

明細書

カルボニル化合物の還元方法

技術分野

本発明は、カルボニル化合物の還元方法に関する。

背景技術

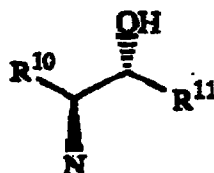
カルボニル化合物の還元は、医薬品中間体の製造等、様々な分野において極めて重要な技術である。従来、カルボニル化合物の実用的な還元方法としては、例えば、メヤバインポンドルフバーレイ (Meerwein-Ponndorf-Varley) 還元 (MPV還元)、ジイソブチルアルミニウムハイドライド (DIBALH) を用いる還元等を挙げることができる。

MPV還元は、還元剤又は還元触媒として $\text{Al}(\text{O}i\text{Pr})_3$ 等のアルミニウムトリアルコキシドを用いてカルボニル化合物を還元する方法である。この方法は、使用されるアルミニウムトリアルコキシドやイソプロパノール等のアルコールが安価であり、経済的な還元技術として、各種のケトンやアルデヒドの還元にしばしば利用されている (オーガニック・リアクションズ (Organic Reactions) 2巻、178頁 (1944年))。

しかし、アルミニウムトリアルコキシドを用いるMPV還元は、主としてその反応性の低さのため、低い反応温度では極めて反応の進行が遅い傾向があり、反応速度及び反応収率を上げるためには、例えば、 50°C 以上の高い反応温度が必要とされ、不安定なカルボニル化合物の還元には適さなかったり、反応性の低いカルボニル化合物の場合、反応温度を上げてても還元反応が殆ど進行しない等の問題を有している。

DIBAHを用いるカルボニル化合物の還元は、反応性、経済性等に優れており、工業的に極めて有用な方法である。この方法は、例えば、ロイシンから誘導された α -アミノクロロケトン誘導体の還元等にご利用されており、DIBAHを用いて上述の α -アミノクロロケトン誘導体を -78°C で還元した場合には、75%前後のジアステレオマー過剰率でエリスロ体を優先的に得ることができる（テトラヘドロン・レターズ（Tetrahedron Letters）36巻、5453頁（1995年））。

なお、ここで、エリスロ体とは、隣接するアミノ基とヒドロキシル基とが、下記式で示される相対的立体配置になっている異性体を示す。



しかし、この還元方法において、反応性を制御するためには極低温が必要とされている。また、上述の α -アミノクロロケトンの還元に適用しても、ジアステレオマー過剰率が90%以上である高い立体選択性を得ることはできない。

ジイソブチルアルミニウムハイドライドによるカルボニル化合物の還元反応において、反応中間体として生成してくるジイソブチルアルミニウムアルコキシドが、一部還元反応に関与する可能性を示した文献（ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（Journal of Organic Chemistry）38巻、4232頁（1973年））はあるが、ジイソブチルアルミニウムイソプロポキシド等のジアルキルアルミニウムモノアルコキシドが、カルボニル化合物の還元又は

立体選択的還元の有効であることを示した例は知られていない。また、ジイソブチルアルミニウムハイドライド等のジアルキルアルミニウムハイドライドと、イソプロパノール等のアルコールから調製した還元剤が、カルボニル化合物の還元、又は立体選択的還元の有効であることを示した例も知られていない。

発明の要約

本発明の目的は、上記に鑑み、容易に、より穏和な条件で、カルボニル化合物をヒドロキシ化合物に還元する方法を提供するものであり、同時に通常のアルミニウムトリアルコキシドでは、還元反応が殆ど進行しないある種のカルボニル化合物をヒドロキシ化合物に還元する方法を提供するものであり、特に、 α -アミノケトン誘導体を立体選択的に還元する方法を提供するものである。

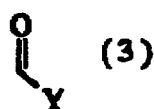
本発明の要旨は、カルボニル化合物を還元するにあたって、下記一般式(1)：



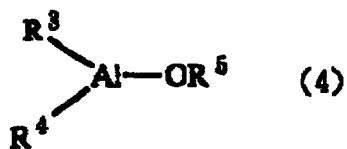
(式中、 R^1 、 R^2 は、独立して、炭素数1～30の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基、シアノ基、水素原子、下記一般式(2)：



(式中、Xは、ハロゲン原子を表す。nは、0～2の整数を表す。) で表される基、又は、下記一般式(3) ;

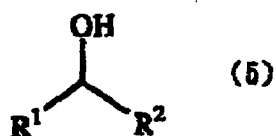


(式中、Yは、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアミノ基、又は、アルキルチオ基を表す。) で表される基を表す。ただし、R¹ 及びR² のどちらか一方は、炭素数1～30の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基、又は、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基である。) で表されるカルボニル化合物に、下記一般式(4) ;



(式中、R³、R⁴ は、独立して、炭素数1～10の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～20の置換若しくは無置換のアラルキル基、又は、炭素数6～20の置換若しくは無置換のアリール基を表す。R⁵ は、炭素数1～20の置換若しくは無置換の一级アルキル基、炭素数1～20の置換若しくは無置換の二级アルキル基、炭素数7～30の置換

若しくは無置換の一般アラルキル基、又は、炭素数7～30の置換若しくは無置換の二級アラルキル基を表す。)で表される有機アルミニウム化合物を作用させて下記一般式(5)；



(式中、 R^1 、 R^2 は、上記と同じ。)で表される化合物を得るところにある。

図面の簡単な説明

図1は、実施例5で得られた[1(S)-ベンジル-2(S)-ヒドロキシ-3-クロロプロピル]カルバミン酸t-ブチルエステルのNMRスペクトルを示す図。

図2は、実施例5で得られた[1(S)-ベンジル-2(S)-ヒドロキシ-3-クロロプロピル]カルバミン酸t-ブチルエステルのIRスペクトルを示す図。

図3は、実施例8で得られた[1(S)-ベンジル-2(S)-ヒドロキシ-3-クロロプロピル]カルバミン酸メチルエステルのNMRスペクトルを示す図。

図4は、実施例8で得られた[1(S)-ベンジル-2(S)-ヒドロキシ-3-クロロプロピル]カルバミン酸メチルエステルのIRスペクトルを示す図。

図5は、実施例9で得られた[1(R)-フェニルチオメチル-2(S)-ヒドロキシ-3-クロロプロピル]カルバミン酸ベンジルエス

テルのNMRスペクトルを示す図。

図6は、実施例9で得られた[1(R)-フェニルチオメチル-2(S)-ヒドロキシ-3-クロロプロピル]カルバミン酸ベンジルエステルのIRスペクトルを示す図。

図7は、実施例14で得られた2(R, S)-ヒドロキシ-3(S)-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フェニル酪酸メチルのNMRスペクトルを示す図。

図8は、実施例14で得られた2(R, S)-ヒドロキシ-3(S)-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フェニル酪酸メチルのIRスペクトルを示す図。

図9は、実施例15で得られた[1(S)-ベンジル-2(R, S)-ヒドロキシ-3, 3-ジクロロプロピル]カルバミン酸ベンジルエステルのNMRスペクトルを示す図。

図10は、実施例15で得られた[1(S)-ベンジル-2(R, S)-ヒドロキシ-3, 3-ジクロロプロピル]カルバミン酸ベンジルエステルのIRスペクトルを示す図。

発明の詳細な開示

以下に本発明を詳述する。

上記一般式(1)で表されるカルボニル化合物において、 R^1 、 R^2 は、独立して、炭素数1~30の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7~30の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数6~30の置換若しくは無置換のアリール基、シアノ基、水素原子、上記一般式(2)で表される基、又は、上記一般式(3)で表される基を表す。ただし、 R^1 及び R^2 のどちらか一方は、炭素数1~30の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7~30の置換若しくは無置換のアラル

キル基、又は、炭素数 6 ～ 30 の置換若しくは無置換のアリール基である。

上記置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルコキシカルボニル基、アルコキシル基、保護されたアミノ基、シアノ基、ニトロ基、スルフィニル基、スルフォニル基、アルキルチオ基等を挙げることができる。また、これら置換基が、二つ以上置換していてもよい。

上記炭素数 1 ～ 30 の置換若しくは無置換のアルキル基としては特に限定されず、例えば、メチル基、エチル基、ブチル基、イソプロピル基、シクロヘキシル基等を挙げることができる。好ましくは、炭素数 1 ～ 20 のものである。

上記炭素数 7 ～ 30 の置換又は無置換のアラルキル基としては特に限定されず、例えば、ベンジル基、フェニルプロピル基、フェニルエチル基、p-メトキシベンジル基、1-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルエチル基、1-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-フェニルエチル基等を挙げることができる。好ましくは、炭素数 7 ～ 20 のものである。

上記炭素数 6 ～ 30 の置換又は無置換のアリール基としては特に限定されず、例えば、フェニル基、p-クロロフェニル基、p-ニトロフェニル基、ナフチル基等を挙げることができる。好ましくは、炭素数 6 ～ 20 のものである。

上記一般式(2)で表される基において、Xは、ハロゲン原子を表し、nは、0 ～ 2 の整数を表す。

上記ハロゲン原子としては特に限定されず、例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子等を挙げることができる。好ましくは、塩素原子である。

上記一般式(2)で表される基としては特に限定されず、例えば、ク

クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ブロモメチル基、ジブロモメチル基、トリブロモメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ヨードメチル基、ジヨードメチル基、トリヨードメチル基等を挙げることができる。好ましくは、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基である。

上記一般式(3)で表される基において、Yは、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアミノ基、又は、アルキルチオ基を表す。

上記アルコキシ基としては特に限定されず、例えば、メトキシ基、エトキシ基、t-ブトキシ基等を挙げることができる。好ましくは、炭素数1~10のものである。

上記アラルキルオキシ基としては特に限定されず、例えば、ベンジルオキシ基等を挙げることができる。好ましくは、炭素数6~20のものである。

上記置換若しくは無置換のアミノ基としては特に限定されず、例えば、アミノ基、ジメチルアミノ基等を挙げることができる。

上記アルキルチオ基としては特に限定されず、例えば、メチルチオ基、フェニルチオ基等を挙げることができる。

上記一般式(3)で表される基としては特に限定されず、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等を挙げることができる。好ましくは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基である。

上記一般式(1)で表されるカルボニル化合物としては、例えば、ベンズアルデヒド、イソブチルアルデヒド等のアルデヒド；アセトフェノン、プロピオフェノン、シクロヘキサノン、アセト酢酸エチル、ベンゾイルギ酸メチル、フェナシルクロライド、 α -ジクロロアセトフェノ

ン、 α -トリクロロアセトフェノン、4-クロロアセト酢酸エチル、ベンゾイルシアニド、フェナシルクロライド、1(S)-ベンジル-2-オキソ-3, 3-ジクロロプロピルカルバミン酸 ϵ -ブチルエステル、1(S)-ベンジル-2-オキソ-3, 3, 3-トリクロロプロピルカルバミン酸 ϵ -ブチルエステル、3(S)-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル酢酸メチル等のケトン等を挙げることができる。

上記R³、R⁴において、炭素数1~10の置換若しくは無置換のアシル基としては特に限定されず、例えば、メチル基、エチル基、n-ブチル基、イソブチル基、イソプロピル基、シクロヘキシル基、メトキシメチル基等を挙げることができる。好ましくは、炭素数1~6のものであり、より好ましくは、イソブチルである。

上記R³、R⁴において、炭素数7~20の置換若しくは無置換のアラルキル基としては特に限定されず、例えば、ベンジル基、3-フェニル-1-プロピル基、 α -フェニルエチル基、p-メトキシベンジル基等を挙げることができる。好ましくは、炭素数7~15のものである。

上記R³、R⁴において、炭素数6~20の置換若しくは無置換のアリール基としては特に限定されず、例えば、フェニル基、p-ヒドロキシフェニル基、p-クロロフェニル基、p-ニトロフェニル基、ナフチル基等を挙げることができる。好ましくは、炭素数6~15のものである。

上記R⁵において、炭素数1~20の置換若しくは無置換の一般アルキル基、又は、炭素数1~20の置換若しくは無置換の二級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピルシクロヘキシル基、2, 4-ジメチル-3-ペンチル基等を挙げることができる。好まし

くは、炭素数1～10のものであり、より好ましくは、イソプロピル基、シクロヘキシル基、2, 4-ジメチル-3-ペンチル基である。

上記R⁶において、炭素数7～30の置換若しくは無置換の一级アラルキル基、又は、炭素数7～30の置換若しくは無置換の二级アラルキル基としては、例えば、ベンズヒドリル基、ベンジル基、フェニルプロピル基、 α -フェニルエチル基、p-メトキシベンジル基等を挙げることができる。好ましくは、炭素数7～15のものであり、より好ましくは、ベンズヒドリル基である。

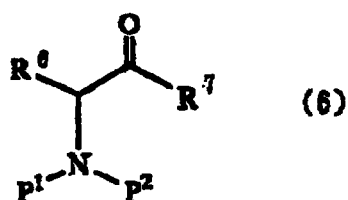
上記一般式(4)で表される有機アルミニウム化合物としては、例えば、ジイソブチルアルミニウムイソプロポキシド、ジイソブチルアルミニウムジフェニルメトキシド、ジイソブチルアルミニウムエトキシド、ジイソブチルアルミニウムシクロヘキシド、ジイソブチルアルミニウム-2, 4-ジメチル-3-ペンチルオキシド、ジエチルアルミニウムエトキシド等を挙げることができる。好ましくは、ジイソブチルアルミニウムイソプロポキシド、ジイソブチルアルミニウムジフェニルメトキシドである。

上記一般式(4)で表される有機アルミニウム化合物は、例えば、①ジアルキルアルミニウムハイドライドとアルコールとの反応、②トリアルキルアルミニウムとアルコールとの反応(ドイツ特許第2507532号明細書)、③DIBAHでアセトン等の種々のカルボニル化合物を還元した反応液をそのまま用いる方法、④トリアルキルアルミニウムとトリアルコキシアリルミニウムとの反応(ドイツ特許第2304617号明細書)、⑤トリアルキルアルミニウムとトリアルキルボレートとの反応(ドイツ特許第2151176号明細書)等により調製することができる。

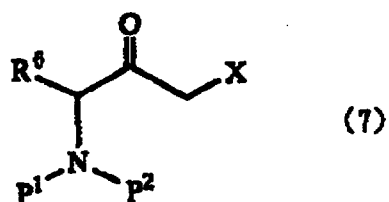
本発明のカルボニル化合物の還元方法は、下記一般式(6)で表され

る α -アミノケトン誘導体の還元、及び、下記一般式(7)で表される α -アミノハロケトン誘導体の還元に応用することができる。本発明のカルボニル化合物の還元方法により、下記一般式(6)で表される α -アミノケトン誘導体から下記一般式(8)で表される α -アミノアルコール誘導体が製造され、下記一般式(7)で表される α -アミノハロケトン誘導体から下記一般式(9)で表される α -アミノハロヒドリン誘導体が製造される。これら α -アミノアルコール誘導体及び α -アミノハロヒドリン誘導体は、医薬品の中間体として有用な化合物である。

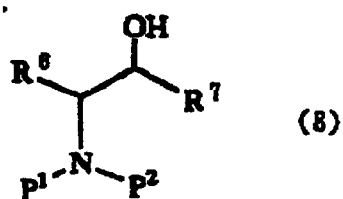
上記 α -アミノアルコール誘導体の製造方法は、下記一般式(6)：



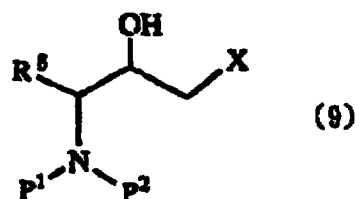
(式中、 R^6 は、炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～20の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数6～20の置換若しくは無置換のアリール基、又は、水素原子を表す。 R^7 は、上記一般式(2)で表される基、又は、上記一般式(3)で表される基を表す。 P^1 、 P^2 は、独立して、水素原子若しくはアミノ基の保護基を表すか、又は、 P^1 、 P^2 が一緒になってフタロイル基を表す。ただし、 P^1 、 P^2 が同時に水素原子である場合を除く。)で表される α -アミノケトン誘導体、特には、下記一般式(7)：



(式中、Xは、ハロゲン原子を表す。R⁶、P¹、P²は、上記と同じ。)で表されるα-アミノハロケトン誘導体に、上記一般式(4)で表される有機アルミニウム化合物を作用させて、下記一般式(8)；



(式中、R⁶、R⁷、P¹、P²は、上記と同じ。)で表されるα-アミノアルコール誘導体、特に、下記一般式(9)；



(式中、X、R⁶、P¹、P²は、上記と同じ。)で表されるα-アミノハロヒドリン誘導体を得るものである。

上記一般式(6)で表されるα-アミノケトン誘導体、及び、上記一

般式(7)で表される α -アミノハロケトン誘導体において、 R^6 は、一般的な α -アミノ酸の側鎖、又は、一般的な α -アミノ酸を加工して得られた α -アミノ酸誘導体の側鎖であり、炭素数1~20の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7~20の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数6~20の置換若しくは無置換のアリール基、又は、水素原子を表す。

上記炭素数1~20の置換若しくは無置換のアルキル基としては特に限定されず、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、メルカプトメチル基、メチルチオメチル基等を挙げることができる。好ましくは、炭素数1~10のものである。

上記炭素数7~20の置換若しくは無置換のアラルキル基としては特に限定されず、例えば、ベンジル基、*p*-ヒドロキシベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、フェニルチオメチル基、 α -フェネチル基等を挙げることができる。好ましくは、炭素数7~15のものである。

上記炭素数6~20の置換若しくは無置換のアリール基としては特に限定されず、例えば、フェニル基、*p*-ヒドロキシフェニル基、*p*-メトキシフェニル基等を挙げることができる。好ましくは、炭素数6~15のものである。

上記一般式(6)で表される α -アミノケトン誘導体、及び、上記一般式(7)で表される α -アミノハロケトン誘導体において、 P^1 、 P^2 は、独立して、水素原子若しくはアミノ基の保護基を表すか、又は、 P^1 、 P^2 が一緒になってフタロイル基を表す。ただし、 P^1 、 P^2 が同時に水素原子である場合を除く。

上記アミノ基の保護基としては、当該還元反応に対して保護効果がある限り特に限定されず、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・

オーガニック・シンセシス第2版 (Protective Groups In Organic Synthesis, 2nd Ed.)、テオドラ・ダブリュ・グリーン (Theodora W. Green) 著、ジョン・ Wiley・アンド・サンズ (JOHN WILEY & SONS) 出版 (1990年) の309頁~384頁に記載されているようなエトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ベンジル基、ジベンジル基、トシル基、ベンゾイル基、フタロイル基等を挙げることができる。上記アミノ基の保護基としては、還元反応の立体選択性を考慮して選択することが好ましく、例えば、メトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基等のアラキルオキシカルボニル基等を用いることにより、高いエリスロ選択性で還元反応を進行させることができる。

上記一般式 (6) で表される α -アミノケトン誘導体において、 R^1 は、上記一般式 (2) で表される基、又は、上記一般式 (3) で表される基を表す。

上記一般式 (7) で表される α -アミノハロケトン誘導体において、 X は、ハロゲン原子を表す。

上記ハロゲン原子としては特に限定されず、例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子等を挙げることができる。好ましくは、塩素原子である。

上記一般式 (6) で表される α -アミノケトン誘導体としては特に限定されず、例えば、光学活性な (S) - (1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル) カルバミン酸 *t*-ブチルエステル、(R) - (1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル) カルバミン酸 *t*-ブチ

ルエステル、(S) - (1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル) カルバミン酸メチルエステル、(R) - (1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル) カルバミン酸メチルエステル、(S) - (1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル) カルバミン酸エチルエステル、(R) - (1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル) カルバミン酸エチルエステル、(S) - (1-フェニルチオメチル-3-クロロ-2-オキソプロピル) カルバミン酸ベンジルエステル、(R) - (1-フェニルチオメチル-3-クロロ-2-オキソプロピル) カルバミン酸ベンジルエステル、(S) - (1-フェニルチオメチル-3-クロロ-2-オキソプロピル) カルバミン酸t-ブチルエステル、(R) - (1-フェニルチオメチル-3-クロロ-2-オキソプロピル) カルバミン酸t-ブチルエステル、(S) - (1-フェニルチオメチル-3-クロロ-2-オキソプロピル) カルバミン酸メチルエステル、(R) - (1-フェニルチオメチル-3-クロロ-2-オキソプロピル) カルバミン酸メチルエステル、(S) - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル酪酸メチル、(R) - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル酪酸メチル、(S) - (メトキシカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル酪酸メチル、(R) - (メトキシカルボニルアミノ) - 2-オキソ-4-フェニル酪酸メチル、[1 (S) - ベンジル-2-オキソ-3, 3, 3-トリクロロプロピル] カルバミン酸ベンジルエステル、[1 (R) - ベンジル-2-オキソ-3, 3, 3-トリクロロプロピル] カルバミン酸ベンジルエステル、[1 (S) - ベンジル-3, 3-ジクロロプロピル-2-オキソ] カルバミン酸エチルエステル、[1 (R) - ベンジル-3, 3-ジクロロプロピル-2-オキソ] カルバミン酸エチルエステル等を挙げることができる。

上記一般式(7)で表される α -アミノハロケトン誘導体としては特に限定されず、例えば、光学活性な(S)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸t-ブチルエステル、(R)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸t-ブチルエステル、(S)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸メチルエステル、(R)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸メチルエステル、(S)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸エチルエステル、(R)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸エチルエステル、(S)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸ベンジルエステル、(R)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸ベンジルエステル、(S)-(1-フェニルチオメチル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸ベンジルエステル、(R)-(1-フェニルチオメチル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸ベンジルエステル、(S)-(1-フェニルチオメチル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸t-ブチルエステル、(R)-(1-フェニルチオメチル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸t-ブチルエステル、(S)-(1-フェニルチオメチル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸メチルエステル、(R)-(1-フェニルチオメチル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸メチルエステル、(S)-(1-フェニルチオメチル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸エチルエステル、(R)-(1-フェニルチオメチル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸エチルエステルを挙げることができる。好ましくは、(S)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸t-ブチルエステ

ル、(S) - (1 - フェニルチオメチル - 3 - クロロ - 2 - オキソプロピル) カルバミン酸ベンジルエステルである。

本発明のカルボニル化合物の還元方法は、反応系に、上記一般式(1)で表されるカルボニル化合物を添加するか、上記一般式(1)で表されるカルボニル化合物に還元剤を添加し、攪拌することにより、上記一般式(1)で表されるカルボニル化合物の還元を行う。還元温度は、 $-10 \sim 60^{\circ}\text{C}$ が好ましい。より好ましくは、 $-10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ である。

上記一般式(4)で表される有機アルミニウム化合物の添加量としては、好ましくは、上記一般式(1)で表されるカルボニル化合物に対して1～5モル当量であり、より好ましくは、1.5～3モル当量である。

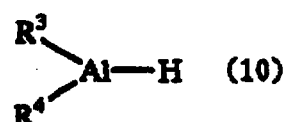
本発明で使用される溶媒としては特に限定されず、例えば、上記一般式(4)と同じ R^5 を共有する $R^5\text{OH}$ で表されるアルコール化合物；トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、 t -ブチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。上記アルコール以外の溶媒としては、トルエン、テトラヒドロフラン、ヘキサン等が好ましい。

後処理方法としては特に限定されないが、例えば、反応終了後、反応液を酸水溶液で水解し、抽出、濃縮した後、カラム単離、晶析、蒸留等、通常の後処理、単離操作によって、生成した上記一般式(5)で表されるアルコール化合物を得ることができる。

上記一般式(4)で表される化合物は、以下の反応により調製することもできる。従って、上記一般式(1)、上記一般式(6)及び上記一般式(7)で表されるカルボニル化合物の還元に使用することができ

る。

即ち、下記一般式(10)；



(式中、 R^3 、 R^4 は、独立して、炭素数1～10の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～20の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数6～20の置換若しくは無置換のアリール基を表す。)で表される有機アルミニウム化合物と、下記一般式(11)；

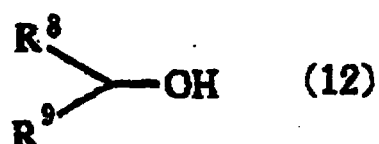


(式中、 R^5 は、炭素数1～20の置換若しくは無置換の一级アルキル基、炭素数1～20の置換若しくは無置換の二级アルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換の一级アラルキル基、又は、炭素数7～30の置換若しくは無置換の二级アラルキル基を表す。)で表されるアルコール化合物との反応によって得られる調製物を上記カルボニル化合物の還元に使用することができる。

上記一般式(10)で表される有機アルミニウム化合物としては、例えば、ジエチルアルミニウムヒドライド、ジイソブチルアルミニウムヒドライド等を挙げることができる。好ましくは、ジイソブチルアルミニウムヒドライドである。

上記一般式(11)で表されるアルコール化合物としては、水素イオ

ン供与能力が高いものであれば特に限定されず、例えば、イソプロパノール、ベンズヒドロール、2, 4-ジメチル-3-ペンタノール、シクロヘキサノール、2-メトキシシクロヘキサノール等を挙げることができる。好ましくは、下記一般式(12)；



(式中、 R^8 、 R^9 は、炭素数1～10の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～20の置換若しくは無置換のアラルキル基、又は、炭素数6～20の置換若しくは無置換のアリール基を表すか、 R^8 、 R^9 が一緒になってシクロアルキル基を表す。)で表されるアルコール化合物であり、より好ましくは、イソプロパノール、ベンズヒドロールである。

上記炭素数1～10の置換若しくは無置換のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基等を挙げることができる。好ましくは、メチル基である。

上記炭素数7～20の置換若しくは無置換のアラルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェニルプロピル基、 α -フェニルエチル基、p-メトキシベンジル基等を挙げることができる。

上記炭素数6～20の置換若しくは無置換のアリール基としては、例えば、フェニル基、p-ヒドロキシフェニル基、p-クロロフェニル基、p-ニトロフェニル基、ナフチル基等を挙げることができる。

上記シクロアルキル基としては、例えば、シクロヘキシル基、シクロペンチル基等を挙げることができる。

本発明のカルボニル化合物の還元方法は、例えば、以下のようにして行うことができる。

まず、上記一般式(10)で表される有機アルミニウム化合物と、上記一般式(11)で表されるアルコール化合物とを反応させて還元剤を調製する。

上記一般式(10)で表される有機アルミニウム化合物の添加量としては、好ましくは、上記一般式(1)で表されるカルボニル化合物に対して1～5モル当量であり、より好ましくは、1.5～3モル当量である。

上記一般式(11)で表されるアルコール化合物の添加量としては、好ましくは、上記一般式(10)で表される有機アルミニウム化合物に対して3モル当量にならない量、好ましくは、1～2モル当量である。

上記一般式(10)で表される有機アルミニウム化合物と上記一般式(11)で表されるアルコール化合物とを反応させて還元剤とする方法としては、例えば、上記一般式(10)で表される有機アルミニウム化合物のトルエン溶液、テトラヒドロフラン溶液、ヘキサン溶液等に、上記一般式(11)で表されるアルコール化合物を添加した後、攪拌することにより行うことができる。添加条件としては特に限定されないが、好ましくは、 $-10 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で行われる。攪拌条件としては特に限定されないが、 $0 \sim 30^{\circ}\text{C}$ で1～10時間行われることが好ましい。また、上記一般式(11)で表されるアルコール化合物に上記一般式(10)で表される有機アルミニウム化合物を添加することにより行うこともできる。

ついで、反応系に、上記一般式(1)で表されるカルボニル化合物を添加するか、上記一般式(1)で表されるカルボニル化合物に還元剤を

添加し、攪拌することにより、上記一般式(1)で表されるカルボニル化合物の還元を行う。還元温度は、 $-10 \sim 60^{\circ}\text{C}$ が好ましい。より好ましくは、 $-10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ である。

本発明においては、反応物質であるカルボニル化合物に由来するものとは異なるアルキルアルミニウムアルコキシドを使用してカルボニル化合物を還元するものである。この場合において、このアルキルアルミニウムアルコキシドのアルコキシド基をカルボニル化合物より中間体的に生じるアルコキシド基に対して適切に選ぶことにより、中間体生成の速度を増大させて、低温での反応を可能とし、また、還元生成物であるアルコールの立体配置をコントロールすることが可能となる。上記一般式(1)、上記一般式(6)及び上記一般式(7)で表される化合物を、温和な条件で還元することができ、更には、通常のアルミニウムトリアルコキシドでは殆ど還元反応が進行しない α -ケトエステル誘導体のようなある種のカルボニル化合物を立体選択的に還元することができる。

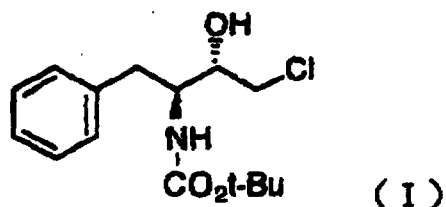
例えば、上記アミノ基の保護基を適宜選択することにより、上記一般式(8)で表される α -アミノアルコール誘導体、及び、上記一般式(9)で表される α -アミノハロヒドリン誘導体のエリスロ異性体を、極めて高い立体選択性で生成させることができる。例えば、フェニルアラニン誘導体である光学活性な(S)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸t-ブチルエステルを還元する場合、94%以上のジアステレオマー過剰率(d. e.)で対応する光学活性なアミノハロヒドリンが得られる。また、アルコール化合物として、例えば、ベンズヒドロールを用いた場合、驚くべきことに98%のジアステレオマー過剰率で対応する光学活性なアミノハロヒドリンが得られる。また、(S)-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキ

ソー４－フェニル酪酸メチルの還元でも高いエリスロ選択性で対応する光学活性な α －ヒドロキシエステルが得られる。原料となる一般式（７）で表される α －アミノハロケトン誘導体は、通常、 α －アミノ酸エステル等の α －アミノ酸誘導体から、例えば、 α －クロロ酢酸のマグネシウムエノラート等を反応させることにより製造することができる（特願平７－２７３５４７号）。上記光学活性なアミノハロヒドリンは、容易にＨＩＶプロテアーゼ阻害剤に誘導される（特開平８－９９９５９号公報）。

発明を実施するための最良の形態

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にのみ限定されるものではない。

実施例１ [１（Ｓ）－ベンジル－２（Ｓ）－ヒドロキシ－３－クロロプロピル] カルバミン酸ｔ－ブチルエステル（Ｉ）の製造



トリイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液（１．０Ｍ）１０．５ｍｌ（１０．５ｍｍｏｌ）に、氷冷下２－プロパノール０．７６ｍｌ（１０ｍｍｏｌ）を加え、３０分室温で攪拌した。トルエン１０ｍｌで希釈後、[１（Ｓ）－ベンジル－２－オキソ－３－クロロプロピル] カルバミン酸ｔ－ブチルエステル０．７５９ｇ（２．５ｍｍｏｌ）を添加、

室温で2時間攪拌した。1 N塩酸で加水分解し酢酸エチルで抽出、濃縮して淡黄色結晶0.840 gを得た。得られた結晶をHPLCにて定量分析し、収率、選択性を求めた。

収率 [1 (S) -ベンジル-2 (S) -ヒドロキシ-3 -クロロプロピル] カルバミン酸 *t*-ブチルエステル 97.4%、[1 (S) -ベンジル-2 (R) -ヒドロキシ-3 -クロロプロピル] カルバミン酸 *t*-ブチルエステル 2.6%、選択性 ((1 S, 2 S) 体 / (1 S, 2 R) 体 = 97.4 / 2.6)。

実施例2 [1 (S) -ベンジル-2 (S) -ヒドロキシ-3 -クロロプロピル] カルバミン酸 *t*-ブチルエステル (I) の製造

トリイソブチルアルミニウムのヘキサン溶液 (1.0 M) 10.5 ml (10.5 mmol) に、トリイソブチルボロキシボラン 0.47 g (2.5 mmol) を添加し 170°C で2時間加熱した。80°C に冷却後、10 mmHg に減圧し、トリイソブチルボランを留去した。室温まで冷却後、トルエン 20 ml で希釈し、[1 (S) -ベンジル-2 -オキソ-3 -クロロプロピル] カルバミン酸 *t*-ブチルエステル 0.744 g (2.5 mmol) を添加、室温で3時間攪拌した。1 N塩酸で加水分解し酢酸エチルで抽出、濃縮して淡黄色結晶 0.995 g を得た。得られた結晶をHPLCにて定量分析し、収率、選択性を求めた。

収率 [1 (S) -ベンジル-2 (S) -ヒドロキシ-3 -クロロプロピル] カルバミン酸 *t*-ブチルエステル 80.1%、[1 (S) -ベンジル-2 (R) -ヒドロキシ-3 -クロロプロピル] カルバミン酸 *t*-ブチルエステル 3.4%、選択性 ((1 S, 2 S) 体 / (1 S, 2 R) 体 = 95.9 / 4.1)。

実施例3 [1 (S) -ベンジル-2 (S) -ヒドロキシ-3 -クロロプロピル] カルバミン酸 t -ブチルエステル (I) の製造

ジエチルアルミニウムエトキシドのヘキサン溶液 (約 1 M) 10.4 ml (10.4 mmol) をトルエン 18 ml で希釈し、[1 (S) -ベンジル-2 -ケト-3 -クロロプロピル] カルバミン酸 t -ブチルエステル 1.489 g (5 mmol) を添加後、室温で 24 時間攪拌した。1 N 塩酸でクエンチ後、酢酸エチルで抽出した。濃縮後、淡黄色結晶 2.560 g を得た。得られた結晶を HPLC にて定量分析し、収率、選択性を求めた。

収率 [1 (S) -ベンジル-2 (S) -ヒドロキシ-3 -クロロプロピル] カルバミン酸 t -ブチルエステル 55.7%、[1 (S) -ベンジル-2 (R) -ヒドロキシ-3 -クロロプロピル] カルバミン酸 t -ブチルエステル 8.3%、選択性 ((1S, 2S) 体 / (1S, 2R) 体 = 87 / 13)。

実施例4 [1 (S) -ベンジル-2 (S) -ヒドロキシ-3 -クロロプロピル] カルバミン酸 t -ブチルエステル (I) の製造

DIBAH のトルエン溶液 (1.02 M) 9.9 ml (10 mmol) 中に室温でアセトンを 581 mg (10 mmol) 添加し、室温で 1 時間攪拌した。[1 (S) -ベンジル-2 -オキソ-3 -クロロプロピル] カルバミン酸 t -ブチルエステルを 1.489 g (5 mmol) 加え、室温で 2 時間攪拌した。1 N 塩酸で加水分解後、酢酸エチルで抽出した。濃縮後、淡黄色結晶 1.635 g を得た。得られた結晶を HPLC にて定量分析し、収率、選択性を求めた。

収率 [1 (S) -ベンジル-2 (S) -ヒドロキシ-3 -クロロプロピル] カルバミン酸 t -ブチルエステル 82.6%、[1 (S) -ベン

ジルー 2 (R) - ヒドロキシ - 3 - クロロプロピル] カルバミン酸 *t* - ブチルエステル 4.1%, 選択性 ((1S, 2S) 体 / (1S, 2R) 体 = 95.2 / 4.8)。

実施例 5 [1 (S) - ベンジルー 2 (S) - ヒドロキシ - 3 - クロロプロピル] カルバミン酸 *t* - ブチルエステル (I) の製造

DIBAH のトルエン溶液 (1.02M) 9.8 ml (10 mmol) に室温で 2 - プロパノール 1.53 ml (20 mmol) を添加し、その後室温で 1 時間攪拌した。そこに、[1 (S) - ベンジルー 2 - オキソ - 3 - クロロプロピル] カルバミン酸 *t* - ブチルエステル 1.489 g (5.0 mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌後、氷冷下 1N 塩酸で加水分解した。酢酸エチルで抽出後、濃縮し、淡黄色結晶 1.61 g を得た。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) により精製することにより、1.386 g の [1 (S) - ベンジルー 2 (S) - ヒドロキシ - 3 - クロロプロピル] カルバミン酸 *t* - ブチルエステル (収率 92.5%) と 33 mg の [1 (S) - ベンジルー 2 (R) - ヒドロキシ - 3 - クロロプロピル] カルバミン酸 *t* - ブチルエステルを得た (収率 2.2%)。((1S, 2S) 体 / (1S, 2R) 体 = 97.7 / 2.3)

得られた [1 (S) - ベンジルー 2 (S) - ヒドロキシ - 3 - クロロプロピル] カルバミン酸 *t* - ブチルエステルの NMR スペクトルを図 1 に、1R スペクトルを図 2 に示した。

$[\alpha]_D^{25} = -3.44$ ($c = 1.05$, MeOH)

融点: 168.5 ~ 169.5 °C

実施例 6 [1 (S) - ベンジルー 2 (S) - ヒドロキシ - 3 - クロロ

プロピル] カルバミン酸 t-ブチルエステル (I) の製造

DIBAHのトルエン溶液 (1.02M) 9.9 ml (10 mmol) に、室温でベンズヒドロール 3.68 g (20 mmol)、トルエン 20 ml を加えた。室温で1時間攪拌後、[1(S)-ベンジル-2-オキソ-3-クロロプロピル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 1.489 g (5 mmol) を加えて室温で2時間攪拌した。1N塩酸で加水分解後、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層をHPLCにて定量分析し、収率、選択性を求めた。

収率 [1(S)-ベンジル-2(S)-ヒドロキシ-3-クロロプロピル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 99.1%、[1(S)-ベンジル-2(R)-ヒドロキシ-3-クロロプロピル] カルバミン酸 t-ブチルエステル T-BCH 0.9%、選択性 ((1S, 2S) 体 / (1S, 2R) 体 = 99.1 / 0.9)。

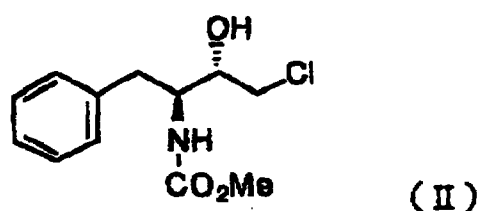
実施例7 [1(S)-ベンジル-2(S)-ヒドロキシ-3-クロロプロピル] カルバミン酸 t-ブチルエステル (I) の製造

DIBAHのトルエン溶液 (1.02M) 9.8 ml (10 mmol) に室温でシクロヘキサノール 2.0 g (20 mmol) とトルエン 10 ml を添加し、その後室温で1時間攪拌した。そこに、[1(S)-ベンジル-2-オキソ-3-クロロプロピル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 1.489 g (5.0 mmol) を添加し、室温で2時間攪拌後、氷冷下 1N塩酸で加水分解した。酢酸エチルで抽出後、濃縮し、淡黄色結晶 1.53 g を得た。得られた結晶をHPLCにて定量分析し、収率、選択性を求めた。

収率 [1(S)-ベンジル-2(S)-ヒドロキシ-3-クロロプロピル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 93.4%、[1(S)-ベン

ジルー 2 (R) - ヒドロキシ - 3 - クロロプロピル] カルバミン酸 t - ブチルエステル T - B C H 2, 9 %, 選択性 ((1 S, 2 S) 体 / (1 S, 2 R) 体 = 97.0 / 3.0)。

実施例 8 [1 (S) - ベンジルー 2 (S) - ヒドロキシ - 3 - クロロプロピル] カルバミン酸メチルエステル (I I) の製造

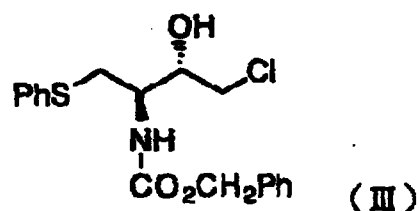


[1 (S) - ベンジルー 2 - オキソ - 3 - クロロプロピル] カルバミン酸 t - ブチルエステルを [1 (S) - ベンジルー 2 - オキソ - 3 - クロロプロピル] カルバミン酸メチルエステル 1.28 g (5 mmol) に変えて実施例 5 と同様に操作し、淡黄色結晶 1.314 g を得た。ヘキサン / 酢酸エチル / エタノールから再結晶することにより、1.063 g の [1 (S) - ベンジルー 2 (S) - ヒドロキシ - 3 - クロロプロピル] カルバミン酸メチルエステルを得た (収率 78.0 %)。晶析母液を、HPLC にて分析した結果、60.0 mg の [1 (S) - ベンジルー 2 (S) - ヒドロキシ - 3 - クロロプロピル] カルバミン酸メチルエステル (収率 4.5 %) と、36.1 mg の [1 (S) - ベンジルー 2 (R) - ヒドロキシ - 3 - クロロプロピル] カルバミン酸メチルエステル (収率 2.8 %) が存在していた。反応生成物合計の選択性 ((1 S, 2 S) 体 / (1 S, 2 R) 体) = 96.7 / 3.3)。

得られた [1 (S) - ベンジルー 2 (S) - ヒドロキシ - 3 - クロロ

プロピル] カルバミン酸メチルエステルのNMRスペクトルを図3に、
IRスペクトルを図4に示した。

実施例9 [1(R)-フェニルチオメチル-2(S)-ヒドロキシ-
3-クロロプロピル] カルバミン酸ベンジルエステル (III) の製造



DIBAHのトルエン溶液(1.02M)216ml(220mmol)に室温で2-プロパノール26.44g(440mmol)を添加し、その後室温で1時間攪拌した。そこに、[1(R)-フェニルチオメチル-2-オキソ-3-クロロプロピル]カルバミン酸t-ベンジルエステル39.6g(108.9mmol)を添加し、室温で3時間攪拌後、氷冷下1N塩酸500mlで加水分解した。酢酸エチル300mlで抽出後、2%和重曹水500ml、2%食塩水200mlで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで洗浄後、濃縮して淡黄色固体75.6gを得た。得られた固体をトルエン/ヘキサンから晶析することにより、32.9gの[1(R)-フェニルチオメチル-2(S)-ヒドロキシ-3-クロロプロピル]カルバミン酸ベンジルエステル(収率82.7%)を得た。晶析母液を、HPLCにて分析した結果、2.03gの[1(R)-フェニルチオメチル-2(S)-ヒドロキシ-3-クロロプロピル]カルバミン酸ベンジルエステル(収率5.1%)と、1.753gの[1(R)-フェニルチオメチル-2(R)-ヒドロキ

シー-3-クロロプロピル]カルバミン酸ベンジルエステル(収率4.4%)が存在していた。反応生成物合計の選択性((1R, 2S)体/(1R, 2R)体)=95.2/4.8)。得られた[1(R)-フェニルチオメチル-2(S)-ヒドロキシ-3-クロロプロピル]カルバミン酸ベンジルエステルのNMRスペクトルを図5に、IRスペクトルを図6に示した。

実施例10 ベンジルアルコールの製造

DIBAHのトルエン溶液(1.02M)9.8ml(10mmol)に、室温で2-プロパノール1.53ml(20mmol)を添加し、その後室温で1時間攪拌した。そこに、ベンズアルデヒドを0.531g添加し、室温で2時間攪拌後、氷冷下1N塩酸で加水分解した。酢酸エチルで抽出後、濃縮し、615mgの油状物としてベンジルアルコールを得た。得られた油状物のHPLC分析によると変換率99.9%、収率78.0%であった。

実施例11 1-フェニル-2-クロロエタノールの製造

ベンズアルデヒドをフェナシルクロリド0.773g(5mmol)に変えて実施例10と同様に操作し、809mgの油状物として1-フェニル-2-クロロエタノールを得た。変換率97.5%、収率80.4%。

実施例12 α -フェネチルアルコールの製造

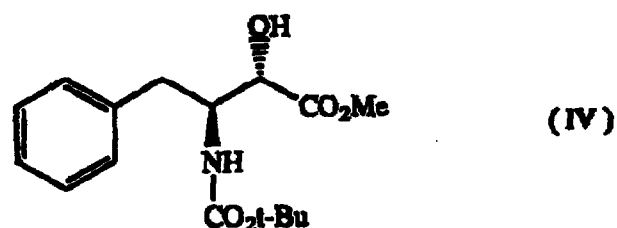
DIBAHのトルエン溶液(1.02M)9.9ml(10mmol)に室温で2-プロパノール1.53ml(20mmol)を添加し、その後室温で1時間攪拌した。そこに、アセトフェノン0.601g添

加し、室温で6時間攪拌後、氷冷下1N塩酸で加水分解した。酢酸エチルで抽出後、濃縮し、1.001gの油状物として α -フェネチルアルコールを得た。変換率55%、収率47.7%。

実施例13 α -フェネチルアルコールの製造

DIBAHのトルエン溶液(1.02M)9.9ml(10mmol)に室温でベンズヒドロール3.68g(20mmol)を添加し、その後室温で1時間攪拌した。そこに、アセトフェノン0.601g(5mmol)を添加し、室温で2時間攪拌後、氷冷下1N塩酸で加水分解した。酢酸エチルで抽出後、濃縮し、得られた油状物をHPLCにて定量分析し、収率42.3%で α -フェネチルアルコールの生成を確認した(変換率53.3%)。

実施例14 2(S)-ヒドロキシ-3(S)-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フェニル酪酸メチル(IV)の製造



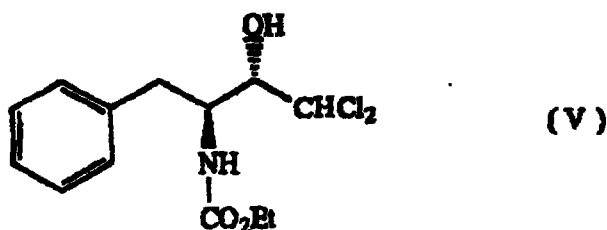
DIBAHのトルエン溶液(1.02M)2ml(2.04mmol)に室温でベンズヒドロール0.737g(4mmol)を添加し、その後、室温で1時間攪拌した。そこに3(S)-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル酪酸メチル0.307g(1m

mmol) を添加し、室温で2時間攪拌後、氷冷下1N塩酸で加水分解した。酢酸エチルで抽出後、濃縮し、得られた油状物を分取TLCで精製し、2(S)-ヒドロキシ-3(S)-*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フェニル酪酸メチルと2(R)-ヒドロキシ-3(S)-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フェニル酪酸メチルの混合物217mgを得た。HPLC分析でジアステレオ選択性を求めた結果、(2S, 3S)/(2R, 3S) = 94/6であった。

収率2(S)-ヒドロキシ-3(S)-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フェニル酪酸メチル65.9%、2(R)-ヒドロキシ-3(S)-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フェニル酪酸メチル4.2%。

得られた2(R, S)-ヒドロキシ-3(S)-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フェニル酪酸メチルのNMRスペクトルを図7に、IRスペクトルを図8に示した。

実施例15 [1(S)-ベンジル-3,3-ジクロロプロピル-2(S)-ヒドロキシ]カルバミン酸エチルエステル(V)の製造



DIBAHのトルエン溶液(1.01M)0.73ml(0.74mmol)に室温で、2-プロパノール920mg(1.5mmol)

を添加し、その後、室温で1時間攪拌した。そこに[1(S)-ベンジル-3, 3-ジクロロプロピル-2-オキソ-]カルバミン酸エチルエステル100mg (0.33mmol)を添加し、室温で3.5時間、40℃で2時間、更に室温で15時間攪拌後、氷冷下1N塩酸で加水分解した。酢酸エチルで抽出後、濃縮し、得られた油状物を分取TLCで精製し、[1(S)-ベンジル-3, 3-ジクロロプロピル-2(S)-ヒドロキシ-]カルバミン酸エチルエステルと[1(S)-ベンジル-3, 3-ジクロロプロピル-2(R)-ヒドロキシ-]カルバミン酸エチルエステルの混合物66.7mg (0.22mmol)を得た。HPLC分析でジアステレオ選択性を求めた結果、(1S, 2S)/(1S, 2R) = 95/5であった。

収率 [1(S)-ベンジル-3, 3-ジクロロプロピル-2(S)-ヒドロキシ-]カルバミン酸エチルエステル62.7%、[1(S)-ベンジル-3, 3-ジクロロプロピル-2(R)-ヒドロキシ-]カルバミン酸エチルエステル3.3%

得られた[1(S)-ベンジル-2(R, S)-ヒドロキシ-3, 3-ジクロロプロピル]カルバミン酸ベンジルエステルのNMRスペクトルを図9に、1Rスペクトルを図10に示した。

参考例1 [1(S)-ベンジル-2(S), 3-エポキシプロピル]カルバミン酸t-ブチルエステルの製造

実施例5で得られた[1(S)-ベンジル-2(S)-ヒドロキシ-3-クロロプロピル]カルバミン酸t-ブチルエステル0.976gをアセトン8mlに懸濁し、10%苛性2mlを加えて室温で1時間攪拌した。水層を分離後、有機層を濃縮乾固することにより[1(S)-ベンジル-2(S), 3-エポキシプロピル]カルバミン酸ブチルエステ

ルを得た。分取TLCで精製後、光学活性カラムで光学純度を確認した（99.8% ee）。

参考例2 α -フェネチルアルコールの製造

アセトフェノン0.601gを2-プロパノール15mlに溶解し、アルミニウムトリイソプロポキシド2.04gを添加、25℃で4時間攪拌した。1N塩酸で加水分解後、酢酸エチルで抽出した。濃縮により得られた0.564gの油状物をHPLCにて分析した（変換率0.6%、収率0.4%）。

参考例3

3(S)-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル酪酸メチルのAl(O-iPr)₃による還元

3(S)-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル酪酸メチル307mgを2-プロパノール6mlに溶解し、Al(O-iPr)₃を204mg(2mmol)添加し、室温で1時間、更に50℃で15時間攪拌したが、還元生成物である2(R,S)-ヒドロキシ-3(S)-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-4-フェニル酪酸メチルの生成は殆ど認められなかった。

産業上の利用可能性

本発明は、上述の構成よりなるので、容易に、より低い温度で、高立体選択的にカルボニル化合物をヒドロキシ化合物に還元することができ、例えば、フェニルアラニン等から誘導されるアミノハロケトン誘導体から、温和な条件下、極めて高い立体選択性で、有用な医薬品の中間体であるアミノハロヒドリン誘導体を製造することができる。

請求の範囲

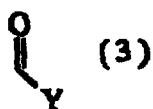
1. 下記一般式(1) ;



(式中、 R^1 、 R^2 は、独立して、炭素数1～30の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基、シアノ基、水素原子、下記一般式(2) ;



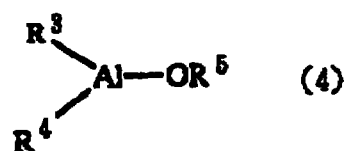
(式中、 X は、ハロゲン原子を表す。 n は、0～2の整数を表す。) で表される基、又は、下記一般式(3) ;



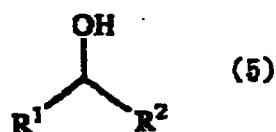
(式中、 Y は、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアミノ基、又は、アルキルチオ基を表す。) で表される基を表す。ただし、 R^1 及び R^2 のどちらか一方は、炭素数1～30の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基、又は、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基である。) で表されるカルボニル化合物に、



下記一般式（４）：



（式中、 R^3 、 R^4 は、独立して、炭素数 1～10 の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数 7～20 の置換若しくは無置換のアラルキル基、又は、炭素数 6～20 の置換若しくは無置換のアリール基を表す。 R^5 は、炭素数 1～20 の置換若しくは無置換の一级アルキル基、炭素数 1～20 の置換若しくは無置換の二级アルキル基、炭素数 7～30 の置換若しくは無置換の一级アラルキル基、又は、炭素数 7～30 の置換若しくは無置換の二级アラルキル基を表す。）で表される有機アルミニウム化合物を作用させて、下記一般式（５）：

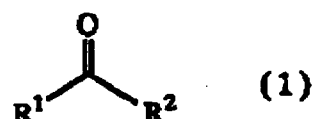


（式中、 R^1 、 R^2 は、前記と同じ。）で表されるアルコール化合物を得ることを特徴とするカルボニル化合物の還元方法。

２． 一般式（４）で表される有機アルミニウム化合物が、ジイソブチルアルミニウムイソプロポキシド、又は、ジイソブチルアルミニウムジフェニルメトキシドである請求の範囲 1 記載のカルボニル化合物の還元方法。



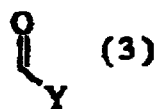
3. 下記一般式(1) ;



(式中、 R^1 、 R^2 は、独立して、炭素数1～30の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基、シアノ基、水素原子、下記一般式(2) ;



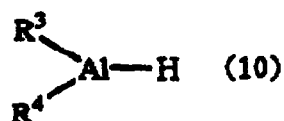
式中、Xは、ハロゲン原子を表す。nは、0～2の整数を表す。)で表される基、又は、下記一般式(3) ;



(式中、Yは、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアミノ基、又は、アルキルチオ基を表す。)で表される基を表す。ただし、 R^1 及び R^2 のどちらか一方は、炭素数1～30の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基、又は、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基である。)で表されるカルボニル化合物に、

予め、下記一般式(10) ;

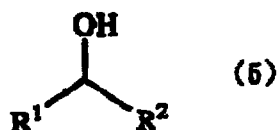




(式中、 R^3 、 R^4 は、独立して、炭素数 1～10 の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数 7～20 の置換若しくは無置換のアラルキル基、又は、炭素数 6～20 の置換若しくは無置換のアリール基を表す。) で表される有機アルミニウム化合物と、下記一般式 (11) ;



(式中、 R^5 は、炭素数 1～20 の置換若しくは無置換の一級アルキル基、炭素数 1～20 の置換若しくは無置換の二級アルキル基、炭素数 7～30 の置換若しくは無置換の一級アラルキル基、又は、炭素数 7～30 の置換若しくは無置換の二級アラルキル基を表す。) で表されるアルコール化合物とから調製された化合物を作用させて、下記一般式 (5) ;



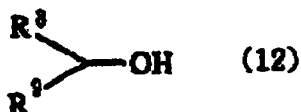
(式中、 R^1 、 R^2 は、前記と同じ。) で表されるアルコール化合物を得ることを特徴とするカルボニル化合物の還元方法。

4. 一般式 (10) で表される有機アルミニウム化合物が、ジイソブ



チルアルミニウムハイドライドである請求の範囲3記載のカルボニル化合物の還元方法。

5. 一般式(11)で表されるアルコール化合物が、下記一般式(12)；



(式中、 R^1 、 R^2 は、炭素数1～10の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～20の置換若しくは無置換のアラルキル基、又は、炭素数6～20の置換若しくは無置換のアリール基を表すか、 R^1 、 R^2 が一緒になってシクロアルキル基を表す。)で表されるアルコール化合物である請求の範囲3又は4記載のカルボニル化合物の還元方法。

6. 一般式(12)で表されるアルコール化合物が、イソプロパノールである請求の範囲5記載のカルボニル化合物の還元方法。

7. 一般式(12)で表されるアルコール化合物が、ベンズヒドロールである請求の範囲5記載のカルボニル化合物の還元方法。

8. 還元反応が、反応温度 $-10 \sim 30^\circ\text{C}$ で行われるものである請求の範囲1、2、3、4、5、6又は7記載のカルボニル化合物の還元方法。

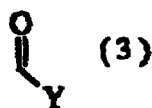
9. 一般式(1)で表されるカルボニル化合物において、 R^1 が、炭素



数1～30の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基、又は、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基であり、 R^2 が、下記一般式(2)；

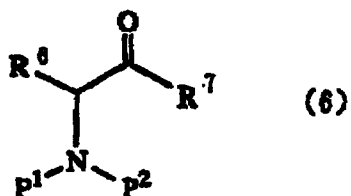


(式中、Xは、ハロゲン原子を表す。nは、0～2の整数を表す。)で表される基、又は、下記一般式(3)；



(式中、Yは、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアミノ基、又は、アルキルチオ基を表す。)で表される基である請求の範囲1、2、3、4、5、6、7又は8記載のカルボニル化合物の還元方法。

10. 下記一般式(6)；



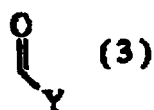
(式中、 R^6 は、炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～20の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数6～20



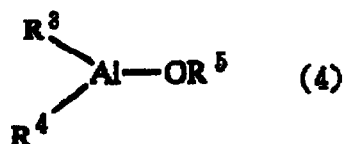
の置換若しくは無置換のアリール基、又は、水素原子を表す。R' は、下記一般式(2)；



(式中、Xは、ハロゲン原子を表す。nは、0～2の整数を表す。)で表される基、又は、下記一般式(3)；



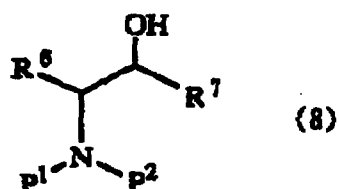
(式中、Yは、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアミノ基、又は、アルキルチオ基を表す。)で表される基を表す。P¹、P²は、独立して、水素原子若しくはアミノ基の保護基を表すか、又は、P¹、P²が一緒になってフタロイル基を表す。ただし、P¹、P²が同時に水素原子である場合を除く。)で表されるα-アミノケトン誘導体に、下記一般式(4)；



(式中、R³、R⁴は、独立して、炭素数1～10の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～20の置換若しくは無置換のアラルキル基、又は、炭素数6～20の置換若しくは無置換のアリール基を表す。R⁵



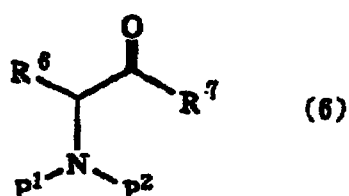
は、炭素数1～20の置換若しくは無置換の一般アルキル基、炭素数1～20の置換若しくは無置換の二級アルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換の一般アラルキル基、又は、炭素数7～30の置換若しくは無置換の二級アラルキル基を表す。)で表される有機アルミニウム化合物を作用させて、下記一般式(8)；



(式中、 R^6 、 R^7 、 P^1 、 P^2 は、前記と同じ。)で表される化合物を得ることを特徴とする α -アミノアルコール誘導体の製造方法。

11. 一般式(4)で表される有機アルミニウム化合物が、ジイソブチルアルミニウムイソプロポキシド、又は、ジイソブチルアルミニウムジフェニルメトキシドである請求の範囲10記載の α -アミノアルコール誘導体の製造方法。

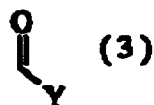
12. 下記一般式(6)；



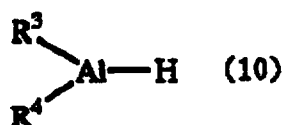
(式中、 R^6 は、炭素数 1～20 の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数 7～20 の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数 6～20 の置換若しくは無置換のアリール基、又は、水素原子を表す。 R^7 は、下記一般式 (2) ;



(式中、 X は、ハロゲン原子を表す。 n は、0～2 の整数を表す。) で表される基、又は、下記一般式 (3) ;



(式中、 Y は、アルコキシル基、アラルキルオキシル基、置換若しくは無置換のアミノ基、又は、アルキルチオ基を表す。) で表される基を表す。 P^1 、 P^2 は、独立して、水素原子若しくはアミノ基の保護基を表すか、又は、 P^1 、 P^2 が一緒になってフタロイル基を表す。ただし、 P^1 、 P^2 が同時に水素原子である場合を除く。) で表される α -アミノケトン誘導体に、
予め、下記一般式 (10) ;



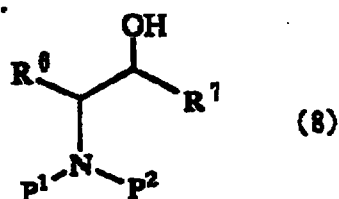
(式中、 R^3 、 R^4 は、独立して、炭素数 1～10 の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数 7～20 の置換若しくは無置換のアラルキル基、



炭素数 6 ～ 20 の置換若しくは無置換のアリール基を表す。) で表される有機アルミニウム化合物と、下記一般式 (11) ;



(式中、 R^5 は、炭素数 1 ～ 20 の置換若しくは無置換の一般アルキル基、炭素数 1 ～ 20 の置換若しくは無置換の二級アルキル基、炭素数 7 ～ 30 の置換若しくは無置換の一般アラルキル基、又は、炭素数 7 ～ 30 の置換若しくは無置換の二級アラルキル基を表す。) で表されるアルコール化合物とから調製された化合物を作用させて、下記一般式 (8) ;

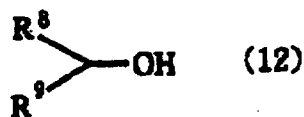


(式中、 R^6 、 R^7 、 P^1 、 P^2 は、前記と同じ。) で表される化合物を得ることを特徴とする α -アミノアルコール誘導体の製造方法。

13. 一般式 (10) で表される有機アルミニウム化合物が、ジイソブチルアルミニウムハイドライドである請求の範囲 12 記載の α -アミノアルコール誘導体の製造方法。

14. 一般式 (11) で表されるアルコール化合物が、下記一般式 (12) ;





(式中、 R^8 、 R^9 は、炭素数1～10の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～20の置換若しくは無置換のアラルキル基、又は、炭素数6～20の置換若しくは無置換のアリール基を表すか、 R^8 、 R^9 が一緒になってシクロアルキル基を表す。)で表されるアルコール化合物である請求の範囲12又は13記載の α -アミノアルコール誘導体の製造方法。

15. 一般式(12)で表されるアルコール化合物が、イソロパノールである請求の範囲14記載の α -アミノアルコール誘導体の製造方法。

16. 一般式(12)で表されるアルコール化合物が、ベンズヒドロールである請求の範囲14記載の α -アミノアルコール誘導体の製造方法。

17. 還元反応が、反応温度 $-10 \sim 30^\circ\text{C}$ で行われるものである請求の範囲10、11、12、13、14、15又は16記載の α -アミノアルコール誘導体の製造方法。

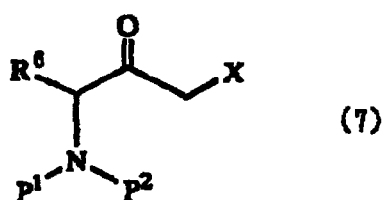
18. 一般式(6)で表される α -アミノハロケトン誘導体の P^1 、 P^2 のうちいずれか一方が、水素原子、他方が、アミノ基の保護基であるアルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基である請



求の範囲 10、11、12、13、14、15、16 又は 17 記載の α -アミノアルコール誘導体の製造方法。

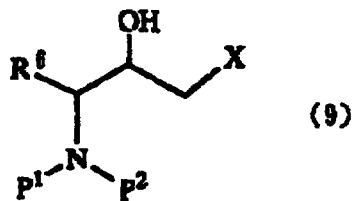
19. 一般式 (11) で表される α -アミノアルコール誘導体のエリスロ異性体が立体選択的に得られる請求の範囲 10、11、12、13、14、15、16、17 又は 18 記載の α -アミノアルコール誘導体の製造方法。

20. 一般式 (6) で表される α -アミノケトン誘導体が、下記一般式 (7) ;



(式中、Xは、ハロゲン原子を表す。R⁶は、炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～20の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数6～20の置換若しくは無置換のアリール基、又は、水素原子を表す。P¹、P²は、独立して、水素原子若しくはアミノ基の保護基を表すか、又は、P¹、P²が一緒になってフタロイル基を表す。ただし、P¹、P²が同時に水素原子である場合を除く。)で表される α -アミノハロケトン誘導体であり、
一般式 (8) で表される α -アミノアルコール誘導体が、下記一般式 (9) ;





(式中、X、R^f、P¹、P²は、前記と同じ。)で表されるα-アミノハロヒドリン誘導体である請求の範囲10、11、12、13、14、15、16、17、18又は19記載のα-アミノアルコール誘導体の製造方法。

21. 一般式(7)で表されるα-アミノハロケトン誘導体が、光学活性な(S)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸t-ブチルエステル、(R)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸t-ブチルエステル、(S)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸メチルエステル、(R)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸メチルエステル、(S)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸エチルエステル、(R)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸エチルエステル、(S)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸ベンジルエステル、(R)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸ベンジルエステル、(S)-(1-フェニルチオメチル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸ベンジルエステル、(R)-(1-フェニルチオメチル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸ベンジルエステル、(S)-(1-



ーフェニルチオメチルー3ークロロー2ーオキソプロピル)カルバミン酸tーブチルエステル、(R)ー(1ーフェニルチオメチルー3ークロロー2ーオキソプロピル)カルバミン酸tーブチルエステル、(S)ー(1ーフェニルチオメチルー3ークロロー2ーオキソプロピル)カルバミン酸メチルエステル、(R)ー(1ーフェニルチオメチルー3ークロロー2ーオキソプロピル)カルバミン酸メチルエステル、(S)ー(1ーフェニルチオメチルー3ークロロー2ーオキソプロピル)カルバミン酸エチルエステル、又は、(R)ー(1ーフェニルチオメチルー3ークロロー2ーオキソプロピル)カルバミン酸エチルエステルである請求の範囲20記載の α ーアミノアルコール誘導体の製造方法。

22. 一般式(7)で表される α ーアミノハロケトン誘導体が、(S)ー(1ーベンジルー3ークロロー2ーオキソプロピル)カルバミン酸tーブチルエステル、又は、(S)ー(1ーフェニルチオメチルー3ークロロー2ーオキソプロピル)カルバミン酸ベンジルエステルであり、一般式(4)で表される有機アルミニウム化合物が、ジイソブチルアルミニウムハイドライドであり、一般式(5)で表されるアルコール化合物が、イソプロパノール、又は、ベンズヒドロールである請求の範囲20記載の α ーアミノアルコール誘導体の製造方法。

23. 一般式(9)で表される α ーアミノハロヒドリン誘導体のエリスロ異性体が立体選択的に得られる請求の範囲20、21又は22記載の α ーアミノアルコール誘導体の製造方法。

