

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014年2月13日(13.02.2014)

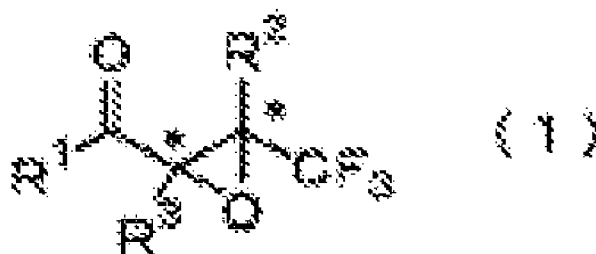


(10) 国際公開番号
WO 2014/024753 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 303/12 (2006.01) C07B 53/00 (2006.01)
C07D 301/03 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/070772
- (22) 国際出願日: 2013年7月31日(31.07.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-174674 2012年8月7日(07.08.2012) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人名古屋工業大学(NAGOYA INSTITUTE OF TECHNOLOGY) [JP/JP]; 〒4660061 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 Aichi (JP).
- (72) 発明者: 柴田 哲男(SHIBATA Norio); 〒4660061 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 国立大学法人名古屋工業大学内 Aichi (JP). 河合 洋幸(KAWAI Hiroyuki); 〒4660061 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 国立大学法人名古屋工業大学内 Aichi (JP). 大楠 賢(OKUSU Satoshi); 〒4660061 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 国立大学法人名古屋工業大学内 Aichi (JP). 徳永 恵津子(TOKUNAGA Etsuko); 〒4660061 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番 国立大学法人名古屋工業大学内 Aichi (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人ゆうあい特許事務所(YOUI PATENT FIRM); 〒4500002 愛知県名古屋市中村区名駅二丁目35番22号 メビウス名古屋ビル2階 Aichi (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: β -SUBSTITUTED- β -TRIFLUOROMETHYL- α,β -EPOXYKETONE COMPOUND HAVING ASYMMETRIC QUATERNARY CARBON, AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) 発明の名称: 不斉四級炭素有する β -置換- β -トリフルオロメチル- α,β -エポキシケトン化合物およびその製造方法



(57) Abstract: [Problem] To provide a β -substituted- β -trifluoromethyl- α,β -epoxyketone compound having an asymmetric quaternary carbon, and a method for producing same. [Solution] The target compound represented by general formula (1) can be obtained by means of a highly-enantioselective epoxidation reaction on a β -substituted- β -trifluoromethyl enone by using a cinchona alkaloid phase-transfer catalyst and methylhydrazine, and by using molecular oxygen as the oxidative agent. (Claim 1 sets for the definitions for R^1 , R^2 and R^3 in the formula.)

(57) 要約: 【課題】不斉四級炭素有する β -置換- β -トリフルオロメチル- α,β -エポキシケトン化合物およびその製造方法を提供する。【解決手段】シンコナルカロイド相間移動触媒とメチルヒドラジンをを用いるとともに、酸化剤として分子上酸素を用いた β -置換- β -トリフルオロメチルエノンへの高エナンチオ選択的エポキシ化反応により、下記的一般式(1)で表される目的の化合物が得られる。(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は請求項1に記載の意味を表す。)



WO 2014/024753 A1

明 細 書

発明の名称：

不斉四級炭素を有する β -置換- β -トリフルオロメチル- α 、 β -エポキシケトン化合物およびその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、不斉四級炭素を有する β -置換- β -トリフルオロメチル- α 、 β -エポキシケトン化合物およびその製造方法に関するものである。

背景技術

[0002] 不斉エポキシ化反応は、同時に2つの不斉点を構築できるため、多くの医薬・農薬合成において鍵反応として利用されている。1980年のK. B. Sharplessらによるアリルアルコールの不斉エポキシ化反応の報告以後、世界中の研究者らにより数多くの触媒システムが開発され、様々なオレフィンに対する不斉エポキシ化反応が報告されてきた。また、 β 位二置換の非環状エノンは、反応性が高いケトンを有することから、医薬・農薬合成におけるビルディングブロックとして用いられている。

[0003] しかし、依然として β 位二置換の非環状エノンに対する不斉エポキシ化反応は未開拓な部分が多く、適用可能な触媒システムは限られている（非特許文献1、2）。特に、 β 位にトリフルオロメチル基を有する β 位二置換の非環状エノンに対するエポキシ化反応は、不斉反応だけでなく、ラセミの反応ですら報告例がない。

[0004] ここで、トリフルオロメチル基を有している化合物の多くはその興味深い物性から医農薬分野、高分子材料の分野で広く注目されている。トリフルオロメチル基を含む化合物は脂肪親和性が高くなり、脂質透過性を向上させ、生体内に吸収されやすくなる。そのため、トリフルオロメチル基を含む医薬品が数多く合成されている。さらに、分子内光学活性中心にトリフルオロメチル基を有している医薬品も存在しており、光学活性トリフルオロメチル基含有化合物の需要は増しているといえる。

[0005] また、従来の不斉エポキシ化反応として、金属触媒と活性酸化剤を用いる反応（非特許文献3、4、5）、金属触媒と分子状酸素を用いる反応（非特許文献6、7）、有機触媒と活性酸化剤を用いる反応（非特許文献8、9）がある。ここでいう活性酸化剤とは過酸化水素であり、分子状酸素とはO₂のことである。過酸化水素を直接用いる反応は、爆発の危険性がある。このため、過酸化水素を直接用いる反応よりも安全な分子状酸素を用いる反応の方が好ましい。金属触媒を用いる反応は、反応物に金属触媒が不純物として残ってしまう。このため、金属触媒を用いる反応よりも有機触媒を用いる反応の方が好ましい。しかし、未だに、有機触媒と分子状酸素を用いた不斉エポキシ化反応は開発されていない。

[0006] また、トリフルオロメチル置換エポキシドの触媒的不斉合成の報告例はあるが（非特許文献10）、不斉四級炭素の構築には適用できないのが現状である。

先行技術文献

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Adam, W.; Rao, P. B.; Degen, H.-G.; Saha-Moller, C. R. *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 630.

非特許文献2：Nishikawa, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 8432.

非特許文献3：Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 5974.

非特許文献4：Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 2801.

非特許文献5：Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 7345.

非特許文献6：Mukaiyama, T.; Yamada, T.; Nagata, T.; Imagawa, K. *Chem. Lett.* 1993, 327.

非特許文献7：Tanaka, H.; Nishikawa, H.; Uchida, T.; Katsuki, T. *J. Am*

. Chem. Soc. 2010, 132, 12034.

非特許文献8 : Wu, X.-Y.; She, X.; Shi, Y. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 8792.

非特許文献9 : Wang, X.; Reisinger, C. M.; List, B. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 6070.

非特許文献10 : Chu, Y.; Liu, X.; Li, W.; Hu, X.; Lin, L.; Feng, X. Chem. Sci. 2012, 3, 1996.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 上記の通り、 β 位にトリフルオロメチル基を有する β 位二置換の非環状エノン、すなわち、 β -置換- β -トリフルオロメチルエノンに対する不斉エポキシ化反応は、現在のところ報告されていない。しかし、その反応によって、不斉四級炭素を有する β -置換- β -トリフルオロメチル- α 、 β -エポキシケトン化合物を合成できれば、その合成された化合物は、医薬・農薬合成における、魅力的なビルディングブロックとして期待できる。

[0009] 本発明は上記点に鑑みて、不斉四級炭素を有する β -置換- β -トリフルオロメチル- α 、 β -エポキシケトン化合物およびその製造方法を提供することを目的とする。

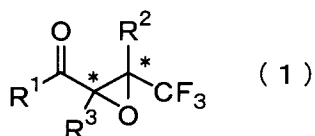
課題を解決するための手段

[0010] 上記目的を達成するために、本発明者らが鋭意検討した結果、シンコナルカロイド相間移動触媒とメチルヒドラジンを用いるとともに、酸化剤として分子状酸素を用いた β -置換- β -トリフルオロメチルエノンへの高エナンチオ選択的エポキシ化反応に成功し、下記の発明を完成するに至った。

[0011] すなわち、請求項1に記載の発明は、下記一般式(1)で表される不斉四級炭素を有する β -置換- β -トリフルオロメチル- α 、 β -エポキシケトン化合物である。

[0012]

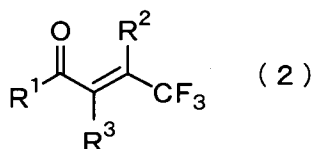
[化1]



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、互いに独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基またはアリール基を示す。)

請求項2に記載の発明は、請求項1に記載の不斉四級炭素を有する β -置換- β -トリフルオロメチル- α 、 β -エポキシケトン化合物の製造方法であって、下記一般式(2)で表される β -置換- β -トリフルオロメチルエノンと、メチルヒドラジンとを、溶媒中、塩基、触媒量のシンコナアルカロイド相間移動触媒および分子状酸素の存在下で、反応させることを特徴とする。

[0013] [化2]



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、一般式(1)と同じである)

これによれば、高エナンチオ選択的に、一般式(1)で表される β -置換- β -トリフルオロメチル- α 、 β -エポキシケトン化合物を製造することができる。この反応は、メチルヒドラジンのユニークな性質を利用した、有機触媒と分子状酸素を用いた今までに報告例のない、新しい不斉エポキシ化反応である。すなわち、メチルヒドラジンによって分子状酸素から活性酸化剤である過酸化水素が瞬間的に生成され、この過酸化水素によって不斉エポキシ化反応が起きるものと考えられる。

発明を実施するための形態

[0014] 本発明の不斉四級炭素を有する β -置換- β -トリフルオロメチル- α 、 β -エポキシケトン化合物は、上記一般式(1)で表されるものである。上記一般式(1)中の R^1 、 R^2 および R^3 は、互いに独立して、水素、アルキル

基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基またはアリール基を示している。

[0015] R¹、R²およびR³のアルキル基としては、例えば、炭素数1乃至20程度のアルキル基を用いることができる。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基、またはこれらの環状アルキル基、分鎖アルキル基などを用いることができる。

[0016] R¹、R²およびR³のアルケニル基またはアルキニル基に含まれる不飽和結合の数は特に限定されないが、好ましくは1乃至2個程度である。該アルケニル基またはアルキニル基は、直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよい。

[0017] R¹、R²およびR³のアラルキル基としては、例えば、ベンジル基、ペンタフルオロベンジル基、*o*-メチルベンジル基、*m*-メチルベンジル基、*p*-メチルベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ナフチルメチル基、フルフリル基、 α -フェネチル基などを用いることができる。

[0018] R¹、R²およびR³のアリール基には、ヘテロアリール基も含有される。アリール基としては、例えば、炭素数2~30のアリール基を用いることができる。具体的には、フェニル基、ナフチル基、アンスラニル基、ピレニル基、ビフェニル基、インデニル基、テトラヒドロナフチル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダニル基、ピペラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、キニリル基、ピロリル基、インドリル基、フリル基などが挙げられる。

[0019] 上記アルキル基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、ニトロ基、アリール基、アシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アシルオキシ基などの置換基で置換されていてもよい。2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。このことは、上記アルケニル基、上記アルキニル基、上記アラルキル基、上記アリール基に

についても同様である。

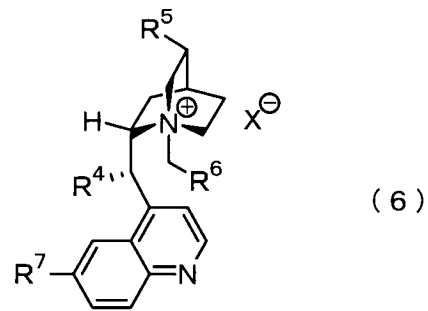
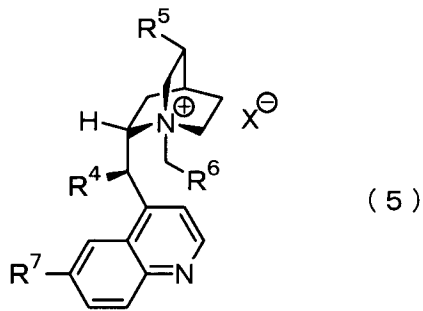
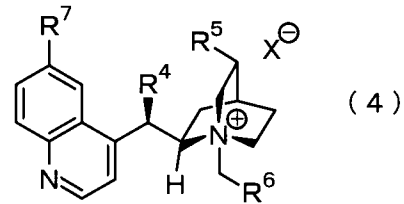
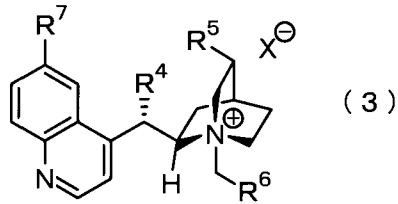
- [0020] 本発明の不斉四級炭素を有する β -置換- β -トリフルオロメチル- α 、 β -エポキシケトン化合物の絶対配置は (S, S)、(S, R)、(R, S) および (R, R) 配置のいずれであってもよい。すなわち、光学異性体またはジアステレオ異性体などの立体異性体はいずれも本発明の範囲に含まれる。光学的に純粋な形態の異性体は本発明の好ましい態様である。また、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体なども本発明の範囲に含まれる。
- [0021] 本発明の不斉四級炭素を有する β -置換- β -トリフルオロメチル- α 、 β -エポキシケトン化合物の製造方法は、上記一般式 (2) で表される β -置換- β -トリフルオロメチルエノンと、メチルヒドラジンとを、溶媒中、塩基、触媒量のシンコナルカロイド相間移動触媒および分子状酸素の存在下で、反応させる方法である。
- [0022] 上記一般式 (2) 中の R^1 、 R^2 および R^3 は、上記一般式 (1) 中の R^1 、 R^2 および R^3 と同じであるので、その説明を省略する。
- [0023] メチルヒドラジンは、 $CH_3-NH-NH_2$ で表されるヒドラジン誘導体の有機化合物である。メチルヒドラジンは、モノメチルヒドラジンとも呼ばれる。
- [0024] 反応に用いる溶媒は、 β -置換- β -トリフルオロメチルエノンおよびメチルヒドラジンが溶解する溶媒であれば、その種類は特に限定されない。このような溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*n*-ブチルメチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒；ヘプタン、ヘキサン、シクロペンタン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒；クロロホルム、四塩化炭素、塩化メチレン、ジクロロエタン、トリクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、シメン、メシチレン、ジイソプロピルベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジンなどの芳香族系溶媒；ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどの溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、*i*-プロピルアルコール、ア

ミノエタノール、N，N-ジメチルアミノエタノールなどのアルコール系溶媒が挙げられる。これらの溶媒は、単独で使用し得るのみならず、2種類以上の溶媒を混合して用いることも可能である。 β -置換- β -トリフルオロメチルエノンに対するエナンチオ選択的エポキシドの合成には、*tert*-ブチルメチルエーテルを用いることが最も好ましい。*tert*-ブチルメチルエーテルを用いることで、目的物を高い不斉収率で得ることができる。

[0025] 反応に用いる塩基としては、無機塩基、有機塩基、有機金属試薬などが使用できる。具体的には、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸塩；酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどの酢酸塩；テトラメチルアンモニウムフロリド、テトラエチルアンモニウムフロリド、テトラブチルアンモニウムフロリドなどのアンモニウムフロリド；フッ化カリウム、フッ化セシウムなどのフッ化アルカリ金属類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化物；ナトリウムメトキシド、カリウム*tert*-ブトキシドなどのアルコキシド化合物；DABCO、DBU、トリエチルアミン、N，N-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基；*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ヘキサメチルジシラザンリチウム塩などのリチウム塩などが挙げられる。 β -置換- β -トリフルオロメチルエノンに対するエナンチオ選択的エポキシドの合成には、炭酸セシウムを用いることが最も好ましい。塩基の使用量は一般的に式(1)に対して、0.1~10当量であればよく、好ましくは1.2当量である。1.2当量とすることで、反応が早くなる。

[0026] 反応に用いるシンコナルカロイド相間移動触媒は、下記一般式(3)、(4)、(5)または(6)で表されるシンコナルカロイド誘導体である。下記一般式(3)、(4)、(5)、(6)で表される化合物は、異性体の関係であり、同じ性能を有する。このため、下記一般式(3)、(4)、(5)、(6)で表される化合物のいずれを用いてもよい。シンコナルカロイド相間移動触媒の使用量は、相間移動触媒として作用する触媒量であればよい。

[0027] [化3]



式中、 R^4 は、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アミノ基、ウレア基またはチオウレア基を示す。式中、 R^5 は、エチル基もしくはビニル基を示す。式中、 R^6 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基またはアリール基を示す。式中、 R^7 は、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基またはアミノ基を示す。式中、 X は、カウンターアニオンを示す。

[0028] R^6 および R^7 のアルキル基としては、例えば、炭素数1乃至20程度のアルキル基を用いることができる。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、イコシル基、またはこれらの環状アルキル基、分鎖アルキル基などを用いることができる。アルキル基は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、ニトロ基、アリール基、アシル基、アルコキシ基、アリーロキシ基、アシルオキシ基などの置換基で置換されていてもよい。2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。

- [0029] R⁶およびR⁷のアルケニル基またはアルキニル基に含まれる不飽和結合の数は特に限定されないが、好ましくは1乃至2個程度である。該アルケニル基またはアルキニル基は、直鎖状または分枝鎖状のいずれでもよい。アルケニル基およびアルキニル基は、上記アルキル基の場合と同様の置換基により置換されていてもよい。
- [0030] R⁶およびR⁷のアリール基には、ヘテロアリール基も含有される。アリール基としては、例えば、炭素数2～30のアリール基が挙げられる。具体的には、フェニル基、ナフチル基、アンスラニル基、ピレニル基、ビフェニル基、インデニル基、テトラヒドロナフチル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダニル基、ピペラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、キノリル基、ピロリル基、インドリル基、フリル基などが挙げられる。アリール基は、上記アルキル基の場合と同様の置換基により置換されていてもよい。
- [0031] R⁷のアラルキル基としては、例としてベンジル基、ペンタフルオロベンジル基、*o*-メチルベンジル基、*m*-メチルベンジル基、*p*-メチルベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ナフチルメチル基、フルフリル基、 α -フェネチル基などを用いることができる。
- [0032] R⁴およびR⁷のアミノ基としては、N上に水素、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アルキニル基、アリール基などの置換基が1つか2つ置換しているものが挙げられる。置換基は、それぞれ独立しており、同一である必要はない。アミノ基は、置換基を組み合わせることで環状構造を形成することができる。環状構造としては、特に、3員環から20員環でなる単環、双環、またはそれ以上の多環の構造を示すことができる。また、アミノ基は、ヘテロ原子の介在もしくは非介在で環状構造の一部を形成してもよい。
- [0033] R⁴およびR⁷のアルコキシ基としては、炭素数が1～20のアルコキシ基が好ましく、炭素数が1～10のアルコキシ基がさらに好ましい。アルコキシ基の場合も、上記アルキル基の場合と同様の置換基により置換されていて

もよい。

- [0034] R⁴のウレア基は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基を有していても良い。R⁴の示すチオウレア基は、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基を有していても良い。
- [0035] Xのカウンターアニオンとしては、フロリド、クロリド、ブロミド (Br)、ヨード、フェノキシド、トリフルオロボレート (BF₄)、ヘキサフルオロフォスフェート (PF₆) などが挙げられる。
- [0036] この反応では、分子状酸素を酸化剤として用いる。分子状酸素としては、空気中の酸素を用いることができる。分子状酸素として、空気中の酸素よりも高濃度の酸素を用いても良い。
- [0037] 反応温度は、特に限定されるものではないが、通常、-80℃~120℃であり、より好ましくは室温(25℃)付近である。反応に用いる反応器は、特に限定されるものでない。大気開放型の反応器、または、オートクレーブなどの密閉型の反応器のいずれも可能である。密閉型の反応器を用いる場合、不斉エポキシ化反応に必要な量の分子状酸素が封入されていれば良い。反応圧力は大気圧下、または加圧下のいずれも可能である。反応時間は特に限定されるものではないが、通常1時間~5日で反応は完結する。
- [0038] この反応によって、不斉四級炭素を有するβ-置換-β-トリフルオロメチル-α、β-エポキシケトン化合物が、高エナンチオ選択的に得られる。この反応は、例えば、大気開放型の反応器を用いた場合、メチルヒドラジンによって空気中の分子状酸素から活性酸化剤である過酸化水素が瞬間的に生成され、この過酸化水素によるエポキシ化作用によって起きる不斉エポキシ化反応である。
- [0039] この反応では、シンコナルカロイド相間移動触媒の構造が不斉収率に影響する。この反応は、金属触媒を用いず、シンコナルカロイド相間移動触媒およびメチルヒドラジンの有機物を用いるので、反応物に金属触媒が不純物として残存することがない。また、この反応は、酸化剤として分子状酸素

を用いており、反応系内で瞬間的に過酸化水素が生成されるので、すなわち、過酸化水素を間接的に用いるので、安全な反応である。

[0040] 反応後、不斉四級炭素を有するβ-置換-β-トリフルオロメチル-α、β-エポキシケトン化合物を反応液から単離および精製する方法としては、一般的な手法を採用できる。例えば、反応液を濃縮した後、シリカゲル、アルミナなどの吸着剤を用いたカラムクロマトグラフ法での精製、塩析、再結晶などが挙げられる。

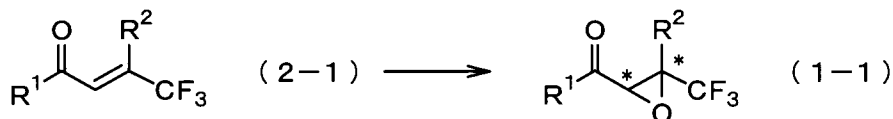
実施例

[0041] 以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

(実施例1)

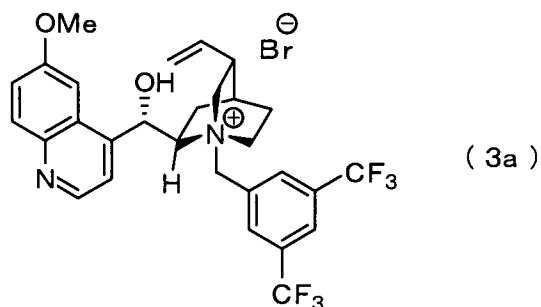
基質として下記一般式(2-1)で表されるβ-置換-β-トリフルオロメチルエノンと、下記式(3a)で表されるシンコナルカロイド相間移動触媒とを用いて、下記一般式(1-1)で表される化合物1a~1oを製造した。化合物1a~1oを表1に示す。表1中のMe、Phは、それぞれ、メチル基、フェニル基を示す。化合物1a~1oは、上記一般式(1)のR¹がアリール基であり、R²がアリール基であり、R³が水素である化合物である。下記式(3a)で表されるシンコナルカロイド相間移動触媒は、上記一般式(3)で表されるシンコナルカロイド相間移動触媒である。

[0042] [化4]



[0043]

[化5]



[0044] [表1]

化合物	R ¹	R ²	R ³
1a	Ph	Ph	H
1b	Ph	3-MeC ₆ H ₄	H
1c	Ph	4-MeC ₆ H ₄	H
1d	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	H
1e	Ph	4-ClC ₆ H ₄	H
1f	Ph	4-BrC ₆ H ₄	H
1g	Ph	2-ナフチル基	H
1h	2-MeC ₆ H ₄	Ph	H
1i	3-MeC ₆ H ₄	Ph	H
1j	4-MeC ₆ H ₄	Ph	H
1k	4-MeOC ₆ H ₄	Ph	H
1l	4-ClC ₆ H ₄	Ph	H
1m	4-BrC ₆ H ₄	Ph	H
1n	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	H
1o	2-ナフチル基	Ph	H

具体的には、β-アリール-β-トリフルオロメチルエノン (0.15 mmol)、炭酸セシウム (0.18 mmol)、シンコナルカロイド相間移動触媒 (0.0075 mmol) を tert-ブチルメチルエーテル 9 mL に溶かし、室温においてメチルヒドラジン (9.5 μL、0.18 mmol) を加えた。この溶液を 3~13 時間攪拌することにより、β-アリール-β-トリフルオロメチルエノンへの不斉エポキシ化反応を行った。このとき、大気開放型の反応器を用いた。

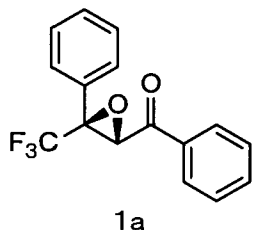
[0045] その後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。ジエチルエーテルを用いて抽出し、集めた有機相を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、化合物1 a～1 oを得た。

[0046] 得られた化合物1 a～1 oについて、X線結晶構造解析、NMR、HMR S、IRなどの各種分析を行った。その結果の詳細を以下に示す。その結果から、実施例1において、化合物1 a～1 oが高ジアステレオ選択的および高エナンチオ選択的に得られたことがわかる。

(比較例1)

メチルヒドラジンに替えて、ジメチルヒドラジン、フェニルヒドラジン、トシルヒドラジン、ヒドラジンをそれぞれ用いて、実施例1と同じ反応条件により、不斉エポキシ化反応を試みた。その結果、いずれの場合も、不斉エポキシ化反応が起きなかった。

[0047] [化6]

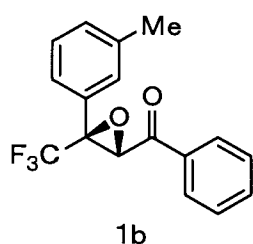


化合物1 a : (2 S, 3 S) -フェニル (3 -フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) オキシラン - 2 - イル) メタノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.07 (s, 0.05 \times 1H), 4.77 (s, 0.95 \times 1H), 7.22-7.33 (m, 0.95 \times 3H), 7.40 (d, $J = 6.9$ Hz, 0.95 \times 2H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.95 \times 2H), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 0.95 \times 1H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.95 \times 2H), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.05 \times 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 60.0 (q, $J = 1.5$ Hz), 62.7 (q, $J = 37.2$ Hz), 122.6 (q, $J = 279.7$ Hz), 126.8, 128.0, 128.2, 128.3, 128.8, 129.9, 134.3, 134.8, 189.3; $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz) δ -74.9 (s, 0.95 \times 3F), -69.9 (s, 0.05 \times 3F); IR (KBr) 3019, 1702, 1596, 1496, 1450, 1332, 1189, 10

11, 958, 882, 841, 788, 766, 733, 698, 605, 525 cm^{-1} ; mp = 96.5–99.0 °C; MS (EI, m/z) 292 (M^+), HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$: 292.0711 Found: 292.0737; The ee of the product was determined by HPLC using an AS-H column (n-hexane/*i*-PrOH = 95/5, flow rate 0.5 mL/min, λ = 254 nm, $\tau_{(2S, 2S)}$ = 11.0 min, $\tau_{(2R, 2R)}$ = 17.3 min; for minor diastereomer: τ_{maj} = 18.7 min, τ_{min} = 14.8 min); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -146.9 (c = 0.72, CHCl_3), 91% 収率, dr = 95 : 5, 99% ee, 98% ee (minor diastereomer).

[0048] [化7]

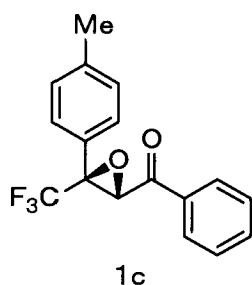


化合物 1 b : (2 S, 3 S) - フェニル (3 - m - トリル - 3 - (トリフルオロメチル) オキシラン - 2 - イル) メタノン

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.27 (s, 0.94 \times 3H), 2.41 (s, 0.06 \times 3H), 4.05 (s, 0.06 \times 1H), 4.76 (s, 0.94 \times 1H), 7.06 (d, J = 7.8, 0.94 \times 2H), 7.26–7.30 (m, 0.94 \times 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 0.94 \times 2H), 7.57–7.64 (m, 0.94 \times 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 0.94 \times 2H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 0.06 \times 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 21.2, 60.0 (q, J = 1.5 Hz), 62.7 (q, J = 36.7 Hz), 122.6 (q, J = 279.7 Hz), 123.7, 127.9, 128.1, 128.9, 129.1, 134.3, 134.8, 139.9, 189.3; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) δ -75.0 (s, 0.94 \times 3F), -70.0 (s, 0.06 \times 3F); IR (neat) 3035, 2925, 1703, 1599, 1518, 1452, 1322, 1301, 1231, 1178, 1014, 962, 925, 882, 844, 815, 733, 705, 670 cm^{-1} ; MS (EI, m/z) 306 (M^+), HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$: 306.0868 Found: 306.0894; The ee of the product was determined by HPLC using IC \times 2 columns (n-hexane/*i*-PrOH = 97/3, flow rate 0.5 mL/min, λ = 254 nm, $\tau_{(2S, 2S)}$ = 26.0 min, $\tau_{(2R, 2R)}$ = 28.4 min; for minor diastereomer: τ_{maj} = 40.2 min, τ_{min} = 33.4 min); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ =

-140.1 ($c = 0.98$, CHCl_3), 92%収率, $dr = 94:6$, 99% ee, 98% ee (minor diastereomer).

[0049] [化8]

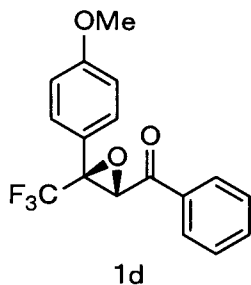


化合物 1c : (2S, 3S)-フェニル(3-p-トリル-3-(トリフルオロメチル)オキシラン-2-イル)メタノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.27 (s, $0.94 \times 3\text{H}$), 2.41 (s, $0.06 \times 3\text{H}$), 4.05 (s, $0.06 \times 1\text{H}$), 4.76 (s, $0.94 \times 1\text{H}$), 7.06 (d, $J = 7.8$, $0.94 \times 2\text{H}$), 7.26-7.30 (m, $0.94 \times 2\text{H}$), 7.47 (t, $J = 7.8$ Hz, $0.94 \times 2\text{H}$), 7.57-7.64 (m, $0.94 \times 1\text{H}$), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, $0.94 \times 2\text{H}$), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, $0.06 \times 2\text{H}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 21.2, 60.0 (q, $J = 1.5$ Hz), 62.7 (q, $J = 36.7$ Hz), 122.6 (q, $J = 279.7$ Hz), 123.7, 127.9, 128.1, 128.9, 129.1, 134.3, 134.8, 139.9, 189.3; $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz) δ -75.0 (s, $0.94 \times 3\text{F}$), -70.0 (s, $0.06 \times 3\text{F}$); IR (neat) 3035, 2925, 1703, 1599, 1518, 1452, 1322, 1301, 1231, 1178, 1014, 962, 925, 882, 844, 815, 733, 705, 670 cm^{-1} ; MS (EI, m/z) 306 (M^+), HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$: 306.0868 Found: 306.0894; The ee of the product was determined by HPLC using IC \times 2 columns (n-hexane/i-PrOH = 97/3, flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $\tau_{(2S, 2S)} = 26.0$ min, $\tau_{(2R, 2R)} = 28.4$ min; for minor diastereomer: $\tau_{\text{maj}} = 40.2$ min, $\tau_{\text{min}} = 33.4$ min); $[\alpha]_D^{25} = -140.1$ ($c = 0.98$, CHCl_3), 92%収率, $dr = 94:6$, 99% ee, 98% ee (minor diastereomer).

[0050]

[化9]

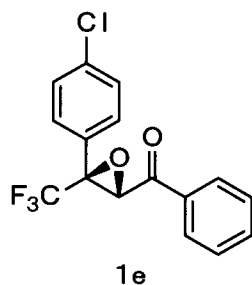


化合物 1 d : (2 S , 3 S) - (3 - (4 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル) - 3 - (ト リ フ ル オ ロ メ チ ル) オ キ シ ラ ン - 2 - イ ル) (フ ェ ニ ル) メ タ ノ ン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.73 (s, 0.94 \times 3H), 3.85 (s, 0.06 \times 3H), 4.05 (s, 0.06 \times 1H), 4.75 (s, 0.94 \times 1H), 6.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.94 \times 2H), 6.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.06 \times 2H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.94 \times 2H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 0.94 \times 2H), 7.59–7.67 (m, 0.94 \times 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.94 \times 2H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.06 \times 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 55.1, 60.1, 62.5 (q, $J = 36.7$ Hz), 113.8, 118.6, 122.7 (q, $J = 279.7$ Hz), 128.2, 128.9, 129.4, 134.2, 134.8, 160.6, 189.5; $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz) δ -75.1 (s, 0.94 \times 3F), -70.2 (s, 0.06 \times 3F); IR (neat) 3012, 2938, 2841, 1701, 1613, 1518, 1451, 1256, 1173, 1031, 963, 923, 882, 831, 736, 704, 593, 488 cm^{-1} ; MS (EI, m/z) 322 (M^+), HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$: 322.0817 Found: 322.0811; The ee of the product was determined by HPLC using an IC column (n-hexane/*i*-PrOH = 95/5, flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $\tau_{(2S, 2S)} = 14.5$ min, $\tau_{(2R, 2R)} = 16.5$ min; for minor diastereomer: $\tau_{\text{maj}} = 24.3$ min, $\tau_{\text{min}} = 19.9$ min); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -142.2$ ($c = 0.82$, CHCl_3), 91%収率, dr = 94:6, 98% ee, 99% ee (minor diastereomer).

[0051]

[化10]

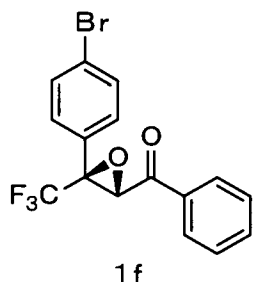


化合物 1 e : (2 S , 3 S) - (3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) オキシラン - 2 - イル) (フェニル) メタノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.04 (s, 0.05 \times 1H), 4.78 (s, 0.95 \times 1H), 7.25 (dd, $J = 1.4, 8.3$ Hz, 0.95 \times 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.95 \times 2H), 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 0.95 \times 2H), 7.60–7.66 (m, 0.95 \times 1H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.95 \times 2H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.05 \times 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 60.0, 62.2 (q, $J = 37.7$ Hz), 122.4 (q, $J = 279.7$ Hz), 125.4, 128.1, 128.7, 129.0, 129.4, 134.5, 134.7, 136.2, 189.0; $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz) δ -74.8 (s, 0.95 \times 3F), -70.0 (s, 0.05 \times 3F); IR (neat) 3063, 1702, 1598, 1496, 1450, 1404, 1322, 1192, 1093, 1016, 965, 883, 826, 732, 707, 690 cm^{-1} ; MS (EI, m/z) 326 (M^+), HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_2$: 326.0321 Found: 322.0344; The ee of the product was determined by HPLC using AD-3 \times 2 columns (n-hexane/*i*-PrOH = 9/3, flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $\tau_{(2S, 2S)} = 27.8$ min, $\tau_{(2R, 2R)} = 29.2$ min; for minor diastereomer: $\tau_{\text{maj}} = 38.0$ min, $\tau_{\text{min}} = 41.8$ min); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -159.9$ ($c = 1.20$, CHCl_3), 90%収率, dr = 95:5, 98% ee, 99% ee (minor diastereomer).

[0052]

[化11]



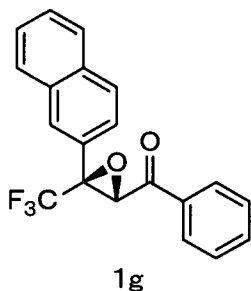
化合物 1 f : (2 S, 3 S) - (3 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (トリフルオロメチル) オキシラン - 2 - イル) (フェニル) メタンオン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.04 (s, 0.05 \times 1H), 4.78 (s, 0.95 \times 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.95 \times 2H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.95 \times 2H) 7.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 0.95 \times 2H), 7.60-7.65 (m, 0.95 \times 1H), 7.86 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.95 \times 2H), 8.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.05 \times 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 60.0 (q, $J = 2.0$ Hz), 62.3 (q, $J = 37.2$ Hz), 122.3 (q, $J = 279.7$ Hz), 124.5, 125.9, 128.1, 129.0, 129.6, 131.6, 134.5, 134.6, 188.9; $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz) δ -74.8 (s, 0.95 \times 3F), -70.0 (s, 0.05 \times 3F); IR (neat) 3065, 1703, 1598, 1492, 1451, 1397, 1321, 1298, 1231, 1193, 1073, 1013, 964, 909, 881, 821, 741, 687 cm^{-1} ; MS (EI, m/z) 370 (M^+), HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{O}_2$: 369.9816 Found: 369.9818;

The ee of the product was determined by HPLC using IC \times 2 columns (n-hexane/*i*-PrOH = 97/3, flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $\tau_{(2S, 2S)} = 20.7$ min, $\tau_{(2R, 2R)} = 21.8$ min; for minor diastereomer: $\tau_{\text{maj}} = 33.5$ min, $\tau_{\text{min}} = 29.4$ min); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -136.2$ (c = 1.16, CHCl_3), 97%収率, dr = 95:5, 98% ee, 97% ee (minor diastereomer).

[0053]

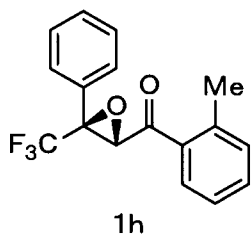
[化12]



化合物 1 g : (2 S, 3 S) - (3 - (ナフタレン-2-イル) - 3 - (トリフルオロメチル) オキシラン-2-イル) (フェニル) メタノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.15 (s, 0.04 \times 1H), 4.85 (s, 0.96 \times 1H), 7.43-7.50(m, 0.96 \times 5H), 7.57-7.62 (m, 0.96 \times 1H) 7.71-7.76 (m, 0.96 \times 3H), 7.87 (dd, J = 1.1, 8.3 Hz, 0.96 \times 2H), 7.92 (s, 0.96 \times 1H), 8.13-8.16 (m, 0.04 \times 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 60.2 (q, J = 2.0 Hz), 62.9 (q, J = 36.7 Hz), 122.7 (q, J = 280.2 Hz), 124.1, 124.3, 126.6, 127.2, 127.6, 128.2, 128.27, 128.29, 128.5, 128.9, 132.4, 133.6, 134.3, 134.8, 189.2; $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz) δ -74.5 (s, 0.96 \times 3F), -69.6 (s, 0.04 \times 3F); IR (KBr) 3066, 1687, 1598, 1508, 1450, 1190, 984, 948, 903, 868, 821, 728, 700, 608, 562, 527 cm^{-1} ; mp = 75.0 -77.0 $^{\circ}\text{C}$; MS (EI, m/z) 342 (M^+), HRMS calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$: 342.0868 Found: 342.0870; The ee of the product was determined by HPLC using an OD-3column (n-hexane/i-PrOH = 95/5, flow rate 0.5 mL/min, λ = 254 nm, $\tau_{(2S, 2S)}$ = 17.1 min, $\tau_{(2R, 2R)}$ = 20.1 min; for minor diastereomer: τ_{maj} = 30.8 min, τ_{min} = 35.0. min); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -211.0 (c = 1.24, CHCl_3), 99%収率, dr = 96:4, 99% ee, 99% ee (minor diastereomer).

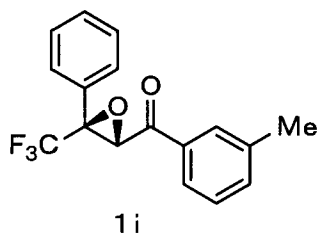
[0054] [化13]



化合物 1 h : (2 S, 3 S) - (3-フェニル-3-(トリフルオロメチル)オキシラン-2-イル) (o-トリル) メタノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.12 (s, $0.96 \times 3\text{H}$), 2.61 (s, $0.04 \times 3\text{H}$), 4.04 (s, $0.04 \times 1\text{H}$), 4.61 (s, $0.96 \times 1\text{H}$), 7.15 (d, $J = 7.2$ Hz, $0.96 \times 1\text{H}$), 7.23-7.33 (m, $0.96 \times 4\text{H}$), 7.36-7.41 (m, $0.96 \times 3\text{H}$), 7.46-7.48 (m, $0.04 \times 3\text{H}$), 7.66 (dd, $J = 0.9, 7.5$ Hz, $0.96 \times 1\text{H}$), 7.92 (d, $J = 7.2$ Hz, $0.04 \times 1\text{H}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 20.4, 60.7 (q, $J = 1.5$ Hz), 62.7 (q, $J = 37.2$ Hz), 122.5 (q, $J = 279.7$ Hz), 125.6, 126.9, 128.1, 128.3, 129.2, 129.8, 132.0, 132.6, 134.4, 139.5, 192.7; $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz) δ -74.9 (s, $0.96 \times 3\text{F}$), -70.1 (s, $0.04 \times 3\text{F}$); IR (neat) 3066, 1701, 1602, 1573, 1489, 1451, 1335, 1306, 1260, 1183, 961, 912, 848, 762, 731, 698, 663, 664 cm^{-1} ; MS (EI, m/z) 306 (M^+), HR MS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$: 306.0868 Found: 306.0881; The ee of the product was determined by HPLC using AD-3 \times 2 columns (n-hexane/i-PrOH = 97/3, flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $\tau_{(2S, 2S)} = 25.0$ min, $\tau_{(2R, 2R)} = 26.5$ min; for minor diastereomer: $\tau_{\text{maj}} = 28.9$ min, $\tau_{\text{min}} = 36.1$ min); $[\alpha]_D^{25} = -50.6$ ($c = 0.92$, CHCl_3), 99%収率, dr = 96:4, 96% ee, 96% ee (minor diastereomer).

[0055] [化14]

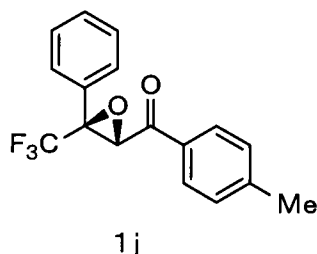


化合物 1 i : (2 S, 3 S) - (3-フェニル-3-(トリフルオロメチル)オキシラン-2-イル) (m-トリル) メタノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.39 (s, $0.93 \times 3\text{H}$), 2.45 (s, $0.07 \times 3\text{H}$), 4.05 (s, $0.07 \times 1\text{H}$), 4.77 (s, $0.93 \times 1\text{H}$), 7.22-7.31 (m, $0.93 \times 3\text{H}$), 7.33-7.40 (m, $0.93 \times 4\text{H}$), 7.47-7.49 (m, $0.07 \times 4\text{H}$), 7.65 (s, 0.93

× 1H), 7.69 (d, J = 7.2 Hz, 0.93 × 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 0.07 × 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150.9 MHz) δ 21.3, 60.0 (q, J = 1.5 Hz), 62.7 (q, J = 36.7 Hz), 122.6 (q, J = 279.2 Hz), 125.4, 126.9, 128.1, 128.3, 128.5, 128.7, 129.8, 134.8, 135.1, 138.9, 189.3; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz) δ -74.8 (s, 0.93 × 3F), -69.9 (s, 0.07 × 3F); IR (neat) 3035, 2925, 1701, 1604, 1586, 1450, 1304, 1259, 1188, 964, 905, 782, 764, 730, 697, 643, 505 cm⁻¹; MS (EI, m/z) 306 (M⁺), HRMS calcd. for C₁₇H₁₃F₃O₂ : 306.0868 Found: 306.0883; The ee of the product was determined by HPLC using OD-3 × 2 columns (n-hexane/i-PrOH = 97/3, flow rate 0.5 mL/min, λ = 254 nm, τ_(2S, 2S) = 23.4 min, τ_(2R, 2R) = 42.8 min; for minor diastereomer: τ_{major} = 27.1 min, τ_{minor} = 30.7 min); [α]_D²⁵ = -137.8 (c = 0.78, CHCl₃), 95%収率, dr = 93:7, 98% ee, 98% ee (minor diastereomer).

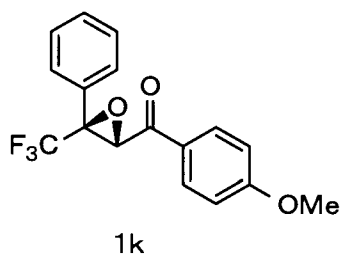
[0056] [化15]



化合物 1 j : (2 S, 3 S) - (3-フェニル-3-(トリフルオロメチル)オキシラン-2-イル) (p-トリル)メタンオン
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.41 (s, 0.93 × 3H), 2.45 (s, 0.07 × 3H), 4.05 (s, 0.07 × 1H), 4.75 (s, 0.93 × 1H), 7.23-7.30 (m, 0.93 × 5H), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 0.93 × 2H), 7.47-7.49 (m, 0.07 × 3H), 7.65-7.68 (m, 0.07 × 3H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 0.93 × 2H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 0.07 × 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150.9 MHz) δ 21.8, 60.0 (q, J = 2.0 Hz), 62.2 (q, J = 36.7 Hz), 122.6 (q, J = 279.7 Hz), 126.9, 128.0, 128.25, 128.28, 129.6, 129.8, 132.4, 188.7; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz) δ -74.9 (s, 0.93 × 3F), -69.9 (s, 0.07 × 3F); IR (KBr) 3054, 3012, 1

697, 1607, 1497, 1450, 1304, 1180, 1014, 962, 882, 850, 821, 785, 766, 732, 699, 642, 600, 525 cm^{-1} ; mp = 87.0–89.0 $^{\circ}\text{C}$; MS (EI, m/z) 306 (M^+), HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$: 306.0868 Found: 306.0872; The ee of the product was determined by HPLC using AD-3 \times 2 columns (n-hexane/*i*-PrOH = 97/3, flow rate 0.5 mL/min, λ = 254 nm, $\tau_{(2S, 2S)}$ = 42.0 min, $\tau_{(2R, 2R)}$ = 44.0 min; for minor diastereomer: τ_{maj} = 48.7 min, τ_{min} = 53.3 min); $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = -181.9 (c = 1.18, CHCl_3), 収率91%, dr = 93:7, 98% ee, 98% ee (minor diastereomer).

[0057] [化16]

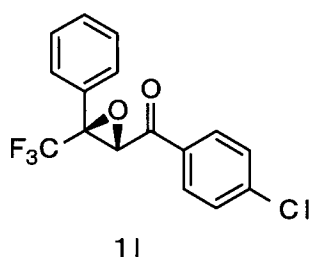


化合物 1 k : (2 S, 3 S) - (4 - メトキシフェニル) (3 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) オキシラン - 2 - イル) メタノン

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.87 (s, $0.93 \times 3\text{H}$), 3.90 (s, $0.07 \times 3\text{H}$), 4.02 (s, $0.07 \times 1\text{H}$), 4.72 (s, $0.93 \times 1\text{H}$), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, $0.93 \times 2\text{H}$), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, $0.07 \times 2\text{H}$), 7.23–7.33 (m, $0.93 \times 3\text{H}$), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, $0.93 \times 2\text{H}$), 7.47–7.49 (m, $0.07 \times 3\text{H}$), 7.66–7.67 (m, $0.07 \times 2\text{H}$), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, $0.93 \times 2\text{H}$), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, $0.07 \times 2\text{H}$); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 55.5, 59.9, 62.5 (q, J = 36.7 Hz), 114.1, 122.7 (q, J = 279.2 Hz), 127.0, 127.9, 128.0, 128.3, 129.8, 130.6, 164.4, 187.5; ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) δ -74.9 (s, $0.93 \times 3\text{F}$), -70.0 (s, $0.07 \times 3\text{F}$); IR (KBr) 3027, 2973, 2841, 1686, 1599, 1510, 1428, 1176, 1012, 969, 859, 785, 763, 729, 700, 641, 598, 570, 522 cm^{-1} ; mp = 84.0–86.0 $^{\circ}\text{C}$; MS (EI, m/z) 322 (M^+), HRMS calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$: 322.0817 Found: 322.0827; The ee of the product was determ

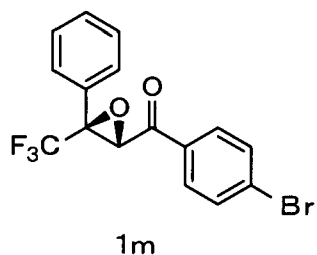
ined by HPLC using an AD-3column (n-hexane/i-PrOH = 97/3, flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $\tau_{(2S, 2S)} = 21.9$ min, $\tau_{(2R, 2R)} = 24.6$ min; for minor diastereomer: $\tau_{\text{maj}} = 27.9$ min, $\tau_{\text{min}} = 31.4$ min); $[\alpha]_D^{25} = -195.2$ ($c = 1.31$, CHCl_3), 99%収率, dr = 93:7, 98% ee, 98% ee (minor diastereomer).

[0058] [化17]



化合物 11 : (2S, 3S) - (4-クロロフェニル) (3-フェニルー3-(トリフルオロメチル)オキシラン-2-イル)メタンオン
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.02 (s, $0.07 \times 1\text{H}$), 4.69 (s, $0.93 \times 1\text{H}$), 7.22-7.31 (m, $0.93 \times 3\text{H}$), 7.36-7.43 (m, $0.93 \times 4\text{H}$), 7.47-7.54 (m, $0.07 \times 5\text{H}$), 7.65 (m, $0.07 \times 2\text{H}$), 7.79 (dd, $J = 1.7, 7.1$ Hz, $0.93 \times 2\text{H}$), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, $0.07 \times 2\text{H}$); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 60.0 (q, $J = 2.0$ Hz), 62.6 (q, $J = 37.2$ Hz), 122.5 (q, $J = 279.2$ Hz), 126.6, 128.0, 128.4, 129.2, 129.6, 130.0, 133.1, 140.9, 188.7; $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz) δ -74.9 (s, $0.93 \times 3\text{F}$), -70.0 (s, $0.07 \times 3\text{F}$); IR (KBr) 3057, 2928, 1698, 1590, 1490, 1488, 1400, 1179, 1093, 1011, 961, 850, 766, 735, 698, 641, 604, 573, 533 cm^{-1} ; mp = 91.0-93.0 $^{\circ}\text{C}$; MS (EI, m/z) 326 (M^+), HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_2$: 326.0321 Found: 326.0339;
 The ee of the product was determined by HPLC using IC \times 2 columns (n-hexane/i-PrOH = 97/3, flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $\tau_{(2S, 2S)} = 23.1$ min, $\tau_{(2R, 2R)} = 22.0$ min; for minor diastereomer: $\tau_{\text{maj}} = 29.1$ min, $\tau_{\text{min}} = 26.1$ min); $[\alpha]_D^{25} = -130.4$ ($c = 1.23$, CHCl_3), 92%収率, dr = 93:7, 98% ee, 99% ee (minor diastereomer).

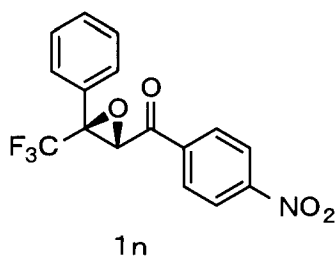
[0059] [化18]



化合物 1 m : (2 S , 3 S) - (4 - ブロモフェニル) (3 - フェニル - 3 - (トリフルオロメチル) オキシラン - 2 - イル) メタノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.02 (s, 0.07 \times 1H), 4.69 (s, 0.93 \times 1H), 7.23-7.32 (m, 0.93 \times 3H), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 0.93 \times 2H), 7.47-7.50 (m, 0.07 \times 3H), 7.59 (dd, $J = 1.8, 6.9$ Hz, 0.93 \times 2H), 7.68-7.72 (m, 0.93 \times 2H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.07 \times 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 59.9 (q, $J = 1.5$ Hz), 62.6 (q, $J = 37.2$ Hz), 122.5 (q, $J = 279.7$ Hz), 126.6, 128.0, 128.4, 129.6, 129.7, 130.0, 132.2, 133.4, 188.9; $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz) δ -74.9 (s, 0.93 \times 3F), -70.0 (s, 0.07 \times 3F); IR (KBr) 3055, 3005, 1700, 1587, 1484, 1449, 1398, 1184, 1009, 962, 883, 848, 767, 734, 699, 640, 603, 572 cm^{-1} ; mp = 79.0-81.0 $^{\circ}\text{C}$; MS (EI, m/z) 370 (M^+), HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{O}_2$: 369.9816 Found: 369.9844; The ee of the product was determined by HPLC using IC \times 2 columns (n-hexane/*i*-PrOH = 95/5, flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $\tau_{(2S, 2S)} = 21.3$ min, $\tau_{(2R, 2R)} = 20.3$ min; for minor diastereomer: $\tau_{\text{maj}} = 26.6$ min, $\tau_{\text{min}} = 23.7$ min); $[\alpha]_D^{25} = -127.6$ ($c = 1.44$, CHCl_3), 91%収率, dr = 93:7, 97% ee, 98% ee (minor diastereomer).

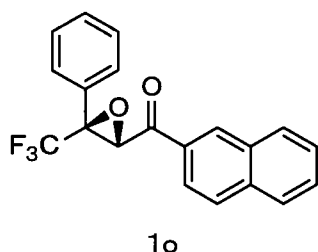
[0060] [化19]



化合物 1 n : (2S, 3S) - (4-ニトロフェニル) (3-フェニル-3-(トリフルオロメチル)オキシラン-2-イル)メタノン

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.09 (s, 0.06 \times 1H), 4.71 (s, 0.94 \times 1H), 7.22-7.36 (m, 0.94 \times 5H), 7.49-7.51 (m, 0.06 \times 3H), 7.65 (m, 0.06 \times 2H), 7.94 (dd $J = 1.7, 8.6$ Hz, 0.94 \times 2H), 8.24 (dd, $J = 1.5, 8.7$ Hz, 0.94 \times 2H), 8.29-8.32 (m, 0.06 \times 2H), 8.39 (dd, $J = 1.7, 8.6$ Hz, 0.06 \times 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 60.1 (q, $J = 2.0$ Hz), 62.7 (q, $J = 37.2$ Hz), 122.2 (q, $J = 279.7$ Hz), 123.8, 126.3, 128.0, 128.5, 129.4, 130.2, 139.0, 150.6, 189.7; $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 282 MHz) δ -75.1 (s, 0.94 \times 3F), -70.1 (s, 0.06 \times 3F); IR (KBr) 3005, 1702, 1605, 1529, 1450, 1347, 1226, 1182, 1011, 961, 886, 853, 825, 761, 734, 697, 639, 603, 526 cm^{-1} ; mp = 78.0-80.0 $^{\circ}\text{C}$; MS (EI, m/z) 337 (M^+), HRMS calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_4$: 337.0562 Found: 337.0588; The ee of the product was determined by HPLC using AD-3 + OD-3 columns (n-hexane/i-PrOH = 90/10, flow rate 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $\tau_{(2S, 2S)} = 38.2$ min, $\tau_{(2R, 2R)} = 46.1$ min; for minor diastereomer: $\tau_{\text{maj}} = 51.0$ min, $\tau_{\text{min}} = 87.6$ min); $[\alpha]_D^{25} = -52.3$ (c = 1.18, CHCl_3), 98%収率, dr = 94:6, 96% ee, 97% ee (minor diastereomer).

[0061] [化20]



化合物 1 o : (2S, 3S) - ナフタレン-2-イル (3-フェニル-3-(トリフルオロメチル)オキシラン-2-イル)メタノン

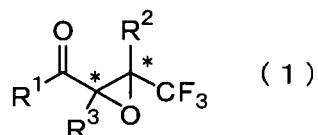
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4.18 (s, 0.06 \times 1H), 4.90 (s, 0.94 \times 1H), 7.19-7.30 (m, 0.94 \times 3H), 7.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.94 \times 2H), 7.50-7

.52 (m, 0.06 × 4H), 7.57–7.67 (m, 0.94 × 2H), 7.72–7.73 (m, 0.06 × 3H), 7.82–7.89 (m, 0.94 × 3H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 0.94 × 1H), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 0.06 × 1H), 8.48 (s, 0.94 × 1H), 8.70 (s, 0.06 × 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150.9 MHz) δ 60.1 (q, J = 1.5 Hz), 62.7 (q, J = 36.7 Hz), 122.7 (q, J = 279.7 Hz), 123.2, 126.9, 127.2, 127.9, 128.1, 128.3, 128.9, 129.3, 129.8, 129.9, 130.5, 132.17, 132.23, 136.0, 189.2; ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282 MHz) δ -74.8 (s, 0.94 × 3F), -69.9 (s, 0.06 × 3F); IR (KBr) 3064, 3024, 1693, 1627, 1598, 1469, 1390, 1259, 1178, 963, 889, 827, 798, 760, 727, 694, 649, 627, 593, 524, 476 cm⁻¹; mp = 76.5–78.0 °C; MS (EI, m/z) 342 (M⁺), HRMS calcd. for C₂₀H₁₃F₃O₂ : 342.0868 Found: 342.0862; The ee of the product was determined by HPLC using IC × 2 columns (n-hexane/i-PrOH = 97/3, flow rate 0.5 mL/min, λ = 254 nm, τ_(2S, 2S) = 37.0 min, τ_(2R, 2R) = 33.6 min; for minor diastereomer: τ_{major} = 51.2 min, τ_{minor} = 42.3min); [α]_D²⁵ = -248.0 (c = 1.49, CHCl₃), 99%收率, dr = 94:6, 98% ee, 98% ee (minor diastereomer).

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式(1)で表される不斉四級炭素を有するβ-置換-β-トリフルオロメチル-α、β-エポキシケトン化合物。

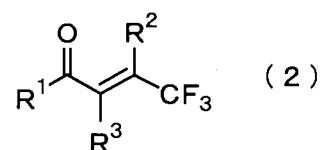
[化1]



(式中、R¹、R²およびR³は、互いに独立して、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基またはアリール基を示す。)

[請求項2] 下記一般式(2)で表されるβ-置換-β-トリフルオロメチルエノンと、メチルヒドラジンとを、溶媒中、塩基、触媒量のシンコナアルカロイド相間移動触媒および分子状酸素の存在下で、反応させることを特徴とする請求項1に記載の不斉四級炭素を有するβ-置換-β-トリフルオロメチル-α、β-エポキシケトン化合物の製造方法。

[化2]



(式中、R¹、R²およびR³は、前記一般式(1)と同じである)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/070772

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D303/12(2006.01)i, C07D301/03(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n,
C07B61/00(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D303/12, C07D301/03, C07B53/00, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/A	JP 64-83074 A (Kashima Oil Co., Ltd.), 28 March 1989 (28.03.1989), entire text; particularly, claims; examples (Family: none)	1/2
X/A	Chu, Yangyang et al., Asymmetric catalytic epoxidation of α,β -unsaturated carbonyl compounds with hydrogen peroxide: Additive-free and wide substrate scope, Chemical Science, 2012.06.01, Vol.3, No.6, pp.1996-2000	1/2
X/A	T Kitazume et al., Electronically Promoted Payne Rearrangement of 3-CF ₃ -2,3-Epoxyalcohols, Organic Letters, 2004, Vol.6, No.22, pp.4073- 4076	1/2

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 August, 2013 (30.08.13)

Date of mailing of the international search report
10 September, 2013 (10.09.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/070772

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/112014 A1 (Studiengesellschaft Kore mbH), 17 September 2009 (17.09.2009), entire text; particularly, claims; examples & JP 2011-513443 A & US 2011/0009650 A1 & EP 2271633 A1	2
A	JP 2005-306803 A (Hamamatsu Foundation for Science and Technology Promotion), 04 November 2005 (04.11.2005), entire text; particularly, claims; paragraph [0022]; examples (Family: none)	2
A	JP 11-80036 A (Nagase & Co., Ltd.), 23 March 1999 (23.03.1999), entire text; particularly, claims; preparation examples (Family: none)	2

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D303/12(2006.01)i, C07D301/03(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n, C07B61/00(2006.01)n

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D303/12, C07D301/03, C07B53/00, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2013年
 日本国実用新案登録公報 1996-2013年
 日本国登録実用新案公報 1994-2013年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAplus/REGISTRY (STN)
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X/ A	JP 64-83074 A (鹿島石油株式会社) 1989.03.28, 全文、特に特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	1/ 2
X/ A	Chu, Yangyang et al., Asymmetric catalytic epoxidation of α, β -unsaturated carbonyl compounds with hydrogen peroxide: Additive-free and wide substrate scope, Chemical Science, 2012.06.01, Vol.3, No.6, pp.1996-2000	1/ 2

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 30.08.2013	国際調査報告の発送日 10.09.2013
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 三上 晶子	4 P	4 0 4 2
	電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X/ A	T Kitazume et al., Electronically Promoted Payne Rearrangement of 3-CF ₃ -2,3-Epoxyalcohols, Organic Letters, 2004, Vol.6, No. 22, pp. 4073-4076	1/ 2
A	WO 2009/112014 A1 (シュトウディエンゲゼルシャフト・コーレ・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 2009.09.17, 全文、特に請求の範囲、実施例 & JP 2011-513443 A & US 2011/0009650 A1 & EP 2271633 A1	2
A	JP 2005-306803 A (財団法人浜松科学技術研究振興会) 2005.11.04, 全文、特に特許請求の範囲、[0022]、実施例 (ファミリーなし)	2
A	JP 11-80036 A (長瀬産業株式会社) 1999.03.23, 全文、特に特許請求の範囲、製造例 (ファミリーなし)	2