HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	β-アラニンの一新合成法について
Author(s)	高田, 善之; 横田, 和明; 松田, 敏雄
Citation	北海道大學工學部研究報告, 31, 139-143
Issue Date	1962-10-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/40703
Type	departmental bulletin paper
File Information	31_139-144.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

β-アラニンの一新合成法について

高田善之
横田和明
松田敏雄

A New Preparative Method of β-Alanine

Yoshiyuki TAKATA
Kazuaki YOKOTA
Toshio MATSUDA

Abstract

A preparative method of β-alanine is reported in this paper.

β-Acetylaminopropionitrile was hydrolyzed by sulfuric acid. The major part of the separated acetic acid in this process was distilled off, after which the residual solution was neutralized with calcium hydroxide. Following the removal of ammonia, carbon dioxide was introduced into the solution to decompose the calcium β-alanate. The carbonate was filtered out, and the solution was evaporated. When methyl alcohol was added to the residue, β-alanine crystallized.

The yield of β-alanine by this method apronimately 90%. Using the same process β-alanine was obtained from β-aminopropionitrile in high yield.

著者等は合成原料としてβ-アラニンを必要としたが，遊離のβ-アラニンの合成は比較的面倒なので，簡単な合成方法について研究し，割合簡単にβ-アラニンを製造することが出来たので報告する。

β-アラニンはパントテン酸等の原料として使用される為に合成法として多くの提案がある。即ちコハク酸イミドにアルカリ性次亜ハロゲン酸アルカリの作用[1)~3)] β-ウレイドプロピオン酸の加水分解[4)]，β-ヨードプロピオン酸にアンモニアの作用[5)]，カルボメトキシ-β-アミノプロピオン酸メチルの加水分解[6)]，β-ニトロソプロピオン酸の還元[7)]，アクリル酸エチルにアンモニアの作用[8),10)]，スクシニルグリシンエステルから[9)]，シアン酢酸又はエステルの還元[11)~14)]，β-アミノプロピオニトリルのバリタによる加水分解[15)]又は塩酸による加水分解とイオン交換樹脂処理[16)]，β-フタルイミノプロピオニトリルの塩酸による加水分解の後に水酸化リチウム[17)]，又は酸化鉛処理[18)]，或いは硫酸による加水分解とバリタでの中和[19)]，β-アセチルアミノプロピオニトリルの塩酸による加水分解とエチルアミン処理[20)]，アクリルニトリル[21)]，β-アミノプロピオニトリル[22)]，ビス (β-シアンエチル) アミン[23)]，β-ヒドロキシプロピオニトリル[24)]，β-アル

コキシプロピオニトリル[25]，ビス (β-シアンエチル) エーテル[26]，ビス (β-シアンエチル) スルフイッド[26] を 150～225° でアンモニア水で処理，ポリアクリルアミドの加水分解[27] 等の方法がある。

以上の合成法の中で原料，合成法等からみて便利なのはアミノプロピオニトリル又は β-アシルアミノプロピオニトリルを加水分解する方法であり，前者の加水分解にはバリタが用いられているが後者には一般に塩酸が用いられている。塩酸を用いると β-アラニン塩酸塩と塩化アンモニウムの混合物を生成し之等の分離が面倒であり，又 β-アラニン塩酸塩から遊離のアラニンを得るにはイオン交換樹脂，酸化銀，水酸化リチウム等で処理する必要があり繁雑であると共にコスト高になる。

著者等は β-アセチルアミノプロピオニトリル (I) 又は β-アミノプロピオニトリル[28] (II) を硫酸で加水分解し，(I) の場合は酢酸を副生するので減圧下に蒸発を反復して酢酸を除き，次に過剰の消石灰を加えて硫酸を中和し，過剰の消石灰と石膏を濾別した後に減圧下に蒸発してアンモニアを揮発させ，炭酸ガスを飽和して β-アラニンカルシウムを分解して β-アラニンと炭酸石灰にすることにより容易に遊離の β-アラニンを製造することが出来た。

$$\underset{(I)}{CH_3CONHCH_2CH_2CN}+H_2O \xrightarrow{H_2SO_4} H_2SO_4\cdot H_2NCH_2CH_2COOH + CH_3COOH + NH_4HSO_4 \quad (1)$$

$$H_2NCH_2CH_2CN+H_2O \xrightarrow{H_2SO_4} H_2SO_4\cdot H_2NCH_2CH_2COOH + NH_4HSO_4 \quad (2)$$

β-アセチルアミノプロピオニトリル (I) はアセトアミドをアクリルニトリルでシアノエチル化して合成したが，β-アセチルアミノプロピオニトリルについては米国特許[20] があるのみで詳細は不明なので，アセトアミドのシアノエチル化についても反応条件を検討した。

$$CH_3CONH_2+CH_2=CHCN \longrightarrow \underset{(I)}{CH_3CONHCH_2CH_2CN}$$

アセトアミドとアクリルニトリルの反応には塩基性触媒が必要であり，米国特許[20] ではナトリウムアルコラートを使用しているが，著者等は Na をアセトアミドに溶解してアセトアミドナトリウムとして使用した。アクリルニトリルには強塩基により重合し易いので，重合防止剤として少量のハイドロキノンをアクリルニトリルに溶解して反応させた。此の方法により反応中のアクリルニトリルの重合，着色は可なり防止出来るがアセトアミドに対しアクリルニトリルが 2/3 モル以上になると重合，着色が甚だしくなるのでアセトアミドを過剰に用いた方がアクリルニトリルに対する収率は良好になる。

反応温度と収率の関係を求める為に反応温度を 70～125° の間で変化させて収率を求めたが，110～115° で最も良好な収率が得られた。しかし 100° 以上では顕著な差は認められなかった (第 1 表)。

第 1 表 アセトアミドのシアノエチレーション

実験番号	Acetamid (g)	Acrylnitril (cc)	Na (g)	温度 (°)	滴下時間 (分)	収量 (g)	収率* (%)
20	30	33	0.5	70～75	30	34	61
22	30	33	0.5	83～85	20	35	62.5
23	30	33	0.5	100～105	25	37	66
24	30	33	0.5	110～115	20	40	71.5
25	30	33	0.5	120～125	20	38	68

(アセトアミド：アクリルニトリルのモル比 1：1)

* 収率はアクリルニトリルに対する収率であり，沸点 150～180°/15 mm の物を以て β-アセチルアミノプロピオニトリルとした。

次にアクリルニトリルの量を変化させてアセトアミド対アクリルニトリルのモル比の変化による収率の変化を求めたが，その比率が少ない程アクリルニトリルに対する収率は上昇するが，之もさほど顕著な差は認められなかった (第 2 表)。

第 2 表

実験番号	Acetamid (g)	Acrynitril (cc)	Na (g)	温度 (°)	滴下時間 (分)	収量 (g)	収率 (%)
27	30	25	0.5	110～115	15	31	73.5
28	30	25	0.5	110～115	10	31	73.5
29	30	20	0.5	110～115	10	26	77
30	30	14	0.5	110～115	20	18	76

β-アセチルアミノプロピオニトリルの加水分解については硫酸の量，濃度，反応時間等を変化させて最適条件を求めた。ニトリル 22 g に対し濃硫酸 22 cc，水 80 cc を 8 時間沸騰浴で加熱して 15.5 g (88.5%) の β-アラニンを得た (第 3 表)。これより時間を長くしても収量には差がないようである。なお母液を再び加水分解して 1 g の β-アラニンを回収することが出来たので収率は計 94% に達した。又 β-アミノプロピオニトリル (II) からも同様にして β-アラニンを 85～88% の収量で製造することが出来た。

第 3 表 β-アセチルアミノプロピオニトリルの加水分解

実験番号	ニトリル (g)	硫酸 (cc)	水 (cc)	反応時間 (時間)	β-アラニン (g)	収率 (%)
8	22	22	80	5	14.2	81
9	22	22	80	6	14.5	81.5
10	22	22	80	8	15.5	88.5
11	22	22	80	11	15.6	89

実 験 の 部

β-アセチルアミノプロピオニトリルの合成

1) アセトアミド Org. Synth. Coll.Vol. 1. 3 に従って合成したが常圧蒸留では混入している酢酸等の除去が困難なので減圧蒸留により精製した。

2) β-アセチルアミノプロピオニトリル

還流冷却器，かき混ぜ器，分液ろーと，N_2 導入管を具えた四頸コルベンに精製したアセトアミド 30 g，ベンゾール又はトルオール 10 cc をいれ，N_2 を導入して空気を追い出し金属ナトリウム 0.5 g を加えて加熱する。Na はアセトアミドと反応して溶解する。N_2 導入管を温度計に置きかえ所要温度に加熱し，アクリルニトリルを滴下する。反応熱による温度が上昇するから適宜加熱を弱めて所定の温度に保つ，適下終了後も 20～30 分加熱をつづける。反応終了後希塩酸を加えて中和し，クライゼンコルベンに移し減圧蒸留する。初め水，次にアセトアミドが留出する。沸点が 150～180°/15 mm の部分を集めたが大部分は 173～175° で留出した。アセトアミド 77 g，アクリルニトリル 70 cc，ナトリウム 1 g を用い 110～115° で行なった場合の粗製品の収量は 83～85.5 g，初留の再留により回収した物 5.5 g で最高収量 91 g，82% に達した。

β-アラニン製造用には更に減圧蒸留して 174～176°/13 mm の部分を集めて使用した。

β-アラニンの合成

β-アセチルアミノプロピオニトリル 22 g に硫酸 22 cc，水 80 cc の溶液を加えて沸騰浴中で還流下に 8 時間加熱する。反応終了後減圧下に蒸発して小容積となし水を加えて再び減圧濃縮する。これを反復して酢酸臭が殆んど無くなるまでにし，生石灰 35 g から調製した消石灰を加えて弱く加温し，吸引濾過する。沈澱を再び温湯とかき混ぜ，吸引濾過し温湯で洗滌する。濾液と洗液を合し減圧下に濃縮して遊離したアンモニアを充分に除く。加温しつつ炭酸ガスを通じて飽和する。此の時に温度が低いと内容はゲル状に固化し，徐々に炭酸石灰の白沈を生成する。即ち炭酸石炭が寒天状に析出するわけで興味がある現象である。フェノールフタレインに対し中性になれば濾過，温湯で洗滌する。濾液と洗液を合し表面に結晶膜が張る程度に蒸発濃縮し，数倍量のメタノールを加えて放置する。析出結晶を濾過，メタノールで洗滌，乾燥する。Fp.197°。収量 15.5 g。濾液を蒸発してメタノールを除き，30% 硫酸 15 cc を加えて 7 時間湯浴中で還流下に加熱，過剰の消石灰で中和，吸引濾過し沈澱を温湯で洗滌する。濾液と洗液を合し，減圧下に濃縮してアンモニアを除き炭酸ガスを飽和し，析出する炭酸石灰を濾別濾液を濃縮し，メタールを加え一夜放置，析出物を濾過，メタールで洗滌，乾燥する。収量 1 g，Fp. 194°。収量合計 16.5 g。

β-アミノプロピオニトリルの加水分解

β-アミノプロピオニトリル 22.4 g を水 30 cc に溶解し，冷却しつつ濃硫酸 25 cc，水 70 cc

の溶液を加える。発熱して反応する。湯浴中で還流下に8時間加熱し生石灰35 gから調製した消石灰を加えて中和し，吸引濾過，沈澱を温湯とかき混ぜ再び吸引濾過，濾液と洗液を合して減圧下に濃縮してアンモニアを除き，加温下に炭酸ガスを飽和する。この時も温度が低いと始めゲル状に炭酸石灰が析出し後除々に白色沈澱になる。炭酸石灰を濾別し温湯で洗滌，蒸発濃縮して結晶が析出する程度にし数倍量のメタノールを加えて放置，析出物を濾別，メタノールで洗滌，乾燥する。収量31 g，Fp. 197°。

文　献

1) Hoogewerff and Van Dorp: Rec Trau, Chim., **10**, 5 (1891).
2) Holm: Arch, Pharm, **242**, 597 (1904).
3) Hole and Honan: J. Am. Chem, Soc., **41**, 774 (1919). Org. Synth, Coll Vol. II. 20.
4) Weidel und Roithner: Monatsh., **17**, 72 (1896).
5) Heimtz: Ann., **156**, 25 (1870). Mulder: Ber., **9**, 1902 (1876). Abderhalden und Foder: Z. physiolog. Chem., **85**, 114 (1913).
6) Lengfeld and Stieglitz: Am. Chem. J., **15**, 215, 504 (1893).
7) V. Pechmann: Ann., **264**, 288 (1891).
8) Wender: Gazz. Chem, ital., **19**, 437 (1889).
9) Curtius und Hechtenberg: J. prakt. Chem., (2), **105**, 289 (1923).
10) Morsch: Monatsh., **63**, 220 (1933).
11) E. Merck: ドイツ特許 597, 305 (C.A. **28**, 5078 (1934)). Ruggli und Businger: Helv. Chim. Acta **25**, 35 (1942).
12) Weygand: Ber., **74**, 256 (1941).
13) Schaaf and Pickel: 米国特許 2, 365, 295 (C.A. **39**, 4626 (1945)).
14) Ruggli and Businger: 米国特許 2, 367, 436 (C.A. **39**, 3012 (1945)).
15) Ford: J. Am. Chem. Soc., **67**, 876 (1945). Org. Synth., Coll. Vol. III. 34.
16) Buc. Ford and Wise: J. Am. Chem, Soc., **67**, 92 (1945).
17) Alexander Galat: J. Am. Chem, Soc., **67**, 1414 (1945).
18) V. M. Rodinov, N. G. Yartseva: Bull, acad Sci. U.R.S.S. Close Sic. Chim, 1948, 251-255, C.A., **42**, 4942 (1948).
19) Chodroff et al., J. Am. Chem. Soc., **69**, 256 (1947).
20) J. F. Alin, et al., 米国特許 2, 461, 842 (1949), C.A., **43**, 3841 (1949).
21) Carlson and Hotchkiss: 米国特許 2, 335, 997 (C.A., **38**, 2972 (1944)). 2, 377, 401 (C.A., **39**, 4333, (1945)).
22) Carlson: 米国特許 2, 336, 067 (C.A., **38**, 2971 (1944).
23) Kirk: 米国特許 2, 334, 163 (C.A., **38**, 2667 (1944)).
24) Kirk and Pader: 米国特許 2, 364, 538 (C.A., **39**, 3556 (1945).
25) Paden and Kirk: 米国特許 2, 335, 605 (C.A., **38**, 2970 (1944)).
26) Dean: 米国特許 2, 335, 653 (C.A., **38**, 2970 (1944)).
27) Matlack: 米国特許 2, 672, 480 (C.A., **49**, 3244 (1955)).
28) Org, Synth., Coll. Vol. III. 93.