

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

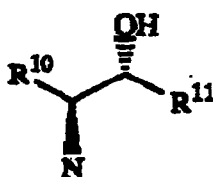
カルボニル化合物の還元は、医薬品中間体の製造等、様々な分野において極めて重要な技術である。従来、カルボニル化合物の実用的な還元方法としては、例えば、メヤバインポンドルフバーレイ (Meerwein-Ponndorf-Varley) 還元 (MPV還元)、ジイソブチルアルミニウムハイドライド (DIBALH) を用いる還元等を挙げることができる。

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（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、特には、 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。

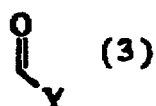
本発明の要旨は、カルボニル化合物を還元するにあたって、下記一般式(1)：



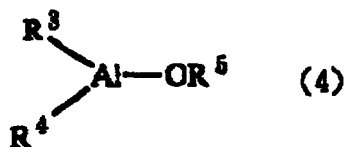
(式中、 R^1 、 R^2 は、独立して、炭素数1～30の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基、シアノ基、水素原子、下記一般式(2)：



(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) ;

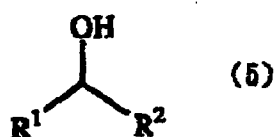


(式中、Yは、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアミノ基、又は、アルキルチオ基を表す。) で表される基を表す。ただし、R¹ 及びR² のどちらか一方は、炭素数1～30の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基、又は、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基である。) で表されるカルボニル化合物に、下記一般式(4) ;



(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、R¹、R²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、*n*-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、*n*-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。

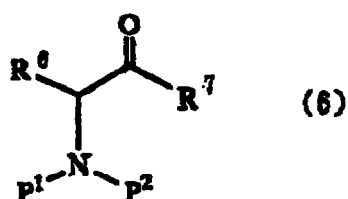
上記一般式(4)で表される有機アルミニウム化合物としては、例えば、ジイソブチルアルミニウムイソプロポキシド、ジイソブチルアルミニウムジフェニルメトキシド、ジイソブチルアルミニウムエトキシド、ジイソブチルアルミニウムシクロヘキシド、ジイソブチルアルミニウム-2, 4-ジメチル-3-ペンチルオキシド、ジエチルアルミニウムエトキシド等を挙げることができる。好ましくは、ジイソブチルアルミニウムイソプロポキシド、ジイソブチルアルミニウムジフェニルメトキシドである。

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。

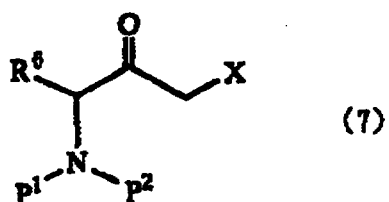
本発明のカルボニル化合物の還元方法は、下記一般式(6)で表され

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。

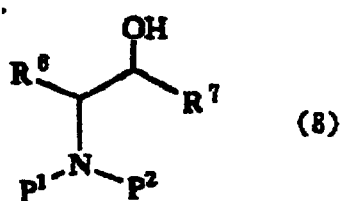
上記 α -アミノアルコール誘導体の製造方法は、下記一般式(6)：



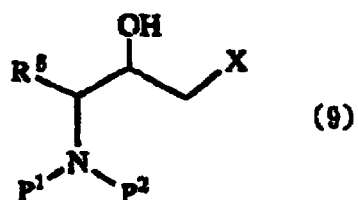
(式中、 R^6 は、炭素数1～20の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～20の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数6～20の置換若しくは無置換のアリール基、又は、水素原子を表す。 R^7 は、上記一般式(2)で表される基、又は、上記一般式(3)で表される基を表す。 P^1 、 P^2 は、独立して、水素原子若しくはアミノ基の保護基を表すか、又は、 P^1 、 P^2 が一緒になってフタロイル基を表す。ただし、 P^1 、 P^2 が同時に水素原子である場合を除く。)で表される α -アミノケトン誘導体、特には、下記一般式(7)：



(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

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・ウイリー・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、よう素原子、ふっ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。

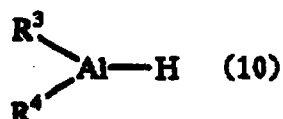
本発明で使用される溶媒としては特に限定されず、例えば、上記一般式(4)と同じ R^5 を共有する $R^5\text{OH}$ で表されるアルコール化合物；トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン、テトラヒドロフラン、*t*-ブチルメチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、塩化メチレン、N,N-ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。上記アルコール以外の溶媒としては、トルエン、テトラヒドロフラン、ヘキサン等が好ましい。

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。

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)；

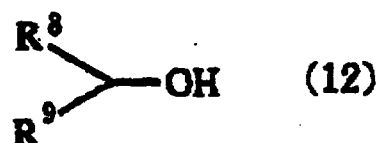


(式中、 R^5 は、炭素数1～20の置換若しくは無置換の一级アルキル基、炭素数1～20の置換若しくは無置換の二级アルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換の一级アラルキル基、又は、炭素数7～30の置換若しくは無置換の二级アラルキル基を表す。)で表されるアルコール化合物との反応によって得られる調製物を上記カルボニル化合物の還元に使用することができる。

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、 $-10 \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、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。

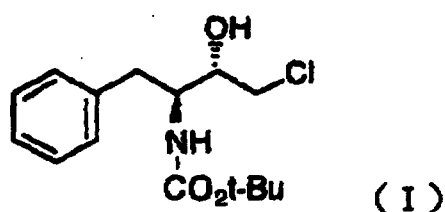
例えば、上記アミノ基の保護基を適宜選択することにより、上記一般式(8)で表される α -アミノアルコール誘導体、及び、上記一般式(9)で表される α -アミノハロヒドリン誘導体のエリスロ異性体を、極めて高い立体選択性で生成させることができる。例えば、フェニルアラニン誘導体である光学活性な(S)-(1-ベンジル-3-クロロ-2-オキソプロピル)カルバミン酸t-ブチルエステルを還元する場合、94%以上のジアステレオマー過剰率(d. e.)で対応する光学活性なアミノハロヒドリンが得られる。また、アルコール化合物として、例えば、ベンズヒドロールを用いた場合、驚くべきことに98%のジアステレオマー過剰率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 ((1S, 2S) 体 / (1S, 2R) 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、トリイソプロポキシボラン0.47 g (2.5 mmol) を添加し170℃で2時間加熱した。80℃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 ((1S, 2S) 体 / (1S, 2R) 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 ((1 S, 2 S) 体 / (1 S, 2 R) 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)。

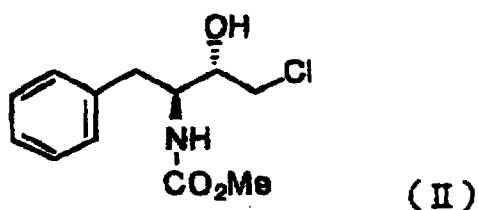
実施例7 [1(S)-ベンジル-2(S)-ヒドロキシ-3-クロロプロピル] カルバミン酸 t-ブチルエステル (I) の製造

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-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-BCH2. 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-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

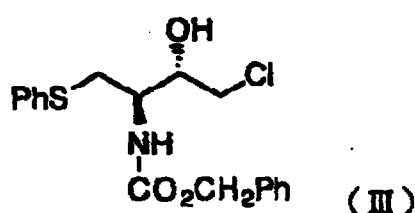


[1 (S) -ベンジル-2 -オキソ-3 -クロロプロピル] カルバミン酸 t -ブチルエステルを [1 (S) -ベンジル-2 -オキソ-3 -クロロプロピル] カルバミン酸メチルエステル 1. 28 g (5 mmol) に変えて実施例 5 と同様に操作し、淡黄色結晶 1. 314 を得た。ヘキサン / 酢酸エチル / エタノールから再結晶することにより、1. 063 g の [1 (S) -ベンジル-2 (S) -ヒドロキシ-3 -クロロプロピル] カルバミン酸メチルエステルを得た (収率 78. 0 %)。晶析母液を、HPLC にて分析した結果、60. 0 mg の [1 (S) -ベンジル-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-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-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 (1.02 M) 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、ベンズアルデヒドを 0.531 g 添加し、室温で 2 時間攪拌後、氷冷下 1 N 塩酸で加水分解した。酢酸エチルで抽出後、濃縮し、615 mg 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 0.773 g (5 mmol) に変えて実施例 10 と同様に操作し、809 mg 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

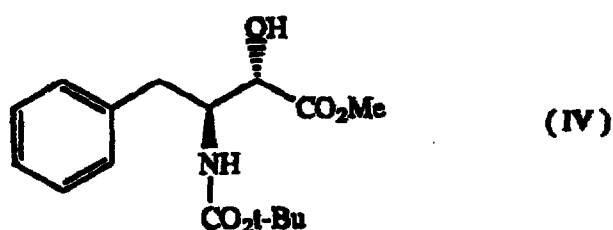
DIBAH のトルエン溶液 (1.02 M) 9.9 ml (10 mmol) に室温で 2-プロパノール 1.53 ml (20 mmol) を添加し、その後室温で 1 時間攪拌した。そこに、アセトフェノン 0.601 g 添

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



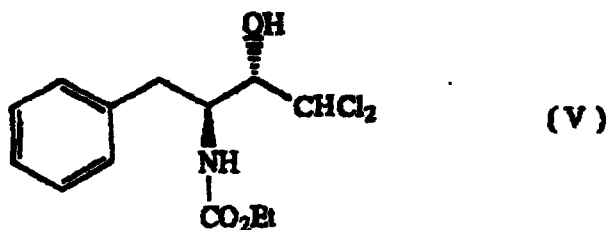
DIBAHのトルエン溶液(1.02M)2ml(2.04mmol)に室温でベンズヒドロール0.737g(4mmol)を添加し、その後、室温で1時間攪拌した。そこに3(S)-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-4-フェニル酪酸メチル0.307g(1m

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

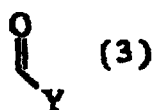
1. 下記一般式(1) ;



(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) ;



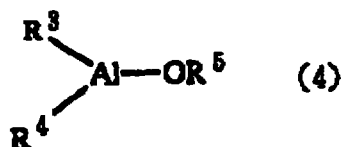
(式中、Xは、ハロゲン原子を表す。nは、0～2の整数を表す。) で表される基、又は、下記一般式(3) ;



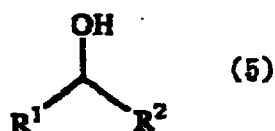
(式中、Yは、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアミノ基、又は、アルキルチオ基を表す。) で表される基を表す。ただし、 R^1 及び R^2 のどちらか一方は、炭素数1～30の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数7～30の置換若しくは無置換のアラルキル基、又は、炭素数6～30の置換若しくは無置換のアリール基である。) で表されるカルボニル化合物に、



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。



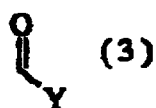
3. 下記一般式(1) ;



(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) ;

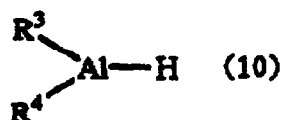


式中、Xは、ハロゲン原子を表す。nは、0～2の整数を表す。) で表される基、又は、下記一般式(3) ;



(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) ;

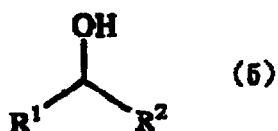




(式中、 R^3 、 R^4 は、独立して、炭素数 1～10 の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数 7～20 の置換若しくは無置換のアラルキル基、又は、炭素数 6～20 の置換若しくは無置換のアリール基を表す。) で表される有機アルミニウム化合物と、下記一般式 (11) ;



(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) ;



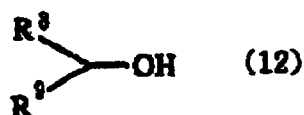
(式中、 R^1 、 R^2 は、前記と同じ。) で表されるアルコール化合物を得ることを特徴とするカルボニル化合物の還元方法。

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^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。

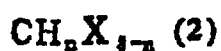
7. 一般式(12)で表されるアルコール化合物が、ベンズヒドロールである請求の範囲5記載のカルボニル化合物の還元方法。

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。

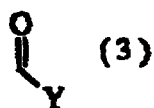
9. 一般式(1)で表されるカルボニル化合物において、 R^1 が、炭素



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) ;

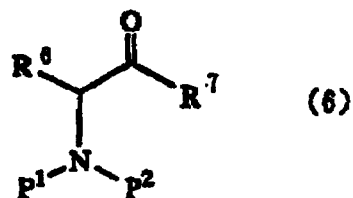


(式中、Xは、ハロゲン原子を表す。nは、0 ～ 2 の整数を表す。) で表される基、又は、下記一般式 (3) ;



(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) ;



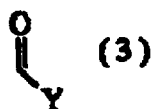
(式中、 R^6 は、炭素数 1 ～ 20 の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数 7 ～ 20 の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数 6 ～ 20



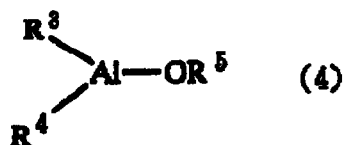
の置換若しくは無置換のアリール基、又は、水素原子を表す。R' は、下記一般式(2)；



(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)；



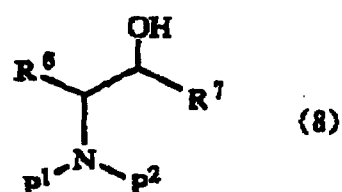
(式中、Yは、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、置換若しくは無置換のアミノ基、又は、アルキルチオ基を表す。)で表される基を表す。P¹、P²は、独立して、水素原子若しくはアミノ基の保護基を表すか、又は、P¹、P²が一緒になってフタロイル基を表す。ただし、P¹、P²が同時に水素原子である場合を除く。)で表されるα-アミノケトン誘導体に、
下記一般式(4)；



(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



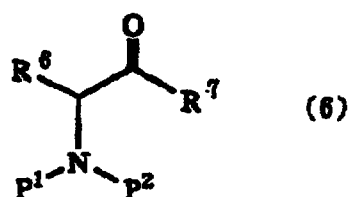
は、炭素数 1 ～ 20 の置換若しくは無置換の一般アルキル基、炭素数 1 ～ 20 の置換若しくは無置換の二級アルキル基、炭素数 7 ～ 30 の置換若しくは無置換の一般アラルキル基、又は、炭素数 7 ～ 30 の置換若しくは無置換の二級アラルキル基を表す。) で表される有機アルミニウム化合物を作用させて、下記一般式 (8) ;



(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。

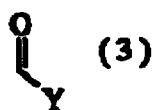
12. 下記一般式 (6) ;



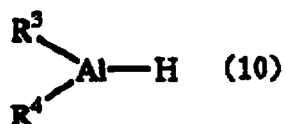
(式中、 R^6 は、炭素数 1～20 の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数 7～20 の置換若しくは無置換のアラルキル基、炭素数 6～20 の置換若しくは無置換のアリール基、又は、水素原子を表す。 R^7 は、下記一般式 (2) ;



(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。 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) ;



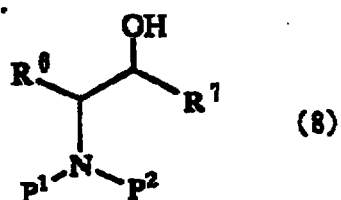
(式中、 R^3 、 R^4 は、独立して、炭素数 1～10 の置換若しくは無置換のアルキル基、炭素数 7～20 の置換若しくは無置換のアラルキル基、



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) ;

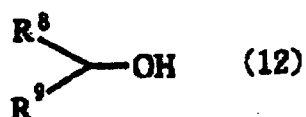


(式中、 R^6 、 R^7 、 P^1 、 P^2 は、前記と同じ。) で表される化合物を得ることを特徴とする α -アミノアルコール誘導体の製造方法。

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。

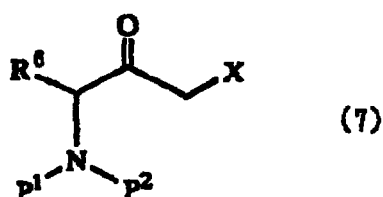
18. 一般式 (6) で表される α -アミノハロケトン誘導体の P^1 、 P^2 のうちいずれか一方が、水素原子、他方が、アミノ基の保護基であるアルコキシカルボニル基又はアラルキルオキシカルボニル基である請



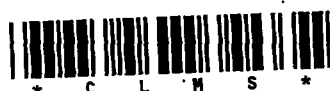
求の範囲 10、11、12、13、14、15、16 又は 17 記載の α -アミノアルコール誘導体の製造方法。

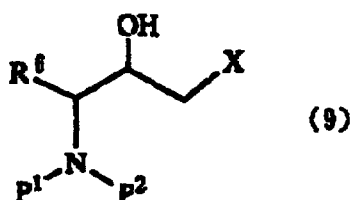
19. 一般式 (11) で表される α -アミノアルコール誘導体のエリスロ異性体が立体選択的に得られる請求の範囲 10、11、12、13、14、15、16、17 又は 18 記載の α -アミノアルコール誘導体の製造方法。

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^6 、 P^1 、 P^2 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。

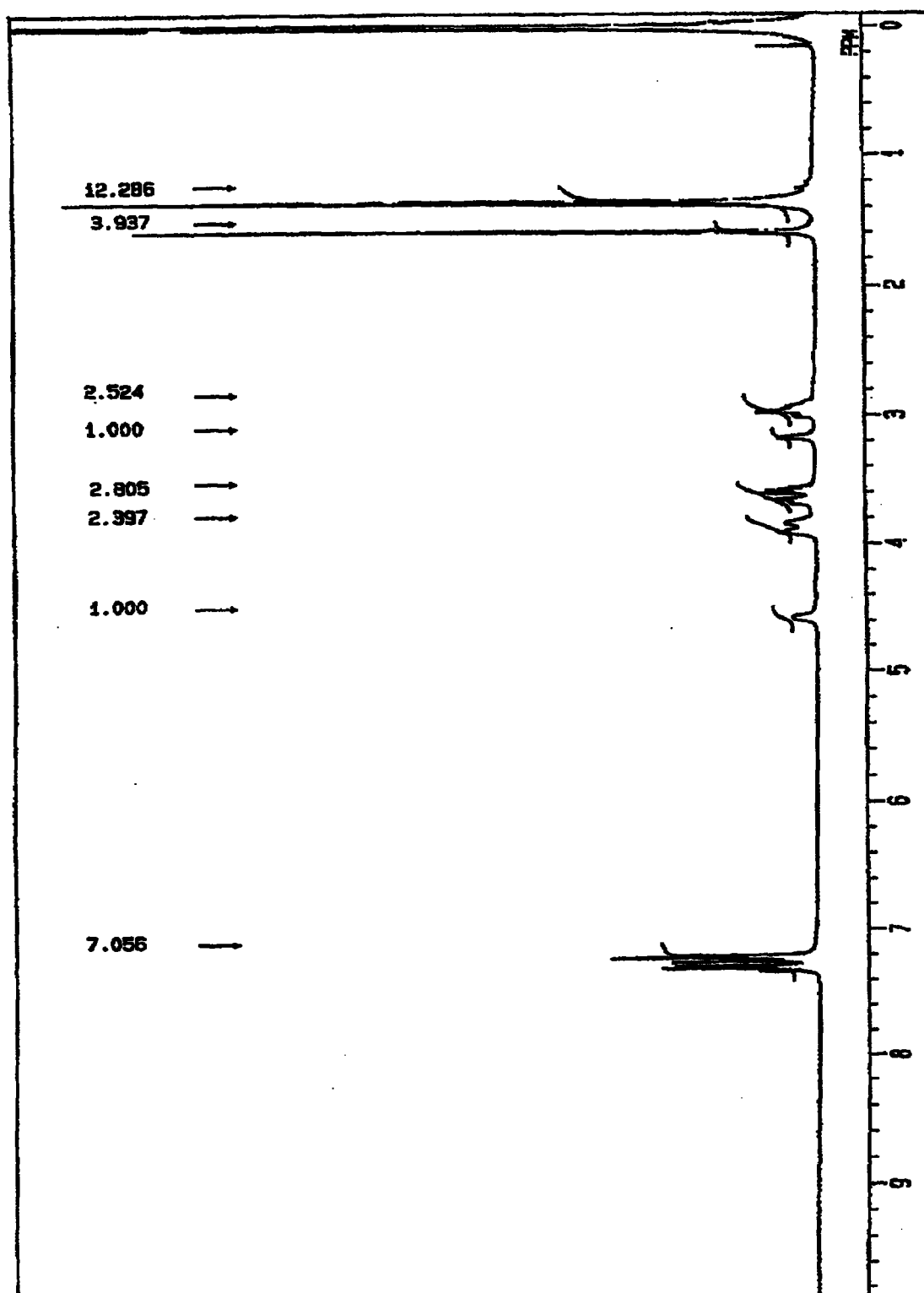
22. 一般式(7)で表される α ーアミノハロケトン誘導体が、(S)ー(1ーベンジルー3ークロロー2ーオキソプロピル)カルバミン酸tーブチルエステル、又は、(S)ー(1ーフェニルチオメチルー3ークロロー2ーオキソプロピル)カルバミン酸ベンジルエステルであり、一般式(4)で表される有機アルミニウム化合物が、ジイソブチルアルミニウムハイドライドであり、一般式(5)で表されるアルコール化合物が、イソプロパノール、又は、ベンズヒドロールである請求の範囲20記載の α ーアミノアルコール誘導体の製造方法。

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。



1 / 10

図 1



2 / 1 0

図 2

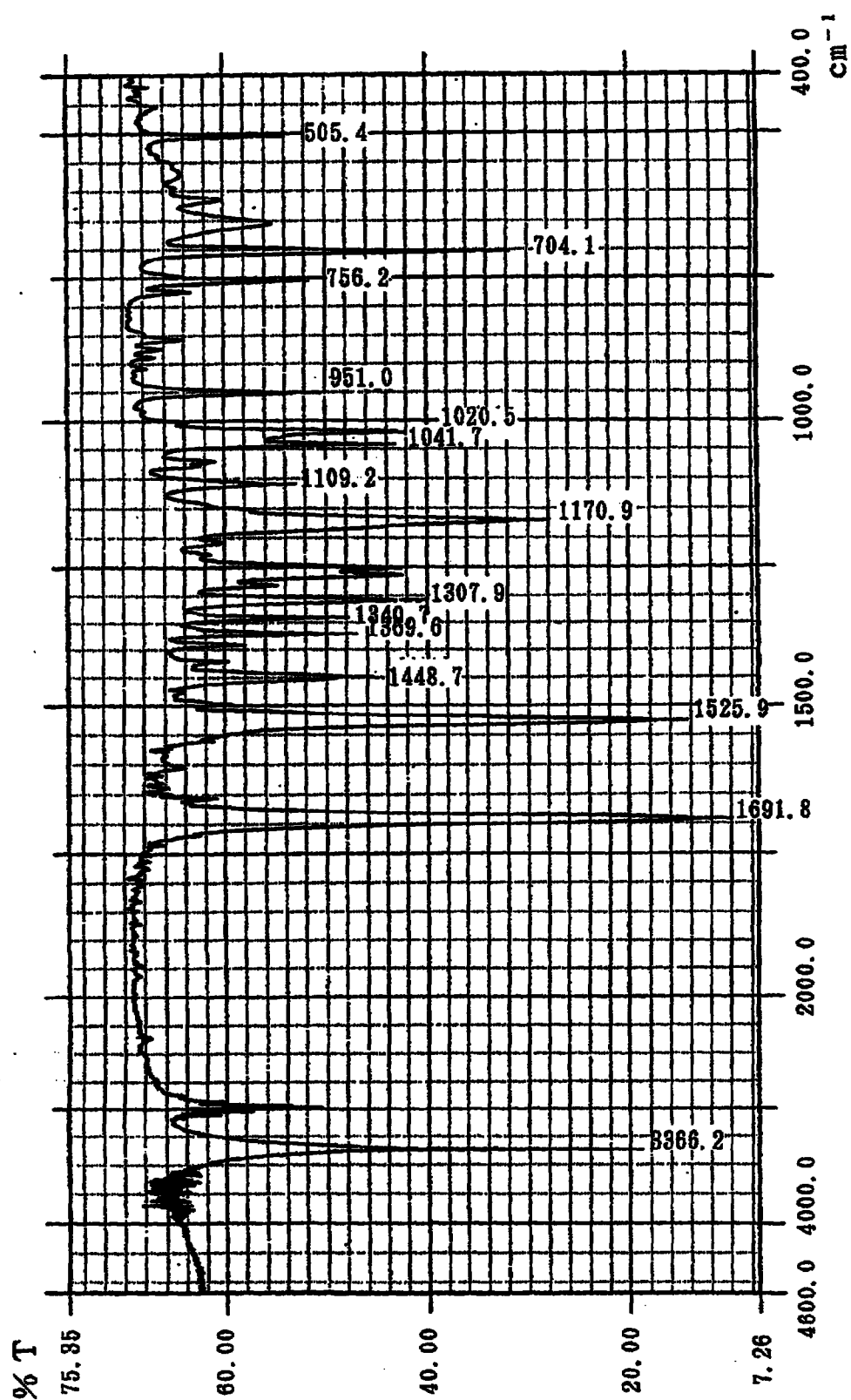
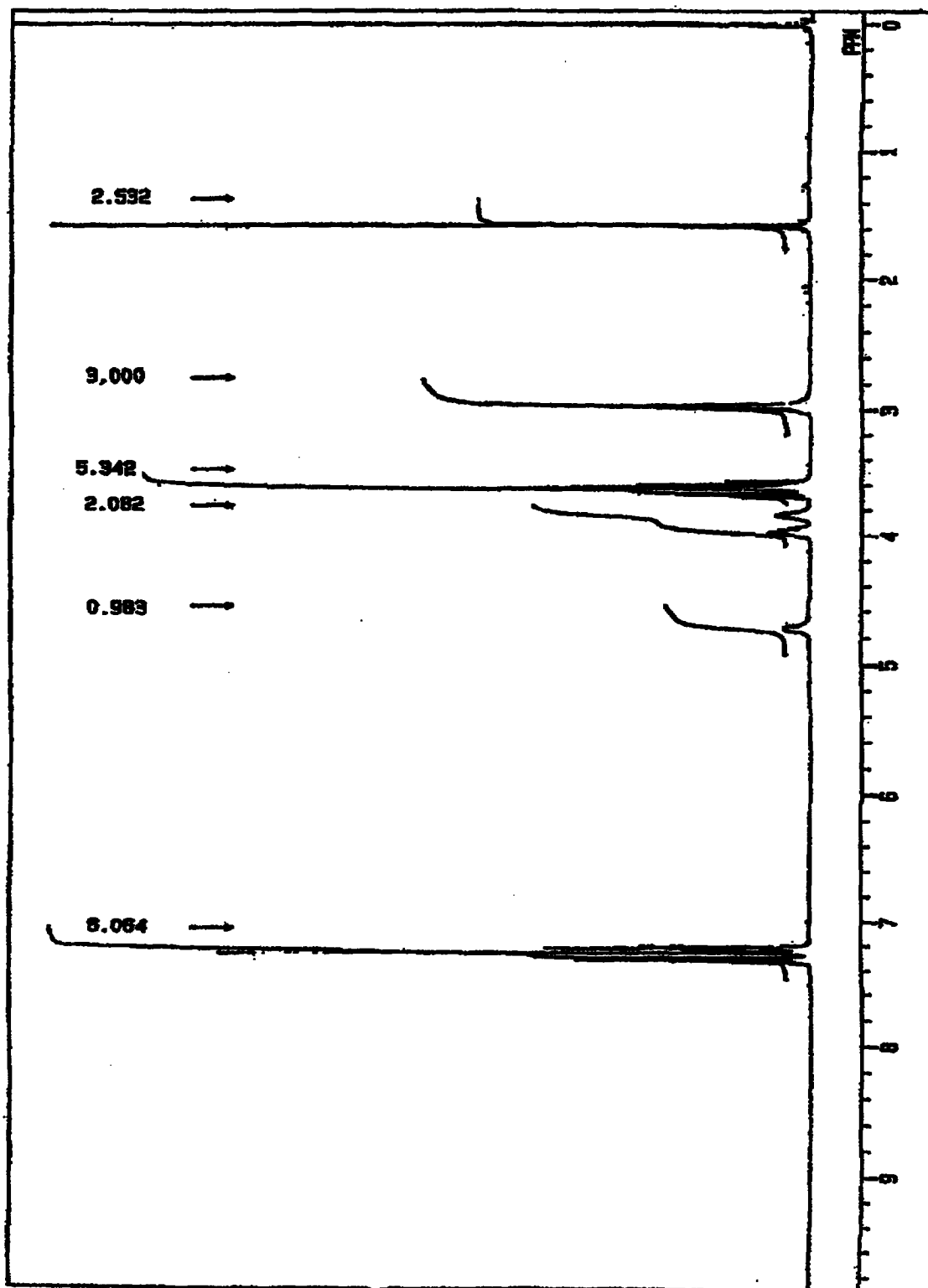


図 3



4 / 1 0

図 4

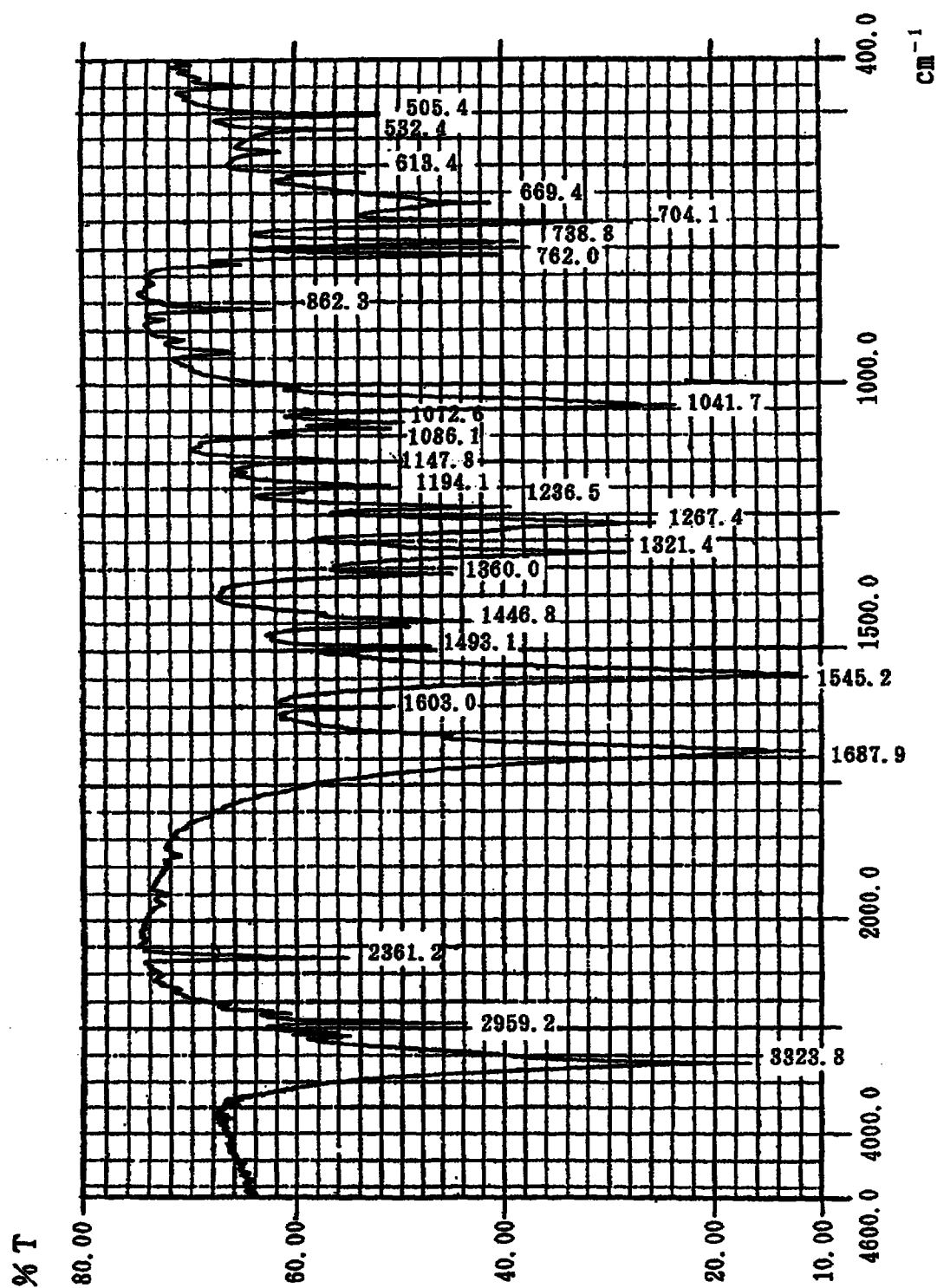
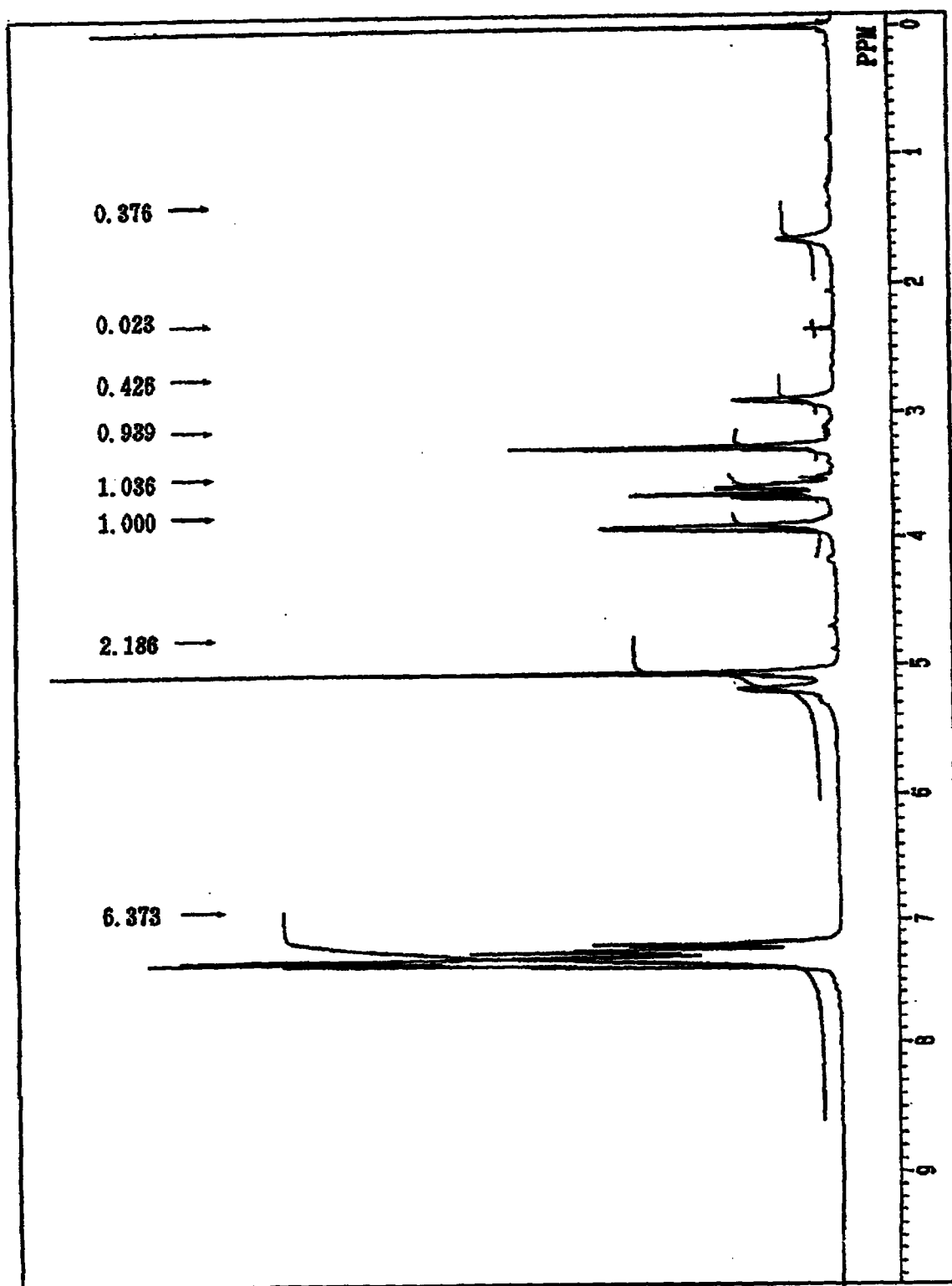
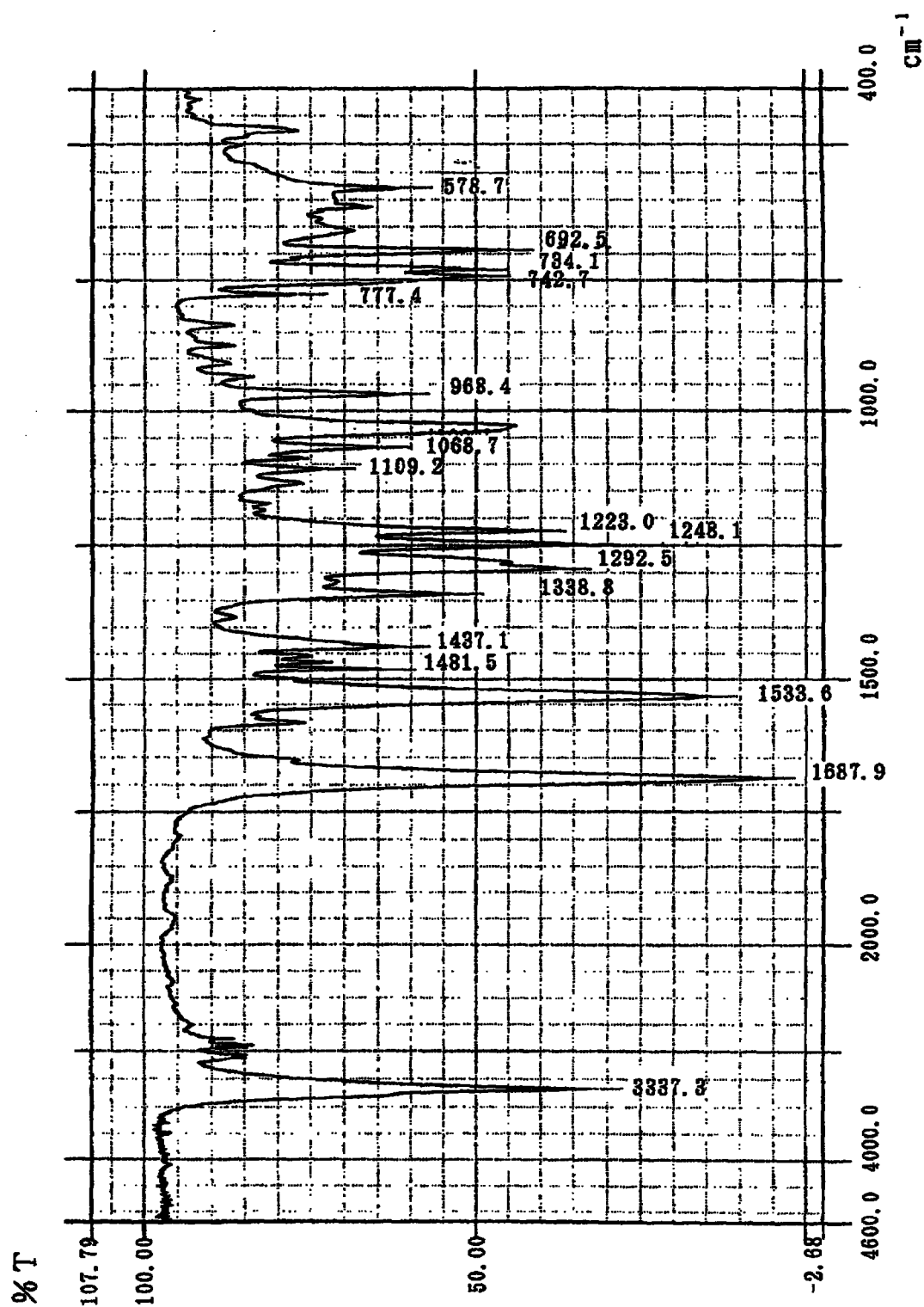


図 5



6 / 10

図 6



7 / 1 0

図 7

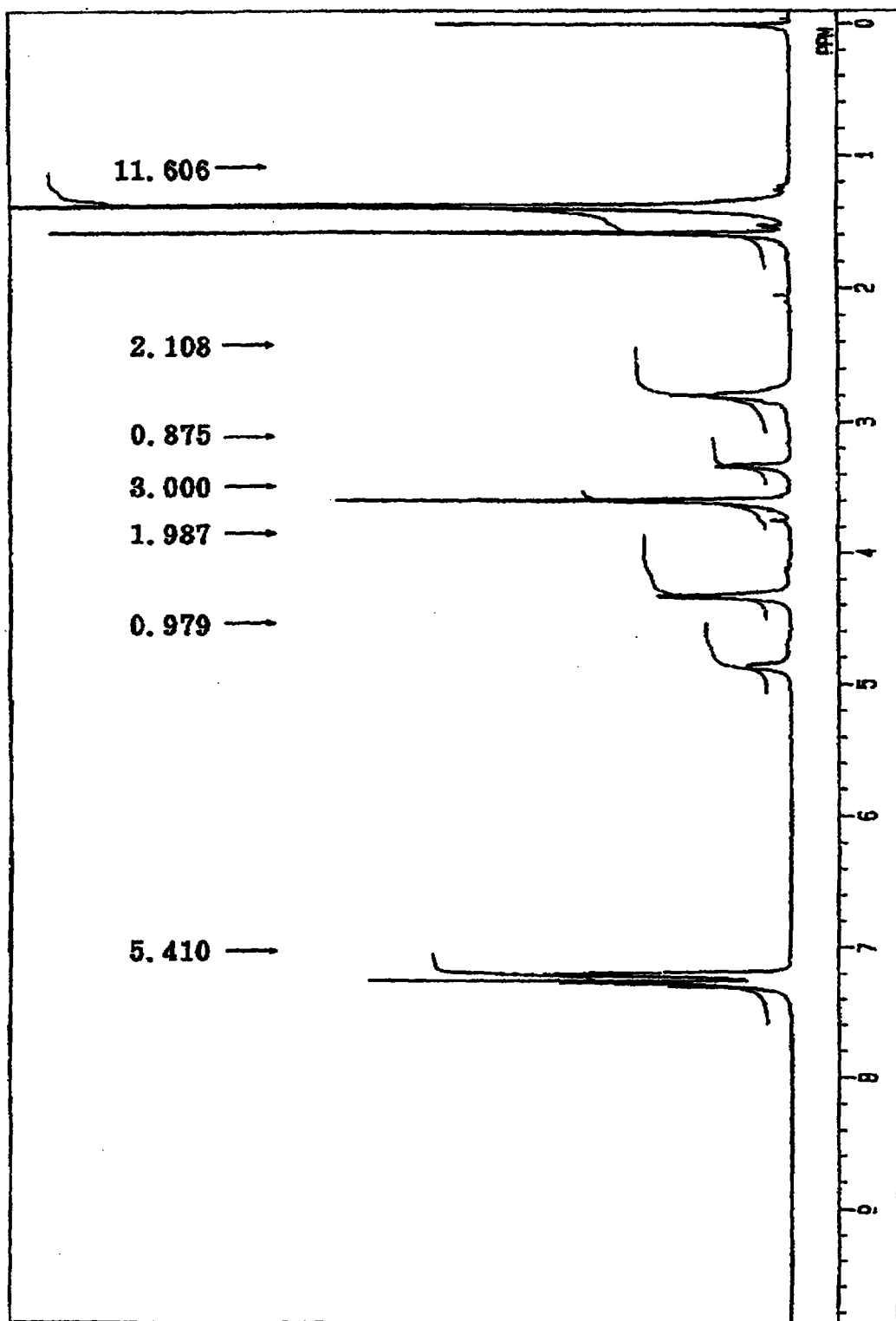


図 8

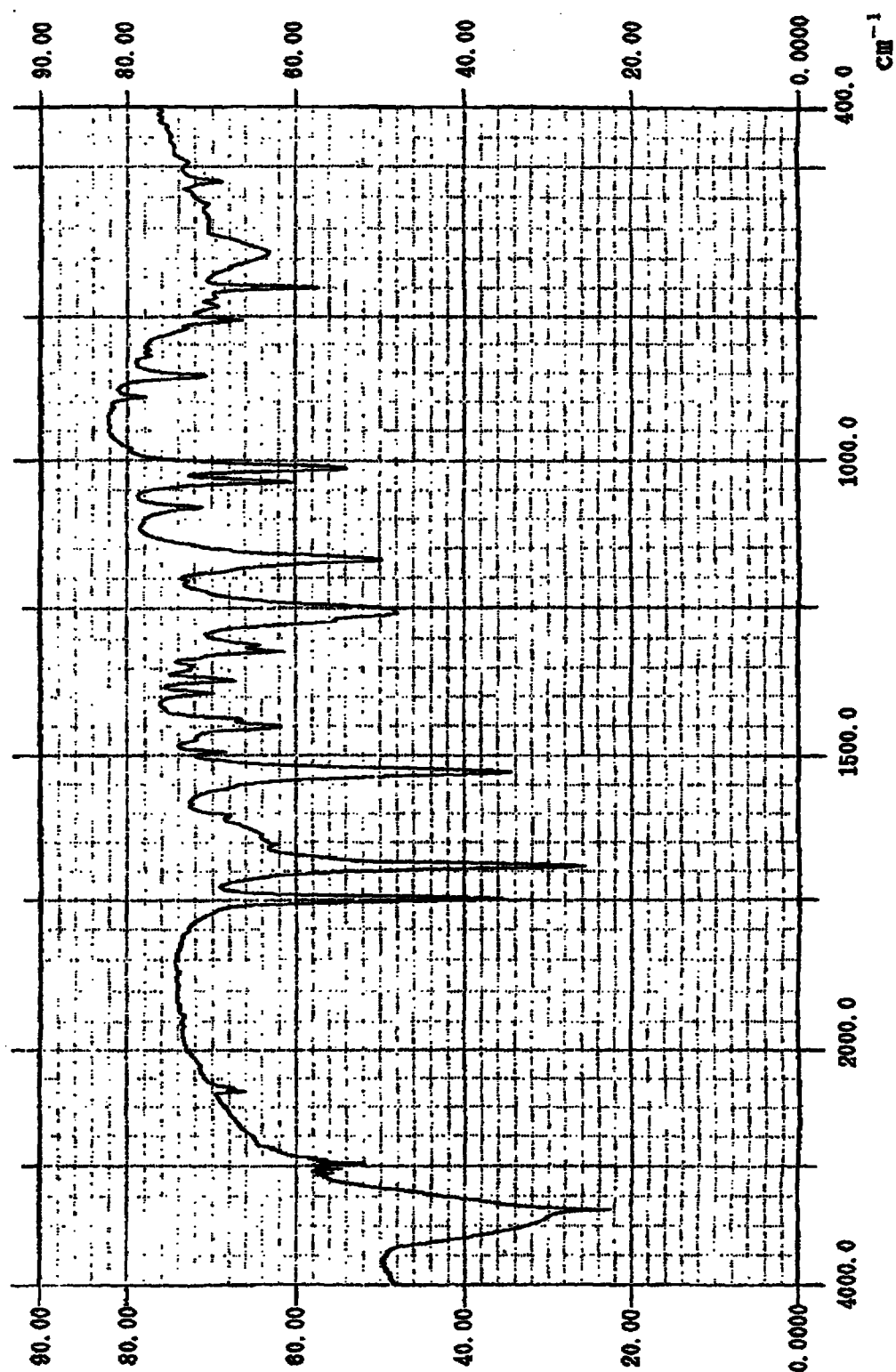
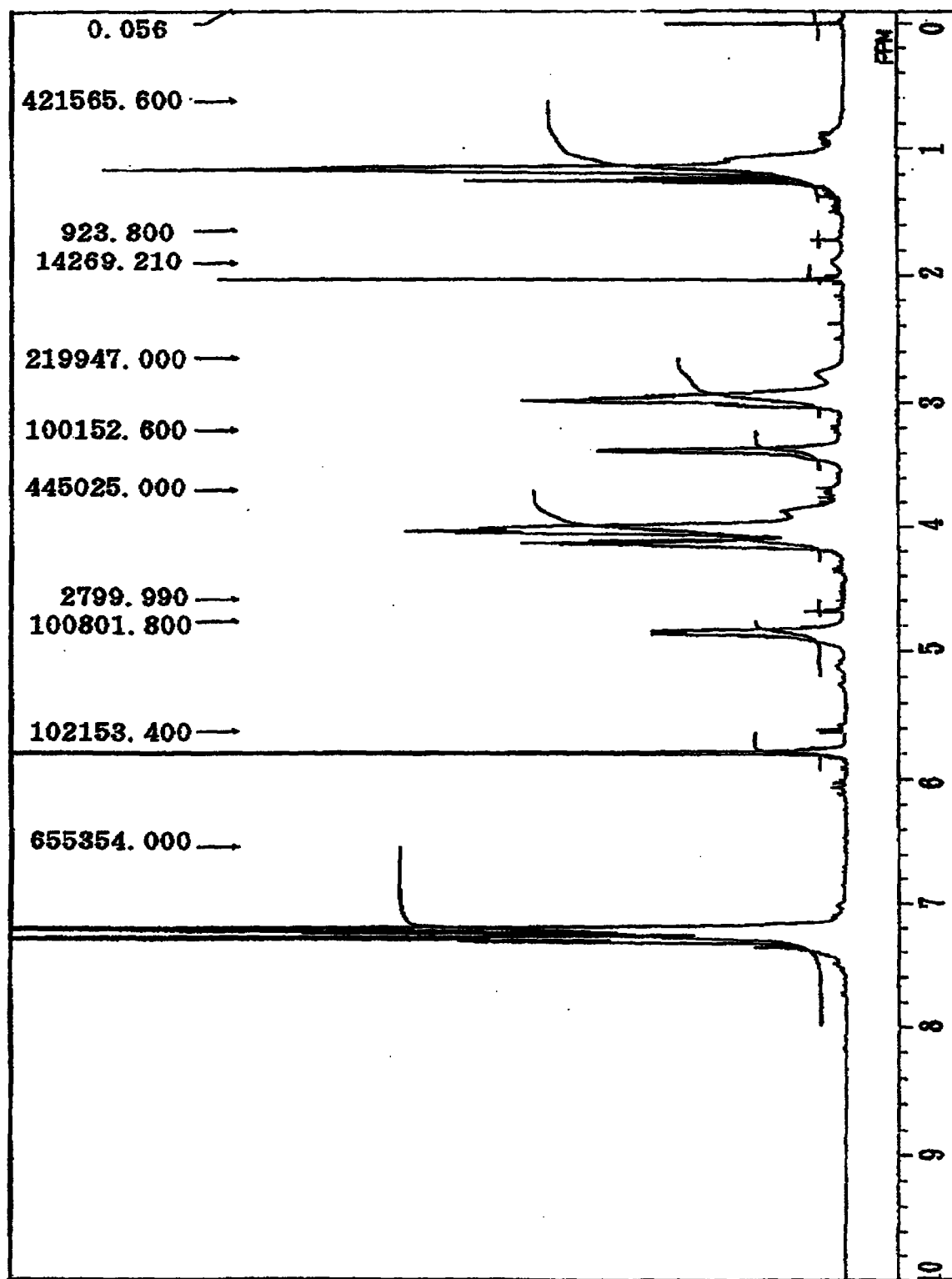
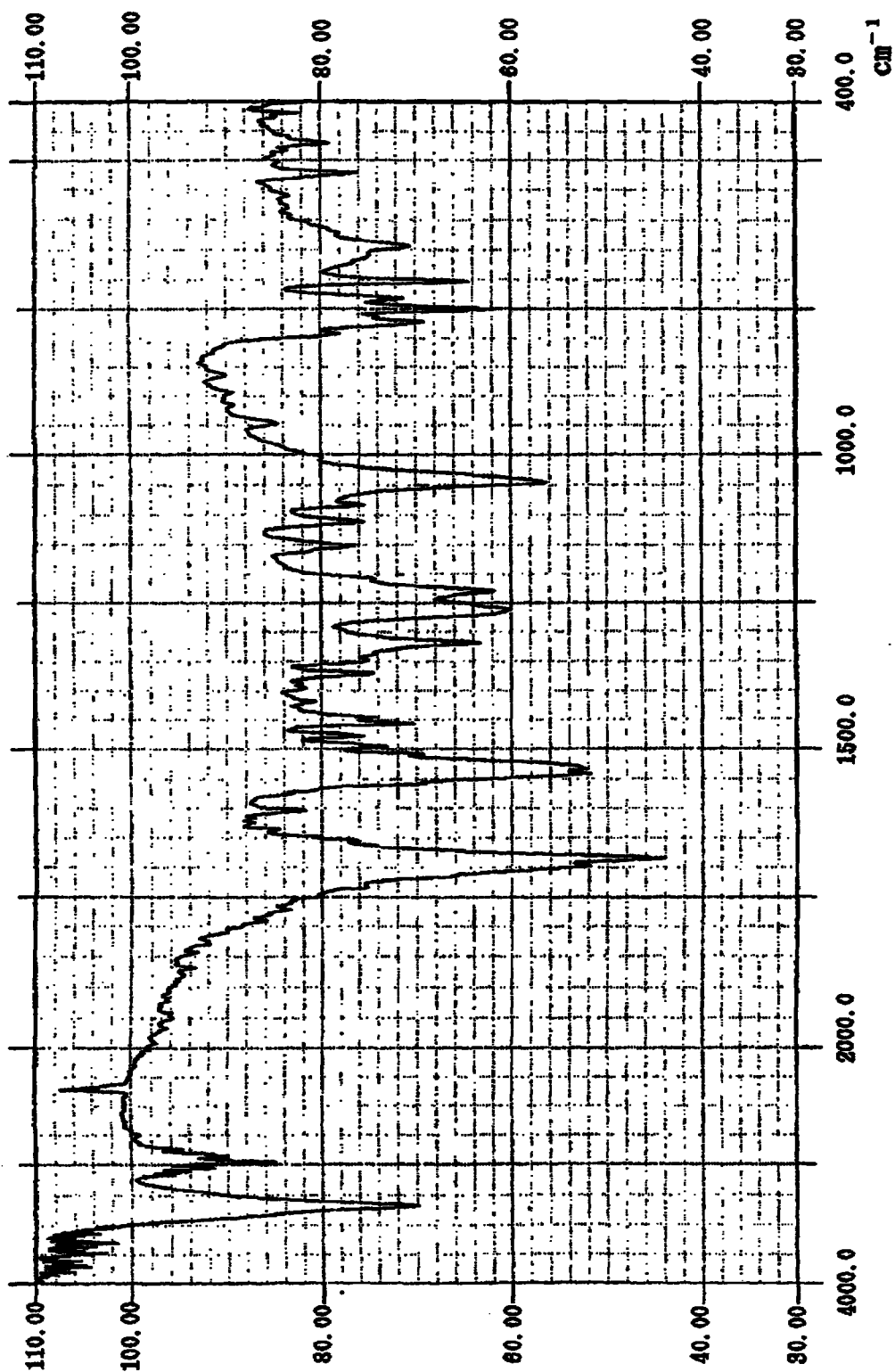


図 9



10 / 10

図 10



差替え用紙 (規則26)

TECHNICAL FIELD

5 The present invention relates to a process for reducing carbonyl compounds.

BACKGROUND ART

10 Reduction of carbonyl compounds constitutes a very important technology in various fields, for example in the production of drug intermediates. As the so far known practical methods of reducing carbonyl compounds, there may be mentioned the Meerwein-Ponndorf-Varley reduction (MPV reduction) and the reduction using diisobutylaluminum hydride (DIBAH).

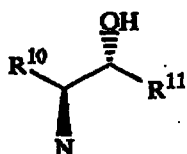
15 The MPV reduction is a method of reducing carbonyl compounds using an aluminum trialkoxide, such as $\text{Al}(\text{O-iPr})_3$, as a reducing agent or reduction catalyst. This method is in frequent use as an economical method of reducing various ketones and aldehydes, since the aluminum trialkoxide used there and the alcohol such as isopropyl alcohol are
20 inexpensive [Organic Reactions, volume 2, page 178 (1944)].

However, the MPV reduction, which uses an aluminum trialkoxide, has problems. The progress of the reaction tends to be very slow at low reaction temperatures mainly because
25 of the low reactivity of said reagent. For increasing the reaction rate and the yield, a high reaction temperature not lower than 50°C , for example, is required. Said reduction is thus unsuited for the reduction of unstable carbonyl compounds or, in the case of carbonyl compounds showing low
30 reactivity, the reduction reaction can hardly proceed even when the reaction temperature is raised.

The reduction of carbonyl compounds using DIBAH is a very useful method from the industrial viewpoint because of excellent reactivity and economics, among others. This method
35 is in use, for example, for the reduction of

1 α -aminochloroketone derivatives derived from leucine. When
said α -aminochloroketone derivatives are reduced at -78°C
using DIBAH, the erythro form can be obtained preferentially
with an about 75% diastereomer excess [Tetrahedron Letters,
5 36, 5453 (1995)].

The term "erythro form" as used herein means an isomer in
which the neighboring amino and hydroxyl groups show the
following relative configuration:



However, this reduction method requires a very low
15 temperature in order that the reactivity may be controlled.
Furthermore, when the method is applied to the reduction of
said α -aminochloroketone derivatives, it is impossible to
attain such a high stereoselectivity as 90% or more as
expressed in terms of diastereomer excess.

20 Referring to the reduction reaction of carbonyl compounds
with diisobutylaluminum hydride, the literature suggests the
possibility that the diisobutylaluminum alkoxides formed as
reaction intermediates be partly involved in the reduction
reaction [Journal of Organic Chemistry, 38, 4232 (1973)].

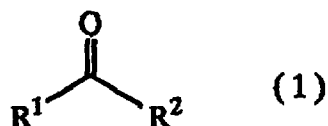
25 However, no reports have ever suggested that dialkylaluminum
monoalkoxides such as diisobutylaluminum isopropoxide might
be effective in the reduction or stereoselective reduction of
carbonyl compounds. Likewise, no reports have ever suggested
that reducing agents prepared from a dialkylaluminum hydride,
30 such as diisobutylaluminum hydride, and an alcohol, such as
isopropyl alcohol, might be effective in the reduction or
stereoselective reduction of carbonyl compounds.

In view of the foregoing, it is an object of the present
invention to provide a method of reducing carbonyl compounds
35 to the corresponding hydroxyl compounds in an easy and simple

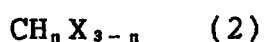
1 manner and under milder conditions. Another object is to
provide a method of reducing certain carbonyl compounds that
can hardly be reduced with ordinary aluminum trialkoxides and,
in particular, a method for stereoselectively reducing
5 α -aminoketone derivatives.

SUMMARY OF THE INVENTION

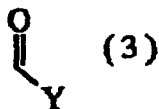
The gist of the present invention, which is directed to
the reduction of carbonyl compounds, consists in that a
10 carbonyl compound of the general formula (1)



15 (wherein R^1 and R^2 each independently represents a substituted
or unsubstituted alkyl group containing 1 to 30 carbon atoms,
a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to
30 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aryl group
20 containing 6 to 30 carbon atoms, a cyano group, a hydrogen
atom, a group of the general formula (2)

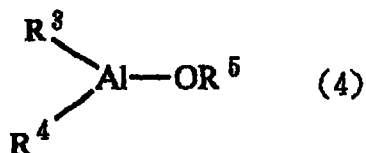


25 (in which X represents a halogen atom and n represents an
integer of 0 to 2), or a group of the general formula (3)

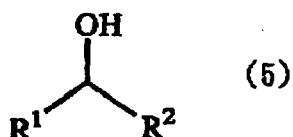


30 (in which Y represents an alkoxy group, an aralkyloxy group,
a substituted or unsubstituted amino group or an alkylthio
group), provided that one of R^1 and R^2 is a substituted or
unsubstituted alkyl group containing 1 to 30 carbon atoms, a
35 substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 30

carbon atoms or a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 30 carbon atoms) is reacted with an organoaluminum compound of the general formula (4)



(wherein R³ and R⁴ each independently represents a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 10 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 20 carbon atoms or a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 20 carbon atoms and R⁵ represents a substituted or unsubstituted primary alkyl group containing 1 to 20 carbon atoms, a substituted or unsubstituted secondary alkyl group containing 1 to 20 carbon atoms, a substituted or unsubstituted primary aralkyl group containing 7 to 30 carbon atoms or a substituted or unsubstituted secondary aralkyl group containing 7 to 30 carbon atoms) to provide the corresponding alcohol compound of the general formula (5)



(wherein R¹ and R² are as defined above).

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Fig. 1 shows an NMR spectrum of the product obtained in Example 5, namely t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate.

Fig. 2 shows an IR spectrum of the product obtained in Example 5, namely t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate.

Fig. 3 shows an NMR spectrum of the product obtained in

1 Example 8, namely methyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate.

Fig. 4 shows an IR spectrum of the product obtained in Example 8, namely methyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate.

Fig. 5 shows an NMR sepctrum of the product obtained in Example 9, namely benzyl [1(R)-phenylthiomethyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate.

Fig. 6 shows an IR spectrum of the product obtained in Example 9, namely benzyl [1(R)-phenylthiomethyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate.

Fig. 7 shows an NMR sepctrum of the product obtained in Example 14, namely methyl 2(R,S)-hydroxy-3(S)-(t-butoxycarbonylamino)-4-phenylbutyrate.

Fig. 8 shows an IR spectrum of the product obtained in Example 14, namely methyl 2(R,S)-hydroxy-3(S)-(t-butoxycarbonylamino)-4-phenylbutyrate.

Fig. 9 shows an NMR sepctrum of the product obtained in Example 15, namely ethyl [1(S)-benzyl-2(R,S)-hydroxy-3,3-dichloropropyl]carbamate.

Fig. 10 shows an IR spectrum of the product obtained in Example 15, namely ethyl [1(S)-benzyl-2(R,S)-hydroxy-3,3-dichloropropyl]carbamate.

25 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Referring to the carbonyl compounds of the above general formula (1), R^1 and R^2 each independently represents a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 30 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 30 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 30 carbon atoms, a cyano group, a hydrogen atom, a group of the above general formula (2) or a group of the above general formula (3), provided that one of R^1 and R^2 is a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 30 carbon atoms, a

1 substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 30
carbon atoms or a substituted or unsubstituted aryl group
containing 6 to 30 carbon atoms.

5 As the substituent, there may be mentioned a halogen
atom, an alkoxy carbonyl group, an alkoxy group, a protected
amino group, a cyano group, a nitro group, a sulfinyl group,
a sulfonyl group, an alkylthio group and the like. Each group
represented by R^1 or R^2 may have two or more such
substituents.

10 The above-mentioned substituted or unsubstituted alkyl
group containing 1 to 30 carbon atoms is not limited to any
particular species but includes, for example, methyl, ethyl,
butyl, isopropyl, cyclohexyl and the like. Preferred are
those groups which contain 1 to 20 carbon atoms.

15 The above-mentioned substituted or unsubstituted aralkyl
group containing 7 to 30 carbon atoms is not limited to any
particular species but includes, for example, benzyl,
phenylpropyl, phenylethyl, p-methoxybenzyl,
1-(N-t-butoxycarbonylamino)-2-phenylethyl,
20 1-(N-benzyloxycarbonylamino)-2-phenylethyl and the like.
Preferred are those groups which contain 7 to 20 carbon atoms.

The above-mentioned substituted or unsubstituted aryl
group containing 6 to 30 carbon atoms is not limited to any
particular species but includes, for example, phenyl,
25 p-chlorophenyl, p-nitrophenyl, naphthyl and the like.
Preferred are those groups which contain 6 to 20 carbon atoms.

Referring to the group represented by the above general
formula (2), X represents a halogen atom and n represents an
integer of 0 to 2.

30 Said halogen atom is not limited to any particular
species but includes a chlorine atom, a bromine atom, an
iodine atom or a fluorine atom and preferably is a chlorine
atom.

The above-mentioned group of general formula (2) is not
35 limited to any particular species but includes, among others,

1 chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, bromomethyl,
dibromomethyl, tribromomethyl, fluoromethyl, difluoromethyl,
trifluoromethyl, iodomethyl, diiodomethyl, triiodomethyl and
the like. Preferred among them are chloromethyl,
5 dichloromethyl and trichloromethyl.

Referring to the above-mentioned group of general formula
(3), Y represents an alkoxy group, an aralkyloxy group, a
substituted or unsubstituted amino group or an alkylthio
group.

10 Said alkoxy group is not limited to any particular
species but includes, for example, methoxy, ethoxy, t-butoxy
and the like. Preferred are those containing 1 to 10 carbon
atoms.

The above-mentioned aralkyloxy group is not limited to
15 any particular species but includes benzyloxy and the like,
among others. Preferred are those groups which contain 6 to
20 carbon atoms.

The above-mentioned substituted or unsubstituted amino
group is not limited to any particular species but includes,
20 for example, amino, dimethylamino and the like.

The above-mentioned alkylthio group is not limited to any
particular species but includes methylthio, phenylthio and
the like, among others.

The above-mentioned group of general formula (3) is not
25 limited to any particular species but includes, among others,
methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl,
t-butoxycarbonyl and the like. Preferred are methoxycarbonyl
and ethoxycarbonyl, however.

As the above-mentioned carbonyl compound of general
30 formula (1), there may be mentioned, for example, aldehydes
such as benzaldehyde, isobutyraldehyde, etc.; and ketones
such as acetophenone, propiophenone, cyclohexanone, ethyl
acetoacetate, methyl benzoylformate, phenacyl chloride,
 α -dichloroacetophenone, α -trichloroacetophenone, ethyl
35 4-chloroacetoacetate, benzoyl cyanide, t-butyl 1(S)-benzyl-2-

1 oxo-3,3-dichloropropylcarbamate, t-butyl 1(S)-benzyl-2-oxo-
3,3,3-trichloropropylcarbamate, methyl 3(S)-(N-benzyloxy-
carbonylamino)-2-oxo-4-phenylacetate, etc.

5 Referring to the above-defined symbols R^3 and R^4 , the
substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 10
carbon atoms is not limited to any particular species but
includes, for example, methyl, ethyl, n-butyl, isobutyl,
isopropyl, cyclohexyl, methoxymethyl and the like. Said group
preferably contains 1 to 6 carbon atoms and is more
10 preferably isobutyl.

Further referring to the symbols R^3 and R^4 , the aralkyl
group containing 7 to 20 carbon atoms is not limited to any
particular species but includes, for example, benzyl,
3-phenyl-1-propyl, α -phenylethyl, p-methoxybenzyl and the
15 like. Those containing 7 to 15 carbon atoms are preferred.

Again referring to the symbols R^3 and R^4 , the aryl group
containing 6 to 20 carbon atoms is not limited to any
particular species but includes, for example, phenyl,
p-hydroxyphenyl, p-chlorophenyl, p-nitrophenyl, naphthyl and
20 the like. Those containing 6 to 15 carbon atoms are
preferred.

Referring to the symbol R^5 defined above, the substituted
or unsubstituted primary alkyl group containing 1 to 20
carbon atoms or the substituted or unsubstituted secondary
25 alkyl group containing 1 to 20 carbon atoms is, for example,
methyl, ethyl, isopropyl, cyclohexyl, 2,4-dimethyl-3-pentyl
or the like. Preferred are those containing 1 to 10 carbon
atoms. More preferred are isopropyl, cyclohexyl and
2,4-dimethyl-3-pentyl.

30 Referring to the symbol R^5 , the substituted or
unsubstituted primary aralkyl group containing 7 to 30 carbon
atoms or the substituted or unsubstituted secondary aralkyl
group containing 7 to 30 carbon atoms is, for example,
benzhydryl, benzyl, phenylpropyl, α -phenylethyl,
35 p-methoxybenzyl and the like. Those containing 7 to 15 carbon



1 atoms are preferred and benzhydryl is more preferred.

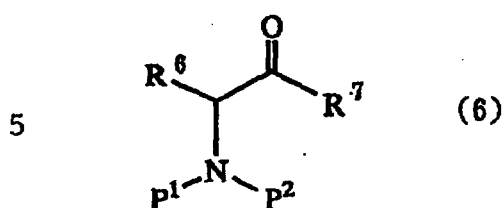
As the organoaluminum compound represented by the above general formula (4), there may be mentioned, among others, diisobutylaluminum isopropoxide, diisobutylaluminum
5 diphenylmethoxide, diisobutylaluminum ethoxide, diisobutylaluminum cyclohexyloxide, diisobutylaluminum 2,4-dimethyl-3-pentyloxide, diethylaluminum ethoxide and the like. Among them, diisobutylaluminum isopropoxide and diisobutylaluminum diphenylmethoxide are preferred.

10 The organoaluminum compound of the above general formula (4) can be prepared, for example, by (1) the reaction of a dialkylaluminum hydride with an alcohol, (2) the reaction of a trialkylaluminum with an alcohol (German Patent Specification No. 2507532), (3) the use, as such, of the
15 reaction mixture obtained upon reduction of a carbonyl compound, such as acetone, with DIBAH, (4) the reaction of a trialkylaluminum with a trialkoxyaluminum (German Patent Specification No. 2304617), or (5) the reaction of a trialkylaluminum with a trialkyl borate (German Patent
20 Specification No. 2151176).

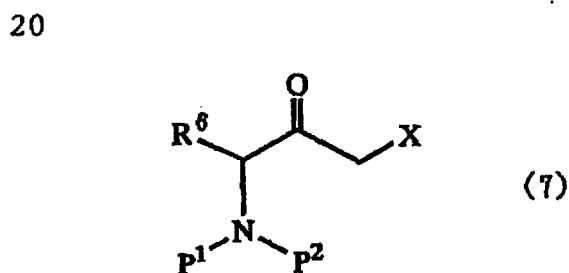
The process for reducing carbonyl compounds according to the present invention can be applied to the reduction of α -aminoketone derivatives of the general formula (6) shown below and the reduction of α -aminohaloketone derivatives of
25 the general formula (7) shown below. The process for reducing carbonyl compounds according to the present invention makes it possible to produce α -aminoalcohol derivatives of the general formula (8) shown below from the α -aminoketone derivatives of general formula (6) or produce α -aminohalohydrin
30 derivatives of the general formula (9) shown below from the α -aminohaloketone derivatives of general formula (7). These α -aminoalcohol derivatives and α -aminohalohydrin derivatives are compounds useful as intermediates for medicinal compounds.

The process for producing the α -aminoalcohol
35 derivatives mentioned above comprises reacting an

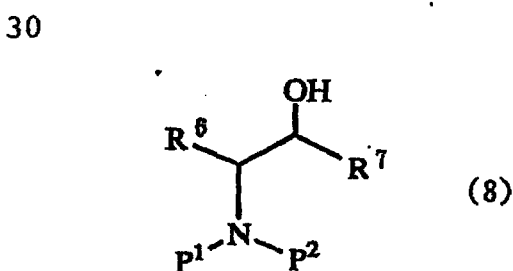
1 α -aminoketone derivative of the general formula (6)



(wherein R^6 represents a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 20 carbon atoms, a substituted or
10 unsubstituted aralkyl group containing 7 to 20 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 20 carbon atoms or a hydrogen atom, R^7 represents a group of the above general formula (2) or a group of the above general formula (3) and P^1 and P^2 each independently represents a
15 hydrogen atom or an amino-protecting group or P^1 in combination with P^2 represent a phthaloyl group, with the exception of the case in which P^1 and P^2 are the same and each is a hydrogen atom), in particular an α -aminohaloketone derivative of the general formula (7)

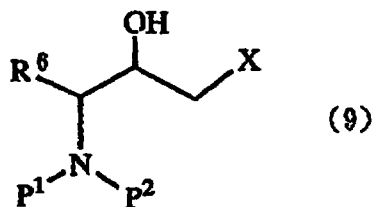


25 (wherein X represents a halogen atom and R^6 is as defined above) with an organoaluminum compound of the above general formula (4) to provide the corresponding α -aminoalcohol derivative of the general formula (8)



35

1 (wherein R⁶, R⁷, P¹ and P² are as defined above), in particular the corresponding α -aminohalohydrin derivative of the general formula (9)



10 (wherein X, R⁶, P¹ and P² are as defined above).

Referring to the above-mentioned α -aminoketone derivative of general formula (6) and α -aminohaloketone derivative of general formula (7), R⁶ is the side chain of a familiar α -amino acid or the side chain of an α -amino acid derivative obtained by processing such a familiar α -amino acid and represents a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 20 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 20 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 20 carbon atoms or a hydrogen atom.

Said substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 20 carbon atoms is not limited to any particular species but includes, for example, methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, t-butyl, hydroxymethyl, 1-hydroxyethyl, mercaptomethyl, methylthiomethyl, etc. Preferred are those containing 1 to 10 carbon atoms.

Said substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 20 carbon atoms is not limited to any particular species but includes, for example, benzyl, p-hydroxybenzyl, p-methoxybenzyl, phenylthiomethyl, α -phenethyl, etc. Preferred are those containing 7 to 15 carbon atoms.

Said substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 20 carbon atoms is not limited to any particular species but includes, for example, phenyl, p-hydroxyphenyl,

1 p-methoxyphenyl, etc. Preferred are those containing 6 to 15
carbon atoms.

Referring to the above-mentioned α -aminoketone
derivatives of general formula (6) and to the above-mentioned
5 α -aminohaloketone derivatives of general formula (7), P^1 and
 P^2 each independently represents a hydrogen atom or an amino-
protecting group or P^1 in combination with P^2 represent a
phthaloyl group, with the exception of the case in which P^1
and P^2 are the same and each is a hydrogen atom.

10 Said amino-protecting group is not limited to any
particular species provided that it is effective in
protecting the amino group from the reduction reaction in
question. It thus includes such protective groups as those
described in Theodora W. Green: Protective Groups in Organic
15 Synthesis, 2nd edition, John Wiley & Sons, 1990, pp. 309 to
384, for example, ethoxycarbonyl, methoxycarbonyl,
t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, acetyl, trifluoroacetyl,
benzyl, dibenzyl, tosyl, benzoyl, phthaloyl, etc. The amino-
protecting group should preferably be selected taking the
20 stereoselectivity of the reduction reaction into
consideration. The reduction reaction can be caused to
proceed with high erythroselectivity by employing, for
example, such an alkoxycarbonyl group as methoxycarbonyl,
t-butoxycarbonyl or ethoxycarbonyl or such an aralkyloxy
25 carbonyl group as benzyloxycarbonyl.

Referring to the above-mentioned α -aminoketone
derivatives of general formula (6), R' represents a group of
the above general formula (2) or a group of the above general
formula (3).

30 Referring to the above-mentioned α -aminohaloketone
derivatives of general formula (7), X represents a halogen
atom.

Said halogen atom is not limited to any particular
species but may be a chlorine, bromine, iodine or fluorine
35 atom. It is preferably a chlorine atom, however.

1 The above-mentioned α -aminoketone derivatives of
general formula (6) includes, but is not limited to, optically
active t-butyl (S)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
t-butyl (R)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
5 methyl (S)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
methyl (R)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
ethyl (S)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
ethyl (R)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
benzyl (S)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
10 benzyl (R)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
t-butyl (S)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
t-butyl (R)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
methyl (S)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
methyl (R)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
15 methyl (S)-(t-butoxycarbonylamino)-2-oxo-4-phenylbutyrate,
methyl (R)-(t-butoxycarbonylamino)-2-oxo-4-phenylbutyrate,
methyl (S)-(methoxycarbonylamino)-2-oxo-4-phenylbutyrate,
methyl (R)-(methoxycarbonylamino)-2-oxo-4-phenylbutyrate,
benzyl [1(S)-benzyl-2-oxo-3,3,3-trichloropropyl]carbamate,
20 benzyl [1(R)-benzyl-2-oxo-3,3,3-trichloropropyl]carbamate,
ethyl [1(S)-benzyl-3,3-dichloro-2-oxopropyl]carbamate,
ethyl [1(R)-benzyl-3,3-dichloro-2-oxopropyl]carbamate, etc.

 The above-mentioned α -aminohaloketone derivatives
includes, but is not limited to, optically active
25 t-butyl (S)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
t-butyl (R)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
methyl (S)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
methyl (R)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
ethyl (S)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
30 ethyl (R)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
benzyl (S)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
benzyl (R)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
benzyl (S)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
benzyl (R)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
35 t-butyl (S)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,

1 t-butyl (R)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
methyl (S)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
methyl (R)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
ethyl (S)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
5 ethyl (R)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
etc. Preferred among these are t-butyl (S)-(1-benzyl-
3-chloro-2-oxopropyl)carbamate and benzyl (S)-(1-
phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate.

Referring now to the process for reducing carbonyl
10 compounds according to the present invention, the reduction of
the carbonyl compound of general formula (1) is effected by
adding the carbonyl compound of general formula (1) to the
reaction system or adding the reducing agent to the carbonyl
compound of general formula (1), followed by stirring. The
15 reduction reaction is preferably carried out at a temperature
of -10 to 60°C, more preferably -10 to 30°C.

The organoaluminum compound of general formula (4) is
added preferably in an amount of 1 to 5 molar equivalents,
more preferably 1.5 to 3 molar equivalents, relative to the
20 carbonyl compound of general formula (1).

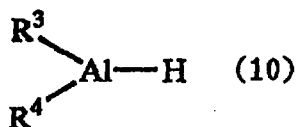
The solvent to be used in the practice of the present
invention is not limited to any particular species but
includes, among others, alcohol compounds of the formula R^5OH
in which R^5 is the same as R^5 in the general formula (4) shown
25 above, as well as toluene, hexane, cyclohexane, heptane,
tetrahydrofuran, t-butyl methyl ether, 1,2-dimethoxyethane,
methylene chloride, N,N-dimethylformamide and the like.
Preferred among the solvents other than the alcohols
mentioned above are toluene, tetrahydrofuran and hexane.

30 Although the procedure for after-treatment is not limited
to any particular one, the product alcohol compound of
general formula (5) can be recovered after completion of the
reaction by an ordinary after-treatment and isolation
procedure, for example, by hydrolyzing the reaction mixture
35 with an aqueous acid solution, extracting the same,

concentrating the extract and then subjecting the concentrate to isolation treatment using a column, crystallization, distillation and/or the like.

The compound of the above-mentioned general formula (4) can also be prepared by the reaction mentioned below and the thus-prepared reaction mixture can be used as such for the reduction of carbonyl compounds of general formula (1), (6) or (7).

Thus, the preparation product obtained by reacting an organoaluminum compound of the general formula (10)



(wherein R³ and R⁴ each independently represents a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 10 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 20 carbon atoms or a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 20 carbon atoms) with an alcohol compound of the general formula (11)

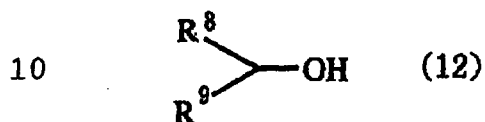


(wherein R⁵ is a substituted or unsubstituted primary alkyl group containing 1 to 20 carbon atoms, a substituted or unsubstituted secondary alkyl group containing 1 to 20 carbon atoms, a substituted or unsubstituted primary aralkyl group containing 7 to 30 carbon atoms or a substituted or unsubstituted secondary aralkyl group containing 7 to 30 carbon atoms) can be used for the reduction of the carbonyl compounds mentioned above.

The organoaluminum compound of the above general formula (10) is, for example, diethylaluminum hydride, diisobutylaluminum hydride and the like. Preferred among them

1 is diisobutylaluminum hydride.

The alcohol compound of the above general formula (11) is not limited to any particular species provided that it is high in hydrogen ion-donating ability. As examples, there
5 may be mentioned isopropanol, benzhydrol, 2,4-dimethyl-3-pentanol, cyclohexanol, 2-methoxycyclohexanol and the like. Preferred are alcohol compounds of the general formula (12)



(wherein R⁸ and R⁹ each independently represents a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 10 carbon atoms,
15 a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 20 carbon atoms or a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 20 carbon atoms or R⁸ in combination with R⁹ represent a cycloalkyl group). More preferred are isopropanol and benzhydrol.

20 Said substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 10 carbon atoms is, for example, methyl, ethyl, isopropyl or the like. Methyl is preferred, however.

Said substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 20 carbon atoms is, for example, benzyl,
25 phenylpropyl, α -phenylethyl, p-methoxybenzyl or the like.

Said substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 20 carbon atoms is, for example, phenyl, p-hydroxyphenyl, p-chlorophenyl, p-nitrophenyl, naphthyl or the like.

30 Said cycloalkyl group is, for example, cyclohexyl, cyclopentyl or the like.

The process for reducing carbonyl compounds according to the present invention can be carried out, for example, in the following manner.

35 First, the reducing agent is prepared by reacting the organoaluminum compound of general formula (10) with the

1 alcohol compound of general formula (11).

Said organoaluminum compound of general formula (10) is used in an amount below 3 molar equivalents, preferably in an amount of 1 to 5 molar equivalents, more preferably 1.5 to 3 molar equivalents, relative to the carbonyl compound of general formula (1).

Said alcohol of general formula (11) is added in an amount below 3 molar equivalents, preferably in an amount of 1 to 2 molar equivalents, relative to the organoaluminum compound of general formula (10).

The preparation of the reducing agent by reacting said organoaluminum compound of general formula (10) with said alcohol compound of general formula (11) can be carried out, for example, by adding the alcohol compound of general formula (11) to a solution of the organoaluminum compound of general formula (10) in toluene, tetrahydrofuran, hexane or the like and then stirring the mixture. The addition conditions are not critical but the addition is preferably carried out at -10 to 60°C, more preferably 0 to 40°C. The stirring conditions are not critical but the stirring is preferably carried out at 0 to 30°C for 1 to 10 hours. It is also possible to add the organoaluminum compound of general formula (10) to the alcohol compound of general formula (11).

Then, the carbonyl compound of general formula (1) is added to the reaction system, or the reducing agent is added to the carbonyl compound of general formula (1), and the mixture is stirred to effect the reduction of the carbonyl compound of general formula (1). The reduction temperature is preferably within the range of -10 to 60°C, more preferably -10 to 30°C.

In accordance with the present invention, the carbonyl compound is reduced using an alkylaluminum alkoxide differing from the one derivable from the reactant carbonyl compound. In this case, by adequately selecting the alkoxide group of said alkylaluminum alkoxide in view of the alkoxide group

1 formed as an intermediate from the carbonyl compound, it becomes possible to increase the rate of intermediate formation, carry out the reaction at low temperatures and control the configuration of the reduction product alcohol.

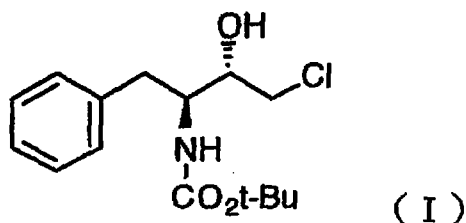
5 It is possible to reduce the carbonyl compound of formula (1), (6) or (7) under mild conditions and, furthermore, it is possible to stereoselectively reduce certain carbonyl compounds, for example α -keto ester derivatives, which can hardly be reduced with ordinary aluminum trialkoxides.

10 By adequately selecting the above-mentioned amino-protecting group, for example, it is possible to produce the erythro form of the α -aminoalcohol derivative of general formula (8) or of the α -aminohalohydrin derivative of general formula (9) with very high stereoselectivity. Thus, for
15 example, in the case of reduction of optically active t-butyl (S)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate, which is a phenylalanine derivative, the corresponding optically active aminohalohydrin can be obtained with a diastereomer excess (d.e.) of not lower than 94%. When benzhydrol, for instance,
20 is used as the alcohol compound, the corresponding optically active aminohalohydrin can be obtained with a surprisingly high diastereomer excess of 98%. In the case of reduction of methyl (S)-(t-butoxy carbonylamino)-2-oxo-4-phenylbutyrate, too, the corresponding optically active α -hydroxyester can
25 be obtained with a high erythroselectivity. The starting α -aminoketone derivative of general formula (7) can generally be produced by reacting the corresponding α -amino acid derivative (e.g. α -amino acid ester) with the magnesium enolate of α -chloroacetic acid, for instance (Japanese
30 Patent Application Hei-07-273547). An HIV protease inhibitor can readily be derived from the optically active aminohalohydrin mentioned above (Japanese Kokai Publication Hei-08-99959).

35 BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION

1 The following examples are further illustrative of the
present invention but are by no means limitative of the scope
of the present invention.

5 Example 1 Production of t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-
chloropropyl]carbamate (I)



15 To an ice-cooled 1.0 M solution of triisobutylaluminum in
hexane (10.5 ml, 10.5 mmol) was added 0.76 ml (10 mmol) of 2-
propanol, and the mixture was stirred at room temperature for
30 minutes. After dilution of the mixture with 10 ml of
toluene, 0.759 g (2.5 mmol) of t-butyl [1(S)-benzyl-2-oxo-3-
chloropropyl]carbamate was added and the resultant mixture
was stirred at room temperature for 2 hours. Hydrolysis with
1 N hydrochloric acid, extraction with ethyl acetate and
20 concentration gave 0.840 g of pale-yellow crystals. The
crystals obtained were subjected to quantitative analysis by
HPLC and the yield and selectivity were determined.

25 Yields: t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-
chloropropyl]carbamate 97.4%; t-butyl [1(S)-benzyl-2(R)-
hydroxy-3-chloropropyl]carbamate 2.6%. Selectivity: (1S,2S)
form/(1S,2R) form = 97.4/2.6.

30 Example 2 Production of t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-
chloropropyl]carbamate (I)

35 To a 1.0 M solution of triisobutylaluminum in hexane
(10.5 ml, 10.5 mmol) was added 0.47 g (2.5 mmol) of
triisopropoxyborane, and the mixture was heated at 170°C for 2
hours. After cooling to 80°C, the pressure was reduced to 10
mmHg to thereby cause the excess triisobutylborane to distill
off. After cooling to room temperature and dilution with 20

1 ml of toluene, 0.744 g (2.5 mmol) of t-butyl [1(S)-benzyl-2-oxo-3-chloropropyl]carbamate was added and the resultant mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Hydrolysis with 1 N hydrochloric acid, extraction with ethyl acetate and concentration gave 0.995 g of pale-yellow crystals. The crystals obtained were subjected to quantitative analysis by HPLC and the yield and selectivity were determined.

Yields: t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate 80.1%; t-butyl [1(S)-benzyl-2(R)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate 3.4%. Selectivity: (1S,2S) form/(1S,2R) form = 95.9/4.1.

Example 3 Production of t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate (I)

A hexane solution of diethylaluminum ethoxide (about 1 M, 10.4 ml, 10.4 mmol) was diluted with 18 ml of toluene, then 1.489 g (5 mmol) of t-butyl [1(S)-benzyl-2-keto-3-chloropropyl]carbamate was added, and the mixture was stirred at room temperature for 24 hours. After quenching with 1 N hydrochloric acid, the mixture was extracted with ethyl acetate. Concentration of the extract gave 2.560 g of pale-yellow crystals. The crystals obtained were subjected to quantitative analysis by HPLC and the yield and selectivity were determined.

Yields: t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate 55.7%; t-butyl [1(S)-benzyl-2(R)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate 8.3%. Selectivity: (1S,2S) form/(1S,2R) form = 87/13.

Example 4 Production of t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate (I)

Acetone (581 mg, 10 mmol) was added to 9.9 ml (10 mmol) of a toluene solution of DIBAH (1.02 M) at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour.

1 Then, 1.489 g (5 mmol) of t-butyl [1(S)-benzyl-2-oxo-3-
chloropropyl]carbamate was added and the resultant mixture
was stirred at room temperature for 2 hours. After hydrolysis
5 extracted with ethyl acetate. Concentration of the extract
gave 1.635 g of pale-yellow crystals. The crystals obtained
were subjected to quantitative analysis by HPLC and the yield
and selectivity were determined.

Yields: t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-
10 chloropropyl]carbamate 82.6%; t-butyl [1(S)-benzyl-2(R)-
hydroxy-3-chloropropyl]carbamate 4.1%. Selectivity: (1S,2S)
form/(1S,2R) form = 95.2/4.8.

Example 5 Production of t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-
15 chloropropyl]carbamate (I)

2-Propanol (1.53 ml, 20 mmol) was added to 9.8 ml (10
mmol) of a toluene solution of DIBAH (1.02 M) at room
temperature and the mixture was stirred at room temperature
for 1 hour. Thereto was added 1.489 g (5.0 mmol) of t-butyl
20 [1(S)-benzyl-2-oxo-3-chloropropyl]carbamate, and the resultant
mixture was stirred at room temperature for 2 hours, followed
by hydrolysis with 1 N hydrochloric acid under cooling with
ice. Extraction with ethyl acetate and concentration gave
1.61 g of pale-yellow crystals. Purification by silicagel
25 column chromatography (hexane/ethyl acetate) gave 1.386 g of
t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate
(yield: 92.5%) and 33 mg of t-butyl [1(S)-benzyl-2(R)-hydroxy-
3-chloropropyl]carbamate (yield: 2.2%). [(1S,2S) form/(1S,2R)
form = 97.7/2.3].

30 An NMR spectrum of the thus-obtained product t-butyl
[1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate is shown in
Fig. 1 and an IR spectrum of the same in Fig. 2.

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

Melting point: 168.5 to 169.5°C.

1 Example 6 Production of t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate (I)

 Benzhydrol (3.68 g, 20 mmol) was added to 9.9 ml (10 mmol) of a toluene solution of DIBAH (1.02 M) at room
5 temperature, followed by addition of 20 ml of toluene. After stirring the mixture at room temperature for 1 hour, 1.489 g (5 mmol) of t-butyl [1(S)-benzyl-2-oxo-3-chloropropyl]carbamate was added and the resultant mixture was stirred at room
10 temperature for 2 hours. After hydrolysis with 1 N hydrochloric acid, the reaction mixture was extracted with ethyl acetate and the organic layer obtained was subjected to quantitative analysis by HPLC and the yield and selectivity were determined.

 Yields: t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate 99.1%; t-butyl [1(S)-benzyl-2(R)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate 0.9%.

 Selectivity: (1S,2S) form/(1S,2R) form = 99.1/0.9.

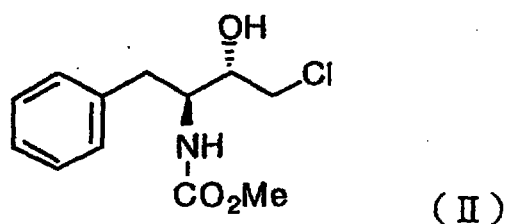
20 Example 7 Production of t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate (I)

 Cyclohexanol (2.0 g, 20 mmol) and 10 ml of toluene were added to 9.8 ml (10 mmol) of a toluene solution of DIBAH (1.02 M) at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Thereto was added 1.489 g (5.0
25 mmol) of t-butyl [1(S)-benzyl-2-oxo-3-chloropropyl]carbamate, and the resultant mixture was stirred at room temperature for 2 hours, followed by hydrolysis with 1 N hydrochloric acid with ice cooling. Extraction with ethyl acetate and concentration gave 1.53 g of pale-yellow crystals. The
30 crystals obtained were subjected to quantitative analysis by HPLC and the yield and selectivity were determined.

 Yields: t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate 93.4%; t-butyl [1(S)-benzyl-2(R)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate 2.9%.

 Selectivity: (1S,2S) form/(1S,2R) form = 97.0/3.0.

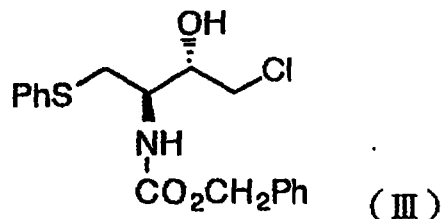
1
Example 8 Production of methyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate (II)



10 The procedure of Example 1 was followed using 1.28 g (5 mmol) of methyl [1(S)-benzyl-2-oxo-3-chloropropyl]carbamate in lieu of t-butyl [1(S)-benzyl-2-oxo-3-chloropropyl]carbamate, to give 1.314 g of pale-yellow crystals. Recrystallization from hexane/ethyl acetate/ethanol gave 1.063 g of methyl
15 [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate (yield: 78.0%). Analysis of the mother liquor by HPLC revealed the presence of 60.0 mg of methyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate (yield: 4.5%) and 36.1 mg of methyl [1(S)-benzyl-2(R)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate (yield:
20 2.8%). Selectivity with respect to the total reaction products: (1S,2S) form/(1S,2R) form = 96.7/3.3.

An NMR spectrum of the thus-obtained product methyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate is shown in Fig. 3 and an IR spectrum of the same in Fig. 4.

25
Example 9 Production of benzyl [1(R)-phenylthiomethyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate (III)



35 2-Propanol (26.44 g, 440 mmol) was added to 216 ml (220 mmol) of a toluene solution of DIBAH (1.02 M) at room

1 temperature and the mixture was stirred at room temperature
for 1 hour. Thereto was added 39.6 g (108.9 mmol) of t-
benzyl [1(R)-phenylthiomethyl-2-oxo-3-chloropropyl]carbamate,
and the resultant mixture was stirred at room temperature for
5 3 hours, followed by hydrolysis with 500 ml of 1 N
hydrochloric acid with ice cooling. After extraction with 300
ml of ethyl acetate, the extract was washed in sequence with
500 ml of 2% aqueous sodium hydrogencarbonate and 200 ml of
2% aqueous sodium chloride, dried over with anhydrous
10 magnesium sulfate and concentrated to give 75.6 g of a pale-
yellow solid. The solid obtained was crystallized out from
toluene/hexane to give 32.9 g of benzyl [1(R)-phenylthiomethyl
-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate (yield 82.7%).
Analysis of the mother liquor by HPLC revealed the presence
15 of 2.03 g of benzyl [1(R)-phenylthiomethyl-2(S)-hydroxy-3-
chloropropyl]carbamate (yield 5.1%) and 1.753 g of benzyl
[1(R)-phenylthiomethyl-2(R)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate
(yield 4.4%). Selectivity with respect to the total of the
reaction products: (1R,2S) form/(1R,2R) form =95.2/4.8. An
20 NMR spectrum of the thus-obtained product benzyl [1(R)-
phenylthiomethyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate is
shown in Fig. 5 and an IR spectrum of the same in Fig. 6.

Example 10 Production of benzyl alcohol

25 2-Propanol (1.53 ml, 20 mmol) was added to 9.8 ml (10
mmol) of a toluene solution of DIBAH (1.02 M) at room
temperature and the mixture was stirred at room temperature
for 1 hour. Thereto was added 0.531 g of benzaldehyde, and
the resultant mixture was stirred at room temperature for 2
30 hours and then hydrolyzed with 1 N hydrochloric acid with ice
cooling. Extraction with ethyl acetate and concentration
gave 615 mg of benzyl alcohol as an oil. HPLC analysis of
the oil obtained revealed a conversion of 99.9% and a yield of
78.0%.

1 Example 11 Production of 1-phenyl-2-chloroethanol

 The procedure of Example 10 was followed using 0.773 g (5
mmol) of phenacyl chloride in lieu of benzaldehyde, to give
809 mg of 1-phenyl-2-chloroethanol as an oil. Conversion
5 rate: 97.5%; yield 80.4%.

 Example 12 Production of α -phenethyl alcohol

 2-Propanol (1.53 ml, 20 mmol) was added to 9.9 ml (10
mmol) of a toluene solution of DIBAH (1.02 M) at room
10 temperature and the mixture was stirred at room temperature
for 1 hour. Thereto was added 0.601 g of acetophenone, and
the resultant mixture was stirred at room temperature for 6
hours, followed by hydrolysis with 1 N hydrochloric acid with
ice cooling. Extraction with ethyl acetate and concentration
15 gave 1.001 g of α -phenethyl alcohol as an oil. Conversion
55%, yield 47.7%.

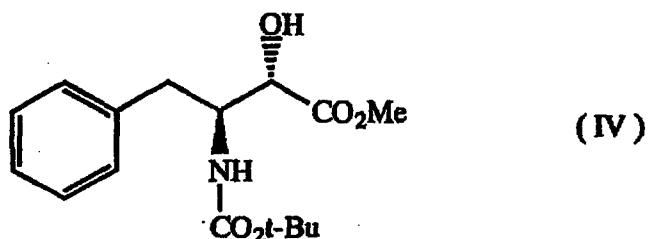
 Example 13 Production of α -phenethyl alcohol

 Benzhydrol (3.68 g, 20 mmol) was added to 9.9 ml (10
20 mmol) of a toluene solution of DIBAH (1.02 M) at room
temperature and the mixture was stirred at room temperature
for 1 hour. Thereto was added 0.601 g (5 mmol) of
acetophenone, and the resultant mixture was stirred at room
temperature for 2 hours, followed by hydrolysis with 1 N
25 hydrochloric acid with ice cooling. Extraction with ethyl
acetate and concentration gave an oil, which was subjected to
quantitative analysis by HPLC. Thus was confirmed the
formation of α -phenethyl alcohol in 42.3% yield (conversion
53.3%).

30

 Example 14 Production of methyl 2(S)-hydroxy-3(S)-(t-
butoxycarbonylamino)-4-phenylbutyrate (IV)

35



Benzhydrol (0.737 g, 4 mmol) was added to 2 ml (2.04 mmol) of a toluene solution of DIBAH (1.02 M) at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Thereto was added 0.307 g (1 mmol) of methyl 3(S)-(t-butoxycarbonylamino)-2-oxo-4-phenylbutyrate, and the resultant mixture was stirred at room temperature for 2 hours, followed by hydrolysis with 1 N hydrochloric acid with ice cooling. Extraction with ethyl acetate, concentration of the extract and purification of the thus-obtained oil by preparative TLC gave 217 mg of a mixture of methyl 2(S)-hydroxy-3(S)-(t-butoxycarbonylamino)-4-phenylbutyrate and methyl 2(R)-hydroxy-3-(S)-(t-butoxycarbonylamino)-4-phenylbutyrate. Upon HPLC analysis, the diastereoselectivity was found to be (2S,3S)/(2R,3S) = 94/6.

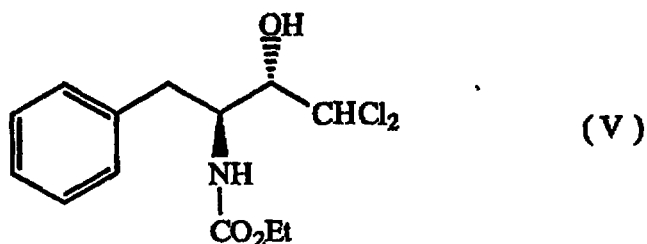
Yields: methyl 2(S)-hydroxy-3(S)-(t-butoxycarbonylamino)-4-phenylbutyrate 65.9%; methyl 2(R)-hydroxy-3-(S)-(t-butoxycarbonylamino)-4-phenylbutyrate 4.2%.

An NMR spectrum of the thus-obtained product methyl 2(R,S)-hydroxy-3(S)-(t-butoxycarbonylamino)-4-phenylbutyrate is shown in Fig. 7 and an IR spectrum of the same in Fig. 8.

Example 15 Production of ethyl [1(S)-benzyl-3,3-dichloro-2(S)-hydroxypropyl]carbamate (V)

1

5



2-Propanol (920 mg, 1.5 mmol) was added to 0.73 ml (0.74 mmol) of a toluene solution of DIBAH (1.01 M) at room temperature and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Thereto was added 100 mg (0.33 mmol) of ethyl [1(S)-benzyl-3,3-dichloro-2-oxopropyl]carbamate, and the resultant mixture was stirred at room temperature for 3.5 hours, then at 40°C for 2 hours and, further, at room temperature for 15 hours, followed by hydrolysis with 1 N hydrochloric acid with ice cooling. Extraction with ethyl acetate and concentration of the extract gave an oil, which was purified by preparative TLC to give 66.7 mg (0.22 mmol) of a mixture of ethyl [1(S)-benzyl-3,3-dichloro-2(S)-hydroxypropyl]carbamate and ethyl [1(S)-benzyl-3,3-dichloro-2(R)-hydroxypropyl]carbamate. The diastereoselectivity as determined by HPLC was (1S,2S)/(1S,2R) =95/5.

Yields: ethyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3,3-dichloropropyl]carbamate 62.7%; ethyl [1(S)-benzyl-2(R)-hydroxy-3,3-dichloropropyl]carbamate 33%.

An NMR spectrum of the thus-obtained product ethyl [1(S)-benzyl-3,3-dichloro-2(R,S)-hydroxypropyl]carbamate is shown in Fig. 9 and an IR spectrum of the same in Fig. 10.

30 Reference Example 1 Production of t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-3-epoxypropyl]carbamate

A 0.976-g portion of the product obtained in Example 1, namely t-butyl [1(S)-benzyl-2(S)-hydroxy-3-chloropropyl]carbamate, was suspended in 8 ml of acetone, then 2 ml of 10% sodium hydroxide was added, and the mixture was stirred at

1 room temperature for 1 hour. The aqueous layer was separated
and the organic layer was concentrated to dryness to give t-
butyl [1(S)-benzyl-2(S),3-epoxypropyl]carbamate. After
purification by preparative TLC, the optical purity (99.8% ee)
5 was confirmed using a chiral column.

Reference Example 2 Production of α -phenethyl alcohol

Acetophenone (0.601 g) was dissolved in 15 ml of 2-
propanol, 2.04 g of aluminum triisopropoxide was added, and
10 the mixture was stirred at 25°C for 4 hours. After
hydrolysis with 1 N hydrochloric acid, the mixture was
extracted with ethyl acetate. Concentration gave 0.564 g of
an oil, which was analyzed by HPLC (conversion 0.6%, yield
0.4%).

15

Reference Example 3 Reduction of methyl 3(S)-(t-butoxycarbonylamino)-2-oxo-4-phenylbutyrate with Al(O-iPr),

Methyl 3(S)-(t-butoxycarbonylamino)-2-oxo-4-
phenylbutyrate (307 mg) was dissolved in 6 ml of 2-propanol,
20 204 mg (2 mmol) of Al(O-iPr), was added, and the mixture was
stirred at room temperature for 1 hour and then at 50°C for
further 15 hours. However, the formation of the reduction
product methyl 2(R,S)-hydroxy-3(S)-(t-butoxycarbonylamino)-4-
phenylbutyrate was scarcely observed.

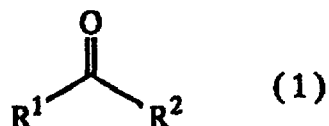
25

INDUSTRIAL APPLICABILITY

Being constituted as mentioned above, the present
invention makes it possible to reduce carbonyl compounds to
the corresponding hydroxy compounds in a simple and easy
30 manner at a lower temperature with high stereoselectivity.
Thus, for example, the invention makes it possible to produce
aminohalohydrin derivatives, which are intermediates in the
production of useful medicinal compounds, from aminohaloketone
derivatives derived from phenylalanine and the like, under
35 mild conditions with very high stereoselectivity.

CLAIMS

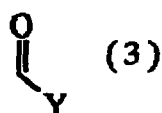
1. A process for reducing carbonyl compounds which comprises reacting a carbonyl compound of the general formula (1)



wherein R¹ and R² each independently represents a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 30 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 30 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 30 carbon atoms, a cyano group, a hydrogen atom, a group of the general formula (2)

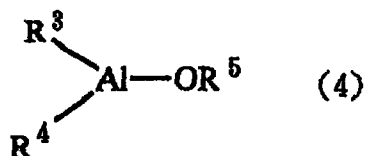


in which X represents a halogen atom and n represents an integer of 0 to 2, or a group of the general formula (3)

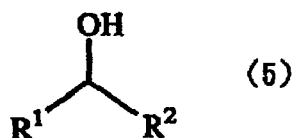


in which Y represents an alkoxy group, an aralkyloxy group, a substituted or unsubstituted amino group or an alkylthio group, provided that one of R¹ and R² is a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 30 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 30 carbon atoms or a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 30 carbon atoms, with an organoaluminum compound of the general formula (4)





wherein R³ and R⁴ each independently represents a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 10 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 20 carbon atoms or a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 20 carbon atoms and R⁵ represents a substituted or unsubstituted primary alkyl group containing 1 to 20 carbon atoms, a substituted or unsubstituted secondary alkyl group containing 1 to 20 carbon atoms, a substituted or unsubstituted primary aralkyl group containing 7 to 30 carbon atoms or a substituted or unsubstituted secondary aralkyl group containing 7 to 30 carbon atoms, to provide the corresponding alcohol compound of the general formula (5)



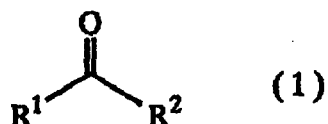
wherein R¹ and R² are as defined above.

2. The process for reducing carbonyl compounds according to Claim 1, wherein the organoaluminum compound of general formula (4) is diisobutylaluminum isopropoxide or diisobutylaluminum diphenylmethoxide.

3. A process for reducing carbonyl compounds which comprises reacting a carbonyl compound of the general formula (1)



1

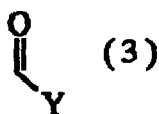


5

wherein R^1 and R^2 each independently represents a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 30 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 30 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 30 carbon atoms, a cyano group, a hydrogen atom, a group of the general formula (2)



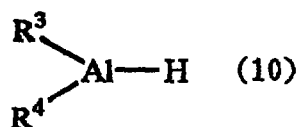
15 in which X represents a halogen atom and n represents an integer of 0 to 2, or a group of the general formula (3)



20

in which Y represents an alkoxy group, an aralkyloxy group, a substituted or unsubstituted amino group or an alkylthio group, provided that one of R^1 and R^2 is a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 30 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 30 carbon atoms or a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 30 carbon atoms, with a compound prepared in advance from an organoaluminum compound of the general formula (10)

30



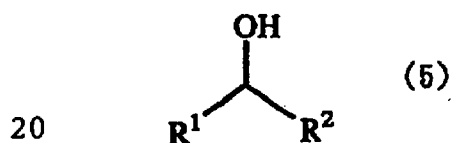
35 wherein R^3 and R^4 each independently represents a substituted



1 or unsubstituted alkyl group containing 1 to 10 carbon atoms,
a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to
20 carbon atoms or a substituted or unsubstituted aryl group
containing 6 to 20 carbon atoms, and an alcohol compound of
5 the general formula (11)



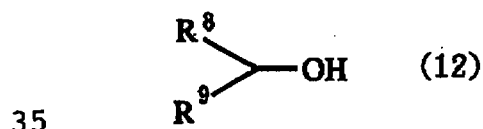
wherein R^5 represents a substituted or unsubstituted primary
10 alkyl group containing 1 to 20 carbon atoms, a substituted or
unsubstituted secondary alkyl group containing 1 to 20 carbon
atoms, a substituted or unsubstituted primary aralkyl group
containing 7 to 30 carbon atoms or a substituted or
unsubstituted secondary aralkyl group containing 7 to 30
15 carbon atoms, to provide the corresponding alcohol compound of
the general formula (5)



wherein R^1 and R^2 are as defined above.

25 4. The process for reducing carbonyl compounds according
to Claim 3, wherein the organoaluminum compound of general
formula (10) is diisobutylaluminum hydride.

5. The process for reducing carbonyl compounds according
to Claim 3 or 4, wherein the alcohol compound of general
30 formula (11) is an alcohol compound of the general formula
(12)





1
in which R⁸ and R⁹ each independently represents a substituted
or unsubstituted alkyl group containing 1 to 10 carbon atoms,
a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to
5 20 carbon atoms or a substituted or unsubstituted aryl group
containing 6 to 20 carbon atoms or R⁸ in combination with R⁹
represent a cycloalkyl group.

6. The process for reducing carbonyl compounds according
10 to Claim 5, wherein the alcohol compound of general formula
(12) is isopropanol.

7. The process for reducing carbonyl compounds according
to Claim 5, wherein the alcohol compound of general formula
15 (12) is benzhydrol.

8. The process for reducing carbonyl compounds according
to Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7, wherein the reduction
reaction is carried out at a temperature of -10°C to 30°C .
20

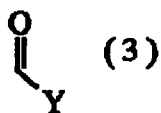
9. The process for reducing carbonyl compounds according
to Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8, wherein, in the carbonyl
compound of general formula (1), R¹ is a substituted or
unsubstituted alkyl group containing 1 to 30 carbon atoms, a
25 substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 30
carbon atoms or a substituted or unsubstituted aryl group
containing 6 to 30 carbon atoms and R² is a group of the
general formula (2)



in which X represents a halogen atom and n represents an
integer of 0 to 2, or a group of the general formula (3)

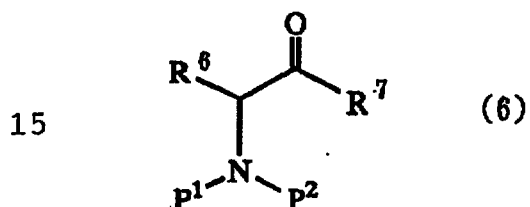


1

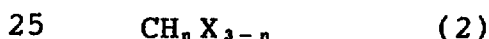


5 in which Y represents an alkoxy group, an aralkyloxy group, a substituted or unsubstituted amino group or an alkylthio group.

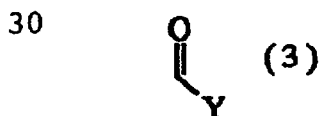
10 10. A process for producing α -aminoalcohol derivatives which comprises reacting an α -aminoketone derivative of the general formula (6)



15 wherein R⁶ represents a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 20 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 20 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 20 carbon atoms or a hydrogen atom, R⁷ represents a group of the general formula (2)



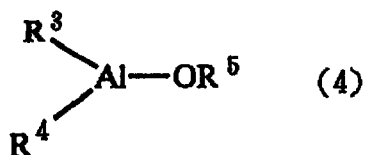
25 in which X represents a halogen atom and n represents an integer of 0 to 2, or a group of the general formula (3)



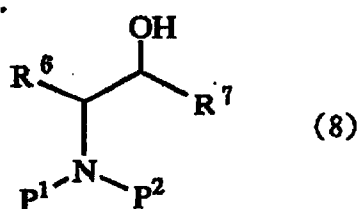
30 in which Y represents an alkoxy group, an aralkyloxy group, a substituted or unsubstituted amino group or an alkylthio group, and P¹ and P² each independently represents a hydrogen



atom or an amino-protecting group or P¹ in combination with P² represent a phthaloyl group, with the exception of the case in which P¹ and P² are the same and each is a hydrogen atom, with an organoaluminum compound of the general formula (4)



wherein R³ and R⁴ each independently represents a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 10 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 20 carbon atoms or a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 20 carbon atoms and R⁵ represents a substituted or unsubstituted primary alkyl group containing 1 to 20 carbon atoms, a substituted or unsubstituted secondary alkyl group containing 1 to 20 carbon atoms, a substituted or unsubstituted primary aralkyl group containing 7 to 30 carbon atoms or a substituted or unsubstituted secondary aralkyl group containing 7 to 30 carbon atoms, to provide the corresponding compound of the general formula (8)



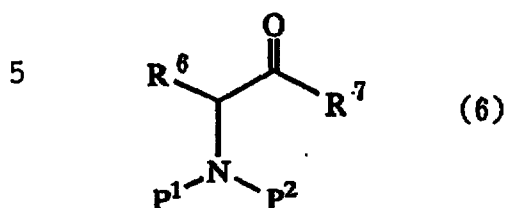
wherein R⁶, R⁷, P¹ and P² are as defined above.

11. The process for producing α-aminoalcohol derivatives according to Claim 10, wherein the organoaluminum compound of general formula (4) is diisobutylaluminum isopropoxide or diisobutylaluminum diphenylmethoxide.

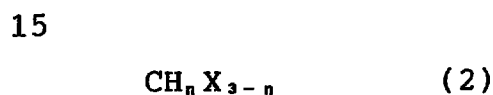
12. A method of producing α-aminoalcohol derivatives



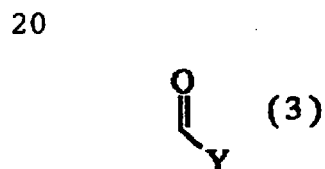
1 which comprises reacting an α -aminoketone derivative of the
general formula (6)



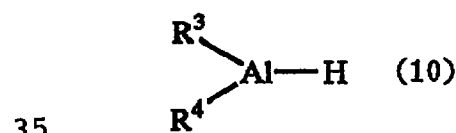
10 wherein R^6 represents a substituted or unsubstituted alkyl
group containing 1 to 20 carbon atoms, a substituted or
unsubstituted aralkyl group containing 7 to 20 carbon atoms,
a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 20
carbon atoms or a hydrogen atom, R^7 represents a group of the
general formula (2)



in which X represents a halogen atom and n represents an
integer of 0 to 2, or a group of the general formula (3)



25 in which Y represents an alkoxy group, an aralkyloxy group,
a substituted or unsubstituted amino group or an alkylthio
group, and P^1 and P^2 each independently represents a hydrogen
atom or an amino-protecting group or P^1 in combination with P^2
represent a phthaloyl group, with the exception of the case
in which P^1 and P^2 are the same and each is a hydrogen atom,
30 with a compound prepared in advance from an organoaluminum
compound of the general formula (10)



1

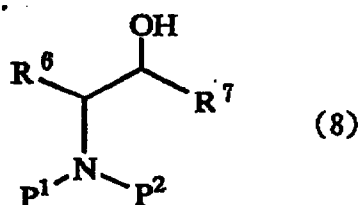
wherein R^3 and R^4 each independently represents a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 10 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 20 carbon atoms or a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 20 carbon atoms, and an alcohol compound of the general formula (11)



10

wherein R^5 represents a substituted or unsubstituted primary alkyl group containing 1 to 20 carbon atoms, a substituted or unsubstituted secondary alkyl group containing 1 to 20 carbon atoms, a substituted or unsubstituted primary aralkyl group containing 7 to 30 carbon atoms or a substituted or unsubstituted secondary aralkyl group containing 7 to 30 carbon atoms, to provide the corresponding compound of the general formula (8)

20



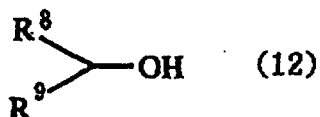
wherein R^6 , R^7 , P^1 and P^2 are as defined above.

13. The process for producing α -aminoalcohol derivatives according to Claim 12, wherein the organoaluminum compound of general formula (10) is diisobutylaluminum hydride.

14. The process for producing α -aminoalcohol derivatives according to Claim 12 or 13, wherein the alcohol compound of general formula (11) is an alcohol compound of the general formula (12)



1



This Sheet Has Been Replaced



5

10

in which R⁸ and R⁹ each independently represents a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 10 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 20 carbon atoms or a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 20 carbon atoms or R⁸ in combination with R⁹ represent a cycloalkyl group.

15

15. The process for producing α -aminoalcohol derivatives according to Claim 14, wherein the alcohol compound of general formula (12) is isopropanol.

20

16. The process for producing α -aminoalcohol derivatives according to Claim 14, wherein the alcohol compound of general formula (12) is benzhydrol.

25

17. The process for producing α -aminoalcohol derivatives according to Claim 10, 11, 12, 13, 14, 15 or 16, wherein the reduction reaction is carried out at a temperature of -10°C to 30°C.

30

18. The process for producing α -aminoalcohol derivatives according to Claim 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 or 17, wherein one of P¹ and P² in the α -aminoketone derivative of general formula (6) is a hydrogen atom and the other is an amino-protecting alkoxy carbonyl or aralkyloxy carbonyl group.

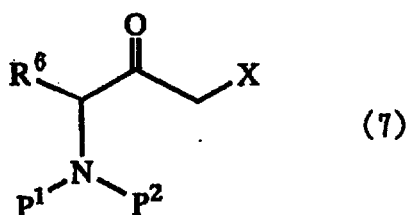
35

19. The process for producing α -aminoalcohol derivatives according to Claim 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 or 18, wherein the α -aminoalcohol derivative of general

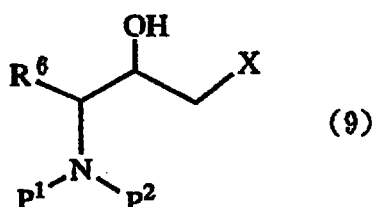
THIS SHEET HAS BEEN
REPLACED

1 formula (11) is obtained stereoselectively in the erythro
form.

20. The process for producing α -aminoalcohol
5 derivatives according to Claim 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17,
18 or 19, wherein the α -aminoketone derivative of general
formula (6) is an α -aminohaloketone derivative of the
general formula (7)



15 in which X represents a halogen atom, R⁶ represents a
substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 20
carbon atoms, a substituted or unsubstituted aralkyl group
containing 7 to 20 carbon atoms, a substituted or
unsubstituted aryl group containing 6 to 20 carbon atoms or a
20 hydrogen atom and P¹ and P² each independently represents a
hydrogen atom or an amino-protecting group or P¹ in
combination with P² represent a phthaloyl group, with the
exception of the case in which P¹ and P² are the same and each
is a hydrogen atom, and the α -aminoalcohol derivative of
25 general formula (8) is the α -aminohalohydrin derivative of
the general formula (9)



in which X, R⁶, P¹ and P² are as defined above.

35 21. The process for producing α -aminoalcohol derivatives



1 according to Claim 20, wherein the α -aminohaloketone
derivative of general formula (7) is optically active
t-butyl (S)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
t-butyl (R)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
5 methyl (S)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
methyl (R)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
ethyl (S)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
ethyl (R)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
benzyl (S)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
10 benzyl (R)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
benzyl (S)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
benzyl (R)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
t-butyl (S)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
t-butyl (R)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
15 methyl (S)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
methyl (R)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
ethyl (S)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate or
ethyl (R)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate.

20 22. The process for producing α -aminoalcohol
derivatives according to Claim 20, wherein the
 α -aminohaloketone derivative of general formula (7) is
t-butyl (S)-(1-benzyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate or
benzyl (S)-(1-phenylthiomethyl-3-chloro-2-oxopropyl)carbamate,
25 the organoaluminum compound of general formula (4) is
diisobutylaluminum hydride and the alcohol compound of general
formula (5) is isopropanol or benzhydrol.

30 23. The process for producing α -aminoalcohol
derivatives according to Claim 20, 21 or 22, wherein the
 α -aminohalohydrin derivative of general formula (9) is
obtained stereoselectively in the erythro form.



The present invention provides a process for reducing carbonyl compounds to hydroxy compounds, in particular stereoselectively reducing α -aminohaloketone derivatives, under mild conditions in an easy and simple manner, which comprises reacting a carbonyl compound of the general formula (1) with an organoaluminum compound of the general formula (4) to provide the corresponding alcohol compound of the general formula (5).

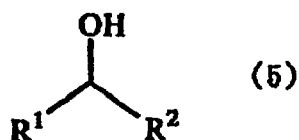
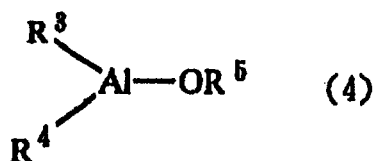
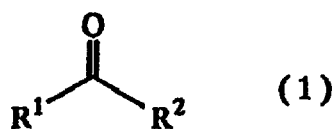


Fig. 1

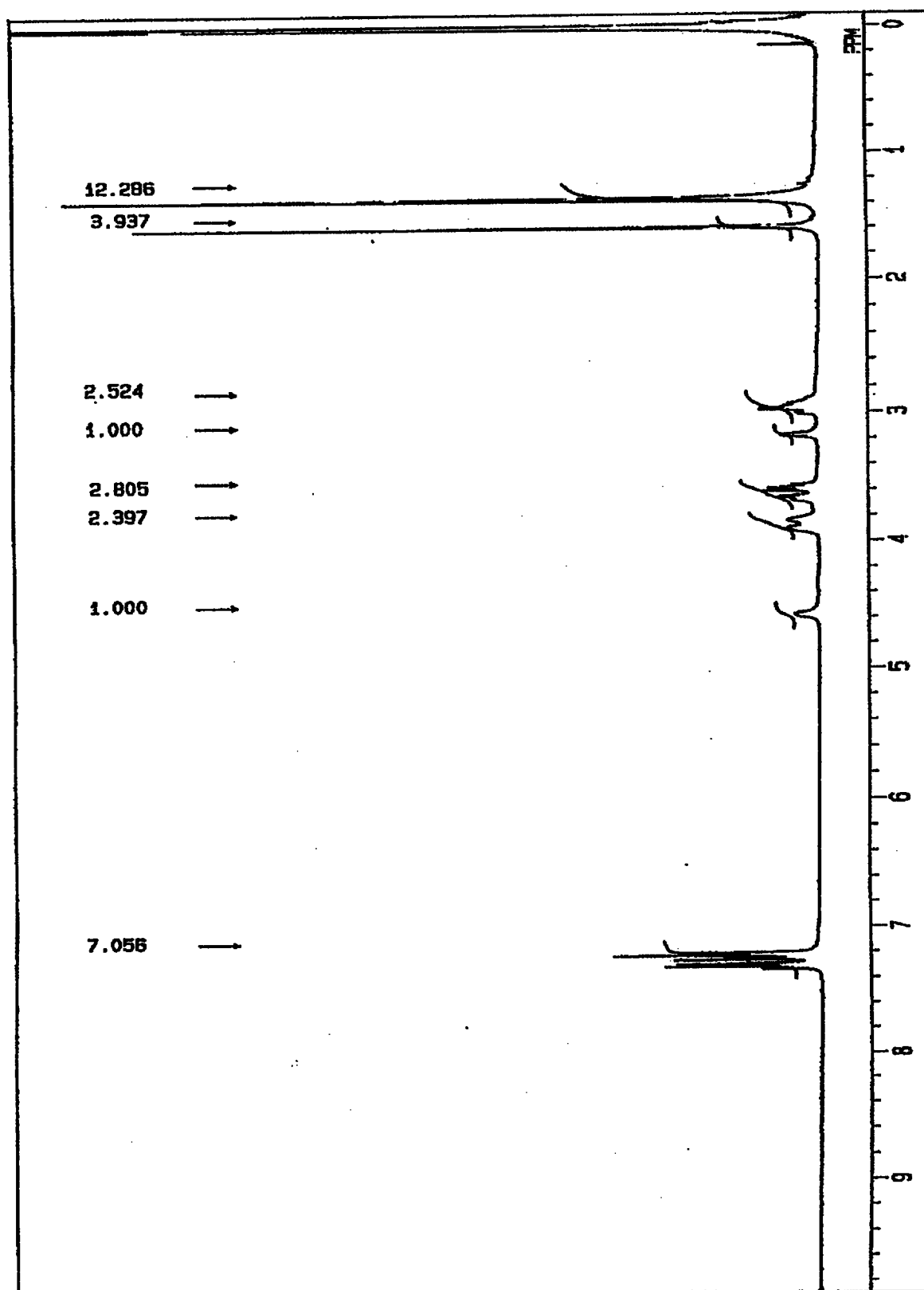


Fig. 2

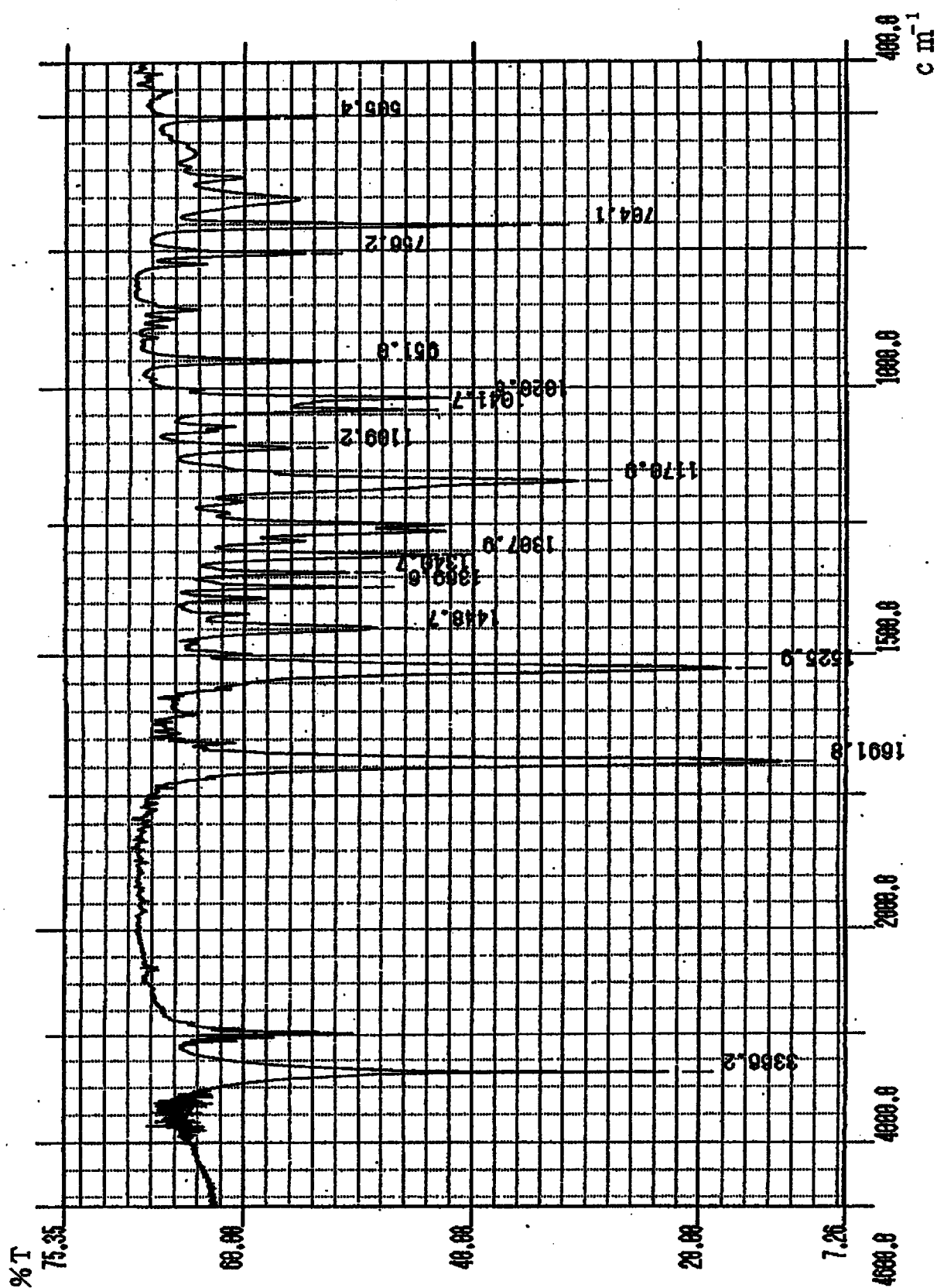


Fig. 3

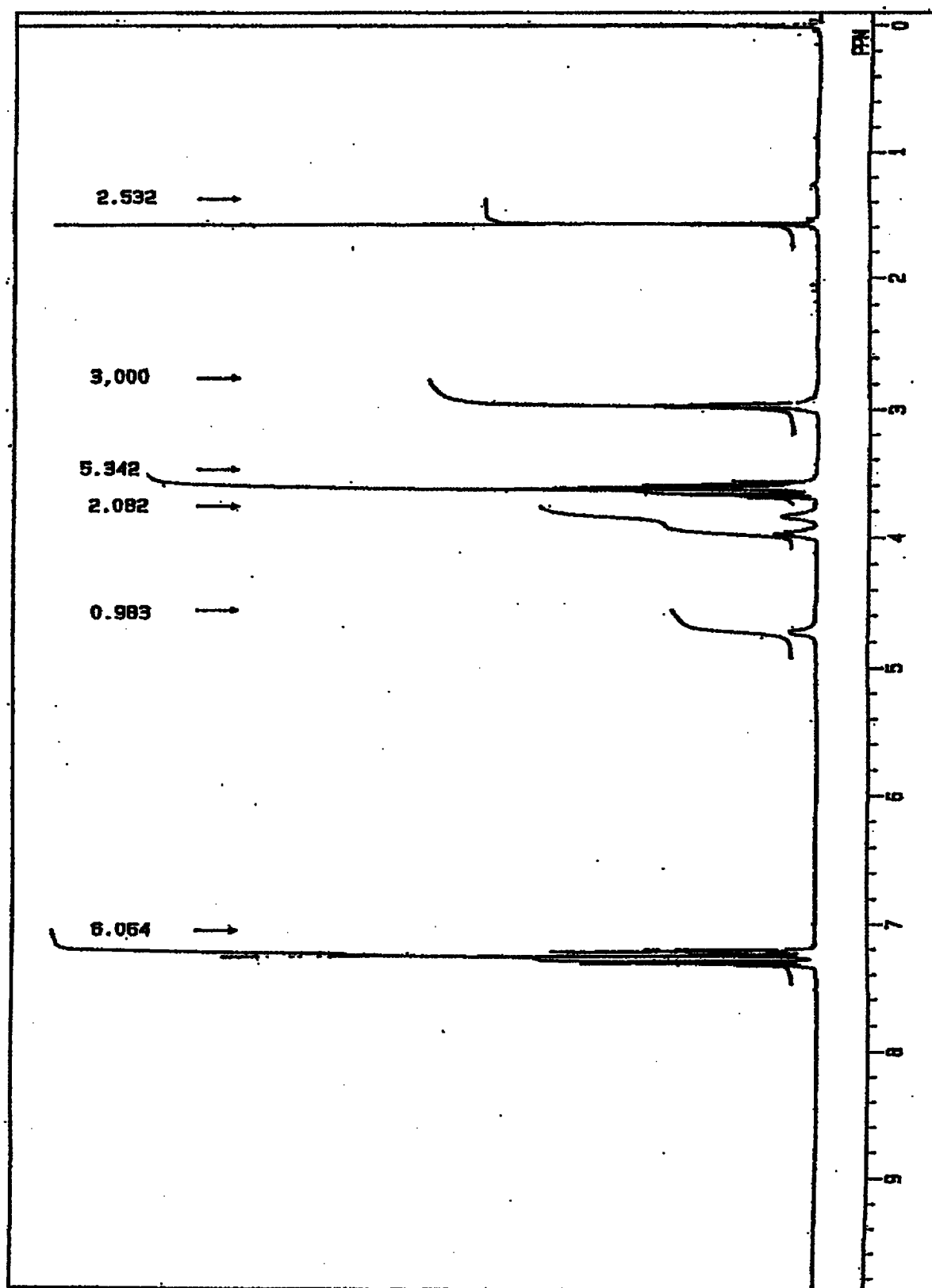


Fig. 4

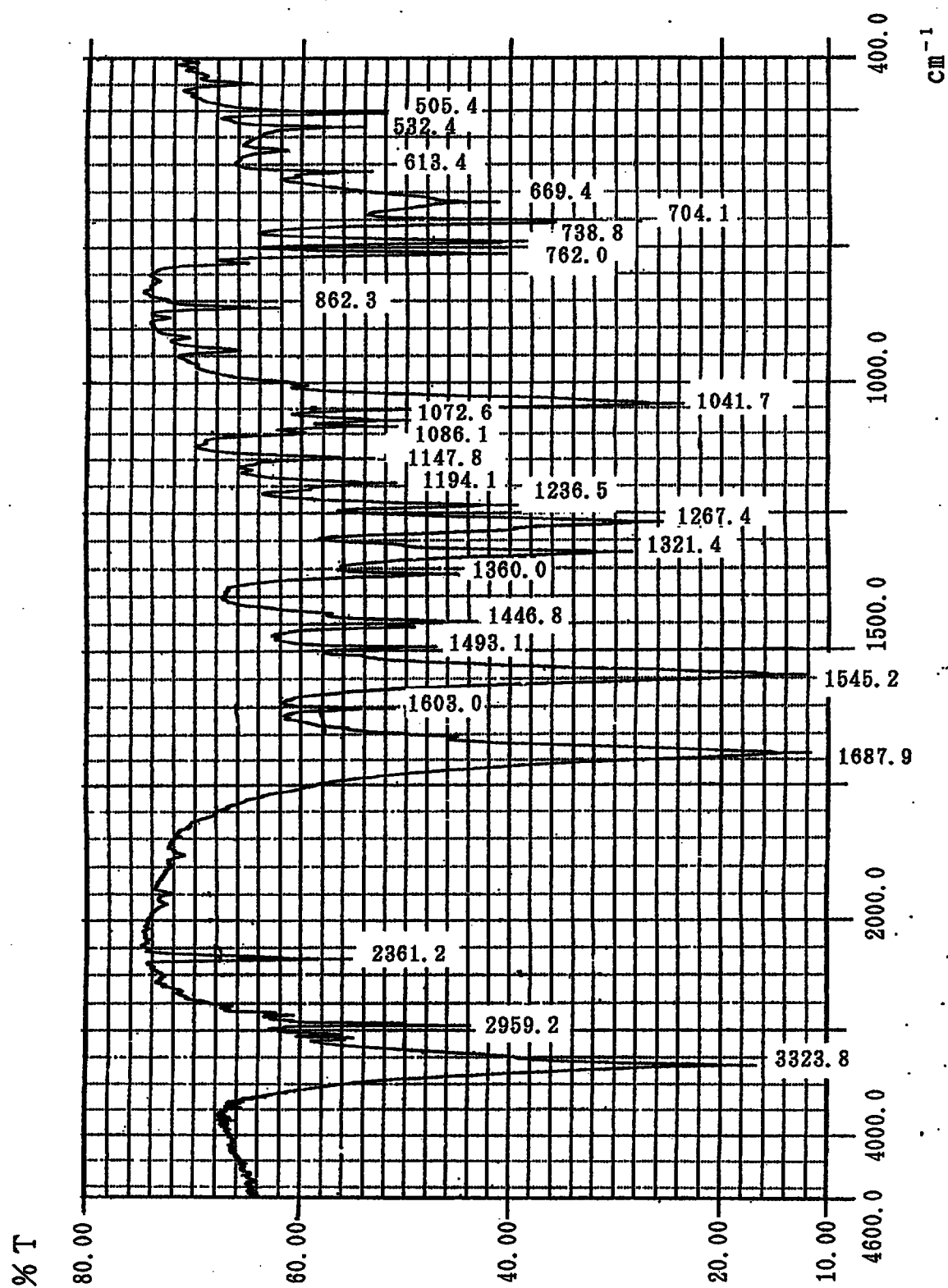


Fig. 5

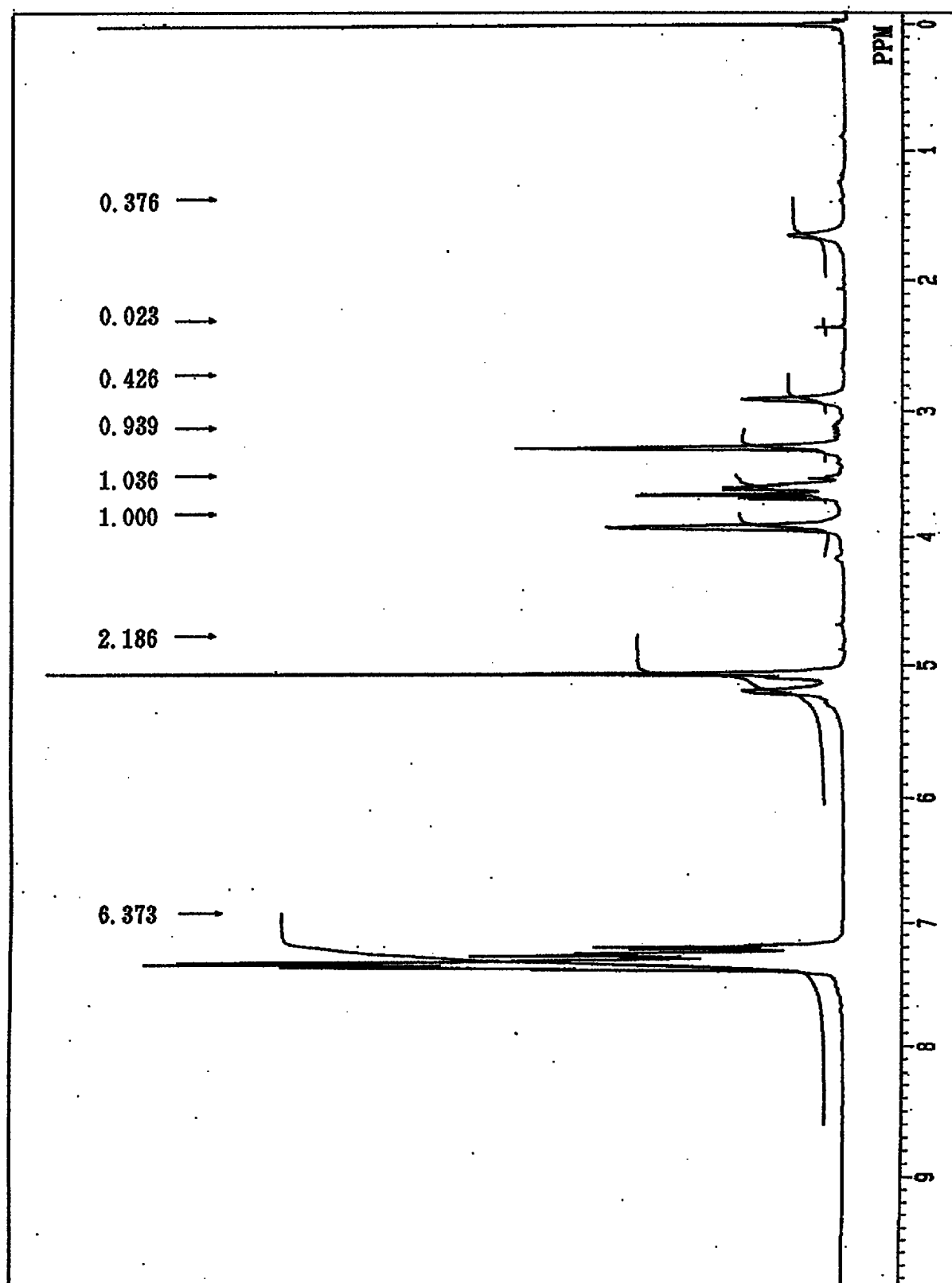


Fig. 6

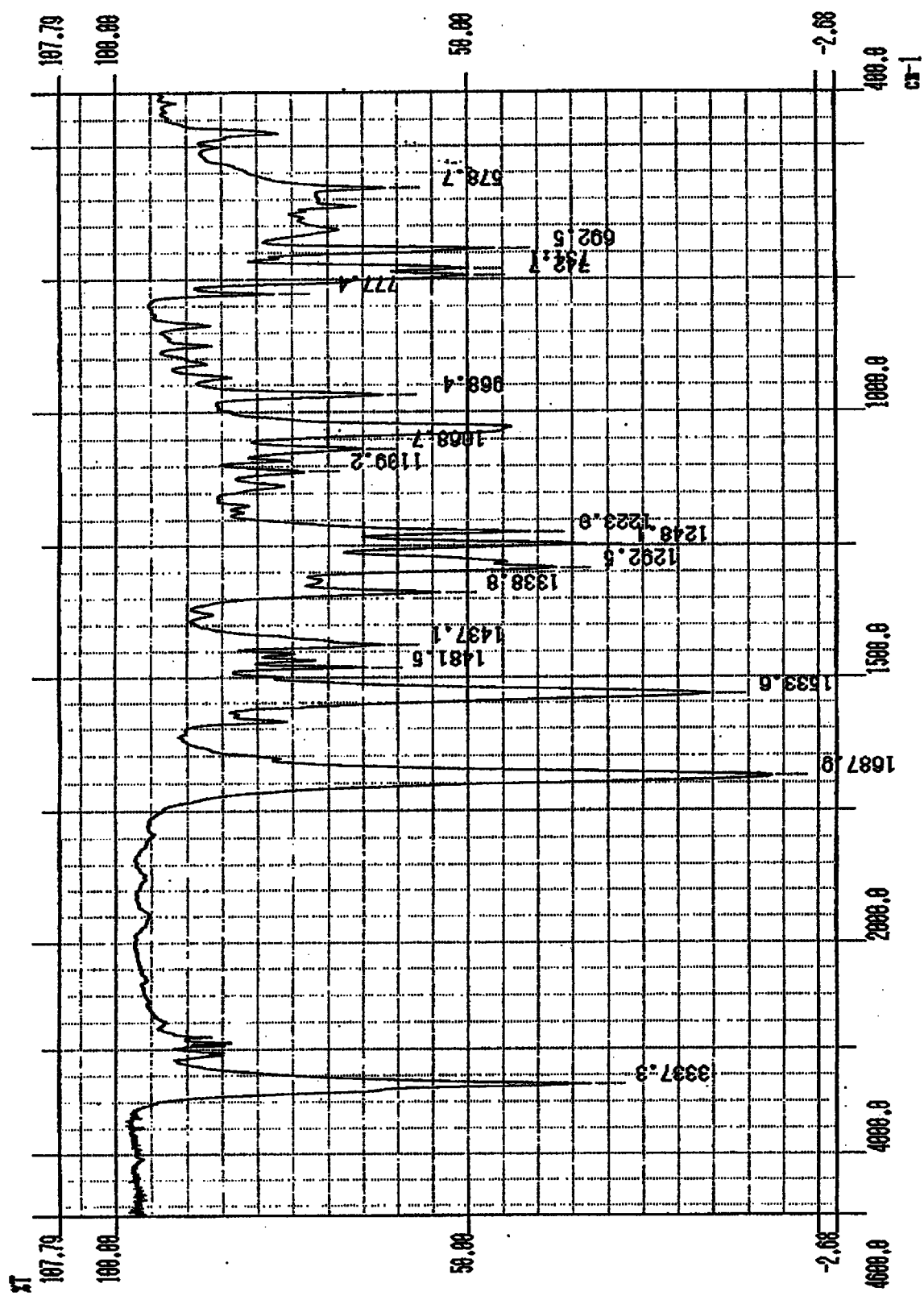


Fig. 7

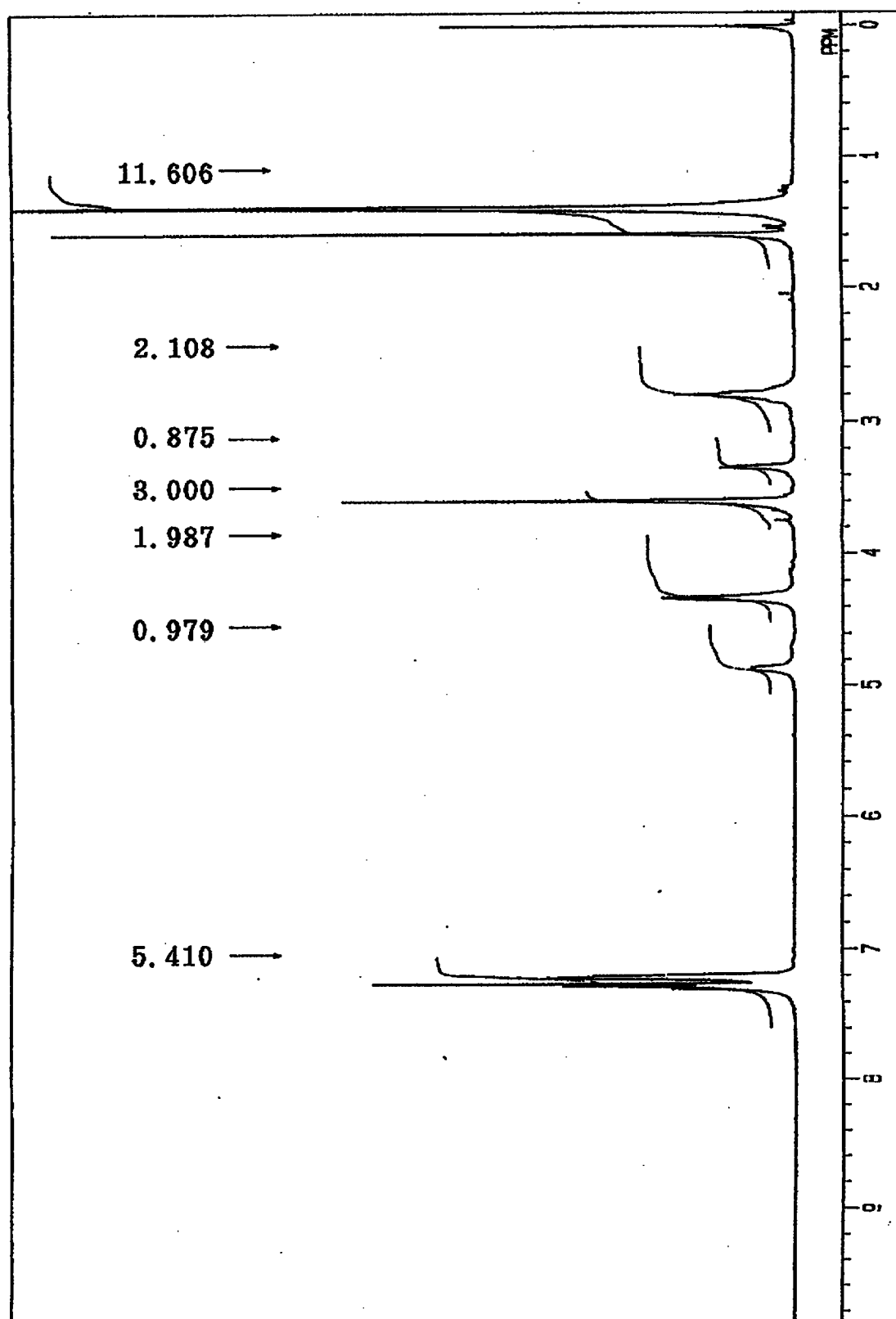


Fig. 8

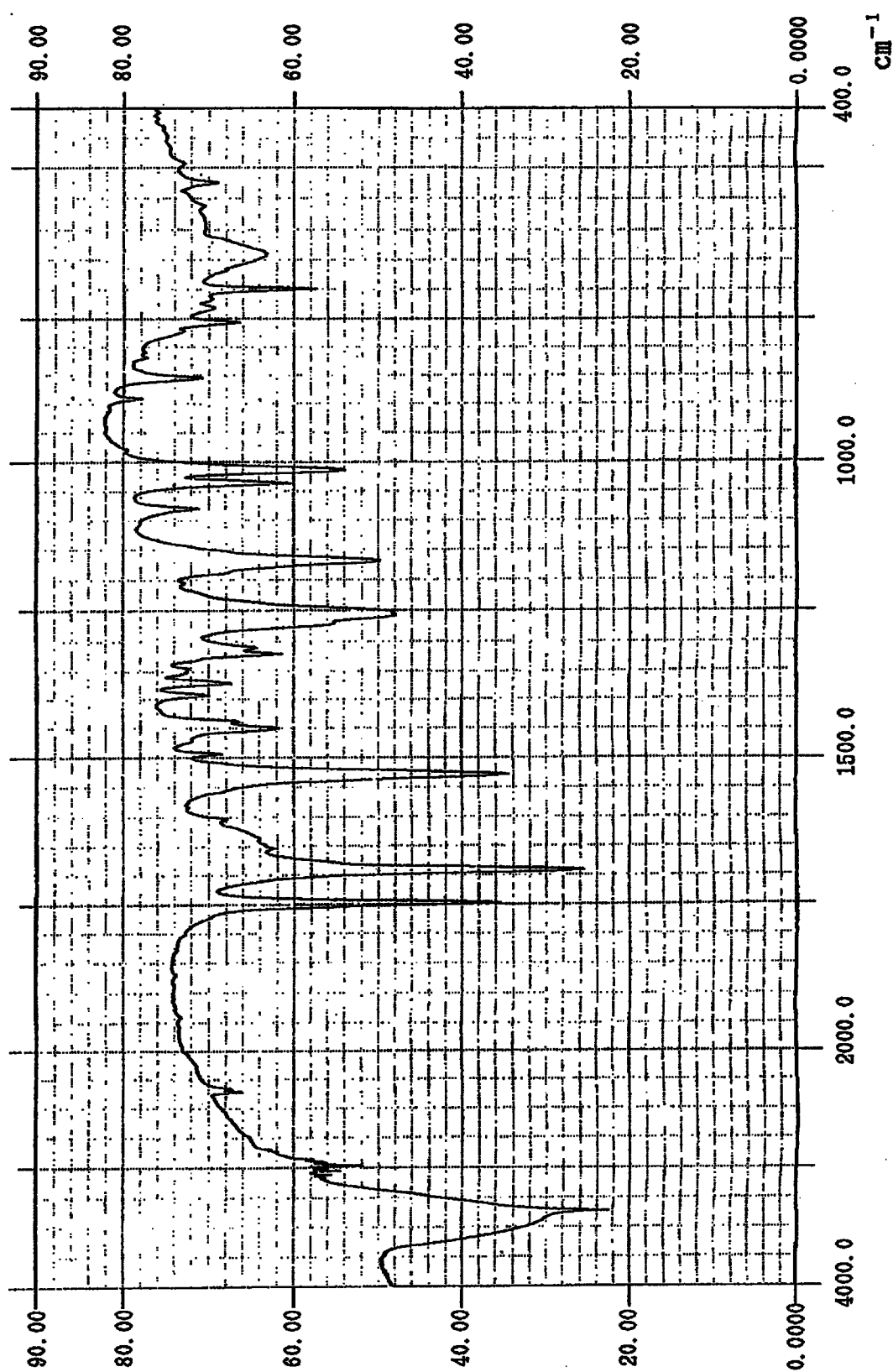


Fig. 9

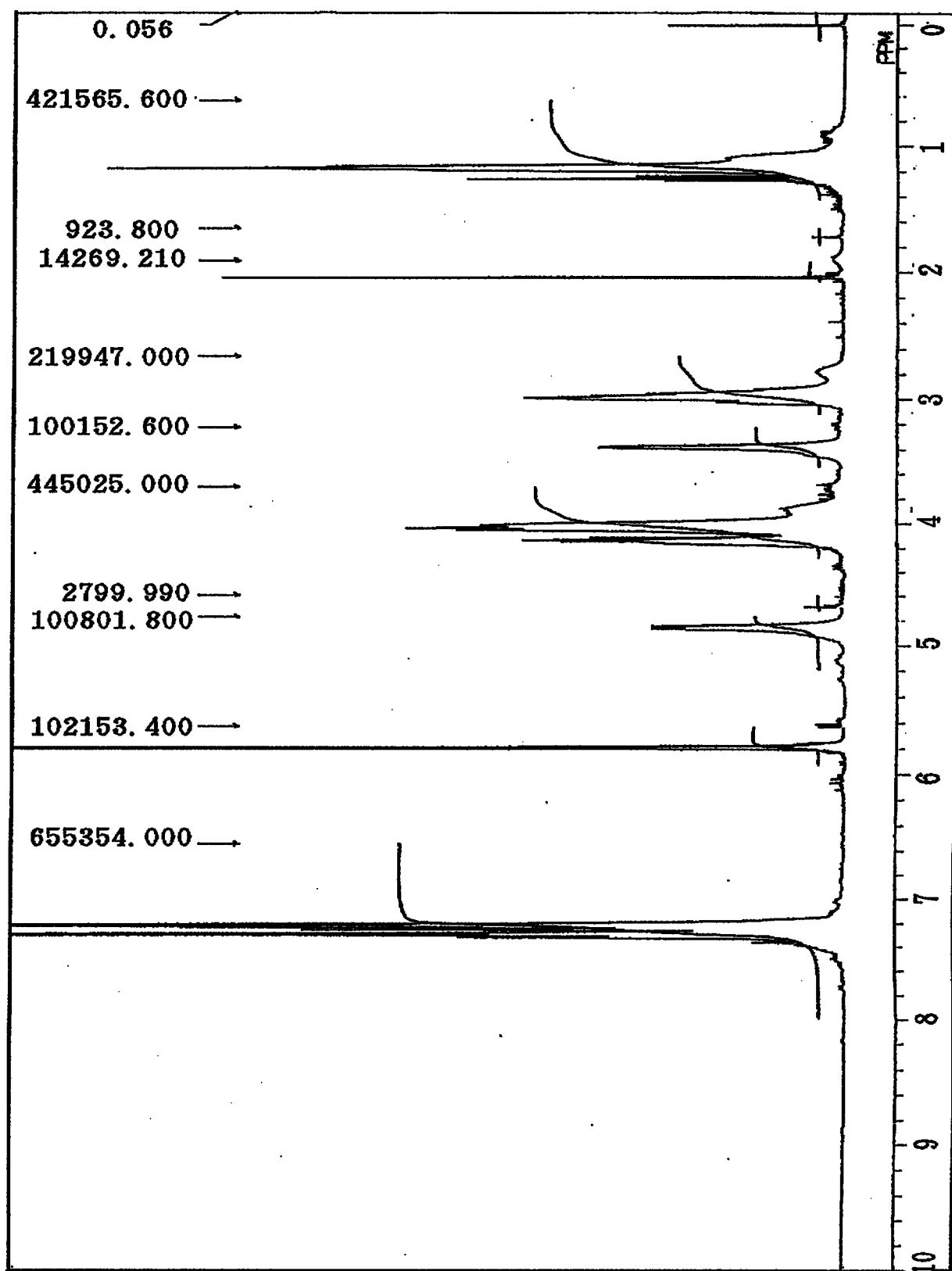
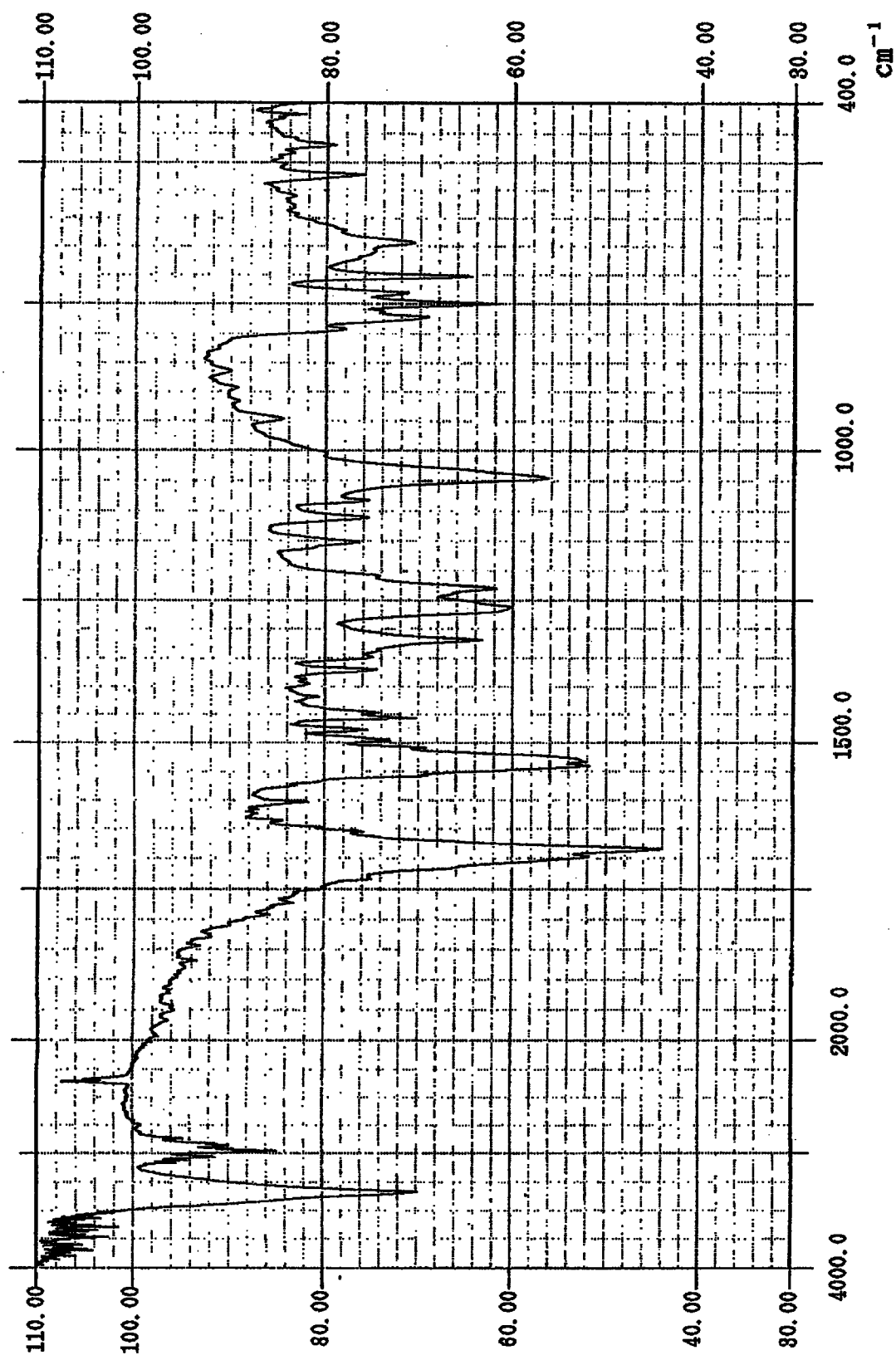


Fig. 10



9 Substitute sheet - 6 November 1997

1 atoms are preferred and benzhydryl is more preferred.

As the organoaluminum compound represented by the above general formula (4), there may be mentioned, among others, diisobutylaluminum isopropoxide, diisobutylaluminum
5 diphenylmethoxide, diisobutylaluminum ethoxide, diisobutylaluminum cyclohexyloxide, diisobutylaluminum 2,4-dimethyl-3-pentyloxide, diethylaluminum ethoxide and the like. Among them, diisobutylaluminum isopropoxide and diisobutylaluminum diphenylmethoxide are preferred.

10 The organoaluminum compound of the above general formula (4) can be prepared, for example, by (1) the reaction of a dialkylaluminum hydride with an alcohol, (2) the reaction of a trialkylaluminum with an alcohol (German Patent Specification No. 2507532), (3) the use, as such, of the
15 reaction mixture obtained upon reduction of a carbonyl compound, such as acetone, with DIBAH, (4) the reaction of a trialkylaluminum with a trialkoxyaluminum (German Patent Specification No. 2304617), or (5) the reaction of a trialkylaluminum with a trialkyl borate (German Patent
20 Specification No. 2151176).

The process for reducing carbonyl compounds according to the present invention can be applied to the reduction of α -aminoketone derivatives of the general formula (6) shown below and the reduction of α -aminohaloketone derivatives of
25 the general formula (7) shown below. The process for reducing carbonyl compounds according to the present invention makes it possible to produce α -aminoalcohol derivatives of the general formula (8) shown below from the α -aminoketone derivatives of general formula (6) or produce α -aminohalohydrin
30 derivatives of the general formula (9) shown below from the α -aminohaloketone derivatives of general formula (7). These α -aminoalcohol derivatives and α -aminohalohydrin derivatives are compounds useful as intermediates for medicinal compounds.

The process for producing the α -aminoalcohol
35 derivatives mentioned above comprises reacting an

REPLACEMENT SHEET

06 NOV 1997

33 Substitute sheet - 25 February 1999

1

in which R¹ and R² each independently represents a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 10 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to
 5 20 carbon atoms or a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 20 carbon atoms or R¹ in combination with R² represent a cycloalkyl group.

6. The process for reducing carbonyl compounds according
 10 to Claim 5, wherein the alcohol compound of general formula (12) is isopropanol.

7. The process for reducing carbonyl compounds according
 to Claim 5, wherein the alcohol compound of general formula
 15 (12) is benzhydrol.

8. The process for reducing carbonyl compounds according
 to Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6 or 7, wherein the reduction
 20 reaction is carried out at a temperature of -10°C to ^{60°C}~~30°C~~.
preferably -10°C to 30°C.

9. The process for reducing carbonyl compounds according
 to Claim 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8, wherein, in the carbonyl
 compound of general formula (1), R¹ is a substituted or
 unsubstituted alkyl group containing 1 to 30 carbon atoms, a
 25 substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 30
 carbon atoms or a substituted or unsubstituted aryl group
 containing 6 to 30 carbon atoms and R² is a group of the
 general formula (2)

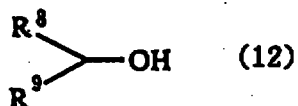
30 $\text{CH}_n\text{X}_{2-n}$ (2)

in which X represents a halogen atom and n represents an
 integer of 0 to 2, or a group of the general formula (3)



REPLACEMENT SHEET

26 FEB 1999



in which R⁸ and R⁹ each independently represents a substituted or unsubstituted alkyl group containing 1 to 10 carbon atoms, a substituted or unsubstituted aralkyl group containing 7 to 20 carbon atoms or a substituted or unsubstituted aryl group containing 6 to 20 carbon atoms or R⁸ in combination with R⁹ represent a cycloalkyl group.

15. The process for producing α -aminoalcohol derivatives according to Claim 14, wherein the alcohol compound of general formula (12) is isopropanol.

16. The process for producing α -aminoalcohol derivatives according to Claim 14, wherein the alcohol compound of general formula (12) is benzhydrol.

17. The process for producing α -aminoalcohol derivatives according to Claim 10, 11, 12, 13, 14, 15 or 16, wherein the reduction reaction is carried out at a temperature of -10°C to ^{60°C, preferably -10°C to 30°C.} 30°C.

18. The process for producing α -aminoalcohol derivatives according to Claim 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 or 17, wherein one of P¹ and P² in the α -aminoketone derivative of general formula (6) is a hydrogen atom and the other is an amino-protecting alkoxycarbonyl or aralkyloxycarbonyl group.

19. The process for producing α -aminoalcohol derivatives according to Claim 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 or 18, wherein the α -aminoalcohol derivative of general



REPLACEMENT SHEET

26 FEB 1999

世界知的所有権機関
国際事務局



PCT

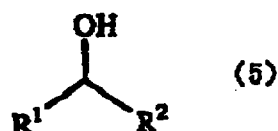
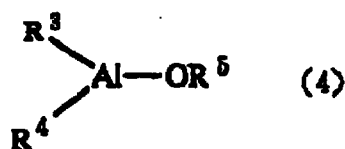
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 C07B 41/02, C07C 29/143, 33/22, 213/00, 215/28, 271/10, 323/43 // C07M 7:00	A1	(11) 国際公開番号 WO97/28105 (43) 国際公開日 1997年8月7日(07.08.97)								
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/00189 (22) 国際出願日 1997年1月29日(29.01.97) (30) 優先権データ <table border="0"> <tr> <td>特願平8/35632</td> <td>1996年1月29日(29.01.96)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平8/37256</td> <td>1996年1月30日(30.01.96)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平8/110317</td> <td>1996年4月4日(04.04.96)</td> <td>JP</td> </tr> </table> (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 鐘淵化学工業株式会社(KANEKA CORPORATION)[JP/JP] 〒530 大阪府大阪市北区中之島三丁目2番4号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 菅河忠志(SUGAWA, Tadashi)[JP/JP] 〒673 兵庫県明石市松の内2-7-4-402 Hyogo, (JP) 諸島 忠(MOROSHIMA, Tadashi)[JP/JP] 〒675-01 兵庫県加古川市別府町東町21-403 Hyogo, (JP) 井上健二(INOUE, Kenji)[JP/JP] 〒675 兵庫県加古川市加古川町栗津82-2-501 Hyogo, (JP) 菅 和憲(KAN, Kazumori)[JP/JP] 〒662 兵庫県西宮市清水町1-6 Hyogo, (JP)	特願平8/35632	1996年1月29日(29.01.96)	JP	特願平8/37256	1996年1月30日(30.01.96)	JP	特願平8/110317	1996年4月4日(04.04.96)	JP	(74) 代理人 弁理士 安富康男, 外(YASUTOMI, Yasuo et al.) 〒532 大阪府大阪市淀川区西中島5丁目14番22号 リクルート新大阪ビル4階 Osaka, (JP) (81) 指定国 CA, CN, HU, JP, KR, SG, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。
特願平8/35632	1996年1月29日(29.01.96)	JP								
特願平8/37256	1996年1月30日(30.01.96)	JP								
特願平8/110317	1996年4月4日(04.04.96)	JP								
(54)Title: PROCESSES FOR THE REDUCTION OF CARBONYL COMPOUNDS (54)発明の名称 カルボニル化合物の還元方法 (57) Abstract Processes for reducing carbonyl compounds into hydroxyl compounds easily under milder conditions, particularly a process for reducing an α-aminohaloketone derivative stereoselectively. The above process comprises treating a carbonyl compound of general formula (1) with an organoaluminum compound of general formula (4) to form an alcohol of general formula (5). $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1 - \text{C} - \text{R}^2 \end{array} \quad (1)$ $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagdown \\ \text{Al} - \text{OR}^5 \\ \diagup \\ \text{R}^4 \end{array} \quad (4)$ $\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}^1 - \text{C} - \text{R}^2 \end{array} \quad (5)$										

(57) 要約

本発明は、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、特に、 α -アミノハロケトン誘導体を立体選択的に還元する方法を提供することを目的とする。

本発明は、下記一般式(1)で表されるカルボニル化合物に、下記一般式(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(5)で表されるアルコール化合物を得るカルボニル化合物の還元方法である。



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	RD	シアド
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	DE	ドイツ
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BB	バルバドス	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア
BE	ベルギー	GR	ギリシャ	MD	モルドバ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GU	グアム	MK	マケドニア	TD	チャド
BY	ベラルーシ	HR	クロアチア	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CC	中東	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MW	マラウイ	TR	トルコ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	YU	ユーゴスラビア
DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル		
				RO	ルーマニア		