

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102020575 A

(43) 申请公布日 2011.04.20

(21) 申请号 201010580516.X

(22) 申请日 2010.12.09

(71) 申请人 浙江工业大学

地址 310014 浙江省杭州市下城区朝晖六区

申请人 上虞盛晖化工有限公司

(72) 发明人 陈志卫 苏为科 毕建豪 张春雷
陈炯明 徐灿闯

(74) 专利代理机构 杭州天正专利事务所有限公
司 33201

代理人 黄美娟 俞慧

(51) Int. Cl.

C07C 229/22 (2006.01)

C07C 227/26 (2006.01)

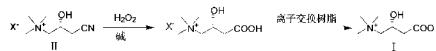
权利要求书 1 页 说明书 4 页

(54) 发明名称

一种左旋肉碱的合成方法

(57) 摘要

本发明公开了一种结构如式(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；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。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。



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。

一种左旋肉碱的合成方法

(一) 技术领域

[0001] 本发明涉及一种左旋肉碱的合成方法。

(二) 背景技术

[0002] 左旋肉碱又称维生素 B_T，化学名为 (3R)-(-)-3-羟基-4-(三甲胺基)丁酸，具有广泛的生理活性。1985 年国际营养学术会议将左旋肉碱列为特定条件下的必需营养物质。近几年左旋肉碱在保健，减肥等领域得到广泛的应用，其产品在国内外供不应求，具有很高的实用价值。

[0003] 在本发明作出之前，国内生产左旋肉碱的企业原有合成方法较多采用的是 1988 年日本专利 (JP63185947) 报道的以 (S)-(+)-环氧氯丙烷为起始原料，与三甲胺成季铵盐反应制得 3-氯-2-羟丙基三甲胺卤化物，再经氰化为 3-氰基-2-羟丙基三甲胺卤化物，最后水解及离子交换得到左旋肉碱。其中间体腈化合物 (L-(-)-3-氰基-2-羟基丙基三甲胺卤化物) 水解方法多采用浓盐酸水解法，缺点是对设备要求比较高。离子交换往往采用阳离子交换树脂，用大量的氨水洗脱，废水氨氮值高，带来很大的环保压力，因此，开发一条环境友好且易于工业化生产的左旋肉碱的合成方法具有重要的意义。

(三) 发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种工艺简单，生产安全可靠、反应收率高、三废小、易实现工业化生产的左旋肉碱化学合成方法。

[0005] 本发明采用的技术方案如下：

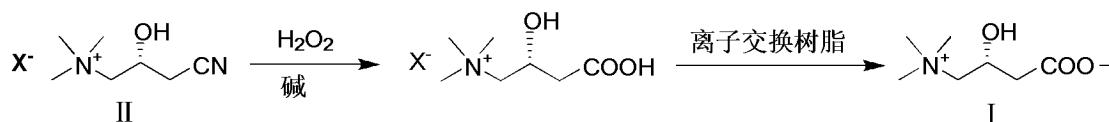
[0006] 一种结构如式 (I) 所示的左旋肉碱的合成方法，是以式 (II) 所示的 L-(-)-3-氰基-2-羟基丙基三甲胺卤化物为原料，经水解及离子交换制得，其特征在于所述的水解采用如下方法：在碱性水溶液中，以过氧化氢水解 L-(-)-3-氰基-2-羟基丙基三甲胺卤化物，充分反应后得到水解反应液。

[0007] 本发明推荐所述的水解反应步骤如下：在反应容器中，加入 L-(-)-3-氰基-2-羟基丙基三甲胺卤化物、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-羟基丙基三甲胺卤化物：过氧化氢：碱性化合物的投料物质的量之比为 1 : 4 ~ 10 : 2 ~ 6。

[0008] 本发明推荐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。

[0009] 反应式如下：

[0010]



[0011] 进一步，所述的 L-(-)-3- 氟基 -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- 氟基 -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- 氟基 -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- 氟基 -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- 氟基 -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- 氟基 -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° (c 10, H₂O)。

[0022] 实施例 2

[0023] 投料物质的量比 L-(-)-3- 氟基 -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- 氟基 -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， $[\alpha]_D^{20}-31.7^\circ$ (c 10, H₂O)。

[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， $[\alpha]_D^{20}-31.5^\circ$ (c 10, H₂O)。

[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， $[\alpha]_D^{20}-31.2^\circ$ (c 10, H₂O)。

[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， $[\alpha]_D^{20}-31.0^\circ$ (c 10, H₂O)。

[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° (c 10, H₂O)。

[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° (c 10, H₂O)。

[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° (c 10, H₂O)。