

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3855317号  
(P3855317)

(45) 発行日 平成18年12月6日(2006.12.6)

(24) 登録日 平成18年9月22日(2006.9.22)

(51) Int. Cl. F I  
**C O 7 C 327/22 (2006.01)** C O 7 C 327/22  
**C O 7 C 323/40 (2006.01)** C O 7 C 323/40  
**C O 7 C 323/43 (2006.01)** C O 7 C 323/43  
**C O 7 C 319/14 (2006.01)** C O 7 C 319/14

請求項の数 7 (全 21 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平8-262798                  (22) 出願日 平成8年10月3日(1996.10.3)                  (65) 公開番号 特開平9-157247                  (43) 公開日 平成9年6月17日(1997.6.17)                  審査請求日 平成14年12月11日(2002.12.11)                  (31) 優先権主張番号 特願平7-257497                  (32) 優先日 平成7年10月4日(1995.10.4)                  (33) 優先権主張国 日本国(JP)</p>	<p>(73) 特許権者 000000066                  味の素株式会社                  東京都中央区京橋1丁目15番1号                  (72) 発明者 鈴木 孝之                  神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の                  素株式会社 中央研究所内                  (72) 発明者 井澤 邦輔                  神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の                  素株式会社 中央研究所内                  (72) 発明者 本多 裕                  神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の                  素株式会社 中央研究所内                  審査官 前田 憲彦</p>
--	--

最終頁に続く

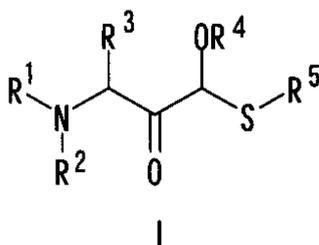
(54) 【発明の名称】 α-ヒドロキシ-β-アミノカルボン酸の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(I)

【化1】

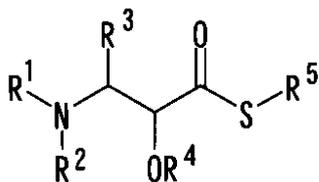


(但し、R<sup>1</sup>は置換基を有してもよい炭素数2～18個の直鎖、分岐もしくは環状のアルカノイル基、置換基を有してもよい炭素数2～18個の直鎖、分岐もしくは環状のアルコキシカルボニル基、炭素数7～18個のアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有してもよいベンジル基またはR<sup>2</sup>と一緒に炭素数8～18個の2塩基酸の残基を示し、R<sup>2</sup>は水素、置換基を有してもよいベンジル基またはR<sup>1</sup>と一緒に炭素数8～18個の2塩基酸の残基を示し、R<sup>3</sup>は置換基を有してもよい炭素数1～18個の直鎖、分岐もしくは環状のアルキル基、炭素数7～18個のアラルキル基、または炭素数6～18個のアリール基を示し、R<sup>4</sup>は置換基を有してもよい炭素数2～18個の直鎖、分

岐もしくは環状のアルカノイル基、または炭素数 7 ~ 18 個のアリールカルボニル基を示し、 $R^5$  は炭素数 1 ~ 2 個のアルキル基、炭素数 6 ~ 18 個のアリール基、または炭素数 7 ~ 18 個のアラルキル基を示す。)

で示される - ケト - ヘミメルカプタール - カルボン酸エステルを塩基存在下転位反応させることを特徴とする、下記一般式 (II) で示される - アシロキシ - チオエステルの製造方法。

【化 2】



II

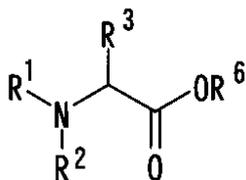
10

(但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  は上記と同じである。)

【請求項 2】

一般式 (I) で示される化合物が、下記一般式 (III) で示される N - 保護された - アミノカルボン酸エステルを

【化 3】



III

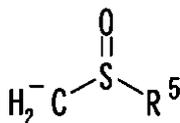
20

(但し、 $R^1$  は置換基を有してもよい炭素数 2 ~ 18 個の直鎖、分岐もしくは環状のアルカノイル基、置換基を有してもよい炭素数 2 ~ 18 個の直鎖、分岐もしくは環状のアルコキシカルボニル基、炭素数 7 ~ 18 個のアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいベンジル基または  $R^2$  と一緒になって炭素数 8 ~ 18 個の 2 塩基酸の残基を示し、 $R^2$  は水素、置換基を有していてもよいベンジル基または  $R^1$  と一緒になって炭素数 8 ~ 18 個の 2 塩基酸の残基を示し、 $R^3$  は置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 18 個の直鎖、分岐もしくは環状のアルキル基、炭素数 7 ~ 18 個のアラルキル基、または炭素数 6 ~ 18 個のアリール基を示し、 $R^6$  は炭素数 1 ~ 5 個の直鎖もしくは分岐のアルキル基、炭素数 6 ~ 18 個のアリール基、または炭素数 7 ~ 18 個のアラルキル基を示す。)

30

下記一般式 (IV) で示される炭素アニオンと反応させて、

【化 4】



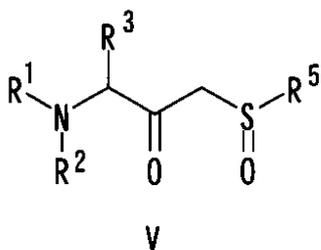
IV

40

(但し、 $R^5$  は炭素数 1 ~ 2 個のアルキル基、炭素数 6 ~ 18 個のアリール基、または炭素数 7 ~ 18 個のアラルキル基を示す。)

下記一般式 (V) で示される - ケトスルフォキシドに変換し、

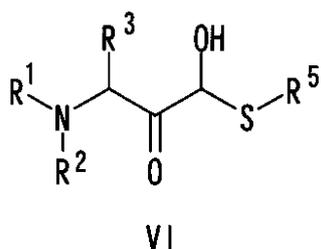
【化5】



(但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^5$  は上記と同じである。)  
 更にこれを酸と反応させて、下記一般式(VI)で示される  $\alpha$ -ケト-ヘミメルカプター  
 ルとし、

10

【化6】



20

(但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^5$  は上記と同じである。)  
 これを、アシル化することにより得られる化合物である請求項1記載の製造方法。

【請求項3】

一般式(I)の $R^3$ が結合する炭素の配置がS体である請求項1記載の製造方法。

【請求項4】

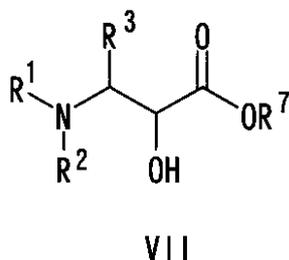
一般式(I)の $R^3$ が結合する炭素の配置がR体である請求項1記載の製造方法。

【請求項5】

請求項1記載の製造方法に従って一般式(II)で示される  $\alpha$ -アシロキシ-チオエステルを得た後、該  $\alpha$ -アシロキシ-チオエステルを加水分解又は加アルコール分解する、  
 下記一般式(VII)で示される

30

【化7】



40

(但し、 $R^1$ は置換基を有してもよい炭素数2~18個の直鎖、分岐もしくは環状のアルカノイル基、置換基を有してもよい炭素数2~18個の直鎖、分岐もしくは環状のアルコキシカルボニル基、炭素数7~18個のアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有してもよいベンジル基または $R^2$ と一緒に炭素数8~18個の2塩基酸の残基を示し、 $R^2$ は水素、置換基を有してもよいベンジル基または $R^1$ と一緒に炭素数8~18個の2塩基酸の残基を示し、 $R^3$ は置換基を有してもよい炭素数1~18個の直鎖、分岐もしくは環状のアルキル基、炭素数7~18個のアラルキル基、または炭素数6~18個のアリール基を示し、 $R^7$ は水素、炭素数1~8個のアルキル基、炭素数6~18個のアリール基又は炭素数7~18個のアラルキル基を示す。)

で示されるN-保護された  $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシカルボン酸又はカルボン酸エステ

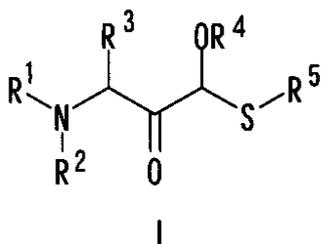
50

ルの製造方法。

【請求項 6】

下記一般式 ( I ) で示される化合物。

【化 8】



10

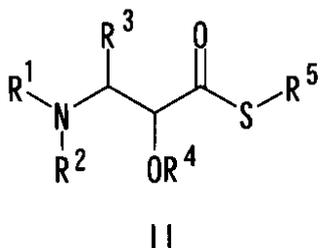
(但し、 $R^1$  は炭素数 2 ~ 18 個の直鎖、分岐もしくは環状のアルカノイル基、炭素数 2 ~ 18 個の直鎖、分岐もしくは環状のアルコキシカルボニル基、炭素数 7 ~ 18 個のアラルキルオキシカルボニル基、ベンジル基または  $R^2$  と一緒になってフタロイル基を示し、 $R^2$  は水素、ベンジル基または  $R^1$  と一緒になってフタロイル基を示し、 $R^3$  はベンジル基、シクロヘキシル - メチル基、イソプロピル基、イソブチル基又は *sec* - ブチル基を示し、 $R^4$  は炭素数 2 ~ 18 個の直鎖、分岐もしくは環状のアルカノイル基、または炭素数 7 ~ 18 個のアリールカルボニル基を示し、 $R^5$  は炭素数 1 ~ 2 個のアルキル基、炭素数 6 ~ 18 個のアリール基、または炭素数 7 ~ 18 個のアラルキル基を示す。)

20

【請求項 7】

下記一般式 ( II ) で示される化合物。

【化 9】



30

(但し、 $R^1$  は炭素数 2 ~ 18 個の直鎖、分岐もしくは環状のアルカノイル基、炭素数 2 ~ 18 個の直鎖、分岐もしくは環状のアルコキシカルボニル基、炭素数 7 ~ 18 個のアラルキルオキシカルボニル基、ベンジル基または  $R^2$  と一緒になってフタロイル基を示し、 $R^2$  は水素、ベンジル基または  $R^1$  と一緒になってフタロイル基を示し、 $R^3$  はベンジル基、シクロヘキシル - メチル基、フェニル基、イソプロピル基、イソブチル基又は *sec* - ブチル基を示し、 $R^4$  は炭素数 2 ~ 18 個の直鎖、分岐もしくは環状のアルカノイル基、または炭素数 7 ~ 18 個のアリールカルボニル基を示し、 $R^5$  は炭素数 1 ~ 2 個のアルキル基、炭素数 6 ~ 18 個のアリール基、または炭素数 7 ~ 18 個のアラルキル基を示す。)

40

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は HIV プロテアーゼ、レニン等の酵素阻害剤あるいはある種の制癌剤の構成要素として重要な - ヒドロキシ - - アミノカルボン酸誘導体に関する。具体的には、HIV プロテアーゼ阻害剤 KNI - 272 (Chem. Pharm. Bull. 40, 2251, (1992))、レニン阻害剤 KRI - 1314 (J. Med. Chem. 33, 2707 (1990))、抗癌剤ベスタチン (Biochem. Pharmacol. 32, 1051 (1983)) および抗癌剤タキソール (Bull. Cancer, 80, 326 (1993)) 等があげられ、それらの構成要素として (2S, 3S) - 3 - アミノ -

50

2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル酪酸、(2R, 3S) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - シクロヘキシル酪酸、(2S, 3R) - 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル酪酸および(2R, 3S) - フェニルイソセリン等をあげることができる。

【0002】

【従来の技術】

上記化合物の製造方法としては、相当する - アミノ酸から出発し、N - 保護された - アミノアルデヒドを合成し、これと青酸誘導体とを反応させることにより生成するシアノヒドリンを経由し、シアノ基を加水分解することにより目的の化合物を得る方法が知られている(特開昭62-33141、イイズカら, *J. Med. Chem.* 33, 2707 (1990)あるいは、M. T. Reetsら, *Tetrahedron Lett.* 29, 3295 (1988))。しかしながらこれらの方法は、酸化還元工程が必要なことや、毒性の強い青酸誘導体を使用すること、また大量合成に不安定なN - 保護された - アミノアルデヒドを中間体を経由すること等の多くの欠点を有し、大量合成には適していない。

10

【0003】

一方、N - 保護された - アミノアルデヒドをニトロメタンと不斉触媒存在下でアルドール反応させ、得られた化合物を酸加水分解することにより目的物に誘導する方法も知られているが(EP - 657415)、中間体である - アミノアルデヒドが不安定であること、不斉触媒が高価であること等大量生産には適していない。その他、 - アミノアルデヒドを経由しない方法として、相当する - アミノ酸から合成されるN - 保護された - アミノカルボン酸クロライドとシアン化トリメチルシリルとを反応させて - オキシニトリルに変換し、これを - ケトカルボン酸エステルとした後、還元して、目的の化合物を得る方法も知られているが(特開平6-184069号)、この方法は、高価で毒性のある青酸化合物を使用することから大量製造には不適である。

20

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、工業的製造に適した - ヒドロキシ - - アミノカルボン酸およびそのエステルの製造方法を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、前記の課題を解決すべく検討を重ねた結果、N - 保護された - アミノカルボン酸エステルより容易に得られる - ケトスルフォキシド体を酸により - ケト - ヘミメルカプタールとし、アシル化を行って - ケト - ヘミメルカプタール - カルボン酸エステルを合成し、それを塩基存在下転位させることにより立体選択的に - ヒドロキシ - - アミノカルボン酸およびそのエステルを製造する方法を見だし、本発明を完成するに至った。

30

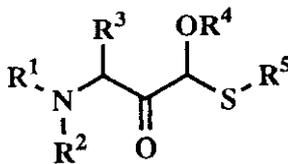
【0006】

すなわち、本発明は、一般式(I)

【0007】

【化11】

40



I

【0008】

(但し、R<sup>1</sup>は置換基を有してもよい炭素数2~18個の直鎖、分岐もしくは環状のアルカノイル基、置換基を有してもよい炭素数2~18個の直鎖、分岐もしくは環状のアルコキシ

50

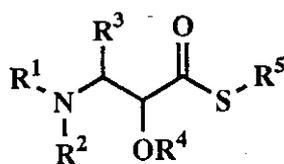
カルボニル基、炭素数 7 ~ 18個のアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいベンジル基または R<sup>2</sup>と一緒に炭素数 8 ~ 18個の 2 塩基酸の残基を示し、R<sup>2</sup>は水素、置換基を有していてもよいベンジル基または R<sup>1</sup>と一緒に炭素数 8 ~ 18個の 2 塩基酸の残基を示し、R<sup>3</sup>は置換基を有していてもよい炭素数 1 ~ 18個の直鎖、分岐もしくは環状のアルキル基、炭素数 7 ~ 18個のアラルキル基、または炭素数 6 ~ 18個のアリール基を示し、R<sup>4</sup>は置換基を有していてもよい炭素数 2 ~ 18個の直鎖、分岐もしくは環状のアルカノイル基、または炭素数 7 ~ 18個のアリールカルボニル基を示し、R<sup>5</sup>は炭素数 1 ~ 2 個のアルキル基、炭素数 6 ~ 18個のアリール基、または炭素数 7 ~ 18個のアラルキル基を示す。)

で示される - ケト - ヘミメルカプタール - カルボン酸エステルを塩基存在下転位反応させることを特徴とする、

下記一般式 ( I I ) で示される - アシロキシ - チオエステルの製造方法である。

【 0 0 0 9 】

【 化 1 2 】



II

20

【 0 0 1 0 】

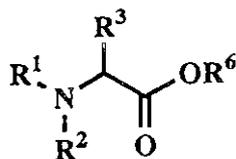
( 但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は上記と同じである。 )

【 0 0 1 1 】

なお、一般式 ( I ) で示される化合物は、下記一般式 ( I I I ) で示される N - 保護された - アミノカルボン酸エステルを

【 0 0 1 2 】

【 化 1 3 】



III

30

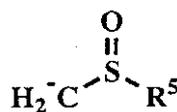
【 0 0 1 3 】

( 但し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は上記と同じであり、R<sup>6</sup>は炭素数 1 ~ 5 個の直鎖もしくは分岐のアルキル基、炭素数 6 ~ 18個のアリール基、または炭素数 7 ~ 18個のアラルキル基を示す。 )

下記一般式 ( I V ) で示される炭素アニオンと反応させて、

【 0 0 1 4 】

【 化 1 4 】



IV

40

【 0 0 1 5 】

( 但し、R<sup>5</sup>は上記と同じである。 )

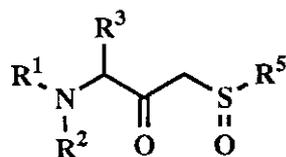
50

【 0 0 1 6 】

下記一般式 ( V ) で示される  $\alpha$ -ケトスルフォキシドに変換し、

【 0 0 1 7 】

【 化 1 5 】



V

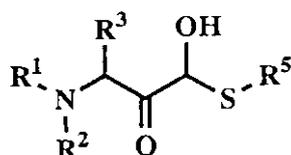
10

【 0 0 1 8 】

(但し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^5$ は上記と同じである。)更にこれを酸と反応させて、下記一般式 ( VI ) で示される  $\alpha$ -ケト-ヘミメルカプタールとし、

【 0 0 1 9 】

【 化 1 6 】



VI

20

【 0 0 2 0 】

(但し、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^5$ は上記と同じである。)

これを、アシル化することにより得られる。

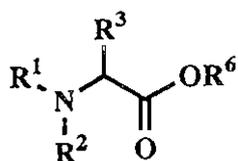
【 0 0 2 1 】

【 発明の実施の形態 】

本発明に用いるN-保護された $\alpha$ -アミノカルボン酸エステル ( III ) は、 $\alpha$ -アミノカルボン酸を通常のペプチド合成に用いる手法で合成することができる。 $\alpha$ -アミノカルボン酸としては、天然に存在するアミノ酸や、合成により製造されたアミノ酸をあげることができるが、下記の構造を有するものである。

【 0 0 2 2 】

【 化 1 7 】



III

40

【 0 0 2 3 】

式中の $\text{R}^3$ は置換基を有してもよい炭素数1~18個の直鎖、分岐もしくは環状のアルキル基、炭素数7~18個のアラルキル基、または炭素数6~18個のアリール基を示すが、具体的にはベンジル、シクロヘキシル-メチル、フェニル、イソプロピル、イソブチルおよびsec-ブチル基であり、アミノ酸としてはフェニルアラニン、シクロヘキシルアラニン、フェニルグリシン、バリン、ロイシン、イソロイシンをあげることができる。

【 0 0 2 4 】

50

N - 保護された  $\alpha$ -アミノカルボン酸エステル ( I I I ) における  $R^1$  および  $R^2$  は、アミノ基の保護基又は保護された状態を示すものである。保護基は通常 のペプチド合成に用いる物であれば特定しないが、例えば  $R^1$  は置換基を有して もよい炭素数 2 ~ 18個の直鎖、分岐もしくは環状のアルカノイル基、置換基を有して もよい炭素数 2 ~ 18個の直鎖、分岐もしくは環状のアルコキシカルボニル基、炭素数 7 ~ 18個のアラルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいベンジル基、または  $R^2$  と一緒になって炭素数 8 ~ 18個の 2 塩基酸の残基を示し、 $R^2$  は水素、置換基を有していてもよいベンジル基または  $R^1$  と一緒になって炭素数 8 ~ 18個の 2 塩基酸の残基を示すものである。すなわち、互いに独立して水素またはアミノ保護基であるか、または  $R^1$  および  $R^2$  が一体となって二官能性のアミノ保護基を示す。アミノ基の保護基としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブチルオキシカルボニル基のようないわゆるウレタン型の保護基、アセチル基、ベンゾイル基のようなアシル型の保護基、あるいは、ベンジル基、ジベンジル基のようなベンジル型保護基である。また、二官能性のアミノ保護基としてはフタロイル基等をあげることができる。

10

## 【 0 0 2 5 】

また、N - 保護された  $\alpha$ -アミノカルボン酸エステル ( I I I ) における  $R^6$  は、アミノ酸のエステル基を示すものである。すなわち  $R^6$  を例示するならば、炭素数 1 ~ 5 個の直鎖もしくは分岐のアルキル基、炭素数 6 ~ 18個のアリール基、または炭素数 7 ~ 18個のアラルキル基等である。具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチルおよびベンジル基等である。

20

## 【 0 0 2 6 】

N - 保護された  $\alpha$ -アミノカルボン酸エステル ( I I I ) に炭素アニオン ( I V ) と反応させて  $\alpha$ -ケトスルフォキシド ( V ) に変換する反応は、N - 保護された  $\alpha$ -アミノ酸エステルをテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルおよびメチル *t*-ブチルエーテルのような不活性溶剤に溶解し、下記により調製したメチルスルホキシドの炭素アニオンの溶液中に滴下する。滴下温度は - 7 0 ~ 2 0 で好ましくは - 2 0 ~ 1 0 である。反応温度は - 7 0 ~ 2 0 で好ましくは - 2 0 ~ 1 0 である。

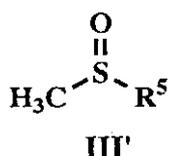
## 【 0 0 2 7 】

炭素アニオンは下記一般式 ( I I I ' ) で示されるメチルスルホキシドに塩基を作用させることにより調製することができる。

30

## 【 0 0 2 8 】

## 【 化 1 8 】



## 【 0 0 2 9 】

式 ( I I I ' ) で示されるメチルスルホキシドにおける  $R^5$  は、炭素数 1 ~ 2 個のアルキル基、炭素数 6 ~ 18個のアリール基、または炭素数 7 ~ 18個のアラルキル基を示す。また、メチルスルホキシドを具体的に例示すると、ジメチルスルホキシド、メチルエチルスルホキシド、メチルフェニルスルホキシド、メチル *p*-トリルスルホキシドをあげることができる。この中でジメチルスルホキシドが経済性、汎用性の点で好ましい。

40

アニオンの調製に用いる塩基は、アニオンを形成できうる塩基であれば何でも良いが、好ましくはナトリウムアミド、水素化ナトリウム、カリウム *t*-ブトキシドおよびリチウムジイソプロピルアミドである。また、アニオンの調製に用いる溶剤にはジメチルスルホキシドあるいはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルおよびメチル *t*-ブチルエーテルのような不活性溶剤を用いることができる。場合によっては、これらの溶媒を組み合わせ用いる。

50

アニオンの調製温度は、 $-70 \sim -80$ 、好ましくは $-20 \sim -70$ である。調製時間は30分～2時間程度であり、調製濃度としては $0.5 \text{ mol/L} \sim 5 \text{ mol/L}$ 程度である。

反応の後処理は、酸性水溶液中に反応液を注ぐか、あるいは反応液中に酸性水溶液を加えて行う。酸性水溶液としては、クエン酸、酢酸、塩酸等の水溶液があげられる。

#### 【0030】

この反応で硫黄原子上に第二の不斉中心が形成され、ラセミ体のアミノ酸誘導体から出発したか光学活性のものから出発したかに応じて、一般に2個のジアステレオマーないしジアステレオマー対が生じるが、特に分離せずに次の反応に使用することができる。また、次の $\alpha$ -ケト-ヘミメルカプタール(VI)の製造に用いる場合、 $\alpha$ -ケト-スルホキシドを精製する必要はなく、粗製物あるいは未処理反応混合物のままでも使用できる。なお、この反応で得られた $\alpha$ -ケトスルフォキシド(V)は新規である。

10

#### 【0031】

上記で得られた $\alpha$ -ケトスルフォキシド(V)を酸と反応させて、 $\alpha$ -ケト-ヘミメルカプタール(VI)を得るには、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノールおよびエタノール等のアルコール等水溶性の溶媒に $\alpha$ -ケトスルフォキシドを溶解し、塩酸、硫酸、臭酸およびトリシル酸等の酸の水溶液を加え、 $-20 \sim -50$ で反応させればよい。また、反応溶媒はジメチルスルホキシド、酸は塩酸が副反応が少ないという点で好ましく、反応温度は $0 \sim 30$ が好ましい。

#### 【0032】

なお、 $\alpha$ -ケト-ヘミメルカプタールは $\alpha$ -ケト-スルホキシドを酸無水物と反応させた後、加水分解により製造することもできる。この反応に用いる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ピリジン、トルエンおよび酢酸エチルである。酸無水物としては、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸および無水トリクロロ酢酸である。また、反応を円滑に進行させるために、ピリジン、2-ピコリン、2,6-ルチジン、2,4,6-コリジンおよびトリエチルアミン等の塩基を共存させることができる。

20

#### 【0033】

次の $\alpha$ -ケト-ヘミメルカプタール(VI)の水酸基をアシル化して $\alpha$ -ケト-ヘミメルカプタール-カルボン酸エステル(I)に変換する反応は、 $\alpha$ -ケト-ヘミメルカプタールを、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ピリジン、トルエンおよび酢酸エチル等の通常のアシル化に使用する溶媒に溶解しアシル化剤を作用させる。アシル化剤としては、酸塩化物、酸臭化物および酸無水物があげられ、具体的には、塩化アセチル、無水酢酸、ベンゾイルクロリドおよびベンゾイルプロミドである。また、反応を円滑に進行させるために、ピリジン、2-ピコリン、2,6-ルチジン、2,4,6-コリジンおよびトリエチルアミン等の塩基を共存させることができる。反応温度は、 $-50 \sim 50$ であるが、好ましくは、 $-20 \sim 30$ である。

30

#### 【0034】

また、 $\alpha$ -ケト-ヘミメルカプタール-カルボン酸エステル(I)は $\alpha$ -ケトスルフォキシド(V)を酸無水物と反応させることにより製造することもできる。この反応に用いる溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ピリジン、トルエンおよび酢酸エチルである。酸無水物としては、無水酢酸、無水トリクロロ酢酸等である。また、反応を円滑に進行させるために、ピリジン、2-ピコリン、2,6-ルチジン、2,4,6-コリジンおよびトリエチルアミン等の塩基を共存させることができる。

40

#### 【0035】

$\alpha$ -ケト-ヘミメルカプタール-カルボン酸エステル(I)を塩基存在下 $\alpha$ -アミノ- $\beta$ -アシロキシ-チオエステル(II)に変換する反応に用いる塩基としては、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]

50

- 5 - ノネン、4 - ジメチルアミノピリジン、ピリジン、2 - ピコリン、2, 6 - ルチジン、2, 4, 6 - コリジン、トリエチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミン等があげられる。好ましくは、1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0] - 7 - ウンデセンおよび1, 5 - ジアザビシクロ[4.3.0] - 5 - ノネンである。反応に用いる溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、トルエン、酢酸エチル、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびt - ブタノールである。反応温度は、- 80 ~ 50 であるが、一般的に低温であるほどジアステレオ選択性は向上する。

【0036】

この反応で第二の不斉中心が形成されるのでラセミ体のアミノ酸誘導体から出発したか、光学活性のものから出発したかに応じて、一般に2個のジアステレオマーないしジアステレオマー対が生じる。ジアステレオマーの生成比率、すなわちジアステレオ選択性は使用する反応溶媒および温度により異なる。

反応の際に生じるジアステレオマーは、この工程で例えばカラムクロマトグラフィーまたは晶析により分離できる。

【0037】

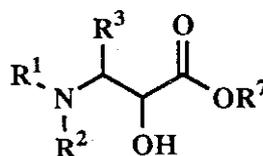
本発明の方法により製造された化合物は、2個の不斉中心を有し(R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>に別の不斉中心がない限り)、4種の立体異性体が存在する。両不斉中心の一つのみが本発明の反応順序で形成され、他方の不斉中心における立体配置は保持されるので、光学活性 - アミノ誘導体を原料として使用すると、決まって2種のジアステレオマー混合物が生成するが、これらは物理的性質が異なるため分離可能である。したがって、本発明は立体配置が異なる - ヒドロキシ - アミノ酸の製造に特に有利である。

【0038】

なお、上記の反応で得られた - カルボキシ - チオエステル(II)は、加水分解あるいは加アルコール分解により下記一般式で示されるN - 保護された - アミノ - ヒドロキシカルボン酸あるいはカルボン酸エステル(VII)に変換することができる。

【0039】

【化19】



VII

【0040】

(但し、式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は上記と同じであり、R<sup>7</sup>は水素、炭素数1~8個のアルキル基、炭素数6~18個のアリール基、または炭素数7~18個のアラルキル基を示す。)

【0041】

加水分解のための溶媒は、メタノール、エタノール、2 - プロパノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフランおよびジオキサンと水との混合溶媒である。反応に使用する試薬は、金属水酸化物、好ましくは、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムである。温度は、- 20 ~ 80、好ましくは0 ~ 40 である。

【0042】

加アルコール分解の溶媒としては、所望するエステルに相当するアルコール、すなわち好ましくはメタノールおよびエタノールである。反応に使用する塩基としては、金属アルコキシド、好ましくはナトリウムメトキシドおよびナトリウムエトキシドであり、または金属水酸化物、好ましくは水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムであり、または金属炭酸

10

20

30

40

50

塩、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウムである。

【0043】

以下に、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0044】

【実施例1】

N, N - ジベンジル - ( L ) - フェニルアラニンベンジルエステルの製造。

25.0 g ( 151.3 mmol ) の ( L ) - フェニルアラニンおよび 66.67 g ( 482.4 mmol ) の炭酸カリウムを水 100 ml に溶解した後、塩化ベンジル 57.51 g ( 454.3 mmol ) を加え、95 で 19 時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、n - ヘプタン 67 ml および水 50 ml を加え分層した。有機層を 50 ml のメタノール / 水 = 1 / 2 の溶液で 2 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過、濃縮し、上記表題化合物を 61.64 g ( 90.5 wt % , 121.8 mmol ) を得た ( 収率 84.7 % ) 。

<sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 3.00(dd, 1H), 3.14(dd, 1H), 3.53(d, 2H), 3.71(t, 1H), 3.92(d, 2H), 5.12(d, 1H), 5.23(d, 1H), 6.99-7.40(m, 20H) .

マススペクトル ( FAB ) 436 ( MH<sup>+</sup> )

【0045】

【実施例2】

( 3S ) - 3 - N , N - ジベンジルアミノ - 1 - メチルスルフィニル - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタンの製造。

ナトリウムアミド 3.76 g ( 96.39 mmol ) をジメチルスルホキシド 40 ml に懸濁し、30分、74 ~ 75 に加熱した。この溶液にテトラヒドロフラン 40 ml を加え、0 に冷却した。これに N , N - ジベンジル - ( L ) - フェニルアラニンベンジルエステル 15.47 g ( 90.5 wt % , 32.14 mmol ) をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解した溶液を 0 に保ちながら滴下した。0 で 30 分反応させた後、10%クエン酸水溶液 120 ml および酢酸エチル 100 ml を加え、分層した。水層からさらに酢酸エチル 50 ml で 1 回抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水 60 ml で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 展開系はヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 1 / 3 ) により精製した後、トルエン / ヘキサン系で晶析し、上記表題化合物 11.16 g ( 収率 85.6 % ) を得た。得られた化合物は <sup>1</sup>H - NMR の積分比より、ジアステレオマー比率は約 1 : 1 であった。

<sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 2.27(s, 3/2H), 2.35(s, 3/2H), 2.97(dd, 1H), 3.14(dd, 1/2H), 3.19(dd, 1/2H), 3.55-3.65(m, 7/2H), 3.75(d, 1/2H), 3.85(d, 2H), 4.01(d, 1/2H), 4.07(d, 1/2H), 7.10-7.40(m, 15H) .

マススペクトル ( FAB ) 406 ( MH<sup>+</sup> )

【0046】

【実施例3】

( 3S ) - 3 - N , N - ジベンジルアミノ - 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルチオ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタンの製造

( 3S ) - 3 - N , N - ジベンジルアミノ - 1 - メチルスルフィニル - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン 309.6 mg ( 0.763 mmol ) をジメチルスルホキシド 6 ml に溶解し、2N塩酸 1.5 ml を加え、室温で 16 時間攪拌した。氷浴で冷却下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5 ml を加え中和し、酢酸エチル 20 ml および水 10 ml を加え分層し、さらに水層から酢酸エチル 10 ml で 2 回抽出した。有機層を合わせ、水 20 ml さらに飽和食塩水 20 ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、濃縮し上記表題化合物の粗製物 371.5 mg を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) : 1.13(s, 3H), 3.05(dd, 1H), 3.18(dd, 1H), 3.52(d, 2H), 3.82(d, 2H), 4.24(dd, 1H), 5.44(d, 1H), 7.12-7.38(m, 15H) .

【0047】

10

20

30

40

50

## 【実施例 4】

(3S) - 1 - アセトキシ - 3 - N, N - ジベンジルアミノ - 1 - メチルチオ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタンの製造

実施例 3 により得られた (3S) - 3 - N, N - ジベンジルアミノ - 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルチオ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタンの粗製物 173.0 mg をジクロロメタン 4 ml およびピリジン 0.1 ml に溶解し、氷浴下塩化アセチル 0.05 ml (0.703 mmol) を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応液に 0.2 N 塩酸 5 ml およびジクロロメタン 10 ml を加え抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5 ml および飽和食塩水 8 ml で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーにより精製し上記表題化合物 144.8 mg (0.324 mmol) を得た。(収率 91.1%、2 段階)。得られた化合物は、<sup>1</sup>H - NMR の積分比より約 20 : 1 のジアステレオ混合物であった。主ジアステレオマーのデータを下記に示す。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.18(s, 3H), 2.14(s, 3H), 3.03(dd, 1H), 3.17(1H, dd), 3.54(d, 2H), 3.87(d, 2H), 4.22(dd, 1H), 6.41(s, 1H), 7.10-7.40(m, 15H).

マススペクトル (FAB) 448 (MH<sup>+</sup>)

【0048】

## 【実施例 5】

(3S) - (2R, S) - 2 - アセトキシ - 3 - N, N - ジベンジルアミノ - 4 - フェニル酪酸メチルチオエステルの製造

(3S) - 1 - アセトキシ - 3 - N, N - ジベンジルアミノ - 1 - メチルチオ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン 89.5 mg (0.200 mmol) をトルエン 2 ml に溶解し -30 に冷却した後、1, 8 - ジアザピシクロ [5.4.0] - 7 - ウンデセン 0.03 ml (0.201 mmol) を加えた。-30 で 23 時間攪拌した後、トルエン 7 ml および 0.2 N 塩酸 6 ml を加え抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5 ml および飽和食塩水 5 ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーで精製し、上記表題化合物 95.6 mg (0.214 mmol) を得た。(収率 106.8%)。<sup>1</sup>H - NMR の積分比より、ジアステレオマー比率は (2S, 3S) : (2R, 3S) が約 58 : 42 であった。(2S, 3S) 体

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.23(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.80(dd, 1H), 3.08(dd, 1H), 3.39(d, 2H), 3.65(ddd, 1H), 3.88(d, 2H), 5.83(d, 1H), 6.96-7.30(m, 15H).

マススペクトル (FAB) 448 (MH<sup>+</sup>)

(2R, 3S) 体

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.23(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.81(dd, 1H), 3.10(dd, 1H), 3.56(d, 2H), 3.59(m, 1H), 4.04(d, 2H), 5.07(d, 1H), 6.96-7.30(m, 15H).

マススペクトル (FAB) 448 (MH<sup>+</sup>)

【0049】

## 【実施例 6】

(3S) - (2R, S) - 2 - アセトキシ - 3 - N, N - ジベンジルアミノ - 4 - フェニル酪酸メチルチオエステルの製造

(3S) - 1 - アセトキシ - 3 - N, N - ジベンジルアミノ - 1 - メチルチオ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン 50.6 mg (0.113 mmol) をジメチルホルムアミド 1.1 ml に溶解し -30 に冷却した後、1, 8 - ジアザピシクロ [5.4.0] - 7 - ウンデセン 0.02 ml (0.134 mmol) を加えた。-30 で 1 時間 15 分攪拌した後、酢酸エチル 10 ml および 0.2 N 塩酸 6 ml を加え抽出した。有機層を水 6 ml および飽和食塩水 8 ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーで精製し、上記表題化合物 44.6 mg (0.100 mmol) を得た。(収率 88.2%)。<sup>1</sup>H - NMR の積分比より、ジアステレオマー比率は (2S, 3S) : (2R, 3S) が約 92 : 8 であった。

【0050】

【実施例7】

(3S) - 1 - ベンゾキシ - 3 - N, N - ジベンジルアミノ - 1 - メチルチオ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタンの製造

(3S) - 3 - N, N - ジベンジルアミノ - 1 - メチルスルフィニル - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン 671.2 mg (1.655 mmol) をジメチルスルホキシド 10 ml およびテトラヒドロフラン 7 ml に溶解し、2 N 塩酸 5 ml を加え、室温で15時間攪拌した。氷浴で冷却下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 15 ml を加え中和し、酢酸エチル 50 ml および水 50 ml を加え分層し、さらに水層から酢酸エチル 25 ml で2回抽出した。有機層を合わせ、水 50 ml さらに飽和食塩水 50 ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、濃縮し粗製物 371.5 mg を得た。

この粗製物をジクロロメタン 17 ml およびピリジン 0.67 ml に溶解し、氷浴下、臭化ベンゾイル 0.23 ml (1.95 mmol) を加え、室温にて35分攪拌した。反応液に0.5 N 塩酸 20 ml およびジクロロメタン 20 ml を加え抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 15 ml および飽和食塩水 20 ml で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1 ~ 10/1) により精製し上記表題化合物 774.3 mg (1.519 mmol) を得た。(収率 91.8%、2段階)。得られた化合物は、<sup>1</sup>H - NMR の積分比より約 13 : 1 のジアステレオ混合物であった。主ジアステレオマーのデータを下記に示す。

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 1.31(s, 3H), 3.05(dd, 1H), 3.20(dd, 1H), 3.57(d, 2H), 3.91(d, 2H), 4.27(dd, 1H), 6.66(s, 1H), 7.12-7.60(m, 18H), 8.06-8.10(m, 2H).

マススペクトル (FAB) 510 (M<sup>+</sup>)

【0051】

【実施例8】

(3S) - (2R, S) - 2 - ベンゾキシ - 3 - N, N - ジベンジルアミノ - 4 - フェニル酪酸メチルチオエステルの製造

(3S) - 1 - ベンゾキシ - 3 - N, N - ジベンジルアミノ - 1 - メチルチオ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン 54.2 mg (0.106 mmol) をトルエン 1.1 ml に溶解し0 に冷却した後、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] - 7 - ウンデセン 0.03 ml (0.201 mmol) を加えた。0 で2時間20分攪拌した後、トルエン 10 ml および0.2 N 塩酸 6 ml を加え抽出した。有機層を水 5 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5 ml および飽和食塩水 5 ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーで精製し、上記表題化合物 45.0 mg (0.088 mmol) を得た (収率 83.3%)。<sup>1</sup>H - NMR の積分比より、ジアステレオマー比率は (2S, 3S) : (2R, 3S) が約 50 : 50 であった。

(2S, 3S) 体

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 2.23(s, 3H), 2.97(dd, 1H), 3.22(dd, 1H), 3.43(d, 2H), 3.78(m, 1H), 3.93(d, 2H), 6.11(d, 1H), 7.01-7.26(m, 15H), 7.50-7.56(m, 2H), 7.63-7.68(m, 1H), 8.17-8.19(m, 2H).

マススペクトル (FAB) 510 (M<sup>+</sup>)

(2R, 3S) 体

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 2.24(s, 3H), 2.90(dd, 1H), 3.15(dd, 1H), 3.65(d, 2H), 3.74(m, 1H), 4.15(d, 2H), 5.37(d, 1H), 7.02-7.05(m, 2H), 7.19-7.37(m, 13H), 7.43-7.48(m, 2H), 7.58-8.63(m, 1H), 8.09-8.12(m, 2H).

マススペクトル (FAB) 510 (M<sup>+</sup>)

【0052】

実施例8により得られたジアステレオマー混合物は、酢酸エチル - ヘキサンで晶析することにより、(2R, 3S) 体のみを結晶として得ることができた。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 3 】

【 実施例 9 】

( 3 S ) - ( 2 R , S ) - 2 - ベンゾキシ - 3 - N , N - ジベンジルアミノ - 4 - フェニル酪酸メチルチオエステルの製造

( 3 S ) - 1 - ベンゾキシ - 3 - N , N - ジベンジルアミノ - 1 - メチルチオ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン 54.2 mg ( 0.106 mmol ) をジメチルホルムアミド 1.1 ml に溶解し、30 に冷却した後、1,8 - ジアザビシクロ [ 5.4.0 ] - 7 - ウンデセン 0.02 ml ( 0.134 mmol ) を加えた。30 で30分攪拌した後、酢酸エチル 15 ml および 0.2 N 塩酸 10 ml を加え抽出した。有機層を水 10 ml および飽和食塩水 8 ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーで精製し、上記表題化合物 50.1 mg ( 0.098 mmol ) を得た ( 収率 83.3% )。<sup>1</sup>H - NMR の積分比より、ジアステレオマー比率は ( 2 S , 3 S ) : ( 2 R , 3 S ) が約 87 : 13 であった。

10

【 0 0 5 4 】

【 実施例 10 】

( 3 S ) - ( 2 R , S ) - 3 - N , N - ジベンジルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル酪酸の製造

( 3 S ) - ( 2 R , S ) - 2 - ベンゾキシ - 3 - N , N - ジベンジルアミノ - 4 - フェニル酪酸メチルチオエステル 87.1 mg ( 0.171 mmol ) をテトラヒドロフラン 1.7 ml に溶解し 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.68 ml を加え、室温にて2日間攪拌した。濃縮した後、水 2 ml、ジクロロメタン 7 ml および 1 N 塩酸 0.68 ml を加え分層し、さらに水層よりジクロロメタン 4 ml で2度抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、濃縮し、得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーにより精製し、上記表題化合物 44.9 mg を得た ( 収率 69.9% )。

20

マススペクトル ( F A B ) 376 ( M H <sup>+</sup> )

【 0 0 5 5 】

【 実施例 11 】

( 3 S ) - ( 2 R , S ) - 3 - N , N - ジベンジルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル酪酸メチルエステルの製造

( 3 S ) - ( 2 R , S ) - 2 - ベンゾキシ - 3 - N , N - ジベンジルアミノ - 4 - フェニル酪酸メチルチオエステル 53.6 mg ( 0.105 mmol ) をメタノール 2 ml およびテトラヒドロフラン 0.5 ml に溶解しナトリウムメトキシド ( 28%メタノール溶液 ) 0.04 ml を加え、室温にて3時間20分攪拌した。濃縮した後、酢酸エチル 10 ml、水 5 ml および 1 N 塩酸 0.5 ml を加え分層し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、濃縮し、得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーにより精製し、上記表題化合物 ( 2 S , 3 S ) 体 9.8 mg ( 0.0252 mmol , 収率 24.0% ) および ( 2 R , 3 S ) 体 4.5 mg ( 0.0116 mmol , 収率 11.0% ) を得た。

30

( 2 S , 3 S ) 体

<sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz、C D C l 3 ) : 2.81(dd,1H),3.03(dd,1H),3.10(br.d,1H,-O H),3.42(dt,1H),3.53(s,3H),3.66(d,2H),3.81(d,2H),4.48(m,1H),7.05-7.29(m,15H).

40

マススペクトル ( F A B ) 390 ( M H <sup>+</sup> )

( 2 R , 3 S ) 体

<sup>1</sup>H - NMR ( 300 MHz、C D C l 3 ) : 3.05-3.24(m,4H),3.41(s,3H),3.46(d,2H),4.00(br.t,1H),4.12(d,2H),7.19-7.35(m,15H).

マススペクトル ( F A B ) 390 ( M H <sup>+</sup> )

【 0 0 5 6 】

【 実施例 12 】

N - ベンジルオキシカルボニル - ( L ) - フェニルアラニンメチルエステルの製造

( L ) - フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 20.0 g ( 92.73 mmol ) をト

50

ルエン 93 ml に懸濁し、クロルギ酸ベンジル 15.82 g (92.73 mmol) を加えた。これに 1 M 炭酸ナトリウム水溶液 130 ml を 7 以下に保ちながら滴下し、3 時間攪拌した。分層した後、有機層を 0.1 N 塩酸 60 ml および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 60 ml で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を濾過、濃縮し、上記目的化合物 28.75 g (96.8 wt%, 88.81 mmol) を得た (収率 95.8%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 3.11(m, 2H), 3.72(s, 3H), 4.66(m, 1H), 5.09(s, 2H), 5.21(br. d, 1H, -NH), 7.08-7.39(m, 10H).

マススペクトル (FAB) 314 (M<sup>+</sup>)

【0057】

【実施例 13】

(3S) - 3 - N - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - メチルスルフィニル - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタンの製造。

ナトリウムアミド 4.98 g (127.7 mmol) をジメチルスルホキシド 40 ml に懸濁し、50 分、72 ~ 76 に加熱した。この溶液にテトラヒドロフラン 50 ml を加え、0 に冷却した。これに N - ベンジルオキシカルボニル - (L) - フェニルアラニンメチルエステル 10.33 g (96.8 wt%, 31.91 mmol) をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解した溶液を 0 に保ちながら滴下した。0 で 1 時間反応させた後、10% クエン酸水溶液 120 ml およびジクロロメタン 100 ml を加え抽出した。水層からさらにジクロロメタン 60 ml で 1 回抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水 80 ml で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた残渣をジクロロメタン/ヘキサン系で晶析し、上記表題化合物 8.14 g (22.65 mmol) を得た (収率 71.0%)。得られた化合物は  $^1\text{H-NMR}$  の積分比より、約 3 : 1 のジアステレオマー混合物であった。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.63(s, 3/4H), 2.66(s, 9/4H), 2.94-3.01(m, 1H), 3.12-3.21(m, 1H), 3.57(d, 3/4H), 3.69(d, 1/4H), 3.89(d, 1/4H), 4.04(d, 3/4H), 4.45-4.59(m, 1H), 5.07(m, 2H), 5.44(br. d, 1/4H), 5.64(br. s, 3/4H), 7.14-7.39(m, 10H).

マススペクトル (FAB) 360 (M<sup>+</sup>)

【0058】

【実施例 14】

(3S) - 3 - N - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルチオ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタンの製造

(3S) - 3 - N - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - メチルスルフィニル - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン 708.6 mg (1.971 mmol) をジメチルスルホキシド 15 ml およびテトラヒドロフラン 6 ml に溶解し、2 N 塩酸 7.5 ml を加え、室温で 18 時間攪拌した。氷浴で冷却下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 15 ml を加え中和し、酢酸エチル 50 ml および水 50 ml を加え分層し、さらに水層から酢酸エチル 25 ml で 2 回抽出した。有機層を合わせ、水 50 ml さらに飽和食塩水 30 ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を濾過、濃縮し得られた残渣をヘキサン/酢酸エチル系で晶析し上記表題化合物の粗製物 659.7 mg (1.835 mmol) を得た (収率 93.2%)。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.78(s, 3H), 2.97(dd, 1H), 3.24(dd, 1H), 3.87(dd, 1H), 4.86(m, 1H), 5.05(m, 2H), 5.55(d, 1H), 7.18-7.39(m, 10H).

マススペクトル (FAB) 360 (M<sup>+</sup>)

【0059】

【実施例 15】

(3S) - 1 - アセトキシ - 3 - N - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - メチルチオ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタンの製造

(3S) - 3 - N - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルチオ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン 404.5 mg (1.125 mmol) をジクロロメ

10

20

30

40

50

タン 11 ml およびピリジン 0.27 ml に溶解し、氷浴下塩化アセチル 0.12 ml (1.69 mmol) を加え、室温にて 3 時間 30 分攪拌した。反応液に 0.5 N 塩酸 20 ml およびジクロロメタン 15 ml を加え抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 12 ml および飽和食塩水 15 ml で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5 / 1 ~ 4 / 1) により精製し上記表題化合物 413.3 mg (1.029 mmol) を得た。(収率 91.5%)。得られた化合物は  $^1\text{H-NMR}$  の積分比より、約 1 : 1 のジアステレオマー混合物であった。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 1.75(s, 3/2H), 1.98(s, 3/2H), 2.14(s, 3/2H), 2.17(s, 3/2H), 2.99(m, 1H), 3.17(m, 1H), 4.97-5.29(m, 4H), 6.01(s, 1/2H), 6.15(s, 1/2H), 7.17-7.37(m, 10H).

マスペクトル (FAB) 402 (MH<sup>+</sup>)

【0060】

【実施例 16】

(3S) - (2R, S) - 2 - アセトキシ - 3 - N - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - フェニル酪酸メチルチオエステルの製造

(3S) - 1 - アセトキシ - 3 - N - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - メチルチオ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン 124.5 mg (0.310 mmol) をトルエン 3 ml に溶解し、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] - 7 - ウンデセン 0.05 ml (0.334 mmol) を加えた。室温で 1 時間 55 分攪拌した後、酢酸エチル 15 ml および 1 N 塩酸 7 ml を加え抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 7 ml および飽和食塩水 7 ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーで精製し、上記表題化合物 121.4 mg (0.302 mmol) を得た。(収率 97.5%)。 $^1\text{H-NMR}$  の積分比より、ジアステレオマー比率は約 6 : 4 であった。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 2.18(s, 3H), 2.25(s, 6/5H), 2.31(s, 9/5H), 2.77-2.99(m, 2H), 4.53(m, 1H), 4.81(br. d, 2/5H, -NH), 5.04(d, 2H), 5.11(br. d, 3/5H, -NH), 5.21(d, 3/5H), 5.43(d, 2/5H), 7.16-7.38(m, 10H).

マスペクトル (FAB) 402 (MH<sup>+</sup>)

【0061】

【実施例 17】

(3S) - 1 - アセトキシ - 3 - N - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 - メチルチオ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン (I, R<sup>1</sup> = ベンジルオキシカルボニル, R<sup>2</sup> = 水素, R<sup>3</sup> = ベンジル, R<sup>4</sup> = アセチル, R<sup>5</sup> = メチル) の製造

(3S) - 3 - N - ベンジルオキシカルボニルアミノアミノ - 1 - メチルスルフィニル - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン 166.2 mg (0.462 mmol) をジクロロメタン 4.6 ml、ピリジン 0.5 ml および無水酢酸 0.5 ml に溶解し、4 - ジメチルアミノピリジン 3 mg 加え、室温で 17.5 時間攪拌した。これに酢酸エチル 15 ml を加え、1 N 塩酸 10 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml および飽和食塩水 10 ml で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーで精製し上記表題化合物 124.5 mg (0.310 mmol) を得た (収率 67.1%)。

【0062】

【実施例 18】

(3S) - 1 - アセトキシ - 3 - N, N - ジベンジルアミノ - 1 - メチルチオ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン (I, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = ベンジル, R<sup>4</sup> = アセチル, R<sup>5</sup> = メチル) の製造

(3S) - 3 - N, N - ジベンジルアミノ - 1 - メチルスルフィニル - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン 102.4 mg (0.252 mmol) をジクロロメタン 2 ml、ピリジン 0.2 ml および無水酢酸 0.2 ml に溶解し、4 - ジメチルアミノピリジン 3 mg 加

10

20

30

40

50

え、室温で10日間攪拌した。これに酢酸エチル10mlを加え、1N塩酸10ml、水6ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液7mlおよび飽和食塩水7mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲル分取薄層クロマトグラフィーで精製し上記表題化合物86.6mg(0.193mmol)を得た(収率76.8%)。

【0063】

【実施例19】

(3S)-3-N,N-ジベンジルアミノ-1-メチルスルフィニル-2-オキシ-4-フェニルブタン(V, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=ベンジル, R<sup>5</sup>=メチル)の製造。

ナトリウムアミド3.55g(91.0mmol)をテトラヒドロフラン53mlに懸濁し、ジメチルスルホキシド10.8ml(152mmol)を加え、47~51に加熱して3時間攪拌した。この懸濁液を-12に冷却した後、この懸濁液中にN,N-ジベンジル-L-フェニアラニンベンジルエステル13.63g(96.9wt%, 30.33mmol)のテトラヒドロフラン(18ml)溶液を-12~-6に保ちながら35分かけて滴下した。-12~-8で1時間反応させた後、10%クエン酸水溶液110mlおよび酢酸エチル44mlを加え、分層した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mlおよび飽和食塩水30mlで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、上記表題化合物の粗製物を得た。HPLC分析による結果、この粗製物は上記表題化合物12.38g(30.53mmol)を含有していた(収率100%)。この粗製物は精製することなく次の反応に使用した。

【0064】

【実施例20】

(3S)-3-N,N-ジベンジルアミノ-1-ヒドロキシ-1-メチルチオ-2-オキソ-4-フェニルブタン・塩酸塩(VI, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=ベンジル, R<sup>5</sup>=メチル)の製造

実施例19により得られた(3S)-3-N,N-ジベンジルアミノ-1-メチルスルフィニル-2-オキシ-4-フェニルブタンの粗製物(12.38g, 30.53mmol)をアセトン68mlおよびジメチルスルホキシド22.8mlに溶解し、2N塩酸22.8mlを加え、30で16時間攪拌した。氷浴で冷却下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mlを加え中和した後、濃縮してアセトンを留去した。酢酸エチル60mlで抽出し、有機層を飽和食塩水40mlで洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、濃縮し得られた残渣を酢酸エチル45.5mlおよびヘキサン55mlに溶解し、4N塩酸/酢酸エチル溶液9.1mlを滴下し、生成した固体を濾取し、45mlの酢酸エチル/ヘキサン=1/2溶液で洗浄した。濾取された固体を減圧乾燥し、上記表題化合物の粗製物11.48gを得た。

【0065】

【実施例21】

(3S)-1-アセトキシ-3-N,N-ジベンジルアミノ-1-メチルチオ-2-オキソ-4-フェニルブタン(I, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=ベンジル, R<sup>4</sup>=アセチル, R<sup>5</sup>=メチル)の製造

実施例20により得られた(3S)-3-N,N-ジベンジルアミノ-1-ヒドロキシ-1-メチルチオ-2-オキソ-4-フェニルブタン・塩酸塩11.48gをジクロロメタン52mlおよびピリジン4.62mlに溶解し、塩化アセチル2.22mlを10に保ちながら5分間かけて滴下した。10以下で1時間攪拌した後、10%クエン酸水溶液30mlを加え、分層した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mlおよび飽和食塩水30mlで洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を濾過、濃縮し、上記表題化合物の粗製物を得た。HPLC分析の結果、この粗製物は上記表題化合物9.395g(20.99mmol)を含有していた(収率69.2%、2段階)。この粗製物は精製することなく次の反応に使用した。

【0066】

10

20

30

40

50

## 【実施例 2 2】

(2RS, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - N, N - ジベンジルアミノ - 4 - フェニル酪酸メチルチオエステル ( I I , R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = ベンジル , R<sup>4</sup> = アセチル , R<sup>5</sup> = メチル ) の製造

実施例 2 1 により得られた (3S) - 1 - アセトキシ - 3 - N, N - ジベンジルアミノ - 1 - メチルチオ - 2 - オキソ - 4 - フェニルブタン粗製物 (9.395 g, 20.99 mmol 含有) を N, N - ジメチルホルムアミド 45 ml に溶解し、-31 に冷却した後、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] - 7 - ウンデセン 641 mg (4.21 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液を -29 ~ -31 に保ちながら 10 分間かけて滴下した。-30 で 16 時間攪拌した後、10% クエン酸水溶液 50 ml および酢酸エチル 77 ml を加え抽出した。有機層を水 50 ml + 飽和食塩水 10 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml および飽和食塩水 30 ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮し、上記表題化合物の粗製物を得た。HPLC 分析の結果、この粗製物は上記表題化合物のジアステレオマー比が (2S, 3S) : (2R, 3S) = 89.0 : 11.0 であり、また、(2S, 3S) 体が 8.101 g (18.10 mmol, 収率 86.2%) 含有することがわかった。

10

## 【0067】

## 【実施例 2 3】

(2S, 3S) - 3 - N, N - ジベンジルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニル酪酸・ジシクロヘキシルアミン塩 ( V I I , R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = ベンジル , R<sup>7</sup> = 水素 ) の製造。

20

実施例 2 2 により得られた (2RS, 3S) - 2 - アセトキシ - 3 - N, N - ジベンジルアミノ - 4 - フェニル酪酸メチルチオエステル粗製物 ((2S, 3S) 体 8.101 g (18.10 mmol) 含有) をメタノール 90 ml に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 36 ml を加え室温で 3 時間 30 分攪拌した。濃縮してメタノールを留去した後、ジシクロヘキサン 50 ml および 6N 塩酸 12 ml を加え、pH 1.9 に調整した。これを分層し、有機層を飽和食塩水 30 ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを濾過、濃縮した後、アセトン 50 ml に溶解し、不溶物を濾別、アセトン 30 ml で洗浄した。得られた濾液にジシクロヘキシルアミン 4.43 g (24.43 mmol) を滴下し、5 まで徐冷した。析出した結晶を濾過、アセトン 30 ml で洗浄し、これを減圧乾燥して上記表題化合物 9.02 g (95.0 wt%, 15.39 mmol) を得た (収率 85.0%)。

30

<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.95-1.42(m, 5H), 1.50-1.97(m, 5H), 2.48(dd, 1H), 2.77(m, 2H), 3.03(dd, 1H), 3.50(ddd, 1H), 3.60(d, 2H), 4.02(d, 2H), 4.44(d, 1H), 6.95-7.35(m, 15H).

<sup>13</sup>C - NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 24.61, 25.07, 28.96, 32.69, 52.29, 54.09, 62.06, 69.93, 125.50, 126.21, 127.68, 127.77, 128.55, 129.73, 140.63, 140.83, 178.18.

マススペクトル (FAB) 557 (MH<sup>+</sup>)

## 【0068】

## 【実施例 2 4】

40

(3S) - 3 - N, N - ジベンジルアミノ - 1 - メチルスルフィニル - 5 - メチル - 2 - オキソ - ヘキサノ ( V , R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = ベンジル , R<sup>3</sup> = イソブチル , R<sup>5</sup> = メチル ) の製造。

ナトリウムアミド 1.00 g (25.63 mmol) をジメチルスルホキシド 10 ml に懸濁し、30分、50 ~ 60 に加熱した。この溶液にテトラヒドロフラン 10 ml を加え、-5 に冷却した。これに N, N - ジベンジル - L - ロイシンメチルエステル 3.38 g (10.39 mmol) をテトラヒドロフラン 6.5 ml に溶解した溶液を -5 に保ちながら 40 分かけて滴下した。-5 で 1 時間 20 分反応させた後、10% クエン酸水溶液 40 ml および酢酸エチル 50 ml を加え、分層した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml および飽和食塩水 20 ml で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系はヘキ 50

サン/酢酸エチル = 1 / 1 ( 1 / 3 ) により精製した後、上記表題化合物 3 . 8 6 g ( 収率 1 0 0 % ) を得た。得られた化合物は<sup>1</sup>H - NMR の積分比より、ジアステレオマー比率は約 1 : 1 であった。

<sup>1</sup>H - NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l 3 ) : 0.80(d,3/2H),0.86(d,3/2H),0.89(d, 3/2H),0.90(d,3/2H),1.36-1.50(m,2H), 1.83(m,1H),2.57(s,3/2H),2.61(d,3/2H),3.34(br.d,1H),3.46(d,1H),3.51(d,1H),3.72(br.d,2H),3.81-3.96(m,3/2H),4.09(d,1/2H),7.24-7.39(m,10H).

マススペクトル ( E S I ) 3 7 2 ( M H <sup>+</sup> )

【 0 0 6 9 】

【実施例 2 5】

( 3 S ) - 3 - N , N - ジベンジルアミノ - 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルチオ - 5 - メチル - 2 - オキソ - ヘキサン ( V I , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = ベンジル , R <sup>3</sup> = イソブチル , R <sup>5</sup> = メチル ) の製造

( 3 S ) - 3 - N , N - ジベンジルアミノ - 1 - メチルスルフィニル - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ヘキサン 2 . 3 5 g ( 6 . 3 2 4 m m o l ) をジメチルスルホキシド 1 9 m l に溶解し、2 N 塩酸 4 . 7 4 m l を加え、3 0 で 1 4 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 1 5 m l を加え中和し、酢酸エチル 3 0 m l および水 2 0 m l を加え分層した。有機層を水 2 0 m l さらに飽和食塩水 2 0 m l で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、濃縮し上記表題化合物の粗製物 2 . 1 6 g を得た ( 収率 9 1 . 9 % )

<sup>1</sup>H - NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l 3 ) : 0.85(d,3/2H),0.94(d,3/2H),1.35-1.50(m,2H),1.74(s,3H),1.93(m,1H),3.41(d,2H),3.68(d,2H),3.82-3.90(m,2H),5.50(br.s,1H),7.23-7.36(m,10H).

【 0 0 7 0 】

【実施例 2 6】

( 3 S ) - 1 - アセトキシ - 3 - N , N - ジベンジルアミノ - 1 - メチルチオ - 5 - メチル - 2 - オキソ - 4 - ヘキサン ( I , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = ベンジル , R <sup>3</sup> = イソブチル , R <sup>4</sup> = アセチル , R <sup>5</sup> = メチル ) の製造

実施例 2 5 により得られた ( 3 S ) - 3 - N , N - ジベンジルアミノ - 1 - ヒドロキシ - 1 - メチルチオ - 5 - メチル - 2 - オキソ - ヘキサンの粗製物 1 . 6 6 g ( 4 . 4 7 m m o l ) をジクロロメタン 1 6 m l およびピリジン 0 . 5 4 m l に溶解し、氷浴下塩化アセチル 0 . 3 8 m l を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 0 % クエン酸水溶液 1 5 m l およびジクロロメタン 1 0 m l を加え抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 1 5 m l および飽和食塩水 1 5 m l で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この溶液を濾過、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し上記表題化合物 1 . 4 8 g ( 3 . 5 8 m m o l ) を得た。(収率 8 0 . 1 %、2 段階)。得られた化合物は、<sup>1</sup>H - NMR の積分比より約 1 0 : 1 のジアステレオ混合物であった。主ジアステレオマーのデータを下記に示す。

<sup>1</sup>H - NMR ( 3 0 0 M H z , C D C l 3 ) : 0.83(d,3H),0.91(d,3H),1.38-1.47(m,2H),1.84(s,3H),1.86 ( m , 1 H ) , 2 . 1 8 ( s , 3 H ) , 3 . 4 3 ( d , 2 H ) , 3 . 7 2 ( d , 2 H ) , 3 . 8 4 ( d d , 1 H ) , 6 . 4 8 ( s , 1 H ) , 7 . 2 2 - 7 . 3 7 ( m , 1 0 H ) .

マススペクトル ( E S I ) 4 1 4 ( M H <sup>+</sup> )

【 0 0 7 1 】

【実施例 2 7】

( 2 S , 3 S ) - 2 - アセトキシ - 3 - N , N - ジベンジルアミノ - 5 - メチルヘキサン酸メチルチオエステル ( I I , R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = ベンジル , R <sup>3</sup> = イソブチル , R <sup>4</sup> = アセチル , R <sup>5</sup> = メチル ) の製造

( 3 S ) - 1 - アセトキシ - 3 - N , N - ジベンジルアミノ - 1 - メチルチオ - 5 - メチル - 2 - オキソ - ヘキサン 0 . 6 1 g ( 1 . 4 8 m m o l ) を N , N - ジメチルホルムアミド 7 . 5 m l に溶解し - 3 0 に冷却した後、1 , 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ]

10

20

30

40

50

- 7 - ウンデセン 0.066 ml を加えた。- 30 で 15.5 時間攪拌した後、10% クエン酸水溶液 20 ml および酢酸エチル 30 ml を加え抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 ml および飽和食塩水 20 ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、上記表題化合物 0.60 g を得た。(収率 98%)。<sup>1</sup>H-NMR の積分比より、ジアステレオマー比率は (2S, 3S) : (2R, 3S) が約 95 : 5 であった。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 0.37(d, 3H), 0.87(d, 3H), 1.01(m, 1H), 1.76-1.86(m, 2H), 2.23(s, 3H), 2.26(s, 3H), 3.25(m, 1H), 3.31(d, 2H), 3.92(d, 2H), 5.83(d, 1H), 7.21-7.33(m, 10H).

マスペクトル (ESI) 414 (MH<sup>+</sup>)

---

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平08 - 259519 (JP, A)  
特表平10 - 505360 (JP, A)  
特開平06 - 184069 (JP, A)  
Tetrahedron, 1993年, 49(37), p.8323-8336  
Tetrahedron: Asymmetry, 1992年, 3(8), p.1007-1010

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C327/00  
C07C319/00  
C07C323/00  
CA(STN)  
REGISTRY(STN)