

巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)的制备方法

相关申请的交叉引用

本公开要求于 2024 年 5 月 21 日递交的第 202410639054.6 号专利申请的优先权和权益，该专利申请的全部内容通过援引并入本文。

技术领域

本公开涉及甜菜碱复合盐的制备方法，并且更具体地，涉及巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)的制备方法。

背景技术

近年来，由于甜菜碱在生物机体代谢中可提供活性甲基，参与甲基反应，在畜禽业和饲料行业中的应用愈来愈广泛，新用途也不断被开发。鉴于甜菜碱具有较强的吸湿性，在运输和储存的过程中容易吸潮，从而影响使用的品质，甜菜碱的复合盐就受到越来越多的关注。然而，甜菜碱的成盐过程通常需要使用醇基溶剂或较为繁琐的分离工艺。

在 GB1240313 中，公开了一种硫代苹果酸甜菜碱的制备方法，其中采用了甜菜碱的甲醇溶液和硫代苹果酸的甲醇溶液作为原料反应产生硫代苹果酸甜菜碱，该方法不仅需要多步的分离提纯工艺，且收率仅为 68%。

在 GB987849 中，公开了一种富马酸甜菜碱的制备方法，该发明人仍然认为，富马酸和甜菜碱只有在惰性溶剂，例如醇基溶剂中才能获得良好的成盐结果，然而醇基溶剂的使用增加了环境的负担。

在 CN110724048 中，公开了一种苹果酸甜菜碱的制备方法，其为了减少分离提纯工艺，通过引入络合物的形成提高反应的指向性。该方法虽然增加了收率，但也增加了反应和设备的复杂性，同时也增加了工艺成本。

近年来，巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)因其独特的性质而备受关注，巯基琥珀酸甜菜碱不仅较为稳定，并且水溶性很高，在大幅降低了甜菜

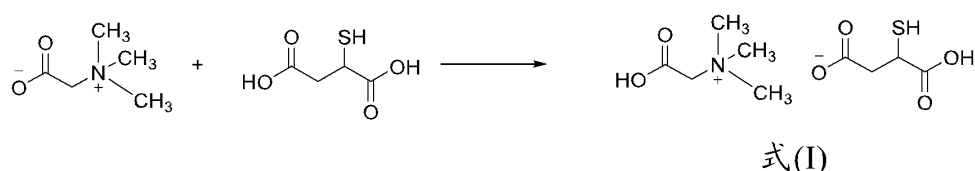
碱的吸湿性的同时，还很好地保留了巯基琥珀酸本身的功能，这有利于开发该产品更多的生化功能。

鉴于此，本公开提出了巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)的制备方法，在保证收率的同时，简化了设备和操作，且产品保持 1:1 的良好配比。另外，在该方法中，各步原料均属市售，价格合适且供应充足，为产品的工业化大生产提供了可行性。

发明内容

本公开的目的在于提供巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)的制备方法，该方法反应条件温和、工艺和设备简单、便于操作且环境友好。

本公开提供了由式(I)表示的巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)的制备方法，所述制备方法包括以下步骤：



a) 提供巯基琥珀酸和水的混合物，其中巯基琥珀酸与水的重量比是 1:2 至 1:8；

b) 加入甜菜碱，使甜菜碱与巯基琥珀酸直接反应，其中巯基琥珀酸与甜菜碱的摩尔比是 1:1 至 1:1.1；以及

c) 使步骤 b) 的产物结晶，获得所述由式(I)表示的巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)。

在实施方案中，巯基琥珀酸与甜菜碱的摩尔比可以是 1:1 至 1:1.05，例如，1:1、1:1.03 或 1:1.05。

在实施方案中，巯基琥珀酸与水的重量比可以是 1:2 至 1:5，优选地 1:3 至 1:5，例如，1:3、1:4 或 1:5。

在实施方案中，在步骤 a) 中，可以将巯基琥珀酸和水的混合物保持在第一温度下，并且所述第一温度可以是 45℃ 至 75℃。

在实施方案中，在步骤 b) 中，可以使甜菜碱与巯基琥珀酸在第二温度下直接反应，并且所述第二温度可以是 45℃ 至 75℃。

在实施方案中，所述第一温度和所述第二温度可以相同，并且可

以是 45℃ 至 65℃，例如，45℃、50℃、55℃、60℃ 或 65℃。

替代地，所述第一温度和所述第二温度可以不同，并且所述第二温度可以是 45℃ 至 65℃，例如，45℃、50℃、55℃、60℃ 或 65℃。

在实施方案中，甜菜碱与巯基琥珀酸的直接反应时间可以是 6 小时至 10 小时，例如 6 小时、7 小时、8 小时、9 小时或 10 小时。

在实施方案中，步骤 c) 可以还包括加入有机溶剂，室温静置，待结晶不再增加，收集得到的固体，粉碎后经过真空干燥，获得所述由式(I)表示的巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)。

在实施方案中，所述有机溶剂可以包含丙酮、乙醇和异丙醇中的一种或多种。

在实施方案中，所述有机溶剂与巯基琥珀酸的重量比可以是 1:0.9 至 1:1.1，优选 1:1。

本公开提供的制备方法具有以下优点中的至少一项：

1. 提高了反应的指向性，提高了原料的利用率，使得巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)纯度有大幅提高；
2. 各步原料均属市售，来源广泛，供应充足；
3. 反应条件相对温和且工艺简单，各步反应均属常规操作易于控制，降低了工艺成本，并且由于采用了巯基取代基，与羟基琥珀酸相比，避免了中间体络合物的形成，简化了工艺；
4. 对环境友好，降低了污染，实现了绿色生产。

具体实施方式

在下文中，将根据具体实施方案来进一步阐述本公开。然而，所列举的具体实施方案仅出于例示的目的，而并不旨在将本公开局限于所公开的具体实施方案。本领域技术人员将认识到，以下任一个实施方案中的具体特征可以用于任何其它实施方案，只要其不背离本公开的主旨即可。

在下文中，除非另外定义，否则本文使用的所有术语(包括技术术语和科学术语)均具有如本申请所属领域的普通技术人员通常理解的含义。术语，诸如在常用词典中定义的那些术语，应解释为具有

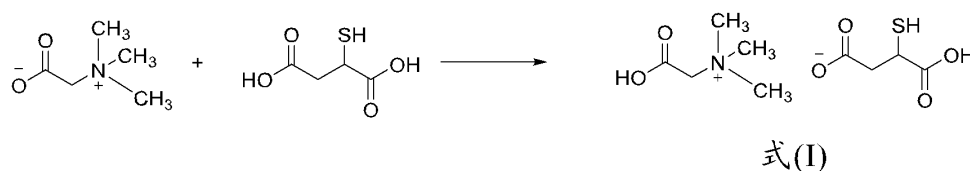
与其在相关技术的上下文中的含义相符的含义，并且不会以理想化或过于形式的含义来解释，除非本文明确如此定义。

如本文使用的术语“直接反应”意指在无需添加其它反应试剂或反应物以形成中间产物的情况下进行的反应。

如本文使用的术语“约”包括规定值并且意指在如由本领域普通技术人员考虑相关测量和与所述量的测量相关的误差(即，测量系统的限制)所确定的所述值的可接受的偏差范围内。例如，“约”可以意指在一个或多于一个的标准偏差内，或者在规定的 $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\%$ 内。

本文中，“室温”具体温度是指 22°C ~ 25°C ，通常是指 25°C 。

本公开提供了由式(I)表示的巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)的制备方法，所述制备方法包括以下步骤：



a) 提供巯基琥珀酸和水的混合物，其中巯基琥珀酸与水的重量比是 1:2 至 1:8；

b) 加入甜菜碱，使得甜菜碱与巯基琥珀酸直接反应，其中巯基琥珀酸与甜菜碱的摩尔比是 1:1 至 1:1.1；以及

c) 使步骤 b)的产物结晶，获得由式(I)表示的巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)。

在实施方案中，在步骤 a)中，可以将巯基琥珀酸和水的混合物保持在第一温度下，并且第一温度可以是 45°C 至 75°C 。

在实施方案中，在步骤 a)中，可以将巯基琥珀酸和水加入反应器中，并且在搅拌的状态下迅速升温至第一温度。其中，反应器不受具体限制，只有可以实现上述反应即可。

在实施方案中，巯基琥珀酸与水的重量比可以是约 1:2 至约 1:8，优选地约 1:2 至约 1:5，更优选地约 1:3 至约 1:5。在具体实施方案中，巯基琥珀酸与水的重量比可以是 1:3、1:4 或 1:5。在一个实施方案中，巯基琥珀酸与水的重量比可以是 1:3。在另一个实施方案中，巯基琥珀酸与水的重量比可以是 1:4。在又一个实施方案中，巯基琥珀酸与水的

重量比可以是 1:5。然而，本领域技术人员应了解，本公开的实施方案不限于此，并且巯基琥珀酸与水的重量比可以是约 1:2 至约 1:8 中的任一值，例如 1:3.5 或 1:2.6。

在实施方案中，在步骤 b) 中，可以使甜菜碱与巯基琥珀酸在第二温度下直接反应，并且第二温度可以是 45℃ 至 75℃。

在实施方案中，在步骤 b) 中，可以在搅拌的状态下分批加入甜菜碱，使得甜菜碱与巯基琥珀酸在第二温度下直接反应。在此，甜菜碱与巯基琥珀酸在第二温度下直接反应意指甜菜碱和巯基琥珀酸在无需添加其它反应试剂或反应物以形成其它中间体的情况下进行反应，例如无需添加其它保护试剂以形成其它经保护的中间体的情况下进行反应，或者无需添加其它试剂以形成其它络合物中间体的情况下进行反应。

在实施方案中，巯基琥珀酸与甜菜碱的摩尔比可以是约 1:1 至约 1:1.1，优选地约 1:1 至约 1:1.05，更优选地约 1:1.03 至约 1:1.05。在具体实施方案中，巯基琥珀酸与甜菜碱的摩尔比可以是 1:1、1:1.01、1:1.02、1:1.03、1:1.04 或 1:1.05。在一个实施方案中，巯基琥珀酸与甜菜碱的摩尔比可以是 1:1。在另一个实施方案中，巯基琥珀酸与甜菜碱的摩尔比可以是 1:1.03。在又一个实施方案中，巯基琥珀酸与甜菜碱的摩尔比可以是 1:1.05。然而，本领域技术人员应了解，本公开的实施方案不限于此，并且巯基琥珀酸与甜菜碱的摩尔比可以是约 1:1 至约 1:1.1 中的任一值。

在实施方案中，第一温度和第二温度可以各自是约 45℃ 至约 65℃，例如，45℃、50℃、55℃、60℃ 或 65℃。在具体实施方案中，第一温度和第二温度可以相同或不同，换言之，第一温度和第二温度可以略有不同，但优选在相同的温度下进行。在一个实施方案中，第一温度和第二温度可以均是 45℃。在另一个实施方案中，第一温度和第二温度可以均是 55℃。在又一个实施方案中，第一温度和第二温度可以均是 65℃。然而，本领域技术人员应了解，本公开的实施方案不限于此，并且第一温度和第二温度可以各自是约 45℃ 至约 65℃ 中的任一值，例如，45.5℃ 或 45.7℃。

在实施方案中，步骤 b) 的反应时间可以是约 6 小时至约 10 小时。在具体实施方案中，步骤 b) 的反应时间可以是 6 小时、7 小时、8 小时、9 小时或 10 小时。然而，本领域技术人员应了解，本公开的实施方案不限于此，并且步骤 b) 的反应时间可以是约 6 小时至约 10 小时中的任一值，例如 6.5 小时、7.5 小时或 8.5 小时。

在实施方案中，步骤 c) 可以还包括加入有机溶剂，室温静置，待结晶不再增加，收集得到的固体，粉碎后经过真空干燥，获得所述由式(I)表示的巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)的步骤。在具体实施方案中，有机溶剂可以包含丙酮、乙醇和异丙醇中的一种或多种。在一个实施方案中，有机溶剂可以是丙酮、乙醇和异丙醇中的任一种。另外，有机溶剂与巯基琥珀酸的重量比可以是约 1:0.9 至约 1:1.1，优选 1:1。然而，本领域技术人员应了解，步骤 c) 中的结晶的方法不限于上述具体公开的方法。

实施例

实施例 1

在反应器中加入巯基琥珀酸(150g, 1.0mol)和水(750g)，搅拌均匀后迅速升温至 45℃，在搅拌状态下分批加入甜菜碱(122.8g, 约 1.05mol)，加毕后继续搅拌反应 10 小时，反应完毕后，冷却至室温，过滤除去不溶物，滤液经过浓缩除去大部分溶剂，加入丙酮(150g)室温静置，待结晶不再增加(可加入少量晶体加速其结晶过程)，收集得到的固体，粉碎后经过真空干燥，得到巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)为白色固体，为 245.7g，收率约 92.0%。

产物经离子色谱与标准品比对符合。

实施例 2

在反应器中加入巯基琥珀酸(150g, 1.0mol)和水(450g)，搅拌均匀后迅速升温至 60℃，在搅拌状态下分批加入甜菜碱(117g, 1.0mol)，加毕后继续搅拌反应 6 小时，反应完毕后，冷却至室温，过滤除去不溶物，滤液经过浓缩除去大部分溶剂，加入乙醇(150g)室温静置，待结晶不再增加(可加入少量晶体加速其结晶过程)，收集得到的固体，粉碎后

经过真空干燥,得到巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)为白色固体,为 225.3g,收率约 84.4%。

产物经离子色谱与标准品比对符合。

实施例 3

在反应器中加入巯基琥珀酸(150g, 1.0mol)和水(600g),搅拌均匀后迅速升温至 55℃,在搅拌状态下分批加入甜菜碱(120.5g, 约 1.03mol),加毕后继续搅拌反应 8 小时,反应完毕后,冷却至室温,过滤除去不溶物,滤液经过浓缩除去大部分溶剂,加入丙酮(150g)室温静置,待结晶不再增加(可加入少量晶体加速其结晶过程),收集得到的固体,粉碎后经过真空干燥,得到巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)为白色固体,为 236.5g,收率约 88.6%。

产物经离子色谱与标准品比对符合。

实施例 4

在反应器中加入巯基琥珀酸(150g, 1.0mol)和水(600g),搅拌均匀后迅速升温至 55℃,在搅拌状态下分批加入甜菜碱(122.8g, 约 1.05mol),加毕后继续搅拌反应 8 小时,反应完毕后,冷却至室温,过滤除去不溶物,滤液经过浓缩除去大部分溶剂,加入异丙醇(150g)室温静置,待结晶不再增加(可加入少量晶体加速其结晶过程),收集得到的固体,粉碎后经过真空干燥,得到巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)为白色固体,为 232.9g,收率约 87.2%。

产物经离子色谱与标准品比对符合。

实施例 5

在反应器中加入巯基琥珀酸(150g, 1.0mol)和水(600g),搅拌均匀后迅速升温至 65℃,在搅拌状态下分批加入甜菜碱(117g, 1.0mol),加毕后继续搅拌反应 10 小时,反应完毕后,冷却至室温,过滤除去不溶物,滤液经过浓缩除去大部分溶剂,加入异丙醇(150g)室温静置,待结晶不再增加(可加入少量晶体加速其结晶过程),收集得到的固体,粉碎后经过真空干燥,得到巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)为白色固体,为 231.2g,收率约 86.6%。

产物经离子色谱与标准品比对符合。

比较例 1

在反应器中加入巯基琥珀酸(150 g, 1.0 mol)和甲醇(600 g), 搅拌均匀后迅速升温至 55℃, 在搅拌状态下分批加入甜菜碱的甲醇溶液(含有甜菜碱 117g, 1.0 mol 和 400g 甲醇), 加毕后继续回流状态下搅拌反应 6 小时, 反应完毕后, 冷却至室温, 静置, 待结晶不再增加(可加入少量晶体加速其结晶过程), 收集得到的固体, 粉碎后经过真空干燥, 得到巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)为白色固体, 为 165.5 g, 收率约 62.0%。

产物经离子色谱与标准品比对符合。

比较例 2

在反应器中加入巯基琥珀酸(150g, 1.0mol)和甲醇(500g), 搅拌均匀后迅速升温至 55℃, 在搅拌状态下分批加入甜菜碱的甲醇溶液(含有甜菜碱 117g, 1.0mol 和 350g 甲醇), 加毕后继续回流状态下搅拌反应 4 小时, 反应完毕后, 冷却至室温, 静置, 待结晶不再增加(可加入少量晶体加速其结晶过程), 收集得到的固体, 粉碎后经过真空干燥, 得到巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)为白色固体, 为 151.3g, 收率约 56.7%。

产物经离子色谱与标准品比对符合。

上述实验的相关细节概述在以下表 1 中。

表 1. 实施例和实施例的相关数据。

编号	原料	巯基琥珀酸 与甜菜碱的 摩尔比	温度 (℃)	反应时 间(h)	收率
实施例 1	巯基琥珀酸/水+甜菜碱	1:1.05	45	10	92.0%
实施例 2	巯基琥珀酸/水+甜菜碱	1:1	60	6	84.4%
实施例 3	巯基琥珀酸/水+甜菜碱	1:1.03	55	8	88.6%
实施例 4	巯基琥珀酸/水+甜菜碱	1:1.05	55	8	87.2%
实施例 5	巯基琥珀酸/水+甜菜碱	1:1	65	10	86.6%
比较例 1	巯基琥珀酸/甲醇+ 甜菜碱/甲醇	1:1	55	6	62.0%
比较例 2	巯基琥珀酸/甲醇+ 甜菜碱/甲醇	1:1	55	4	56.7%

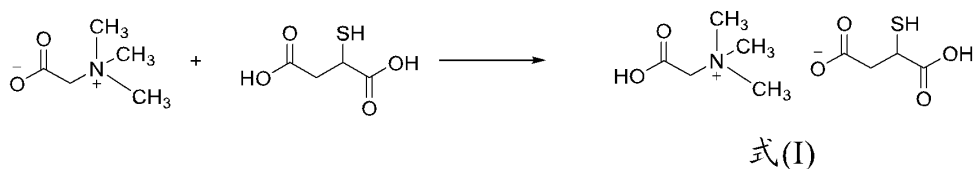
比较例 1 和比较例 2 采用了本领域常用的制备方法，该方法与背景技术中所提及的 GB1240313 中所公开的方法类似，利用本领域普遍使用的醇基溶剂进行甜菜碱的成盐反应，但与 GB1240313 中所公开的方法相比，比较例 1 和比较例 2 采用的制备方法适当延长了反应时间，从 1 小时延长至 4 小时或 6 小时，使比较例的反应时间与实施例的反应时间相当。比较可知，在相同的巯基琥珀酸与甜菜碱的摩尔比、相似的反应温度和相当的反应时间下，实施例的制备方法可以获得显著提高的收率。

另外，本申请采用巯基琥珀酸水溶液与甜菜碱直接反应，省略了中间体络合物的产生步骤，能够更加直接有效地获得所需产物，从而简化了制备工艺并且避免由中间体可能带来的杂质。

虽然本公开已经就其具体实施方案进行了描述，但某些修改和等同对于本领域技术人员而言是显而易见的，并且旨在包括在本公开的范围内。

权利要求书

1. 制备由式(I)表示的巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)的方法, 所述方法包括:



a) 提供巯基琥珀酸和水的混合物, 其中巯基琥珀酸与水的重量比是 1:2 至 1:8;

b) 加入甜菜碱, 使甜菜碱与巯基琥珀酸直接反应, 其中巯基琥珀酸与甜菜碱的摩尔比是 1:1 至 1:1.1; 以及

c) 使步骤 b) 的产物结晶, 获得所述由式(I)表示的巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)。

2. 如权利要求 1 所述的制备方法, 其中巯基琥珀酸与甜菜碱的摩尔比是 1:1 至 1:1.05, 例如, 1:1、1:1.03 或 1:1.05。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其中巯基琥珀酸与水的重量比是 1:2 至 1:5, 优选地 1:3 至 1:5, 例如, 1:3、1:4 或 1:5。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法, 其中

在步骤 a) 中, 将巯基琥珀酸和水的混合物保持在第一温度下, 并且所述第一温度是 45℃ 至 75℃, 以及

在步骤 b) 中, 使甜菜碱与巯基琥珀酸在第二温度下直接反应, 并且所述第二温度是 45℃ 至 75℃。

5. 如权利要求 4 所述的制备方法, 其中所述第一温度和所述第二温度相同, 并且为 45℃ 至 65℃, 例如, 45℃、50℃、55℃、60℃ 或 65℃。

6. 如权利要求 4 所述的制备方法, 其中所述第一温度和所述第二

温度不同，并且所述第二温度为 45℃ 至 65℃，例如，45℃、50℃、55℃、60℃ 或 65℃。

7. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法，其中甜菜碱与巯基琥珀酸的直接反应时间为 6 小时至 10 小时，例如 6 小时、7 小时、8 小时、9 小时或 10 小时。

8. 如权利要求 1 或 2 所述的制备方法，其中步骤 c)还包括加入有机溶剂，室温静置，待结晶不再增加，收集得到的固体，粉碎后经过真空干燥，获得所述由式(I)表示的巯基琥珀酸甜菜碱(1:1)。

9. 如权利要求 8 所述的制备方法，其中所述有机溶剂包含丙酮、乙醇和异丙醇中的一种或多种。

10. 如权利要求 8 所述的制备方法，其中所述有机溶剂与巯基琥珀酸的重量比是 1:0.9 至 1:1.1，优选 1:1。