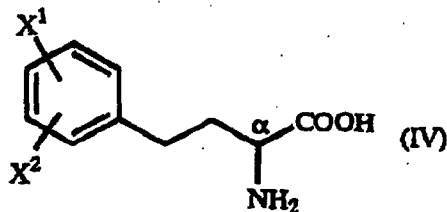


明細書

γ-オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体及びそれを還元してなるホモフェニルアラニン誘導体の製造方法

技術分野

本発明は、下記一般式 (IV) ；



(式中、 X^1 及び X^2 は、同一又は異なって、水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、炭素数 6～10 のアリール基、炭素数 7～10 のアラルキル基、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、炭素数 1～4 のアルコキシル基、炭素数 1～4 のアルキルメルカプト基又はニトロ基を表す。) で表される光学活性なホモフェニルアラニン誘導体の製造方法、並びに、その中間体である γ-オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体及びその製造方法に関する。

上記一般式 (IV) で表される光学活性なホモフェニルアラニン誘導体 (以下「ホモフェニルアラニン誘導体 (IV)」という) は、医薬、主としてアンギオテンシン変換酵素阻害剤 (以下「ACE 阻害剤」という) の構成成分として極めて重要なアミノ酸である。

特開昭 64-71934 号公報に記載されているように、上記ホモフェニルアラニン誘導体 (IV) は、そのアミノ基を亜硝酸と反応させてヒドロキシ体とした後、上記 ACE 阻害剤へ容易に導くことができる。

背景技術

従来、上記光学活性なホモフェニルアラニン誘導体 (IV) の製造方法として

は、酵素等の生体触媒を用いる方法、酵素等の生体触媒を用いないいわゆる不斉合成法を用いる方法等が知られている。

上記生体触媒を用いる方法としては、例えば、特開平1-79134号公報には、対応するヒダントインをヒダントイナーゼで不斉分解する方法が開示されており、特開平2-31694号公報には、対応するアミノニトリルをニトリル水解酵素で不斉水解する方法が開示されているが、これらの方法は原料合成の際に有毒である青酸化合物を使用する必要がある。

アメリカ特許第5316943号明細書には、対応するケト酸をトランスアミナーゼによってトランスアミノ化する方法が開示されており、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、55巻、5567頁(1990年)には、対応するケト酸をフェニルアラニンデヒドロゲナーゼによって還元的にアミノ化する方法が開示されているが、これらの方法は高価なケト酸を原料に用いる必要がある。

ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.)、112巻、945頁(1990年)には、対応するエステルを酵素で不斉水解する方法が開示されており、ビュレタン・オブ・ケミカル・ソサエティー・オブ・ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.)、55巻、918頁(1982年)には、対応するアセチル体をアシラーゼで不斉水解する方法が開示されているが、これらの方法はラセミ分割法であるので、原料のラセミ体全量からは理論的には半量しか目的化合物を得ることができず、また、操作が煩雑である等の欠点がある。

上記不斉合成法を用いる方法としては、例えば、クロロアセチル基を有する化合物を不斉ほう素錯体で還元した後転位させる方法 (ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.)、114巻、1906頁(1992年))、4-フェニル-2-アミノクロトン酸誘導体を不斉なロジウム錯体を用いて水素添加する方法 (ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、(J. Org. Chem.)、52巻、5142頁(1987年))、光学活性なグリシン誘導体と臭化フェニルプロピルとを反応させる方法 (ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー (J. Am. Che

m. Soc.)), 108 卷、1103 頁 (1986 年)) 等を挙げることができるが、これらの不斉合成法では、高価な触媒や操作が困難な有機金属化合物を用いる必要がある。

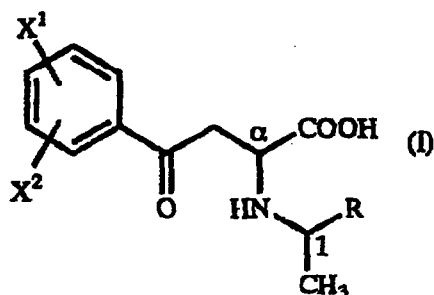
また、上記光学活性なホモフェニルアラニン誘導体 (IV) を光学分割することにより得る方法としては、例えば、対応する N-ホルミル体をフェネチルアミンを用いて分割する方法 (特開昭 63-63646 号公報)、対応するメチルエステルをマンデル酸を用いて分割する方法 (特開昭 63-145256 号公報)、対応する N-アセチル体をブルシンを用いて分割する方法 (ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)), 122 卷、348 頁 (1937~1938 年)) 等を挙げることができるが、これらの方法では、原料のラセミ体全量からは理論的には半量しか目的化合物を得ることができず、また、操作が煩雑である等の欠点がある。

このように、これまでの方法は必ずしも満足な方法とはいいがたかった。

本発明は、上記に鑑み、経済的に優れかつ効率的な上記光学活性ホモフェニルアラニン誘導体 (IV) の製造方法、並びに、その中間体及びその製造方法を提供することを目的とするものである。

発明の要約

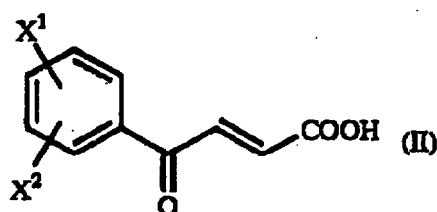
本発明は、下記一般式 (I) ;



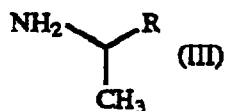
(式中、X¹ 及び X² は、同一又は異なって、水素原子、炭素数 1~7 のアルキル基、炭素数 6~10 のアリール基、炭素数 7~10 のアラルキル基、水酸基、

ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、炭素数1～4のアルコキシル基、炭素数1～4のアルキルメルカプト基又はニトロ基を表す。Rは、フェニル基、置換フェニル基又はナフチル基を表す。)で表されるγ-オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体(以下「γ-オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体(I)」という)に関する。

本発明は、また、下記一般式(II)；



(式中、X¹及びX²は、前記と同じ。)で表されるβ-ベンゾイルアクリル酸誘導体(以下「β-ベンゾイルアクリル酸誘導体(II)」という)と、下記一般式(III)；



(式中、Rは、前記と同じ。)で表される1-アリールエチルアミン誘導体(以下「1-アリールエチルアミン誘導体(III)」という)とを反応させることを特徴とする上記γ-オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体(I)の製造方法にも関する。

本発明は、更に、上記γ-オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体(I)を還元反応に供することを特徴とする上記ホモフェニルアラニン誘導体(IV)の製造方法にも関する。

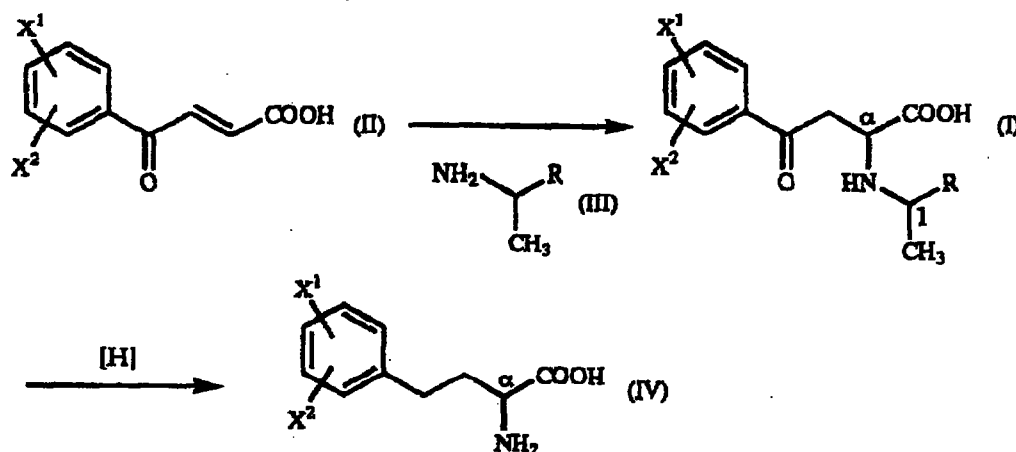
発明の詳細な開示

以下に本発明を詳述する。

本発明においては、上記β-ベンゾイルアクリル酸誘導体(II)と上記1-アリアルエチルアミン誘導体(III)とからいわゆるマイケル付加反応により容易に調製可能な新規物質であるγ-オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体(I)を中間体として用い、このγ-オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体(I)を金属触媒の存在下で還元することによって上記ホモフェニルアラニン誘導体(IV)を容易に製造することができる。

本発明においては、上記付加反応の際に、上記光学活性な1-アリアルエチルアミン誘導体(III)を用いることにより、ジアステレオ選択的にγ-オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体(I)が沈殿として生成するので、このγ-オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体(I)を還元することにより、極めて光学純度の高い(R)-ホモフェニルアラニン誘導体又は(S)-ホモフェニルアラニン誘導体をそれぞれ製造することができる。

本発明に係る反応を反応式で表すと以下のようになる。



本発明において、上記β-ベンゾイルアクリル酸誘導体(II)としては、得られるホモフェニルアラニン誘導体(IV)の有用性から、X¹がp-メトキシ基であり、X²が水素原子であるp-メトキシ-β-ベンゾイルアクリル酸、X¹が水素原子であり、X²が水素原子である無置換のβ-ベンゾイルアクリル酸

が好ましい。

上記 β -ベンゾイルアクリル酸誘導体 (I I) には、トランス体とシス体とが存在する。

上記トランス体は、例えば、芳香族化合物と無水マレイン酸とのフリーデル・クラフツ反応 (オーガニック・リアクションズ (Organic Reactions)、5巻、229頁 (1957年))、アセトフェノン誘導体とグリオキシル酸との脱水縮合 (特開昭52-39020号公報) 等の公知方法によって容易に合成することができる。

上記シス体は、例えば、トランス体を光照射により異性化する等の方法により調製することができる。

上記トランス体及び上記シス体のいずれの異性体も本発明におけるマイケル付加反応に使用することができるが、工業的利用の面からは加工度の低いトランス体が好ましい。

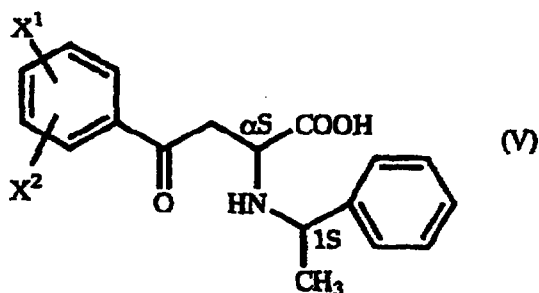
本発明において、上記1-アリールエチルアミン誘導体 (I I I) としては、最も安価であることから、1-フェネチルアミンが好ましい。更に、(S)-1-フェネチルアミン又は(R)-1-フェネチルアミンを用いて光学活性な γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体を得ることができる。

上記1-アリールエチルアミン誘導体 (I I I) は、市販のものを用いてもよいし、蒸留等によって精製したものを用いてもよい。

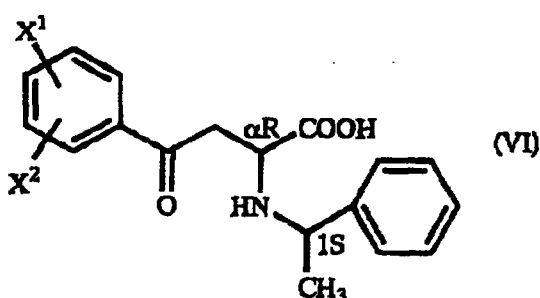
本発明において、上記 β -ベンゾイルアクリル酸誘導体 (I I) と、上記1-アリールエチルアミン誘導体 (I I I) とを付加反応させて γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体 (I) を製造する方法としては、例えば、上記 β -ベンゾイルアクリル酸誘導体 (I I) と、上記1-アリールエチルアミン誘導体 (I I I) とを溶媒中で混合して反応させる方法等を用いることができる。更に具体的には、例えば、 β -ベンゾイルアクリル酸誘導体 (I I) のエタノール溶液に1-アリールエチルアミン誘導体 (I I I) を滴下する方法等を挙げることができる。

上記付加反応による γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体 (I) の製造においては、例えば、(S)体の1-フェネチルアミンを用いた場合には、立体配

置が (α S、1 S) である下記一般式 (V) ;



(式中、 X^1 及び X^2 は、前記と同じ。) で表される γ -オキソーホモフェニルアラニン誘導体と、立体配置が (α R、1 S) である下記一般式 (VI) ;



(式中、 X^1 及び X^2 は、前記と同じ。) で表される γ -オキソーホモフェニルアラニン誘導体との二つのジアステレオマーの混合物が生成する。

上記付加反応において、ジアステレオマーの比 (α S、1 S) : (α R、1 S) は、通常、51~99% : 49~1% 程度である。 $(\alpha$ S、1 S) 体は有機溶媒に対して溶解度が低いので、溶媒系によっては、反応液中から生じてくる沈殿を濾取することにより、70%以上のジアステレオマー比で (α S、1 S) 体を得ることができる。更に、反応温度を上げる等反応条件を選ぶことによって、(α S、1 S) 体をジアステレオ選択比95%以上の選択性で得ることも可能である。

また、(R) 体の1-フェネチルアミンを用いることにより、立体配置が (α

R、1 R) 体である γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体を、(α S、1 R) 体に対し同様に95%以上の比で選択的に得ることもできる。

上記付加反応で用いられる溶媒としては、例えば、水溶系；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-プロパノール、*t*-ブチルアルコール、*n*-ヘキサノール等のアルコール系；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系；ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド、*N*-メチルピロリドン等のアミド系；メチレンクロリド、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系；アセトン、メチルエチルケトン、メチル-*t*-ブチルケトン等のケトン系；ジメチルスルホキシド、スルホラン等のスルホキシド又はスルホン系；酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系；ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサン等の脂肪族炭化水素系；これらの混合物等を挙げることができる。

上記付加反応において、疎水性の高い溶媒を用いると、得られる γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体のジアステレオマー比は70%以下になり収率の面で好ましくない。また、強い親水性溶媒中では反応の進行がやや遅い。このことから、プロトン性溶媒、特に、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール等のアルコール系溶媒が好ましく、これらを用いることにより、ジアステレオマー比が80%以上となる。

上記付加反応において、上記 β -ベンゾイルアクリル酸誘導体(II)と上記1-アリールエチルアミン誘導体(III)の混合比は、通常、 β -ベンゾイルアクリル酸誘導体(II)：1-アリールエチルアミン誘導体(III)=3：1～1：3程度であるが、1-アリールエチルアミン誘導体(III)が β -ベンゾイルアクリル酸(II)よりも過剰であるほうが反応速度が速いので、1：1～1：1.5が好ましい。

上記付加反応における反応温度は、0～80℃が好ましい。反応時間の短縮の観点から、より好ましくは、30～60℃である。

上記付加反応における濃度は、 β -ベンゾイルアクリル酸誘導体(II)に対して0.1～20%が好ましいが、濃度が薄いと反応速度が低下するので、より

好ましくは、1～20%である。反応を初期に速やかに進行させ、後にジアステレオマーを選択的に取得する等の反応の制御のため、例えば、 β -ベンゾイルアクリル酸誘導体（I I）と1-アリアルエチルアミン誘導体（I I I）との反応を最初の5時間は濃度2%で行い、そののち1%に希釈する等の反応濃度制御による製造も可能である。

上記付加反応は、塩基性条件下で加速されるので、反応溶液中に塩基を添加物として加えることもできる。上記塩基としては、例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジアザビスクロオクタン等のアミン類；重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物；水酸化鉄、水酸化亜鉛等の遷移金属水酸化物；テトラメチルアンモニウム水酸化物、テトラエチルアンモニウム水酸化物、ベンジルトリメチルアンモニウム水酸化物等の4級アンモニウム水酸化物等を挙げることができる。

上記付加反応において、目的生成物である γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体（I）の単離は、反応中に沈澱として生じてくる目的生成物を濾過する等によって行うことができるが、反応溶液を加熱、濃縮したのちに濾過してもよいし、カラムクロマトグラフィーやHPLCによる分取等で更に精製してもよいし、アセトニトリル-水系等を溶媒として再結晶によって精製してもよい。また、上記付加反応後、反応系に速やかに塩酸、硫酸等の酸を加えることにより、上記目的生成物を対応する塩酸塩や硫酸塩に変換させて単離することもできる。

上記付加反応によって生成した γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体（I）に、当量以上の硫酸又は塩酸を加え、次の還元操作を連続して行うこともできる。

本発明においては、上記 γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体（I）を還元反応に供することによって上記ホモフェニルアラニン誘導体（I V）を得ることができる。

上記還元反応で用いられる反応としては、例えば、金属触媒の存在下で行う接

触還元反応；亜鉛、亜鉛アマルガム、水銀、スズ等の金属の存在下、酸性溶媒中で還元するいわゆるクレメンゼン型還元反応；ヒドラジンをを用いる還元反応；水素化珪素化合物を用いる還元反応；ケトンをいったんチオケタール化した後、ラネーニッケルで還元する還元反応；ケトンをいったんトシルヒドラゾン化した後、水素化ほう素ナトリウムで還元する還元反応；ケトンをいったん金属水素化物で還元した後、金属触媒の存在下還元する還元反応等が挙げられる。

なかでも、安価なことから、金属触媒の存在下で行う接触還元反応が好ましい。

上記接触還元反応に用いる金属触媒としては、例えば、パラジウムカーボン、水酸化パラジウム、酸化パラジウム、 $\text{Pd}-\text{BaSO}_4$ 、 $\text{Pd}-\text{CaCO}_3$ 、 $\text{Pd}-\text{Al}_2\text{O}_3$ 、パラジウムトリフェニルホスフィン、 $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$ 、リンドラー触媒、コロイドパラジウム等のパラジウム触媒；酸化白金、白金炭素等の白金触媒；ラネーニッケル等のニッケル触媒；亜鉛末等の亜鉛触媒等を挙げることができる。なかでも、高収率で生成物を与えることから、パラジウム触媒が好ましく、特に、選択性の面から、パラジウムカーボンが好ましい。

上記接触還元反応においては、以下のような還元剤を用いることができる。還元剤としては、例えば、水素；ギ酸、ギ酸塩；金属水素化物；亜鉛、亜鉛アマルガム、水銀、スズ等の金属；ヒドラジン；水素化珪素化合物；ラネーニッケル等が挙げられる。なかでも、安価なことから、水素、ギ酸、ギ酸塩、金属水素化物が好ましい。

上記ギ酸塩としては、例えば、ギ酸アンモニウム、ギ酸ナトリウム、ギ酸トリエチルアンモニウム等を挙げることができる。

上記金属水素化物としては、例えば、水素化ほう素ナトリウム、 $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}$ 等を挙げることができる。

上記還元反応は、例えば、酸の存在下で極性プロトン性溶媒中行うことにより、穏やかに収率よく進行する。

上記酸としては、例えば、硫酸、塩酸、りん酸等の鉱酸等を挙げることができる。上記酸の添加量は、 γ -オキソ- α -ホモフェニルアラニン誘導体(I)に対して1～30倍当量程度が好ましい。1倍当量未満であると、還元反応が十分に進行しない場合があり、30倍当量を超えると、反応後の処理が煩雑になる。

上記極性プロトン性溶媒としては、例えば、水、アルコール、酢酸；これらの混合物等を挙げることができるが、操作性の点から、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、*i*-プロパノール等のアルコール性溶媒が好ましい。

上記還元反応として、鉍酸を含むアルコール系溶媒中で水素を還元剤として用いて行う反応例について以下に説明する。

(α R、1R)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンに対して1~100%程度のパラジウムカーボンを触媒として加え、水素を還元剤として用い、0~100℃、好ましくは、5~70℃で、エタノール等のアルコール性溶媒を溶媒として、上記鉍酸等の酸の存在下、数~80時間攪拌条件で反応させることにより、ほぼ定量的に(R)-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンに変換することができる。触媒量を増加することにより、反応時間を短縮させることもできる。

上記接触還元反応においては、 γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体(I)の α 位の不斉が保たれるので、立体配置が(α S、1S)である γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体からは α 位の立体配置が(S)であるホモフェニルアラニン誘導体を、立体配置が(α R、1R)である γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体からは α 位の立体配置が(R)であるホモフェニルアラニン誘導体を合成することができる。

上記接触還元反応終了後は、上記触媒を分離後、溶媒を除去し上記ホモフェニルアラニン誘導体(IV)を高純度結晶として得ることができる。必要に応じて、例えば、エタノール-水系等の溶媒を用いて再結晶することもできる。更に、カチオン交換樹脂等のイオン交換樹脂、逆相のクロマトグラフィー等を用いて精製することもできる。

上述のようにして得られる光学活性なホモフェニルアラニン誘導体(IV)は、酸クロリド、NCA法、活性エステル法、混合酸無水物法等通常ペプチド合成に用いられる公知の方法により、又は、ヒドロキシ体とした後、容易に上記ACE阻害剤に導くことができる。

本発明においては、マイケル付加反応及びその処理方法を整えることにより、安価な β -ベンゾイルアクリル酸誘導体(II)と光学活性な1-アリアルエチ

ルアミン誘導体 (III) から、 γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体 (I) をジアステレオ選択的に極めて高収率で得ることができ、更に、この誘導体を還元反応によって光学活性なホモフェニルアラニン誘導体 (IV) に高収率で導くことができる。

本発明の実施の形態

以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

実施例 1

(α R, 1R) - N - (1-フェネチル) - γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンの合成

トランス-p-メトキシ- β -ベンゾイルアクリル酸 206 mg をエタノール 20 mL に溶かし、温度を 40 °C に調節した。121 mg (1 当量) の (R)-1-フェネチルアミンを加え、40 °C のまま、15 時間反応した。析出した沈澱をろ過した後アセトニトリル-水で再結晶した後真空乾燥して、170 mg の白色針状結晶として (α R, 1R) - N - (1-フェネチル) - γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンを得た (収率 52%)。

TLC (シリカゲル) ; Rf = 0.55 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1)

NMR (DMSO-d₆, δ) 7.9 (d, J = 7.5, 2H)、7.5 (m, 5H)、7.1 (d, J = 7.5, 2H)、4.5 (q, J = 6.8, 1H)、3.9 (s, 3H)、3.8 (m, 1H)、3.6 (m, 2H)、1.6 (d, J = 6.8, 3H)

IR (KBr disk, cm⁻¹) 1680、1600、1570、1380、1250、1180

融点 160 ~ 161 °C

[α]²⁰_D = -90.2 (c = 0.051, MeOH : 1NH₂SO₄ = 3 : 1, v/v)

13

元素分析 実測値：C、69.66；H、6.53；N、4.11

計算値：C、69.71；H、6.47；N、4.28

実施例2

(α R、1R) - N - (1-フェネチル) - γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニン及び(α S、1R) - N - (1-フェネチル) - γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンの合成

トランス-p-メトキシ- β -ベンゾイルアクリル酸410mgをエタノール20mLに溶かし、温度を20℃に調節した。240mg(1当量)の(R)-1-フェネチルアミンを加え、20℃のまま15時間反応した。析出した沈澱をろ過した後真空乾燥して、白色沈澱として(α R、1R) - N - (1-フェネチル) - γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニン及び(α S、1R) - N - (1-フェネチル) - γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンの混合物をジアステレオマー比6：4で得た。収量370mg。二つのジアステレオマーの合計として、収率56%。(αS、1R)体は、HPLCで分取して精製した。

(αS、1R)体

TLC(シリカゲル)；Rf=0.55(n-ブタノール：酢酸：水=4：1：1)

NMR(DMSO-d₆ δ) 7.9(d、J=7.5、2H)、7.5(m、5H)、7.1(d、J=7.5、2H)、4.6(q、J=6.8、1H)、3.9(s、3H)、3.8(m、1H)、3.6(m、2H)、1.7(d、J=6.8、3H)

実施例3

(αS、1S) - N - (1-フェネチル) - γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンの合成

トランス-p-メトキシ- β -ベンゾイルアクリル酸410mgをエタノール20mLに溶かし、温度を40℃に調節した。240mg(1当量)の(S)-

14

1-フェネチルアミンを加え、40℃のまま5時間反応した。反応溶液に20 mLのエタノールを加え、更に10時間反応した。析出した沈澱をろ過した後真空乾燥して、380 mgの白色沈澱として(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンを得た。ジアステロマー比((α S、1S)体/(α R、1S)体)は95/5以上であった(収率58%)。析出した沈澱をろ過した後アセトニトリル-水で再結晶し白色針状結晶として(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンを得た。

TLC(シリカゲル); Rf=0.55 (n-ブタノール:酢酸:水=4:1:1)

NMR(DMSO-d₆, δ) 7.9(d, J=7.5, 2H)、7.5(m, 5H)、7.1(d, J=7.5, 2H)、4.5(q, J=6.8, 1H)、3.9(s, 3H)、3.8(m, 1H)、3.6(m, 2H)、1.6(d, J=6.8, 3H)

IR(KBr disk, cm⁻¹) 1680、1600、1570、1380、1250、1180

融点 160~161℃

$[\alpha]_D^{20} = +90.1$ (c=0.051, MeOH:1NH₄SO₄=3:1, v/v)

元素分析 実測値: C、69.76; H、6.35; N、4.12

計算値: C、69.71; H、6.47; N、4.28

実施例4

(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンの合成

トランス-p-メトキシ- β -ベソゾイルアクリル酸185 mgをエタノール10 mLに溶かし、温度を40℃に調節した。121 mg(1.1当量)の(α S)-1-フェネチルアミンを加え、40℃のまま15時間反応した。析出した沈澱をろ過した後真空乾燥して、210 mgの白色沈澱として(α S、1S)-

1-5

N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンを得た。収率71%。ジアステレオマー比((α S、1S)体/(α R、1S)体)は95/5以上であった。

実施例5

(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンの合成

トランス-p-メトキシ- β -ベンゾイルアクリル酸206mgをエタノール10mLに溶かし、温度を40℃に調節した。109mg(0.9当量)の(S)-1-フェネチルアミンを加え、40℃のまま15時間反応した。析出した沈殿をろ過した後真空乾燥して、165mgの白色沈殿として(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンを得た。収率42%。(α S、1S)体と(α R、1S)体とのジアステレオマー比は約85:15であった。

実施例6～19

(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニン及び(α R、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンの合成

トランス-p-メトキシ- β -ベンゾイルアクリル酸20mgを表1に示す溶媒2mLに溶かし、温度を40℃に調節した。13mg(1.1当量)の(S)-1-フェネチルアミンを加え、40℃のまま15時間反応した。反応液全体を18mLのアセトニトリル水溶液(アセトニトリル:pH2.5緩衝液=8:2 v/v)に加え、HPLCで分析し、表1に示す収率及びジアステレオマー比で(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニン及び(α R、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンを得た。

表1中、収率は、二つのジアステレオマーの合計を表す。

表1

	溶媒	収率 (%)	(α S、1S)体: (α R、1S)体比
実施例6	ヘキサン	45	53:47
実施例7	トルエン	90	56:43
実施例8	クロロホルム	80	60:40
実施例9	酢酸エチル	90	59:41
実施例10	テトラヒドロフラン	90	55:45
実施例11	2-プロパノール	86	87:13
実施例12	1-プロパノール	87	92:8
実施例13	アセトン	40	62:38
実施例14	エタノール	90	70:30
実施例15	メタノール	71	67:33
実施例16	DMF	70	80:20
実施例17	アセトニトリル	90	70:30
実施例18	エタノール/水(1/1)	67	91:9
実施例19	アセトニトリル/水(1/1)	60	68:32

実施例20

(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンの合成

トランス-p-メトキシ- β -ベンゾイルアクリル酸206mgをエタノール20mLに溶かし、温度を50℃に調節した。135mg(1.1当量)の(α S)-1-フェネチルアミンを加え、50℃のまま15時間反応した。析出した沈澱をろ過した後真空乾燥して、255mgの白色沈澱として(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンを得た。収率78%。ジアステレオマー比((α S、1S)体/(α R、1S))

体)は95/5以上であった。

実施例21

(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンの合成

トランス-p-メトキシ- β -ベンゾイルアクリル酸500mgをエタノール10mLに溶かし、温度を50℃に調節した。323mg(1.1当量)の(α S)-1-フェネチルアミンを加え、50℃のまま15時間反応した。析出した沈澱をろ過した後真空乾燥して、650mgの白色沈澱として(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンを得た。収率83%。ジアステレオマー比((α S、1S)体/(α R、1S)体)は95/5以上であった。

実施例22

(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンの合成

トランス-p-メトキシ- β -ベンゾイルアクリル酸1.0gをエタノール10mLに溶かし、温度を50℃に調節した。646mg(1.1当量)の(α S)-1-フェネチルアミンを加え、50℃のまま15時間反応した。析出した沈澱をろ過した後真空乾燥して、1.27gの白色沈澱として(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンを得た。収率80%。ジアステレオマー比((α S、1S)体/(α R、1S)体)は95/5以上であった。

実施例23

(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-ホモフェニルアラニンの合成

トランス- β -ベンゾイルアクリル酸176mgをエタノール20mLに溶かし、温度を50℃に調節した。121mg(1当量)の(α S)-1-フェネチル

アミンを加え、50℃のまま15時間反応した。析出した沈澱をろ過した後真空乾燥して、240mgの白色沈澱として(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-ホモフェニルアラニン及び(α R、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-ホモフェニルアラニンの混合物をジアステレオマー比約90:10で得た。収率81%。アセトニトリル-水で再結晶し白色板状結晶として(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-ホモフェニルアラニンを得た。

TLC (シリカゲル) ; Rf = 0.50 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1)

NMR (DMSO- d_6 , δ) 7.9 (d, J=7.3, 2H)、7.6 (d, J=7.3, 7.8, 1H)、7.5 (dd, J=7.3, 7.8, 2H)、7.3 (m, 5H)、4.6 (q, J=6.8, 1H)、3.8 (m, 1H)、3.6 (m, 2H)、1.7 (d, J=6.8, 3H)

IR (KBr disk, cm^{-1}) 1690、1630、1610、1570、1380

融点 178~179℃ (分解)

$[\alpha]^{20}_D = +80.9$ (c=0.047, MeOH : 1NH₂SO₄ = 3 : 1, v/v)

元素分析 実測値 : C、72.84 ; H、6.53 ; N、4.80

計算値 : C、72.71 ; H、6.44 ; N、4.71

実施例 24

(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-クロロ-ホモフェニルアラニンの合成

トランス-p-クロロ- β -ベンゾイルアクリル酸 210mg をエタノール 5 mL に溶かし、温度を60℃に調節した。144mg (1.2当量) の(S)-1-フェネチルアミンを加え、60℃のまま6時間反応した。析出した沈澱をろ過した後真空乾燥して、280mgの白色沈澱として(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-クロロ-ホモフェニルアラニンを得た。収率

19

85%。ジアステレオマー比((α S、1S)体/(α R、1S)体)は99/1以上であった。析出した沈殿を濾過した後、アセトニトリル-水で再結晶し白色針状結晶として(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-クロロ-ホモフェニルアラニンを得た。

TLC (シリカゲル) : Rf = 0.65 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1)

NMR (DMSO-d₆ + トリフルオロ酢酸 δ) 7.9 (d、J = 8.8、2H)、7.6 (d、J = 8.8、2H)、7.5 (m、5H)、4.6 (q、J = 6.8、1H)、3.9 (m、1H)、3.6 (m、2H)、1.6 (d、J = 6.8、3H)

IR (KBr disk、cm⁻¹) 1700、1630、1610、1580、1570、1370

融点 172~174°C

$[\alpha]^{20}_D = +24.0$ (c = 0.10、CH₃CN : TFA = 99 : 1、v/v)

元素分析 実測値 : C、65.01 ; H、5.53 ; N、4.32

計算値 : C、65.16 ; H、5.47 ; N、4.22

実施例 25

(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メチル-ホモフェニルアラニンの合成

トランス-p-メチル- β -ベンゾイルアクリル酸 190mg をエタノール 5 mL に溶かし、温度を 60°C に調節した。144mg (1.2 当量) の (S)-1-フェネチルアミンを加え、60°C のまま 6 時間反応した。析出した沈澱をろ過した後真空乾燥して、299mg の白色沈澱として(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-メチル-ホモフェニルアラニンを得た。収率 95%。ジアステレオマー比((α S、1S)体/(α R、1S)体)は97/3以上であった。析出した沈殿を濾過した後、アセトニトリル-水で再結晶し白色針状結晶として(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-

20

メチル-ホモフェニルアラニンを得た。

TLC (シリカゲル) ; Rf = 0.60 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1)

NMR (DMSO-d₆ + トリフルオロ酢酸 δ) 7.9 (d, J = 8.5, 2H)、7.5 (m, 5H)、7.4 (d, J = 8.5, 2H)、4.6 (q, J = 6.4, 1H)、3.9 (m, 1H)、3.6 (m, 2H)、2.4 (s, 3H)、1.6 (d, J = 6.4, 3H)

IR (KBr disk, cm⁻¹) 1680、1630、1610、1570、1560、1370

融点 205 ~ 207 °C

[α]_D²⁰ = +33.0 (c = 0.10, CH₃CN : TFA = 99 : 1, v/v)

元素分析 実測値 : C、73.21 ; H、6.94 ; N、4.49

計算値 : C、73.29 ; H、6.80 ; N、4.50

実施例 26

(αS, 1S) - N - (1-フェネチル) - γ-オキソ-p-ニトロ-ホモフェニルアラニンの合成

トランス-p-ニトロ-β-ベンゾイルアクリル酸 221 mg をエタノール 5 mL に溶かし、温度を 60 °C に調節した。144 mg (1.2 当量) の (S) - 1-フェネチルアミンを加え、60 °C のまま 6 時間反応した。析出した沈澱をろ過した後真空乾燥して、290 mg の黄色沈澱として (αS, 1S) - N - (1-フェネチル) - γ-オキソ-p-ニトロ-ホモフェニルアラニンを得た。収率 85 %。ジアステレオマー比 ((αS, 1S) 体 / (αR, 1S) 体) は 95 / 5 以上であった。析出した沈澱を濾過した後、アセトニトリル-水で再結晶し黄色針状結晶として (αS, 1S) - N - (1-フェネチル) - γ-オキソ-p-ニトロ-ホモフェニルアラニンを得た。

TLC (シリカゲル) ; Rf = 0.60 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1)

21

NMR (DMSO- d_6 + トリフルオロ酢酸 δ) 8.4 (d、 $J=8.6$ 、2H)、8.2 (d、 $J=8.6$ 、2H)、7.5 (m、5H)、4.6 (q、 $J=6.8$ 、1H)、4.0 (m、1H)、3.7 (m、2H)、1.6 (d、 $J=6.8$ 、3H)

IR (KBr disk、 cm^{-1}) 1700、1630、1570、1520、1380、1350

融点 152~154°C

$[\alpha]^{20}_D = +23.0$ ($c=0.10$ 、 $CH_3CN:TFA=99:1$ 、 v/v)

元素分析 実測値：C、63.28；H、5.36；N、8.06

計算値：C、63.15；H、5.30；N、8.18

実施例 27

(αS 、1S) - N - (1-フェネチル) - γ -オキソ-p-フルオロ-ホモフェニルアラニンの合成

トランス-p-フルオロ- β -ベンゾイルアクリル酸 194 mg をメタノール 3 mL に溶かし、温度を 60°C に調節した。144 mg (1.2 当量) の (S)-1-フェネチルアミンを加え、60°C のまま 6 時間反応した。析出した沈澱をろ過した後真空乾燥して、190 mg の白色沈澱として (αS 、1S) - N - (1-フェネチル) - γ -オキソ-p-フルオロ-ホモフェニルアラニンを得た。収率 70%。ジアステレオマー比 ((αS 、1S) 体 / (αR 、1S) 体) は 90/10 以上であった。析出した沈澱を濾過した後、アセトニトリル-水で再結晶し白色針状結晶として (αS 、1S) - N - (1-フェネチル) - γ -オキソ-p-フルオロ-ホモフェニルアラニンを得た。

TLC (シリカゲル) ; $R_f = 0.65$ (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1)

NMR (DMSO- d_6 + トリフルオロ酢酸 δ) 8.0 (dd、 $J=8.3$ 、5.6、2H)、7.5 (m、5H)、7.4 (dd、 $J=8.3$ 、8.3、2H)、4.6 (q、 $J=6.8$ 、1H)、4.0 (m、1H)、3.6 (m、2

22

H)、1.6 (d、J=6.8、3H)

IR (KBr disk、 cm^{-1}) 1700、1650、1600、1350、
1290、1220、1160

融点 175~177℃

[α] $^{20}_D$ = +26.0 (c=0.10、CH₃CN:TFA=99:1、v/v)

元素分析 実測値：C、68.65；H、5.67；N、4.29

計算値：C、68.56；H、5.75；N、4.44

実施例 28

(α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-フェニル-ホモフェニルアラニンの合成

トランス-p-フェニル- β -ベンゾイルアクリル酸 252mg をメタノール 5mL に溶かし、温度を 60℃ に調節した。144mg (1.2 当量) の (S)-1-フェネチルアミンを加え、60℃ のまま 6 時間反応した。析出した沈殿をろ過した後真空乾燥して、320mg の白色沈殿として (α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-フェニル-ホモフェニルアラニンを得た。収率 87%。ジアステレオマー比 ((α S、1S) 体 / (α R、1S) 体) は 95/5 以上であった。析出した沈殿を濾過した後、アセトニトリル-水で再結晶し白色針状結晶として (α S、1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキソ-p-フェニル-ホモフェニルアラニンを得た。

TLC (シリカゲル) ; Rf = 0.80 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1)

NMR (DMSO-d₆ + トリフルオロ酢酸 δ) 8.0 (d、J=8.2、2H)、7.9 (d、J=8.2、2H)、7.8 (d、J=8.3、2H)、7.5 (m、8H)、4.6 (q、J=6.8、1H)、4.0 (m、1H)、3.7 (m、2H)、1.6 (d、J=6.8、3H)IR (KBr disk、 cm^{-1}) 1680、1640、1620、1510、
1380

融点 183~185℃

$[\alpha]^{20}_D = +42.0$ ($c=0.10$, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}=99:1$, v/v)

元素分析 実測値: C、77.24; H、6.11; N、3.91

計算値: C、77.19; H、6.21; N、3.75

実施例 29

(α S、1S) - N - (1-フェネチル) - γ -オキソ-p、m-ジメトキシ- ホモフェニルアラニンの合成

トランス-p、m-ジメトキシ- β -ベンゾイルアクリル酸 236mg をメタノール 5mL に溶かし、温度を 60℃ に調節した。144mg (1.2 当量) の (S) - 1-フェネチルアミンを加え、60℃ のまま 6 時間反応した。析出した沈澱をろ過した後真空乾燥して、286mg の白色沈澱として (α S、1S) - N - (1-フェネチル) - γ -オキソ-p、m-ジメトキシ-ホモフェニルアラニンを得た。収率 80%。ジアステレオマー比 ((α S、1S) 体 / (α R、1S) 体) は 95/5 以上であった。析出した沈澱を濾過した後、アセトニトリル-水で再結晶し白色針状結晶として (α S、1S) - N - (1-フェネチル) - γ -オキソ-p、m-ジメトキシ-ホモフェニルアラニンを得た。

TLC (シリカゲル) ; Rf = 0.70 (n-ブタノール:酢酸:水 = 4:1:1)

NMR (DMSO- d_6 + トリフルオロ酢酸 δ) 7.6 (d、J = 8.5、1H)、7.5 (m、5H)、7.1 (d、J = 8.5、2H)、4.6 (q、J = 6.8、1H)、3.9 (m、1H)、3.9 (s、3H)、3.8 (s、3H)、3.6 (m、2H)、1.6 (d、J = 6.8、3H)

IR (KBr disk、 cm^{-1}) 1680、1620、1590、1570、1510、1460、1420、1380、1270

融点 171~173℃

$[\alpha]^{20}_D = +34.0$ ($c=0.10$, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA}=99:1$, v/v)

元素分析 実測値：C、67.08；H、6.66；N、3.83

計算値：C、67.11；H、6.49；N、3.92

実施例30

(R) - p - メトキシーホモフェニルアラニンの合成

エタノール10 mLに10 mLの0.5規定硫酸を加え、これに327 mgの (α R, 1R) - N - (1-フェネチル) - γ - オキソ - p - メトキシーホモフェニルアラニンを加えて溶解し、この混合液に50 mgの10%パラジウムカーボンを加え、攪拌しながら20℃、常圧下で水素添加を行った。反応後触媒を吸引ろ過し、溶媒を留去して得られた白色固体を逆相HPLCを用いて分取することにより105 mgの(R) - p - メトキシーホモフェニルアラニンを得た。収率50%。

TLC (シリカゲル) ; Rf = 0.37 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1)

NMR (D_2O , HCl form, δ) 7.1 (d, J = 7.3, 2H)、6.8 (d, J = 7.3, 2H)、3.9 (t, J = 6.8, 1H)、3.7 (s, 3H)、2.6 (m, 2H)、2.1 (m, 2H)

融点 234℃

$[\alpha]^{20}_D = -30.6$ (c = 0.1, 5M HCl)

以上のデータは、ビュレタン・オブ・ケミカル・ソサエティー・オブ・ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.)、55巻、918頁(1982年)の方法を用いて合成した(R) - p - メトキシーホモフェニルアラニンと完全に一致した。

実施例31

(S) - p - メトキシーホモフェニルアラニンの合成

エタノール10 mLに10 mLの0.5規定硫酸を加え、これに163 mgの (α S, 1S) - N - (1-フェネチル) - γ - オキソ - p - メトキシーホモフェニルアラニンを加えて溶解し、この混合液に40 mgの10%パラジウムカー

25

ボンを加え、攪拌しながら50℃、5気圧で水素添加を行った。反応後触媒を吸引ろ過し、溶媒を留去した後、エタノール-水から再結晶することにより、白色立方体状結晶として84mgの(S)-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンを得た。収率80%。

TLC (シリカゲル) ; Rf = 0.37 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1)

NMR (D₂O, HCl form, δ) 7.1 (d, J = 7.3, 2H)、6.8 (d, J = 7.3, 2H)、3.9 (t, J = 6.8, 1H)、3.7 (s, 3H)、2.6 (m, 2H)、2.1 (m, 2H)

融点 234℃

$[\alpha]^{20}_D = +30.8$ (c = 0.1, 5M HCl)

以上のデータは、ビュレタン・オブ・ケミカル・ソサエティー・オブ・ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.)、55巻、918頁(1982年)の方法を用いて合成した(S)-p-メトキシ-ホモフェニルアラニンと完全に一致した。

実施例32

(S)-ホモフェニルアラニンの合成

エタノール10mLに10mLの0.5規定硫酸を加え、これに298mgの(α S, 1S)-N-(1-フェネチル)- γ -オキシ-ホモフェニルアラニンを加えて溶解し、この混合液に30mgの10%パラジウムカーボンを加え、攪拌しながら20℃、5気圧で水素添加を行った。反応後触媒を吸引ろ過し、溶媒を留去した後、エタノール-水から再結晶することにより、白色針状結晶として125mgの(S)-ホモフェニルアラニンを得た。収率70%。

TLC (シリカゲル) ; Rf = 0.34 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 4 : 1 : 1)

NMR (D₂O, HCl form, δ) 7.2 (m, 5H)、3.9 (t, J = 6.8, 1H)、2.6 (m, 2H)、2.1 (m, 2H)

旋光度は、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. C

hem.)、55巻、5567頁(1990年)に記載されている方法によりメチルエステルに変換した後、測定した。

$[\alpha]^{20}_D = +44.5$ ($c=1.0$, 1M HCl)

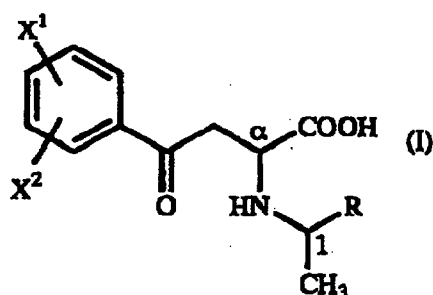
以上のデータは、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、122巻、348号(1937~1938頁)記載の方法で製造した(S)-ホモフェニルアラニンと完全に一致した。

産業上の利用可能性

本発明の γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体は、上述の通りであるので、経済的に優れかつ効率的な製造方法により、上記光学活性ホモフェニルアラニン誘導体(IV)を得ることができる。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) ;



(式中、 X^1 及び X^2 は、同一又は異なって、水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、炭素数 6～10 のアリール基、炭素数 7～10 のアラルキル基、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、炭素数 1～4 のアルコキシル基、炭素数 1～4 のアルキルメルカプト基又はニトロ基を表す。R は、フェニル基、置換フェニル基又はナフチル基を表す。) で表されることを特徴とする γ -オキソーホモフェニルアラニン誘導体。

2. X^1 が、p-メトキシ基であり、 X^2 が、水素原子である請求項 1 記載の γ -オキソーホモフェニルアラニン誘導体。

3. X^1 が、水素原子であり、 X^2 が、水素原子である請求項 1 記載の γ -オキソーホモフェニルアラニン誘導体。

4. R が、フェニル基である請求項 1、2 又は 3 記載の γ -オキソーホモフェニルアラニン誘導体。

5. 立体配置が、(α R, 1R) である請求項 1、2、3 又は 4 記載の γ -オキソーホモフェニルアラニン誘導体。

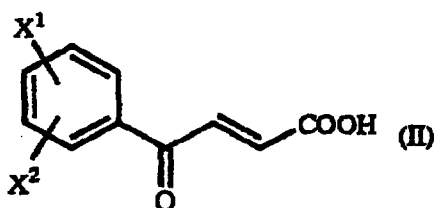


6. 立体配置が、(α S、1 S)である請求項1、2、3又は4記載の γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体。

7. 立体配置が(α R、1 R)である γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体と立体配置が(α S、1 R)である γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体との混合物である請求項1、2、3又は4記載の γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体。

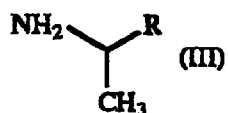
8. 立体配置が(α S、1 S)である γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体と立体配置が(α R、1 S)である γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体との混合物である請求項1、2、3又は4記載の γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体。

9. 下記一般式 (I I) ;

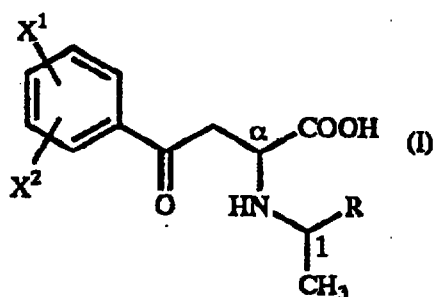


(式中、 X^1 及び X^2 は、同一又は異なって、水素原子、炭素数1~7のアルキル基、炭素数6~10のアリール基、炭素数7~10のアラルキル基、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、炭素数1~4のアルコキシル基、炭素数1~4のアルキルメルカプト基又はニトロ基を表す。)で表される β -ベンゾイルアクリル酸誘導体と、下記一般式 (I I I) ;





(式中、Rは、フェニル基、置換フェニル基又はナフチル基を表す。)で表される1-アリールエチルアミン誘導体とを反応させることを特徴とする下記一般式(I) ;



(式中、X¹、X²及びRは、前記と同じ。)で表されるγ-オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。

10. X¹がp-メトキシ基であり、X²が水素原子であるβ-ベンゾイルアクリル酸誘導体を用いる請求項9記載のγ-オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。

11. X¹が水素原子であり、X²が水素原子であるβ-ベンゾイルアクリル酸誘導体を用いる請求項9記載のγ-オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。

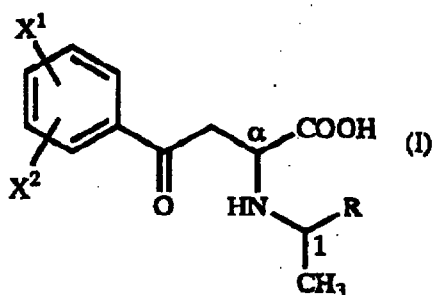
12. 1-アリールエチルアミン誘導体が、1-フェネチルアミンである請求項9、10又は11記載のγ-オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。



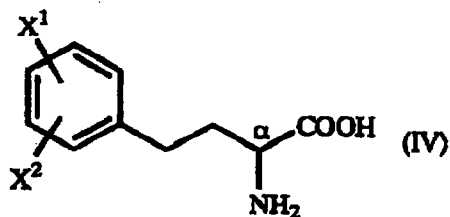
13. 1-フェネチルアミンが、(S)体又は(R)体である請求項12記載の γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。

14. 反応溶媒が、アルコール系溶媒である請求項9、10、11、12又は13記載の γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。

15. 下記一般式(I)；



(式中、 X^1 及び X^2 は、同一又は異なって、水素原子、炭素数1～7のアルキル基、炭素数6～10のアリール基、炭素数7～10のアラルキル基、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、炭素数1～4のアルコキシル基、炭素数1～4のアルキルメルカプト基又はニトロ基を表す。Rは、フェニル基、置換フェニル基又はナフチル基を表す。)で表される γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体を還元反応に供することを特徴とする下記一般式(IV)；



(式中、 X^1 及び X^2 は、前記と同じ。)で表されるホモフェニルアラニン誘導



体の製造方法。

16. 立体配置が (α R、1 R) である γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体を使用し、 α 位の立体配置が (R) であるホモフェニルアラニン誘導体を製造する請求項 15 記載のホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。

17. 立体配置が (α S、1 S) である γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体を使用し、 α 位の立体配置が (S) であるホモフェニルアラニン誘導体を製造する請求項 15 記載のホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。

18. 還元反応が、金属触媒の存在下で行うものである請求項 15、16 又は 17 記載のホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。

19. 還元剤として水素を用いる請求項 15、16、17 又は 18 記載のホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。

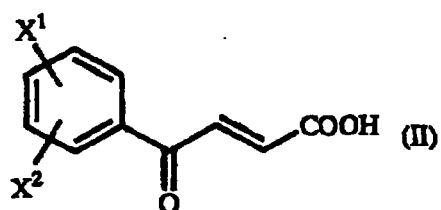
20. 還元剤としてギ酸塩を用いる請求項 15、16、17 又は 18 記載のホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。

21. 金属触媒が、パラジウム触媒である請求項 18、19 又は 20 記載のホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。

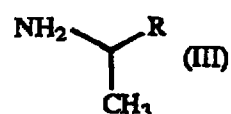
22. 還元反応を、鉍酸を含むアルコール系溶媒中で行うものである請求項 15、16、17、18、19、20 又は 21 記載のホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。

23. 下記一般式 (I I) ;

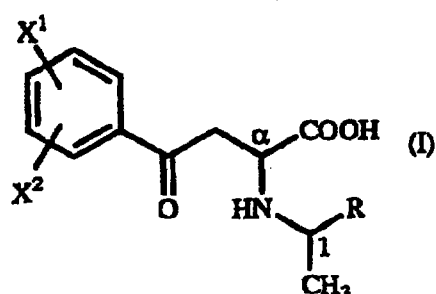




(式中、 X^1 及び X^2 は、同一又は異なって、水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、炭素数 6～10 のアリール基、炭素数 7～10 のアラルキル基、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基、炭素数 1～4 のアルキルメルカプト基又はニトロ基を表す。) で表される β -ベンゾイルアクリル酸誘導体と、下記一般式 (III) ;

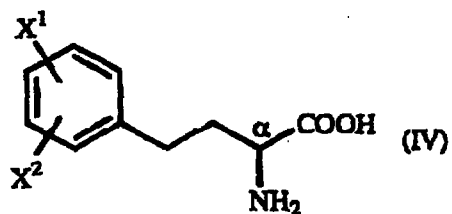


(式中、R は、フェニル基、置換フェニル基又はナフチル基を表す。) で表される 1-アリアルエチルアミン誘導体とを反応させてなる下記一般式 (I) ;



(式中、 X^1 、 X^2 及び R は、前記と同じ。) で表される γ -オキソ- α -ホモフェニルアラニン誘導体を還元反応に供することを特徴とする下記一般式 (IV) ;





(式中、 X^1 及び X^2 は、前記と同じ) で表されるホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。

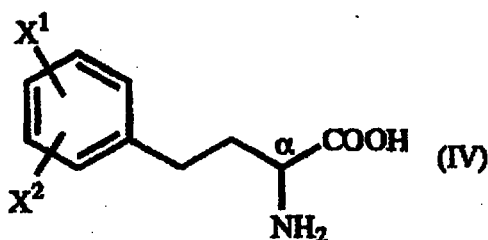


~~γ -OXO-HOMOPHENYLALANINE DERIVATIVES AND PROCESS FOR
PRODUCING HOMOPHENYLALANINE DERIVATIVES BY REDUCING
THE SAME~~

5

TECHNICAL FIELD

The present invention relates to a process for producing an optically active homophenylalanine derivative of the general formula (IV):



10

(wherein X^1 and X^2 are the same or different and each represents a hydrogen atom, an alkyl group containing 1 to 7 carbon atoms, an aryl group containing 6 to 10 carbon atoms, an aralkyl group containing 7 to 10 carbon atoms, a hydroxyl group, a halogen atom, a cyano group, a trifluoromethyl group, an alkoxyl group containing 1 to 4 carbon atoms, an alkylmercapto group containing 1 to 4 carbon atoms or a nitro group), to an intermediate therefor, namely a γ -oxo-homophenylalanine derivative, and to a process for the production thereof.

20

The optically active homophenylalanine derivative which is represented by the above general formula (IV) (hereinafter referred to as "homophenylalanine derivative (IV)") is an amino acid that is very important as a constituent of medicinals, in particular an angiotensin converting enzyme inhibitor (hereinafter referred to as "ACE

25

PLT

GM/JC/727-2/NW

EC GM

inhibitor").

As is described in Japanese Kokai Publication Sho-64-71934, the above-mentioned homophenylalanine derivative (IV) can be readily derived into said
5 ACE inhibitor following conversion of its amino group to a hydroxy group by reaction with nitrous acid.

BACKGROUND ART

10 Among the so-far known processes for producing the above-mentioned optically active homophenylalanine derivative (IV), there is a process using a biocatalyst such as an enzyme, and the process employing the so-called asymmetric
15 synthesis without using any biocatalyst such as an enzyme.

As the above-mentioned process using a biocatalyst, Japanese Kokai Publication Hei-01-79134, for instance, discloses a process involving
20 asymmetric decomposition of a corresponding hydantoin with hydantoinase, and Japanese Kokai Publication Hei-02-31694 discloses a process comprising asymmetrically hydrolyzing a corresponding aminonitrile with nitrile hydrolase.
25 These processes, however, require the use of a toxic hydrocyanic acid compound in raw material synthesis.

Unites States Patent No. 5,316,943 discloses a process comprising trans-amination of a
30 corresponding keto acid with transaminase and, in the Journal of Organic Chemistry, vol. 55, page 5567 (1990), there is disclosed a process comprising reductively aminating a corresponding keto acid using phenylalanine dehydrogenase. These
35 processes, however, require the use of an expensive

keto acid as a material.

In the Journal of the American Chemical Society, vol. 112, page 945 (1990), there is disclosed a process which comprises asymmetrically hydrolyzing a corresponding ester using an enzyme and, in the Bulletin of the Chemical Society of Japan, vol. 55, page 918 (1982), there is disclosed a process comprising asymmetrically hydrolyzing a corresponding acetyl derivative using acylase. These processes, however, are processes for racemic resolution, hence, theoretically, the desired compounds can be obtained only in half amounts relative to the total amounts of starting racemates. Another disadvantage lies, for example, in the complexity of operational procedure.

As the above-mentioned process comprising asymmetric synthesis, there may be mentioned the process in which a chloroacetyl containing compound is reduced with an asymmetric boron complex followed by rearrangement (the Journal of the American Chemical Society, vol. 114, page 1906 (1992)), the process comprising hydrogenating a 4-phenyl-2-aminocrotonic acid derivative with an asymmetric rhodium complex (the Journal of Organic Chemistry, vol. 52, page 5142 (1987)) and the process comprising reacting an optically active glycine derivative with phenylpropyl bromide (the Journal of the American Chemical Society, vol. 108, page 1103 (1986)), among others. These processes for asymmetric synthesis, however, require the use of an expensive catalyst or an organometallic compound difficult to handle.

As the above-mentioned process comprising optical resolution of the optically active homophenylalanine derivative (IV), there may be

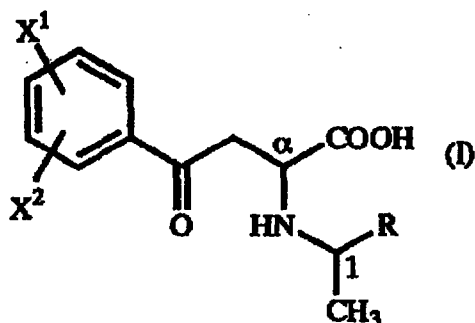
mentioned, for example, the process comprising resolving a corresponding N-formyl derivative using phenethylamine (Japanese Kokai Publication Sho-63-63646), the process comprising resolving a
5 corresponding methyl ester using mandelic acid (Japanese Kokai Publication Sho-63-145256) and the process comprising resolving a corresponding N-acetyl compound using brucine (the Journal of Biological Chemistry, vol. 122, page 348 (1937 to
10 1938)), among others. Theoretically, however, these processes can give the desired compounds only in half of the total amounts of starting racemic mixture and are also disadvantageous in that their operational procedures are complicated.

15 The so-far known processes thus cannot necessarily be said to be satisfactory.

In view of the foregoing, it is an object of the present invention to provide an economically advantageous and efficient process for producing
20 the above-mentioned optically active homophenylalanine derivative (IV), and an intermediate therefor and a process for producing it.

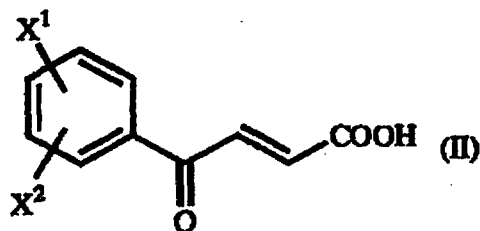
25 SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to a γ -oxo-homophenylalanine derivative of the general formula (I):



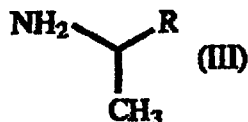
(wherein X^1 and X^2 are the same or different and each represents a hydrogen atom, an alkyl group containing 1 to 7 carbon atoms, an aryl group containing 6 to 10 carbon atoms, an aralkyl group containing 7 to 10 carbon atoms, a hydroxyl group, a halogen atom, a cyano group, a trifluoromethyl group, an alkoxyl group containing 1 to 4 carbon atoms, an alkylmercapto group containing 1 to 4 carbon atoms or a nitro group, and R represents a phenyl group, a substituted phenyl group or a naphthyl group) (hereinafter referred to as " γ -oxo-homophenylalanine derivative (I)").

The present invention also relates to a process for producing a γ -oxo-homophenylalanine derivative (I) which comprises reacting a β -benzoylacrylic acid derivative of the general formula(II):



(wherein X^1 and X^2 are as defined above)

(hereinafter referred to as " β -benzoylacrylic acid derivative (II)") with a 1-arylethylamine derivative of the general formula (III):



5

(wherein R is as defined above) (hereinafter referred to as "1-arylethylamine derivative (III)").

The present invention further relates to a process for producing said homophenylalanine
10 derivative (IV) which comprises subjecting said γ -oxo-homophenylalanine derivative (I) to reduction reaction.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

15

The present invention is described in further detail in the following.

20

According to the present invention, the γ -oxo-homophenylalanine derivative (I), which is novel substance and can easily be prepared by the so-called Michael addition reaction from the above-mentioned β -benzoylacrylic acid derivative (II) and the above-mentioned 1-arylethylamine derivative (III), is used as an intermediate, and the above-mentioned homophenylalanine derivative (IV) can
25 easily be produced by reducing said γ -oxo-homophenylalanine derivative (I) in the presence of a metal catalyst.

25

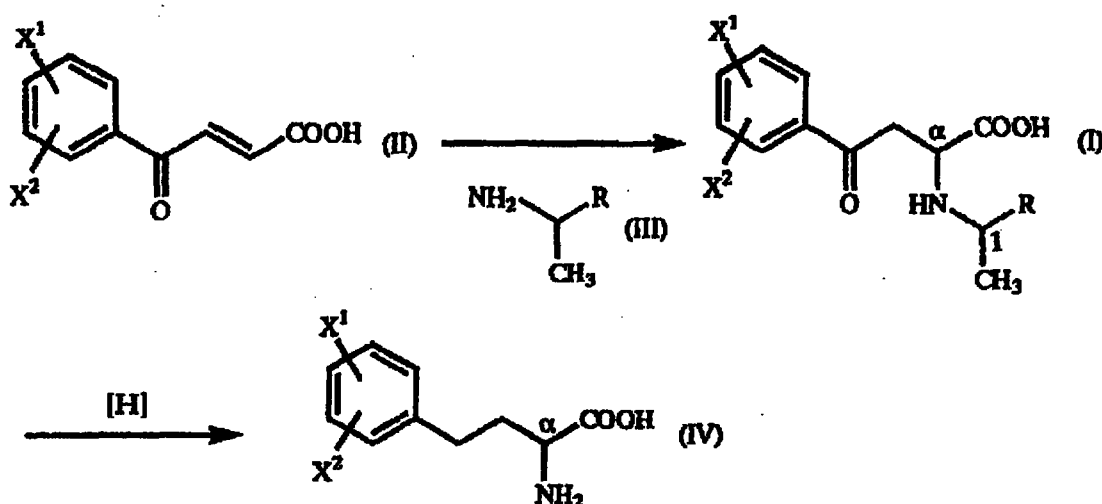
30

According to the present invention, when the optically active 1-arylethylamine derivative (III) mentioned above is used in the above-mentioned addition reaction, the γ -oxo-homophenylalanine

derivative is formed diastereoselectively as a precipitate and, therefore, an (R)-homophenylalanine derivative or a (S)-homophenylalanine derivative can be produced with
 5 very high optical purity by reducing said γ -oxo-homophenylalanine derivative.

The reactions involved in the present invention can be shown below in terms of reaction formula as follows:

10



In the practice of the present invention, examples of the above-mentioned β -benzoylacrylic acid derivative (II), which are preferred based on
 15 the utility of the obtained homophenylalanine derivative (IV), are p-methoxy- β -benzoylacrylic acid in which X^1 is a p-methoxy group and X^2 is a hydrogen atom, and unsubstituted β -benzoylacrylic acid in which X^1 is a hydrogen atom and X^2 is a
 20 hydrogen atom.

For said β -benzoylacrylic acid derivative (II), there exist the trans form and the cis form.

Said trans form can easily be synthesized by a

known method, for example by the Friedel-Crafts reaction from an aromatic compound and maleic anhydride (Organic Reactions, vol. 5, page 229 (1957)) or by dehydration condensation of an acetophenone derivative and glyoxylic acid (Japanese Kokai Publication Sho-52-39020).

Said cis form can be prepared, for instance, by isomerization of the trans form by light irradiation.

Said trans form and cis form isomers both can be used in the Michael addition reaction according to the present invention. However, the trans form, which is low in processing degree, is preferred from the viewpoint of industrial utility.

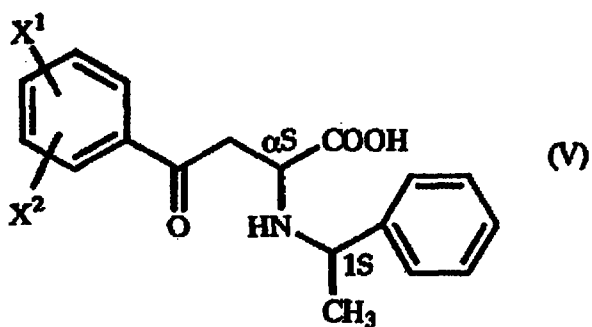
In the practice of the present invention, 1-phenethylamine is preferred as the 1-arylethylamine derivative (III), since it is the most inexpensive one. Furthermore, the optically active γ -oxo-homophenylalanine derivative can be obtained by using (S)-1-phenethylamine or (R)-1-phenethylamine.

Said 1-arylethylamine derivative (III) may be a commercial product as it is or a product purified therefrom by distillation, for instance.

In the practice of the present invention, the process for producing the γ -oxo-homophenylalanine derivative (I) by subjecting said β -benzoylacrylic acid derivative (II) and said 1-arylethylamine derivative (III) to addition reaction may comprise, for example, mixing said β -benzoylacrylic acid derivative (II) and said 1-arylethylamine derivative (III) in a solvent and allowing the reaction to proceed. More specifically, there may be mentioned, for example, the method comprising adding dropwise the 1-arylethylamine derivative (III) to an ethanol solution of the β -

benzoylacrylic acid derivative (II).

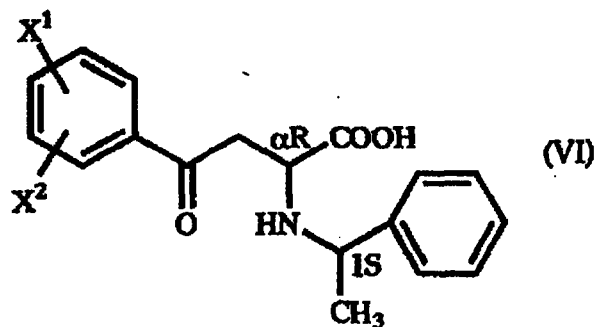
When, in producing the γ -oxo-homophenylalanine derivative (I) by the addition reaction mentioned above, the (S)-form of 1-phenethylamine is used,
 5 for instance, a mixture of two diastereomers is formed, namely a γ -oxo-homophenylalanine derivative having the (α S,1S) configuration as represented by the general formula (V):



10

(wherein X^1 and X^2 are as defined above) and a γ -oxo-homophenylalanine derivative having the (α R,1S) configuration as represented by the general formula (VI):

15



(wherein X^1 and X^2 are as defined above).

In the above addition reaction, the diastereomer ratio ((α S,1S):(α R,1S)) is generally
 20 about (51 to 99%):(49 to 1%). The (α S,1S) form is

less soluble in organic solvents and, therefore, the (α S,1S) form can be obtained with a diastereomer ratio of not less than 70% by filtration of the precipitate resulting from the reaction mixture when an appropriate solvent system is selected. Furthermore, it is also possible to obtain the (α S,1S) form with a diastereoselectivity of not less than 95% by selecting the reaction conditions, for example, raising the reaction temperature.

By using the (R)-form of 1-phenethylamine, it is also possible to selectively obtain a γ -oxo-homophenylalanine derivative having the (α R,1R) configuration similarly with a ratio of not less than 95% to the (α S,1R) form.

As the solvent to be used in the above addition reaction, there may be mentioned, for example, aqueous solvents; alcohol solvents, such as methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, t-butyl alcohol, n-hexanol, etc.; nitrile solvents such as acetonitrile, propionitrile, etc.; ether solvents such as diethyl ether, dioxane, tetrahydrofuran, etc.; amide solvents such as dimethylformamide, dimethylacetamide, hexamethylphosphoramide, N-methylpyrrolidone, etc.; halogenated hydrocarbon solvents such as methylene chloride, chloroform, etc.; ketone solvents such as acetone, methyl ethyl ketone, methyl t-butyl ketone, etc.; sulfoxide or sulfone solvents such as dimethyl sulfoxide, sulfolane, etc.; ester solvents such as ethyl acetate, methyl acetate, etc.; aromatic hydrocarbon solvents such as benzene, toluene, xylene, etc.; aliphatic hydrocarbon solvents such as hexane, pentane, cyclohexane, etc.; and mixtures of these.

When a highly hydrophobic solvent is used in the above addition reaction, the diastereomer ratio of the γ -oxo-homophenylalanine derivative obtained will be not more than 70% and this is unfavorable from the viewpoint of yield. In a strongly hydrophilic solvent, the progress of the reaction is rather slow. In view of these, protic solvents, in particular alcohol solvents such as ethanol, n-propanol and i-propanol, are preferred and a diastereomer ratio of not less than 80% can be attained by using these.

In the above addition reaction, the mixing ratio between the above-mentioned β -benzoylacrylic acid derivative (II) and the above-mentioned 1-arylethylamine derivative (III) is generally β -benzoylacrylic acid derivative (II):1-arylethylamine derivative (III) = about 3:1 to 1:3. Since, however, the reaction rate is faster when the 1-arylethylamine derivative (III) is in excess as compared with the β -benzoylacrylic acid derivative (II), a ratio of 1:1 to 1:1.5 is preferred.

The reaction temperature in the above addition reaction is preferably 0 to 80°C. From the viewpoint of the shortening of reaction time, 30 to 60°C is more preferred.

The concentration in the above addition reaction is preferably 0.1 to 20% for the β -benzoylacrylic acid derivative (II). Since, however, the reaction rate is slow at a smaller concentration, 1 to 20% is more preferred. For controlling the reaction, for example to expedite the reaction in the early stage and thereafter obtain a diastereomer selectively, the production can also be carried out by controlling the reaction

concentration, for example in a manner such that the reaction between β -benzoylacrylic acid derivative (II) and 1-arylethylamine (III) is carried out at a concentration of 2% for the first 5 hours and then dilution is made to 1%.

Since the above addition reaction is accelerated under basic conditions, a base may be added as an additive to the reaction mixture. As said base, there may be mentioned, for example, amines such as triethylamine, trimethylamine, diisopropylamine, diazabicyclooctane, etc.; alkali metal carbonates such as sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, etc.; alkali metal hydroxides such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, etc.; alkaline earth metal hydroxides such as calcium hydroxide, magnesium hydroxide, barium hydroxide, etc.; transition metal hydroxides such as iron hydroxide, zinc hydroxide, etc.; quaternary ammonium hydroxides such as tetramethylammonium hydroxide, tetraethylammonium hydroxide, benzyltrimethylammonium hydroxide, etc.; and the like.

In the above addition reaction, the desired product, namely the γ -oxo-homophenylalanine derivative (I) can be isolated, for instance, by filtering off the desired product formed as a precipitate during the reaction. The filtration may be performed after heating and concentrating the reaction mixture. Further purification may be carried out by fractionation by column chromatography or HPLC or by recrystallization using an acetonitrile-water system, for instance, as a solvent. It is also possible to isolate said desired product after conversion to the

corresponding hydrochloride, sulfate or the like by adding an acid such as hydrochloric acid or sulfuric acid to the reaction system without delay after the above addition reaction.

5 It is also possible to carry out the next reduction procedure after adding sulfuric acid or hydrochloric acid in an amount not less than an equivalent to the γ -oxo-homophenylalanine derivative (I) formed by the above addition
10 reaction.

 In accordance with the present invention, the above-mentioned homophenylalanine derivative (IV) can be obtained by subjecting the above γ -oxo-homophenylalanine derivative (I) to reduction
15 reaction.

 As the reaction to be used for said reduction reaction, there may be mentioned, for example, the catalytic reduction reaction in the presence of a metal catalyst; the so-called Clemmensen reduction
20 reaction in an acidic solvent in the presence of a metal such as zinc, zinc amalgam, mercury or tin or the like; the reduction reaction using hydrazine; the reduction reaction using a silicon hydride compound; the reduction reaction comprising
25 converting the ketone to a thioketal and then reducing the latter using Raney nickel; the reduction reaction comprising converting the ketone to a corresponding tosylhydrazone and then reducing the same with sodium borohydride; the
30 reduction reaction comprising once reducing the ketone with a metal hydride and then conducting further reduction in the presence of a metal catalyst.

 Among them, the catalytic reduction reaction
35 in the presence of a metal catalyst is preferred

because of inexpensiveness.

As the metal catalyst to be used in said catalytic reduction reaction, there may be mentioned, for example, palladium catalysts such as
5 palladium-carbon, palladium hydroxide, palladium oxide, Pd-BaSO₄, Pd-CaCO₃, Pd-Al₂O₃, palladium-triphenylphosphine, Pd[P(C₆H₅)₃]₄, Lindlar catalyst, colloidal palladium, etc.; platinum catalysts such as platinum oxide, platinum-carbon, etc.; nickel
10 catalysts such as Raney nickel etc.; zinc catalysts such as zinc powder; and the like. Among them, palladium catalysts are preferred since they can give the products in high yields. In particular, palladium-carbon is preferred from the viewpoint of
15 selectivity .

In the above catalytic reduction reaction, a reducing agent such as mentioned below can be used. As the reducing agent, there may be mentioned, for example, hydrogen; formic acid, formic acid salts;
20 metal hydrides; metals such as zinc, zinc amalgam, mercury, tin, etc.; hydrazine; silicon hydride compounds; Raney nickel, and the like. Among them, hydrogen, formic acid, formic acid salts and metal hydrides are preferred because of inexpensiveness.

25 As said formic acid salts, there may be mentioned, for example, ammonium formate, sodium formate, triethylammonium formate and the like.

As said metal hydrides, there may be mentioned, for example, sodium borohydride, NaB(CN)H₃, and the
30 like.

The above reduction reaction can proceed mildly and in good yields when it is carried out in a polar protic solvent in the presence of an acid, for instance.

35 As said acid, there may be mentioned, for

example, mineral acids such as sulfuric acid, hydrochloric acid and phosphoric acid. The addition level of said acid is preferably about 1 to 30 equivalents relative to the γ -oxo-homophenylalanine derivative (I). When it is below 1 equivalent, the reduction reaction will not proceed to a satisfactory extent in some instances. When it exceeds 30 equivalents, the postreaction treatment becomes complicated.

As said polar protic solvent, there may be mentioned, for example, water, alcohol, acetic acid, and mixtures of these. From the viewpoint of operability, alcoholic solvents such as methanol, ethanol, n-propanol and i-propanol are preferred.

As an example of the above reduction reaction, the reaction to be carried out in a mineral acid-containing alcohol solvent using hydrogen as the reducing agent is explained in the following.

To (α R,1R)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine is added about 1 to 100% of palladium-carbon as the catalyst, and the reaction is carried out at 0 to 100°C, preferably at 5 to 70°C, using hydrogen as the reducing agent and an alcoholic solvent, such as ethanol, as the solvent, in the presence of an acid such as a mineral acid as mentioned above, for several to 80 hours with stirring, whereby almost quantitative conversion to (R)-p-methoxyhomophenylalanine can be attained. It is also possible to reduce the reaction time by increasing the amount of the catalyst.

In the above catalytic reduction reaction, the asymmetry at α position of the γ -oxo-homophenylalanine derivative (I) is retained. Therefore, a homophenylalanine derivative having the (S) configuration at α position can be

synthesized from the corresponding γ -oxo-homophenylalanine derivative having the (α S,1S) configuration, and a homophenylalanine derivative having the (R) configuration at α position from a corresponding γ -oxo-homophenylalanine derivative having the (α R,1R) configuration.

After completion of the above catalytic reduction reaction, the catalyst is separated, and then the solvent is removed, and the homophenylalanine derivative (IV) can be obtained as highly pure crystals. If necessary, they can be recrystallized using a solvent such as an ethanol-water system, for instance. Further, they can be purified also by using an ion exchange resin such as a cation exchange resin or by reversed phase chromatography, for instance.

The optically active homophenylalanine derivative (IV) obtained in the above manner can easily be derived into the ACE inhibitor mentioned above by a conventional method generally used in peptide synthesis, such as the acid chloride method, NCA method, active ester method or mixed acid anhydride method, or after conversion to the hydroxy form.

In accordance with the present invention, the γ -oxo-homophenylalanine derivative (I) can be obtained diastereoselectively and in very high yields from the β -benzoylacrylic acid derivative (II) and the optically active 1-arylethylamine derivative (III), which are inexpensive, by adapting the Michael addition reaction and the treatment method therefor, and further said derivative (I) can be derived by reduction into the optically active homophenylalanine derivative (IV) in high yields.

MODES FOR CARRYING OUT THE INVENTION

The following examples illustrate the present invention in further detail. They are, however, by no means limitative of the scope of the present invention.

Example 1

Synthesis of (α R,1R)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine

Trans-p-methoxy- β -benzoylacrylic acid (206 mg) was dissolved in 20 mL of ethanol, and the temperature was adjusted to 40°C. (R)-1-Phenethylamine (121 mg, 1 equivalent) was added, and the reaction was carried out at 40°C for 15 hours. The resulting precipitate was filtered off, recrystallized from acetonitrile-water, and then dried under vacuum to give 170 mg of (α R,1R)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine as white needle crystals (yield 52%).

TLC (silica gel); R_f = 0.55 (n-butanol:acetic acid:water = 4:1:1).

NMR (DMSO-d₆, δ): 7.9 (d, J = 7.5, 2H), 7.5 (m, 5H), 7.1 (d, J = 7.5, 2H), 4.5 (q, J = 6.8, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 1.6 (d, J = 6.8, 3H).

IR (KBr disk, cm⁻¹): 1680, 1600, 1570, 1380, 1250, 1180.

Melting point: 160 to 161°C.

$[\alpha]^{20}_D = -90.2$ (c = 0.051, MeOH:1 N H₂SO₄ = 3:1, v/v).

Elemental analysis:

Found : C, 69.66; H, 6.53; N, 4.11;

Calculated: C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28.

Example 2

Synthesis of (α R,1R)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine and (α S,1R)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine

- 5 Trans-p-methoxy- β -benzoylacrylic acid (410 mg) was dissolved in 20 mL of ethanol, and the temperature was adjusted to 20°C. (R)-1-Phenethylamine (240 mg, 1 equivalent) was added, and the reaction was carried out at 20°C for 15 hours. The resulting precipitate was filtered off and dried under vacuum to give a mixture of (α R,1R)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine and (α S,1R)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine as a white precipitate with a diastereomer ratio of 6:4. 370 mg of the white precipitate was yielded. The yield was 56% as the total of the two diastereomers. The (α S,1R) form was isolated and purified by HPLC.
- 15 (α S,1R) form:
- 20 TLC (silica gel); R_f = 0.55 (n-butanol:acetic acid:water = 4:1:1).
- NMR (DMSO-d₆, δ): 7.9 (d, J = 7.5, 2H), 7.5 (m, 5H), 7.1 (d, J = 7.5, 2H), 4.6 (q, J = 6.8, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 1.7 (d, J = 6.8, 3H).
- 25

Example 3

Synthesis of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxyhomophenylalanine

- 30 Trans-p-methoxy- β -benzoylacrylic acid (410 mg) was dissolved in 20 mL of ethanol, and the temperature was adjusted to 40°C. (S)-1-Phenethylamine (240 mg, 1 equivalent) was added, and the reaction was carried out at 40°C for 5 hours.
- 35 Ethanol (20 mL) was added to the reaction mixture

and the reaction was continued for further 10 hours. The resulting precipitate was filtered off and dried under vacuum to give 380 mg of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine as a white precipitate. The diastereomer ratio ((α S,1S) form/(α R,1S) form) was not less than 95/5 (yield 58%). The precipitate collected by filtration was recrystallized from acetonitrile-water to give (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine as white needle crystals. TLC (silica gel); Rf = 0.55 (n-butanol:acetic acid:water = 4:1:1).

NMR (DMSO- d_6 , δ): 7.9 (d, J = 7.5, 2H), 7.5 (m, 5H), 7.1 (d, J = 7.5, 2H), 4.5 (q, J = 6.8, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 1.6 (d, J = 6.8, 3H).

IR (KBr disk, cm^{-1}): 1680, 1600, 1570, 1380, 1250, 1180.

Melting point: 160 to 161°C.

$[\alpha]^{20}_D = +90.1$ (c = 0.051, MeOH:1 N H_2SO_4 = 3:1, v/v). Elemental analysis:

Found : C, 69.76; H, 6.35; N, 4.12;

Calculated: C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28.

Example 4

Synthesis of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine

Trans-p-methoxy- β -benzoylacrylic acid (185 mg) was dissolved in 10 mL of ethanol, and the temperature was adjusted to 40°C. (S)-1-Phenethylamine (121 mg, 1.1 equivalent) was added, and the reaction was carried out at 40°C for 15 hours. The resulting precipitate was filtered off and dried under vacuum to give 210 mg of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine as

a white precipitate. The yield was 71%. The diastereomer ratio ((α S,1S) form/(α R,1S) form) was not less than 95/5.

5 Example 5

Synthesis of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine

Trans-p-methoxy- β -benzoylacrylic acid (206 mg) was dissolved in 10 mL of ethanol, and the temperature was adjusted to 40°C. (S)-1-Phenethylamine (109 mg, 0.9 equivalent) was added, and the reaction was carried out at 40°C for 15 hours. The resulting precipitate was filtered off and dried under vacuum to give 165 mg of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine as a white precipitate. The yield was 42%. The diastereomer ratio between the (α S,1S) form and (α R,1S) form was about 85:15.

20 Examples 6 to 19

Synthesis of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine and (α R,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine

Trans-p-methoxy- β -benzoylacrylic acid (20 mg) was dissolved in 2 mL of a solvent specified in Table 1, and the temperature was adjusted to 40°C. (S)-1-Phenethylamine (13 mg, 1.1 equivalents) was added, and the reaction was carried out at 40°C for 15 hours. The whole reaction mixture was added to 18 mL of aqueous acetonitrile (acetonitrile:buffer solution (pH 2.5) = 8:2, v/v) and analyzed by HPLC. (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine and (α R,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine were obtained with the yield and diastereomer ratio shown in Table 1.

In Table 1, the yield is for total of the two diastereomers.

5 Table 1

	Solvent	Yield (%)	(α S,1S) form: (α R,1S) form ratio
Example 6	Hexane	45	53:47
Example 7	Toluene	90	56:43
Example 8	Chloroform	80	60:40
Example 9	Ethyl acetate	90	59:41
Example 10	Tetrahydrofuran	90	55:45
Example 11	2-Propanol	86	87:13
Example 12	1-Propanol	87	92:8
Example 13	Acetone	40	62:38
Example 14	Ethanol	90	70:30
Example 15	Methanol	71	67:33
Example 16	DMF	70	80:20
Example 17	Acetonitrile	90	70:30
Example 18	Ethanol/water (1/1)	67	91:9
Example 19	Acetonitrile/water (1/1)	60	68:32

Example 20

Synthesis of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine

- 10 Trans-p-methoxy- β -benzoylacrylic acid (206 mg) was dissolved in 20 mL of ethanol, and the temperature was adjusted to 50°C. (S)-1-Phenethylamine (135 mg, 1.1 equivalents) was added, and the reaction was carried out at 50°C for 15 hours. The resulting precipitate was filtered off and dried under vacuum to give 255 mg of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine as a white precipitate. The yield was 78%. The diastereomer ratio ((α S,1S) form/((α R,1S) form) was not less than 95/5.

Example 21

Synthesis of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine

Trans-p-methoxy- β -benzoylacrylic acid (500 mg) was dissolved in 10 mL of ethanol, and the temperature was adjusted to 50°C. (S)-1-Phenethylamine (323 mg, 1.1 equivalents) was added, and the reaction was carried out at 50°C for 15 hours. The resulting precipitate was filtered off and dried under vacuum to give 650 mg of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine as a white precipitate. The yield was 83%. The diastereomer ratio ((α S,1S) form/((α R,1S) form) was not less than 95/5.

Example 22

Synthesis of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine

Trans-p-methoxy- β -benzoylacrylic acid (1.0 g) was dissolved in 10 mL of ethanol, and the temperature was adjusted to 50°C. (S)-1-Phenethylamine (646 mg, 1.1 equivalents) was added, and the reaction was carried out at 50°C for 15 hours. The resulting precipitate was filtered off and dried under vacuum to give 1.27 g of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine as a white precipitate. The yield was 80%. The diastereomer ratio ((α S,1S) form/((α R,1S) form) was not less than 95/5.

Example 23

Synthesis of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-homophenylalanine

Trans- β -benzoylacrylic acid (176 mg) was dissolved in 20 mL of ethanol, and the temperature was adjusted to 50°C. (S)-1-Phenethylamine (121 mg,

1 equivalent) was added, and the reaction was carried out at 50°C for 15 hours. The resulting precipitate was filtered off and dried under vacuum to give 240 mg of a mixture of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-homophenylalanine and (α R,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-homophenylalanine as a white precipitate with a diastereomer ratio of about 90:10. The yield was 81%. Recrystallization from acetonitrile-water gave (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-homophenylalanine as white plate crystals. TLC (silica gel); R_f = 0.50 (n-butanol:acetic acid:water = 4:1:1). NMR (DMSO-d₆, δ): 7.9 (d, J = 7.3, 2H), 7.6 (dd, J = 7.3, 7.8, 1H), 7.5 (dd, J = 7.3, 7.8, 2H), 7.3 (m, 5H), 4.6 (q, J = 6.8, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 1.7 (d, J = 6.8, 3H). IR (KBr disk, cm⁻¹): 1690, 1630, 1610, 1570, 1380. Melting point: 178 to 179°C (decomposition). $[\alpha]^{20}_D = +80.9$ (c = 0.047, MeOH:1 N H₂SO₄ = 3:1, v/v). Elemental analysis: Found : C, 72.84; H, 6.53; N, 4.80; Calculated: C, 72.71; H, 6.44; N, 4.71.

Example 24

25 Synthesis of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-chloro-homophenylalanine

Trans-p-chloro- β -benzoylacrylic acid (210 mg) was dissolved in 5 mL of ethanol, and the temperature was adjusted to 60°C. (S)-1-Phenethylamine (144 mg, 1.2 equivalents) was added, and the reaction was carried out at 60°C for 6 hours. The resulting precipitate was filtered off and dried under vacuum to give 280 mg of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-chloro-homophenylalanine as a

white precipitate. The yield was 85%. The diastereomer ratio ((α S,1S) form/(α R,1S) form) was not less than 99/1. The precipitate collected by filtration was recrystallized from acetonitrile-water to give (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-chloro-homophenylalanine as white needle crystals. TLC (silica gel); R_f = 0.65 (n-butanol:acetic acid:water = 4:1:1).

NMR (DMSO-d₆ + trifluoroacetic acid, δ): 7.9 (d, J = 8.8, 2H), 7.6 (d, J = 8.8, 2H), 7.5 (m, 5H), 4.6 (q, J = 6.8, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 1.6 (d, J = 6.8, 3H).

IR (KBr disk, cm⁻¹): 1700, 1630, 1610, 1580, 1570, 1370.

Melting point: 172 to 174°C.

$[\alpha]^{20}_D = +24.0$ (c = 0.10, CH₃CN:TFA = 99:1, v/v).

Elemental analysis:

Found : C, 65.01; H, 5.53; N, 4.32;

Calculated: C, 65.16; H, 5.47; N, 4.22.

Example 25

Synthesis of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methyl-homophenylalanine

Trans-p-methyl- β -benzoylacrylic acid (190 mg) was dissolved in 5 mL of ethanol, and the temperature was adjusted to 60°C. (S)-1-Phenethylamine (144 mg, 1.2 equivalents) was added, and the reaction was carried out at 60°C for 6 hours. The resulting precipitate was filtered off and dried under vacuum to give 299 mg of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methyl-homophenylalanine as a white precipitate. The yield was 95%. The diastereomer ratio ((α S,1S) form/(α R,1S) form) was not less than 97/3. The precipitate collected by filtration was recrystallized from acetonitrile-

water to give (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methyl-homophenylalanine as white needle crystals. TLC (silica gel); R_f = 0.60 (n-butanol:acetic acid:water = 4:1:1).

5 NMR (DMSO-d₆ + trifluoroacetic acid, δ): 7.9 (d, J = 8.5, 2H), 7.5 (m, 5H), 7.4 (d, J = 8.5, 2H), 4.6 (q, J = 6.4, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 2.4 (s, 3H), 1.6 (d, J = 6.4, 3H).

10 IR (KBr disk, cm⁻¹): 1680, 1630, 1610, 1570, 1560, 1370.

Melting point: 205 to 207°C.

[α]_D²⁰ = +33.0 (c = 0.10, CH₃CN:TFA = 99:1, v/v).

Elemental analysis:

Found : C, 73.21; H, 6.94; N, 4.49;

15 Calculated: C, 73.29; H, 6.80; N, 4.50.

Example 26

Synthesis of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-nitro-homophenylalanine

20 Trans-p-nitro- β -benzoylacrylic acid (221 mg) was dissolved in 5 mL of ethanol, and the temperature was adjusted to 60°C. (S)-1-Phenethylamine (144 mg, 1.2 equivalents) was added, and the reaction was carried out at 60°C for 6 hours.

25 The resulting precipitate was filtered off and dried under vacuum to give 290 mg of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-nitro-homophenylalanine as a yellow precipitate. The yield was 85%. The diastereomer ratio ((α S,1S) form/(α R,1S) form) was

30 not less than 95/5. The precipitate collected by filtration was recrystallized from acetonitrile-water to give (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-nitro-homophenylalanine as yellow needle crystals. TLC (silica gel); R_f = 0.60 (n-butanol:acetic

35 acid:water = 4:1:1).

NMR (DMSO- d_6 + trifluoroacetic acid, δ): 8.4 (d, J = 8.6, 2H), 8.2 (d, J = 8.6, 2H), 7.5 (m, 5H), 4.6 (q, J = 6.8, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 1.6 (d, J = 6.8, 3H).

5 IR (KBr disk, cm^{-1}): 1700, 1630, 1570, 1520, 1380, 1350.

Melting point: 152 to 154°C.

$[\alpha]^{20}_D = +23.0$ (c = 0.10, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA} = 99:1$, v/v).

Elemental analysis:

10 Found : C, 63.28; H, 5.36; N, 8.06;
Calculated: C, 63.15; H, 5.30; N, 8.18.

Example 27

15 Synthesis of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-fluoro-homophenylalanine

Trans-p-fluoro- β -benzoylacrylic acid (194 mg) was dissolved in 3 mL of methanol, and the temperature was adjusted to 60°C. (S)-1-Phenethylamine (144 mg, 1.2 equivalents) was added, and the reaction was carried out at 60°C for 6 hours. The resulting precipitate was filtered off and dried under vacuum to give 190 mg of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-fluoro-homophenylalanine as a white precipitate. The yield was 70%. The diastereomer ratio ((α S,1S) form/((α R,1S) form) was not less than 90/10. The precipitate collected by filtration was recrystallized from acetonitrile-water to give (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-fluoro-homophenylalanine as white needle crystals. TLC (silica gel); $R_f = 0.65$ (n-butanol:acetic acid:water = 4:1:1).

35 NMR (DMSO- d_6 + trifluoroacetic acid, δ): 8.0 (dd, J = 8.3, 5.6, 2H), 7.5 (m, 5H), 7.4 (dd, J = 8.3, 8.3, 2H), 4.6 (q, J = 6.8, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 1.6 (d, J = 6.8, 3H).

IR (KBr disk, cm^{-1}): 1700, 1650, 1600, 1350, 1290, 1220, 1160.

Melting point: 175 to 177°C.

$[\alpha]^{20}_D = +26.0$ ($c = 0.10$, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA} = 99:1$, v/v).

5 Elemental analysis:

Found : C, 68.65; H, 5.67; N, 4.29;

Calculated: C, 68.56; H, 5.75; N, 4.44.

Example 28

10 Synthesis of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-phenyl-homophenylalanine

Trans-p-phenyl- β -benzoylacrylic acid (252 mg) was dissolved in 5 mL of methanol, and the temperature was adjusted to 60°C. (S)-1-Phenethylamine (144 mg, 1.2 equivalents) was added, and the reaction was carried out at 60°C for 6 hours. The resulting precipitate was filtered off and dried under vacuum to give 320 mg of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-phenyl-homophenylalanine as a white precipitate. The yield was 87%. The diastereomer ratio ((α S,1S) form/((α R,1S) form) was not less than 95/5. The precipitate collected by filtration was recrystallized from acetonitrile-water to give (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-phenyl-homophenylalanine as white needle crystals. TLC (silica gel); $R_f = 0.80$ (n-butanol:acetic acid:water = 4:1:1).

NMR ($\text{DMSO}-d_6$ + trifluoroacetic acid, δ): 8.0 (d, $J = 8.2$, 2H), 7.9 (d, $J = 8.2$, 2H), 7.8 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.5 (m, 8H), 4.6 (q, $J = 6.8$, 1H), 4.0 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 1.6 (d, $J = 6.8$, 3H).

IR (KBr disk, cm^{-1}): 1680, 1640, 1620, 1510, 1380.

Melting point: 183 to 185°C.

$[\alpha]^{20}_D = +42.0$ ($c = 0.10$, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{TFA} = 99:1$, v/v).

35 Elemental analysis:

Found : C, 77.24; H, 6.11; N, 3.91;
 Calculated: C, 77.19; H, 6.21; N, 3.75.

Example 29

5 Synthesis of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p,m-dimethoxy-homophenylalanine

Trans-p,m-dimethoxy- β -benzoylacrylic acid (236 mg) was dissolved in 5 mL of methanol, and the temperature was adjusted to 60°C. (S)-1-Phenethyl-
 10 amine (144 mg, 1.2 equivalents) was added, and the reaction was carried out at 60°C for 6 hours. The resulting precipitate was filtered off and dried under vacuum to give 286 mg of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p,m-dimethoxy-homophenylalanine as
 15 a white precipitate. The yield was 80%. The diastereomer ratio ((α S,1S) form/((α R,1S) form) was not less than 95/5. The precipitate collected by filtration was recrystallized from acetonitrile-water to give (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p,m-
 20 dimethoxy-homophenylalanine as white needle crystals.

TLC (silica gel); R_f = 0.70 (n-butanol:acetic acid:water = 4:1:1).

NMR (DMSO-d₆ + trifluoroacetic acid, δ): 7.6 (d, J =
 25 8.5, 1H), 7.5 (m, 5H), 7.1 (d, J = 8.5, 2H), 4.6 (q, J = 6.8, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (m, 2H), 1.6 (d, J = 6.8, 3H).

IR (KBr disk, cm⁻¹): 1680, 1620, 1590, 1570, 1510, 1460, 1420, 1380, 1270.

30 Melting point: 171 to 173°C.

$[\alpha]^{20}_D = +34.0$ (c = 0.10, CH₃CN:TFA = 99:1, v/v).

Elemental analysis:

Found : C, 67.08; H, 6.66; N, 3.83;
 Calculated: C, 67.11; H, 6.49; N, 3.92.

Example 30

Synthesis of (R)-p-methoxy-homophenylalanine

To 10 mL of ethanol was added 10 mL of 0.5 N sulfuric acid, and 327 mg of (α R,1R)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine was added thereto and dissolved therein. To this mixed solution was added 50 mg of 10% palladium-carbon, and hydrogenation was carried out at 20°C and atmospheric pressure with stirring. After the reaction, the catalyst was filtered off under suction, the solvent was distilled off, and the white solid thus obtained was subjected to reversed phase HPLC to give 105 mg of (R)-p-methoxy-homophenylalanine. The yield was 50%.

TLC (silica gel); R_f = 0.37 (n-butanol:acetic acid:water = 4:1:1).

NMR (D₂O, HCl form, δ): 7.1 (d, J = 7.3, 2H), 6.8 (d, J = 7.3, 2H), 3.9 (t, J = 6.8, 1H), 3.7 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.1 (m, 2H).

Melting point: 234°C.

$[\alpha]^{20}_D = -30.6$ (c = 0.1, 5 M HCl).

The above data were in complete agreement with those for (R)-p-methoxy-homophenylalanine synthesized by the process described in the Bulletin of the Chemical Society of Japan, vol. 55, page 918 (1982).

Example 31

Synthesis of (S)-p-methoxy-homophenylalanine

To 10 mL of ethanol was added 10 mL of 0.5 N sulfuric acid, and 163 mg of (α S,1S)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-p-methoxy-homophenylalanine was added thereto and dissolved therein. To this mixed solution was added 40 mg of 10% palladium-carbon, and hydrogenation was carried out at 50°C under 5

atmospheres with stirring. After the reaction, the catalyst was filtered off under suction, the solvent was distilled off, and the solid obtained was recrystallized from ethanol-water to give 84 mg of (S)-p-methoxy-homophenylalanine as white cubic crystals. The yield was 80%.

TLC (silica gel); R_f = 0.37 (n-butanol:acetic acid:water = 4:1:1).

NMR (D_2O , HCl form, δ): 7.1 (d, J = 7.3, 2H), 6.8 (d, J = 7.3, 2H), 3.9 (t, J = 6.8, 1H), 3.7 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.1 (m, 2H).

Melting point: 234°C.

$[\alpha]^{20}_D$ = +30.8 (c = 0.1, 5 M HCl).

The above data were in complete agreement with those for (S)-p-methoxy-homophenylalanine synthesized by the process described in the Bulletin of the Chemical Society of Japan, vol. 55, page 918 (1982).

Example 32

Synthesis of (S)-homophenylalanine

To 10 mL of ethanol was added 10 mL of 0.5 N sulfuric acid, and 298 mg of ($\alpha S, 1S$)-N-(1-phenethyl)- γ -oxo-homophenylalanine was added thereto and dissolved therein. To this mixed solution was added 30 mg of 10% palladium-carbon, and hydrogenation was carried out at 20°C under 5 atmospheres with stirring. After the reaction, the catalyst was filtered off under suction, the solvent was distilled off, and the solid obtained was recrystallized from ethanol-water to give 125 mg of (S)-homophenylalanine as white needle crystals. The yield was 70%.

TLC (silica gel); R_f = 0.34 (n-butanol:acetic acid:water = 4:1:1).

NMR (D_2O , HCl form, δ): 7.2 (m, 5H), 3.9 (t, J = 6.8, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.1 (m, 2H).

The optical rotation was measured after conversion to the methyl ester by the method
5 described in the Journal of Organic Chemistry, vol. 55, page 5567 (1990).

$[\alpha]^{20}_D = +44.5$ ($c = 1.0$, 0.1 M HCl).

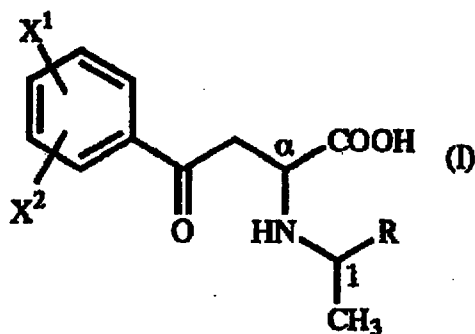
The above data were in complete agreement with those for (S)-homophenylalanine produced by the
10 process described in the Journal of Biological Chemistry, vol. 122, number 348 (pages 1937 to 1938).

INDUSTRIAL APPLICABILITY

15 The γ -oxo-homophenylalanine derivative of the present invention is as mentioned hereinabove and, therefore, the optically active homophenylalanine derivatives (IV) can be obtained therefrom by an economically excellent and efficient production
20 process.

CLAIMS

1. A γ -oxo-homophenylalanine derivative of the general formula (I):



(wherein X^1 and X^2 are the same or different and each represents a hydrogen atom, an alkyl group containing 1 to 7 carbon atoms, an aryl group containing 6 to 10 carbon atoms, an aralkyl group containing 7 to 10 carbon atoms, a hydroxyl group, a halogen atom, a cyano group, a trifluoromethyl group, an alkoxy group containing 1 to 4 carbon atoms, an alkylmercapto group containing 1 to 4 carbon atoms or a nitro group; and R represents a phenyl group, a substituted phenyl group or a naphthyl group).

2. A γ -oxo-homophenylalanine derivative according to Claim 1, wherein X^1 is a p-methoxy group and X^2 is a hydrogen atom.

3. A γ -oxo-homophenylalanine derivative according to Claim 1, wherein X^1 is a hydrogen atom and X^2 is a hydrogen atom.

4. A γ -oxo-homophenylalanine derivative



according to Claim 1, 2 or 3, wherein R is a phenyl group.

5. A γ -oxo-homophenylalanine derivative
5 according to Claim 1, 2, 3 or 4, wherein the
configuration is (α R,1R).

6. A γ -oxo-homophenylalanine derivative
according to Claim 1, 2, 3 or 4, wherein the
10 configuration is (α S,1S).

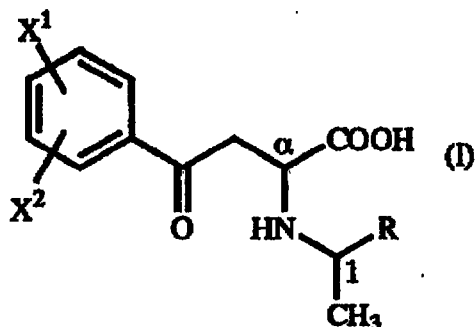
7. A γ -oxo-homophenylalanine derivative
according to Claim 1, 2, 3 or 4 which occurs as a
mixture of the γ -oxo-homophenylalanine derivative
15 having the (α R,1R) configuration and the γ -oxo-
homophenylalanine derivative having the (α S,1R)
configuration.

8. A γ -oxo-homophenylalanine derivative
20 according to Claim 1, 2, 3 or 4 which occurs as a
mixture of the γ -oxo-homophenylalanine derivative
having the (α S,1S) configuration and the γ -oxo-
homophenylalanine derivative having the (α R,1S)
configuration.

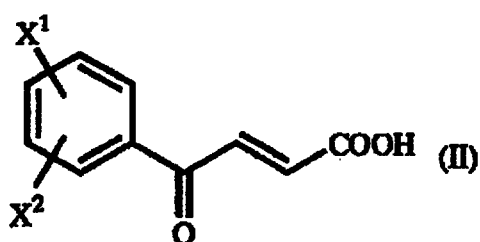
25

9. A process for producing a γ -oxo-
homophenylalanine derivative of the general formula
(I):



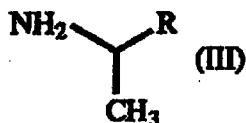


(wherein X^1 and X^2 are the same or different and each represents a hydrogen atom, an alkyl group containing 1 to 7 carbon atoms, an aryl group containing 6 to 10 carbon atoms, an aralkyl group containing 7 to 10 carbon atoms, a hydroxyl group, a halogen atom, a cyano group, a trifluoromethyl group, an alkoxyl group containing 1 to 4 carbon atoms, an alkylmercapto group containing 1 to 4 carbon atoms or a nitro group; and R represents a phenyl group, a substituted phenyl group or a naphthyl group) which comprises reacting a β -benzoylacrylic acid derivative of the general formula (II):



(wherein X^1 and X^2 are as defined above) with a 1-arylethylamine derivative of the general formula (III):





(wherein R is as defined above).

10. A process for producing a γ -oxo-homophenylalanine derivative according to Claim 9, wherein a β -benzoylacrylic acid derivative in which X^1 is a p-methoxy group and X^2 is a hydrogen atom is used.

11. A process for producing a γ -oxo-homophenylalanine derivative according to Claim 9, wherein a β -benzoylacrylic acid derivative in which X^1 is a hydrogen atom and X^2 is a hydrogen atom is used.

12. A process for producing a γ -oxo-homophenylalanine derivative according to Claim 9, 10 or 11, wherein the 1-arylethylamine derivative is 1-phenethylamine.

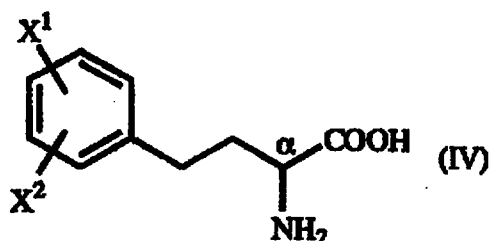
13. A process for producing a γ -oxo-homophenylalanine derivative according to Claim 12, wherein the 1-phenethylamine is in the (S) form or (R) form.

14. A process for producing a γ -oxo-homophenylalanine derivative according to Claim 9, 10, 11, 12 or 13, wherein an alcohol solvent is used as the reaction solvent.

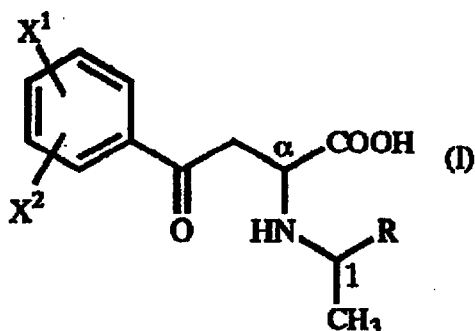
15. A process for producing a



homophenylalanine derivative of the general formula (IV):



- 5 (wherein X^1 and X^2 are the same or different and each represents a hydrogen atom, an alkyl group containing 1 to 7 carbon atoms, an aryl group containing 6 to 10 carbon atoms, an aralkyl group containing 7 to 10 carbon atoms, a hydroxyl group, 10 a halogen atom, a cyano group, a trifluoromethyl group, an alkoxyl group containing 1 to 4 carbon atoms, an alkylmercapto group containing 1 to 4 carbon atoms or a nitro group) which comprises subjecting a γ -oxo-homophenylalanine derivative of 15 the general formula (I):



- (wherein X^1 and X^2 are as defined above and R represents a phenyl group, a substituted phenyl group or a naphthyl group) to reduction reaction. 20

16. A process for producing a



homophenylalanine derivative according to Claim 15,
wherein a γ -oxo-homophenylalanine derivative having
the (α R,1R) configuration is used to produce the
corresponding homophenylalanine derivative having
5 the (R) configuration at the α position.

17. A process for producing a
homophenylalanine derivative according to Claim 15,
wherein a γ -oxo-homophenylalanine derivative having
10 the (α S,1S) configuration is used to produce the
corresponding homophenylalanine derivative having
the (S) configuration at the α position.

18. A process for producing a
15 homophenylalanine derivative according to Claim 15,
16 or 17, wherein the reduction reaction is carried
out in the presence of the metal catalyst.

19. A process for producing a
20 homophenylalanine derivative according to Claim 15,
16, 17 or 18, wherein hydrogen is used as the
reducing agent.

20. A process for producing a
25 homophenylalanine derivative according to Claim 15,
16, 17 or 18, wherein a formic acid salt is used as
the reducing agent.

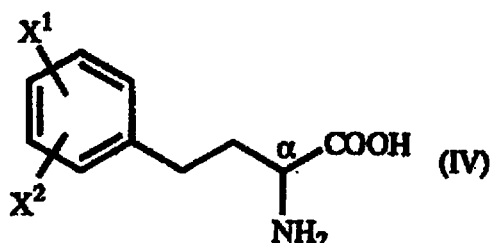
21. A process for producing a
30 homophenylalanine derivative according to Claim 18,
19 or 20, wherein the metal catalyst is a palladium
catalyst.

22. A process for producing a
35 homophenylalanine derivative according to Claim 15,

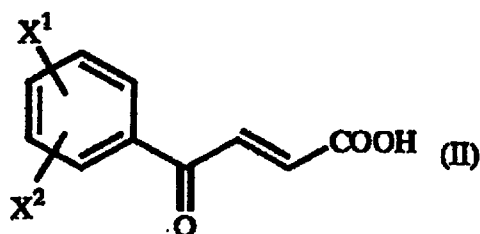


16, 17, 18, 19, 20 or 21, wherein the reduction reaction is carried out in an alcohol solvent containing a mineral acid.

- 5 23. A process for producing a homophenylalanine derivative of the general formula (IV):



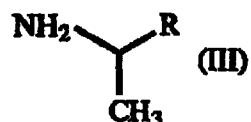
- 10 (wherein X^1 and X^2 are the same or different and each represents a hydrogen atom, an alkyl group containing 1 to 7 carbon atoms, an aryl group containing 6 to 10 carbon atoms, an aralkyl group containing 7 to 10 carbon atoms, a hydroxyl group, 15 a halogen atom, a cyano group, a trifluoromethyl group, an alkoxyl group containing 1 to 4 carbon atoms, an alkylmercapto group containing 1 to 4 carbon atoms or a nitro group) which comprises reacting a β -benzoylacrylic acid derivative of the 20 general formula (II):



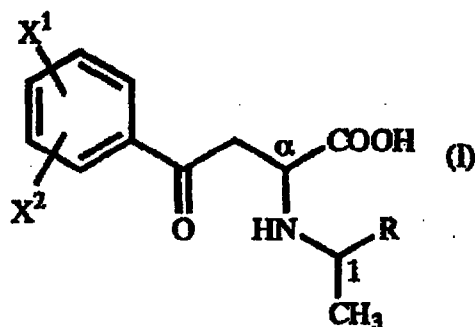
(wherein X^1 and X^2 are as defined above) with a 1-arylethylamine derivative of the general formula



(III):



5 (wherein R represents a phenyl group, a substituted phenyl group or a naphthyl group) and subjecting to reduction reaction the resulting γ -oxo-homophenyl-alanine derivative of the general formula (I):



10 (wherein X^1 , X^2 and R are as defined above).

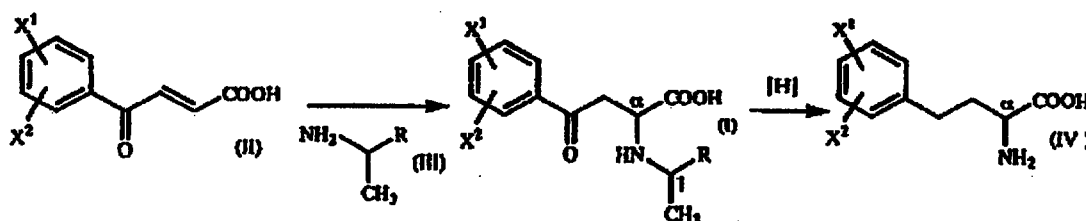


* C L M S *

ABSTRACT

The present invention provides an economically advantageous and efficient process for producing an optically active homophenylalanine derivative of the general formula (IV), and an intermediate therefor and a process for producing it.

The present invention relates to a process for producing homophenylalanine derivative of the general formula (IV) which comprises reacting a β -benzoylacrylic acid derivative of the general formula (II) with a 1-arylethylamine derivative of the general formula (III) and reducing the resultant γ -oxo-homophenylalanine derivative of the general formula (I).





PCT

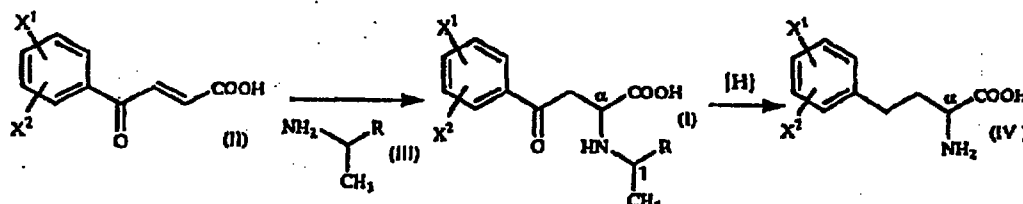
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07C 229/36, 227/08	A1	(11) 国際公開番号 WO98/35934 (43) 国際公開日 1998年8月20日(20.08.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/00580 (22) 国際出願日 1998年2月13日(13.02.98) (30) 優先権データ 特願平9/47399 1997年2月14日(14.02.97) JP 特願平9/368161 1997年12月18日(18.12.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 鐘淵化学工業株式会社(KANEKA CORPORATION)[JP/JP] 〒530-8288 大阪府大阪市北区中之島三丁目2番4号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 山田正彦(YAMADA, Masahiko)[JP/JP] 〒651-2102 兵庫県神戸市西区学園東町1-2-110 Hyogo, (JP) 長嶋伸夫(NAGASHIMA, Nobuo)[JP/JP] 〒676-0025 兵庫県高砂市西畑1丁目13番1-302 Hyogo, (JP) 長谷川淳三(HASEGAWA, Junzo)[JP/JP] 〒674-0057 兵庫県明石市大久保町高丘2丁目13-4 Hyogo, (JP)		(74) 代理人 弁理士 安富康男, 外(YASUTOMI, Yasuo et al.) 〒532-0011 大阪府大阪市淀川区西中島5丁目14番22号 リクルート新大阪ビル4階 Osaka, (JP) (81) 指定国 CN, IL, KR, <u>SG</u> , US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: γ-OXO-HOMOPHENYLALANINE DERIVATIVES AND PROCESS FOR PRODUCING HOMOPHENYLALANINE DERIVATIVES BY REDUCING THE SAME (54)発明の名称 γ-オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体及びそれを還元してなるホモフェニルアラニン誘導体の製造方法 $\text{X}^1\text{-C}_6\text{H}_3\text{(X}^2\text{)-C(=O)-CH=CH-COOH (II)} + \text{NH}_2\text{-CH(R)-CH}_3 \text{ (III)} \rightarrow \text{X}^1\text{-C}_6\text{H}_3\text{(X}^2\text{)-C(=O)-CH}_2\text{-CH(NH-CH(R)-CH}_3\text{)-COOH (I)} \xrightarrow{[H]} \text{X}^1\text{-C}_6\text{H}_3\text{(X}^2\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)-COOH (IV)}$ (57) Abstract A highly economical and efficient process for producing optically active homophenylalanine derivatives represented by general formula (IV); and intermediates therefor and a process for producing the same. The process comprises reacting a β-benzoylacrylic acid derivative represented by general formula (II) with a 1-arylethylamine derivative represented by general formula (III) and reducing the resultant γ-oxo-homophenylalanine derivative represented by general formula (I).		

(57) 要約

本発明は、経済的に優れかつ効率的な下記一般式 (I V) で表される光学活性ホモフェニルアラニン誘導体の製造方法、並びに、その中間体及びその製造方法を提供する。

本発明は、下記一般式 (I I) で表される β -ベンゾイルアクリル酸誘導体と、下記一般式 (I I I) で表される 1-アリアルエチルアミン誘導体とを反応させてなる下記一般式 (I) で表される γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体を還元反応に供する下記一般式 (I V) で表されるホモフェニルアラニン誘導体の製造方法である。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GB	英国	LV	ラトヴィア	TD	チャド
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BE	ベルギー	GN	ギニア	MK	マケドニア共和国	TR	トルコ
BF	ブルキナ・ファソ	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BG	ブルガリア	GU	ギニア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
BS	バハマ	DE	ドイツ	MW	モザンビーク	US	米国
CA	カナダ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CC	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ベトナム
CD	コンゴ共和国	IS	アイスランド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CE	コートジボワール	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CF	コンゴ	JP	日本	PL	ポーランド		
CG	コンゴ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CH	スイス	KR	韓国	RO	ルーマニア		
CI	コートジボワール	KZ	カザフスタン	RU	ロシア		
CM	カメルーン	LC	セント・ルシア	SE	スウェーデン		
CN	中国	LI	リベリア	SG	シンガポール		
CO	コロンビア	LR	リベリア	SI	スロベニア		
CR	コスタリカ			SK	スロバキア		
CU	キューバ			SL	シエラレオネ		
CY	キプロス						
CZ	チェコ						
DD	ドイツ						
DE	ドイツ						
EE	エストニア						
EG	エジプト						
ES	スペイン						