

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年11月25日(25.11.2021)



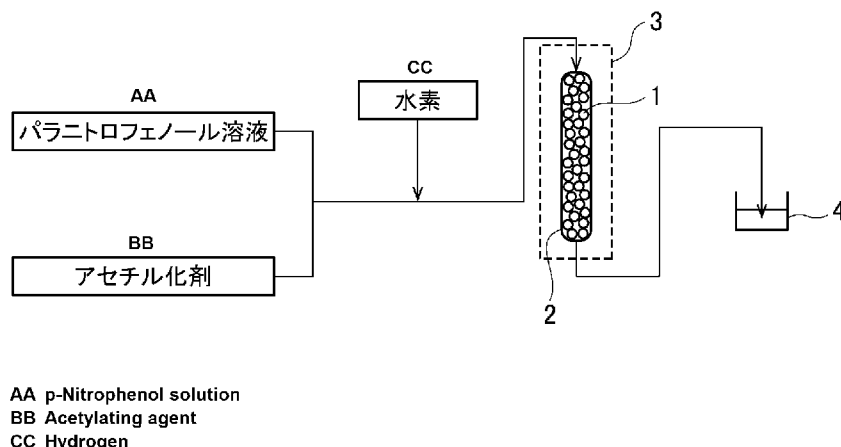
(10) 国際公開番号

WO 2021/235335 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 231/10 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
C07C 233/25 (2006.01) B01J 31/28 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2021/018363
- (22) 国際出願日: 2021年5月14日(14.05.2021)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2020-086766 2020年5月18日(18.05.2020) JP
- (71) 出願人: 株式会社エーピーアイ コーポレーション (API CORPORATION) [JP/JP];
〒1010047 東京都千代田区内神田 1 丁目 1 3 番 4 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 村井 真人 (MURAI, Masato); 〒1010047 東京都千代田区内神田 1 丁目 1 3 番 4 号 株式会社エーピーアイ コーポレーション内 Tokyo (JP). 谷池 裕次 (TANIKE, Hirotsugu); 〒1010047 東京都千代田区内神田 1 丁目 1 3 番 4 号 株式会社エーピーアイ コーポレーション内 Tokyo (JP). 古場 百合恵 (KOBAYURIE); 〒1010047 東京都千代田区内神田 1 丁目 1 3 番 4 号 株式会社エーピーアイ コーポレーション内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 重野 剛, 外 (SHIGENO, Tsuyoshi et al.); 〒1600022 東京都新宿区新宿二丁目 5 番 1 0 号日伸ビル 9 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ACETAMINOPHEN

(54) 発明の名称: アセトアミノフェンの製造方法



(57) Abstract: A method for producing acetaminophen, the method comprising passing a p-nitrophenol-containing solution, together with an acetylating agent and hydrogen, through a column packed with a catalyst to thereby cause the p-nitrophenol to undergo an acetylation reaction. The method is characterized in that the catalyst is a supported-metal catalyst comprising a synthetic adsorbent and a metal element supported thereon and the acetylation reaction is conducted at a temperature of 0-60 °C and a pressure of 0.1-1 MPa. By this method, acetaminophen can be safely, inexpensively, and continuously produced at a low reaction temperature and a low reaction pressure, while attaining high selectivity and satisfactory yield.

(57) 要約: パラニトロフェノールを含む溶液を、アセチル化剤及び水素と共に、触媒が充填されたカラムに通液することによりアセトアミノ化反応させてアセトアミノフェンを製造する方法。該触媒は、合成吸着剤に金属元素を担持した金属担持触媒であり、該アセトアミノ化反応の反応温度が0℃～60℃で、反応圧力が0.1MPa～1MPaであることを特徴とする。この方法により、低い反応温度及び低い反応圧力で、高い選択性と良好な収率のもとに、安全かつ安価にアセトアミノフェンを連続的に製造することができる。

BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：アセトアミノフェンの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、医薬品として有用なアセトアミノフェンの製造方法に関する。

背景技術

[0002] アセトアミノフェンは古くから繁用されている解熱鎮痛薬であり、成人だけではなく小児にも投与できる安全性の高い薬品である。

[0003] 従来、アセトアミノフェンの製造方法としては、バッチ式の反応方法が知られている。例えば、パラニトロフェノール、酢酸及び金属触媒を反応容器に添加し、水素を加え、高温で反応させてアセトアミノフェンを製造する方法が知られている（特許文献1）。

しかし、特許文献1の方法では、反応温度が高く、さらに触媒添加時に激しい発熱を伴うため反応の制御が難しい。

したがって、より安全で生産性の高い工業的な製造方法が望まれている。

[0004] 生産性を高めるため方法として連続式の反応方法がある。

例えば、パラニトロフェノールを無水酢酸／酢酸溶液に添加して溶液とし、水素圧8MPa～10MPa、反応温度90～140℃で、貴金属触媒、具体的にはPd／C触媒を充填したカラムに該溶液を通液して反応させることにより、アセトアミノフェンを連続的に製造する方法が知られている（特許文献2）。

しかし、特許文献2の方法では、非常に高い圧力条件に耐え得る設備を必要とし、反応温度も高い。また、高温高圧下で連続的に長時間反応させる場合には触媒の劣化が早まる可能性がある。

[0005] したがって、連続的な製造方法として、より穏和な条件で反応を行うことができ、省エネルギーで、設備等のコストの低い製造方法が望まれている。

[0006] 特許文献1：国際公開第2017／154024号

特許文献2：中国特許出願公開第102060729号明細書

発明の概要

[0007] 本発明の課題は、低い反応温度及び低い反応圧力で、高い選択性と良好な収率のもとに、安全かつ安価にアセトアミノフェンを連続的に製造する方法を提供することにある。

[0008] 本発明者は、パラニトロフェノールを含む溶液を、アセチル化剤及び水素と共に、合成吸着剤に金属元素を担持した触媒を充填したカラムに連続的に通液して反応させると、低い反応圧力及び反応温度であっても、高い選択性と良好な収率で、安全かつ安価にアセトアミノフェンが得られることを見出した。

本発明は、以下を特徴とする。

[0009] [1] パラニトロフェノールを含む溶液を、アセチル化剤及び水素と共に、触媒が充填されたカラムに通液することによりアセトアミノ化反応させてアセトアミノフェンを製造する方法であって、該触媒が、合成吸着剤に金属元素を担持した金属担持触媒であり、該アセトアミノ化反応の反応温度が0℃～60℃で、反応圧力が0.1MPa～1MPaであることを特徴とする、アセトアミノフェンの製造方法。

[0010] [2] 前記合成吸着剤がスチレン／ジビニルベンゼン系共重合体であることを特徴とする、[1]に記載のアセトアミノフェンの製造方法。

[0011] [3] 前記スチレン／ジビニルベンゼン系共重合体が、スチレン／ジビニルベンゼン共重合体であり、前記金属元素がパラジウム及び／又は白金であることを特徴とする、[1]又は[2]に記載のアセトアミノフェンの製造方法。

[0012] [4] 前記合成吸着剤が、細孔容積0.1mL/g～3.0mL/gの多孔性合成吸着剤であることを特徴とする、[1]～[3]のいずれか1項に記載のアセトアミノフェンの製造方法。

[0013] [5] 前記合成吸着剤が、BET比表面積200m²/g～2000m²/gの多孔性合成吸着剤であることを特徴とする、[1]～[4]のいずれか1項に記載のアセトアミノフェンの製造方法。

[0014] [6] 前記合成吸着剤が、細孔最頻度半径 1 nm～50 nm の多孔性合成吸着剤であることを特徴とする、[1]～[5] のいずれか 1 項に記載のアセトアミノフェンの製造方法。

[0015] [7] 前記金属担持触媒の金属元素担持量が、該金属担持触媒に対して 1 質量%～25 質量%であることを特徴とする、[1]～[6] のいずれか 1 項に記載のアセトアミノフェンの製造方法。

発明の効果

[0016] 本発明のアセトアミノフェンの製造方法によれば、低い反応温度及び低い反応圧力で、高い選択性で良好な収率のもとに、安全かつ安価にアセトアミノフェンを連続的に製造することができる。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]図 1 は、本発明のアセトアミノフェンの製造方法の実施の形態の一例を示すフロー合成システムの系統図である。

[図2]図 2 は、本発明のアセトアミノフェンの製造方法の実施の形態の他の例を示す背圧弁を備えたフロー合成システムの系統図である。

発明を実施するための形態

[0018] 以下、本発明について詳細に説明する。

[0019] [アセトアミノフェンの製造方法]

本発明のアセトアミノフェンの製造方法は、パラニトロフェノールを含む溶液（以下、「パラニトロフェノール溶液」と称す場合がある。）を、アセチル化剤及び水素と共に、触媒が充填されたカラムに連続的に通液することにより、アセトアミノ化反応させてアセトアミノフェンを連続的に製造する（以下、この工程を「本発明のアセトアミノ化工程」と称す場合がある。）方法であって、該触媒が、合成吸着剤に金属元素を担持した金属担持触媒（以下、「本発明の金属担持触媒」と称す場合がある。）であり、該アセトアミノ化反応の反応温度が 0℃～60℃で、反応圧力が 0.1 MPa～1 MPa であることを特徴とする。

[0020] <アセトアミノ化工程>

本発明のアセトアミノ化工程の実施方法には特に制限はない。

例えば、図 1，2 に示すように、本発明の金属担持触媒 1 を充填したカラム 2 を備える反応容器 3 に、パラニトロフェノール溶液をアセチル化剤及び水素と共に連続的に通液し、カラム 2 内でパラニトロフェノールを本発明の金属担持触媒の存在下にアセチル化剤と水素により連続的にアセトアミノ化反応させ、カラム 2 から流出するアセトアミノフェンを含む反応生成液を回収槽 4 に受けるフロー合成システムによる方法が挙げられる。

図 2 のフロー合成システムは、図 1 のフロー合成システムにおいて、反応容器 3 からの反応生成液を回収槽 4 に送給する流路に背圧弁 5 を設けた点が異なり、その他は同様の構成とされている。

このフロー合成システムについては後述する。

[0021] <パラニトロフェノール溶液>

アセトアミノフェンの製造原料であるパラニトロフェノールは、市販品を用いてもよいし、公知の方法を準用して得られたものを用いてもよい。

[0022] パラニトロフェノール溶液に用いる溶媒としては、パラニトロフェノールを溶解することができ、かつ反応の進行を阻害しないものであれば特に限定されない。該溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール溶媒；ギ酸、酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸溶媒が挙げられる。コスト、反応性等の観点から、好ましくはメタノール、酢酸である。

[0023] これらの溶媒は、1 種を単独で用いてもよく、2 種以上を任意の組み合わせと比率で混合して用いてもよい。

[0024] パラニトロフェノール溶液のパラニトロフェノールの濃度は、カラムへの流通に支障がなければ特に限定されない。パラニトロフェノール溶液のパラニトロフェノールの濃度は、生産性及び反応性の観点から、通常 0.1 質量%～80 質量%、好ましくは 10 質量%～70 質量%、特に好ましくは 20 質量%～60 質量%である。

[0025] <水素>

水素（水素ガス）の使用量は、反応が進行する限り特に限定されない。水素（水素ガス）の使用量は、パラニトロフェノール 1 m o l に対して、通常 1 m o l 以上、好ましくは 3 m o l 以上で、通常 2 0 m o l 以下、好ましくは 1 0 m o l 以下である。

[0026] 水素の供給方法としては特に制限はない。水素は、カラム 2 前の流路内において、パラニトロフェノール溶液、又はアセチル化剤を含むパラニトロフェノール溶液に連続的に注入して混合してもよいし、カラム 2 に直接圧入してもよい。水素は、パラニトロフェノール溶液の溶媒にその一部又は全部を溶解させて用いてもよい。

[0027] 水素は、窒素、ヘリウム、アルゴン等の不活性ガスと混合して用いることも可能である。

[0028] <アセチル化剤>

アセチル化剤としては、アミノ基をアセチル化することができるものであれば特に限定されない。アセチル化剤としては、通常、無水酢酸、アセチルクロライド等の 1 種又は 2 種以上が用いられる。コストと反応性の観点から、無水酢酸が好ましい。

[0029] アセチル化剤の使用量は、特に限定されない。アセチル化剤の使用量は、パラニトロフェノール 1 m o l に対して、反応性の観点から、通常 1 m o l ～ 1 0 m o l 、好ましくは 1 m o l ～ 5 m o l 、より好ましくは 1 m o l ～ 2 m o l である。

[0030] アセチル化剤は、パラニトロフェノールを含む溶液にあらかじめ混合しておいてもよいし、カラム 2 の前及び／又は後のパラニトロフェノール溶液の送給流路に注入してパラニトロフェノール溶液と連続的に混合してもよいし、パラニトロフェノール溶液とは別にカラム 2 に注入してカラム 2 内でパラニトロフェノール溶液と連続的に混合してもよい。不安定な中間体を速やかに目的物へと変換できるという観点から、アセチル化剤はカラム 2 前の流路内において、パラニトロフェノール溶液と連続的に混合することが好ましい。

[0031] <金属担持触媒>

本発明の金属担持触媒は、合成吸着剤に金属元素を担持することで、金属が固定化された触媒である。

[0032] 本発明の金属担持触媒に使用可能な金属元素は、ニトロ基を還元する活性を有するものであれば特に限定されない。該金属元素としては、通常、パラジウム（P d）、白金（P t）、ロジウム（R h）、ルテニウム（R u）、A g（銀）及びこれらの2種以上の混合物を用いることができる。これらの金属元素の中で、P d単独、又はP dとP t、R h、R u及びA gから選ばれる少なくとも1種との混合物が好ましく、触媒性能の観点から、P d及び／又はP t、特にP d単独が好ましい。

[0033] 金属元素の担持量は、触媒性能及びコストの観点から、本発明の金属担持触媒中の金属元素の含有量として下限が通常0.1質量%以上、好ましくは1質量%以上、より好ましくは3質量%以上、特に好ましくは5質量%以上であり、上限が、通常25質量%以下、好ましくは20質量%以下、より好ましくは15質量%以下、特に好ましくは10質量%以下である。

[0034] 本発明において合成吸着剤とは、化学合成により製造される多孔質の有機高分子よりなる多孔性合成吸着剤である。

[0035] 本発明で用いる合成吸着剤としては、芳香族系、置換芳香族系又はアクリル系の重合体若しくは共重合体（以下、「重合体若しくは共重合体」を「（共）重合体」と称す場合がある。）が挙げられる。

[0036] 芳香族系（共）重合体としては、スチレン／ジビニルベンゼン共重合体、ジビニルベンゼン重合体が挙げられる。

置換芳香族系（共）重合体としては、ブロモスチレン／ジビニルベンゼン共重合体が挙げられる。

アクリル系（共）重合体としては、メタクリル酸メチル／ビス（メタクリル酸）エチレングリコール共重合体のようなメタアクリル酸エステル系（共）重合体が挙げられる。

[0037] これらの中では、芳香族系（共）重合体が好ましく、スチレン／ジビニル

ベンゼン共重合体、ブロモスチレン／ジビニルベンゼン共重合体等のスチレン／ジビニルベンゼン系共重合体がより好ましく、スチレン／ジビニルベンゼン共重合体が特に好ましい。当該共重合体は、有機溶媒に不溶な架橋構造を有しており、酸性又はアルカリ性の溶液中でも安定である。

[0038] 本発明で用いる合成吸着剤は、反応への影響が少ないことから、イオン交換基のような官能基を実質的に有さないもの、例えばイオン交換能が 1 meq/g 未満のものや無極性のものが好ましい。

[0039] 本発明で用いる多孔性合成吸着剤の細孔容積は、反応性を向上させる目的から、通常 $0.1\text{ mL/g} \sim 3\text{ mL/g}$ 、好ましくは $0.5\text{ mL/g} \sim 2\text{ mL/g}$ 、特に好ましくは $1\text{ mL/g} \sim 1.5\text{ mL/g}$ である。

[0040] 多孔性合成吸着剤のBET比表面積は、反応性を向上させる目的から、通常 $200\text{ m}^2/\text{g} \sim 2000\text{ m}^2/\text{g}$ 、好ましくは $300\text{ m}^2/\text{g} \sim 1500\text{ m}^2/\text{g}$ 、さらに好ましくは $400\text{ m}^2/\text{g} \sim 1000\text{ m}^2/\text{g}$ 、特に好ましくは $500\text{ m}^2/\text{g} \sim 700\text{ m}^2/\text{g}$ である。

[0041] 多孔性合成吸着剤の細孔最頻度半径は、反応性を向上させる目的から、通常 $1\text{ nm} \sim 50\text{ nm}$ 、好ましくは $5\text{ nm} \sim 40\text{ nm}$ 、特に好ましくは $10\text{ nm} \sim 30\text{ nm}$ である。

[0042] 本発明で用いる合成吸着剤は、比較的大きな細孔を有する多孔性合成吸着剤であることが好ましい。

[0043] 本発明において、多孔性合成吸着剤の細孔容積、BET比表面積及び細孔最頻度半径は、窒素ガス吸着法により常法に従って測定することができる。

[0044] 合成吸着剤の形状、大きさとしては、カラムに充填でき、反応液の流通を妨げないものであれば、特に限定されるものではない。合成吸着剤としては、粒子状、ペレット状、膜状、円柱状のものが使用可能であるが、充填性の観点から、粒子状ものがより好ましい。

[0045] 粒子状の合成吸着剤の粒子径は、通常 $1\text{ }\mu\text{m} \sim 2000\text{ }\mu\text{m}$ の範囲、好ましくは $3\text{ }\mu\text{m} \sim 2000\text{ }\mu\text{m}$ の範囲である。工業的な取扱い性等の観点から合成吸着剤の粒子径は $4\text{ }\mu\text{m} \sim 1000\text{ }\mu\text{m}$ の範囲が好ましく、最頻度粒子

径が $50\mu\text{m}$ 以上、好ましくは $150\mu\text{m}$ 以上、特に好ましくは $250\mu\text{m}$ 以上であることが好ましい。

[0046] 合成吸着剤の粒子径は、レーザー回折式粒度分布測定法により常法に従って測定された平均粒子径である。

[0047] 本発明で使用する合成吸着剤としては、例えば、三菱ケミカル社製のダイヤイオン（登録商標）HP20SS、HP20、HP21、セパビーズ（登録商標）SP20SS；オルガノ社製のアンバーライト（登録商標）XADTM2、XADTM4、XADTM7HP等の市販品を使用することができる。これらの中でも、反応性の観点から、HP20SS、HP20、SP20SSが好ましい。

[0048] これらの市販の合成吸着剤の詳細を下記表1に示す。

[0049] [表1]

製品名	構造	BET 比表面積 [m^2/g]	細孔容積 [mL/g]	細孔 最頻度半径 [nm]	最頻度 粒子径 [μm]
セパビーズSP20SS	スチレン/ジビニルベンゼン 共重合体	560	1.2	29	63以上
ダイヤイオンHP20SS	スチレン/ジビニルベンゼン 共重合体	560	1.2	29	63以上
ダイヤイオンHP20	スチレン/ジビニルベンゼン 共重合体	590	1.3	29	250以上
ダイヤイオンHP21	スチレン/ジビニルベンゼン 共重合体	640	1.3	11	250以上
アンバーライトXAD TM 4	スチレン/ジビニルベンゼン 共重合体	880	1.3	12	490以上
アンバーライトXAD TM 7HP	アクリル系重合体	500	0.6	10	430以上

[0050] 本発明の金属担持触媒としては、スチレン/ジビニルベンゼン共重合体よりなる合成吸着剤にPdを担持した触媒（以下「Pd/PS-DVB」と記載する場合がある。）、スチレン/ジビニルベンゼン共重合体よりなるの合成吸着剤にPtを担持した触媒（以下、「Pt/PS-DVB」と記載する場合がある。）が好ましく、Pd/PS-DVBが特に好ましい。

[0051] このような本発明の金属担持触媒を用いることにより、低い圧力及び低い温度においても高い選択性及び良好な収率で、高効率、安全かつ安価にアセトアミノフェンを得ることができる。

[0052] 本発明の金属担持触媒は、特開２００８－１１４１６４号公報に記載の方法等、従来公知の方法により製造することができる。例えば、合成吸着剤と金属塩を有機溶媒に添加し、十分に攪拌した後、生成した金属塩吸着合成吸着剤をろ取し、水及びメタノールで洗浄し、乾燥することにより製造することができる。

[0053] <フロー合成システム>

本発明のアセトアミノフェンの製造方法の実施に好適なフロー合成システムは、入口と出口を有する反応容器を用い、「入口からの原料の投入」、「反応」及び「出口からの生成物の回収」を同時に行うシステムを意味し、その概念は当業者に周知である（例えば、「フロー・マイクロ合成」（化学同人）２０１４年発行、９頁）。このフロー合成システムにおいて、本発明の金属担持触媒が充填されるカラムは細い管状である。

[0054] 本発明に係るカラムの材質は特に限定されない。カラムの材質としては、例えば、ガラス、ステンレス鋼（ＳＵＳ）、ハステロイ、テフロン（登録商標）が挙げられる。

カラムの大きさは、反応に適したものであれば特に限定されない。カラムとしては、例えば、直径１０ｍｍ×長さ１００ｍｍのカラム、直径１０ｍｍ×長さ２５０ｍｍのカラム等を用いることができる。

[0055] 触媒充填カラムの一例としては、Pd／PS-DVB（Pd：２．５５ｇ、０．９ｍｍφ／ｇ、スチレン／ジビニルベンゼン共重合体：ダイヤイオン（登録商標）HP20、三菱ケミカル社製）を１０ｍｍ×１００ｍｍのＳＵＳ製カラムに最密充填したものや、Pd／PS-DVB（Pd：２．５５ｇ、０．９ｍｍφ／ｇ、スチレン／ジビニルベンゼン共重合体：ダイヤイオン（登録商標）HP20、三菱ケミカル社製）を１０ｍｍ×２５０ｍｍのＳＵＳ製カラムに最密充填したものが挙げられる。

[0056] カラムへの基質等を導入及び排出する流路に用いるチューブは特に限定されない。該チューブの具体例としては、内径１ｍｍのテフロン（登録商標）チューブが挙げられる。

[0057] カラムへの基質等の導入及び排出は、シリンジポンプ、ダイヤフラムポンプ、マスコントローラ等を用いた送液により行うことができる。

[0058] カラムからの反応生成液流出側の流路には背圧弁やインライン分析装置を設けてもよい。

[0059] <反応条件>

本発明のアセトアミノ化反応の反応温度は、本発明の金属担持触媒が充填されたカラムの外温を意味する。該反応温度は、反応性及び生産性等の観点から、通常0℃～60℃、好ましくは5℃～50℃で、特に好ましくは10℃～40℃ある。反応温度が上記下限よりも低い場合は反応性が低下する場合がある。反応温度が上記上限より高い場合は副反応による収率及び純度の低下や本発明の金属担持触媒の劣化のおそれがある。

[0060] 本発明のアセトアミノ化反応の反応応力の下限は、通常0.1MPa以上、好ましくは0.2MPa以上であり、上限は、通常1MPa以下、好ましくは0.8MPa以下、特に好ましくは0.6MPa以下である。上記範囲の反応圧力で反応を行うことにより、パラニトロフェノール溶液中の水素濃度が上がり、効率的に反応を行うことができる。

反応圧力は、本発明の金属担持触媒が充填されたカラム通過後の流路に背圧弁などを用いて背圧をかけることに調整することができる。

[0061] 本発明のアセトアミノ化反応の反応時間は、本発明の金属担持触媒が充填されたカラム内に反応液が滞留する時間（滞留時間）を意味し、反応温度や反応圧力によっても異なるが、通常0.1秒～60秒、好ましくは0.1秒～30秒である。

[0062] <後処理>

本発明のアセトアミノ化工程で得られた反応生成液からの目的物であるアセトアミノフェンの単離は、この反応生成液の中和、分液、濃縮、濾過等の処理によって行ってもよく、晶析、カラムクロマトグラフィー等の公知の精製手段によって行ってもよい。

実施例

[0063] 本発明を実施例により更に詳細に説明する。本発明の範囲は、下記の実施例に限定されるものではない。

以下の実施例及び比較例においては、特に断りのない限り、パラニトロフェノール、無水酢酸及び水素ガスの供給速度（mL／分）の比は1：0.9：67である。反応時間は混合液がカラム内に滞留する時間である。

[0064] [略号]

実施例において、それぞれの略号は以下の化合物を表す。

P A P : パラアミノフェノール

A P A P : アセトアミノフェン

P A A P A : 4-アセトアミドフェニルアセテート

P N P : パラニトロフェノール

P N P A : 4-ニトロフェニルアセテート

M e O H : メタノール

A c O H : 酢酸

[0065] [フロー合成装置]

以下の実施例及び比較例では、以下のフロー合成装置を用いた。

S y r i s s 社製「A s i a フローケミストリーシステム」

[0066] [分析方法1（HPLC）]

以下の実施例及び比較例における反応生成液の分析に用いた装置及び条件は下記表2の通りである。

[0067]

[表2]

分析機器	Agilent社製 Agilent 1100		
カラム	Unison UK-C18 3 μ m, 4.6mmI. D. $\times$ 250mm		
移動相A	0.1容量%リン酸水溶液		
移動相B	アセトニトリル		
グラジェント	時間(分)	移動相A(%)	移動相B(%)
	0	90	10
	0~15	90→20	10→80
流量	1.0mL/min		
検出波長	240nm		
カラム温度	40°C		
分析時間	15min		
保持時間	PAP : 2.7min		
	APAP : 6.3min		
	PAAPA: 9.7min		
	PNP : 11.5min		
	PNPA : 13.8min		

[0068] [合成例1]

合成吸着剤ダイヤイオン（登録商標）HP20（スチレン／ジビニルベンゼン共重合体、三菱ケミカル社製）と酢酸パラジウムを用いて、特開2008-114164号公報の実施例1の方法に準じて、金属担持触媒を製造した。得られた金属担持触媒は、合成吸着剤にPd元素を担持したもの（Pd／HP20）であり、Pdの担持量は金属触担持媒全体の9.5質量%であった。

[0069] [実施例1]

Pd／HP20（合成例1で製造したもの）2.55g（Pd担持量：0.24g（2.3mmol））を直径10mm×長さ100mmのSUS製カラムに充填したものを反応容器とし、図2に示すフロー合成システムを用いてアセトアミノフェンを合成した。

[0070] カラム温度を水浴で35℃に保った状態で、濃度0.84mol/L（13.9質量％）のパラニトロフェノールのメタノール溶液1L、アセチル化剤として無水酢酸500mL及び水素ガスを徐々に混合したものをカラムに20分間供給して流通させた。この際、ダイヤフラムポンプ及びシリンダーポンプを用いて、パラニトロフェノールのメタノール溶液の供給速度を3.6mL/分、無水酢酸の供給速度を0.336mL/分に保ち、マスコントローラを用いて、水素ガスの供給速度を240mL/分に保った。この条件は、パラニトロフェノール1molに対する水素ガスの供給量3.6mol、無水酢酸の供給量1.2molに相当する。また、反応容器の出口にテフロン製チューブ及び背圧弁を装着し、背圧を0.5MPaに設定した。パラニトロフェノールのメタノール溶液の供給速度、反応時間、反応圧力、反応温度を表3に示す。

[0071] 得られた反応生成液を分析方法1にて分析した結果、アセトアミノフェン8.8g（収率96.0％）が含まれていた。

[0072] [実施例2～5]

実施例1において、パラニトロフェノール溶液の溶媒、反応圧力、供給速度及び反応時間を表3に示すように変更したこと以外は、実施例1と同様にして反応を行った。得られた反応生成液を実施例1と同様にして分析した結果を表3にまとめた。

[0073] [比較例1～3]

実施例1において、Pd/HP20の代わりに、Pdをカーボン（ビーズ）に担持した触媒（Pd/C（ビーズ）、エヌ・イー ケムキャット社製）4.4g（Pd担持量：0.24g（2.3mmol））を使用し、パラニトロフェノールのメタノール溶液の供給速度及び反応時間を表3に示すように変更したこと以外は、実施例1と同様にして反応を行った。得られた反応生成液を実施例1と同様にして分析した結果を表3にまとめた。

[0074] なお、比較例として、Pd/HP20の代わりにPd/カーボン（粉末）を使用することも検討したが、Pd/カーボン（粉末）は、粒径が非常に小

さく、圧力損失が非常に大きいことから、高圧下でないとパラニトロフェノールの溶液を反応容器に通液させることができず反応が進まないと推測されるため、本比較例ではPd／カーボン（ビーズ）を使用した。

[0075]

[表3]

	金属担持触媒	溶媒	PNP溶液 供給速度 [mL/分]	反応時間 [秒]	反応温度 [°C]	反応圧力 [MPa]	反応生成液の分析結果(収率)				
							PNP [%]	APAP [%]	PAAPA [%]	PNPA [%]	PAP [%]
実施例1	Pd/HP20	MeOH	3.60	0.9	35	0.5	3.24	96.0	0.74	0.00	0.00
実施例2	Pd/HP20	MeOH	3.60	0.9	35	0.2	12.6	86.5	0.86	0.00	0.00
実施例3	Pd/HP20	MeOH	1.80	1.9	35	0.2	0.25	99.3	0.45	0.00	0.00
実施例4	Pd/HP20	AcOH	3.60	0.9	35	0.5	21.7	78.3	0.00	0.00	0.00
実施例5	Pd/HP20	AcOH	3.60	0.9	45	0.5	20.6	79.3	0.06	0.00	0.00
比較例1	Pd/C(ビーズ)	MeOH	3.60	0.9	35	0.5	38.3	59.9	0.90	0.91	0.00
比較例2	Pd/C(ビーズ)	MeOH	1.80	1.9	35	0.5	26.0	72.5	0.97	0.62	0.00
比較例3	Pd/C(ビーズ)	MeOH	0.90	3.7	35	0.5	16.3	82.7	1.03	0.00	0.00

[0076] 表3の実施例1及び比較例1～3から明らかなように、Pd/HP20を使用することにより従来技術で使用されているPd/Cよりも、短い反応時間で、高い選択性、且つ良好な収率で効率よくアセトアミノフェンを得ることができる。

実施例2～3から明らかなように、より低い反応圧力であっても、高い選択性、且つ良好な収率で効率よくアセトアミノフェンを得ることができる。

実施例1、4及び5から明らかなように、溶媒をメタノールから酢酸に変更することでPAPAの生成を抑制することができる。

[0077] [実施例6～15]

実施例1において、カラムサイズを直径10mm×長さ100mmから直径10mm×長さ250mmに変更し、Pd/HP20の使用量を2.55gから6.38gに変更（カラム容積に対するPd/HP20の使用量の比率は同じ）し、反応温度、反応圧力及びパラニトロフェノールのメタノール溶液の供給速度を表4に示すように変更したこと以外は、実施例1と同様にして反応を行った。得られた反応生成液を実施例1と同様にして分析した結果を表4にまとめた。

[0078]

[表4]

	金属担持触媒	溶媒	PNP溶液 供給速度 [mL/分]	反応時間 [秒]	反応温度 [°C]	反応圧力 [MPa]	反応生成液の分析結果(収率)				
							PNP [%]	APAP [%]	PAAPA [%]	PNPA [%]	PAP [%]
実施例6	Pd/HP20	MeOH	0.38	22.3	25	0.1	0.00	99.3	0.71	0.00	0.00
実施例7	Pd/HP20	MeOH	0.56	14.5	25	0.1	0.00	99.0	1.04	0.00	0.00
実施例8	Pd/HP20	MeOH	0.75	11.1	25	0.1	0.00	98.9	1.08	0.00	0.00
実施例9	Pd/HP20	MeOH	1.13	7.4	25	0.1	1.20	97.3	1.53	0.00	0.00
実施例10	Pd/HP20	MeOH	1.50	5.6	25	0.1	10.3	88.2	1.50	0.00	0.00
実施例11	Pd/HP20	MeOH	1.50	5.6	35	0.1	0.00	98.9	1.09	0.00	0.00
実施例12	Pd/HP20	MeOH	2.25	3.7	35	0.1	6.41	92.3	1.30	0.00	0.00
実施例13	Pd/HP20	MeOH	2.25	3.7	45	0.1	1.47	83.9	1.04	0.00	13.56
実施例14	Pd/HP20	MeOH	2.25	3.7	35	0.2	0.00	98.7	1.31	0.00	0.00
実施例15	Pd/HP20	MeOH	4.50	1.9	35	0.2	0.00	99.0	0.96	0.00	0.00

[0079] 表4の実施例6～13から明らかなように、反応圧力が常圧付近の圧力であっても、適当な反応温度、反応時間を選択することにより、高い選択性、且つ良好な収率で効率よくアセトアミノフェンを得ることができる。

実施例15は実施例3に対してカラムの長さを変えたものであり、実施例15と実施例3から、カラム長さを変えても同等の結果が得られること、すなわちカラム長さによる影響はないことが分かる。

実施例14は実施例12に対して反応圧力を高くしたものであり、これらの結果から圧力を上げると反応性が高くなることが分かる。

産業上の利用可能性

[0080] 本発明のアセトアミノフェンの製造方法は、高圧反応設備を必要とせずに、低い反応温度及び低い反応圧力という穏和な条件で、安全かつ安価に、高い選択性かつ良好な収率でパラニトロフェノールから医薬品として有用なアセトアミノフェンを連続的に製造することができ、産業上有用である。

[0081] 本発明を特定の態様を用いて詳細に説明したが、本発明の意図と範囲を離れることなく様々な変更が可能であることは当業者に明らかである。

本出願は、2020年5月18日付で出願された日本特許出願2020-086766に基づいており、その全体が引用により援用される。

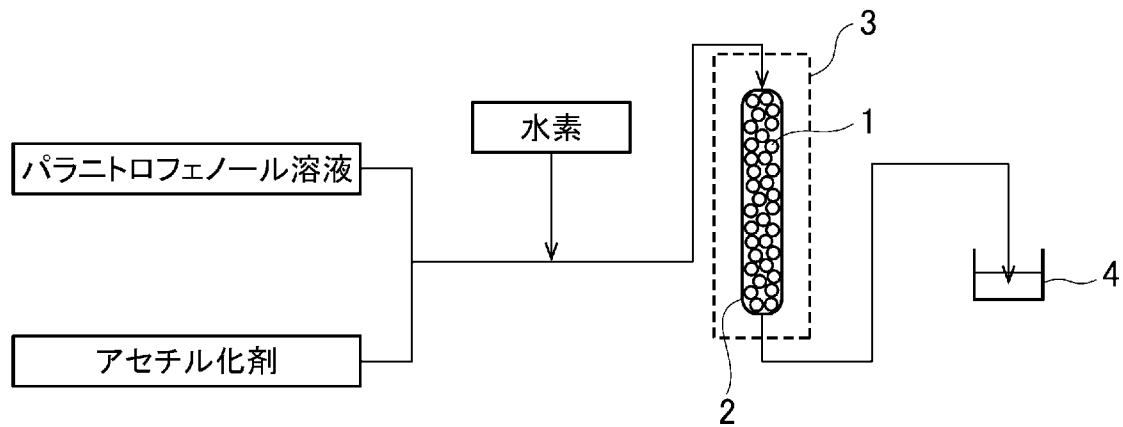
符号の説明

- [0082]
- 1 本発明の金属担持触媒
 - 2 カラム
 - 3 反応容器
 - 4 回収槽
 - 5 背圧弁

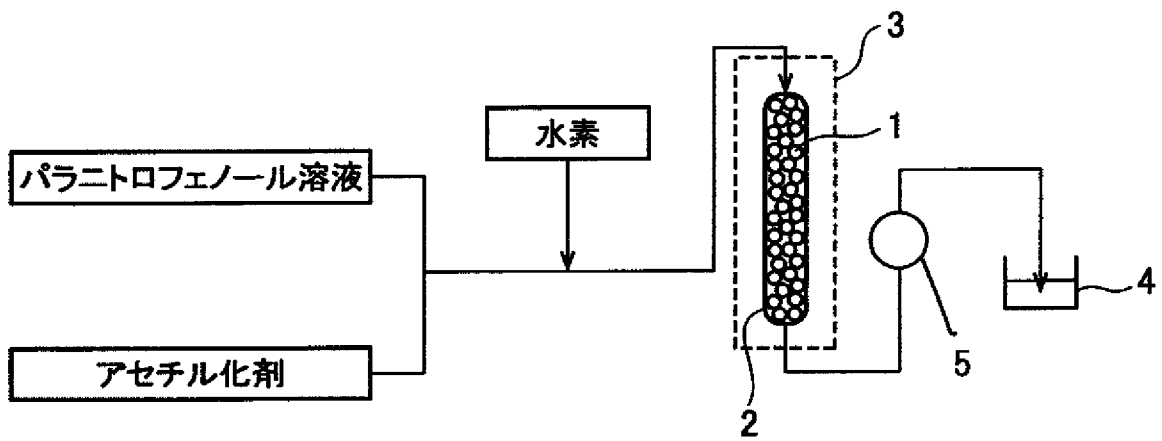
請求の範囲

- [請求項1] パラニトロフェノールを含む溶液を、アセチル化剤及び水素と共に、触媒が充填されたカラムに通液することによりアセトアミノ化反応させてアセトアミノフェンを製造する方法であって、該触媒が、合成吸着剤に金属元素を担持した金属担持触媒であり、該アセトアミノ化反応の反応温度が $0^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ で、反応圧力が $0.1\text{ MPa}\sim 1\text{ MPa}$ であることを特徴とする、アセトアミノフェンの製造方法。
- [請求項2] 前記合成吸着剤がスチレン／ジビニルベンゼン系共重合体であることを特徴とする、請求項1に記載のアセトアミノフェンの製造方法。
- [請求項3] 前記スチレン／ジビニルベンゼン系共重合体が、スチレン／ジビニルベンゼン共重合体であり、前記金属元素がパラジウム及び／又は白金であることを特徴とする、請求項1又は2に記載のアセトアミノフェンの製造方法。
- [請求項4] 前記合成吸着剤が、細孔容積 $0.1\text{ mL/g}\sim 3.0\text{ mL/g}$ の多孔性合成吸着剤であることを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項に記載のアセトアミノフェンの製造方法。
- [請求項5] 前記合成吸着剤が、BET比表面積 $200\text{ m}^2/\text{g}\sim 2000\text{ m}^2/\text{g}$ の多孔性合成吸着剤であることを特徴とする、請求項1～4のいずれか1項に記載のアセトアミノフェンの製造方法。
- [請求項6] 前記合成吸着剤が、細孔最頻度半径 $1\text{ nm}\sim 50\text{ nm}$ の多孔性合成吸着剤であることを特徴とする、請求項1～5のいずれか1項に記載のアセトアミノフェンの製造方法。
- [請求項7] 前記金属担持触媒の金属元素担持量が、該金属担持触媒に対して1質量％～25質量％であることを特徴とする、請求項1～6のいずれか1項に記載のアセトアミノフェンの製造方法。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/018363

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 231/10 (2006.01) i; C07C 233/25 (2006.01) i; C07B 61/00 (2006.01) i; B01J 31/28 (2006.01) i

FI: C07C231/10; C07C233/25; B01J31/28 Z; C07B61/00 300

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C231/10; C07C233/25; C07B61/00; B01J31/28

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2021
Registered utility model specifications of Japan	1996-2021
Published registered utility model applications of Japan	1994-2021

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 104628592 A (HEBEI UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) 20 May 2015 (2015-05-20) claims, examples	1-7
A	CN 102952032 A (NANTONG BEST TECHNOLOGY CONSULTING CO., LTD.) 06 March 2013 (2013-03-06) claims, examples	1-7
A	JP 59-98048 A (MONSANTO COMPANY) 06 June 1984 (1984-06-06) claims, examples	1-7
A	JP 7-2746 A (HOECHST CELANESE CORPORATION) 06 January 1995 (1995-01-06) claims, examples	1-7
A	JP 2013-67576 A (JX NIPPON OIL & ENERGY CORPORATION) 18 April 2013 (2013-04-18) claims, examples	1-7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 July 2021 (05.07.2021)

Date of mailing of the international search report
13 July 2021 (13.07.2021)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/018363

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-213993 A (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY AGENCY) 24 September 2009 (2009-09-24) claims, examples	1-7
A	WO 2011/111672 A1 (THE UNIVERSITY OF TOKYO) 15 September 2011 (2011-09-15) claims, examples	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/018363

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104628592 A	20 May 2015	(Family: none)	
CN 102952032 A	06 Mar. 2013	(Family: none)	
JP 59-98048 A	06 Jun. 1984	US 4670589 A claims, examples CA 121696 A	
JP 7-2746 A	06 Jan. 1995	US 5848535 A claims, examples EP 622354 A2 ES 2131604 T AT 180767 T CN 118241 A	
JP 2013-67576 A	18 Apr. 2013	(Family: none)	
JP 2009-213993 A	24 Sep. 2009	(Family: none)	
WO 2011/111672 A1	15 Sep. 2011	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07C 231/10(2006.01)i; C07C 233/25(2006.01)i; C07B 61/00(2006.01)i; B01J 31/28(2006.01)i FI: C07C231/10; C07C233/25; B01J31/28 Z; C07B61/00 300		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07C231/10; C07C233/25; C07B61/00; B01J31/28 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2021年 日本国実用新案登録公報 1996-2021年 日本国登録実用新案公報 1994-2021年 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	CN 104628592 A (HEBEI UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) 20.05.2015 (2015 - 05 - 20) 特許請求の範囲、実施例	1-7
A	CN 102952032 A (NANTONG BEST TECHNOLOGY CONSULTING CO., LTD.) 06.03.2013 (2013 - 03 - 06) 特許請求の範囲、実施例	1-7
A	JP 59-98048 A (モンサント・コンパニー) 06.06.1984 (1984 - 06 - 06) 特許請求の範囲、実施例	1-7
A	JP 7-2746 A (ヘキスト・セラニーズ・コーポレーション) 06.01.1995 (1995 - 01 - 06) 特許請求の範囲、実施例	1-7
A	JP 2013-67576 A (J X 日鉱日石エネルギー株式会社) 18.04.2013 (2013 - 04 - 18) 特許請求の範囲、実施例	1-7
A	JP 2009-213993 A (独立行政法人科学技術振興機構) 24.09.2009 (2009 - 09 - 24) 特許請求の範囲、実施例	1-7
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 05.07.2021		国際調査報告の発送日 13.07.2021
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 奥谷 暢子 4H 6118 電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2011/111672 A1 (国立大学法人東京大学) 15.09.2011 (2011 - 09 - 15) 請求の範囲、実施例	1-7

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/018363

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
CN	104628592	A	20.05.2015	(ファミリーなし)	
CN	102952032	A	06.03.2013	(ファミリーなし)	
JP	59-98048	A	06.06.1984	US 4670589	A
				Claims, Examples	
				CA 1212696	A
JP	7-2746	A	06.01.1995	US 5648535	A
				Claims, Examples	
				EP 622354	A2
				ES 2131604	T
				AT 180767	T
				CN 1108241	A
JP	2013-67576	A	18.04.2013	(ファミリーなし)	
JP	2009-213993	A	24.09.2009	(ファミリーなし)	
WO	2011/111672	A1	15.09.2011	(ファミリーなし)	