(19)日本国特許庁(JP)　　再公表特許(A1)　　(11)国際公開番号
WO2004/018407

発行日　平成17年12月8日(2005.12.8)　　(43)国際公開日　平成16年3月4日(2004.3.4)

(51)Int.Cl.[7]　　F I
C07C 229/08　　C07C 229/08
C07C 227/00　　C07C 227/00

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 29 頁）

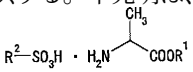
出願番号　特願2004-530601 (P2004-530601)
(21)国際出願番号　PCT/JP2003/010623
(22)国際出願日　平成15年8月22日(2003.8.22)
(31)優先権主張番号　特願2002-243823 (P2002-243823)
(32)優先日　平成14年8月23日(2002.8.23)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(71)出願人　000000066
味の素株式会社
東京都中央区京橋１丁目１５番１号
(74)代理人　100080791
弁理士　高島　一
(72)発明者　土屋　豊人
三重県四日市市大字日永１７３０番地　味の素株式会社内
(72)発明者　小野　恵理子
神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素株式会社内

最終頁に続く

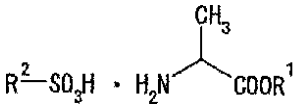
(54)【発明の名称】アミノ酸エステル塩結晶およびその製法

(57)【要約】
本発明は、吸湿性および腐食性が低く、且つ工業的に安価に製造できる新規なアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩結晶を提供する。本発明は、式（１）



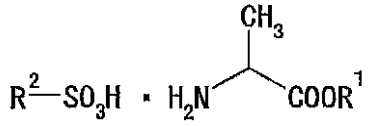
（１）

（式中、R^1はメチル基またはエチル基を表し、R^1がメチル基を表すときR^2はエチルフェニル基またはジメチルフェニル基を表し、R^1がエチル基を表すときR^2はメチル基、フェニル基、クロロフェニル基、エチルフェニル基またはジメチルフェニル基を表す）で表されるアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩の結晶に関する。



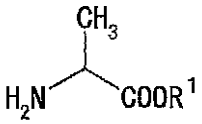
（１）

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（１）



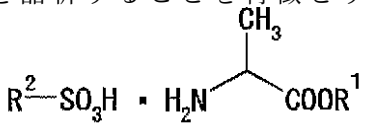
（１）

（式中、R^1はメチル基またはエチル基を表し、R^1がメチル基を表すときR^2はエチルフェニル基またはジメチルフェニル基を表し、R^1がエチル基を表すときR^2はメチル基、フェニル基、クロロフェニル基、エチルフェニル基またはジメチルフェニル基を表す）で表されるアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩の結晶。
【請求項２】
R^1がメチル基を表すときR^2は４－エチルフェニル基、２，４－ジメチルフェニル基または２，５－ジメチルフェニル基を表し、R^1がエチル基を表すときR^2はメチル基、フェニル基、４－クロロフェニル基、４－エチルフェニル基、２，４－ジメチルフェニル基または２，５－ジメチルフェニル基を表す請求項１記載の結晶。
【請求項３】
R^1がエチル基である請求項１記載の結晶。
【請求項４】
R^1がメチル基である請求項１記載の結晶。
【請求項５】
アラニンアルキルエステルがＬ体である請求項１～４記載の結晶。
【請求項６】
アラニンアルキルエステル・メタンスルホン酸塩結晶。
【請求項７】
ＬまたはＤ－アラニンアルキルエステル・メタンスルホン酸塩結晶。
【請求項８】
Ｌ－アラニンエチルエステル・メタンスルホン酸塩結晶。
【請求項９】
Ｌ－アラニンエチルエステル・ベンゼンスルホン酸塩結晶。
【請求項１０】
Ｌ－アラニンエチルエステル・４－クロロベンゼンスルホン酸塩結晶。
【請求項１１】
Ｌ－アラニンエチルエステル・４－エチルベンゼンスルホン酸塩結晶。
【請求項１２】
Ｌ－アラニンエチルエステル・２，４－ジメチルベンゼンスルホン酸塩結晶。
【請求項１３】
Ｌ－アラニンエチルエステル・２，５－ジメチルベンゼンスルホン酸塩結晶。
【請求項１４】
Ｌ－アラニンメチルエステル・４－エチルベンゼンスルホン酸塩結晶。
【請求項１５】
Ｌ－アラニンメチルエステル・２，４－ジメチルベンゼンスルホン酸塩結晶。
【請求項１６】
Ｌ－アラニンメチルエステル・２，５－ジメチルベンゼンスルホン酸塩結晶。
【請求項１７】
式（２）



（２）

（Ｒ[1]はメチル基またはエチル基を表す）
で表されるアラニンアルキルエステルをスルホン酸と接触させ、生成したアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩を晶析することを特徴とする、式（１）



（１）

（式中、Ｒ[1]はメチル基またはエチル基を表し、Ｒ[1]がメチル基を表すときＲ[2]はエチルフェニル基またはジメチルフェニル基を表し、Ｒ[1]がエチル基を表すときＲ[2]はメチル基、フェニル基、クロロフェニル基、エチルフェニル基、ジメチルフェニル基またはジメチルフェニル基を表す）
で表されるアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩結晶の製造方法。
【請求項１８】
Ｒ[1]がメチル基を表すときＲ[2]は４－エチルフェニル基、２，４－ジメチルフェニル基または２，５－ジメチルフェニル基を表し、Ｒ[1]がエチル基を表すときＲ[2]はメチル基、フェニル基、４－クロロフェニル基、４－エチルフェニル基、２，４－ジメチルフェニル基または２，５－ジメチルフェニル基を表す請求項１７記載の製造方法。
【請求項１９】
Ｒ[1]がエチル基であり、Ｒ[2]がメチル基である、請求項１７記載の製造方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
本発明は、アラニン骨格を有する医薬中間体化合物やアラニン含有ペプチド合成試薬として有用な、吸湿性および腐食性の低いアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩結晶、およびその製法に関する。
【背景技術】
アラニン低級アルキルエステルはアラニン骨格を有する医薬中間体化合物やアラニン含有ペプチド合成試薬として有用な化合物である。通常は塩酸塩の形態で流通し、例えば、アラニンメチルエステル塩酸塩（以下、「Ａｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩」と略すこともある）、アラニンエチルエステル塩酸塩（以下、「Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩」と略すこともある）等が市販されている。しかしながら、これら塩酸塩は、吸湿性があり潮解しやすいという性質のため取り扱いが難しい。また、吸湿・潮解によりアラニンメチルエステル（以下、「Ａｌａ－ＯＭｅ」と略すこともある）またはアラニンエチルエステル（以下、「Ａｌａ－ＯＥｔ」と略すこともある）等のエステル部分が加水分解してメタノールまたはエタノール等に分解し、純度が低下するという問題がある。特に、これらを用いて合成反応を行った場合、分解で生じたアラニンが反応して目的物以外の物質を生成するため、高純度であることが要求される医薬品用の原料としてこれらの物質を用いる場合に極めて大きな問題となる。
一方、塩酸塩以外の物質については、アラニンエチルエステル・臭化水素塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩（４－メチルベンゼンスルホン酸塩）などが知られているが、塩酸塩、臭化水素塩などのハロゲン化水素塩は、金属に対する腐食性が高く、これらを工業的に製造するには、用いる設備に耐食性の高い材質を用いなければならないという欠点がある。
また、ｐ－トルエンスルホン酸塩の場合、加藤ら（日化、８３、１１５１（１９６２））は、ｐ－トルエンスルホン酸と各種アミノ酸とをエタノール中、四塩化炭素存在下で共

沸脱水処理してエステル化する方法によって様々なアミノ酸エチルエステルのｐ－トルエンスルホン酸塩を結晶として得ているが、アラニンエチルエステル・ｐ－トルエンスルホン酸塩は油状になって結晶化しなかったと報告している。一方、Ｄ．Ｊ．Ｃｏｌｌｉｎｓら（Ａｕｓｔ．Ｊ．Ｃｈｅｍ．，１９９９，５２，３７９－３８５）は、ｐ－トルエンスルホン酸エチルを用いるエステル交換法によりアラニンエチルエステル・ｐ－トルエンスルホン酸塩の結晶を得たことを報告している。しかしながら、本発明者らがエステル交換法によりＬ－アラニンエチルエステル・ｐ－トルエンスルホン酸塩を得ようとしたところ、反応に著しく時間がかかり、工業的な製法とは言えないことが分かった。

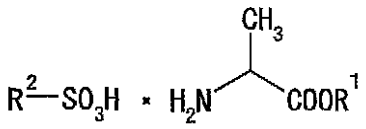
本発明の目的は、吸湿性（潮解性）および腐食性が低く、且つ工業的に効率よく製造できる新規なアラニン低級アルキルエステル塩結晶、およびその製法を提供することである。

【発明の開示】

本発明者らは、上記目的を達成するために、アラニンメチルエステルおよびアラニンエチルエステルと様々な酸性物質との塩結晶の取得を試みた結果、特定のスルホン酸塩結晶が、Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩およびＡｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩に比べて吸湿性および腐食性が著しく改善されていることを見出した。また、この物質が工業的に容易に製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、以下の内容を含むものである。

［１］　式（１）



（１）

（式中、R^1はメチル基またはエチル基を表し、R^1がメチル基を表すときR^2はエチルフェニル基またはジメチルフェニル基を表し、R^1がエチル基を表すときR^2はメチル基、フェニル基、クロロフェニル基、エチルフェニル基またはジメチルフェニル基を表す）で表されるアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩の結晶。

［２］　R^1がメチル基を表すときR^2は４－エチルフェニル基、２，４－ジメチルフェニル基または２，５－ジメチルフェニル基を表し、R^1がエチル基を表すときR^2はメチル基、フェニル基、４－クロロフェニル基、４－エチルフェニル基、２，４－ジメチルフェニル基または２，５－ジメチルフェニル基を表す前記［１］記載の結晶。

［３］　R^1がエチル基である前記［１］記載の結晶。

［４］　R^1がメチル基である前記［１］記載の結晶。

［５］　アラニンアルキルエステルがＬ体である前記［１］～［４］記載の結晶。

［６］　アラニンアルキルエステル・メタンスルホン酸塩結晶。

［７］　ＬまたはＤ－アラニンアルキルエステル・メタンスルホン酸塩結晶。

［８］　Ｌ－アラニンエチルエステル・メタンスルホン酸塩結晶。

［９］　Ｌ－アラニンエチルエステル・ベンゼンスルホン酸塩結晶。

［１０］　Ｌ－アラニンエチルエステル・４－クロロベンゼンスルホン酸塩結晶。

［１１］　Ｌ－アラニンエチルエステル・４－エチルベンゼンスルホン酸塩結晶。

［１２］　Ｌ－アラニンエチルエステル・２，４－ジメチルベンゼンスルホン酸塩結晶。

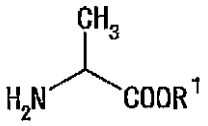
［１３］　Ｌ－アラニンエチルエステル・２，５－ジメチルベンゼンスルホン酸塩結晶。

［１４］　Ｌ－アラニンメチルエステル・４－エチルベンゼンスルホン酸塩結晶。

［１５］　Ｌ－アラニンメチルエステル・２，４－ジメチルベンゼンスルホン酸塩結晶。

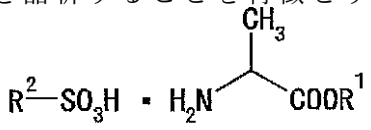
［１６］　Ｌ－アラニンメチルエステル・２，５－ジメチルベンゼンスルホン酸塩結晶。

［１７］　式（２）



（２）

（Ｒ[1]はメチル基またはエチル基を表す）
で表されるアラニンアルキルエステルをスルホン酸と接触させ、生成したアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩を晶析することを特徴とする、式（１）



（１）

（式中、Ｒ[1]はメチル基またはエチル基を表し、Ｒ[1]がメチル基を表すときＲ[2]はエチルフェニル基またはジメチルフェニル基を表し、Ｒ[1]がエチル基を表すときＲ[2]はメチル基、フェニル基、クロロフェニル基、エチルフェニル基またはジメチルフェニル基を表す）
で表されるアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩結晶の製造方法。
［１８］　Ｒ[1]がメチル基を表すときＲ[2]は４－エチルフェニル基、２，４－ジメチルフェニル基または２，５－ジメチルフェニル基を表し、Ｒ[1]がエチル基を表すときＲ[2]はメチル基、フェニル基、４－クロロフェニル基、４－エチルフェニル基、２，４－ジメチルフェニル基または２，５－ジメチルフェニル基を表す前記［１７］記載の製造方法。
［１９］　Ｒ[1]がエチル基であり、Ｒ[2]がメチル基である、前記［１７］記載の製造方法。

【図面の簡単な説明】

図１は、実施例１により得られたＬ－アラニンエチルエステル・メタンスルホン酸塩（以下、「Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩」と略すこともある）のＩＲの測定結果を示す図である。

図２は、実施例１により得られたＬ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩の粉末Ｘ線回折図である。

図３は、実施例６により得られたＬ－アラニンエチルエステル・ベンゼンスルホン酸塩（以下、「Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＢｓＯＨ塩」と略すこともある）の粉末Ｘ線回折図である。

図４は、実施例７により得られたＬ－アラニンエチルエステル・４－クロロベンゼンスルホン酸塩（以下、「Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・４－ＣＢＳ塩」と略すこともある）の粉末Ｘ線回折図である。

図５は、実施例８により得られたＬ－アラニンエチルエステル・４－エチルベンゼンスルホン酸塩（以下、「Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・４－ＥＢＳ塩」と略すこともある）の粉末Ｘ線回折図である。

図６は、実施例９により得られたＬ－アラニンエチルエステル・２，４－ジメチルベンゼンスルホン酸塩（以下、「Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・２，４－ＤＭＢＳ塩」と略すこともある）の粉末Ｘ線回折図である。

図７は、実施例１０により得られたＬ－アラニンエチルエステル・２，５－ジメチルベンゼンスルホン酸塩（以下、「Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・２，５－ＤＭＢＳ塩」と略すこともある）の粉末Ｘ線回折図である。

図８は、実施例１１により得られたＬ－アラニンメチルエステル・４－エチルベンゼンスルホン酸塩（以下、「Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・４－ＥＢＳ塩」と略すこともある）の粉末Ｘ線回折図である。

図９は、実施例１２により得られたＬ－アラニンメチルエステル・２，４－ジメチルベンゼンスルホン酸塩（以下、「Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・２，４－ＤＭＢＳ塩」と略すこと

ある）の粉末Ｘ線回折図である。
図１０は、実施例１３により得られたＬ－アラニンメチルエステル・２，５－ジメチルベンゼンスルホン酸塩（以下、「Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・２，５－ＤＭＢＳ塩」と略すこともある）の粉末Ｘ線回折図である。
図１１は、表１の値をグラフ化した図である。
図１２は、表２の値をグラフ化した図である。
図１３は、表４の値をグラフ化した図である。
図１４は、表５の値をグラフ化した図である。
図１５は、表７の値をグラフ化した図である。
【発明を実施するための最良の形態】
以下、本発明を詳細に説明する。
本明細書におけるアラニン、アラニンメチルエステル、アラニンエチルエステルおよびアラニンエチルエステル・メタンスルホン酸塩等のアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩は、特にことわらない限り、Ｄ体、Ｌ体およびラセミ体を含む概念である。
式（Ｉ）で表されるアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩結晶の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。
アラニンエチルエステル・メタンスルホン酸塩結晶、
アラニンエチルエステル・ベンゼンスルホン酸塩結晶、
アラニンエチルエステル・４－クロロベンゼンスルホン酸塩結晶、
アラニンエチルエステル・４－エチルベンゼンスルホン酸塩結晶、
アラニンエチルエステル・２，４－ジメチルベンゼンスルホン酸塩結晶、
アラニンエチルエステル・２，５－ジメチルベンゼンスルホン酸塩結晶、
アラニンメチルエステル・４－エチルベンゼンスルホン酸塩結晶、
アラニンメチルエステル・２，４－ジメチルベンゼンスルホン酸塩結晶および
アラニンメチルエステル・２，５－ジメチルベンゼンスルホン酸塩結晶。
本発明のアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩としては、特にＬ体が好ましい。
本発明のアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩は通常のアミノ酸エステルを製造する方法で容易に得ることができる。以下に、アラニンエチルエステル・メタンスルホン酸塩を例にとって具体的な製造方法を例示するが、これらに限定されるものではない。また本発明の他のアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩もこれらと同様の方法、またはこれらに準じた方法により容易に製造することが可能である。
製法１）　アラニンをメタンスルホン酸存在下エタノール中でエステル化させる方法
このエステル化は、通常、反応温度１５～８０℃、反応時間３０分～２４時間で行われる。また、エステル化反応を十分に進行させるため、反応溶液をさらに９０℃程度まで加熱し、エタノールを添加しながら、同量のエタノールを留出させて、さらに反応を行うこともできる。
製法２）　アラニンエチルエステルの揮発性の酸の塩とメタンスルホン酸とを接触させ、遊離した揮発性の酸を除去することで塩交換させ、目的とするメタンスルホン酸塩を得る方法
ここで、揮発性の酸としては塩酸、臭化水素、フッ化水素等が挙げられるが、塩酸、臭化水素が好ましい。
アラニンエチルエステルの揮発性の酸の塩とメタンスルホン酸とを接触させる反応は、通常、反応温度０～８０℃、反応時間１分～２４時間で行われる。
遊離した揮発性の酸を除去する方法としては、蒸発、減圧濃縮等が挙げられる。
製法３）　アラニンをエタノール中、酸触媒存在下でエステル化し、その反応液にメタンスルホン酸を添加し、存在する揮発性物質を留去させることで、メタンスルホン酸塩を形成させる方法
エステル化における酸触媒としては、塩化水素ガス、塩化チオニル、臭化水素ガス、臭化チオニル等が挙げられ、エステル化は、通常、反応温度０～８０℃、反応時間３０分～２４時間で行われる。

揮発性物質を留去する方法としては、蒸発、減圧濃縮等が挙げられる。

製法４）　アラニンＮ－カルボキシ無水物をメタンスルホン酸を含むエタノール中でエステル化し、メタンスルホン酸塩を形成させる方法

エステル化は、通常、反応温度－５０～８０℃、反応時間１分～３時間で行われる。

製法５）　アラニンエチルエステル・塩酸塩または臭化水素塩を水と混和しない有機溶媒および塩基性物質を含む水で中和抽出し、アラニンエチルエステルを含む有機層にメタンスルホン酸を添加することでメタンスルホン酸塩を形成させる方法

この方法に使用される水と混和しない有機溶媒としては、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等の酢酸エステル類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、ジエチルエーテル、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられる。

塩基性物質としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア、トリエチルアミン等が挙げられる。

ここで中和抽出とは、アラニンエチルエステル・塩酸塩または臭化水素塩の塩酸または臭化水素部分を塩基性物質で中和し、一方で遊離したアラニンエチルエステルを有機溶媒に抽出することである。

製法６）　アラニンをエタノール中、鉱酸存在下でエステル化した後、反応液を水と混和しない有機溶媒および塩基性物質を含む水で中和抽出し、アラニンエチルエステルを含む有機層にメタンスルホン酸を添加することでメタンスルホン酸塩を形成させる方法

ここで、鉱酸としては、塩酸、硫酸、シュウ酸、リン酸等が挙げられ、エステル化は、通常、反応温度１５～８０℃、反応時間３０分～２４時間で行われる。水と混和しない有機溶媒および塩基性物質については、製法５と同様である。

これらの製法のうち、製法４はアラニンＮ－カルボキシ無水物が熱、水分などに対して不安定であるために取り扱いにくく、且つ高価であること、製法５および６はアラニンエチルエステル（またはアラニンメチルエステル）の有機溶媒に対する抽出率があまり高くないために収率が低いことから工業的な製法とは言いがたい。それに比べて、アラニンアルキルエステルをスルホン酸と接触させる製法１、２および３は比較的安価な原料のみを用い、且つ収率も高いため、工業的に適した製法といえるため、好ましい。

上述の方法で得られたＡｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩等のアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩は水、アルコール系などの極性の高い溶媒に対しては、溶解度が比較的高いため結晶化しにくく、また、製法５または６の方法でも、抽出した有機層には水またはアルコールが含まれているために結晶化せず、油状物となりやすい。このため、結晶を取得するためには、Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩の溶解度を下げる溶媒に置換する、または含まれる水を蒸留などで除去するなどして晶析させることが望ましい。

溶解度を下げる溶媒として、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチルなどの酢酸エステル類、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ヘキサン、ヘプタンなどの炭化水素類等が用いられる。中でも、空気中の水分による加水分解が競争的に起こることでＡｌａ－ＯＥｔ（またはＡｌａ－ＯＭｅ）の加水分解を抑制する効果のある酢酸エステル類が好ましい。特に好ましいのは、エステル交換の心配のない酢酸エチル（または酢酸メチル）である。

晶析方法として、以下の方法が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

晶析法１）　Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩等のアラニンエチルエステル・スルホン酸塩が形成されている溶液に貧溶媒を添加して晶析させる方法（例えば、製法１、２、３および４に適用）

本方法に用いられる貧溶媒として、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチル、酢酸イソプロピル等の酢酸エステル類、ジエチルエーテル、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル等のエーテル類等が挙げられる。

晶析法２）　Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩等のアラニンエチルエステル・スルホン酸塩が形成されている溶液を濃縮または冷却して、溶解度以上の濃度にして晶析させる方法（例えば、製法５および６に適用）

晶析法３）　Ａｌａ－ＯＥｔ（またはＡｌａ－ＯＭｅ）として有機溶媒に溶解している状態に、メタンスルホン酸等のスルホン酸を添加して晶析させる方法（例えば、製法５および６に適用）

晶析の際には、種晶を添加してもよい。晶析した化合物は、沈降、濾過、遠心分離等によって分離し、必要により洗浄および乾燥させる，なお、塩を形成させた溶液から溶媒を留去および乾燥させて得られた残渣に、上述した水、アルコール系などの溶媒および貧溶媒を適宜加えてスラリー化し、スラリー中の固体を十分に溶解しないまま冷却するなどして晶析することもできるが、この場合純度が低くなる傾向にあるので、十分に残渣を溶解してから晶析するのが好ましい。

このようにして得られた本発明のアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩結晶の吸湿性（潮解性）を評価したところ、低湿度条件下では、実質吸湿性はなく、高湿度条件でもＡｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩またはＡｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩に比べて吸湿性は低く、実際の使用上問題となる状況ではない。また腐食性に関しても、Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩またはＡｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩はステンレスに対する腐食性があるのに対し、本発明のアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩結晶においては腐食性が観察されなかった。

【実施例】

以下、実施例、比較例および実験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

測定機器および条件を以下に示す。

ＮＭＲ：ＢＲＵＫＥＲ　ＡＶＡＮＣＥ　４００型（４００ＭＨｚ）

融点：ＢＵＣＨＩ　５３５型（実施例１～５）、株式会社石井商店製　精密微量融点測定器（実施例６～１３）

ＨＰＬＣ：（実施例１～５）

カラム：Ｉｎｅｒｔｓｉｌ　ＯＤＳ－２　４．６ｍｍφ×１５０ｍｍ

検出波長：２１０ｎｍ

カラム温度：４０℃

注入量：２０μｌ

流量：１．０ｍｌ／ｍｉｎ

移動層：Ａ液・・０．０５Ｍリン酸二水素カリウム（ｐＨ２．０）

０．０１Ｍオクタンスルホン酸ナトリウム水溶液

Ｂ液・・メタノール

グラジェント条件：０ｍｉｎＡ／Ｂ＝８２／１８→１５ｍｉｎ

Ａ／Ｂ＝６０／４０

【実施例６～１３】

カラム：Ｉｎｅｒｔｓｉｌ　ＯＤＳ－３　４．６ｍｍφ×２５０ｍｍ

検出波長：２１０ｎｍ

カラム温度：４０℃

注入量：５０μｌ

流量：１．５ｍｌ／ｍｉｎ

移動層：｛０．１Ｍリン酸二水素カリウム（ｐＨ２．３）＋０．００５Ｍオクタンスルホン酸ナトリウム｝／アセトニトリル＝９０／１０

ＩＲ：Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ社　Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　Ｏｎｅ

測定法　ＡＴＲ法（全反射測定法）

ＸＲＤ（Ｘ線回折）：ＰＨＩＬＩＰＳ　Ｘ－ｒａｙ　ｇｅｎｅｒａｔｏｒ　ＰＷ１７１０（実施例１～５）、ＰＨＩＬＩＰＳ　Ｘ－ｒａｙ　ｇｅｎｅｒａｔｏｒ　ＰＷ３０５０（実施例６～１３）

ＭＳ：サーモクエスト社製　エレクトロスプレーイオン化質量分析計　ＴＳＱ７００

【実施例１】

Ｌ－アラニン４．４６ｇ（５０．０６ｍｍｏｌ）をエタノール２５ｍｌに加えたスラリーにメタンスルホン酸５．７２ｇ（５９．５２ｍｍｏｌ）を添加すると溶解した。この溶

液を７０℃で一晩加熱することでエステル化させた。エステル化反応を完結させるために、オルト酢酸トリエチル１１ｍｌ（６０ｍｍｏｌ）を加え、さらに８時間７０℃で加熱した。その後、減圧下溶媒を留去し、得られた濃縮残渣固体１２．１４ｇに酢酸エチル１５．９６ｇを加えてスラリー化させた。このスラリーを吸引濾過し、結晶を酢酸エチル３ｍｌで洗浄した。得られた湿結晶重量１２．３３ｇを減圧乾燥し、乾燥結晶１０．０１ｇ（４６．０ｍｍｏｌ）を得た。

Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩を標品とするＨＰＬＣ分析の結果、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩として含量９７．９重量％（収率９１．９％）であった。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）：１．２４（３Ｈ，Ｏ－Ｃ$Ｈ_{2}$－Ｃ$Ｈ_{3}$，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．３９（３Ｈ，ＣＨ－Ｃ$Ｈ_{3}$，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．３２（３Ｈ，Ｃ$Ｈ_{3}$－$ＳＯ_{3}$，ｓ），４．０９（１Ｈ，Ｎ－Ｃ$Ｈ$－ＣＯ，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．２１（２Ｈ，Ｏ－Ｃ$Ｈ_{2}$－$ＣＨ_{3}$，ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），８．２８（３Ｈ，Ｎ$Ｈ_{3}$，ｂｓ）

ｍｐ：１１９℃

ＩＲ：１７５０ｃｍ$^{-1}$（エステルＣ＝Ｏ）

ＸＲＤ（２θ，ＣｕＫα線）：７．４°，１１．２°，１２．９°，１５．３°，１８．２°，２１．３°，２２．１°，２４．０°，２８．０°，２９．７°

ＥＳＩ－ＭＳ：１１８（ＭＨ＋；Ａｌａ－ＯＥｔ），１９１（［２Ｍ－Ｈ］－；ＭｓＯＨ）

ＩＲおよびＸＲＤの結果を図１および図２に示す。

【実施例２】

Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩１６１．６ｇ（１．０５３ｍｏｌ）を酢酸エチル４００ｍｌに懸濁させ、これにメタンスルホン酸６９ｍｌ（１．０６３ｍｏｌ）を加えると溶解した。減圧濃縮して濃縮液２７８ｇを得た。これに酢酸エチル２００ｍｌを加え、減圧濃縮すると、結晶が析出してきた。得られたスラリー３５０ｇに酢酸エチル２００ｍｌを加え、再度減圧濃縮し、得られたスラリー３２５ｇに酢酸エチル２００ｍｌを加え、８℃で５．５時間攪拌した。吸引濾過し、結晶を酢酸エチルで洗浄した。得られた湿結晶２２５ｇを減圧乾燥し、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩乾燥結晶１７９ｇ（０．８３９ｍｍｏｌ）を得た。収率７９．８％（Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ－ＭｓＯＨ塩含量９９．９％、収率７９．７％）。

【実施例３】

エタノール３０２Ｌを１５℃以下に保ちながら、これに塩化チオニル８７ｋｇを４時間かけて添加した。さらにＬ－アラニン５４．６ｋｇを添加し、５０℃で２時間加熱してエステル化した。得られた３７０Ｌの反応液から１０ｍｌ（Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩２．５５９ｇ、１６．６７ｍｍｏｌ含有）を採取し、これにメタンスルホン酸１．１ｍｌ（１６．９５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を減圧濃縮し、オイル状残渣に酢酸エチル３０ｍｌを加え、再度減圧濃縮した。オイル状濃縮物５．１７４ｇを酢酸エチル３０ｍｌで溶解し、少量のＬ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩結晶を加えると結晶が析出した。冷蔵庫に一晩保管した後、吸引濾過し、結晶を酢酸エチル１０ｍｌで洗浄した。得られた湿結晶３．５６６ｇを減圧乾燥し、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩乾燥結晶２．６８１ｇ（１２．５８ｍｍｏｌ）を得た。収率７５．５％（Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩含量９９．４％、１２．５１ｍｍｏｌ、７５．０％）。

【実施例４】

メタンスルホン酸０．７９５ｍｌ（１２．２５ｍｍｏｌ）をエタノール５０ｍｌに加え、攪拌下、Ｌ－アラニンＮ－カルボキシ無水物１．４１ｇ（１２．２５ｍｍｏｌ）を加えた。この反応液を減圧濃縮し、得られたオイル状濃縮物２．７８５ｇに酢酸エチル２０ｍｌを加え、少量のＬ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩を種晶すると結晶が析出した。冷蔵庫に３日間保管した後、吸引濾過し、結晶を酢酸エチル１０ｍｌで洗浄後、減圧乾燥し、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩乾燥結晶１．９５９ｇ（９．１９ｍｍｏｌ）を得た。収率７５．０％。

【実施例５】

Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ－ＨＣｌ塩２．０５４ｇ（１３．３８ｍｍｏｌ）を酢酸エチル１００ｍｌに懸濁させ、これに６Ｍ　ＮａＯＨ水溶液２．５ｍｌおよび水５ｍｌを加え、撹拌抽出した。得られた酢酸エチル層８８．３ｇを４３．２ｇまで減圧濃縮し、これにメタンスルホン酸０．８７ｍｌ（１３．４１ｍｍｏｌ）を加えると結晶が析出した。冷蔵庫で一晩保管した後、吸引濾過し、結晶を酢酸エチル１５ｍｌで洗浄した。得られた湿結晶１．９９５ｇを減圧乾燥し、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩乾燥結晶１．６９５ｇ（７．９５ｍｍｏｌ）を得た。収率５９．４％（Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩含量８３．４％、６．６３ｍｍｏｌ、収率４９．６％）。

【実施例６】

エタノール１０ｍｌにＬ－アラニン１．５０ｇ（１６．８４ｍｍｏｌ）およびベンゼンスルホン酸・一水和物（ＢｓＯＨ・H_2O）３．５６ｇ（２０．２０ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で一晩加熱することでエステル化させた。エステル化反応を完結させるために９０℃まで加熱し、エタノール２００ｍｌを３時間半かけて添加し、かつほぼ同量のエタノールを留出させた。その後、減圧下で溶媒を留去し、さらに減圧下で乾燥させた。一部結晶化したオイル状の残渣にエタノール０．５ｍｌおよびジエチルエーテル３０ｍｌを加え、室温で撹拌し、スラリーを得た。このスラリーを冷蔵庫で一晩冷却し、結晶を分離、乾燥して、４．５５ｇのＬ－アラニンエチルエステル・ベンゼンスルホン酸塩（Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＢｓＯＨ塩）乾燥結晶（Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＢｓＯＨ塩含量８７．６％、１４．４７ｍｍｏｌ、収率８６．０％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：１．２９（３Ｈ，Ｏ－CH_2－C<u>Ｈ</u>$_3$，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．５１（３Ｈ，ＣＨ－C<u>Ｈ</u>$_3$，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），４．０６（１Ｈ，Ｎ－C<u>Ｈ</u>－ＣＯ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），４．２６（２Ｈ，Ｏ－C<u>Ｈ</u>$_2$－CH_3，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．８９（N<u>Ｈ</u>$_3$，ｂｓ），７．３９－７．４５（３Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｍ），７．８１－７．８４（２Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｍ）

ＥＳＩ－ＭＳ：１１８（ＭＨ＋；Ａｌａ－ＯＥｔ），１５９（ＭＨ＋；ＢｓＯＨ），１５７（ＭＨ－；ＢｓＯＨ）

ｍｐ：９２℃

ＸＲＤ（２θ，ＣｕＫα線）：６．２°，７．３°，８．０°，１３．４°，２３．８°，２５．０°

ＸＲＤの結果を図３に示す。

【実施例７】

エタノール１５ｍｌにＬ－アラニン１．５０ｇ（１６．８４ｍｍｏｌ）および４－クロロベンゼンスルホン酸（４－ＣＢＳ）３．８９ｇ（２０．２０ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で一晩加熱することでエステル化させた。エステル化反応を完結させるために９０℃まで加熱し、エタノール２００ｍｌを３時間半かけて添加し、かつほぼ同量のエタノールを留出させた。その後、減圧下溶媒を留去し、さらに減圧下で乾燥させた。一部結晶化したオイル状の残渣にエタノール１ｍｌおよびジエチルエーテル６０ｍｌを加え、室温で撹拌し、スラリーを得た。このスラリーを冷蔵庫で一晩冷却し、結晶を分離、乾燥して、３．５２ｇのＬ－アラニンエチルエステル・４－クロロベンゼンスルホン酸塩（Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・４－ＣＢＳ塩）乾燥結晶（Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・４－ＣＢＳ塩含量９３．６％、１０．６４ｍｍｏｌ、収率６３．２％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：１．２９（３Ｈ，Ｏ－CH_2－C<u>Ｈ</u>$_3$，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．５２（３Ｈ，ＣＨ－C<u>Ｈ</u>$_3$，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），４．０８（１Ｈ，Ｎ－C<u>Ｈ</u>－ＣＯ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），４．２６（２Ｈ，Ｏ－C<u>Ｈ</u>$_2$－CH_3，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．９１（N<u>Ｈ</u>$_3$，ｂｓ），７．４２－７．４５（２Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｍ），７．７８－７．８１（２Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｍ）

ＥＳＩ－ＭＳ：１１８（ＭＨ＋；Ａｌａ－ＯＥｔ），１９１（ＭＨ－；４－ＣＢＳ）

ｍｐ：１３３℃

ＸＲＤ（２θ，ＣｕＫα線）：６．０°，６．７°，１１．２°，１１．９°，１３．０

°，２０．１°，２２．４°，２８．５°

ＸＲＤの結果を図４に示す。

【実施例８】

エタノール１５ｍｌにＬ－アラニン１．５０ｇ（１６．８４ｍｍｏｌ）および４－エチルベンゼンスルホン酸（４－ＥＢＳ）３．７６ｇ（２０．２０ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で一晩加熱することでエステル化させた。エステル化反応を完結させるために９０℃まで加熱し、エタノール２００ｍｌを３時間半かけて添加し、かつほぼ同量のエタノールを留出させた。その後、減圧下溶媒を留去し、さらに減圧下で乾燥させて得られたオイル状の残渣を冷蔵庫で冷却すると一部結晶化した。ジエチルエーテル５ｍｌおよび酢酸エチル５ｍｌを加え、４０℃で残渣を完全に溶解させてから室温で撹拌した。反応溶液の入った容器を氷水につけると結晶化したため、酢酸エチル１５ｍｌをさらに添加し、室温で撹拌してスラリーを得た。このスラリーを冷蔵庫で一晩冷却し、結晶を分離、乾燥して、２．９８ｇのＬ－アラニンエチルエステル・４－エチルベンゼンスルホン酸塩（Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・４－ＥＢＳ塩）乾燥結晶（Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・４－ＥＢＳ塩含量９８．５％、９．６７ｍｍｏｌ、収率５７．４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：１．２３（３Ｈ，$CH_2-C\underline{H}_3$，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），１．２９（３Ｈ，$O-CH_2-C\underline{H}_3$，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．５１（３Ｈ，$CH-C\underline{H}_3$，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．６７（２Ｈ，$C\underline{H}_2-CH_3$，ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），４．０６（１Ｈ，Ｎ－$C\underline{H}$－ＣＯ，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．２６（２Ｈ，$O-C\underline{H}_2-CH_3$，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．８４（$N\underline{H}_3$，ｂｓ），７．２６（２Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．７３（２Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ）

ＥＳＩ－ＭＳ：１１８（ＭＨ＋；Ａｌａ－ＯＥｔ），１８５（ＭＨ－；４－ＥＢＳ）

ｍｐ：８５℃

ＸＲＤ（２θ，ＣｕＫα線）：７．６°，１３．４°，１６．４°，１９．３°，２２．８°

ＸＲＤの結果を図５に示す。

【実施例９】

エタノール１５ｍｌにＬ－アラニン１．５０ｇ（１６．８４ｍｍｏｌ）および２，４－ジメチルベンゼンスルホン酸（２，４－ＤＭＢＳ）３．７６ｇ（２０．２０ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で一晩加熱することでエステル化させた。エステル化反応を完結させるために９０℃まで加熱し、エタノール２００ｍｌを３時間半かけて添加し、かつほぼ同量のエタノールを留出させた。その後、減圧下で溶媒を留去し、さらに減圧下で乾燥させて得られたオイル状の残渣を冷蔵庫で冷却すると一部結晶化した。ジエチルエーテル２．５ｍｌおよび酢酸エチル１７．５ｍｌを加え、５０℃で残渣をほぼ溶解させてから室温で撹拌し、スラリーを得た。このスラリーを冷蔵庫で一晩冷却し、結晶を分離、乾燥して、３．００ｇのＬ－アラニンエチルエステル・２，４－ジメチルベンゼンスルホン酸塩（Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・２，４－ＤＭＢＳ塩）乾燥結晶（Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・２，４－ＤＭＢＳ塩含量９９．６％、９．８４ｍｍｏｌ、収率５８．４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：１．２８（３Ｈ，$O-CH_2-C\underline{H}_3$，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．５１（３Ｈ，$CH-C\underline{H}_3$，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．３０（３Ｈ，$C\underline{H}_3$，ｓ），２．６１（３Ｈ，$C\underline{H}_3$，ｓ），４．０５（１Ｈ，Ｎ－$C\underline{H}$－ＣＯ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），４．２５（２Ｈ，$O-C\underline{H}_2-CH_3$，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．８４（$N\underline{H}_3$，ｂｓ），７．００（１Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｓ），７．７７（１Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）

ＥＳＩ－ＭＳ：１１８（ＭＨ＋；Ａｌａ－ＯＥｔ），１８５（ＭＨ－；２，４－ＤＭＢＳ）

ｍｐ：１０４℃

ＸＲＤ（２θ，ＣｕＫα線）：７．４°，１０．５°，１４．７°，１９．１°，２２．

２°，２４．２°
ＸＲＤの結果を図６に示す。
【実施例１０】
エタノール１５ｍｌにＬ－アラニン１．５０ｇ（１６．８４ｍｍｏｌ）および２，５－ジメチルベンゼンスルホン酸（２，５－ＤＭＢＳ）３．７６ｇ（２０．２０ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で一晩加熱することでエステル化させた。エステル化反応を完結させるために９０℃まで加熱し、エタノール２００ｍｌを３時間半かけて添加し、かつほぼ同量のエタノールを留出させた。その後、減圧下で溶媒を留去し、さらに減圧下で乾燥させ、得られてオイル状の残渣を冷蔵庫で冷却すると一部結晶化した。酢酸エチル７ｍｌを加え、残渣を５０℃でほぼ溶解させてから室温で撹拌し、ジエチルエーテル４０ｍｌをさらに添加して撹拌し、スラリーを得た。得られたスラリーを冷蔵庫で一晩冷却し、結晶を分離、乾燥して、３．７７ｇのＬ－アラニンエチルエステル・２，５－ジメチルベンゼンスルホン酸塩（Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・２，５－ＤＭＢＳ塩）乾燥結晶（Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・２，５－ＤＭＢＳ塩含量９５．６％、１１．８８ｍｍｏｌ、収率７０．５％）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：１．２９（３Ｈ，Ｏ－CH_2－$C\underline{H}_3$，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．５１（３Ｈ，ＣＨ－$C\underline{H}_3$，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），２．３１（３Ｈ，$C\underline{H}_3$，ｓ），２．６０（３Ｈ，$C\underline{H}_3$，ｓ），４．０６（１Ｈ，Ｎ－$C\underline{H}$－ＣＯ，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．２６（２Ｈ，Ｏ－$C\underline{H}_2$－CH_3，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．８４（$N\underline{H}_3$，ｂｓ），７．１２（２Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｓ），７．７４（１Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｓ）
ＥＳＩ－ＭＳ：１１８（ＭＨ＋；Ａｌａ－ＯＥｔ），１８５（ＭＨ－；２，５－ＤＭＢＳ）
ｍｐ：１３２℃
ＸＲＤ（２θ，ＣｕＫα線）：７．６°，１２．８°，１５．１°，１６．８°，１７．８°，１８．４°，１９．７°，２２．７°
ＸＲＤの結果を図７に示す。
【実施例１１】
Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩１．００ｇ（７．１６ｍｍｏｌ）を酢酸メチル１５ｍｌに懸濁させ、これに４－エチルベンゼンスルホン酸（４－ＥＢＳ）１．６０ｇ（８．５７ｍｍｏｌ）を加えて撹拌し、溶解させた。この溶液を減圧濃縮し、さらに酢酸メチル１５ｍｌを加えて減圧濃縮を２回繰り返し、得られた濃縮液を冷蔵庫で冷却した。一部結晶化したため、酢酸メチル１５ｍｌを加えて５０℃で溶解させた。この溶液を室温で撹拌し、スラリーを得た。このスラリーを冷蔵庫で一晩冷却し、結晶を分離、乾燥して、１．０４ｇのＬ－アラニンメチルエステル・４－エチルベンゼンスルホン酸塩（Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・４－ＥＢＳ塩）乾燥結晶（Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・４－ＥＢＳ塩含量１００％、３．４２ｍｍｏｌ、収率４７．８％）を得た。
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）：１．２３（３Ｈ，CH_2－$C\underline{H}_3$，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），１．５１（３Ｈ，ＣＨ－$C\underline{H}_3$，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．６７（２Ｈ，$C\underline{H}_2$－CH_3，ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），３．８１（３Ｈ，Ｏ－$C\underline{H}_3$，ｓ），４．０９（１Ｈ，Ｎ－$C\underline{H}$－ＣＯ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），４．８４（$N\underline{H}_3$，ｂｓ），７．２５－７．２７（２Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｍ），７．７１－７．７４（２Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｍ）
ＥＳＩ－ＭＳ：１０４（ＭＨ＋；Ａｌａ－ＯＭｅ），１８５（ＭＨ－；４－ＥＢＳ）
ｍｐ：１０５℃
ＸＲＤ（２θ，ＣｕＫα線）：８．１°，８．５°，１４．２°，２１．７°，２２．２°，２４．４°
ＸＲＤの結果を図８に示す。
【実施例１２】
Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩０．６８ｇ（４．８７ｍｍｏｌ）を酢酸メチル１５ｍｌに懸濁させ、これに２，４－ジメチルベンゼンスルホン酸（２，４－ＤＭＢＳ）１．０９

ｇ（５．８５ｍｍｏｌ）を加えて撹拌し、溶解させた。この溶液を減圧濃縮し、さらに酢酸メチル１５ｍｌを加えて減圧濃縮を２回繰り返し、得られた濃縮液を冷蔵庫で冷却した。一部結晶化したため、酢酸メチル５ｍｌおよびジエチルエーテル１５ｍｌを加えて室温で撹拌し、ほぼ溶解させた。この溶液を氷冷下で撹拌し、スラリーを得た。このスラリーを冷蔵庫で一晩冷却し、結晶を分離、乾燥して、１．１８ｇのＬ－アラニンメチルエステル・２，４－ジメチルベンゼンスルホン酸塩（Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・２，４－ＤＭＢＳ塩）乾燥結晶（Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・２，４－ＤＭＢＳ塩９２．９％、４．１１ｍｍｏｌ、収率８４．４％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：１．５１（３Ｈ，ＣＨ－Ｃ$\underline{\mathrm{H}}_{3}$，ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），２．３１（３Ｈ，Ｃ$\underline{\mathrm{H}}_{3}$，ｓ），２．６１（３Ｈ，Ｃ$\underline{\mathrm{H}}_{3}$，ｓ），３．８１（３Ｈ，Ｏ－Ｃ$\underline{\mathrm{H}}_{3}$，ｓ），４．０９（１Ｈ，Ｎ－Ｃ$\underline{\mathrm{H}}$－ＣＯ，ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），４．８４（Ｎ$\underline{\mathrm{H}}_{3}$，ｂｓ），７．００（１Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｓ），７．７７（１Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ）

ＥＳＩ－ＭＳ：１０４（ＭＨ＋；Ａｌａ－ＯＭｅ），１８５（ＭＨ－；２，４－ＤＭＢＳ）

ｍｐ：７８℃

ＸＲＤ（２θ，ＣｕＫα線）：９．１°，９．８°，１０．８°，１２．１°，１６．４°，２０．１°，２２．２°，２６．５°

ＸＲＤの結果を図９に示す。

【実施例１３】

Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩１．００ｇ（７．１６ｍｍｏｌ）を酢酸メチル１５ｍｌに懸濁させ、これに２，５－ジメチルベンゼンスルホン酸（２，５－ＤＭＢＳ）１．６０ｇ（８．５９ｍｍｏｌ）を加えて撹拌し、溶解させた。この溶液を減圧濃縮し、さらに酢酸メチル１５ｍｌを加えて減圧濃縮を２回繰り返すと結晶化した。得られたスラリーに酢酸メチル１５ｍｌを加えて５０℃でほぼ溶解させた。この溶液を室温で撹拌してスラリーを得た。該スラリーを冷蔵庫で一晩冷却し、結晶を分離、乾燥して、１．８７ｇのＬ－アラニンメチルエステル・２，５－ジメチルベンゼンスルホン酸塩（Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・２，５－ＤＭＢＳ塩）乾燥結晶（Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・２，５－ＤＭＢＳ塩含量９８．９％、６．２３ｍｍｏｌ、収率８７．０％）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$ＯＤ）：１．５１（３Ｈ，ＣＨ－Ｃ$\underline{\mathrm{H}}_{3}$，ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），２．３１（３Ｈ，Ｃ$\underline{\mathrm{H}}_{3}$，ｓ），２．６０（３Ｈ，Ｃ$\underline{\mathrm{H}}_{3}$，ｓ），３．８０（３Ｈ，Ｏ－Ｃ$\underline{\mathrm{H}}_{3}$，ｓ），４．０９（１Ｈ，Ｎ－Ｃ$\underline{\mathrm{H}}$－ＣＯ，ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），４．８５（Ｎ$\underline{\mathrm{H}}_{3}$，ｂｓ），７．１３（２Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｓ），７．７３（１Ｈ，ｂｅｎｚｅｎｅ，ｓ）

ＥＳＩ－ＭＳ：１０４（ＭＨ＋；Ａｌａ－ＯＭｅ），１８５（ＭＨ－；２，５－ＤＭＢＳ）

ｍｐ：１６５℃

ＸＲＤ（２θ，ＣｕＫα線）：７．６°，１２．８°，１５．２°，１６．８°，１７．８°，１８．４°，１９．７°，２２．７°

ＸＲＤの結果を図１０に示す。

比較例１～５

エタノール、酢酸エチル、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩の代わりにそれぞれメタノール、酢酸メチル、Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩を用いる以外は実施例１～５と同様の操作をしたが、Ｌ－アラニンメチルエステル・メタンスルホン酸塩（Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・ＭｓＯＨ塩）は油状物質としてしか得られず、結晶化しなかった。

比較例６

－５℃に冷却したエタノール３０ｍｌに臭化アセチル４．７５ｍｌ（６４．２ｍｍｏｌ）を滴下して臭化水素を発生させた。この溶液にＬ－アラニン４．４６ｇ（５０．０６ｍｍｏｌ）を添加し、５０℃で１２時間加熱した。その後オルト酢酸トリエチル１０ｍｌ（

５４．６ｍｍｏｌ）を添加し、７０℃で７時間加熱することでエステル化した。その後減圧濃縮して得られた油状残渣に酢酸エチル１０ｍｌを加えた後、再度減圧濃縮した。得られた油状残渣１０．２ｇに酢酸エチル２０ｍｌを添加し、冷蔵庫に一晩保管したが、溶液のままで結晶化しなかった。

比較例７

Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩１．０４ｇ（６．７８ｍｍｏｌ）を酢酸エチル１０ｍｌに懸濁させ、これにオルト酢酸トリエチル０．５ｍｌ（２．７３ｍｍｏｌ）および９７％硫酸０．３８ｍｌ（６．９２ｍｍｏｌ）を加えて減圧濃縮した。得られた油状残渣に酢酸エチルを添加したが油状物は溶解することなく、結晶化しなかった。同様に油状残渣にトルエンまたはメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルを添加したが、いずれも結晶化しなかった。

比較例８

Ｌ－アラニン２．２９ｇ（２５．６７ｍｍｏｌ）をメタノール５ｍｌに加え、これにオルトギ酸メチル５ｍｌ（４５．７ｍｍｏｌ）を添加した。これにメタンスルホン酸２ｍｌ（３０．８２ｍｍｏｌ）を加え、５５℃で２１時間加熱することでエステル化した。得られたエステル化反応液１１．３ｇから１ｍｌを採取し、減圧濃縮した。得られた油状残渣にシクロヘキサンを添加したが結晶化しなかった。同様にエステル化反応液を各々一部採取し、減圧濃縮した残渣にそれぞれトルエン、アセトニトリル、酢酸メチルを加えたがいずれも結晶化しなかった。

比較例９

Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩１．００ｇ（７．１６ｍｍｏｌ）を酢酸メチル１５ｍｌに懸濁させ、これにベンゼンスルホン酸・一水和物（ＢｓＯＨ・H_2O）１．５１ｇ（８．５７ｍｍｏｌ）を加えて撹拌し、溶解させた。この溶液を減圧濃縮し、さらに酢酸メチル１５ｍｌを加えて減圧濃縮を２回繰り返し、得られた濃縮液を冷蔵庫で冷却した。一部結晶化したため、ジエチルエーテル３ｍｌおよび酢酸メチル１５ｍｌを加えて４０℃でほぼ溶解させてから室温で撹拌し、冷蔵庫で一晩冷却した。結晶を分離、乾燥することによって、Ｌ－アラニンメチルエステル・ベンゼンスルホン酸塩（Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・ＢｓＯＨ塩）結晶を得たが、室温にしばらく放置したところ液化し、安定な結晶は得られなかった。

比較例１０

エタノール１０ｍｌにＬ－アラニン１．５０ｇ（１６．８４ｍｍｏｌ）および９８％リン酸２．０２ｇ（２０．２０ｍｍｏｌ）を加え、６５℃で加熱してエステル化反応を行った。Ｌ－アラニンは一度溶解したが、徐々に結晶が析出してきたため、８時間後に結晶を分離したところ、得られた結晶はＬ－アラニンであった。母液をＨＰＬＣで分析したところ、反応はほとんど進行していなかった。

比較例１１

エタノール１０ｍｌにＬ－アラニン１．５０ｇ（１６．８４ｍｍｏｌ）および無水クエン酸３．８８ｇ（２０．２０ｍｍｏｌ）を加え、６５℃で加熱してエステル化反応を行った。Ｌ－アラニンは溶解しなかったが、そのまま一晩撹拌した。スラリーを分離して確認したところ、結晶はＬ－アラニンであった。母液をＨＰＬＣで分析したところ、反応はほとんど進行していなかった。

比較例１２

エタノール１０ｍｌにＬ－アラニン１．５０ｇ（１６．８４ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸エチル（４－メチルベンゼンスルホン酸エチル３．７１ｇ（１８．５２ｍｍｏｌ）を加え、６５℃で加熱してエステル化反応を行った。７２時間後、反応を終了させ（反応収率９０．６％）、反応液を減圧濃縮した。得られた濃縮液に酢酸エチル１５ｍｌを加えて撹拌し、不溶物を除去した後に再度減圧濃縮して酢酸エチル１５ｍｌを加えた。冷蔵庫で冷却したが、結晶化しなかった。

比較例１３

エタノール１５ｍｌにＬ－アラニン１．５０ｇ（１６．８４ｍｍｏｌ）および４－メチ

ルベンゼンスルホン酸・一水和物３．８４ｇ（２０．２０ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で一晩加熱することでエステル化させた。エステル化反応を完結させるために９０℃まで加熱し、エタノール２００ｍｌを３時間半かけて添加し、かつほぼ同量のエタノールを留出させた。その後減圧下で溶媒を留去し、さらに減圧下で乾燥させて冷蔵庫で冷却したが、結晶化しなかった。

比較例１４

エタノール１５ｍｌにＬ－アラニン１．５０ｇ（１６．８４ｍｍｏｌ）および４－ヒドロキシベンゼンスルホン酸３．５２ｇ（２０．２０ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で一晩加熱することでエステル化させた。エステル化反応を完結させるために９０℃まで加熱し、エタノール２００ｍｌを３時間半かけて添加し、かつほぼ同量のエタノールを留出させた。その後、減圧下で溶媒を留去し、さらに減圧下で乾燥させて冷蔵庫で冷却したが、結晶化しなかった。

比較例１５

メタノール１０ｍｌにＬ－アラニン１．５０ｇ（１６．８４ｍｍｏｌ）およびメタンスルホン酸１．９４ｇ（２０．２０ｍｍｏｌ）を加え、６５℃で５．５時間加熱してエステル化反応を行った。その後、減圧下で溶媒を留去し、得られた濃縮液に酢酸メチル６ｍｌを加えて撹拌すると白濁した。冷蔵庫で冷却したが、結晶化しなかった。

比較例１６

メタノール１８ｍｌにＬ－アラニン１．１５ｇ（１２．９１ｍｍｏｌ）および４－メチルベンゼンスルホン酸２．６６ｇ（１５．４５ｍｍｏｌ）を加え、６５℃で一晩加熱してエステル化反応を行った。その後、減圧下で溶媒を留去し、得られた濃縮液に酢酸メチル８ｍｌを加え、冷蔵庫で冷却したが結晶化しなかった。

比較例１７

メタノール２０ｍｌにＬ－アラニン１．００ｇ（１１．２２ｍｍｏｌ）およびベンゼンスルホン酸２．１３ｇ（１３．４７ｍｍｏｌ）を加え、６５℃で一晩加熱してエステル化反応を行った。その後、減圧下で溶媒を留去し、得られた濃縮液に酢酸メチル１０ｍｌを加えて撹拌すると油状物が生成した。得られた油状物を冷蔵庫で冷却したが、結晶化しなかった。

比較例１８

メタノール２０ｍｌにＬ－アラニン１．５０ｇ（１６．８４ｍｍｏｌ）および４－ヒドロキシベンゼンスルホン酸３．５２ｇ（２０．２１ｍｍｏｌ）を加え、６５℃で一晩加熱してエステル化反応を行った。その後、減圧下で溶媒を留去し、得られた濃縮液に酢酸メチル１０ｍｌを加えて撹拌すると油状物が生成した。そこで、メタノールを３ｍｌ加えると油状物は溶解した。それを冷蔵庫で冷却したが、結晶化しなかった。

実験例１（吸湿性比較　Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩とＬ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩）

Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩とＬ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩とを、ガラス容器に１．６ｇずつ秤量し、３０℃で５時間減圧乾燥した後、温度：２２～２４℃、湿度：４４～４５％ＲＨの条件下に放置し、時間の経過に伴う重量増加度で吸湿性を比較した。Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩は６０分後には一部の結晶が液化し、その後時間の経過とともに液化部分は増大し、７５０分後には結晶は認められず全体が液体状となった。一方、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩は時間が経過してもほとんど重量に変化がなく、液化は観察されなかった。結果を表１および図１１に示す。

表1 L-Ala-OEt・HCl 塩と L-Ala-OEt・MsOH 塩との吸湿性比較

時間 (分)	重量増加率（% 対初期重量）	
	L-Ala-OEt・HCl 塩	L-Ala-OEt・MsOH 塩
0	0.00	0.00
1	1.63	0.08
2	1.67	0.11
3	1.72	0.17
4	1.73	0.17
6	1.80	0.23
10	1.95	0.36
15	2.07	0.41
25	2.29	0.48
35	2.55	0.56
50	2.88	0.58
60	3.09（一部液化）	0.59
75	3.38	0.63
90	3.63	0.57
120	4.10	0.58
150	4.41	0.58
180	4.89	0.61
750	14.37（全体液体状）	1.16

実験例２（吸湿性比較　Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩とＬ－Ａｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩）

実験例１と同様にして、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩とＬ－Ａｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩とを、ガラス容器に０．６ｇずつ秤量し、温度：２４℃、湿度：６２～６４％ＲＨの条件下に放置し、時間の経過に伴う重量増加度で吸湿性を比較した。Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩は２０分後には一部の結晶が液化し、その後時間の経過とともに液化部分は増大し、１５５分後には結晶は認められず全体が液体状となった。一方、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩は時間が経過してもあまり重量に変化がなく、液化は観察されなかった。結果を表２および図１２に示す。

表2 L-Ala-OEt・MsOH 塩と L-Ala-OMe・HCl 塩との吸湿性比較

時間 (分)	重量増加率（% 対初期重量）	
	L-Ala-OEt・MsOH 塩	L-Ala-OMe・HCl 塩
0	0.00	0.00
10	0.18	0.11
20	0.26	0.54(一部液化)
35	0.39	1.04
50	0.53	1.67
65	0.55	2.27(全体がｼｬｰﾍﾞｯﾄ状)
80	0.63	2.83
95	0.70	3.36
110	0.78	3.97
125	0.94	4.54
140	1.01	5.13
155	1.00	5.48(全体液体状)
170	1.13	6.02
185	1.26	6.56
200	1.32	7.03

実験例３（腐食性比較）

Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩およびＬ－Ａｌａ－

ＯＭｅ・ＨＣｌ塩の各結晶を少量ずつステンレス板（ＳＵＳ３１６Ｌ）上にのせ、２２℃、３０％ＲＨ雰囲気下に保管し、ステンレス板の腐食状況を観察した。１日経過した時点でＬ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩およびＬ－Ａｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩はステンレス板に茶色の錆が生じ、７日目には錆が多くなった。７日経過後、２４℃、６５％ＲＨの雰囲気下に移したところ、９時間後にはＬ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩は錆の色のついた茶色の液体となり、Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩は無色の液体となった。一方、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩はこの間変化なく、ステンレス板にも錆は認められなかった。結果を表３に示す。

表3　L-Ala-OEt･HCl 塩、L-Ala-OEt･MsOH 塩および L-Ala-OMe･HCl 塩のステンレスに対する腐食性比較

経過日数	L-Ala-OEt･HCl 塩	L-Ala-OEt ・ MsOH 塩	L-Ala-OMe･HCl 塩
１日目	ステンレス板の一部に茶色錆発生	変化なし	ステンレス板の一部に茶色錆発生
７日目	ステンレス板の茶色錆拡大	変化なし	ステンレス板の茶色錆拡大（L-Ala-OEt･HCl 塩より少ない）
８日目（24℃、65%RH 放置後）	茶色の液体	結晶のまま変化なし ステンレス板も変化なし	無色液体

実験例４（吸湿性比較）

Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＢｓＯＨ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・４－ＣＢＳ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・４－ＥＢＳ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・２，４－ＤＭＢＳ塩およびＬ－Ａｌａ－ＯＥｔ・２，５－ＤＭＢＳ塩を約０．３ｇずつ秤量し、温度２４℃、湿度４０～４６％ＲＨの恒温恒湿槽内に放置し、時間の経過に伴う重量増加度で吸湿性を比較した。Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩は３０分後には一部の結晶が液化し、その後時間の経過と共に液化部分は増大し、１００分後には全体がシャーベットのようになった。一方、その他の塩は時間が経過してもほとんど重量に変化がなく、液化は観察されなかった。結果を表４および図１３に示す。

表4

時間（分）	重量増加率（%）						
	L-Ala-OEt						
	HCl塩	MsOH塩	BsOH塩	4-CBS塩	4-EBS塩	2,4-DMBS塩	2,5-DMBS塩
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	2.63	0.03	0.66	1.55	0.00	0.00	0.00
30	4.56（一部液化）	0.03	0.63	1.51	0.00	0.00	0.00
45	6.42	0.00	0.75	1.48	0.00	0.00	0.06
60	7.76	0.19	0.93	1.81	0.13	0.03	0.10
75	8.82	0.35	1.05	2.01	0.19	0.03	0.16
90	9.53（シャーベット状）	0.35	1.08	2.14	0.22	0.06	0.19
120	9.89	0.42	1.23	2.30	0.41	0.06	0.26
150	10.39	0.39	1.02	2.17	0.54	0.06	0.32
180	10.69	0.55	1.08	2.27	0.36	0.06	0.32

実験例５（吸湿性比較）

Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＢｓＯＨ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・４－ＣＢＳ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・４－ＥＢＳ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・２，４－ＤＭＢＳ塩およびＬ－Ａｌａ－ＯＥｔ・２，５－ＤＭＢＳ塩を約０．３ｇずつ秤量し、温度２４℃、湿度６０～６６％ＲＨの恒温恒湿槽内に放置し、時間の経過に伴う重量増加度で吸湿性を比較した。Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩は３５分後には一部の結晶が液化し、その後時間の経過と共に液化部分は増大し、１２５分後には全体がシャーベットのようになった。一方、その他の塩は時間が経過してもほとんど重量に変化がなく、液化は観察されなかった。結果を表５および図１４に示す。

表5

時間（分）	重量増加率(%)						
	L-Ala-OMe	L-Ala-OEt					
	HCl 塩	MsOH 塩	BsOH 塩	4-CBS 塩	4-EBS 塩	2,4-DMBS 塩	2,5-DMBS 塩
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	3.03	0.32	1.46	2.26	0.09	0.00	0.00
20	4.85	0.35	1.80	2.83	0.09	0.00	0.03
35	7.30 (一部液化)	0.38	1.97	3.38	0.15	0.00	0.03
50	8.84	0.38	2.11	3.77	0.15	0.00	0.09
65	10.42	0.41	2.22	4.10	0.15	0.00	0.06
80	11.65	0.44	2.25	4.31	0.15	0.03	0.06
95	12.77	0.44	2.28	4.46	0.15	0.00	0.06
110	13.69	0.48	2.22	4.58	0.18	0.03	0.12
125	14.74 (シャーベット状)	0.44	2.22	4.70	0.15	0.03	0.06
140	15.46	0.48	2.22	4.76	0.18	0.03	0.09
155	16.23	0.48	2.22	4.82	0.18	0.03	0.09
170	16.88	0.51	2.28	4.94	0.18	0.06	0.09
185	17.43	0.48	2.25	4.94	0.15	0.06	0.09
200	17.77	0.51	2.25	5.03	0.21	0.06	0.12

実験例６（腐食性評価）

Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＢｓＯＨ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・４－ＣＢＳ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・４－ＥＢＳ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・２，４－ＤＭＢＳ塩およびＬ－Ａｌａ－ＯＥｔ・２，５－ＤＭＢＳ塩の各結晶を少量ずつステンレス板（ＳＵＳ３１６Ｌ）上にのせ、２２℃、３０％ＲＨの恒温恒湿槽内に放置し、ステンレス板の腐食状況を観察した。１日経過した時点でＬ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩はステンレス板に茶色の錆が生じた。６日後にはＬ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＨＣｌ塩で錆が多くなり、Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩で錆が生じた。７日経過後、２４℃、６５％ＲＨの雰囲気下に移したところ、６時間後にはさらに錆が拡大した。Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＭｓＯＨ塩は全体が液化し、Ｌ－Ａｌａ－ＯＥｔ・ＢｓＯＨ塩およびＬ－Ａｌａ－ＯＥｔ・４－ＣＢＳ塩は一部が液化したが錆は生じなかった。その他の塩についてはこの間変化なく、ステンレス板にも錆は認められなかった。結果を表６に示す。

表6 腐食性評価

経過日数		1日後	6日後	7日後	8日後 (24℃,65%RH)
L-Ala-OMe·HCl塩		変化なし	ステンレス板の一部に錆発生	6日後と変わらず	ステンレス板の錆拡大(全体シャーベット状)
L-Ala-OEt	HCl塩	ステンレス板の一部に錆発生(一部液化)	ステンレス板の錆拡大(全体液化)	6日後と変わらず	ステンレス板の錆拡大(全体液化)
	MsOH塩	変化なし	変化なし	変化なし	錆なし(全体液化)
	BsOH塩	変化なし	変化なし	変化なし	錆なし(一部液化)
	4-CBS塩	変化なし	変化なし	変化なし	錆なし(一部液化)
	4-EBS塩	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	2,4-DMBS塩	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	2,5-DMBS塩	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

実験例7(吸湿性評価)

Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・ＨＣｌ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・４－ＥＢＳ塩、Ｌ－Ａｌａ－ＯＭｅ・２，４－ＤＭＢＳ塩およびＬ－Ａｌａ－ＯＭｅ・２，５－ＤＭＢＳ塩を約０．３ｇずつ秤量し、温度２４℃、湿度６０～６６％ＲＨの恒温恒湿槽内に放置し、時間の経過に伴う重量増加度で吸湿性を比較した。Ｌ－ＡｌａＯＭｅ・ＨＣｌ塩は１０分後には一部の結晶が液化し、２０分後には全体がシャーベット状になった。その後時間の経過と共に液化部分は増大し、８０分後には全体が液化した。一方、その他の塩は時間が経過してもほとんど重量に変化がなく、液化は観察されなかった。結果を表７および図１５に示す。

表7

時間(分)	重量増加率(%)			
	L-Ala-OMe			
	HCl塩	4-EBS塩	2,4-DMBS塩	2,5-DMBS塩
0	0.00	0.00	0.00	0.00
10	6.74 (一部液化)	0.06	0.33	0.06
20	10.06 (シャーベット状)	0.06	0.37	0.06
35	12.52	0.06	0.37	0.06
50	14.31	0.06	0.37	0.03
65	15.69	0.03	0.37	0.03
80	17.16 (全体液化)	0.06	0.37	0.03
95	18.31	0.06	0.37	0.00
110	19.42	0.03	0.40	0.03
125	20.54	0.06	0.43	0.06
140	21.66	0.06	0.40	0.00
155	22.62	0.06	0.43	0.00
170	23.55	0.06	0.47	0.03
185	24.41	0.06	0.50	0.03
200	25.14	0.06	0.50	0.06

【産業上の利用可能性】

本発明の方法により、アラニン骨格を有する医薬中間体組成物やアラニン含有ペプチド合成試薬として有用な、吸湿性および腐食性の低いアラニンアルキルエステル・スルホン

酸塩結晶を得ることができる。また本発明に用いられるスルホン酸は工業的に安価に入手または製造が可能であり、さらに本発明のアラニンアルキルエステル・スルホン酸塩も工業的に容易に製造可能である。

本発明は、日本に出願された特願２００２－２４３８２３を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

【図１】

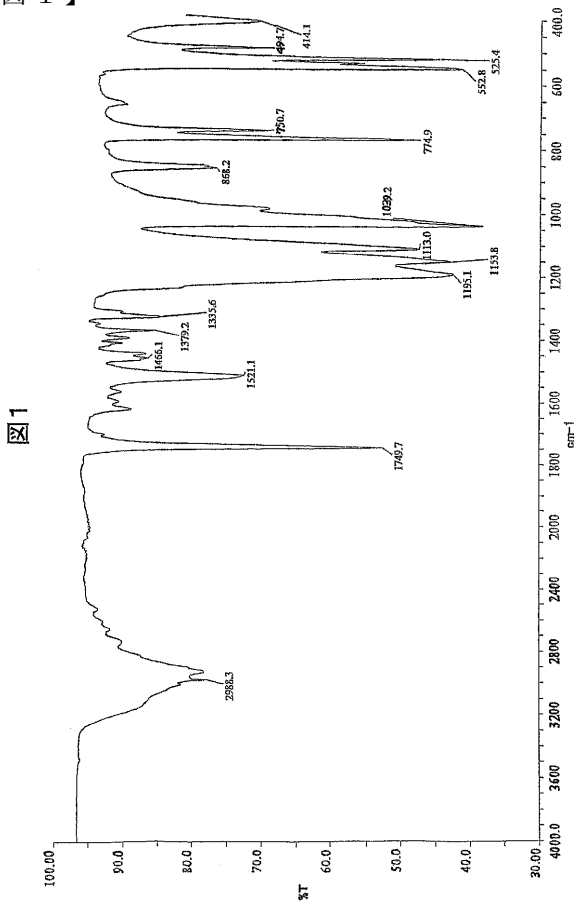


図1

【図２】

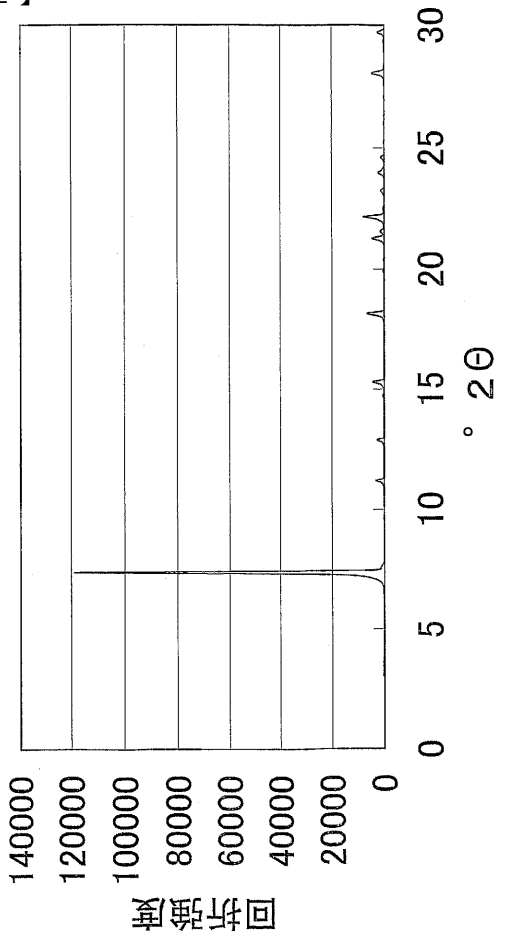
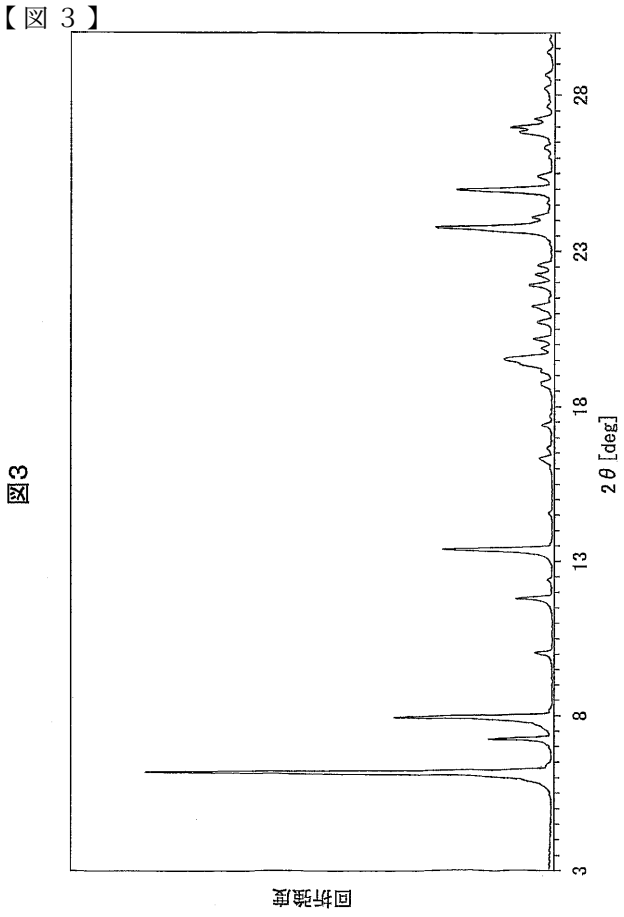
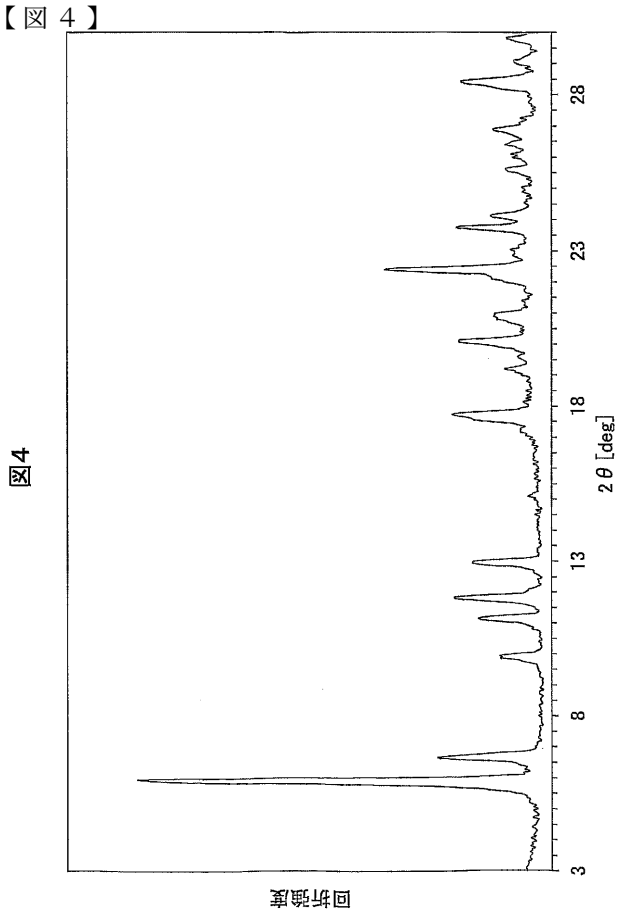


図2

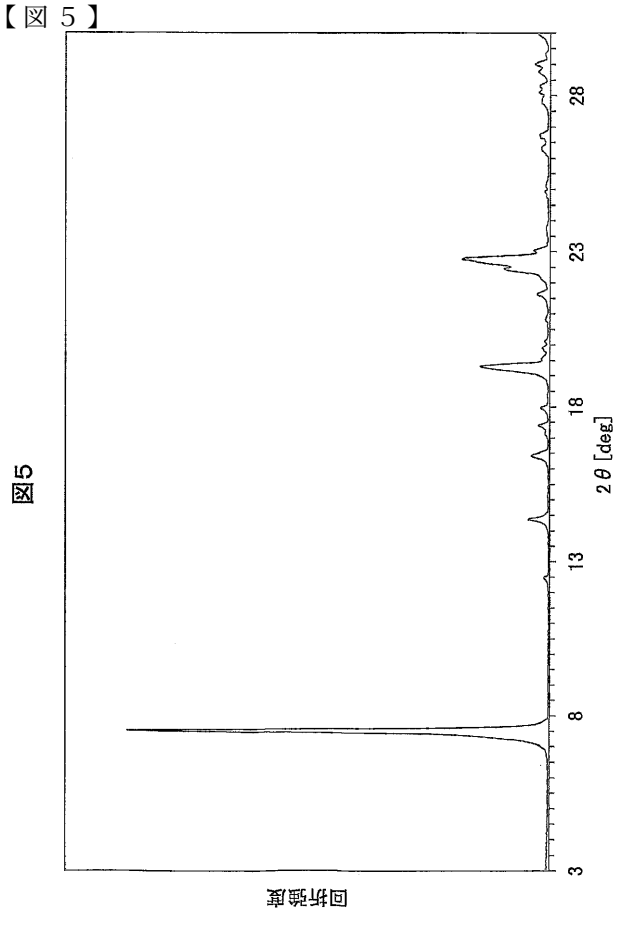
【図３】


図3
回折強度
3
8
13
18
23
28
2θ [deg.]

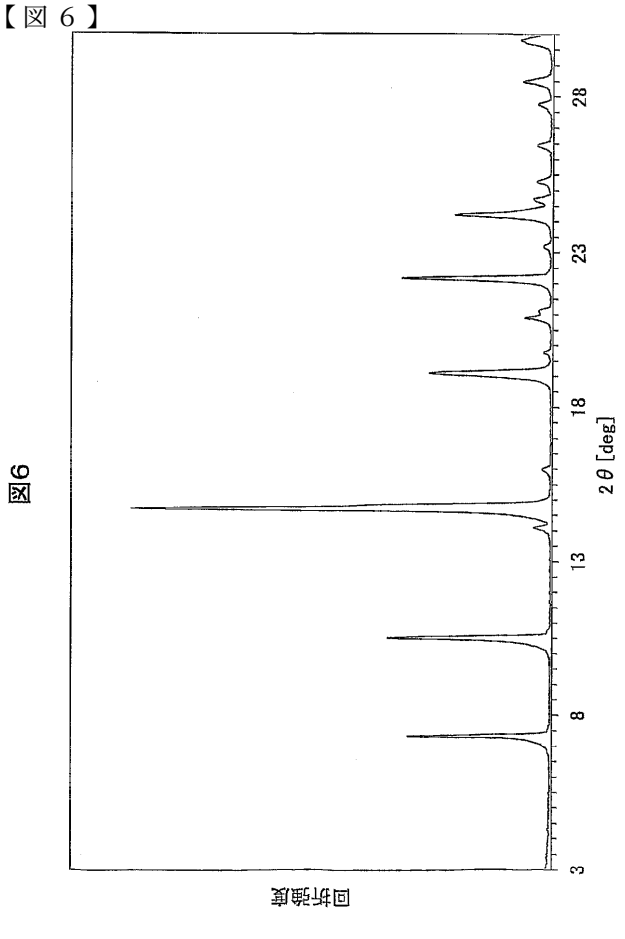
【図４】


図4
回折強度
3
8
13
18
23
28
2θ [deg.]

【図５】


図5
回折強度
3
8
13
18
23
28
2θ [deg.]

【図６】


図6
回折強度
3
8
13
18
23
28
2θ [deg.]

【図７】

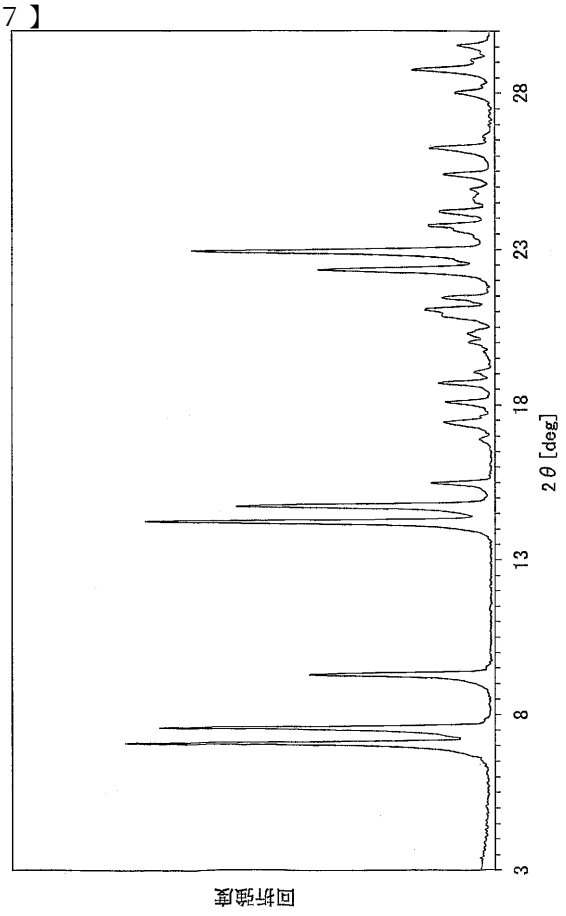


図7

【図８】

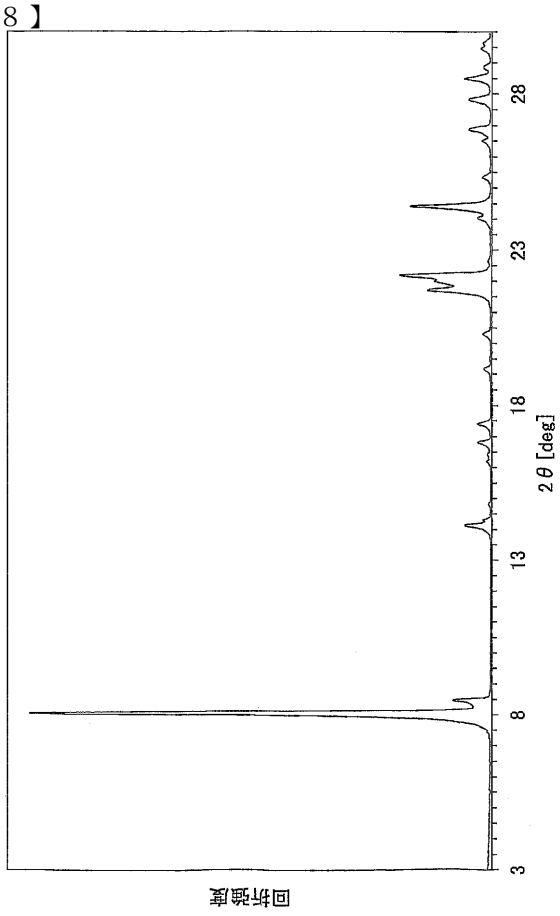


図8

【図９】

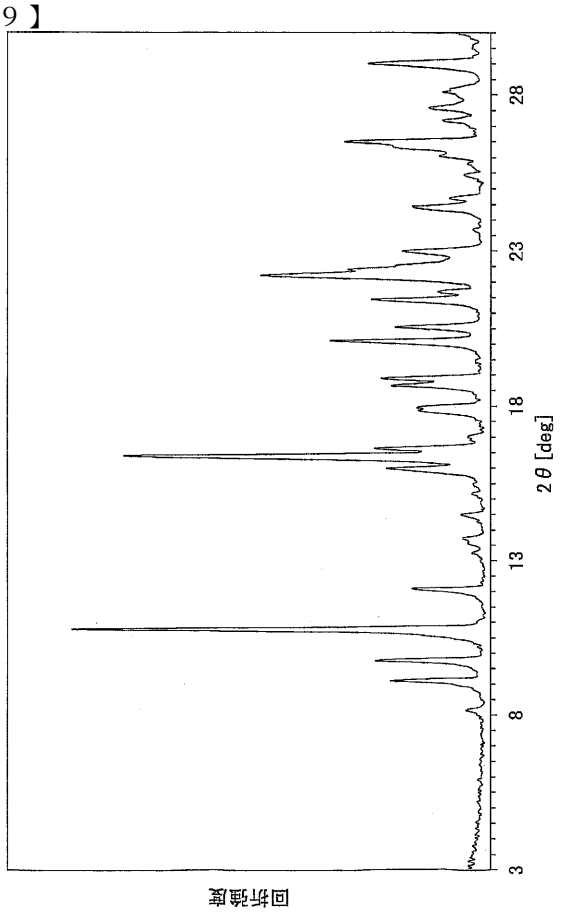


図9

【図１０】

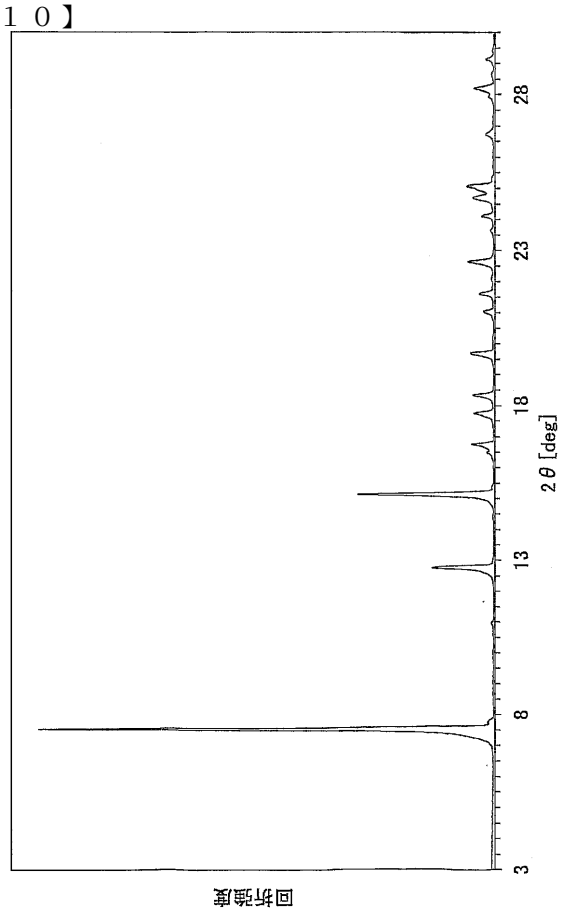
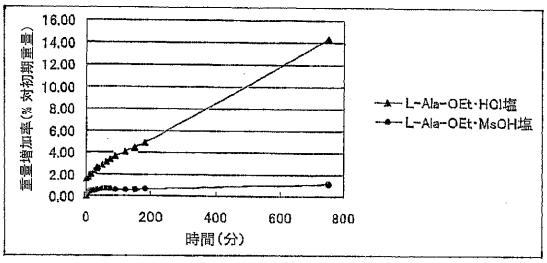


図10

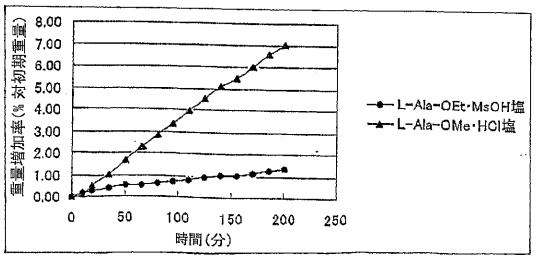
【図１１】

図11



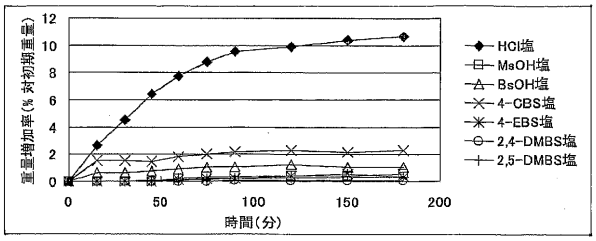
【図１２】

図12



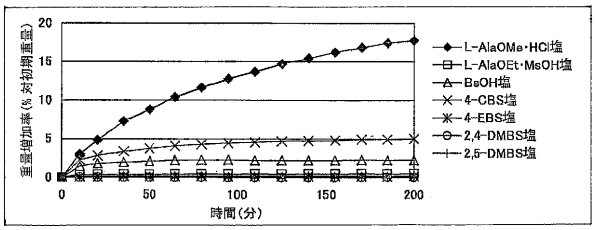
【図１３】

図13



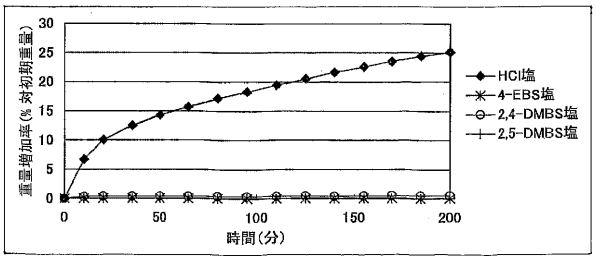
【図１４】

図14



【図１５】

図15



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/10623

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] C07C229/08, 227/18, 227/42, 309/04, 309/29

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] C07C229/00, 227/00, 309/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY(STN), CA(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 63-132866 A (Showa Denko Kabushiki Kaisha), 04 June, 1988 (04.06.88), All pages (Family: none)	1-19
Y	JP 48-57915 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 14 August, 1973 (14.08.73), Pages 1 to 3 (Family: none)	1-19
Y	JP 42-22923 B1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 08 November, 1967 (08.11.67), Pages 1 to 3 (Family: none)	1-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 November, 2003 (27.11.03)

Date of mailing of the international search report
16 December, 2003 (16.12.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP03/10623

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 55-151536 A (Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.), 26 November, 1980 (26.11.80), Pages 1 to 3 (Family: none)	1-19

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

国際調査報告	国際出願番号 PCT／JP03／10623

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl[7] C07C229／08, 227／18, 227／42, 309／04, 309／29

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl[7] C07C229／00, 227／00, 309／00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

REGISTRY (STN), CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y	JP 63-132866 A(昭和電工株式会社)1988.06.04 全頁 (ファミリーなし)	1-19
Y	JP 48-57915 A(田辺製薬株式会社)1973.08.14 第1-3頁 (ファミリーなし)	1-19
Y	JP 42-22923 B1(田辺製薬株式会社)1967.11.08 第1-3頁 (ファミリーなし)	1-19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
27. 11. 03	15.12.03

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）		
日本国特許庁（ISA／JP） 郵便番号100－8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	前田 憲彦 印	4H	8318
	電話番号 03－3581－1101 内線 3443		

様式PCT／ISA／210（第2ページ）（1998年7月）

国際調査報告	国際出願番号 PCT／JP03／10623

C（続き）. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y	JP 55-151536 A(第一化学薬品株式会社)1980.11.26 第1-3頁 （ファミリーなし）	1-19

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

（注）この公表は、国際事務局（ＷＩＰＯ）により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願（日本語実用新案登録出願）の国際公開の効果は、特許法第１８４条の１０第１項(実用新案法第４８条の１３第２項）により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。