(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[4]
C07C 101/04

(45) 공고일자 1989년03월10일
(11) 공고번호 89-000194

(21) 출원번호	특1985-0005828	(65) 공개번호	특1987-0002051
(22) 출원일자	1985년08월13일	(43) 공개일자	1987년03월28일

(71) 출원인 제일제당 주식회사 손영희
서울특별시 중구 태평로 2 가 150

(72) 발명자 김여수
서울특별시 강남구 청담동 상아아파트 1차 B동 302호
주구남
서울특별시 성동구 송정동 21-33호

(74) 대리인 임석재

심사관 : 김영우 (책자공보 제1505호)

(54) L-페닐 알라닌 에스테르의 제조방법

요약

내용 없음.

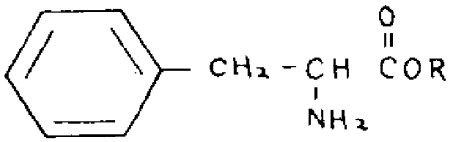
명세서

[발명의 명칭]

L-페닐 알라닌 에스테르의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 인공감미료인 아스파람등의 제조에 있어서의 유용한 중간체인 다음 구조식(Ⅰ)의 페닐 알라닌 에스테르의 새로운 제조방법에 관한 것이다.



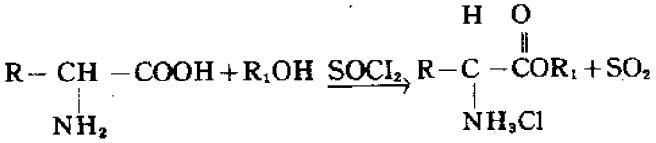
(Ⅰ)

상기식에서 R은 메틸, 에틸기이다.

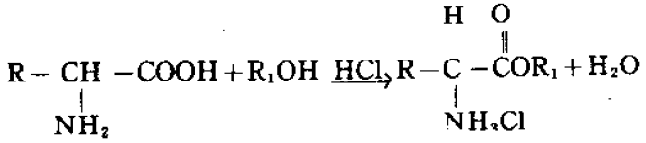
인공감미료는 1879년 사카린이 발견된 이래 중요한 식품첨가물로서 이용되어 왔으나, 1937년에 합성된 싸이클라메이트가 동물실험에 의해서 암을 유발시킨다고 보고됨에 따라 새로운 비독성 감미료를 찾는 꾸준한 연구가 행해지게 되었으며 그에 따라 현재 많은 새로운 감미료들이 발견되게 되었다. (G.E,Inglett; Food, Tech39(8), 37(1981)).

그중에서도 1965년 모어리(Morley)에 의해서 발견된 (J,Chem. Soc.555.1966)아스파람(L-*a*-아스파틸-L-페닐알라닌 메틸 에스테르)은 설탕에 대해 150-200배의 상대 감미도를 갖는다고 알려져 있다.

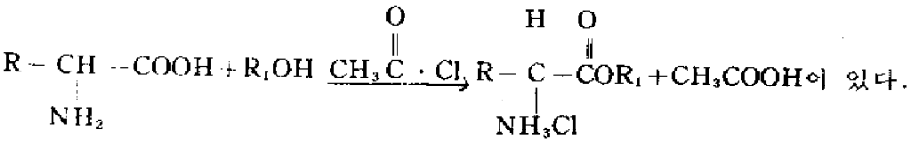
본 발명은 이러한 아스파람의 제조에 유용한 중간물질인 구조식(I)의 L-페닐 알라닌 에스테르의 제조방법에 관한 것으로 이런 아미노산의 저급알콜 에스테르를 제조하는 종래의 방법으로는, 첫째, 티오닐 클로라이드를 이용하는 방법(Schroder, The peptides. Vol.1.1965),



둘째, 염산(HCl)가스를 이용하는 방법(Sheehan. Organic Chemistry, 1962),



셋째, 아세틸 클로라이드를 이용하는 방법(Waton.J. Chem. Soc.1950)



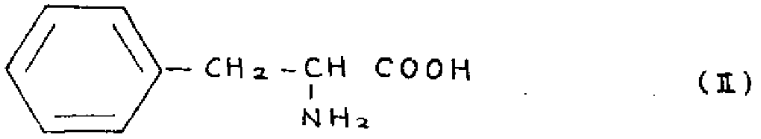
그러나 상기의 세 가지의 제조방법들은 반응이 산존재하에서 진행되게 되므로 가역반응이 일어나 수율이 낮아질 뿐만아니라 그 생성물도 염산염(HCl Salt)의 형태로 얻어지므로 차기 공정에 투입하기 전에 미리 염기로 중화하여 추출한 다음, 감압농축시켜야 하는등의 조작상의 번거러움이 있었다.

또한, 염산가스(HCl gas), 티오닐 클로라이드, 아세틸 클로라이드등이 독성이 강한 화학물질들을 사용하기 때문에 작업상의 애로점이 큰 단점이 있었다.

이에 비해 본 발명에 따르는 에스테르화에서는 염산가스, 디오닐 클로라이드, 아세틸 클로라이드 등을 사용하지 않으므로써 그에 따른 중화 및 추출, 감압농축 등의 추가 조작은 필요없게 되어 공정을 단축시킬수 있으며, 또한 디 싸이클로 헥실 디 카르보 디이미드를 첨가해 주는 것에 의해서 반응이 촉진되는 동시에 가역반응은 억제되게 되어 구조식(I)의 화합물이 극히 좋은 수율로 얻어지고 있다.

본 발명을 상세히 설명하면 다음과 같다.

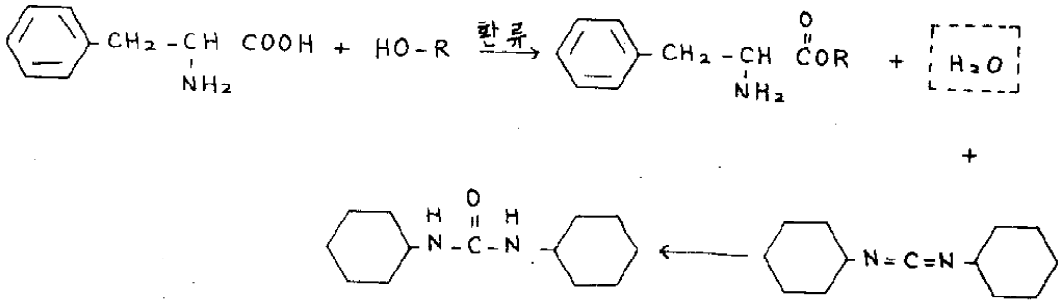
저급알콜 즉, 메틸알콜, 에틸알콜등을 반응물 및 용매로하고 여기에 다음 구조식(II)의 L-페닐 알라닌을 가해 반응을 진행



(II)

시키면서 디 싸이클로 헥실 카르보 디이미드를 반응촉진 및 가역반응 방지의 목적으로 첨가한 다음, 각기 용매의 환류온도까지 가온하여 반응진행도를 박층 크로마토 그라피법(Silica Gel GF 254사용)으로 확인한 결과 미 반응의 아미노산은 거의 검출되지 않았다.

이를 반응식으로 표시하면 다음과 같다.



상기식에서 R는 $-CH_3$ 또는 $-C_2H_5$이다.

알콜의 용량은 아미노산의 중량의 5-13배(용량:중량)가 좋으며 특히 10배용량이 가장 바람직하였다.

디 싸이클로 헥실 카르보 디이미드의 양은 아미노산의 0.9-2.0 당량이 좋으며 1.02 당량이 가장 바람직하였다.

반응시간은 대개 1 내지 4시간이면 완결되었다.

다음의 실시예는 본 발명을 더욱 상세히 예시하여 줄 것이나 본 발명의 범위가 이에 제한되는 것은 아니다.

[실시예 1]

메틸 알콜 100ml에 디 싸이클로 헥실 카르보 디이미드 10.72g(0.052mole)을 실온에서 교반해 주면서 서서히 가한다.

이 혼합물을 10분간 더 교반한후, L-페닐 알라닌 8.26g(0.05mole)을 약 30분간에 걸쳐서 소량씩 첨가해 준 다음, 수조에서 가온하여 환류시킨다.

반응을 진행시키면서 매 20분마다 샘플을 취하여 L-페닐 알라닌과 L-페닐 알라닌 메틸 에스테르 표준품을 대조로하여 박층 크로마토 그라피법(Silica Gel GF 254사용)으로 반응 완료를 확인한 결과, 1시간 경과후에는 미반응의 L-페닐 알라닌은 검출되지 않았다.

1시간 환류후 감압하에서 용매를 제거하여 백색의 결정 8.8g(수율 97.9%)를 얻었다.

이를 소량의 증류수에 용해시키고 pH를 약 6.0정도로 조정한 다음 에틸렌 디 클로라이드로 재결정하여 L-페닐 알라닌 메틸 에스테르의 백색결정 8.62g(수율 95.99%)을 얻었다.

이를 소량의 증류수에 용해시키고 pH를 약 6.0정도로 조정한 다음 에틸렌 디 클로라이드로 재결정하

여 L-페닐 알라닌 메틸 에스테르의 백색결정 8.62g(수율 95.99%)을 얻었다.

이 L-페닐 알라닌 메틸 에스테르 5g(0.028mole)과 L-아스파틸산 염산염 4.26g(0.028mole)을 에틸렌 디클로라이드 용매중에서 반응시켜 아스파람 6.6g을 얻었다.

[실시예 2]

실시예 1과 같이 실시하되, 디 싸이클로 헥실 카르보 디 이미드는 5.36g(0.025mole)첨가하였다. 그 결과 L-페닐 알라닌 메틸 에스테르의 백색결정 7.9g(수율 87.9%)을 얻었다.

[실시예 3]

실시예 1과 같이 실시하되, 이 싸이클로 헥실 카르보 디 이미드는 16.09g(0.078mole)첨가하였다. 그 결과 L-페닐 알라닌 메틸 에스테르의 백색 결정 7.1g(수율 79.86%)을 얻었다.

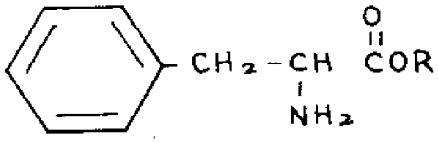
[실시예 4]

실시예 1과 같이 실시하되, 메틸 알콜 대신 에틸 알콜 100ml를 사용하였다. 그 결과 L-페닌 알라닌 에틸에스테르 9.47g(수율 97.8%)을 얻었다.

(57) 청구의 범위

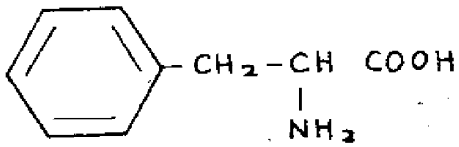
청구항 1

메틸알콜 또는 에틸알콜과 다음 구조식(II)의 L-페닐 알라닌을 반응시킬때 디 싸이클로 헥실 카르보 디 이미드를 L-페닐 알라닌에 대해 0.5-2.0 당량 첨가하는 것을 특징으로 하는 다음 구조식(I)의 L-페닐알라닌 에스테르의 제조방법.



(I)

(상기식에서 R는 메틸, 에틸기이다)



(II)