



1. 一种结构如式 (I) 所示的左旋肉碱的合成方法，是以式 (II) 所示的 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵卤化物为原料，经水解及离子交换制得，其特征在于所述的水解采用如下方法：在碱性水溶液中，以过氧化氢水解 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵卤化物，充分反应后得到水解反应液；



2. 如权利要求 1 所述的左旋肉碱的合成方法，其特征在于所述的水解反应步骤如下：在反应容器中，加入 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵卤化物、过氧化氢水溶液和碱性化合物，升温到 50 ~ 80℃ 反应 0.5 ~ 2h，反应结束后得到水解反应液；所述的 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵卤化物：过氧化氢：碱性化合物的投料物质的量之比为 1 : 4 ~ 10 : 2 ~ 6。

3. 如权利要求 1 所述的左旋肉碱的合成方法，其特征在于所述的离子交换采用如下步骤：水解反应结束后，将水解反应液冷却，加入亚硫酸钠至无气泡生成，反应液浓缩，调节 pH 为 5 ~ 7，过 Amberlite IRA-400 阴离子交换树脂，用蒸馏水洗脱，收集含有产品的洗脱液，浓缩，重结晶，干燥即得左旋肉碱。

4. 如权利要求 1 ~ 3 之一所述的左旋肉碱的合成方法，其特征在于所述的 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵卤化物的阴离子 X 为氯、溴或碘。

5. 如权利要求 2 所述的左旋肉碱的合成方法，其特征在于所述的碱性化合物为碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠或氢氧化钾。

6. 如权利要求 2 所述的左旋肉碱的合成方法，其特征在于所述的过氧化氢水溶液的质量浓度为 10 ~ 50%。

7. 如权利要求 3 所述的左旋肉碱的合成方法，其特征在于所述的重结晶使用的溶剂为下列一种或任意两种的混合液：乙醇、异丙醇、丙酮。

8. 如权利要求 1 所述的左旋肉碱的合成方法，其特征在于所述的合成方法按照如下步骤进行：按照 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵卤化物：过氧化氢：碱性化合物的物质的量之比为 1 : 4 ~ 10 : 2 ~ 6 投加 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵卤化物、质量浓度为 10 ~ 50% 的过氧化氢水溶液和碱性化合物，缓慢升温到 50 ~ 80℃ 反应 0.5 ~ 2h，反应结束后，冷却，加入亚硫酸钠至无气泡生成，反应液浓缩，调节 pH 为 5 ~ 7，过 Amberlite IRA-400 阴离子交换树脂，用蒸馏水洗脱，收集含有产品的洗脱液，浓缩，重结晶，干燥即得到左旋肉碱。



[0011] 进一步, 所述的 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵卤化物的阴离子 X 优选为氯、溴或碘。

[0012] 进一步, 所述的过氧化氢水溶液的质量浓度为 10 ~ 50%, 优选质量浓度为 20 ~ 45%。

[0013] 进一步, 所述的碱性化合物优选为碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠或氢氧化钾, 更优选为氢氧化钠或氢氧化钾。

[0014] 进一步, 在离子交换反应中, 所述的重结晶使用的溶剂选自下列一种或任意两种的混合液: 乙醇、异丙醇、丙酮。

[0015] 较为具体的, 推荐本发明所述的左旋肉碱的合成方法按照以下步骤进行: 按照 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵卤化物: 过氧化氢: 碱性化合物的物质的量之比为 1 : 4 ~ 10 : 2 ~ 6 投加 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵卤化物、质量浓度为 10 ~ 50% 的过氧化氢水溶液和碱性化合物, 缓慢升温到 50 ~ 80℃ 反应 0.5 ~ 2h, 反应结束后, 冷却, 加入亚硫酸钠至无气泡生成, 反应液浓缩, 调节 pH 为 5 ~ 7, 过 Amberlite IRA-400 阴离子交换树脂, 用蒸馏水洗脱, 收集含有产品的洗脱液, 浓缩, 重结晶, 干燥即得到左旋肉碱。

[0016] 本发明与现有技术相比, 其有益效果体现在:

[0017] 本发明以过氧化氢在碱性体系下水解 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵卤化物得到左旋肉碱, 反应过程中过氧化氢分解为水和氧气, 无毒, 环保。本发明工艺反应条件温和, 反应时间短, 反应收率高, 三废小, 具有较大的实施价值和社会经济效益。

#### (四) 具体实施方式:

[0018] 以下以具体实施例来说明本发明的技术方案, 但本发明的保护范围不限于此:

[0019] 实施例 1

[0020] 投料物质的量比 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵氯化物: 过氧化氢: 碱性化合物为 1 : 10 : 2。

[0021] 在装有温度计、回流冷凝管和机械搅拌的 250mL 三口烧瓶内, 加入 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵氯化物 17.8g (100mmol)、缓慢加入 30% 过氧化氢 120g (1000mmol) 和氢氧化钠 8g (200mmol), 升温至 70℃ 反应 1.5h, 反应结束后, 冷却, 加入亚硫酸钠至无气泡生成, 反应液浓缩, 用酸调节 pH = 5 左右, 过 Amberlite IRA-400 阴离子树脂交换柱, 用蒸馏水洗脱, 收集含有产品的洗脱液, 浓缩, 再用乙醇-丙酮 (体积比 2 : 1) 重结晶得到左旋肉碱 12.1g, 产品收率 75.1%, mp 196 ~ 197℃,  $[\alpha]_D^{20} -32^\circ$  (c 10, H<sub>2</sub>O)。

[0022] 实施例 2

[0023] 投料物质的量比 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵氯化物: 过氧化氢: 碱性化合物为 1 : 10 : 4。

[0024] 在装有温度计、回流冷凝管和机械搅拌的 250mL 三口烧瓶内, 加入 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵氯化物 17.8g (100mmol)、缓慢加入 30% 过氧化氢 120g (1000mmol) 和氢氧化钠 16g (400mmol), 升温至 70℃ 反应 1.5h, 反应结束后, 冷却, 加入亚硫酸钠至无气泡生成, 反应液浓缩, 用酸调节 pH = 5 左右, 过 Amberlite IRA-400 阴离子树脂交换柱, 用蒸馏水洗脱, 收集含有产品的洗脱液, 浓缩, 再用乙醇-丙酮 (体积比 2 : 1)

重结晶得到左旋肉碱 12.8g, 产品收率 79.5%, mp 196 ~ 197°C,  $[\alpha]_D^{20}$ -31.7° (c 10, H<sub>2</sub>O)。

[0025] 实施例 3

[0026] 投料物质的量比 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵氯化物 : 过氧化氢 : 碱性化合物为 1 : 10 : 6。

[0027] 在装有温度计、回流冷凝管和机械搅拌的 250mL 三口烧瓶内, 加入 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵氯化物 17.8g (100mmol)、缓慢加入 40% 过氧化氢 90g (1000mmol) 和氢氧化钾 33.6g (600mmol), 升温至 65°C 反应 1.0h, 反应结束后, 冷却, 加入亚硫酸钠至无气泡生成, 反应液浓缩, 用酸调节 pH = 7 左右, 过 Amberlite IRA-400 阴离子树脂交换柱, 用蒸馏水洗脱, 收集含有产品的洗脱液, 浓缩, 再用异丙醇 - 丙酮 (体积比 2 : 1) 重结晶得到左旋肉碱 13.9g, 产品收率 86.3%, mp 196 ~ 198°C,  $[\alpha]_D^{20}$ -31.5° (c 10, H<sub>2</sub>O)。

[0028] 实施例 4

[0029] 投料物质的量比 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵氯化物 : 过氧化氢 : 碱性化合物为 1 : 8 : 4。

[0030] 在装有温度计、回流冷凝管和机械搅拌的 250mL 三口烧瓶内, 加入 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵氯化物 17.8g (100mmol)、缓慢加入 40% 过氧化氢 72g (800mmol) 和氢氧化钾 22.4g (400mmol), 升温至 65°C 反应 2.0h, 反应结束后, 冷却, 加入亚硫酸钠至无气泡生成, 反应液浓缩, 用酸调节 pH = 7 左右, 过 Amberlite IRA-400 阴离子树脂交换柱, 用蒸馏水洗脱, 收集含有产品的洗脱液, 浓缩, 再用异丙醇 - 丙酮 (体积比 2 : 1) 重结晶得到左旋肉碱 11.9g, 产品收率 73.9%, mp 197 ~ 198°C,  $[\alpha]_D^{20}$ -31.2° (c 10, H<sub>2</sub>O)。

[0031] 实施例 5

[0032] 投料物质的量比 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵氯化物 : 过氧化氢 : 碱性化合物为 1 : 8 : 6。

[0033] 在装有温度计、回流冷凝管和机械搅拌的 250mL 三口烧瓶内, 加入 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵氯化物 17.8g (100mmol)、缓慢加入 45% 过氧化氢 64g (800mmol) 和氢氧化钠 24g (600mmol), 升温至 65°C 反应 1.5h, 反应结束后, 冷却, 加入亚硫酸钠至无气泡生成, 反应液浓缩, 用酸调节 pH = 5 左右, 过 Amberlite IRA-400 阴离子树脂交换柱, 用蒸馏水洗脱, 收集含有产品的洗脱液, 浓缩, 再用异丙醇 - 丙酮 (体积比 2 : 1) 重结晶得到左旋肉碱 12.4g, 产品收率 77%, mp 197 ~ 198°C,  $[\alpha]_D^{20}$ -31.0° (c 10, H<sub>2</sub>O)。

[0034] 实施例 6

[0035] 投料物质的量比 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵氯化物 : 过氧化氢 : 碱性化合物为 1 : 8 : 6。

[0036] 在装有温度计、回流冷凝管和机械搅拌的 250mL 三口烧瓶内, 加入 L-(-)-3- 氰基 -2- 羟基丙基三甲铵氯化物 17.8g (100mmol)、缓慢加入 45% 过氧化氢 64g (800mmol) 和氢氧化钠 24g (600mmol), 升温至 50°C 反应 2h, 反应结束后, 冷却, 加入亚硫酸钠至无气泡生成, 反应液浓缩, 用酸调节 pH = 5 左右, 过 Amberlite IRA-400 阴离子树脂交换柱,

用蒸馏水洗脱，收集含有产品的洗脱液，浓缩，再用异丙醇-丙酮（体积比 2 : 1）重结晶得到左旋肉碱 12.2g，产品收率 75.7%，mp 196 ~ 197°C， $[\alpha]_D^{20} -31.4^\circ$  (c 10, H<sub>2</sub>O)。

[0037] 实施例 7

[0038] 投料物质的量比 L-(-)-3-氰基-2-羟基丙基三甲铵溴化物：过氧化氢：碱性化合物为 1 : 4 : 2。

[0039] 在装有温度计、回流冷凝管和机械搅拌的 250mL 三口烧瓶内，加入 L-(-)-3-氰基-2-羟基丙基三甲铵溴化物 22.3g(100mmol)、缓慢加入 30%过氧化氢 48.0g(400mmol)和氢氧化钠 8g(200mmol)，升温至 80°C 反应 2h，反应结束后，冷却，加入亚硫酸钠至无气泡生成，反应液浓缩，用酸调节 pH = 7 左右，过 Amberlite IRA-400 阴离子树脂交换柱，用蒸馏水洗脱，收集含有产品的洗脱液，浓缩，再用异丙醇-丙酮（体积比 2 : 1）重结晶得到左旋肉碱 11.5g，产品收率 71.4%，mp 196 ~ 198°C， $[\alpha]_D^{20} -31.1^\circ$  (c 10, H<sub>2</sub>O)。

[0040] 实施例 8

[0041] 投料物质的量比 L-(-)-3-氰基-2-羟基丙基三甲铵碘化物：过氧化氢：碱性化合物为 1 : 4 : 3.5。

[0042] 在装有温度计、回流冷凝管和机械搅拌的 250mL 三口烧瓶内，加入 L-(-)-3-氰基-2-羟基丙基三甲铵碘化物 26.9g(100mmol)、缓慢加入 45%过氧化氢 32g(400mmol)和氢氧化钠 14g(350mmol)，升温至 80°C 反应 1.5h，反应结束后，反应结束后，冷却，加入亚硫酸钠至无气泡生成，反应液浓缩，用酸调节 pH = 7 左右，过 Amberlite IRA-400 阴离子树脂交换柱，用蒸馏水洗脱，收集含有产品的洗脱液，浓缩，再用异丙醇-丙酮（体积比 2 : 1）重结晶得到左旋肉碱 11.7g，产品收率 72.6%，mp 197 ~ 198°C， $[\alpha]_D^{20} -31.8^\circ$  (c 10, H<sub>2</sub>O)。