



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104496912 A

(43) 申请公布日 2015.04.08

(21) 申请号 201510016242.4

(22) 申请日 2015.01.13

(71) 申请人 中国科学院亚热带农业生态研究所
地址 410125 湖南省长沙市芙蓉区马坡岭远大二路 644 号

(72) 发明人 吴信 印遇龙 刘红南 谢春艳 张宇喆

(74) 专利代理机构 武汉宇晨专利事务所 42001
代理人 余晓雪 王敏锋

(51) Int. Cl.
C07D 239/557(2006.01)

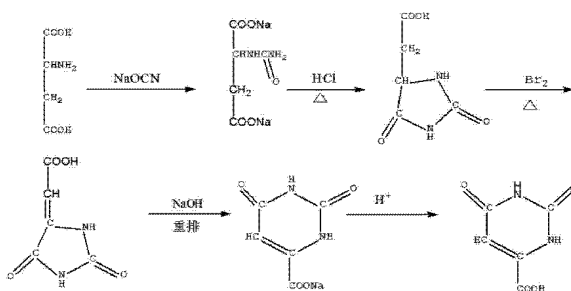
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

(54) 发明名称

一种乳清酸的制备方法

(57) 摘要

本发明属于化学合成领域,涉及一种乳清酸的制备方法,该乳清酸的制备方法包括以下步骤:1)合成氨甲酰天冬氨酸;2)基于步骤1)合成得到的氨甲酰天冬氨酸合成乙内酰脲基代醋酸;3)基于步骤2)所合成得到的乙内酰脲基代醋酸合成羧基甲基乙内酰脲;4)基于步骤3)所合成得到的羧基甲基乙内酰脲合成乳清酸。本发明的目的在于提供一种工艺路线短、原料易得、反应在敞开体系中进行、选择性好以及收率高的乳清酸的制备方法。



1. 一种乳清酸的制备方法,其特征在于:所述乳清酸的制备方法包括以下步骤:

- 1) 合成氨甲酰天冬氨酸;
- 2) 基于步骤 1) 合成得到的氨甲酰天冬氨酸合成乙内酰脲基代醋酸;
- 3) 基于步骤 2) 所合成得到的乙内酰脲基代醋酸合成羧基甲基乙内酰脲;
- 4) 基于步骤 3) 所合成得到的羧基甲基乙内酰脲合成乳清酸。

2. 根据权利要求 1 所述的乳清酸的制备方法,其特征在于:所述步骤 1) 的具体实现方式是:

1. 1) 在反应容器中加入天冬氨酸 13.3-66.5 g,再加入 7-35 g 氰酸钠;

1. 2) 向步骤 1. 1) 中的反应体系中加入水 39.9-200.0 毫升,在 60℃-80℃的环境中反应 3-5 小时,自然冷却至室温后加入质量分数是 38% 的浓盐酸至 pH 为 2.2-2.3,析出氨甲酰天冬氨酸,过滤得到滤渣,将滤渣在 80-100℃烘干,得到氨甲酰天冬氨酸。

3. 根据权利要求 2 所述的乳清酸的制备方法,其特征在于:所述步骤 2) 的具体实现方式是:

向步骤 1. 2) 所得到的氨甲酰天冬氨酸中加入 20wt% 盐酸 32-150 毫升,加热蒸发至干得到残留物,残留物在水中重结晶,过滤得到滤渣,将滤渣烘干得乙内酰脲基代醋酸。

4. 根据权利要求 3 所述的乳清酸的制备方法,其特征在于:所述步骤 3) 的具体实现方式是:

3. 1) 向步骤 2) 所得到的乙内酰脲基代醋酸中加入 3.56-17.0 mL 液溴;

3. 2) 向步骤 3. 1) 中的反应体系中加入 18-60 毫升冰醋酸,在 100℃加热 1-3 小时,得到悬浮物;在 12 分钟-15 分钟范围内将反应所得到的悬浮物倒入 50 毫升沸水中,冷却结晶,过滤得到滤渣,将滤渣在 100-105℃烘干,得到羧基甲基乙内酰脲。

5. 根据权利要求 4 所述的乳清酸的制备方法,其特征在于:所述步骤 4) 的具体实现方式是:

向步骤 3. 2) 所得到的羧基甲基乙内酰脲中加入 20wt% 氢氧化钠 12-48 毫升,以每分钟 5℃的升温幅度升温到 65℃,保温 15 分钟,加入 2-3 g 活性炭脱色,过滤,滤液用盐酸酸化至 pH4-5,在 30 转/min 的条件下搅拌半小时,室温条件下冷却,过滤,烘干得乳清酸。

6. 一种基于如权利要求 5 所述的乳清酸的制备方法制备得到的乳清酸。

一种乳清酸的制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于化学合成领域,涉及一种乳清酸的制备方法。

背景技术

[0002] 乳清酸,6-羧基尿嘧啶。又称维生素 B13,可从牛乳,酵母提取液,粗糙链孢霉培养液等分离出来。乳清酸与磷酸核糖焦磷酸结合形成乳清酸核苷酸,为嘧啶核苷酸生物合成的中间体。

[0003] 在 60 年代,乳清酸用于治疗黄胆和一般肝脏机能障碍(王玉明等. 乳清酸诱导大鼠脂肪肝的机制研究. 营养学报,2009 年,31(4))。近年虽被新药代替,但它具有改善肝功能,促进肝细胞的修复作用和其它新功能。如:可治疗痛风病,改进脑血管循环,增加吞噬细胞活性,提高组织再生能力,有助于治愈伤口。同时,乳清酸还可用于免疫辅药、可以治疗慢性 X 线中毒,作为化学品中毒的预防剂和治疗剂。

[0004] 研究发现,乳清酸除具有改善肝功能,促进肝细胞的修复作用外,还具有许多新的功能。如能增加吞噬细胞活性,提高组织再生能力,还可用于免疫辅药。它也可作为化学品中毒的预防剂和治疗剂。在其他领域,如加入饲料中,可加速雏鸡生长,可提高蛋鸡的产蛋量。用于化妆品,能有效减少皮肤的皱纹。

[0005] 乳清酸类药物以其疗效好、副作用小、对肾脏无刺激,体内残留和积累量低等特点备受青睐与关注。近年来开发研究出乳清酸用于核酸的合成,核酸是生命的主要物质,对于研究蛋白质的生物合成以及人类遗传学都具有非常重要的意义,目前已经开发出以其为原料生产的核酸类保健食品与药物,能影响和控制许多生命代谢活动,对延缓人体衰老具有明显效果。

[0006] 目前,具有工业化前景的乳清酸合成技术主要有:一是将尿素与草乙酸单乙酯缩合而得;二是将 2,6-二氧代-3-甲基嘧啶用赤血盐氧化合成;三是以硫脲为原料,合成 2-硫脲嘧啶-4-醛,用氧化铬或过氧化氢氧化合成而得;四是采用发酵法生产。由于化学合成方法使用一定催化剂和溶剂,易含有杂质,因此日本主要采用发酵法生产,但是收率很低。目前乳清酸生产主要集中在美、日、西欧等国家和地区,而且多为自己用于生产药物。近年来上海有机化学研究所开发出以尿素为原料的新工艺值得关注,其将丁二烯酞与尿素加成得到产物,再与溴加成,其中一个溴原子与氨基的氢脱溴加成,其中一个溴原子与氨基的氢脱去一分子溴化氢形成六圆环,再进一步在强碱性条件下发生消去反应,酸化后得到粗品,经过重结晶进一步纯化得到格产品(杜恒等. 乳清酸生产的工艺方法. 专利号: ZL01126146.3)。

[0007] 乳清酸的制备方法主要有以下两种:

[0008] 第一种是以草酸二乙酯经缩合,环合,重排而得。该合成反应需要金属钠,还需要溶剂三氯乙烯,产率仅有 40%,成本较高。

[0009] 另外一种是通过顺丁烯二酸酞与尿素经溴化,脱溴反应而得。取 2kg 醋酸,10kg 水和 1.92kg 顺丁烯二酸酞在尿素存在的条件下生成顺丁烯二酸单酰脲。然后放入 15kg 压力

高压锅,加入 1.93kg 的溴。使反应保持 -5°C ,反应 1.5 小时,过滤,加入 12%氢氧化钠 20kg,加热到 $60-80^{\circ}\text{C}$,保持 4 小时。加入 3.7kg 醋酸调节 pH 值为 5,过滤,洗涤,烘干,加入 12%盐酸 4.5kg,搅拌 3 小时,冷却,洗涤,烘干得产品。该合成工艺需要高压,反应条件苛刻,产率也只有 56%。

[0010] 但是,现有的工艺成本高,采用现有技术生产成本在 200 元 /kg 以上,限制了乳清酸在其他领域的应用。而国外 80 年代的技术可使生产成本减低 30% -40%。因此,对新工艺的研究具有十分重要的意义。

发明内容

[0011] 本发明的目的在于提供一种工艺路线短、原料易得、反应在敞开体系中进行、选择性好以及收率高的乳清酸的制备方法。

[0012] 为实现上述目的,本发明通过以下技术手段实现:

[0013] 一种乳清酸的制备方法,其特征在于:所述乳清酸的制备方法包括以下步骤:

[0014] 1) 合成氨甲酰天冬氨酸;

[0015] 2) 基于步骤 1) 合成得到的氨甲酰天冬氨酸合成乙内酰脲基代醋酸;

[0016] 3) 基于步骤 2) 所合成得到的乙内酰脲基代醋酸合成羧基甲基乙内酰脲;

[0017] 4) 基于步骤 3) 所合成得到的羧基甲基乙内酰脲合成乳清酸。

[0018] 作为优选,本发明所采用的步骤 1) 的具体实现方式是:

[0019] 1. 1) 在反应容器中加入天冬氨酸 13.3-66.5g,再加入 7-35g 氰酸钠;

[0020] 1. 2) 向步骤 1. 1) 中的反应体系中加入水 39.9-200.0 毫升,在 60°C - 80°C 的环境中反应 3-5 小时,自然冷却至室温后加入质量分数是 38%的浓盐酸至 pH 为 2.2-2.3,析出氨甲酰天冬氨酸,过滤得到滤渣,将滤渣在 $80-100^{\circ}\text{C}$ 烘干,得到氨甲酰天冬氨酸。

[0021] 作为优选,本发明所采用的步骤 2) 的具体实现方式是:

[0022] 向步骤 1. 2) 所得到的氨甲酰天冬氨酸中加入 20wt% 盐酸 32-150 毫升,加热蒸发至干得到残留物,残留物在水中重结晶,过滤得到滤渣,将滤渣烘干得乙内酰脲基代醋酸。

[0023] 作为优选,本发明所采用的步骤 3) 的具体实现方式是:

[0024] 3. 1) 向步骤 2) 所得到的乙内酰脲基代醋酸中加入 3.56-17.0mL 液溴;

[0025] 3. 2) 向步骤 3. 1) 中的反应体系中加入 18-60 毫升冰醋酸,在 100°C 加热 1-3 小时,得到悬浮物;在 12 分钟 -15 分钟范围内将反应所得到的悬浮物倒入 50 毫升沸水中,冷却结晶,过滤得到滤渣,将滤渣在 $100-105^{\circ}\text{C}$ 烘干,得到羧基甲基乙内酰脲。

[0026] 作为优选,本发明所采用的步骤 4) 的具体实现方式是:

[0027] 向步骤 3. 2) 所得到的羧基甲基乙内酰脲中加入 20wt% 氢氧化钠 12-48 毫升,以每分钟 5°C 的升温幅度升温到 65°C ,保温 15 分钟,加入 2-3g 活性炭脱色,过滤,滤液用盐酸酸化至 pH4-5,在 30 转 /min 的条件下搅拌半小时,室温冷却下过滤,烘干得乳清酸。

[0028] 一种基于如上所述的乳清酸的制备方法制备得到的乳清酸。

[0029] 本发明的优点是:

[0030] 本发明公开了一种乳清酸的制备方法,以天冬氨酸和氰酸钠为原料合成氨甲酰天冬氨酸,然后依次合成乙内酰脲基代醋酸、羧基甲基乙内酰脲,最后在碱性条件下反应后,加入活性炭脱色,过滤,滤液用盐酸酸化,搅拌半小时,冷却,过滤,烘干得乳清酸。本发明所

提供的乳清酸的制备方法,工艺路线短,原料易得,反应在敞开体系中进行,选择性好、收率高、成本低等优点。

附图说明

[0031] 图 1 是本发明所提供的乳清酸的制备方法的合成路线流程图示意图。

具体实施方式

[0032] 参见图 1,本发明提供了一种乳清酸的制备方法,以天冬氨酸和氰酸钠为原料合成氨甲酰天冬氨酸,然后将氨甲酰天冬氨酸与盐酸加热反应合成乙内酰脲基代醋酸,然后在液溴中与冰醋酸加热条件下反应生成羧基甲基乙内酰脲,最后在碱性条件下反应后,加入活性炭脱色,过滤,滤液再用盐酸酸化,搅拌半小时,冷却,过滤,烘干得乳清酸。

[0033] 下面将结合具体实施方式对本发明所提供的技术方案进行详细说明:

[0034] 实施例 1:

[0035] 本发明提供了一种乳清酸的制备方法,该乳清酸的制备方法包括以下步骤:

[0036] (1) 氨甲酰天冬氨酸的合成:在反应容器中加入天冬氨酸 13.3g,再加入 7g 氰酸钠,然后加入水 39.9 毫升,在 60℃ 反应 3 小时,自然冷却后加入质量分数是 38% 的浓盐酸至 pH 为 2.2,析出氨甲酰天冬氨酸,过滤得到滤渣,将滤渣在 80-100℃ 烘干,即得到氨甲酰天冬氨酸 11g,收率 70%;

[0037] (2) 乙内酰脲基代醋酸的合成:在反应容器中,加入氨甲酰天冬氨酸 11g,加入 20wt% 盐酸 32 毫升,加热蒸发至干,残留物在水中重结晶,过滤得到滤渣,烘干得乙内酰脲基代醋酸 10g,收率 81%;

[0038] (3) 羧基甲基乙内酰脲的合成:在反应容器中,加入 10g 乙内酰脲基代醋酸,再加入 3.56mL 液溴,然后加入 18 毫升冰醋酸,在 100℃ 加热 1 小时。在 12 分钟内将悬浮物倒入 50 毫升沸水中,冷却结晶,过滤,得到滤渣,将滤渣在 100-105℃ 烘干,得到羧基甲基乙内酰脲 7.5g,收率 75%;

[0039] (4) 乳清酸的合成:在反应容器中加入羧基甲基乙内酰脲 7.5g,加入 20wt% 氢氧化钠 12 毫升,以每分钟 5℃ 的升温幅度升温到 65℃,保温 15 分钟,加入 2g 活性炭脱色,过滤,滤液用盐酸酸化,在 30 转/min 的条件下搅拌半小时,冷却,过滤,烘干得乳清酸 6g,收率 71%;

[0040] 实施例 2:

[0041] 本发明提供了一种乳清酸的制备方法,其具体步骤如下:

[0042] (1) 氨甲酰天冬氨酸的合成:在反应容器中加入天冬氨酸 26.6g,再加入 14g 氰酸钠,然后加入水 79.8 毫升,在 70℃ 反应 4 小时,自然冷却后加入质量分数是 38% 的浓盐酸至 pH 为 2.3,析出氨甲酰天冬氨酸,过滤得到滤渣,将滤渣在 80-100℃ 烘干,得产品 20g,收率 69%。

[0043] (2) 乙内酰脲基代醋酸的合成:在反应容器中,加入氨甲酰天冬氨酸 20g,加入 20wt% 盐酸 60 毫升,加热蒸发至干,残留物在水中重结晶,过滤得到滤渣,将滤渣烘干得乙内酰脲基代醋酸 18g,收率 79%。

[0044] (3) 羧基甲基乙内酰脲的合成:在反应容器中,加入 18g 乙内酰脲基代醋酸,再加

入 9mL 液溴, 然后加入 36 毫升冰醋酸, 在 100℃ 加热 1.5 小时。在 15 分钟内将悬浮物倒入 100 毫升沸水中, 冷却结晶, 过滤得到滤渣, 将滤渣在 100-105℃ 烘干, 得到羧基甲基乙内酰脲 13.5g, 收率 73%。

[0045] (4) 乳清酸的合成: 在反应容器中加入羧基甲基乙内酰脲 13.5g, 加入 20wt% 氢氧化钠 27 毫升, 以每分钟 5℃ 的升温幅度升温到 65℃, 保温 15 分钟, 加入 2.2g 活性炭脱色, 过滤, 收集滤液用盐酸酸化至 pH4.2, 在 30 转 /min 的条件下搅拌半小时, 冷却, 过滤, 烘干得乳清酸 9.5g, 收率 69%。

[0046] 实施例 3:

[0047] 乳清酸的制备方法, 其具体步骤如下:

[0048] (1) 氨甲酰天冬氨酸的合成: 在反应容器中加入天冬氨酸 39.9g, 再加入 21g 氰酸钠, 然后加入水 119.7 毫升, 在 75℃ 反应 4.5 小时, 自然冷却后加入质量分数是 38% 的浓盐酸至 pH 为 2.3, 析出氨甲酰天冬氨酸, 过滤, 烘干, 得产品 28.5g, 收率 65%。

[0049] (2) 乙内酰脲基代醋酸的合成: 在反应容器中, 加入氨甲酰天冬氨酸 28.5g, 加入 20wt% 盐酸 85 毫升, 加热蒸发至干, 残留物在水中重结晶, 过滤得到滤渣, 将滤渣烘干得乙内酰脲基代醋酸 22.8g, 收率 76%。

[0050] (3) 羧基甲基乙内酰脲的合成: 在反应容器中, 加入 22.8g 乙内酰脲基代醋酸, 再加入 11.4mL 液溴, 然后加入 45.6 毫升冰醋酸, 在 100℃ 加热 2 小时。在 15 分钟内将悬浮物倒入 150 毫升沸水中, 冷却结晶, 过滤得到滤渣, 将滤渣在 100-105℃ 烘干, 得到羧基甲基乙内酰脲 15.9g, 收率 73%。

[0051] (4) 乳清酸的合成: 在反应容器中加入羧基甲基乙内酰脲 15.9g, 加入 20wt% 氢氧化钠 31.8 毫升, 以每分钟 5℃ 的升温幅度升温到 65℃, 保温 15 分钟, 加入 2.5g 活性炭脱色, 过滤, 滤液用盐酸酸化至 pH4.5, 在 30 转 /min 的条件下搅拌半小时, 冷却, 过滤, 烘干得乳清酸 11.2g, 收率 68%。

[0052] 实施例 4:

[0053] 乳清酸的制备方法, 其具体步骤如下:

[0054] (1) 氨甲酰天冬氨酸的合成: 在反应容器中加入天冬氨酸 66.5g, 再加入 35g 氰酸钠, 然后加入水 199.5 毫升, 在 80℃ 反应 5 小时, 自然冷却后加入质量分数是 38% 的浓盐酸至 pH 为 2.2, 析出氨甲酰天冬氨酸, 过滤, 烘干, 得到产品 46.5g, 收率 67%。

[0055] (2) 乙内酰脲基代醋酸的合成: 在反应容器中, 加入氨甲酰天冬氨酸 46.5g, 加入 20wt% 盐酸 139.5 毫升, 加热蒸发至干, 残留物在水中重结晶, 过滤得到滤渣, 将滤渣烘干得乙内酰脲基代醋酸 32.5g, 收率 69%。

[0056] (3) 羧基甲基乙内酰脲的合成: 在反应容器中, 加入 32.5g 乙内酰脲基代醋酸, 再加入 16.2mL 液溴, 然后加入 65 毫升冰醋酸, 在 100℃ 加热 3 小时。在 12 分钟内将悬浮物倒入 200 毫升沸水中, 冷却结晶, 过滤得到滤渣, 将滤渣在 100-105℃ 烘干, 得到羧基甲基乙内酰脲 22.8g, 收率 78%。

[0057] (4) 乳清酸的合成: 在反应容器中加入羧基甲基乙内酰脲 22.8g, 加入 20wt% 氢氧化钠 45.6 毫升, 以每分钟 5℃ 的升温幅度升温到 65℃, 保温 15 分钟, 加入 2.8g 活性炭脱色, 过滤, 收集滤液用盐酸酸化至 pH4.0, 在 30 转 /min 的条件下搅拌半小时, 冷却, 过滤, 烘干得乳清酸 15.9g, 收率 68%。

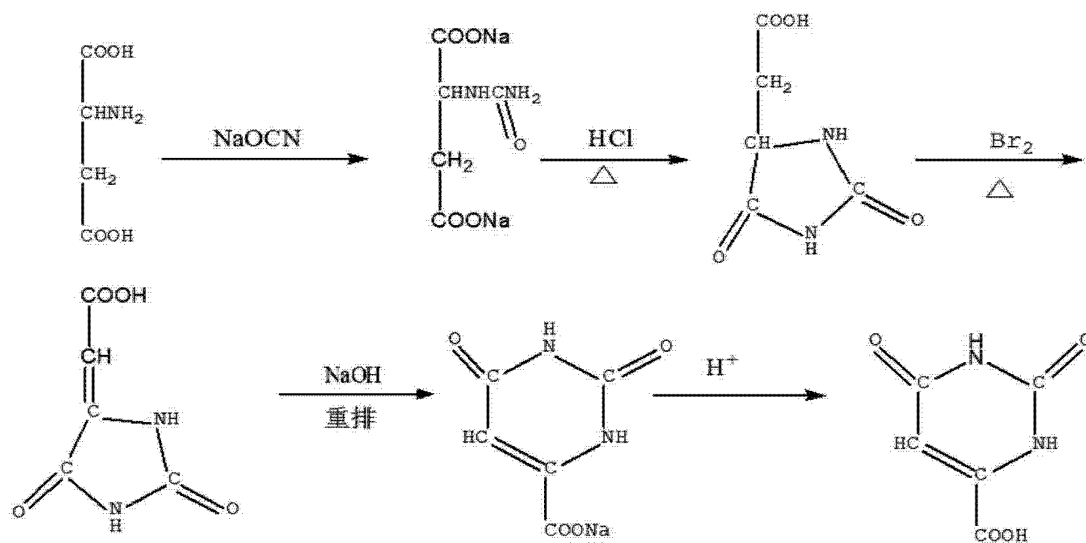


图 1