98%	>95%	79/21
5	10 /1	220 °C	98%	>95%	80/20

[0032] Para unas temperaturas inferiores a 220 °C, la conversión aumenta progresivamente en función de la temperatura (Tabla 1, entradas 1 a 3): de 48% a 180 °C hasta 95% a 215 °C. Se ha obtenido una conversión casi total a partir de 220 °C (Tabla 1, entrada 4).

25

[0033] Además, las selectividades APAP + PAP se ven poco afectadas por la temperatura.

[0034] Por último, la presencia de agua, introducida voluntariamente en la reacción, no perturba ni la conversión (98% de conversión, idéntica sin agua), ni la proporción APAP/PAP (80/20 contra 79/21) (comparar Tabla 1, entradas

30 5 y 4).

Reacción en ausencia de ácido acético –Influencia de la proporción hidroquinona / acetato de amonio sobre la conversión y la selectividad

[0035]

5

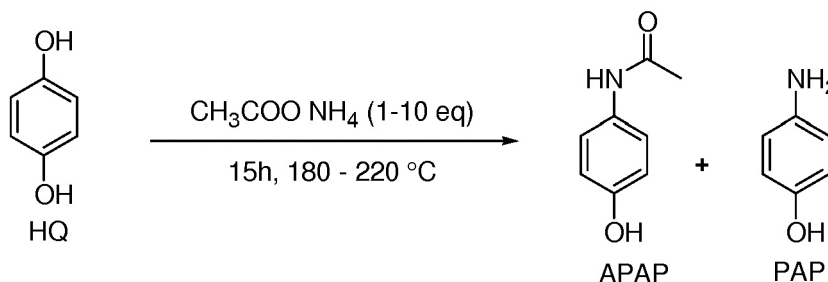


Tabla 2: Conversión de HQ, selectividad en APAP y proporción APAP/PAP en función de la temperatura de la reacción y de la proporción acetato de amonio / hidroquinona

Experimento	Temperatura	Proporción CH ₃ COONH ₄ /HQ	Conversión	Selectividad APAP + PAP	Proporción APAP/PAP
1	180 °C	1/1	63%	68%	91/9
2		3,3/1	58%	94%	87/13
3		10/1	48%	>95%	85/15
4	220 °C	1/1	98%	42%	83/17
5		1/1	96%	>95%	79/21

10

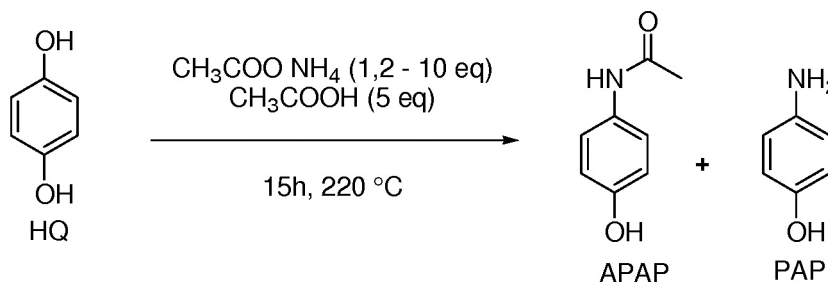
[0036] Con un solo equivalente de acetato de amonio en relación con la hidroquinona, a 180 °C (Tabla 2, entrada 1), se obtienen 63% de conversión y 68% de selectividad en APAP + PAP mientras que la selectividad es > 95% con 10 equivalentes de acetato de amonio en relación a la hidroquinona (Tabla 2, entrada 3).

15 [0037] Este efecto es todavía más visible a 220 °C (Tabla 2, entradas 4 y 5), puesto que a una conversión casi igual, la selectividad cae a 42% con 1 equivalente de acetato de amonio contra > 95% con 10 equivalentes de acetato de amonio.

[0038] Esta reducción de la selectividad en APAP + PAP cuando se disminuye la proporción de acetato amonio / hidroquinona se puede explicar por el hecho que con un solo equivalente de acetato de amonio en relación con la hidroquinona, el medio está más concentrado en HQ, en APAP y en PAP, lo que favorece principalmente unas reacciones no deseadas entre ellos para formar principalmente unas diarilaminas.

25 Reacción en presencia de ácido acético –Influencia de la proporción hidroquinona / acetato de amonio / ácido acético sobre la conversión y la selectividad

[0039] En estos experimentos, la temperatura de la reacción fue de 220 °C.



30

Tabla 3: Conversión de HQ, selectividad en APAP y proporción APAP/PAP en función de la proporción hidroquinona

/ acetato de amonio / ácido acético.

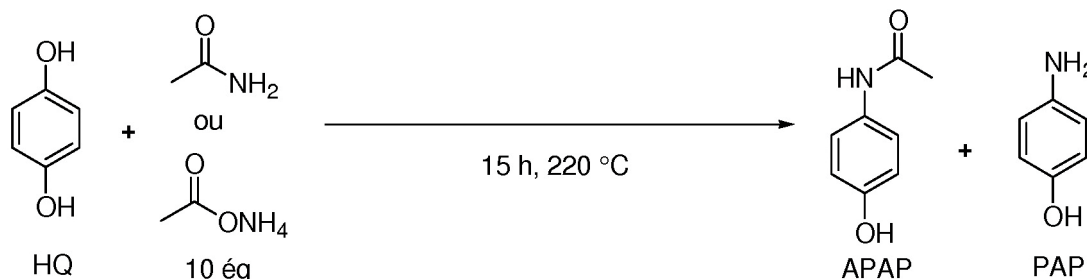
Experimento	Proporción HQ / AcONH ₄ / AcOH	Conversión	Selectividad APAP	Proporción APAP/PAP
1	1/ 10 / -	96%	>95%	79/21
2	1/ 10 / 5	96%	>95%	100/0
3	1/ 2/ 5	85%	>95%	100/0
4	1/ 1,2 / 5	76%	>95%	100/0

- [0040]** En primer lugar, para comparar con los resultados de las tablas 1 y 2 que preceden, se han añadido 5 equivalentes de ácido acético en relación con la hidroquinona, manteniendo las otras condiciones (proporción acetato de amonio / hidroquinona = 10/1 y la temperatura de la reacción de 220 °C) idénticas a las mejores condiciones puestas de manifiesto en las tablas 1 y 2 (Tabla 3, entradas 1 y 2). La conversión sigue siendo la misma (96%) con o sin ácido acético, pero la proporción APAP /PAP aumenta: en presencia de 10 equivalentes de ácido acético, la acetilación del para-aminofenol es total.
- 10 **[0041]** Además, al reducir el número de equivalentes de acetato de amonio en relación con la hidroquinona, se observa siempre una acetilación total del para-aminofenol, pero la conversión de la hidroquinona disminuye netamente: 85% con 2 equivalentes de acetato (Tabla 3, entrada 3) y 76% con 1,2 equivalentes (Tabla 3, entrada 4). Esto podría explicarse por el hecho de que con 10 equivalentes de acetato de amonio, el acetato de amonio está más disponible y su reacción con la hidroquinona es más rápida. Cuando disminuye el número de equivalentes de acetato de amonio, manteniendo el de ácido acético, la especie mayoritaria es el ácido acético: el acetato de amonio está más diluido, su reacción con la hidroquinona se ralentiza.

Ejemplo comparativo con la patente US 5.856.575

- 20 **[0042]** La reacción se ha producido con la acetamida como reactivo en lugar del acetato de amonio, con o sin catalizador heteropoliácido.

[0043] Las reacciones se han llevado a cabo todas a una temperatura de 220 °C, en ausencia de ácido acético.



25

Tabla 4: Conversión de HQ, selectividad en APAP y proporción APAP/PAP en función del reactivo utilizado (CH₃CONH o CH₃COONH₄) y en presencia o en ausencia de catalizador heteropoliácido

Experimento	Catalizador heteropoliácido	Reactivo	Conversión (HQ)	Selectividad APAP + PAP o APAP	Proporción APAP/PAP
1 * (comparativo)	Ácido fosfotungstico	CH ₃ CONH ₂ (1 eq.)	95%	Selectividad APAP 86%	-
2 ** (comparativo)	Ácido silicotungstico	CH ₃ COONH ₄ (1 eq.)	88%	Selectividad APAP 77%	-
3 (comparativo)		CH ₃ CONH ₂ (10 eq.)	27%	Selectividad APAP + PAP 84%	94/6
4		CH ₃ COONH ₄ (10 eq.)	96%	Selectividad APAP + PAP > 95%	79/21

* Según los resultados del ejemplo 2 del documento US 5.856.575

** Según los resultados del ejemplo 6 del documento US 5.856.575

[0044] En presencia de un catalizador heteropoliácido, la conversión de hidroquinona de la reacción a partir de acetamida (Tabla 4, entrada 1) es de 95%, mientras que la conversión de hidroquinona de la reacción a partir de acetato de amonio es de 88% (Tabla 4, entrada 2). En presencia de un catalizador heteropoliácido, el acetato de amonio es por lo tanto menos reactivo que la acetamida.

En presencia de un catalizador heteropoliácido, las selectividades en APAP + PAP son mejores llevando a cabo la reacción con acetamida (86%, Tabla 4, entrada 1) que con el acetato de amonio (77%, Tabla 4, entrada 2).

[0045] En ausencia de un catalizador heteropoliácido, la conversión de hidroquinona de la reacción a partir de acetamida (Tabla 4, entrada 3) es de 27%, mientras que la conversión de hidroquinona de la reacción a partir de acetato de amonio es de 96% (Tabla 4, entrada 4). En ausencia de un catalizador heteropoliácido, la acetamida es por lo tanto mucho menos reactiva que el acetato de amonio.

En ausencia de catalizador heteropoliácido, las selectividades en APAP + PAP obtenidas son mejores llevando a cabo la reacción con acetato de amonio (> 95%, Tabla 4, entrada 4) que con la acetamida con (84%, Tabla 4, entrada 3).

[0046] Las conversiones de la hidroquinona y las selectividades en APAP+PAP son por lo tanto diferentes en función de si la reacción se lleva a cabo con la acetamida o con el acetato de amonio, y con o sin catalizador heteropoliácido. La mejor conversión de la hidroquinona y la mejor selectividad en APAP+PAP se han obtenido en las condiciones de la invención (reacción llevada a cabo con el acetato de amonio, en ausencia de catalizador).

Reacción a más gran escala ("Scale-up") en presencia de ácido acético y recuperación de N-acetil-p-aminofenol formado

[0047] La reacción se ha realizado en un reactor Parr de una capacidad de 300 mL. La hidroquinona (44,3 g; 0,40 mol) y el acetato de amonio (63,0 g; 0,80 mol) se han introducido en la cuba después se ha añadido el ácido acético (114 mL; 1,00 mol) (proporciones molares HQ / AcOONH₄ / AcOH : 1 / 2 / 5). El reactor se ha cerrado y se ha purgado bajo flujo de argón durante 15 minutos. Entonces se ha puesto a calentar el reactor. La temperatura se ha seguido directamente en el reactor. Una vez se han alcanzado los 200 °C, la reacción se ha puesto bajo agitación (500 vueltas/minuto). Cuando la temperatura ha alcanzado 230 °C, se ha dejado la reacción 15 horas bajo agitación.

[0048] El análisis de HPLC ha mostrado una conversión del 93% de la hidroquinona en N-acetil-p-aminofenol.

[0049] El N-acetil-p-aminofenol se ha recuperado como se indica a continuación. El medio (216 g) se ha evaporado durante 30 minutos a 60 °C al vacío (8 mbar). De este modo se han recuperado 98 mL de ácido acético (es decir 85% de recuperación). Después de la evaporación del ácido acético, se han añadido al medio 20 mL de agua (masa: 109 g). Después el medio se ha dejado a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) durante 30 minutos. Entonces se ha filtrado el precipitado formado sobre una placa porosa y el balón se ha lavado con 2x 20 mL de agua fría. El precipitado recuperado se ha lavado a continuación con 2 x 20 mL de agua fría (a una temperatura de entre 10 y 15 °C). Se han obtenido de este modo 53,2 g de APAP bruto (rendimiento de 88%, es decir 95% de recuperación del APAP formado). El producto se ha obtenido con una pureza del 99% (queda 1% de hidroquinona y algunas trazas de acetamida en el producto final).

El N-acetil-p-aminofenol puede entonces ser recristalizado en agua si se desea una pureza superior al 99%.

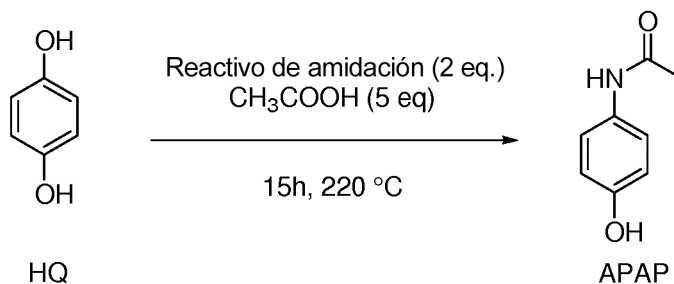
[0050] Por lo tanto, la conversión de la hidroquinona y la selectividad en N-acetil-p-aminofenol se han mejorado en relación al procedimiento de preparación de N-acetil-p-aminofenol por reacción de la hidroquinona con la acetamida en presencia de un catalizador heteropoliácido descrito en la patente US 5.856.575.

Reacción a partir de una mezcla de acetato de amonio y de acetamida en presencia de agua

[0051] Cuando se evapora el agua del filtrado obtenido en el momento de la filtración del APAP, se obtiene un residuo que comprende principalmente hidroquinona, acetato de amonio y acetamida. La utilización de este residuo en la reacción resulta ventajosa en tanto que la hidroquinona y el acetato de amonio que contiene son los reactivos de la reacción según la invención. En cambio, el residuo comprende igualmente acetamida. El objetivo de este ejemplo es comprobar que, cuando se lleva a cabo la reacción en presencia de agua, la acetamida se hidroliza *in situ* para formar el acetato de amonio, lo que demuestra la viabilidad del reciclado del residuo, sin enriquecer en acetamida el

medio de la reacción.

[0052] La reacción se ha llevado a cabo a partir de una mezcla 1/1/1/5 de acetato de amonio / acetamida / agua / hidroquinona / ácido acético y los resultados (tabla 5 entrada 2) se han comparado con los obtenidos con una reacción llevada a cabo a partir de una mezcla 2 /1 /5 de acetato de amonio / hidroquinona / ácido acético (en ausencia de acetamida o en ausencia de agua) (tabla 5 entrada 1). Las reacciones se han llevado a cabo a una temperatura de 220 °C.



10

Tabla 5: Conversión de HQ, selectividad en APAP y proporción APAP/PAP en función del reactivo de amidación utilizado

Experimento	Reactivo	Conversión	Selectividad APAP	Proporción APAP/PAP
1	$\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (2 eq.)	85%	>95%	100/0
2	$\text{CH}_3\text{COONH}_4$ / $\text{CH}_3\text{COONH}_2$ / H_2O (1 /1 /1 eq)	82%	>95%	100/0

[0053] Las conversiones de la hidroquinona y las selectividades en APAP + PAP son similares (tabla 5, 15 entradas 1 y 2), lo que confirma que la acetamida se hidroliza en acetato de amonio. Por lo tanto, es bien posible reciclar el residuo obtenido en la reacción.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de N-acetil-para-aminofenol, que comprende una etapa de reacción de la hidroquinona con el acetato de amonio, llevándose a cabo la reacción en ausencia de heteropoliácido o de una de sus sales.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en ausencia de solvente.
3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que se utilizan por lo menos 2, preferentemente por lo menos 3, preferentemente por lo menos de 10 equivalentes de acetato de amonio en relación con la hidroquinona.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de ácido acético.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que se utilizan de 1 a 10 equivalentes, preferentemente de 1 a 5 equivalentes de ácido acético en relación con la hidroquinona.
6. Procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, en el que se utilizan por lo menos 1,1, principalmente por lo menos 1,2, preferentemente menos de 2 equivalentes de acetato de amonio en relación con la hidroquinona.
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 150 °C a 300 °C, principalmente de 200 a 250 °C, preferentemente de 215 a 230 °C.
8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la reacción se lleva a cabo en ausencia de catalizador metálico.
9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende una etapa posterior de recuperación de N-acetil-para-aminofenol.
10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la etapa de recuperación comprende las etapas de:
 - a) adición de agua al medio de reacción obtenido al final de la reacción, por lo que N-acetil-para-aminofenol precipita,
 - b) filtración de N-acetil-para-aminofenol
 - c) eventualmente recristalización de N-acetil-para-aminofenol en agua.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la reacción de la hidroquinona con el acetato de amonio se lleva a cabo en presencia de ácido acético y en el que la etapa de recuperación comprende, antes de la etapa a), un etapa d) de evaporación del ácido acético del medio de reacción obtenido al final de la reacción.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el ácido acético evaporado se recupera y se recicla en la reacción de la hidroquinona con el acetato de amonio.
13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, que comprende después de la etapa b) las etapas de:
 - d) lavado del filtrado obtenido en la etapa b) con un solvente apolar,
 - e) evaporación del agua del filtrado para obtener un residuo,
 - f) introducción del residuo obtenido en el medio de reacción en el momento de la reacción de la hidroquinona con el acetato de amonio.