[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07C227/02

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00811384.X

[45] 授权公告日 2004 年 11 月 3 日

[11] 授权公告号 CN 1173930C

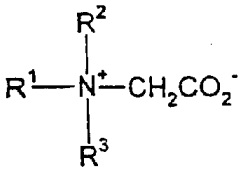
[22] 申请日 2000.7.6 [21] 申请号 00811384.X
[30] 优先权
[32] 1999. 8. 6 [33] EP [31] 99202584.1
[86] 国际申请 PCT/EP2000/006452 2000.7.6
[87] 国际公布 WO2001/010818 英 2001.2.15
[85] 进入国家阶段日期 2002.2.6
[71] 专利权人 阿克佐诺贝尔公司
地址 荷兰阿纳姆
[72] 发明人 C·布劳费尔德 R·布鲁塞克
A·卡斯藤斯 L·艾森赫斯
审查员 侯 曜
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 唐伟杰

权利要求书 2 页 说明书 10 页

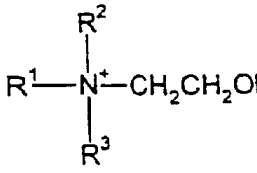
[54] 发明名称 甜菜碱的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及通式(I)的甜菜碱的制备方法，其中 R^1 表示 C_1-C_{24} 烃基，并且 R^2 和 R^3 独立地表示 C_1-C_3 烃基，该方法包含在碱性条件下，在负载的和促进的 Pt 催化剂存在的情况下，在室温到 70℃ 的温度下，使通式(II)的乙氧基化季铵化合物的水溶液(其中 R^1，R^2 和 R^3 具有上述相同的意义并且 X^- 表示合适的阴离子)与氧气或含氧气体反应。优选地，使用 Pt/Bi/C 催化剂。本发明的方法特别适于将氯化胆碱转化为可用作动物饲料的甜菜碱。



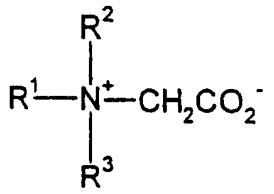
(I)



(II)

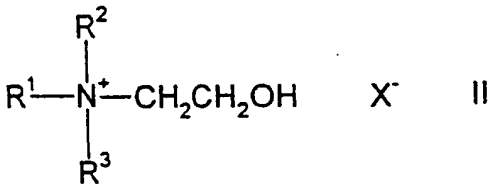
ISSN1008-4274

1.通式I的甜菜碱的制备方法：



I

其中R^1表示C_1-C_{24}烃基，并且R^2和R^3独立地表示C_1-C_3烃基，该方法包含在碱性条件下，在负载的和金属促进的Pt催化剂存在的情况下，在室温到70℃的温度下，使将通式II的乙氧基化季铵化合物的水溶液：



II

其中R^1，R^2和R^3具有上述相同的意义并且X^-表示合适的阴离子，与氧气或含氧气体反应。

2.权利要求1所述的方法，其特征在于催化剂是Bi促进的催化剂。

3.权利要求1或2所述的方法，其特征在于反应温度为20-60℃。

4.权利要求3的方法，其特征在于反应温度为20-50℃。

5.权利要求1或2所述的方法，其特征在于通式II化合物对Pt的摩尔比为100-1100。

6.权利要求5的方法，其特征在于通式II化合物对Pt的摩尔比为200-500。

7.权利要求1或2所述的方法，其特征在于R^1表示C_1-C_{24}烃基，并且R^2和R^3表示甲基。

8.权利要求7所述的方法，其特征在于R^1-R^3表示甲基。

9.权利要求1或2所述的方法，其特征在于X^-表示卤离子。

10.权利要求9所述的方法，其特征在于X表示氯离子。

11.权利要求1或2所述的方法，其特征在于反应混合物的pH保持在12-13.5的恒定范围内。

12.权利要求1或2所述的方法，其特征在于氧气分压保持恒定在10^5Pa。

13.权利要求1或2所述的方法，其特征在于反应混合物中的氧气浓度保持在100ppm以下。

甜菜碱的制备方法

本发明涉及甜菜碱的制备方法。

甜菜碱是在个人护理产品中有价值的表面活性剂，如作为皮肤清洁剂和作为动物饲料。

在本领域，已知几种甜菜碱的制备方法，包括烷基化法和氧化法。

US5,895,823公开了在负载的贵金属催化剂的存在下，在20-100℃的温度下，通过将胆碱盐、特别是氢氧化胆碱的水溶液与氧气反应而制备甜菜碱水溶液的方法。通过使用5%Pd/C作为催化剂，在78℃将氧气通过氢氧化胆碱的水溶液喷雾5.5h，获得胆碱转化率和甜菜碱选择性的最好结果，即US5,895,823的实施例5。

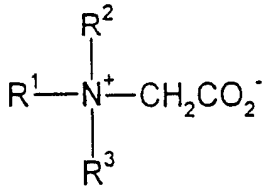
US5,895,823方法的缺点在于胆碱转化率和甜菜碱选择性都相对较低，并且反应在相对高的温度下进行延长的一段时间，导致低的时空产率。此外，使用相对高的催化剂量。总而言之，US5,895,823的方法对于在技术规模上以经济的方式进行是没有吸引力的。

对于采用贵金属催化剂在工业规模上进行的方法的重要参数是催化剂的稳定性，即导致催化活性降低的昂贵的贵金属的损失以及涉及催化剂的可循环性。业已发现，US5,895,823实施例1和2中所举例的5%Pt/C催化剂具有较差的稳定性/可循环性。

因此，基于所有上述理由，在本领域需要一种改进的制备甜菜碱的方法。

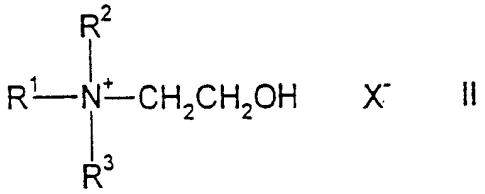
令人惊奇地，我们已经发现一种方法，该方法不具有上述缺点，并且其中贵金属可以再利用许多次而不显示显著的贵金属损失。

本发明的方法是一种通式I甜菜碱的制备方法:



I

其中R^1表示C_1-C_{24}烃基，R^2和R^3独立地表示C_1-C_3烃基，该方法包含在碱性条件下，在负载的和促进的Pt催化剂的存在下，在室温到70℃的温度下，将通式II的乙氧基化季铵化合物的水溶液:



II

其中R^1，R^2和R^3具有上述相同的意义并且X^-表示合适的阴离子，与氧气或含氧气体反应。

R^1可以是直链或支链的饱和或未饱和C_1-C_{24}烃基。R^2和R^3独立地是直链或支链C_1-C_3烃基。优选地，R^1是C_1-C_{22}、更优选C_1-C_{18}、最优选C_1-C_3烃基。R^2和R^3优选是甲基或乙基，最优选是甲基。R^1基团的典型例子包括甲基、乙基、己基、辛基、癸基、十二烷基、油基、椰油基(coco)和牛油基。

通式II的优选化合物是这样的化合物，其中R^1表示C_1-C_{24}烃基，R^2和R^3表示甲基。

通式II特别优选的化合物是所谓的胆碱盐，其中R^1-R^3表示甲基。

X^-基团可以是任何阴离子并且它典型地产生于被选择用来制备通式II乙氧基化季铵化合物的方法。例如，它可以来源于用卤代烃、如氯甲烷、碘甲烷、烯丙基氯和2-氯乙醇或硫酸二烃酯、如硫酸二甲酯和硫酸二乙酯进行相应叔胺的季胺化。例如，可以通过三甲胺与2-氯乙醇的反应获得氯化胆碱。然而，也可以通过三甲胺盐酸盐与环氧乙烷的反应获得氯化胆碱。或者，阴离子可由阴离子交换反应产生，如通过将氯化胆

碱转化成氢氧化胆碱。

上述合适的乙氧基化叔胺和导致本发明方法起始原料的季胺化方法以及交换反应是本领域技术人员熟知的。

优选，阴离子是卤离子，最优选是氯离子。

通式II化合物的典型例子包括胆碱盐，如氯化胆碱、柠檬酸二氢胆碱（choline dihydrogen citrate）、柠檬酸三胆碱、酒石酸氢胆碱、乙酸胆碱、磷酸胆碱、硫酸胆碱、碳酸胆碱、碳酸氢胆碱和氢氧化胆碱、N-椰油基N,N-二甲基N-(2-羟乙基)氯化铵、N-牛油基N,N-二甲基N-(2-羟乙基)氯化铵、N-十二烷基N,N-二甲基N-（2-羟乙基）氯化铵和N-油基N,N-二甲基N-(2-羟乙基)氯化铵。

特别优选的起始原料是氯化胆碱，如它可以以固体形式(99%和p.a.)和以75wt%水溶液的形式购得。

使用本领域技术人员已知的方法和设备可以进行本发明的方法。它可以以间歇方式或以连续反应器操作方式进行。优选地，使用装配有涡轮式搅拌器的反应器。

在将氧气引入到反应混合物之后开始氧化反应，该反应混合物含有通式II化合物和催化剂，典型地通过开启反应器的搅拌器开始氧化反应(参见如下所述)。

在开始进行本发明的氧化反应之前，反应混合物中的起始原料即通式II乙氧基化季铵化合物的浓度可以在较宽的范围内变化，典型地为基于反应混合物的总重量的5-75wt%。在氯化胆碱的情况下，10-45wt%的起始浓度是优选的。

本发明的氧化方法必须在碱性条件下、即在pH大于7的条件下进行。尽管也可以使用其它碱，如三乙胺、三甲胺、和碳酸钠，典型地通过将(碱土)碱金属氢氧化物或其水溶液加入到反应混合物中而达到所述碱性条件。优选使用碱金属氢氧化物，如氢氧化钠，并且本发明将就此碱的使用作进一步的描述。由于使用碱金属氢氧化物和通式II的盐，在本发明方法中，获得了作为副产物的碱金属盐，如氯化钠。

当阴离子是氢氧根或弱酸的阴离子、如乙酸根或碳酸氢根时，尽管

另外的碱可以提高反应速率，并不需要另外的碱。在此情况下，不产生碱金属盐。

业已发现，当氢氧化胆碱用作起始原料时，产物溶液有颜色并且在每次反应循环之后，催化剂降解越来越多。此外，必须从氯化胆碱通过阴离子交换反应制备的氢氧化胆碱在高度浓缩的形式下并不稳定。碳酸氢胆碱的使用也导致催化剂的失活。

典型地，在本发明方法中，使用基于通式II的乙氧基化季铵化合物量的约等摩尔量或至多5 mole%过量的碱金属氢氧化物。然而，根据如上所解释的阴离子类型或其中要使用本发明方法产物的应用，可能需要使用小于等摩尔量的碱。

在氯化胆碱用作起始原料的情况下，小于等摩尔量氢氧化钠的使用导致氯化胆碱、甜菜碱和氯化钠混合物的形成，该混合物本身适于用作动物饲料。优选地，在本发明方法中，每摩尔氯化胆碱使用0.85-0.95摩尔量的碱金属氢氧化物。其结果是反应并不进行到完全转化，而在大约90%的胆碱转化处停止。业已发现，在这些条件下，催化剂稳定性/可循环性得到改进。然后可以通过向胆碱转化率约为90%的反应产物中加入适量的氯化胆碱，从而获得氯化胆碱、甜菜碱和氯化钠的任意混合物。

可以在反应开始之前将所有的碱金属氢氧化物一次性加入或分成几份加入(参见如下所述)。

优选地，本发明方法在如下的pH条件下进行：10-14、更优选11-14、最优选12-13.5。

在本发明方法的优选实施方案中，在氧化反应开始之前，将如此多的碱金属氢氧化物加入到反应混合物中以获得12-13.5的pH值，同时在通过将氧气引入到反应混合物中并搅拌开始反应之后加入剩余的碱，同时将pH保持在那个恒定数值上。

在本发明方法中，使用氧气或含氧气体。该方法典型地在环境压力下的纯氧气氛中、即1巴(10^5Pa绝对压力)的氧气分压下进行。为达到此条件，以氧气置换反应器上部空间的空气，并通过开启搅拌器而开始

氧化反应。然而，如需要，本发明方法也可以在较低的(如0.2巴或2×10^4Pa)或更高的(如10巴或10^6Pa)的氧气分压下进行。氧气也可以和氮气或空气混合。

在本发明方法的优选实施方案中，将氧气分压保持恒定，特别是保持在大约1巴(10^5Pa)的数值上。

优选地，在整个反应期间，反应混合物、即水相中的氧气浓度保持在100ppm以下，更优选50ppm以下，最优选25ppm以下。调节氧气浓度的一个方法是通过控制搅拌的速率。调节氧气浓度的另一个方法是通过用氮气稀释氧气。测定反应混合物中氧气浓度的方法对本领域技术人员是已知的。

业已发现，当通过加入碱金属氢氧化物将反应混合物的pH保持在12-13.5的恒定数值上，同时通过保持氧气分压在1巴(10^5Pa)的恒定数值而控制反应混合物中的氧气浓度并选择合适的搅拌速度以保持反应混合物中的氧气浓度在100ppm以下时，催化剂的稳定性和因此获得的可循环性得到改进。

通过计算每个反应循环(即批次)中以ppm计的Pt损失来确定催化剂的稳定性(参见实施例)。以上述方式，对于每个反应循环而言，得到的Pt损失小于1.5ppm。

在本领域，用于本发明方法的负载的和促进的铂催化剂是已知的，参见，例如Bronnimann等，J.Catal.,150(1994)199-211及A.Abbadi和H.van Bekkum,Appl.Catal.,124(1995)409-417，并且其典型地由贵金属、稳定并且惰性的载体以及助催化剂金属(promoter metal)组成。这些催化剂是市售的，例如可从Degussa购得，但如需要，也可以由本领域技术人员按如下所述方法制备。

特别合适的载体是碳。合适的助催化剂金属包括Bi、Cd和Pb，优选的是Bi。用于本发明方法特别优选的催化剂是Pt/Bi/C催化剂。此催化剂可以重复使用许多次，并且过滤的催化剂可以立即用于新的氧化反应循环。

如需要，催化剂可以预先制备或也可以在氧化反应开始之前就地形

成。

在前面的实施方案中，将形式为合适的氧化物或其盐的助催化剂金属溶解，如在含水盐酸中的氧化铋(III)或在含水硝酸中的硝酸铋(III)，与载体Pt催化剂的含水分散体、如5%Pt/C混合，通过加入氢氧化钠水溶液使助催化剂金属沉淀在载体Pt催化剂上。然后通过过滤分离负载的和促进的Pt催化剂并用水洗涤

在后一个实施方案中，在反应开始之前，将形式为合适的氧化物或其盐的助催化剂金属，如氧化铋(III)、氯化铋(III)或硝酸铋(III)及载体Pt催化剂、如5%Pt/C分别加入到反应混合物中。然后就地形成负载的和促进的Pt催化剂(参见如下实施例)。

基于反应混合物的总重量、即所有反应成分的总重量，本发明方法中使用的负载的和促进的Pt催化剂的量典型地为0.5-10wt%、优选1-9wt%。

催化剂中Pt对助催化剂金属的摩尔比典型地为3:1-1:3，优选2:1-1:2，更优选大约1:1。

基于催化剂的总重量，负载的和促进的Pt催化剂典型地含有1-20wt%、优选5-10wt%的Pt和1-20wt%、优选5-15wt%的助催化剂金属。

典型地，通式II化合物对Pt的摩尔比为100-1100，优选200-500，更优选200-350。

本发明方法优选在20-60℃、更优选20-50℃、最优选20-40℃的温度下进行。

典型地，反应时间为0.2-3h。

业已发现，必须一方面就催化剂失活和另一方面就时空产率（space-time yield）确定本发明方法的最适条件。此最适条件可以容易地由本领域技术人员利用本发明以上的描述和作为指导的以下实施例通过常规试验确定。本发明方法的重要参数是反应混合物中的氧气浓度和质量传递速率。可以通过氧气分压、催化剂浓度、pH、搅拌速度和反应温度控制这些参数。

通过如下实施例说明本发明。

实施例1

向玻璃反应器中加入94.3g的75wt%氯化胆碱(CC)水溶液[1]，随后加入336.0g去离子水、20.6g的NaOH和10.6g固体含量为45.1%的Pt/Bi/C催化剂[2](购自Degussa)。以此方式，获得CC浓度为15.1wt%，胆碱对Pt的摩尔比为408并且pH为13.4的溶液。

随后，在达到1巴(10^5Pa)的O_2分压之后开始混合。在5min之内，反应混合物的温度升高到35℃，并将温度保持在此恒定数值直到24min之后反应停止。氧气浓度保持在100ppm以下。正如通过HPLC分析确定的那样，获得了100%的CC转化率和99%的甜菜碱选择性。计算得到时空产率为每升每小时327.7g甜菜碱。

在催化剂用于4个反应循环之后，对于所述催化剂来说，每个循环的平均Pt损失计算为1.2ppm。

[1]分析显示氯化胆碱的实际含量为74wt%。

[2]Pt/Bi/C催化剂从Degussa购得，其形式为湿的饼状物(即CF196×RAW)并含有5%Pt和5%Bi，并以这种形式使用。固体含量依赖于催化剂的批次。

实施例2

向玻璃反应器中加入243g的75wt%氯化胆碱(CC)水溶液，随后加入104.1g去离子水、9.4g的33wt% NaOH水溶液和44.8g固体含量为38.2%的Pt/Bi/C催化剂(购自Degussa)(参见实施例1的附注)。以此方式，获得CC浓度为44.8wt%、胆碱对Pt的摩尔比为294并且pH为12.8的溶液。

随后，在达到1巴(10^5Pa)的O_2分压之后，开始混合，同时加入另外131.1g33wt% NaOH水溶液。在15min之内，反应混合物的温度升高到35℃，并将温度保持在此恒定数值直到反应停止。NaOH的加入速率要使得反应混合物的pH保持在12.8的恒定数值。氧气浓度保持在100ppm以下。162min之后，正如通过HPLC分析确定的那样，获得相应于87%CC转化率的100%的NaOH转化率和100%的甜菜碱选择性。计算得到时空产率为每升每小时92.4g甜菜碱。

在催化剂用于150个反应循环之后，对于所述催化剂来说，每个循环的平均Pt损失计算为1.2ppm。

实施例3

向玻璃反应器中加入183g的75wt%氯化胆碱(CC)水溶液，随后加入147.4g去离子水、9.0g33wt% NaOH水溶液和27g固体含量为38.2%的Pt/Bi/C催化剂(购自Degussa)(参见实施例1的附注)。以此方式，获得了CC浓度为28.3wt%、胆碱对Pt的摩尔比为367并且pH为12.0的溶液。

随后，在达到1巴(10^5Pa)的O_2分压之后，开始混合，同时加入另外111.6g33wt% NaOH水溶液。反应混合物的温度升高到35℃，并将温度保持在此恒定数值直到79min之后反应停止。NaOH的加入速率要使得反应混合物的pH保持在12的恒定数值。氧气浓度保持在100ppm以下。获得了100%的CC转化率和99%的甜菜碱选择性。计算得到时空产率为每升每小时178.7g甜菜碱。

在催化剂用于4个反应循环之后，对于所述催化剂而言，每个循环的平均Pt损失计算为1.1ppm。

实施例4

按照实施例1中所述的相同步骤，但使用183g的CC溶液(即胆碱对对Pt的摩尔比为792)，加入228.5g水和40gNaOH，在50℃下使反应进行126min，获得98.4%的CC转化率和96.1%的甜菜碱选择性。计算得到时空产率为每升每小时109.9g甜菜碱。Pt损失计算为4.3ppm。

实施例5

按照实施例1中所述的相同步骤，但使用5g的Pt/Bi/C催化剂(即胆碱对对Pt的摩尔比为865)，在2巴(2×10^5Pa)的氧气分压下使反应进行48min，获得85.2%的CC转化率和95.8%的甜菜碱选择性。计算得到时空产率为每升每小时136.8g甜菜碱。Pt损失计算为1.6ppm。

实施例6

向玻璃反应器中加入25.4g氯化胆碱(CC)、7.4g的NaOH、7.14g固体含量为50.4%的湿5% Pt/C、130g水和0.444g硝酸铋(III)五水合物

(即胆碱对Pt的摩尔比为195.5并且Pt对Bi的摩尔比为1.0)。在1巴(10^5Pa)的氧气分压下进行氧化反应。氧气浓度保持在100ppm以下。

在38℃下反应60min之后，获得100%的CC转化率、99.0%的甜菜碱选择性以及每升每小时139.4g甜菜碱的时空产率。Pt损失计算为0.56ppm。

实施例7

向装配有涡轮式搅拌器的含有29.4g(0.1mole)N-十二烷基N,N-二甲基N-(2-羟乙基)氯化铵和225ml水的混合物的0.5L玻璃反应器中加入4.2g(0.105mole)的氢氧化钠。随后，向溶液中加入2.5g固体含量为38.2%的Pt/Bi/C催化剂(购自Degussa，参见实施例1的附注)。以此方式，获得了氯化铵浓度为11.1wt%、铵化合物对Pt的摩尔比为156并且pH为12.8的溶液。

通过有效的搅拌，使反应混合物与通过量气管（gas burette）导入到反应器气相中的氧气接触。反应温度保持在25-45℃。氧气浓度保持在100ppm以下。

19min之后，氧气消耗实际上停止，反应结束。通过过滤烛管将反应溶液从催化剂中分离出来，并将溶液冷冻-干燥。产物的^{13}C-NMR分析显示N-十二烷基N,N-二甲基N-(2-羟乙基)氯化铵的转化率为95%，N-十二烷基甜菜碱的产率为93%。甜菜碱选择性为98%，并且计算得到时空产率为每升每小时312g甜菜碱。没有测量Pt损失。

实施例8

按照实施例7中所述的相同步骤，但使用0.1mole的N-椰油基N,N-二甲基N-(2-羟乙基)氯化铵，17min的反应时间之后，根据^{13}C-NMR分析，获得的N-椰油基甜菜碱的产率为94%。甜菜碱选择性为98%，并且时空产率为每升每小时390g甜菜碱。没有测量Pt损失。

对比实施例A

US5,895,823的实施例5显示，在5%Pd/C催化剂存在的情况下，氢氧化胆碱与氧气在78℃下反应5.5小时(胆碱对Pt的摩尔比为76)，导致89%的胆碱转化率和87%的甜菜碱选择性。

计算得到时空产率为每升每小时65.4g甜菜碱。

对比实施例B

当在作为催化剂的5%Pt/C存在的情况下，于35℃并且氯化胆碱浓度为14.8%和胆碱对Pt的摩尔比为195.5条件下进行CC的氧化反应时，Pt损失计算为50.4ppm。当此催化剂第二次使用时，胆碱转化率从95%降到67.5%，并且Pt损失增加到57.6ppm。

对比实施例C

当使用Pd/Bi/C催化剂（其可根据实施例6中所述步骤，在Pd对Bi摩尔比为1:1条件下，使5.2%Pd/C催化剂与硝酸铋(III)五水合物进行接触获得）重复实施例2时，在35℃或50℃下，没观察到胆碱的转化。

正如本发明的实施例所示，与现有技术方法相比，本发明方法在它的优选实施方案中，在更高的胆碱对Pt摩尔比和更低的反应温度条件下，提供了更高的胆碱转化率、更高的甜菜碱选择性、更高的时空产率和更短的反应时间。此外，本发明方法中采用的催化剂可以再使用许多次而不会损失以Pt损失表示的它的稳定性。