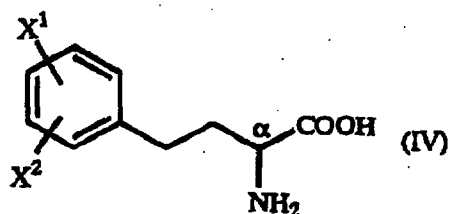


明細書

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分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巻、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。

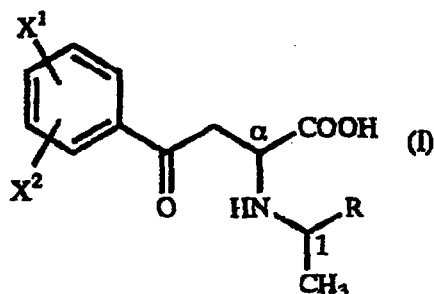
また、上記光学活性なホモフェニルアラニン誘導体(IV)を光学分割することにより得る方法としては、例えば、対応するN-ホルミル体をフェネチルアミンを用いて分割する方法(特開昭63-63646号公報)、対応するメチルエステルをマンデル酸を用いて分割する方法(特開昭63-145256号公報)、対応するN-アセチル体をブルシンを用いて分割する方法(ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(J. Biol. Chem.)、122巻、348頁(1937~1938年))等を挙げることができるが、これらの方法では、原料のラセミ体全量からは理論的には半量しか目的化合物を得ることができず、また、操作が煩雑で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

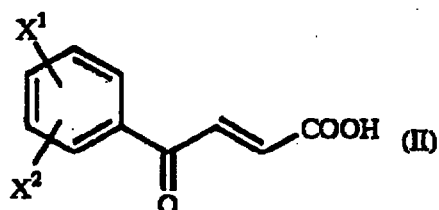
本発明は、下記一般式(I)；



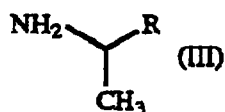
(式中、X¹ 及び X² は、同一又は異なって、水素原子、炭素数1~7のアルキル基、炭素数6~10のアリール基、炭素数7~10のアラルキル基、水酸基、

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、 X^1 及び X^2 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。

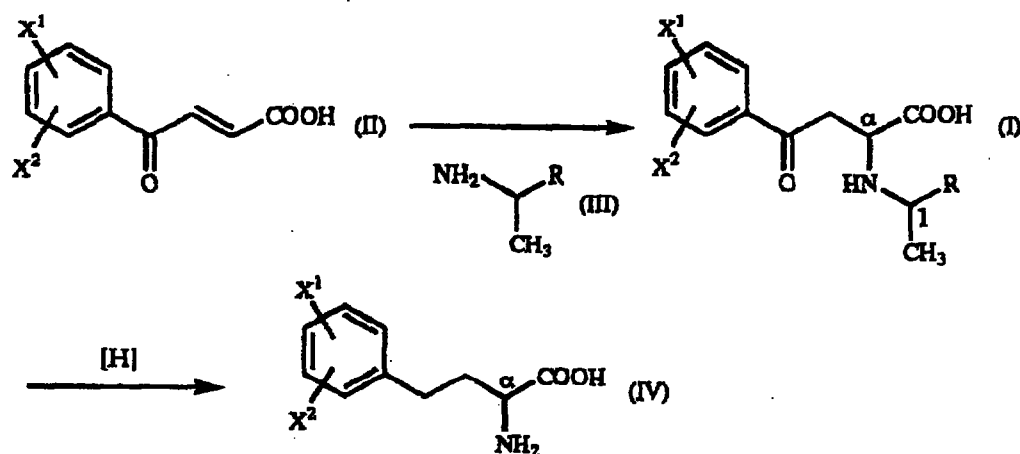
発明の詳細な開示

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-アリー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-アリー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。

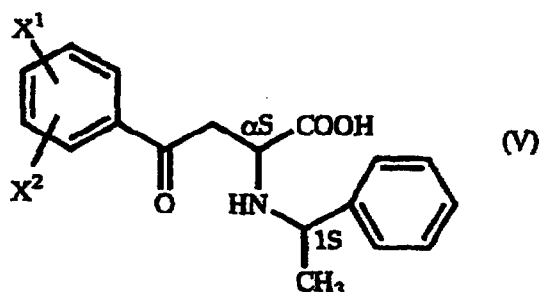
本発明において、上記1-アリールエチルアミン誘導体 (I I I) としては、最も安価であることから、1-フェネチルアミンが好ましい。更に、(S)-1-フェネチルアミン又は(R)-1-フェネチルアミンを用いて光学活性な γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体を得ることができる。

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。

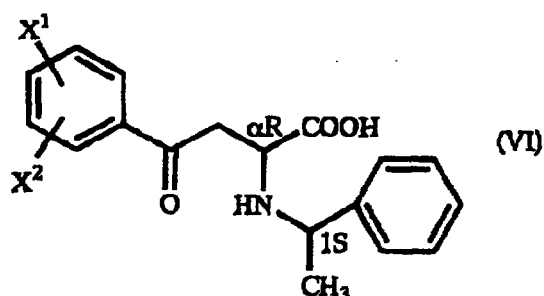
本発明において、上記 β -ベンゾイルアクリル酸誘導体 (I I) と、上記1-アリールエチルアミン誘導体 (I I I) とを付加反応させて γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体 (I) を製造する方法としては、例えば、上記 β -ベンゾイルアクリル酸誘導体 (I I) と、上記1-アリールエチルアミン誘導体 (I I I) とを溶媒中で混合して反応させる方法等を用いることができる。更に具体的には、例えば、 β -ベンゾイルアクリル酸誘導体 (I I) のエタノール溶液に1-アリールエチルアミン誘導体 (I I I) を滴下する方法等を挙げることができる。

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(II)と1-アリアルエチルアミン誘導体(III)との反応を最初の5時間は濃度2%で行い、そのうち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- α -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- α -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- α -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 α -ホモフェニルアラニン誘導体(IV)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、 $\text{NaB}(\text{C}_6\text{H}_5)_4$ 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に行うことにより、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-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-アリールエチ

1 2

ルアミン誘導体 (I I I) 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 (I V) 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℃ 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℃ 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℃

[α]_D²⁰ = -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。ジアステレオマー比((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。析出した沈澱をろ過した後真空乾燥して、165mg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(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(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(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、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

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5mL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。析出した沈殿をろ過した後真空乾燥して、299mgの白色沈殿として(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

メチルー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

$[\alpha]^{20}_D = +33.0$ (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

(α S、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 221mg 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、290mg の黄色沈澱として (α S、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 ((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-水で再結晶し黄色針状結晶として (α S、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℃

$[\alpha]^{20}_D = +23.0$ ($c=0.10$ 、 $CH_3CN:TFA=99:1$ 、 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 - オキシ - 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℃ 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℃ 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 - オキシ - 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 - オキシ - 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

2 2

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]_D²⁰ = +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

(αS、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。析出した沈澱をろ過した後真空乾燥して、320mgの白色沈澱として(αS、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((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-水で再結晶し白色針状結晶として(αS、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 236 mg をメタノール 5 mL に溶かし、温度を 60℃ 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℃ 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、286 mg 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); $R_f = 0.70$ (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)

24

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-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327mgの(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加えて溶解し、この混合液に50mg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105mgの(R)-p-メトキシ-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-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-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163mgの(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加えて溶解し、この混合液に40mg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 -オキソ-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)

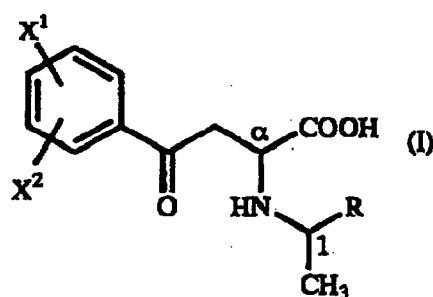
以上のデータは、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、122巻、348号(1937~1938頁)記載の方法で製造した(S)-ホモフェニルアラニンと完全に一致した。

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-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-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-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-ホモフェニルアラニン誘導体。

5. 立体配置が、(α R、1 R) 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。

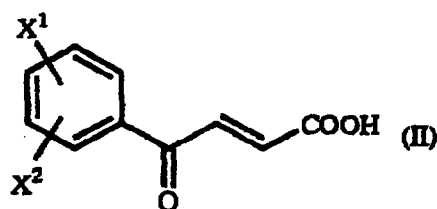


6. 立体配置が、(α S、1 S)である請求項1、2、3又は4記載の γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体。

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。

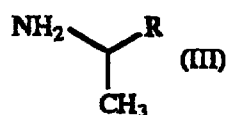
8. 立体配置が(α S、1 S)である γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体と立体配置が(α R、1 S)である γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体との混合物である請求項1、2、3又は4記載の γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体。

9. 下記一般式 (II) ;

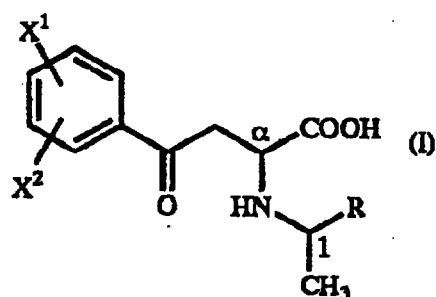


(式中、 X^1 及び X^2 は、同一又は異なって、水素原子、炭素数1~7のアルキル基、炭素数6~10のアリール基、炭素数7~10のアラルキル基、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、炭素数1~4のアルコキシル基、炭素数1~4のアルキルメルカプト基又はニトロ基を表す。) で表される β -ベンゾイルアクリル酸誘導体と、下記一般式 (III) ;





(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。

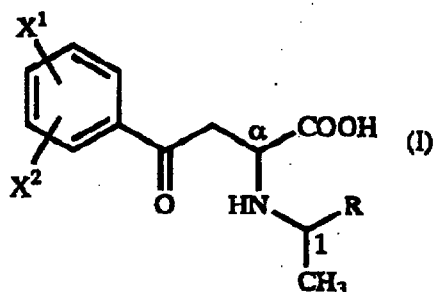
12. 1-アリアルエチルアミン誘導体が、1-フェネチルアミンである請求項9、10又は11記載のγ-オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。



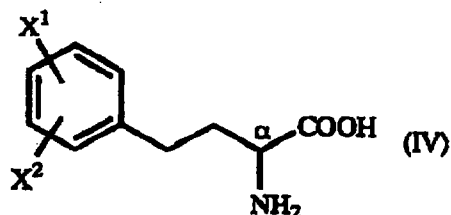
13. 1-フェネチルアミンが、(S)体又は(R)体である請求項12記載の γ -オキソ-ホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。

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、1R)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、1S)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。

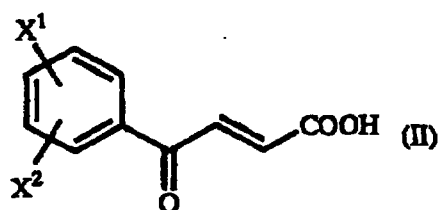
20. 還元剤としてギ酸塩を用いる請求項15、16、17又は18記載のホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。

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。

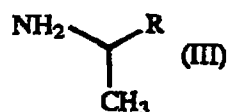
22. 還元反応を、鉍酸を含むアルコール系溶媒中で行うものである請求項15、16、17、18、19、20又は21記載のホモフェニルアラニン誘導体の製造方法。

23. 下記一般式(II)；

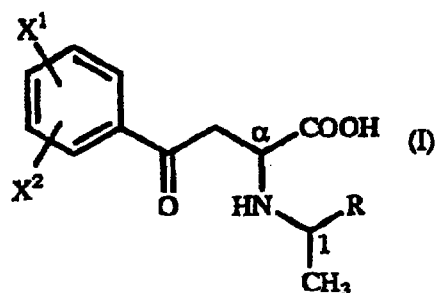




(式中、 X^1 及び X^2 は、同一又は異なって、水素原子、炭素数 1～7 のアルキル基、炭素数 6～10 のアリール基、炭素数 7～10 のアラルキル基、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、炭素数 1～4 のアルコキシ基、炭素数 1～4 のアルキルメルカプト基又はニトロ基を表す。) で表される β -ベンゾイルアクリル酸誘導体と、下記一般式 (III) ;

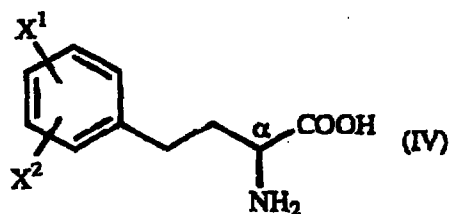


(式中、R は、フェニル基、置換フェニル基又はナフチル基を表す。) で表される 1-アリールエチルアミン誘導体とを反応させてなる下記一般式 (I) ;



(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。

