

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C215/60

C07C213/00 A23K 1/16



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00104734.5

[45] 授权公告日 2004 年 9 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1165516C

[22] 申请日 2000.3.24 [21] 申请号 00104734.5

[71] 专利权人 香港理工大学

地址 香港九龙

[72] 发明人 陈新滋 陈亿新

审查员 夏凤娟

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

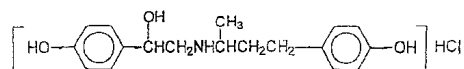
代理人 王景朝 吴大建

权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 一种苯乙醇胺类饲料添加剂的新合成方法

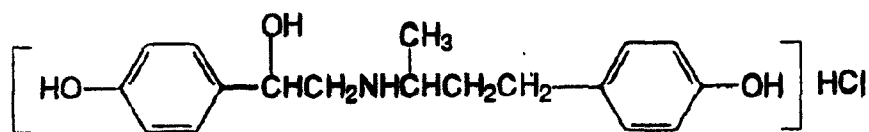
[57] 摘要

以复盆子酮直接氨氢化制得 1-甲基-3-(4-羟基苯基)-丙胺、再与 ω-溴-对羟基苯乙酮反应, 将所得产物再进行催化氢化反应, 制得结构式如下的 N-[2-(4-羟基苯基)-2-羟基乙基]-1-甲基-3-(4-羟基苯基)丙胺盐酸盐, 它是一种优良的饲料添加剂。



ISSN 1008-4274

1. 一种结构式如下的饲料添加剂化合物合成方法，



该方法包括下述步骤：

- 5 ① 将复盆子酮溶于氨的醇溶液中，加入催化量的阮内镍，通入氢气，进行氨氢化反应，得到 1-甲基-3-(4-羟基苯基)-丙胺；
- ② 将碳酸钠溶于适量水中，加入催化量的四丁基溴化铵和第①步的产物 1-甲基-3-(4-羟基苯基)-丙胺以及适量乙酸乙酯，再将 ω-溴-对羟基苯乙酮溶于适量乙酸乙酯，将此溶液滴加到上述混合物中室温搅拌反应；
- 10 所得固体再溶于醇溶液并加入盐酸溶液，得到 1-(4-羟基苯基)-2-[1-甲基-3-(4-羟基苯基)丙氨基]乙酮盐酸盐；
- ③ 将第②步的产物进行常压氢化反应得到上述结构式产物。
2. 根据权利要求 1 的方法，其中第①步氨氢化反应中通入的氢气压力为 689-2067kPa。
- 15 3. 根据权利要求 2 的方法，其中反应温度为 80-100℃，反应时间为 2-3 小时。
4. 根据权利要求 1 的方法，其中所用醇为甲醇。
5. 根据权利要求 1 的方法，其中将第①步产物以体积比为 9:1 的乙酸乙酯：正己烷为溶剂进行重结晶。
- 20 6. 根据权利要求 1 的方法，其中第②步中 1-甲基-3-(4-羟基苯基)-丙胺，ω-溴-对羟基苯乙酮和碳酸钠摩尔比为 1: 1.01~1.1: 2~3.5。
7. 根据权利要求 1 的方法，其中第②步的产物以乙醇和热水重结晶。
8. 根据权利要求 1 的方法，其中第③步常压氢化是在钨-活性炭催化剂存在下进行的。
- 25 9. 根据权利要求 8 的方法，其中氢化反应温度为 40-55℃，时间为 5-8 小时。

一种苯乙醇胺类饲料添加剂的新合成方法

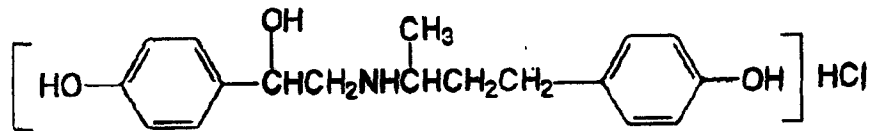
技术领域

5 本发明涉及一种苯乙醇胺类 (PHENYLETHANOLAMINES) 新型饲料添加剂雷托帕明盐酸盐 [RACTOPAMINE HYDROCHLORIDE (简称 RAC)] 的合成方法。

背景技术

10 RAC 属于苯乙醇胺类化合物, 也归属于 β -拟肾上腺素类化合物, 这些化合物具有极高的生理活性和药用价值, 在调节动物体内能量代谢的生理过程中具有重要的作用, 其化学合成方法和应用领域一直受到人们的重视。

RACTOPAMINE HYDROCHLORIDE (RAC) 的学名是 1-(4-羟基苯基)-2-(1-甲基-3-(4-羟基苯基)丙氨基)乙醇盐酸盐, 也称之为 N-[2-(4-羟基苯基)-2-羟基乙基]-1-甲基-3-(4-羟基苯基)丙胺盐酸盐, 其化学结构式为:



15 RAC 是美国礼莱公司 (ELI LILLY & COMPANY) 研制成功的一种新型饲料添加剂, 礼莱公司已申请的专利 (英国专利申请 GB 2133986A, 1984 年 8 月 8 日; 欧洲专利申请 NO 0117674, 1984 年 9 月 5 日) 指出此种类型的饲料添加剂应用于养猪业, 可明显提高猪的平均日增量 (ADG), 饲效 (G/F) 和瘦肉率。

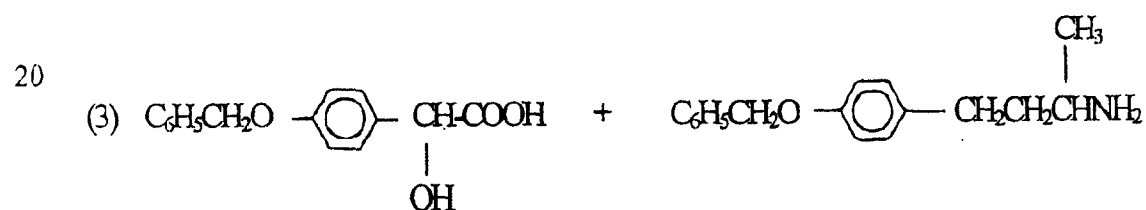
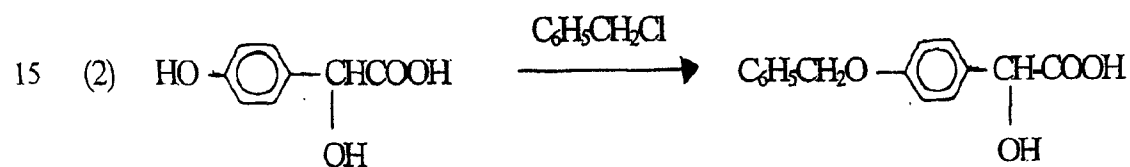
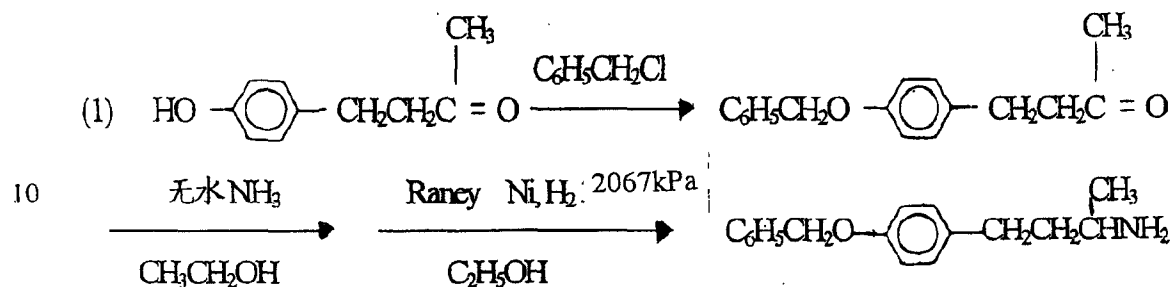
20 近十几年来, 美国和加拿大的动物营养学家和药理学家对 RAC 用作猪饲料添加剂的应用效果和作用机理进行了大量的研究, 已有的专利和论文指出 RAC 能提高饲效 10% 左右, 提高平均日增重 8-12% 以及提高瘦肉率 8-9%; 研究结果还表明在猪的饲料中添加适量 (20ppm) RAC 对猪肉的风味、品质均无不良影响。近期的研究表明, RAC 的药理试验证明该化合物对动物均不产生副作用。同时, 也有专利介绍 RAC 用作为鱼饲料添加剂, 鱼日增重明显提高, 内脏和肌肉内的脂肪含量相对减少, 鱼肉更加多汁可口。由于 RAC 饲料添加剂具有显著的应用效果, 而被称为一种新型的“营养再分配剂”。

有关 RAC 的合成方法，在现有的文献中介绍了如下几种路线。

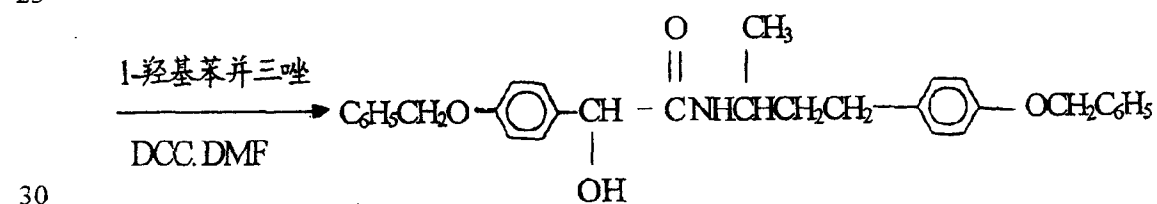
一、由美国礼莱公司专利（英国专利申请，GB 2133986A，1984年8月8日）介绍的两种方法。

1. 以复盆子酮和对-羟基苯乙醇酸为原料合成 RAC。

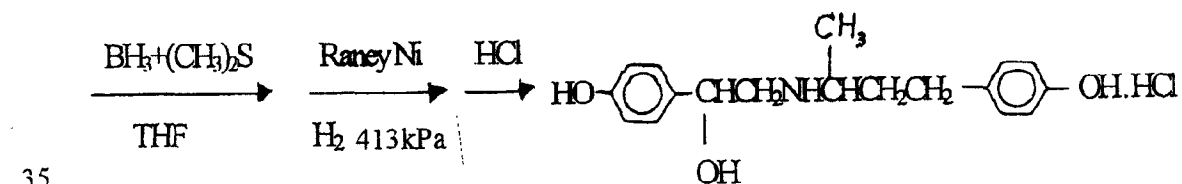
5



25



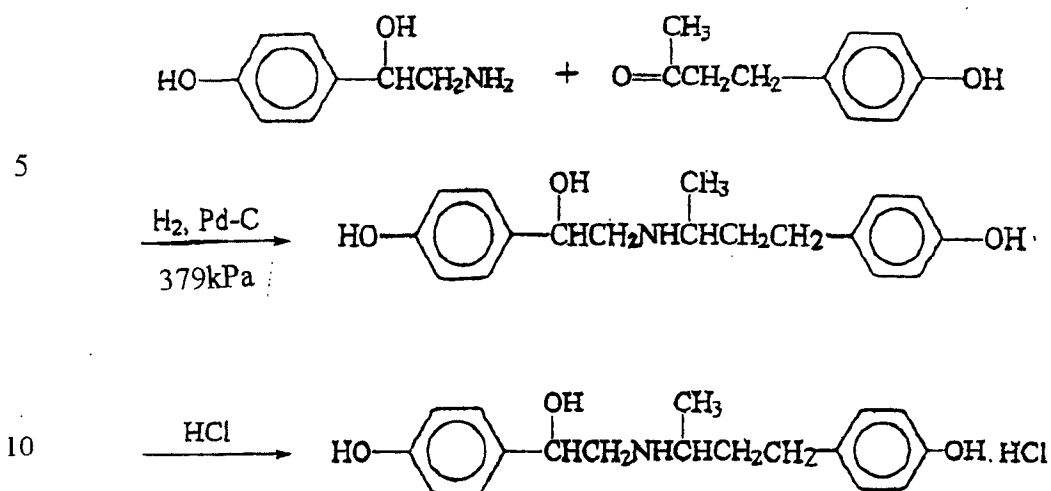
30



35

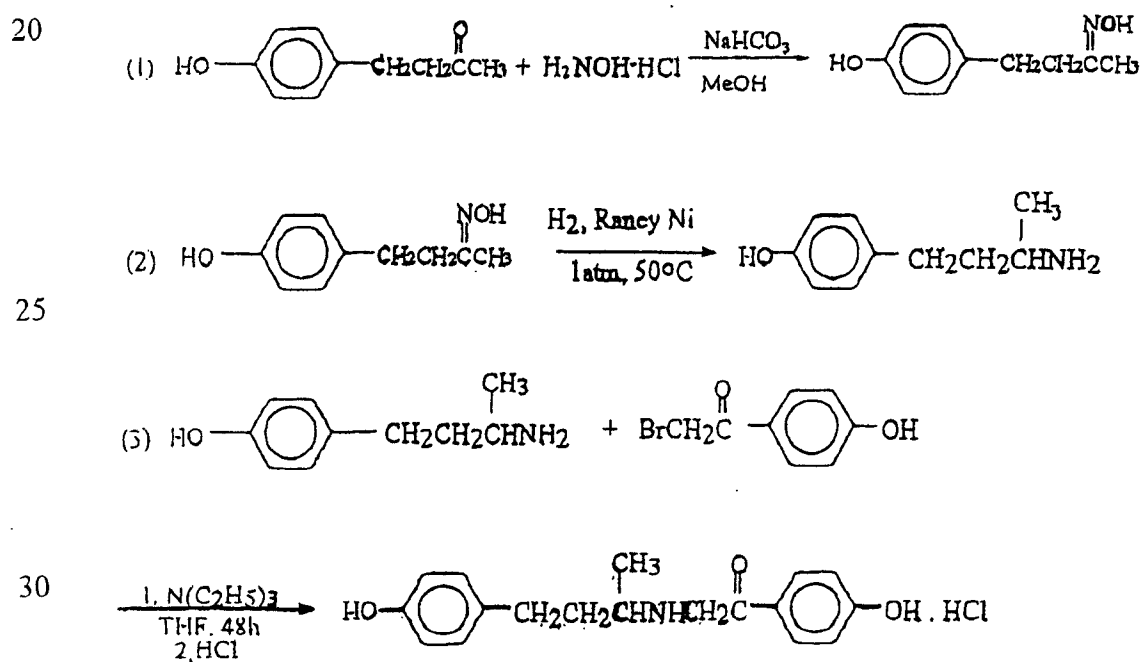
该方法的合成步骤复杂，而且反应中使用昂贵的化学试剂和特殊的化工设备，工业制备 RAC 成本很高。

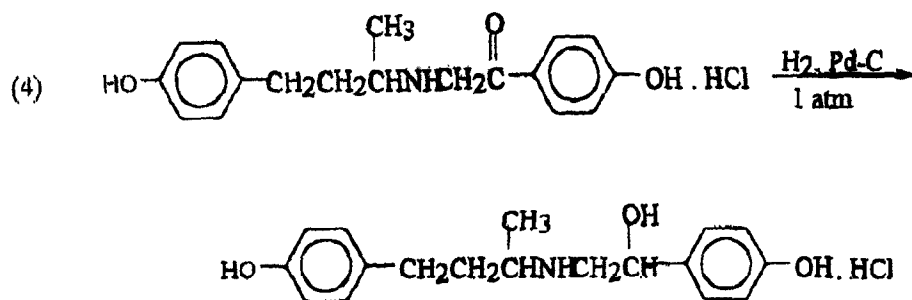
2. 以对羟基苯乙醇胺和复盆子酮为原料合成 RAC :



该方法的反应条件、分离、纯化均相当困难；且原料价格昂贵，用于制备 RAC 成本也极高。

15 二、由中国科学院成都有机化学研究所陈代谟、宓爱巧等的专利（中国发明专利，94111947.5，CN 1116620A，1994年10月31日）介绍的方法，该方法是以复盆子酮为原料，首先进行酮肟化反应，然后催化加氢，所得产物再与 ω -溴-对羟基苯乙酮和三乙胺在低温避光下反应，再催化氢化制得 RAC 产物，反应按如下反应式进行：





上述合成路线的操作条件简单易行，不需要特殊的化工设备，且使用的化学原料廉价、易得。较礼莱公司的专利方法有明显的改进。但该专利
5 反应流程第 3 步的 N-烷基化反应产率较低 (20% - 28%)，影响整个反应的收率。

发明内容

为了发展更有效、更有经济效益的 RAC 合成方法，本发明提出了一种新方法，采用廉价、易得的化学原料，以简单、温和的条件高产率地制备 RAC。

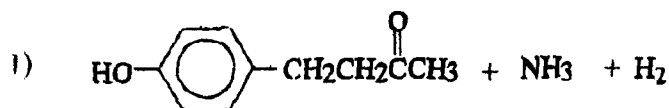
10 本发明方法包括下述步骤：

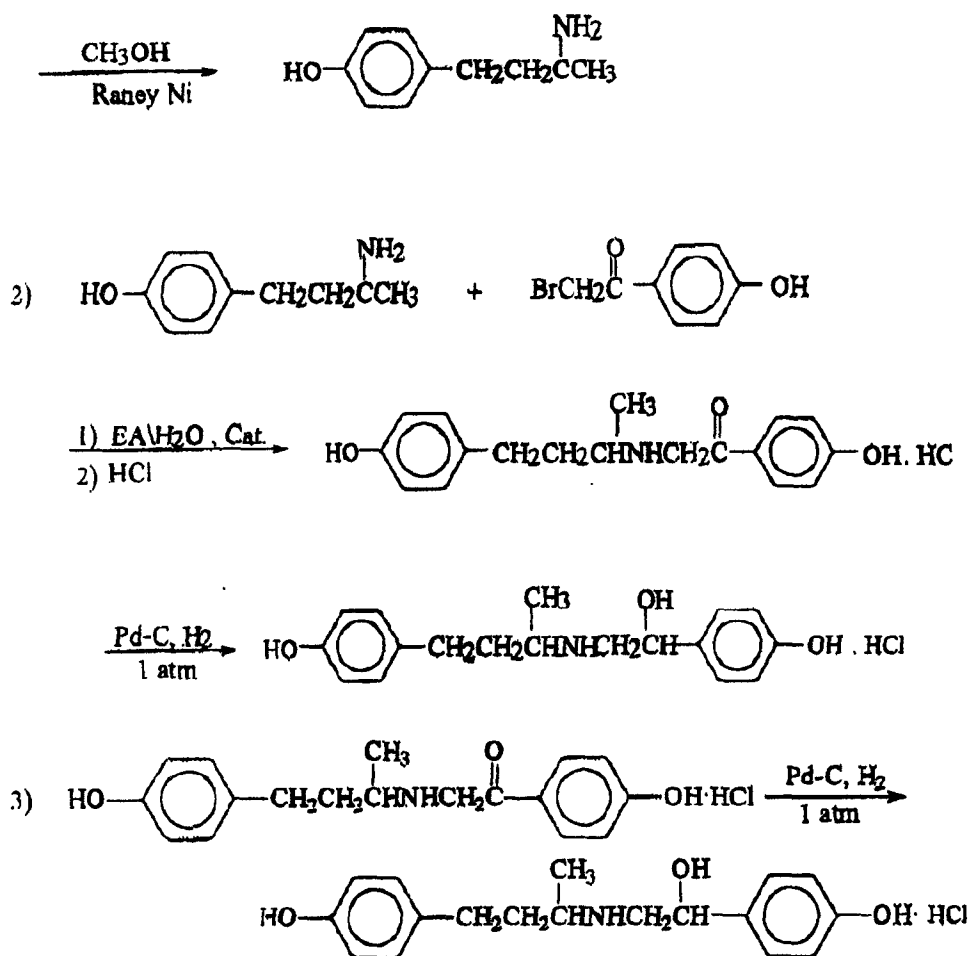
① 将复盆子酮溶于氨的醇溶液中，加入催化量的阮内镍，通入氢气，进行氨氢化反应，得到 1-甲基-3-(4-羟基苯基)-丙胺；

② 将碳酸钠溶于适量水中，加入催化剂和第①步的产物 1-甲基-3-(4-羟基苯基)-丙胺以及适量乙酸乙酯，再将 O-溴-对羟基苯乙
15 酮溶于适量乙酸乙酯，将此溶液滴加到上述混合物中，室温搅拌反应两小时。将所得固体溶于醇溶液再加入盐酸溶液，得到 1-(4-羟基苯基)-2-[1-甲基-3-(4-羟基苯基)丙氨基]乙酮盐酸盐；

③ 将第②步的产物进行常压氢化反应得到上述结构式产物 RAC。

20 本发明方法省去了中国专利 94111947.5 中将复盆子酮进行酮肟化反应之步骤，而是直接将其进行氨氢化反应，简化流程。而且第二步的 N-烷基化反应，也从工艺上进行了重大改进、使反应容易进行，收率提高数倍，使 RAC 的生产效率大大提高，成本明显降低。本发明反应路线按如下模式进行：





首先将复盆子酮溶于氨的醇（例如甲醇或乙醇）溶液中，加入催化量的阮内镍，通入 689 - 2067kPa 氢气，在 80℃ - 100℃ 的温度下，进行氨氢化反应。反应 2 - 3 小时，过滤除去催化剂，减压蒸馏，真空干燥，粗产物收率为 100%。用乙酸乙酯：正己烷（9：1）为溶剂进行重结晶，所得白色固体为 1 - 甲基 - 3 - (4 - 羟基苯基) - 丙胺，重结晶后的产率为 97%。

第二步反应为 N - 烷基化反应，是整个反应的关键步骤，所用的试剂 1 - 甲基 - 3 - (4 - 羟基苯基) - 丙胺，ω - 溴 - 对羟基苯乙酮和碳酸钠的摩尔比为 1：1.01 - 1.1：2 - 3.5。将碳酸钠首先溶解于适量的水中，并加入催化量的四丁基溴化铵和 1 - 甲基 - 3 - (4 - 羟基苯基) - 丙胺和适量的乙酸乙酯，成为一个两相透明的体系，再将 ω - 溴 - 对羟基苯乙酮溶于适量的乙酸乙酯中，并将此溶液滴加到上述混合物中，三十分钟后析出产物，室温搅拌 2 - 2.5 小时，抽滤除去溶剂，所得固体溶于醇（优选甲醇）溶液，再加入盐酸溶液，搅拌、静置、得白色沉淀为粗产物 1 - (4 - 羟基苯基) - 2 - [1 - 甲基 - 3 - (4 - 羟基苯基) 丙氨基]乙酮盐酸盐，

粗产品的产率为 93%。粗产品用乙醇和热水重结晶，产率为 90%。

最后一步反应是氢化反应，根据中国专利 94111947.5 的方法进行常压氢化。将上述所得产品溶于乙醇中。加入钨-活性炭催化剂。在 40-55℃ 温度下通入氢气，搅拌，氢化反应 5-8 小时。过滤，减压蒸馏，真空干燥所得白色固体，产物为 N-[2-(4-羟基苯基)-2-羟基乙基]-1-甲基-3-(4-羟基苯基)丙胺盐酸盐（即 RACTOPAMINE HYDORCHLORIDE），产率为 100%。

上述合成 RAC 的方法优势是明显的，除使用廉价易得的化学原材料，操作简便，步骤少，设备简单，易于操作等特点外，另一优势是上述三个步骤的反应中，每步反应收率都在 90% 以上；总收率高于 95%，显然对于降低工业成本，大规模生产是非常可取的；且整个反应路线设计对环境保护不生产负面影响。

以下结合实施的具体实例对本发明的方法作进一步的阐述。

具体实施方式

实例一

1-甲基-3-(4-羟基苯基)-丙胺的制备:

在一个容积为 250 毫升的反应釜中放入复盆子酮 (0.1 摩尔, 16.4 克) 和氨的甲醇溶液 (15%, 150 毫升), 加入阮内镍催化剂 (约 1.5 克), 通入 1378kPa 氢气, 在 90-100℃ 下, 搅拌反应 2 小时。反应结束, 过滤除去黑色的催化剂, 浅橙黄色的滤液经减压旋转蒸发后得白色固体产物, 重 16.5 克, 粗产品的产率为 100%。粗产品用乙酸乙酯和正己烷 (9:1) 的混合溶剂进行重结晶, 得白色固体的 1-甲基-3-(4-羟基苯基)-丙胺, 称重 16 克, 产率为 97%。测得 m. p. 114-116℃。产品的光谱数据表征如下:

$^1\text{H NMR}$ (400MHZ, CDCl_3) δ 1.14(d, J = 6.4 Hz, 3H); 1.65 (m, J = 8.2 Hz, 2H); 2.58 (t, J = 8.0 Hz, 2H); 2.91(m, J = 31.8 Hz, 1H); 6.66 (d, J = 6.0 Hz, 2H); 7.26 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。

实例二:

1-(4-羟基苯基)-2-[1-甲基-3-(4-羟基苯基)丙氨基]乙酮盐酸盐的制备:

在一个盛有 150 毫升水和 100 毫升乙酸乙酯的烧瓶中溶入碳酸钠 (0.10 摩尔, 10.6 克) 和四丁基溴化铵 (0.5 克); 再加入 1 - 甲基 - 3 - (4 - 羟基苯基) - 丙胺 (0.05 摩尔, 8.3 克), 搅拌溶解成两相透明溶液。将 ω - 溴 - 4 - 羟基苯乙酮 (0.0505 摩尔, 10.9 克) 溶于 80 毫升乙酸乙酯中, 再滴加到上述反应混合物中, 反应初期是一个清亮透明的两相体系。室温下搅拌反应两小时, 大量白色固体析出。

反应毕, 抽滤, 再用水、乙酸乙酯 (25 毫升 \times 2) 分别洗涤两次, 抽滤至干; 再将固体物溶于 120 - 150 毫升甲醇溶液, 滴入 3M 盐酸溶液, 使体系 PH 值偏酸性。室温放置 2 - 3 小时, 粗产物的盐酸盐析出, 抽滤, 真空干燥, 粗产品重 16 克, 产率为 95.3%。

粗产品用蒸馏水和乙醇重结晶, 真空干燥得白色粉末产品, 称重 15.1 克, 产率为 90 %。m. p. 194.5 - 195 $^{\circ}$ C (分解)。该产品的光谱数据表征如下:

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.14 (d, J = 8.1 Hz, 3H); 1.91 (m, J = 16.0, 12.0 Hz, 2H); 2.77 (m, J = 60.0 Hz, 2H); 3.34 (m, J = 16.2 Hz, 1H); 4.65 (s, 2H); 6.75 (d, J = 1.76 Hz, 2H); 6.91 (d, J = 2.60 Hz, 2H); 7.12 (d, J = 8.50 Hz, 2H); 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 2H)。MS: m/e 300.2(M^+ + 1), 242, 163, 100。

实例三:

1 - (4 - 羟基苯基) - 2 - [1 - 甲基 - 3 - (4 - 羟基苯基) 丙氨基]乙酮盐酸盐的制备: (原料配比变化)

在一个盛有 160 毫升水和 100 毫升乙酸乙酯的 500 毫升园底烧瓶中加入碳酸钠 (0.175 摩尔, 18.6 克) 和四丁基溴化铵 (0.5 克), 搅拌溶解后再加入 1 - 甲基 - 3 - (4 - 羟基苯基) - 丙胺 (0.05 摩尔, 8.3 克), 溶解成两相透明溶液。将 ω - 溴 - 4 - 羟基苯乙酮 (0.055 摩尔, 11.8 克) 溶于 100 毫升乙酸乙酯中, 在搅拌下将此溶液缓慢滴加到上述反应混合物中, 约 30 分钟后, 清亮溶液转变成混浊液, 室温下搅拌反应两小时, 大量白色固体析出。

反应结束, 抽滤, 再用水、乙酸乙酯 (25 毫升 \times 2) 分别洗涤 2 ~ 3 次, 抽滤至干经真空干燥, 得产物的酚钠盐, 再将此固体溶于 100 -

120 毫升甲醇中，滴入 3M 盐酸溶液，使体系 pH 值偏酸性，室温放置 2 ~ 3 小时，粗产物成为盐酸盐析出，抽滤，真空干燥，粗产品重 16.2 克，产率为 95.6 %。

粗产品用蒸馏水和乙醇重结晶，真空干燥得白色粉末产品，称重 15.6 克产率为 91 %，m.p. 194.5 - 195 °C (分解)。该产品的光谱数据与实例二相同。

实例四：

N - [2 - (4 - 羟基苯基) - 2 - 羟基乙基] - 1 - 甲基 - 3 - (4 - 羟基苯基) 丙胺盐酸盐的制备：

在一个 500 毫升的氢化反应瓶中加入由上述步骤制得的 1 - (4 - 羟基苯基) - 2 - [1 - 甲基 - 3 - (4 - 羟基苯基) 丙氨基] 乙酮盐酸盐 (0.024 摩尔，8 克)，10 % 钨 - 活性炭氢化催化剂 1 克，无水乙醇 300 毫升，通入氢气，在 50° - 55° (C) 的反应温度下，搅拌，常压氢化。待反应 5 - 8 小时，反应混合物由灰黑色溶液转变成黑色溶液。

反应毕，冷却，过滤除去催化剂，橙黄色透明溶液经减压旋转蒸发，真空干燥，得白色固体产物，重 8 克，产率为 100 %。m.p. 165 - 167 °C。此白色固体产物为最终产品 RACTOPAMINE HYDROCHLORIDE (RAC)。RAC 产品的光谱数据表征如下：

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.55 (d, J = 3.64 Hz, 3H); 1.99 (t, J = 7.12 Hz, 2H); 2.25 (m, J = 6.80, 2H); 2.75 (M, J = 2.40 Hz, 1H); 2.89 (m, J = 9.20 Hz, 2H); 3.05 (M, J = 8.40 Hz, 1H); 6.91 (d, J = 8.04 Hz, 2H); 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.25 (d, J = 5.60 Hz, 2H); 7.44 (d, J = 7.90 Hz, 2H). MS: m/e 299.9, 280.8, 220.9, 206.9, 153.7, 135.7, 106.8.