



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104693073 A

(43) 申请公布日 2015.06.10

(21) 申请号 201510080143.2

(22) 申请日 2015.02.15

(71) 申请人 太仓市新毛涤纶化工有限公司

地址 215414 江苏省苏州市太仓市城厢镇新
毛万丰村

(72) 发明人 张建忠

(74) 专利代理机构 苏州创元专利商标事务所有
限公司 32103

代理人 孙仿卫 汪青

(51) Int. Cl.

C07C 279/14(2006.01)

C07C 277/08(2006.01)

权利要求书1页 说明书3页

(54) 发明名称

肌酸硝酸盐的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种肌酸硝酸盐的制备方法,将水和一水肌酸投入反应容器中,在20℃以下搅拌混合,然后向反应容器中加入硝酸并控制反应温度在40℃以下,待反应液澄清后,将反应液过滤,然后在搅拌下在0.5~1.5h内将过滤后的反应液降温至5℃以下,静止0.5~1.5h,离心分离出母液和肌酸硝酸盐湿结晶,将肌酸硝酸盐湿结晶在55℃以下减压干燥5~7h,即得肌酸硝酸盐,并且将母液代替水用作生产下一批肌酸硝酸盐的原料。本发明不需要重结晶,即能得到纯度为99.8%、肌酐小于30PPM、未查出含有肌酸二硝酸盐和三硝酸盐的肌酸硝酸盐,且肌酸硝酸盐的收率达83.8%以上,降低了能耗和成本低,且整个制备过程环境友好。

1. 一种肌酸硝酸盐的制备方法,其特征在于:将水和一水肌酸投入反应容器中,在20℃以下搅拌混合,然后向所述的反应容器中加入硝酸,控制反应温度在40℃以下,反应液澄清后,将反应液过滤,然后在搅拌下在0.5~1.5h内将过滤后的反应液降温至5℃以下,静止0.5~1.5h,离心分离出母液和肌酸硝酸盐湿结晶,将所述的肌酸硝酸盐湿结晶在55℃以下减压干燥5~7h,即得所述的肌酸硝酸盐,并且将所述的母液代替所述的水用作生产下一批肌酸硝酸盐的原料。

2. 根据权利要求1所述的肌酸硝酸盐的制备方法,其特征在于:当用所述的水与所述的一水肌酸混合时,所述的一水肌酸和所述的水的质量比为1:1.2~1.4;当用所述的母液与所述的一水肌酸混合时,所述的一水肌酸和所述的母液的质量比为1:1.5~1.8。

3. 根据权利要求1所述的肌酸硝酸盐的制备方法,其特征在于:所述的硝酸的质量浓度为65%~68%。

4. 根据权利要求1所述的肌酸硝酸盐的制备方法,其特征在于:所述的硝酸与所述的一水肌酸的摩尔比为1~1.05:1。

5. 根据权利要求1所述的肌酸硝酸盐的制备方法,其特征在于:所述的一水肌酸与所述的水或母液在5℃~20℃下搅拌混合。

6. 根据权利要求1所述的肌酸硝酸盐的制备方法,其特征在于:所述的反应温度为30℃~40℃。

7. 根据权利要求1所述的肌酸硝酸盐的制备方法,其特征在于:过滤后的反应液降温至0℃~5℃。

8. 根据权利要求1所述的肌酸硝酸盐的制备方法,其特征在于:所述的肌酸硝酸盐湿结晶在45℃~55℃下减压干燥。

9. 根据权利要求1所述的肌酸硝酸盐的制备方法,其特征在于:所述的反应容器为配有搅拌器、温度计、计量槽且具有冷却夹套的搪玻璃反应釜。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的肌酸硝酸盐的制备方法,其特征在于:在配有搅拌器、温度计、计量槽且具有冷却夹套的搪玻璃反应釜中依次加入水或母液、一水肌酸,在10℃~20℃下搅拌混合,然后向所述的搪玻璃反应釜中缓缓加入硝酸,控制反应温度在35℃~40℃,待反应液澄清后,在35℃~40℃下将反应液过滤,然后在搅拌下在0.5~1.5h内将过滤后的反应液降温至0℃~5℃,然后在0℃~5℃下静止0.5~1.5h,用离心机离心分离出所述的母液和肌酸硝酸盐湿结晶,将所述的肌酸硝酸盐湿结晶在50℃~55℃下、在旋转搪玻璃干燥器中减压干燥5~7h,然后注入干燥空气,冷却后,即得所述的肌酸硝酸盐。

肌酸硝酸盐的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种肌酸硝酸盐的制备方法。

背景技术

[0002] 肌酸是人体重要的肌肉补充营养物质,用于改善和增强肌肉性能和力量,这已是一个不争的事实而被公众所认知。同时肌酸还具有治疗心脏疾病、增强认知功能和治疗哮喘的作用。市场对它的需求量越来越大。但肌酸是不易溶于水的物质,这个特性严重影响口服及吸收,对此,人们制备了多种肌酸的无机酸盐类、有机酸盐类和酯类,研究发现肌酸的硝酸盐具较好的水溶性,它还具有口服后能提高血管的舒张,改善血液循环等功效。

[0003] 目前国内报导了肌酸硝酸盐的制备方法,如已公开了的 CN102391157A,叙述了用无水肌酸、水和硝酸在 90~100℃ 下反应,取得产物再于纯水中重结晶,晶体再在 70~85℃ 下干燥得成品。在这样的温度下反应和干燥,是极易生成肌酐和肌酸二硝酸盐、三硝酸盐的,这些产物对人体是有害的。再者,重结晶造成的产物损失,如该专利实施例中所述的,投入 2 摩尔的无水肌酸,得到 186 克肌酸硝酸盐,理论上应得 388 克,收率不足 50%。为了提高品质采用了水中重结晶,从而造成了比较低的收率,另外,由于是在水中反应,没有必要用价格高的无水肌酸。再者又如公开了的 CN102836512A 所叙述的:用一水肌酸,水加热至 45~55℃ 时加入硝酸合成肌酸硝酸盐,同样是在加热肌酸和水后开始加入硝酸,这是放热反应,起始温度高,高浓度的硝酸加入到一水肌酸与水是 1:1 的悬浮液中,局部反应温度高,难免产生肌酐和肌酸二硝酸、三硝酸。由于水量少,使反应产物在溶液中处于过饱和状态,在保温下析出晶体,不利于纯晶体形成。当以母液替代纯水与一水肌酸混合成悬浮液时,仍在再加热后加入硝酸进行合成反应,上述弊端更易显露。

发明内容

[0004] 本发明所要解决的技术问题是提供一种纯度高的肌酸硝酸盐的制备方法。

[0005] 为解决以上技术问题,本发明采取如下技术方案:

一种肌酸硝酸盐的制备方法,其特征在于:将水和一水肌酸投入反应容器中,在 20℃ 以下搅拌混合,然后向所述的反应容器中加入硝酸,控制反应温度在 40℃ 以下,待反应液澄清后,将反应液过滤,然后在搅拌下在 0.5~1.5h 内将过滤后的反应液降温至 5℃ 以下,静止 0.5~1.5h,离心分离出母液和肌酸硝酸盐湿结晶,将所述的肌酸硝酸盐湿结晶在 55℃ 以下减压干燥 5~7h,即得所述的肌酸硝酸盐,并且将所述的母液代替所述的水用作生产下一批肌酸硝酸盐的原料。

[0006] 优选地,当用所述的水与所述的一水肌酸混合时,所述的一水肌酸和所述的水的质量比为 1:1.2~1.4;当用所述的母液与所述的一水肌酸混合时,所述的一水肌酸和所述的母液的质量比为 1:1.5~1.8。

[0007] 优选地,所述的硝酸的质量浓度为 65%~68%。

[0008] 优选地,所述的硝酸与所述的一水肌酸的摩尔比为 1~1.05:1。

- [0009] 优选地,所述的一水肌酸与所述的水或母液在 5℃ ~20℃ 下搅拌混合。
- [0010] 优选地,所述的反应温度为 30℃ ~40℃。
- [0011] 优选地,过滤后的反应液降温至 0℃ ~5℃。
- [0012] 优选地,所述的肌酸硝酸盐湿结晶在 45℃ ~55℃ 下减压干燥。
- [0013] 优选地,所述的反应容器为配有搅拌器、温度计、计量槽且具有冷却夹套的搪玻璃反应釜。
- [0014] 优选地,在配有搅拌器、温度计、计量槽且具有冷却夹套的搪玻璃反应釜中依次加入水或母液、一水肌酸,在 10℃ ~20℃ 下搅拌混合,然后向所述的搪玻璃反应釜中加入硝酸,控制反应温度在 35℃ ~40℃,待反应液澄清后,将反应液过滤,然后在搅拌下在 0.5~1.5h 内将过滤后的反应液降温至 0℃ ~5℃,然后在 0℃ ~5℃ 下静止 0.5~1.5h,用离心机离心分离出所述的母液和肌酸硝酸盐湿结晶,将所述的肌酸硝酸盐湿结晶在 50℃ ~55℃ 下、在旋转搪玻璃干燥器中减压干燥 5~7h,然后注入干燥空气,冷却后,即得所述的肌酸硝酸盐。
- [0015] 本发明中肌酸硝酸盐合成时在常温下起始,避免了硝酸加入时的放热反应使局部温度升高,造成肌酸硝酸盐和肌酸二硝酸盐,三硝酸盐的生成。
- [0016] 本发明通过对水或母液用量的调整,使反应生成的肌酸硝酸盐在近 40℃ 时,处于澄清液状态以便于过滤,避免了瞬间大量晶体析出以致难以生成高纯度的肌酸硝酸盐晶体的问题。
- [0017] 本发明通过将肌酸硝酸盐湿晶置于真空旋转干燥器中进行干燥,并注入干燥空气,冷却。使湿结晶表面沾附的水、硝酸及产生的氮氧化物尽可能移出,避免产品贮存中产生二氧化氮有毒物质。
- [0018] 本发明中的干燥温度不高于 55℃,避免肌酸硝酸盐湿结晶熔融结块,并形成肌酐,影响产品质量。
- [0019] 本发明中的多余的母液可回收混有肌酐硝酸盐的肌酸硝酸盐,用于植物栽培生长营养、强壮剂。
- [0020] 由于以上技术方案的实施,本发明与现有技术相比具有如下优点:
本发明通过对制备方法的改进,不需要重结晶,即能得到肌酸硝酸盐,纯度为 99.8%、肌酐小于 30PPM、未查出含有肌酸二硝酸盐和三硝酸盐。且肌酸硝酸盐的收率达 83.8% 以上,降低了能耗和成本低,且整个制备过程环境友好。

具体实施方式

[0021] 下面结合具体的实施例对本发明做进一步详细的说明,但不限于这些实施例。

[0022] 实施例 1

在配有搅拌器、温度计、计量槽的 1000L 具夹套冷却功能搪玻璃反应釜中,依次加入 400 公斤去离子水,和 300 公斤一水肌酸(2.01kmol),搅拌成悬浮液,20℃ 下,缓缓加入 190 公斤 60% 的硝酸(2.05 kmol),反应温度为 40℃,将硝酸加完后,逐渐形成澄清的反应液,在此反应温度下,将反应液经过滤后移至具有搅拌器、温度计、具夹套冷却功能的 1000L 搪玻璃反应釜中,缓慢搅拌下一小时内逐渐将反应液冷却到 5℃,这过程中逐渐析出肌酸硝酸盐结晶,于 5℃ 下静止一小时后。用离心机进行固液分离,取得的母液用于替代去离子水参

与反应。取得的肌酸硝酸盐湿结晶,移至 1000L真空旋转搪玻璃干燥器中,减压下缓缓加热,55℃条件下干燥 6小时,注入干燥空气。冷却后取出肌酸硝酸盐成品 327公斤,收率为 83.8%,纯度 99.8%;肌酐小于 30PPM,未检出肌酸二硝酸盐和三硝酸盐。

[0023] 实施例 2

将取出的母液 450公斤置于实施例 1的反应釜中。加入 300公斤一水肌酸(2.01 kmol),搅拌成悬浮液,15℃下缓缓加入 190公斤浓度为 68%的硝酸(2.05 kmol)。在工艺参数与实施例 1相同的条件下合成、结晶、干燥,取得肌酸硝酸盐成品 373公斤,收率 95.6%,产品经检测纯度 99.8%,肌酐小于 30PPM,未检出肌酸二硝酸盐和三硝酸盐。

[0024] 实施例 3

将取出的母液 450公斤置于实施例 1的反应釜中,加入 300公斤一水肌酸(2.01 kmol),搅拌成悬浮液,20℃下,缓缓加入 185公斤浓度 68%的硝酸(2.0 kmol),在工艺参数与实施例 1相同条件下合成,结晶温度为 0℃,在与实施例 1相同条件下干燥,取得肌酸硝酸盐成品 382.2公斤,收率 98.0%,经检测纯度 98%,肌酐小于 30PPM,未检出肌酸二硝酸盐和三硝酸盐。

[0025] 对比例 1

在配有搅拌器、温度计、计量槽的 1000L具夹套冷却功能搪玻璃反应釜中,依次加入 400公斤去离子水,和 300公斤一水肌酸(2.01kmol),搅拌成悬浮液,缓缓加入 190公斤 60%的硝酸(2.05 kmol),反应温度为 55℃下,将硝酸加完,待反应液澄清后,缓慢搅拌下一小时内逐渐将反应液冷却到 10℃,用离心机进行固液分离,取得的母液用于替代去离子水参与反应。取得的肌酸硝酸盐湿结晶,移至 1000L真空旋转搪玻璃干燥器中,在减压下缓缓加热,55℃条件下干燥 6小时,注入干燥空气,冷却后。取出肌酸硝酸盐成品 304公斤,收率为 78%,纯度 99.5%;肌酐 2500PPM,贮存中未见棕色氮氧化物。

[0026] 对比例 2

取 30g母液放入容器中,加入一水肌酸 30g (0.2mol),搅拌均匀,一边搅拌一边滴加浓度为 65%的硝酸 23g(0.2mol),控制反应温度在 45℃,料液逐渐澄清,保温继续搅拌 30min,料液又逐渐变得浑浊。温度降至 0℃,析出肌酸硝酸盐的白色固体,过滤后,在 85℃下干燥得到块状肌酸硝酸盐成品 37克,收率为 95%,纯度 95.5%;肌酐 15000PPM,肌酸二硝酸盐或三硝酸盐 2.5%。贮存中有棕色氮氧化物。

[0027] 以上对本发明做了详尽的描述,其目的在于让熟悉此领域技术的人士能够了解本发明的内容并加以实施,并不能以此限制本发明的保护范围,凡根据本发明的精神实质所作的等效变化或修饰,都应涵盖在本发明的保护范围内。