

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3591004号

(P3591004)

(45) 発行日 平成16年11月17日(2004.11.17)

(24) 登録日 平成16年9月3日(2004.9.3)

(51) Int.Cl.⁷

F I

C O 7 D 307/66

C O 7 D 307/66

C O 7 K 1/02

C O 7 K 1/02

C O 7 K 1/14

C O 7 K 1/14

C O 7 K 5/075

C O 7 K 5/075

請求項の数 8 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平6-233425	(73) 特許権者	000000066
(22) 出願日	平成6年9月28日(1994.9.28)		味の素株式会社
(65) 公開番号	特開平8-92233		東京都中央区京橋1丁目15番1号
(43) 公開日	平成8年4月9日(1996.4.9)	(72) 発明者	片岡 武彦
審査請求日	平成13年4月24日(2001.4.24)		神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 中央研究所内
		(72) 発明者	岸本 信一
			神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 中央研究所内
		(72) 発明者	佐藤 孟弘
			神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 中央研究所内
		審査官	田名部 拓也
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 N-ホルミル-L-アスパラギン酸無水物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

L-アスパラギン酸に無水酢酸およびアスパラギン酸に対して1.05倍モル量以上のギ酸を反応せしめてN-ホルミル-L-アスパラギン酸無水物を製造する方法において、芳香族炭化水素の存在下または不存在下で反応後のN-ホルミル-L-アスパラギン酸無水物懸濁液を遠心分離する際に

(1) 100 [mmHg]以上の背圧をかけた状態で当該懸濁液の分離装置への供給を開始し、

(2) 少なくとも当該懸濁液の半分以上の供給が終わった時点で背圧のかからない状態とし、

(3) 引き続き濾過及び/またはケーキの脱液を行うとともに必要に応じてケーキの洗浄を行うことを特徴とするN-ホルミル-L-アスパラギン酸無水物の製造法。

【請求項2】

請求項1で得られたN-ホルミル-L-アスパラギン酸無水物結晶を酢酸中に溶解しないしは懸濁させ、L-フェニルアラニンと反応させることによりN-ホルミル-α-L-アスパルチル-L-フェニルアラニンを合成することを特徴とするN-ホルミル-α-L-アスパルチル-L-フェニルアラニンの製造法。

【請求項3】

請求項1で得られたN-ホルミル-L-アスパラギン酸無水物結晶を酢酸中に溶解しないしは懸濁させ、L-フェニルアラニンメチルエステルと反応させることによりN-ホルミル

- α - L - アスパルチル - L - フェニルアラニンメチルエステルを合成することを特徴とする N - ホルミル - α - L - アスパルチル - L - フェニルアラニンメチルエステルの製造法。

【請求項 4】

使用する芳香族炭化水素がベンゼン、トルエンないしはキシレンのどれか 1 つないしは 2 つ以上の混合溶液である特許請求の範囲第 1 項、第 2 項または第 3 項記載の方法。

【請求項 5】

(1) での背圧が 350 [mmHg] 以上である特許請求の範囲第 1 項から第 4 項のいずれか記載の方法。

【請求項 6】

(1) での背圧が 760 [mmHg] 以上である特許請求の範囲第 1 項から第 4 項のいずれか記載の方法。

【請求項 7】

(2) での背圧の解除を当該懸濁液を全量供給してから行う特許請求の範囲第 1 項から第 6 項のいずれか記載の方法。

【請求項 8】

(3) でのケーキの洗浄の際の洗浄液として、分離前に添加した芳香族炭化水素および酢酸のどちらか 1 つないしは 2 つの混合溶液を使用する特許請求の範囲第 1 項から第 7 項のいずれか記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、ジペプチド系甘味料 α - L - アスパルチル - L - フェニルアラニンメチルエステルの製造中間体である N - ホルミル - L - アスパラギン酸無水物の製造法に関する。さらには、N - ホルミル - L - アスパラギン酸無水物を原料として合成される N - ホルミル - α - L - アスパルチル - L - フェニルアラニンならびに N - ホルミル - α - L - アスパルチル - L - フェニルアラニンメチルエステルの製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】

N - ホルミル - L - アスパラギン酸無水物（以下無水物と呼ぶ）は通常 L - アスパラギン酸をギ酸および無水酢酸と反応させることによって得られる（以下この反応を無水化反応と呼ぶ）。その際に、アスパラギン酸に対してほぼ化学量論的量の無水酢酸およびギ酸を使用する方法が知られているが（特開昭 59 - 46279、特開昭 63 - 63699）、無水物の、初発原料であるアスパラギン酸に対する収率が低いという問題がある。

【0003】

この無水化反応の収率を上げるためには、アスパラギン酸に対し過剰量のギ酸ならびに無水酢酸を使用する必要があるが、その場合、反応終了時にも多量の未反応ギ酸が残存することになる。最終製品として α - L - アスパルチル - L - フェニルアラニンメチルエステル（以下 α - APM と呼ぶ）を製造するのであれば、ここで生成した無水物は、次に L - フェニルアラニンないしはそのメチルエステル（以下 PM と呼ぶ）と接触させ、N - ホルミル - α - L - アスパルチル - L - フェニルアラニン（以下 F - α - AP と呼ぶ）ないしはそのメチルエステル（以下 F - α - APM と呼ぶ）を得るわけである（以下この反応を縮合反応と呼ぶ）が、その縮合反応においてギ酸が残留していると、反応自体を阻害するとともに N - ホルミル - α - L - アスパルチル - L - フェニルアラニンないしはそのメチルエステル（ α 体）の N - ホルミル - β - L - アスパルチル - L - フェニルアラニンないしはそのメチルエステル（ β 体）に対する生成比を低下させる働きをする。ここでいったん生成した β 体をその後の脱ホルミル工程などで α 体に変換させる有効な手段は現在のところ存在せず、また、 β 体由来の β - APM は甘味を呈さないことから、縮合反応工程での α 体と β 体の生成比（ α / β 比）の低下はロスが増大、すなわち原料や用役原単位の増大を意味する。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 4 】

このギ酸を除去する方法として、無水化反応液を蒸発乾固させる方法（U S P 3 9 3 3 7 8 1）もあるが、反応物の安定性や工業的規模での操作性を考えた場合、いったん無水化反応液中に懸濁している無水物を固液分離してからその分離後の無水物結晶を縮合反応に用いるという方法をとるのが望ましい。この際、この分離を芳香族炭化水素及び／またはハロゲン化炭化水素の存在下に行うことにより分離収率を上げることができることも知られている（特開昭 5 1 - 9 1 2 1 0）。

【 0 0 0 5 】

分離後の無水物結晶中の残留溶媒量をなるべく少なくするという観点に立てば、無水物と反応液の分離は遠心分離により行うのが望ましいが、この際にこの系特有の問題が生じてくる。すなわち、まず第 1 に、上述の方法により生成される無水物結晶は径および高さが 1 mm から 3 mm 程度の柱状晶であり、結晶の大きさが非常に大きいとともに、真比重も大きく沈降性が極めて良い。したがって、濾布を張ったバスケットを回転させた状態にしてからこの懸濁液の供給を行うと、瞬時に濾過が終了するため、結果としてバスケット内にある厚みをもって堆積した無水物の分離結晶すなわちケーキの堆積の度合いが局所的になり、ケーキの厚みが不均一になってしまう。これは運転の安全性を損ね、継続運転を困難とする。こうしたケーキのアンバランスを防ぐ方法として、バスケットを極めて低速に回転させて懸濁液の供給を行うことが考えられるが、あまり低速回転下ではケーキがバスケットの下部に集中して堆積してしまうため回転数の低下にも限界があり、限界以上の回転数では結局アンバランスを完全に防止することはできない。

【 0 0 0 6 】

給液時にいったんケーキのアンバランスを起こしてしまうと、安全上その後の濾過および脱液も極めて低い回転数の下行わなければならないことになり、最終的に得られるケーキは含液率の高い、すなわち残留ギ酸量の多いものになってしまう。

【 0 0 0 7 】

また、洗浄液を用いたケーキ洗浄を行う場合も、ケーキの洗浄効率がケーキ厚みの異なる局所局所によって変わってくるという問題につながることであり、平均するとケーキが均一に堆積している場合に比べ洗浄効率は極端に悪くなることが経験されている。上述した残留ギ酸の縮合反応収率への影響を考えると、最終製品として α -A P M を製造する場合にこうした問題が極めて重大になってくるのは明らかである。

【 0 0 0 8 】

また、無水物と無水化反応液中の各溶媒成分（ギ酸、酢酸、無水酢酸、芳香族炭化水素など）の親和性を比較すると、ギ酸との親和性がとりわけ大きいと、反応液中に懸濁している無水物結晶の周りの境界層中でのギ酸濃度は反応液中の他の部分でのギ酸濃度に比べ高くなっている。このため、残留ギ酸を減らすという観点では、遠心分離を行う際にまず強く攪拌して境界層をなるべく薄くしてから濾過を行うのが望ましいが、通常の遠心分離方法を用いている限りでは、懸濁液をポンプないしは水頭を利用して送液する程度の緩やかな流動状態の後に境界層を薄くする余裕を与えないまま急速に濾過が進行することになってしまう。

【 0 0 0 9 】

以上のような種々の問題があるため、無水物の分離に遠心分離法を用いることは不可能であり、加圧型の平板濾過機を用いた分離を行うのが現在までのところ通常となっている。しかし、これでは操作が煩雑かつ大規模生産に向かないため、生産規模が大きい場合は収率を犠牲にして、無水物の分離を必要としない、すなわちアスパラギン酸に対し化学量論的量のギ酸を使用した無水化反応を行わなければならないのが実状である。

【 0 0 1 0 】

【 発明が解決しようとする課題 】

解決しようとする課題は、無水物を生成しその懸濁液を分離する際に、無水物ケーキのアンバランスを防ぎ運転安全性ならびにケーキの脱液性を高め、かつ、ケーキを均一に付着させケーキ洗浄での洗浄効率を高めるとともに濾過直前の無水物結晶周りの境界層を薄く

10

20

30

40

50

するような遠心分離条件を確立し、以て残留ギ酸含量の少ない無水物結晶を得ることを可能とすることにある。また、その無水物結晶をL-フェニルアラニンないしはPMと反応させることにより α/β 比が高い、すなわち高収率でF- α -APないしはF- α -APMを製造するプロセスを確立することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は上述のような問題点を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、次のような新知見を得るに至った。

【0012】

すなわち、無水物懸濁液を遠心分離する際に、1回に供給する懸濁液総量のうち特に濾過抵抗が小さく濾過速度が大きい初めの半分の供給を100 [mmHg]以上の背圧のかかった状態で行いさえすれば、ケーキのアンバランスが防げ、以てケーキの脱液率が大幅に向上するとともに、残りの懸濁液をすべて供給した後のケーキの厚みも均一になり、ケーキ洗浄を行う際の洗浄効率が飛躍的に高くなることを見いだしたのである。ここで背圧をかけるということは、濾過の際に供給懸濁液側よりも濾液側の圧力を高くすることを意味しており、背圧値とは両側の圧力値の差を意味する。

【0013】

さらに、この方法によれば、当該懸濁液が回転するバスケットの剪断力による極めて激しい攪拌状態のなかに滞留する時間が長くなることになり、結晶表面へのギ酸の液相吸着を回避しつつ濾過を行うことも可能であることがわかった。

【0014】

このような条件下で遠心分離を行うことにより、結果として残留ギ酸含量の少ない無水物結晶を得ることが可能となり、その結晶をL-フェニルアラニンないしはPMと反応させることにより β 体の副生を抑え高収率でF- α -APないしはF- α -APMが得られることも明らかとなった。

【0015】

本発明者等はこれらの新しい知見を無水物製造の実プロセスに適用することによって、無水物の遠心分離を前提とした過剰ギ酸下での無水化を可能とし、無水化収率を上げるとともに後工程における副生 β 体由来のロスを大幅に減少させ、本発明を完成させるに至った。

【0016】

すなわち本発明は、L-アスパラギン酸に無水酢酸およびアスパラギン酸に対して1.05倍モル量以上のギ酸を反応せしめてN-ホルミル-L-アスパラギン酸無水物を製造する方法において、反応後のN-ホルミル-L-アスパラギン酸無水物懸濁液を遠心分離する際に

(1) 100 [mmHg]以上の背圧をかけた状態で当該懸濁液の分離装置への供給を開始し、

(2) 少なくとも当該懸濁液の半分以上の供給が終わった時点で背圧のかからない状態とし、

(3) 引き続き濾過及び/またはケーキの脱液を行うとともに必要に応じてケーキの洗浄を行うことを特徴とするN-ホルミル-L-アスパラギン酸無水物の製造法である。また、こうして得られたN-ホルミル-L-アスパラギン酸無水物結晶を酢酸中に溶解ないしは懸濁させ、L-フェニルアラニンないしはL-フェニルアラニンメチルエステルと反応させることによりN-ホルミル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンないしはN-ホルミル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルを合成することを特徴とするN-ホルミル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンないしはN-ホルミル- α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステルの製造法である。

【0017】

ここでの無水物の分離は、無水化反応においてアスパラギン酸に対し過剰量のギ酸を使用

10

20

30

40

50

することを前提としている。無水化反応の収率を考えた場合、その量は具体的にはアスパラギン酸に対し1.05倍モル量以上であることが望ましい。また、無水化反応収率を上げるために触媒を添加してもよい。この場合の触媒としては、酢酸マグネシウムなど特公平4-986に開示されている物質を使用することができる。

【0018】

無水物の分離における上述の効果を期待するのであれば、本発明で加える背圧の値は、背圧のない状態での遠心力の値にもよるが、少なくとも100 [mmHg] 以上である必要があり、望ましくは350 [mmHg] 以上、さらに望ましくは760 [mmHg] 以上であるのがよい。背圧が高い方がアンバランスを防ぐ効果が大きい、あまり高すぎると濾過速度の減少により装置自体の処理能力が低下するため、8000 [mmHg] 以下の値であることが望ましい。また背圧は1回の分離において供給する全懸濁液のうち少なくとも半分以上が供給されている間にかけている必要があり、望ましくは背圧をかけた状態で全量供給するようにした方がよい。全量供給後一定時間背圧をかけ続けても効果があるが、それだけ1回の分離に要する時間が長くなってしまいうため、最適時間は分離機の処理能力に関する余裕を考慮した上で決める必要がある。

10

【0019】

背圧のかけ方としては、(1) 濾液の出口配管に絞り弁を設ける、(2) バスケットを2重として、内側の部分と外側の部分の間に濾布を張り、外側の部分に濾液が流れるようにしたうえで、濾液がバスケット外に出るときの水位を濾布面より内側に設ける、などの方法がある。(1) の場合、縦型の遠心分離機を使用するのであれば、回転するバスケットとその外側のケーシングの間に濾液がたまるようにし、その濾液層の液面と絞り弁の液柱に相当する背圧がかかるようにする。(2) の場合は、図1に示す構造を有するバスケットを使用する。aは濾布、bは濾液をスキミングするための管である。分離中は濾布面aと濾液の水位cとの高さの差hに相当する背圧がかかることになる。このような構造のバスケットを有する分離機の構造自体は特公昭53-21532において開示されているとともに広く販売され公知であり、本発明でこの装置を用いるのであれば、背圧の値はバスケットの回転数およびスキミング管の差し込み深さによって調節することができる。

20

【0020】

無水物の分離は、無水化反応液をそのまま分離して行ってもよいし、無水物の溶解度を下げることができるような溶媒を加えてから行ってもよい。この溶媒としては、特開昭51-91210に開示されているトルエンやキシレンなどの芳香族炭化水素を用いることができる。

30

【0021】

こうして得られた無水物結晶をL-フェニルアラニンないしはL-フェニルアラニンメチルエステル(PM)と反応させる場合、反応溶媒として酢酸を使用するのが望ましい。具体的には、無水物結晶を酢酸中に溶解ないしは懸濁させ、L-フェニルアラニンであれば固体状で、PMであればトルエンなどの溶媒中に溶解した溶液として添加し反応させることができる。

【0022】

【発明の効果】

40

本発明の方法によれば、工業規模の操作として、無水物の遠心分離を前提とした過剰ギ酸下での無水化が可能となり無水化収率が向上するとともに、残留ギ酸含量の少ない無水物結晶を縮合工程で用いることにより後工程における副生β体由来のロスが大幅に減少するので、実用上価値の高い方法である。

【0023】

【実施例】

以下、実施例により本発明を更に詳細に説明する。

【0024】

(実施例1~2)

図1に示したバスケット構造を持つ遠心分離機である三菱化工機(株)製のピーラーセン

50

トリフュージH z 1 0 0 S i (バスケット径1 0 0 0 mm、濾過面積1 . 5 7 m²)を用いて無水化反応液の分離実験を行った。無水化反応液としては、ギ酸と無水酢酸の混合溶液に酢酸マグネシウムおよびL - アスパラギン酸を投入し無水化反応を行わせた後にトルエンを添加して温度を5℃まで冷却した懸濁液を使用した。反応の際の投入アスパラギン酸に対する投入ギ酸のモル比は1 . 5とした。反応懸濁液中のN - ホルミル - L - アスパラギン酸無水物、ギ酸、酢酸、トルエンの濃度は、それぞれ、1 6 . 0、3 . 1、2 6 . 8、4 9 . 9 w t %であった。

【0025】

1回の分離実験において供給する懸濁液総量を300 Lで一定とし、給液は5秒の間隔において50 Lずつ4回に分けて行った。給液を始める時点ではバスケット回転数とスキミング管を差しこむ深さによりある値に調整された背圧をかけるようにし、4回の給液のうち0～4回目の給液後に適宜バスケット回転数を最高(1400 rpm)にするとともにスキミング管を奥まで差し込むことにより背圧を解除して残りの分離を行うことにした。

【0026】

分離終了後100 Lのトルエンを用いてケーキ洗浄を行い、数1に示した式に基づいてギ酸の除去率を求めた。

【0027】

【数1】

ギ酸除去率[%]

$$= \frac{\text{洗浄前のケーキ中ギ酸含有率[wt\%]} - \text{洗浄後のギ酸含有率[wt\%]}}{\text{洗浄前のケーキ中ギ酸含有率[wt\%]}} \times 100$$

【0028】

各分離実験における運転条件およびギ酸除去率の結果を表1に示す。

【0029】

【表1】

	背圧 [mmHg]	供給懸濁液総量のうち 背圧をかけて供給した 懸濁液量の割合	ギ酸除去率 [%]	備考
比較例	0	-	-	ケーキのアンバランスにより運転不可能となる
比較例	50	1/2	40	ケーキのアンバランスあり
比較例	250	1/4	24	ケーキのアンバランス激しい
実施例1	250	1/2	75	
実施例2	250	1	91	

【0030】

(実施例 3 ~ 4)

ギ酸と無水酢酸の混合溶液に酢酸マグネシウムを加え、次に L - アスパラギン酸をギ酸とアスパラギン酸のモル比が 1 . 3 : 1 となるように投入し、無水化反応を行わせた。反応終了後の反応懸濁液中の N - ホルミル - L - アスパラギン酸無水物、ギ酸、酢酸の濃度は、それぞれ、32 . 7、4 . 2、54 . 8 wt % であった。この反応懸濁液 150 L ずつを以下の 2 つの分離方法で分離し、それぞれ 100 L の酢酸を用いてケーキ洗浄を行うことにより N - ホルミル - L - アスパラギン酸無水物の湿結晶を得た。

(1) 分離機：実施例 1 と同じ三菱化工機 (株) 製のピーラーセントリフュージ

H z 100 S i (バスケット径 1000 mm、濾過面積 1 . 57 m²)

条件：スキミング管を差し込む深さを調節することにより 800 mm Hg の背圧がかかった状態で当該懸濁液を全体の約半分である 80 L だけ供給し、その後背圧を解除して残りの給液とケーキ洗浄および脱液を行った。 10

(2) 分離機：上排式縦型遠心分離機 (バスケット径 1070 mm、濾過面積 1 . 38 m²)

条件：ケーキのアンバランスを防ごうと低速回転で当該懸濁液 30 L を供給しはじめたが、バスケット底部において濾過が集中的に行われる状況になったため、バスケット回転数を低速と高速の間でマニュアル調整しながら残りの給液を行った。それでもケーキのアンバランスを防ぐことはできず、ケーキ洗浄後の脱液も最高回転数の 1 / 4 の回転数でしか行うことができなかった。

【0031】

20

(1) および (2) で得られた湿結晶中のギ酸含量を測定したところ、表 2 のような結果となった。

【0032】

次にこれらの湿結晶を酢酸中に懸濁させ、45 に加温し、懸濁液中の N - ホルミル - L - アスパラギン酸無水物に対し等モル量の L - フェニルアラニンを加えて縮合反応を行った。反応後の反応液中の N - ホルミル - α - L - アスパルチル - L - フェニルアラニンおよび N - ホルミル - β - L - アスパルチル - L - フェニルアラニンの含量を HPLC にて測定し、それらの生成比 (α / β 比) を求めた。結果を表 2 に示す。

【0033】

また、これらの湿結晶を酢酸中に懸濁させ、25 とし、L - フェニルアラニンメチルエステルのトルエン溶液をその N - ホルミル - L - アスパラギン酸無水物に対するモル比が 0 . 97 となるように添加して縮合反応を行った。反応後の反応液中の N - ホルミル - α - L - アスパルチル - L - フェニルアラニンメチルエステルおよび N - ホルミル - β - L - アスパルチル - L - フェニルアラニンメチルエステルの含量を HPLC にて測定し、それらの生成比 (α / β 比) を求めた。結果を表 2 に示す。 30

【0034】

【表 2】

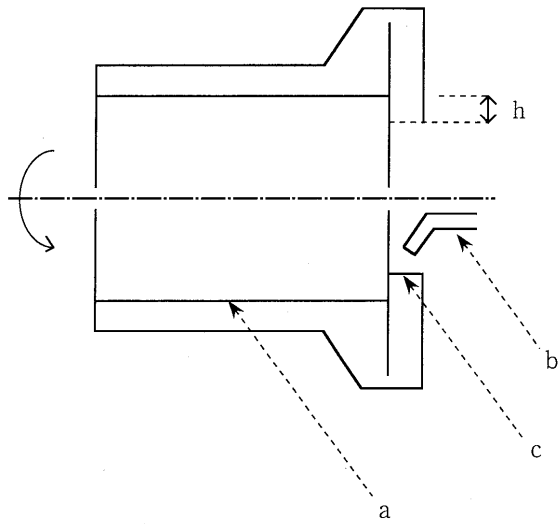
	湿結晶中	実施例 3	実施例 4
	ギ酸含量	α / β 比	α / β 比
	[wt%]	[-]	[-]
(1)	0.16	2.42	5.10
(2)	1.53	1.58	4.31

【図面の簡単な説明】

50

【図 1】バスケット構造を持つ遠心分離機の概略を示す断面図。

【図 1】



フロントページの続き

- (56)参考文献 特表平5 - 500364 (JP, A)
特開昭59 - 46279 (JP, A)
特開昭53 - 21532 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07D307/66
C07K 1/02
C07K 1/14
C07K 5/075
CAPLUS(STN)
REGISTRY(STN)