(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第3645279号

(P3645279)

(45)発行日　平成17年5月11日(2005.5.11)　(24)登録日　平成17年2月10日(2005.2.10)

(51)Int.Cl.[7]	F I
C07D 223/22	C07D 223/22
B01J 23/86	B01J 23/86　X
// C07B 61/00	C07B 61/00　300

請求項の数 11　(全 11 頁)

(21)出願番号　特願平5-110381
(22)出願日　平成5年5月12日(1993.5.12)
(65)公開番号　特開平6-56791
(43)公開日　平成6年3月1日(1994.3.1)
審査請求日　平成12年5月12日(2000.5.12)
(31)優先権主張番号　01535/92-0
(32)優先日　平成4年5月13日(1992.5.13)
(33)優先権主張国　スイス(CH)

(73)特許権者　597011463
ノバルティス　アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、４０５６　バーゼル、リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100077090
弁理士　宇井　正一
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100096345
弁理士　岩出　昌利
(74)代理人　100088269
弁理士　戸田　利雄
(74)代理人　100082898
弁理士　西山　雅也

最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規なる高温脱水素化処理

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

蒸気相の中での酸化鉄／カリウム塩接触触媒に基づくイミノジベンジルの高温脱水素化によるイミノスチルベンの連続製法であって、ここでFe_2O_3として計算した３５～９０重量％の鉄化合物及びK_2Oとして計算した７～３５重量％のカリウム化合物、更にはCr_2O_3として計算した０．０～３．５重量％のクロム化合物を含んで成る酸化鉄／カリウム塩接触触媒、並びに該接触触媒を基準に、カルシウム化合物を促進剤成分として、ＣａＯとして計算して最大で３重量％含む常用の促進剤を利用する方法。

【請求項２】

促進剤としてマグネシウム、セリウム、モリブデン、コバルト、バナジウム又はタングステン化合物を利用する、請求項１に記載の方法。

【請求項３】

Fe_2O_3として計算した４４～８５重量％の鉄化合物を含んで成る酸化鉄／カリウム塩接触触媒を利用する、請求項１又は２に記載の方法。

【請求項４】

K_2Oとして計算した９～３１重量％のカリウム化合物を含んで成る酸化鉄／カリウム塩接触触媒を利用する、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５】

断熱固定層反応槽、又はチューブの束の反応槽、流動層（fluid bed)反応槽もしくは流動化層（fluidised bed)反応槽の中で前記接触触媒をイミノジベンジル蒸気と接触させる

、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
前記接触触媒を、長さ１～６㎜、径０．５～５㎜の幾何学的成形体の形態、又は平均粒径０．５～５㎜を有する果粒の形態において利用する、請求項１～５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
５００℃以上の温度の範囲で実施する、請求項１～６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
５５０℃～６００℃で実施する、請求項１～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
前記イミノジベンジルの蒸気を不活性担体ガスにより希釈する、請求項１～８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
前記イミノジベンジルの蒸気を、５０～２００倍のモル量の水蒸気により希釈する、請求項１～８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
絶対値０．２～１．１バール（０．２×10^5～１．１×10^5Ｐａ）にて実施する、請求項１～８のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【産業上の利用分野】
本発明は蒸気相中での酸化鉄／カリウム塩接触触媒に基づくイミノジベンジルの高温脱水素化によるイミノスチルベンの製造のための新規なる方法に関する。
【０００２】
【従来の技術】
イミノスチルベン、５Ｈ－ジベンズ〔６，ｆ〕アゼピンは、医薬品において鎮痙活性としての重要性が高まっている一般名称がカルバマゼピンである５－カルバモイル－ジベンズ〔６，ｆ〕アゼピンの製造のための重要な中間体である。イミノスチルベンのカルバマゼピンへの変換に関して数多くの方法が知られており、これらの方法はアゼピン環の５位へのカルバモイル基の直接的又は段階的導入に基づいている。
【０００３】
イミノスチルベンの製造にとって数多くの方法が有用であり、その中で酸化鉄接触に基づく蒸気相中でのイミノジベンジルの高温脱水素化が特別に重要となっている。現在最も技術的に重要性を有しているこの方法に関する変異法、即ちＣＨ－４４２，３１９に関する変異法に従うと、「酸化鉄（III）（これは最良には３０～７０％の量において利用される）、好ましくは更に例えば１．５～３重量％のCr_2O_3、１０～１５重量％のＣａＯ及び残りとしてK_2CO_3の添加」を含んで成る接触触媒を使用しており、そしてその反応は「３００℃～５００℃、好ましくは４００℃～４５０℃の温度」で行われている。ＣＨ－４４２，３１９において特に指摘され、且つ、５５０°～６００℃の反応温度に関する数多くのデーターにより裏付けされている通り、５００℃以上の温度は所望されないアクリジン第二生成物を「許容されない程度又は時には優先的に」もたらす。
【０００４】
更に、既知の方法はＣＨ－４４２，３１９に特に挙げられている重大なる欠点、即ち、触媒の活性が徐々に低下し、従ってＣＨ－４４２，３１９号に従う通り、これはわずか約３０分の利用の後に再生させなくてはならないことがあるという欠点を有する。これは、わずかな量でないイミノジベンジルが樹脂化して、この触媒を燃焼させることにより定期的に除去する必要のあるタール又は炭素状堆積物の形態において沈殿することに原因しうる。従って、ＣＨ－４４２，３１９において示されているような収率は実際に得ることはできない（特に比較例１及び２と比較した実施例２１による収率）。利用したイミノジベンジルのかなりの割合の樹脂化はイミノスチルベンの収率を下げるだけでなく、コントロー

ルすることが困難な酸化第二反応に由来する生態学的及び工業的安全性の危険性にも関与する。特に、この方法は定期的に中断する必要があり、これは連続式作業を不可能にする。

【０００５】

【発明が解決しようとする課題】

従って本発明の基礎となる問題は、上記の欠点及びその他の既知の方法の欠点を回避する、蒸気相におけるイミノジベンジルの触媒的高温脱水素化によるイミノスチルベンの製造のための改善された方法を提供することにある。本発明に従って提案されたこの問題の解決案は、Fe_2O_3として計算した３５～９０重量％の鉄化合物及びK_2Oとして計算した７～３５重量％のカリウム化合物、更にはCr_2O_3として計算した０．０～３．５重量％のクロム化合物、並びに任意的に常用の促進剤を含んで成る酸化鉄／カリウム塩接触触媒を用いたときに、この触媒の定期的な再生が不要であるという驚くべき発見に基づいている。

【０００６】

更に驚くべきことに、イミノジベンジルのような高分子量の複素環化合物の高温脱水素化において本発明に従って用いた触媒は自己再生的に働き、そして優れた活性及び選択性を示す。

【０００７】

特に驚くべきことには、ＣＨ－４４２，３１９より生ずる偏見に反して、本発明に関する実施例１２～１５よりわかるとおり、５５０℃及びそれより高い反応温度にて最良の変換及びイミノスチルベンの最高の収率が達せられることが明白である。

【０００８】

実施例２からわかるとおり、本発明に従って用いる接触触媒は望ましくない酸化第二反応の結果としての大量のイミノジベンジルの損失を伴うことなく、１１００時間以上の有効寿命にまで有利に達する。その結果、本発明は連続式作業の可能性を開く。

【０００９】

【課題を解決するための具体的な手段】

従って、蒸気相中での酸化鉄／カリウム塩接触触媒に基づくイミノジベンジルの高温脱水素によるイミノジベンジルの製造のための本発明に従う方法は、Fe_2O_3として計算した３５～９０重量％、例えば４４～８５重量％の鉄化合物、K_2Oとして計算した７～３５重量％、例えば９～３１重量％のカリウム化合物、更にはCr_2O_3として計算した０．０～３．５重量％のクロム化合物、及び任意的に常用の促進剤を含んで成る酸化鉄／カリウム塩接触触媒を用いることにより実施する。但し、該常用の促進剤は、該接触触媒を基準に、カルシウム化合物を促進剤成分として、ＣａＯとして計算して最大で３重量％でしか含まないことを条件とする。

【００１０】

適切な促進剤は、例えばマグネシウム、カルシウム、セリウム、モリブデン、コバルト、バナジウム及びタングステンの化合物、例えば前記の金属の酸化物の形態のもの、特に酸化タングステン、セリウム、バナジウム及びコバルトである。

【００１１】

上記又は類似のタイプの促進剤は触媒の性能を高めることができるが、実施例１７～２０よりわかるとおり、それらは絶対的に必要なものではない。一般に、上記に定義した範囲内に鉄及びカリウムの割合が維持されていることを条件として、これらの成分の量比は限定されない。

【００１２】

本発明に関して用いる接触触媒は好ましくは、しかしながらそうである必要はないが、断熱固定層反応槽の中でイミノジベンジル蒸気と接触させる。しかしながら、チューブの束、流動層及び流動化層反応槽、並びに従来技術に従うその他のタイプの反応槽を利用することも可能である。本発明に従って用いる触媒の形態は触媒層にわたって流動する蒸気に対して最小限の妨害を授けるものであるべきである。長さ約１～６㎜、特に１～４㎜、そ

して径約０．５～５㎜、特に１～３㎜の円筒成形体、及び平均粒径約０．５～５㎜、特に約１～３㎜を有する果粒のような形態を利用することが好ましい。

【００１３】

この反応を５００℃以上、好ましくは約５５０℃～約６００℃の温度範囲において実施し、そしてこのイミノジベンジル蒸気を不活性担体ガス、例えば窒素により、又は特に約５０～２００倍、例えば約１２０～１４０倍モル量の水蒸気により希釈することが好都合である。常圧又は若干の減圧、例えば約０．２～１．１バール、特に約０．９５～１．０５バール（絶対値）にて反応させ、そしてこの反応ガスを室温にまで冷やして、得られるイミノスチルベンと未反応のイミノジベンジルを凝縮輸送水の中で懸濁されている固形状態において獲得することが好都合である。次いでイミノスチルベン成分をこの凝縮物から分離させることができ、そして未反応のイミノジベンジルを単離し、そして再利用することができる。この手順は例えばＣＨ－４４２，３１９において見い出せうる。

【００１４】

以下の実施例を本発明の例示のために提供する、温度はセッ氏で、そして圧力はバール（ｂａｒ）絶対値で示している。

【００１５】

【実施例】

実施例１

気相中でのイミノジベンジル（ＩＤＢ）のイミノスチルベン（ＩＳ）への脱水素化は径３１㎜、長さ１ｍの石英ガラス管反応槽の中で実施した。以下の特徴を有する触媒３０ｇ、

組成：１．１重量%のCr_2O_3として計算した酸化クロム
２２重量%のK_2Oとして計算したカリウム化合物
残りの酸化鉄

粒径：１～２㎜

をこの反応管の中心における２枚の充填層（コランダム：粒径１～２㎜）の間に導入する。上部の充填層はイミノジベンジルのための気化ゾーンとして働く。２７．７ｇ／ｈの水を独立オーブンの中で気化させ、そして上方からこの反応槽の中へと通す。１２０℃で溶融状態の６ｇ／ｈのイミノジベンジルをこの気化ゾーンに直接はかり入れ、予備加熱した蒸気と混合させ、そして気化させる。この反応槽を電気的に加熱することにより、この蒸気混合物は５５０℃の反応温度へと熱せられる。高さ約３５㎜の触媒層の中での反応の後、生成蒸気を容器の中で室温にまで冷やし、イミノジベンジルとイミノスチルベンの混合物を凝縮水中において粉末状で得る。この実験中に様々な時間にて採取したこの凝縮物をジオキサンとホモジナイズし、そしてキャピラリーガスクロマトグラフィー（水なしで）により分析した。この実験を８６０時間続けた際、以下の生成物の組成（水を含まず）が得られた。

【００１６】

時　間〔h〕	ＩＤＢ重量%	ＩＳ重量%	第２成分重量%	転換率%	選択率%
2	２５．０	５１．４	２０．９	７５	７２
２５	２８．９	４９．６	２１．５	７１	７０
９２	２７．４	４８．４	２４．２	７３	６７
５５４	３０．９	４７．５	２１．６	６８	６９
６３０	２６．７	４９．９	２１．６	７３	６９
８６０	２９．９	４７．２	２２．９	７０	６７

【００１７】
イミノジベンジル（ＩＤＢ）とイミノスチルベン（ＩＳ）の他に、主として９－メチルアクリジンとアクリジンが第２成分として検出された。この実験は毎回約１００時間にわたって連続に実施し、週末にて中断した。中断後、この触媒をこの反応温度にて水蒸気により１時間洗浄し、次いで窒素のもとで室温にまで冷やす。実験を再度開始するとき、この手順を逆の順序で行う。
【００１８】
実施例１はこの触媒の長い有効寿命及び連続式反応を実証する。
【００１９】
実施例２
以下の組成を有する触媒８０ｇを実施例１に従う石英ガラス管反応槽の中に導入する。

組成：１２．３重量%の、K_2Oとして計算した酸化カリウム
１．９重量%の、Cr_2O_3として計算した酸化クロム
１．６重量%の、WO_3として計算した酸化タングステン
２．４重量%の、Ce_2O_3として計算した酸化セリウム
１．５重量%の、V_2O_5として計算した酸化バナジウム
０．３重量%の、Co_2O_3として計算した酸化コバルト
残りの、酸化鉄
粒径：１～２㎜

【００２０】
４０ｇ／ｈのイミノジベンジル及び４８０ｇ／ｈの水蒸気を５９０℃にて、１１４５時間にわたりこの触媒に流し、実施例１に記載の通り週末にて中断させる。濾過により分離した生成物は以下の組成を有していた（反応時間の関数として）：
【００２１】

時 間 〔h〕	ＩＤＢ 重量%	ＩＳ 重量%	第２成分 重量%	転換率 %	選択率 %
39	13.5	76.2	10.3	87	88
148	13.5	74.7	11.8	87	87
250	12.6	76.9	10.5	86	88
367	13.1	76.8	10.1	87	88
460	13.7	76.1	10.2	87	88
550	14.6	75.3	10.1	86	88
685	12.7	76.2	11.1	87	87
914	11.6	77.4	11.0	89	88
1028	13.0	75.8	11.2	87	87
1145	14.6	74.4	11.0	86	87

【００２２】
実施例２は、促進剤として酸化タングステン、酸化セリウム、酸化バナジウム及び酸化コバルトを含んで成る触媒の１１００時間以上の長い有効寿命及び連続反応を実証する。
【００２３】
実施例３～６
実施例１と同じ実験手順及び同じ条件を用いながら、はかり入れたＩＤＢの量に対する水の量を広範囲に変えた：
【００２４】

実施例	水 〔g／h〕	ＩＤＢ 重量%	ＩＳ 重量%	第２成分 重量%	転換率 %	選択率 %
3	11.7	38.6	32.0	29.4	61	52
4	27.7	26.7	49.9	23.4	73	68
5	55.4	20.6	60.2	19.2	79	76
6	110.8	1.7	60.1	38.2	98	61

【００２５】
実施例３～６は、ＩＤＢに対する水の比率が、この反応の転換率及び選択率に大きな影響を及ぼすことを実証する。
【００２６】
実施例７～１１
実施例１の同じ実験手順及び同じ触媒３０ｇを用いながら、脱水素化を５７０℃で実施し

た。ＩＤＢに対する水の比率が一定であり続けるようにして、はかり入れるＩＤＢと水の量を変えた。

【００２７】

実施例	水〔g/h〕	ＩＤＢ〔g/h〕	ＩＤＢ重量%	ＩＳ重量%	第２成分重量%	転換率%	選択率%
7	276.9	30	34.0	55.4	10.6	66	84
8	138.5	15	16.4	67.3	16.3	84	81
9	92.3	10	9.6	70.9	19.5	90	78
10	55.4	6	8.1	64.7	27.2	92	70
11	27.7	3	5.5	57.5	37.0	95	61

【００２８】

実施例７～１１はイミノジベンジル（ＩＤＢ）に対する水の一定の比率を伴いながらの、接触時間（接触時間係数＝１～１０ｈ／時間）による反応の転換率及び選択率に及ぼされる影響を実証する。

$$\text{（接触時間係数＝}\frac{\text{g（接触）}\times\text{h}}{\text{g（イミノジベンジル）}}\text{）}$$

【００２９】

実施例１２～１５

実施例１と同じ実験手順、並びに同じ触媒３０ｇ及び同じようにはかり入れた水とＩＤＢの量を利用しながら、脱水素化反応を種々の温度で実施した。以下の表は生成物の組成を示す。

【００３０】

実施例	温度〔℃〕	ＩＤＢ重量%	ＩＳ重量%	第２成分重量%	転換率%	選択率%
12	510	55.1	32.7	12.2	45	73
13	530	39.5	43.4	17.1	61	72
14	550	26.7	49.9	23.4	73	68
15	570	25.5	45.0	29.5	75	60

【００３１】

実施例１２～１５は温度による、反応の速度及び反応の選択性に及ぼされる強い影響を実証する。

【００３２】
実施例１６
以下の特徴を有する触媒３０ｇを実施例１の反応槽の中に導入した。

組成：９．０重量%の、K_2Oとして計算したカリウム化合物
０．０４重量%の、Cr_2O_3として計算した酸化クロム
２．７重量%の、ＣａＯとして計算したカルシウム化合物
４．８重量%の、Ce_2O_3として計算した酸化セリウム
２．５重量%の、ＭｇＯとして計算した酸化マグネシウム
２．０重量%の、MoO_3として計算した酸化モリブデン
残りの酸化鉄
粒径：１．５㎜

【００３３】
０．４バール（絶対値）及び５７０℃にて、６．０ｇ／ｈのＩＤＢ及び５５．４ｇ／ｈの水の蒸気流を触媒に流した。この生成物は水を計算に入れないで、２．９重量%のＩＤＢ、７４．０重量%のＩＳ及び２３．１重量%の第２成分（主としてアクリジンと９－メチルアクリジン）を含んで成る。常圧での同じ実験は６．２重量%のＩＤＢ、６６．９重量%のＩＳ及び２６．９重量%の第２成分をもたらした。
【００３４】
実施例１６は減圧（真空）による、反応の転換率及び選択率に及ぼされる影響を実証する。
【００３５】
実施例１７～２０
以下の実施例において、同一の試験条件のもとでの反応の転換率及び選択率に及ぼす触媒の組成の影響を示す。実施例１の試験装置の中で、以下に示すそれぞれの触媒３０ｇ（粒径１～２㎜）を試験した。５５０℃にて、蒸気状の１５ｇ／ｈのＩＤＢ及び１８０ｇ／ｈの水をこの触媒にわたって流した。
【００３６】

実施例	ＩＤＢ 重量%	ＩＳ 重量%	第２成分 重量%	転換率 %	選択率 %
１７	２８．２	５９．０	１２．８	７２	８２
１８	１８．０	６７．７	１４．３	８２	８３
１９	２０．９	６３．２	１５．９	７９	８０
２０	２７．２	６０．０	１２．８	７３	８２

【００３７】
実施例１７～２０に用いた触媒の組成を以下に示す。
【００３８】

実施例	Fe_2O_3 [重量%]	K_2O [重量%]	Cr_2O_3 [重量%]	CaO [重量%]	Ce_2O_3 [重量%]	MgO [重量%]	MoO_3 [重量%]
１７	６１	２２	１．１	---	---	---	---
１８	８５	９	１．９	---	---	---	---
１９	７７	９	０．０４	２．７	４．８	２．５	２．０
２０	４４	３１	２．５	---	０．５	---	０．１

【００３９】
実施例１７～２０はこの反応が非常に多彩な組成の種々の触媒を用いて実施できることを実証する。
【００４０】
実施例２１：
実施例１の実験手順を利用しながら、以下の特徴を有する触媒３０ｇを導入した。

組成：１．３重量%のCr_2O_3として計算した酸化クロム
１３．１重量%のK_2Oとして計算したカリウム化合物
残りの酸化鉄
粒径：１～２㎜

【００４１】
５５０℃及び１バール絶対値にて、６ｇ／ｈのイミノジベンジル及び７２ｇ／ｈの水の蒸気流を触媒に流した。この凝縮生成物を濾過及び乾燥させることにより、利用した物質（イミノジベンジル）の量に基づいて９９％の物質が回収することが可能である。１％の物質の損失は反応体からの水素及びメタンの除去に原因する。単離した生成物は以下の組成を有していた：７６．２重量％のイミノスチルベン、３．８重量％のイミノジベンジル及び２０重量％の第２成分。それ故、物質の損失を考慮しながら、イミノスチルベンの総収率は７５．４％である。
【００４２】
この実施例は、反応を連続的に実施したとき、高収率が達せられ、且つ、質量における低損失を実証する。
【００４３】
比較例１：（循環処理との比較）
実施例の実験手順を利用し、ＣＨ－４４２，３１９の実施例１に記載の触媒５０ｇを導入した。上記の特許に示されているデーターに従い、反応を４３０℃、１バール絶対値及び循環運転によって実施した。循環時間は以下の通りである：水蒸気による５分間の予備洗浄、１８分間の反応、水蒸気による５分間の後洗浄、及び３０分間の再生（空気による触媒の酸化）。はかり入れた量は：水蒸気による予備洗浄、３８．３ｇ／ｈ；反応、８．３ｇ／ｈのＩＤＢ及び３８．３ｇ／ｈの水；後洗浄、３８．３ｇ／ｈの水蒸気；再生、１００㎖／分の空気及び３８．３ｇ／ｈの水蒸気。２０周期にわたり集めた生成物を濾過し、そして乾かした。回収された物質の量は利用したＩＤＢの量の８８重量％であった。一部の生成物は反応期の後にこの触媒の上に残っていたため、再生期の間に空気によってこの吸着部分を酸化させて不要な生成物にした。この生成物の組成は平均で、６５重量％のイミノスチルベン、２８重量％のイミノジベンジル及び７重量％の第２成分である。従って

、物質の損失を考慮した総収率は５７％である。

【００４４】

この比較例は、連続処理に比べて循環処理を利用することにより有意に衰った収率が得られることを示す。

【００４５】

比較例２：（循環処理との比較）

比較例１と同じ実験手順、及び周期数、同じ触媒及び同じ条件を利用しながら、５ｇ／ｈのＩＤＢ及び２３．３ｇ／ｈの水蒸気を触媒に流した。反応物質を濾過及び乾燥後、用いた物質量の７８％を単離することが可能であった。生成物の組成は平均で、７２重量％のイミノスチルベン、１６重量％のイミノジベンジル及び１２重量％の第２成分である。従って、物質の損失を考慮した総収率は５６％である。

【００４６】

この比較例が示すには、触媒の量に対するはかり入れたＩＤＢの比率を下げることにより転換率を高めることが可能であるが、この触媒の再生において生ずる物質の大いなる損失に原因して総収率は上がらないとのことである。

フロントページの続き

(72)発明者 ビート エム. アエブリ
スイス国, ４００４ バーゼル, ロトリンゲルシュトラーセ １
(72)発明者 ダニエル モンティ
スイス国, ４１０７ エッティンゲン, イム シャイエンガルテン ４
(72)発明者 ミロス ルゼック
スイス国, ４１０２ ビンニンゲン, ティーフェングラベンシュトラーセ ４９

審査官 新留 素子

(56)参考文献 米国特許第０３４４９３２４（ＵＳ, Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7], ＤＢ名)
C07D223/22
B01J 23/86
C07B 61/00 300
CA(STN)
CAOLD(STN)
REGISTRY(STN)