



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101838212 B

(45) 授权公告日 2013.03.13

(21) 申请号 201010177670.2

(22) 申请日 2010.05.20

(73) 专利权人 北京科技大学
地址 100083 北京市海淀区学院路 30 号

(72) 发明人 杨运旭 王伟力

(74) 专利代理机构 北京东方汇众知识产权代理
事务所(普通合伙) 11296
代理人 刘淑芬

(51) Int. Cl.

C07C 229/22(2006.01)

C07C 227/26(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1265092 A, 2000.08.30,

CN 1425658 A, 2003.06.25,

Hartmuth C. Kolb, et al.. Short and
practical syntheses of (R)-(-)-Carnitine
and (R)-(-)- γ -Amino- β -hydroxybu

tyric Acid (GABOB). 《Tetrahedron:
Asymmetry》. 1993, 第 4 卷(第 1 期), 133-141.
金抒等. L-肉碱的合成. 《合成化学》. 2000,
第 8 卷(第 2 期), 107-114, 123.

王朝阳等. 合成左旋和右旋丙叉甘油醇的
新方法. 《应用化学》. 2008, 第 25 卷(第 11
期), 1375-1377.

沈大冬等. L-(-)-肉碱的合成. 《中国医药
工业杂志》. 2006, 第 37 卷(第 12 期), 801-802.

审查员 李姮

权利要求书 2 页 说明书 5 页

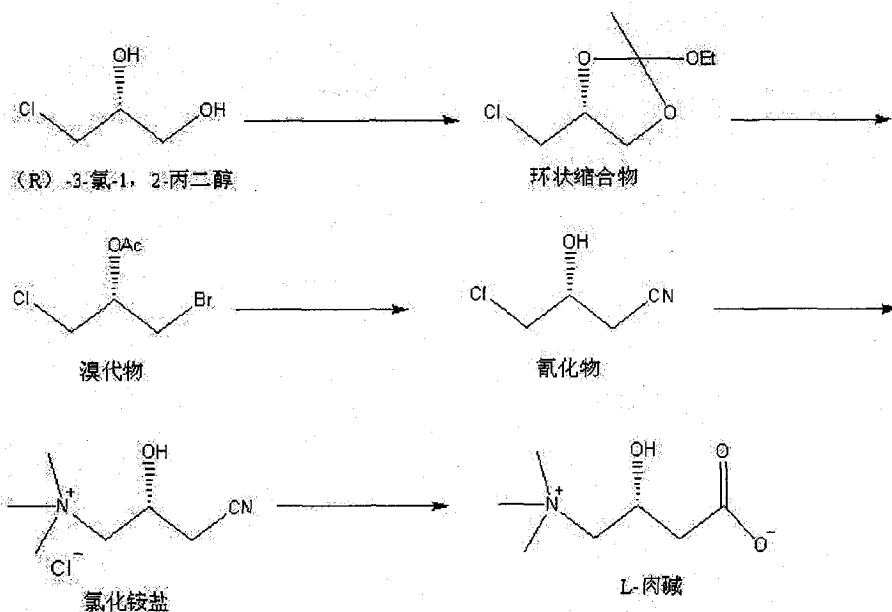
(54) 发明名称

一种以 (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为手性
起始原料合成 L-肉碱的方法

(57) 摘要

本发明提出一种以 (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为手性起始原料合成 L-肉碱的方法,属于药物化学领域。本发明包括步骤:将手性拆分外消旋环氧氯丙烷制取 L-肉碱时的副产物 (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为起始原料和原乙酸三乙酯混合反应制得环状缩合物,然后使其和三甲基溴硅烷反应制得溴代物。此溴代物经和氰化钠反应得到氰化物,再和三甲胺反应制得氯化铵盐。在酸性条件下铵盐经水解和离子交换,最终制得 L-肉碱。本发明的优势在于以手性拆分外消旋环氧氯丙烷制取 L-肉碱时的副产物 (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为手性源起始原料,并采用廉价易得的化学原料,简单温和的反应条件,高效率转化制备了 L-肉碱。

1. 一种以 (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为手性起始原料合成 L-肉碱的方法,其特征在于,所述以 (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为手性起始原料合成 L-肉碱的方法的路线如下:



具体包括以下步骤:

(1) 将 (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇和原乙酸三乙酯混合,在 $10^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 下反应缩合后,蒸除过量的原乙酸三乙酯,制得环状缩合物中间体;

(2) 将上述所得的环状缩合物中间体和溴化试剂混合,在 $10^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 下反应,反应完成后加水,分出有机层,进行蒸馏纯化制得溴代物中间体;所述溴化试剂采用溴硅烷或酰基溴化物;所述蒸馏采用减压蒸馏,所述制得溴代物中间体的收率达到 90%;

(3) 使用甲醇、乙醇、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、四氢呋喃、水中的任一种或上述溶剂的混合溶液作为溶剂,在反应温度为 $0^\circ\text{C} \sim 90^\circ\text{C}$ 的条件下,将制得的溴代物中间体和氰化物加入到所述溶剂中反应,待反应完成后,加入稀酸,生成的沉淀物经过滤后得到氰化物;

(4) 将所述氰化物和三甲胺溶液混合,在 $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 温度下反应,待反应完成后,蒸除溶剂,使用重结晶溶剂对所得残物重结晶,得到氯化铵盐中间体;

(5) 把所述氯化铵盐中间体在酸性条件下水解,并进行离子交换后,浓缩制得最终产物 L-肉碱。

2. 根据权利要求 1 所述的以 (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为手性起始原料合成 L-肉碱的方法,其特征在于,所述步骤 (1) 中的 (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇是手性拆分外消旋环氧氯丙烷制取 L-肉碱时的副产物。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的以 (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为手性起始原料合成 L-肉碱的方法,其特征在于,所述步骤 (1) 中,反应温度为 $30^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$,由步骤 (1) 所得的环状缩合物中间体不需经过精制纯化,可直接用于下步反应,其收率达到 100%。

4. 根据权利要求 1 所述的以 (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为手性起始原料合成 L-肉碱的方法,其特征在于,所述溴化试剂溴硅烷为三甲基溴硅烷或三丁基溴硅烷;所述溴化试剂酰基溴化物是乙酰溴、丙酰溴或丁酰溴。

5. 根据权利要求1所述的以(R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为手性起始原料合成L-肉碱的方法,其特征在于,所述步骤(3)中,所述溶剂采用甲醇、乙醇、水、甲醇和水的混合溶液或乙醇和水的混合溶液为溶剂;所述稀酸为稀硫酸或稀盐酸;所述氰化剂为氰化钠或氰化钾;所述氰化物的收率达到90%。

6. 根据权利要求1所述的以(R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为手性起始原料合成L-肉碱的方法,其特征在于,所述步骤(4)中,重结晶溶剂采用水、甲醇、乙醇、乙腈或四氢呋喃做为重结晶溶剂。

7. 根据权利要求1所述的以(R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为手性起始原料合成L-肉碱的方法,其特征在于,所述步骤(4)中,重结晶溶剂为甲醇或水;所述氯化铵盐中间体的收率达到80%。

8. 根据权利要求1所述的以(R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为手性起始原料合成L-肉碱的方法,其特征在于,所述步骤(5)中,水解所用酸为盐酸或硫酸溶液。

一种以(R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为手性起始原料合成 L-肉碱的方法

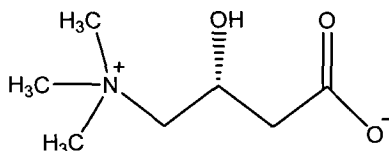
技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域,涉及一种以(R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为手性起始原料合成L-肉碱的方法,特别涉及一种以手性拆分外消旋环氧氯丙烷制取L-肉碱时的副产物(R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为起始原料合成L-肉碱的方法。

背景技术

[0002] L-肉碱又称肉毒碱或维生素B₁₂,化学名称为(3R)-(-)-3-羟基-4-三甲铵基丁酸,结构式为:

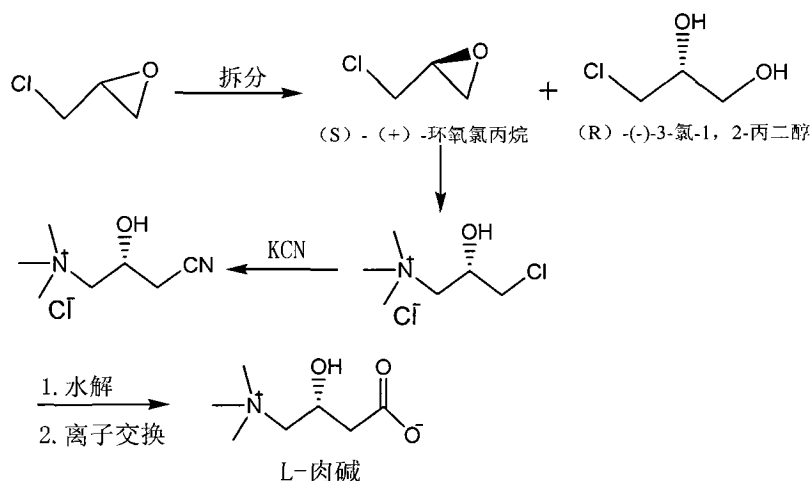
[0003]



[0004] L-肉碱是一种非常重要的“条件营养素”。具有多种生理功能,主要是在脂肪代谢和能量代谢中起着重要的作用。在食品添加剂、药物、动物饲料添加剂等方面有着广泛的应用。

[0005] L-肉碱的合成方法有多种,较为成熟的酶法转化、微生物发酵法、拆分法、不对称合成法。以化学方法,特别是以手性源物质为起始原料的化学合成方法仍是其主要的制备方法。例如,国内外众多L-肉碱生产企业大多以环氧氯丙烷的光学拆分体即:(S)-(+)-环氧氯丙烷为手性源,经胺化、氰化、水解制备L-肉碱(沈大冬,朱锦桃,L-(-)-肉碱的合成,中国医药工业杂志,2006,37(12),801-802)。方法路线如下所示:

[0006]



[0007] 使用环氧氯丙烷拆分制得(S)-(+)-环氧氯丙烷,并以其为手性源原料制备L-肉碱的化学合成方法,必然要产生近55%的副产物(R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇。而对(R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇的研究显示,该副产物对人体可能具有神经毒性(钱国庆,张皓,张国州,卫生研究,2007,36(2),137)。所以,如此大量副产物的产生,对L-肉碱企业生

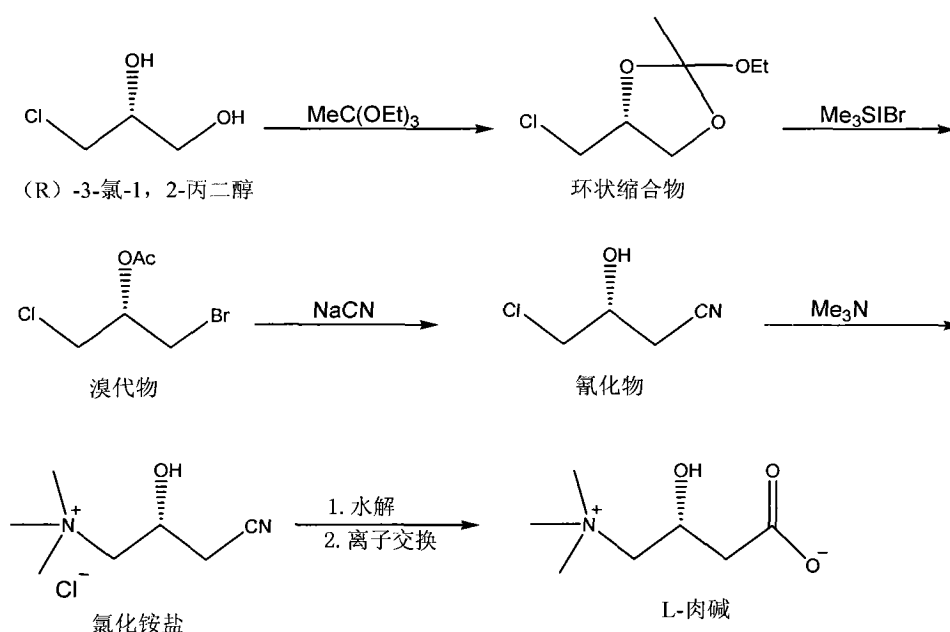
产及环境保护是一个极大的负担和压力。目前,国内外尚无使用以手性拆分外消旋环氧氯丙烷制取 L-肉碱时的副产物 (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇副产物为手性源做起始原料转化制备 L-肉碱的文献报道。

发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一种以 (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为手性起始原料合成 L-肉碱的方法,具体是以手性拆分外消旋环氧氯丙烷制取 L-肉碱时的副产物 (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为起始手性源,采用廉价、易得的化学原料,以简单、温和的反应条件,高效率的转化制备 L-肉碱。

[0009] 本发明提出的以 (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇为起始手性源原料合成 L-肉碱的方法路线如下:

[0010]



[0011] 本发明的合成方法,具体包括如下步骤:

[0012] (1) 将 (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇和原乙酸三乙酯混合,在 $10^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 下反应缩合后,蒸除过量的原乙酸三乙酯,制得环状缩合物中间体。

[0013] (2) 将上述所得的环状缩合物中间体和溴化试剂混合,在 $10^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 下反应,反应完成后加水,分出有机层,进行蒸馏纯化制得溴代物中间体。

[0014] (3) 使用甲醇、乙醇、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、四氢呋喃、水中的任一种或上述溶剂的混合溶液作为溶剂,在反应温度为 $0^\circ\text{C} \sim 90^\circ\text{C}$ 的条件下,将制得的溴代物中间体和氰化剂加入到所述溶剂中反应,待反应完成后,加入稀酸,生成的沉淀物经过滤后得到氰化物。

[0015] (4) 将所述氰化物和三甲胺溶液混合,在 $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 温度下反应,待反应完成后,蒸除溶剂,使用重结晶溶剂对所得残物重结晶,得到氯化铵盐中间体。

[0016] (5) 把所述氯化铵盐中间体在酸性条件下水解,并进行离子交换后,浓缩制得最终产物 L-肉碱。

[0017] 所述步骤 (1) 中, (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇是手性拆分外消旋环氧氯丙烷制

取 L- 肉碱时的副产物, 步骤 (1) 所得的环状缩合物中间体不需经过精制纯化, 可直接用于下步反应, 其收率达到 100%。

[0018] 所述步骤 (1) 中, 反应温度为 30°C ~ 100°C。

[0019] 所述步骤 (2) 中的溴化试剂采用溴硅烷或酰基溴化物; 所述溴化试剂溴硅烷为三甲基溴硅烷或三丁基溴硅烷; 所述溴化试剂酰基溴化物是乙酰溴、丙酰溴或丁酰溴。所述蒸馏采用减压蒸馏, 所述制得溴代物中间体的收率达到 90%。

[0020] 所述步骤 (3) 中, 所述溶剂采用所述溶剂采用甲醇或乙醇或水或甲醇和水的混合溶液或乙醇和水的混合溶液为溶剂, 所述稀酸为稀硫酸或稀盐酸, 所述氰化物的收率达到 90%。

[0021] 所述步骤 (4) 中, 重结晶溶剂采用水、甲醇、乙醇、乙腈或四氢呋喃做为重结晶溶剂。

[0022] 所述步骤 (4) 中, 重结晶溶剂为甲醇或水; 所述氯化铵盐中间体的收率达到 80%。

[0023] 所述步骤 (5) 中, 水解所用酸为盐酸或硫酸溶液。

[0024] 本发明的优点在于: 以手性拆分外消旋环氧氯丙烷制取 L- 肉碱时的副产物 (R)-(-)-3- 氯 -1,2- 丙二醇为手性源起始原料, 并采用廉价易得的化学原料, 简单温和的反应条件, 高效率转化制备了 L- 肉碱。

具体实施方式

[0025] 实施例 1.

[0026] (1) 将 15.68g (0.142mol) (R)-(-)-3- 氯 -1,2- 丙二醇、70ml 二氯甲烷投入三口瓶中, 搅拌溶解。升温至 50°C, 加入 25.27g (0.156mol) 原乙酸三乙酯。反应 1h 后, 终止反应。减压蒸除低沸点物质, 得无色液体 25.74g, 即为环状缩合物中间体。不用纯化, 直接用于下步反应。环状缩合物中间体的收率为 100%。

[0027] (2) 将上述 (1) 制得的 25.74g 环状缩合物中间体溶于 50mL 二氯甲烷, 加入 23.87g (0.156mol) 三甲基溴硅烷, 反应 2h 后, 向反应体系中加入 70ml 水, 终止反应。体系水层用二氯甲烷萃取两次, 合并有机层。有机层用无水硫酸镁干燥, 减压蒸除二氯甲烷, 高真空减压蒸馏, 收集 52°C ~ 53°C /1mmHg 馏分, 得 27.54g 无色液体, 即溴代物, $[\alpha]_D^{25} = -2.19$ (c 3.23, CHCl₃), 收率 90%。IR (KBr, liquid film) : ν 3029 (m), 2968 (m), 1747 (s), 1431 (m), 1373 (s), 1232 (s), 1035 (s), 931 (m), 864 (m), 759 (m), 601 (m) cm⁻¹; ¹H NMR (400M, CDCl₃) δ ppm : 2.10 (s, 3H, -CH₃), 3.57-3.59 (dd, 2H, -CH₂-), 3.73-3.75 (dd, 2H, -CH₂-), 5.11-5.15 (q, 1H, -CH₂CH(OH)CH₂-)。

[0028] (3) 将上述制得的 20.36g (0.094mol) 溴代物、70ml 甲醇加入到三口瓶中, 升温至 80°C 后, 加入 7.44g (0.15mol) NaCN。反应 6 个小时后, 停止反应, 搅拌条件下加入 40ml 的 2M HCl, 有固体物析出。过滤, 得到 10.12g 氰化物, 收率 90%。 $[\alpha]_D^{25} = +6.85$ (c 3.0, CHCl₃); IR (liquid film) : ν 3430 (bs), 2961 (m), 2933 (m), 2257 (m), 1416 (s), 1306 (m), 1086 (s), 1055 (s), 859 (m), 754 (m) cm⁻¹; ¹H NMR (400M, CDCl₃) δ [ppm] : 3.22 (bs, 1H, OH), 2.71-2.74 (t, 2H, -CH₂-), 3.64-3.66 (d, 2H, -CH₂-), 4.17-4.23 (br, 1H, -CH₂CH(OH)CH₂-)。

[0029] (4) 将上述制得的 10.12g (0.084mol) 氰化物、30.26g (0.18mol) 三甲胺溶液混合于三口瓶中, 升温至回流, 反应 3 个小时后, 停止反应, 减压蒸除溶剂, 得黄色粘稠

状物。此黄色粘稠状物用甲醇重结晶,得 12.14g 白色固体,即氯化铵盐,收率 80%。mp 219-221 °C (dec); $[\alpha]_D^{20} = -26.2$ (c 1.0, H₂O); IR (liquid film): ν 3259(s), 3196(s), 3017(m), 2978(m), 2905(m), 2243(m), 1476(s), 1408(m), 1368(m), 1229(m), 1090(s), 964(s), 934(s), 687(s) cm⁻¹; ¹H NMR (400M, D₂O), δ [ppm]: 4.62(br, 1H, CH₂CH(OH)CH₂-), 3.46(dd, 2H, -CH₂-), 3.19(s, 9H, -(CH₃)₃), 2.76(dd, 2H, -CH₂-).

[0030] (5) 将上述制得的氯化铵盐 30g (0.17mol)、70mL 浓盐酸,加入三口瓶中,升温至回流,反应 5 个小时后,停止反应,冷冻,抽滤。滤液用氢氧化钠溶液中和至 pH = 2.0,再减压蒸除水。向减压蒸除残留物中加入 55ml 乙醇,热融之后抽滤,滤液减压浓缩。向浓缩物中加入 200ml 去离子水,全部溶解后,通过强碱性阴离子交换树脂除去氯离子。流出液体减压浓缩至干,加入 40ml 乙醇重结晶,得到白色针状晶体 23.30g,即 L-肉碱。mp 194 °C; $[\alpha]_D^{20} = -30.8$ (c 10, H₂O); IR (liquid film): ν 3263(s), 2999(s), 2931(s), 2872(s), 1724(s), 1488(m), 1412(m), 1184(s), 1098(m), 936(m), 877(m), 600(m) cm⁻¹; ¹H NMR (400M, D₂O) δ [ppm]: 4.67(1H, br, -CH₂CH(OH)CH₂-), 3.51-3.46(dd, 2H, -CH₂-), 3.23(s, 9H, -(CH₃)₃), 2.68-2.64(dd, 2H, -CH₂-)

[0031] 实施例 2.

[0032] (1) 将 31.4g (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇、130ml 二氯甲烷投入三口瓶中,搅拌溶解。升温至 60 °C,加入 50.5g 原乙酸三乙酯。反应 1h 后,终止反应。减压蒸除低沸点物质,得无色液体 51.5g,即为环状缩合物中间体。不用纯化,直接用于下步反应。环状缩合物中间体的收率为 100%。

[0033] (2) 将上述步骤 (1) 制得的 51.5g 环状缩合物中间体溶于 100mL 二氯甲烷,加入 38.4g 乙酰溴,反应 2h 后,向反应体系中加入 130ml 水,终止反应。体系水层用二氯甲烷萃取两次,合并有机层,并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤有机层。有机层用无水硫酸镁干燥,减压蒸除二氯甲烷,高真空减压蒸馏,收集 52 °C ~ 53 °C / 1mmHg 馏分,得 55.1g 无色液体,即溴代物, $[\alpha]_D^{25} = -2.19$ (c 3.23, CHCl₃), 收率 90%。

[0034] (3) 将上述制得的 40.7g 溴代物、120ml 乙醇加入到三口瓶中,升温至 75 °C 后,加入 19.5g KCN。反应 7 个小时后,停止反应,搅拌条件下加入 35mL 的 1M H₂SO₄,有固体物析出。过滤,得到 20g 氰化物,收率 88%。

[0035] (4) 将上述制得的 20g 氰化物、60.3g 三甲胺溶液混合于三口瓶中,升温至回流,反应 3 个小时后,停止反应,减压蒸除溶剂,得黄色粘稠状物。此黄色粘稠状物用乙醇重结晶,得 24g 白色固体,即氯化铵盐,收率 79%。

[0036] (5) 将上述制得的氯化铵盐 60g、70mL 浓硫酸,加入三口瓶中,升温至回流,反应 4.5 个小时后,停止反应,冷冻,抽滤。滤液用氢氧化钠溶液中和至 pH = 2.5,再减压蒸除水。向减压蒸除残留物中加入 100ml 乙醇,热融之后抽滤,滤液减压浓缩。向浓缩物中加入 370ml 去离子水,全部溶解后,通过强碱性阴离子交换树脂除去氯离子。流出液体减压浓缩至干,加入 75ml 乙醇重结晶,得到白色针状晶体 46.5g,即 L-肉碱。

[0037] 实施例 3

[0038] (1) 将 23.52g (R)-(-)-3-氯-1,2-丙二醇、100ml 二氯甲烷投入三口瓶中,搅拌溶解。升温至 55 °C,加入 38g 原乙酸三乙酯。反应 1h 后,终止反应。减压蒸除低沸点物质,得无色液体 38.6g,即为环状缩合物中间体。不用纯化,直接用于下步反应。环状缩合物中间

体的收率为 100%。

[0039] (2) 将上述步骤 (1) 制得的 23.52g 环状缩合物中间体溶于 75mL 二氯甲烷, 加入 21.7g 丁酰溴, 反应 2h 后, 向反应体系中加入 100ml 水, 终止反应。体系水层用二氯甲烷萃取两次, 合并有机层, 并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤有机层。有机层用无水硫酸镁干燥, 减压蒸除二氯甲烷, 高真空减压蒸馏, 收集 52°C ~ 53°C / 1mmHg 馏分, 得 41.31g 无色液体, 即溴代物, $[\alpha]_D^{25} = -2.19$ (c 3.23, CHCl₃), 收率 90%。

[0040] (3) 将上述制得的 30.54g 溴代物、100ml 甲醇和水的混合溶液加入到三口瓶中, 升温至 80°C 后, 加入 11.16g NaCN。反应 6 个小时后, 停止反应, 搅拌条件下加入 60mL 的 2M HCl, 有固体物析出。过滤, 得到 15.2g 氰化物, 收率 90%。

[0041] (4) 将上述制得的 15.2g 氰化物、45.39g 三甲胺溶液混合于三口瓶中, 升温至回流, 反应 3 个小时后, 停止反应, 减压蒸除溶剂, 得黄色粘稠状物。此黄色粘稠状物用甲醇重结晶, 得 18.21g 白色固体, 即氯化铵盐, 收率 80%。

[0042] (5) 将上述制得的氯化铵盐 45g、105mL 浓盐酸, 加入三口瓶中, 升温至回流, 反应 5 个小时后, 停止反应, 冷冻, 抽滤。滤液用氢氧化钠溶液中和至 pH = 2.0, 再减压蒸除水。向减压蒸除残留物中加入 82ml 乙醇, 热融之后抽滤, 滤液减压浓缩。向浓缩物中加入 280ml 去离子水, 全部溶解后, 通过强碱性阴离子交换树脂除去氯离子。流出液体减压浓缩至干, 加入 60ml 乙醇重结晶, 得到白色针状晶体 35g, 即 L-肉碱。