

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07C 101/28
C07C 103/46
C07C 102/04
B01J 23/40

(45) 공고일자 1987년04월20일
(11) 공고번호 87-000805

(21) 출원번호	특1985-0700284	(65) 공개번호	특1986-0700117
(22) 출원일자	1985년11월04일	(43) 공개일자	1986년03월31일
(86) 국제출원번호	PCT/JP 85/000109	(87) 국제공개번호	WO 85/03933
(86) 국제출원일자	1985년03월05일	(87) 국제공개일자	1985년09월12일

(30) 우선권주장 40436 1984년03월05일 일본(JP)
115431 1984년06월07일 일본(JP)
115432 1984년06월07일 일본(JP)
115433 1984년06월07일 일본(JP)

(71) 출원인 미쓰이도 오아쓰 가가꾸 가부시키 가이사 도즈까 야스아끼
일본국 도오꼬도 지요다꾸 가스미가세끼 3쵸메 2방 5고

(72) 발명자 미따 류이찌
일본국 가나가와켄 가와사끼시 다까쓰꾸 시모사꾸노베 510
가또 도시오
일본국 가나가와켄 가와사끼시 다까쓰꾸 가미사꾸노베 600-1
히구찌 조지로
일본국 가나가와켄 가마꾸라시 다이 4-5-13
야마구지 아끼히로
일본국 가나가와켄 가마꾸라시 자이모꾸자 1-13-24

(74) 대리인 이준구, 백락신

심사관 : 김영우 (특허공보 제1285호)

(54) N-아실페닐알라닌의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

N-아실페닐알라닌의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

기술분야

본 발명은 N-아실페닐알라닌의 제조방법에 관한 것이다. 더욱 상세하게는 상응하는 N-아실-β-페닐 세린을 용매 중에서 환원축매의 존재하에서 접촉 환원시켜 N-아실페닐알라닌을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

N-아실페닐알라닌은 치환되거나 치환되지 않은 페닐알라닌의 전구체로서 중요한 화합물이다. 특히, 치환되지 않은 N-아실페닐알라닌은 최근에 저칼로리 인공감미료로서 주의를 끌고 있는 아스파르탐의 원료로 유용한 L-페닐알라닌의 중간물질로서 중요한 화합물이다. L-페닐알라닌은 예를들면 N-아세틸 페닐알라닌에 효소, 아실라제를 작용시켜 용이하게 제조할 수 있다.

N-아실페닐알라닌의 통상적인 제조방법은 N-아세틸글리신 또는 N-벤조일글리신을 벤즈알데히드로 축합하여 2-메틸(또는 페닐)-4-벤질리덴-5-옥사졸론을 얻고, 이를 가수분해하여 상응하는 α-아실신남산을 얻은 다음 이를 접촉 환원시켜 얻는 것이다[예, "Organic Synthesis", Coll. Vol. 2, P 1 및 p491(1943)]. 그러나, 상기 방법은 N-아세틸글리신 또는 N-벤조일글리신과 벤즈알데히드간의 축합반응은 초산무수물과 초산나트륨의 존재하에서 환류시킬 때 효과적이기 때문에 여러가지 부생성물이

얻어진다. 따라서, 상기 방법에 따르면, 생성되는 2-메틸(또는 벤조일)-4-벤질리덴-5-옥사졸론의 질이 열등하고 수율이 낮은 결점이 있다. 또한, 코발트 카르보닐 촉매의 존재하에서 벤질글로라이드, 아세트아미드, 일산화탄소 및 수소로부터 N-아세틸페닐알라닌을 제조하는 방법이나(일본국 특허공보 제37585/1982호), 코발트 카르보닐/티타늄 이소프로폭사이드 촉매의 존재하에서 스티렌옥사이드, 아세트아미드, 일산화탄소 및 수소를 반응시켜 N-아세틸페닐알라닌을 제조하는 방법(일본국 특허 공개 제85945/1983호)이 기재되어 있다.

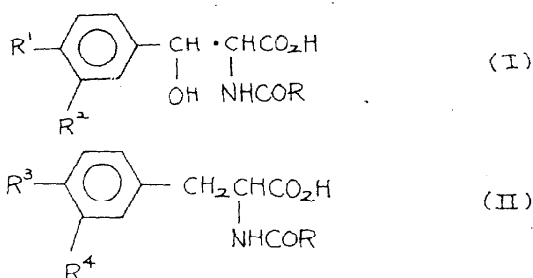
그러나, 이들 방법은 고온 가압하에서 모든 반응이 수행되기 때문에 잠재적인 위험성과 장치에 부과된 제한과 같은 문제점을 포함하고 있다.

발명의 개시

본 발명의 첫번째 목적은 N-아실페닐알라닌을 제조하는 신규의 방법에 관한 것이다.

본 발명의 두번째 목적은 고수율로 N-아크릴페닐알라닌을 용이하게 제조할 수 있는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 방법은 하기 식(I)로 표시되는 N-아실-β-페닐세린을 용매중에서 환원촉매로 접촉 환원시켜, 하기 식(II)로 표시되는 N-아실페닐알라닌을 제조하는 것이다.



식중에서, R¹ 및 R²는 각각 수소원자 또는 C₁~C₄ 알킬, C₁~C₄ 알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 메틸렌디옥시기이고, R은 메틸 또는 페닐기이고, R³ 및 R⁴는 각각 수소원자 또는 C₁~C₄ 알킬, C₁~C₄ 알콕시, 페녹시, 히드록시 또는 메틸렌디옥시기이다.

본 발명에서 산과 용매로서 알코올을 사용하고 상기 접촉환원이 환원제의 존재하에서 효과적으로 수행할 때는, 일반식(II)의 N-아실페닐알라닌은 반응혼합물을 알칼리 수용액으로 처리하여 얻을 수 있다.

발명을 실시하기 위한 최선의 형태

본 발명의 방법에서 원료로서 유용한 N-아실-β-페닐세린의 예를 들면 : N-아세틸-β-페닐세린, N-벤조일-β-페닐세린, N-아세틸-β-(p-메틸페닐)세린, N-벤조일-β-(p-메틸페닐)세린, N-아세틸-β-(p-에틸페닐)세린, N-벤조일-β-(p-에틸페닐)세린, N-아세틸-β-(p-메톡시페닐)세린, N-벤조일-β-(p-메톡시페닐)세린, N-아세틸-β-(m-페녹시페닐)세린, N-벤조일-β-(m-메톡시페닐)세린, N-아세틸-β-(3,4-디메톡시페닐)세린, N-벤조일-β-(3,4-디메톡시페닐)세린, N-아세틸-β-(m-페녹시페닐)세린, N-벤조일-β-(m-페녹시페닐)세린, N-아세틸-β-(p-벤질옥시페닐)세린, N-벤조일-β-(p-벤질옥시페닐)세린, N-아세틸-β-(m-벤질옥시페닐)세린, N-벤조일-β-(m-벤질옥시페닐)세린, N-아세틸-β-(3,4-디벤질옥시페닐)세린, N-벤조일-β-(3,4-디벤질옥시페닐)세린, N-아세틸-β-(3,4-메틸렌디옥시페닐)세린, N-벤조일-β-(3,4-메틸렌디옥시페닐)세린 등이다.

이들 화합물은 글리신과 벤즈알데히드를 알칼리 존재하에서 축합시킨 후, 이 축합물을 산, 아세트산, 무수물 또는 벤조일 클로라이드로 통상의 방법에 따라 얻은 β-페닐세린을 아실화하여 용이하게 제조할 수 있다. 특히, β-페닐세린은 물과 형성성 유기용매의 2층 용매제(일본국 특허 공개 제 32753/1985호)에서 글리신과 벤즈알데히드를 반응시켜 효과적으로 제조할 수 있다.

본 발명의 방법에 따르면, N-아실-페닐알라닌은 환원촉매의 존재하에서, 상압 또는 가압하에서 N-아실-β-페닐세린을 용매에 현탁시키거나 용해시켜 접촉 환원하여 얻을 수 있다.

사용되는 용매는 용매가 접촉 환원에 의해 환원되지 않으면 특별한 제한이 없다. 통상 천연물질과 잘 혼합되는 극성용매가 사용된다. 특별히 용매의 예를들면, 물 ; 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, 이소부탄올, t-부탄올, β-히드록시에틸 메틸 에테르 및 β-히드록시에틸 에틸 에테르와 같은 저급 알코올 ; 디에틸에테르, 디옥산, 데트라히드로푸란 및 디에틸렌글리콜 디알킬에테르와 같은 에테르 ; 포름산, 아세트산 및 프로피온산과 같은 유기산 ; 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 트리에틸포스페이트 및 트리부틸포스페이트와 같은 에스테르계용매 ; 아세토니트릴, 피리딘, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드 및 N-메틸피롤리돈과 같은 질소함유용매 ; 술포란과 디메틸술포사이드와 같은 황함유용매 등이다. 이외에, 벤젠, 톨루엔, 디클로로메탄 및 디클로로에탄과 같은 용매도 사용할 수 있다. 이들 용매 2 이상을 결합할 수도 있다. 사용되는 용매의

양은 특별히 제한되지는 않는다. 생성된 반응 혼합물을 완전히 교반할 수 있는 한 임의의 양으로 사용될 수 있다. 통상, 용매는 원료화합물 N-아실- β -페닐세린의 각 중량부당 1 내지 100중량부 또는 2~50중량부가 바람직하다.

본 발명의 방법 실시에 유용한 환원 촉매는 팔라듐, 백금, 또는 로듐과 같은 불균일질계의 환원 촉매이고, 특별히 팔라듐이 바람직하다.

이들 촉매는 일반적으로 여러가지 담체상에 담지된 형태로 사용된다. 이러한 담체의 예를들면, 활성탄, 바륨 술페이트, 알루미늄, 실리카 및 페라이트이다. 이들 담체상에는 팔라듐이 1 내지 10중량%인 촉매를 사용한다. 말할 필요도 없이, 팔라듐 블랙은 어떠한 문제도 없이 사용 가능하다. 환원 촉매는 N-아실- β -페닐세린에 대하여 0.3중량% 이상, 바람직하기로는 0.5~30중량%, 더욱 바람직하기로는 1~20중량%이다.

본 발명에서 접촉 환원은 상압 또는 가압하에서 실시될 수 있다. 가압하에서 효과적으로 반응을 수행하기 위해서는 수소화 반응을 억제하기 위하여 30kg/cm^2 이하의 압력하에서 반응시킨다. 반면에, 반응온도는 $10\sim 120^\circ\text{C}$, 바람직하기로는 $20\sim 100^\circ\text{C}$, 더욱 바람직하기로는 $30\sim 80^\circ\text{C}$ 이다. 반응온도가 120°C 이상이면, 원료와 반응생성물의 분해와 같은 무반응이 발생하므로 이러한 고온은 바람직하지 못하다.

상술한 접촉 환원반응을 본 발명의 산소 존재하에서 효과적으로 수행함으로써, N-아실- β -페닐세린의 접촉 환원은 더욱 순탄하게 진행되고, N-아실페닐알라닌의 수율은 현저히 향상된다.

이러한 경우에, 염산(염화수소), 브롬산, 황산, 퍼클로르산 및 클로로술포산과 같은 무기산, 트리플루오로아세트산, 메탄술포산 및 트리플루오로아세트산과 같은 지방족 카르복실산 또는 술포산 및 벤젠술포산, p-나프탈렌술포산, 크실렌술포산, p-클로로벤젠술포산 및 나프탈렌술포산과 같은 방향족 술포산을 사용할 수 있다.

이러한 산을 사용할 때는 단독으로 사용할 수 있으나, 2이상의 산을 결합하여 사용하더라도 아무런 문제가 없다.

이 산은 원료인 N-아실- β -페닐세린에 대하여 0.05~4당량 또는 0.1~2당량으로 사용 가능하다. 이 산을 0.05당량 이하로 사용하는 경우에는 환원 속도에 거의 효과를 주지 못하고, 4당량 이상으로 사용할 때에는 N-아실- β -페닐세린과 β -아실페닐알라닌 중의 아실기가 가수분해되어 부생성물이 형성되고, 결국 N-아실페닐알라닌의 수율이 낮아진다. 따라서, 상기의 범위 이외로 사용하는 것은 바람직하지 못하다.

산의 존재하에서 일반식(I)의 N-아실- β -페닐세린을 접촉 환원시켜 일반식(II)의 N-아실페닐알라닌을 제조할 때 반응에 사용되는 용매는 N-아실페닐알라닌의 분리에 사용되는 방법에 따라 3가지 형태로 간단히 분류할 수 있다.

첫번째 형태의 용매는 유기 용매 및/또는 물이다. 적절한 유기용매는 원료인 N-아실- β -페닐세린 또는 환원생성물인 N-아실페닐알라닌은 잘 용해시키고 물과 잘 혼합되는 유기용매이다. 특별한 유기용매의 예를들면 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, t-부탄올, β -히드록시에틸 메틸 에테르 및 β -히드록시에틸 에틸 에테르와 같은 저급 알코올; 디옥산 및 테트라히드로푸탄과 같은 에테르형 용매; 아세트산 및 프로피온산과 같은 카르복실산; 디메틸포름아미드 디메틸아세트아미드; N-메틸피롤리돈 등이다. 저급 알코올을 사용할 때, 원료와 반응생성물의 에스테르화 반응을 지연시키기 위하여 10중량% 이상의 물을 함유하는 수용액으로서 사용된다.

알코올 이외의 유기용매를 물과 혼합하여 사용할 때는 유기용매에 대한 물의 비율에는 특별한 제한이 없다.

두번째 형태의 용매는 포스포르산 트리에스테르이다. 트리부틸 포스페이트가 특별히 바람직하다. 이러한 용매는 원료와 반응생성물에 대한 용해성이 크고 접촉 환원을 순탄하게 진행시킨다.

이 용매는 물과 혼합되지 않기 때문에, 반응후에 N-아실페닐알라닌의 분리와 용매의 회수가 간단하게 되는 장점을 갖고 있다.

세번째 형태의 용매는 저급알코올이다. 특별한 저급알코올의 예를들면, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, 이소부탄올, t-부탄올, β -히드록시에틸 메틸 에테르, β -히드록시에틸 에틸 에테르 등이다. 이들 용매중에서 접촉 환원이 효과적일 때는, 반응의 결과 형성된 N-아실페닐알라닌은 비록 에스테르화가 산의 종류와 함량 등에 따라 변화되나 용매로서 사용된 알코올에 의하여 부분적 또는 전체적으로 에스테르화된다. 이하 기재하는 바와 같이, 접촉 환원의 반응생성물은 가수분해시키기 위하여 알칼리 수용액으로 처리하여 에스테르화된 N-아실페닐알라닌을 유리된 N-아실페닐알라닌으로 전환시킬 수 있다. 따라서, 반응생성물을 용해된 상태로 반응에 계속시킬 때, N-아실페닐알라닌은 환원촉매를 여과하고, 알칼리 수용액을 첨가하여 산을 중화시키고, 감압하에서 유기용매를 증발시킨 후 물과 염산과 같은 무기산으로 처리하여 분리한다.

반응을 물 또는 물과 유기용매의 혼합용매 중에서 수행시킬 때, 반응 후에, N-아실페닐알라닌은 결정형으로 얻게 된다. 따라서, N-아실페닐알라닌은 알칼리 수용액을 첨가하고 계속해서 N-아실페닐알라닌을 용해시키고, 촉매를 제거하고, 용매를 제거한 후, 염산과 같은 무기산을 첨가하여 침전시킬 수 있다.

두번째 형태의 용매의 경우에서, N-아실페닐알라닌의 분리는 접촉 환원에 이어서 하기 방법으로 수행하는 것이 효과적일 수 있다.

반응 결과 반응생성물이 용해되어 있을 때, N-아실페닐알라닌은 환원촉매를 여과하여 모액을 얻고, 모액으로부터 N-아실페닐알라닌을 알칼리 수용액으로 추출하고(예를들면, 반응에 사용된 원료인 N-아실- β -페닐세린 동일당량과 반응에 사용된 강산과의 전체 함량 이상의 수산화나트륨 수용액), 생성혼합물의 층을 분리하고 수용액 층에 염산과 같은 무기산을 첨가하여 산성화시킴으로서 침전시킬 수 있다.

생산된 N-아실페닐알라닌을 침전으로서 부분적 또는 전체적으로 결정화시킬 때, N-아실페닐알라닌과 환원촉매를 수거하고, 수산화나트륨 수용액과 같은 알칼리 수용액으로 여과된 물질을 용해시켜 촉매로부터 N-아실페닐알라닌을 분리하고, 추출하여, 알칼리 수용액으로 모액에 용해된 N-아실페닐알라닌을 분리한 후, 혼합용액에 산을 첨가하여 N-아실페닐알라닌을 결정화시킬 필요가 있다. 상기 트리부틸포스테이트와 같이 유기용매가 물과 섞이지 않을 때 알칼리 수용액으로 N-아실페닐알라닌을 추출 및 분리하여 회수된 용매를 증류시킬 필요없이 단순히 물로 세척한 후 재사용할 수 있다.

세번째 형태의 용매의 경우, 반응 결과 형성된 N-아실페닐알라닌은 비록, 에스테르화 반응은 사용된 산의 종류 및 함량 등에 따라 변화되지만 용매로 사용된 알코올과 부분적 또는 전체적으로 에스테르화 된다. 이와같이 에스테르화된 N-아실페닐알라닌을 유리된 N-아실페닐알라닌으로 전환시키기 위하여, 환원 반응생성물을 알칼리 수용액으로 처리한다. 환원 반응후 효과적으로 처리하기 위하여, 환원촉매를 여과하여 얻은 용액에 알칼리 수용액을 첨가하거나 환원촉매를 첨가하기 전에 알칼리 수용액을 첨가한다. 상기 처리방법에 사용되는 알칼리 수용액으로서 알칼리금속 수산화물이 자주 사용된다. 그러나, 알칼리로 금속의 수산화물 또는 산화물을 물에 현탁시킨 상태로도 사용 가능하다. 특별한 알칼리 수용액의 예를들면, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 수산화칼슘, 산화칼슘, 수산화바륨 및 산화바륨의 수용액 및 현탁액이다. 알칼리 수용액은 접촉 환원에 필요한 산을 중화시키는 데 필요한 양과 원료인 N-아실- β -페닐세린과 동일량과의 전체량 이상으로 사용한다. 반면에 알칼리 수용액으로 처리하는 온도 및 시간은 각각 20~100°C 및 0.5~5시간이고, 30~80°C 및 1~3시간이 바람직하다. 이러한 조건하에서, 에스테르는 가수분해되어 유리된 N-아실페닐알라닌을 형성한다. 이와같이 제조한 N-아실페닐알라닌은 알칼리 수용액으로 처리한 용액으로부터 알코올 용매를 감압 증류시켜 생성된 혼합물을 N-아실페닐알라닌의 침전용 염산 또는 황산과 같은 무기산으로 산성화시켜 결정으로 분리할 수 있다.

상술한 방법과 같이, 본 발명의 방법은 원료로 사용된 N-아실- β -페닐세린일에 상응하는 N-아실페닐알라닌을 양호한 수율로 제조할 수 있다. 그러나, 원료가 벤질옥시-치환 N-아실- β -페닐세린일 때도 벤질옥시기는 환원되어 히드록시-치환 N-아실페닐세린을 얻는다.

상술한 바와 같이, 본 발명의 방법은

- 1) 원료인 N-아실- β -페닐세린은 글리신과 벤즈알데히드로부터 β -페닐세린을 경유하여 용이하게 제조될 수 있고;
- 2) N-아실- β -페닐세린의 접촉 환원은 특히 산이 존재할 때 온화한 조건하에서 순탄하게 반응을 진행시켜 고 수율로 N-아실페닐알라닌을 제조할 수 있고;
- 3) 반응 절차 등이 간단한 ; 여러가지 장점을 갖는 제조방법이기 때문에 공업적으로 매우 가치있는 방법이다.

이하 본 발명은 하기 실시예로 상세히 기술한다.

하기 실시예에서, 하기의 분석 조건은 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography)를 사용한 경우이다.

컬럼 : YMC-팩 A-312, 6mm 가로x150mm(패킹 재료 : ODS).

이동상 : 0.005M/ℓ (나트륨 수용액) 헵탄술포네이트 : 메탄올 = 6 : 4(부피비).....포스포르산에 의해 pH 2로 조절.

유속 : 1.0mℓ/mm.

검사기 : 자외선 스펙트로포토미터(파장 : 225nm)

[실시예 1]

밀봉된 100mℓ 유리용기에 5.6g의 N-아실- β -페닐세린, 30mℓ의 이소프로판올 및 0.22g의 5% 팔라듐/탄소를 넣는다. 질소로 씻어낸 후, 40~45°C 상압에서 8시간 동안 접촉 환원을 수행한다.

반응후, 촉매를 여과하고, 여과액을 고성능 크로마토그래피로 분석한다. 그 결과, 여과액은 0.16g의 N-아세틸 페닐알라닌을 함유한다는 것이 발견된다. 이것은 원료, 즉 N-아세틸- β -페닐세린을 기준으로 수율이 3.1몰%에 해당한다.

[실시예 2-5]

5.6g의 N-아세틸- β -페닐세린을 사용하며, 촉매, 용매 및 수소압력을 변환시키는 것을 제외하고는 실시예 1과 같은 방법으로 촉매 환원을 수행한다.

[표 1]

실시에 번 호	촉 매 종 류	매 양(g)	용 매 종 류	매 양(ml)	반응시간 (°C/hr.)	N-아세틸페닐 알라닌의 수율* (몰 %)	반응압력
2	5% Pd/탄소	0.22	물	30	50-65/8	8.3	정상
3	5% Pd/황산 바륨	0.22	아세트산	35	50-60/8	8.1	정상
4	5% Pt/탄소	0.2	아세트산	35	45-50/8	7.3	정상
5	5% Pd/탄소	0.11	90% 에탄올	30	55-60/4	6.7	20kg/cm ²

* 고성능액체 크로마토그래피에 의한 분석 데이터

[실시에 6]

30mℓ의 물에 5.6g의 N-아세틸-β-페닐세린을 현탁시키고, 2.2g의 45% 수산화나트륨을 가하여 용해시킨다. 생성된 수용액을 300mℓ 오오토클레이브에 넣고, 질소로 씻어낸 후, 수소를 채워 수소압력이 20kg/cm²가 되게 한다. 온도를 50℃로 상승시키고, 그의 촉매환원을 50~55℃에서 5시간 동안 수행한다. 오오토클레이브에서 수소를 소모하고, 다음 반응을 위해 오오토클레이브를 질소로 씻어낸 후, 촉매를 여과하고, 여과액을 고성능액체크로마토그래피로 분석한다. 그 결과, N-아세틸페닐알라닌이 7.2몰% 수율로 제조된다는 것이 발견된다.

[실시에 7]

N-아세틸-β-페닐세린 대신에 6.73g의 N-벤조일-β-페닐세린을 사용하며 물의 양을 50mℓ로 증가시키는 것을 제외하고는 실시예 6의 방법에 따라 N-벤조일페닐알라닌을 6.8몰% 수율로 제조한다.

[실시에 8]

밀봉된 100mℓ 유리용기에 5.6g의 N-아세틸-β-페닐세린, 50mℓ의 디옥산, 0.28의 5% 팔라듐/탄소 및 1.2g의 p-톨루엔술폰산모노히드레이트를 채운다. 용기의 내부를 질소로 씻어내고, 수소로 씻어낸 후, 50~52℃에서 9시간 동안 접촉 환원을 수행한다. 이 기간 동안 수소의 흡수는 화학양론적 양의 약 95%에 도달한다. 반응 후, 용기를 실온으로 냉각시키고, 질소로 씻어낸다. 촉매를 여과하고, 소량의 디옥산으로 세척한다. 여과액 및 세척물을 합한다. 합해진 용액에 대한 분석 결과는 다음과 같다 :

N-아세틸페닐알라닌 : 92.5몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

N-아세틸-β-페닐세린 : 1.8몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

N-페닐세린 : 1.5몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

페닐알라닌 : 1.3몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

용액에 2.5g의 10% 수산화나트륨 수용액을 가한 후, 디옥산 용매를 감압하 증류한다. 20mℓ의 물 및 1.0g의 35% 염산을 잔류물에 가하고 혼합물을 완전히 교반한 후, 혼합물을 5℃에서 여과, 냉수 세척 및 건조시켜 4.40g의 백색 N-아세틸페닐알라닌을 수득한다.

순도 : 100%

용점 : 150~151℃

수율 : 84.9%

[실시에 9]

밀봉된 100mℓ 유리 용기에 5.6g의 N-아세틸-β-페닐세린, 50mℓ의 물, 0.28g의 5% 팔라듐/탄소 및 1.2g의 98% 황산을 넣는다. 용기의 내부를 질소 및 수소로 씻어내고, 60~65℃에서 20시간 동안 촉매 환원을 수행한다. 이 기간 동안 수소의 흡수는 화학양론적 양의 약 70%에 도달한다. 반응 후, 용기를 실온으로 냉각시키고, 질소로 씻어낸다. 45% 수산화나트륨을 가하여 pH를 8로 조절한다. 촉매를 여과하고, 소량의 물로 세척한다. 여과액 및 세척물을 합한다. 합해진 용액에 대한 분석 결과는 다음과 같다. :

N-아세틸페닐알라닌 : 62.4몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

N-아세틸-β-페닐세린 : 15.3몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

페닐알라닌 : 6.8몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

β-페닐세린 : 14.9몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

[실시에 10]

디옥산 대신에 50g의 테트라히드로푸란을 사용하며, p-톨루엔술폰산 대신에 1.2g의 메탄술폰산을 사

용하는 것을 제외하고는 실시예 8과 같은 방법으로 접촉 환원을 수행한다. 50~52℃에서 9시간되었을 때 수소의 흡수는 화학양론적 양의 약 95%가 된다. 반응 후, 용기를 실온으로 냉각시키고, 질소로 씻어낸다. 촉매를 여과하고, 소량의 테트라히드로푸란으로 세척한다. 여과액 및 세척물을 합하고, 생성 용액을 분석한다. 하기의 결과가 수득된다.

N-아세틸페닐알라닌 : 91.7몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

N-아세틸-β-페닐세린 : 2.6몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

N-페닐세린 : 1.3몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

페닐알라닌 : 1.6몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

N-아세틸페닐알라닌을 실시예 8과 같은 방법으로 반응액으로부터 분리한다. 그 결과, N-아세틸페닐알라닌이 4.43g의 수율로 수득된다. 융점 150~151℃

[실시예 11]

p-톨루엔설폰산 대신에 1.43g의 트리플루오로아세트산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 8과 같은 방법으로 접촉 환원을 수행한다. 50~52℃에서 8시간되었을 때 수소의 흡수가 화학양론적 양의 약 95%에 도달하는 것이 관찰된다. 반응 후, 용기를 질소로 씻어내고, 촉매를 여과한 후, 소량의 디옥산으로 세척한다. 여과액 및 세척물을 합하고, 생성된 용액을 분석한다. 하기의 결과가 수득된다.

N-아세틸페닐알라닌 : 90.8몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

N-아세틸-β-페닐세린 : 4.3몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

β-페닐세린 : 2.1몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

페닐알라닌 : 1.9몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

[실시예 12]

50℃ 및 5kg/cm²의 수소압 조건하에서 유리질 오오토클레이브를 사용하여 실시예 8의 접촉 환원반응을 수행하여 하기의 결과들이 수득된다.

N-아세틸페닐알라닌 : 94.9몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

N-아세틸-β-페닐세린 : 0.3몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

페닐알라닌 : 0.7몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

β-페닐세린 : 1.3몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

[실시예 13]

밀봉한 200mℓ 유리 용기에 7.88g의 N-아세틸-β-(m-페녹시페닐) 세린, 80g의 디옥산, 0.3g의 5%팔라듐/탄소(50% 수분-함유 제품) 및 1.2g의 p-톨루엔설폰산 모노히드레이트를 넣는다. 이어서 50~55℃ 및 상압에서 실시예 8과 동일한 방법으로 접촉 환원반응을 수행한다. 10시간 내에, 수소 흡수가 화학량의 95%에 도달하는 것이 관찰된다. 상기 반응 후, 촉매를 여과하고 고성능 액체 크로마토그래피로 용액을 분석한 결과로서 N-아세틸-(m-페녹시페닐) 알라닌의 수율은 92.9몰% [N-아세틸-β-(m-페녹시페닐)세린 기준]이다.

상기 용액을 실시예 8과 동일한 방법으로 처리하여 N-아세틸-(m-페녹시페닐) 알라닌 6.7g이 수득된다. 융점 : 145~146℃

[실시예 14]

밀봉한 100mℓ 유리용기에 5.60g의 N-아세틸-β-페닐세린 및 50mℓ의 트리부틸포스페이트를 넣고, 이어서 5% 팔라듐/탄소 0.28g 및 1.2g의 p-톨루엔설폰산 모노히드레이트를 첨가한다. 반응 용기의 내부를 질소 및 이어서 수소로 씻어내고, 50~60℃의 상압에서 15시간 동안 환원반응을 수행한다. 상기 시간 동안에, 실제적으로 화학량의 수소 흡수(몰 비율 : 1)가 관찰된다.

상기 반응에 뒤이어 동일한 온도에서 질소로 씻어낸 후, 촉매를 여과하여 소량의 트리부틸포스페이트로 세척한다. 여과액 및 세척액을 혼합한다. 생성된 용액에 5% 수산화나트륨수용액 30g을 가하여 추출한다. 생성된 혼합물을 방치한 후, 수용액층 및 용매층을 분리한다. 용매층을 1% 수산화나트륨 수용액 20mℓ로 다시 추출한다. 수용액층을 혼합한다.

수용액을 고성능 액체 크로마토그래피로 분석한다. 결과로서, N-아세틸페닐알라닌의 수율은 96.2몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)이다. 한편, 원료 즉 N-아세틸-β-페닐세린의 잔류 백분율은 0.8몰%이다. 부산물로서 β-페닐세린 및 페닐알라닌의 수율은 각각 0.7몰% 및 1.4몰%이다.

20~25℃에서 수용액에 진한 염산을 가하여 pH 1로 조절한 후, 수용액을 0~5℃로 냉각시키고, 여과하여 침전된 결정체를 수거한다. 결정체를 냉수로 세척하고, 이어서 건조시켜 백색 N-아세틸페닐알라닌 4.54g이 수득된다.

용점 : 150~151℃

순도 : 99.8%

수율 : 87.6몰%(N-아세틸-β-페닐세린 기준)

[실시예 15~21]

N-아세틸-β-페닐세린 5.6g을 사용하며, 트리부틸포스페이트의 사용량, 환원촉매의 종류 및 사용량 및 강산의 종류 및 사용량을 변화시키면서 반응을 수행한다. 결과는 하기 표 2에 나타낸다. 반응 후 촉매를 여과하여 수득된 여과액을 수산화나트륨 수용액으로 추출하고, 이어서 분리된 수용액층을 실시예 14와 동일한 방법으로 분석하여 분석 자료가 얻어진다.

[표 2]

실시예 번호	트리부틸포스페이트 (mL)	촉매		강산		환원조건 H ₂ 압력 (kg/cm ²) °C/hr	결과(몰% N-아세틸-β-페닐세린)			
		유형	사용량 (g)	유형	사용량 (g)		N-아세틸-β-페닐알라닌	N-아세틸-β-페닐알라닌	β-페닐알라닌	β-페닐세린
15	50	5%Pd/C	0.11	CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₃ H·H ₂ O	3.6	정상 50-55/15	93.6	0.5	2.9	2.4
16	40	5%Pd/C	0.28	CF ₃ CO ₂ H	1.43	정상 50-55/10	92.3	4.9	1.5	0.6
17	40	5%Pd/BaSO ₄	0.28	98% H ₂ SO ₄	1.25	정상 50-60/12	89.3	3.4	3.1	2.8
18	40	5%P/C	0.56	ClSO ₃ H	1.46	정상 50-60/15	88.5	4.1	3.0	3.6
19	40	5%P/C	0.28	35% HCl	2.0	정상 50-60/12	88.4	5.3	2.6	3.4
20	40	5%P/C	0.28	CH ₃ SO ₃ H	0.72	정상 55-60/12	96.3	1.7	1.3	0.7
21	40	5%P/C	0.28	CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₃ H·H ₂ O	1.25	5 40-50/8	95.1	2.31	1.1	0.6

[실시예 22]

밀봉한 100mℓ 유리용기에 7.13g의 N-벤조일-β-페닐세린 및 60mℓ의 트리부틸포스페이트를 넣고, 이어서 5% 팔라듐/탄소 0.28g 및 2.4g의 p-톨루엔술포산 모노히드레이트를 첨가한다. 반응용기의 내부를 질소 및 이어서 수소로 씻어낸 후, 55~60℃의 정상 압력하에서 15시간 동안 환원반응을 수행한다. 상기 시간 동안에, 수소흡수는 화학량의 약 95%로 관찰된다.

상기 반응에 뒤이어 동일한 온도에서 질소로 씻어낸 후, 촉매를 여과하여 소량의 트리부틸포스페이트로 세척한다. 여과액 및 세척액을 혼합한다. 생성된 용액에 5% 수산화나트륨 50g을 가하여 추출한다. 생성된 혼합물을 방치한 후, 수용액층 및 용매층을 분리한다. 용매층을 1% 수산화나트륨 수용액 30mℓ로 다시 추출한다. 수용액층을 혼합하고, 고성능 액체 크로마토그래피로 분석하여 하기의 결과들이 수득된다.

N-벤조아페닐알라닌 : 92.8몰%(N-벤조일-β-페닐세린 기준)

N-벤조일-β-페닐세린 : 3.9몰%(N-벤조일-β-페닐세린 기준)

페닐알라닌 : 1.7몰%(N-벤조일-β-페닐세린 기준)

β-페닐세린 : 1.4몰%(N-벤조일-β-페닐세린 기준)

20~25℃에서 수용액층에 진한 염산을 가하여 pH 10이 되도록 한다. 상기 용액을 5℃로 냉각시킨 후, 여과하여 침전된 결정체를 수거하고 냉수로 세척한 다음 건조시켜 백색 N-벤조일페닐알라닌 6.00g이 수득된다.

용점 : 186~186.5℃

순도 : 99.6%

수율 : 88.8%

[실시예 23]

밀봉한 100mℓ 유리용기에 7.88g의 N-아세틸-β-(m-페녹시페닐)세린, 70mℓ의 트리부틸포스페이트, 0.39g의 5% 팔라듐/탄소 및 2.4g의 p-톨루엔술포산 모노히드레이트를 넣은 후, 촉매환원반응을 실시예 14와 동일한 방법에 따라 동일한 압력하에서 수행한다. 화학양론적 양의 수소 흡수는 50~60℃에서 15시간 경과 후 관찰된다.

수산화나트륨 수용액으로 추출하여 얻은 수용액층을 실시예 14와 동일한 방법으로 분석한다. 결국, N-아세틸-m-페녹시페닐알라닌의 수율은 94.5%이다. 수용액층을 산으로 처리하여 용점이 145~146℃이고, 수율이 89.6%인 백색의 N-아세틸-m-페녹시페닐알라닌 6.7g을 얻는다.

[실시예 24]

밀봉된 100mℓ 유리용기에 5.6g의 N-아세틸-β-페닐세린, 50g의 메탄올, 1.23g의 98% 진한 황산과 0.56g의 5% 팔라듐/탄소(50% 물 함유 생성물)를 넣는다.

질소 및 수소로 반응용기의 내부를 씻어낸 후, 상압, 50~55℃에서 12시간 동안 환원시킨다. 이 동안에 이론값이 95%일 때 수소 흡수를 알아낸다. 반응용기를 30℃로 냉각시키고, 질소로 세척한 후, 팔라듐/탄소 촉매를 여과하고 소량의 메탄올로 세척한다. 여과액 및 세척액을 합한다. 50g의 5% 수산화나트륨 수용액을 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 30~35℃에서 2시간 교반한다. 다음으로, 메탄올을 감압하에서 증류시키고 생성된 수용액을 고성능 액체 크로마토그래피로 분석한다. 결과적으로, N-아세틸페닐알라닌의 수율은 N-아세틸-β-페닐세린에 대하여 87.1몰%인 반면에, 원료인 N-아세틸-β-페닐세린의 잔유율은 4.1몰%이다. 아세틸기를 가수분해시켜 얻은 페닐알라닌과 β-페닐세린의 부생성물은 N-아세틸-β-페닐세린에 대하여 5.6몰% 및 3.2몰%이다.

진한 염산을 30℃에서 수용액에 첨가하여 pH 1로 조절한 후, 수용액을 5℃로 냉각하여 침전된 결정을 여과하여 모운다. 결정은 소량의 냉수로 세척하고, 건조시킨 후, 4.3g의 N-아세틸페닐알라닌을 백색 결정으로 얻었다.

융점 : 150~151℃

순도 : 100%

[실시예 25~29]

실시예 24와 유사하게, 5.6g의 N-아세틸-β-페닐세린을 사용하고, 알코올 용매와 환원 촉매의 종류 및 함량, 산의 종류 등을 바꾸어서 접촉 환원시킨다. 다음으로, 반응 혼합물을 수산화나트륨 수용액으로 처리하여 N-아세틸페닐알라닌을 분석한다. 결과는 제 3 표와 같다.

[표 3]

실시예 번호	알코올		촉매		산	함량 (g)	환원조건		결과(몰% N-아세틸-β-페닐세린)			
	종류	함량 (g)	종류	함량 (g)			H ₂ 압력 (kg/cm ²)	°C/hr	N-아세틸-페닐알라닌	N-아세틸-β-페닐세린	페닐알라닌	β-페닐세린
25	메탄올	50	5% Pd/C (50% 수분함유 생성물)	0.22	98% H ₂ SO ₄	1.23	정상	40-50/18	86.4	4.5	5.2	3.5
26	메탄올	50	ditto	0.56	CH ₃ SO ₃ H	1.20	정상	50-55/12	88.3	3.6	4.5	2.9
27	이소프로판올	50	5% Pd/BaSO ₄	0.28	CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₃ H·2.4H ₂ O		정상	50-55/15	84.8	5.3	5.3	3.6
28	β-히드록시메틸페트	50	5% Pd/C	0.28	CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₃ H·2.4H ₂ O		정상	50-55/15	85.6	4.2	5.1	4.7
29	메탄올	50	5% Pd/C	0.28	CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₃ H·2.4H ₂ O		5	45-50/10	89.2	2.7	3.8	3.4

* 각 환원 반응 후, 촉매를 여과하고, 50g의 5% 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 30~35℃에서 1~2시간 교반하여 환원결과 생성된 에스테르를 가수분해한다. 다음으로, 용매 즉 알코올을 감압 여과하고 생성된 수용액을 고성능 액체 크로마토그래피로 분석한다.

[실시예 30]

N-아세틸-β-페닐세린 대신 7.13g의 N-벤조일-β-페닐세린을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 24와 동일한 방법으로 접촉 환원시킨다. 반응 후, 촉매를 여과하고 소량의 메탄올로 세척한다. 여과액과 세척액을 합하고, 50g의 5% 수산화나트륨을 생성용액에 첨가한 후, 30~35℃에서 1시간 동안 반응을 수행한다. 다음으로, 메탄올을 감압 증류시키고, 얻은 수용액을 고성능 크로마토그래피로 분석하여 하기 결과를 얻는다.

N-벤조일페닐알라닌 : 85.9몰%(N-벤조일-β-페닐세린을 기준)

N-벤조일-β-페닐세린 : 5.6몰%(N-벤조일-β-페닐세린을 기준)

페닐알라닌 : 4.1몰%(N-벤조일-β-페닐세린을 기준)

β-페닐세린 : 4.0몰%(N-벤조일-β-페닐세린을 기준)

30℃에서 진한 염산을 수용액에 첨가하여 pH를 1로 낮춘다. 용액을 5℃로 냉각한 후, 침전된 결정을 여과하고, 소량의 냉수로 세척한 후, 건조시켜 백색 결정의 N-벤조일 페닐알라닌을 5.15g을 얻는다.

융점 : 186~187℃

순도 : 99.8%

수율 : 81.8%

[실시예 31]

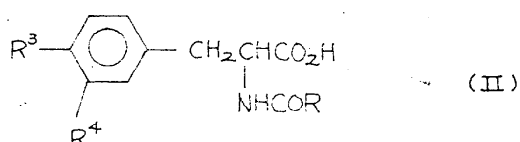
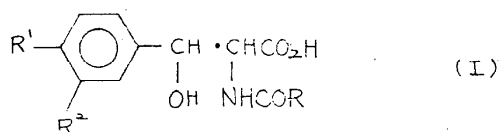
N-아세틴- β -페닐세린 대신 7.88g의 N-아세틴- β -(m-페녹시페닐) 세린을 사용하는 것을 제외하고 실시예 24와 동일한 방법으로 반응을 수행시킨다. 화학양론적으로 약 95%의 수소흡수는 50~55℃에서 12시간 경과한 후 알 수 있다.

환원 후, 반응혼합물을 실시예 24와 동일한 방법으로 수산화나트륨 수용액으로 처리한다. 용매를 증류시켜 얻은 수용액을 고성능 액체 크로마토그래피로 분석한다. 결국, N-아세틸-m-페녹시페닐알라닌의 수율은 87.6%이다. 생성된 수용액을 염산으로 처리하여 융점이 145~146℃이고, 수율이 84.2%인 백색 결정의 N-아세틸-m-페녹시페닐알라닌 6.3g을 얻는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 식 (I)로 표시되는 N-아실- β -페닐세린을 용매 중에서 환원 촉매의 존재하에서 접촉 환원시키는 특징으로 하는 하기 식 (II)로 표시되는 N-아실페닐알라닌의 제조방법.



식 중, R_1 및 R_2 는 각각 수소원자 또는 알킬, 알콕시, 페녹시, 벤질옥시 또는 메틸렌디옥시기이고, R_3 및 R_4 는 각각 수소원자 또는 알킬, 알콕시, 페녹시, 히드록시 또는 메틸렌디옥시기이고, R은 메틸 또는 페닐기이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 접촉 환원을 산의 존재하에서 수행시키는 방법.

청구항 3

제 1 또는 2항에 있어서, 용매가 물, 유기용매 및 물과 유기용매의 혼합용매로부터 선택되는 방법.

청구항 4

제 1 또는 2항에 있어서, 환원촉매가 팔라듐, 플래티늄 또는 로듐인 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 환원촉매가 팔라듐인 방법.

청구항 6

제 2 항에 있어서, 산이 무기산인 방법.

청구항 7

제 2 항에 있어서, 산이 지방족 술폰산인 방법.

청구항 8

제 2 항에 있어서, 산이 방향족 술폰산인 방법.

청구항 9

제 2 항에 있어서, 산이 트리플루오르아세트산인 방법.

청구항 10

제 2 항에 있어서, 용매가 포스포르산 트리에스테르인 방법.

청구항 11

제 3 항에 있어서, 용매가 저급 알코올인 방법.

청구항 12

제 1 또는 2항에 있어서, 반응온도가 10~120℃인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 접촉 환원 후, 반응혼합물은 알칼리 수용액으로 처리하는 방법.