

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4915723号

(P4915723)

(45) 発行日 平成24年4月11日(2012. 4. 11)

(24) 登録日 平成24年2月3日(2012. 2. 3)

(51) Int.Cl. F 1
C O 7 C 227/18 (2006.01) C O 7 C 227/18
C O 7 C 229/22 (2006.01) C O 7 C 229/22
C O 7 C 229/26 (2006.01) C O 7 C 229/26

請求項の数 3 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2006-66967 (P2006-66967)	(73) 特許権者	000105567
(22) 出願日	平成18年3月13日 (2006. 3. 13)		コスモ石油株式会社
(65) 公開番号	特開2007-238577 (P2007-238577A)		東京都港区芝浦1丁目1番1号
(43) 公開日	平成19年9月20日 (2007. 9. 20)	(74) 代理人	110000084
審査請求日	平成20年9月17日 (2008. 9. 17)		特許業務法人アルガ特許事務所
		(74) 代理人	100068700
			弁理士 有賀 三幸
		(74) 代理人	100077562
			弁理士 高野 登志雄
		(74) 代理人	100096736
			弁理士 中嶋 俊夫
		(74) 代理人	100117156
			弁理士 村田 正樹
		(74) 代理人	100111028
			弁理士 山本 博人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミノ酸リン酸類塩の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

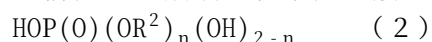
【請求項 1】

アミノ酸の塩又はアミノ酸のエステルの塩を、リン酸類及び塩基性含窒素化合物と、水、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール及びイソプロパノールから選ばれる親水性溶媒中で反応させることを特徴とするアミノ酸又はそのエステルのリン酸類塩の製造方法であって、

前記アミノ酸のエステルにおけるエステル残基の炭化水素基が、炭素数1～7のアルキル基、又は炭素数6～20のアリール基と炭素数1～6のアルキル基から構成されるアラルキル基であり、

前記アミノ酸の塩又はアミノ酸のエステルの塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、よう化水素酸塩、スルホン酸塩、硫酸塩及び硝酸塩から選ばれる化合物であり、

前記リン酸類が、下記一般式(2)

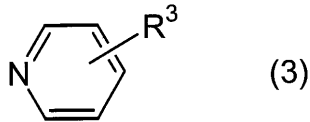


(式中、 R^2 は、水素原子、炭素数1～16のアルキル基又はフェニル基を示し、*n*は0～2の整数を示す。)

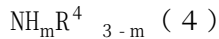
で表される化合物であり、

前記塩基性含窒素化合物が、下記一般式(3)

【化 1】



(式中、 R^3 は水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、又は炭素数 1～6 のアルキル基が置換したアミノ基を示す) で表されるピリジン類、又は下記一般式 (4)



(式中、 m は 0～3 の整数、 R^4 は水素原子又は炭素数 1～7 のアルキル基を示す) で表されるアミン類であり、

当該塩基性含窒素化合物の量が、前記アミノ酸の塩又はアミノ酸のエステルの塩に対して 0.1 倍モル～5 倍モルである、

アミノ酸又はそのエステルのリン酸類塩の製造方法。

【請求項 2】

アミノ酸が、バリン、ロイシン、イソロイシン、スレオニン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、チロシン、グリシン、アラニン、セリン、グルタミン、グルタミン酸、オルニチン、チトルリン、プロリン、オキシプロリン、 β -アラニン、 γ -アミノ酪酸及び δ -アミノレブリン酸から選ばれるものである請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】

アミノ酸が、 δ -アミノレブリン酸又はリジンである請求項 1 記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、微生物・発酵、動物・医療、植物等の分野において有用なアミノ酸リン酸類塩の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

微生物・発酵、動物・医療、植物等の分野において様々な用途に用いられるアミノ酸類は、塩酸塩、臭化水素酸塩、よう化水素酸塩、スルホン酸塩、硫酸塩、硝酸塩等の塩として存在することもあるが、塩の種類によって、そのアミノ酸の特性が異なり、汎用性が異なることが知られている。

【0003】

例えば、 δ -アミノレブリン酸塩酸塩（製造法については特許文献 1～6 参照）は、塩酸を含んでいるため、製造過程、調剤・分封過程で気化した塩化水素による装置腐食や刺激臭を発生することが知られている。また、 δ -アミノレブリン酸塩酸塩は、130～156℃では部分的に分解し、156℃以上では完全に分解する性質を有しており、高温加熱殺菌処理に耐えにくいという問題点を有することが知られている。

【特許文献 1】特開昭48-92328号公報

【特許文献 2】特開昭62-111954号公報

【特許文献 3】特開平2-76841号公報

【特許文献 4】特開平6-172281号公報

【特許文献 5】特開平7-188133号公報

【特許文献 6】特開平9-316041号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

これに対し、本発明者らが未公開の先の出願（特願 2005-51217）で発明した δ -アミノレブリン酸のリン酸塩は、低刺激性であり、臭気も感じられず取り扱いやすく

10

20

30

40

50

、皮膚や舌に対して低刺激性であり、また皮膚等への透過性も良好であった。

そこで、アミノ酸のリン酸塩等の塩の製造が求められるが、上記出願においては、イオン交換樹脂を使って塩の種類を変える方法により製造されており、また、他の未公開の出願（特願 2005-195941）においては、化学的にアミノ基を保護基によって修飾してから塩の種類を変える方法によって製造されていた。しかし、前者はイオン交換樹脂処理や濃縮処理といった操作の煩雑性、後者は化学反応に使用する薬品の雑多性とそれに伴う目的物の精製及び収率が問題となっており、より簡便な方法が望まれていた。

【0005】

従って、本発明は、 δ -アミノレブリン酸リン酸塩に代表されるアミノ酸又はそのエステルのリン酸類塩の製造方法を提供することを目的とする。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者がかかる実情に鑑み鋭意検討を行った結果、原料のアミノ酸、そのエステル又はその塩とリン酸類及び塩基性含窒素化合物とを共存させることにより、アミノ酸又はそのエステルのリン酸類塩を得る方法を見出し、本発明を完成させた。

【0007】

すなわち、本発明は、アミノ酸、そのエステル又はそれらの塩を、リン酸類及び塩基性含窒素化合物と共存させることを特徴とするアミノ酸又はそのエステルのリン酸類塩の製造方法を提供するものである。

【発明の効果】

20

【0008】

本発明のアミノ酸又はそのエステル（以下、アミノ酸類ということもある）のリン酸類塩の製造方法は、原料のアミノ酸、そのエステル又はそれらの塩に対し、リン酸類及び塩基性含窒素化合物を共存させるだけで目的のリン酸塩が得られる非常に簡便な方法である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本明細書において、アミノ酸には、アミノ基とカルボキシル基の両者を同一分子内にもつ有機化合物のみならず、プロリン、ヒドロキシプロリンなど、アミノ基の水素が分子内の側鎖部分と置換して環状構造をとったイミノ酸も含まれる。

30

【0010】

本発明の製造方法の原料に用いられるアミノ酸としては、 α -アミノ酸、 β -アミノ酸、 γ -アミノ酸、 δ -アミノ酸が好ましく、バリン、ロイシン、イソロイシン、スレオニン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、チロシン、グリシン、アラニン、セリン、グルタミン、グルタミン酸、オルニチン、チトルリン、プロリン、オキシプロリン、 β -アラニン、 γ -アミノ酪酸、 δ -アミノレブリン酸がより好ましく、 δ -アミノレブリン酸が特に好ましい。

【0011】

本発明の製造方法の原料には、これらのアミノ酸がエステル体となったものも用いることができる。ここで、エステル残基の炭化水素基としては、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基が挙げられる。炭化水素基の炭素数としては、1～40のものが挙げられる。

40

【0012】

アルキル基としては、直鎖、分岐鎖又は環状のアルキル基が挙げられ、炭素数1～40、更に1～18、特に1～7のアルキル基が好ましい。アルケニル基としては、直鎖、分岐鎖又は環状のアルケニル基が挙げられ、炭素数2～40、更に2～18のアルケニル基が好ましい。アラルキル基としては炭素数6～20のアリール基と炭素数1～6のアルキル基から構成されるものが挙げられる。また、アリール基としては炭素数6～20のアリール基が挙げられる。

50

【0013】

これらは、置換基を有していてもよく、置換基としては、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルコシカルボニルオキシ基、アミノ基、アリール基、オキソ基、フロロ基、クロロ基及びニトロ基から選ばれる基が挙げられる。ここで、アルコキシ基としては炭素数1～18のアルコキシ基、特に炭素数1～7のアルコキシ基が好ましい。アシルオキシ基としては、炭素数1～18のアルカノイルオキシ基、特に炭素数2～8のアルカノイルオキシ基が好ましい。アルコシカルボニルオキシ基としては、C₁₋₁₈アルコキシカルボニルオキシ基、特にC₁₋₇アルコキシカルボニルオキシ基が好ましい。

【0014】

エステル残基の炭化水素のうち、炭素数1～18の好ましいアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、2-メチルブチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、3-メチルペンチル基、エチルブチル基、n-ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、n-オクチル基、イソオクチル基、tert-オクチル基、2-エチルヘキシル基、3-メチルヘプチル基、n-ノニル基、イソノニル基、1-メチルオクチル基、エチルヘプチル基、n-デシル基、1-メチルノニル基、n-ウンデシル基、1,1-ジメチルノニル基、n-ドデシル基、n-トリデシル基、n-テトラデシル基、n-ペンタデシル基、n-ヘキサデシル基、n-ヘプタデシル基、n-オクタデシル基等が挙げられる。

【0015】

炭素数1～7のより好ましいアルキル基としては例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、2-メチルブチル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、3-メチルペンチル基、エチルブチル基、n-ヘプチル基、2-メチルヘキシル基が挙げられる。

【0016】

フロロが置換している場合のフロロの数は、1～37個の範囲であればよく、置換する位置に制限はないが、好ましくは-(CH₂)_M(CF₂)_NR⁵〔Mは0～6、Nは1～7の整数を示す。ただし、MとNの和は1～7である。R⁵は水素又はフロロを示す。〕で示される基であり、例えば、2, 2, 2-トリフロロエチル、3, 3, 3-トリフロロプロピル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフロロプロピル、4, 4, 4-トリフロロブチル、3, 3, 4, 4, 4-ペンタフロロブチル、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフロロブチル、5, 5, 5-トリフロロペンチル、4, 4, 5, 5, 5-ペンタフロロペンチル、2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5-オクタフロロペンチル、3, 3, 4, 4, 5, 5, 5-ヘキサフロロペンチル、3, 3, 4, 4, 5, 5, 5-ヘプタフロロペンチル、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4, 5, 5, 5-ノナフロロペンチル、6, 6, 6-トリフロロヘキシル、5, 5, 6, 6, 6-ペンタフロロヘキシル、4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-ヘプタフロロヘキシル、3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-ノナフロロヘキシル、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-ウンデカフロロヘキシル、7, 7, 7-トリフロロヘプチル、6, 6, 7, 7, 7-ペンタフロロヘプチル、5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-ヘプタフロロヘプチル、4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-ノナフロロヘプチル、3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-ウンデカフロロヘプチル、2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-トリデカフロロヘプチル等が挙げられ、特に好ましくは、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフロロブチル、2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5-オクタフロロペンチル、3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 6-ノナフロロヘキシル、2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5, 6, 6, 7, 7, 7-トリデカフロロヘプチルである。

【0017】

ヒドロキシが置換した炭素数1～18のアルキル基としては、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル等が挙げられる。

【0018】

アルコキシが置換した炭素数1～18のアルキル基としては、 C_{1-7} アルコキシ- C_{1-18} アルキル基、例えば2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、3-メトキシプロピル、3-エトキシプロピル、4-メトキシブチル、4-エトキシブチル、2-(2-メトキシエトキシ)エチル等が挙げられる。

【0019】

アシルオキシ基が置換したアルキル基としては、 C_{2-7} アルカノイルオキシ- C_{1-18} アルキル基が挙げられる。アルコキシカルボニルオキシ基が置換したアルキル基としては、 C_{1-18} アルコキシ-カルボニルオキシ- C_{1-18} アルキル基が挙げられる。アミノ基が置換したアルキル基としては、アミノ- C_{1-18} アルキル基が挙げられる。

10

【0020】

炭素数2～18のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基、1,1-ジメチルアリル基、3-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、4-ペンテニル基、ヘキセニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘブテニル基、シクロオクテニル基、4-メチルシクロヘキセニル基、4-エチルシクロヘキセニル基、2-シクロペンテニルエチル基、シクロヘキセニルメチル基、シクロヘブテニルメチル基、2-シクロブテニルエチル基、2-シクロオクテニルエチル基、3-(4-メチルシクロヘキセニル)プロピル基、4-シクロプロペニルブチル基、5-(4-エチルシクロヘキセニル)ペンチル基、オレイル基、パクセニル基、リノレイル基、リノレニル基、trans-9-オクタデセニル基、9E,12E-オクタデカジエニル基、9E,12E,15E-オクタデカトリエニル基等が挙げられる。

20

【0021】

炭素数7～26のアラルキル基としては、炭素数1～6のアルキル基と炭素数6～20のアリール基とから構成されるものが好ましい。炭素数1～6のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基等が挙げられ、炭素数6～20のアリール基としては、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。炭素数7～26のアラルキル基のうち、ベンジル基、フェネチル基、9-フルオレニルメチル基が好ましく、ベンジル基、フェネチル基が特に好ましい。当該アラルキル基のアリール基は、上記記載の炭素数1～6のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基等の炭素数1～6のアルコキシ基、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、カルボキシ基等の置換基1～3個によって置換されていてもよい。このような置換されたアラルキル基としては、 $-CH_2C_6H_{4-p}F_pR^6$ (R^6 は水素、フロロ、クロロ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、トリフロロメチル、ニトロ及びメトキシから選ばれる基を示し、pは0～4の整数を示す)で示される基が挙げられ、特に2-メチルベンジル、3-メチルベンジル、4-メチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-トリフロロメチルベンジル、4-クロロベンジル、3,4-ジクロロベンジル、2-フロロベンジル、3-フロロベンジル、4-フロロベンジル、3-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、2,3,4,5-テトラフロロベンジル、2,3,4,5,6-ペンタフロロベンジルが好ましい。

30

40

【0022】

炭素数6～20のアリール基としては、フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基等の炭素数1～6のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基等の炭素数1～6のアルコキシ基、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、フッ素、塩素、臭素、ヨ

50

ウ素等のハロゲン原子、カルボキシ基等の置換基 1～3 個によって置換されていてもよい。

【0023】

本発明の製造方法の原料に用いられるアミノ酸又はそのエステルとしては、以下の一般式 (1)



(式中、 R^1 は水素原子、又は置換基を有していてもよい炭素数 1～40 の炭化水素基を示す) で表される化合物が好ましい。ここで置換基を有していてもよい炭素数 1～40 の炭化水素基としては、上記エステル残基の炭化水素基として例示したものが挙げられる。

【0024】

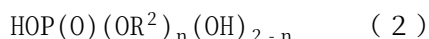
また、原料となるアミノ酸又はそのエステルは、塩であっても良い。塩としては、たとえば、塩酸塩、臭化水素酸塩、よう化水素酸塩、スルホン酸塩、硫酸塩、硝酸塩、ホウ酸塩、炭酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩、フマル酸塩、グルセプテート塩、クエン酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、エデト酸塩、グルコン酸塩、グリコール酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、イセチオン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、パントテン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、タンニン酸塩などが挙げられる。好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、よう化水素酸塩、スルホン酸塩、硫酸塩、硝酸塩等が挙げられ、塩酸塩が特に好ましい。

【0025】

なお、本発明の製造方法に用いられるアミノ酸は、L 型、D 型構造のいずれでもよい。

【0026】

本発明の製造方法の原料に用いられるリン酸類としては、下記一般式 (2)



(式中、 R^2 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～26 の炭化水素基を示し； n は 0～2 の整数を示す。) で表されるリン酸類が好ましい。

【0027】

一般式 (2) 中 R^2 の炭素数 1～26 の炭化水素基としては、炭素数 1～18 のアルキル基、炭素数 2～18 のアルケニル基、炭素数 7～26 のアラルキル基、または炭素数 6～14 のアリール基が挙げられる。

R^2 で示される炭素数 1～18 のアルキル基は、直鎖、分岐鎖又は環状鎖のいずれでもよい。直鎖又は分岐鎖のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、2-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、3-メチルペンチル基、エチルブチル基、*n*-ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、*n*-オクチル基、イソオクチル基、*tert*-オクチル基、2-エチルヘキシル基、3-メチルヘプチル基、*n*-ノニル基、イソノニル基、1-メチルオクチル基、エチルヘプチル基、*n*-デシル基、1-メチルノニル基、*n*-ウンデシル基、1,1-ジメチルノニル基、*n*-ドデシル基、*n*-トリデシル基、*n*-テトラデシル基、*n*-ペンタデシル基、*n*-ヘキサデシル基、*n*-ヘプタデシル基、*n*-オクタデシル基等が挙げられる。

環状鎖又は環状鎖を含むアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、2-シクロプロピルエチル基、2-シクロブチルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、2-シクロヘキシルエチル基、シクロヘプチルメチル基、2-シクロオクチルエチル基、3-メチルシクロヘキシル基、4-メチルシクロヘキシル基、4-エチルシクロヘキシル基、2-メチルシクロオクチル基、3-(3-メチルシクロヘキシル)プロピル基、2-(4-メチルシクロヘキシル)エチル基、2-(4-エチルシクロヘキシル)エチル基、2-(2-メチルシクロオクチル)エチル基等が挙げられる。上記炭素数 1～18 のアルキル基としては、炭素数 1～16 のアルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、*n*-ブチル基、*n*-ヘキサデシル基又は 2-エチルヘキシル基が特に好ましい。

【0028】

炭素数 2～18 のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基、1,1-ジメチルアリル基、3-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、4-ペンテニル基、ヘキセニル基、オクテニル基、ノネニル基、デセニル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基、4-メチルシクロヘキセニル基、4-エチルシクロヘキセニル基、2-シクロペンテニルエチル基、シクロヘキセニルメチル基、シクロヘプテニルメチル基、2-シクロブテニルエチル基、2-シクロオクテニルエチル基、3-(4-メチルシクロヘキセニル)プロピル基、4-シクロプロペニルブチル基、5-(4-エチルシクロヘキセニル)ペンチル基、オレイル基、バクセニル基、リノレイル基、リノレニル基等が挙げられ、オレイル基が好ましい。

10

【0029】

炭素数 7～26 のアラルキル基は、炭素数 1～6 のアルキル基と炭素数 6～20 のアリール基とから構成されるものが好ましい。炭素数 1～6 のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基等が挙げられ、炭素数 6～20 のアリール基としては、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。炭素数 7～26 のアラルキル基のうち、ベンジル基又はフェネチル基が好ましく、ベンジル基が特に好ましい。当該アラルキル基のアリール基は、上記記載の炭素数 1～6 のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基等の炭素数 1～6 のアルコキシ基、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、カルボキシ基等の置換基 1～3 個によって置換されていてもよい。

20

【0030】

炭素数 6～14 のアリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等が挙げられ、フェニル基が好ましい。

【0031】

これら R^2 の炭化水素が有していても良い置換基としては、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アミノ基、アリール基、オキソ基、フロロ基、クロロ基及びニトロ基から選ばれる基が挙げられる。ここで、アルコキシ基としては炭素数 1～18 のアルコキシ基、特に炭素数 1～7 のアルコキシ基が好ましい。アシルオキシ基としては、炭素数 1～18 のアルカノイルオキシ基、特に炭素数 2～8 のアルカノイルオキシ基が好ましい。アルコキシカルボニルオキシ基としては、 C_{1-18} アルコキシカルボニルオキシ基、特に C_{1-7} アルコキシカルボニルオキシ基が好ましい。

30

【0032】

これら R^2 としては、水素原子、メチル基、エチル基、n-ブチル基、ヘキサデシル基、2-エチルヘキシル基、オレイル基、ベンジル基又はフェニル基が好ましい。

【0033】

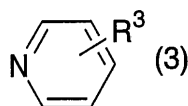
本発明の製造法に使用される塩基性含窒素化合物としては特に限定されないが、ピリジン類、アミン類を挙げることができ、このうち、アミン類が好ましい。

40

使用されるピリジン類としては、下記一般式 (3)

【0034】

【化1】



【0035】

(式中、 R^3 は水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～40 の炭化水素基、又は置

50

換基を有していてもよいアミノ基を示す)で表される化合物が好ましい。

ここで炭化水素基としては、アルキル基、アラルキル基が挙げられる。ここで、アルキル基としては、直鎖、分岐鎖又は環状のアルキル基が挙げられ、炭素数1～40、更に1～18、特に1～7のアルキル基が好ましい。また、アリアル基としては、炭素数6～20のアリアル基が挙げられる。

【0036】

炭素数1～18の好ましいアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、2-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、3-メチルペンチル基、エチルブチル基、*n*-ヘ
10
プチル基、2-メチルヘキシル基、*n*-オクチル基、イソオクチル基、*tert*-オクチル基、2-エチルヘキシル基、3-メチルヘブチル基、*n*-ノニル基、イソノニル基、1-メチルオクチル基、エチルヘブチル基、*n*-デシル基、1-メチルノニル基、*n*-ウンデシル基、1, 1-ジメチルノニル基、*n*-ドデシル基、*n*-トリデシル基、*n*-テトラデシル基、*n*-ペンタデシル基、*n*-ヘキサデシル基、*n*-ヘプタデシル基、*n*-オクタデシル基等が挙げられる。

【0037】

炭素数1～7のより好ましいアルキル基としては例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、2-メチルブチル
20
基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、3-メチルペンチル基、エチルブチル基、*n*-ヘブチル基、2-メチルヘキシル基が挙げられる。

【0038】

炭素数6～14のアリアル基としては、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等が挙げられ、フェニル基が好ましい。

【0039】

これらR³の炭化水素が有していても良い置換基としては、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アミノ基、アリアル基、オキソ
30
基、フロロ基、クロロ基及びニトロ基から選ばれる基が挙げられる。ここで、アルコキシ基としては炭素数1～18のアルコキシ基、特に炭素数1～7のアルコキシ基が好ましい。アシルオキシ基としては、炭素数1～18のアルカノイルオキシ基、特に炭素数2～8のアルカノイルオキシ基が好ましい。アルコキシカルボニルオキシ基としては、C₁₋₁₈アルコキシカルボニルオキシ基、特にC₁₋₇アルコキシカルボニルオキシ基が好ましい。

【0040】

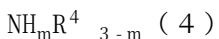
置換基を有してもよいアミノ基における置換基としては、炭素数1～18のアルキル基、炭素数6～16のアリアル基、炭素数7～20のアラルキル基が挙げられ、炭素数1～6のアルキル基がより好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基が特に好ましい。

【0041】

好ましいピリジン類としては、ピリジン、 α -ピコリン、 β -ピコリン、 γ -ピコリン
40
、4-ジメチルアミノピリジンが挙げられる。

【0042】

また、使用されるアミン類としては、下記一般式(4)



(式中、*m*は0～3の整数、R⁴は水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～40の炭化水素基を示す)で表されるアミン類が好ましい。

ここで、炭化水素基としては、アルキル基、アリアル基、アラルキル基が挙げられる。アルキル基としては、直鎖、分岐鎖又は環状のアルキル基が挙げられ、炭素数1～40、更に1～18、特に1～7のアルキル基が好ましい。アラルキル基としては炭素数6～20のアリアル基と炭素数1～6のアルキル基から構成されるものが挙げられる。また、ア
50

リール基としては炭素数6～20のアリール基が挙げられる。

【0043】

炭素数1～18の好ましいアルキル基としては例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、2-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、3-メチルペンチル基、エチルブチル基、*n*-ヘプチル基、2-メチルヘキシル基、*n*-オクチル基、イソオクチル基、*tert*-オクチル基、2-エチルヘキシル基、3-メチルヘプチル基、*n*-ノニル基、イソノニル基、1-メチルオクチル基、エチルヘプチル基、*n*-デシル基、1-メチルノニル基、*n*-ウンデシル基、1, 1-ジメチルノニル基、*n*-ドデシル基、*n*-トリデシル基、*n*-テトラデシル基、*n*-ペンタデシル基、*n*-ヘキサデシル基、*n*-ヘプタデシル基、*n*-オクタデシル基等が挙げられる。

10

【0044】

炭素数1～7のより好ましいアルキル基としては例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、2-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、3-メチルペンチル基、エチルブチル基、*n*-ヘプチル基、2-メチルヘキシル基が挙げられる。

【0045】

これらアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基が好ましい。

20

【0046】

炭素数7～26のアラルキル基としては、炭素数1～6のアルキル基と炭素数6～20のアリール基とから構成されるものが好ましい。炭素数1～6のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基等が挙げられ、炭素数6～20のアリール基としては、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。炭素数7～26のアラルキル基のうち、ベンジル基、フェネチル基、9-フルオレニルメチル基が好ましく、ベンジル基、フェネチル基が特に好ましい。

30

【0047】

炭素数6～20のアリール基としては、フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、フェニル基が好ましい。

【0048】

これらR⁴の炭化水素が有していても良い置換基としては、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アミノ基、アリール基、オキシ基、フロロ基、クロロ基及びニトロ基から選ばれる基が挙げられる。ここで、アルコキシ基としては炭素数1～18のアルコキシ基、特に炭素数1～7のアルコキシ基が好ましい。アシルオキシ基としては、炭素数1～18のアルカノイルオキシ基、特に炭素数2～8のアルカノイルオキシ基が好ましい。アルコキシカルボニルオキシ基としては、C₁₋₁₈アルコキシカルボニルオキシ基、特にC₁₋₇アルコキシカルボニルオキシ基が好ましい。

40

【0049】

好ましいアミン類としては、例えば、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、*n*-プロピルアミン、ジ*n*-プロピルアミン、トリ*n*-プロピルアミン、イソプロピルアミン、ジイソプロピルアミン、トリエイソプロピルアミン、*n*-ブチルアミン、ジ*n*-ブチルアミン、トリ*n*-ブチルアミン、アニリンを挙げることができ、このうち、トリエチルアミンが好ましい。

50

【0050】

本発明では、原料のアミノ酸、そのエステル又はそれらの塩と、リン酸類及び塩基性含窒素化合物を共存させることによって目的のアミノ酸類のリン酸類塩を製造する。

本発明の製造方法の一例としては、原料のアミノ酸、そのエステル又はそれらの塩と、塩形成させたいリン酸類を、溶媒に溶解又は懸濁し、攪拌しながら塩基性含窒素化合物を加えることによって目的のアミノ酸類のリン酸類塩を製造することができる。溶媒は親水性の溶媒であれば特に制限はないが、水やアルコールが好ましく、更に好ましくは水、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノールである。

【0051】

反応温度は溶媒の凍結や内容物の乾固が発生しない限り特に制限はないが、塩基性含窒素化合物を作用させたときに発熱することが多いので、0℃～30℃が好ましい。

10

【0052】

反応時間は、溶媒や反応温度により適宜選択することができるが、通常1分間～24時間であり、好ましくは10分～2時間である。

【0053】

反応原料のリン酸類塩の使用量は、原料のアミノ酸類に対して、1倍モル以上であれば特に制限はないが、原料のアミノ酸類に対し、通常1倍モル～20倍モルである、好ましくは、1倍モル～5倍モルである。

【0054】

反応原料の塩基性含窒素化合物の使用量は、特に制限はない。反応原料として塩を形成していないアミン類を使用する場合の塩基性含窒素化合物の好ましい使用量は、原料のアミノ酸類に対し、通常0.01倍モル～20倍モルであり、特に好ましくは、0.1倍モル～5倍モルである。一方、反応原料として塩を形成しているアミン類を使用する場合の塩基性含窒素化合物好ましい配合量は、原料のアミノ酸類に対し、通常0.1倍モル～50倍モルであり、特に好ましくは、1倍モル～5倍モルである。

20

【0055】

反応終了後、反応溶媒と比較して、反応生成物にとって、より溶解性の低い溶媒を加えることで、反応生成物を析出させることができる。加える溶解性の低い溶媒の溶媒量は、その種類、反応溶媒の種類・量により、適宜調整すればよい。

析出した反応生成物は、ろ過等の汎用的な固体回収方法により、回収することができる。

30

【0056】

また、反応中、反応原料として塩を形成したアミノ酸類を使用した場合は、もともとアミノ酸と塩を形成していた酸と、加えた塩基性含窒素化合物とが反応して、不純物塩を形成して沈殿を生じることがあるが、反応に特段の影響はない。なお、反応終了後に、反応生成物にとって、より溶解性の低い溶媒を加えることで、反応生成物を析出させることができ、その際、反応に使用した溶媒種・量や析出に使用した溶媒種・量にもよるが、通常、その不純物塩は溶解する。

【0057】

上記、反応一析出を形成するのに適した反応溶媒／回収溶媒の組み合わせとしては、水／メタノール、水／エタノール、水／イソプロパノール、メタノール／エタノール、メタノール／イソプロパノールが一例として挙げられる。

40

【実施例】

【0058】

以下実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0059】

〔実施例1〕 L(+)ーリシンリン酸塩の合成(αーアミノ酸リン酸塩の合成)

L(+)ーリシン塩酸塩25 g(137 mmol)と85%リン酸19.14 g(166mmol)を精製水200 mLに溶解し、氷浴下で10分間攪拌しながらトリエチルアミン15.21 g(150.50 mmol)を滴下

50

した。滴下終了後、室温下で20分間攪拌し、エタノール500 mLを加えて攪拌した。析出した沈殿を吸引ろ過で回収し、エタノール300 mLで洗浄した後、室温下で15時間の減圧乾燥を行った。L (+) - リシンリン酸塩32.43 g (133 mmol) を収率97 mol%で得た。

【0060】

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ ppm: 1.48 (2H, CH_2), 1.73 (2H, CH_2), 1.91(2H, CH_2), 3.02 (2H, CH_2), 3.76(1H, CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 100 MHz) δ ppm: 24 (CH_2), 29 (CH_2), 33 (CH_2), 42 (CH_2), 57 (CH), 178 (COO)

【0061】

得られた L (+) - リシンリン酸塩のイオン含有率を、イオンクロマトグラフィーによって測定した。測定結果を表1に示す。

【0062】

【表1】

イオンクロマトグラフィーによるイオンの含有率：

	測定値	理論値
PO_4^{3-}	39 %	38.90 %
Cl^-	0.4 %	0%

【0063】

イオンクロマトグラフィー分析条件； 分離カラム：日本ダイオネクス製 IonPac AS12 A、溶離液： Na_2CO_3 と NaHCO_3 を含有する水溶液 (Na_2CO_3 ：3.0 mmol/L、 NaHCO_3 ：0.5 mmol/L)、流速：1.5 mL/min.、試料導入量：25 μL 、カラム温度：35°C、検出器：電気伝導度検出器。

【0064】

〔実施例2〕 δ -アミノレブリン酸リン酸塩の合成

δ -アミノレブリン酸塩酸塩40 g (239 mmol) と85%リン酸18 mL (263mmol) を精製水120 mLに溶解し、氷浴下で攪拌しながらトリエチルアミン25.4 g (251mmol) を滴下した。滴下終了後、室温下で10分間攪拌し、エタノール1.6 Lを加えて攪拌した。析出した沈殿を吸引ろ過で回収し、室温下で16時間の減圧乾燥を行った。 δ -アミノレブリン酸リン酸塩51 g (224 mmol) を収率93 mol%で得た。

【0065】

融点：108~109 °C

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz) δ ppm: 2.67 (t, 2H, CH_2), 2.86 (t, 2H, CH_2), 4.08 (s, 2H, CH_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O , 100 MHz) δ ppm: 30 (CH_2), 37 (CH_2), 50 (CH_2), 180 (CO), 207 (COO)

イオンクロマトグラフィーによる PO_4^{3-} の含有率：

理論値：41.45%

実測値：43%

イオンクロマトグラフィー分析条件；分離カラム：日本ダイオネクス製 IonPac AS12 A、溶離液： Na_2CO_3 と NaHCO_3 を含有する水溶液 (Na_2CO_3 ：3.0 mmol/L、 NaHCO_3 ：0.5 mmol/L)、流速：1.5 mL/min.、試料導入量：25 μL 、カラム温度：35°C、検出器：電気伝導度検出器。

【0066】

〔実施例3〕 δ -アミノレブリン酸メチルエステルリン酸塩の合成

δ -アミノレブリン酸メチルエステル塩酸塩30 g (165 mmol) と85%リン酸20.9 g (181mmol) を精製水30 mLに溶解し、氷浴下で攪拌しながらトリエチルアミン17.5 g (173mmol) を滴下した。滴下終了後、室温下で10分間攪拌し、エタノール400 mLを加えて攪拌した。

析出した沈殿を吸引ろ過で回収し、室温下で17時間の減圧乾燥を行った。 δ -アミノレブリン酸メチルエステルリン酸塩37 g(154 mmol)を収率93 mol%で得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 400 \text{ MHz})$ δ ppm: 2.68 (2H, CH_2), 2.89 (2H, CH_2), 3.66(3H, CH_3), 4.10 (2H, CH_2)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 100 \text{ MHz})$ δ ppm: 30 (CH_2), 37 (CH_2), 50 (CH_2), 55(CH_3), 178 (CO), 207 (COO)

イオンクロマトグラフィーによる PO_4^{3-} の含有率:

理論値: 39.1%

実測値: 40%

イオンクロマトグラフィー分析条件; 分離カラム: 日本ダイオネクス製 IonPac AS12A、溶離液: Na_2CO_3 と NaHCO_3 を含有する水溶液 (Na_2CO_3 : 3.0 mmol/L、 NaHCO_3 : 0.5 mmol/L)、流速: 1.5 mL/min.、試料導入量: 25 μL 、カラム温度: 35°C、検出器: 電気伝導度検出器。

【0067】

〔実施例4〕 δ -アミノレブリン酸ベンジルエステルリン酸塩の合成

δ -アミノレブリン酸ベンジルエステル塩酸塩8 g(31 mmol)と85%リン酸4 g (34.7mmol)を精製水8 mLに溶解し、氷浴下で攪拌しながらトリエチルアミン3.3 g (32.7mmol)を滴下した。滴下終了後、室温下で10分間攪拌し、エタノール300 mLを加えて攪拌した。析出した沈殿を吸引ろ過で回収し、室温下で16時間の減圧乾燥を行った。 δ -アミノレブリン酸ベンジルエステルリン酸塩8.5 g(27 mmol)を収率87 mol%で得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 400 \text{ MHz})$ δ ppm: 2.72 (2H, CH_2), 2.89 (2H, CH_2), 4.07(2H, CH_2), 5.13 (2H, CH_2), 7.40(5H, phenyl)

$^{13}\text{C-NMR}(\text{D}_2\text{O}, 100 \text{ MHz})$ δ ppm: 30 (CH_2), 37 (CH_2), 50 (CH_2), 70(CH_2), 131.2(phenyl), 131.6(phenyl), 131.7(phenyl), 138(phenyl), 177 (CO), 207 (COO)

【0068】

〔実施例5〕 δ -アミノレブリン酸リン酸塩の合成

δ -アミノレブリン酸塩酸塩10.05g (60.0mmol)と85%リン酸4.5mL(65.7mmol)を精製水30mLに溶解し、攪拌しながら γ -ピコリン5.83g (62.7mmol)を滴下した。滴下終了後、室温下で10分間攪拌し、エタノール400mLを加えて攪拌した。析出した沈殿を吸引ろ過で回収し、室温下で19時間の減圧乾燥を行った。 δ -アミノレブリン酸リン酸塩10.55g (46.1mmol)を収率77mol%で得た。

フロントページの続き

- (74)代理人 100101317
弁理士 的場 ひろみ
- (74)代理人 100121153
弁理士 守屋 嘉高
- (74)代理人 100134935
弁理士 大野 詩木
- (74)代理人 100130683
弁理士 松田 政広
- (74)代理人 100140497
弁理士 野中 信宏
- (72)発明者 立谷 尚久
埼玉県幸手市権現堂1134-2 コスモ石油株式会社中央研究所内

審査官 野口 勝彦

- (56)参考文献 国際公開第2005/100300 (WO, A1)
特開昭60-158152 (JP, A)
特開2003-252840 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- C07C 227/18
 - C07C 229/22
 - C07C 229/26
 - CA (STN)
 - REGISTRY (STN)