



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I672285 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：105103215

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 02 日

(51)Int. Cl. : C07C213/00 (2006.01)

C07C219/08 (2006.01)

(30)優先權：2015/02/04 日本

2015-020065

(71)申請人：日商三菱瓦斯化學股份有限公司(日本) MITSUBISHI GAS CHEMICAL COMPANY, INC. (JP)

日本

(72)發明人：飯田有里 IIDA, YURI (JP)；竹本真規 TAKEMOTO, MASAKI (JP)；佐藤英之 SATO, HIDEYUKI (JP)

(74)代理人：周良謀；周良吉

(56)參考文獻：

JP 64-52746A

JP 2001-9208A

US 3037969

審查人員：彭瓊嬋

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 45 頁

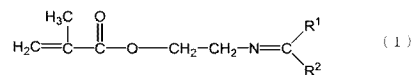
(54)名稱

甲基丙烯酸 2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法

(57)摘要

依一實施形態，提供一種甲基丙烯酸 2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，包括步驟(A)，使甲基丙烯酸 2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及氯化氫反應，獲得含有甲基丙烯酸 2-胺基乙酯鹽酸鹽之混合物；前述步驟(A)中，氯化氫之全量相對於甲基丙烯酸 2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之全量之比例，按當量比為 1.0~1.5 之範圍，水之全量相對於甲基丙烯酸 2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之全量之比例，按當量比為 1.0~2.0 之範圍。

特徵化學式：





I672285

## 【發明摘要】

申請日：

IPC分類：

【中文發明名稱】 甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法

## 【中文】

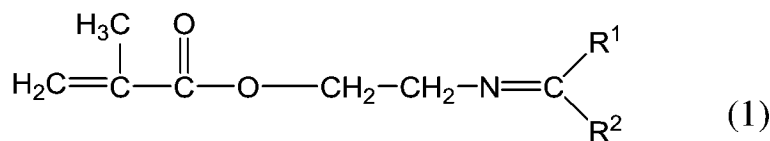
依一實施形態，提供一種甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，包括步驟(A)，使甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及氯化氫反應，獲得含有甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之混合物；

前述步驟(A)中，氯化氫之全量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之全量之比例，按當量比為1.0~1.5之範圍，水之全量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之全量之比例，按當量比為1.0~2.0之範圍。

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

## 【特徵化學式】



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法

【技術領域】

【0001】

本發明係關於使甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及氯化氫反應以製造甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之方法。本發明提供之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽，是作為高分子凝集劑、凝結劑、纖維處理劑、紙之改質劑、加工劑、塗料、印墨、上色劑(toner)、黏接劑、黏著劑、螯合物樹脂、離子交換樹脂、醫療材料、護髮製品、化妝品、抗菌劑、分散劑、表面處理劑、抗靜電劑、潤滑油、燃料油之添加劑、阻劑等原料單體為有用的化合物。

【先前技術】

【0002】

以往就甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽之製造法已有各種方法被提出。專利文獻3及7中，由甲基丙烯酸與次乙亞胺(ethyleneimine)生成甲基丙烯酸2-胺基乙酯，將其和濃鹽酸、鹽酸氣體或濃硫酸反應，而合成甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽、或甲基丙烯酸2-胺基乙酯硫酸鹽。在此，反應之中間體即甲基丙烯酸2-胺基乙酯會和甲基丙烯酸生成安定的鹽，曾經成為鹽的甲基丙烯酸不再涉及甲基丙烯酸2-胺基乙酯之合成。因此為了此反應完成，須相對於次乙亞胺之加入量供給過量的甲基丙烯酸。而且此過量分量的甲基丙烯酸在最終步驟之和鹽酸、硫酸之鹽交換後必需回收，伴隨技術面、經濟面之不利。

【0003】

專利文獻4及5揭示由一乙醇胺之磺酸鹽與甲基丙烯酸之縮合獲得固體之甲基丙烯酸2-胺基乙酯磺酸鹽之方法，但未記載產率。

#### 【0004】

專利文獻6中，使用2-異丙烯基-2-噁唑啉、水與鹽酸合成甲基丙烯酸胺基乙酯鹽酸鹽，但此反應的反應速度慢，為了使反應在實用的時間內完成必需要大量過量的水。因此專利文獻6記載之方法獲得之產物成為水溶液，為了獲得如本發明之固體之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽，費用會更高昂。且為反應基質之2-異丙烯基-2-噁唑啉的合成煩複，就其含意代表此發明之經濟合理性低。

#### 【0005】

專利文獻8揭示一乙醇胺之鹽酸鹽與甲基丙烯醯氯之反應，獲得了固體之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽。

專利文獻9揭示一乙醇胺之鹽酸鹽與甲基丙烯酸酐之反應，獲得了固體之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽。

但是此等專利文獻8或9中，作為原料之甲基丙烯醯氯、甲基丙烯酸酐一般不易操作，且為昂貴，不適合作為以某程度之生產量為前提之工業處理的原料。

#### 【0006】

專利文獻1揭示以下方法：使一乙醇胺及甲基異丁酮反應而獲得之希夫鹼與甲基丙烯酸甲酯或丙烯酸甲酯反應，而合成甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺或丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺，將此化合物溶於水後冷卻到0~5°C，加入磷酸或乙酸水溶液。又，專利文獻2揭示對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺於25°C添加鹽酸水溶液之方法，但該方法中，難以將為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽以良好產率單離成固體形式。

〔先前技術文獻〕

〔專利文獻〕

**【0007】**

〔專利文獻1〕美國專利第3,037,969號說明書

〔專利文獻2〕日本專利第4031150號公報

〔專利文獻3〕美國專利第3,336,358號說明書

〔專利文獻4〕美國專利第4,176,232號說明書

〔專利文獻5〕美國專利第4,194,052號說明書

〔專利文獻6〕美國專利第4,500,728號說明書

〔專利文獻7〕日本特開平4-356448號公報

〔專利文獻8〕美國專利出願公開第2005/0240052A1號說明書

〔專利文獻9〕日本特表2013-523881號公報

**【發明內容】****【0008】**

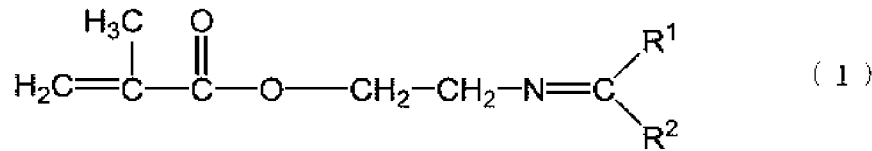
〔發明欲解決之課題〕

如上述，上述專利文獻2等記載：使下式(1)或(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及酸(有機酸或無機酸)反應，並製得下式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之方法。

但是專利文獻2等記載之方法中，帶有多個特徵的官能基，在合成式(3)所示之化合物之過程有時會發生副反應，並生成副產物(雜質)。當有如上述副產物(雜質)混入的情形，或未反應的原料在反應系內大量殘存的情形，若考量目的化合物之聚合性、熱安定性及/或吸濕性，非常難將式(3)表示之目的化合物予以分離精製。又，反應產物中之上述副產物(雜質)、未反應之原料之含量若多，在進一步將式(3)表示之化合物聚合時會有聚合度無法提高的問題。再者，反應產物作

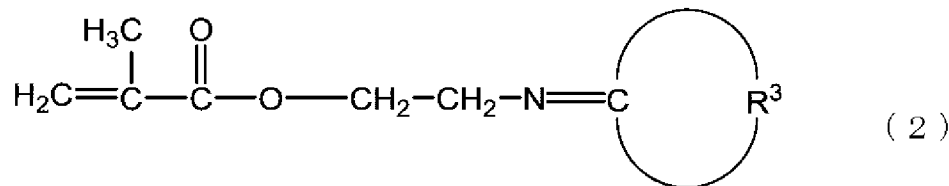
為其他精密合成之原料時，有可能妨礙其反應。故尋求能以高純度及高產率獲得下列通式(3)所示之化合物之方法。

【化1】



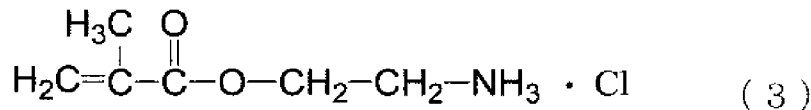
(式(1)中， $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 各自獨立地表示碳數1~12之烷基或碳數6~12之芳基。)

【化2】



(式(2)中， $\text{R}^3$ 為和其所鍵結之碳原子一起形成環之碳數3~10之2價烴基、其一部分也可以有雙鍵。)

【化3】



【0009】

〔解決課題之方式〕

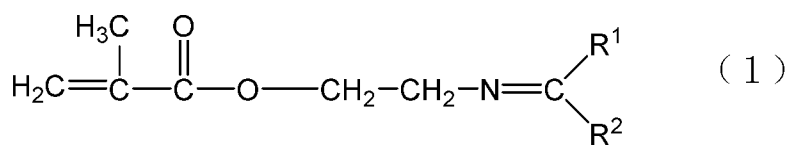
為了解決上述課題而努力研究，結果發現：在使式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及氯化氫反應，並製造式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之步驟中，藉由控制水及氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之加入量比為特定之範圍內，能以高純度與高產率獲得式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽，乃完成本發明。亦即本發明如下。

【0010】

[1]一種甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，包括使下式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及氯化氫反應並獲得含有下式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之混合物之步驟(A)；

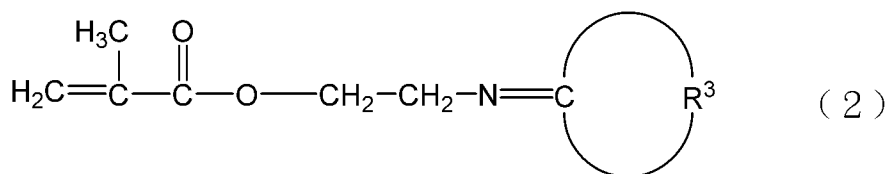
於該步驟(A)，氯化氫之全量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之全量之比例，按當量比為1.0~1.5之範圍，水之全量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之全量之比例，按當量比為1.0~2.0之範圍；

【化4】



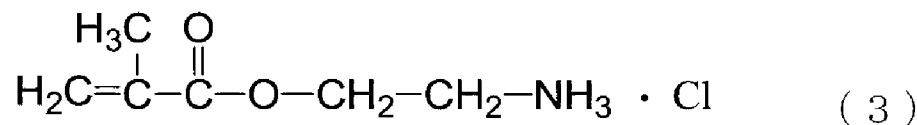
式(1)中， $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 各自獨立地表示碳數1~12之烷基或碳數6~12之芳基；

【化5】



式(2)中， $\text{R}^3$ 表示和其所鍵結之碳原子一起形成環之碳數3~10之2價烴基，其一部分也可以有雙鍵；

【化6】



[2]如[1]之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該式(1)中， $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 各自獨立地為碳數1~4之烷基。

[3]如[2]之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該式(1)中， $\text{R}^1$ 為甲基， $\text{R}^2$ 為乙基或異丁基。

[4]如[3]之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該式(1)中， $R^2$ 為異丁基。

[5]如[3]之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該式(1)中， $R^2$ 為乙基。

[6]如[1]至[5]中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該氯化氫為氯化氫氣體。

[6-1]如[1]至[6]中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，前述式(1)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及氯化氫之反應，係利用對於水、含有水與有機溶劑之混合物同時供給式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物及氯化氫氣體的方法實施。

[6-2]如[1]至[6]中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，前述式(1)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及氯化氫之反應，係利用對於含有水、式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物、及任意地有機溶劑之混合物供給氯化氫氣體的方法實施。

[6-3]如[1]至[6]中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，前述式(1)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及氯化氫之反應，係利用先將含有水、氯化氫(鹽酸)及式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之反應原料中之一部分進料到反應容器之後，供給其餘的前述反應原料的方法實施。

[7]如[1]~[6-3]中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該式(1)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及氯化氫的反應，係以在從開始對甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物混合氯化氫之時點起到氯化氫全量之混合結束之時點為止的全部期間，將氯化氫之累積供給量相對於甲

基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之累積供給量之比例按當量比保持在1.0以上的方式進行。

[7-1]如[7]之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，前述式(1)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物為甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺。

[8]如[1]~[7-1]中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，前述甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及氯化氫之反應係於選自於由四氫呋喃、甲基異丁酮、甲乙酮、丙酮、及二噁烷構成之群組中之至少1種有機溶劑之存在下進行

[9]如[8]之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該有機溶劑係選自於由甲基異丁酮及甲乙酮構成之群組中之至少1者。

[10]如[8]或[9]之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該有機溶劑之使用量係相對於該式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物按重量比為4倍以下。

[11]如[1]至[10]中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，於該步驟(A)，在於反應容器內開始反應原料供給之時點起至結束反應原料供給之時點為止之期間，溫度控制在-10~60°C之範圍。

[12]如[1]至[11]中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，於該步驟(A)，在反應原料供給結束之時點起至反應結束之時點為止的期間，溫度控制在-10~40°C之範圍。

[13]如[1]至[12]中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，更包括步驟(B)，該步驟(B)包括以下步驟：

步驟(b1)，從該步驟(A)獲得之含有甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之混合物將固體析出物分離；

步驟(b2)，利用溶劑洗滌該固體析出物；及

步驟(b3)，將洗滌後之固體析出物進行乾燥。

[14]如[13]之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該步驟(b2)中，溶劑係選自於由丙酮、甲乙酮、甲基異丁酮、四氫呋喃及1,4-二噁烷構成之群組中之至少1者。

[15]如[13]或[14]之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該步驟(b2)中，溶劑含有聚合抑制劑。

[16]如[1]至[15]中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽為固體。

[16-1]如[1]至[16]中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，前述甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽係以65%以上的產率獲得。

[16-2]如[1]至[16-1]中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，前述甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的純度為88%以上。

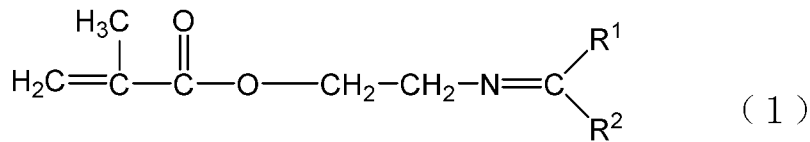
#### 【0011】

又，本申請案主張優先權的日本特願2015-20065記載的以下態樣也包括在本發明之範圍。

[1']一種甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，包括使下式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及氯化氫反應並獲得含有下式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之混合物之步驟(A)；

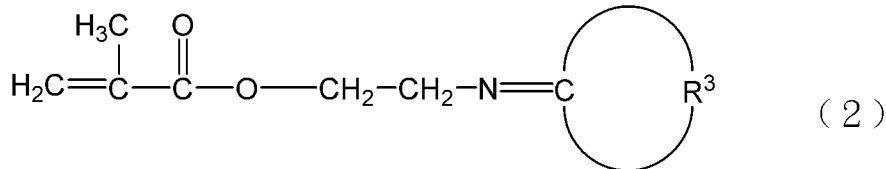
於該步驟(A)，供反應之氯化氫之全量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之全量之比例，按當量比為1.0~1.5之範圍，水之全量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之全量之比例，按當量比為1.0~2.0之範圍；

#### 【化7】



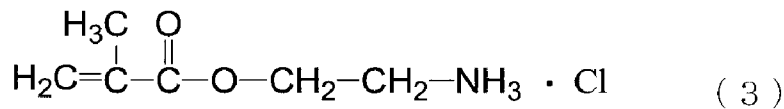
式(1)中， $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 各自獨立地表示碳數1~12之烷基或碳數6~12之芳基；

【化8】



式(2)中， $\text{R}^3$ 表示碳數3~10之2價烴基，其一部分也可以有雙鍵；

【化9】



[2']如[1']之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，式(1)中， $\text{R}^1$ 為甲基， $\text{R}^2$ 為乙基或2-甲基丙基。

[3']如[2']之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，式(1)中， $\text{R}^2$ 為2-甲基丙基。

[4']如[2']之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，式(1)中， $\text{R}^2$ 為乙基。

[5']如[4']之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，使式(1)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與氯化氫反應時，係以在從開始對甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物混合氯化氫及水之時點起到氯化氫及水全量之混合結束之時點為止的全部期間，將氯化氫之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之累積供給量之比例按當量比成1.0以上的方式進行混合。

[6']如[1']至[5']中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及氯化氫之反應，係於選自於

由四氫呋喃、甲基異丁酮、甲乙酮、丙酮、及二噁烷構成之群組中之至少1種有機溶劑之存在下進行。

[7']如[6']之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，前述有機溶劑係選自甲基異丁酮及甲乙酮中之至少一者。

[8']如[1']至[7']中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，步驟(A)中，有機溶劑之使用量係相對於該式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物按重量比為4倍以下。

[9']如[1']至[8']中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，於該步驟(A)，在於反應容器內開始反應原料供給之時點起至結束反應原料供給之時點為止之期間，溫度控制在-10~60°C之範圍。

[10']如[1']至[9']中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，於該步驟(A)，在反應原料供給結束之時點起至反應結束之時點為止的期間，溫度控制在-10~40°C之範圍。

[11']如[1']至[10']中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，更包括步驟(B)，該步驟(B)包括以下步驟：

步驟(b1)，從含有甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之混合物將固體析出物分離；

步驟(b2)，利用溶劑洗滌該固體析出物；及

步驟(b3)，將洗滌後之固體析出物進行乾燥。

[12']如[1']至[11']中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該步驟(b2)中，前述溶劑係選自於由丙酮、甲乙酮、甲基異丁酮、四氫呋喃及1,4-二噁烷構成之群組中之至少1者。

[13']如[1']至[12']中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，於步驟(b2)，對於前述溶劑混合聚合抑制劑。

**【0012】**

〔發明之效果〕

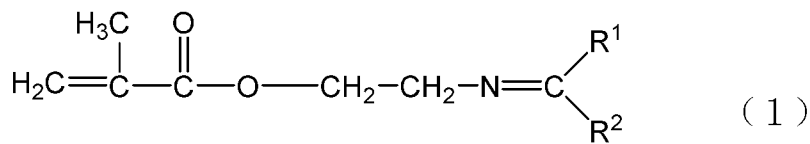
藉由實施本發明，能幾乎不伴隨副反應而進行從式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物向式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之轉變。其結果，能以高純度及高產率安定地以固體狀態製造本發明之目的化合物即式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽。本發明之目的化合物即甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽若以高純度固體的形式獲得，不只可作為前揭高分子凝集劑、凝結劑、纖維處理劑、紙之改質劑、加工劑、塗料、印墨、上色劑、黏接劑、黏著劑、螯合物樹脂、離子交換樹脂、醫療材料、護髮製品、化妝品、抗菌劑、分散劑、表面處理劑、抗靜電劑、潤滑油、燃料油之添加劑使用，還進一步在將甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽製成衍生物而獲得有機化合物之精密合成中可利用本發明獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽。例如可在如阻劑原料之電子材料領域應用等，工業上的意義極大。

**【實施方式】****【0013】**

以下對於本發明之實施形態詳細說明。

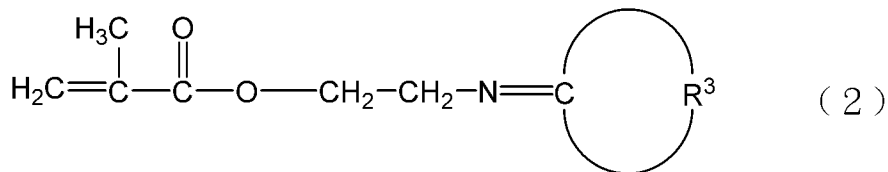
依本發明之一實施形態，提供一種甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，包括使下式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及氯化氫反應並獲得含有下式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之混合物之步驟(A)。在此，氯化氫之全量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之全量之比例，按當量比為1.0~1.5之範圍，水之全量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之全量之比例，按當量比為1.0~2.0之範圍。

**【化10】**



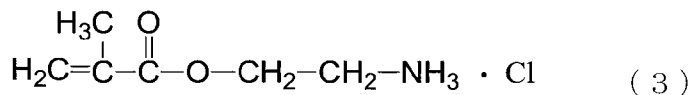
(式(1)中， $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 各自獨立地表示碳數1~12之烷基或碳數6~12之芳基。)

**【化11】**



(式(2)中， $\text{R}^3$ 為和其所鍵結之碳原子一起形成環之碳數3~10之2價烴基、其一部分也可以有雙鍵。)

**【化12】**



**【0014】**

依上述實施形態，藉由控制水及氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之加入量比為上述範圍內，能以高純度與高產率以固體狀態獲得式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽。在此，以固體獲得是指：在依實施形態之方法獲得之混合物中，甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽以白色結晶的形式存在。

**【0015】**

水及氯化氫之加入量藉由為上述範圍，能以高純度與高產率獲得固體狀態之目的化合物之理由不詳，但推測如下。亦即，氯化氫之加入量多於上述範圍時，作為本發明之反應中的特殊現象是多餘的酸會抑制脫保護反應，造成反應的完成非常耗時。而若在反應完成前將甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽分離、洗滌並乾燥，未反應的甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物會納入到結晶，甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之純度降低。又，由於未反應之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物殘存，造成甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽相對於有機溶劑、脫保護

而生成之酮的濃度下降，單離產率比起假定以上為低。又，氯化氫之加入量若少於上述範圍，多餘的式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物無法成為鹽酸鹽的形式，不只浪費原料，也會因為未反應之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物造成目的化合物之純度降低的原因。

#### 【0016】

另一方面，水之加入量若低於上述範圍，式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物會有一部分無法進行和水之脫保護反應，不只浪費原料，而且造成目的化合物純度降低之原因。又，水之加入量超過上述範圍時，多餘的水會溶解式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽，不只單離產率極端降低，且水會和雜質一起進入甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之結晶，故製品純度降低。

#### 【0017】

式(1)中， $R^1$ 及 $R^2$ 各自獨立地為碳數1~12之烷基或碳數6~12之芳基，碳數1~4之烷基較佳。具體而言可列舉甲基、乙基、丙基、異丁基等，甲基、乙基或異丁基較佳。尤其 $R^1$ 及 $R^2$ 中之任一者為甲基，另一者為乙基或異丁基之態樣較佳。

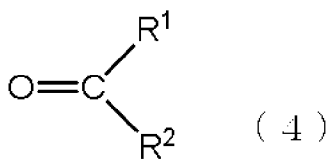
式(2)中， $R^3$ 為和其所鍵結之碳原子一起形成環之碳數3~10之2價烴基，其一部分也可以有雙鍵。碳數為4~7較佳，5~6更佳。雙鍵之數目為0~2個，較佳為0~1個，更佳為0個。具體而言， $R^3$ 和其所鍵結之碳原子一起形成之環可列舉環戊烷、環己烷、2-環戊烯、2-環己烯、2,4-環戊二烯、2,5-環己二烯，其中，環戊烷、或環己烷為較佳。

又，就甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物而言，在式(1)及式(2)之中，宜使用式(1)表示之化合物更佳。

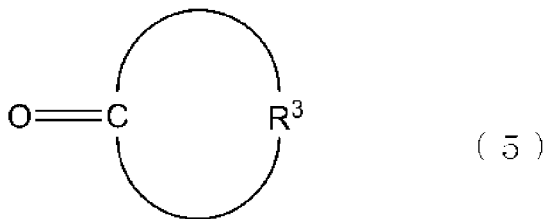
#### 【0018】

作為原料使用之式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物，可利用使將2-胺基乙醇與下式(4)或(5)表示之酮反應而獲得之所謂希夫鹼之化合物(各為下式(6)或(7)表示之化合物)，和甲基丙烯酸酯的酯交換反應獲得。式(4)或(5)表示之酮具體而言可列舉丙酮、甲乙酮、甲基丙酮、甲基異丁酮、甲基異丙酮、二異丁酮、環戊酮及環己酮。上述化合物之中，考量取得容易性、希夫鹼之合成容易性、獲化合物之精製容易性等，甲乙酮或甲基異丁酮為較佳。

## 【化13】

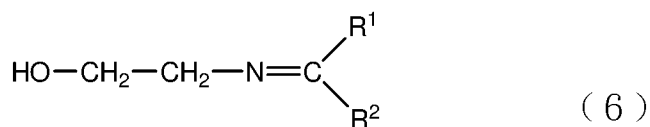


## 【化14】

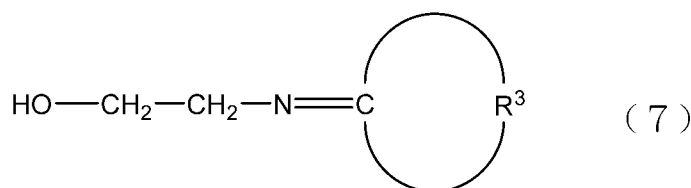


(式(4)中之 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 、及式(5)中之 $\text{R}^3$ ，同上述針對式(1)及(2)之定義)

## 【化15】



## 【化16】



(式(6)中之 $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 、及式(7)中之 $\text{R}^3$ 同上述針對式(1)及(2)之定義)

## 【0019】

作為合成當作原料使用之式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之方法，可列舉式(6)或式(7)表示之所謂希夫鹼之化合物與甲基丙烯酸酯之酯交換反應。前述甲基丙烯酸酯可利用各種結構的化合物，具體而言可列舉：甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸正丁酯、甲基丙烯酸異丁酯等。若考量取得之容易性等，甲基丙烯酸甲酯最理想。

#### 【0020】

式(6)或式(7)表示之所謂希夫鹼之化合物與前述甲基丙烯酸酯之酯交換反應無特殊限制，可使用公知之各種觸媒。例如可利用以下方法獲得：在鈉醇鹽、鎂醇鹽、鈦醇鹽、氧化二丁基錫、乙醯丙酮鋅錯合物等存在下，以公知方法，例如於加熱回流下將副生之醇利用反應蒸餾抽出到系外之方法等。此反應獲得之式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物可利用蒸餾、萃取、再結晶等通常方法精製。

#### 【0021】

##### <步驟(A)>

以下說明步驟(A)。

步驟(A)，係使式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及氯化氫反應，獲得含有式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之混合物之步驟。

藉由使式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物於有機溶劑之存在下或非存在下和氯化氫及水混合，先以和水之反應將酮游離而獲得甲基丙烯酸2-胺基乙酯。之後立即進行和氯化氫之中和反應，藉此轉變成目的化合物即式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽。經過上述反應，可獲得含有式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽作為主成分之混合物。以下有時將步驟(A)表達為脫保護/中和反應步驟。

**【0022】**

在實施脫保護/中和反應步驟時，將氯化氫及水混合於式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之方法可以有各種方法。例如：1.對於規定量之水或規定量之水與有機溶劑之混合物同時供給式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物及氯化氫氣體之方法、2.對於規定量之水及氯化氫(鹽酸)與有機溶劑之混合物加入通式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之方法、3.對於由規定量之水及通式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物構成之混合物或在此混合物進一步加入了有機溶劑而得之混合物，供給氯化氫氣體之方法、4.對於規定量之同時供給含有規定量之氯化氫(鹽酸)之有機溶劑、及式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之方法等。又，尚有如下的各種方法：5.先將規定量之水及/或氯化氫(鹽酸)及/或式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物中的一部分加到反應容器內，之後供給其餘的水及/或氯化氫(鹽酸)及/或式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之方法、6.將規定量之水、規定量之氯化氫(鹽酸)及式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物、視需要有機溶劑對於通過反應原料之供給管逐步供給，在反應原料供給管之中進行混合之方法等，但只要能將甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與氯化氫及水混合即可，任一原料混合方法皆可採用。

**【0023】**

當於式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物混合氯化氫及水時，在開始對於酮亞胺化合物混合氯化氫之時點起到氯化氫之全量之混合結束之時點為止的全部期間中，宜混合使得氯化氫之累積供給量相對於酮亞胺化合物之累積供給量之比例以按當量比維持在1.0以上較佳。如此的混合態樣，尤其適合使用之酮亞胺化合物係 $R^1$ 為甲基、 $R^2$ 為乙基之化合物(亦即，甲基丙烯

酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺)的情形。原因為：使用甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺時，藉由以上述態樣混合，產率及純度之降低有更能抑制之傾向。

#### 【0024】

在此，酮亞胺化合物或氯化氫之累積供給量，係指從開始混合之時點起到結束混合之時點為止的期間的任意時點供給之酮亞胺化合物或氯化氫之總量。氯化氫之累積供給量相對於酮亞胺化合物之累積供給量之比例，按當量比維持為1.0以上較佳，更佳為按當量比維持為1.0~1.5之範圍，更佳為按當量比維持為1.0~1.2之範圍，尤佳為維持為1.00~1.05之範圍。

#### 【0025】

供上述脫保護/中和反應步驟之氯化氫之形態可為氣體、水溶液、有機溶劑溶液等各種形態，任一形態皆可。但是為了以下列詳述之量(當量比)添加氯化氫及水，宜使用氯化氫氣體較佳。亦即，實施形態之方法中，氯化氫與水以按當量比接近1：1添加較佳，故以水溶液之形態添加氯化氫時需考慮水量。又，以有機溶劑溶液之形態添加氯化氫時，若以理想的當量比添加氯化氫，系內之液體分量會變多。其結果，相對於獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之產量的容積效率降低，在經濟上不利。另一方面，若使用氯化氫氣體，能輕易地按當量比將氯化氫與水以接近1：1添加，能減少系內液體成分，對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之容積效率提高。因此藉由使用氯化氫氣體，有能容易以良好效率以固體之狀態獲得目的化合物甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的好處。

#### 【0026】

氯化氫與水之當量比(氯化氫/水)有時如1.0/2.0、1.0/1.5或1.0/1.2，水比較多，有時如1.5/1.0、1.2/1.0或1.0/1.0，氯化氫較多或和水為等當量。因此氯化氫與水之當量比並非氯化氫或水哪一者較多則較佳，只要在本說明書規定之氯化氫及水之各當量比之範圍內即可，任一當量比皆為無問題。

**【0027】**

在關於氯化氫之當量比之記載，氯化氫之量(或全量)係指在反應系內存在之全部氯化氫之合計量，亦即當以多數形態(例如：鹽酸與氯化氫氣體之組合)添加氯化氫時，此等多數形態所含之就未稀釋(亦即100%之)氯化氫而言之合計量。又，在關於水之當量比之記載，水之量(或全量)，係指在反應系內存在之全部水之合計量，亦即，將原料以水溶液的形式添加時(例如：以鹽酸的形式添加氯化氫時，以水溶液的形式添加聚合抑制劑等時)，包括作為溶劑之水在內的合計量。

**【0028】**

氯化氫相對於式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之使用量必須嚴格控制。亦即，相對於供上述脫保護/中和反應步驟之式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之全量，供脫保護/中和反應步驟之氯化氫之全量所佔的比例，宜按當量比(氯化氫之當量/甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之當量)為1.0~1.5之範圍較佳。前述當量比為上述範圍內時，為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之產率及/或純度提高。另一方面，前述當量比小於1.0時，存在多量的未能形成鹽酸鹽之多餘的式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物，故不只是造成原料的浪費，且會成為目的化合物之純度降低的原因。又，前述當量比超過1.5時，多餘的酸會抑制脫保護反應，可能造成反應之完成非常耗時的現象。前述當量比為1.2以下時，比起為1.5時更能提高目的化合物之產率及純度，尤其前述當量比為1.05以下時，能以極高純度及高產率獲得目的化合物之式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽。因此，為了實施實施形態之方法的理想氯化氫之量，宜為氯化氫相對於式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之比例按當量比為1.0~1.2之範圍，更佳為1.00~1.05之範圍。

**【0029】**

又，上述脫保護/中和反應步驟使用之水之量的須嚴格地控制。亦即，供上述脫保護/中和反應步驟之水之量，宜成為水之當量比相對於式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物(水之當量/甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之當量)為1.0~2.0之範圍之量較佳。前述當量比為上述範圍時，為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之產率及/或純度提高。當量比更佳為1.0~1.5，又更佳為1.0~1.2，最佳為1.00~1.05之範圍。

### 【0030】

水相對於式(1)或式(2)之化合物之當量比若小於1.0，有一部分式(1)或式(2)之化合物無法參與和水之脫保護反應，不只造成原料浪費，而且會成為目的化合物之純度降低的原因。又，水相對於式(1)或式(2)之化合物之當量比超過2.0時，多餘的水會溶解式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽，故目的化合物之單離產率會變得極低。再者，雜質會進入到甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之結晶內，故製品純度降低。另一方面，上述水之當量比為1.5時，比起當量比為2.0時的產率有所改善，但是為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽僅只於純度為95%左右。上述水之當量比為1.2時，產率90%以上且可獲得純度99%以上之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽。再者，在適合的氯化氫之使用量之下，若減少水之使用量成為上述按當量比為1.05、或1.01，則能大致定量地獲得純度99%以上之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之固體。

### 【0031】

上述脫保護/中和反應步驟中，也可使用有機溶劑作為反應溶劑。能使用之有機溶劑之條件，可列舉：有溶解2重量%以上之水的能力，無活性羥基，且不能溶解1重量%以上之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽。前述有機溶劑可列舉選自上式(4)或式(5)表示之酮、四氫呋喃、二噁烷中之至少1種之化合物。也可組合使用該等化合物。其中甲基異丁酮、甲乙酮、或丙酮為較佳。又，上式(4)或式(5)

表示之酮之中，也可使用和用以與2-胺基乙醇反應而合成希夫鹼之酮為相同之化合物。

### 【0032】

前述有機溶劑之使用量宜相對於作為原料使用之式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物，按重量比為4倍以下。0~4倍更佳，3~4倍尤佳。若超過4倍，製造效率差，必需要回收多量之有機溶劑。又，使用之有機溶劑，即使使用和式(4)或式(5)表示之與2-胺基乙醇反應而合成希夫鹼之酮為相同的化合物亦無任何問題。

### 【0033】

上述脫保護/中和反應希望在規定的範圍的反應溫度實施。在此所指之反應溫度係指反應混合物之溫度。上述脫保護/中和反應步驟，考量控制反應溫度之觀點，可分成後述原料注加步驟與熟成步驟，於原料注加步驟與熟成步驟分別獨立地控制反應溫度較佳。

### 【0034】

(原料注加步驟之定義)

於上述脫保護/中和反應步驟使用反應容器實施時，原料注加步驟係指從將供式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之合成的反應原料對於反應容器內開始供給的時點起到反應原料供給結束的時點為止的期間。反應原料包括式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物、氯化氫、及水。反應原料也可以含有作為反應溶劑使用的有機溶劑。對於反應容器內供給反應原料的方法，如上述。原料注加步驟中，因為酸與鹼之混合會產生多量中和熱，故需冷卻。原料注加步驟之理想反應溫度之範圍通常為-10~60℃，較佳為-10~40℃，更佳為-10~20℃。

### 【0035】

### (熟成步驟之定義)

熟成步驟係指於從反應原料供給結束之時點起到反應結束之時點為止的期間，將反應液於一定溫度攪拌之步驟。熟成步驟之反應之結束時點，係以氣體層析分析反應液，確認甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物消失的時點。熟成步驟會有若干發熱，但保持反應溫度大致為一定係為重要，因會有多量結晶析出，故攪拌也為重要。熟成步驟之理想反應溫度之範圍通常為-10~40°C，較佳為-10~20°C。原料注加步驟及熟成步驟中皆為反應溫度若低於-10°C，反應速度變慢，效率不佳，超過40°C時，有易發生聚合反應等副反應之傾向。

### 【0036】

#### <步驟(B)>

上述脫保護/中和反應步驟生成之式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽，於反應結束時，會以白色結晶的形式存在於以甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽為主成分之混合物中。在此說明之步驟(B)，係指從上述混合物將目的之式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之固體予以分離精製之步驟，步驟(B)包括：從步驟(A)獲得之混合物將固體析出物分離之步驟(b1)；將前述固體析出物利用溶劑洗滌之步驟(b2)；以及將洗滌後之固體析出物乾燥之步驟(b3)。

### 【0037】

作為於步驟(b1)(分離步驟)從含有甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽作為主成分之混合物將固體析出物分離之方法，可使用公知方法，例如利用各種濾器所為之過濾、離心分離所為之方法。

### 【0038】

步驟(b2)的目的為：將固體分濾後，以溶劑洗滌附著於固體析出物的微量雜質。在實施步驟(b2)(洗滌步驟)方面，選擇洗滌使用之溶劑係重要的因素。通常作為洗滌如此之結晶狀有機物使用之溶劑對於目的化合物不帶有反應性，常是

只要是對於目的化合物之溶解力低者皆可。但是在實施形態之方法中，宜為帶有以下特性的溶劑：有溶解2重量%以上水之能力，且無活性羥基，無法溶解1重量%以上之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽。具體而言，可以列舉式(4)或式(5)表示之各種酮、四氫呋喃、二噁烷(例如：1,4-二噁烷)等，但上述溶劑宜使用式(4)或式(5)表示之酮較佳。又宜使用的酮的具體例可列舉丙酮、甲乙酮、甲基丙酮、甲基異丁酮、甲基異丙酮、二異丁酮、環戊酮、環己酮等，但若考慮取得容易性、蒸餾回收之容易性，丙酮、甲乙酮或甲基異丁酮更佳，甲乙酮、甲基異丁酮最理想。又，當和2-胺基乙醇反應而合成式(6)或式(7)表示之所謂希夫鹼之化合物時若和使用通式(4)或(5)表示之酮為相同之化合物作為洗滌溶劑，無需將在上述脫保護/中和反應生成之酮與洗滌溶劑分離，最為理想。

#### 【0039】

步驟(b3)係藉由使洗滌後之固體析出物乾燥而使溶劑揮發之乾燥步驟。實施形態之方法中，實施步驟(b3)(去除溶劑之乾燥步驟)係為重要。原因為：當目的之式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽與溶劑共存，目的化合物會有一部分液化，而成為反應部位發生目的化合物之聚合，純度降低。乾燥方法可以利用公知的方法，但減壓乾燥為有效。經過步驟(b3)獲得之乾燥後之固體析出物中含有的溶劑的含有率為1重量%以下較佳。

#### 【0040】

又，實施形態之方法中，為了抑制聚合反應，使用聚合抑制劑係為有效。具體而言，在使式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物和水及氯化氫反應而獲得式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之脫保護/中和反應步驟、上述分離步驟(b1)、洗滌步驟(b2)、及/或乾燥步驟(b3)中，可以為了抑制聚合反應而使用聚合抑制劑。使用聚合抑制劑之態樣可以考量對於脫保護/中和反應使用之原料、有機溶劑、目的化合物之洗滌步驟使用之溶劑添加聚合抑

制劑之態樣等各種態樣，任一態樣皆為有效，應考量在實施形態之方法使用或生成之有聚合性之化合物之沸點、熔點、溶解性等適當決定。上述當中，聚合抑制劑若混合在前述洗滌步驟(步驟(b2))之洗滌使用之溶劑時，能有效抑制聚合物副生。

#### 【0041】

前述聚合抑制劑之種類無特殊限定，可以使用公知品，具體而言可列舉氫醌、對一甲基氫醌、二第三丁基苯酚、二苯胺、2,2,6,6-四甲基哌啶、啡噻吡、2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基-4-醇、氧、一氧化氮等。該等之中，氫醌、對一甲基氫醌較理想，將此等併用亦無妨。

#### 【0042】

當對於脫保護/中和反應使用之水、有機溶劑混合聚合抑制劑時，脫聚合抑制劑相對於保護/中和反應使用之水、有機溶劑之比例宜為0.0001~1wt%較佳。

混合在洗滌步驟中洗滌之溶劑時，聚合抑制劑相對於洗滌使用之溶劑之比例宜為0.0001~1wt%較佳。

#### 【0043】

依實施形態之方法，能以固體之形態高產率地獲得甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽，且獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的雜質含有率少，為高純度。

#### 【0044】

依實施形態之方法獲得之式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之產率為65%以上。前述產率為75%以上更佳，80%以上又更佳。又，前述產率係指：依實施形態之製造方法實際獲得之產量，相對於從為反應原料式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之重量算出之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之理論產量之重量分率。

#### 【0045】

依實施形態之製造方法獲得之式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之純度為88%以上。前述純度為95%以上更佳，98%以上又更佳。又，前述純度係指：式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之重量相對於獲得之結晶之重量之重量分率。結晶中之式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之量，係利用液體層析(管柱 shodex製DE413-L、溶離液 20mM磷酸水溶液-乙腈(6：4/vol)、檢測器 RI)分析。

〔實施例〕

**【0046】**

以下依實施例對於本發明明具體說明。惟，本發明不因該等實施例限定其範圍。

**【0047】**

[合成例1]

(酮亞胺化步驟)

在配備磁性攪拌器、已填充尺寸6mm之網鞍填料(McMahon Packing)直到高度300mm之內徑25mm $\phi$ 之精餾塔、迪安史塔克分離器(Dean-Stark trap)、及回流冷卻管的內容積1000ml的三口燒瓶中，加入2-胺基乙醇100.0g(1.6莫耳)、甲基異丁酮443g(4.4莫耳)、及環己烷84g(1.0莫耳)，於釜液溫度90.7~105.9 $^{\circ}$ C進行加熱回流，邊將積留在迪安史塔克分離器的水抽出到系外邊進行酮亞胺合成。2小時後，2-胺基乙醇之轉化率為100%，2-胺基乙醇甲基異丁酮亞胺之產率為99%。

**【0048】**

(酯交換步驟)

從獲得之反應液將多餘的甲基異丁酮與環己烷利用減壓蒸餾餾去。於留下的釜液中加入乙醯丙酮鋅錯合物20.1g、甲基丙烯酸甲酯317g(3.2莫耳)、及對甲氧基苯酚0.32g，將迪安史塔克分離器替換為通常的蒸餾頭(可調整回流量)，於釜

液溫度107.3~126.4°C 進行加熱回流並進行酯交換反應。將副生的甲醇以甲醇-甲基丙烯酸甲酯之共沸混合物的形式抽出到系外。作為防止聚合的措施，從精餾塔之塔頂以0.8g/小時供給1%-對甲氧基苯酚-甲基丙烯酸甲酯溶液，並對於反應液以6ml/分供給空氣。5小時後以氣體層析分析反應液，2-胺基乙醇甲基異丁酮亞胺之轉化率為100%。進料的2-胺基乙醇基準的甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺產率為62%。將獲得之反應液進行減壓蒸餾，先餾去多餘的甲基丙烯酸甲酯，然後將產物的甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺分離。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺的沸點為110°C /0.53kPa、氣體層析純度90%以上之餾分之合計產量為146g(回收率為69%)。

#### 【0049】

##### [合成例2]

##### (酮亞胺化步驟)

在配備磁性攪拌器、迪安史塔克分離器、已填充尺寸6mm之網鞍填料(McMahon Packing)直到高度300mm之內徑25mmφ之精餾塔、迪安史塔克分離器(Dean-Stark trap)、及回流冷卻管的內容積1000ml的三口燒瓶中，加入2-胺基乙醇49.0g(0.80莫耳)、甲乙酮173g(2.4莫耳)、及己烷162g(1.9莫耳)，於釜液溫度63.7~69.8°C 進行加熱回流，將積留在迪安史塔克分離器的水抽出到系外邊進行酮亞胺合成。6小時後，2-胺基乙醇之轉化率為100%，2-胺基乙醇甲基乙酮亞胺之產率為99%。

#### 【0050】

##### (酯交換步驟)

從獲得之反應液將多餘的甲乙酮與己烷利用減壓蒸餾餾去。於留下的釜液中加入乙醯丙酮鋅錯合物10.6g、對甲氧基苯酚0.16g、及甲基丙烯酸甲酯160g(1.6莫耳)，將迪安史塔克分離器替換為通常的蒸餾頭(可調整回流量)，於釜液溫度

97.9~113.9°C 進行加熱回流並進行酯交換反應。將副生的甲醇以甲醇-甲基丙烯酸甲酯之共沸混合物的形式抽出到系外。作為防止聚合的措施，從精餾塔之塔頂以2g/小時供給4%-對甲氧基苯酚-甲基丙烯酸甲酯溶液，並對於反應液以10ml/分供給空氣。3小時後以氣體層析分析反應液，2-胺基乙醇甲基乙酮亞胺之轉化率為96%。進料的2-胺基乙醇基準的甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺產率產率為45%。將獲得之反應液進行減壓蒸餾，先餾去多餘的甲基丙烯酸甲酯，然後將產物的甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺分離。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺的沸點為86.1°C/0.47kPa，氣體層析純度90%以上之餾分之合計產量為44g(回收率為67%)。

### 【0051】

#### [實施例1]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積2000ml三口燒瓶中加入甲基異丁酮770g(7.7莫耳，含水200ppm)及水16.1g(0.894莫耳)，以甲醇-冰浴冷卻。於其中進料的水之合計和甲基異丁酮中所含之水共為0.903莫耳。於其中，在攪拌下供給氯化氫氣體32.5g(0.890莫耳)，並同時費時40分鐘滴加合成例1獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺181g(0.858莫耳)。在此，系內保持在0°C以下，在開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺與氯化氫氣體混合之時點起到混合結束之時點為止，控制為氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之累積供給量之比例按當量比保持在1.04/1.00。添加結束後以20°C水浴於攪拌的狀態熟成23小時。對於反應供給之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例，按當量比為1.04，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.05。熟成後，在系內析出大量的為目的化合物的甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的白色結晶。將此白色結晶以玻璃濾器分濾，以甲基異丁酮400g洗滌5次後進行減壓乾燥，獲得純度99.4%之甲基丙烯酸

2-胺基乙酯鹽酸鹽139g。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺基準之單離產率為97%。

### 【0052】

#### [實施例2]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積2000ml三口燒瓶中加入合成例1獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺195g(0.924莫耳)、甲基異丁酮770g(7.7莫耳，含有水分88ppm)及水17.4g(0.967莫耳)，以冰水冷卻。在其中進料的水之合計和甲基異丁酮中所含之水共0.970莫耳。於其中，在攪拌下，保持20°C以下費時60分鐘供給氯化氫氣體35.1g(0.962莫耳)，供給結束後於30°C水浴於攪拌狀態熟成6小時。對反應供給之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.04，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例，按當量比為1.05。熟成後在系內析大量的為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的白色結晶。將此白色結晶以玻璃濾器分濾，以甲基異丁酮300g洗滌5次後進行減壓乾燥，獲得純度99.0%之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽148g。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺基準之單離產率為96%。

### 【0053】

#### [實施例3]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積2000ml三口燒瓶中加入甲基異丁酮770g(7.7莫耳，含有水分200ppm)及水17.1g(0.950莫耳)，以甲醇-冰浴冷卻。在此進料的水之合計和甲基異丁酮中含有之水共0.959莫耳。於其中，在攪拌下供給氯化氫氣體40.3g(1.10莫耳)，並同時費時40分鐘滴加合成例1獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺193g(0.915莫耳)。在此，系內保持在0°C以下，於開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺與氯化氫氣體混合之時點起到混合結束為止的時點，控制氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲

基異丁酮亞胺之累積供給量之比例按當量比保持為1.2/1.0。添加結束後於20°C水浴於攪拌狀態熟成93小時。對於反應供給之氯化氫與甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例，按當量比為1.2，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.05。熟成後在系內析大量的為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的白色結晶。將此白色結晶以玻璃濾器分濾，以甲基異丁酮400g洗滌5次後進行減壓乾燥，獲得純度98.9%之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽136g。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺基準之單離產率為89%。在此，熟成23小時後之轉化率為81%、熟成93小時後之轉化率為97%。轉化率係指甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺消耗的比例。

#### 【0054】

##### [實施例4]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積2000ml三口燒瓶中加入甲基異丁酮770g(7.7莫耳，含有水200ppm)及水17.1g(0.950莫耳)，以甲醇-冰浴冷卻。在此進料的水之合計和甲基異丁酮中含有之水共0.959莫耳。於其中，在攪拌下供給氯化氫氣體50.4g(1.38莫耳)，同時費時40分鐘滴加合成例1獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺193g(0.915莫耳)。在此，系內保持為0°C以下，從開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺與氯化氫氣體混合之時點起到混合結束為止的時點，控制成氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之累積供給量之比例按當量比保持為1.5/1.0。添加結束後於20°C水浴於攪拌狀態熟成182小時。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例，按當量比為1.5，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例，按當量比為1.05。熟成後在系內析大量的為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的白色結晶。將此白色結晶以玻璃濾器分濾，以甲基異丁酮400g洗滌5次後進行減壓乾燥，獲得純度96.5%之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽

112g。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺基準之單離產率為71%。在此，熟成24小時後之轉化率為60%，熟成182小時後之轉化率為90%。轉化率係指甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺消耗的比例。

### 【0055】

#### [實施例5]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積2000ml三口燒瓶中加入甲基異丁酮770g(7.7莫耳，含有水200ppm)及水15.5g(0.861莫耳)，以甲醇-冰浴冷卻。在此進料的水之合計和甲基異丁酮中含有之水共0.870莫耳。於其中，在攪拌下供給氯化氫氣體32.6g(0.893莫耳)，且同時費時40分鐘滴加合成例1獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺181g(0.858莫耳)。在此，系內保持為0°C以下，從開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺與氯化氫氣體混合之時點起到混合結束為止之時點，控制成氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之累積供給量之比例按當量比保持為1.04/1.00。添加結束後於20°C水浴於攪拌狀態熟成23小時。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.04，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.01。熟成後在系內析大量的為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的白色結晶。將此白色結晶以玻璃濾器分濾，以甲基異丁酮400g洗滌5次後進行減壓乾燥，獲得純度99.1%之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽140g。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺基準之單離產率為98%。

### 【0056】

#### [實施例6]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積2000ml三口燒瓶中加入甲基異丁酮770g(7.7莫耳，含有水200ppm)及水19.6g(1.089莫耳)，以甲醇-冰浴冷卻。在此進料的水之合計和甲基異丁酮中含有之水共1.098莫耳。於其中，在攪拌下供給氫

化氫氣體34.7g(0.951莫耳)，並同時費時40分鐘滴加合成例1獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺193g(0.915莫耳)。在此，系內保持為0°C以下，從開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺與氯化氫氣體混合之時點起到混合結束為止之時點，控制成氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之累積供給量之比例按當量比保持為1.04/1.00。添加結束後於20°C水浴於攪拌狀態熟成23小時。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例，按當量比為1.04，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例，按當量比為1.2。熟成後在系內析大量的為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的白色結晶。將此白色結晶以玻璃濾器分濾，以甲基異丁酮400g洗滌5次後進行減壓乾燥，獲得純度99.2%之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽145g。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺基準之單離產率為95%。

### 【0057】

#### [實施例7]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積2000ml三口燒瓶中加入甲基異丁酮770g(7.7莫耳，含有水200ppm)及水24.5g(1.361莫耳)，以甲醇-冰浴冷卻。在此進料的水之合計和甲基異丁酮中含有之水共1.370莫耳。於其中，在攪拌下供給氯化氫氣體34.7g(0.951莫耳)，並同時費時40分鐘滴加合成例1獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺193g(0.915莫耳)。在此，系內保持為0°C以下，從開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺與氯化氫氣體混合之時點起到混合結束之時點為止，控制氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之累積供給量之比例按當量比保持為1.04/1.00。添加結束後，於20°C水浴於攪拌狀態熟成23小時。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例，按當量比為1.04，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.5。熟成後在系內析大量的為目的化合物之甲基丙

烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的白色結晶。將此白色結晶以玻璃濾器分濾，以甲基異丁酮400g洗滌5次後進行減壓乾燥，獲得純度95.3%之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽148g。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺基準之單離產率為93%。

### 【0058】

#### [實施例8]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積2000ml三口燒瓶中加入甲基異丁酮770g(7.7莫耳，含有水200ppm)及水32.8g(1.822莫耳)，以甲醇-冰浴冷卻。在此進料的水之合計和甲基異丁酮中含有之水共1.831莫耳。於其中，於攪拌下供給氯化氫氣體34.7g(0.951莫耳)，並同時費時40分鐘滴加合成例1獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺193g(0.915莫耳)。在此，系內保持為0°C以下，從開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺與氯化氫氣體混合之時點起到混合結束之時點為止，控制氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之累積供給量之比例按當量比保持為1.04/1.00。添加結束後於20°C水浴於攪拌狀態熟成23小時。供反應之氯化氫之比例相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺，按當量比為1.04，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為2.0。熟成後在系內析大量的為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的白色結晶。將此白色結晶以玻璃濾器分濾，以甲基異丁酮400g洗滌5次後進行減壓乾燥，獲得純度89.2%之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽128g。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺基準之單離產率為75%。

### 【0059】

#### [實施例9]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積2000ml三口燒瓶中加入甲基異丁酮770g(7.7莫耳，含有水200ppm)及水17.1g(0.95莫耳)，以甲醇-冰浴冷卻。在此進料的水之合計和甲基異丁酮中含有之水共0.96莫耳。於其中，在攪拌下供給氯化

氫氣體34.7g(0.95莫耳)，同時費時40分鐘滴加合成例1獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺193g(0.91莫耳)。在此，保持系內為0°C以下，從開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺與氯化氫氣體混合之時點起到混合結束之時點為止，控制氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之累積供給量之比例按當量比保持為1.04/1.00。添加結束後於30°C水浴於攪拌狀態熟成15小時。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.04，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.05。熟成後在系內析大量的為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的白色結晶。將此白色結晶以玻璃濾器分濾、以甲基異丁酮400g洗滌5次後進行減壓乾燥，獲得純度99.4%之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽146g。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺基準之單離產率為96%。

### 【0060】

#### [實施例10]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積2000ml三口燒瓶加入甲基異丁酮770g(7.7莫耳，含有水200ppm)及水17.3g(0.96莫耳)，以甲醇-冰浴冷卻。在此進料的水之合計和甲基異丁酮中含有之水共0.97莫耳。於其中，在攪拌下供給氯化氫氣體34.9g(0.96莫耳)，同時費時40分鐘滴加合成例1獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺194g(0.92莫耳)。在此，系內保持在0°C以下，從開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺與氯化氫氣體混合之時點起到混合結束之時點為止，控制氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之累積供給量之比例按當量比保持為1.04/1.00。添加結束後，40°C水浴於攪拌狀態熟成7小時。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.04，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.05。熟成後在系內析大量的為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽

酸鹽的白色結晶。將此白色結晶以玻璃濾器分濾，以甲基異丁酮400g洗滌5次後進行減壓乾燥，獲得純度98.0%之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽146g。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺基準之單離產率為94%。

### 【0061】

#### [實施例11]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積2000ml三口燒瓶加入甲基異丁酮770g(7.7莫耳，含有水200ppm)及水16.1g(0.89莫耳)，以甲醇-冰浴冷卻。在此進料的水之合計和甲基異丁酮中含有之水共0.90莫耳。於其中，在攪拌下供給氯化氫氣體32.5g(0.89莫耳)，並同時費時40分鐘滴加合成例1獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺181g(0.86莫耳)。在此，系內保持為20°C以下，從開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺與氯化氫氣體混合之時點起到混合結束之時點為止，控制成氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之累積供給量之比例按當量比保持為1.04/1.00。添加結束後於20°C水浴於攪拌狀態熟成23小時。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.04，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.05。熟成後在系內析大量的為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的白色結晶。將此白色結晶以玻璃濾器分濾，以以甲基異丁酮400g洗滌5次後進行減壓乾燥，獲得純度99.8%之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽133g。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺基準之單離產率為93%。又，確認：於分濾甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽使用之玻璃濾器，有像是因為甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之吸濕・凝膠化生成的聚合物。

### 【0062】

#### [實施例12]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積2000ml三口燒瓶中加入甲基異丁酮770g(7.7莫耳，含有水200ppm)及水16.1g(0.89莫耳)，以甲醇-冰浴冷卻。在此進料的水之合計和甲基異丁酮中含有之水共0.90莫耳。於其中，在攪拌下供給氯化氫氣體32.5g(0.89莫耳)，並同時費時40分鐘滴加合成例1獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺181g(0.86莫耳)。在此，系內保持在30°C以下，從開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺與氯化氫氣體混合之時點起到混合結束之時點為止，控制成使氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之累積供給量之比例按當量比保持為1.04/1.00。添加結束後於20°C水浴於攪拌狀態熟成23小時。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.04，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.05。熟成後在系內析大量的為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的白色結晶。將此白色結晶以玻璃濾器分濾，以甲基異丁酮400g洗滌5次後進行減壓乾燥，獲得純度99.4%之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽126g。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺基準之單離產率為88%。

### 【0063】

#### [實施例13]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積2000ml三口燒瓶加入甲基異丁酮770g(7.7莫耳，含有水200ppm)及水16.1g(0.89莫耳)，以甲醇-冰浴冷卻。在此進料的水之合計和甲基異丁酮中含有之水共0.90莫耳。於其中，在攪拌下供給氯化氫氣體32.5g(0.89莫耳)，並同時費時40分鐘滴加合成例1獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺181g(0.86莫耳)。在此，系內保持在57°C以下，從開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺與氯化氫氣體混合之時點起到混合結束之時點為止，控制使氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之累積供給量之比例按當量比保持為1.04/1.00。添加結束後於20°C水浴於攪

拌狀態熟成23小時。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.04，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.05。熟成後在系內析大量的為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的白色結晶。將此白色結晶以玻璃濾器分濾、以甲基異丁酮400g洗滌5次後進行減壓乾燥，獲得純度96.0%之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽116g。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺基準之單離產率為78%。

### 【0064】

#### [實施例14]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積2000ml三口燒瓶加入甲基異丁酮770g(7.7莫耳，含有水200ppm)及水16.1g(0.89莫耳)，以甲醇-冰浴冷卻。在此進料的水之合計和甲基異丁酮中含有之水共0.90莫耳。於其中，於攪拌下供給氯化氫氣體32.5g(0.89莫耳)，並同時費時40分鐘滴加合成例1獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺181g(0.86莫耳)。在此，系內保持為40°C以下，從開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺與氯化氫氣體混合之時點起到混合結束之時點為止，控制使氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之累積供給量之比例按當量比保持為1.04/1.00。添加結束後，於40°C水浴於攪拌狀態熟成7小時。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.04，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.05。熟成後在系內析大量的為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的白色結晶。將此白色結晶以玻璃濾器分濾、以甲基異丁酮400g洗滌5次後進行減壓乾燥，獲得純度98.0%之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽137g。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺基準之單離產率為94%。

### 【0065】

#### [實施例15]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積2000ml三口燒瓶加入甲基異丁酮770g(7.7莫耳，含有水200ppm)及水16.1g(0.89莫耳)，以甲醇-冰浴冷卻。在此進料的水之合計和甲基異丁酮中含有之水共0.90莫耳。於其中，在攪拌下供給氯化氫氣體32.5g(0.89莫耳)，並同時費時40分鐘滴加合成例1獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺181g(0.86莫耳)。在此，系內保持為20°C以下，從開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺與氯化氫氣體混合之時點起到混合結束之時點為止，控制氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之累積供給量之比例按當量比保持為1.04/1.00。添加結束後於20°C水浴於攪拌狀態熟成23小時。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.04，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺之比例按當量比為1.05。熟成後在系內析大量的為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的白色結晶。將此白色結晶以玻璃濾器分濾，以含有0.1重量%之對一甲基氫醌之甲基異丁酮400g洗滌5次後進行減壓乾燥，獲得純度99.7%之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽130g。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基異丁酮亞胺基準之單離產率為91%。又，未確認於甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之分濾使用之玻璃濾器有像甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之吸濕及凝膠化生成之聚合物。

### 【0066】

#### [實施例16]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積5000ml三口燒瓶加入四氫呋喃3017g(41.9莫耳，含有水200ppm)及水81.3g(4.52莫耳)，以甲醇-冰浴冷卻。於其中，於攪拌下保持0°C以下供給氯化氫氣體165.3g(4.53莫耳)。然後，保持0°C以下，費時40分鐘滴加合成例2獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺689g(3.76莫耳)。滴加結束後於20°C水浴於攪拌狀態熟成28小時。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺之比例按當量比為1.2，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙

酯甲基乙酮亞胺之比例按當量比為1.2。熟成後將析出之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽利用玻璃濾器分濾，將獲得之結晶以四氫呋喃洗滌並減壓乾燥。主成分之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之產量為566g(純度98.5%)。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺基準之單離產率為90%。

### 【0067】

#### [實施例17]

於配備磁性攪拌器及滴加管之內容積200ml三口燒瓶中加入濃鹽酸5.63g(含有氯化氫37重量%)，以甲醇-冰浴冷卻。於其中，於攪拌下供給氯化氫氣體4.51g(0.12莫耳)，並同時費時20分鐘滴加合成例2獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺30.1g(0.16莫耳)，控制成使兩者之供給大致同時結束。在此，系內維持5°C以下，在開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺與氯化氫氣體(不包括濃鹽酸所含之氯化氫)混合之時點起到混合結束之時點為止，控制使氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺之累積供給量之比例按當量比保持為3/4。添加結束後於20°C水浴於攪拌狀態熟成30分鐘。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺之比例按當量比為1.1，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺之比例按當量比為1.2。熟成後將析出之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽利用玻璃濾器分濾，將獲得之結晶利用1,4-二噁烷洗滌並進行減壓乾燥。主成分之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之產量為24.1g(純度99.9%)。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺基準之單離產率為91%。

### 【0068】

#### [實施例18]

於配備磁性攪拌器及滴加管之內容積200ml三口燒瓶中加入濃鹽酸5.63g(氯化氫37重量%含有)，以甲醇-冰浴冷卻。於其中，於攪拌下供給氯化氫氣體4.51g(0.12莫耳)，並費時20分鐘滴加合成例2獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基

乙酮亞胺30.1g(0.16莫耳)，控制使兩者之供給大約同時結束。在此，系內維持為5°C以下，從開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺與氯化氫氣體(不包過濃鹽酸含有之氯化氫)混合之時點起到混合結束之時點為止，控制使氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺之累積供給量之比例按當量比保持為3/4。添加結束後於20°C水浴於攪拌狀態熟成30分鐘。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺之比例按當量比為1.1，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺之比例按當量比為1.2。熟成後將析出之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽利用玻璃濾器分濾，將獲得之結晶利用丙酮洗滌並進行減壓乾燥。主成分之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之產量為22.6g(純度99.9%)。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺基準之單離產率為83%。

### 【0069】

#### [實施例19]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積5000ml三口燒瓶中加入水76.3g(4.24莫耳)，於攪拌下供給氯化氫氣體136.3g(3.73莫耳)，並同時費時1.2小時滴加合成例2獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺648g(3.54莫耳)，控制使兩者之供給大約同時結束。在此，系內維持在10°C以下，於開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺與氯化氫氣體混合之時點起到混合結束之時點為止，控制使氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺之累積供給量之比例按當量比保持為1.05/1.00。添加結束後於10°C水浴於攪拌狀態熟成28小時。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺之比例按當量比為1.05，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺之比例按當量比為1.2。熟成後加入甲乙酮4000ml，進行30分鐘攪拌後，將甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽利用玻璃濾器分濾，並將獲得之結晶利用甲乙酮洗滌，進行減壓乾燥。為主成分之

甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之產量為510g(純度99.1%)。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺基準之單離產率為86%。

### 【0070】

#### [實施例20]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積1000ml三口燒瓶加入合成例2獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺98.4g(0.54莫耳)、甲乙酮324g(4.5莫耳，含有水525ppm)及水10.0g(0.55莫耳)，以冰水冷卻。在此進料的水之合計和甲乙酮中含有的水共0.57莫耳。於其中，在攪拌下，保持20°C以下，費時30分鐘供給氯化氫氣體20.3g(0.56莫耳)。供給結束後於30°C水浴於攪拌狀態熟成6小時。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺之比例按當量比為1.04，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺之比例按當量比為1.05。熟成後在系內析大量的為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的白色結晶。將此白色結晶以玻璃濾器分濾，以甲乙酮200g洗滌5次後進行減壓乾燥，獲得純度99.7%之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽75g。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺基準之單離產率為84%。

### 【0071】

#### [實施例21]

於配備攪拌葉及滴加管之內容積5000ml三口燒瓶加入甲乙酮2454g(34.1莫耳、水525ppm含有)及水74.5g(4.139莫耳)，以甲醇-冰浴冷卻。在此進料的水之合計和甲乙酮中含有的水共4.210莫耳。於其中，在攪拌下供給氯化氫氣體152.3g(4.173莫耳)，並同時費時60分鐘滴加合成例2獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺734g(4.011莫耳)。在此，系內保持20°C以下，於開始將甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺與氯化氫氣體混合之時點起到混合結束之時點為止，控制使氯化氫氣體之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺

之累積供給量之比例按當量比保持為1.04/1.00。添加結束後於30°C水浴於攪拌狀態熟成6小時。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺之比例按當量比為1.04，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺之比例按當量比為1.05。熟成後在系內析大量的為目的化合物之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽的白色結晶。將此白色結晶以玻璃濾器分濾，以甲基乙酮800g洗滌5次後進行減壓乾燥，獲得純度99.9%之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽617g。甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺基準之單離產率為93%。

### 【0072】

#### [比較例1]

於配備磁性攪拌器及滴加管之內容積500ml三口燒瓶加入濃鹽酸83.8g(含有氯化氫36.3重量%)，以冰浴冷卻。於其中，於攪拌下費時2小時滴加合成例2獲得之甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺147g(0.803莫耳)。供反應之氯化氫相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺之比例按當量比為1.04，水相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯甲基乙酮亞胺之比例按當量比為3.69。滴加結束後於20°C水浴於攪拌狀態熟成2小時，加入四氫呋喃832g，於20°C靜置15小時。此時未確認有結晶析出，未獲得固體之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽。

### 【符號說明】

無

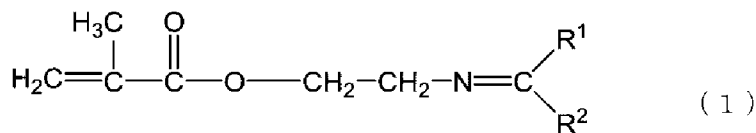
## 【發明申請專利範圍】

### 【第1項】

一種甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，包括使下式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及氯化氫反應並獲得含有下式(3)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之混合物之步驟(A)；

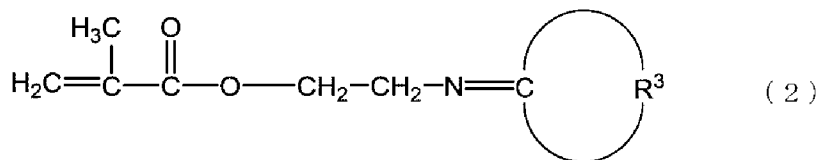
於該步驟(A)，氯化氫之全量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之全量之比例，按當量比為1.0~1.5之範圍，水之全量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之全量之比例，按當量比為1.0~2.0之範圍；

### 【化1】



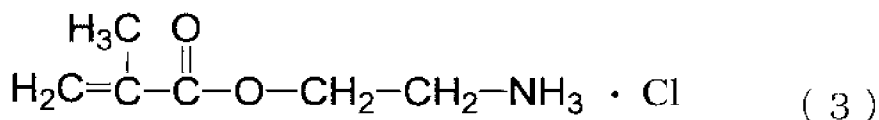
式(1)中， $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 各自獨立地表示碳數1~12之烷基或碳數6~12之芳基；

### 【化2】



式(2)中， $\text{R}^3$ 表示和其所鍵結之碳原子一起形成環之碳數3~10之2價烴基，其一部分也可以有雙鍵；

### 【化3】



### 【第2項】

如申請專利範圍第1項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該式(1)中， $\text{R}^1$ 及 $\text{R}^2$ 各自獨立地為碳數1~4之烷基。

**【第3項】**

如申請專利範圍第2項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該式(1)中， $R^1$ 為甲基， $R^2$ 為乙基或異丁基。

**【第4項】**

如申請專利範圍第3項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該式(1)中， $R^2$ 為異丁基。

**【第5項】**

如申請專利範圍第3項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該式(1)中， $R^2$ 為乙基。

**【第6項】**

如申請專利範圍第1至5項中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該氯化氫為氯化氫氣體。

**【第7項】**

如申請專利範圍第1至5項中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該式(1)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及氯化氫的反應，係以在從開始對甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物混合氯化氫之時點起到氯化氫全量之混合結束之時點為止的全部期間，將氯化氫之累積供給量相對於甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物之累積供給量之比例按當量比保持在1.0以上的方式進行。

**【第8項】**

如申請專利範圍第1至5項中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物與水及氯化氫之反應，係於選自於由四氫呋喃、甲基異丁酮、甲乙酮、丙酮、及二噁烷構成之群組中之至少1種有機溶劑之存在下進行。

**【第9項】**

如申請專利範圍第8項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該有機溶劑係選自於由甲基異丁酮及甲乙酮構成之群組中之至少1者。

**【第10項】**

如申請專利範圍第8項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該有機溶劑之使用量係相對於該式(1)或式(2)表示之甲基丙烯酸2-胺基乙酯之酮亞胺化合物按重量比為4倍以下。

**【第11項】**

如申請專利範圍第1至5項中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，於該步驟(A)，在於反應容器內開始反應原料供給之時點起至結束反應原料供給之時點為止之期間，溫度控制在-10~60°C之範圍。

**【第12項】**

如申請專利範圍第1至5項中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，於該步驟(A)，在反應原料供給結束之時點起至反應結束之時點為止的期間，溫度控制在-10~40°C之範圍。

**【第13項】**

如申請專利範圍第1至5項中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，更包括步驟(B)，該步驟(B)包括以下步驟：

步驟(b1)，從該步驟(A)獲得之含有甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之混合物將固體析出物分離；

步驟(b2)，利用溶劑洗滌該固體析出物；及

步驟(b3)，將洗滌後之固體析出物進行乾燥。

**【第14項】**

如申請專利範圍第13項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該步驟(b2)中，溶劑係選自於由丙酮、甲乙酮、甲基異丁酮、四氫呋喃及1,4-二噁烷構成之群組中之至少1者。

**【第15項】**

如申請專利範圍第13項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該步驟(b2)中，溶劑含有聚合抑制劑。

**【第16項】**

如申請專利範圍第1至5項中任一項之甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽之製造方法，其中，該甲基丙烯酸2-胺基乙酯鹽酸鹽為固體。