(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3831421号
(P3831421)
(45)発行日　平成18年10月11日(2006.10.11)　(24)登録日　平成18年7月21日(2006.7.21)

(51)Int.Cl.　F I
C07C 229/26 (2006.01)　C07C 229/26
C07C 227/00 (2006.01)　C07C 227/00

請求項の数 3　(全 5 頁)

(21)出願番号　特願平7-54640
(22)出願日　平成7年3月14日(1995.3.14)
(65)公開番号　特開平7-258181
(43)公開日　平成7年10月9日(1995.10.9)
審査請求日　平成14年3月11日(2002.3.11)
(31)優先権主張番号　P4408530:3
(32)優先日　平成6年3月14日(1994.3.14)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)

前置審査

(73)特許権者　590000145
ヘキスト・ゲゼルシャフト・ミト・ベシュレンクテル・ハフツング
ドイツ連邦共和国、６５９２６　フランクフルト・アム・マイン（番地なし）
(74)代理人　100091731
弁理士　高木　千嘉
(72)発明者　ゲールハルト・ブライポール
ドイツ連邦共和国デー－６０５２９フランクフルト．ガイゼンハイマーシユトラーセ９５

審査官　守安　智

最終頁に続く

(54)【発明の名称】アミノエチルグリシンを製造する方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
水、低級アルコールまたは水／アルコール混合物中で冷却、撹拌しながら、ジアミノエタンとグリオキシル酸とを３～５：１の割合に混合し、この混合物を標準圧またはわずかに高められた圧力の下、還元触媒であるＰｄ／チャコールの存在において水素で水素化し、溶媒及び過剰のジアミノエタンを留去し、残留物をトルエンと共蒸発処理し、次いで低級アルキルアルコールで処理し、アミノエチルグリシンを晶出してアミノエチルグリシンを製造する方法。
【請求項２】
水素添加が０．３バールで行われる請求項１に記載の方法。
【請求項３】
得られる粗生成物がメタノールで処理することにより結晶化される請求項１または２に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
アミノエチルグリシンは所謂ＰＮＡｓの製造において中でも中心構造成分として重要な役割をもつ珍しいアミノ酸である。今日まで知られているジアミノエタンをハロ酢酸誘導体（E.P. Heimer et al., Int. J. Peptide Protein Res. 23, 1984, 203～211）でアルキル化するか、またはジアミノエタンをホルムアルデヒド及びナトリウムシアナイドと反応させる（米国特許Ｎｏ．２　３８７　７３５）方法がある。しかしながら、これらの前記の

方法では、塩が生産され、これは望ましくない副産物であり、その上、仕上げ工程は骨が折れる。さらに加えて、J.M. Thien et al. (Am. Soc. 77, 1955, 6996～6998) はモノアミンをグリオキシル酸エステルと反応して、次いで加水分解してＮ－アルキルグリシンを合成することが記載されている。
意外にも、我々はアミノエチルグリシンをジアミノエタンとグリオキシル酸とから還元アミノ化の手段により非常に簡単な工程で製造出来る事を見い出した。この方法は実行するに簡単であり、塩含有副産物は避けられ、粗生成物が精製し易いという理由で注目に値する。

【０００２】

アミノエチルグリシンを製造する工程においては、ジアミノエタンとグリオキシル酸とが、水、低級アルコール（メタノール、エタノール、またはイソプロパノール等、好ましくはメタノール）または水／アルコールの混合物であって上記アルコールを約３０～６０％含有するものの混合物中にて冷却撹拌中に２～１０：１、好ましくは３～５：１の比で混合し、還元触媒、例えばＰｄ／チャーコールの存在において、標準圧（常圧）またはわずかに高められた圧力の下（０．５barまでの）好ましくは０．３barで混合物が水素添加される。溶媒及び過剰のジアミノエタンは必要によっては反応でもう一度使用しうるものであるが、これらは次いで留去される。残留物はトルエンと共に数回蒸発させられ、低級アルキルアルコール、例えばメタノールまたはイソプロパノール、好ましくはメタノールで、例えば室温から６０℃、好ましくは室温から４５℃で処理され、かくしてアミノエチルグリシンが晶出する。わずかの結晶水がまた存在しうる。その生成物は粗製物の状態で次反応に直接に使用出来る程に高度の純度を有し、例えばエステルを形成すること、殊にエステル化においてメチルエステル製造に使用する事が出来、このエステル化においてアルコールの量は文献記載よりは遥かに少ない量でありうる。（例えば、E.P. Heimer et al., Int. J. Peptide Protein Res. 23, 1984, 203～211）。

下記のこの方法のいくつかの実施態様は前述の方法に較べてこの方法の利点を強調するものであるが、本発明はそれに限定されるものではない。

【０００３】

アミノエチルグリシン（$C_4H_{10}N_2O_2$ １１８．１４）

実施例１

グリオキシル酸一水和物４．６ｇを水２００mlに溶解し、ジアミノメタンの１０．１mlを冷却撹拌しながら加えた。触媒（１０％Ｐｄ／Ｃ）を混合物に加え、標準圧下室温にて水素添加を水素添加容器中にて行った。反応は水素の１．３Ｌが吸収されたとき完了した。反応混合物の処理については、触媒は吸引により濾去され、濾液は真空で乾燥するまで濃縮された。残留物を次いでわずかのトルエンと共に２回蒸留し、そして、油状物はイソプロパノールの１００mlと共に一昼夜放置される、その間に生成物が晶出した。その結晶スラリーをもう一度完全に撹拌し、吸引で濾過し、次いで少量のイソプロパノールで洗浄した。収率：４．１８ｇ

R_F（ｎ－ブタノール／酢酸／水／酢酸エチル＝１：１：１：１）：０．２

ＭＳ（ＤＣｌ）：１１９〔Ｍ＋Ｈ〕$^+$

ＮＭＲ（D_2O）：２．９２～３．１８ppm（ｍ，４Ｈ，CH_2-CH_2）；３．３５ppm（ｓ，２Ｈ，CH_2-CO）

【０００４】

実施例２

ジアミノエタン３３４mlをエタノール５００mlに溶解し、グリオキシル酸一水和物５５．０４ｇをエタノール１００mlに溶解した溶液を冷却撹拌しながら徐々に加えた。Ｐｄ／チャーコール１０ｇを混合物に加え、標準圧下室温にて水素添加を水素添加容器内で行った。水素１０．９Ｌが吸収された時、反応は完了し、触媒が濾去された。濾液を真空で濃縮し、残留物を次いでトルエンで２回蒸留し、イソプロパノール１Ｌを残留物に加え、その混合物を約４５℃で完全に撹拌した。沈殿を吸引濾過し、少量のイソプロパノールで洗浄し、そして真空で乾燥した。収率：４７ｇ

R_F（ｎ－ブタノール／酢酸／水／酢酸エチル＝１：１：１：１）：０.２
ＭＳ（ＤＣｌ）：１１９〔Ｍ＋Ｈ〕$^+$
ＮＭＲ（D_2O）：２.９２～３.１８ｐｐｍ（ｍ，４Ｈ，CH_2-CH_2）；３.３５ｐｐｍ（ｓ，２Ｈ，CH_2-CO）

【０００５】

実施例３

エチレンジアミン６６.４ｍｌ及びグリオキシル酸の５０％水溶液５５.１ｍｌを代わる代わる撹拌冷却しながらイソプロパノール５００ｍｌと水５００ｍｌの混合物に加えた。Ｐｄ／チャーコール２ｇを混合物に加え、標準圧下及び室温にて水素添加を水素添加容器内で行った。水素１０.７Ｌが吸収された時、反応は完了し、触媒が濾去された。濾液を真空濃縮し、残留物を次いでトルエンと共に２回蒸留し；イソプロパノール２５０ｍｌを残留物に加え、その混合物を約４５℃で完全に撹拌した。沈殿が吸引濾過し、次いで、少量のイソプロパノールで洗浄し、真空乾燥した。収率：４８.７ｇ

R_F（ｎ－ブタノール／酢酸／水／酢酸エチル＝１：１：１：１）：０.２
ＭＳ（ＤＣｌ）：１１９〔Ｍ＋Ｈ〕$^+$
ＮＭＲ（D_2O）：２.９２～３.１８ｐｐｍ（ｍ，４Ｈ，CH_2-CH_2）；３.３５ｐｐｍ（ｓ，２Ｈ，CH_2-CO）

【０００６】

実施例４

グリオキシル酸一水和物１６１.１ｇを水５００ｍｌに溶解し、メタノール５００ｍｌを加え、続いてジアミノエタン３４８.５ｍｌを冷却し、撹拌しながら加えた。触媒（５％Ｐｄ／Ｃ）１５ｇをこの混合物に加え、標準圧下室温にて水素添加を水素添加容器内で行った。水素３７Ｌが吸収された後完了した。反応混合物の処理については、触媒は吸引濾去し、濾液を真空で乾燥するまで濃縮した。残留物はトルエン（約２００ｍｌ）と共に３回再蒸留し、そしてその油状粗製物をメタノール３００ｍｌに加熱しながら溶解した。溶液を放置して冷却し種結晶を加えた後、冷たい部屋に一昼夜生成物が晶出するまで放置した。結晶スラリーはもう一度完全に撹拌し、吸引濾過した。続いて氷で冷却したメタノール約８０ｍｌで２回洗浄し、そして、無色結晶生成物はデシケーター内で乾燥した（N_1）。追加の生成物は、母液からこれを約３００ｍｌに濃縮し、イソプロパノール約６００ｍｌといくつかの種晶を加えることで単離された。この混合物を一夜冷室中で放置の後に更に結晶性の生成物が得られた。これを吸引して濾別し次いで少量の氷冷したメタノールで洗浄した（N_2）。収率：N_1：１０４.９ｇ；N_2：２４.３ｇ；総収率：１２９.２ｇ

R_F（ｎ－ブタノール／酢酸／水／酢酸エチル＝１：１：１：１）：０.２
ＭＳ（ＤＣｌ）：１１９〔Ｍ＋Ｈ〕$^+$
ＮＭＲ（D_2O）：２.９２～３.１８ｐｐｍ（ｍ，４Ｈ，CH_2-CH_2）；３.３５ｐｐｍ（ｓ，２Ｈ，CH_2-CO）

【０００７】

実施例５

ジアミノエタン１.８０Ｌをメタノール２.６１Ｌに溶解し、水の２.６１Ｌに溶解したグリオキシル酸一水和物８４０ｇを冷却し、撹拌しながら徐々に加えた。オートクレーブにこの混合物を充填し、触媒（Ｐｄ／動物チャーコール）７８ｇを加え、その混合物を室温で０.３bar水素圧の条件下に水素添加した。２００Ｌの水素が吸収された時、反応は完了した。反応混合物の処理については、触媒を吸引で濾去し、濾液を真空で乾固まで濃縮した。残留物は続いてトルエン約１Ｌで２回蒸留し、そして得られた黄色油状物をメタノール１.５６Ｌに取りこみ、混合物を３時間冷却しながら撹拌し、吸引濾過した。濾別された物質を少量の氷冷したメタノールで洗浄し、そして無色結晶性物質がデシケーター中で乾燥された（N_1）。追加の生成物は母液からこれを約１.５Ｌに濃縮し、イソプロパノール約３リットルと、いくつかの種結晶を加えることで単離された。この混合物を一夜４℃の冷室に放置の後に更に結晶性の生成物が得られた。これを吸引して濾別し、次いで、少量の氷冷メタノールで洗浄し、デシケーター内で乾燥した（N_2）。

収率：N_1：４０８ｇ；m.p.：１４９～１５３℃，分解
N_2：１８０ｇ：m.p.：１５２～１５４℃，分解
総収率：５８８ｇ

R_F（ｎ－ブタノール／酢酸／水／酢酸エチル＝１：１：１：１）：０．２
ＭＳ（ＤＣｌ）：１１９〔Ｍ＋Ｈ〕$^+$
ＮＭＲ（D_2O）：２．９２～３．１８ppm（ｍ，４Ｈ，CH_2-CH_2）；３．３５ppm（ｓ，２Ｈ，CH_2-CO）

【０００８】

実施例６
アミノエチルグリシンメチルエステル二塩酸塩
（$C_5H_{12}N_2O_2$ ２ＨＣｌ ２０５．０９）
アミノエチルグリシン４６０ｇをメタノール１４Ｌに導入し、塩酸ガス５００ｇをその分散液中に通過させた。混合物を加熱し、還流下に合計８時間維持された。その後、反応は完了し、混合物を０℃に冷却し、この温度で３時間撹拌した。吸引濾紙を使用して吸引濾過し、生成物を真空で乾燥した。１９０～１９２℃の融点を有する７１６ｇの無色結晶を得た。
R_F（ｎ－ブタノール／酢酸／水／酢酸エチル＝１：１：１：１）：０．３
ＭＳ（ＤＣｌ）：１３３〔Ｍ＋Ｈ〕$^+$
ＮＭＲ（D_2O）：３．４２～３．６５ppm（ｍ，４Ｈ，CH_2-CH_2）；３．９２ppm（ｓ，３Ｈ，$CO-OCH_3$），４．１８ppm（ｓ，２Ｈ，CH_2-CO）

フロントページの続き

(56)参考文献 特開昭６１－１６１２４７（ＪＰ，Ａ）
特開昭５７－０３５５４５（ＪＰ，Ａ）
Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，１９９０年，３３，Ｐ２５９０－５

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07C229/00
C07C227/00