

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：94/25861

※ 申請日期：94.7.29

※IPC 分類：C12P17/14, 13/02, C07C69/48

一、發明名稱：(中文/英文)

N-羥烷化醯胺之(甲基)丙烯酸酯之催化製備

CATALYZED PREPARATION OF (METH)ACRYLATES OF
N-HYDROXYALKYLATED AMIDES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商巴地斯顏料化工廠

BASF AKTIENGESELLSCHAFT

代表人：(中文/英文)

1. 貝蕾爾

BIELLER

寇斯特

KOESTER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國來恩河勞域沙芬市卡羅玻斯克街

CARL-BOSCH-STRASSE, 67056 LUDWIGSHAFEN, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國

GERMANY

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 法蘭克 侯菲爾
HOEFER, FRANK
2. 戴特瑪 黑鈴
HAERING, DIETMAR

國 籍：(中文/英文)

- 1.2.均德國 GERMANY

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 德國；2004 年 07 月 29 日；102004036930.5

2. 美國；2005 年 05 月 11 日；60/679,665

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種催化製備N-羥烷化醯胺之(甲基)丙烯酸酯之方法及彼等之用途。

【先前技術】

通常於強酸或強鹼存在下，藉由(甲基)丙烯酸之催化酯化作用或其它(甲基)丙烯酸酯與醇之轉酯化作用而製得(甲基)丙烯酸酯。因此，一般通常不能藉由酯化作用或轉酯化作用以選擇性地製備酸-或鹼-敏感性(甲基)丙烯酸酯。

就本發明文件而言，脲基醇為具有至少一N-(C=O)-N-基團及至少一羥基(-OH)之化合物。同樣地，就本發明文件而言，N-羥烷化醯胺為具有至少一Z¹-(C=O)-N-基團及至少一羥基(-OH)之化合物，其中該羥基與該Z¹-(C=O)-N-基團之氮原子結合，且Z¹之定義如下文所列。

此等脲基醇及N-羥烷化醯胺很容易在酸或鹼之影響下而水解。此外，特別就於(甲基)丙烯酸酯存在下與鹼之反應而言，預期會發生副反應，例如，在麥可加成反應(Michael addition)中所發生之副反應；見，例如，歐洲專利EP-A1 236 994，第3頁，第47行及其下述。

EP-A1 236 994描述於烷氧化鈦或鈦、鋯、鐵或鋅之1,3-二羰基螯合物存在下，藉由轉酯化(甲基)丙烯酸酯以製備脲基(甲基)丙烯酸酯之方法。

這些化合物之缺點在於該等金屬化合物具濕敏性，因此容易去活化。此外，殘留在該產物內之微量觸媒會影響其

後之任何聚合反應，因此必需以昂貴及不方便的方法自該產物內移除該等觸媒。通常藉由水沖洗法進行該移除步驟，因此其後必需乾燥該產物。

日本專利JP-A 62-185 059及JP-A 62-175 448描述於鹼金屬碳酸鹽存在下，(甲基)丙烯酸酯與烷胺基醇之反應。JP-A 62-230 755描述於鹼金屬磷酸鹽存在下，(甲基)丙烯酸酯與烷胺基醇之反應。

該揭示內容限於烷基-及二烷胺基醇，且並不包括有關脲基醇或N-羥烷化醯胺之任何資料。

美國專利US 2,871,223揭示藉由脲基醇與(甲基)丙烯酸醯氯之反應以製備脲基(甲基)丙烯酸酯之方法。

在所述該等反應中(甲基)丙烯酸醯氯之使用會導致鹽形成，且由於其高反應性，會導致非選擇性反應，例如，二丙烯基化反應。

藉由酶催酯化作用或轉酯化作用以製備(甲基)丙烯酸酯之方法通常可自，例如，EP-A1 999 229得悉。

在Biotechnol. Lett. 1994, 16, 241-246中，Derango等人描述藉由使用甲基丙烯酸乙烯酯反應物以轉酯化胺基甲酸2-羥乙酯之甲基丙烯酸胺甲醯氧乙酯的脂肪酶催化製法。由於特定甲基丙烯酸乙烯酯反應物，所以可達成完全轉化，因為所釋放的乙烯醇以乙醛型式自該反應平衡移除。該方法之缺點為甲基丙烯酸乙烯酯並非市售。此外，其需要O-羥烷化胺甲醯基物，因此構成與文中所處理的該等脲基醇及N-羥烷化醯胺不同的反應系統。

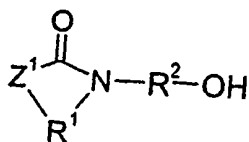
在 WO 2004/50888 中，其它 O-羥烷化胺甲鹽基物經(甲基)丙烯酸/酯酶催化性酯化或轉酯化。其亦需要與文中所處理之該等脲基醇及 N-羥烷化鹽胺不同的反應系統。

【發明內容】

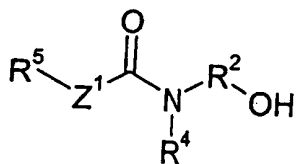
本發明一目標為提供另一種方法，藉由該方法可以自簡單的反應物以高轉化率及高純度製得 N-羥烷化鹽胺之(甲基)丙烯酸酯。該合成法應該可以於溫和條件下進行，因此可形成具有低色值及高純度之產物。更詳細地，該等聚(甲基)丙烯酸化產物之含量應該經抑制。所需之任何觸媒亦應該具容易移除性，且不會導致該反應產物的任何進一步後處理，例如，以加工步驟進行之後處理。

【實施方式】

該目標可藉由製備 N-羥烷化鹽胺之(甲基)丙烯酸酯之方法而達成，其中環系 N-羥烷化鹽胺(C)



或開鏈 N-羥烷化鹽胺(O)



其中

Z^1 為氧、硫、未經取代或經取代之磷或未-或單取代之氮

(N-R³),

R¹及R²各獨立為C₂至C₂₀-伸烷基、C₅至C₁₂-環伸烷基、C₆至C₁₂-伸芳基或穿插一或多個氧及/或硫原子及/或一或多個經取代或未經取代之亞胺基及/或一或多個環烷基、-(CO)-、-O(CO)O-、-(NH)(CO)O-、-O(CO)(NH)-、-O(CO)-或-(CO)O-基團之C₂至C₂₀-伸烷基，其中所述該等基團各可經芳基、烷基、芳氧基、烷氧基、雜原子及/或雜環取代，或R²-OH為式-[Xi]_K-H基團，

R³、R⁴及R⁵各獨立為氫、C₁至C₁₈-烷基或C₂至C₁₈-烷基、C₂至C₁₈-烯基、C₆至C₁₂-芳基、C₅至C₁₂-環烷基，其各可視需要穿插一或多個氧及/或硫原子及/或一或多個經取代或未經取代之亞胺基、或具有氧、氮及/或硫原子之5-至6-員雜環，其中所述該等基團各可經芳基、烷基、芳氧基、烷氧基、雜原子及/或雜環取代，且R³及R⁵亦可一起形成5-至12-員環，

其限制條件為若Z¹=O，則R⁵僅為未經取代之C₁至C₁₈-烷基、C₆至C₁₂-芳基或C₅至C₁₂-環烷基，

K為自1至50之數，及

Xi (就各i=1至K而言)可獨立選自以下之群組：
 -CH₂-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-N(H)-、-CH₂-CH₂-CH₂-N(H)-、
 -CH₂-CH(NH₂)-、-CH₂-CH(NHCHO)-、-CH₂-CH(CH₃)-O-、
 -CH(CH₃)-CH₂-O-、-CH₂-C(CH₃)₂-O-、-C(CH₃)₂-CH₂-O-、
 -CH₂-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-CHVin-

O-、-CHVin-CH₂-O-、-CH₂-CHPh-O-及-CHPh-CH₂-O-，其中Ph為苯基，而Vin為乙烯基，

係於至少一選自由無機鹽(S)及酶(E)所組成之群組之異質觸媒的存在下，經(甲基)丙烯酸酯化或經至少一(甲基)丙烯酸酯(D)轉酯化。

借助於根據本發明之方法，可以於溫和條件下以高產率製備具有良好色值之N-羥烷化醯胺之(甲基)丙烯酸酯，且不需要用以純化產物之洗滌步驟。

在本文件中，(甲基)丙烯酸代表甲基丙烯酸及甲烯酸，較佳為甲基丙烯酸。

在上述定義中，

可視需要經芳基、烷基、芳氧基、烷氧基、雜原子及/或雜環取代之C₂至C₂₀-伸烷基為，例如，1,2-伸乙基、1,2-伸丙基、1,3-伸丙基、1,4-伸丁基、1,6-伸己基、2-甲基-1,3-伸丙基、2-乙基-1,3-伸丙基、2,2-二甲基-1,3-伸丙基、2,2-二甲基-1,4-伸丁基，

可視需要經芳基、烷基、芳氧基、烷氧基、雜原子及/或雜環取代之C₅至C₁₂-環伸烷基為，例如，環伸丙基、環伸戊基、環伸己基、環伸辛基、環伸十二烷基，

可視需要經芳基、烷基、芳氧基、烷氧基、雜原子及/或雜環取代及穿插一或多個氧及/或硫原子及/或一或多個經取代或未經取代亞胺基及/或穿插一或多種環烷基-(O)-、-O(CO)O-、-(NH)(CO)O-、-O(CO)(NH)-、-O(CO)-或-(CO)O-基團之C₂至C₂₀-伸烷基為，例如，1-噁-1,4-伸丁基、1,4-二

喹-1,6-伸己基、1,4,7-三喹-1,9-伸壬基、1-喹-1,4-伸丁基、
 1,5-二喹-1,8-伸辛基、1-喹-1,5-伸戊基、1-喹-1,7-伸庚基、
 1,6-二喹-1,10-伸癸基、1-喹-3-甲基-1,3-伸丙基、1-喹-3-甲
 基-1,4-伸丁基、1-喹-3,3-二甲基-1,4-伸丁基、1-喹-3,3-二
 甲基-1,5-伸戊基、1,4-二喹-3,6-二甲基-1,6-伸己基、1-喹-2-
 甲基-1,3-伸丙基、1,4-二喹-2,5-二甲基-1,6-伸己基、1-喹
 -1,5-伸戊-3-基、1-喹-1,5-伸戊-3-基、1,1-、1,2-、1,3-或1,4-
 環伸己基、1,2-或1,3-環伸戊基、1,2-、1,3-或1,4-伸苯基、
 4,4'-伸聯苯基、1,4-二氮雜-1,4-伸丁基、1-氮雜-1,3-伸丙
 基、1,4,7-三氮雜-1,7-伸庚基、4-氮雜-1-喹-1,6-伸己基、1-
 氮雜-4-喹-1,4-伸丁基、1-氮雜-1,3-伸丙基、4-氮雜-1-喹
 -1,4-伸丁基、4-氮雜-1,7-二喹-1,7-伸庚基、4-氮雜-1-喹-4-
 甲基-1,6-伸己基、4-氮雜-1,7-二喹-4-甲基-1,7-伸庚基、4-
 氮雜-1,7-二喹-4-(2'-羥乙基)-1,7-伸庚基、4-氮雜-1-喹-(2'-
 羥乙基)-1,6-伸己基或1,4-伸哌啶基，

可視需要經芳基、烷基、芳氧基、烷氧基、雜原子及/或
 雜環取代之C₆至C₁₂-伸芳基為，例如，1,2-、1,3-或1,4-伸苯
 基、4,4'-伸聯苯基、伸甲苯基或伸二甲苯基，

可視需要穿插一或多個氧及/或硫原子及/或一或多個經
 取代或未經取代亞胺基之C₁至C₁₈-烷基或C₂至C₁₈-烷基
 為，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、正-丁基、第二-
 丁基、第三-丁基、戊基、己基、庚基、辛基、2-乙基己基、
 2,4,4-三甲基戊基、癸基、十二烷基、十四烷基、十六烷基、
 十八烷基、1,1-二甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,1,3,3-四甲

基丁基、苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、 α, α -二甲基苄基、二苯甲基、對-甲苯基甲基、1-(對-丁基苯基)-乙基、對-氯苄基、2,4-二氯苄基、對-甲氧基苄基、間-乙氧基苄基、2-氯基乙基、2-氯基丙基、2-甲氧基羧乙基、2-乙氧基羧乙基、2-丁氧基羧丙基、1,2-二-(甲氧基羧基)-乙基、2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基、2-丁氧基乙基，二乙氧基甲基、二乙氧基乙基、1,3-二氧伍圓-2-基、1,3-二噁烷-2-基、2-甲基-1,3-二氧伍圓-2-基、4-甲基-1,3-二氧伍圓-2-基、2-異丙氧基乙基、2-丁氧基丙基、2-辛氧基乙基、氯甲基、2-氯乙基、三氯甲基、三氟甲基、1,1-二甲基-2-氯乙基、2-甲氧基異丙基、2-乙氧基乙基、丁基硫甲基、2-十二烷基硫乙基、2-苯基硫乙基、2,2,2-三氟乙基、2-羥乙基、2-羥丙基、3-羥丙基、4-羥丁基、6-羥己基、2-胺基乙基、2-胺基丙基、3-胺基丙基、4-胺基丁基、6-胺基己基、2-甲胺基乙基、2-甲胺基丙基、3-甲胺基丙基、4-甲胺基丁基、6-甲胺基己基、2-二甲胺基乙基、2-二甲胺基丙基、3-二甲胺基丙基、4-二甲胺基丁基、6-二甲胺基己基、2-羥基-2,2-二甲基乙基、2-苯氧基乙基、2-苯氧基丙基、3-苯氧基丙基、4-苯氧基丁基、6-苯氧基己基、2-甲氧基乙基、2-甲氧基丙基、3-甲氧基丙基、4-甲氧基丁基、6-甲氧基己基、2-乙氧基乙基、2-乙氧基丙基、3-乙氧基丙基、4-乙氧基丁基或6-乙氧基己基，

可視需要穿插一或多個氧及/或硫原子及/或一或多個經取代或未經取代亞胺基之 C_2 至 C_{18} -烯基為，例如，乙烯基、1-丙烯基、烯丙基、甲基烯丙基、1,1-二甲基烯丙基、2-丁

烯基、2-己烯基、辛烯基、十一烯基、十二烯基、十八烯基、2-苯基乙烯基、2-甲氧基乙烯基、2-乙氧基乙烯基、2-甲氧基烯丙基、3-甲氧基烯丙基、2-乙氧基烯丙基、3-乙氧基烯丙基或1-或2-氯乙烯基，

可視需要穿插一或多個氧及/或硫原子及/或一或多個經取代或未經取代亞胺基之C₆至C₁₂-芳基為，例如，苯基、甲苯基、二甲苯基、 α -萘基、 β -萘基、4-二苯基、氯苯基、二氯苯基、三氯苯基、二氟苯基、甲基苯基、二甲基苯基、三甲基苯基、乙基苯基、二乙基苯基、異丙基苯基、第三-丁基苯基、十二烷基苯基、甲氧基苯基、二甲氧基苯基、乙氧基苯基、己氧基苯基、甲基萘基、異丙基苯基、氯萘基、乙氧基苯基、2,6-二甲基苯基、2,4,6-三甲基苯基、2,6-二甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、4-溴苯基、2-或4-硝基苯基、2,4-或2,6-二硝基苯基、4-二甲胺基苯基、4-乙醯基苯基、甲氧基乙基苯基或乙氧基甲基苯基，

可視需要穿插一或多個氧及/或硫原子及/或一或多個經取代或未經取代亞胺基之C₅至C₁₂-環烷基為，例如，環戊基、環己基、環辛基、環十二烷基、甲基環戊基、二甲基環戊基、甲基環己基、二甲基環己基、二乙基環己基、丁基環己基、甲氧基環己基、二甲氧基環己基、二乙氧基環己基、丁基硫環己基、氯環己基、二氯環己基、二氯環戊基、或飽和或不飽和雙環系，例如，原冰片烷基或原冰片烯基，

及

具有氧、氮及/或硫原子且可視需要穿插一或多個氧及/或硫原子及/或一或多個經取代或未經取代亞胺基之5-至6-員雜環為，例如，呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吲哚基、苯并呋喃基、二氧五環基、二噁烷基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、二甲基吡啶基、甲基喹啉基、二甲基吡咯基、甲氧基呋喃基、二甲氧基吡啶基、二氟吡啶基、甲基硫苯基、異丙基硫苯基或第三-丁基硫苯基。

R^1 之實例為1,2-伸乙基、1,2-伸丙基、1,1-二甲基-1,2-伸乙基、1-羥甲基-1,2-伸乙基、2-羥基-1,3-伸丙基、1,3-伸丙基、1,4-伸丁基、1,6-伸己基、2-甲基-1,3-伸丙基、2-乙基-1,3-伸丙基、2,2-二甲基-1,3-伸丙基及2,2-二甲基-1,4-伸丁基、1,2-環伸戊基、1,3-環伸戊基、1,2-環伸己基、1,3-環伸己基及鄰-伸苯基；較佳者為1,2-伸乙基、1,2-伸丙基、1,3-伸丙基，特別較佳者為1,2-伸乙基及1,2-伸丙基且最佳者為1,2-伸乙基。

R^2 之實例為1,2-伸乙基、1,2-伸丙基、1,1-二甲基-1,2-伸乙基、1-羥甲基-1,2-伸乙基、2-羥基-1,3-伸丙基、1,3-伸丙基、1,4-伸丁基、1,6-伸己基、2-甲基-1,3-伸丙基、2-乙基-1,3-伸丙基、2,2-二甲基-1,3-伸丙基及2,2-二甲基-1,4-伸丁基、1,2-環伸戊基、1,3-環伸戊基、1,2-環伸己基、1,3-環伸己基及鄰-伸苯基；較佳者為1,2-伸乙基、1,2-伸丙基、1,3-伸丙基，特別較佳者為1,2-伸乙基及1,2-伸丙基且最佳為1,2-伸乙基。

R^3 及 R^5 之實例各獨立為氫或 C_1 至 C_4 -烷基，在本文件內其

代表甲基、乙基、異丙基、正-丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基或第三-丁基，較佳為氫、甲基、乙基、正-丙基及正-丁基，更佳為氫、甲基、乙基及正-丁基且又更佳為氫、甲基及乙基，尤佳為氫。

當 R^3 及 R^5 可形成組合環時， R^3 及 R^5 一起可以是1,4-伸丁基、1,5-伸戊基或3-噁-1,5-伸戊基。

R^4 之實例為氫、甲基、乙基、異丙基、正-丙基、正-丁基、異丁基、第二-丁基、第三-丁基、正-己基、正-庚基、正-辛基、正-癸基、正-十二烷基、正-十四烷基、正-十六烷基、正-十八烷基、正-二十烷基、2-乙基己基、環戊基、環己基、環辛基、環十二烷基、苯基、萘基或苄基。

Z^1 較佳為 O 或 NR^3 ，更佳為 NR^3 。

較佳者為在該開鏈醇(O)上之環系醇(C)。

較佳個別物(C)為2'-羥乙基伸乙基脲、3'-羥丙基伸乙基脲、2'-羥丙基伸乙基脲、2'-羥乙基-1,3-伸丙基脲、2'-羥丙基-1,3-伸丙基脲、3'-羥丙基-1,3-伸丙基脲、2'-羥乙基-1,2-伸丙基脲、2'-羥丙基-1,2-伸丙基脲、3'-羥丙基-1,2-伸丙基脲、1-(2'-羥乙基)咪唑烷-2,4-二酮、1-(2'-羥乙基)二氫嘧啶-2,4-二酮或3-(2-羥乙基)噁唑烷-2-酮。特別較佳者為2'-羥乙基伸乙基脲、3'-羥丙基伸乙基脲、2'-羥乙基-1,3-伸丙基脲及3'-羥丙基-1,3-伸丙基脲。

較佳個別物(O)為N-(2-羥乙基)脲、N-(2-羥丙基)脲、N-(3-羥丙基)脲、N',N'-二甲基-N-(2-羥乙基)脲、N',N'-二甲基-N-(2-羥丙基)脲、N',N'-二甲基-N-(3-羥丙基)脲、N',N'-二

乙基-N-(2-羥乙基)脲、N',N'-二乙基-N-(2-羥丙基)脲、N',N'-二乙基-N-(3-羥丙基)脲、N',N'-二-正-丁基-N-(2-羥乙基)脲、N',N'-二-正-丁基-N-(2-羥丙基)脲及N',N'-二-正-丁基-N-(3-羥丙基)脲；特別較佳者為N-(2-羥乙基)脲、N-(2-羥丙基)脲及N-(3-羥丙基)脲。

在步驟c)中，該經(甲基)丙烯酸之酯化作用或較佳該醇(C)或(O)經至少一個、較佳一個(甲基)丙烯酸酯(D)之轉酯化作用係於至少一選自由無機鹽(S)及酶(E)所組成之群組之異質觸媒的存在下進行。

化合物(D)可以是(甲基)丙烯酸或(甲基)丙烯酸與飽和醇之酯，較佳為(甲基)丙烯酸之飽和C₁至C₁₀-烷基酯，更佳為(甲基)丙烯酸之飽和C₁至C₄-烷基酯。

就本文件而言，飽和意指不具有碳-碳多鍵(當然，除了該(甲基)丙烯酸單位內之碳二碳雙鍵以外)之化合物。

化合物(D)之實例為(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸正-丁酯、(甲基)丙烯酸異丁酯、(甲基)丙烯酸第三-丁酯、(甲基)丙烯酸正-辛酯及(甲基)丙烯酸2-乙基己酯、1,2-乙二醇二-及單(甲基)丙烯酸酯、1,4-丁二醇二-及單(甲基)丙烯酸酯、1,6-己二醇二-及單(甲基)丙烯酸酯、三羥甲基丙烷三(甲基)丙烯酸酯及異戊四醇四(甲基)丙烯酸酯。

特別較佳者為(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸正-丁酯及(甲基)丙烯酸2-乙基己酯，更特佳者為(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯及(甲基)丙烯酸正-

丁酯，尤佳為(甲基)丙烯酸甲酯及(甲基)丙烯酸乙酯且最佳為(甲基)丙烯酸甲酯。

可根據本發明使用之該等無機鹽(S)為此等 pK_B 為不超過7.0，較佳不超過6.1且更佳不超過4.0之無機鹽。同時，該 pK_B 應該不低於1.0，較佳不小於1.5，且更佳不小於1.6。

就本文件而言，根據本發明之異質觸媒為此等於25°C下在該反應介質內之溶解度不超過1克/升，較佳不超過0.5克/升且更佳不超過0.25克/升之異質觸媒。

該無機鹽較佳具有至少一選自由碳酸根(CO_3^{2-})、碳酸氫根(HCO_3^-)、磷酸根(PO_4^{3-})、磷酸氫根(HPO_4^{2-})、磷酸二氫根(H_2PO_4^-)、硫酸根(SO_4^{2-})、亞硫酸根(SO_3^{2-})及羧酸根($\text{R}^6\text{-COO}^-$)所組成之群組之陰離子，其中 R^6 為 C_1 至 C_{18} -烷基或 C_2 至 C_{18} -烷基或 C_6 至 C_{12} -芳基，其各可視需要穿插一或多個氧及/或硫原子及/或一或多個經取代或未經取代亞胺基。

較佳者為碳酸根及磷酸根，特別較佳者為磷酸根。

磷酸根亦包括該等縮合產物，例如，二磷酸根、三磷酸根及聚磷酸根。

該無機鹽較佳具有至少一選自由鹼金屬、鹼土金屬、銨、銻、鐵、錳、鉻、鈿、鈷、鎳及鋅所組成之群組之陽離子。

較佳者為鹼金屬，且特別較佳者為鋰、鈉或鉀。

更特佳無機鹽為 Li_3PO_4 、 K_3PO_4 、 Na_3PO_4 、 K_2CO_3 及 Na_2CO_3 及彼等之水合物；更特別較佳者為 K_3PO_4 。

根據本發明，可以使用無水型式或三-、七-或九水合物型式之 K_3PO_4 。

該藉由無機鹽催化之酯化作用或轉酯化作用通常於自50至140°C下，較佳於自50至100°C下，更佳於自60至90°C下且最佳於自60至80°C下進行。

若合適，該反應可以於略減壓或自300 hPa至常壓下進行，若必要，將在該酯化作用中所釋放之水或該轉酯化作用中所形成之低沸點醇以共沸液型式蒸餾出來。

藉由無機鹽催化之該酯化作用或轉酯化作用中之(甲基)丙烯酸或(甲基)丙烯酸酯與醇(C)或(D)之莫耳比率通常為2至6:1莫耳/莫耳，較佳為2至3.5:1莫耳/莫耳，且更佳為2.5至3.0:1莫耳/莫耳。

藉由無機鹽催化之該酯化作用或轉酯化作用中之反應時間通常為自30分鐘至24小時，較佳自45分鐘至18小時，更佳自3至12小時，且最佳自5至10小時。

以所使用該等組份(C)及(O)之總數為基準計，該反應介質內之無機鹽含量通常在自約0.01至5莫耳%之範圍內，較佳為0.1至1.8莫耳%且更佳為0.3至1.5莫耳%。

在該酯化作用或轉酯化作用中，必然需要聚合抑制劑(見下文)。

較佳者為於藉由無機鹽催化之反應期間所存在之含氧氣體(見下文)。

在藉由無機鹽催化之該酯化作用或轉酯化作用中，通常可獲得色值在500 APHA以下(較佳在200以下，更佳在150以下)(根據DIN ISO 6271)之產物。

可根據本發明使用之酶(E)係選自例如，水解酶(E.C.

3.-.-.-)且其中特別為以游離態型式或化學性或物理性固化型式在載體上之酯酶(E.C.3.1.-.-)、脂酶(E.C.3.1.3)、糖苷酶(E.C.3.2.-.-)及蛋白酶(E.C.3.4.-.-)，較佳為脂酶、酯酶或蛋白酶，且更佳為酯酶(E.C.3.1.-.-)。更特別較佳者為Novozyme[®] 435(得自南極洲念珠菌B(*Candida antarctica* B)之脂肪酶)或得自產鹼桿菌屬(*Alcaligenes* sp.)、麴菌屬(*Aspergillus* sp.)、白黴菌屬(*Mucor* sp.)、青黴菌屬(*Penicilium* sp.)、土毛菌屬(*Geotricum* sp.)、酒麴菌屬(*Rhizopus* sp.)、柏克霍爾氏菌屬(*Burkholderia* sp.)、念珠菌屬(*Candida* sp.)、假單胞菌屬(*Pseudomonas* sp.)、嗜熱真菌(*Thermomyces* sp.)或豬胰臟之脂肪酶；特別較佳者為得自南極洲念珠菌B或柏克霍爾氏菌屬之脂肪酶。

該經(甲基)丙烯酸酯酶催之酯化作用或轉酯化作用通常於自20至100°C(較佳為自20至80°C，更佳自30至70°C，最佳為自40至60°C)下進行。

該溫度之上限當然為該溶劑或轉酯化作用中所釋放該醇之沸點。

若合適，該反應可以於略減壓或自300 hPa至常壓下進行，若必要，將在該酯化作用中所釋放之水或該轉酯化作用中所形成之低沸點醇以共沸液型式蒸餾出來。

以所使用該等組份(C)或(O)及(D)之總數為基準計，該反應介質內該酶含量通常在自約0.1至10重量%之範圍內。

該酶催化酯化作用或轉酯化作用中該(甲基)丙烯酸或(甲基)丙烯酸酯與醇(C)或(D)之莫耳比率通常為1至50:1

莫耳/莫耳，較佳為5至20：1莫耳/莫耳。

該酶催化酯化作用或轉酯化作用中之反應時間通常為自6小時至3天，較佳為自8小時至2天，且更佳為自12至24小時。

較佳者為調整該反應時間，藉此使存在於該醇內之所有羥基官能基之轉化率為至少70%，較佳至少80%，更佳至少90%，又更佳至少95%，且尤佳至少97%。

該酶催化反應亦可視需要於無安定劑之存在下進行(見下文)；較佳者為於至少一種安定劑存在下進行該酶催化反應。

在該酶催化反應中所獲得之該等反應產物之色值通常小於100 APHA，較佳低於80 APHA。

除非另有指定，下述之該等反應參數兼適用於該酶催化反應及該經無機鹽催化之反應。

可以在有機溶劑或彼等之混合物中進行該反應，或可不需要添加溶劑。該等混合物通常係實質上無水(亦即，水含量低於10重量%，較佳低於5重量%，更佳低於1重量%且最佳低於0.5重量%)。此外，該等混合物實質上不含第一醇及第二醇，亦即，醇含量低於10重量%，較佳低於5重量%，更佳低於1重量%且最佳低於0.5重量%。

合適之有機溶劑為此等已知可用於這些目的之溶劑，例如，第三單醇，諸如，C₃至C₆-醇，較佳為第三-丁醇、第三-戊醇；吡啶；聚-C₁至C₄-伸烷基二醇二-C₁至C₄-烷基醇，較佳為聚乙醇二-C₁至C₄-烷基醚，例如，1,2-二甲氧基乙

烷、二乙二醇二甲基醚、聚乙二醇二甲基醚500；C₁至C₄-伸烷基碳酸酯，特別為碳酸丙烯酯；C₃至C₆-烷基乙酸酯，特別為第三-丁基乙酸酯；THF；甲苯；1,3-二氧伍園；丙酮；異丁基甲基酮；乙基甲基酮；1,4-二噁烷；第三-丁基甲基醚；環己烷；甲基環己烷；甲苯；己烷；二甲氧基甲烷；1,1-二甲氧基乙烷；乙腈；及彼等之單-或多相混合物。

在該轉酯化作用之更特佳具體實施例中，該反應係在作為反應物之該(甲基)丙烯酸酯內進行。更特別較佳者為進行該反應，其方式可以於一旦完成該反應時獲得在該作為反應物之(甲基)丙烯酸酯中以約10至80重量%溶液(特別為自20至50重量%溶液)型式存在之產物(C)或(O)。

該等反應物以固體或乳液型式溶解、懸浮在該反應介質內。該等反應物之初濃度較佳在自約0.1至20莫耳/升之範圍內，特別為自0.15至10莫耳/升或自0.2至5莫耳/升。

可連續(例如，在管狀反應器或攪拌式反應器組內)或分批進行該反應。

可以在適於該反應之所有反應器內進行該反應。此等反應器為熟悉本項技藝者所知。較佳者為在攪拌式槽反應器或固定床反應器內進行該反應。

可使用任何方法以混合該反應混合物。並不需要特別的攪拌裝置。可，例如，藉由在氣體(較佳為含氧氣體)內進料以進行該混合步驟(見下文)。該反應介質可以見單-或多相，且該等反應物可溶解、懸浮或乳化於其中，若合適，先與分子篩一起裝填，並於該反應開始時及若合適，在該

反應過程中一次或多次與該酶製劑混合。於該反應期間將該溫度設定至所欲值，且若必要，於該反應過程期間可增加或降低。

當該反應在固定床反應器內進行時，該固定床反應器較佳裝填固定酶，且藉由已裝填該酶之柱抽出該反應混合物。亦可在流化床內進行該反應，而在這種情況下，係使用該固定於載體上之酶。可連續藉由該柱抽出該反應混合物，且可使用該流率以控制滯留時間，因此可控制所欲轉化率。亦可藉由柱抽出循環中之該反應混合物，在該抽出過程中，亦可於減壓下同時蒸餾出所釋放之醇。

酯化作用之水或在轉酯化作用中自該等(甲基)丙烯酸酯烷酯所釋放之醇的移除步驟可連續進行或以本質上已知之方式逐步進行，例如，藉由減壓、共沸移除、汽提、吸收、全蒸發及藉由膜之擴散、或萃取。

可進行汽提，例如，藉由使含氧氣體(較佳為空氣或空氣-氮混合物)通過該反應混合物，若合適，另外進行蒸餾。

適於該吸收步驟之方式較佳為分子篩或沸石(細孔大小在，例如，約3至10埃之範圍內)、藉由蒸餾或借助於合適半透膜之移除。

然而，亦可將移除之該(甲基)丙烯酸烷酯及其母醇之混合物(其經常會形成共沸液)直接饋入用以製備該(甲基)丙烯酸烷酯之設備中以使其能夠再利用於使用(甲基)丙烯酸所進行之酯化作用中。

就該酶催化反應而言，最好可藉由二元或三元雜共

沸液(其沸點很接近於所使用該酶之最佳溫度)以移除水或所釋放之醇。接著可藉由相分離法或膜蒸汽分離法移除該如此經移除之醇。

一旦完成該反應時，不需要進一步純化即可再使用自c)獲得之反應混合物或若必要，可以在下一步驟d)中經純化。

通常，在步驟d)中，自該反應混合物僅移除所使用該異質觸媒，且自所使用任何有機溶劑移除該反應產物。

通常藉由過濾、電過濾、吸收、離心或傾析進行該異質觸媒之移除。該經移除之異質觸媒可接著用於另外的反應。

通常藉由蒸餾、精餾或過濾(就該等固體反應產物而言)進行該有機溶劑之移除。

亦可進行層析法以進一步純化該反應產物。

然而，在步驟d)中，較佳者為僅移除該異質觸媒及所使用任何溶劑。

本發明(特別為該酶催、酯化反應或轉酯化反應)之該等反應條件溫和。由於該等低溫或溫和條件，可避免形成步驟c)中之副產物，該副產物可，例如，自化學觸媒產生或由於所使用該(甲基)丙烯酸酯之非所欲游離自由基聚合反應而產生，僅能藉由添加安定劑以防止其產生。在本發明之反應中，在至少所使用該(甲基)丙烯酸酯或該反應混合物中，除了於任何情況下所存在之貯存安定劑以外，可添加附加安定劑至該(甲基)丙烯酸化合物(D)內，該附加安定劑為，例如，氫醌單甲基醚、酚噻吡、酚(例如，2-第三-丁基-4-甲基酚、6-第三-丁基-2,4-二甲基酚)或N-噁烷基物，諸

如，4-羥基-2,2,6,6-四甲基哌啶N-噁烷基物、4-氧基-2,2,6,6-四甲基哌啶N-噁烷基物或得自 BASF Aktiengesellschaft 之 Uvinul® 4040P，該附加安定劑之添加量為，例如，自 50 至 2000 ppm。

該酯化反應或轉酯化反應最好於含氧氣體(較佳為空氣或空氣-氮混合物)存在下進行。

可毫無困難地自該目的產物移除根據本發明使用之該異質觸媒；根據本發明，由於該異質觸媒在該反應介質內之溶解度低，所以至多僅極微量之觸媒殘留在該產物內。因此，該反應產物通常可藉由簡單的過濾或傾析而處理；可藉由本發明方法省略用以移除該觸媒之昂貴及不方便的沖洗設備、中和作用及諸如此類。

根據本發明使用之該等觸媒呈現低副反應之傾向。該等無機鹽之鹼性足以催化酯化反應或轉酯化反應，但是不會強到不能催化副反應之程度(例如，於本文開始時所提及之麥可反應)，因此與先前技藝已知之反應比較，根據本發明之方法可顯著地減少該等麥可加成物(Michael adduct)之比例。

此外，於本發明反應條件下該反應之選擇性很強；通常以轉化率計僅發現少於 10%(較佳少於 5%)之副產物。

該等化合物(C)及(O)(其中 Z^1 為 N-H)與(甲基)丙烯酸或(甲基)丙烯酸酯之反應的一般副產物為藉由該氮原子鍵結之(甲基)丙烯酸醯胺、藉由該氮原子鍵結之麥可加成物、藉由該游離態羥基鍵結之麥可加成物、及得自該等化合物(C)或

(O)之分子內-或分子間 R^5-Z^1 基團脫去反應的產物，其可接著依次經酯化或轉酯化。

本發明觸媒之特別優點在其可抑制多(亦即，至少雙)(甲基)丙烯酸化產物之比例。此等產物僅能困難地自該單(甲基)丙烯酸化所欲產物移除。由於該所欲產物欲作為單體或反應性稀釋劑(見下文)，所以多(甲基)丙烯酸化產物之存在並非所欲，因為此等產物會產生交聯物，其會以無法預測之方式增加聚合反應中該等產物之分子量。

根據本發明製得之N-羥烷化鹽胺之(甲基)丙烯酸酯可作為，例如，用以製備分散液(例如，丙烯酸分散液)之單體或共單體、作為，例如，輻射固化塗料組合物或油漆(較佳為室外油漆)及用於造紙部門之分散液的反應性稀釋劑。

以下實例係用以說明本發明之性質，但不並非限制本發明。

實例

除非另有指定，在本文件中，"份數"係指"重量份數"。

該裝置係由具有空氣入口管之500毫升4頸圓底燒瓶、分離塔、取樣點及內溫度感測器所組成。使用磁性攪拌器以300 rpm攪拌該裝置。

所使用該分離塔為具有拉西環(Raschig ring, 5×5毫米)之20厘米威魯克斯塔(Vigreux column)。由於具有回流調整器及萊比格冷凝器(Liebig condenser)之塔罩與該分離塔連接，所以其可以在所有實驗中進行操作而不會產生聚合物沉積物。

可藉由以下一般操作程序進行各該反應：熔化2-羥乙基伸乙基脲(HEEH, 130克, 1.0莫耳)並經合適量之甲基丙烯酸甲酯(MMA)(5.0莫耳, 560克)覆蓋。在加熱至100℃內溫度之過程中, 添加該觸媒(以該尿素為基準計為0.8莫耳%)。以2:1之回流率(65℃)蒸餾所形成甲基丙烯酸甲酯(MMA)及甲醇之共沸液。於固定時間間隔下, 採集餾出物試樣及塔底物, 並分析。於甲醇之排放結束後, 以10:1之回流比持續操作, 直到6小時之實驗持續時間業經獲得為止。然後停止蒸餾, 並藉由氣體層析法分析該塔底物之甲基丙烯酸2-(2-氧基咪唑烷-1-基)乙酯產物及所形成次要組份(總共)。所偵測到之該第次要組份包括N-[2-(2-氧基咪唑烷-3-基)乙基]甲基丙烯醯胺、N-{2-[3-(甲基丙烯醯基)-2-氧基咪唑烷-1-基]乙基}甲基丙烯醯胺、2-甲基-3-{3-[2-(甲基丙烯醯基胺基)乙基]-2-氧基咪唑烷-1-基}丙酸及2-甲基-3-[2-(2-氧基咪唑烷-1-基)乙氧基]丙酸。

實例1：磷酸鉀

觸媒(莫耳%)	MMA[面積%]	HEEH[面積%]	產物[面積%]	二甲基丙烯酸酯[面積%]
磷酸鉀(1.5)	79.05	2.24	16.38	0.31
磷酸鉀(1.0)	77.55	2.34	17.93	0.32
磷酸鉀(0.5)	73.55	2.42	20.21	0.57

實例2：碳酸鉀

觸媒(莫耳%)	MMA[面積%]	HEEH[面積%]	產物[面積%]	二甲基丙烯酸酯[面積%]
碳酸鉀(0.2)	78.65	1.38	16.16	0.48

比較實例1：二丁基氧化錫(DBTO)

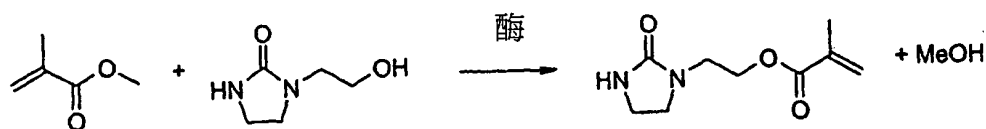
觸媒(莫耳%)	MMA[面積%]	HEEH [面積%]	產物[面積%]	二甲基丙烯酸 酯[面積%]
DBTO(0.8)	71.21	7.2	20.13	1.07

比較實例2：甲氧化鉀

觸媒	MMA[面積%]	HEEH [面積%]	產物[面積%]	二甲基丙烯酸 酯[面積%]
甲氧化鉀 (1莫耳%)	79.17	8.24	9.97	0.11

該等實驗之比較清楚表示磷酸鉀比現有系統更適於作為觸媒。可以以至少雙倍的時空產率及低含量之交聯劑進行該具有高選擇率及高轉化率之酯化反應。一旦冷卻時，可沉澱出該以容易過濾之結晶型式之觸媒，因此不需要洗滌步驟。

實例3：酶催化作用



於40℃下在螺旋式蓋之瓶子內攪拌10毫莫耳之2-羥乙基伸乙基脲(HEEH, 1.3克)、100或400毫莫耳之甲基丙烯酸甲酯、2.0克分子篩(5埃)及65至260毫克Novozyme® 435(得自Novozymes之南極洲念珠菌B的固定脂肪酶)，費時72小時。獲得無色溶液。為了準備該等分析，藉由添加10毫升之1,4-二噁烷以溶解任何沉澱物而製得均勻試樣。藉由上述GC方法測定該HEEH轉化成該甲基丙烯酸酯之轉化率。

與 100 毫莫耳 MMA 之反應

酶之使用量	HEEH [面積%]	產物 [面積%]	Σ 次級組份 [面積%]	轉化率 [%]
130 毫克	46.1	52.9	1.0	53
260 毫克	33.3	65.8	0.8	66

與 400 毫莫耳 MMA 之反應

酶之使用量	HEEH [面積%]	產物 [面積%]	Σ 次級組份 [面積%]	轉化率 [%]
65 毫克	41.7	57.1	0.8	58
130 毫克	43.4	55.7	0.7	56
260 毫克	13.2	86.1	0.6	87

五、中文發明摘要：

本發明係關於催化製備N-羥烷化醯胺之(甲基)丙烯酸酯之方法及彼等之用途。

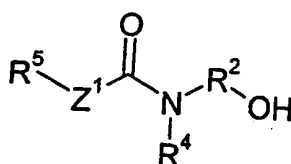
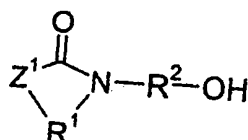
六、英文發明摘要：

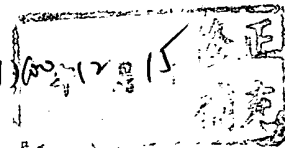
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

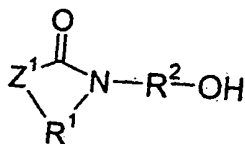
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



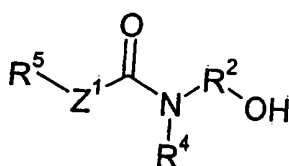


十、申請專利範圍：

1. 一種製備 N-羥烷化醯胺之(甲基)丙烯酸酯之方法，其中環系 N-羥烷化醯胺(C)



或開鏈 N-羥烷化醯胺(O)



其中

Z^1 為氧、硫、未經取代或經取代之磷或未-或單取代之氮 ($\text{N}-\text{R}^3$)，

R^1 及 R^2 各獨立為 C_2 至 C_{20} -伸烷基、 C_5 至 C_{12} -環伸烷基、 C_6 至 C_{12} -伸芳基、或穿插一或多個氧及/或硫原子及/或一或多個經取代或未經取代之亞胺基及/或一或多個環烷基、
 $-(\text{CO})-$ 、 $-\text{O}(\text{CO})\text{O}-$ 、 $-(\text{NH})(\text{CO})\text{O}-$ 、 $-\text{O}(\text{CO})(\text{NH})-$ 、 $-\text{O}(\text{CO})-$ 或 $-(\text{CO})\text{O}-$ 基團之 C_2 至 C_{20} -伸烷基，其中所述該等基團各可經芳基、烷基、芳氧基、烷氧基、雜原子及/或雜環取代，或

R^2-OH 為式 $-\text{[X]}_k-\text{H}$ 基團，

R^3 、 R^4 及 R^5 各獨立為氫、 C_1 至 C_{18} -烷基或 C_2 至 C_{18} -烷基、 C_2 至 C_{18} -烯基、 C_6 至 C_{12} -芳基、 C_5 至 C_{12} -環烷基，其各可視需要穿插一或多個氧及/或硫原子及/或一或多個經取

代或未經取代之亞胺基、或具有氧、氮及/或硫原子之5-至6-員雜環，其中所述該等基團各可經芳基、烷基、芳氧基、烷氧基、雜原子及/或雜環取代，且 R^3 及 R^5 亦可一起形成5-至12-員環，

其限制條件為若 $Z^1=O$ ，則 R^5 僅為未經取代之 C_1 至 C_{18} -烷基、 C_6 至 C_{12} -芳基或 C_5 至 C_{12} -環烷基，

k 為自1至50之數，及

X_i (就各 $i=1$ 至 k 而言)可獨立選自以下之群組：

-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-N(H)-、-CH₂-CH₂-CH₂-N(H)-、
-CH₂-CH(NH₂)-、-CH₂-CH(NHCHO)-、-CH₂-CH(CH₃)-O-、
-CH(CH₃)-CH₂-O-、-CH₂-C(CH₃)₂-O-、-C(CH₃)₂-CH₂-O-、
-CH₂-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-CHVin-
O-、-CHVin-CH₂-O-、-CH₂-CHPh-O-及-CHPh-CH₂-O-，
其中Ph為苯基，而Vin為乙烯基，

係於至少一選自由無機鹽(S)及酶(E)所組成之群組之異質觸媒的存在下，經(甲基)丙烯酸酯化或經至少一(甲基)丙烯酸酯(D)轉酯化，

其中該無機鹽係選自由 K_3PO_4 、 Na_3PO_4 、 K_2CO_3 與 Na_2CO_3 及彼等之水合物所組成之群組；且

其中該酶係選自由Novozyme[®] 435(得自南極洲念珠菌B(*Candida Antarctica B*)之脂肪酶)、得自產鹼桿菌屬(*Alcaligenes sp.*)、麴菌屬(*Aspergillus sp.*)、白黴菌屬(*Mucor sp.*)、青黴菌屬(*Penicilium sp.*)、土毛菌屬(*Geotricum sp.*)、酒麴菌屬(*Rhizopus sp.*)、柏克霍爾氏菌

屬 (*Burkholderia* sp.)、念珠菌屬 (*Candida* sp.)、假單胞菌屬 (*Pseudomonas* sp.)、嗜熱真菌 (*Thermomyces* sp.) 或豬胰臟之脂肪酶所組成之群組。

2. 如請求項1之方法，其中 Z^1 為未經取代或經單基取代之氮 ($N-R^3$)。
3. 如請求項1或2之方法，其中該至少一無機鹽 (S) 之 pK_B 為不超過7.0且不小於1.0，且於25°C下在該反應介質中其溶解度為不超過1克/升。
4. 如請求項1或2之方法，其中該反應係以在作為反應物之(甲基)丙烯酸酯中，在該反應完成時可獲得溶液之約10至80重量%的產物 (C) 或 (O) 之方式進行。