(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 104086461 A
(43)申请公布日 2014.10.08

(21)申请号 201410321312.2

(22)申请日 2014.07.07

(71)申请人 上海宝穗化工有限公司
地址 201512 上海市金山区金山卫镇夏盛路600号

(72)发明人 沈军伟 钱梁华

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
代理人 薛琦 王卫彬

(51)Int.Cl.
C07C 279/14(2006.01)
C07C 277/08(2006.01)

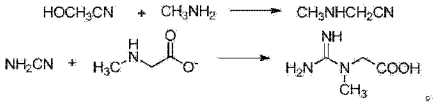
权利要求书3页 说明书6页

(54)发明名称

一水肌酸的制备方法

(57)摘要

本发明公开了一水肌酸的制备方法。本发明提供了一水肌酸的制备方法，包括以下步骤：步骤1：羟基乙腈水溶液与甲胺水溶液进行亲核取代反应，生成甲氨基乙腈，亲核取代反应的温度为10℃～40℃，亲核取代反应的时间为1小时～6小时；步骤2：将步骤1的甲氨基乙腈反应液，在氢氧化钠存在的条件下进行水解反应，得到肌氨酸钠水溶液，水解反应的温度为60℃～80℃，水解反应的时间为2小时～6小时；步骤3：调节pH至9～12，与氰胺进行缩合反应，得到一水肌酸，缩合反应的温度为50℃～90℃，缩合反应的时间为1小时～6小时。本发明的方法反应条件温和、副产物少、收率高适合于工业化生产。



CN 104086461 A

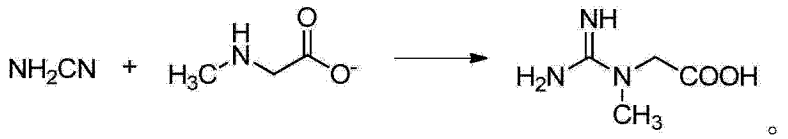
1. 一水肌酸的制备方法，其特征在于包括以下步骤：

步骤 1：将羟基乙腈水溶液与甲胺水溶液进行亲核取代反应，生成甲氨基乙腈，所述的亲核取代反应的温度为 10℃～ 40℃，所述的亲核取代反应的时间为 1 小时～ 6 小时；

$HOCH_3CN+CH_3NH_2 \rightarrow CH_3NHCH_2CN$

步骤 2：将步骤 1 得到的甲氨基乙腈反应液，在氢氧化钠存在的条件下进行水解反应，得到肌氨酸钠水溶液，所述的水解反应的温度为 60℃～ 80℃，所述的水解反应的时间为 2 小时～ 6 小时；

步骤 3：调节步骤 2 制得的肌氨酸钠水溶液的 pH 至 9 ～ 12，与氰胺进行缩合反应，得到一水肌酸即可，所述的缩合反应的温度为 50℃～ 90℃，所述的缩合反应的时间为 1 小时～ 6 小时；



。

2. 如权利要求 1 所述的一水肌酸的制备方法，其特征在于：

步骤 1 中，所述的甲胺水溶液的质量百分浓度为 35％～ 40％，所述的质量百分浓度是指甲胺的质量占甲胺水溶液总质量的百分比；

和 / 或，

步骤 1 中，所述的羟基乙腈水溶液的质量百分浓度为 25％～ 45％，所述的质量百分浓度是指羟基乙腈的质量占羟基乙腈水溶液总质量的百分比；

和 / 或，

步骤 1 中，所述的羟基乙腈与所述的甲胺的摩尔比为 1 :1 ～ 1 :9；

和 / 或，

步骤 2 中，所述的无机碱为氢氧化钠和 / 或氢氧化钾；

和 / 或，

步骤 2 中，所述的羟基乙腈与所述的无机碱的摩尔比为 1 :1 ～ 1 :3；

和 / 或，

步骤 3 中，所述的调节步骤 2 制得的肌氨酸钠水溶液的 pH 至 9 ～ 10；

和 / 或，

步骤 3 中，采用强酸性阳离子交换树脂调节肌氨酸钠水溶液的 pH；

和 / 或，

步骤 3 中，所述的氰胺以其水溶液的形式参与反应；

和 / 或，

步骤 3 中，所述的羟基乙腈与所述的氰胺的摩尔比为 1 :1 ～ 1 :2。

3. 如权利要求 2 所述的一水肌酸的制备方法，其特征在于：

步骤 1 中，所述的羟基乙腈与所述的甲胺的摩尔比为 1 :3 ～ 1 :5；

和 / 或，

步骤 2 中，所述的羟基乙腈与所述的无机碱的摩尔比为 1 :1.0 ～ 1 :1.5；

和 / 或，

步骤 3 中，所述的强酸性苯乙烯系阳离子交换树脂为 732 强酸性氢型阳离子交换树

脂；

和 / 或，

步骤 3 中，当所述的氰胺以其水溶液的形式参与反应时，所述的氰胺水溶液的质量百分浓度为 30％～ 40％，所述的质量百分浓度是指氰胺的质量占氰胺水溶液总质量的百分比；

和 / 或，

步骤 3 中，当所述的氰胺以其水溶液的形式参与反应时，所述的氰胺的水溶液以滴加的方式加入，所述的滴加的速度为 5kg/min ～ 10kg/min ；

和 / 或，

步骤 3 中，所述的羟基乙腈与所述的氰胺的摩尔比为 1 :1 ～ 1 :1. 2。

4. 如权利要求 1 所述的一水肌酸的制备方法，其特征在于：

所述的一水肌酸的制备方法包括以下后处理步骤：反应结束后，搅拌下冷却，离心甩干后得到一水肌酸，所述的冷却的温度为 5℃～ 15℃，所述的冷却的时间为 2 小时～ 6 小时。

5. 如权利要求 4 所述的一水肌酸的制备方法，其特征在于：所述的一水肌酸的制备方法还包括以下纯化步骤：将得到的一水肌酸，洗涤或重结晶，离心甩干，真空烘干，得到纯化后的一水肌酸。

6. 如权利要求 5 所述的一水肌酸的制备方法，其特征在于：所述的洗涤采用去离子水洗涤；和 / 或，所述的洗涤或重结晶的次数为 1-2 次。

7. 如权利要求 6 所述的一水肌酸的制备方法，其特征在于：所述的洗涤或重结晶一水肌酸，具体包括以下步骤：将一水肌酸与去离子水形成的悬浊液，加热搅拌后冷却，离心甩干，制得纯化后的一水肌酸，所述的冷却的温度为 10℃～ 20℃，所述的冷却的时间为 1 小时～ 3 小时。

8. 如权利要求 7 所述的一水肌酸的制备方法，其特征在于：所述的重结晶一水肌酸的步骤重复 1 ～ 2 次；

和 / 或，

所述的加热的温度为 40℃～ 60℃ ；

和 / 或，

所述的搅拌的速度为 80r/min ～ 300r/min ；

和 / 或，

所述的搅拌的时间为 1 小时～ 4 小时 ；

和 / 或，

所述的一水肌酸与所述的去离子水的质量比为 1 :1 ～ 1 :2。

9. 如权利要求 5 所述的一水肌酸的制备方法，其特征在于还包括以下步骤：所述的真空烘干的温度为 40℃～ 80℃ ；和 / 或，所述的真空烘干的压强为 10 毫巴～ 100 毫巴 ；和 / 或，所述的真空烘干的时间为 2 小时～ 6 小时。

10. 如权利要求 9 所述的一水肌酸的制备方法，其特征在于：

所述的真空烘干的温度为 40℃～ 50℃ ；

和 / 或，

所述的真空烘干的压强为 20 毫巴～ 60 毫巴 ；

和 / 或，

和 / 或，

所述的纯化后的一水肌酸的含水量≤ 1%，所述的含水量是指水的质量占纯化后的一水肌酸总质量的百分比。

一水肌酸的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一水肌酸的制备方法。

背景技术

[0002] 肌酸是脊椎动物体内自然产生的一种氨基酸。人体中的肌酸是由精氨酸、甘氨酸及甲硫氨酸在肝脏中合成，经由血液输送到肌肉组织，并以磷酸肌酸盐的形式贮存于肌肉组织。肌酸是当前使用最广的运动营养补剂，可以非常有效地提高肌肉力量和肌体的耐久力，具有抗疲劳，促恢复的功效，是运动营养补剂中的常青树。

[0003] 现有的肌酸制备技术主要有以下几类 1) 氨基氰与肌氨酸反应来制备肌酸（参见：乌尔曼化工大百科全书，第五版，卷 A12，552 页，VCH-Verlagsgesellschaft，Weinheim(1987)) 2) 氨基氰与肌氨酸钠或肌氨酸钾水溶液反应来制备肌酸（参见：EP0754679A1；CN1140707A；CN1253945A 和 CN101434563A) 3) S- 甲基异硫脲与肌氨酸钠或肌氨酸钾水溶液反应来制备肌酸（参见：US6326513B1；CN1287118A) 4) 以氯乙酸为原料，依次与甲胺水溶液和氰胺水溶液反应来制备肌酸 (CN1240207A) 5) N- 甲基胍基乙醇与脱氢反应来制备肌酸 (CN102584636A；CN101415672A)。

[0004] N- 甲基胍基乙醇与二氧化锰反应制备肌酸过程使用的 N- 甲基胍基乙醇与二氧化锰的摩尔比为 1:4 ～ 1:7，产生大量的重金属污染。

[0005] 以氯乙酸，甲胺和氰胺制备肌酸过程使用氯乙酸和甲胺的摩尔比为 1:8 ～ 1:12，反应中产生了大量的甲胺盐酸盐，给后续的产品提纯带来了困难。且该方法生产的产品具有苦味，需用硫代硫酸钠等脱苦味剂来处理，后处理工艺复杂，收率仅为 50％左右。

[0006] S- 甲基异硫脲与肌氨酸钠或肌氨酸钾水溶液反应来制备肌酸，该工艺会产生甲硫醇副产物，具有难闻的怪味，并且具有神经毒性，尾气用碱液难以完全吸收，容易造成大气污染。也影响了肌酸的口感。

[0007] 氨基氰与肌氨酸钠或肌氨酸钾水溶液反应来制备肌酸是目前国内生产肌酸的主要方法，现有工艺都是采用无机酸如盐酸或有机酸如醋酸来调节氨基氰与肌氨酸钠反应液的 PH 值，加热反应一定时间后，冷却，结晶，过滤得到晶体。晶体用去离子水多次洗涤，干燥后得到一水肌酸产品。该工艺在调节反应液 PH 值的过程中引入了大量的无机盐，反应结束后需用大量去离子水反复洗涤，致使产率普遍偏低，最佳收率仅为 80％左右。并且，市售的肌氨酸钠或肌氨酸钾都是质量含量为 25％ -35％的水溶液，价格都比较昂贵。因此，寻找低成本，高收率，适合于工业化生产的一水肌酸的制备方法是目前急需解决的技术问题。

发明内容

[0008] 本发明所要解决的技术问题是为了克服现有技术中一水肌酸的制备方法反应条件苛刻、副产物多、环境污染严重、反应转化率低、后处理步骤繁琐、收率低、原料价格高、生产成本高、不适合于工业化生产等缺陷而提供了一水肌酸的制备方法。本发明廉价的羟基乙腈为原料，采用强酸性阳离子树脂调节 pH 值，省去了背景技术中肌氨酸或肌氨酸盐的提

纯，浓缩过程，该方法可高收率地制得一水肌酸，且该方法得到的产品纯度高，产品不含肌酐，双氰胺，双氢三嗪等有害物质。减少了存放和运输环节，降低了生产成本，提高了生产效率。

[0009] 本发明提供了一种一水肌酸的制备方法，其包括以下步骤：

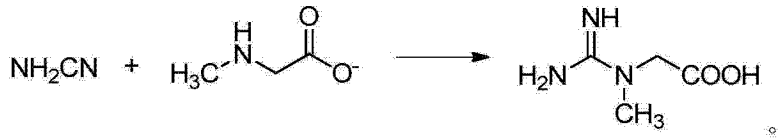
[0010] 步骤 1：将羟基乙腈水溶液与甲胺水溶液进行亲核取代反应，生成甲氨基乙腈，所述的亲核取代反应的温度为 10℃～ 40℃，所述的亲核取代反应的时间为 1 小时～ 6 小时；

[0011] $HOCH_3CN+CH_3NH_2 \rightarrow CH_3NHCH_2CN$

[0012] 步骤 2：将步骤 1 得到的甲氨基乙腈反应液，在氢氧化钠存在的条件下进行水解反应，得到肌氨酸钠水溶液，所述的水解反应的温度为 60℃～ 80℃，所述的水解反应的时间为 2 小时～ 6 小时；

[0013] 步骤 3：调节步骤 2 制得的肌氨酸钠水溶液的 pH 至 9 ～ 12，与氰胺进行缩合反应，得到一水肌酸，所述的缩合反应的温度为 50℃～ 90℃，所述的缩合反应的时间为 1 小时～ 6 小时；

[0014]



[0015] 步骤 1 所述的亲核取代反应可以采用本领域中该类亲核取代反应的常规方法和条件，本发明中特别优选以下反应方法和条件：

[0016] 步骤 1 中，所述的甲胺水溶液的质量百分浓度优选 35％～ 40％，所述的质量百分浓度是指甲胺的质量占甲胺水溶液总质量的百分比。所述的羟基乙腈水溶液的质量百分浓度优选 25％～ 45％，所述的质量百分浓度是指羟基乙腈的质量占羟基乙腈水溶液总质量的百分比。所述的羟基乙腈与所述的甲胺的摩尔比优选 1 :1 ～ 1 :9，进一步优选 1 :3 ～ 1 :5。

[0017] 步骤 2 所述的水解反应可以采用本领域中该类水解反应的常规方法和条件，本发明中特别优选以下反应方法和条件：

[0018] 步骤 2 中，所述的无机碱优选氢氧化钠和 / 或氢氧化钾。所述的无机碱可以以其水溶液的形式参与反应，当所述的无机碱以其水溶液的形式参与反应的时候，所述的无机碱水溶液的质量百分浓度优选 30％～ 50％，所述的质量百分浓度是指无机碱的质量占无机碱水溶液总质量的百分比。

[0019] 步骤 2 中，所述的羟基乙腈与所述的无机碱的摩尔比优选 1 :1 ～ 1 :3，进一步优选 1 :1.0 ～ 1 :1.5。

[0020] 步骤 2 优选回收反应液中剩余的甲胺。

[0021] 步骤 3 所述的缩合反应可以采用本领域中该类缩合反应的常规方法和条件，本发明中特别优选以下反应方法和条件：

[0022] 步骤 3 中，所述的调节步骤 2 制得的肌氨酸钠水溶液的 pH 优选 9 ～ 10。优选采用强酸性阳离子交换树脂调节肌氨酸钠水溶液的 pH。所述的强酸性阳离子交换树脂优选强酸性苯乙烯系阳离子交换树脂。所述的强酸性苯乙烯系阳离子交换树脂优选 732 强酸性氢型阳离子交换树脂。

[0023] 步骤 3 中，所述的氰胺优选以其水溶液的形式参与反应，当所述的氰胺以其水溶液的形式参与反应时，所述的氰胺水溶液的质量百分浓度优选 30％～ 40％，所述的质量百分浓度是指氰胺的质量占氰胺水溶液总质量的百分比。所述的氰胺的水溶液优选以滴加的方式加入，所述的滴加的速度优选 5kg/min ～ 10kg/min。

[0024] 步骤 3 中，所述的羟基乙腈与所述的氰胺的摩尔比优选 1 :1 ～ 1 :2，进一步优选 1 :1 ～ 1 :1.2。

[0025] 所述的一水肌酸的制备方法优选包括以下后处理步骤 :反应结束后，搅拌下冷却，离心甩干后得到一水肌酸，所述的冷却的温度为 5℃～ 15℃，所述的冷却的时间为 2 小时～ 6 小时。进一步优选还包括以下步骤 :将得到的一水肌酸，洗涤或重结晶，离心甩干，真空烘干，得到纯化后的一水肌酸。所述的洗涤优选采用去离子水洗涤。所述的洗涤或重结晶的次数优选 1-2 次。所述的纯化后的一水肌酸 HPLC 纯度≥ 99.7％，含水量低于 12.00％（理论含水量为 12.08％），所述的含水量是指水的质量占一水肌酸总质量的百分比。

[0026] 所述的洗涤或重结晶一水肌酸，具体包括以下步骤 :将一水肌酸与去离子水形成的悬浊液，加热搅拌后冷却，离心甩干，制得纯化后的一水肌酸，所述的冷却的温度为 10℃～ 20℃，所述的冷却的时间为 1 小时～ 3 小时。所述的重结晶一水肌酸的步骤优选重复 1 ～ 2 次。所述的加热的温度优选 40℃～ 60℃，所述的搅拌的速度优选 80r/min ～ 300r/min，所述的搅拌的时间优选 1 小时～ 4 小时，所述的一水肌酸与所述的去离子水的质量比优选 1 :1 ～ 1 :2。

[0027] 所述的真空烘干的温度可以为 40℃～ 80℃，优选 40℃～ 50℃。所述的真空烘干的压强可以为 10 毫巴～ 100 毫巴，优选 20 毫巴～ 60 毫巴。所述的真空烘干的时间优选 2 小时～ 6 小时。

[0028] 所述的纯化后的一水肌酸的含水量≤ 1％，所述的含水量是指水的质量占纯化后的一水肌酸总质量的百分比。

[0029] 在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

[0030] 本发明所用试剂和原料均市售可得。

[0031] 本发明中，所述的室温指环境温度，为 10℃～ 35℃。

[0032] 本发明的积极进步效果在于 :

[0033] 本发明的制备方法反应条件温和、副产物少、环境友好、反应转化率高、后处理方法简单、收率高、原料廉价易得、生产成本低、适合于工业化生产。

[0034] 1、以廉价易得的羟基乙腈为原料经过甲胺化，碱解，胍基化反应制取一水肌酸，减少了中间体肌氨酸盐的分离提纯过程，降低了生产成本。

[0035] 2、本发明工艺有效地抑制了碱解和胍基化过程中各种副反应的发生。粗产物纯度高，热水洗涤就可制得高纯度的肌酸产品，产品口感好，不需要使用硫代硫酸钠作为脱苦味剂。

具体实施方式

[0036] 下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商

品说明书选择。

[0037] 实施例 1

[0038] 在一个装有冷凝回收装置的搪瓷反应釜中加入质量百分浓度为 40％（所述的质量百分浓度是指甲胺的质量占甲胺水溶液总质量的百分比）的甲胺水溶液 1000 公斤 (12.89kmol)，用冰盐水冷至 10℃，搅拌下缓慢滴加质量百分浓度为 45％（所述的质量百分浓度是指羟基乙腈的质量占羟基乙腈水溶液总质量的百分比）的羟基乙腈水溶液 400 公斤 (3.16kmol)，控制加料速度，使反应液温度保持在 10℃～ 20℃，加料完毕，40℃搅拌反应 3 小时。往氨化反应液中缓慢加入质量百分浓度为 30％（所述的质量百分浓度是指氢氧化钠的质量占氢氧化钠水溶液总质量的百分比）的氢氧化钠溶液 500 公斤 (3.75kmol)，加料完毕，升温至 65℃，保温反应 4 小时。此时，剩余的甲胺水溶液经冷凝装置流入回收釜。反应液自然冷却至室温，缓慢搅拌下，用 732 型强酸性氢型阳离子交换树脂调节反应液 pH 至 9 ～ 10，滤除树脂，反应液转移至氰胺缩合釜中。40℃下，将质量百分浓度为 35％的氰胺水溶液（所述的质量百分浓度是指氰胺的质量占氰胺水溶液总质量的百分比）400 公斤 (3.33kmol) 滴加到制得的肌氨酸钠溶液中，控制加料速度（滴加速度为 5kg/min)，使反应液温度不超过 60℃，加料完毕，在 65℃，保温搅拌 2 小时。搅拌下反应液自然冷却至室温，通冰盐水冷却至 5℃～ 15℃，保温搅拌 2 小时，离心甩虑后得到一水肌酸粗品。粗制一水肌酸悬浮于去离子水 (600 公斤）中，50℃下搅拌 2 小时，通冰盐水冷却至 10℃～ 20℃，搅拌（搅拌的速度为 80r/min)3 小时，让产品晶析完全。过滤，滤饼用去离子水洗涤，每次 100 公斤，重复两次。固体离心甩干，40℃下真空（压强为 60 毫巴）烘干 6 小时后制得高纯度的一水肌酸产品 415.7 公斤，产率 88.3％（以羟基乙腈计算）。含水量 11.82％，HPLC 纯度 99.87％，未检测到肌酐，双氰胺及双氢三嗪。

[0039] 实施例 2

[0040] 在一个装有冷凝回收装置的搪瓷反应釜中加入质量百分浓度为 40％（所述的质量百分浓度是指甲胺的质量占甲胺水溶液总质量的百分比）的甲胺水溶液 1000 公斤 (12.89kmol)，用冰盐水冷至 10℃，搅拌下缓慢加入质量百分浓度为 45％（所述的质量百分浓度是指羟基乙腈的质量占羟基乙腈水溶液总质量的百分比）的羟基乙腈水溶液 400 公斤 (3.16kmol)，控制加料速度，使反应液温度保持在 10℃～ 20℃，30℃搅拌反应 3 小时。往氨化反应液中缓慢加入质量百分浓度为 30％（所述的质量百分浓度是指氢氧化钠的质量占氢氧化钠水溶液总质量的百分比）氢氧化钠溶液 500 公斤 (3.75kmol)，加料完毕，升温至 75℃，保温反应 4 小时。此时，剩余的甲胺水溶液经冷凝装置流入回收釜。反应液自然冷却至室温，缓慢搅拌下，用 732 型强酸性氢型阳离子交换树脂调节反应液 pH 至 9 ～ 10，滤除树脂，反应液转移至氰胺缩合釜中。30℃下，将质量百分浓度为 35％的氰胺水溶液（所述的质量百分浓度是指氰胺的质量占氰胺水溶液总质量的百分比）400 公斤 (3.33kmol) 滴加到制得的肌氨酸钠溶液中，控制加料速度（滴加速度为 8kg/min)，使反应液温度不超过 60℃，加料完毕，在 65℃，保温搅拌 2 小时。搅拌下反应液自然冷却至室温，通冰盐水冷却至 5℃～ 15℃，保温搅拌 2 小时，离心甩虑后得到一水肌酸粗品。粗制一水肌酸悬浮于去离子水 (600 公斤）中，50℃下搅拌 2 小时，通冰盐水冷却至 10℃～ 20℃，搅拌 3（搅拌的速度为 160r/min) 小时，让产品晶析完全。过滤，滤饼用去离子水洗涤，每次 100 公斤，重复两次。固体离心甩干，40℃下真空（压强为 60 毫巴）烘干 6 小时后制得高纯度的一水肌酸产品 425.2 公

斤，产率 90.3%（以羟基乙腈计算）。含水量 11.67%，HPLC 纯度 99.97%，未检测到肌酐，双氰胺及双氢三嗪。

[0041] 实施例 3

[0042] 在一个装有冷凝回收装置的搪瓷反应釜中加入质量百分浓度为 40%（所述的质量百分浓度是指甲胺的质量占甲胺水溶液总质量的百分比）的甲胺水溶液 1000 公斤 (12.89kmol)，用冰盐水冷至 10℃，搅拌下缓慢加入质量百分浓度为 45%（所述的质量百分浓度是指羟基乙腈的质量占羟基乙腈水溶液总质量的百分比）的羟基乙腈水溶液 400 公斤 (3.16kmol)，控制加料速度，使反应液温度保持在 10℃～ 20℃，20℃搅拌反应 3 小时。往氨化反应液中缓慢加入质量百分浓度为 30%（所述的质量百分浓度是指氢氧化钠的质量占氢氧化钠水溶液总质量的百分比）氢氧化钠溶液 500 公斤 (3.75kmol)，加料完毕，升温至 75℃，保温反应 4 小时。此时，剩余的甲胺水溶液经冷凝装置流入回收釜。反应液自然冷却至室温，缓慢搅拌下，用 732 型强酸性氢型阳离子交换树脂调节反应液 pH 至 9 ～ 10，滤除树脂，反应液转移至氰胺缩合釜中。20℃下，将质量百分浓度为 35%的氰胺水溶液（所述的质量百分浓度是指氰胺的质量占氰胺水溶液总质量的百分比）400 公斤 (3.33kmol) 加到制得的肌氨酸钠溶液中，控制加料速度（滴加速度为 10kg/min），使反应液温度不超过 60℃，加料完毕，在 80℃，保温搅拌 1 小时。搅拌下反应液自然冷却至室温，通冰盐水冷却至 5℃～ 15℃，保温搅拌 2 小时，离心甩虑后得到一水肌酸粗品。粗制一水肌酸悬浮于去离子水 (600 公斤）中，50℃下搅拌 2 小时，通冰盐水冷却至 10℃～ 20℃，搅拌 3（搅拌的速度为 240r/min）小时，让产品晶析完全。过滤，滤饼用去离子水洗涤，每次 100 公斤，重复两次。固体离心甩干，40℃下真空（压强为 40 毫巴）烘干 3 小时后制得高纯度的一水肌酸产品 431.8 公斤，产率 91.8%（以羟基乙腈计算）。含水量 11.45%，HPLC 纯度 99.97%，未检测到肌酐，双氰胺及双氢三嗪。

[0043] 对比实施例 1

[0044] 在一个装有冷凝回收装置的搪瓷反应釜中加入质量百分浓度为 40%（所述的质量百分浓度是指甲胺的质量占甲胺水溶液总质量的百分比）的甲胺水溶液 1000 公斤 (12.89kmol)，用冰盐水冷至 10℃，搅拌下缓慢加入预先配制的质量百分浓度为 45%的氯乙酸水溶液 660 公斤 (3.16kmol)（所述的质量百分浓度是指氯乙酸的质量占氯乙酸水溶液总质量的百分比），控制加料速度，使反应液温度保持在 10℃～ 20℃，30℃搅拌反应 3 小时。往氨化反应液中缓慢加入质量百分浓度为 30%（所述的质量百分浓度是指氢氧化钠的质量占氢氧化钠水溶液总质量的百分比）氢氧化钠溶液 500 公斤 (3.75kmol)，加料完毕，升温至 75℃，保温反应 4 小时。此时，剩余的甲胺水溶液经冷凝装置流入回收釜。反应液自然冷却至室温，缓慢搅拌下，用 732 型强酸性氢型阳离子交换树脂调节反应液 pH 至 9 ～ 10，滤除树脂，反应液转移至氰胺缩合釜中。30℃下，将质量百分浓度为 35%的氰胺水溶液（所述的质量百分浓度是指氰胺的质量占氰胺水溶液总质量的百分比）400 公斤 (3.33kmol) 加到制得的肌氨酸钠溶液中，控制加料速度，使反应液温度不超过 60℃，加料完毕，在 65℃，保温搅拌 2 小时。搅拌下反应液自然冷却至室温，通冰盐水冷却至 5℃～ 15℃，保温搅拌 2 小时，离心甩虑后得到一水肌酸粗品。粗制一水肌酸悬浮于去离子水 (600 公斤）中，50℃下搅拌 2 小时，通冰盐水冷却至 10℃～ 20℃，搅拌 3 小时（搅拌的速度为 160r/min），让产品晶析完全。过滤，滤饼用去离子水洗涤，每次 100 公斤，重复两次。固体离心甩干，40℃下真

空（压强为 60 毫巴）烘干 6 小时后制得高纯度的一水肌酸产品 230.6 公斤，产率 49％（以氯乙酸计算）。含水量 11.93％，HPLC 纯度 99.68％，未检测到肌酐，双氰胺及双氢三嗪。