

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2014년 5월 8일 (08.05.2014)



(10) 국제공개번호
WO 2014/069875 A2

- (51) 국제특허분류:
C07C 231/22 (2006.01) B01J 31/12 (2006.01)
C07C 233/25 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2013/009680
- (22) 국제출원일: 2013년 10월 29일 (29.10.2013)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2012-0120664 2012년 10월 29일 (29.10.2012) KR
- (71) 출원인: 에스케이케미칼주식회사 (SK CHEMICALS CO., LTD.) [KR/KR]; 463-400 경기도 분당구 성남시 판교로 310 (삼평동), Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 배성수 (BAE, Sung-Su); 463-732 경기도 성남시 분당구 이매동 133 (13/3) 아름마을 두산아파트 420동 603호, Gyeonggi-do (KR). 황진호 (HWANG, Jin Ho); 446-750 경기도 용인시 기흥구 중동 어은목마을 한라비발디아파트 4002동 104호, Gyeonggi-do (KR). 김영규 (KIM, Young Gyu); 435-743 경기도 군포시 산본2동 백합아파트 1123동 1101호, Gyeonggi-do (KR). 서영란 (SEO, Young Ran); 443-470 경기도 수원시 영통구 영통동 살구골 성지아파트 710동 603호, Gyeonggi-do (KR). 김중원 (KIM, Jung Won); 690-841 제주도 제주시 노형동 2585-1 미리내마을 중흥S클래스 101동 110, Jeju-do (KR). 채다원 (CHAE, Da Won); 158-051 서울시 양천구 목1동 목동아파트 724동 505호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 유미특허법인 (YOU ME PATENT AND LAW FIRM); 135-080 서울시 강남구 역삼동 649-10 서림빌딩, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) Title: NOVEL METHOD FOR PREPARING ACETAMINOPHEN

(54) 발명의 명칭 : 아세트아미노펜의 신규한 제조방법

(57) Abstract: The present invention relates to a novel method for preparing acetaminophen, and more specifically, to a method for preparing acetaminophen, comprising the steps of: reacting a benzene compound substituted with a specific functional group and acetamide in the presence of a metal catalyst; and preparing acetaminophen by reacting a product and an aqueous solution in the presence of a metal catalyst and a base. Particularly, the present invention relates to a method for preparing acetaminophen which is environmentally friendly since a strong base is not used during a preparation process, and efficient and economical since acetaminophen can be prepared in a high yield while omitting separation of position isomers.

(57) 요약서: 본 발명은 아세트아미노펜의 신규한 제조방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 금속촉매의 존재하에 특정 작용기가 치환된 벤젠 화합물을 아세트아마이드와 반응시키는 단계; 및 금속촉매와 염기의 존재하에, 상기 생성물과 수용액을 반응시켜 아세트아미노펜을 제조하는 단계를 포함하는 아세트아미노펜의 제조방법에 관한 것이다. 특히, 제조 공정에서 강산을 사용하지 않아 친환경적이고, 위치 이성질체의 분리 공정을 생략하고 높은 반응수율로 아세트아미노펜을 제조할 수 있어 효율적, 경제적인 아세트아미노펜의 제조방법에 관한 것이다.



WO 2014/069875 A2

【명세서】

【발명의 명칭】

아세트아미노펜의 신규한 제조방법

【기술분야】

- 5 본 발명은 아세트아미노펜의 신규한 제조방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 합성 과정을 단순화 하면서도 높은 수율과 우수한 이성질체 선택성을 구현할 수 있으며 친환경적이고 높은 경제성을 갖는 아세트아미노펜의 제조 방법에 관한 것이다.

【발명의 배경이 되는 기술】

- 10 아세트아미노펜은 비스테로이드성 항염증약으로서, 프로스타글란딘(prostaglandin)의 합성을 억제하는 메커니즘으로 진통, 항염증, 해열 작용을 하는 것으로 알려져 널리 사용되고 있다.

- 이러한 아세트아미노펜을 제조하는 일반적인 방법으로는 염화벤젠과 페놀을 출발물질로 하는 방법이 있다. 염화벤젠을 출발물질로 하는
15 방법에서는, 염화벤젠을 강산인 질산과 황산의 혼합산과 반응시켜 나이트로화 반응을 진행하고 중간 물질인 나이트로염화벤젠을 생성한다. 이때, 나이트로화 반응 과정에서 벤젠 고리의 오쏘-(ortho-), 메타-(meta-), 그리고 파라-(para-)위치에 나이트로 작용기가 도입된 위치이성질체들의 혼합물이 생성된다. 이렇게 생성된 혼합물로부터 파라-나이트로염화벤젠을
20 분리하고, 하이드록시화 반응을 통하여 파라-나이트로페놀을 합성한다. 생성된 파라-나이트로페놀의 나이트로 작용기를 환원하여 파라-아미노페놀을 얻고, 생성된 아미노작용기를 아세틸화반응 시켜 아세트아미노펜을 합성한다.

- 벤젠 고리에 하이드록시가 이미 도입되어 있는 페놀을 출발 물질로
25 하는 방법에서는, 페놀의 파라-위치에 아미드 작용기를 도입시키기 위하여 질산과 황산의 혼합산과 반응시켜 나이트로화 반응을 진행한다. 상기 나이트로화 반응을 통하여 위치 이성질체들을 포함한 나이트로 페놀을 합성되며, 여기에서 파라-이성질체만 분리하고 환원시켜 파라-아미노페놀을 얻고, 이를 아세틸화반응시켜 아세트아미노펜을 합성한다.

그러나, 이전에 알려진 아세트아미노펜의 제조 방법들은 벤젠 고리에 아미노기나 히드록시기를 도입하기 위하여 여러 단계의 반응을 거쳐야 하였다. 특히 벤젠 고리에 나이트로 작용기를 도입하는 과정에서 강산을 사용하여 인체에 유해하거나 친환경적이지 않은 제조 공정이 포함되었고, 사용하고 폐기되는 강산을 회수하거나 처리하기 위하여 추가적인 장치나 공정 단계가 요구되었다.

또한, 벤젠 고리의 나이트로화 반응에서는 나이트로 작용기가 오쏘-(ortho-), 메타-(meta-), 그리고 파라-(para-) 위치에 1 이상 도입되어 다양한 위치 이성질체가 생성되기 때문에, 이들 중 원하는 파라-이성질체만을 분리해 내는 분리 공정이 반드시 도입하여야 하는 제한이 있었다. 그리고, 이와 같이 파라-이성질체만 분리하는 공정에 의한다고 하여도 최종 제품의 합성 수율이나 선택도를 높이는 데에도 일정한 한계가 있었다.

이에 따라, 합성 과정을 단순화 하면서도 높은 수율과 우수한 이성질체 선택성을 가지고 아세트아미노펜을 합성해낼 수 있으면서도, 최근 높아져가는 환경 규제와 인체에 대한 제조 공정의 유해성 문제를 모두 충족할 수 있는 친환경적인 제조 공정 설계가 가능한 아세트아미노펜의 제조 방법에 대한 개발이 요구되고 있다.

【발명의 내용】

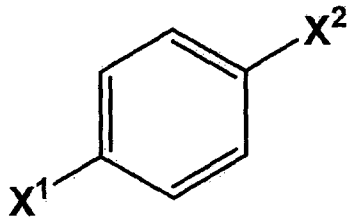
20 【해결하고자 하는 과제】

본 발명은 합성 과정을 단순화 하면서도 높은 수율과 우수한 이성질체 선택성을 구현할 수 있으며 친환경적이고 높은 경제성을 갖는 아세트아미노펜의 제조 방법을 제공하는 것이다.

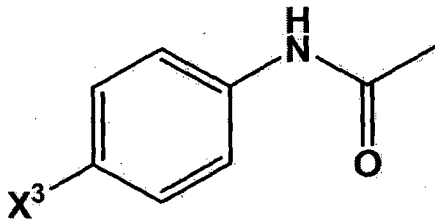
【과제의 해결 수단】

25 본 발명은, 구리 화합물 및 팔라듐 화합물로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상의 화합물을 포함하는 제 1 금속 촉매의 존재하에, 하기 화학식 1의 화합물과 아세트아마이드를 반응시켜 하기 화학식 2의 화합물을 형성하는 단계; 및 구리 화합물을 포함하는 제 2 금속 촉매와 염기의 존재하에, 상기 형성된 화학식 2의 화합물을 물과 반응시키는 단계;를 포함하는
30 아세트아미노펜의 제조 방법을 제공한다.

[화학식 1]



[화학식 2]



- 5 상기 화학식 1 에서, X^1 및 X^2 는 각각 독립적으로 할로젠, 탄소수 1 내지 4 의 알콕시기, 나이트로($-NO_2$), 디아조늄 염(Diazonium salt), 술포네이트(Sulfonate), 포스페이트(Phosphate), 토실레이트(Tosylate), 또는 트리플레이트(Triflate)이고, 상기 화학식 2 에서, X^3 는 상기 X^1 및 X^2 중 상기 아세트아마이드와의 반응에서 치환되지 않은 작용기이다. 상기 X^1 및 X^2 는 높은 이성질체 선택성과, 우수한 반응 수율로 아세트아미노펜을
10 수득하기 위하여 각각 할로젠인 것이 바람직하고, 요오드(I)인 것이 더욱 바람직하다.

15 이하 발명의 구체적인 구현예에 따른 아세트아미노펜의 제조방법에 관하여 보다 상세하게 설명하기로 한다.

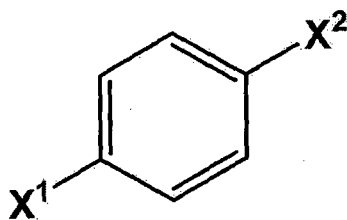
본 발명자들은, 전세계적으로 널리 사용되는 진통, 항염증, 해열 작용을 하는 아세트아미노펜의 친환경적, 효율적, 경제적인 제조방법에 대하여 연구하여, 상기 금속 촉매의 존재 하에 특정 작용기가 치환된 벤젠 화합물을 아세트아마이드 및 물과 순차적으로 반응시킴으로서
20 아세트아미노펜을 합성할 수 있다는 점을 실험을 통하여 확인하고 발명을 완성하였다.

이러한 제조 방법에 따르면 합성 과정을 보다 단순화 하면서도 높은 수율과 우수한 이성질체 선택성으로 아세트아미노펜을 제공할 수 있고,

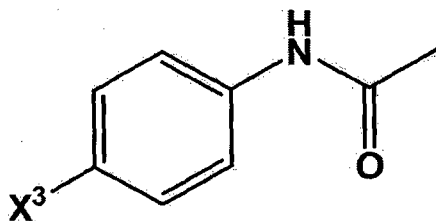
강산 등의 유기 용매의 사용을 최소화하여 친환경적이고 인체에 유해하지 않은 공정을 설계할 수 있고, 벤젠 고리에 하이드록시기나 아미노기를 도입하기 위하여 다양한 화합물과 복잡한 공정을 거치지 않기 때문에 공정 설계 비용과 최종 제품의 생산 비용을 절감할 수 있다.

- 5 발명의 일 구현 예에 따르면, 구리 화합물 및 팔라듐 화합물로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상의 화합물을 포함하는 제 1 금속 촉매의 존재하에, 하기 화학식 1 의 화합물과 아세트아마이드를 반응시켜 하기 화학식 2 의 화합물을 형성하는 단계; 및 구리 화합물을 포함하는 제 2 금속 촉매와 염기의 존재 하에, 상기 형성된 화학식 2 의 화합물을 물과
- 10 반응시키는 단계;를 포함하는 아세트아미노펜의 제조 방법이 제공될 수 있다.

[화학식 1]



[화학식 2]



- 15 상기 화학식 1 에서, X^1 및 X^2 는 각각 독립적으로 할로젠, 탄소수 1 내지 4 의 알콕시기, 나이트로($-NO_2$), 디아조늄 염(Diazonium salt), 술포네이트(Sulfonate), 포스페이트(Phosphate), 토실레이트(Tosylate), 및 트리플레이트(Triflate)으로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 화학식 2 에서,
- 20 X^3 는 상기 X^1 및 X^2 중 상기 아세트아마이드와의 반응에서 치환되지 않은 작용기이다.

상기 아세트아미노펜의 제조방법에서는 화학식 1 의 화합물을 출발 물질로 하여, 기존의 제조방법에서 파라-(*para*-)위치에 작용기를 도입하기

위하여 수행된, 나이트로화 반응에서 생성된 오쏘-(*ortho*-), 메타-(*meta*-), 및 파라-(*para*-)의 위치 이성질체를 분리하는 공정이 생략 될 수 있다. 또한, 상기 나이트로화 반응에서 첨가한 질산과 황산 같은 강산을 사용하지 않아 경제적, 효율적이며, 친환경적인 제조방법이다. 이에 더하여, 상기

5 아세트아미노펜의 제조방법은 화학식 1 의 화합물의 파라-(*para*-)위치에 존재하는 X^1 , X^2 의 이탈기와, 금속촉매의 복합적인 영향으로 기존 제조방법에 비해 높은 이성질체 선택성을 나타내며, 우수한 반응 수율로 아세트아미노펜을 수득 할 수 있다.

보다 상세하게는, 상기 구리 화합물 및 팔라듐 화합물로 이루어진

10 군에서 선택된 1 종 이상의 화합물을 포함하는 제 1 금속 촉매의 존재 하에 상기 화학식 1 의 화합물을 아세트아마이드와 반응시키면, 상기 화학식 1 의 X^1 및 X^2 중 하나가 아세트아마이드화 되어 파라(*para*) 형태의 화학식 2 가 형성될 수 있다. 즉, 이에 따라, 상기 아세트아미노펜의 제조 방법에서는 금속 촉매의 존재 하에 화학식 2 의 화합물을 중간체로 형성함으로써 최종

15 합성되는 아세트아미노펜이 거의 대부분 파라(*para*) 형태로만 얻어질 수 있다.

상기 제 1 금속 촉매 또는 제 2 금속 촉매에 포함되는 구리 화합물은 할로젠화 구리, 구리 아세테이트($\text{Cu}(\text{OAc})_2$), 시안화구리(CuCN), 트리플레이트구리($\text{Cu}(\text{OTf})_2$),

20 트리플레이트구리벤젠복합물 ($(\text{CuOTf})_2\text{Benzene}$), 황산구리 (CuSO_4), 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 상기 아세트아미노펜의 제조 방법의 수율을 향상시키기 위해서는 상기 구리 화합물로 할로젠화 구리를 사용하는 것이 바람직하며, 상기 할로젠화 구리의 구체적인 예로는 염화구리, 브롬화구리 또는 요오드화구리를 들 수 있다.

25 또, 상기 팔라듐 화합물은 팔라듐 아세테이트($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), 트리스다이벤질리데아세톤다이팔라듐 ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

상기 화학식 2 의 화합물을 형성하는 단계에 있어서 사용되는 제 1 금속촉매의 양은 투입되는 반응물의 양에 따라 적절히 조절될 수

있으며, 예를 들어 상기 금속촉매는 전체 반응물 중 0.1 내지 10 mol%, 바람직하게는 1 내지 4 mol% 사용될 수 있다.

상기 제 1 금속 촉매는 유기 리간드 화합물을 더 포함 할 수 있다. 상기 유기 리간드 화합물은 상기 금속 촉매와 착체를 형성할 수 있으며, 5 상기 금속 촉매에 전자를 공여하여 촉매의 활성화와 함께 제조되는 아세트아미노펜의 이성질체의 선택성을 보다 높일 수 있다.

상기 유기 리간드는 사용되는 금속 촉매의 구체적인 성분이나 특성에 따라서 적절히 조절될 수 있다. 구체적으로, 상기 유기 리간드 화합물로 아민계 화합물, 아미노산, 유기 인계 화합물 또는 이들의 2 종 이상의 10 혼합물을 사용할 수 있다.

상기 첨가하는 유기 리간드 화합물은 금속촉매의 종류에 따라 촉매 활성도와 수율에 차이를 보이는데, 구리 화합물을 포함하는 금속촉매의 존재하에 반응시키는 경우, 유기 리간드 화합물로 아민계 화합물 또는 아미노산을 첨가하는 것이 높은 수율을 얻을 수 있어 바람직하며, 15 다이아민을 첨가하는 것이 더욱 바람직하다. 또한, 팔라듐 화합물을 포함하는 금속촉매의 존재 하에 반응시키는 경우, 유기 인계화합물 첨가하는 것이 바람직하다.

상기 아민계 화합물의 구체적인 예로는 에틸렌다이아민(ethylenediamine), N,N' -다이메틸에틸렌다이아민(N,N' -dimethylethylenediamine, DMEDA), N,N,N',N' -테트라메틸에틸렌다이아민(N,N,N',N' -tetramethylethylenediamine), 사이클로헥산다이아민(cyclohexanediamine), N,N' -다이메틸사이클로헥산다이아민 (N,N' -dimethylcyclohexanediamine), 1,10-페난트롤린(1,10-phenanthroline), 또는 이들의 2 종 이상의 혼합물을 들 수 25 있다.

상기 아미노산의 구체적인 예로는 글라이신(glycine), 프롤린(proline), N,N' -다이메틸글라이신 (N,N' -dimethylglycine), 또는 이들의 2 종 이상의 혼합물을 들 수 있고, 상기 유기 인계 화합물은 인원자에 수소 또는 탄화수소가 치환된 화합물을 의미하며, 구체적으로 30 중심 인 원자에 수소, 탄소수 1 내지 20 의 알킬기, 탄소수 2 내지 20 의

알케닐기, 탄소수 2 내지 20 의 알키닐기(alkynyl), 탄소수 4 내지 20 의 사이클로 알킬렌기, 탄소수 6 내지 20 의 아릴기(aryl) 또는 질소, 산소 또는 황을 포함하는 탄소수 5 내지 30 의 지방족 헤테로 고리기 또는 방향족 헤테로 고리기를 포함할 수 있다. 그리고, 이러한 유기 인계 화합물의
 5 바람직한 예로는 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl, 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl, BINAP, 잔트포스(Xantphos) 또는 이들의 2 종 이상의 혼합물을 들 수 있다.

상기 제 1 금속촉매와 유기 리간드 화합물의 몰 비율은 1:1 내지 1:20 일 수 있고, 바람직하게는 1:1 내지 1:10, 더욱 바람직하게는 1:1 내지
 10 1:5 일 수 있다. 촉매와 유기 리간드 화합물의 몰 비율이 1:1 미만인 경우, 촉매활성 정도가 미미할 수 있고, 1:20 을 초과하는 경우 정제 공정이 어려울 수 있다.

상기 화학식 2 의 화합물을 형성하는 단계는 유기 용매의 존재 하에 진행 될 수 있다. 상기 사용 가능한 유기 용매의 구체적인 예로는 벤젠,
 15 톨루엔, 알킬벤젠, 디메틸설폭사이드(DMSO), 디메틸포름아미드(DMF), 테트라하이드로 퓨란(THF), 다이옥센(Dioxane), 에틸아세테이트(EA), 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다.

한편, 상기 화학식 2 의 화합물을 형성하는 단계는 염기를 첨가하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 금속 촉매의 존재 하에, 화학식 1 의
 20 화합물과 아세트아마이드를 반응시키는 단계에서 염기가 첨가됨에 따라서, 화학식 1 의 화합물, 아세트아마이드 및 제 1 금속촉매 사이의 반응을 효과적으로 매개하여 중간체인 화학식 2 의 화합물의 형성을 보다 효율적으로 가능하게 할 수 있으며, 이에 따라 전체 반응시간은 줄어들면서도 제조 과정의 효율 및 최종 반응 결과물의 선택성은 향상될 수
 25 있다.

상기 화학식 2 의 화합물을 형성하는 단계에서 사용될 수 있는 염기의 종류는 크게 한정되는 것은 아니며, 이의 구체적인 예로는 분말형 또는 입자형의 제삼인산칼륨(K_3PO_4), 탄산칼륨(K_2CO_3), 탄산세슘(Cs_2CO_3), 플루오르화 칼륨(KF), 플루오르화 나트륨(NaF), 플루오르화 세슘(CsF),
 30 테트라부틸암모늄플루오라이드(TBAF), 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다.

상기 화학식 2 의 화합물을 형성하는 단계는 25 내지 200 °C에서 이루어질 수 있고, 바람직하게는 60 내지 150 °C, 보다 바람직하게는 70 내지 130 °C에서 이루어 질 수 있다. 상기 반응 온도가 25 °C 미만인 경우에는 상기 반응물들이 충분히 반응하지 못하여 반응 수율이 크게 5
저하되거나 생성되는 아세트아미노펜의 양이 미미할 수 있으며, 상기 반응 온도가 200 °C 초과인 경우에는 불필요한 부반응이 과도하게 일어나거나 최종 합성물의 입체 이성질체 선택성이 크게 저하될 수 있다.

한편, 상술한 제 1 금속 촉매의 존재하에 화학식 1 의 화합물과 아세트아마이드를 반응시켜 얻어진 화학식 2 의 화합물은, 구리화합물을 10
포함하는 제 2 금속 촉매와 염기의 존재 하에 물과 반응함으로써 상기 X^1 및 X^2 중 치환되지 않은 작용기가 하이드록시기로 치환될 수 있다.

상기 화학식 2 의 화합물과 반응하는 물은 일반적인 물 뿐만 아니라 증류수, 초정수 또는 탈이온수 일 수 있다.

이러한 반응 단계에서 사용 가능한 염기의 예는 크게 제한되는 것은 15
아니나, 구체적으로 분말형 또는 입자형의 제삼인산칼륨(K_3PO_4), 탄산칼륨(K_2CO_3), 탄산세슘(Cs_2CO_3), 플루오르화 칼륨(KF), 플루오르화 나트륨(NaF), 플루오르화 세슘(CsF), 테트라부틸암모니움플루오라이드(TBAF), 또는 이들의 2 종 이상의 혼합물을 사용할 수 있다.

상기 구리 화합물은 할로젠화 구리, 구리 아세테이트($Cu(OAc)_2$), 20
시아노화구리($CuCN$), 트리플레이트구리($Cu(OTf)_2$), 트리플레이트구리벤젠복합물 ($(CuOTf)_2Benzene$), 황산구리 ($CuSO_4$), 또는 이들의 혼합물일 수 있는데, 할로젠화 구리의 구체적인 예로는 염화구리, 브롬화구리, 요오드화구리를 들 수 있다. 높은 수율을 위해 할로젠화 25
구리를 사용하는 것이 바람직하다.

상기 제 2 금속 촉매는 유기 리간드 화합물을 더 포함 할 수 있다. 상기 유기 리간드 화합물은 상기 금속 촉매와 착체를 형성할 수 있으며, 상기 금속 촉매에 전자를 공여하여 촉매의 활성화와 함께 제조되는 아세트아미노펜의 이성질체의 선택성을 보다 높일 수 있다.

상기 유리 리간드는 사용되는 금속 촉매의 구체적인 성분이나 특성에 따라서 적절히 조절될 수 있다. 상기 구리 화합물을 포함하는 제 2 금속 촉매의 경우, 유기 리간드로서 아민계 화합물 또는 아미노산을 사용하는 것이 바람직하고, 보다 바람직하게는 다이 아민 화합물을 사용하는 것이 바람직하다.

상기 화학식 2 의 화합물과 물을 반응시키는 단계에 있어서 사용되는 제 2 금속촉매의 양은 투입되는 반응물의 양에 따라 적절히 조절될 수 있으며, 예를 들어 상기 제 2 금속촉매는 전체 반응물 중 5 내지 15 mol%, 바람직하게는 8 내지 13 mol% 사용될 수 있다.

상기 금속촉매와 유기 리간드 화합물의 몰 비율은 1:1 내지 1:20 일 수 있고, 바람직하게는 1:1 내지 1:10, 더욱 바람직하게는 1:1 내지 1:5 일 수 있다. 촉매와 유기 리간드 화합물의 몰 비율이 1:1 보다 미만인 경우, 촉매활성 정도가 미미할 수 있고, 1:20 을 초과하는 경우 정제과정이 다소 어려울 수 있다.

상기 유기 리간드 화합물의 구체적인 예로는 아민계 화합물, 아미노산, 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 상기 아민계 화합물은 구체적으로 에틸렌다이아민(ethylenediamine), N,N' -다이메틸에틸렌다이아민(N,N' -dimethylethylenediamine, DMEDA), N,N,N',N' -테트라메틸에틸렌다이아민(N,N,N',N' -tetramethylethylenediamine), 사이클로헥산다이아민(cyclohexanediamine), N,N' -다이메틸사이클로헥산다이아민 (N,N' -dimethylcyclohexanediamine), 1,10-페난트롤린(1,10-phenanthroline), 또는 이들의 2 종 이상의 혼합물 일 수 있다.

또한 상기 아미노산의 구체적인 예로는 글라이신(glycine), 프롤린(proline), N,N' -다이메틸글라이신 (N,N' -dimethylglycine), 또는 이들의 2 종 이상의 혼합물을 들 수 있다.

또한, 상기 화학식 2 의 화합물과 물을 반응시키는 단계는 소정의 용매의 존재 하에 진행 될 수 있다. 상기 화학식 2 의 화합물과 물을 반응시키는 단계에서는, 수용성 용매 및 유기 용매의 혼합물 또는 수용성 용매 단독을 용매로 사용할 수 있다. 상기 용매의 바람직한 예로는 DMSO

또는 DMF 의 유기용매와 물을 포함하는 수용성 용매의 혼합물, 또는 물을 들 수 있다. 다만, 최종 합성되는 아세트아미노펜에 대한 반응 수율과 이성질체 선택성 등을 향상시키고 유기용매를 분리해 내는 공정을 생략하기 위하여, 상기 화학식 2 의 화합물과 수용액을 반응시키는 단계는 수용성 용매 내에서 이루어지는 것이 바람직하며, 상기 수용성 용매의 바람직한 예로는 물을 들 수 있다.

상기 화학식 2 의 화합물과 물을 반응시키는 단계는 25 내지 200 °C에서 이루어질 수 있고, 바람직하게는 100 내지 200 °C, 보다 바람직하게는 130 내지 200 °C에서 이루어 질 수 있다. 상기 반응 온도가 25 °C 미만인 경우에는 상기 반응물들이 충분히 반응하지 못하여 반응 수율이 크게 저하되거나 생성되는 아세트아미노펜의 양이 미미할 수 있으며, 상기 반응 온도가 200°C 초과인 경우에는 불필요한 부반응이 과도하게 일어나거나 최종 합성물의 입체 이성질체 선택성이 크게 저하될 수 있다.

반응 용기로는 화합물의 합성 등에 통상적으로 사용될 수 있는 것이면 별 다른 제한 없이 사용 가능하고, 반응 조건, 반응물의 양 및 생성물의 양 등을 감안하여 반응기의 크기, 형태 및 종류를 적절히 조절할 수 있다. 바람직하게는 유리 둥근바닥 플라스크, 비활성 기체를 주입하거나 공기의 제거가 용이한 반응기, 또는 압력관(pressure tube)과 같이 고압을 견딜 수 있는 반응기를 사용할 수 있다.

20 【발명의 효과】

본 발명에 따르면, 우수한 이성질체 선택성을 나타내어 위치 이성질체의 분리공정을 생략할 수 있는 경제적이고 효율적인 아세트아미노펜의 제조 방법이 제공될 수 있고, 보다 구체적으로는 제조 공정 상 강산을 사용하지 아니하여 친환경적이면서도 우수한 반응 수율로 최종 생성물을 얻을 수 있는 아세트아미노펜의 신규한 제조 방법이 제공될 수 있다.

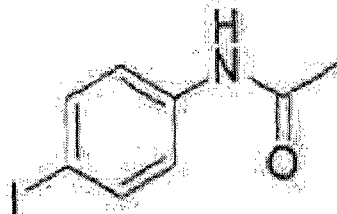
【발명을 실시하기 위한 구체적인 내용】

발명을 하기의 실시 예에서 보다 상세하게 설명한다. 단, 하기의 실시 예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시 예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

실시예 : Acetaminophen 의 제조[실시예 1]1. N-Acetyl-p-iodoaniline 의 제조:

5 반응기에 파라-다이아이오도벤젠(1 mmol)과, 아세트아마이드(1.5 mmol), CsF (1.5 mmol), CuI(0.02 mmol), DMEDA(0.2 mmol)를 THF (4 mL)에 넣고, 비활성 기체를 주입하며 교반시키고, 반응 온도를 75 °C로 올려 24 시간 동안 반응 시켰다. 반응 온도를 실온으로 내리고, 에틸아세테이트 20 mL 를 넣고, 포화 NH₄Cl 수용액(20 mL) 또는 증류수 (20 mL)로 유기층을
10 씻어준 뒤, MgSO₄ 또는 NaSO₄ 를 투입하고 침전물을 필터로 제거하고 잔여 유기층을 감압농축기를 통해 모든 유기용매를 제거하였다. 농축된 물질을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 76%의 수율로 얻었다. 이때, 수율은 (얻어진 합성물의 몰수/출발물질의 몰수)*100 으로 계산하였다.

15 화학식 2-1 : ¹H NMR (DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 7.61 (d, 2H, J = 8.4), 7.42 (d, 2H, J = 8), 2.03 (s, 3H)



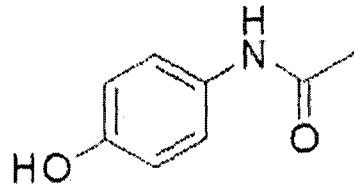
화학식 2-1

2. Acetaminophen 의 제조:

20 압력관에 상기 합성된 화학식 2-1 의 N-아세틸-파라아이오도아닐린(1 mmol)과, CsF(2 mmol), CuI(0.1 mmol), DMEDA(0.5 mmol)를 증류수 (H₂O, 4 mL)에 넣고, 비활성 기체를 주입하며 교반시키고, 반응 온도를 160 °C 또는 180 °C로 올려 24 시간 동안 반응 시켰다.

25 상기 반응이 완료된 시점에서, 상기 압력관의 온도를 실온으로 내리고, 에틸아세테이트 20 mL 를 넣고, 포화 NH₄Cl 수용액(20 mL) 또는 증류수 (20 mL)로 유기층을 씻어준 뒤, MgSO₄ 또는 NaSO₄ 를 투입하고 침전물을 필터로 제거하고 잔여 유기층을 감압농축기를 통해 모든

유기용매를 제거하였다. 농축된 물질을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물을 63%의 수율로 얻었다. 이때, 수율은 (얻어진 합성물의 몰수/출발물질의 몰수)*100 으로 계산하였다.

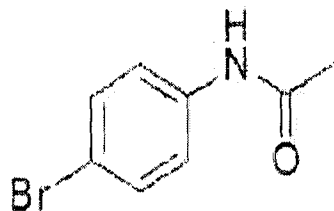


화학식 3

- 5 화학식 3: ^1H NMR (DMSO) δ 9.65 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.33 (d, 2H, $J = 9.6$), 6.67 (d, 2H, $J = 8.4$), 2.00 (s, 3H)
 ^{13}C NMR (DMSO) δ 167.4, 153.0, 130.9, 120.7, 114.9, 23.6

[실시예 2]

- 10 상기 파라-다이아이오도벤젠(1 mmol) 대신에 상기 파라-다이브로모벤젠(1 mmol, 화학식 2-2)을 사용한 점을 제외하고 실시예 1 과 동일한 방법으로 N-Acetyl-p-bromoaniline 및 Acetaminophen 을 제조하였다.



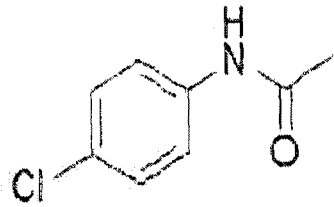
화학식 2-2

- 15 화학식 2-2 : ^1H NMR (DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 7.56 (d, 2H, $J = 8.8$), 7.43 (d, 2H, $J = 9.2$), 2.05 (s, 3H)

[실시예 3]

상기 파라-다이아이오도벤젠(1 mmol) 대신에 상기 파라-다이클로로벤젠(1 mmol, 화학식 2-3)을 사용한 점을 제외하고 실시예 1 과

동일한 방법으로 N-Acetyl-p-chloroaniline 및 Acetaminophen 을 제조하였다.



화학식 2-3

화학식 2-3: ^1H NMR (DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, J = 8.8), 7.34 (d, 2H, J = 8.8), 2.04 (s, 3H)

상기 실시예에서는 파라-다이할로젠화 벤젠을 출발 물질로 하고 특정의 금속 촉매를 사용하여, N-아세틸-파라-할로젠화 아닐린을 중간체로 하여 높은 이성질체 선택도 및 높은 반응 수율로서 아세트아미노펜을 10 합성할 수 있었다.

또한, 상기 실시예에서는, 벤젠 고리의 파라 위치에 나이트로기를 도입하는 단계나, 나이트로기를 환원 단계 등을 생략하여 합성과정을 단순화 할 수 있었고, 상기 나이트로기를 치환하는 공정에 필요한 강산 등의 유기용매의 사용을 억제할 수 있어 친환경적, 경제적으로 15 아세트아미노펜을 제조할 수 있었다.

이에 더하여, 실시예에서는 기존의 공정에 비해 단순하며, 경제적, 친환경적인 상기 아세트아미노펜의 제조 공정을 통해, 60% 이상의 높은 수율(실시예 1)로 아세트아미노펜을 생성할 수 있는 점이 확인되었다.

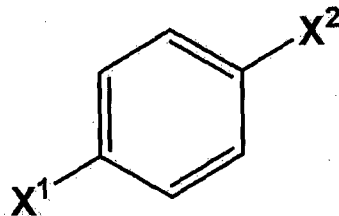
【특허청구범위】

【청구항 1】

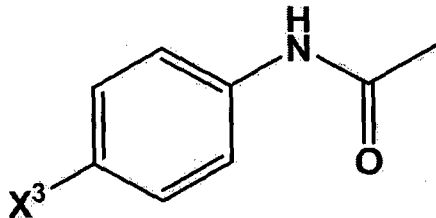
구리 화합물 및 팔라듐 화합물로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상의 화합물을 포함하는 제 1 금속 촉매의 존재하에, 하기 화학식 1 의 화합물과 아세트아마이드를 반응시켜 하기 화학식 2 의 화합물을 형성하는 단계; 및

구리 화합물을 포함하는 제 2 금속 촉매와 염기의 존재 하에, 상기 형성된 화학식 2 의 화합물을 물과 반응시키는 단계;를 포함하는 아세트아미노펜의 제조 방법:

10 [화학식 1]



[화학식 2]



상기 화학식 1 에서, X^1 및 X^2 는 각각 독립적으로 할로젠, 탄소수 1 내지 4 의 알콕시기, 나이트로($-\text{NO}_2$), 디아조늄 염(Diazonium salt), 술포네이트(Sulfonate), 포스페이트(Phosphate), 토실레이트(Tosylate), 및 트리플레이트(Triflate)으로 이루어진 군에서 선택되고,

상기 화학식 2 에서, X^3 는 상기 X^1 및 X^2 중 상기 아세트아마이드와의 반응에서 치환되지 않은 작용기이다.

20 【청구항 2】

제 1 항에 있어서,

상기 제 1 금속 촉매 또는 제 2 금속 촉매에 포함되는 구리 화합물은 할로겐화구리, 구리 아세테이트($\text{Cu}(\text{OAc})_2$), 시안화구리(CuCN),

트리플레이트구리($\text{Cu}(\text{OTf})_2$), 트리플레이트구리벤젠복합물($(\text{CuOTf})_2$ Benzene), 및 황산구리 (CuSO_4)로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 포함하는 아세트아미노펜의 제조방법.

【청구항 3】

5 제 1 항에 있어서,
상기 팔라듐 화합물은 팔라듐 아세테이트($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), 및 트리스다이벤질리데아세톤다이팔라듐 ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)으로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 포함하는 아세트아미노펜의 제조방법.

【청구항 4】

10 제 1 항에 있어서,
상기 제 1 금속 촉매는 유기 리간드 화합물을 더 포함하는 아세트아미노펜의 제조방법.

【청구항 5】

15 제 4 항에 있어서,
상기 제 1 금속 촉매와 유기 리간드 화합물의 몰 비율은 1:1 내지 1:20 인 아세트아미노펜의 제조방법.

【청구항 6】

20 제 4 항에 있어서,
상기 유기 리간드 화합물은 아민계 화합물, 아미노산 및 유기 인계 화합물로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상의 화합물을 포함하는 아세트아미노펜의 제조방법.

【청구항 7】

25 제 6 항에 있어서,
상기 아민계 화합물은 에틸렌다이아민(ethylenediamine), N,N' -다이메틸에틸렌다이아민(N,N' -dimethylethylenediamine, DMEDA), N,N,N',N' -테트라메틸에틸렌다이아민(N,N,N',N' -tetramethylethylenediamine), 사이클로헥산다이아민(cyclohexanediamine), N,N' -다이메틸사이클로헥산다이아민 (N,N' -dimethylcyclohexanediamine), 및 1,10-페난트롤린(1,10-phenanthroline)으로 이루어진 군에서 선택된 1 종
30 이상의 화합물을 포함하는 아세트아미노펜의 제조방법.

【청구항 8】

제 6 항에 있어서,

상기 아미노산은 글라이신(glycine), 프롤린(proline), 및 *N,N*-다이메틸글라이신 (*N,N*-dimethylglycine)으로 이루어진 군에서 1 종 이상의
5 화합물을 포함하는 아세트아미노펜의 제조방법.

【청구항 9】

제 6 항에 있어서,

상기 유기 인계화합물은 2-(Dicyclohexylphosphino)biphenyl, 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl, BINAP, 및 잔트포스(Xantphos)으로
10 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상의 화합물을 포함하는 아세트아미노펜의 제조 방법.

【청구항 10】

제 1 항에 있어서,

상기 화학식 2 의 화합물을 형성하는 단계는 유기 용매 내에서
15 이루어지는 아세트아미노펜의 제조방법.

【청구항 11】

제 10 항에 있어서,

상기 용매는 벤젠, 톨루엔, 알킬벤젠, 다이메틸설폭사이드(DMSO),
다이메틸포름아미드(DMF), 테트라하이드로 퓨란(THF), 다이옥센(Dioxane),
20 및 에틸아세테이트(EA)로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상의 화합물을 포함하는 아세트아미노펜의 제조방법.

【청구항 12】

제 1 항에 있어서,

상기 화학식 2 의 화합물을 형성하는 단계는 염기를 첨가하는 단계를
25 더 포함하는 아세트아미노펜의 제조 방법.

【청구항 13】

제 12 항에 있어서,

상기 염기는 제삼인산칼륨(K_3PO_4), 탄산칼륨(K_2CO_3), 탄산세슘(Cs_2CO_3),
플루오르화 칼륨(KF), 플루오르화 나트륨(NaF), 플루오르화 세슘(CsF), 및

테트라부틸암모늄플루오라이드(TBAF)으로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상의 화합물을 포함하는 아세트아미노펜의 제조 방법.

【청구항 14】

제 1 항에 있어서,

5 상기 화학식 2 의 화합물을 형성하는 단계는 25 내지 200 °C에서 이루어지는 아세트아미노펜의 제조 방법.

【청구항 15】

제 1 항에 있어서,

10 상기 형성된 화학식 2 의 화합물을 물과 반응시키는 단계에서 사용되는 염기는 제삼인산칼륨(K_3PO_4), 탄산칼륨(K_2CO_3), 탄산세슘(Cs_2CO_3), 플루오르화 칼륨(KF), 플루오르화 나트륨(NaF), 플루오르화 세슘(CsF), 및 테트라부틸암모늄플루오라이드(TBAF)으로 이루어진 군에서 선택된 1 종 이상을 포함하는 아세트아미노펜의 제조방법.

【청구항 16】

15 제 1 항에 있어서,

 상기 제 2 금속 촉매는 유기 리간드 화합물을 더 포함하는 아세트아미노펜의 제조방법.

【청구항 17】

제 16 항에 있어서,

20 상기 제 2 금속 촉매와 유기 리간드 화합물의 몰 비율은 1:1 내지 1:20 인 아세트아미노펜의 제조방법.

【청구항 18】

제 1 항에 있어서,

25 상기 화학식 2 의 화합물과 물을 반응시키는 단계는, 수용성 용매 내에서 이루어지는 아세트아미노펜의 제조방법.

【청구항 19】

제 1 항에 있어서,

 상기 화학식 2 의 화합물과 물을 반응시키는 단계는 25 내지 200 °C에서 이루어지는 아세트아미노펜의 제조 방법.