

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C277/02

C07C279/14

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 96110631. X

[45] 授权公告日 2001 年 2 月 7 日

[11] 授权公告号 CN 1061647C

[22] 申请日 1996. 7. 10 [24] 颁证日 2000. 12. 15

[21] 申请号 96110631. X

[30] 优先权

[32] 1995. 7. 18 [33] DE [31] 19526236. 0

[73] 专利权人 SKW 特罗斯特贝格股份公司

地址 联邦德国特洛斯伯格

[72] 发明人 S · 维斯 H · 克罗莫

[56] 参考文献

JP - 55004349 1980. 1. 12 C07C128/00

审查员 朱宝华

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 樊卫民

权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 制备肌酸或肌酸——水合物的方法

[57] 摘要

制备肌酸或肌酸——水合物的方法, 其中用氨基氰与肌氨酸钠或肌氨酸钾在水中或在水与有机溶剂的混合物中, 在温度为 20 至 150℃ 和 pH 值为 7 至 14 条件下进行反应。采用此方法可制备出收率达 60 至 90 重量% 和高纯度的 肌酸或肌酸——水合物。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 制备肌酸或肌酸-一水合物的方法，其特征在于：氨基氰与肌氨酸钠或肌氨酸钾在水中或在水和有机溶剂的混合物中，在温度为 20℃ 至 150℃ 和 pH 值为 7 至 14 的条件下进行反应。

2. 依照权利要求 1 的方法，其特征在于：在 50 至 100℃ 条件下进行反应。

3. 依照权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于：调整 pH 值到 9 至 10。

4. 依照权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于：用无机酸进行 pH 值调整。

5. 依照权利要求 4 的方法，其特征在于，所述无机酸是盐酸。

6. 依照权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于，采用有机酸进行 pH 值调整。

7. 依照权利要求 6 的方法，其特征在于：所述有机酸是肌氨酸、醋酸或甲酸。

8. 依照权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于：将氨基氰与肌氨酸钠或肌氨酸钾的摩尔比调整到 1:4 至 4:1。

9. 依照权利要求 8 的方法，其特征在于：氨基氰与肌氨酸钠或肌氨酸钾的摩尔比为 0.9:1 至 1.25:1。

10. 依照权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于：采用以 35 至 45 重量% 水溶液形式的肌氨酸钠或肌氨酸钾。

11. 依照权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于：采用水溶液形式的氨基氰。

12. 依照权利要求 11 的方法，其特征在于，采用 50 重量% 水溶液形式的氨基氰。

13. 依照权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于：采用带有 1 至 5 个碳原子的脂族醇作为有机溶剂。

14. 依照权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于：用冷水或热水对

反应产物处理以进行纯化。

15. 依照权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于：将反应产物从水中重结晶。

16. 依照权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于：为制备出无水肌酸，将反应产物干燥到水含量<1 重量%的程度。

17. 依照权利要求 1 或 2 的方法，其特征在于：为制备肌酸 - 一水合物，将反应产物干燥到水含量为 12.1 重量%的程度。

说 明 书

制备肌酸或肌酸 - 一水合物的方法

本发明涉及一种采用氨基氰与肌氨酸钠或肌氨酸钾反应制备肌酸或肌酸 - 一水合物的方法。

肌酸存在于肌肉组织内并且是以肌磷酸盐形式存在的肌肉的能量储备。出于此原因，肌酸被用作营养补助剂，尤其是在体育运动界，其中肌酸通常是作为肌酸 - 一水合物加以使用的可以从生物原料，例如肉废屑中提取肌酸，但此方法从技术上讲是很昂贵的并且从卫生角度考虑也令人有所顾虑。

根据已有技术（参见：乌尔曼化工大百科全书，第 5 版，卷 A12，552 页，VCH 出版公司，威因海姆市（1987）；斯特雷克，化工进步年报 1868，686 页，注解 1；沃尔哈德，化工杂志 1869，318 页）是通过氨基氰与肌氨酸反应来制备肌酸的。

采用肌氨酸和氨基氰制备肌酸或肌酸 - 一水合物的主要缺点在于，肌氨酸是一种极其昂贵的原料，且采用昂贵的肌氨酸并不能实现令人满意的产率。

故本发明的任务在于，提出一种制备肌酸或肌酸 - 一水合物的方法，该方法不具有上述已有技术的缺点，而且还可以以有经济意义的收率和高纯度制备出肌酸或肌酸 - 一水合物。

依照本发明，该任务的解决方案如下，将氨基氰与肌氨酸钠或肌氨酸钾在水中或在水与一有机溶剂的混合液中，在温度为 20 °C 至 150 °C 并且 pH 值为 7 至 14 的条件下进行反应。

意外地表明，采用此方法可以以高的收率和纯度获得所需的产物。之所以意外的原因是，已知氨基氰在碱性范围内二聚成双氰胺，其中当 pH 值约为 9 时反应速度最高，此外还已知，当 pH 值大于 9 时，除生成双氰胺外还在生成尿素的同时发生水对氨基氰进行加成反应。最后还已知，当肌酸在水中并在碱性条件下加热时

将被分解，其中将生成肌氨酸、尿素和甲基海因。出于此原因，根本不会预想到采用本发明的方法可以实现所需产物的高收率和纯度。

尤其意外的是，甚至其纯度仅为 85 至 90 重量%的、并含有约 10 重量%的以盐方式存在的甲基亚氨基二乙酸杂质的肌氨酸钠和肌氨酸钾的工艺溶液也适用于制备具有上述优点的肌酸或肌酸-一水合物的方法。

采用本发明的方法时，氨基氰和肌氨酸钠或肌氨酸钾等反应成份在反应温度为 20 至 150 °C，优选温度 50 至 100 °C 之间，任选地在压力下进行反应。

本发明的主要特征在于，在碱性 pH 范围 7 至 14，优选 9 至 10 条件下进行反应。优选利用一无机酸或有机酸对相应的 pH 值进行调整。作为无机酸例如可以采用盐酸，作为有机酸优选采用肌氨酸、乙酸或甲酸。但除此之外，还可以直接采用脂族一元、二元、或多羧酸，尤其是芳香族羧酸以及脂族或芳香族磺酸进行 pH 值调整。

根据本发明，如果要在所采用的较高 pH 值的范围内操作时，还可以采用碱，尤其是采用 NaOH 或 KOH 进行 pH 值调整。

氨基氰与肌氨酸钠或肌氨酸钾的摩尔比可以在很宽的范围内变化。优选将此比值调整到 1 : 4 和 4 : 1 之间。尤其优选的是，采用近似等摩尔量的氨基氰和肌氨酸钠或肌氨酸钾，例如 0.9 : 1 至 1.25 : 1。

例如可以采用如下方式进行反应，用酸或碱液将肌氨酸钠或肌氨酸钾水溶液调整到所需的 pH 值并添加氨基氰水溶液（例如 50 % 的水溶液）或固体结晶。但也可以在添加氨基氰时才进行 pH 值的调整。

另一方案是，也可以将氨基氰和肌氨酸钠或肌氨酸钾同时加入到反应容器内，在此同时利用酸或碱调整到所需的 pH 值上。

可以采用搅拌罐或研磨反应器作为反应容器。只有在同时进行将氨基氰添加到肌氨酸钠或肌氨酸钾中以及 pH 值的调整时，则首

先推荐采用研磨反应器。

根据一优选的实施方式，也可以采用相应的工艺水溶液形式的肌氨酸钠或肌氨酸钾，该水溶液的优选浓度为 35 至 40 重量% 并且其优选纯度为约 85 至 90 重量%。与肌氨酸相反，肌氨酸钠工艺水溶液成本低廉，因为该溶液是大规模生产的产品。

本发明的反应可以以极其简单的方式在水或含水悬浮液内进行。但也可以在含水有机相中进行反应，例如在带有 1 至 5 个碳原子的脂族醇，优选在甲醇或乙醇存在下进行。在采用有机溶剂时，通过把反应物加热到回流温度，很易于对所需反应温度的调整。

经通常 2 至 5 小时结束的反应后，可以利用通用的诸如离心机、压滤机或压吸滤机等设置将固体反应产物分离出来。为提纯或为制备非常纯的肌酸或肌酸 - 一水合物，可以用冷水或热水对反应产物后处理，例如采用用水洗涤或在水中悬浮的方法。也可以从水中将反应产物重结晶。

接着对潮湿产物进行干燥，例如可以采用已知的对流式或接触式干燥器进行。作为干燥器，例如分室式 -、隧道式 -、栅格式 -、带式 -、层式 -、喷嘴式 -、气流式 -、流化床式 -、或鼓式干燥器等都适用。

为制备出无水的肌酸，产物的干燥程度应达到水含量低于 1 重量%、例如可以通过在真空、80 °C 条件下干燥加以实现。

在制备肌酸 - 一水合物时，当水含量达到约 12.1 重量% 时，干燥过程中断或选择的干燥参数不得使水含量低于 12.1 重量%。肌酸 - 一水合物的理论水含量值为 12.08 重量%。意外地发现，可以为获取肌酸 - 一水合物有针对性地对潮湿的肌酸进行干燥。对此，例如采用栅格式干燥器在 40 °C 和 15 至 20 毫巴的条件下或采用一鼓式干燥器在 50 °C 和 180 至 200 毫巴的条件下进行干燥为宜。

采用本发明的方法可以制备出收率为 60 至 90 重量% 和纯度高达 100 % 的肌酸或肌酸 - 一水合物，甚至在以纯度仅为 85 至 90 重量% 的肌氨酸钠或肌氨酸钾工艺溶液为初始原料时，也是如此。鉴

于本发明的空间/时间 - 收率也很高，故本方法非常适用于工业规模的实施。

下述实施例将对本发明做进一步的说明。

例 1:

准备 4625 克 (16.7 摩尔) 40 重量 % 的肌氨酸钠的工艺水溶液。在用冷水进行外冷却并强烈搅拌的条件下，用浓盐酸调整到 pH 值 9.6 (20 °C 时)。加热到 80 °C。在 90 分钟内并在强烈的搅拌条件下，在内部温度 80 至 85 °C 情况下，均匀地将 1548 克 (18.4 摩尔) 50 重量 % 的氨基氰水溶液 (SKW - 氨基氰 L500) 加入。在添加氨基氰后，在内部温度 80 °C 条件下对反应混合物再搅拌 2 小时。进行冷却并在水冷却条件下对反应混合物搅拌 4 小时。将结晶的、可很容易滤出的反应产物吸滤出并各用 1250 毫升水进行无氯化物洗涤三次。接着再用 1250 毫升热水 (40 °C) 进行一次后洗涤、在真空干燥柜内在 40 °C 和 20 毫巴条件下进行干燥。产量为 1822 克 (以肌氨酸钠为基， 73.3 %) 肌酸 - 一水合物。含量 (高压液相色谱法) : 88.1% 肌酸 (计算值 87.9 %)。

例 2:

准备 277.7 克 (1 摩尔) 40 重量 % 的肌氨酸钠工艺水溶液。用浓盐酸调整到 pH 值 9.6 (在 20 °C 时) 并加热到 95 °C。接着在强烈搅拌的条件下添加 105.1 克 (1.25 摩尔) 50 重量 % 氨基氰工艺水溶液，陆续添加不得使内部温度超过 95 °C。添加完氨基氰之后在 95 °C 再加热 1 小时、冷却到 15 °C，抽滤结晶沉淀物并且每次用 120 毫升水进行无氯化物洗涤两次。残留物由水中重结晶并在 80 °C / 20 毫巴条件下干燥。产量为 73.4 克 (56 %) 肌酸。采用高压液相色谱法进行的含量测定，含量为 100 % (使用纯的在化学品贸易中获得的肌酸 - 一水合物作为标准)。

例 3:

在一个备有搅拌器、温度计和 pH 计的四颈瓶内准备 493.2 克 (1.78 摩尔) 40 重量 % 的肌氨酸钠工艺水溶液。在搅拌条件下，用乙酸在 20 °C 时调整 pH 值为 9.93。加热到 70 °C。在强烈搅拌的

条件下，在内部温度为 70 至 72 °C 时利用一计量泵均匀地在 90 分钟内将 138.2 克 (1.65 摩尔) 50.2 重量 % 的氨基氰水溶液 (SKW - 氨基氰 L500) 滴入。在添加氨基氰后，在内部温度为 70 °C 条件下对反应混合物再搅拌 60 分钟。在冷却到 15 °C 后，吸滤结晶的、可很容易滤出的沉淀物并且不经洗涤在 330 克水中悬浮。对悬浮液在 20 °C 下搅拌 1 小时。吸滤沉淀物并接着不经洗涤在 30 °C 条件下在真空干燥柜内干燥 16 小时。产量为 177.7 克 (72.2 %) 肌酸 - 一水合物。

含量 (高压液相色谱法) : 88.0 % 肌酸 (计算值 87.9 %)

肌酐 (高压液相色谱法) : < 200ppm

双氰胺: 220ppm

水 (在 105 °C 条件下红外干燥

天平) : 11.9 % (计算值 12.08 %)

例 4:

准备 462.5 克 (1.67 摩尔) 40 重量 % 的肌氨酸钠工艺水溶液和 200 克水。用 98 重量 % 的浓甲酸调整到 pH 值 9.81 (20 °C)。加热到 50 °C。在强力搅拌、内部温度 50 至 52 °C 条件下，在 3 小时内均匀地添加 138.2 克 (1.65 摩尔) SKW - 氨基氰 L500 (含量为 50.2 重量 % 的氨基氰工艺水溶液)。在内部温度为 50 °C 条件下对反应混合物的再搅拌 1 小时。接着吸滤反应产物并不经洗涤悬浮在 330 克水中。对悬浮液在 20 °C 条件下搅拌 2 小时。进行吸滤并用 100 毫升水对残留物洗涤两次。在真空、30 °C 和 20 毫巴条件下干燥后获得 165.2 克 (67.1 %) 肌酸 - 一水合物。

含量: 88.2 % (高压液相色谱法, 计算值 87.9 %)

水: 12.1 % (红外干燥天平, 105 °C, 计算值 12.08 %)

例 5:

准备 674.8 克 (2.43 摩尔) 40 重量 % 的肌氨酸钠水溶液。用 99 重量 % 的醋酸在 70 °C 下调整 pH 值至 8.5。在添加 500 毫升甲醇后，在强力搅拌并在回流温度条件下，在 2 小时内加 491.1 克 (2.92 摩尔) 25 重量 % 的氨基氰水溶液。在添加氨基氰溶液后，在搅拌

和回流条件下再加热 2 小时。冷却到 15℃ 后，对结晶沉淀物进行吸滤，每次用 250 毫升水洗涤两次并接着从水中重结晶出来。在 80℃ 和 15 毫巴条件下经在真空柜内干燥后，获得 176.7 克 (48.8 %) 的无水肌酸。

纯度 (高压液相色谱法) : 99.9 %

例 6 :

与例 1 相类似，用 40 % 的肌氨酸钾水溶液与氨基氰进行反应。产量为 1875 克 (75.3 %) 的纯肌酸 - 一水合物。