

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02007/032409

発行日 平成21年3月19日(2009.3.19)

(43) 国際公開日 平成19年3月22日(2007.3.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C07C 51/373 (2006.01)	C07C 51/373	4H006
C07C 59/185 (2006.01)	C07C 59/185	4H039
C07C 59/19 (2006.01)	C07C 59/19	
C07C 59/195 (2006.01)	C07C 59/195	
C07C 227/06 (2006.01)	C07C 227/06	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 52 頁) 最終頁に続く

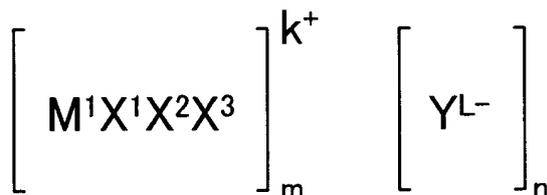
出願番号 特願2007-535523 (P2007-535523)	(71) 出願人 503360115 独立行政法人科学技術振興機構 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2006/318199	
(22) 国際出願日 平成18年9月13日(2006.9.13)	
(31) 優先権主張番号 特願2005-267461 (P2005-267461)	(74) 代理人 110000338 特許業務法人原謙三国際特許事務所
(32) 優先日 平成17年9月14日(2005.9.14)	(72) 発明者 小江 誠司 日本国福岡県前原市美咲が丘4-7-13
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(72) 発明者 福住 俊一 日本国大阪府箕面市小野原東6-16-2 3-305
	Fターム(参考) 4H006 AA02 AC44 AC52 BA22 BA23 BA24 BA37 BA44 BA47 BA61 BB12 BB31 BB61 BE20 BE60 BJ50 BS10 BT12 BU32 4H039 CA19 CA62 CA71 CB30 CL25 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アセチレン化合物の水和反応によるケト酸類、アミノ酸類の合成方法

(57) 【要約】

本発明は、有害な水銀触媒を使用しない温和な条件で、アセチレン化合物（アセチレンカルボン酸類）の水和反応を行うことによってケト酸類を合成する方法、およびアセチレンカルボン酸類からアミノ酸類へ同一容器内（ワンポット合成、またはタンデム合成）で合成する方法を提供することを目的とする。本発明にかかるケト酸類の合成方法の一実施形態においては、一般式（1）

【化1】



（式中、M¹は周期表第8族、9族、または10族元素を表し、X¹、X²、X³は、ハロゲン分子、H₂Oまたは溶媒分子を表す。kはカチオン種の価数を表し、Yはアニオン種、Lはアニオン種の価数を表す。ここでkおよびLはそれぞれ独立に1または2を表し、k × m = L × nの関係が成り立つ。）で表される金属塩存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和を行う。

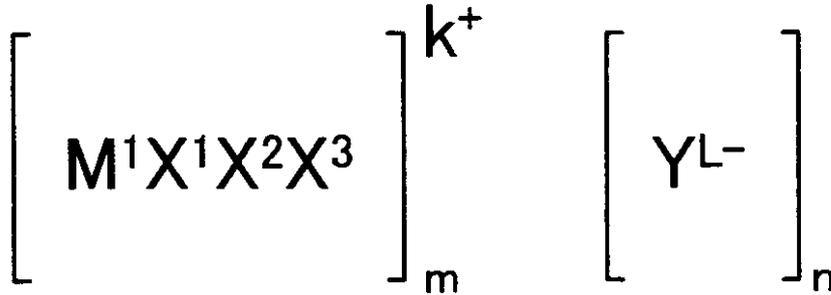
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(1)で表される金属塩、下記一般式(2)で表される遷移金属錯体、下記一般式(3)で表される遷移金属錯体、および下記一般式(8)で表される遷移金属錯体からなる群から選択される少なくとも一つ以上の存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和を行うことを特徴とするケト酸類の合成方法：

一般式(1)

【化 1】



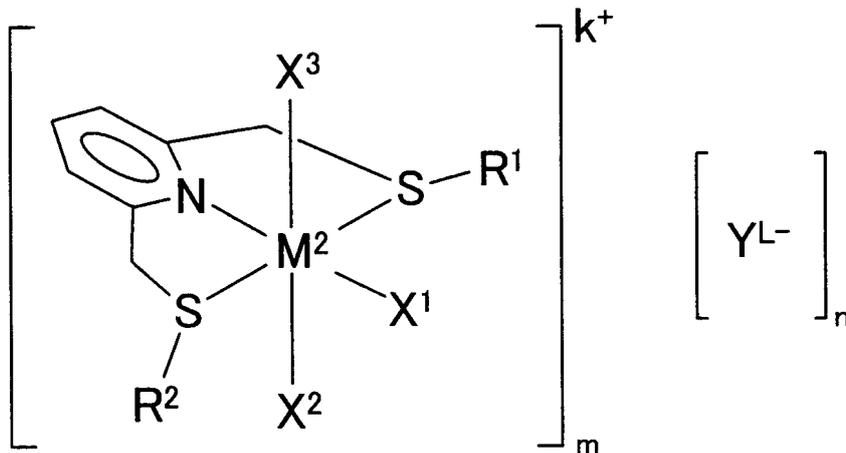
10

(式中、 M^1 は周期表第8族、9族、または10族元素を表し、配位子である X^1 、 X^2 、 X^3 は、ハロゲン、 H_2O または溶媒分子を表す。 k はカチオン種の価数を表し、 Y はアニオン種、 L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に1または2を表し、 $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。)；

20

一般式(2)

【化 2】



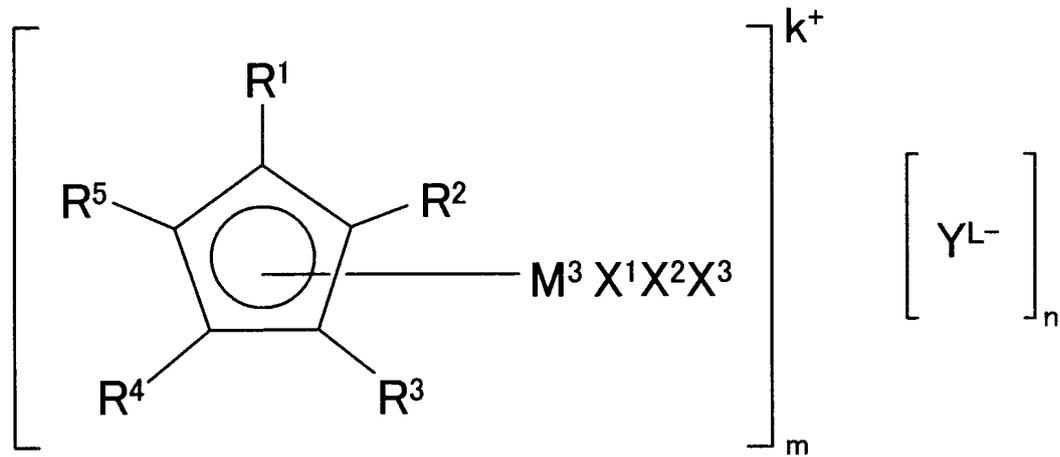
30

(式中、 R^1 、および R^2 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 M^2 は周期表第8族、9族、または10族元素を表し、配位子である X^1 および X^2 は H_2O 、ハロゲン、溶媒分子、または含窒素配位子を表し、配位子である X^3 はハロゲン、 H_2O または溶媒分子を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に1または2を表し、 $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。)；

40

一般式(3)

【化3】



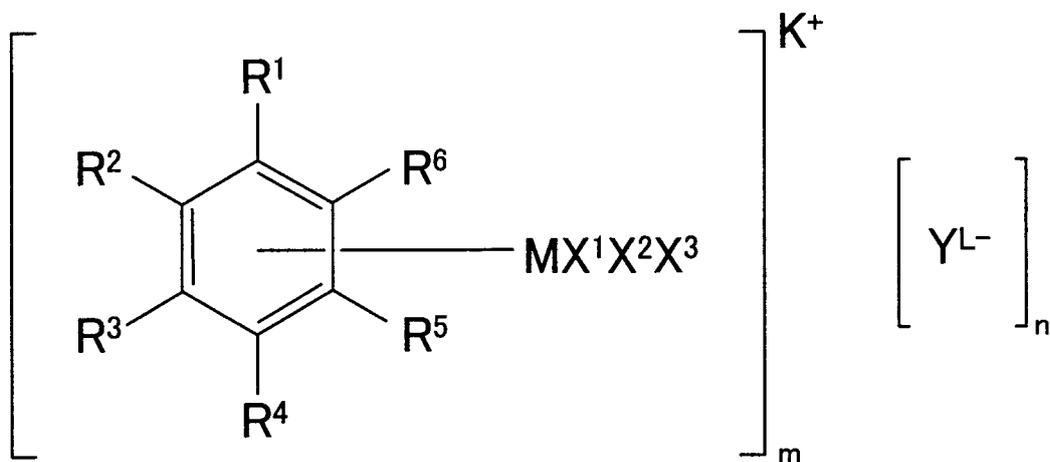
10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 M^3 は周期表第8族または9族元素を表し、 X^1 、 X^2 は含窒素配位子を表し、 X^3 は水素原子、カルボン酸残基または H_2O を表す。 X^1 、 X^2 はお互いに結合を形成していても良い。 k はカチオン種の価数を表し、 Y はアニオン種、 L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に1または2を表し $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。)

20

一般式(8)

【化4】



30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 M は周期律表第8族元素を表し、配位子である X^1 、 X^2 、 X^3 は、ハロゲン、 H_2O または溶媒分子を表す。 k はカチオン種の価数を表し、 Y はアニオン種、 L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に1または2を表し $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。)

40

【請求項2】

上記金属塩は、一般式(1)において、 M^1 が Ru 、 Rh 、または Ir であることを特徴とする請求項1に記載のケト酸類の合成方法。

【請求項3】

上記遷移金属錯体は、一般式(2)において、 M^2 が Ru または Rh であることを特徴とする請求項1に記載のケト酸類の合成方法。

【請求項4】

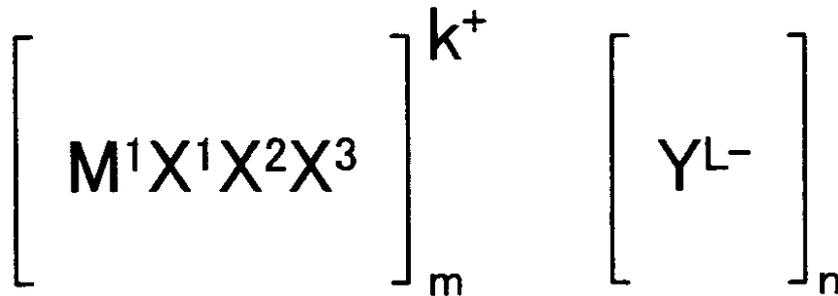
反応に不活性な有機溶媒存在下において、上記水和を行うことを特徴とする請求項1ないし3のいずれか1項に記載のケト酸類の合成方法。

50

【請求項 5】

一般式 (1)

【化 5】



10

(式中、 M^1 は周期表第8族、9族、または10族元素を表し、配位子である X^1 、 X^2 、 X^3 は、ハロゲン分子、 H_2O または溶媒分子を表す。 k はカチオン種の価数を表し、 Y はアニオン種、 L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に1または2を表し、 $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。)

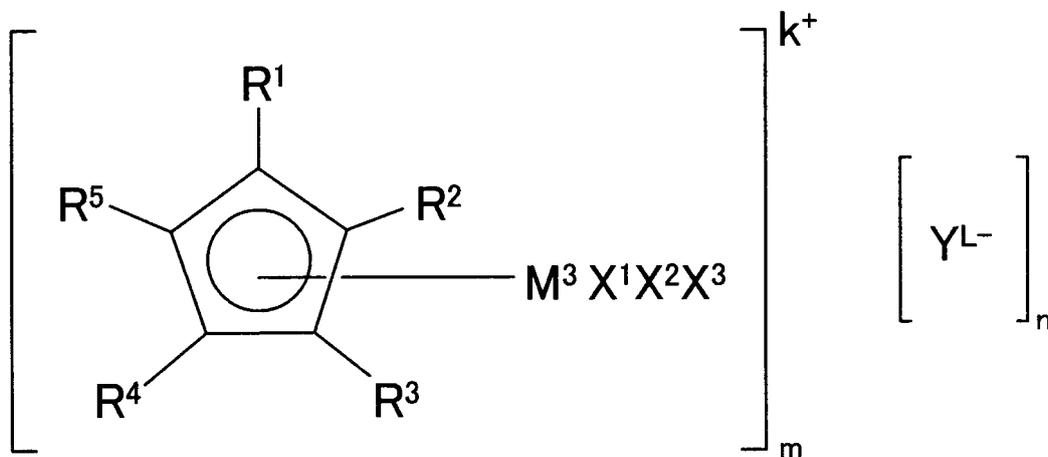
で表される金属塩存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和を行い、

さらに、上記アセチレンカルボン酸類の水和後の反応系へ、

一般式 (3)

20

【化 6】



30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 M^3 は周期表第8族または9族元素を表し、配位子である X^1 、 X^2 は含窒素配位子を表し、配位子である X^3 は水素原子、カルボン酸残基または H_2O を表す。配位子である X^1 、 X^2 はお互いに結合を形成していても良い。 k はカチオン種の価数を表し、 Y はアニオン種、 L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に1または2を表し $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。)

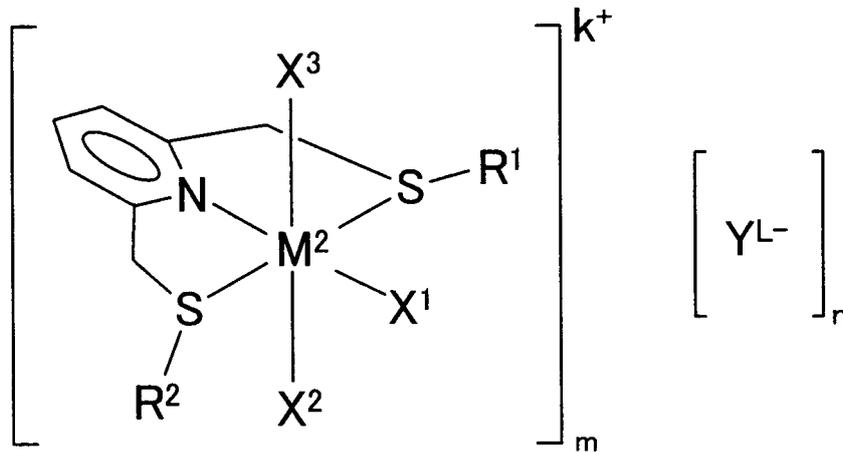
40

で表される遷移金属錯体と、水素および窒素原子供与体とを添加し、反応させることを特徴とする、アミノ酸類の合成方法。

【請求項 6】

一般式 (2)

【化 7】



10

(式中、 R^1 、および R^2 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 M^2 は周期表第 8 族、9 族、または 10 族元素を表し、配位子である X^1 および X^2 は H_2O 、ハロゲン、溶媒分子、または含窒素配位子を表し、配位子である X^3 はハロゲン、 H_2O または溶媒分子を示す。 k はカチオン種の価数を表し、 Y はアニオン種、 L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に 1 または 2 を表し、 $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。)

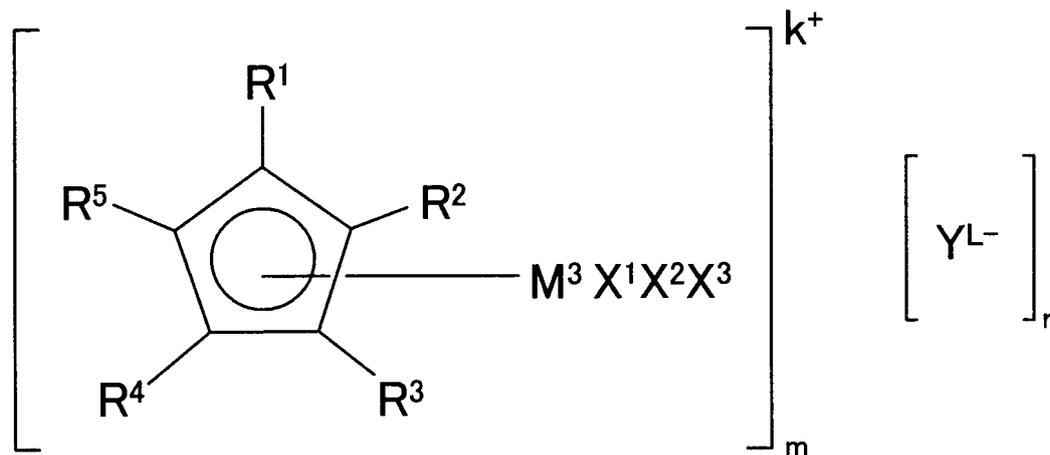
20

で表される遷移金属錯体存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和を行い、

さらに、上記アセチレンカルボン酸類の水和後の反応系へ、

一般式 (3)

【化 8】



30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 M^3 は周期表第 8 族または 9 族元素を表し、配位子である X^1 、 X^2 は含窒素配位子を表し、配位子である X^3 は水素原子、カルボン酸残基または H_2O を表す。配位子である X^1 、 X^2 はお互いに結合を形成していても良い。 k はカチオン種の価数を表し、 Y はアニオン種、 L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に 1 または 2 を表し $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。)

40

で表される遷移金属錯体と、窒素原子供与体とを添加し、反応させることを特徴とする、アミノ酸類の合成方法。

【請求項 7】

下記一般式 (2) で表される遷移金属錯体、下記一般式 (3) で表される遷移金属錯体、および下記一般式 (8) で表される遷移金属錯体からなる群から選択される少なくとも一つ以上の存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和を行い、

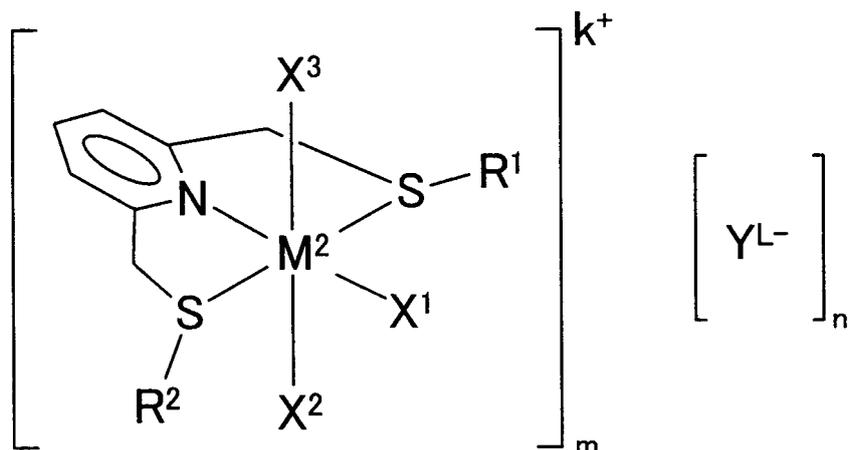
さらに、上記アセチレンカルボン酸類の水和後の反応系へ、水素および窒素原子供与体

50

を添加し、反応させることを特徴とする、アミノ酸類の合成方法：

一般式(2)

【化9】

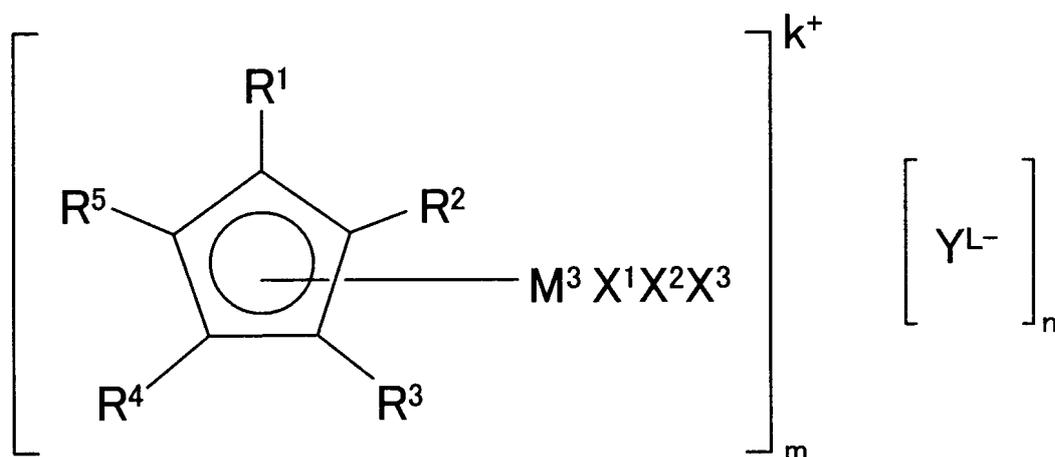


(式中、 R^1 、および R^2 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 M^2 は周期表第8族、9族、または10族元素を表し、配位子である X^1 および X^2 は H_2O 、ハロゲン、溶媒分子、または含窒素配位子を表し、配位子である X^3 はハロゲン、 H_2O または溶媒分子を示す。 k はカチオン種の価数を表し、 Y はアニオン種、 L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に1または2を表し、 $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。)；

20

一般式(3)

【化10】

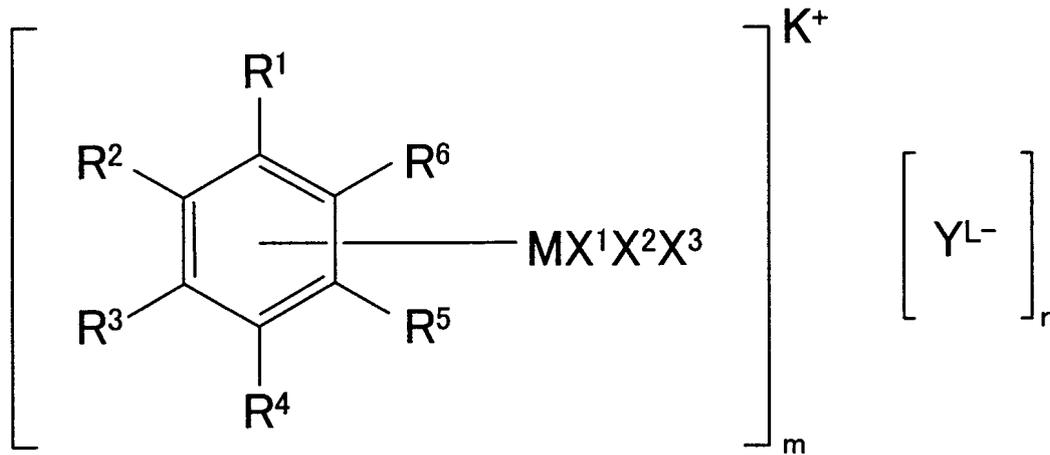


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 M^3 は周期表第8族または9族元素を表し、 X^1 、 X^2 は含窒素配位子を表し、 X^3 は水素原子、カルボン酸残基または H_2O を表す。 X^1 、 X^2 はお互いに結合を形成していても良い。 k はカチオン種の価数を表し、 Y はアニオン種、 L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に1または2を表し $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。)；

40

一般式(8)

【化 1 1】



10

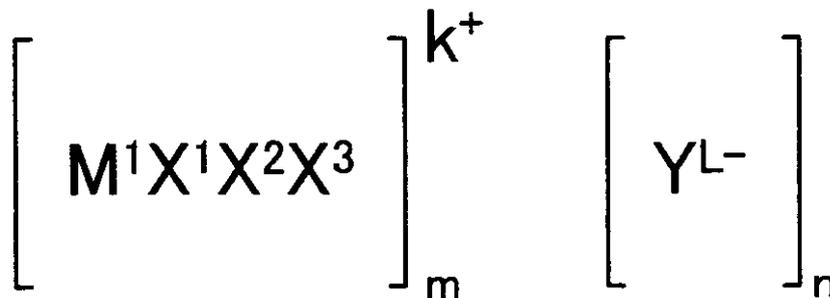
(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、Mは周期律表第8族元素を表し、配位子であるX¹、X²、X³は、ハロゲン、H₂Oまたは溶媒分子を表す。kはカチオン種の価数を表し、Yはアニオン種、Lはアニオン種の価数を表す。ここでkおよびLはそれぞれ独立に1または2を表しk × m = L × nの関係が成り立つ。)

20

【請求項 8】

一般式(1)

【化 1 2】



30

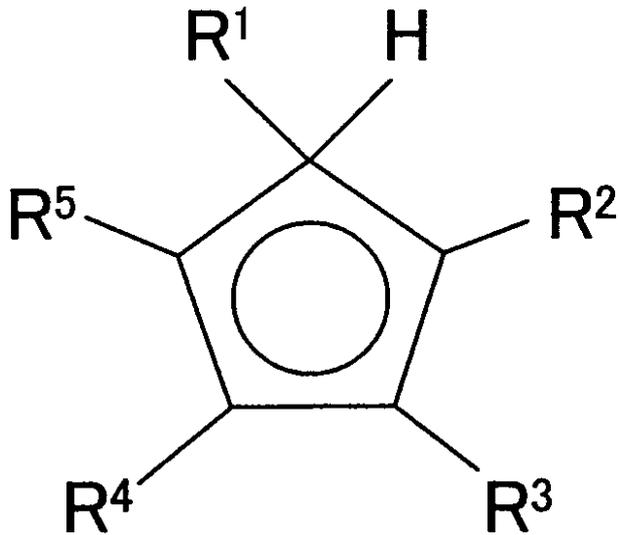
(式中、M¹は周期表第8族、9族、または10族元素を表し、配位子であるX¹、X²、X³は、ハロゲン分子、H₂Oまたは溶媒分子を表す。kはカチオン種の価数を表し、Yはアニオン種、Lはアニオン種の価数を表す。ここでkおよびLはそれぞれ独立に1または2を表し、k × m = L × nの関係が成り立つ。)

で表される金属塩存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和を行い、

さらに、上記アセチレンカルボン酸類の水和後の反応系へ、

一般式(4)

【化 1 3】



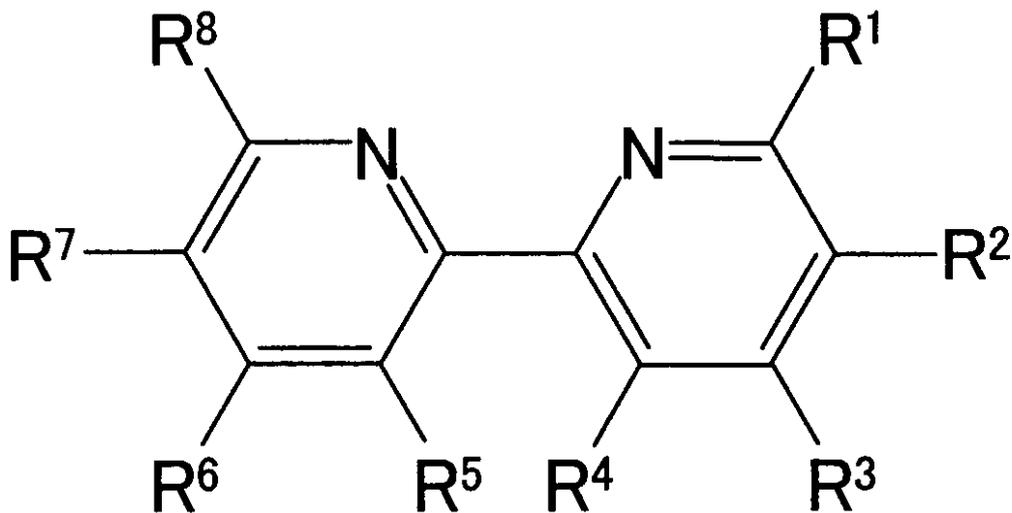
10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表す。)

および一般式(5)

20

【化 1 4】



30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表す。)

40

で表される有機配位子と、水素および窒素原子供与体とを添加し、反応させることを特徴とする、アミノ酸類の合成方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、遷移金属塩または遷移金属錯体の存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和を行うことを特徴とするケト酸類(ケト酸およびケト酸誘導体を含む)の合成方法に関する。

【0002】

また本発明は、アセチレンカルボン酸類の水和反応と、ケト酸類(ケト酸およびケト酸

50

誘導体を含む)の還元的アミノ化反応とを連続的に行うことによる、同一容器内(ワンポット合成、またはタンデム合成)において、アセチレンカルボン酸類からアミノ酸類(アミノ酸およびアミノ酸誘導体を含む)を合成する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

これまでに、アセチレン化合物の水和反応は数多く報告されている(例えば非特許文献1~3参照)。しかし、上記水和反応では、人体および環境に有害な水銀触媒を主に用いて反応を行っている。また、これまでにアセチレン化合物からケト酸およびケト酸誘導体(ケト酸エステル等)を合成した報告例はない。

〔非特許文献1〕

R. C. Larock et al. 'In Comprehensive Organic Synthesis,' 4巻、269項、1991年

〔非特許文献2〕

J. March. 'Advanced Organic Chemistry,' 762項 1991年

〔非特許文献3〕

M. Beller et al. Angew. Chem. Int. Ed. 43巻、3368項、2004年

本発明は、有害な水銀触媒を使用しない温和な条件で、アセチレン化合物の水和反応を行うことによってケト酸類(ケト酸およびケト酸誘導体を含む)を合成する方法を提供することを目的としている。また本発明は、

アセチレンカルボン酸類の水和反応と、ケト酸類(ケト酸およびケト酸誘導体を含む)の還元的アミノ化反応とを連続的に行うことによる、同一容器内(ワンポット合成、またはタンデム合成)において、アセチレンカルボン酸類からアミノ酸類(アミノ酸およびアミノ酸誘導体を含む)を合成する方法を提供することを目的としている。

【発明の開示】

【0004】

本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討を行った。その結果本発明を完成させるに至った。

【0005】

すなわち、本発明上記課題を解決するために、以下の発明を包含する。

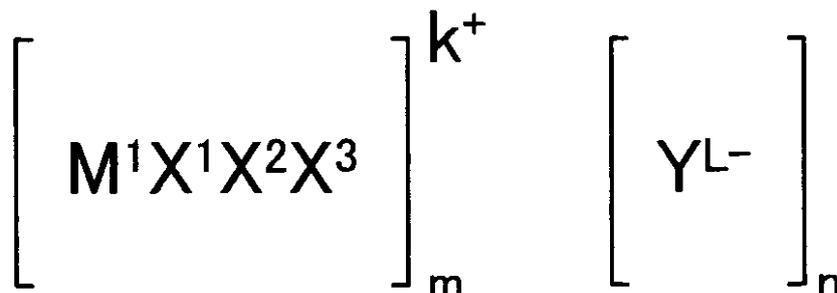
【0006】

(a)下記一般式(1)で表される金属塩、下記一般式(2)で表される遷移金属錯体、下記一般式(3)で表される遷移金属錯体、および下記一般式(8)で表される遷移金属錯体からなる群から選択される少なくとも一つ以上の存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和を行うことを特徴とするケト酸類の合成方法:

一般式(1)

【0007】

【化1】



【0008】

(式中、M¹は周期表第8族、9族、または10族元素を表し、配位子であるX¹、X²、X³は、ハロゲン、H₂Oまたは溶媒分子を表す。kはカチオン種の価数を表し、Yはアニ

10

20

30

40

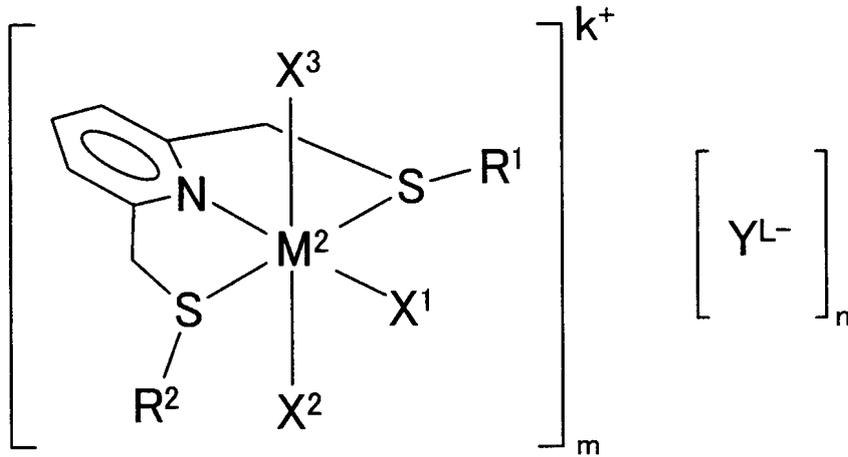
50

オン種、Lはアニオン種の価数を表す。ここでkおよびLはそれぞれ独立に1または2を表し、 $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。) ;

一般式(2)

【0009】

【化2】



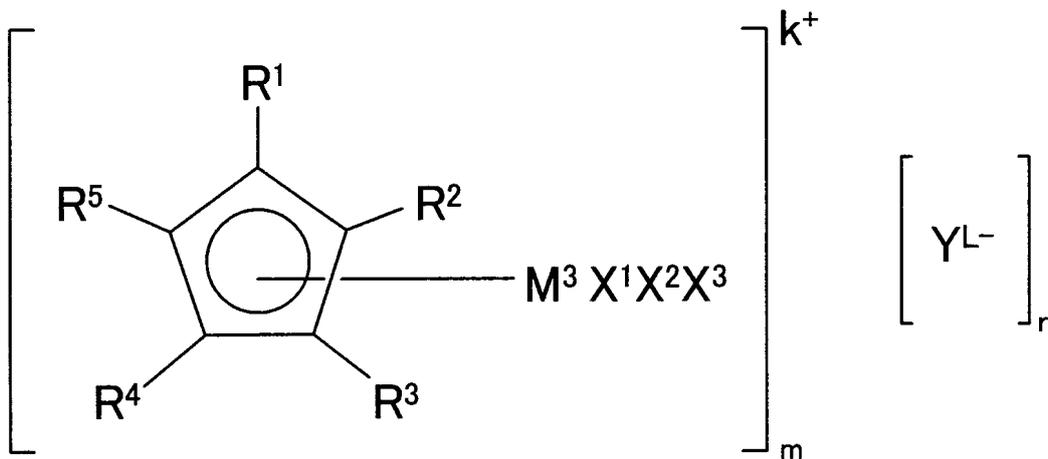
【0010】

(式中、 R^1 、および R^2 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 M^2 は周期表第8族、9族、または10族元素を表し、配位子である X^1 および X^2 は H_2O 、ハロゲン、溶媒分子、または含窒素配位子を表し、配位子である X^3 はハロゲン、 H_2O または溶媒分子を表す。kはカチオン種の価数を表し、Yはアニオン種、Lはアニオン種の価数を表す。ここでkおよびLはそれぞれ独立に1または2を表し、 $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。) ;

一般式(3)

【0011】

【化3】



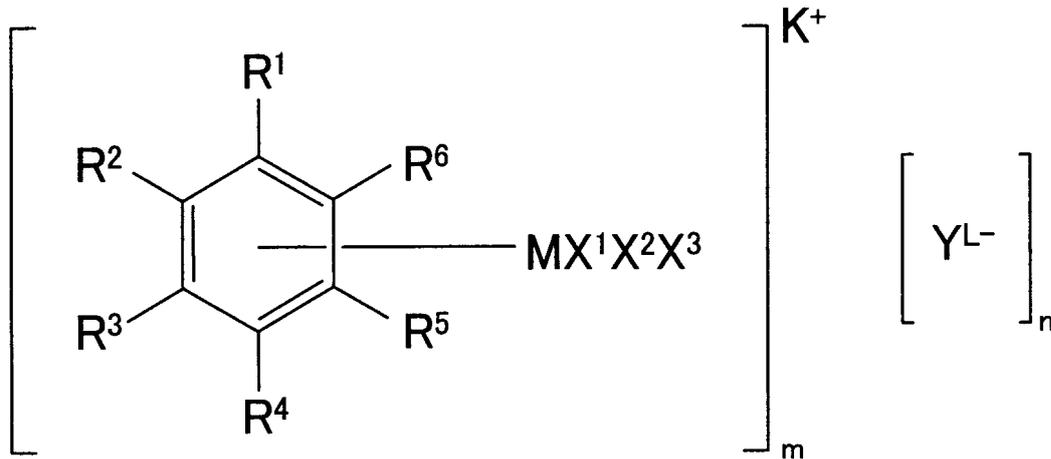
【0012】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 M^3 は周期表第8族または9族元素を表し、 X^1 、 X^2 は含窒素配位子を表し、 X^3 は水素原子、カルボン酸残基または H_2O を表す。 X^1 、 X^2 はお互いに結合を形成していても良い。kはカチオン種の価数を表し、Yはアニオン種、Lはアニオン種の価数を表す。ここでkおよびLはそれぞれ独立に1または2を表し $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。) ;

一般式(8)

【0013】

【化4】



10

【0014】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 M は周期律表第8族元素を表し、配位子である X^1 、 X^2 、 X^3 は、ハロゲン、 H_2O または溶媒分子を表す。 k はカチオン種の価数を表し、 Y はアニオン種、 L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に1または2を表し $k \times m = \text{L} \times n$ の関係が成り立つ。)

20

【0015】

(b) 上記金属塩は、一般式(1)において、 M^1 が Ru 、 Rh 、または Ir であることを特徴とする請求項1に記載のケト酸類の合成方法。

【0016】

(c) 上記遷移金属錯体は、一般式(2)において、 M^2 が Ru または Rh であることを特徴とする(a)に記載のケト酸類の合成方法。

【0017】

(d) 反応に不活性な有機溶媒存在下において、上記水和を行うことを特徴とする(a)ないし(c)のいずれかに記載のケト酸類の合成方法。

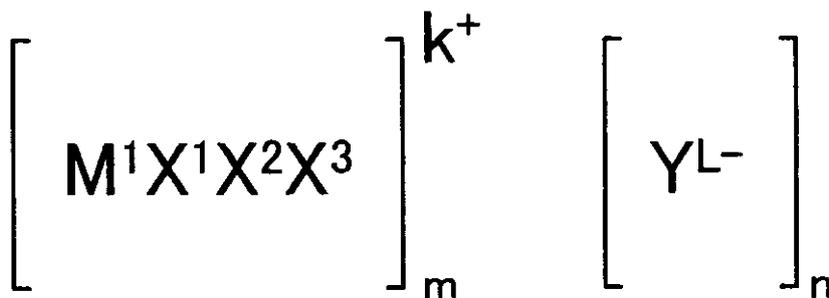
30

【0018】

(e) 一般式(1)

【0019】

【化5】



40

【0020】

(式中、 M^1 は周期表第8族、9族、または10族元素を表し、配位子である X^1 、 X^2 、 X^3 は、ハロゲン分子、 H_2O または溶媒分子を表す。 k はカチオン種の価数を表し、 Y はアニオン種、 L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に1または2を表し、 $k \times m = \text{L} \times n$ の関係が成り立つ。)

で表される金属塩存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和を行い、

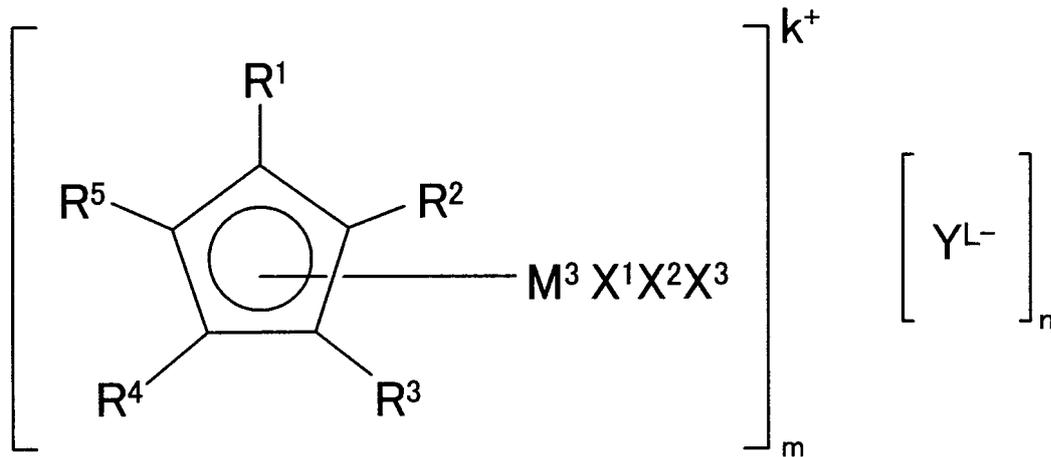
さらに、上記アセチレンカルボン酸類の水和後の反応系へ、

50

一般式 (3)

【 0 0 2 1 】

【 化 6 】



10

【 0 0 2 2 】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 M^3 は周期表第 8 族または 9 族元素を表し、配位子である X^1 、 X^2 は含窒素配位子を表し、配位子である X^3 は水素原子、カルボン酸残基または H_2O を表す。配位子である X^1 、 X^2 はお互いに結合を形成していても良い。 k はカチオン種の価数を表し、 Y はアニオン種、 L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に 1 または 2 を表し $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。)

20

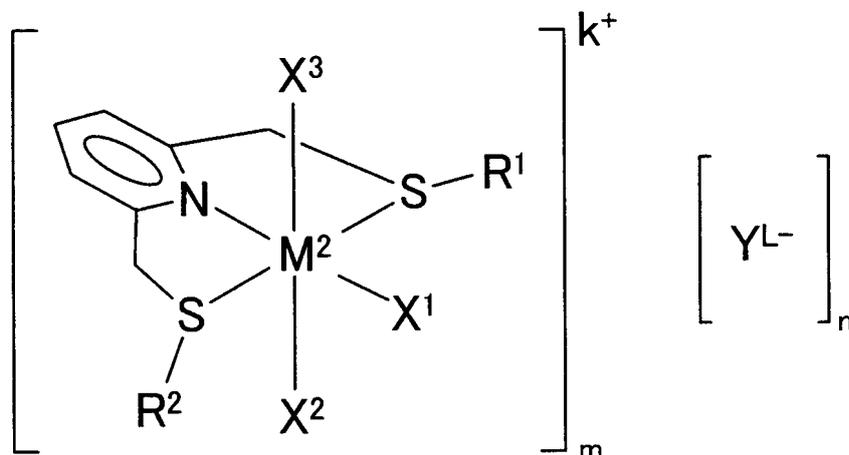
で表される遷移金属錯体と、水素および窒素原子供与体とを添加し、反応させることを特徴とする、アミノ酸類の合成方法。

【 0 0 2 3 】

(f) 一般式 (2)

【 0 0 2 4 】

【 化 7 】



30

40

【 0 0 2 5 】

(式中、 R^1 、および R^2 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 M^2 は周期表第 8 族、9 族、または 10 族元素を表し、配位子である X^1 および X^2 は H_2O 、ハロゲン、溶媒分子、または含窒素配位子を表し、配位子である X^3 はハロゲン、 H_2O または溶媒分子を示す。 k はカチオン種の価数を表し、 Y はアニオン種、 L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に 1 または 2 を表し、 $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。)

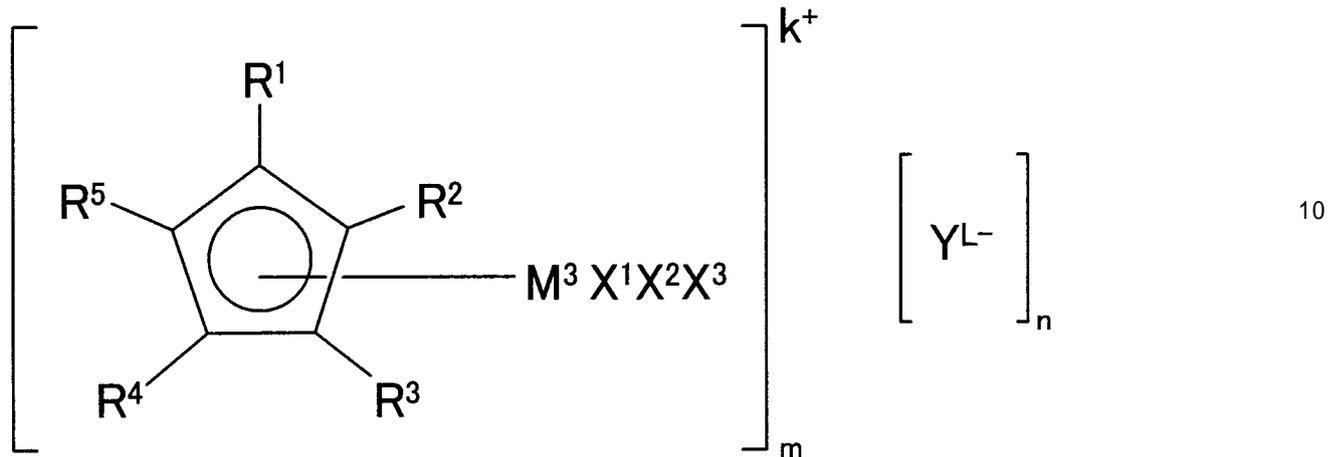
で表される遷移金属錯体存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和を行い、

50

さらに、上記アセチレンカルボン酸類の水和後の反応系へ、
一般式(3)

【0026】

【化8】



【0027】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 M^3 は周期表第8族または9族元素を表し、配位子である X^1 、 X^2 は含窒素配位子を表し、配位子である X^3 は水素原子、カルボン酸残基または H_2O を表す。配位子である X^1 、 X^2 はお互いに結合を形成していても良い。 k はカチオン種の価数を表し、 Y はアニオン種、 L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に1または2を表し $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。)

20

で表される遷移金属錯体と、水素および窒素原子供与体とを添加し、反応させることを特徴とする、アミノ酸類の合成方法。

【0028】

(g) 下記一般式(2)で表される遷移金属錯体、下記一般式(3)で表される遷移金属錯体、および下記一般式(8)で表される遷移金属錯体からなる群から選択される少なくとも一つ以上の存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和を行い、

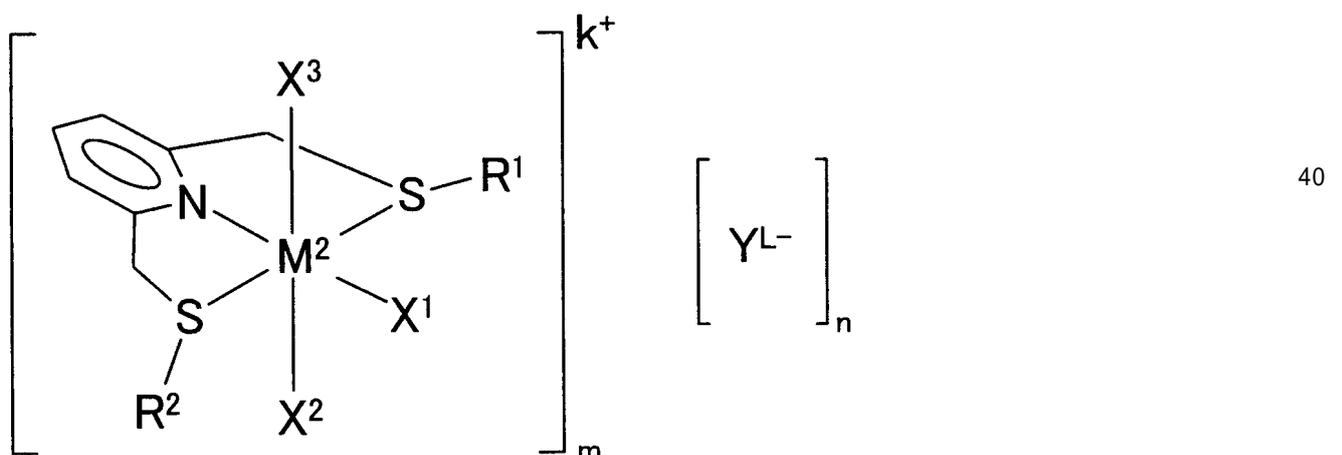
30

さらに、上記アセチレンカルボン酸類の水和後の反応系へ、水素および窒素原子供与体を添加し、反応させることを特徴とする、アミノ酸類の合成方法：

一般式(2)

【0029】

【化9】



【0030】

(式中、 R^1 、および R^2 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 M^2 は

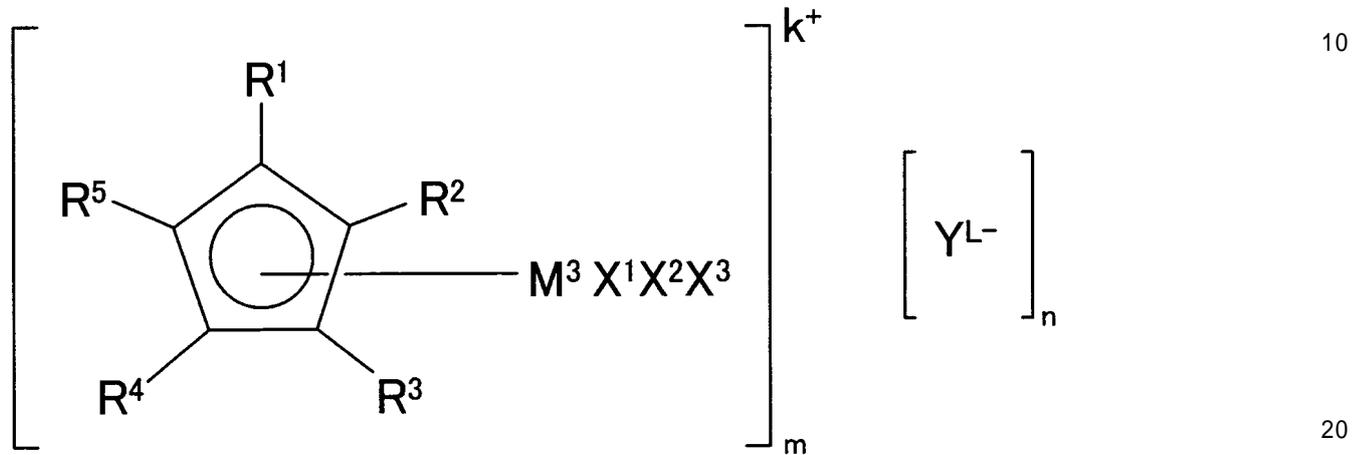
50

周期表第 8 族、9 族、または 10 族元素を表し、配位子である X^1 および X^2 は H_2O 、ハロゲン、溶媒分子、または含窒素配位子を表し、配位子である X^3 はハロゲン、 H_2O または溶媒分子を示す。k はカチオン種の価数を表し、Y はアニオン種、L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に 1 または 2 を表し、 $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。) ;

一般式 (3)

【0031】

【化10】



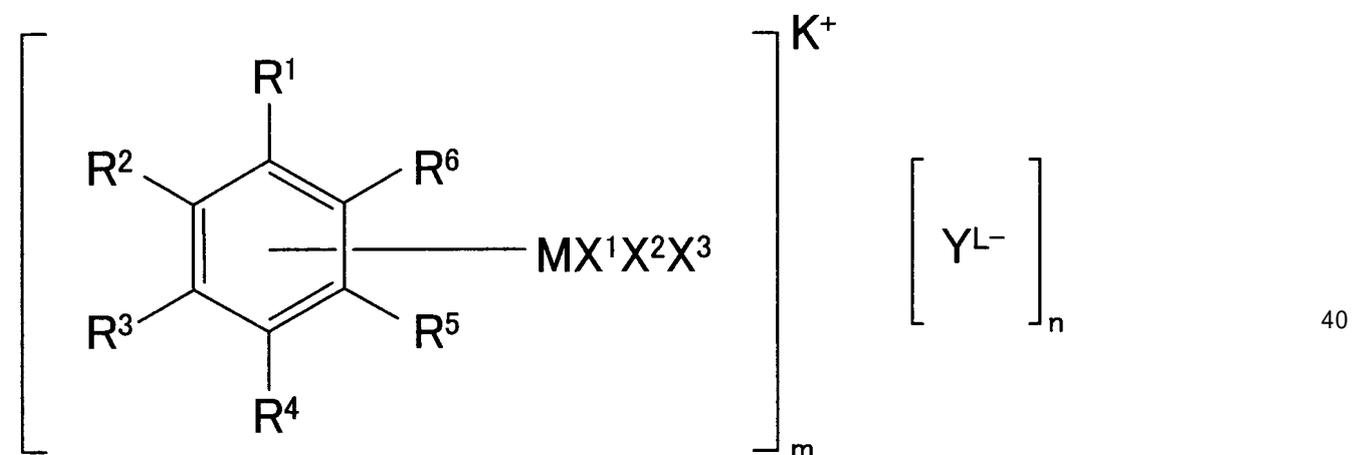
【0032】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、 M^3 は周期表第 8 族または 9 族元素を表し、 X^1 、 X^2 は含窒素配位子を表し、 X^3 は水素原子、カルボン酸残基または H_2O を表す。 X^1 、 X^2 はお互いに結合を形成していても良い。k はカチオン種の価数を表し、Y はアニオン種、L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に 1 または 2 を表し $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。) ;

一般式 (8)

【0033】

【化11】



【0034】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表し、M は周期律表第 8 族元素を表し、配位子である X^1 、 X^2 、 X^3 は、ハロゲン、 H_2O または溶媒分子を表す。k はカチオン種の価数を表し、Y はアニオン種、L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に 1 または 2 を表し $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。)。

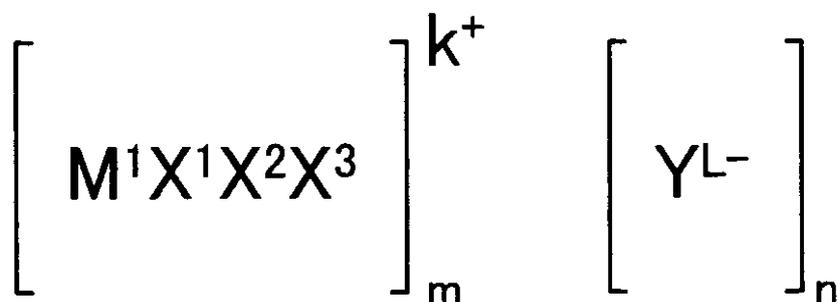
【 0 0 3 5 】

(h)

一般式 (1)

【 0 0 3 6 】

【 化 1 2 】



10

【 0 0 3 7 】

(式中、 M^1 は周期表第8族、9族、または10族元素を表し、配位子である X^1 、 X^2 、 X^3 は、ハロゲン分子、 H_2O または溶媒分子を表す。 k はカチオン種の価数を表し、 Y はアニオン種、 L はアニオン種の価数を表す。ここで k および L はそれぞれ独立に1または2を表し、 $k \times m = L \times n$ の関係が成り立つ。)

で表される金属塩存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和を行い、

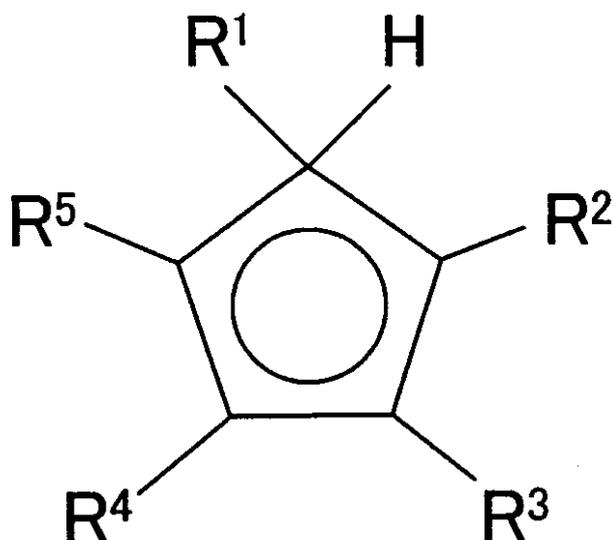
20

さらに、上記アセチレンカルボン酸類の水和後の反応系へ、

一般式 (4)

【 0 0 3 8 】

【 化 1 3 】



30

40

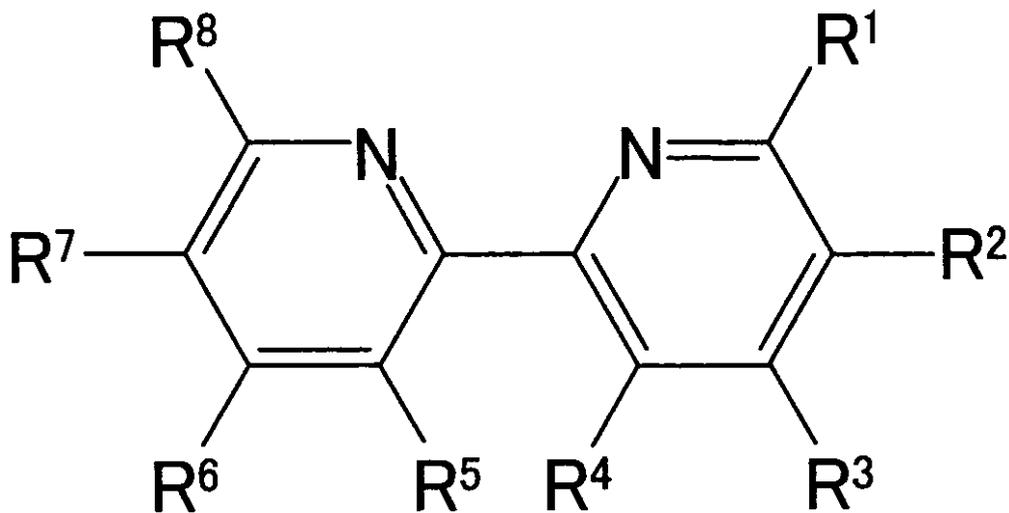
【 0 0 3 9 】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および R^5 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表す。)、

および一般式 (5)

【 0 0 4 0 】

【化 1 4】



10

【0041】

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表す。)

20

で表される有機配位子と、窒素原子供与体とを添加し、反応させることを特徴とする、アミノ酸類の合成方法。

【0042】

本発明の金属塩および遷移金属錯体を用いる水和反応は、非常に危険な水銀触媒を用いることなく、温和な条件下でアセチレンカルボン酸類からケト酸類(ケト酸およびケト酸誘導体)を合成できるため、環境調和型物質変換反応として非常に有用である。さらに本発明によれば、合成したケト酸類(ケト酸およびケト酸誘導体)から同一容器内で連続的に還元的アミノ化反応を行うことで簡便にアミノ酸類(アミノ酸およびアミノ酸誘導体を含む)を合成できる。このように、医学や生化学的に極めて重要なアミノ酸類(アミノ酸およびアミノ酸誘導体を含む)を簡便に合成できることは新技術の創成という意味でもその価値は測り知れない。

30

【0043】

またアセチレンカルボン酸類からアミノ酸類(アミノ酸およびアミノ酸誘導体を含む)を合成し得るということは、すなわち石炭を原料としてアミノ酸類(アミノ酸およびアミノ酸誘導体を含む)を合成することができるということである。アミノ酸類(アミノ酸およびアミノ酸誘導体を含む)の合成においては現在石油を原料として行なわれているが、本発明によれば枯渇が懸念されている石油資源を利用することなく、アミノ酸類(アミノ酸およびアミノ酸誘導体を含む)の合成を行うことができるという効果が得られる。

【0044】

本発明のさらに他の目的、特徴、および優れた点は、以下に示す記載によって十分わかるであろう。また、本発明の利益は、次の説明で明白になるであろう。

40

【図面の簡単な説明】

【0045】

【図1(a)】実施例および比較例において、種々の金属塩または遷移金属錯体の存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和反応を行って、 — ケト酸類(— ケト酸および — ケト酸誘導体を含む)を合成した場合の反応式を示す図である。

【図1(b)】実施例および比較例において、種々の金属塩または遷移金属錯体の存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和反応を行って、 — ケト酸類(— ケト酸および — ケト酸誘導体を含む)を合成した場合の反応式を示す図である。

【図2(a)】参考例において、遷移金属錯体の存在下において、 — ケト酸類(— ケ

50

ト酸および β -ケト酸誘導体を含む)の還元的アミノ化反応を行って、アミノ酸類(アミノ酸およびアミノ酸誘導体を含む)を合成した場合の反応式を示す図である。

【図2(b)】参考例において、遷移金属錯体の存在下において、 β -ケト酸類(β -ケト酸および β -ケト酸誘導体を含む)の還元的アミノ化反応を行って、アミノ酸類(アミノ酸およびアミノ酸誘導体を含む)を合成した場合の反応式を示す図である。

【図3(a)】実施例において、アセチレンカルボン酸類を初発基質として、アセチレンカルボン酸類からアミノ酸類(アミノ酸およびアミノ酸誘導体を含む)をワンポットで合成した場合の反応式を示す図である。

【図3(b)】実施例において、アセチレンカルボン酸類を初発基質として、アセチレンカルボン酸類からアミノ酸類(アミノ酸およびアミノ酸誘導体を含む)をワンポットで合成した場合の反応式を示す図である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0046】

本発明の実施の形態について説明すれば、以下のとおりである。なお、本発明はこれに限定されるものではない。

【0047】

まず、本発明において使用する金属塩(遷移金属塩)、遷移金属錯体について説明する。

【0048】

<一般式(1)で表される金属塩>

一般式(1)で表される金属塩において、 M^1 は周期表の第8族、9族、または10族元素に属する遷移金属元素であれば特に限定されるものではないが、ルテニウム(以下、適宜「Ru」と表記する)、ロジウム(以下、適宜「Rh」と表記する)、イリジウム(以下、適宜「Ir」と表記する)等が好ましい。

【0049】

また X^1 、 X^2 、 X^3 の配位子としては、 H_2O 、およびハロゲン等が挙げられる。また上記以外の溶媒分子が挙げられる。上記「溶媒分子」としては、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドが挙げられる。

【0050】

Yのアニオン種としては、ギ酸、酢酸のごときカルボン酸イオン、硫酸イオン、フッ化物イオン、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、トリフラートイオン、過塩素酸イオン、過臭素酸イオン、過ヨウ素酸イオン、テトラフルオロホウ酸イオン、ヘキサフルオロリン酸イオン、チオシアン酸イオン等が挙げられる。

【0051】

ここで、一般式(1)で表される金属塩の具体例としては、例えば、三塩化ルテニウム、三塩化ロジウム、および三塩化イリジウムが挙げられる。上記金属塩は無水物であっても水和物(例えば三水和物等)であってもよい。上記金属塩は、市販品を購入の上使用すればよい。例えば、三塩化ルテニウムおよび三塩化イリジウムは田中貴金属株式会社から入手可能であり、三塩化ロジウムはフルヤ金属株式会社から入手可能である。

【0052】

<一般式(2)で表される遷移金属錯体>

一般式(2)で表される遷移金属錯体において、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立に水素原子または低級アルキル基を表している。上記低級アルキル基としては、炭素数1~6のアルキル基、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、t-ブチル基、イソアミル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、等が挙げられる。

【0053】

また当該遷移金属錯体において、 M^2 は周期表第8族、9族または10族元素に属する遷移金属元素であれば特に限定されるものではないが、Ru、Rh、Pd(「パラジウム」)等が

10

20

30

40

50

好ましい。

【 0 0 5 4 】

また X^1 または X^2 の配位子としては、 H_2O 、ハロゲン、溶媒分子および含窒素配位子等が挙げられる。上記「含窒素配位子」としては、ピロール、ピリジン、イミダゾール、*N*-メチルイミダゾール、アセトニトリル、アンモニア、アニリン、1,2-エタンジアミン、1,2-ジフェニル-1,2-エタンジアミン、1,2-シクロヘキサンジアミン、2,2'-ビピリジン、1,10-フェナントロリン等が挙げられるが、より好ましくは2座配位子、さらには2,2'-ビピリジンもしくはその誘導体が好ましい。上記「溶媒分子」としては、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドが挙げられる。また X^3 の配位子は、上記「一般式(1)で表される金属塩」と同様である。

10

【 0 0 5 5 】

また *Y* についても、上記「一般式(1)で表される金属塩」と同様である。

【 0 0 5 6 】

ここで、一般式(2)で表される遷移金属錯体の具体例としては、例えば、ジ[トリアクア{2,6-ジ(メチルチオメチル)ピリジン}ルテニウム(III)]3硫酸塩、ジ[トリアクア{2,6-ジ(エチルチオメチル)ピリジン}ルテニウム(III)]3硫酸塩、ジ[トリアクア{2,6-ジ(イソプロピルチオメチル)ピリジン}ルテニウム(III)]3硫酸塩、ジ[トリアクア{2,6-ジ(*t*-ブチルチオメチル)ピリジン}ルテニウム(III)]3硫酸塩、ジ[トリアクア{2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン}ルテニウム(III)]3硫酸塩、トリアクア[2,6-ジ(メチルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3硝酸塩、トリアクア[2,6-ジ(エチルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3硝酸塩、トリアクア[2,6-ジ(イソプロピルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3硝酸塩、トリアクア[2,6-ジ(*t*-ブチルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3硝酸塩、トリアクア[2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3硝酸塩、トリアクア[2,6-ジ(メチルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3トリフルオロメタンスルホン酸塩、トリアクア[2,6-ジ(エチルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3トリフルオロメタンスルホン酸塩、トリアクア[2,6-ジ(イソプロピルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3トリフルオロメタンスルホン酸塩、トリアクア[2,6-ジ(*t*-ブチルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3トリフルオロメタンスルホン酸塩、トリアクア[2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3トリフルオロメタンスルホン酸塩、トリアクア[2,6-ジ(メチルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3過塩素酸塩、トリアクア[2,6-ジ(エチルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3過塩素酸塩、トリアクア[2,6-ジ(イソプロピルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3過塩素酸塩、トリアクア[2,6-ジ(*t*-ブチルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3過塩素酸塩、トリアクア[2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3過塩素酸塩、トリアクア[2,6-ジ(メチルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3テトラフルオロホウ酸塩、トリアクア[2,6-ジ(エチルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3テトラフルオロホウ酸塩、トリアクア[2,6-ジ(イソプロピルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3テトラフルオロホウ酸塩、トリアクア[2,6-ジ(*t*-ブチルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3テトラフルオロホウ酸塩、トリアクア[2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)3テトラフルオロホウ酸塩、ジ[トリアクア{2,6-ジ(メチルチオメチル)ピリジン}ロジウム(III)]3硫酸塩、ジ[トリアクア{2,6-ジ(エチルチオメチル)ピリジン}ロジウム(III)]3硫酸塩、ジ[トリアクア{2,6-ジ(イソプロピルチオメチル)ピリジン}ロジウム(III)]3硫酸塩、ジ[トリアクア{2,6-ジ(*t*-ブチルチオメチル)ピリジン}ロジウム(III)]3硫酸塩、ジ[トリアクア{2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン}ロジウム(III)]3硫酸塩、トリアクア[2,6-ジ(メチルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III)3硝酸塩、トリアクア[2,6-ジ(エチルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III)3硝酸塩、トリアクア[2,6-ジ(イソプロピルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III)3硝酸塩、トリアクア[2,6-ジ(*t*-ブチルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III)3硝酸塩、トリアクア[2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III)3硝酸

20

30

40

50

塩、トリアクア[2,6-ジ(メチルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III) 3トリフルオロメタンスルホン酸塩、トリアクア[2,6-ジ(エチルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III) 3トリフルオロメタンスルホン酸塩、トリアクア[2,6-ジ(イソプロピルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III) 3トリフルオロメタンスルホン酸塩、トリアクア[2,6-ジ(t-ブチルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III) 3トリフルオロメタンスルホン酸塩、トリアクア[2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III) 3トリフルオロメタンスルホン酸塩、トリアクア[2,6-ジ(メチルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III) 3過塩素酸塩、トリアクア[2,6-ジ(エチルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III) 3過塩素酸塩、トリアクア[2,6-ジ(イソプロピルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III) 3過塩素酸塩、トリアクア[2,6-ジ(t-ブチルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III) 3過塩素酸塩、トリアクア[2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III) 3過塩素酸塩、トリアクア[2,6-ジ(メチルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III) 3テトラフルオロホウ酸塩、トリアクア[2,6-ジ(エチルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III) 3テトラフルオロホウ酸塩、トリアクア[2,6-ジ(イソプロピルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III) 3テトラフルオロホウ酸塩、トリアクア[2,6-ジ(t-ブチルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III) 3テトラフルオロホウ酸塩、トリアクア[2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン]ロジウム(III) 3テトラフルオロホウ酸塩、等が挙げられる。

【0057】

本発明の一般式(2)で表される遷移金属錯体は、例えば、次の製造方法に従って製造することができる。ジ[トリアクア{2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン}ルテニウム(III)] 3硫酸塩は、トリクロロ[2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン]ルテニウム(III)をpH3.8の水の存在下、硫酸塩を作用させることによって得られる。反応温度は、通常、-40~200で行われるが、好ましくは-20~100付近で反応を行う。反応時間は反応基質濃度、温度等の反応条件によって異なるが、通常、数時間から30時間程度で反応は完結する。

【0058】

なお、一般式(2)で表される遷移金属錯体の「N」が「C」で置換された遷移金属錯体、および「S」が「N」または「P」で置換された遷移金属錯体であっても、本発明の方法に適用可能である。さらに、一般式(2)で表される遷移金属錯体の「N」が「C」で置換され、かつ、「S」が「N」または「P」で置換された遷移金属錯体であっても、本発明の方法に適用可能である。

【0059】

<一般式(3)で表される遷移金属錯体>

一般式(3)で表される遷移金属錯体において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 の低級アルキル基としては、炭素数1~6のアルキル基、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、t-ブチル基、イソアミル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、等が挙げられる。

【0060】

また一般式(3)で表される遷移金属錯体における M^3 の周期表第8族または9族元素としては、Cp環(シクロペンタジエニル環)に配位可能な元素であればよく、好適にはRh、Ru、Ir等が挙げられる。

【0061】

また一般式(3)で表される遷移金属錯体における配位子 X^1 、 X^2 の含窒素配位子としては、ピロール、ピリジン、イミダゾール、N-メチルイミダゾール、アセトニトリル、アンモニア、アニリン、1,2-エタンジアミン、1,2-ジフェニル-1,2-エタンジアミン、1,2-シクロヘキサンジアミン、2,2'-ビピリジン、1,10-フェナントロリン等が挙げられるが、より好ましくは2座配位子、さらには2,2'-ビピリジンもしくはその誘導体が好ましい。また一般式(3)で表される遷移金属錯体における配位子 X^3 は水素原子、カルボン酸残基、または H_2O である。ここで「カルボン酸残基」とはカルボン酸を有する配位子のことである。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 2 】

また、Yのアニオン種としては、ギ酸、酢酸のごときカルボン酸イオン、硫酸イオン、フッ化物イオン、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、トリフラートイオン、過塩素酸イオン、過臭素酸イオン、過ヨウ素酸イオン、テトラフルオロホウ酸イオン、ヘキサフルオロリン酸イオン、チオシアン酸イオン等が挙げられる。

【 0 0 6 3 】

ここで、一般式(3)で表される遷移金属錯体の具体例としては、例えば、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]コバルト(III)硫酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]ロジウム(III)硫酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]イリジウム(III)硫酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]コバルト(III)硫酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]ロジウム(III)硫酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]イリジウム(III)硫酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]コバルト(III)2硝酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]ロジウム(III)2硝酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]イリジウム(III)2硝酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]鉄(II)硝酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]ルテニウム(II)硝酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]オスミウム(II)硝酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]コバルト(III)ビス(テトラフルオロメタンスルホン酸塩)、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]ロジウム(III)ビス(テトラフルオロメタンスルホン酸塩)、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]イリジウム(III)ビス(テトラフルオロメタンスルホン酸塩)、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]鉄(II)トリフルオロメタンスルホン酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]ルテニウム(II)トリフルオロメタンスルホン酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]オスミウム(II)トリフルオロメタンスルホン酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]コバルト(III)2過塩素酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]ロジウム(III)2過塩素酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]イリジウム(III)2過塩素酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]鉄(II)過塩素酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]ルテニウム(II)過塩素酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]オスミウム(II)過塩素酸塩、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]コバルト(III)ビス(テトラフルオロボレート)、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]ロジウム(III)ビス(テトラフルオロボレート)、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]イリジウム(III)ビス(テトラフルオロボレート)、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]鉄(II)テトラフルオロボレート、トリアクア[(1,2,3,4,5-)-1,2,3,4,5-ペンタメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル]ルテニウム(II)テトラフルオ

ロボレート、トリアクア[(1,2,3,4,5-) - 1,2,3,4,5 - ペンタメチル - 2,4 - シクロペンタジエン - 1 - イル]オスミウム (I I) テトラフルオロロボレート、アクア[(1,2,3,4,5 -) - 2,4 - シクロペンタジエン - 1 - イル]ビスピリジニコバルト (I I I) 2 過塩素酸塩、アクア[(1,2,3,4,5 -) - 2,4 - シクロペンタジエン - 1 - イル] ビスピリジノロジウム (I I I) 2 過塩素酸塩、アクア[(1,2,3,4,5 -) - 2,4 - シクロペンタジエン - 1 - イル] ビスピリジンイリジウム (I I I) 2 過塩素酸塩、アクア(2,2' - ビピリジン)[(1,2,3,4,5 -) - 2,4 - シクロペンタジエン - 1 - イル]コバルト (I I I) 2 過塩素酸塩、アクア(2,2' - ビピリジン) [(1,2,3,4,5 -) - 2,4 - シクロペンタジエン - 1 - イル] ロジウム (I I I) 2 過塩素酸塩、アクア(2,2' - ビピリジン) [(1,2,3,4,5 -) - 2,4 - シクロペンタジエン - 1 - イル] イリジウム (I I I) 2 過塩素酸塩、アクア(2,2' - ビピリジン)[(1,2,3,4,5 -) - 2,4 - シクロペンタジエン - 1 - イル]コバルト (I I I) 2 過塩素酸塩、アクア(2,2' - ビピリジン) [(1,2,3,4,5 -) - 2,4 - シクロペンタジエン - 1 - イル] ロジウム (I I I) 2 過塩素酸塩、アクア(2,2' - ビピリジン) [(1,2,3,4,5 -) - 2,4 - シクロペンタジエン - 1 - イル] ロジウム (I I I) 2 過塩素酸塩等が挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 4 】

本発明の一般式 (3) で表される遷移金属錯体は、例えば、次の製造方法に従って製造することができる。(⁵ - テトラメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III) (2,2' - ビピリジル)アクア錯体は、(⁵ - テトラメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)トリアクア錯体を pH 3 . 8 の水の存在下、2,2' - ビピリジンを作用させることによって得られる。反応温度は、通常、 - 4 0 ~ 2 0 0 で行われるが、好ましくは - 2 0 ~ 1 0 0 付近で反応を行う。反応時間は反応基質濃度、温度等の反応条件によって異なるが、通常、数時間から 3 0 時間程度で反応は完結する。

【 0 0 6 5 】

< 一般式 (8) で表される遷移金属錯体 >

一般式 (8) で表される有機金属錯体において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶の低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、t - ブチル基、イソアミル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

【 0 0 6 6 】

また、Mの周期律表第 8 族元素としては、ベンゼン環に配位可能な元素であればよく、好適にはRuが挙げられる。

【 0 0 6 7 】

またX¹、X²、X³の配位子としては、H₂O、ハロゲン、溶媒分子等が挙げられる。上記「溶媒分子」としては、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドが挙げられる。なお一般式 (8) におけるX¹、X²、X³の配位子としては、全てH₂Oであることが好ましい。

【 0 0 6 8 】

Yのアニオン種としては、蟻酸、酢酸のごときカルボン酸イオン、硫酸イオン、フッ化物イオン、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、トリフラートイオン、過塩素酸イオン、過臭素酸イオン、過ヨウ素酸イオン、テトラフルオロホウ酸イオン、ヘキサフルオロリン酸イオン、チオシアン酸イオン等が挙げられる。

【 0 0 6 9 】

一般式 (8) で示される有機金属錯体の具体例としては、例えば、トリアクア - [(1,2,3,4,5,6- ⁶) - ヘキサメチルベンゼン - 1 - イル]ルテニウム (I I) 2 ヘキサフルオロリン酸塩、トリアクア - [(1,2,3,4,5,6- ⁶) - ヘキサメチルベンゼン - 1 - イル]ルテニウム (I I) 2 テトラフルオロホウ酸塩、トリアクア - [(1,2,3,4,5,6- ⁶) - ヘキサメチルベンゼン - 1 - イル]ルテニウム (I I) 硫酸塩、トリアクア - [(1,2,3,4,5,6- ⁶) - ヘキサメチルベンゼン - 1 - イル]ルテニウム (I I) 2 蟻酸塩、トリアクア - [(1,2,3,4

,5,6-⁶)-シメン-1-イル]ルテニウム(II) 2ヘキサフルオロリン酸塩、トリアクア-[(1,2,3,4,5,6-⁶)-シメン-1-イル]ルテニウム(II) 硫酸塩、トリアクア-[(1,2,3,4,5,6-⁶)-シメン-1-イル]ルテニウム(II) 2蟻酸塩、トリアクア-[(1,2,3,4,5,6-⁶)-シメン-1-イル]ルテニウム(II) 2テトラフルオロホウ酸塩、アクア-2,2'-ビピリジル-[(1,2,3,4,5,6-⁶)-ヘキサメチルベンゼン-1-イル]ルテニウム(II) ヘキサフルオロリン酸塩、アクア-2,2'-ビピリジル-[(1,2,3,4,5,6-⁶)-ヘキサメチルベンゼン-1-イル]ルテニウム(II) テトラフルオロホウ酸塩、アクア-2,2'-ビピリジル-[(1,2,3,4,5,6-⁶)-ヘキサメチルベンゼン-1-イル]ルテニウム(II) 硫酸塩、アクア-2,2'-ビピリジル-[(1,2,3,4,5,6-⁶)-ヘキサメチルベンゼン-1-イル]ルテニウム(II) 蟻酸塩、アクア-2,2'-ビピリジル-[(1,2,3,4,5,6-⁶)-シメン-1-イル]ルテニウム(II) ヘキサフルオロリン酸塩、アクア-2,2'-ビピリジル-[(1,2,3,4,5,6-⁶)-シメン-1-イル]ルテニウム(II) 硫酸塩、
 アクア-2,2'-ビピリジル-[(1,2,3,4,5,6-⁶)-シメン-1-イル]ルテニウム(II) 蟻酸塩、アクア-2,2'-ビピリジル-[(1,2,3,4,5,6-⁶)-シメン-1-イル]ルテニウム(II) テトラフルオロホウ酸塩等が挙げられ、好ましくはトリアクア-[(1,2,3,4,5,6-⁶)-ヘキサメチルベンゼン-1-イル]ルテニウム(II) 硫酸塩、トリアクア-[(1,2,3,4,5,6-⁶)-シメン-1-イル]ルテニウム(II) 硫酸塩等が挙げられる。

10

【0070】

本発明の一般式(8)で示される有機金属錯体は、例えば、次の製造方法に従って製造することができる。すなわち、トリアクア-[(1,2,3,4,5,6-⁶)-ヘキサメチルベンゼン-1-イル]ルテニウム(II) 硫酸は、[(1,2,3,4,5,6-⁶)-ヘキサメチルベンゼン-1-イル]ルテニウム(II) 三塩化物をpH3.8の水の存在下、硫酸塩を作用させることによって得られる。

20

【0071】

<アセチレンカルボン酸類の水和反応>

本発明の一態様は、一般式(1)で表される金属塩(以下、適宜「金属塩1」という)、一般式(2)で表される遷移金属錯体(以下、適宜「遷移金属錯体2」という)、一般式(3)で表される遷移金属錯体(以下、「遷移金属錯体3」という)、および一般式(8)で表される遷移金属錯体(以下、適宜「遷移金属錯体4」という)からなる群から選択される少なくとも一つ以上の化合物の存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和を行うことを特徴とするケト酸類(ケト酸およびケト酸誘導体を含む)の合成方法である。上記方法によれば、アセチレンカルボン酸類の水和反応を温和な条件下で効率的に行うことができる。以下の記載において、ケト酸およびケト酸誘導体を含む化合物のことを「ケト酸類」と称する。上記「ケト酸誘導体」としては特に限定されるものではないが、例えばケト酸エステルが含まれる。

30

【0072】

本発明における水和反応に用いるアセチレンカルボン酸類は、一般式(6)



(式中R¹、R²はそれぞれ独立に水素原子、置換されていてもよい炭素数1~10のアルキル基、置換されていてもよい炭素数1~10のアリール基、置換されていてもよい炭素数1~10のアルコキシカルボニル基、または置換されていてもよい炭素数1~10のアリールオキシカルボニル基を表す。)

40

で表されるカルボニル化合物が挙げられる。

【0073】

上記一般式(6)で表されるアセチレンカルボン酸類のR¹またはR²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、i-プロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、n-ヘキシル基、シクロヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基、n-デシル基、等が挙げられる。

【0074】

ここで、一般式(6)で表されるアセチレンカルボン酸類の具体例としては、例えば、ブ

50

ロピオール酸、プロピオール酸メチル、プロピオール酸エチル、プロピオール酸イソプロピル、プロピオール酸t-ブチル、アセチレンジカルボン酸、アセチレンジカルボン酸ジメチル、アセチレンジカルボン酸ジエチル、アセチレンジカルボン酸ジイソプロピル、アセチレンジカルボン酸ジt-ブチル、2-ブチン酸、2-ブチン酸メチル、2-ブチン酸エチル、2-ブチン酸イソプロピル、2-ブチン酸t-ブチル、2-ペンチン酸、2-ペンチン酸メチル、2-ペンチン酸エチル、2-ペンチン酸イソプロピル、2-ペンチン酸t-ブチル、2-ヘキシン酸、2-ヘキシン酸メチル、2-ヘキシン酸エチル、2-ヘキシン酸イソプロピル、2-ヘキシン酸t-ブチル、2-ヘプチン酸、2-ヘプチン酸メチル、2-ヘプチン酸エチル、2-ヘプチン酸イソプロピル、2-ヘプチン酸t-ブチル、2-オクチン酸、2-オクチン酸メチル、2-オクチン酸エチル、2-オクチン酸イソプロピル、2-オクチン酸t-ブチル、2-ノニン酸、2-ノニン酸メチル、2-ノニン酸エチル、2-ノニン酸イソプロピル、2-ノニン酸t-ブチル、フェニルプロピオール酸、フェニルプロピオール酸メチル、フェニルプロピオール酸エチル、フェニルプロピオール酸イソプロピル、フェニルプロピオール酸t-ブチル、等が挙げられる。

10

【0075】

本発明の一般式(6)で表されるアセチルカルボン酸類は、適宜市販品を購入の上、利用すればよい。例えば、上記アセチレンカルボン酸類は、ナカライテスク株式会社、東京化成工業株式会社、あるいはシグマアルドリッチ・ジャパン株式会社から入手可能である。

20

【0076】

本発明における水和反応によって、上記一般式(6)で表されるアセチレンカルボン酸類に対応するケト酸およびケト酸誘導体が得られる。

【0077】

本発明の水和反応に用いられる金属塩1、遷移金属錯体2、遷移金属錯体3、および遷移金属錯体4の使用量は、特に限定されるものではなく、適宜最適な条件を検討の上採用すればよい。通常、反応基質であるアセチレンカルボン酸類に対するモル比で、1~1/100, 000程度の範囲であり、好ましくは1/50~1/10, 000程度の範囲で上記水和反応を行えばよい。

【0078】

本発明における水和反応は、基質に対して溶解する有機溶媒の存在下、または非存在下において行われる。上記「基質に対して溶解する有機溶媒」とは、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の極性溶媒、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素系溶媒、それらの混合物が挙げられる。基本的には有機溶媒を非存在下の方が触媒活性、生成物の選択性が良いが、場合によっては基質に対して溶解する有機溶媒の存在下において水和反応を行うことによって、反応を促進させるという効果が得られる。

30

【0079】

本発明における水和反応を行う際のpHは、特に限定されるものではなく、適宜最適な条件を検討の上採用すればよい。ただし金属塩1、遷移金属錯体2、遷移金属錯体3、および遷移金属錯体4が水中で安定に存在できるとの理由によれば、本発明における水和反応を行う際のpHはpH1~5が好ましく、1~3がより好ましい。

40

【0080】

本発明における水和反応は、通常、-90~200で行われるが、好ましくは20~100、さらに好ましくは80~100で反応が行われる。反応温度についても、適宜最適な条件を検討の上採用すればよい。

【0081】

また反応時間は、反応基質濃度、温度等の反応条件によって異なるが、通常、数時間から30時間程度で反応は完結する。

50

【0082】

本発明における水和反応終了後の目的物の単離方法、および精製方法は、特に限定されるものではなく、公知の方法を適宜用いて行うことができる。例えば、水和反応終了後、溶媒および未反応原料を留去し、必要に応じて水洗および蒸留すればよい。また、触媒として用いた金属塩または遷移金属錯体は、上記の水洗、蒸留および吸着等の操作によって除去することができる。また、触媒としての金属塩または遷移金属錯体を、シリカゲルや活性白土等の適当な担体に担持させて水和反応を行い、反応終了後に担体に固定化した金属塩や遷移金属錯体を、濾過により除去することも可能である。また、回収した金属塩や遷移金属錯体は再利用することができる。

【0083】

<ケト酸類の還元的アミノ化反応>

本発明にかかるアミノ酸類（アミノ酸およびアミノ酸誘導体を含む）の合成方法（以下、適宜「本発明のアミノ酸類合成方法」という）には、遷移金属錯体3と、水素および窒素原子供与体との存在下において、ケト酸類の還元的アミノ化反応を行う工程が含まれる場合がある。なお以下の記載において、アミノ酸およびアミノ酸誘導体を含む化合物のことを「アミノ酸類」と称する。上記「アミノ酸誘導体」としては、アミノ酸エステル、およびアミノ基がアルキル化されたN-アルキルアミノ酸が挙げられる。

【0084】

還元的アミノ化反応に用いられるケト酸類に関しては、
一般式(7)



(式中R¹、R²はそれぞれ独立に水素原子、置換されていてもよい炭素数1~10のアルキル基、置換されていてもよい炭素数1~10のアリール基、置換されていてもよい炭素数1~10のアルコキシカルボニル基または置換されていてもよい炭素数1~10のアリールオキシカルボニル基を表す。)

で表されるケト酸類が挙げられる。

【0085】

上記一般式(7)で表されるケト酸類のR¹またはR²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、i-プロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、n-ヘキシル基、シクロヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基、n-デシル基等が挙げられる。

【0086】

ここで、一般式(7)で表されるケト酸誘導体の具体例としては、例えば、ピルビン酸、ピルビン酸メチル、ピルビン酸エチル、ピルビン酸イソプロピル、ピルビン酸t-ブチル、ピルビン酸フェニル、2-オキソブタン酸、2-オキソブタン酸メチル、2-オキソブタン酸エチル、2-オキソブタン酸イソプロピル、2-オキソブタン酸t-ブチル、3-メチル-2-オキソブタン酸、3-メチル-2-オキソブタン酸メチル、3-メチル-2-オキソブタン酸エチル、3-メチル-2-オキソブタン酸イソプロピル、3-メチル-2-オキソブタン酸t-ブチル、2-オキソペンタン酸、2-オキソペンタン酸メチル、2-オキソペンタン酸エチル、2-オキソペンタン酸イソプロピル、2-オキソペンタン酸、3-メチル-2-オキソペンタン酸、3-メチル-2-オキソペンタン酸メチル、3-メチル-2-オキソペンタン酸エチル、3-メチル-2-オキソペンタン酸イソプロピル、3-メチル-2-オキソペンタン酸t-ブチル、4-メチル-2-オキソペンタン酸、4-メチル-2-オキソペンタン酸メチル、4-メチル-2-オキソペンタン酸エチル、4-メチル-2-オキソペンタン酸イソプロピル、4-メチル-2-オキソペンタン酸t-ブチル、2-オキソヘキサン酸、2-オキソヘキサン酸メチル、2-オキソヘキサン酸エチル、2-オキソヘキサン酸イソプロピル、2-オキソヘキサン酸t-ブチル、2-オキソオクタン酸、2-オキソオクタン酸メチル、2-オキソオクタン酸エチル、2-オキソオクタン酸イソプロピル、2-オキソオクタン酸t-ブチル、フェニルピルビン酸、フェニルピルビン酸メチル、フェニルピルビン酸エチル、フェニルピルビン酸イソプロピル、フェニルピルビン酸t-ブチル、グリオキ

10

20

30

40

50

シル酸、グリオキシル酸メチル、グリオキシル酸エチル、グリオキシル酸イソプロピル、グリオキシル酸 t-ブチル、フェニルグリオキシル酸、フェニルグリオキシル酸メチル、フェニルグリオキシル酸エチル、フェニルグリオキシル酸イソプロピル、フェニルグリオキシル酸 t-ブチル、2-オキソグルタル酸、等が挙げられる。

【0087】

本発明の一般式(7)で表されるケト酸類は、例えば、ヒドロキシ酸のアルコール部位(ヒドロキシル基)の酸化を行うことにより得られる。

【0088】

本発明のアミノ酸合成方法における還元的アミノ化反応によって、上記一般式(7)で表されるケト酸類に対応するアミノ酸類が得られる。

10

【0089】

本発明のアミノ酸類合成方法における還元的アミノ化反応に用いられる、「水素および窒素原子供与体」としては、ケト酸誘導体に水素原子および窒素原子を供与することができるものであれば特に限定されるものではなく、例えば、ギ酸アンモニウムまたはその塩、アンモニア、N-アルキルアミン類(例えば、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ-t-ブチルアミン等)、等が挙げられる。

【0090】

本発明のアミノ酸類合成方法における還元的アミノ化反応に用いられる、遷移金属錯体3の使用量は特に限定されるものではなく、適宜最適な条件を検討の上採用すればよい。通常、反応基質であるケト酸類に対するモル比で、1~1/100,000程度の範囲であり、好ましくは1/50~1/10,000程度の範囲で上記水和反応を行えばよい。

20

【0091】

本発明における還元的アミノ化反応は、基質に対して溶解する有機溶媒の存在下、または非存在下において行われる。上記「基質に対して溶解する有機溶媒」とは、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の極性溶媒、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素系溶媒、それらの混合物が挙げられる。基本的には有機溶媒を非存在下の方が触媒活性、生成物の選択性が良いが、場合によっては基質に対して溶解する有機溶媒を用いて水和反応を行い、反応を促進させるという効果が得られる。

30

【0092】

本発明のアミノ酸類合成方法における還元的アミノ化反応におけるpHは、特に限定されるものではなく、適宜最適な条件を検討の上、採用すればよい。ただし、遷移金属錯体3とギ酸イオンとの反応から生成するヒドリド錯体が、上記pHの範囲(特にpH4.5~7)で安定であるとの理由から、還元的アミノ化反応におけるpHは1~10であることが好ましく、より好ましくは3~7、さらに好ましくは4.5~7である。なお、ヒドリド錯体は還元的アミノ化反応の触媒活性種である。

【0093】

また本発明のアミノ酸類合成方法における還元的アミノ化反応は、通常、0~200で行われるが、好ましくは60~80付近で反応を行うことができる。反応温度についても、適宜最適な条件を検討の上採用すればよい。

40

【0094】

また反応時間は反応基質濃度、温度等の反応条件によって異なるが、通常、数時間から30時間程度で反応は完結する。

【0095】

本発明における還元的アミノ化反応終了後の目的物の単離方法、および精製方法は、特に限定されるものではなく、公知の方法を適宜用いて行うことができる。例えば、還元的アミノ化反応終了後、溶媒および未反応原料を留去し、必要に応じて水洗および蒸留すればよい。また、触媒として用いた遷移金属錯体は、上記の水洗、蒸留および吸着等の操作

50

によって除去することができる。また、触媒としての遷移金属錯体を、シリカゲルや活性白土等の適当な担体に担持させて還元的アミノ化反応を行い、反応終了後に担体に固定化した遷移金属錯体を、濾過により除去することも可能である。また、回収した遷移金属錯体を再利用することができる。

【0096】

<同一反応容器内で触媒を用いてアセチレンカルボン酸類からアミノ酸類を合成する方法(ワンポット合成法)>

本発明にかかるアミノ酸類の合成方法の一実施形態は、既述の金属塩1、遷移金属錯体2、遷移金属錯体3、および遷移金属錯体4からなる群から選択される少なくとも一つ以上の化合物の存在下において、一般式(6)で表されるアセチレンカルボン酸類の水和を行い、さらに、上記アセチレンカルボン酸類の水和後の反応系へ、既述の遷移金属錯体触媒3と、既述の水素および窒素原子供与体とを添加し、反応させることを特徴としている。すなわち、本発明にかかるアミノ酸類の合成方法の一実施形態は、同一反応容器内で既述の「アセチレンカルボン酸類の水和反応」および「ケト酸類の還元的アミノ化反応」を連続的に行い、アセチレンカルボン酸類からアミノ酸類を合成する方法である。

【0097】

上記一般式(6)で表されるアセチレンカルボン酸類のR¹またはR²のアルキル基としては、炭素数1~10のアルキル基、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、n-ヘキシル基、シクロヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基、n-デシル基、等が挙げられ、これらの基質を用いてアセチレンカルボン酸類からアミノ酸類への連続反応を行う。

【0098】

ここで、連続反応で用いるアセチレンカルボン酸類の具体例としては、例えば、プロピオン酸、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチル、プロピオン酸イソプロピル、プロピオン酸t-ブチル、アセチレンジカルボン酸、アセチレンジカルボン酸ジメチル、アセチレンジカルボン酸ジエチル、アセチレンジカルボン酸ジイソプロピル、アセチレンジカルボン酸ジt-ブチル、2-ブチン酸、2-ブチン酸メチル、2-ブチン酸エチル、2-ブチン酸イソプロピル、2-ブチン酸t-ブチル、2-ペンチン酸、2-ペンチン酸メチル、2-ペンチン酸エチル、2-ペンチン酸イソプロピル、2-ペンチン酸t-ブチル、2-ヘキシニン酸、2-ヘキシニン酸メチル、2-ヘキシニン酸エチル、2-ヘキシニン酸イソプロピル、2-ヘキシニン酸t-ブチル、2-ヘプチン酸、2-ヘプチン酸メチル、2-ヘプチン酸エチル、2-ヘプチン酸イソプロピル、2-ヘプチン酸t-ブチル、2-オクチン酸、2-オクチン酸メチル、2-オクチン酸エチル、2-オクチン酸イソプロピル、2-オクチン酸t-ブチル、2-ノニン酸、2-ノニン酸メチル、2-ノニン酸エチル、2-ノニン酸イソプロピル、2-ノニン酸t-ブチル、フェニルプロピオン酸、フェニルプロピオン酸メチル、フェニルプロピオン酸エチル、フェニルプロピオン酸イソプロピル、フェニルプロピオン酸t-ブチル、等が挙げられる。

【0099】

本発明の一般式(6)で表されるアセチレンカルボン酸類は、適宜市販品を購入の上、利用すればよい。例えば、上記アセチレンカルボン酸類は、ナカライテスク株式会社、東京化成工業株式会社、あるいはシグマアルドリッチ・ジャパン株式会社から入手可能である。

【0100】

本発明の水和反応および還元的アミノ化連続反応におけるpHは、水和反応の段階においては「<アセチレンカルボン酸類の水和反応>」の項で説示した範囲を適宜採用すればよく、また還元的アミノ化反応の段階においては「<ケト酸類の還元的アミノ化反応>」の項で説示した範囲を適宜採用すればよい。

【0101】

本発明のアミノ酸類合成方法に用いられる、金属塩1、遷移金属錯体2、遷移金属錯体3、および遷移金属錯体4の使用量は特に限定されるものではなく、適宜最適な条件を検

10

20

30

40

50

討の上採用すればよい。通常、反応基質であるケト酸類に対するモル比で、 $1 \sim 1/100$ 、 000 程度であり、好ましくは $1/50 \sim 1/10$ 、 000 程度の範囲で反応を行えばよい。

【0102】

水和反応および還元的アミノ化反応の連続反応による本発明のアミノ酸類合成は、基質に対して溶解する有機溶媒の存在下、または非存在下において行われる。上記「基質に対して溶解する有機溶媒」とは、例えば、メタノール、エタノール、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン等の極性溶媒、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素系溶媒、それらの混合物が挙げられる。基本的には有機溶媒を非存在下の方が触媒活性、生成物の選択性が良いが、場合によっては基質に対して溶解する有機溶媒の存在下において水和反応を行うことによって、反応を促進させるという効果が得られる。

10

【0103】

また水和反応および還元的アミノ化反応の連続反応による本発明のアミノ酸類合成方法は、通常、 $0 \sim 100$ で行われるが、好ましくは $60 \sim 80$ 付近で反応を行うことができる。反応温度についても、適宜最適な条件を検討の上採用すればよい。

【0104】

また反応時間は反応基質濃度、温度等の反応条件によって異なるが、通常、数時間から30時間程度で反応は完結する。

20

【0105】

このようにワンポットで（すなわち、同一の反応槽内で連続的に）、アセチレンカルボン酸類からアミノ酸類を生産することができれば、アミノ酸合成の中間生成物であるケト酸類を単離・精製する必要がなく、アミノ酸類の製造コストを低下させ、さらに製造時間を短縮することができるというメリットがある。

【0106】

<同一反応容器内でin-situに合成した触媒を用いてアセチレンカルボン酸類からアミノ酸へ合成する方法（タンデム合成法）>

本発明にかかるアミノ酸類の合成方法の一実施形態は、遷移金属錯体2、遷移金属錯体3、および遷移金属錯体4の存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和を行い、さらに、上記アセチレンカルボン酸類の水和後の反応系へ、既述の水素および窒素原子供与体を添加し、反応させることを特徴とする、方法であってもよい。

30

【0107】

また、本発明にかかるアミノ酸類の合成方法の一実施形態は、既述の金属塩1の存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和を行い、さらに、上記アセチレンカルボン酸類の水和後の反応系へ、一般式(4)および一般式(5)で表される有機配位子と、既述の水素および窒素原子供与体とを添加し、反応させることを特徴とする、方法であってもよい。

【0108】

すなわち既述の「アセチレンカルボン酸類の水和反応」および、「ケト酸類の還元的アミノ化反応」を連続的に行い、アセチレンカルボン酸類からアミノ酸を合成する方法である。この合成で用られる基質および反応条件は、前項で示したワンポット合成法と同じであるが、タンデム合成法のポイントは、配位子を加えることにより反応系内で金属触媒を形成させ、当該金属触媒を用いて反応を行うことである。このことから、タンデム合成法には、連続反応を行う際に高価な金属触媒を用いる必要が無いというメリットがある。

40

【0109】

一般式(4)で表される有機配位子における R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 、並びに一般式(5)で表される有機配位子における、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 の低級アルキル基としては、炭素数1～6のアルキル基、具体的には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、イソプロピル基、t

50

- ブチル基、イソアミル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、等が挙げられる。

【 0 1 1 0 】

一般式(4)で表される有機配位子の具体例としては、例えば、1,2,3,4,5-ペンタメチル-1,3-シクロペンタジエン、1,2,3,4,5-ペンタエチル-1,3-シクロペンタジエン、1,2,3,4,5-ペンタイソプロピル-1,3-シクロペンタジエン、1,2,3,4,5-ペンタ-t-ブチル-1,3-シクロペンタジエン、1,2,3,4,5-ペンタフェニル-1,3-シクロペンタジエン、トリメチル(2,3,4,5-テトラメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル)シラン、トリメチル(2,3,4,5-テトラエチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル)シラン、トリメチル(2,3,4,5-テトライソプロピル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル)シラン、トリメチル(2,3,4,5-テトラ-t-ブチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル)シラン、トリメチル(2,3,4,5-テトラフェニル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル)シラン、クロロジメチル(2,3,4,5-テトラメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル)シラン、クロロジメチル(2,3,4,5-テトラエチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル)シラン、クロロジメチル(2,3,4,5-テトライソプロピル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル)シラン、クロロジメチル(2,3,4,5-テトラ-t-ブチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル)シラン、クロロジメチル(2,3,4,5-テトラフェニル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル)シラン、5-((t-ブチルアミノ)ジメチルシリル)-1,2,3,4-テトラメチル-1,3-シクロペンタジエン、5-((t-ブチルアミノ)ジメチルシリル)-1,2,3,4-テトラエチル-1,3-シクロペンタジエン、5-((t-ブチルアミノ)ジメチルシリル)-1,2,3,4-テトライソプロピル-1,3-シクロペンタジエン、5-((t-ブチルアミノ)ジメチルシリル)-1,2,3,4-テトラ-t-ブチル-1,3-シクロペンタジエン、5-((t-ブチルアミノ)ジメチルシリル)-1,2,3,4-テトラフェニル-1,3-シクロペンタジエン、1-(2,3,4,5-テトラメチル-1,3-シクロペンタジエン-1-イルエタノン)、[(2,3,4,5-テトラメチル-2,4-シクロペンタジエン-1-イル)メチル]-ベンゼン、1,1',1'',1''',1''''-[(1,3-シクロペンタジエン-1,2,3,4,5-ペンタイル)ペンタキス(メチレン)]ペンタキスベンゼン、1,2,4,5-テトラメチル-3-プロピル-1,3-シクロペンタジエン、2,3,4,5-テトラフェニル-2,4-シクロペンタジエン-1-オール、等が挙げられる。

10

20

30

40

【 0 1 1 1 】

一般式(5)で表される有機配位子の具体例としては、例えば、2,2'-ビピリジン、1,10-フェナントロリン、2,2'-ビキノリン、2,2'-ビ-1,8-ナフチリジン、6,6'-ジメチル-2,2'-ビピリジン、6,6'-ジカルボニトリル-2,2'-ビピリジン、6,6'-ビス(クロロメチル)-2,2'-ビピリジン、2,9-ジメチル-1,10-フェナントロリン、4,4'-(2,9-ジメチル-1,10-フェナントロリン-4,7-ジイリル)ビス-ベンゼンスルホン酸、2,9-ジメチル-N-(2,4,6-トリニトロフェニル)-1,10-フェナントロリン-5-アミン、1,10-フェナントロリン-2,9-ジカルボキシアルデヒド、2,9-ジカルボキシ-1,10-フェナントロリン、2,9-ジカルボキシ-1,10-フェナントロリン、2,9-ジメチル4,7-ジフェニル-1,10-フェナントロリン、(2,2'-ビキノリン)-4,4'-ジカルボン酸、(2,2'-ビキノリン)-4'-カルボン酸、4,4'-ジメチル-2,2'-ビキノリン、5,5'-ジメチル-2,2'-ビピリジン、5,5'-ジカルボニトリル-2,2'-ビピリジン、5,5'-ビス(クロロメチル)-2,2'-ビピリジン、3,8-ジメチル-1,10-フェナントロリン、4,4'-(3,8-ジメチル-1,10-フェナントロリン-4,7-ジイリル)ビス-ベンゼンスルホン酸、1,10-フェナントロリン-2,9-ジカルボキシアルデヒド、3,8-ジカルボキシ-1,10-フェナントロリン、3,8-ジカルボキシ-1,10-フェナントロリン、3,8-ジメチル4,7-ジフェニル-1,10-フェナントロリン、4,4'-ジメチル-2,2'-ビピリジン、4,4'-ジメトキシ-2,2'-ビピリジン、4,4'-ジカルボニトリル-2,2'-ビピリジン、5,5'-ビス(クロロメチル)-2,2'-ビピリジン、4,7-ジメチル-1,10-フェナントロリン、1,10-フェナントロリン-4,7-ジカルボキシアルデヒド、4,7-ジカルボキシ-1,10-フェナントロリン、等が挙げられる。

【 0 1 1 2 】

本発明の一般式(4)および(5)で表される有機配位子は、適宜市販品を購入の上、利用すればよい。例えば、上記有機配位子は、ナカライテスク株式会社、東京化成工業株式会社、あるいはシグマアルドリッチ・ジャパン株式会社から入手可能である。

【 0 1 1 3 】

50

本発明は上述した実施形態に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能である。すなわち、請求項に示した範囲で適宜変更した技術的手段を組み合わせ得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。

【実施例】

【0114】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は、これに限定されるものではない。

【0115】

< 1. ケト酸類 (- または - ケト酸類) の合成例 >

種々の金属塩または遷移金属錯体の存在下において、アセチレンカルボン酸類の水和反応を行って、ケト酸類 (- または - ケト酸類) を合成した。図1 (a) および (b) に上記水和反応の反応式を示す。なお、水溶性のアセチレンカルボン酸類の水和を行った場合は - ケト酸類が合成され (図1 (a))、非水溶性のアセチレンカルボン酸類の水和を行った場合は - ケト酸類が合成される (図1 (b))。ここで図1 (a) に示す反応経路を「Path A」、および図1 (b) に示す反応経路を「Path C」と便宜上、称する。

【0116】

〔実施例1〕

図1 (a) における R^1 および R^2 がともに H である、水溶性のアセチレンカルボン酸類 0.5 mmol を、三塩化ルテニウム 5.0 μ mol の水溶液 2 ml に混合し、pH 2.0、80、アルゴン雰囲気下で12時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を¹H NMRによって確認した。

【0117】

〔実施例2〕

図1 (a) における R^1 および R^2 がともに H である、水溶性のアセチレンカルボン酸類 0.5 mmol を、三塩化ロジウム 5.0 μ mol の水溶液 2 ml に混合し、pH 2.0、80、アルゴン雰囲気下で12時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を¹H NMRによって確認した。

【0118】

〔実施例3〕

図1 (a) における R^1 および R^2 がともに H である、水溶性のアセチレンカルボン酸類 0.5 mmol を、ジ[トリアクア{2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン}ルテニウム(III)]3硫酸塩 3.1 mg (2.5 μ mol) の水溶液 2 ml に混合し、pH 2.0、80、アルゴン雰囲気下で12時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を¹H NMRによって確認した。

【0119】

〔実施例4〕

図1 (a) における R^1 および R^2 がともに H である、水溶性のアセチレンカルボン酸類 0.5 mmol を、ジ[トリアクア{2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン}ロジウム(III)]3硫酸塩 3.1 mg (2.5 μ mol) の水溶液 2 ml に混合し、pH 2.0、80、アルゴン雰囲気下で12時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を¹H NMRによって確認した。

【0120】

〔比較例1〕

触媒として HgSO₄ を用いた以外は実施例1~4と同様にした。

【0121】

〔実施例5〕

図1 (a) における R^1 が COOH であり、 R^2 が H である、水溶性のアセチレンジカルボン酸 0.1 mmol を、三塩化ルテニウム 5.0 μ mol の水溶液 2 ml に混合し、pH 2.0、80、アルゴン雰囲気下で12時間反応させた。反応終了後の反応混合物

10

20

30

40

50

を濃縮し、得られた生成物を¹H NMRによって確認した。

【0122】

〔実施例6〕

図1(a)におけるR¹がCOOHであり、R²がHである、水溶性のアセチレンジカルボン酸0.1mmolを、三塩化ロジウム5.0μmolの水溶液2mlに混合し、pH2.0、80℃、アルゴン雰囲気下で12時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を¹H NMRによって確認した。

【0123】

〔実施例7〕

図1(a)におけるR¹がCOOHであり、R²がHである、水溶性のアセチレンジカルボン酸0.1mmolを、ジ[トリアクア{2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン}ルテニウム(III)]3硫酸塩3.1mg(2.5μmol)の水溶液2mlに混合し、pH2.0、80℃、アルゴン雰囲気下で12時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を¹H NMRによって確認した。

10

【0124】

〔実施例8〕

図1(a)におけるR¹がCOOHであり、R²がHである、水溶性のアセチレンジカルボン酸0.1mmolを、ジ[トリアクア{2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン}ロジウム(III)]3硫酸塩3.1mg(2.5μmol)の水溶液2mlに混合し、pH2.0、80℃、アルゴン雰囲気下で12時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を¹H NMRによって確認した。

20

【0125】

〔比較例2〕

触媒としてHgSO₄を用いた以外は実施例5~8と同様にした。

【0126】

〔実施例9〕

図1(a)におけるR¹がCH₃であり、R²がHである、水溶性のアセチレンジカルボン酸0.1mmolを、三塩化ルテニウム5.0μmolの水溶液2mlに混合し、pH2.0、80℃、アルゴン雰囲気下で12時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を¹H NMRによって確認した。

30

【0127】

〔実施例10〕

図1(a)におけるR¹がCH₃であり、R²がHである、水溶性のアセチレンジカルボン酸0.1mmolを、ジ[トリアクア{2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン}ルテニウム(III)]3硫酸塩3.1mg(2.5μmol)の水溶液2mlに混合し、pH2.0、80℃、アルゴン雰囲気下で12時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を¹H NMRによって確認した。

【0128】

〔実施例11〕

図1(a)におけるR¹がCH₃であり、R²がHである、水溶性のアセチレンジカルボン酸0.1mmolを、ジ[トリアクア{2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン}ロジウム(III)]3硫酸塩3.1mg(2.5μmol)の水溶液2mlに混合し、pH2.0、80℃、アルゴン雰囲気下で12時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を¹H NMRによって確認した。

40

【0129】

〔比較例3〕

触媒としてHgSO₄を用いた以外は実施例9~11と同様にした。

【0130】

〔実施例12〕

図1(b)におけるR¹がCH₃であり、R²がC₂H₅である、非水溶性のアセチレ

50

ンジカルボン酸エステル 0.1 mmol を、三塩化ルテニウム $5.0 \text{ } \mu\text{mol}$ の酢酸バッファ水溶液 2 ml に混合し、 $\text{pH } 4.0$ 、 80°C 、アルゴン雰囲気下で 12 時間反応させた。反応終了後の反応混合物をクロロホルムで抽出および濃縮し、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ によって確認した。

【0131】

〔実施例 13〕

図 1 (b) における R^1 が CH_3 であり、 R^2 が C_2H_5 である、非水溶性のアセチレンジカルボン酸エステル 0.1 mmol を、三塩化ロジウム $5.0 \text{ } \mu\text{mol}$ の酢酸バッファ水溶液 2 ml に混合し、 $\text{pH } 4.0$ 、 80°C 、アルゴン雰囲気下で 12 時間反応させた。反応終了後の反応混合物をクロロホルムで抽出および濃縮し、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ によって確認した。

10

【0132】

〔実施例 14〕

図 1 (b) における R^1 が CH_3 であり、 R^2 が C_2H_5 である、非水溶性のアセチレンジカルボン酸エステル 0.1 mmol を、ジ[トリアクア{2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン}ルテニウム(III)]3硫酸塩 3.1 mg ($2.5 \text{ } \mu\text{mol}$) の酢酸バッファ水溶液 2 ml に混合し、 $\text{pH } 2.0$ 、 80°C 、アルゴン雰囲気下で 12 時間反応させた。反応終了後の反応混合物をクロロホルムで抽出および濃縮し、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ によって確認した。

20

【0133】

〔実施例 15〕

図 1 (b) における R^1 が CH_3 であり、 R^2 が C_2H_5 である、非水溶性のアセチレンジカルボン酸エステル 0.1 mmol を、ジ[トリアクア{2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン}ロジウム(III)]3硫酸塩 3.1 mg ($2.5 \text{ } \mu\text{mol}$) の酢酸バッファ水溶液 2 ml に混合し、 $\text{pH } 2.0$ 、 80°C 、アルゴン雰囲気下で 12 時間反応させた。反応終了後の反応混合物をクロロホルムで抽出および濃縮し、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ によって確認した。

【0134】

〔比較例 4〕

触媒として HgSO_4 を用いた以外は実施例 13 ~ 15 と同様にした。

30

【0135】

〔実施例 1 ~ 15 および比較例 1 ~ 4 の結果〕

上記結果を表 1 に示す。

【0136】

【表 1】

	R ¹	R ²		Cat	Path	TON	mol%	Yield (%)	
実施例1	H	H	水溶性	RuCl ₃	A	48	1	48	
実施例2	H	H	水溶性	RhCl ₃	A	19	1	19	
比較例1	H	H	水溶性	HgSO ₄	A	4	1	4	
実施例3	H	H	水溶性	pincer Ru ³⁺	A	38	1	38	10
実施例4	H	H	水溶性	pincer Rh ³⁺	A	28	1	28	
実施例5	COOH	H	水溶性	RuCl ₃	A	14	5	70	
実施例6	COOH	H	水溶性	RhCl ₃	A	8	5	40	
比較例2	COOH	H	水溶性	HgSO ₄	A	5	5	25	
実施例7	COOH	H	水溶性	pincer Ru ³⁺	A	15	5	78	
実施例8	COOH	H	水溶性	pincer Rh ³⁺	A	11	5	57	
実施例9	CH ₃	H	水溶性	RuCl ₃	A	7	5	35	
比較例3	CH ₃	H	水溶性	HgSO ₄	A	-	5	-	20
実施例10	CH ₃	H	水溶性	pincer Ru ³⁺	A	6	5	28	
実施例11	CH ₃	H	水溶性	pincer Rh ³⁺	A	1	5	4	
実施例12	CH ₃	C ₂ H ₅	非水溶性	RuCl ₃	C	1	5	5	
実施例13	CH ₃	C ₂ H ₅	非水溶性	RhCl ₃	C	8	5	40	
比較例4	CH ₃	C ₂ H ₅	非水溶性	HgSO ₄	C	-	5	-	
実施例14	CH ₃	C ₂ H ₅	非水溶性	pincer Ru ³⁺	C	8	5	40	
実施例15	CH ₃	C ₂ H ₅	非水溶性	pincer Rh ³⁺	C	4	5	20	30

【0137】

表1において「Cat」は触媒（金属塩、遷移金属錯体またはHgSO₄）として用いた化合物を示し、「TON」は触媒のターンオーバー数を示し、「mol%」はアセチレンカルボン酸類に対する触媒のmol%を示し、「Yield (%)」はアセチレンカルボン酸類からのケト酸類の収率を示している。また表中「-」は反応が進まなかったことを示している。

【0138】

実施例1～4のケト酸の収率は、水和反応の代表的な水銀触媒である硫酸水銀を用いた場合のそれとに比して、4.8～12倍であり、実施例で用いた触媒の方がはるかに触媒活性が高いということが分かった。特に、三塩化ルテニウム、およびジ[トリアクア{2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン}ルテニウム(III)]3硫酸塩を触媒として用いた場合の収率は、比較例のそれに比して、それぞれ12倍および9.5倍であり、当該化合物の触媒活性は非常に高いということが分かった。

【0139】

また触媒のターンオーバー数を比較しても、実施例のそれの方が比較例のそれに比して4.8～12倍であり、実施例で用いた触媒の方がはるかに高いターンオーバー数を有しており、触媒として優れているということが分かった。特に、三塩化ルテニウム、およびジ[トリアクア{2,6-ジ(フェニルチオメチル)ピリジン}ルテニウム(III)]3硫酸塩のターンオーバー数は、比較例のそれに比して、それぞれ12倍および9.5倍であり、当該

40

50

化合物は触媒として非常に優れているということが分かった。

【0140】

また実施例5～8と比較例2、実施例9～11と比較例3、および実施例12～15と比較例4の結果を比較しても、実施例の結果が良好であり、本発明にかかるケト酸類の合成方法が優れているということが分かった。

【0141】

〔実施例21〕

図1(a)における R^1 および R^2 がともにHである、水溶性のアセチレンカルボン酸類0.1mmolを、三塩化ルテニウム $1.0\mu\text{mol}$ の水溶液2mlに混合し、pH 1.3、100、アルゴン雰囲気下で12時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ によって確認した。

10

【0142】

〔実施例22〕

図1(a)における R^1 および R^2 がともにHである、水溶性のアセチレンカルボン酸類0.1mmolを、三塩化ロジウム $1.0\mu\text{mol}$ の水溶液2mlに混合し、pH 1.3、100、アルゴン雰囲気下で12時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ によって確認した。

【0143】

〔実施例23〕

図1(a)における R^1 および R^2 がともにHである、水溶性のアセチレンカルボン酸類0.1mmolを、三塩化イリジウム $1.0\mu\text{mol}$ の水溶液2mlに混合し、pH 1.3、100、アルゴン雰囲気下で12時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ によって確認した。

20

【0144】

〔比較例5〕

触媒として HgSO_4 を用いた以外は実施例21～23と同様にした。

【0145】

〔実施例24〕

図1(a)における R^1 が CH_3 であり、 R^2 がHである、水溶性のアセチレンジカルボン酸0.1mmolを、三塩化ルテニウム $1.0\mu\text{mol}$ の水溶液2mlに混合し、pH 1.3、100、アルゴン雰囲気下で24時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ によって確認した。

30

【0146】

〔実施例25〕

図1(a)における R^1 が CH_3 であり、 R^2 がHである、水溶性のアセチレンジカルボン酸0.1mmolを、三塩化ロジウム $1.0\mu\text{mol}$ の水溶液2mlに混合し、pH 1.3、100、アルゴン雰囲気下で24時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ によって確認した。

【0147】

〔実施例26〕

図1(a)における R^1 が CH_3 であり、 R^2 がHである、水溶性のアセチレンジカルボン酸0.1mmolを、三塩化イリジウム $1.0\mu\text{mol}$ の水溶液2mlに混合し、pH 1.3、100、アルゴン雰囲気下で24時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ によって確認した。

40

【0148】

〔比較例6〕

触媒として HgSO_4 を用いた以外は実施例24～26と同様にした。

【0149】

〔実施例27〕

図1(a)における R^1 が C_6H_5 であり、 R^2 がHである、水溶性のアセチレンジカル

50

ボン酸 0.1 mmol を、三塩化ルテニウム 1.0 μmol の水溶液 2 ml に混合し、pH 4.5、100、アルゴン雰囲気下で 24 時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を ¹H NMR によって確認した。

【0150】

〔比較例 7〕

触媒として HgSO₄ を用いた以外は実施例 27 と同様にした。

【0151】

〔実施例 28〕

図 1 (a) における R¹ が COOH であり、R² が H である、水溶性のアセチレンジカルボン酸 0.1 mmol を、三塩化ルテニウム 1.0 μmol の水溶液 2 ml に混合し、pH 1.3、100、アルゴン雰囲気下で 12 時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を ¹H NMR によって確認した。

10

【0152】

〔実施例 29〕

図 1 (a) における R¹ が C₃H₇ であり、R² が H である、水溶性のアセチレンジカルボン酸 0.1 mmol を、三塩化ルテニウム 1.0 μmol の水溶液 2 ml に混合し、pH 3.5、100、アルゴン雰囲気下で 12 時間反応させた。反応終了後の反応混合物を濃縮し、得られた生成物を ¹H NMR によって確認した。

【0153】

〔実施例 21 ~ 29 および比較例 5 ~ 7 の結果〕

上記結果を表 2 に示す。表の見方は表 1 と同様である。

20

【0154】

〔表 2〕

	R ¹	R ²	Cat	Path	TON	mol%	Yield (%)
実施例 21	H	H	水溶性 RuCl ₃	A	90	1	90
実施例 22	H	H	水溶性 RhCl ₃	A	19	1	19
実施例 23	H	H	水溶性 IrCl ₃	A	29	1	29
比較例 5	H	H	水溶性 HgSO ₄	A	7	1	7
実施例 24	CH ₃	H	水溶性 RuCl ₃	A	51	1	51
実施例 25	CH ₃	H	水溶性 RhCl ₃	A	8	1	8
実施例 26	CH ₃	H	水溶性 IrCl ₃	A	2	1	2
比較例 6	CH ₃	H	水溶性 HgSO ₄	A	-	1	-
実施例 27	C ₆ H ₅	H	水溶性 RuCl ₃	A	15	1	15
比較例 7	C ₆ H ₅	H	水溶性 HgSO ₄	A	-	1	-
実施例 28	COOH	H	水溶性 RuCl ₃	A	64	1	64
実施例 29	C ₃ H ₇	H	水溶性 RuCl ₃	A	24	1	24

30

40

【0155】

実施例 21 ~ 23 のケト酸の収率およびターンオーバー数は、硫酸水銀を用いた比較例 5 のそれに比して、2.7 ~ 1.3 倍であり、実施例で用いた触媒（三塩化ルテニウム、三塩化ロジウム、三塩化イリジウム）の方が、硫酸水銀に比して触媒としてはるかに優れているということが分かった。特に、三塩化ルテニウムを触媒として用いた場合の収率およびターンオーバー数は、比較例 5 のそれに比して 1.3 倍であった。よって三塩化ルテニウムは、当該実施例における反応において、特に優れた触媒であるということが分かった。

50

【0156】

硫酸水銀を用いた比較例6ではケト酸の生成が見られなかったに対して、実施例24～26ではケト酸の生成が見られた。よって実施例で用いた触媒（三塩化ルテニウム、三塩化ロジウム、三塩化イリジウム）の方が、硫酸水銀に比して触媒としてはるかに優れているということが分かった。特に、三塩化ルテニウムを用いた実施例24では収率51%と非常に高い収率でケト酸が得られた。よって三塩化ルテニウムは、当該実施例における反応において、特に優れた触媒であるということが分かった。

【0157】

硫酸水銀を用いた比較例7ではケト酸の生成が見られなかったに対して、実施例27ではケト酸の生成が見られた。よって実施例27で用いた触媒（三塩化ルテニウム）の方が、硫酸水銀に比して触媒としてはるかに優れているということが分かった。

10

【0158】

実施例28および29においても、ケト酸の生成が見られた。

【0159】

ところで、実施例21と実施例1とは反応温度が100であるか80であるかの違いのみである。両者のケト酸の収率およびターンオーバー数を比較するに、反応温度が80から100にすることで、ケト酸の収率およびターンオーバー数が約1.9倍増加するということが分かる。他方、実施例24と実施例9とは、反応温度が100であるか80であるかの違い以外に、アセチレンカルボン酸類と触媒との比率が異なっている。しかし、触媒の比率が1/5であるのにも関わらず、実施例24のケト酸の収率およびターンオーバー数は、実施例9の約1.5倍となっていた。なお、実施例1、21、24、および9において使用した触媒は、いずれも三塩化ルテニウムであった。よって、かかる結果から、三塩化ルテニウムを触媒として使用した場合におけるアセチレンカルボン酸類の水和反応においては、80よりも100が好ましいということが分かった。

20

【0160】

〔実施例30〕

図1(b)における R^1 がHであり、 R^2 が C_2H_5 である、非水溶性のアセチレンジカルボン酸エステル0.1mmolを、三塩化ルテニウム $1.0\mu\text{mol}$ の酢酸バッファー水溶液2mlに混合し、pH4.0、80、アルゴン雰囲気下で12時間反応させた。反応終了後の反応混合物をクロロホルムで抽出および濃縮し、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ によって確認した。

30

【0161】

〔実施例31〕

図1(b)における R^1 がHであり、 R^2 が C_2H_5 である、非水溶性のアセチレンジカルボン酸エステル0.1mmolを、三塩化ロジウム $1.0\mu\text{mol}$ の酢酸バッファー水溶液2mlに混合し、pH4.0、80、アルゴン雰囲気下で12時間反応させた。反応終了後の反応混合物をクロロホルムで抽出および濃縮し、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ によって確認した。

【0162】

〔実施例32〕

図1(b)における R^1 がHであり、 R^2 が C_2H_5 である、非水溶性のアセチレンジカルボン酸エステル0.1mmolを、三塩化イリジウム $1.0\mu\text{mol}$ の酢酸バッファー水溶液2mlに混合し、pH4.0、80、アルゴン雰囲気下で12時間反応させた。反応終了後の反応混合物をクロロホルムで抽出および濃縮し、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ によって確認した。

40

【0163】

〔比較例8〕

触媒として HgSO_4 を用いた以外は実施例30～32と同様にした。

【0164】

〔実施例33〕

50

図1(b)における R^1 が CH_3 であり、 R^2 が C_2H_5 である、非水溶性のアセチレンジカルボン酸エステル 0.1 mmol を、三塩化ロジウム $1.0\text{ }\mu\text{mol}$ の酢酸バッファ水溶液 2 ml に混合し、 $pH 4.0$ 、 80°C 、アルゴン雰囲気下で 12 時間反応させた。反応終了後の反応混合物をクロロホルムで抽出および濃縮し、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ によって確認した。

【0165】

〔実施例34〕

図1(b)における R^1 が CH_3 であり、 R^2 が C_2H_5 である、非水溶性のアセチレンジカルボン酸エステル 0.1 mmol を、三塩化イリジウム $1.0\text{ }\mu\text{mol}$ の酢酸バッファ水溶液 2 ml に混合し、 $pH 4.0$ 、 80°C 、アルゴン雰囲気下で 12 時間反応させた。反応終了後の反応混合物をクロロホルムで抽出および濃縮し、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ によって確認した。

10

【0166】

〔比較例9〕

触媒として $HgSO_4$ を用いた以外は実施例33~34と同様にした。

【0167】

〔実施例35〕

図1(b)における R^1 が C_4H_9 であり、 R^2 が C_2H_5 である、非水溶性のアセチレンジカルボン酸エステル 0.1 mmol を、三塩化ロジウム $10\text{ }\mu\text{mol}$ の酢酸バッファ水溶液 2 ml に混合し、 $pH 4.0$ 、 80°C 、アルゴン雰囲気下で 12 時間反応させた。反応終了後の反応混合物をクロロホルムで抽出および濃縮し、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ によって確認した。

20

【0168】

〔実施例36〕

図1(b)における R^1 が C_4H_9 であり、 R^2 が C_2H_5 である、非水溶性のアセチレンジカルボン酸エステル 0.1 mmol を、三塩化イリジウム $10\text{ }\mu\text{mol}$ の酢酸バッファ水溶液 2 ml に混合し、 $pH 4.0$ 、 80°C 、アルゴン雰囲気下で 12 時間反応させた。反応終了後の反応混合物をクロロホルムで抽出および濃縮し、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ によって確認した。

【0169】

〔比較例10〕

触媒として $HgSO_4$ を用いた以外は実施例35~36と同様にした。

【0170】

〔実施例30~36および比較例8~10の結果〕

上記結果を表3に示す。表の見方は表1と同様である。

【0171】

30

【表 3】

	R ¹	R ²		Cat	Path	TON	mol%	Yield (%)
実施例30	H	C ₂ H ₅	非水溶性	RuCl ₃	C	3.4	1	3.4
実施例31	H	C ₂ H ₅	非水溶性	RhCl ₃	C	2.3	1	2.3
実施例32	H	C ₂ H ₅	非水溶性	IrCl ₃	C	4.9	1	4.9
比較例8	H	C ₂ H ₅	非水溶性	HgSO ₄	C	2.0	1	2.0
実施例33	CH ₃	C ₂ H ₅	非水溶性	RhCl ₃	C	12	1	12
実施例34	CH ₃	C ₂ H ₅	非水溶性	IrCl ₃	C	71	1	71
比較例9	CH ₃	C ₂ H ₅	非水溶性	HgSO ₄	C	7	1	7
実施例35	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	非水溶性	RhCl ₃	C	1.1	10	11
実施例36	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	非水溶性	IrCl ₃	C	2.1	10	21
比較例10	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	非水溶性	HgSO ₄	C	1.2	10	12

10

20

【0172】

実施例30～32のケト酸エステルの収率およびターンオーバー数は、硫酸水銀を用いた比較例8のそれに比して、同等若しくは高かった。よってかかる結果から、本発明によれば有害な水銀触媒を使用しない温和な条件で、アセチレン化合物の水和反応を行うことによってケト酸類を合成することができるということが分かった。

【0173】

実施例33～34のケト酸エステルの収率およびターンオーバー数は、硫酸水銀を用いた比較例9のそれに比して高かった。よって実施例で用いた触媒（三塩化ロジウム、三塩化イリジウム）の方が、硫酸水銀に比して触媒として優れているということが分かった。特に、三塩化ロジウムを用いた実施例34では収率71%と非常に高い収率でケト酸エステルが得られた。よって三塩化ロジウムは、当該実施例における反応において、特に優れた触媒であるということが分かった。

30

【0174】

実施例35～36のケト酸エステルの収率およびターンオーバー数は、硫酸水銀を用いた比較例10のそれに比して、同等若しくは高かった。よってかかる結果から、本発明によれば有害な水銀触媒を使用しない温和な条件で、アセチレン化合物の水和反応を行うことによってケト酸類を合成することができるということが分かった。

【0175】

< 2. アミノ酸およびアミノ酸誘導体の合成 >

遷移金属錯体の存在下において、ケト酸類の還元的アミノ化反応を行って、アミノ酸類の合成した。図2(a)および(b)に上記還元的アミノ化反応の反応式を示す。なお、
 - ケト酸類について還元的アミノ化反応を行った場合には - アミノ酸類および - ヒドロキシカロボン酸類が合成され(図2(a))、
 - ケト酸類について還元的アミノ化反応を行った場合には - アミノ酸類および - ヒドロキシカロボン酸類が合成される(図2(b))。ここで図2(a)に示す反応経路を「Path B」、および図2(b)に示す反応経路を「Path D」と便宜上、称する。

40

【0176】

〔参考例1〕

図2(a)におけるR¹がCH₃であり、R²がHであるピルビン酸0.16mmolと、ギ酸アンモニウム3.2mmolを水3ml中に仕込み、pH4.5に調整した。(

50

⁵-テトラメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)(2,2'-ビピリジル)アクア錯体 0.2 μmol をピルビン酸水溶液に加え、80℃、アルゴン雰囲気下で1時間反応させた。反応終了後、得られた生成物を¹H NMRにより確認した。生成物の単離を行う際は、反応溶液を濃縮し、濃縮した残渣を水に溶かし、陽イオン交換樹脂(DOWEX 50W-X2)に通す。水50 mlを流した後、0.1 Mアンモニア水200 mlを流し、この溶液を濃縮し、生成物(アラニン)を得た。

【0177】

〔参考例2〕

図2(a)におけるR¹がC₆H₄(OH)あり、R²がHである4-ヒドロキシピルビン酸 0.16 mmol と、ギ酸アンモニウム 3.2 mmol を水3 ml中に仕込み、pH 4.5に調整した。⁵-テトラメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)(2,2'-ビピリジル)アクア錯体 0.2 μmol をピルビン酸水溶液に加え、80℃、アルゴン雰囲気下で1時間反応させた。反応終了後、得られた生成物を¹H NMRにより確認した。生成物の単離を行う際は、反応混合物を濾過することにより反応生成物であるチロシンを得た。

10

【0178】

〔参考例3〕

図2(a)におけるR¹が(CH₂)₂COOHあり、R²がHである2-ケトグルタル酸 0.16 mmol と、ギ酸アンモニウム 3.2 mmol を水3 ml中に仕込み、pH 4.5に調整した。⁵-テトラメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)(2,2'-ビピリジル)アクア錯体 0.2 μmol をピルビン酸水溶液に加え、80℃、アルゴン雰囲気下で1時間反応させた。反応終了後、得られた生成物を¹H NMRにより確認した。生成物の単離を行う際は、反応溶液を濃縮し、濃縮した残渣を水に溶かし、陽イオン交換樹脂(DOWEX 50W-X2)に通す。水50 mlを流した後、0.1 Mアンモニア水200 mlを流し、この溶液を濃縮し、グルタミン酸を得た。

20

【0179】

〔参考例4〕

ギ酸アンモニウム 3.2 mmol を水3 ml中に仕込み、pH 4.5に調整した。⁵-テトラメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)(2,2'-ビピリジル)アクア錯体 0.2 μmol および図2(b)におけるR¹がCH₃あり、R²がC₂H₅であるアセト酢酸エチル 0.2 mmol を調製したギ酸アンモニウム水溶液に加え、80℃、アルゴン雰囲気下で1時間反応させた。反応終了後、反応溶液をpH 9.0に調整した後、ジクロロメタンあるいはジエチルエーテルで抽出、濃縮し、得られた生成物を¹H NMRによって確認した。生成物の単離を行う際は、反応溶液を濃縮し、濃縮した残渣を水に溶かし、陽イオン交換樹脂(DOWEX 50W-X2)に通す。水50 mlを流した後、0.1 Mアンモニア水200 mlを流し、この溶液を濃縮し、3-アミノブタン酸エチルを得た。

30

【0180】

〔参考例1~4の結果〕

上記結果を表4に示す。

【0181】

40

【表 4】

	R ¹	R ²	Cat	Path	TON	mol%	Yield (%)
参考例1	CH ₃	H	水溶性 Cp [*] Rh ^{III} (bpy)(OH ₂)	B	750	0.13	94
参考例2	C ₆ H ₄ (OH)	H	水溶性 Cp [*] Rh ^{III} (bpy)(OH ₂)	B	350	0.13	44
参考例3	(CH ₂) ₂ COOH	H	水溶性 Cp [*] Rh ^{III} (bpy)(OH ₂)	B	300	0.13	38
参考例4	CH ₃	C ₂ H ₅	非水溶性 Cp [*] Rh ^{III} (bpy)(OH ₂)	D	70	1	70

10

【0182】

表4において、「mol%」はケト酸類に対する触媒のmol%を示し、「Yield (%)」はケト酸類からのアミノ酸類の収率を示している。その他の項目については、表1と同様である。

【0183】

表4の結果より、遷移金属錯体(5-テトラメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)(2,2'-ピピリジル)アクア錯体の存在下において、ケト酸類の還元的アミノ化反応を行うことによって、アミノ酸類を効率良く合成することができるということが分かった。また水溶性のケト酸(参考例1~3)または非水溶性のケト酸エステル(参考例4)に関わらず、効率良くアミノ酸類を合成することができた。

20

【0184】

さらに、触媒のターンオーバー数が高く、当該参考例の方法は、極めて優れた方法であるということが分かった。特に参考例1の場合は、目的物であるアミノ酸の収率が94%と非常に高く、アミノ酸の合成に対する選択性において優れていた。

【0185】

<3. アセチレンカルボン酸類からアミノ酸へワンポットで合成する方法>

上記水和反応によるケト酸類の合成および、ケト酸類の還元的アミノ化反応によるアミノ酸類の合成を連続的に行い、アセチレンカルボン酸類からアミノ酸類へワンポットで合成することとした。図3(a)および(b)に上記反応の反応式を示す。なお、水溶性のアセチレンカルボン酸類を初発基質とした場合は - ケト酸類が合成され、最終的に - アミノ酸類が得られ(図3(a))、非水溶性のアセチレンカルボン酸類を初発基質とした場合は - ケト酸類が合成され、最終的に - アミノ酸類が得られる(図3(b))。

30

【0186】

〔実施例16〕

図3におけるR¹およびR²がともにHである、水溶性のアセチレンカルボン酸類5mmolを水10ml中に仕込み、pH2.0に調整した。その溶液に塩化ロジウム5.0μmolを加え、80℃、アルゴン雰囲気下で反応させた。36時間後、ギ酸アンモニウム10mmolとアクア(5-テトラメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)(2,2'-ピピリジル)硫酸塩5.0μmolを加え、さらに2時間反応を行った。反応終了後、得られた生成物を¹H NMRにより確認した。

40

【0187】

〔実施例17〕

図3におけるR¹およびR²がともにHである、水溶性のアセチレンカルボン酸類5mmolを水10ml中に仕込み、pH2.0に調整した。その溶液に塩化ルテニウム5.0μmolを加え、80℃、アルゴン雰囲気下で反応させた。36時間後、ギ酸アンモニウム10mmolとアクア(5-テトラメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)(2,2'-ピピリジル)硫酸塩5.0μmolを加え、さらに2時間反応を行った。反応終了後、得られた生成物を¹H NMRにより確認した。

【0188】

50

〔実施例 18〕

図 3 における R^1 が CH_3 であり、 R^2 が H である、水溶性のアセチレンカルボン酸類 5 mmol を水 10 ml 中に仕込み、pH 2.0 に調整した。その溶液に塩化ルテニウム 5 μ mol を加え、80 °C、アルゴン雰囲気下で反応させた。36 時間後、ギ酸アンモニウム 10 mmol とアクア(⁵-テトラメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)(2,2'-ピピリジル)硫酸塩 5.0 μ mol を加え、さらに 2 時間反応を行った。反応終了後、得られた生成物を ¹H NMR により確認した。

【0189】

〔実施例 19〕

図 3 における R^1 が CH_3 であり、 R^2 が H である、水溶性のアセチレンカルボン酸類 5 mmol を水 10 ml 中に仕込み、pH 2.0 に調整した。その溶液に塩化ルテニウム 5 μ mol を加え、80 °C、アルゴン雰囲気下で反応させた。36 時間後、ギ酸アンモニウム 10 mmol と(⁵-テトラメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)(2,2'-ピピリジル)アクア錯体 5.0 μ mol を加え、さらに 2 時間反応を行った。反応終了後、得られた生成物を ¹H NMR により確認した。

10

【0190】

〔実施例 20〕

図 3 における R^1 が CH_3 であり、 R^2 が C_2H_5 である、非水溶性のアセチレンジカルボン酸類 0.1 mmol を水 10 ml 中に仕込み、pH 2.0 に調整した。その溶液に塩化ロジウム 5.0 μ mol を加え、80 °C、アルゴン雰囲気下で反応させた。12 時間後、ギ酸アンモニウム 10 mmol と(⁵-テトラメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III)(2,2'-ピピリジル)アクア錯体 1.0 μ mol を加え、さらに 2 時間反応を行った。反応終了後、得られた生成物を ¹H NMR により確認した。

20

【0191】

〔実施例 16 ~ 20 の結果〕

上記結果を表 5 に示す。

【0192】

【表 5】

	R^1	R^2		Cat(mol%)		Path	TON	Yield (%)
				hydration	reductive amination			
実施例16	H	H	水溶性	RhCl ₃ 0.1	Cp [*] Rh ^{III} (bpy)(OH ₂) 0.1	A+B	130	13
実施例17	H	H	水溶性	RuCl ₃ 0.1	Cp [*] Rh ^{III} (bpy)(OH ₂) 0.1	A+B	280	28
実施例18	CH ₃	H	水溶性	RuCl ₃ 0.1	Cp [*] Rh ^{III} (bpy)(OH ₂) 0.1	A+B	110	11
実施例19	CH ₃	H	水溶性	RuCl ₃ 0.1	Cp [*] Rh ^{III} (bpy)(OH ₂) 0.1	A+B	10	1
実施例20	CH ₃	C ₂ H ₅	非水溶性	RhCl ₃ 5	Cp [*] Rh ^{III} (bpy)(OH ₂) 1	C+D	7	35

30

40

【0193】

表 5 において「Cat(mol%)」における各触媒の下に付された数値はアセチレンカルボン酸類に対する触媒の mol% を示し、「Yield (%)」はアセチレンカルボ

50

ン酸類からのアミノ酸類の収率を示している。その他の項目については、表 1 と同様である。

【0194】

表 5 の結果より、水溶性基質（実施例 16 ~ 19）および非水溶性基質（実施例 20）のいずれを用いた場合でも、ワンポットでアミノ酸類を合成することができるということが分かった。

【0195】

〔実施例 37〕

図 3 における R^1 および R^2 がともに H である、水溶性のアセチレンカルボン酸類 0.1 mmol を水 2 ml 中に仕込み、pH 1.3 に調整した。その溶液に塩化ルテニウム 1.0 μ mol を加え、100、アルゴン雰囲気下で反応させた。12 時間後、ギ酸アンモニウム 4 mmol とアクア(5-テトラメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III) (2,2'-ビピリジル)硫酸塩 1.0 μ mol を加え、さらに 80 で 1 時間反応を行った。反応終了後、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ により確認した。

10

【0196】

〔実施例 38〕

図 3 における R^1 および R^2 がともに H である、水溶性のアセチレンカルボン酸類 0.1 mmol を水 2 ml 中に仕込み、pH 1.3 に調整した。その溶液に塩化ルテニウム 1.0 μ mol を加え、100、アルゴン雰囲気下で反応させた。12 時間後、ギ酸アンモニウム 4 mmol とアクア(5-テトラメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III) (2,2'-ビピリジル)硫酸塩 0.1 μ mol を加え、さらに 80 で 1 時間反応を行った。反応終了後、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ により確認した。

20

【0197】

〔実施例 39〕

図 3 における R^1 および R^2 がともに H である、水溶性のアセチレンカルボン酸類 0.1 mmol を水 2 ml 中に仕込み、pH 1.3 に調整した。その溶液に塩化ルテニウム 1.0 μ mol を加え、100、アルゴン雰囲気下で反応させた。12 時間後、ギ酸アンモニウム 4 mmol とアクア(5-テトラメチルシクロペンタジエニル)イリジウム(III) (2,2'-ビピリジル)硫酸塩 1.0 μ mol を加え、さらに 80 で 1 時間反応を行った。反応終了後、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ により確認した。

30

【0198】

〔実施例 40〕

図 3 における R^1 が CH_3 であり、 R^2 が H である、水溶性のアセチレンカルボン酸類 0.1 mmol を水 2 ml 中に仕込み、pH 1.3 に調整した。その溶液に塩化ルテニウム 1.0 μ mol を加え、100、アルゴン雰囲気下で反応させた。12 時間後、ギ酸アンモニウム 4 mmol とアクア(5-テトラメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III) (2,2'-ビピリジル)硫酸塩 1.0 μ mol を加え、さらに 80 で 1 時間反応を行った。反応終了後、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ により確認した。

【0199】

〔実施例 41〕

図 3 における R^1 が CH_3 であり、 R^2 が H である、水溶性のアセチレンカルボン酸類 0.1 mmol を水 2 ml 中に仕込み、pH 1.3 に調整した。その溶液に塩化ルテニウム 1.0 μ mol を加え、100、アルゴン雰囲気下で反応させた。12 時間後、ギ酸アンモニウム 4 mmol とアクア(5-テトラメチルシクロペンタジエニル)イリジウム(III) (2,2'-ビピリジル)硫酸塩 1.0 μ mol を加え、さらに 80 で 1 時間反応を行った。反応終了後、得られた生成物を $^1\text{H NMR}$ により確認した。

40

【0200】

〔実施例 42〕

図 3 における R^1 が CH_3 であり、 R^2 が C_2H_5 である、非水溶性のアセチレンカルボン酸類 0.1 mmol を水 2 ml 中に仕込み、pH 4.0 に調整した。その溶液に塩化

50

イリジウム 1.0 μmol を加え、80 °C、アルゴン雰囲気下で反応させた。24 時間後、ギ酸アンモニウム 4 mmol とアクア(5-テトラメチルシクロペンタジエニル)ロジウム(III) (2,2'-ビピリジル)硫酸塩 1.0 μmol を加え、さらに 80 °C で 1 時間反応を行った。反応終了後、得られた生成物を ^1H NMR により確認した。

【0201】

〔実施例 43〕

図 3 における R^1 が CH_3 であり、 R^2 が C_2H_5 である、非水溶性のアセチルカルボン酸類 0.1 mmol を水 2 ml 中に仕込み、pH 4.0 に調整した。その溶液に塩化イリジウム 1.0 μmol を加え、80 °C、アルゴン雰囲気下で反応させた。24 時間後、ギ酸アンモニウム 4 mmol とアクア(5-テトラメチルシクロペンタジエニル)イリジウム(III) (2,2'-ビピリジル)硫酸塩 1.0 μmol を加え、さらに 80 °C で 1 時間反応を行った。反応終了後、得られた生成物を ^1H NMR により確認した。

【0202】

〔実施例 37 ~ 43 の結果〕

上記結果を表 6 に示す。表の見方は表 5 と同様である。

【0203】

【表 6】

	R^1	R^2		Cat(mol%)		Path	TON	Yield (%)
				hydration	reductive amination			
実施例37	H	H	水溶性	RuCl ₃ 1	Cp* ^{III} Rh(bpy)(OH ₂) 1	A+B	77	77
実施例38	H	H	水溶性	RuCl ₃ 1	Cp* ^{III} Rh(bpy)(OH ₂) 0.1	A+B	60	60
実施例39	H	H	水溶性	RuCl ₃ 1	Cp* ^{III} Ir(bpy)(OH ₂) 1	A+B	80	80
実施例40	CH ₃	H	水溶性	RuCl ₃ 1	Cp* ^{III} Rh(bpy)(OH ₂) 1	A+B	40	40
実施例41	CH ₃	H	水溶性	RuCl ₃ 1	Cp* ^{III} Ir(bpy)(OH ₂) 1	A+B	36	36
実施例42	CH ₃	C ₂ H ₅	非水溶性	IrCl ₃ 1	Cp* ^{III} Rh(bpy)(OH ₂) 1	C+D	12	12
実施例43	CH ₃	C ₂ H ₅	非水溶性	IrCl ₃ 1	Cp* ^{III} Ir(bpy)(OH ₂) 1	C+D	4.3	4.3

【0204】

表 6 の結果より、水溶性基質 (実施例 37 ~ 41) および非水溶性基質 (実施例 42 ~ 43) のいずれを用いた場合でも、ワンポットでアミノ酸類を合成することができるということが分かった。特に実施例 37、38 および 39 の場合に、アミノ酸類の収率 (%) およびターンオーバー数がそれぞれ 77、60、80 であり、非常に良好な結果であった。

【産業上の利用可能性】

【0205】

本発明によれば、ケト酸類をアセチルカルボン酸類から簡単に合成することができる。

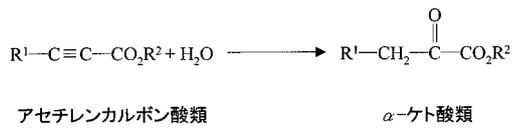
またケト酸類からアミノ酸類を簡便に合成することができる。さらにはアセチルカルボン酸類から同一容器内で連続的にアミノ酸類を合成することができる。アミノ酸類はヒトをはじめとする生体にとって極めて重要である。

【 0 2 0 6 】

それゆえ、本発明はアミノ酸類を生産する産業、例えば医薬品産業、研究用試薬産業、食品産業等において特に利用可能である。

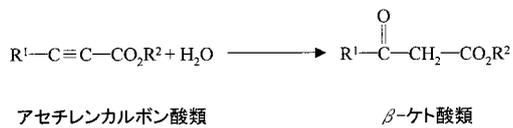
【 図 1 (a) 】

Path A

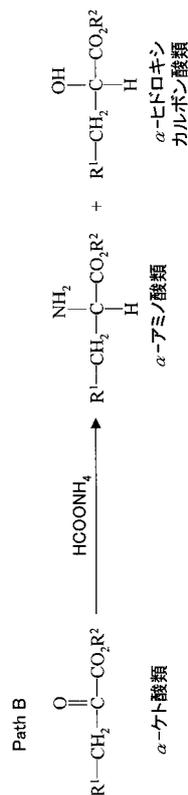


【 図 1 (b) 】

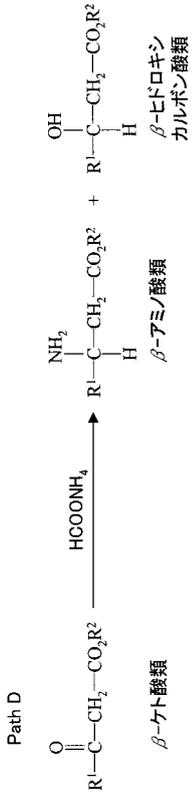
Path C



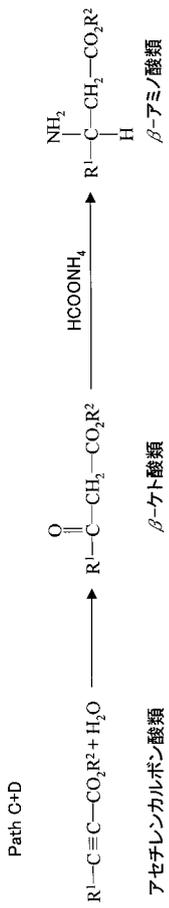
【 図 2 (a) 】



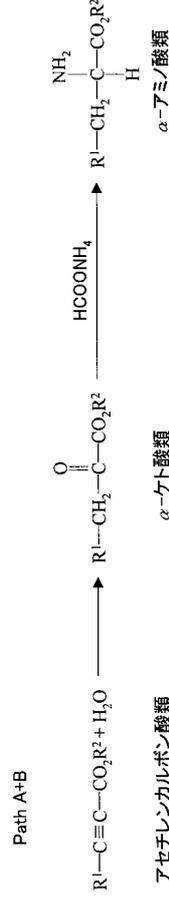
【 図 2 (b) 】



【 図 3 (b) 】



【 図 3 (a) 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/318199

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07C51/373 (2006.01)i, C07C59/185 (2006.01)i, C07C59/347 (2006.01)i, C07C59/84 (2006.01)i, C07C67/313 (2006.01)i, C07C69/716 (2006.01)i, C07C227/04 (2006.01)i, C07C229/08 (2006.01)i, B01J27/053 (2006.01)n, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C51/373, 59/185-59/225, 59/347, 59/84, 67/313, 69/716-69/72, 227/04-227/10, 229/08-229/16, B01J27/053, 27/13, 31/22, C07B61/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), CAPLUS (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN), JST7580 (JDream2), JSTPLUS (JDream2)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TANI, Kazuhide et al., Reductive dimerization of dialkyl acetylenedicarboxylates catalyzed by [Rh(binap)(MeOH) ₂]ClO ₄ in methanol, Journal of Organometallic Chemistry, 1998, Vol.560, No.1-2, p.253-255	1-2, 4-5, 8
A	BASSETTI, Mauro et al., Metalation of alkynes. 4. The methoxymercuration reaction, Journal of Organic Chemistry, 1989, Vol.54, No.25, p.5934-5938	1-2, 4-5, 8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 November, 2006 (30.11.06)		Date of mailing of the international search report 12 December, 2006 (12.12.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/318199

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

B01J27/13(2006.01)n, B01J31/22(2006.01)n, C07B61/00(2006.01)n

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/318199

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: See extra sheet.</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input checked="" type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: Parts of 1-2, 4-5 and 8 relating to the use of a compound of the formula (1) in the synthesis of a keto acid by hydration of an acetylenecarboxylic acid.</p> <p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/318199

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

The inventions of claims 1-8 include the following four inventions: an invention wherein a compound of the formula (1) is used in the synthesis of a keto acid by hydration of an acetylenecarboxylic acid (Invention A); an invention wherein a compound of the formula (2) is used in the synthesis of a keto acid by hydration of an acetylenecarboxylic acid (Invention B); an invention wherein a compound of the formula (3) is used in the synthesis of a keto acid by hydration of an acetylenecarboxylic acid (Invention C); and an invention wherein a compound of the formula (8) is used in the synthesis of a keto acid by hydration of an acetylenecarboxylic acid (Invention D).

The common matter among the inventions A to D is a method for synthesis of a keto acid by hydration of an acetylenecarboxylic acid using a compound having an atom belonging to Group 8, 9 or 10 on the periodic table. However, this common matter is already known as disclosed in Document A, and is included within the realm of the prior art. Thus, the common matter cannot be regarded as a special technical feature defined in PCT Rule 13.2.

In conclusion, the present international application includes four groups of inventions that are not so linked as to form a single general inventive concept.

Document 1: TANI, Kazuhide et al., Journal of Organometallic Chemistry, 1998, Vol. 560, No. 1-2, p.253-255

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 6 / 3 1 8 1 9 9	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07C51/373(2006.01)i, C07C59/185(2006.01)i, C07C59/347(2006.01)i, C07C59/84(2006.01)i, C07C67/313(2006.01)i, C07C89/716(2006.01)i, C07C227/04(2006.01)i, C07C229/08(2006.01)i, B01J27/053(2006.01)n, B01J27/13(2006.01)n, B01J31/22(2006.01)n, C07B61/00(2006.01)n			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07C51/373, 59/185-59/225, 59/347, 59/84, 67/313, 69/716-69/72, 227/04-227/10, 229/08-229/16, B01J27/053, 27/13, 31/22, C07B61/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2006年 日本国実用新案登録公報 1996-2006年 日本国登録実用新案公報 1994-2006年			
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA(STN), CAplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN), JST7580(JDream2), JSTPlus(JDream2)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
A	TANI, Kazuhide et al., Reductive dimerization of dialkyl acetylenedicarboxylates catalyzed by [Rh(binap)(MeOH) ₂]ClO ₄ in methanol, Journal of Organometallic Chemistry, 1998, Vol.560, No.1-2, p.253-255	1-2, 4-5, 8	
A	BASSETTI, Mauro et al., Metalation of alkynes. 4. The methoxymercuration reaction, Journal of Organic Chemistry, 1989, Vol.54, No.25, p.5934-5938	1-2, 4-5, 8	
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。		☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。	
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 30.11.2006		国際調査報告の発送日 12.12.2006	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 山本 昌広	4H 3638
		電話番号 03-3581-1101 内線	3443

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2006/318199

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
特別ページ参照

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲1-2、4-5、8に記載された発明のうち、アセチレンカルボン酸類を水和し、ケト酸類を合成するに際し、一般式(1)で表される化合物を用いる発明

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

様式PCT/ISA/210（第1ページの続葉（2））（2005年4月）

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2006/318199

III 欄について

請求の範囲 1-8 に記載された発明は、アセチレンカルボン酸類を水和し、ケト酸類を合成するに際し、一般式 (1) で表される化合物を用いる発明 (以下、「発明 A」という。)、同一般式 (2) で表される化合物を用いる発明 (以下、「発明 B」という。)、同一般式 (3) で表される化合物を用いる発明 (以下、「発明 C」という。)、同一般式 (8) で表される化合物を用いる発明 (以下、「発明 D」という。) の 4 発明から構成されている。

そして、上記 4 発明 A-D に共通する事項である、周期表第 8 族、9 族又は 10 族原子を含む化合物を用いてアセチレンカルボン酸類を水和し、ケト酸類を合成する方法は、下記文献 A に記載されているように公知であり、先行技術の域を出ないから、PCT 規則 13.2 に規定する特別な技術的特徴に該当しない。

したがって、この国際出願は、単一の一般的概念を形成するように連関していない 4 の発明群を含むものである。

文献 A : TANI, Kazuhide et. al., Journal of Organometallic Chemistry,
1998, Vol. 560, No. 1-2, p. 253-255

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 229/08 (2006.01)	C 0 7 C 229/08	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。