

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



# [12] 发明专利说明书

C07C 229/22 (2006.01)

C07C 227/12 (2006.01)

C07C 227/30 (2006.01)

专利号 ZL 200410058733.7

[45] 授权公告日 2007 年 11 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 100348573C

[22] 申请日 2004.7.28

[21] 申请号 200410058733.7

[73] 专利权人 香港理工大学  
地址 香港九龙红磡

[72] 发明人 陈新滋 陈建

[56] 参考文献

CN1326435A 2001.12.12

Highly effective chiral dipyridylphosphine ligands: Synthesis, structural determination, and applications in the Ru - catalyzed asymmetric hydrogenation reactions. Barbara, Pierluigi 等, . Chemtracts, Vol. 14 No. 5. 2001

审查员 赵凤阁

[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司

代理人 高龙鑫 王颖

权利要求书 2 页 说明书 8 页

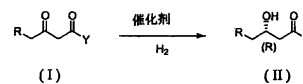
[54] 发明名称

一种制备 L - 肉碱的方法

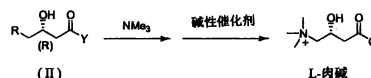
[57] 摘要

本发明涉及一种制备 L - 肉碱的方法，其包括如下步骤，其中，步骤 1 采用不对称催化氢化反应，步骤 2 采用相转移反应、碱性催化剂和低温反应条件，从而大大提高了产物 L - 肉碱的收率，总收率高达 70%。

步骤 1

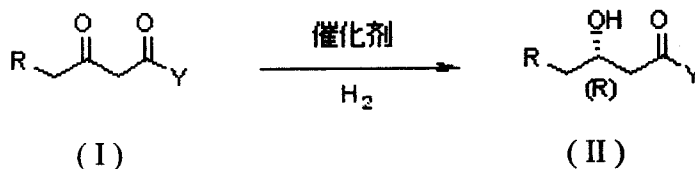


步骤 2

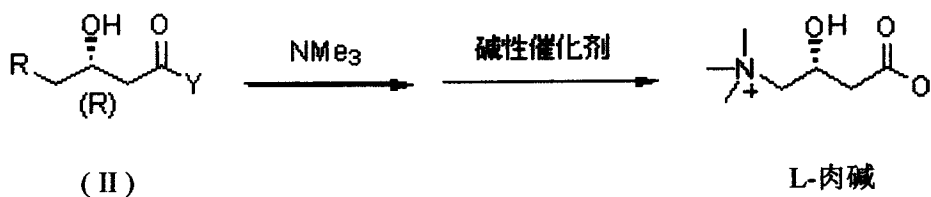


1. 一种制备 L-肉碱的方法，该方法包括如下二步骤：

步骤 1



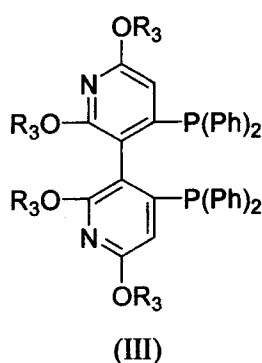
步骤 2



其中：

式(I)和式(II)中，R 选自卤素或磺酸酯基； Y 选自 OR<sub>1</sub>、NH-R<sub>1</sub> 或 N(R<sub>1</sub>)(R<sub>2</sub>)，R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 分别独立选自氢、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub> 烷基或 C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基，R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 为相同或不同；

步骤 1 中的催化剂为钨与光学活性吡啶膦配体的络合物，配体的化学结构通式为：

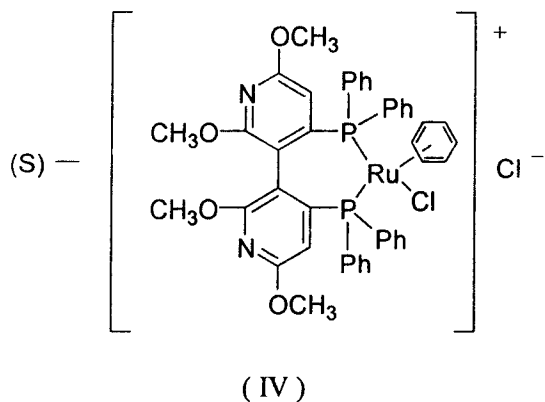


其中 R<sub>3</sub> 为氢、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> 的直链、支链烷基或 C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub> 环烷基；

步骤 2 的两步反应是在同一反应器中一次操作完成，反应是在水相和有机相两相间发生相转移反应而进行，反应中使用了碱性催化剂，反应是在

-15~50°C温度范围进行。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于, 所用不对称催化剂为式(IV):



3. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于步骤 1 所用的溶剂为任意体积比的醇溶剂与脂溶性溶剂的混合物, 底物与催化剂的摩尔比为 100~100,000, 反应氢气压力为 1~40atm, 反应温度为 30~120°C, 反应时间为 2~48 小时。

4. 根据权利要求 3 所述的方法, 其特征在于, 底物与催化剂的摩尔比为 500~10000, 反应氢气压力为 5~30atm, 反应温度为 50~100°C, 反应时间为 5~24 小时。

5. 根据权利要求 4 所述的方法, 其特征在于, 所述醇溶剂为乙醇, 脂溶性溶剂为二氯甲烷, 底物与催化剂的摩尔比为 1,000~5,000, 反应氢气压力为 10~20atm, 反应温度为 60~90°C, 反应时间为 8~15 小时。

6. 根据权利要求 1 所述的方法, 其特征在于步骤 2 中所述有机相为甲苯、氯仿或二氯甲烷, 所述碱性催化剂是无机碱, 反应温度为 0~10°C。

7. 根据权利要求 6 所述的方法, 其特征在于步骤 2 中的无机碱是氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂。

8. 权利要求 6 或 7 的方法在由(S)构型式(II)或消旋体的式(II)化合物分别制备 D-肉碱或消旋体肉碱中的应用。

## 一种制备 L-肉碱的方法

### 技术领域

本发明涉及一种制备 L-肉碱的方法，该方法的步骤 1 使用具优良抗氧化性能的高效不对称催化剂进行不对称氢化，步骤 2 采用相转移反应、碱性催化剂和低温反应条件，从而大大提高了产物 L-肉碱的收率。

### 背景技术

L-肉碱存在于动物组织中并具有广泛的生理活性，其主要功能是将长链脂肪酸从线粒体膜外输送到膜内，从而促进脂肪酸的 $\beta$ -氧化，产生能量，供机体组织所需。L-肉碱应用广泛，可辅助用于心血管系统疾病，糖尿病，肝病，肾病以及肌肉运动障碍，先天性肉碱缺乏综合症，可助消化，减肥，并广泛用于化妆品，食品添加剂和饲料添加剂，是世界公认的安全无毒的多功能营养食品。

但由于肉碱仅左旋体(R-构型，即 L-肉碱)有正常的生理作用，右旋体(S-构型，即 D-肉碱)不但无作用，在有些代谢过程中还是左旋体的竞争性抑制剂，因此，需要一种经济有效的 L-肉碱制备方法。

有关 L-肉碱的制备有许多研究报告和专利，已知的适于大规模制备的方法包括：1)消旋体的光学拆分，这种方法至少损失 50%的原料，且工艺过程复杂；2)巴豆甜菜碱和 $\gamma$ -丁基甜菜碱的微生物转化法(US4708936)，但微生物合成法存在生产重复性有波动，菌种变性和产物有可能被微生物污染的危险；3)钌催化剂不对称催化还原 4-卤代-3-酮-丁酸酯为(R)-4-卤代-3-羟基-丁酸酯，然后用同三甲胺反应并水解酯基获得 L-肉碱。

关于方法 3)的文献报道，例如 EP-B-295109 报道用膦配体钌络合物为催化剂，在氢气压力为 40-100atm，底物/催化剂摩尔比(S/C)为 1000 的条件下，反应 16-20 小时，不对称催化还原 4-卤代-3-酮-丁酸酯得(R)-4-卤代-3-羟基-丁酸酯，但%e.e.仅为 67。EP-A-339764 有类似报道，不对称催化反应在 100 $^{\circ}$ C，70~100atm，S/C 值为 1000~10000 条件下进行，最后得到中等收率(46%)的 L-肉碱。这些方法存在反应压力过高，光学纯度或化学收率不高等缺点，

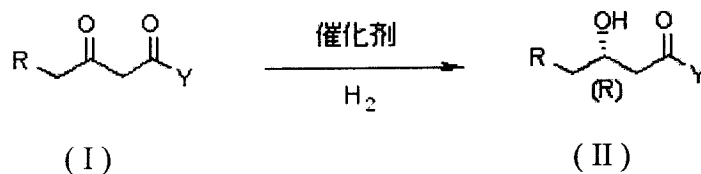
显然不适于工业化大规模生产。JP01211551 和 Tetrahedron Letters, 1988, 29(13), 1555-1556 报道了用 0.05% mol 的  $\text{Ru}(\text{OCOMe})_2[(\text{S})\text{-BINAP}]$  为催化剂, 在 100atm 和 100°C 条件下, 不对称氢化还原 4-卤代-3-酮-丁酸酯 3 分钟可得 %e.e. 为 97 的 (R)-4-卤代-3-羟基-丁酸酯产物, 收率可达 97%, 但该工艺的反应压力太高, 且催化剂极易被氧化失活, 整个反应操作必须严格控制无氧条件, 这给工业化增加了很大难度, 而且在后面三甲胺季铵化和酯水解获得 L-肉碱两步反应的化学收率仅 40% 左右。WO00/29370 报道以  $\{\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{I}(\text{+})\text{TMBTP}\text{I}\}$  为催化剂, 120°C, S/C 值为 5000, 5atm 压力下还原 4-卤代-3-酮-丁酸酯, 所得产物 %e.e. 为 97, 收率 91%; 所得的 (R)-4-卤代-3-羟基-丁酸酯与过量 45% 三甲胺水溶液在 80°C 反应, 经树脂柱层析纯化, 可得 70% 收率的 L-肉碱。但此报道中不对称催化仍然要严格的无氧操作, 最后产物需经树脂柱层析纯化, 且在实际生产过程中, 收率仅为 30~40%。因此, 仍然不能满足工业化生产的需要。

### 发明内容

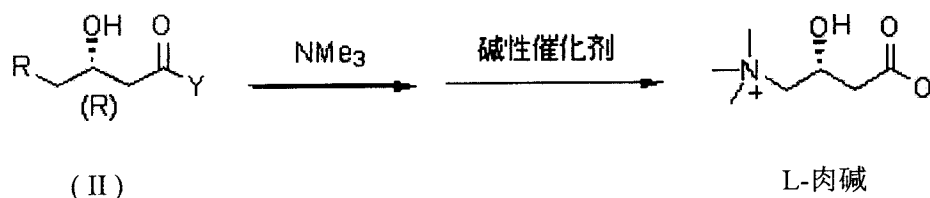
本发明的目的在于提供一种先进的制备 L-肉碱的新方法, 其总收率高达 70%, 并且适于大规模工业生产。

本发明提供的 L-肉碱制备方法包括下述二步骤:

#### 步骤 1



#### 步骤 2



其中式(I)和式(II)中, R 选自卤素(即氟, 氯, 溴, 碘)或磺酸酯基; Y 选自  $\text{OR}_1$ 、 $\text{NH-R}_1$  或  $\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$ ,  $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$  烷基或

C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub> 芳基, R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 可以相同或不同。

步骤 1 是不对称催化氢化还原式(I)化合物, 得到(R)构型的式(II)化合物。反应可在没有溶剂的条件下进行, 然而有溶剂的条件会使反应效果更好, 可使用的溶剂, 非限制性例子如, 乙酸乙酯, 乙醚, 四氢呋喃, 乙醇, 甲醇, 异丙醇, 氯仿, 二氯甲烷, 四氯甲烷, 1,2-二氯乙烷。反应可以用单一溶剂, 也可用混合溶剂; 如使用混合溶剂, 则混合溶剂为以上溶剂的混合物, 优选为任意体积比的醇类与脂溶性溶剂的混合物, 最优选为任意体积比的乙醇与二氯甲烷混合物; 反应溶剂可以是一般性无水, 也可以是绝对无水; 反应溶剂可以是经过脱氧处理, 也可以不经过脱氧处理。反应氢气压力为 1~40atm, 优选为 5~30atm, 最优选为 10~20atm; 反应温度为 30~120℃, 优选为 50~100℃, 最优选为 60~90℃; 底物/催化剂摩尔比(S/C) 为 100~100,000, 优选为 500~10,000, 最优选为 1,000~5,000; 反应时间为 2~48 小时, 优选为 5~24 小时, 最优选为 8~15 小时。

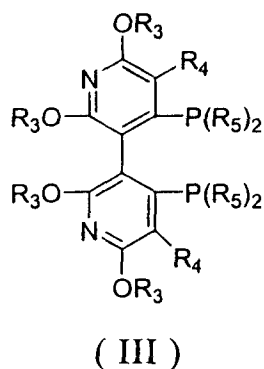
步骤 2 是(R)构型式(II)化合物在同一反应器中与三甲胺进行季胺化反应, 并发生水解得到 L-肉碱。该步骤中的两步反应在同一步操作中完成(一锅煮), 并使反应在水相和有机相两相间发生相转移反应而顺利进行的。所指的有机相是能与水形成两相的溶剂, 非限制性例子如: 苯, 甲苯, 氯仿, 二氯甲烷, 丁醇, 乙醚, 二硫化碳等。在步骤 2 中的第二步反应, 本发明还使用了碱性催化剂, 非限制性例子如: 氢氧化钠, 氢氧化钾, 氢氧化锂, 碳酸氢钠, 碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸锂, 碳酸铯等无机碱; 所述碱性催化剂与式(II)化合物的摩尔比为 0.5~3.0, 优选为 1.0~2.0, 最优选为 1.1~1.5。在步骤 2 中, 本发明还采用了相对低的反应温度, 反应温度为 -15~50℃, 优选为 0~30℃, 最优选为 0~10℃。本步骤中的反应原料之一三甲胺为 5~45% 的三甲胺水溶液, 优选浓度为 10~20%; 三甲胺与式(II)化合物的摩尔比为 1.0~4.0, 优选摩尔比为 2.0~3.0。反应时间为 5~48 小时, 优选为 10~30 小时, 最优选为 15~24 小时。

虽然本发明反应式中的式(II)化合物为(R)构型, 但本发明中上述对步骤 2 的所有说明, 同样适用于由(S)构型的式(II)化合物或消旋体式(II)化合物相应制备 D-肉碱或消旋体肉碱中。

本发明的方法进一步包括将获得的 L-肉碱进行纯化的步骤, 纯化可采

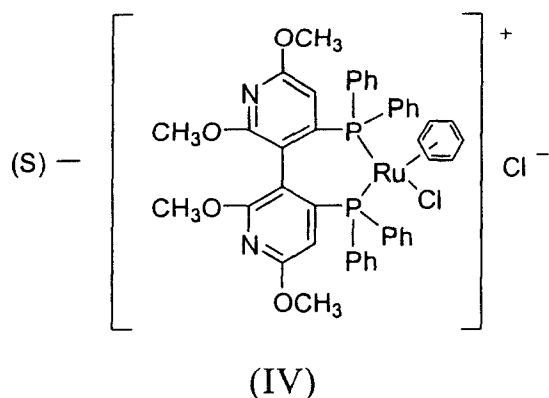
用树脂或沉淀重结晶进行纯化。

本发明步骤 1 的不对称催化氢化所使用的催化剂为钌与光学活性吡啶膦配体的络合物，该配体的化学结构通式为：



其中  $R_3$  为氢、 $C_1\sim C_6$  的直链、支链烷基或  $C_3\sim C_6$  环烷基； $R_4$  为氢、 $C_1\sim C_6$  的烃基、 $C_1\sim C_6$  的烷氧基、 $C_1\sim C_6$  的手性羟烷基、 $C_1\sim C_6$  的一级、二级和三级胺、卤素、羟基、氨基及乙烯基或烯丙基； $R_5$  为取代或未取代的苯基、环烷基、杂环基或杂芳基等。该类催化剂及其制备在本发明人的美国专利 US5,886,182 中有详细描述。

本发明中最优选应用的催化剂为选自式(III)中(S)构型吡啶膦配体 S-P-Phos 与钌化合物  $Ru(C_6H_6)Cl_2$  的络合物  $Ru(S-P-Phos)(C_6H_6)Cl_2$  (IV)：



不对称催化剂(IV)不仅催化性能优良，所得产物光学纯度和化学收率高，而且具有优良抗氧化性能，在应用操作过程中不必严格避氧，反应溶剂也可不必脱氧处理，这与一般的膦配体催化剂完全不同。

本说明书以选自式(I)的 4-氯-3-酮-丁酸乙酯为起始原料对本发明的制备方法作进一步说明,但并不用于限制本发明。

4-氯-3-酮-丁酸乙酯在乙醇和二氯甲烷的混合溶剂中,氢气压力为10~20atm,在温度60~90℃条件下,以催化剂(IV) S/C为1,000~5,000的量进行不对称催化氢化反应8~15小时,然后减压蒸馏,得到(R)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯,产物收率为92%,光学纯度为96%e.e.。

不对称氢化反应所得的(R)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯经三甲胺季铵化和水解得到L-肉碱,两步反应经相转移在同一反应器中完成。反应中加入碱性催化剂(如NaOH),过量的5~45%三甲胺水溶液与溶在有机相(如甲苯、氯仿、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>等)中的(R)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯反应,反应在0~10℃温度下进行,然后经分离纯化可得到78%高收率的L-肉碱。与文献报道的收率比较,本发明的收率为最高,其总收率高达70%。本申请人分析文献中报道收率低的原因是,在季铵化反应中,三甲胺水溶液呈强碱性,而4-氯-3-羟基-丁酸乙酯分子结构中羟基α-位有离去基团氯离子,在碱性条件下很易发生环氧化、消除等副反应,而且在现有技术中一般都是在加热条件(70~80℃)下反应,这样的条件下更容易发生副反应,这就会导致反应收率低下。本发明运用相转移反应原理,4-氯-3-羟基-丁酸乙酯溶于有机相,三甲胺易溶于水,也能溶于有机溶剂,将三甲胺水溶液与有机溶液混合搅拌反应,三甲胺渐渐进入有机相,因在有机相中不能水解,碱性变弱,副反应减少。反应产物季铵盐因极性大,从有机相转入水相,进入水相的季铵盐还带有酯基,因此本发明加入碱性试剂如NaOH,溶于水相,酯基即被水解得肉碱。另一重要因素是温度,由于低温对季铵化和水解都有利,因此反应尽量控制低温,如0~10℃,以尽量减少副反应。反应完成后,分离有机相可将脂溶性杂质除去,水相浓缩后经纯化获得最终产物。

简述本发明特点,在不对称催化反应中,在高效不对称催化反应条件下,可获得高光学纯、高收率;催化剂具有优良抗氧化性能;光学活性中间体转化为L-肉碱的两步反应在一个反应容器中完成,并采用相转移,碱性试剂催化,及低温反应的独特工艺,使副反应减少,产品质量提高,总收率高达70%。因此,本发明具有极大的工业应用价值。



## 具体实施方式

下面通过具体实施例的描述详细对本发明作说明，但并不限制本发明。

### 实施例 1：催化剂 Ru(*S*-P-Phos)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)Cl<sub>2</sub> 的制备

将 0.39 克(0.78mmol)的 Ru(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)Cl<sub>2</sub> 和 1.0 克 *S*-P-Phos 加入氮气置换的 500ml 三颈瓶中，然后加入 120ml 以氮气脱气的无水乙醇和 150ml 干燥苯，所得浅棕色混悬物在氮气保护下于 50~60℃ 搅拌反应 4 小时。反应结束后将混合物静置冷却，在氮气保护下过滤，澄清透明滤液在室温真空浓缩并干燥，得到如式(IV)的定量收率的棕色固体催化剂。

### 实施例 2：中间体(*R*)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯的制备

将 60g (0.364mol) 4-氯-3-酮-丁酸乙酯溶于盛有 30ml 乙醇和 30ml 二氯甲烷混合溶剂的 250ml 氢化反应釜，在空气中称取 0.2g (0.224mmol) Ru(*S*-P-Phos)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)Cl<sub>2</sub> 催化剂投入反应釜中，密封反应釜，以氮气置换反应釜中的空气，然后以氢气置换氮气，控制氢气压力 15atm，反应釜置于 80℃ 油浴搅拌反应。10 小时后，放置冷却。反应混合物减压浓缩，浓缩物高真空蒸馏，收集 70℃ (约 0.5mmHg) 的馏分，得 (*R*)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯 55.8g，为无色透明液体，收率为 92%，%e.e. 值为 96.2 (GC: 25m Diol 柱，柱前压 18psi，柱温 110℃，进样器和检测器温度均为 250℃)。<sup>1</sup>HMR(500M, Varian, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 1.28(t, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.63(m, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 3.60(m, 2H, ClCH<sub>2</sub>), 4.19(q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.26(m, 1H, CHOH)。

实施例 3—6：不对称催化氢化反应的有氧条件，无氧条件，S/C 值和溶剂对产物(*R*)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯 %e.e. 值的影响

按照实施例 2 的操作过程，反应条件除表 1 中所列条件外，其他反应条件与实施例 2 相同，反应原料按 3.0g 投料，分析条件与实施例 2 相同，比较有氧条件，无氧条件，S/C 值和溶剂对反应产物 %e.e. 值的影响，结果见表 1。

表 1 有氧条件, 无氧条件, S/C 值和溶剂对步骤 1 的影响

实施例	3	4	5	6
条件				
操作	有氧操作	无氧操作	有氧操作	有氧操作
S/C	1600	1600	2600	1600
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (ml)	1.5	1.5(脱气)	1.5	0
EtOH (ml)	1.5	1.5(脱气)	1.5	3.0
% e.e.	97	97	96.5	92.8

由上表结果可见, 不论在有氧操作还是无氧操作条件下, 本发明的工艺均可获得具有高光学纯度的中间产物, 因此, 本发明的催化剂不易氧化失活, 整个反应操作不需严格在无氧条件下进行, 大大方便了工业化生产。在溶剂 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 存在下, 反应的对映选择性高, 提高了产物的光学纯度。最后, S/C 值高达 2600 时, 仍然可得到高光学纯度的产物。

### 实施例 7: L-肉碱的制备

将 1.35g (33.7mmol) NaOH 溶于 40ml 10%(67mmol)三甲胺水溶液, 并于 0℃ 缓慢滴加到 5.0g(30mmol) (R)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯的 40ml CHCl<sub>3</sub> 溶液, 约 1 小时加完后, 继续 0℃ 搅拌反应 15 小时, 然后任其渐渐升到室温, 反应至 24 小时。分离去掉有机相, 将水相浓缩后, 搅拌加入盛有 Ambertlite IR-120 树脂(SO<sub>3</sub>H Form)150ml 的烧杯中, 1 小时后用去离子水洗树脂三次, 然后以 10%氨水洗产品三次(10ml×3), 每次 0.5 小时。合并氨水溶液, 浓缩, 得到白色 L-肉碱固体产品 3.6g, 收率为 75%。[α]<sup>20</sup>: -30.5°(c=1, H<sub>2</sub>O){美国药典 USP24, P961, [α]<sup>20</sup>: -29°~-32°(c=0.1, H<sub>2</sub>O)}。<sup>1</sup>HMR(500M varian, D<sub>2</sub>O, ppm): 2.43(dd, 2H, CH<sub>2</sub>COO), 3.22(s, 9H, NMe<sub>3</sub>), 3.42(m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.56(m, 1H, CHOH)。

**实施例 8—13:** 温度, 碱性试剂, 溶剂及纯化方法对制备 L-肉碱收率的影响

各实施例按照实施例 7 的操作过程, 每个实施例除表 2 所示条件外, 其余条件与实施例 7 相同, 反应以 1.0g (R)-4-氯-3-羟基-丁酸乙酯投料, 比较温度, 碱性试剂, 溶剂及纯化方法对制备 L-肉碱收率的影响:

表 2 温度, 碱性试剂, 溶剂及纯化方法对制备 L-肉碱收率的影响

实施例 条件	8	9	10	11	12	13
温度(°C)	0	0	0	室温	室温	室温
NaOH	有	无	有	有	有	有
有机溶剂	氯仿	氯仿	氯仿	氯仿	甲苯	无
	沉淀					
纯化方法	树脂	树脂	重结晶	树脂	树脂	树脂
收率(%)	78	45	70	64	64	56

由上表可见, 本发明的反应可在室温或低于室温的条件下进行, 低温条件对反应更为有利。在碱性试剂(如 NaOH)的存在下, 可明显提高 L-肉碱的收率。以氯仿为有机相溶剂相对好, 收率高。纯化方法既可以采用树脂吸附纯化, 也可用丙酮沉淀粗品的乙醇溶液, 再重结晶纯化。

以上对本发明的详细描述并不限制本发明, 本领域技术人员可以对本发明作出各种改变和变形, 只要不脱离本发明精神, 均应属于本发明的权利要求的范围。