

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
C07C 59/01
C07C 51/41



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02151042.3

[43] 公开日 2003 年 5 月 14 日

[11] 公开号 CN 1417190A

[22] 申请日 2002.12.5 [21] 申请号 02151042.3
[71] 申请人 迈特(上海)生物科技有限公司
地址 201203 上海市张江高科技园区哈雷路
899 号 B-106
[72] 发明人 王小曾 汤杰 杨帆

[74] 专利代理机构 上海德昭专利事务所
代理人 程宗德

权利要求书 1 页 说明书 4 页

[54] 发明名称 β -羟基- β -甲基丁酸钙(HMB-Ca)的制备方法

[57] 摘要

β -羟基- β -甲基丁酸钙盐(HMB-Ca)的制备方法,属于有机化合物制备技术领域。以4-甲基-4-羟基-2-戊酮(双丙酮醇)为反应原料,水作溶剂,用NaOBr水溶液进行卤仿反应,然后酸化,异丁醇萃取,异丁醇萃取物中的HMB酸直接与 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 成盐,制得HMB-Ca。该方法具有产品纯度高、环境污染小等优点。HMB-Ca可用于促进肌肉生长,增强免疫力,降低体内胆固醇和低密度脂蛋白(LDL)水平以减少冠心病和心血管疾病的发生,还能增强人体固氮能力,维持体内蛋白质水平,应用广泛。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种 β -羟基- β -甲基丁酸钙盐 (HMB-Ca) 的制备方法, 其特征在于, 制备步骤:

第一步 NaOBr 的制备

100 份重量的 NaOH 溶于 400 份重量的水中, 冰盐浴冷却至 0 °C, 搅拌下滴加 192 份重量的溴素, 控制滴加温度在 0~5 °C, 滴加完毕, 得到 NaOBr 溶液, 0~5 °C 保存;

第二步 卤仿反应

将上述溶液滴加到 46.4 份重量的双丙酮醇及 120 份重量水的混合溶液中, 反应 6 小时, 反应结束后, 加入 8 份重量的 NaHSO₃ 使其颜色褪去, 分出下层溴仿, 水层用约 120 份重量的 2mol/L 的 HCl 溶液调 pH 为 2~3, 再用 150 份重量的异丁醇萃取 3~4 次, 合并异丁醇层;

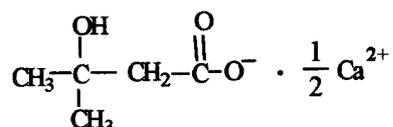
第三步 成盐

将 120 份重量的水加入上述异丁醇溶液中, 再加入 14.8 份重量的 Ca(OH)₂, 搅拌, 室温下反应 2 小时, 滤去不溶物, 滤液静置分层, 分出水层, 减压蒸去水即得白色固体, 烘干得 27.2 份重量的产品 HMB-Ca, 产率为 49.6% 。

β-羟基-β-甲基丁酸钙（HMB-Ca）的制备方法

技术领域

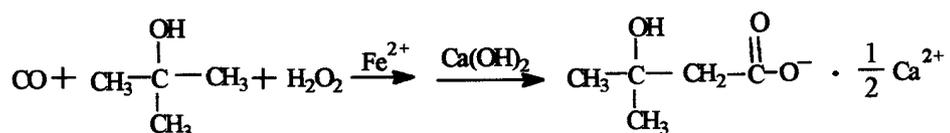
本发明涉及一种β-羟基-β-甲基丁酸钙，即缩写为HMB-Ca的制备方法，属于有机化合物制备技术领域。HMB-Ca的结构式为：



背景技术

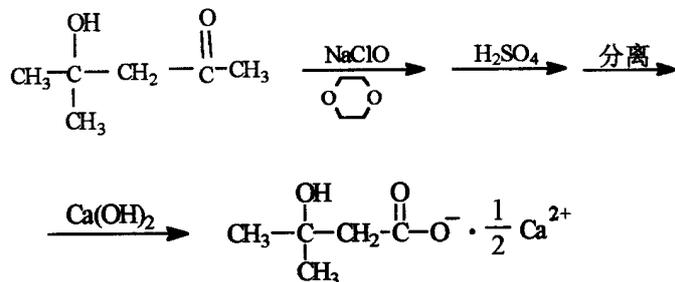
HMB钙盐可用于促进动物肌肉生长，增强哺乳动物的免疫能力，降低人体内胆固醇和低密度脂蛋白（LDL）水平以减少冠心病和心血管疾病的发生，还能帮助增强人体固氮能力，维持体内蛋白质水平，因此应用十分广泛。目前，HMB-Ca的合成方法主要有两种：

1、自由基反应：



以叔丁醇为原料，硫酸亚铁和双氧水为自由基引发剂，在硫酸的水溶液中通入CO气体制备HMB酸，再与Ca(OH)₂成盐。由于是自由基反应，产生的自由基也可以发生偶联，生成偶联副产物。实验表明，偶联副产物的含量占总产量的一半以上。此外，该反应要求绝对无氧操作，否则自由基链反应将终止，反应无法继续进行。

2、卤仿反应



以双丙酮醇为原料，二氧六环为溶剂，用 NaClO 水溶液在强碱性条件及回流温度下进行卤仿反应，然后用硫酸酸化，利用乙酸乙酯进行萃取，除去溶剂后 Na₂SO₄ 沉淀出来，加入纯净水，再用乙酸乙酯萃取，蒸去溶剂得 HMB 酸。将 HMB 酸与 Ca(OH)₂ 反应得到 HMB-Ca 粗品，外观为黄色，用 10 倍量的乙醇溶解，除去不溶物，滤液低温结晶 2~3 天，减压过滤得到的结晶，再经两次重结晶，可除去黄色，得产品 HMB-Ca。

这两种方法都存在缺陷：第一条路线收率很低，反应条件苛刻；第二条路线采用的大量溶剂二氧六环难以回收，造成环境污染，成本增加，同时采用大量的乙醇反复重结晶，工业操作难度增大。

发明内容

本发明要解决的技术问题是提出一种简单的制备纯度好的 HMB-Ca 的方法。本发明通过以下技术方案使该技术问题得到解决：以双丙酮醇为反应原料，水作溶剂，用 NaOBr 水溶液进行卤仿反应，然后酸化，异丁醇萃取，异丁醇萃取物中的 HMB 酸直接与 Ca(OH)₂ 成盐，制得

HMB-Ca。

现详细说明本发明的内容。

一种 HMB-Ca 的制备方法，其特征在于，制备步骤：

第一步 NaOBr 的制备

100 份重量的 NaOH 溶于 400 份重量的水中，冰盐浴冷却至 0 °C，搅拌下滴加 192 份重量的溴素，控制滴加温度在 0~5 °C，滴加完毕，得到 NaOBr 溶液，0~5 °C 保存；

第二步 卤仿反应

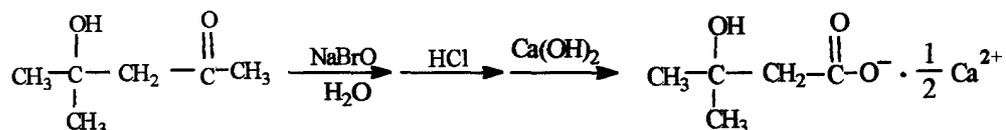
将上述溶液滴加到 46.4 份重量的双丙酮醇与 120 份重量水的混合溶液中，反应 6 小时，反应结束后，加入 8 份重量的 NaHSO₃ 使其颜色褪去，分出下层溴仿，水层用约 120 份重量的 2mol/L 的 HCl 溶液调 pH 为 2~3，再用 150 份重量的异丁醇萃取 3~4 次，合并异丁醇层；

第三步 成盐

将 120 份重量的水加入上述异丁醇溶液中，再加入 14.8 份重量的 Ca(OH)₂，搅拌，室温下反应 2 小时，滤去不溶物，滤液静置分层，分出水层，减压蒸去水即得白色结晶固体，烘干得 27.2 份重量的产品 HMB-Ca，产率为 49.6%。

第二步中，生成的 HMB 酸被萃取到异丁醇中，无须分离，第三步中，异丁醇中的 HMB 酸直接与 Ca(OH)₂ 反应。反应后异丁醇可直接循环使用。

以下是与上述三个步骤有关的化学反应式：



与背景技术相比，本发明有以下的特点：

1. 用水作溶剂，环境友好，成本低廉。
2. 制备工艺简单，HMB酸无须分离，直接成盐。
3. 产品纯度高，无须重结晶。
4. 萃取剂异丁醇无须处理，直接回收套用，因此整个制备过程几乎没有有机溶剂排放。

最佳实施方式

实施例：

按上述制备方法制备 HMB-Ca，其特征在于，

第一步中 NaOH 和水的用量分别为 100 g 和 400 g；

第二步中双丙酮醇、水、NaHSO₃ 和 HCl 的用量分别为 46.4 g、120 g、8 g 和 120 g，异丁醇每次用量为 150 g；

第三步中水和 Ca(OH)₂ 的用量分别为 120 g 和 14.8 g，得产品 HMB-Ca 27.2 g。

本发明用于制备 HMB-Ca。该产品在动物体内不容易被破坏，通过胃进入肠道从而被吸收，进入循环系统。可促进动物肌肉生长，增强哺乳动物的免疫功能，帮助人体维持一定的氮的水平，或降低人体血液中胆固醇及低密度脂蛋白(LDL)的含量，从而减少冠心病和心血管疾病的发生。