

文章编号: 1001-7631(2003)02-0155-05

氯化胆碱合成工艺的研究

崔玉民¹, 杨高文²

(1. 阜阳师范学院化学系, 安徽 阜阳 236032;

2. 常熟理工学院科学与材料系, 江苏 常熟 215500)

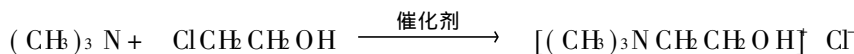
摘要: 在氯化胆碱的作用下,三甲胺与氯乙醇反应合成氯化胆碱。讨论了影响产品收率及纯度的主要因素。实验发现氯化胆碱有自催化作用,在优化工艺条件下,氯化胆碱的收率达到 95.8%,纯度达到 98.0%。该工艺具有操作简单、易分离、易干燥、收率高、纯度高、成本低、易推广等优点。

关键词: 三甲胺; 氯乙醇; 氯化胆碱; 自催化作用

中图分类号: O629.2 **文献标识码:** A

氯化三甲基羟乙基铵简称为氯化胆碱,它是易溶于水及醇的白色结晶,微有鱼腥、咸苦味,在空气中易潮解,在碱液中不稳定。20世纪50年代以来便大量用于医药工业及作为饲料添加剂^[1]。氯化胆碱具有以下生理作用:可预防脂肪肝、肾脏中的脂肪积累及其组织变性;可促进氨基酸的再组合;可提高氨基酸,尤其是必需的氨基酸-蛋氨酸在体内的利用率。在日本,氯化胆碱的98%用作鸡、猪、肉牛等动物饲料添加剂^[2]。氯化胆碱是维生素B属药物,用于肝炎、肝机能退化、早期肝硬化、恶性贫血等症的治疗。它对于促进人体和动物的机体循环和生长发育,有着重要的生理功能。

目前,制备氯化胆碱的方法有3种,(1)是连续法制备氯化胆碱。将三甲胺盐酸盐与环氧乙烷按摩尔比为1:1.02的比例连续送入反应器,于50~70℃反应1~1.5h,生成物连续引出,使反应器内的液面保持稳定^[3]。(2)是先将三甲胺与盐酸反应,再通入环氧乙烷,然后,加入有机酸中和,浓缩制取氯化胆碱^[4]。这2种方法反应活性高、反应快、收率较高,但由于环氧乙烷易爆炸,危险性极大,操作难度较大。(3)是由三甲胺与氯乙醇反应制备氯化胆碱^[5],此方法工艺简单,但需加无机碱或有机碱作催化剂,加入无机碱作催化剂易引起副反应(比如生成乙二醇等);而加入有机碱作催化剂,给氯化胆碱的分离提纯带来麻烦。本研究通过实验首先发现氯化胆碱有自催化作用,使得氯化胆碱生产工艺大为简化,收率和纯度都有所提高。其化学反应原理如下:



1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Perkin-Elmer 204B型元素分析仪; Shimadzu FT-IR 3000红外光谱仪(KBr压片,单位为: cm^{-1}); Bruker DPX 300(300 MHz)核磁共振仪(TM S为内标, δ 单位为: $\mu\text{m}/\text{m}$); 磁力搅拌器; 恒温

收稿日期: 2002-05-; 修订日期: 2002-07-21

作者简介: 崔玉民(1964-),男,硕士,教授

基金项目: 安徽省教育厅自然科学基金资助项目(2002kj235); 常熟理工学院科研计划基金资助(2002SH06)

仪; RE-52AAA旋转蒸发器。

三甲胺 (AR, 纯度 33%); 氯乙醇 (CP, 纯度 95%); 氯化胆碱 (自制); 氢氧化钠 (AR)

1.2 实验方法

在装有恒压滴液漏斗, 回流冷凝管, 温度计的 250mL 三口烧瓶中加入 16.5mL (0.2340 mol) 氯乙醇, 再加入 80mL 蒸馏水, 放在磁力搅拌器上, 开动搅拌, 外用水浴加热, 加热至 30°C, 开始滴加一定量的三甲胺溶液, 滴加时间为 1h, 加完后于 35~65°C 反应 6h, 然后将反应瓶内的物料转入单口磨口烧瓶内, 利用旋转蒸发器进行减压蒸馏, 蒸干, 再向烧瓶内加入 50mL 无水乙醇, 搅拌溶解后, 旋转蒸干。再加入 50mL 无水乙醇, 搅拌溶解, 抽滤, 用少量无水乙醇洗涤滤饼 2 次 (滤饼为氯化钠), 利用旋转蒸发器将滤液蒸干, 于 50~60°C 干燥, 得成品, 称重, 化验, $mp = 238\sim 240^\circ\text{C}$ (文献^[3] 240°C)。

1.3 氯化胆碱的鉴定

¹H NMR (CDCl₃) δ /ppm: 3.32(s, 9H, -CH₃), 3.66(t, 2H, -CH₂-), 3.95(m, 2H, -CH₂-), 5.04(t, 1H, -OH); IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 2984, 2966, 2925(尖峰, C-H 键伸缩振动), 3256(强吸收, 宽峰, O-H 键伸缩振动), 1480, 1400(C-O-H 共平面的弯曲振动), 1080, 1050(C-O-C-N 键伸缩振动) cm^{-1} , 由于 O-H 键伸缩振动吸收峰发生较大红移, 且为宽峰, 说明分子处于缔合状态; Anal. calcd. for C₅H₁₄ClNO: C 43.01, H 10.11, N 10.03; found C 42.96, H 10.08, N 9.97

纯度分析方法: 雷氏盐重量法, 通常认为雷氏盐是氯化胆碱的特效试剂, 但实际上三甲胺和一些伯胺、仲胺都有可能与雷氏盐生成类似的沉淀, 因此, 必须对该法加以改进, 在所取样品溶解后, 加入适量的氢氧化钠, 在加热煮沸条件下赶除有机胺, 使分析结果更准确、可靠^[6]。

2 结果与讨论

2.1 催化剂对氯化胆碱收率的影响

固定氯乙醇为 16.5mL (0.2340 mol), 三甲胺与氯乙醇的摩尔比为 1.00:1, 三甲胺滴加温度 30°C, 滴加时间为 1h, 加完后于 50°C 保温反应 3h, 只改变催化剂用量, 分别测定不同用量催化剂时, 氯化胆碱的收率 (氯化胆碱收率是以氯乙醇为基准计算) (下同), 其结果见表 1 表 2

表 1 NaOH 的用量对氯化胆碱收率的影响
Table 1 Influence of Amount of NaOH on the Yield of Choline Chloride

批号	NaOH 用量 /g	氯化胆碱得量 /g	氯化胆碱纯度 [*] /%	氯化胆碱收率 ^{**} /%
1	0.00	15.3	96.5	45.2
2	0.10	27.9	97.8	83.6
3	0.20	29.9	97.5	89.2
4	0.30	29.8	96.9	88.3
5	0.40	29.4	96.0	86.4

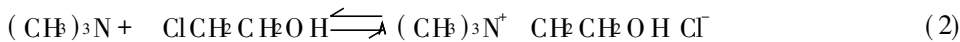
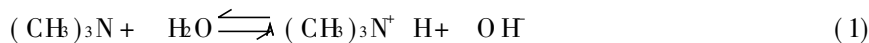
* 采用改进后的雷氏盐重量法测定^[6]; ** 氯化胆碱收率是以氯乙醇为基准计算 (下同)

表 2 氯化胆碱的用量对氯化胆碱收率的影响
Table 2 Influence of Amount of Choline Chloride on the Yield of Choline Chloride

批号	氯化胆碱用量 /g	氯化胆碱得量 [*] /g	氯化胆碱纯度 /%	氯化胆碱收率 /%
6	0.30	25.2	97.6	75.2
7	0.50	27.2	98.2	81.7
8	0.80	29.6	97.9	88.8
9	1.00	30.6	98.4	92.2
10	1.20	30.7	98.0	92.2

* 扣除所加氯化胆碱后的得量 (以下相同)

由表 1 可知,随着催化剂 NaOH 用量的增加,氯化胆碱的收率逐渐增大,但当 NaOH 的加量超过 0.2g 时,氯化胆碱收率反而降低。这可从化学平衡及亲核取代反应机理角度加以解释。在反应物料中存在下列平衡:



当 NaOH 加量较少时,反应混合物中 $[\text{OH}^-]$ 较少,所增加的 OH^- 主要使电离平衡 (1) 向左方向移动,使得游离态 $[(\text{CH}_3)_3\text{N}]$ 增大,根据化学平衡原理,增加反应物的浓度使得双分子的亲核取代反应 (S_N2) (2) 式向正方向移动,从而提高了氯化胆碱的收率;但当 NaOH 加量超过 0.2g 时,反应混合物中 $[\text{OH}^-]$ 较多,由于反应 (3) 与 (1) 发生竞争,部分 OH^- 参与了亲核取代反应 (S_N2) (3) 式,生成了副产物 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,且 $[\text{OH}^-]$ 越大,生成的副产物越多,副反应所消耗的原料 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 也越多,因此主反应收率随之下降。

由表 2 可知,随着催化剂氯化胆碱量的增加,氯化胆碱的收率逐渐增大,但当氯化胆碱的加量超过 1.00g 时,其收率增加非常缓慢。将表 1 与表 2 相比可知,用氯化胆碱作催化剂与 NaOH 作催化剂相比,氯化胆碱具有收率高、没有外加的杂质、易分离等优点。因此,以下实验都采用氯化胆碱作催化剂,且用量为 1.00g。

2.2 三甲胺与氯乙醇的摩尔比对氯化胆碱收率的影响

固定氯乙醇为 16.5mL (0.2340 mol),氯化胆碱加量为 1.00g,三甲胺滴加温度 30℃,滴加时间为 1h,加完后于 50℃ 保温反应 3h,只改变三甲胺的加入量 (即改变三甲胺与氯乙醇的摩尔比),分别测定不同用量三甲胺时,氯化胆碱的收率,其结果见表 3。

表 3 三甲胺与氯乙醇的摩尔比与氯化胆碱收率的关系

Table 3 Relation between Molar Ratio of Trimethylamine to Chloride Ethanol and the Yield of Choline Chloride

批号	三甲胺与氯乙醇摩尔比	氯化胆碱得量 /g	氯化胆碱纯度, %	氯化胆碱收率, %
11	0.90	26.9	97.8	80.6
12	0.95	28.9	98.2	86.8
13	1.00	30.6	98.4	92.2
14	1.05	32.0	96.8	94.8
15	1.10	31.7	97.7	95.0
16	1.15	31.6	98.1	94.9

由表 3 可知,随着三甲胺与氯乙醇的摩尔比的增大,氯化胆碱收率逐渐增大,但当其摩尔比大于 1.05:1 时,收率增大趋缓。因为三甲胺与氯乙醇在一定条件下反应达到平衡,增加其中一种反应物的浓度,使化学平衡向正方向移动,从而提高氯化胆碱收率。为了节省原材料,以下实验选定三甲胺与氯乙醇的摩尔比 = 1.05:1。

2.3 反应温度对氯化胆碱收率的影响

固定氯乙醇为 16.5mL (0.2340 mol),氯化胆碱加量为 1.00g,三甲胺 氯乙醇摩尔比 = 1.05:1,三甲胺滴加温度 30℃,滴加时间为 1h,保温反应时间为 3h,只改变反应温度,分别测定不同反应温度下,氯化胆碱的收率,其结果见表 4。

表 4 反应温度对氯化胆碱收率的影响

Table 4 Effect of Reaction Temperature on the Yield of Choline Chloride

批号	反应温度 / $^{\circ}\text{C}$	氯化胆碱得量 /g	氯化胆碱纯度, %	氯化胆碱收率, %
17	35	28.7	96.8	85.0
18	45	30.6	97.5	91.5
19	50	31.1	96.8	94.8
20	55	29.9	98.5	90.2
21	60	29.2	97.5	87.2
22	65	28.4	96.5	84.0

由表 4 可知,随着反应温度的升高,氯化胆碱的收率逐渐增大,反应温度达到 50°C 时,氯化胆碱的收率最高。反应温度高于 50°C 时,氯化胆碱的收率反而下降,这是因为三甲胺沸点很低,温度高使得三甲胺挥发流失,从而降低产品的收率。因此,理论上原料摩尔配比应为 1:1,实际上原料配比中三甲胺应稍多一些,可见,控制适宜的反应温度是提高产率的关键。

2.4 反应时间对氯化胆碱收率的影响

固定氯乙醇为 16.5 mL (0.2340 mol),氯化胆碱加量为 1.00g,三甲胺与氯乙醇的摩尔比为 1.05,三甲胺滴加温度 30°C ,滴加时间为 1 h,保温反应温度为 50°C ,只改变反应时间,分别测定不同反应时间下氯化胆碱的收率,其结果见表 5。

表 5 反应时间对氯化胆碱收率的影响

Table 5 Effect of Reaction Time on the Yield of Choline Chloride

批号	反应时间 /h	氯化胆碱得量 /g	氯化胆碱纯度, %	氯化胆碱收率, %
23	1	22.9	97.5	68.4
24	2	29.4	97.0	87.3
25	3	31.1	96.8	94.8
26	4	31.9	98.2	95.9
27	5	32.1	97.8	96.1
28	6	32.0	98.0	96.0

由表 5 可知,随着反应时间的延长,氯化胆碱收率逐渐增大,但超过 4h 后,其收率基本上不再增加,为了节省时间和能源,反应时间为 4h 较适宜。

2.5 平行实验结果

固定氯乙醇为 16.5 mL (0.2340 mol),氯化胆碱加量为 1.00g,三甲胺与氯乙醇的摩尔比为 1.05,三甲胺滴加温度 30°C ,滴加时间为 1 h,保温反应温度 50°C ,反应时间 4h,在此优化条件下,做 6 次平行实验,其结果列于 6。

表 6 平行实验结果

Table 6 Results of Parallel Experiments

批号	氯化胆碱得量 /g	氯化胆碱纯度, %	氯化胆碱收率, %
29	31.6	98.2	95.2
30	32.0	97.9	96.1
31	32.0	97.6	95.7
32	31.9	98.4	92.2
33	32.0	97.8	95.8
34	32.0	98.1	96.0
平均值	31.9	98.0	95.8

由表 6 可知,在优化条件下,氯化胆碱的平均收率为 95.8% (文献^[4]93.0%),平均纯度为 98.0% (文献^[4]96.2%)

2.6 其他因素对氯化胆碱收率的影响

(1) 加料温度对氯化胆碱收率有一定影响,控制其加料温度为 30℃ 较适宜

(2) 通过实验发现,蒸馏浓缩时需用减压蒸馏,尤其采用旋转蒸发仪效果更好。氯化胆碱易吸潮,用无水乙醇作溶剂,蒸发后,在红外灯下,于 60~70℃ 干燥

3 结 论

a) 通过实验首先发现氯化胆碱有自催化作用,在其催化下,三甲胺与氯乙醇反应合成氯化胆碱确定了优化工艺条件为:氯乙醇 16.5 mL (0.2340 mol),氯化胆碱加量 1.00g,三甲胺与氯乙醇的摩尔比 = 1.05:1,三甲胺滴加温度 30℃,滴加时间为 1 h,保温反应温度 50℃,反应时间 4h,在此条件下,氯化胆碱的收率为 95.8%、纯度 98.0%。

b) 该工艺具有操作简单、产品易分离提纯、易干燥、收率高、纯度高、成本低、易推广应用等优点

参考文献:

- [1] Kirk R E, Othmer D F. Encyclopedia of Chemical Technology[M]. Second Edition. New York, Wiley and Sons Inc, 1970, 403.
- [2] 冈本昌幸. 氯化胆碱的作用 [J]. 饲料(日), 1983, 23(8): 23.
- [3] Klein H C, Kapp R. Preparation of Choline Chloride by Continuous Process[J]. US 2623901(1952).
- [4] Collin. Improvement of Synthesizing Procedure of Choline Chloride[J]. J Am Chem Soc, 1957, 78 6068.
- [5] Sitarum, N. Synthesizing of Choline Chloride from the Reaction of Trimethylamine and Chloride Ethanol [J]. Life Sci, 1978, 22 1555.
- [6] 常碧影, 丁永胜, 廖志勇, 等. 《饲料添加剂氯化胆碱中氯化胆碱的测定》新国家标准的研制 [J]. 中国饲料, 2002, (9): 23.

Study on Synthesizing Technology of Choline Chloride

CUI Yu-min¹, YANG Gao-wen²

(1. Department of Chemistry, Fuyang Teacher's College, Fuyang 236032, China)

2. Department of Chemical Science and Materials, Changshu College of Technology, Changshu 215500, China)

Abstract Choline chloride was synthesized from the reaction of trimethylamine and chloride ethanol in the present of choline chloride. The primary factors which affect the yield and the purity of product were discussed. By means of experiments, it was found that Choline Chloride has self-catalytic action. Under the optimum conditions, the yield and the purity of choline chloride could reach to 95.8% and 98.0%, respectively. The process has advantages of simplified operation, easy separating, easy drying, high yield and purity, low cost and easy application and dissemination et al.

Key words trimethylamine; chloride ethanol; choline chloride; self-catalytic action