

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07K 5/075



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 90106906.X

[45]授权公告日 1997 年 6 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1035183C

[22]申请日 90.8.6 [24]颁证日 97.3.27

[21]申请号 90106906.X

[73]专利权人 纽特拉斯威特公司

地址 美国伊利诺伊州

[72]发明人 约翰·B·希尔 叶菲姆·盖尔曼

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 齐曾度

[56]参考文献

US3933781

C07C103 / 52

审查员 贾书瑾

权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备 α -L-天冬氨酰-L-苯丙氨酸甲酯盐
酸盐的方法

[57]摘要

本文公开了制备 α -L-天冬氨酰-L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐 (α -APM (HCl))的方法。 α -APM (HCl)是制备糖精的中间体。

权 利 要 求 书

1. 一种制备 α -L- 天冬氨酰-L- 苯丙氨酸甲酯盐酸盐的方法, 该方法包括:

(a) 在由甲酸和乙酸酐所成的第一反应混合物中将 L-天冬氨酸甲酰化, 得到 N-甲酰基-L- 天冬氨酸酐;

(b) 离析所述 N-甲酰基-L- 天冬氨酸酐;

(c) 在(i) 乙酸和(ii)适量的烷基酯、位阻醇或它们的混合物存在下, 在 $5^{\circ} - 40^{\circ}\text{C}$ 左右的温度, 将所述 N-甲酰基-L- 天冬氨酸酐与 L-苯丙氨酸偶合, 得到

α , β -N- 甲酰基-L- 天冬氨酰-L- 苯丙氨酸异构体;

(d) 从反应混合物中减压蒸除乙酸和乙酸甲酯;

(e) 加入有效量的 HCl 和甲醇, 使所述异构体脱去甲酰基;

(f) 从反应混合物中减压蒸除甲酸和乙酸;

(g) 在反应混合物中加入有效量的甲醇和 HCl, 将脱去甲酰基的异构体酯化, 得到 α , β -L- 天冬氨酰-L- 苯丙氨酸甲酯盐酸盐, 其中 α -L- 天冬氨酰-L- 苯丙氨酸甲酯盐酸盐沉淀而出, 和

(h) 离析出 α -L- 天冬氨酰-L- 苯丙氨酸甲酯盐酸盐。

2. 按权利要求 1 的方法, 其中, 采用常压蒸除法进行步骤(e)。

3. 按权利要求 1 的方法, 其中, 采用减压蒸除法进行步骤(e)。

4. 按权利要求 1 方法, 其中, 所存在的乙酸总摩尔量至少是 L-苯丙氨酸摩尔量的 6 倍。

5. 按权利要求 4 的方法, 其中, 所存在的乙酸总摩尔量是 L-苯丙氨酸摩尔量的 11 倍。

6. 按权利要求 1 的方法, 其中, 在步骤(c) 中以至少 1.2 倍于 L-

苯丙氨酸的摩尔量加入烷基酯。

7. 按权利要求 6 的方法, 其中, 所述烷基酯是乙酸甲酯, 乙酸乙酯, 乙酸异丙酯, 乙酸正丁酯, 甲酸异丙酯或它们的混合物。

8. 按权利要求 1 的方法, 其中, 在步骤(c) 中以至少 1.2 倍于 L-苯丙氨酸的摩尔量加入位阻醇。

9. 按权利要求 8 的方法, 其中, 所述位阻醇是异丙醇, 仲丁醇, 叔丁醇或它们的混合物。

10. 按权利要求 1 的方法, 其中, 在步骤(c) 中以至少 1.2 倍于 L-苯丙氨酸的摩尔量加入所述烷基酯和位阻醇的混合物。

11. 按权利要求 1 的方法, 其中, 在无搅拌情况下进行偶合步骤(c)。

12. 按权利要求 1 的方法, 其中, 在足以形成可搅拌的最终反应混合物的搅拌条件下进行偶合步骤(c)。

13. 按权利要求 12 的方法, 其中, 采用机械搅拌器进行搅拌。

14. 按权利要求 13 的方法, 其中, 以低于每分钟 40 转(rpm) 的速度运转该机械搅拌器。

15. 按权利要求 13 的方法, 其中, 在整个反应过程中, 周期性地启动该机械搅拌器。

说 明 书

制备 α -L-天冬氨酰-L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐的方法

本发明涉及制备 α -L-天冬氨酰-L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐(α -APM(HCl))的方法,后者用于制备 α -L-天冬氨酰-L-苯丙氨酸甲酯(α -APM),它是一种甜味剂,其甜度约为蔗糖的200倍。这种二肽化合物的增甜效果极佳,与普通糖相比,只要非常少的一点量就足以使食品和饮料出现甜味。其结果是使广大消费者在不必放弃享受甜品的同时,可以减少摄取热量。与其他甜味剂(如:糖精,环己基氨基磺酸盐)相比,这二肽化合物也没有不良回味现象。另外,本发明还涉及增加APM(HCl) α/β 比例的方法,以及生产具有可搅拌粘度的N-甲酰基- α -L-天冬氨酰-L-苯丙氨酸(FAP)反应混合物的方法。

α -APM是已知化合物,1970年授予Schlatter的美国专利3,492,131号对它作了描述。从那时起不断涌现出大量的涉及各种制备方法及相关化合物的其他专利,并且文献报道之多也预示了这种二肽对低热量甜味剂工业的巨大影响。但是至今为止,制备方法一直局限于高成本的离析和回收方法,这一负担必然地转嫁到消费者身上。与先有技术相比,本发明是一种操作简单的“一勺烩”法,也是提高最终产物产率的制备方法。

α -L-天冬氨酰-L-苯丙氨酸甲酯是一种基本上由两种氨基酸,即,L-天冬氨酸和L-苯丙氨酸组成的二肽。一个时期以来人们认为:该二肽的增甜性能取决于上述各单体氨基酸的立体化学。这两种氨基酸中

每一种氨基酸既可以以D式也可以以L式存在，并且已经确认：L-天冬氨酸-L-苯丙氨酸酯具有甜味，而相应的D-D, D-L 和L-D 异构体则没有。将含有L-L 二肽的各异构体混合，也就是说将DL-天冬氨酸-L-苯丙氨酸、L-天冬氨酸-DL-苯丙氨酸和DL-天冬氨酸-DL-苯丙氨酸混合，它们可产生甜味，但甜度只是该二肽的一半，其原因是外消旋体中只含有1/2 的L-L 体。

通过将天冬氨酸与L-苯丙氨酸或其甲酯连接在一起的偶合反应可以制得上述二肽，该偶合反应需要在天冬氨酸部分接上氨基保护基，例如，甲酰基，乙酰基，乙酰乙酰基，苄基，取代或未取代的苄酯基，叔丁氧羰基，和氢卤酸盐。用于本发明目的的氨基保护基(在本领域常称之为N-保护基)应称之为N-甲酰基，其原因是甲酰基部分是本发明的封锁剂。N-甲酰基天冬氨酸酐是一种广泛采用的起始原料，并且该方法已有很多描述(参见：美国专利4,173,562 号)。

但是，如果以大量过量的甲酸用作溶剂，会使离析出的N-甲酰基天冬氨酸酐的收率相当低。例如，甲酸过量两倍，则需要加入甲苯或其他溶剂以降低酸酐的溶解度，因此，需要很繁琐的回收溶剂步骤。

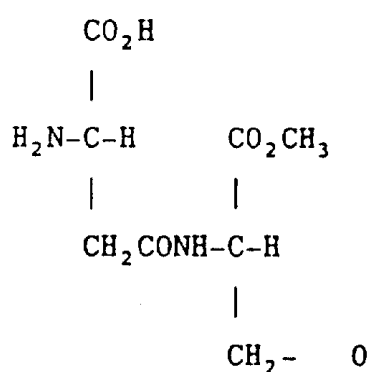
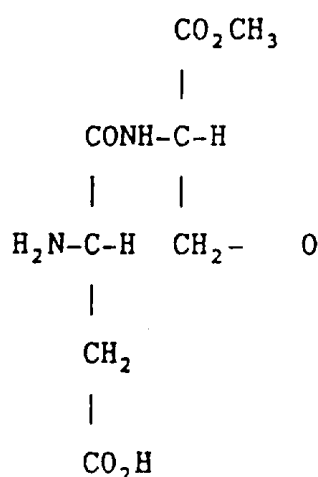
在溶剂中进行的该偶合反应是下述生产 α -L-天冬氨酸-L-苯丙氨酸甲酯(α -APM)的几种专利方法中的一步共同反应；参见：美国专利3,962,207 号(Uchiyama)，美国专利4,173,562 号(Bachman)，欧洲专利127,411 号(Yaichi 等)，所有这些均引为本发明的参考文献。在两种氨基酸进行偶合反应的过程中，产生了两种异构体作为中间体，并且，它们的立体化学最终决定了具体分子的甜度。 α -异构体是所期望的产物，从中分离出的纯 α -APM 所具有的甜度约是普通糖的130-200 倍。而 β -异构体则没有这么高的甜度。

本发明的目标是改进 α -APM(HCl) 的制备方法，以期以更低的生产成本，更高的产率制备所期望的最终产物— α -异构体。

APM 的 α 和 β 异构体的结构如下:

α 异构体

β 异构体



已知, 由该偶合反应所形成的 α 和 β 异构体, 以及各异构体的比例取决于用于该反应的溶剂种类, 进行该反应的温度和所用溶剂的量。根据美国专利4,173,562 号 (Bachman), 当采用乙酸作为溶剂在50℃进行偶合反应时, α / β 异构体比例可以达到75:25。乙酸对苯丙氨酸的摩尔比必须至少为10:1。当乙酸对L-苯丙氨酸的摩尔比降至6:1 时, α / β 异构体比例突然下降到69/31。本发明表明: 如果用烷基酯、位阻醇或它们的混合物部分地代替乙酸作为偶合反应的溶剂, α / β 比例可以增至约80/20。为此, 本发明所采用的位阻醇应该是指仲或叔醇。

在本方法中采用这些溶剂所引起的问题是在反应0.5 至3 小时后, 反应混合物固化, 使得搅拌、浓缩、脱甲酰基甚至从反应器中取出都十分困难。可搅拌体系必须至少满足两个要求, 即, 一方面搅拌应保证反应物混合以达到反应完全的目的, 第二方面是在反应后必须能通过蒸馏除去溶剂。

先有技术所存在的另一个问题是: 在某些工艺条件下, 由于 α -APM 仍留在原反应液中, 因此, 会损失25% 或更多的 α -APM(参见: 美国专

利4,173,562号)。还有一个问题是:在上述美国专利中,由天冬氨酸、大量过量的甲酸和乙酸酐的反应混合物来生产N-甲酰基-L-天冬氨酸酐。在反应过程的某一点必须要通过蒸馏除去过量的甲酸,并且,从乙酸中分离甲酸势必要增加最终产物的成本。

美国专利3,962,207号介绍了使L-天冬氨酸酐盐酸盐与L-苯丙氨酸甲酯偶合的类似方法,在该方法中所存在的问题是L-苯丙氨酸甲酯的需要量很大,这也使该方法的成本增加。第二,该方法导致形成相当量的三肽,由于必须要除去这些三肽而势必增加成本,并使分离工艺复杂化。而这一点在本发明中是不会出现的。

美国专利序号156,268介绍了用于制备 α -APM的“一勺烩”方法,在该方法中,在形成甲酰化的L-天冬氨酸酐的过程中生成的反应副产物也可用作与L-苯丙氨酸偶合反应的溶剂。

本发明的目的是提供一种制备 α -APM(HCl)的方法。本方法的特点是,先形成N-甲酰基-L-天冬氨酸酐,然后在与L-苯丙氨酸偶合之前从反应副产物中分离之。通过滤除过量的甲酸,收集N-甲酰基-L-天冬氨酸酐来完成这一分离。由于所使用的甲酸量很小,因此,没有必要补加溶剂来降低N-甲酰基-L-天冬氨酸酐的溶解度。采用分离出的N-甲酰基-L-天冬氨酸酐可以提高 α -APM(HCl)的收率。在本发明方法中用酯或位阻醇稀释偶合反应物也可以有效地提高 α -APM(HCl)的收率。

先按类似于先有技术的方法(参见:美国专利3,933,781号,3,962,207号和4,173,562号)使天冬氨酸与乙酸酐和甲酸混合,制得N-甲酰基-L-天冬氨酸酐。但是,在本发明方法中只应用极少量的甲酸(每摩尔天冬氨酸用1.33-1.35摩尔当量),并且,通过众多方法之一,例如,通过过滤或离心方法可以除去过量的甲酸。

然后,将N-甲酰基天冬氨酸酐混悬于或溶解在乙酸中,并加入L-苯丙氨酸(L-Phe)使之偶合。任选在偶合反应中加入烷基酯或位阻醇可以

令人惊奇地改善 α / β 比例。而且，按通常方式通过醇与酸酐反应制备酯，会出现意料之外的结果，即，在该反应过程中，位阻醇不能进攻N-甲酰基天冬氨酸酐。也可加入乙酸作为该反应的溶剂。该偶合反应可以在低速或无搅拌条件下进行，借以保持反应混合物的低粘度，以使最终的反应混合物成为可搅拌体。

然后，通过蒸馏法使所得二肽浓缩，并用盐酸脱去甲酰基，将甲醇、水和盐酸的浓度调节到有效量，使之发生酯化反应。由此得到高收率的 α -APM(HCl)。该 α -APM(HCl)从反应混合物中沉淀，分离之，用碱中和，形成 α -APM。

本发明涉及制备 α -APM(HCl)的改进方法。本发明的方法在开始阶段是在催化剂(如氧化镁)存在下，将L-天冬氨酸与最少量的甲酸(以天冬氨酸计至少为1.33摩尔当量)和乙酸酐(以天冬氨酸计至少为约2.0摩尔当量)混合。借以形成N-甲酰基-L-天冬氨酸酐。适宜的催化剂包括金属的氧化物、氢氧化物和盐，并且，本文引为参考文献的美国专利4,508,912号和4,550,180号公开了这些催化剂。该反应温度高至约52℃，最好在50℃左右将该混合物至少搅拌约2.5小时，最好是搅拌6小时左右。以天冬氨酸计，甲酸的用量最好是1.33至1.35摩尔当量。

然后，将最终的反应混合物冷却至10℃-20℃，分离出所得固体。采用离心或过滤法分离，用乙酸洗涤，完成分离。分离固体状N-甲酰基-L-天冬氨酸酐，乙酸有可能留在混合物中。将分离出的酸酐加到烷基酯或位阻醇或二者的适宜混合物中，补加乙酸。然后使所得浆状物最好以等摩尔量与L-苯丙氨酸反应。

现已发现；如果每摩尔L-苯丙氨酸中加入至少1.2摩尔左右的烷基酯和/或位阻醇时，可以增加 α / β 比。随着酯或醇的量增加， α / β 比也增加，但其最高点是酯、醇或其混合物的摩尔量为L-苯丙氨酸摩尔量的约4.7倍，此时，达到饱和水平，即无论再加入多少酯或醇，异构

体的比例保持恒定。

在该偶合反应中所采用的烷基酯最好选自乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯和甲酸异丙酯。乙酸甲酯(MeOAc)是优选的烷基酯。如果采用乙酸甲酯,其加入量应该是L-苯丙氨酸用量的1.2至4.7倍(摩尔/摩尔)。可采用的位阻醇包括异丙醇、仲或叔丁醇。异丙醇是优选的位阻醇。这些是本发明的优选实施例,但这并不意味着限制使用其他烷基酯或位阻醇,也不意味着限制本发明的范围。

然后,在约 0° - 60°C ,最好是在 15° - 40°C 温度将上述混合物搅拌4-6小时左右,即可完成该偶合反应。在该偶合反应期间出现的问题是:随着该反应形成N-甲酰基-L-天冬氨酸-L-苯丙氨酸,该混合物或浆状物开始固化,即,粘度增高,直到搅拌变得非常困难,甚至无法搅拌,当粘度高到这种地步时,不仅很难搅拌,并且还妨碍了热传导,致使下文所述的乙酸、酯和/或位阻醇的蒸馏受到妨碍。现已发现:恰在偶合反应前或反应期间加入乙酸可以抑制这一固化,即,降低其粘度。正是这一混合作用保证了反应完全。此外,在脱甲酰基之前必须通过蒸馏从该混合物中除去酸和酯。为了有效地完成这一反应,该反应混合物必须是可搅拌的。

乙酸的加入量取决于合成出的N-甲酰基-L-天冬氨酸酐量的多少。如果在乙酸存在下采用过滤法分离N-甲酰基-L-天冬氨酸酐,就已有一部分乙酸存在。按摩尔比计,在该体系中的乙酸总量应该是L-苯丙氨酸用量的约6至16倍,最好是11.1倍。因此,不必要按11.1倍于L-苯丙氨酸的摩尔量加入乙酸。当在该系统中已有的乙酸的总摩尔量约为L-苯丙氨酸的11.1倍时,只再加入少量的乙酸就足够了。

本发明的另一特点是通过控制对偶合反应混合物的搅拌来降低偶合反应混合物的粘度。现已发现:在偶合反应过程中停止或降低搅拌速度可以大大地降低偶合反应混合物的粘度。在大型反应器中(装有5英尺

长桨叶机械搅拌器的直径为10英尺的反应器),以很慢的速度搅拌,例如,每分钟5-40转(rpm),并采用间歇搅拌法,即每隔5-15分钟短暂地启动搅拌,与每分钟60转或更快的搅拌速度下进行的反应相比,采用前一种方法可以大大地降低偶合反应混合物的粘度。在实验室规模的反应器中(装有3英寸桨叶的4英寸圆底烧瓶),200-300rpm使反应混合物变得很稠,而以5-15rpm搅拌时,则产生流动性很好的低粘度反应混合物

。在该反应混合物中加入L-Phe后1小时左右关掉搅拌器,待该反应(约6小时)产生低粘度反应混合物后再启动搅拌。但是在工业生产中,搅拌器停止时间超过1小时后,由于沉淀物沉积和结块,使得再启动搅拌器很困难。因此,最好采用慢搅拌和间歇搅拌。

本文所采用的术语“可流动”或“低粘度”在用于描述偶合反应混合物时,意指可以搅拌或倾入玻璃容器或反应器中的液体。这类液体的粘度一般在约15000厘泊(cP)以下,优选者在1000-10000cP之间,最好是在150-500cP之间。

在实施本发明的过程中,搅拌方法并不十分重要。可以采用任何标准的搅拌方式,例如,注入惰性气体,振荡,翻滚反应器,机械搅拌等。优选的是机械搅拌。具体的搅拌器结构也并不十分严格。采用桨式或叶片搅拌器时,搅拌速度一般是5-40rpm左右,最好是20rpm左右。虽然桨端速度(米/秒)随着根据桨长而调定的rpm而改变,但就实施本发明而言,rpm更准确地反映搅拌速度。低于约40rpm的任何搅拌速度均可以降低反应混合物的粘度。但是,应该注意到,就实验室设备(4英寸烧瓶)而言,搅拌速度在40-150rpm之间即可产生可流动的反应混合物。

通过高效液相色谱(HPLC)可以分析由上述发明方法生产的N-甲酰基- α -L-天冬氨酰-L-苯丙氨酸的 α 和 β -异构体(α/β F-AP),并由此测得这些方法所得 α/β 比非常之高,约为79.5:20.5。

在进行下述脱甲酰基反应前, 任选从该反应混合物中除去乙酸和所有的酯(乙酸甲酯, 甲酸异丙酯等) 或位阻醇。最好在约15-25 英寸Hg 进行减压蒸馏除去乙酸和酯。先进行减压蒸馏, 然后再加入HCl, 使 α / β F-AP脱甲酰基。回收乙酸、酯和/ 或醇, 并且在其后的偶合反应中循环使用。

然后脱去N- 甲酰基-L- 天冬氨酰-L- 苯丙氨酸 α 和 β 异构体的甲酰基。为使 α / β F-AP脱甲酰基生成 α / β -AP, 在上述异构体混合物中加入盐酸和甲醇。过量的甲醇也可以与存留在反应混合物中的全部乙酸和甲酸反应, 形成乙酸甲酯和甲酸甲酯, 它们的沸点比乙酸或甲酸的沸点低得多, 因此, 可以通过较低温度的蒸馏从该体系中除去之。

然后, 将HCl 、甲醇和水的浓度调到足以以高产率产生 α -APM(HCl) 的浓度, 借以将所得 α / β -AP 混合物和它们的各种甲酯酯化。甲醇浓度应该是约1-10%(重量), 最好是约3-5%(重量) 。HCl 浓度应为约9-18%(重量), 最好是约12.5-14.5%(重量) 。水的浓度应约32-50%(重量), 最好是约37-42%(重量) 。将水、HCl 和甲醇浓度调好后, 在约35℃, 最好是环境温度(20-30℃) 温和地搅拌该反应混合物。在4-10天左右, 通常是约6 天, 该酯化反应完成。

由于 α -APM $\cdot$ HCl $\cdot$ 2H₂O 在水溶液中的溶解度比 β -APM(HCl) 要低, 因此, 所得 α -L- 天冬氨酰-L- 苯丙氨酸甲酯的盐酸盐(α -APM(HCl)) 很容易与 β - 异构体分离(参见: 美国专利3,798,207 号(Ariyoshi)) 。 α - 异构体从溶液中沉淀, 通过过滤, 离心, 滗析或任何一种惯用方法分离之。

然后, 用碱中和 α -APM(HCl), 形成APM, 最后采用本领域公知的结晶技术回收之。

下列实施例旨在具体例证本发明。所列的实施例仅作阐释之用, 并表明本发明的精神和范围并非限于此中的细节及其修改案。对于本领域

技术人员，即可从此中所披露内容显见其所用物料及方法。

实施例1

充氮下，将氧化镁(0.121g; 0.003 mole)溶解在19.3g(0.4 mole) 95%的甲酸中。在该溶液中加入乙酸酐(69.3g; 0.655 mole)，搅拌10-15分钟。反应混合物的温度升至40℃，在该混合物中加入L-天冬氨酸(39.93g; 0.30 mole)，将所得浆液在约50℃搅拌约6小时。此时经高效液相色谱(HPLC)显示形成了N-甲酰基-L-天冬氨酸酐。然后将该混合物过滤，用30g 乙酸洗涤，借以分离出N-甲酰基-L-天冬氨酸酐。以L-天冬氨酸计，N-甲酰基-L-天冬氨酸酐的收率为80%。该N-甲酰基-L-天冬氨酸酐仍包括一些乙酸，后者在偶合步骤中仍可用作溶剂。

将46.35g(49.8ml) 乙酸甲酯和乙酸(159.8g; 152.1ml) 加到N-甲酰基-L-天冬氨酸酐(41.1g; 包括4.36g 乙酸) 中。将-L-苯丙氨酸(39.65g; 0.24 mole) 加到上述混合物中，在约25℃搅拌约5小时。HPLC分析表明：N-甲酰基-L-天冬氨酸酐-L-苯丙氨酸含有约78%的 α -异构体和约22%的 β -异构体。在20英寸Hg减压下，于60-73℃蒸馏该反应混合物，除去120ml 溶剂。在N-甲酰基-L-天冬氨酸酐-L-苯丙氨酸中加入甲醇(58.5ml)和35%的HCl(26.7ml)。该混合物加热至60℃，并且搅拌30分钟，将该混合物在约70-75℃进行常压蒸馏，除去甲酸甲酯和乙酸甲酯。边补加108ml 甲醇边继续蒸馏。在常压下继续蒸馏，直到温度达到85℃，然后减压，直到温度降至30℃。加入盐酸(32.4ml)、水(21.7ml)和甲醇(9ml)，并且，将该混合物在室温(22℃-27℃) 搅拌6天，在此期间，形成并沉淀出 α -L-天冬氨酸酐-L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐。用饱和盐水(50ml)洗涤产物。得到58.8g 白色结晶状 α -L-天冬氨酸酐-L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐二水合物，其中含有72%(重量)的 α -L-天冬氨酸酐-L-苯丙氨酸，以L-苯丙氨酸的起始量计，收率为60%。

实施例2

通过过滤并用乙酸洗涤分离N-甲酰基-L-天冬氨酸酐。为确定除乙酸甲酯之外的各种酯和醇对 α / β 异构体比例的影响,将不同的烷基酯和位阻醇以各种变量作为溶剂使用。表1列出了各种酯和醇,它们的用量,以及采用每一种溶剂所得到的 α / β 异构体比例。

在充氮下,将N-甲酰基-L-天冬氨酸酐(28.6g; 0.20 mole)与100 ml 乙酸和0.90 mole 特定共溶剂一道制成浆状物。在每一反应混合物中加入L-苯丙氨酸(33.04g; 0.20 mole),然后另用20 ml 乙酸洗涤该混合物。将每一混合物在室温(22 ° -27 °C)搅拌约5 小时,随着偶合反应趋于完全,该浆液变得越来越稠,体积越来越大。将每一浆液在约50 °C加热1 小时,然后加入甲醇/水(10;1)混合物,直到所有的固体溶解为止。将每一混合物称重,取出1g做HPLC分析,表1列出了采用各种溶剂所得的 α / β 比例。

表 1		
溶剂	量	α / β 比例
乙酸甲酯	71.5 ml	79:21
乙酸乙酯	88.0 ml	80:20
乙酸异丙酯	105.5 ml	81:19
乙酸正丁酯	118.5 ml	81:19
甲酸甲酯	55.5 ml	76:24
甲酸异丙酯	71.0 ml	78:22
异丙醇	69.0 ml	77:23
仲丁醇	82.5 ml	78:22
叔丁醇	85.0 ml	79:21
只用乙酸	51.5 ml	76:24

实施例3

按实施例1 的方法制得N-甲酰基-L-天冬氨酸酐,并通过过滤、用

乙酸洗涤，从最初始反应混合物中分离之。将13.3g(0.1mole) N-甲酰基-L-天冬氨酸酐与34.41g(0.405mole) 乙酸甲酯混合；然后在该混合物中加入14.57g(0.09mole) L-苯丙氨酸。搅拌约3 小时后，在室温(20 ° - 25℃) 将该浆液放置过夜。将所得混合物溶于9:1 的甲醇/ 水混合物中，经HPLC测定, N- 甲酰基-L- 天冬氨酸酐-L- 苯丙氨酸的 α / β 异构体之比是80:20 。