

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2010-13385

(P2010-13385A)

(43) 公開日 平成22年1月21日(2010.1.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 227/42 (2006.01)	C07C 227/42	4H006
C07C 227/36 (2006.01)	C07C 227/36	
C07C 229/22 (2006.01)	C07C 229/22	

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2008-173779 (P2008-173779)	(71) 出願人	000005887 三井化学株式会社 東京都港区東新橋一丁目5番2号
(22) 出願日	平成20年7月2日(2008.7.2)	(72) 発明者	福入 靖 福岡県大牟田市浅牟田町30番地 三井化学株式会社内
		(72) 発明者	藤田 明 福岡県大牟田市浅牟田町30番地 三井化学株式会社内
		(72) 発明者	長原 清輝 福岡県大牟田市浅牟田町30番地 三井化学株式会社内
		(72) 発明者	城戸 清弥 福岡県大牟田市浅牟田町30番地 三井化学株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 DL-セリンの製造法

(57) 【要約】

【課題】簡単な操作でかつ短時間でDL-セリンを製造する方法を提供すること。

【解決手段】L-セリン及びD-セリンの溶解度が高くDL-セリンの溶解度が低い溶媒中で、L-セリンとD-セリンを混合溶解しDL-セリンの結晶を析出させることを特徴とするDL-セリンの製造法。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

L - セリン又は D - セリンの溶解度より DL - セリンの溶解度が低い溶媒中で、L - セリンと D - セリンを混合溶解し DL - セリンの結晶を析出させることを特徴とする DL - セリンの製造法。

【請求項 2】

DL - セリンに対する D - セリン又は L - セリンの溶解度差が 3 倍以上の溶媒を用いる請求項 1 記載の製造法。

【請求項 3】

溶媒が水である請求項 1 または 2 記載の製造法。

10

【請求項 4】

溶媒が水と有機溶媒の混合物である請求項 1 または 2 記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、光学活性なセリン（D - セリンおよび L - セリン）から DL - セリンを製造する方法に関する。DL - セリンは医薬原料として幅広く利用されており、たとえば栄養剤に代表される輸液用途、L - トリプトファンの原料等、更にはクリームや乳液など幅広い用途がある。

【背景技術】

20

【0002】

DL - セリンの製造方法としては、いくつかの方法が知られている。例えば、1) 光学活性なセリンを水蒸気で 150 ~ 300 の加圧条件でラセミ化して得る方法 [特許文献 1]、2) 光学活性なセリンを塩基性下加熱攪拌することによりラセミ化して得る方法 [特許文献 2]、3) 光学活性なアミノ酸をアミノ酸ラセマーゼ酵素によりラセミ化して得る方法 [特許文献 3]、4) 塩基性触媒と金属イオンの存在下、グリシンとホルムアルデヒドを反応させて得る方法 [特許文献 4] などがある。

【0003】

しかしながら、1) の方法では、加熱によるセリン自体の分解が優先して起き十分に目的物の収量を得る事が出来ない。2) の方法では、反応に長時間を要し、また原料の塩等が不純物として含有する恐れがあり、それらを取り除く操作も必要である。3) の方法では、酵素の前処理が必要であり、また生成した DL - セリンを得るのに生成濃度が 1 重量 % と低く濃縮等の操作が必要となる。4) の方法では、反応収率が 30 モル % 以下と低く、更に金属イオンを取り除く為にイオン交換樹脂精製など煩雑の操作が必要となる。

30

【0004】

このように、DL - セリンの製造法は種々知られているが、光学活性なセリン以外の原料を使用するためそれらを取り除く為の煩雑な精製操作が必要、製造までに時間を要するなどの問題点があり、工業的な製法としては必ずしも有利な製造法とは言えなかった。

【特許文献 1】特公昭 60 - 226850 号公報

【特許文献 2】特公昭 64 - 40453 号公報

40

【特許文献 3】特公平 2 - 124097 号公報

【特許文献 4】特公昭 60 - 4156 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の目的は、従来技術にない簡単な操作でかつ短時間で DL - セリンを製造する方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

従来技術の問題点を解決する為、本発明者らは光学活性セリンから新しい DL - セリン

50

製造法に関して研究を重ねた。その結果、L - セリン及びD - セリンの光学活性セリンが溶解する溶媒中でそれらを混合するとしだいに結晶が析出する。その結晶を分析したところ、驚くべきことにその結晶はDL - セリンである事を見出し、この知見に基づき本発明を完成させた。

【0007】

即ち、本発明は1) L - セリン又はD - セリンの溶解度よりDL - セリンの溶解度が低い溶媒中で、L - セリンとD - セリンを混合溶解しDL - セリンの結晶を析出させるDL - セリンの製造法、2) DL - セリンに対するD - セリン又はL - セリンの溶解度差が3倍以上の溶媒を用いる1)記載の製造法、3) 溶媒が水である1)または2)記載の製造法、4) 溶媒が水と有機溶媒の混合物である1)または2)記載のDL - セリンの製造法

10

【発明の効果】

【0008】

本発明によれば、短時間かつ比較的簡単な操作方法で高純度のDL - セリンを得る事ができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本発明で用いるL - セリン及びD - セリンは、一般に市販されている光学的に純粋なD - セリン、L - セリンを使用しても、D - セリン、L - セリンの中にラセミ体が混合した物を使用しても差し支えない。

20

【0010】

更には、本発明でDL - セリン結晶を析出させ、ろ取してDL - セリンを取り出した後のろ液を使用してもDL - セリンを得る事ができる。例えば、ろ液に存在する光学活性セリン(L - セリンまたはD - セリン)の過剰に含有する方に対する対掌体(D - セリン過剰の時はL - セリン、L - セリン過剰の時はD - セリン)を混合すれば再びDL - セリンを得る事ができる。

【0011】

本発明において使用するD - セリン、L - セリンの形態は粉体(結晶)またはD - セリン、L - セリンを溶解した溶液のいずれの形態でも取り扱うことができる。

【0012】

本発明で言うDL - セリンとは、旋光度で -0.5° から 0.5° の範囲のもので、更に赤外分光分析(以下IRという)の吸収スペクトル(IRチャート)がDL - セリン試薬(標品)と一致したものを言う。

30

【0013】

本発明で使用する溶媒はD - セリン、L - セリンが溶解しD - セリン、L - セリンの溶解度よりDL - セリン溶解度が低いことが必要であり、DL - セリン結晶析出温度でDL - セリンに対するD - セリン及びL - セリンの溶解度差が3倍以上の溶媒、好ましくは5倍~10倍、特に好ましくは5倍~8倍の溶媒である。溶解度差が3倍未満の溶媒を用いるとDL - セリン結晶析出量が著しく低下する傾向になる。

【0014】

尚、一般的に同じ温度同じ溶媒では、D - セリンとL - セリンの溶解度は同じである。本発明で用いる溶媒としてはDL - セリンの溶解度に対しL - セリン又はD - セリンの溶解度が高いものを使用する。本発明では水単独または水と混和する有機溶媒との混合液が用いられる。有機溶媒としては、例えばメタノールやエタノール、プロピルアルコールなどのアルコール類、アセトンやメチルエチルケトンなどのケトン類、ジオキサンやテトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトニトリル等のニトリル類などが挙げられる。

40

【0015】

水との有機溶媒の混合率は、混合するD - セリン、L - セリンがDL - セリンの結晶を析出する温度で溶解していれば特に規定しないが、有機溶媒率が0重量%から70重量%、好ましくは0重量%から40重量%がよい。水と有機溶媒の混和物の組合せとしては、

50

水 - メタノール、水 - エタノールの組合せが好ましい。

【0016】

D L - セリン結晶析出時に混合する D - セリンと L - セリン溶液濃度は、それらが D L - セリン結晶析出温度で溶解していれば特に規定はしないが、好ましくは D - セリンと L - セリンの混合液中に少ない方のセリン濃度 3 重量% 以上である。3 重量% 未満では著しく結晶が析出しづらくなるが、その時は溶液を濃縮してセリン濃度を上げてよい。

【0017】

結晶析出温度は、使用する溶媒に対する D L - セリンの溶解度より低い温度で行う事が必要であり、好ましくは 0 から 60、更に好ましくは 0 から 30 である。

【0018】

D - セリンと L - セリンの混合比は、それらの合計量に対し D - セリンまたは L - セリンの混合割合が 10 ~ 90 重量% であり、好ましくは 40 ~ 60 重量% である。

【0019】

光学活性セリン (D - セリン及び L - セリン) を混合溶解し、溶液を攪拌すると次第に D L - セリンの析出が見られ、その結晶をろ取することにより、D L - セリンの結晶を得ることができる。

【実施例】

【0020】

以下の実施例で本発明の方法を具体的に説明する。

ラセミ化度の指標として旋光度を測定した、使用機器はジャスコ社 P - 1020。

旋光度測定方法は J I S K 0063 に準じた。

I R 分析機器：島津製作所製 F T I R 8400

標品の D - セリン、L - セリン、D L - セリンの試薬は和光純薬社製を使用した。

【0021】

[実施例 1]

フラスコ (温度計、攪拌機、滴下ロート付き) に 30 重量% の L - セリン水溶液 40 g を装入し、滴下ロートより 30 重量% の D - セリン水溶液 60 g を 25 で攪拌しながら滴下した (本方法の L - セリンと D - セリンの混合比 (重量比率) は 40 対 60、D - セリン、L - セリンと D L - セリンの溶解度差は 6 . 4 倍である) 。しだいに結晶が析出し、25 で 2 時間攪拌後にその結晶をろ過、80 g の水で洗浄して湿結晶を得た。得られた湿結晶を 50 減圧下で 15 時間乾燥し、結晶 19 . 9 g 得た。得られた結晶は旋光度、融点 (分解点)、I R 分析を行ったところ、全ての分析項目で D L - セリン試薬 (標品) と同等の値を示し、D - セリン試薬 (標品) 及び L - セリン試薬 (標品) との値と異なる事が分かった。試薬 (標品) の旋光度は D L - セリンは 0 °、L - セリンは 15 . 3 °、D - セリンは - 15 . 3 ° を示した。

旋光度及び融点 (分解点) の分析結果を表 1、I R 分析チャートを図 1 ~ 4 に示す。

【0022】

【表 1】

	L-セリン試薬	D-セリン試薬	DL-セリン試薬	実施例1
旋光度 $[\alpha]_D^{20}$	15.3°	-15.3°	0°	-0.1°
融点(分解点)°C	216	215	239	240

【0023】

[実施例 2]

L - セリンと D - セリンの重量比率を変えた以外は、実施例 1 と同様の方法で実験を行った。(実験 1 から 5)

その結果、旋光度、融点 (分解点)、I R 分析値の全てが D L - セリン試薬 (標品) と同等の値を示し、D - セリン及び L - セリンの値と違った。(D L - セリン試薬 (標品) の結果は表 1 参照)

重量比条件及び取得したDL-セリン結晶量および実験の結果を表2に示す。

【0024】

【表2】

		実験1	実験2	実験3	実験4	実験5
仕込み	L体:D体重量比	10:90	90:10	20:80	80:20	60:40
	30%L-セリン水溶液g	44.4	400	50	200	60
	30%D-セリン水溶液g	400	44.4	200	50	40
分析値	DL-セリン結晶量g	22.6	23.3	26.1	26.3	20.0
	旋光度	-0.4	0.4	-0.2	0.3	0.1
	融点(分解点)	241	241	239	241	240
	IR	DL-セリン試薬と一致	同左	同左	同左	同左

10

20

【0025】

[実施例3]

フラスコ(温度計、攪拌機付き)に70gの水を入れ、25で攪拌しながらL-セリン試薬12gとD-セリン試薬18gを装入した(本方法のL-セリンとD-セリンの重量比率は40対60、D-セリン、L-セリンとDL-セリンの溶解度差は6.4倍である)。装入直後にセリン試薬の結晶が溶解したのち結晶が析出した。25で2時間攪拌後にその結晶をろ過、80gの水で洗浄して湿結晶を得た。得られた湿結晶を50減圧下で15時間乾燥し、結晶19.9g得た。得られた結晶は旋光度-0.1°、融点(分解点)240であり、さらにIR分析を行ったところ、全ての分析項目でDL-セリン試薬(標品)と同等であった。

30

図5にIR分析チャートを示す。

【0026】

[実施例4]

30重量%のメタノール水溶液にL-セリン及びD-セリンがそれぞれ7重量%になるように溶解させた溶液を作成した。

フラスコ(温度計、攪拌機、滴下ロート付き)に上記で作成した7重量%L-セリン溶液200gを入れ、滴下ロートにて上記で作成した7重量%D-セリン溶液300gを25

で攪拌しながら滴下した(本方法のL-セリンとD-セリンの重量比率は40対60、D-セリン、L-セリンとDL-セリンの溶解度差は7.3倍である)。しだいに結晶が析出し、25

40

で2時間攪拌後にその結晶をろ過、80gの水で洗浄して湿結晶を得た。得られた湿結晶を50減圧下で15時間乾燥し、結晶23.2g得た。得られた結晶は旋光度-0.1°、融点(分解点)240であり、さらにIR分析を行ったところ、全ての分析項目でDL-セリン試薬(標品)と同等であった。

図6にIR分析チャートを示す。

【0027】

[実施例5]

有機溶媒の種類を変えた以外は、実施例4と同様の方法で実験を行った。(実験6から9)

その結果、旋光度、融点(分解点)、IR分析値の全てがDL-セリン試薬と同等であった。(DL-セリン試薬の結果は表1参照)

50

実験した有機溶媒種、D-セリン、L-セリンとDL-セリンの溶解度差及びDL-セリン結晶取得量、旋光度、融点（分解点）、IR分析値の結果を表3に示す。

【0028】

【表3】

	実験6	実験7	実験8	実験9
有機溶媒種	イソプロピルアルコール	アセトン	アセトニトリル	1,4-ジオキサン
溶解度差	7.3	6.3	7.6	6.6
DL-セリン結晶量g	22.8	23.4	22.5	22.2
旋光度	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1
融点(分解点)	240	241	240	240
IR	DL-セリン試薬と一致	同左	同左	同左

10

【0029】

[実施例6]

フラスコ（温度計、攪拌機、滴下ロート付き）に30重量%のL-セリン水溶液40gを装入し、滴下ロートより30重量%のD-セリン水溶液60gを70℃で攪拌しながら滴下した（本方法のL-セリンとD-セリンの重量比率は40対60、D-セリン、L-セリンとDL-セリンの溶解度差は3.1倍である）。しだいに結晶が析出し、70℃で2時間攪拌後にその結晶をろ過、80gの水で洗浄して湿結晶を得た。得られた湿結晶を50℃減圧下で15時間乾燥し、結晶9.5g得た。得られた結晶は旋光度-0.1°、融点（分解点）240℃であり、さらにIR分析を行ったところ、全ての分析項目でDL-セリン試薬（標品）と同等であった。

20

図7にIR分析チャートを示す。

【0030】

[比較例1]

混合重量比が1対1になるようにD-セリン試薬とL-セリン試薬を混ぜ、均一になるように乳鉢で粉砕し混合した。

30

混合した結晶の分析値とDL-セリン試薬の分析値を比較したところ、旋光度は0°と一致したが、融点（分解点）は若干異なり236℃であった。また、IR分析では、異なる吸収スペクトルを得た。

図8にIR分析チャートを示す。

【0031】

実施例1から6に示すように、D-セリン及びL-セリンを溶解した溶液を混合すると、しだいにDL-セリンの結晶が析出してくる。その時のD-セリン及びL-セリンの混合比率は1対1である必要もない。しかし、比較例1のようにD-セリン及びL-セリン結晶同士を1対1で混合しても本発明で言うDL-セリンにならない。本発明でDL-セリンを得るためのポイントは、D-セリン及びL-セリンを一度溶解することである。溶解によりお互いの対掌体の分子同士結合場を作る事により、DL-セリンを得ることができると思われる。

40

【産業上の利用可能性】

【0032】

医薬、農薬等又はそれらの製造原料、食品添加物、サプリメント等の食品用途

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】L-セリン試薬のIRチャート図である。

【図2】D-セリン試薬のIRチャート図である。

50

【図3】DL-セリン試薬のIRチャート図である。

【図4】実施例1のIRチャート図である。

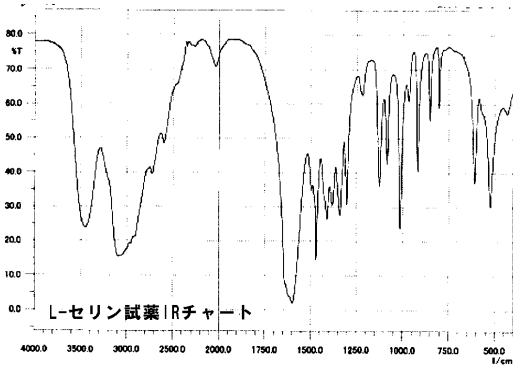
【図5】実施例3のIRチャート図である。

【図6】実施例4のIRチャート図である。

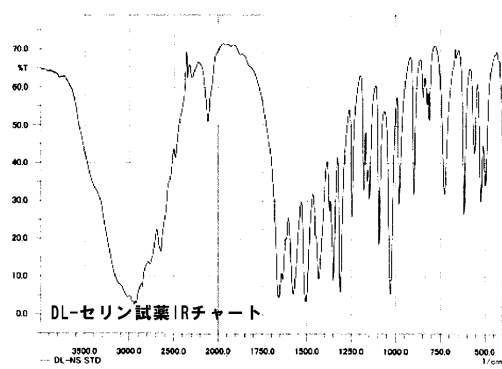
【図7】実施例6のIRチャート図である。

【図8】D-セリンとL-セリンの結晶混合品IRチャート図である。

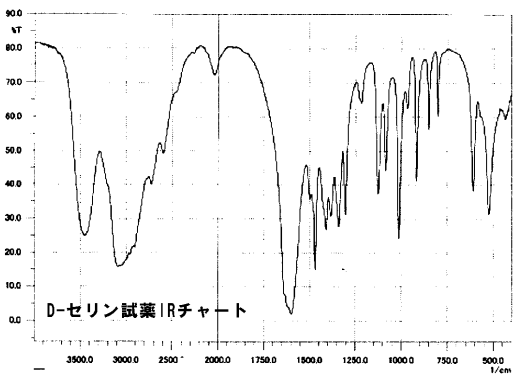
【図1】



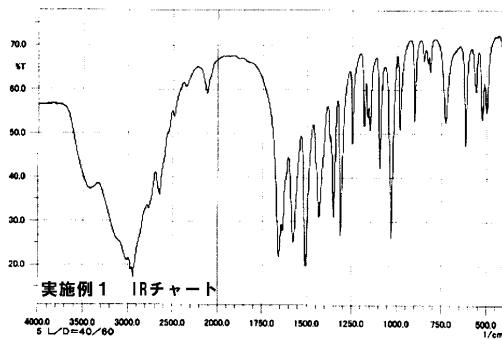
【図3】



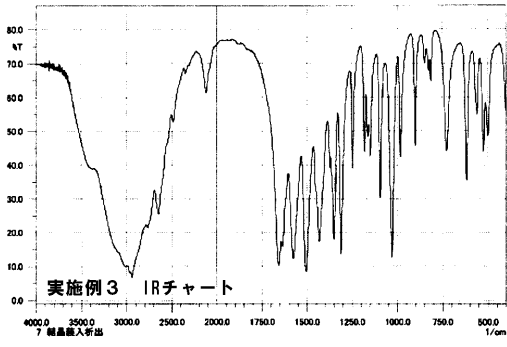
【図2】



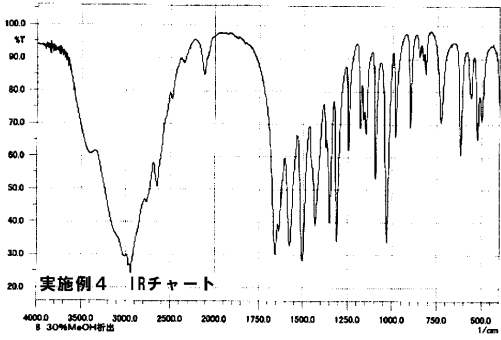
【図4】



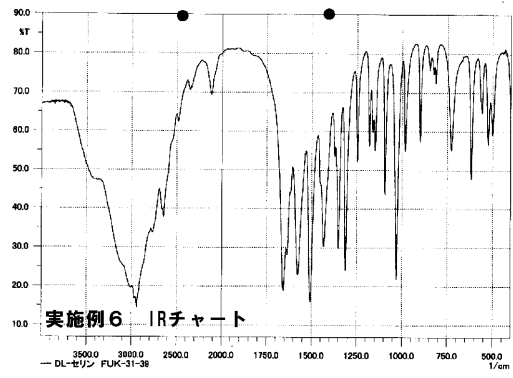
【 図 5 】



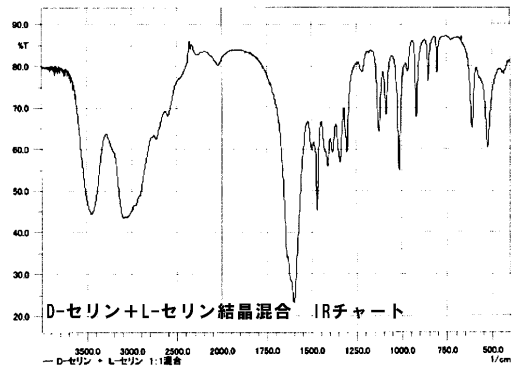
【 図 6 】



【 図 7 】



【 図 8 】



フロントページの続き

Fターム(参考) 4H006 AA02 AD15 BB14 BB31 BB49 NB19