

|      |               |
|------|---------------|
| 申請日期 | 91 年 2 月 22 日 |
| 案 號  | 91103184      |
| 類 別  |               |

A4  
C4

( 以上各欄由本局填註 )

|              |               |                                        |
|--------------|---------------|----------------------------------------|
| 發新明型專利說明書    |               |                                        |
| 一、發明<br>新型名稱 | 中 文           |                                        |
|              | 英 文           |                                        |
| 二、發明人<br>創作人 | 姓 名           | (4) 鳥居一雄                               |
|              | 國 籍           | (4) 日本<br>(4) 日本國宮城縣仙台市太白區西中田一丁目一九番一三號 |
|              | 住、居所          |                                        |
| 三、申請人        | 姓 名<br>(名稱)   |                                        |
|              | 國 籍           |                                        |
|              | 住、居所<br>(事務所) |                                        |
|              | 代 表 人<br>姓 名  |                                        |

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝

訂

線

(由本局填寫)

|           |
|-----------|
| 承辦人代碼：    |
| 大 類：      |
| I P C 分類： |

A6  
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權日本 2001 年 3 月 7 日 2001-063358 ☒有主張優先權

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

## 五、發明說明( 1 )

本發明係有關於高溫高壓水之條件下，由肟以連續性製造內醯胺之方法者，更詳細者係有關於高溫高壓水之條件下，於無觸媒下使進行肟之轉位反應之內醯胺以連續性製造之新穎無觸媒連續製造方法者。更詳細者係提供一種好像以先行之濃硫酸做為觸媒之製造方法，而可製造使用多量廢硫酸無須進行中和處理之內醯胺者，理想且有效做為產業技術者。

先行技術中，於工業上生產做為尼龍 6 原料之  $\epsilon$ -己內醯胺類之內醯胺時，係由環己酮肟之羰基化合物之肟藉由貝克曼轉位法所製造者。該轉位反應時以酸觸媒被使用之，惟，煮沸後由於進行逆行，因此，即使微量之水存在於系內，仍使肟引起水解，而降低內醯胺之收率。為預防此現象，改以發煙硫酸做為酸觸媒之使用，通常為進行煮沸後使反應之方法者。此法於嚴格之條件下，進行反應者，因此裝置之腐蝕，或製造步驟之危險性以及副產物硫酸銨之處理問題點為公知者。回收內醯胺時所使用之硫酸務必以氨進行中和處理，硫酸銨（硫酸銨）當 1 k g 內醯胺時副產 2 k g 以上者。硫酸銨為商品價值極低者，不易被利用，務必進行處理之。

近來，地球環境日趨惡化，被要求開發一種化學工業領域上不使用有害物質，或未排出，且可以簡單有效之方法以更短時間內使反應結束之調和環境型之化學流程者。主要被期待開發一種於內醯胺製造過程中，不使用造成裝置材料腐蝕、操作上安全性、環境面呈問題之濃硫酸者，

## 五、發明說明( 2 )

或無副產物，有效之新穎製造流程。

做為解決該課題之方法者被揭示 2 種於高溫高壓水下，完全未使用硫酸等酸觸媒進行反應之方法，( 1 ) 間歇式合成法 ( O.Sato,Y.Ikushima and T.Yokoyama,Journal of Organic Chemistry 1998,63,9100-9102)與 ( 2 ) 流動式合成法 ( Y.Ikushima,K.Hatakeda,O.Sato,T.Yokoyama and M.Arai, Journal of American Chemical Society 2000,122,1908-1918)之方法者。

( 1 ) 之間歇式合成法中，將環己酮肟封入內容積 1 0 m l 之不銹鋼管內，置入鹽浴中，於 3 0 秒內昇溫為 2 0 0 ~ 4 0 0 ℃，反應 3 分鐘後取得生成物。此法雖不適於大量生產流程，惟，可做為未使用發煙硫酸等酸觸媒之合成法而被重視之。每次為結束反應務必暫停操作，設定上昇溫度必須 2 0 至 3 0 秒左右。因此，昇溫時產生多量的水解產物環己酮，降低目的之  $\epsilon$ -己內醯胺收率之缺點。又，環己酮為環己酮肟之原料，因此，反應呈反方向，對於工業流程為致命之反應者。

( 2 ) 之流動式合成法其操作為適於連續性大量生產者，惟，將室溫之環己酮肟水溶液進行加熱後，呈高溫高壓之攜帶水者，因此，必須耗費設定反應溫度上昇之時間。於 3 5 0 ℃及 2 2 . 1 M P a 條件下，反應 1 1 3 秒之實驗中僅可取得生成物之環己酮，完全沒有生成  $\epsilon$ -己內醯之結果顯示。又，3 7 4 . 5 ℃之結果亦有生成  $\epsilon$ -己內醯胺與環己酮被記載之。因此，與 ( 1 ) 之間歇式合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明( 3 )

法同樣耗費昇溫時間，如：溶媒之水為經過 1 0 0 ~ 3 0 0 °C 水之熱狀態時，環己酮肟經水解反應產生環己酮後，造成降低  $\epsilon$ -己內醯胺之收率的問題點。

本發明係以提供一種於高溫高壓水下連續性製造內醯胺之方法為目的者。

本發明之特徵係於流動之高溫高壓水中導入肟不產生水解反應，可選擇性合成內醯胺之內醯胺製造方法者，於 2 5 0 °C 以上溫度及 1 2 M P a 以上之壓力範圍之高溫高壓水條件下可以高速，連續性由肟合成內醯胺者為其特徵之內醯胺製造方法者。

本發明由該狀況下，鑑於該先行技術之不足，針對高溫高壓水下由肟製造內醯胺之方法進行各種精密研討後，發現，於高溫高壓水條件下，可連續有效由肟製造內醯胺其重點在於使肟於短時間下提昇設定之反應溫度者，基於此發現，更不斷精密研討後進而完成本發明。

亦即，本發明係以提供一種於高溫高壓水中導入肟後，縮短基質物質之昇溫時間後進行反應後，可選擇性製造未產生環己酮之內醯胺的方法為其目的者。

本發明者經各種實驗所開發之本發明合成法係使肟水溶液或肟直接於高溫高壓水條件下之反應中連續性導入後，短時間內達到反應設定溫度後，抑制肟之水解反應之後，可以選擇性，且於比先行方法更短時間下有效製造己內醯之方法者。

本發明解決上述課題之方法係由以下技術方法所構成

## 五、發明說明( 4 )

者。

( 1 ) 於高溫高壓水中導入肟後，於所定高溫高壓條件下以短時間內進行昇溫反應為其特徵之內醯胺製造方法。

( 2 ) 於連續性流動之高溫高壓水中導入溶解肟之基質水溶液後，於所定高溫高壓水條件下進行反應者為其特徵之( 1 )所載之內醯胺製造方法。

( 3 ) 於連續性流動之高溫高壓水中導入熔融之肟後，於所定高溫高壓條件下進行反應者為其特徵之( 1 )所載之內醯胺製造方法。

( 4 ) 於250℃以上溫度範圍及12MPa以上之壓力範圍的高溫高壓水條件下使肟進行反應者為其特徵之( 1 )～( 3 )所載之內醯胺製造方法。

( 5 ) 於所定之高溫高壓條件下使肟於3秒內之短時間內進行昇溫，反應者為其特徵之( 1 )～( 4 )所載之內醯胺製造方法。

( 6 ) 於所定高溫高壓條件下使肟於60秒內進行反應者為其特徵之( 1 )～( 5 )所載之內醯胺製造方法。

( 7 ) 肟為環己酮肟之( 1 )～( 6 )所載之內醯胺製造方法。

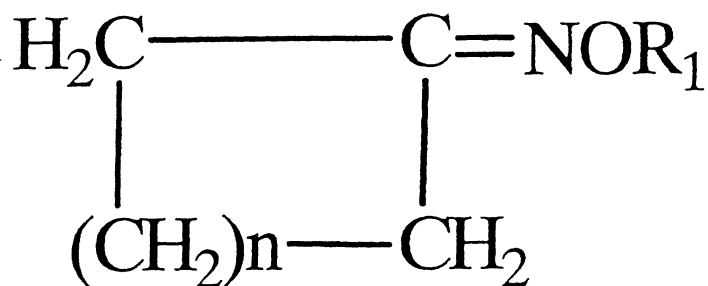
以下，針對本發明進行更詳細之說明。

為易於說明本發明，以下取得將肟水溶液導入高溫高壓水於3秒內之短時間內，達到250～450℃之反應溫度，12～40MPa之反應壓力條件下，之製造內醯

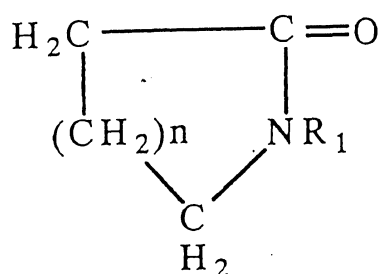
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 ( 6 )



本發明所取得之內醯胺如〔化2〕之一般式(2)所示者， $n = 1 \sim 9$ 及 $R = \text{H}$ 或烷基者。做為烷基者可任意使用甲基、乙基、丙基、丁基等碳數 $1 \sim 20$ 者。



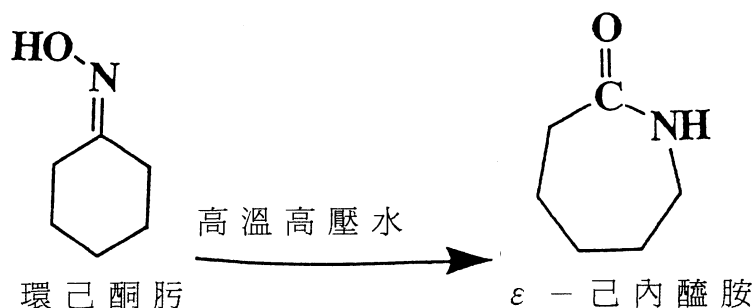
本發明取得之內醯胺為五員環內醯胺、六員環內醯胺、七員環內醯胺等五員環以上之多員環內醯胺者。如：  
 $\epsilon$ -己內醯胺、 $\gamma$ -丁內醯胺、 $\gamma$ -戊內醯胺、 $\delta$ -戊內醯胺等例，惟，本發明並未限定於此。

做為本發明內醯胺製造之具體例者，如：做為七員環內醯胺製造例者為由環己酮肟合成 $\epsilon$ -內醯胺之反應式如〔化3〕一般式(3)所示者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明( 7 )



肟藉由貝克曼轉移反應之內醯胺合成係於酸觸媒存在下進行者為公知者。本發明之於高溫高壓水下使肟藉由貝克曼轉移反應後內醯胺被合成者係深具意義之事實者。於高溫高壓水中產生質子，或分子結構之分極等後，被推測可發現酸觸媒機能，而，有關高溫高壓水被期待拓展今後物理化學之研究見證者。

本發明其基質肟因設定所定高溫高壓條件下於短時間內可抑制水解反應，選擇性製造內醯胺者。又，本反應中，產生少量胺基酸。如：將由環己酮肟之ε-己內醯胺的合成於溫度375℃，壓力30MPa之高溫高壓條件下，進行反應0.667秒後，可取得當ε-己內醯胺收率41.4%時為6-胺基正己酸收率0.3%者。由6-胺基正己酸換算ε-己內醯胺較為容易，即使於高溫高壓水中亦可進行反應。此反應中完全未被檢出水解反應物之環己酮。

本發明中高溫高壓水原料所使用之水可適當使用蒸餾水、離子交換水、自來水、地下水等。以此等原料水做為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明( 8 )

高溫高壓水使用時，溶存氧做為高溫高壓水、特別是做為超臨界水使用時可使有機物質氧化分解，因此，預先以氮氣等進行沸騰後去除之後，再行使用者宜。於亞臨界狀態下使用高溫高壓水時，無須特別由原料水中去除溶存氧，惟，去除後再行使用亦可。

本發明所使用之高溫高壓水係由反應器外面可利用加熱器、熔融鹽等控制溫度。或亦可於反應器內以內熱方式控制溫度者。又，預先製造高溫高壓水後，由外部利用送水馬達注入反應器內進行反應者亦可。將2種以上不同溫度壓力條件之高溫高壓水供入反應系後，亦可控制反應條件。反應容器內之壓力只要為流動式者即可以壓力調整閥進行控制之。更藉由注入氮氣等其他氣體後亦可調整壓力。一般使用之壓力只要於使用溫度中之自生壓力以上者即可。

基本上，只要於溫度250℃、及壓力12MPa以上之高溫高壓水條件下者即可達成本發明。溫度300℃以上及壓力15MPa以上之高溫高壓水條件下，更可達成理想之本發明者。甚至選擇350℃以上之溫度及15MPa~40MPa之壓力範圍的高溫高壓水條件則可達成最理想之本發明。最適當之溫度條件依其處理時間而變化者，通常可選擇300℃~450℃之溫度範圍者。本發明中溫度愈高，壓力愈高下進行反應有促進反應之傾向。

反應裝置如：使用高溫、高壓反應裝置者，惟，不僅

## 五、發明說明( 9 )

此限，只要可設定高溫高壓水條件下之反應系裝置者即可，其種類不受限。其中，做為理想反應裝置者，如：本發明所使用之流動式高溫高壓反應裝置，及熔融肼導入型流動式高溫高壓反應裝置之示例。

本發明係直接導入室溫肼溶液或肼於流動式高溫高壓水中，因此，混合後之溫度下降。混合後溫度下降比例係依載體水之最初溫度，反應壓力、載體水之流速、肼水溶液或肼之導入流速，肼之導入量、反應器之形態、反應器容量等而變化者。一般，載體水之最初溫度選取高於設定溫度  $5 \sim 300^{\circ}\text{C}$  之溫度使用後可自動調整設定溫度。

本發明最具特徵者係於如上述高於設定  $5 \sim 300^{\circ}\text{C}$  溫度之高溫高壓水中直接導入肼後，肼之昇溫時間可縮短呈 3 秒以下者。藉此，可抑制肼之水解反應，其結果可提昇內醯胺之選擇性，收率者。較理想之肼昇溫時間為 1 秒以下者，更佳者為 0.5 秒以下，最理想者為 0.3 秒以下。

特別是使用超臨界狀態之載體水時，流體比液體載體水之粘度低，擴散係數變大，因此，混合速度劇烈快速。又，接近超臨界點之亞臨界水條件以上之高溫高壓水時，公知者其誘電率降低後，有機物溶解度劇烈變大者，同樣的被認為肼之溶解度亦變大，附與良好轉移反應之條件者。

反應條件依其使用之肼的種類及濃度、反應管體積、高溫高壓水條件下等進行變化者。本發明中用於反應之肼

## 五、發明說明 ( 10 )

不限 1 種，亦可使用 2 種以上之混合物後進行反應者。將脗熔融後導入高溫高壓水後可溶解之，而，亦可直接將脗粉末導入高溫高壓水中。另外，亦可將預先於室溫下脗溶解之基質水溶液導入高溫高壓水中者。

藉由抑制做為流動方式載體水所使用之高溫高壓水流速及反應基質之脗導入流速後，可調整反應器中導入脗之濃度者。一般，做為導入反應器內之脗濃度者可選擇 1 m M ~ 1 0 M 之濃度範圍者。較佳者可選擇 2 m M 至 5 M 之適當濃度之值，最佳者選擇 2 m M 至 2 M 之適當濃度值者，本發明並不限於此等濃度值者。

本發明中，因應脗之種類後，調整反應系之溫度、壓力、反應器內徑、反應器體積、反應基質之濃度、反應時間等之後，可進行操作內醯胺反應收率。

本發明反應系只要於溫度 2 5 0 °C 以上及壓力 1 2 M P a 以上之高溫高壓水中存在該反應基質之脗者即可，此時並不需要特別添加如：金屬離子、酸、或鹽等水溶性觸媒、金屬擔載觸媒、固體酸、固體鹽基等固體觸媒或酵素等，亦不必使用有機溶媒。

本發明之最大特徵基本上於高溫高壓水中存在該反應基質後，於無觸媒條件下，或使有機溶媒於反應中不相關，由脗合成內醯胺者，而必要時亦可添加甲醇、乙醇、乙二醇等有機溶媒、金屬離子、酸、或鹽基類等水溶性觸媒、金屬擔載觸媒、固體酸、固體鹽基等固體觸媒或酵素後進行反應者亦無妨。

## 五、發明說明 ( 12 )

例如： $\epsilon$ -己內醯胺時之反應收率為5.5%~76.3%者。此等 $\epsilon$ -己內醯胺與原料之環己酮肟混合後被回收。同樣的，藉由本發明由各種肟或其混合物之各種內醯胺與原料基質同時被回收，而，藉由陽離子交換樹脂、陰離子交換樹脂或此等併用後可分離內醯胺與原料基質之肟，更且，亦可分離相互之內醯胺者，因此，內醯胺可精製濃縮其各種類者。又，同時被回收之肟可做為二度原料使用之。

因此，於高溫高壓水條件下進行肟經轉移反應後合成內醯胺後，針對所取得反應溶液使用離子交換樹脂後，分離精製內醯胺後，可製造理想之高純度內醯胺者。

本發明之高溫高壓水條件下於高溫熱水中導入做為反應基質所定濃度之肟後，使反應基質於短時間內昇溫後，於所定高溫高壓水條件下進行反應後，由環己酮肟合成 $\epsilon$ -己內醯胺。又，將此等肟等連續性導入流動之高溫高壓水後，可連續合成對應分別肟之各種內醯胺者。

由此證明，本發明於上述反應系中，藉由調整反應條件、反應基質之肟的種類、肟濃度後，可於短時間內連續性製造內醯胺之新穎連續製造內醯胺之方法者，做為製造內醯胺方法為極有用者。

〔圖面之簡單說明〕

圖1代表本發明所使用送水馬達2台附屬之流動式高溫高壓反應裝置的流程圖。

## 五、發明說明（ 13）

圖 2 代表本發明所使用送水馬達 2 台附屬之熔融肟導入型流動式高溫高壓反應裝置者。

## 〔發明實施之最佳形態〕

以下依實施例為基準進行本發明之具體說明，惟，本發明並未限定於以下實施例者。

## 〔實施例 1〕

利用圖 1 所示之連續式高溫高壓反應裝置，於溫度  $375^{\circ}\text{C}$ ，壓力  $30\text{ MPa}$  及密度  $0.5583\text{ g/cm}^3$  之高溫高壓水條件下，利用 Aldrich Chemical Company, Inc. 公司製品之環己酮肟試藥（純度  $97\%$ ），藉由轉移反應嘗試連續製造  $\epsilon$ -己內醯胺。

反應器之材料為合金 C-276 者，反應器內徑： $0.325\text{ mm}$  及反應器長度： $120\text{ cm}$ ，因此被算出反應器容積為  $0.0995\text{ cm}^3$ 。各導入調製液以高壓馬達進行注入之。將氮氣沸騰後逼出溶存氧之蒸餾水進行加熱後，製作  $460^{\circ}\text{C}$  及  $30\text{ MPa}$  之載體水，以  $3.8\text{ ml/min}$  之流速進行通水。相同的利用脫氧處理後之蒸餾水後，調製  $21.9\text{ mM}$  環己酮肟含有之基質溶液。以  $1.3\text{ ml/min}$  之流速將室溫及  $30\text{ MPa}$  之基質溶液導入反應器入口之載體水中，進行混合之。反應器入口設置  $1\text{ cm}$  之熱電偶（1）所計測之混合溶液反應溫度為  $375^{\circ}\text{C}$  者，與反應器出口之熱電偶（2）所計測之溫

## 五、發明說明 ( 14 )

度相同，反應器內之溫度為一定者，載體水與基質溶液呈均質混合者。混合後之基質濃度為 5 . 5 8 m M 者。反應時間為 0 . 6 6 7 秒。因此，可於 0 . 0 0 6 秒以下之短時間內完全進行該混合者。混合後之基質濃度為 5 . 5 8 m M 者。反應後回收之水溶液以高速液體層析法質量分析裝置進行檢測後，被確定生成做為主產物之  $\epsilon$  - 己內醯胺與副產物之 6 - 胺基正己酸。其他被檢出未反應之環己酮肟、而原料之水解反應物環己酮完全未出現。 $\epsilon$  - 己內醯胺之含有濃度為 2 . 3 1 m M 者，其反應收率為 4 1 . 4 % 者。6 - 胺基正己酸含量為 0 . 0 1 7 m M 者，反應收率為 0 . 3 % 者。

## 〔實施例 2〕

與實施例 1 同法操作反應後，藉由環己酮肟之轉移反應後，嘗試連續製造  $\epsilon$  - 己內醯胺。惟，反應條件變更為如下進行之。

## 反應條件

載體水之溫度及壓力：4 0 4 °C 及 2 5 M P a

載體水之流速：3 . 7 m l / m i n

2 1 . 9 m M 基質溶液之溫度及壓力：2 5 °C 及 2 5 M P a

2 1 . 9 m M 基質溶液之流速：1 . 3 m l / m i n

反應高溫高壓水之溫度：3 5 0 °C

反應高溫高壓水之壓力：2 5 M P a

## 五、發明說明 ( 15 )

反應高溫高壓水之密度： $0.6257 \text{ g/cm}^3$

反應高溫高壓水之流速： $5.0 \text{ ml/min}$

混合後環己酮肟之基質濃度為  $5.69 \text{ mM}$  者。反應時間為  $0.747$  秒，反應器內溫度為一定者，因此被推測可以  $0.006$  秒以下之短時間內進行混合之。反應後之水溶液以高速液體層析法質量分析裝置進行測定後，被確定生成做為主產物之  $\epsilon$ -己內醯胺與副產物之 6-胺基正己酸者。其他被檢出未反應之環己酮肟，而原料之水解反應物環己酮完全未出現。 $\epsilon$ -己內醯胺之含有濃度為  $1.61 \text{ mM}$ ，反應收率為  $28.3\%$ 、6-胺基正己酸含量為  $0.011 \text{ mM}$  者，反應收率為  $0.2\%$ 。

## 〔實施例 3〕

與實施例 1 同法操作反應後，藉由環己酮肟之轉移反應後，嘗試連續製造  $\epsilon$ -己內醯胺。惟，反應條件變更為如下進行之。

## 反應條件

載體水之溫度及壓力： $352^\circ\text{C}$  及  $15 \text{ MPa}$

載體水之流速： $2.9 \text{ ml/min}$

$21.9 \text{ mM}$  基質溶液之溫度及壓力： $25^\circ\text{C}$  及  $15 \text{ MPa}$

$21.9 \text{ mM}$  基質溶液之流速： $2.1 \text{ ml/min}$

反應高溫高壓水之溫度： $300^\circ\text{C}$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 16 )

反應高溫高壓水之壓力：1 5 M P a

反應高溫高壓水之密度：0 . 7 2 5 9 g / c m <sup>3</sup>

反應高溫高壓水之流速：5 . 0 m l / m i n

混合後環己酮肟之基質濃度為 9 . 2 0 m M 者。反應時間為 0 . 8 6 7 秒，反應器內之溫度為一定者，因此應可於 0 . 0 0 7 秒以下之短時間內混合載體水與基質溶液。反應後之水溶液以高速液體層析法質量分析裝置進行測定後，被確定生成做為生成物之  $\epsilon$  - 己內醯胺。其他被檢出未反應之環己酮肟、原料之水解反應物環己酮完全未出現。 $\epsilon$  - 己內醯胺之含有濃度為 0 . 5 1 m M，反應收率為 5 . 5 % 者。

## 〔比較例 1〕

與實施例 1 同法操作反應後，藉由環己酮肟之轉移反應後，嘗試連續製造  $\epsilon$  - 己內醯胺。惟，反應條件變更為如下進行之。

## 反應條件

載體水之溫度及壓力：3 1 4 °C 及 1 5 M P a

載體水之流速：3 . 5 m l / m i n

2 1 . 9 m M 基質溶液之溫度及壓力：2 5 °C 及 1 5 M P a

2 1 . 9 m M 基質溶液之流速：1 . 4 m l / m i n

反應高溫高壓水之溫度：2 0 0 °C

## 五、發明說明 ( 17 )

反應高溫高壓水之壓力：15 MPa

反應高溫高壓水之密度：0.8746 g/cm<sup>3</sup>

反應高溫高壓水之流速：4.9 ml/min

混合後之環己酮肟基質濃度為6.26 mM者。反應時間為1.066秒者，反應器內之溫度為一定者，因此應可於0.009秒以下之短時間內混合載體水與基質溶液。反應後之水溶液以高速液體層析法質量分析裝置進行測定，結果完全未生成ε-己內醯胺。

## 〔比較例2〕

與實施例1同法操作反應後，藉由環己酮肟之轉移反應後，嘗試連續製造ε-己內醯胺。惟，反應條件變更為如下進行之。

## 反應條件

載體水之溫度及壓力：345℃及9 MPa

載體水之流速：3.3 ml/min

21.9 mM基質溶液之溫度及壓力：25℃及9 MPa

21.9 mM基質溶液之流速：1.7 ml/min

反應高溫高壓水之溫度：300℃

反應高溫高壓水之壓力：9 MPa

反應高溫高壓水之密度：0.7134 g/cm<sup>3</sup>

反應高溫高壓水之流速：5.0 ml/min

## 五、發明說明 ( 18 )

混合後之環己酮肟基質濃度為 7 . 4 5 m M 者。反應時間為 0 . 8 5 2 秒，反應器內之溫度為一定者，因此應可於 0 . 0 0 7 秒以下短時間內混合載體水與基質溶液。反應後之水溶液以高速液體層析法質量分析裝置進行測定，結果完全未產生  $\epsilon$  - 己內醯胺。

## 〔實施例 4〕

與實施例 1 同法操作反應後，藉由環己酮肟之轉移反應後，嘗試連續製造  $\epsilon$  - 己內醯胺。惟，反應條件變更為如下進行之。

## 反應條件

載體水之溫度及壓力：5 5 0 °C 及 2 5 M P a

載體水之流速：4 . 6 m l / m i n

2 1 . 9 m M 基質溶液之溫度及壓力：2 5 °C 及 2 5 M P a

2 1 . 9 m M 基質溶液之流速：0 . 5 m l / m i n

反應高溫高壓水之溫度：4 0 0 °C

反應高溫高壓水之壓力：2 5 M P a

反應高溫高壓水之密度：0 . 1 6 6 6 g / c m <sup>3</sup>

反應高溫高壓水之流速：5 . 1 m l / m i n

混合後之環己酮肟之基質濃度為 2 . 1 5 m M 者。反應時間為 0 . 1 9 5 秒，反應器內溫度為一定者，因此應

## 五、發明說明 ( 19 )

可於 0 . 0 0 2 秒以下之短時間內進行混合之。反應後之水溶液以高速液體層析法質量分析裝置進行測定，其結果被確定產生做為主生成物之  $\epsilon$  - 己內醯胺與副產物之 6 - 胺基正己酸者。其他被檢出未反應之環己酮肟、原料之水解反應物環己酮完全未出現。 $\epsilon$  - 己內醯胺之含有濃度為 0 . 1 9 m M，反應收率為 8 . 8 %、6 - 胺基正己酸之含量為 0 . 0 0 2 m M 者，反應收率為 0 . 1 % 者。

## 〔實施例 5〕

與實施例 1 同法操作反應後，藉由環己酮肟之轉移反應後，嘗試連續製造  $\epsilon$  - 己內醯胺。惟，反應條件變更為如下進行之。

## 反應條件

載體水之溫度及壓力：5 5 0 °C 及 4 0 M P a

載體水之流速：3 . 7 m l / m i n

2 1 . 9 m M 基質溶液之溫度及壓力：2 5 °C 及 4 0 M P a

2 1 . 9 m M 基質溶液之流速：1 . 3 m l / m i n

反應高溫高壓水之溫度：4 0 0 °C

反應高溫高壓水之壓力：4 0 M P a

反應高溫高壓水之密度：0 . 5 2 3 7 g / c m <sup>3</sup>

反應高溫高壓水之流速：5 . 0 m l / m i n

混合後環己酮肟之基質濃度為 5 . 6 9 m M 者。反應

## 五、發明說明 ( 20 )

時間為 0 . 6 2 5 秒，反應器內之溫度為一定者應可於 0 . 0 0 5 秒以下短時間內混合之。反應後之水溶液以高速液體層析法質量分析裝置進行測定後，被確定產生做為主產物之  $\epsilon$  - 己內醯胺，與副產物之 6 - 胺基正己酸。其他被檢出未反應之環己酮肟，原料之水解反應物環己酮完全未出現。 $\epsilon$  - 己內醯胺之含有濃度為 3 . 7 8 m M，反應收率為 6 6 . 4 % 者。6 - 胺基正己酸之含量為 0 . 078 m M，反應收率為 1 . 4 % 者。

## 〔實施例 6〕

與實施例 1 同法操作反應後，藉由環己酮肟之轉移反應後，嘗試連續製造  $\epsilon$  - 己內醯胺。惟，反應條件變更為如以下進行之。

## 反應條件

載體水之溫度及壓力：5 5 0 °C 及 4 0 M P a

載體水之流速：4 . 2 m l / m i n

2 1 . 9 m M 基質溶液之溫度及壓力：2 5 °C 及 4 0 M P a

2 1 . 9 m M 基質溶液之流速：0 . 8 m l / m i n

反應高溫高壓水之溫度：4 2 0 °C

反應高溫高壓水之壓力：4 0 M P a

反應高溫高壓水之密度：0 . 4 2 3 8 g / c m <sup>3</sup>

反應高溫高壓水之流速：5 . 0 m l / m i n

## 五、發明說明 ( 21 )

混合後之環己酮肟基質濃度為 3 . 5 0 m M 者。反應時間為 0 . 5 0 6 秒，反應器內溫度呈一定，因此應可以 0 . 0 0 4 秒以下之短時間內混合之。反應後之水溶液以高速液體層析法質量分析裝置進行測定後，被確定產生做為主產物之  $\epsilon$  - 己內醯胺與副產物之 6 - 胺基正己酸者。其他被檢出來反應之環己酮肟，原料之水解反應物環己酮完全未出現。 $\epsilon$  - 己內醯胺之含有濃度為 1 . 5 8 m M，反應收率為 4 5 . 1 % 者。6 - 胺基正己酸含量為 0 . 0 2 8 m M 者，反應收率為 0 . 8 % 者。

## 〔實施例 7〕

與實施例 1 同法操作反應後，藉由環己酮肟之轉移反應後，嘗試連續製造  $\epsilon$  - 己內醯胺，惟，反應條件變更為如下進行之。

## 反應條件

載體水之溫度及壓力：4 7 5 °C 及 4 0 M P a

載體水之流速：1 5 . 6 m l / m i n

2 1 . 9 m M 基質溶液之溫度及壓力：2 5 °C 及 4 0 M P a

2 1 . 9 m M 基質溶液之流速：4 . 4 m l / m i n

反應高溫高壓水之溫度：3 7 5 °C

反應高溫高壓水之壓力：4 0 M P a

反應高溫高壓水之密度：0 . 6 0 9 6 g / c m <sup>3</sup>

反應高溫高壓水之流速：2 0 . 0 m l / m i n

## 五、發明說明 ( 22 )

混合後之環己酮肟基質濃度為  $4.82 \text{ mM}$  者。反應時間為  $0.182$  秒，反應器內之溫度呈一定，因此應可以  $0.002$  秒以下之短時間內混合之。反應後之水溶液以高速液體層析法質量分析裝置進行測定後，被確定產生做為主產物之  $\epsilon$ -己內醯胺與副產物之 6-胺基正己酸者。其他被檢出未反應之環己酮肟，原料之水解反應物環己酮完全未出現。 $\epsilon$ -己內醯胺之含有濃度為  $1.31 \text{ mM}$  者，反應收率為  $27.2\%$ 、6-胺基正己酸之含量為  $0.023 \text{ mM}$  者，反應收率為  $0.5\%$  者。

## 〔實施例 8〕

與實施例 1 同法操作反應後，藉由環己酮肟之轉移反應，嘗試連續製造  $\epsilon$ -己內醯胺，惟，反應條件變更為如下進行之。

## 反應條件

載體水之溫度及壓力： $475^\circ\text{C}$  及  $40 \text{ MPa}$

載體水之流速： $1.4 \text{ ml/min}$

$21.9 \text{ mM}$  基質溶液之溫度及壓力： $25^\circ\text{C}$  及  $40 \text{ MPa}$

$21.9 \text{ mM}$  基質溶液之流速： $0.6 \text{ ml/min}$

反應高溫高壓水之溫度： $375^\circ\text{C}$

反應高溫高壓水之壓力： $40 \text{ MPa}$

反應高溫高壓水之密度： $0.6096 \text{ g/cm}^3$

## 五、發明說明 ( 23 )

反應高溫高壓水之流速：2 . 0 m l / m i n

混合後環己酮肟之基質濃度為4 . 8 2 m M者。反應時間為1 . 8 2 0 秒，反應器內溫度呈一定，因此應可於0 . 0 1 5 秒以下之短時間內混合之。反應後之水溶液於高速液體層析法質量分析裝置下進行測定後，被確定生成做為主產物之 $\epsilon$ -己內醯胺與副產物之6-胺基正己酸者。其他被檢出未反應之環己酮肟，原料之水解反應物環己酮完全未出現。 $\epsilon$ -己內醯胺之含有濃度為3 . 6 8 m M者，反應收率為7 6 . 3 %、6-胺基正己酸之含量為0 . 1 3 2 m M者，反應收率為2 . 7 %者。

## 〔實施例 9〕

使用圖 2 所示之連續式反應裝置，於溫度3 5 0 °C，壓力3 0 M P a及密度0 . 6 4 4 3 g / c m<sup>3</sup>之高溫高壓水條件下，導入Aldrich Chemical Company Inc.公司製品之環己酮肟（純度9 7 %）之熔融液使用後，藉由轉移反應，嘗試連續製造 $\epsilon$ -己內醯胺。

反應器之材料為合金C-2 7 6者，反應器內徑：4 . 6 8 m m、及反應器長度：2 0 0 m m，因此，算出反應器容積為3 . 4 4 0 c m<sup>3</sup>者。各導入調製液以高壓馬達進行注入之。氮氣下沸騰後，逼出溶存氧之蒸餾水進行加熱後，製成3 5 7 °C及3 0 M P a之載體水，以2 4 . 6 m l / m i n之流速進行通水。將環己酮肟加熱為9 5 °C

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

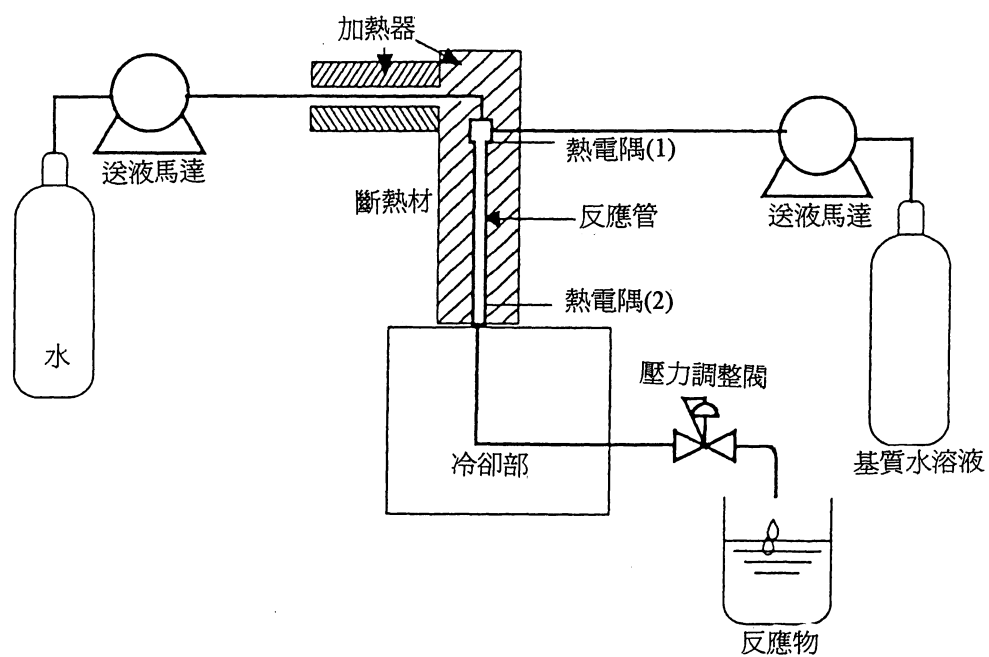
## 五、發明說明 ( 25 )

溫度中其壓力由內容積、所使用水量及溫度，由水之蒸氣壓曲線計算後求取之。反應器於 375℃ 下反應 3 分鐘後，將反應器置入冷水浴後停止反應。反應壓力為 25 MPa，昇溫至 375℃ 之時間為 29 秒者。

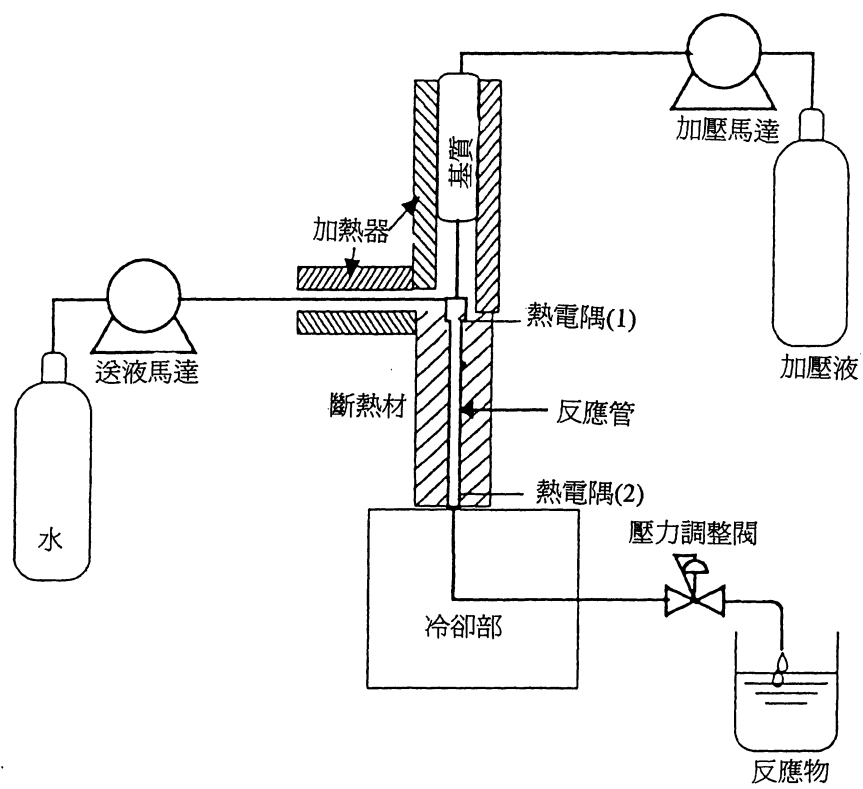
冷卻後，利用水與氯仿回收反應器內之生成物，分離有機溶媒層後，餾去有機溶媒。藉由質量光譜測定、核磁共振光譜測定及氣體層析法分析後測定其生成物。分析之結果， $\epsilon$ -己內醯胺之收率：14.7% 及環己酮收率：45.8%。本間歇式合成法中大量產生環己酮肟水解生成物之環己酮，因此，不適於工業流程者。

## 〔產業上可利用性〕

由上述證明，本發明於流動之高溫高壓水中導入肟後，不會引起水解反應，以連續合成內醯胺者為其特徵之內醯胺連續製造方法，有關於高溫高壓水之條件下，由肟以選擇性製造內醯胺為特徵之連續製造內醯胺方法者，本發明提供 1) 控制高溫高壓下之肟水解反應，而可由肟以選擇性製造內醯胺者，2) 使肟於高溫高壓下進行反應後，可於短時間內製造內醯胺者，3) 未使用任何觸媒下製造內醯胺之方法者，4) 特別理想之良好環境的化學物質生產系統者。

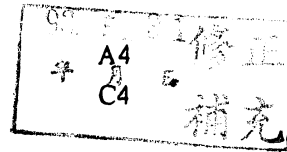


第 1 圖



第 2 圖

|      |               |
|------|---------------|
| 申請日期 | 91 年 2 月 22 日 |
| 案 號  | 91103184      |
| 類 別  | C07D 20/04    |



(以上各欄由本局填註)

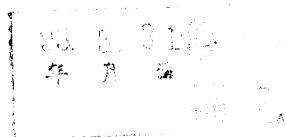
# 發明專利說明書

|            |               |                                                                   |
|------------|---------------|-------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱 | 中 文           | 內醯胺衍生物之製造方法                                                       |
|            | 英 文           | PROCESS FOR PRODUCING LACTAM                                      |
| 二、發明<br>人  | 姓 名           | (1) 畑田清隆<br>(2) 佐藤修<br>(3) 生島豐                                    |
|            | 國 籍           | (1) 日本國宮城縣仙台市青葉區角五郎二丁目一五番二一四〇五號                                   |
|            | 住、居所          | (2) 日本國宮城縣仙台市宮城野區幸町二丁目五番二〇一七一號<br><br>(3) 日本國宮城縣仙台市青葉區水之森一丁目三番二六號 |
| 三、申請人      | 姓 名<br>(名稱)   | (1) 獨立行政法人產業技術總合研究所<br>独立行政法人産業技術総合研究所                            |
|            | 國 籍           | (1) 日本                                                            |
|            | 住、居所<br>(事務所) | (1) 日本國東京都千代田區霞關一丁目三番一号                                           |
|            | 代 表 人 姓 名     | (1) 吉川弘之                                                          |

裝

訂

線



## 五、發明說明 ( 5 )

胺之例，進行詳細說明。

本發明者經各種實驗所研發之本發明製造方法係如：於流動之高溫高壓水條件下進行反應時連續導入環己酮肟水溶液後，於3秒以下之短時間內達到反應設定溫度後，未產生水解反應，藉由環己酮肟之轉位反應後合成 $\epsilon$ -己內醯胺之方法者。本發明中以高溫高壓水做為反應時或反應溶媒使用後，不使用有機溶媒、硫酸等觸媒，亦無須特別使用之。因此，利用此方法將不會排出務必處理之廢溶媒、廢觸媒或硫銨類之廢棄物者。又，環己酮肟於水解反應中不會生成環己酮。未反應之供給原料可於本發明反應中再行使用之。更且，本發明方法可以高速、連續性製造高收率之製品，因此，被認為做為內醯胺製造方法之最理想方法者。

針對本發明內醯胺製造方法進行以下說明。

本發明中，如：將肟水溶液或肟直接於高溫高壓水條件下之反應處連續性導入後，於短時間內達到反應設定溫度、抑制肟之水解反應，可選擇性，且以比先行方法更短時間內有效製造內醯胺者。

本發明中做為基質原料所使用之肟係如〔化1〕之一般式(1)所示者， $n = 1 \sim 9$ 及 $R = H$ 或烷基者。做為烷基者可任意使用甲基、乙基、丙基、丁基等碳數1~20者。肟之示例如：環己酮肟例者，惟，本發明並未限定於此。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 11 )

本發明中，藉由該反應系後，於反應時間由0.001秒至60秒之短時間內由肟合成內醯胺。使用流動式反應裝置時，反應時間藉由控制反應溫度、反應壓力、高溫高壓水之流速、反應基質之導入流速、反應器之形狀、反應器內徑、反應器流動經路之長度等後，可調整反應時間。做為較適當之反應時間可選擇0.01秒至30秒之範圍值者，最理想者為0.05秒至10秒之範圍值者，惟，本發明並不限於此等值者。

本發明者使如後述實施例所示，於高溫高壓水條件下可於短時間內（如：反應時間1秒左右）可由肟轉化為內醯胺之反應者利用高速液體層析法質量分析裝置（LC-M S裝置），核磁共振光譜測定裝置（NMR測定裝置），傅里葉紅外線分光光度測定裝置（FTIR測定裝置）後確認之。更利用LC-M S裝置可鑑定肟，內醯胺及副產物之胺基酸種類，可正確定量其含量。又，藉由離子交換樹脂柱體進行分離精製連續取得之內醯胺，藉由FTIR測定裝置計測紅外線吸收光譜，比較純度高之特級試藥製品後，可正確鑑定內醯胺類。同樣的亦可藉由NMR光譜測定後確定內醯胺種類、純度者。此等結構可以氣體層析法質量分析裝置（GC-M S裝置）、LC-M S裝置、NMR測定裝置、FTIR裝置進行確認之。

本發明所生成內醯胺之反應收率依溫度、壓力等反應條件、肟之種類、肟之濃度、反應裝置形態、反應器大小、載體水之流速、肟導入速度、反應時間等進行變動之。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 五、發明說明 ( 24 )

後，調製基質熔融液。以加壓水將基質熔融液以 30 MPa 進行加壓後，以 0.4 ml/min 之流速導入反應器入口之載體水中進行混合之。由反應器入口設定 1 cm 之熱電偶 ( 1 ) 所計測之混合溶液反應溫度為 350℃ 者。與反應器出口之熱電偶 ( 2 ) 所計測之溫度一致，反應器內之溫度呈一定者，載體水與基質熔融液可均質混合之。混合後基質濃度為 141.6 mM 者。反應時間為 5.165 秒。因此，應可於 0.258 秒以下短時間內完全進行混合溶解。混合後基質濃度為 141.6 mM 者。反應後之水溶液於高速液體層析法質量分析裝置進行測定後，被確定產生主產物之  $\epsilon$ -己內醯胺與副產物 6-胺基正己酸。其他被檢出未反應之環己酮肟，原料之水解反應物環己酮完全未出現。 $\epsilon$ -己內醯胺之含有濃度為 96.8 mM 者，其反應收率為 68.4% 者。6-胺基正己酸之含量為 2.1 mM 者，反應收率為 1.5% 者。

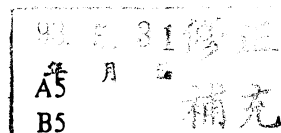
## 〔比較例 3〕

將熱電偶連接於內徑 8.7 mm、長 170 mm 之 SUS 316 製管式反應器 ( 內容積 10.1 cm<sup>3</sup> ) 後，嘗試於熔融鹽浴進行急速昇溫，設定 375℃ 後，藉由 3 分鐘之間歇式反應法由環己酮肟進行  $\epsilon$ -己內醯胺之合成實驗。反應器中置入 3.5 g 蒸餾水與 0.5 g 之環己酮肟，於氮氣流下進行封管。將此反應器投入預先設定 375℃ 之熔融鹽浴中後，反應器昇溫至設定溫度。反應

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



四、中文發明摘要(發明之名稱： 內醯胺衍生物之製造方法 )

本發明係以提供一種於高溫高壓水下連續製造內醯胺之方法為目的者，本發明係於流動之高溫高壓水中導入肟後，未引起水解反應，可選擇性合成內醯胺為其特徵之製造內醯胺之方法，於250℃以上之溫度範圍，以及12 M P a 以上之壓力範圍的高溫高壓水條件下，由肟以高速、連續性合成內醯胺為其特徵之內醯胺製造方法者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

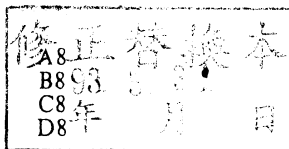
裝

英文發明摘要(發明之名稱： PROCESS FOR PRODUCING LACTAM )

A process for continuously producing a lactam in water at a high temperature under a high pressure. Namely, a process for producing a lactam characterized by selectively synthesizing the lactam without causing hydrolysis by introducing an oxime into flowing water at a high temperature under a high pressure, wherein the lactam is continuously synthesized at a high rate from the oxime in water at a high temperature of 250 °C or more under a high pressure of 12 Mpa or more.

訂

線



## 六、申請專利範圍 1

第 91103184 號專利申請案  
中文申請專利範圍修正本

民國 93 年 5 月 31 日修正

1 . 一種內醯胺之製造方法，其特徵係於使連續流動之 250 ~ 450 °C 之溫度範圍及 12 ~ 40 Mpa 之壓力範圍之高溫高壓水中導入脲，在 3 秒以內之短時間達到反應設定溫度，使得水解反應不致產生，而於所定高溫高壓之條件下進行反應，而藉由脲之轉位反應來合成內醯胺者。

2 . 如申請專利範圍第 1 項之內醯胺之製造方法，其中於連續性流動之高溫高壓水中導入溶解脲之基質水溶液後，於所定之高溫高壓條件下進行反應者。

3 . 如申請專利範圍第 1 項之內醯胺之製造方法，其中，於連續性流動之高溫高壓水中導入熔融之脲，於所定高溫高壓條件下進行反應者。

4 . 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之內醯胺之製造方法，其中於 300 °C 以上溫度範圍及 15 ~ 40 MPa 之壓力範圍之高溫高壓水條件下進行脲之反應者。

5 . 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之內醯胺之製造方法，其中該方法係使脲於所定高溫高壓條件下以 1 秒鐘以內之短時間進行昇溫反應者。

6 . 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之內醯胺之製造方法，其中使脲於所定之高溫高壓條件下以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍 2

0 . 0 0 1 秒 ~ 6 0 秒之時間進行反應者。

7 . 如申請專利範圍第1項至第3項中任一項之內醯胺之製造方法，其中該肟為環己酮肟者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線