



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103694271 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 27

(21) 申请号 201310632623. 6

(22) 申请日 2013. 12. 02

(73) 专利权人 苏州富士莱医药股份有限公司

地址 215522 江苏省常熟新材料产业园海旺
路 16 号

(72) 发明人 丁建飞

(74) 专利代理机构 常熟市常新专利商标事务所

(普通合伙) 32113

代理人 朱伟军

(51) Int. Cl.

C07F 9/10(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 102584891 A, 2012. 07. 18,

JP 昭 52-113924 A, 1977. 09. 24,

JP 昭 58-26893 A, 1983. 02. 17,

杨珊等. 二氯磷酸胆碱的合成及分析方法研究. 《西北大学学报(自然科学版)》. 2008, 第 38 卷(第 3 期), 410-414.

覃肇生等. 氯化磷酸胆碱钙盐合成研究. 《广东化工》. 1982, (第 3 期), 5-8.

审查员 李姮

权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

氯化磷酸胆碱钙盐的制备方法

(57) 摘要

一种氯化磷酸胆碱钙盐的制备方法,属于含磷有机化合物中间体制备技术领域。将氯化胆碱与过量的磷酸化剂置于反应釜中,进行缩合反应,得到缩合液体为氯化磷酸胆碱;先加水对氯化磷酸胆碱进行溶解,再将明矾和过量的氢氧化钙加入到氯化磷酸胆碱水溶液中,调节 pH,生成晶体并沉淀,经压滤而得到滤清液;将氯化钙加入滤清液中,浓缩到有固体析出时,停止浓缩,得到浓缩液,再向浓缩液中加入按重量计量的乙醇,析出晶体,冷冻,过滤,得到滤饼,再用乙醇洗涤滤饼,干燥,得到成品氯化磷酸胆碱钙盐。节约能源,降低能耗,缩短生产周期,提高收率,降低生产成本,成品中氯化磷酸胆碱钙盐含量在 99% ~ 102% 之间,符合工业化绿色生产的要求。

1. 一种氯化磷酸胆碱钙盐的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

A) 制备氯化磷酸胆碱,将氯化胆碱与过量的磷酸化剂置于反应釜中,在减压和加热状态下进行缩合反应,得到缩合液体为氯化磷酸胆碱,其中:所述的氯化胆碱与所述磷酸化剂的摩尔比为 1 : 1.1~3;所述的磷酸化剂为磷酸;

B) 制备滤清液,先加水对由步骤 A) 得到的氯化磷酸胆碱进行溶解,得到氯化磷酸胆碱水溶液,再将明矾和过量的氢氧化钙加入到氯化磷酸胆碱水溶液中,在明矾的作用下,氯化磷酸胆碱中的磷酸化剂与过量的氢氧化钙发生反应,并且调节 pH,生成结晶晶体并沉淀,经压滤而得到滤清液,所述的明矾、氢氧化钙和氯化磷酸胆碱的摩尔比为 0.4~0.7 : 1.1~2.0 : 1;

C) 制备成品,将氯化钙加入到由步骤 B) 得到的滤清液中,浓缩到有固体析出时,停止浓缩,得到浓缩液,再向浓缩液中加入按重量计量的乙醇,析出晶体,冷冻,过滤,得到滤饼,再用乙醇洗涤滤饼,并且干燥,得到成品氯化磷酸胆碱钙盐。

2. 根据权利要求 1 所述的氯化磷酸胆碱钙盐的制备方法,其特征在于步骤 A) 中所述减压的压力为 $-0.09 \sim -0.1\text{MPa}$;所述的加热的加热温度为 $160\sim 180^{\circ}\text{C}$;所述缩合反应的反应时间为 4~12h。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的氯化磷酸胆碱钙盐的制备方法,其特征在于步骤 A) 中所述的氯化胆碱为固体氯化胆碱或质量百分比浓度为 75% 的氯化胆碱水溶液。

4. 根据权利要求 1 所述的氯化磷酸胆碱钙盐的制备方法,其特征在于步骤 B) 中所述的水与氯化磷酸胆碱的重量比为 1 : 10~30。

5. 根据权利要求 1 所述的氯化磷酸胆碱钙盐的制备方法,其特征在于步骤 B) 中所述的反应为中和反应,所述调节 pH 是将 pH 值调节为 7.5~8.5。

6. 根据权利要求 1 所述的氯化磷酸胆碱钙盐的制备方法,其特征在于步骤 C) 中所述的按重量计量的乙醇的加入量为所述浓缩液重量的 5~10 倍。

7. 根据权利要求 1 所述的氯化磷酸胆碱钙盐的制备方法,其特征在于步骤 C) 中所述的干燥为常压干燥。

8. 根据权利要求 1 或 7 所述的氯化磷酸胆碱钙盐的制备方法,其特征在于所述干燥的温度为 $65\sim 75^{\circ}\text{C}$ 。

氯化磷酸胆碱钙盐的制备方法

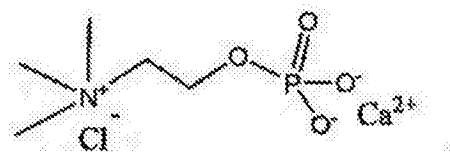
技术领域

[0001] 本发明属于含磷有机化合物中间体制备技术领域,具体涉及氯化磷酸胆碱钙盐的制备方法。

背景技术

[0002] 氯化磷酸胆碱钙盐(phosphocholine chloride calcium salt tetrahydrate),分子式: $C_5H_{13}CaClN_4O_4P$;其结构式如下:

[0003]



[0004] 它是构成生物体内磷脂及卵磷脂的重要组份,是制备胞嘧啶核苷二磷酸胆碱(简称 CDP 胆碱)的必不可少的原料,是合成具有生物活性的磷脂化合物的重要中间体,尤其是具有生物活性的卵磷脂 PC、LPC 和 GPC 的重要原料。同时,磷酸胆碱基团是血红细胞膜主要磷脂的头部,由于其能表现出良好的生物相容性而得以被接到多种生物材料上,并且氯化磷酸胆碱钙盐可以作为合成含磷酸胆碱药物的一种新型活性中间体,也可用于合成生物相容性良好的医用材料或用于生物医用材料的表面改性,在仿生合成及改性领域具有较大的研究及应用价值。由于其本身也是一种胆碱类药物,用于脂肪肝等疾病的治疗,因此被广泛应用于医药和生物等领域。

[0005] 前于氯化磷酸胆碱的合成,国外较早就有大量的研究,主要的合成工艺路线包括有:

[0006] 1)、以氯化胆碱为原料,用磷酸氯、五氧化二磷、偏磷酸乙酯作氯化胆碱的磷酸化剂的合成方法;

[0007] 2)、以氯乙醇为原料,用磷酸氯、偏磷酸乙酯将氯乙醇磷酸化后,再以三甲胺将中间体转变成为氯化磷酸胆碱的合成方法;

[0008] 3)、以氯化胆碱为原料,用二苯基磷酸氯作氯化胆碱的磷酸化剂,用氯金酸盐分离中间产品的合成方法

[0009] 这些工艺路线大都存在反应成份复杂、原料不易得(有些甚至使用贵金属)、反应周期长、分离提纯困难、产品纯度差和收率低等缺点,并且整个过程比较复杂,成本比较高,不适合工业化生产。

[0010] 中国发明专利授权公告号 CN102584891B 公开了“一种氯化磷酸胆碱钙盐的制备方法”,该专利方案是:使氯化胆碱与多聚磷酸在温度 $140\sim 160^{\circ}\text{C}$ 下反应生成氯化磷酸胆碱;使氯化磷酸胆碱与过量的碳酸钙和氢氧化钙在水中进行中和反应生成氯化磷酸胆碱钙盐,反应结束后,压滤得到氯化磷酸胆碱钙盐的水溶液;使用 $0.45\mu\text{m}$ 微孔超滤膜对氯化磷酸胆碱钙盐的水溶液进行超滤,所得滤液经浓缩脱水,即得所述氯化磷酸胆碱钙盐。该方案

虽然具有说明书第 0016 至 0017 段记载的技术效果,但是存在以下欠缺:其一,由于采用多聚磷酸作为磷酸化剂,用大量的氢氧化钙和碳酸钙作为沉淀剂,因而在沉淀时极易生成胶状磷酸盐沉淀,至使溶液难于过滤,以致产品无法分离;其二,由于沉淀产生大量的固废磷酸钙及其他盐,因而得到的沉淀溶液体积过大,需进行大体积溶液浓缩,能耗大;其三,由于整个操作过程繁琐,控制要求高,三废处理成本高,因而并不适应工业化的生产要求。

[0011] 鉴于上述已有技术,本申请人作了有益的反复尝试,终于形成了下面将要介绍的技术方案。

发明内容

[0012] 本发明的任务在于提供一种有助于简化工艺步骤并且操作便捷、减少固废和降低能耗而藉以满足工业化放大生产要求的氯化磷酸胆碱钙盐的制备方法。

[0013] 本发明的任务是这样来完成的,一种氯化磷酸胆碱钙盐的制备方法,包括以下步骤:

[0014] A) 制备氯化磷酸胆碱,将氯化胆碱与过量的磷酸化剂置于反应釜中,在减压和加热状态下进行缩合反应,得到缩合液体为氯化磷酸胆碱;

[0015] B) 制备滤清液,先加水对由步骤 A) 得到的氯化磷酸胆碱进行溶解,得到氯化磷酸胆碱水溶液,再将明矾和过量的氢氧化钙加入到氯化磷酸胆碱水溶液中,在明矾的作用下,氯化磷酸胆碱中的磷酸化剂与过量的氢氧化钙发生反应,并且调节 pH,生成结晶体并沉淀,经压滤而得到滤清液;

[0016] C) 制备成品,将氯化钙加入到由步骤 B) 得到的滤清液中,浓缩到有固体析出时,停止浓缩,得到浓缩液,再向浓缩液中加入按重量计量的乙醇,析出晶体,冷冻,过滤,得到滤饼,再用乙醇洗涤滤饼,并且干燥,得到成品氯化磷酸胆碱钙盐。

[0017] 在本发明的一个具体的实施例中,步骤 A) 中所述的氯化胆碱与所述磷酸化剂的摩尔比为 1 : 1.1 ~ 3;所述减压的压力为 -0.09 ~ -0.1MPa;所述的加热的加热温度为 160 ~ 180℃;所述缩合反应的反应时间为 4 ~ 12h。

[0018] 在本发明的另一个具体的实施例中,步骤 A) 中所述的氯化胆碱为固体氯化胆碱或质量百分比浓度为 75% 的氯化胆碱水溶液;所述的磷酸化剂为磷酸。

[0019] 在本发明的又一个具体的实施例中,步骤 B) 中所述的水与氯化磷酸胆碱的重量比为 1 : 10 ~ 30。

[0020] 在本发明的再一个具体的实施例中,步骤 B) 中所述的明矾、氢氧化钙和氯化磷酸胆碱的摩尔比为 0.4 ~ 0.7 : 1.1 ~ 2.0 : 1。

[0021] 在本发明的还有一个具体的实施例中,步骤 B) 中所述的反应为中和反应,所述调节 pH 是将 pH 值调节为 7.5 ~ 8.5。

[0022] 在本发明的更而一个具体的实施例中,步骤 C) 中所述的氯化钙与滤清液的摩尔比为 0.3 ~ 0.7 : 1。

[0023] 在本发明的进而一个具体的实施例中,步骤 C) 中所述的按重量计量的乙醇的加入量为所述浓缩液重量的 5 ~ 10 倍。

[0024] 在本发明的又更而一个具体的实施例中,步骤 C) 中所述的干燥为常压干燥。

[0025] 在本发明的又进而一个具体的实施例中,所述干燥的温度为 65 ~ 75℃。

[0026] 本发明提供的技术方案由于采用了明矾作为氯化磷酰胆碱钙盐溶液的净化剂,在明矾的作用下氢氧化钙与磷酰化剂发生反应,得到大颗粒的磷酸盐颗粒,以至于过滤很容易,避免了大体积凝胶沉淀的产生及大体积液体的浓缩,节约了能源,降低了能耗,缩短了生产周期,提高了收率,降低了生产成本,所得产品中氯化磷酰胆碱钙盐含量在 99%~102% 之间,符合工业化绿色生产的要求。

具体实施方式

[0027] 下面的实施例仅仅是本申请人的优选的例子,因而不能理解为对本发明方案的限制,

[0028] 实施例 1 :

[0029] A) 制备氯化磷酰胆碱,将固体氯化胆碱即氯化胆碱固体与过量的磷酸置于反应釜中,固体氯化胆碱与磷酸的摩尔比为 1 : 3,在减压和加热状态下进行缩合反应,减压的压力为 -0.1MPa,加热的加热温度为 180℃,缩合反应的反应时间为 12h,得到缩合液体,即得到氯化磷酰胆碱;

[0030] B) 制备滤清液,先加水对由步骤 A) 得到的氯化磷酰胆碱进行溶解,水与氯化磷酰胆碱的重量比控制为 1 : 30,得到氯化磷酰胆碱水溶液,再将明矾和过量的氢氧化钙加入到氯化磷酰胆碱水溶液中,明矾、氢氧化钙和氯化磷酰胆碱的摩尔比为 0.7 : 2.0 : 1,在明矾的作用下,氯化磷酰胆碱中的磷酸与过量的氢氧化钙发生中和反应,并且调节 pH 值至 8.5,生成大颗粒的晶体并沉淀,经压滤而得到滤清液;

[0031] C) 制备成品,将氯化钙加入到由步骤 B) 得到的滤清液中,氯化钙与滤清液的摩尔比为 0.7 : 1,浓缩到有固体析出时,停止浓缩,得到浓缩液,再向浓缩液中加入按重量计量的乙醇,乙醇的加入量为浓缩液重量的 10 倍,析出晶体,冷冻,过滤,得到滤饼,再用乙醇洗涤滤饼,并且在常压状态下干燥,干燥温度为 75℃,得到成品氯化磷酰胆碱钙盐。

[0032] 经检测,氯化磷酰胆碱钙盐产品中,氯化磷酰胆碱钙盐的含量为 99.8%。

[0033] 实施例 2 :

[0034] A) 制备氯化磷酰胆碱,将固体氯化胆碱即氯化胆碱固体与过量的磷酸置于反应釜中,固体氯化胆碱与磷酸的摩尔比为 1 : 1.1,在减压和加热状态下进行缩合反应,减压的压力为 -0.09MPa,加热的加热温度为 160℃,缩合反应的反应时间为 4h,得到缩合液体,即得到氯化磷酰胆碱;

[0035] B) 制备滤清液,先加水对由步骤 A) 得到的氯化磷酰胆碱进行溶解,水与氯化磷酰胆碱的重量比控制为 1 : 10,得到氯化磷酰胆碱水溶液,再将明矾和过量的氢氧化钙加入到氯化磷酰胆碱水溶液中,明矾、氢氧化钙和氯化磷酰胆碱的摩尔比为 0.4 : 1.1 : 1,在明矾的作用下,氯化磷酰胆碱中的磷酸与过量的氢氧化钙发生中和反应,并且调节 pH 值至 7.5,生成大颗粒的晶体并沉淀,经压滤而得到滤清液;

[0036] C) 制备成品,将氯化钙加入到由步骤 B) 得到的滤清液中,氯化钙与滤清液的摩尔比为 0.3 : 1,浓缩到有固体析出时,停止浓缩,得到浓缩液,再向浓缩液中加入按重量计量的乙醇,乙醇的加入量为浓缩液重量的 5 倍,析出晶体,冷冻,过滤,得到滤饼,再用乙醇洗涤滤饼,并且在常压状态下干燥,干燥温度为 65℃,得到成品氯化磷酰胆碱钙盐。

[0037] 经检测,氯化磷酰胆碱钙盐产品中,氯化磷酰胆碱钙盐的含量为 99.5%。

[0038] 实施例 3：

[0039] A) 制备氯化磷酸胆碱, 将固体氯化胆碱即氯化胆碱固体与过量的磷酸置于反应釜中, 固体氯化胆碱与磷酸的摩尔比为 1 : 2.5, 在减压和加热状态下进行缩合反应, 减压的压力为 -0.095MPa, 加热的加热温度为 170℃, 缩合反应的反应时间为 8h, 得到缩合液体, 即得到氯化磷酸胆碱;

[0040] B) 制备滤清液, 先加水对由步骤 A) 得到的氯化磷酸胆碱进行溶解, 水与氯化磷酸胆碱的重量比控制为 1 : 20, 得到氯化磷酸胆碱水溶液, 再将明矾和过量的氢氧化钙加入到氯化磷酸胆碱水溶液中, 明矾、氢氧化钙和氯化磷酸胆碱的摩尔比为 0.5 : 1.5 : 1, 在明矾的作用下, 氯化磷酸胆碱中的磷酸与过量的氢氧化钙发生中和反应, 并且调节 pH 值至 8.2, 生成大颗粒的晶体并沉淀, 经压滤而得到滤清液;

[0041] C) 制备成品, 将氯化钙加入到由步骤 B) 得到的滤清液中, 氯化钙与滤清液的摩尔比为 0.4 : 1, 浓缩到有固体析出时, 停止浓缩, 得到浓缩液, 再向浓缩液中加入按重量计量的乙醇, 乙醇的加入量为浓缩液重量的 7.5 倍, 析出晶体, 冷冻, 过滤, 得到滤饼, 再用乙醇洗涤滤饼, 并且在常压状态下干燥, 干燥温度为 70℃, 得到成品氯化磷酸胆碱钙盐。

[0042] 经检测, 氯化磷酸胆碱钙盐产品中, 氯化磷酸胆碱钙盐的含量为 100.1%。

[0043] 实施例 4：

[0044] A) 制备氯化磷酸胆碱, 将质量百分比浓度为 75% 氯化胆碱水溶液与过量的磷酸置于反应釜中, 质量百分比浓度为 75% 的氯化胆碱水溶液与磷酸的摩尔比为 1 : 2.3, 在减压和加热状态下进行缩合反应, 减压的压力为 -0.091MPa, 加热的加热温度为 175℃, 缩合反应的反应时间为 6h, 得到缩合液体, 即得到氯化磷酸胆碱;

[0045] B) 制备滤清液, 先加水对由步骤 A) 得到的氯化磷酸胆碱进行溶解, 水与氯化磷酸胆碱的重量比控制为 1 : 18, 得到氯化磷酸胆碱水溶液, 再将明矾和过量的氢氧化钙加入到氯化磷酸胆碱水溶液中, 明矾、氢氧化钙和氯化磷酸胆碱的摩尔比为 0.45 : 1.8 : 1, 在明矾的作用下, 氯化磷酸胆碱中的磷酸与过量的氢氧化钙发生中和反应, 并且调节 pH 值至 7.8, 生成大颗粒的晶体并沉淀, 经压滤而得到滤清液;

[0046] C) 制备成品, 将氯化钙加入到由步骤 B) 得到的滤清液中, 氯化钙与滤清液的摩尔比为 0.6 : 1, 浓缩到有固体析出时, 停止浓缩, 得到浓缩液, 再向浓缩液中加入按重量计量的乙醇, 乙醇的加入量为浓缩液重量的 10 倍, 析出晶体, 冷冻, 过滤, 得到滤饼, 再用乙醇洗涤滤饼, 并且在常压状态下干燥, 干燥温度为 70℃, 得到成品氯化磷酸胆碱钙盐。

[0047] 经检测, 氯化磷酸胆碱钙盐产品中, 氯化磷酸胆碱钙盐的含量为 101.7%。

[0048] 实施例 5：

[0049] A) 制备氯化磷酸胆碱, 将质量百分比浓度为 75% 的氯化胆碱水溶液与过量的磷酸置于反应釜中, 质量百分比浓度为 75% 的氯化胆碱水溶液与磷酸的摩尔比为 1 : 3, 在减压和加热状态下进行缩合反应, 减压的压力为 -0.09MPa, 加热的加热温度为 162℃, 缩合反应的反应时间为 12h, 得到缩合液体, 即得到氯化磷酸胆碱;

[0050] B) 制备滤清液, 先加水对由步骤 A) 得到的氯化磷酸胆碱进行溶解, 水与氯化磷酸胆碱的重量比控制为 1 : 10, 得到氯化磷酸胆碱水溶液, 再将明矾和过量的氢氧化钙加入到氯化磷酸胆碱水溶液中, 明矾、氢氧化钙和氯化磷酸胆碱的摩尔比为 0.4 : 1.1 : 1, 在明矾的作用下, 氯化磷酸胆碱中的磷酸与过量的氢氧化钙发生中和反应, 并且调节 pH 值至

8.5,生成大颗粒的晶体并沉淀,经压滤而得到滤清液;

[0051] C)制备成品,将氯化钙加入到由步骤B)得到的滤清液中,氯化钙与滤清液的摩尔比为0.3:1,浓缩到有固体析出时,停止浓缩,得到浓缩液,再向浓缩液中加入按重量计量的乙醇,乙醇的加入量为浓缩液重量的9倍,析出晶体,冷冻,过滤,得到滤饼,再用乙醇洗涤滤饼,并且在常压状态下干燥,干燥温度为65℃,得到成品氯化磷酸胆碱钙盐。

[0052] 经检测,氯化磷酸胆碱钙盐产品中,氯化磷酸胆碱钙盐的含量为99.0%。

[0053] 实施例6:

[0054] A)制备氯化磷酸胆碱,将质量百分比浓度为75%的氯化胆碱水溶液与过量的磷酸置于反应釜中,质量百分比浓度为75%的氯化胆碱水溶液与磷酸的摩尔比为1:2.83,在减压和加热状态下进行缩合反应,减压的压力为-0.093MPa,加热的加热温度为166℃,缩合反应的反应时间为11.5h,得到缩合液体,即得到氯化磷酸胆碱;

[0055] B)制备滤清液,先加水对由步骤A)得到的氯化磷酸胆碱进行溶解,水与氯化磷酸胆碱的重量比控制为1:12,得到氯化磷酸胆碱水溶液,再将明矾和过量的氢氧化钙加入到氯化磷酸胆碱水溶液中,明矾、氢氧化钙和氯化磷酸胆碱的摩尔比为0.45:1.2:1,在明矾的作用下,氯化磷酸胆碱中的磷酸与过量的氢氧化钙发生中和反应,并且调节pH值至8.3,生成大颗粒的晶体并沉淀,经压滤而得到滤清液;

[0056] C)制备成品,将氯化钙加入到由步骤B)得到的滤清液中,氯化钙与滤清液的摩尔比为0.3:1,浓缩到有固体析出时,停止浓缩,得到浓缩液,再向浓缩液中加入按重量计量的乙醇,乙醇的加入量为浓缩液重量的9.5倍,析出晶体,冷冻,过滤,得到滤饼,再用乙醇洗涤滤饼,并且在常压状态下干燥,干燥温度为65℃,得到成品氯化磷酸胆碱钙盐。

[0057] 经检测,氯化磷酸胆碱钙盐产品中,氯化磷酸胆碱钙盐的含量为99.1%。

[0058] 实施例7:

[0059] A)制备氯化磷酸胆碱,将质量百分比浓度为75%的氯化胆碱水溶液与过量的磷酸置于反应釜中,质量百分比浓度为75%的氯化胆碱水溶液与磷酸的摩尔比为1:1.1,在减压和加热状态下进行缩合反应,减压的压力为-0.1MPa,加热的加热温度为168℃,缩合反应的反应时间为4h,得到缩合液体,即得到氯化磷酸胆碱;

[0060] B)制备滤清液,先加水对由步骤A)得到的氯化磷酸胆碱进行溶解,水与氯化磷酸胆碱的重量比控制为1:20,得到氯化磷酸胆碱水溶液,再将明矾和过量的氢氧化钙加入到氯化磷酸胆碱水溶液中,明矾、氢氧化钙和氯化磷酸胆碱的摩尔比为0.7:2.0:1,在明矾的作用下,氯化磷酸胆碱中的磷酸与过量的氢氧化钙发生中和反应,并且调节pH值至8.2,生成大颗粒晶体并沉淀,经压滤而得到滤清液;

[0061] C)制备成品,将氯化钙加入到由步骤B)得到的滤清液中,氯化钙与滤清液的摩尔比为0.7:1,浓缩到有固体析出时,停止浓缩,得到浓缩液,再向浓缩液中加入按重量计量的乙醇,乙醇的加入量为浓缩液重量的5倍,析出晶体,冷冻,过滤,得到滤饼,再用乙醇洗涤滤饼,并且在常压状态下干燥,干燥温度为75℃,得到成品氯化磷酸胆碱钙盐。

[0062] 经检测,氯化磷酸胆碱钙盐产品中,氯化磷酸胆碱钙盐的含量为99.6%。