[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[6]
C07C229/36
C07C227/08

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 98800133.0

[43]公开日 1999年5月26日

[11]公开号 CN 1217710A

[22]申请日 98.2.13 [21]申请号 98800133.0
[30]优先权
[32]97.2.14 [33]JP [31]47399/97
[32]97.12.18 [33]JP [31]365161/97
[86]国际申请 PCT/JP98/00580 98.2.13
[87]国际公布 WO98/35934 日 98.8.20
[85]进入国家阶段日期 98.10.13
[71]申请人 钟渊化学工业株式会社
地址 日本大阪府大阪市
[72]发明人 山田正彦 长嶋伸夫
长谷川淳三
[74]专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 白益华

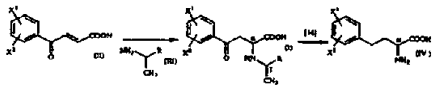
权利要求书4页 说明书18页 附图页数0页

[54]发明名称 γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物和还原它来制备高苯丙氨酸衍生物的方法

[57]摘要

本发明提供一种制备光学活性的通式(Ⅳ)高苯丙氨酸衍生物的费用节省并且有效的方法,其中间体和它的制备方法。

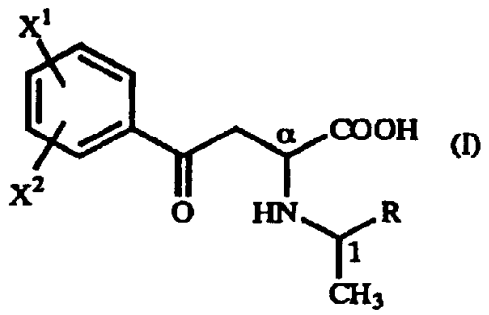
本发明涉及一种制备通式(Ⅳ)的高苯丙氨酸衍生物的方法,该方法包括将通式(Ⅱ)的β-苯甲酰基丙烯酸衍生物与通式(Ⅲ)的1-芳基乙胺衍生物进行反应,而后还原所得的通式(Ⅰ)的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物。



ISSN1008-4274

权　利　要　求　书

1. 一种下述通式(I)的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物:



(I)

(其中 X^1 和 X^2 相同或不同，它们分别代表氢原子，含 1-7 个碳原子的烷基，含 6-10 个碳原子的芳基，含 7-10 个碳原子的芳烷基，羟基，卤原子，氰基，三氟甲基，含 1-4 个碳原子的烷氧基，含 1-4 个碳原子的烷硫基或硝基； R 代表苯基，取代的苯基或萘基).

2. 如权利要求 1 所述的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物，其中 X^1 为对甲氧基，X^2 为氢原子.

3. 如权利要求 1 所述的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物，其中 X^1 为氢原子， X^2 为氢原子.

4. 如权利要求 1 、 2 或 3 所述的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物，其中 R 为苯基.

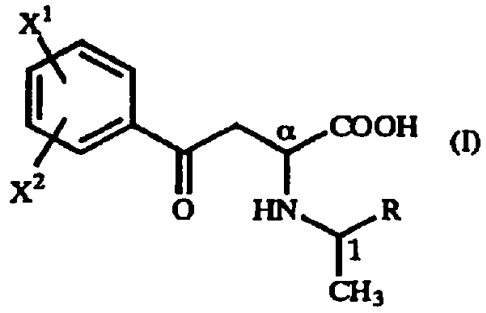
5. 如权利要求 1 、 2 、 3 或 4 所述的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物，其中其构型为(αR, 1R).

6. 如权利要求 1 、 2 、 3 或 4 所述的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物，其中其构型为(αS, 1S).

7. 如权利要求 1 、 2 、 3 或 4 所述的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物，其中它是构型为(αR, 1R)的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物和构型为(αS, 1R)的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物的混合物.

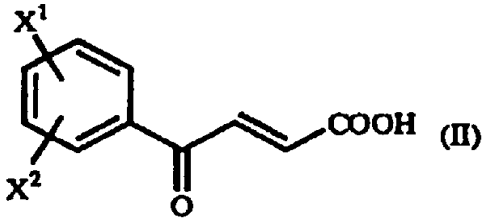
8. 如权利要求 1 、 2 、 3 或 4 所述的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物，其中它是构型为(αS, 1S)的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物和构型为(αR, 1S)的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物的混合物.

9. 一种制备下述通式(I)的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物的方法:



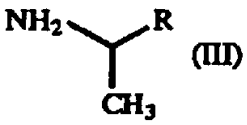
(I)

(其中 X^1 和 X^2 相同或不同，它们分别代表氢原子，含 1-7 个碳原子的烷基，含 6-10 个碳原子的芳基，含 7-10 个碳原子的芳烷基，羟基，卤原子，氰基，三氟甲基，含 1-4 个碳原子的烷氧基，含 1-4 个碳原子的烷硫基或硝基；R 代表苯基，取代的苯基或萘基)，所述方法包括将通式(II)的 β -苯甲酰基丙烯酸衍生物与通式(III)的 1-芳基乙胺衍生物进行反应，



(II)

(其中 X^1 和 X^2 如上定义)，



(III)

(其中 R 如上定义).

10. 如权利要求 9 所述的制备 γ -氧代-高苯丙氨酸衍生物的方法，其中使用 X^1 为对甲氧基并且 X^2 为氢原子的 β -苯甲酰基丙烯酸衍生物.

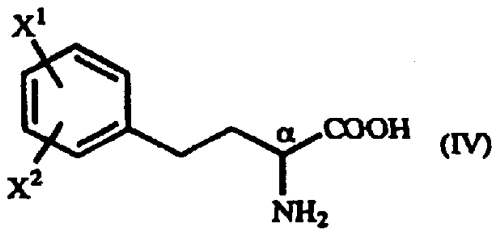
11. 如权利要求 9 所述的制备 γ -氧代-高苯丙氨酸衍生物的方法，其中使用 X^1 为氢原子并且 X^2 为氢原子的 β -苯甲酰基丙烯酸衍生物.

12. 如权利要求 9、 10 或 11 所述的制备 γ -氧代-高苯丙氨酸衍生物的方法，其中 1-芳基乙胺衍生物是 1-苯基乙胺.

13. 如权利要求 12 所述的制备 γ -氧代-高苯丙氨酸衍生物的方法，其中 1-苯基乙胺是(S)型或(R)型.

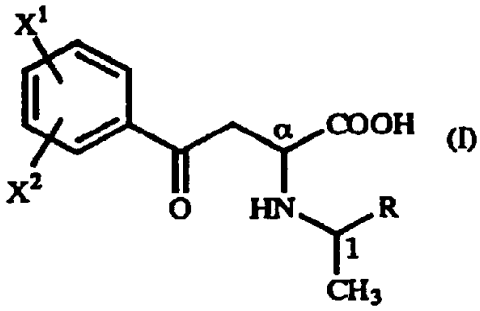
14. 如权利要求 9、 10、 11、 12 或 13 所述的制备 γ -氧代-高苯丙氨酸衍生物的方法，其中使用醇溶剂作为反应溶剂.

15. 一种制备下述通式(IV)的高苯丙氨酸衍生物的方法:



(IV)

(其中 X^1 和 X^2 相同或不同，它们分别代表氢原子，含 1-7 个碳原子的烷基，含 6-10 个碳原子的芳基，含 7-10 个碳原子的芳烷基，羟基，卤原子，氰基，三氟甲基，含 1-4 个碳原子的烷氧基，含 1-4 个碳原子的烷硫基或硝基)，所述方法包括使通式(I)的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物进行还原反应:



(I)

(其中 X^1 和 X^2 如上定义， R 代表苯基，取代的苯基或萘基).

16. 如权利要求 15 所述的制备高苯丙氨酸衍生物的方法，其中使用构型为(αR, 1R)的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物来制备相应的在α 位上具有(R)构型的高苯丙氨酸衍生物.

17. 如权利要求 15 所述的制备高苯丙氨酸衍生物的方法，其中使用构型为(αS, 1S)的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物来制备相应的在α 位上具有(S)构型的高苯丙氨酸衍生物.

18. 如权利要求 15、 16 或 17 所述的制备高苯丙氨酸衍生物的方法，其中还原反应是在金属催化剂存在下进行的.

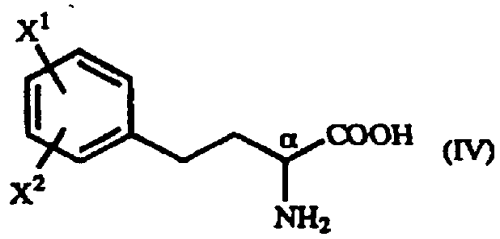
19. 如权利要求 15、 16、 17 或 18 所述的制备高苯丙氨酸衍生物的方法，其中使用氢作为还原剂.

20. 如权利要求 15、 16、 17 或 18 所述的制备高苯丙氨酸衍生物的方法，其中使用甲酸盐作为还原剂.

21. 如权利要求 18、 19 或 20 所述的制备高苯丙氨酸衍生物的方法，其中金属催化剂是钯催化剂.

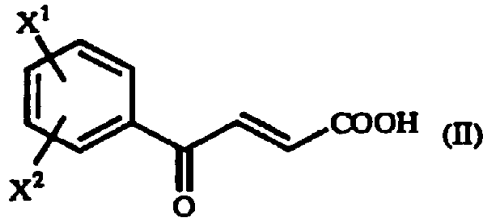
22. 如权利要求 15、 16、 17、 18、 19、 20 或 21 所述的制备高苯丙氨酸衍生物的方法，其中还原反应在含有无机酸的醇溶剂中进行。

23. 一种制备下述通式(IV)的高苯丙氨酸衍生物的方法:



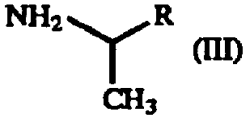
(IV)

(其中 X^1 和 X^2 相同或不同，它们分别代表氢原子，含 1-7 个碳原子的烷基，含 6-10 个碳原子的芳基，含 7-10 个碳原子的芳烷基，羟基，卤原子，氰基，三氟甲基，含 1-4 个碳原子的烷氧基，含 1-4 个碳原子的烷硫基或硝基)，所述方法包括将通式(II)的 β -苯甲酰基丙烯酸衍生物与通式(III)的 1-芳基乙胺衍生物进行反应，



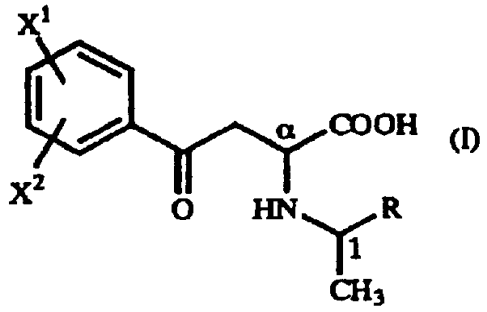
(II)

(其中 X^1 和 X^2 如上定义)，



(III)

(其中 R 代表苯基，取代的苯基或萘基)，而后使所得的通式(I)的 γ -氧代-高苯丙氨酸衍生物进行还原反应:



(I)

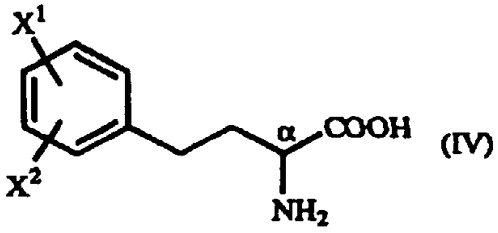
(其中 X^1， X^2 和 R 如上定义).

说　明　书

γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物和还原它来制备高苯丙氨酸衍生物的方法

技术领域

本发明涉及一种制备下述通式(IV)的光学活性高苯丙氨酸(homophenylalanine)衍生物的方法:



(IV)

(其中 X^1 和 X^2 相同或不同，它们分别代表氢原子，含 1-7 个碳原子的烷基，含 6-10 个碳原子的芳基，含 7-10 个碳原子的芳烷基，羟基，卤原子，氰基，三氟甲基，含 1-4 个碳原子的烷氧基，含 1-4 个碳原子的烷硫基(alkylmercapto group)或硝基)，本发明还涉及其中间体，即γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物，及其制备方法。

由上述通式(IV)表示的光学活性的高苯丙氨酸衍生物(以下称为“高苯丙氨酸衍生物(IV)”)是一种氨基酸，它作为药品，尤其是血管紧张素转化酶抑制剂(以下称为“ACE 抑制剂”)的组成部分是非常重要的。

如在日本公开公报昭-64-71934 中所述，通过与亚硝酸反应使其氨基转变成羟基，上述高苯丙氨酸衍生物(IV)可容易地制成所述 ACE 抑制剂。

背景技术

在制备上述光学活性的高苯丙氨酸衍生物(IV)的迄今为止所已知的方法中，有一种使用生物催化剂如酶的方法，和使用所谓的不用任何生物催化剂如酶的不对称合成的方法。

作为上述使用生物催化剂的方法，有例如日本公开公报平-01-79134 披露了一种包括用乙内酰脲酶(hydantoinase)不对称分解相应的乙内酰脲的方法，和日本 Kokai Publication 平-02-31694 披露了一种包括用腈水解酶不对称水解相应的氨基腈的方法。然而，这些方法在原料合成中需要使用有毒性的氢氰酸化合物。

美国专利 5,316,943 披露了一种包括用氨基转移酶氨基转移相应的酮酸的方法，在有机化学杂志(Journal of Organic Chemistry)第 55 卷， 5567 页(1990)上披露了一种包括用苯丙氨酸脱氢酶还原胺化相应的酮酸的方法．然而，这些方法需要使用昂贵的酮酸作为原料．

在美国化学学会杂志(Journal of the American Chemical Society)第 112 卷，945 页(1990)上披露了一种包括使用酶不对称水解相应的酯的方法，在日本化学学会公报(Bulletin of the Chemical Society of Japan)第 55 卷， 918 页(1982)上披露了一种包括使用酰基转移酶不对称水解相应的乙酰基衍生物的方法．然而，这些方法是外消旋拆分(racemic resolution)法，因此从理论上讲，只可以获得占起始外消旋体总量一半量的所需的化合物．另一个缺点在于如操作过程的复杂性．

作为上述包括不对称合成的方法，其中可述及的有用不对称硼配合物还原含氯代乙酰基的化合物，随后重排的方法(美国化学学会杂志，第 114 卷， 1906 页(1992))，包括用不对称铑配合物氢化 4-苯基-2-氨基巴豆酸衍生物的方法(有机化学杂志，第 52 卷， 5142 页(1987))和包括将光学活性的甘氨酸衍生物与苯基丙基溴化物反应的方法(美国化学学会杂志，第 108 卷， 1103 页(1986))．然而，这些不对称合成的方法需要使用昂贵的催化剂或难以处置的有机金属化合物．

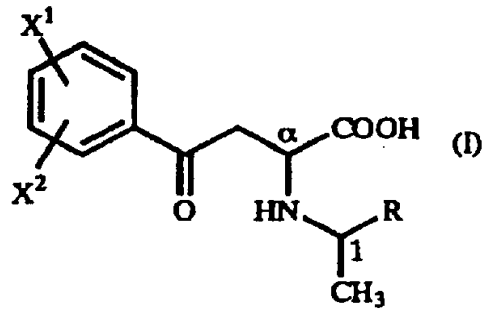
作为上述包括光学拆分光学活性的高苯丙氨酸衍生物(IV)的方法，其中可以述及的有如包括使用苯乙胺拆分相应的 N-甲酰基衍生物的方法(日本 Kokai Publication Sho-63-63646)，包括使用扁桃酸拆分相应的甲酯的方法(日本 Kokai Publication Sho-63-145256)和包括使用番木鳖碱拆分相应的 N-乙酰基化合物的方法(生物化学杂志，第 122 卷， 348 页(1937-1938))．然而，从理论上讲这些方法可以获得仅占起始外消旋混合物总量一半的所需化合物，且同样具有其操作过程复杂的缺点．

这样当然不能说迄今为止所已知的方法是令人满意的．

鉴于上述内容，本发明的一个目的是提供一种制备上述光学活性的高苯丙氨酸衍生物(IV)的费用节省且有效的方法，及其中间体和它的制备方法．

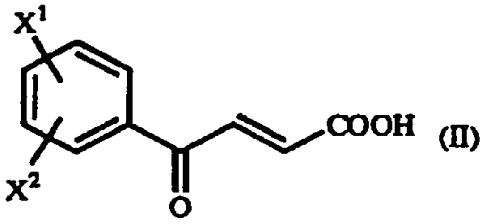
本发明的概述

本发明涉及一种下述通式(I)的 γ -氧代-高苯丙氨酸衍生物:

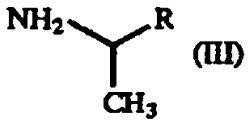


(其中 X^1 和 X^2 相同或不同，它们分别代表氢原子，含 1-7 个碳原子的烷基，含 6-10 个碳原子的芳基，含 7-10 个碳原子的芳烷基，羟基，卤原子，氰基，三氟甲基，含 1-4 个碳原子的烷氧基，含 1-4 个碳原子的烷硫基或硝基，R 代表苯基，取代的苯基或萘基)(下面称其为“γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物(I)”).

本发明也涉及一种制备γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物(I)的方法，它包括将通式(II)的β-苯甲酰基丙烯酸衍生物与通式(III)的 1-芳基乙胺衍生物进行反应，



(其中 X^1 和 X^2 如上定义)(下面称其为“β-苯甲酰基丙烯酸衍生物(II)”)，



(其中 R 如上定义)(下面称其为“1-芳基乙胺衍生物(III)”).

本发明还涉及一种制备所述高苯丙氨酸衍生物(IV)的方法，它包括将所述γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物(I)进行还原反应.

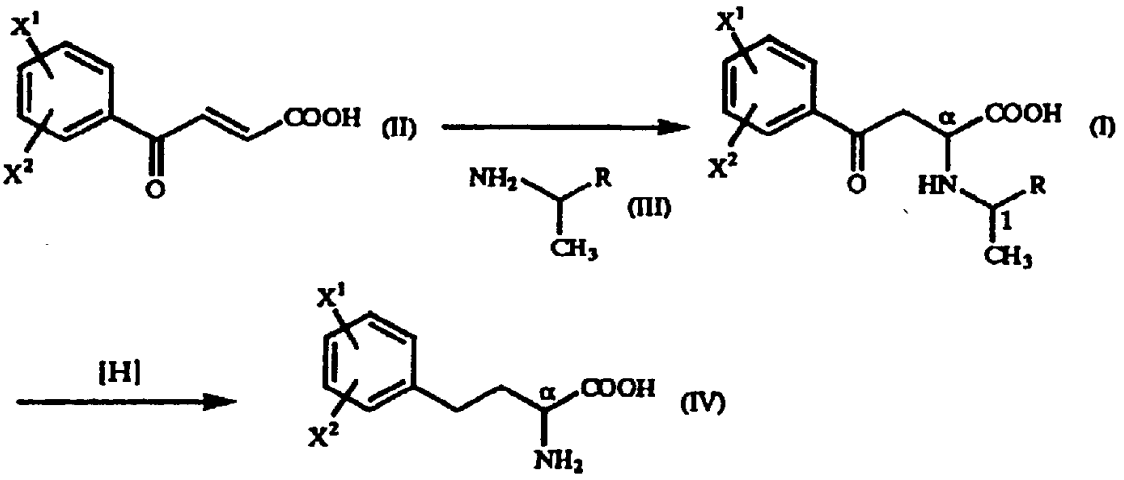
本发明的详细描述

本发明将进一步详细描述如下.

按本发明，γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物(I)(它是一种新颖的物质并可从上述β-苯甲酰基丙烯酸衍生物(II)和上述 1-芳基乙胺衍生物(III)经所谓的 Michael 加成反应很容易地制得)可以用作中间体，上述高苯丙氨酸衍生物(IV)可通过在金属催化剂存在下还原所述γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物(I)很容易地制得.

按本发明，当在上述加成反应中使用上述光学活性的 1-芳基乙胺衍生物(III)时，可以非对映选择性地生成沉淀物 γ -氧代-高苯丙氨酸衍生物，因此，通过还原所述 γ -氧代-高苯丙氨酸衍生物就可以制得光学纯度非常高的(R)-高苯丙氨酸衍生物或(S)-高苯丙氨酸衍生物.

本发明所包括的反应可以用反应式表示如下:



在本发明的实践中，根据所得高苯丙氨酸衍生物(IV)的应用是较好的上述 β -苯甲酰基丙烯酸衍生物(II)的例子为对甲氧基- β -苯甲酰基丙烯酸(其中 X^1 是对甲氧基，X^2 是氢原子)和未取代的 β -苯甲酰基丙烯酸(其中 X^1 是氢原子，X^2 是氢原子).

对于所述 β -苯甲酰基丙烯酸衍生物(II)，可以有反式和顺式两种形式.

所述反式可以经已知的方法容易地合成，例如从芳族化合物和马来酐经 Friedel-Crafts 反应(有机反应，第 5 卷，229 页(1957))或苯乙酮衍生物和二羟乙酸经脱水缩合(日本 Kokai Publication Sho-52-39020)合成.

所述顺式可以通过如在光辐射作用下反式的异构化制得.

所述反式和顺式异构体都可以在本发明的 Michael 加成反应中使用. 然而，从工业应用的角度来看，加工程度低的反式较佳.

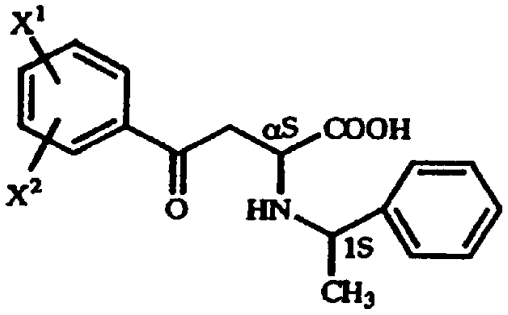
在本发明的实践中，1-苯基乙胺作为 1-芳基乙胺衍生物(III)是较好的，原因是它是最便宜的一种. 而且，光学活性的 γ -氧代-高苯丙氨酸衍生物可使用(S)-1-苯基乙胺或(R)-1-苯基乙胺制得.

所述 1-芳基乙胺衍生物(III)例如其本身可为一种商品产品或可为经蒸馏由此纯化的产品.

在本发明的实践中，将所述 β -苯甲酰基丙烯酸衍生物(II)与所述 1-芳基乙胺衍生物(III)经加成反应制备 γ -氧代-高苯丙氨酸衍生物(I)的方法可以包括如在溶

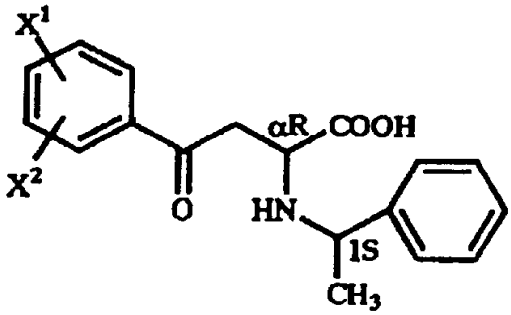
剂中将所述β-苯甲酰基丙烯酸衍生物(II)和所述 1-芳基乙胺衍生物(III)混合，而后使反应进行．更具体地，可以述及的有例如包括将 1-芳基乙胺衍生物(III)滴加到β-苯甲酰基丙烯酸衍生物(II)的乙醇溶液中的方法．

在经上述加成反应制备γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物(I)中，当使用(S)型 1-苯基乙胺时，可以制成如两种非对映体的混合物，即由通式(V)表示的具有(αS, 1S)构型的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物:



(V)

(其中 X^1 和 X^2 如上定义)，和由通式(VI)表示的具有(αR, 1S)构型的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物:



(VI)

(其中 X^1 和 X^2 如上定义)．

在上述加成反应中，非对映体之比((αS, 1S): (αR, 1S))通常约为(51-99 %): (49-1 %)．(αS, 1S)型在有机溶剂中溶解性较差，因此，当选择合适的溶剂体系通过过滤来自反应混合物的沉淀就可以获得非对映体之比不小于 70 % 的(αS, 1S)型．而且，通过选择反应条件如升高反应温度也可以获得非对映选择性不小于 95 % 的(αS, 1S)型．

使用(R)型 1-苯基乙胺，也可以选择性地获得具有类似的(αR, 1R)构型并且与(αS, 1R)型之比不小于 95 % 的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物．

作为上述加成反应中所用的溶剂，可以述及的例如有含水溶剂；醇溶剂如甲醇，乙醇，异丙醇，正丙醇，叔丁醇，正己醇等；腈溶剂如乙腈，丙腈等；醚溶

剂如二乙醚，二噁烷，四氢呋喃等；酰胺溶剂如二甲基甲酰胺，二甲基乙酰胺，六甲基磷酰胺，N-甲基吡咯烷酮等；卤代烃溶剂如二氯甲烷，氯仿等；酮溶剂如丙酮，甲乙酮，甲基叔丁基酮等；亚砜或砜溶剂如二甲基亚砜，四氢噻吩砜等；酯溶剂如乙酸乙酯，乙酸甲酯等；芳烃溶剂如苯，甲苯，二甲苯等；脂族烃溶剂如己烷，戊烷，环己烷等；和它们的混合物。

当在上述加成反应中使用高度疏水的溶剂时，所得γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物的非对映体之比为不大于 70 %，这从产率的角度来看是不适宜的。在强亲水溶剂中，反应的进程是相当缓慢的。鉴于这些情况，质子溶剂(protic solvents)，尤其是醇溶剂如乙醇，正丙醇和异丙醇是较好的，并且使用这些醇可以获得不小于 80 % 的非对映体之比。

在上述加成反应中，上述β-苯甲酰基丙烯酸衍生物(II)和上述 1-芳基乙胺衍生物(III)的混合比通常为β-苯甲酰基丙烯酸衍生物(II): 1-芳基乙胺衍生物(III) = 约 3： 1-1： 3．然而，当与β-苯甲酰基丙烯酸衍生物(II)相比 1-芳基乙胺衍生物(III)是过量时，由于反应速度较快，该比值为 1： 1-1： 1.5 较佳。

上述加成反应中的反应温度较好为 0-80 ℃．从缩短反应时间的角度来看，30-60 ℃是最好的。

在上述加成反应中对于β-苯甲酰基丙烯酸衍生物(II)的浓度较好为 0.1-20 %．然而，由于在较低浓度下的反应速度慢，该浓度为 1-20 % 较佳．为了控制反应，例如在早期加快反应而后有选择性地获得非对映体，也可以通过控制反应浓度来进行制备，例如在起先 5 小时内浓度为 2 %，而后稀释到 1 % 使β-苯甲酰基丙烯酸衍生物(II)和 1-芳基乙胺衍生物(III)之间进行反应。

由于上述加成反应在碱性条件下可被加速，因此可以在反应混合物中加入作为添加剂的碱．作为所述的碱，可以述及的例如有胺如三乙胺，三甲胺，二异丙胺，二氮杂二环辛烷等；碱金属碳酸盐如碳酸氢钠，碳酸氢钾，碳酸钠，碳酸钾等；碱金属氢氧化物如氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化锂等；碱土金属氢氧化物如氢氧化钙，氢氧化镁，氢氧化钡等；过渡金属氢氧化物如氢氧化铁，氢氧化锌等；氢氧化季铵如氢氧化四甲基铵，氢氧化四乙基铵，氢氧化苄基三甲基铵等。

在上述加成反应中，可以分离出所需的产物，即γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物(I)，这可通过如过滤出在反应过程中沉淀的所生成的所需产物．过滤可以在加热和浓缩反应混合物之后进行．进一步的提纯可以用柱色谱或 HPLC 的分馏或使用如乙腈-水体系作为溶剂的重结晶来进行．也可以在上述加成反应后立刻往反应体系中加入诸如盐酸或硫酸之类的酸使所述所需产物转变成相应的盐酸盐，硫酸盐

等之后来分离该产物.

也可以在加入其量不小于经上述加成反应生成的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物(I)当量的硫酸或盐酸后进行下一还原步骤.

按本发明，上述高苯丙氨酸衍生物(IV)可通过使上述γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物(I)进行还原反应制得.

作为所述还原反应所用的反应，可以述及的例如有在金属催化剂存在下的催化还原反应；在金属如锌、锌汞合金、汞或锡等存在下在酸性溶剂中进行的所谓的 Clemmensen 还原反应；使用肼的还原反应；使用氢化硅(silicon hydride)化合物的还原反应；包括将酮转变成酮缩硫醇而后使用 Raney 镍还原后者的还原反应；包括将酮转变成相应的甲苯磺酰基腙而后用氢硼化钠还原它的还原反应；包括一旦用金属氢化物还原酮后在金属催化剂存在下进行进一步还原的还原反应.

其中，在金属催化剂存在下的催化还原反应由于廉价是较好的.

作为所述催化还原反应所用的金属催化剂，可以述及的例如有钯催化剂如钯-碳，氢氧化钯，氧化钯，$Pd\text{-}BaSO_4$，$Pd\text{-}CaCO_3$，$Pd\text{-}Al_2O_3$，钯-三苯基膦，$Pd[P(C_6H_5)_3]_4$，Lindlar 催化剂，胶体钯等；铂催化剂如氧化铂，铂-碳等；镍催化剂如 Raney 镍等；锌催化剂如锌粉；等. 其中钯催化剂是较好的，原因是它们可以以高产率制成产物. 从选择性的角度来看，钯-碳是特别好的.

在上述催化还原反应中，可以使用如下所述的还原剂. 作为还原剂，可以述及的例如有氢；甲酸，甲酸盐；金属氢化物；金属如锌、锌汞合金、汞、锡等；肼；氢化硅化合物；Raney 镍等. 其中，氢、甲酸、甲酸盐和金属氢化物由于价廉因而是较好的.

作为所述的甲酸盐，可以述及的例如有甲酸铵，甲酸钠，三乙基甲酸铵等.

作为所述的金属氢化物，可以述及的例如有氢硼化钠，$NaB(CN)H_3$等.

当在极性质子溶剂中在如酸存在下时，上述还原反应可以缓和地进行，并获得良好的产率.

作为所述酸，可以述及的例如有无机酸如硫酸，盐酸和磷酸. 相对于γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物(I)，所述酸的添加量较好约为 1-30 当量. 当该量低于 1 当量时，还原反应在某些情况下无法进行得达到令人满意的程度. 当该量超过 30 当量时，反应后处理变得复杂.

作为所述的极性质子溶剂，可以述及的例如有水，醇，乙酸和它们的混合物. 从可操作性的角度来看，醇溶剂如甲醇、乙醇、正丙醇和异丙醇是较好的.

作为上述还原反应的一个例子，下面例举使用氢作为还原剂在含无机酸的醇溶剂中进行的反应.

往(αR, 1R)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸中加入约 1-100 % 的钯-碳催化剂，使用氢作为还原剂和醇溶剂如乙醇作为溶剂，在酸如上述无机酸存在下，在 0-100 ℃，较好为 5-70 ℃的温度下在搅拌下使反应进行几小时至 80 小时，这样可以几乎定量地转变成(R)-对甲氧基高苯丙氨酸. 也可以通过增加催化剂的用量来缩短反应时间.

在上述催化还原反应中，在γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物(I)的α 位上保持不对称. 因此，在α 位上具有(S)构型的高苯丙氨酸衍生物可以从相应的具有(αS, 1S)构型的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物合成，而在α 位上具有(R)构型的高苯丙氨酸衍生物可以从相应的具有(αR, 1R)构型的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物合成.

在上述催化还原反应完成后，分离催化剂，然后除去溶剂，可以获得高纯晶体的高苯丙氨酸衍生物(IV). 若需要的话，例如可以使用诸如乙醇-水体系的溶剂使之重结晶. 而且，例如也可以使用诸如阳离子交换树脂的离子交换树脂或经反相色谱法来提纯它们.

上述获得的光学活性高苯丙氨酸衍生物(IV)可经合成肽中常用的常规方法，如酰基氯法、 NCA 法、活性酯法或混合酸酐法，或者在转变成羟基形式后容易地制成上述 ACE 抑制剂.

按本发明，γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物(I)可从价廉的β-苯甲酰基丙烯酸衍生物(II)和光学活性的 1-芳基乙胺衍生物(III)通过采用 Michael 加成反应和为此的处理方法以非对映选择性和非常高产率制得，而且所述衍生物(I)可经还原高产率地制成光学活性的高苯丙氨酸衍生物(IV).

实施本发明的方式

下述实施例进一步详细地说明本发明. 然而，它们决不限制本发明范围.

实施例 1

合成(αR, 1R)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸

将反式-对甲氧基-β-苯甲酰基丙烯酸(206 mg)溶于 20 mL 乙醇中，将温度调节到 40 ℃. 加入(R)-1-苯基乙胺(121 mg， 1 当量)，在 40 ℃时进行反应 15 小时. 过滤除去所得的沉淀，从乙腈-水中重结晶，然后在真空下干燥，获得 170 mg 白色针状晶体(αR, 1R)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸(产率 52 %).

TLC(硅胶); Rf = 0.55(正丁醇: 乙酸: 水 = 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 片, cm^{-1}): 1680, 1600, 1570, 1380, 1250, 1180.

熔点: 160 至 161 ℃.

〔α〕$^{20}_{D}$ = -90.2(c = 0.051, MeOH: 1N H_2SO_4 = 3: 1, v/v).

元素分析:

实测值: C, 69.66; H, 6.53; N, 4.11;

计算值: C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28.

实施例 2

合成(αR, 1R)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸和(αS, 1R)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸

将反式-对甲氧基-β-苯甲酰基丙烯酸(410 mg)溶于 20 mL 乙醇中, 将温度调节到 20 ℃. 加入(R)-1-苯基乙胺(240 mg, 1 当量), 在 20 ℃时进行反应 15 小时. 过滤除去所得的沉淀, 在真空下干燥, 获得白色沉淀的(αR, 1R)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸和(αS, 1R)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸的混合物, 非对映体之比为 6: 4. 获得 370 mg 白色沉淀. 按两种非对映体的总量算, 产率为 56 %. 分离(αS, 1R)型, 并经 HPLC 提纯.

(αS, 1R)型:

TLC(硅胶); Rf = 0.55(正丁醇: 乙酸: 水 = 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), 4.6(q, J = 6.8, 1H), 3.9(s, 3H), 3.8(m, 1H), 3.6(m, 2H), 1.7(d, J = 6.8, 3H).

实施例 3

合成(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸

将反式-对甲氧基-β-苯甲酰基丙烯酸(410 mg)溶于 20 mL 乙醇中, 将温度调节到 40 ℃. 加入(S)-1-苯基乙胺(240 mg, 1 当量), 在 40 ℃时进行反应 5 小时. 在反应混合物中加入乙醇(20 mL), 反应继续再进行 10 小时. 过滤除去所得的沉淀, 在真空下干燥, 获得 380 mg 白色沉淀的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲

氧基高苯丙氨酸．非对映体之比((αS, 1S)型/(αR, 1S)型)为不小于 95/5(产率为 58 %)．从乙腈-水中重结晶过滤收集的沉淀，获得白色针状晶体(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸．

TLC(硅胶)； Rf = 0.55(正丁醇： 乙酸： 水 = 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 片， cm^{-1})： 1680， 1600， 1570， 1380， 1250， 1180．

熔点： 160 至 161 ℃．

〔α〕 $^{20}_{D}$ = + 90.1(c = 0.051， MeOH： 1N H_2SO_4 = 3： 1， v/v)．

元素分析:

实测值： C， 69.76； H， 6.35； N， 4.12；

计算值： C， 69.71； H， 6.47； N， 4.28．

实施例 4

合成(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸

将反式-对甲氧基-β-苯甲酰基丙烯酸(185 mg)溶于 10 mL 乙醇中，将温度调节到 40 ℃．加入(S)-1-苯基乙胺(121 mg， 1.1 当量)，在 40 ℃时进行反应 15 小时．过滤除去所得的沉淀，在真空下干燥，获得 210 mg 白色沉淀的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸．产率为 71 %．非对映体之比((αS, 1S)型/(αR, 1S)型)为不小于 95/5．

实施例 5

合成(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸

将反式-对甲氧基-β-苯甲酰基丙烯酸(206 mg)溶于 10 mL 乙醇中，将温度调节到 40 ℃．加入(S)-1-苯基乙胺(109 mg， 0.9 当量)，在 40 ℃时进行反应 15 小时．过滤除去所得的沉淀，在真空下干燥，获得 165 mg 白色沉淀的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸．产率为 42 %．(αS, 1S)型与(αR, 1S)型的非对映体之比约为 85： 15．

实施例 6-19

合成(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸和(αR, 1S)-N-(1-苯

乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸

将反式-对甲氧基-β-苯甲酰基丙烯酸(20 mg)溶于 2 mL 表 1 所列的溶剂中，将温度调节到 40 ℃．加入(S)-1-苯基乙胺(13 mg，1.1 当量)，在 40 ℃时进行反应 15 小时．将全部反应混合物加入 18 mL 乙腈水溶液(乙腈：缓冲溶液(pH 2.5) = 8：2，v/v)中，用 HPLC 分析．获得产率和非对映体之比如表 1 所列的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸和(αR, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸．

在表 1 中，产率是对两种非对映体的总量来说的．

表 1

	溶剂	产率 (%)	(αS, 1S)型与 (αR, 1S)型之比
实施例 6	己烷	45	53：47
实施例 7	甲苯	90	56：43
实施例 8	氯仿	80	60：40
实施例 9	乙酸乙酯	90	59：41
实施例 10	四氢呋喃	90	55：45
实施例 11	2-丙醇	86	87：13
实施例 12	1-丙醇	87	92：8
实施例 13	丙酮	40	62：38
实施例 14	乙醇	90	70：30
实施例 15	甲醇	71	67：33
实施例 16	DMF	70	80：20
实施例 17	乙腈	90	70：30
实施例 18	乙醇/水(1/1)	67	91：9
实施例 19	乙腈/水(1/1)	60	68：32

实施例 20

合成(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸

将反式-对甲氧基-β-苯甲酰基丙烯酸(206 mg)溶于 20 mL 乙醇中，将温度调节到 50 ℃．加入(S)-1-苯基乙胺(135 mg，1.1 当量)，在 50 ℃时进行反应 15 小时．过滤除去所得的沉淀，在真空下干燥，获得 255 mg 白色沉淀的(αS, 1S)-N-(1-

苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸．产率为 78 %．非对映体之比((αS, 1S)型/(αR, 1S)型)为不小于 95/5．

实施例 21

合成(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸

将反式-对甲氧基-β-苯甲酰基丙烯酸(500 mg)溶于 10 mL 乙醇中，将温度调节到 50 ℃．加入(S)-1-苯基乙胺(323 mg， 1.1 当量)，在 50 ℃时进行反应 15 小时．过滤除去所得的沉淀，在真空下干燥，获得 650 mg 白色沉淀的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸．产率为 83 %．非对映体之比((αS, 1S)型/(αR, 1S)型)为不小于 95/5．

实施例 22

合成(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸

将反式-对甲氧基-β-苯甲酰基丙烯酸(1.0 g)溶于 10 mL 乙醇中，将温度调节到 50 ℃．加入(S)-1-苯基乙胺(646 mg， 1.1 当量)，在 50 ℃时进行反应 15 小时．过滤除去所得的沉淀，在真空下干燥，获得 1.27 g 白色沉淀的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基高苯丙氨酸．产率为 80 %．非对映体之比((αS, 1S)型/(αR, 1S)型)为不小于 95/5．

实施例 23

合成(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-高苯丙氨酸

将反式-β-苯甲酰基丙烯酸(176 mg)溶于 20 mL 乙醇中，将温度调节到 50 ℃．加入(S)-1-苯基乙胺(121 mg， 1 当量)，在 50 ℃时进行反应 15 小时．过滤除去所得的沉淀，在真空下干燥，获得 240 mg 白色沉淀的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-高苯丙氨酸和(αR, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-高苯丙氨酸的混合物，非对映体之比约为 90： 10．产率为 81 %．从乙腈-水中重结晶获得白色片状晶体的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-高苯丙氨酸．

TLC(硅胶)； Rf = 0.50(正丁醇： 乙酸： 水 = 4： 1： 1)．

NMR(DMSO-d_6， 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 片， cm^{-1})： 1690， 1630， 1610， 1570， 1380．

熔点: 178 至 179 ℃(分解).

〔α〕$^{20}_{D}$ = + 80.9(c = 0.047, MeOH: 1N H_2SO_4 = 3: 1, v/v).

元素分析:

实测值: C, 72.84; H, 6.53; N, 4.80;

计算值: C, 72.71; H, 6.44; N, 4.71.

实施例 24

合成(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对氯-高苯丙氨酸

将反式-对氯-β-苯甲酰基丙烯酸(210 mg)溶于 5 mL 乙醇中, 将温度调节到 60 ℃. 加入(S)-1-苯基乙胺(144 mg, 1.2 当量), 在 60 ℃时进行反应 6 小时. 过滤除去所得的沉淀, 在真空下干燥, 获得 280 mg 白色沉淀的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对氯-高苯丙氨酸. 产率为 85 %. 非对映体之比((αS, 1S)型/(αR, 1S)型)为不小于 99/1. 从乙腈-水中重结晶过滤收集的沉淀, 获得白色针状晶体的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对氯-高苯丙氨酸.

TLC(硅胶); Rf = 0.65(正丁醇: 乙酸: 水 = 4: 1: 1).

NMR(DMSO-d_6 + 三氟乙酸, 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 片, cm^{-1}): 1700, 1630, 1610, 1580, 1570, 1370.

熔点: 172 至 174 ℃.

〔α〕$^{20}_{D}$ = + 24.0(c = 0.10, CH_3CN: TFA = 99: 1, v/v).

元素分析:

实测值: C, 65.01; H, 5.53; N, 4.32;

计算值: C, 65.16; H, 5.47; N, 4.22.

实施例 25

合成(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲基-高苯丙氨酸

将反式-对甲基-β-苯甲酰基丙烯酸(190 mg)溶于 5 mL 乙醇中, 将温度调节到 60 ℃. 加入(S)-1-苯基乙胺(144 mg, 1.2 当量), 在 60 ℃时进行反应 6 小时. 过滤除去所得的沉淀, 在真空下干燥, 获得 299 mg 白色沉淀的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲基-高苯丙氨酸. 产率为 95 %. 非对映体之比((αS, 1S)型/(αR, 1S)型)为不小于 97/3. 从乙腈-水中重结晶过滤收集的沉淀, 获得白色针状晶体的

(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲基-高苯丙氨酸.

TLC(硅胶); Rf = 0.60(正丁醇: 乙酸: 水 = 4: 1: 1).

NMR(DMSO-d_6 + 三氟乙酸, 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 片, cm^{-1}): 1680, 1630, 1610, 1570, 1560, 1370.

熔点: 205 至 207 ℃.

〔α〕$^{20}_{D}$ = + 33.0(c = 0.10, CH_3CN: TFA = 99: 1, v/v).

元素分析:

实测值: C, 73.21; H, 6.94; N, 4.49;

计算值: C, 73.29; H, 6.80; N, 4.50.

实施例 26

合成(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对硝基-高苯丙氨酸

将反式-对硝基-β-苯甲酰基丙烯酸(221 mg)溶于 5 mL 乙醇中, 将温度调节到 60 ℃. 加入(S)-1-苯基乙胺(144 mg, 1.2 当量), 在 60 ℃时进行反应 6 小时. 过滤除去所得的沉淀, 在真空下干燥, 获得 290 mg 黄色沉淀的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对硝基-高苯丙氨酸. 产率为 85 %. 非对映体之比((αS, 1S)型/(αR, 1S)型)为不小于 95/5. 从乙腈-水中重结晶过滤收集的沉淀, 获得黄色针状晶体的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对硝基-高苯丙氨酸.

TLC(硅胶); Rf = 0.60(正丁醇: 乙酸: 水 = 4: 1: 1).

NMR(DMSO-d_6 + 三氟乙酸, 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 片, cm^{-1}): 1700, 1630, 1570, 1520, 1380, 1350.

熔点: 152 至 154 ℃.

〔α〕$^{20}_{D}$ = + 23.0(c = 0.10, CH_3CN: TFA = 99: 1, v/v).

元素分析:

实测值: C, 63.28; H, 5.36; N, 8.06;

计算值: C, 63.15; H, 5.30; N, 8.18.

实施例 27

合成(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对氟-高苯丙氨酸

将反式-对氟-β-苯甲酰基丙烯酸(194 mg)溶于 3 mL 甲醇中，将温度调节到 60 ℃．加入(S)-1-苯基乙胺(144 mg， 1.2 当量)，在 60 ℃时进行反应 6 小时．过滤除去所得的沉淀，在真空下干燥，获得 190 mg 白色沉淀的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对氟-高苯丙氨酸．产率为 70 %．非对映体之比((αS, 1S)型/(αR, 1S)型)为不小于 90/10．从乙腈-水中重结晶过滤收集的沉淀，获得白色针状晶体的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对氟-高苯丙氨酸．

TLC(硅胶)； Rf = 0.65(正丁醇：乙酸：水 = 4：1：1)．

NMR(DMSO-d_6 + 三氟乙酸，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，2H)，1.6(d，J = 6.8，3H)．IR(KBr 片，cm^{-1})：1700，1650，1600，1350，1290，1220，1160．

熔点：175 至 177 ℃．

〔α〕$^{20}_{D}$ = + 26.0(c = 0.10，CH_3CN：TFA = 99：1，v/v)．

元素分析：

实测值：C，68.65；H，5.67；N，4.29；

计算值：C，68.56；H，5.75；N，4.44．

实施例 28

合成(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对苯基-高苯丙氨酸

将反式-对苯基-β-苯甲酰基丙烯酸(252 mg)溶于 5 mL 甲醇中，将温度调节到 60 ℃．加入(S)-1-苯基乙胺(144 mg， 1.2 当量)，在 60 ℃时进行反应 6 小时．过滤除去所得的沉淀，在真空下干燥，获得 320 mg 白色沉淀的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对苯基-高苯丙氨酸．产率为 87 %．非对映体之比((αS, 1S)型/(αR, 1S)型)为不小于 95/5．从乙腈-水中重结晶过滤收集的沉淀，获得白色针状晶体的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对苯基-高苯丙氨酸．

TLC(硅胶)； Rf = 0.80(正丁醇：乙酸：水 = 4：1：1)．

NMR(DMSO-d_6 + 三氟乙酸，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 片，cm^{-1})：1680，1640，1620，1510，1380．

熔点: 183 至 185 ℃.

〔α〕$^{20}_{D}$ = + 42.0(c = 0.10, CH_3CN: TFA = 99: 1, v/v).

元素分析:

实测值: C, 77.24; H, 6.11; N, 3.91;

计算值: C, 77.19; H, 6.21; N, 3.75.

实施例 29

合成(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对, 间-二甲氧基-高苯丙氨酸

将反式-对, 间-二甲氧基-β-苯甲酰基丙烯酸(236 mg)溶于 5 mL 甲醇中, 将温度调节到 60 ℃. 加入(S)-1-苯基乙胺(144 mg, 1.2 当量), 在 60 ℃时进行反应 6 小时. 过滤除去所得的沉淀, 在真空下干燥, 获得 286 mg 白色沉淀的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对, 间-二甲氧基-高苯丙氨酸. 产率为 80 %. 非对映体之比((αS, 1S)型/(αR, 1S)型)为不小于 95/5. 从乙腈-水中重结晶过滤收集的沉淀, 获得白色针状晶体的(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对, 间-二甲氧基-高苯丙氨酸.

TLC(硅胶); Rf = 0.70(正丁醇: 乙酸: 水 = 4: 1: 1).

NMR(DMSO-d_6 + 三氟乙酸, 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 片, cm^{-1}): 1680, 1620, 1590, 1570, 1510, 1460, 1420, 1380, 1270.

熔点: 171 至 173 ℃.

〔α〕$^{20}_{D}$ = + 34.0(c = 0.10, CH_3CN: TFA = 99: 1, v/v).

元素分析:

实测值: C, 67.08; H, 6.66; N, 3.83;

计算值: C, 67.11; H, 6.49; N, 3.92.

实施例 30

合成(R)-对甲氧基-高苯丙氨酸

在 10 mL 乙醇中加入 10 mL 0.5 N 的硫酸, 并加入 327 mg(αR, 1R)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基-高苯丙氨酸, 使之溶解于其中. 在此混合溶液中加入 50 mg 10 % 的钯-碳, 在 20 ℃和常压下在搅拌下进行氢化. 反应后, 在抽吸下过滤除去

催化剂，蒸馏除去溶剂，使这样获得的白色固体经反相 HPLC，获得 105 mg (R)-对甲氧基-高苯丙氨酸．产率为 50 %．

TLC(硅胶)； Rf = 0.37(正丁醇：乙酸：水 = 4：1：1).

NMR(D_2O，HCl 型，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).

熔点：234 ℃．

〔α〕$^{20}_{D}$ = -30.6(c = 0.1，5M HCl).

上述数据与在日本化学学会公报(Bulletin of the Chemical Society of Japan)第 55 卷，918 页(1982)上所述方法合成的(R)-对甲氧基-高苯丙氨酸的数据完全相符．

实施例 31

合成(S)-对甲氧基-高苯丙氨酸

在 10 mL 乙醇中加入 10 mL 0.5 N 的硫酸，并加入 163 mg(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-对甲氧基-高苯丙氨酸，使之溶解于其中．在此混合溶液中加入 40 mg 10 % 的钯-碳，在 50 ℃和 5 个大气压下在搅拌下进行氢化．反应后，在抽吸下过滤除去催化剂，蒸馏除去溶剂，从乙醇-水中重结晶所得的固体，获得 84 mg 白色立方晶体的(S)-对甲氧基-高苯丙氨酸．产率为 80 %．

TLC(硅胶)； Rf = 0.37(正丁醇：乙酸：水 = 4：1：1).

NMR(D_2O，HCl 型，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).

熔点：234 ℃．

〔α〕$^{20}_{D}$ = + 30.8(c = 0.1，5M HCl).

上述数据与在日本化学学会公报第 55 卷，918 页(1982)上所述方法合成的(S)-对甲氧基-高苯丙氨酸的数据完全相符．

实施例 32

合成(S)-高苯丙氨酸

在 10 mL 乙醇中加入 10 mL 0.5 N 的硫酸，并加入 298 mg(αS, 1S)-N-(1-苯乙基)-γ-氧代-高苯丙氨酸，使之溶解于其中．在此混合溶液中加入 30 mg 10 % 的钯-碳，在 20 ℃和 5 个大气压下在搅拌下进行氢化．反应后，在抽吸下过滤除去催化剂，蒸馏除去溶剂，从乙醇-水中重结晶所得的固体，获得 125 mg 白色针状

晶体的(S)-高苯丙氨酸. 产率为 70 %.

TLC(硅胶); Rf = 0.34(正丁醇: 乙酸: 水 = 4 : 1 : 1).

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

在经有机化学杂志(Journal of Organic Chemistry)第 55 卷, 5567 页(1990)上所述方法转变成甲酯之后测量旋光度.

〔α〕 $^{20}_{D}$ = + 44.5(c = 0.1, 0.1M HCl).

上述数据与在生物化学杂志(Journal of Biological Chemistry)第 122 卷, 348 号(1937-1938 页)上所述方法制成的(S)-高苯丙氨酸的数据完全相符.

工业应用

本发明的γ-氧代-高苯丙氨酸衍生物如上所述, 因而光学活性的高苯丙氨酸衍生物(IV)可经费用节省并且有效的制备方法制得.