

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4951754号
(P4951754)

(45) 発行日 平成24年6月13日(2012.6.13)

(24) 登録日 平成24年3月23日(2012.3.23)

(51) Int.Cl.		F I	
C O 7 C 315/04	(2006.01)	C O 7 C 315/04	C S P
C O 7 C 317/14	(2006.01)	C O 7 C 317/14	
C O 7 B 39/00	(2006.01)	C O 7 B 39/00	Z

請求項の数 3 (全 11 頁)

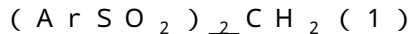
(21) 出願番号	特願2006-57330 (P2006-57330)	(73) 特許権者	304021277
(22) 出願日	平成18年3月3日(2006.3.3)		国立大学法人 名古屋工業大学
(65) 公開番号	特開2007-230961 (P2007-230961A)		愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番
(43) 公開日	平成19年9月13日(2007.9.13)	(72) 発明者	融 健
審査請求日	平成21年2月16日(2009.2.16)		愛知県名古屋市昭和区御器所町(番地なし) 国立大学法人名古屋工業大学内
		(72) 発明者	柴田 哲男
			愛知県名古屋市昭和区御器所町(番地なし) 国立大学法人名古屋工業大学内
		(72) 発明者	中村 修一
			愛知県名古屋市昭和区御器所町(番地なし) 国立大学法人名古屋工業大学内
		(72) 発明者	福澄 岳雄
			三重県桑名市星見ヶ丘1丁目822番地 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】フルオロビス(アリールスルホニル)メタンおよびその製造法

(57) 【特許請求の範囲】

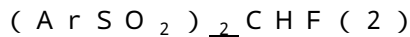
【請求項1】

下記式(1)で表されるビス(アリールスルホニル)メタンを



(Arは置換または無置換フェニル基、ナフチル基を表す)

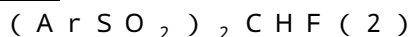
塩基と処理し、ついで、フッ素化試薬を加えることによる下記式(2)で表されるフルオロビス(アリールスルホニル)メタンの製造法。



(Arは前に同じ)

【請求項2】

下記式(2)で表されるフルオロビス(アリールスルホニル)メタン。



(Arはフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2,4,6-トリメチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2,4,6-トリ-iso-プロピルフェニル基、4-t-ブチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3,5-ジ-t-ブチル-4-メトキシフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-プロモフェニル基、4-プロモフェニル基を表す)

【請求項3】

Ar がフェニル基である請求項 2 に記載の式 (2) で表されるフルオロビス (フェニルスルホニル) メタン。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、モノフルオロメチル化に有用な新規 1 - フルオロ - 1, 1 - ビス (アリアルスルホニル) メタンおよびその製造法に関する。

【背景技術】

【0002】

フルオロ化合物は、医薬品として有用な生理活性物質において、特長ある性能を付加するものとして重要である。これまでエノラートなど活性化された部位でのモノフルオロ化、ハロゲンなどに対する置換反応などでのモノフルオロ化反応は知られていたが、モノフルオロメチル化反応は知られていない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

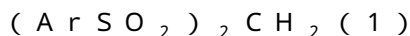
本発明はモノフルオロメチル化に有用な新規 1 - フルオロ - 1, 1 - ビス (アリアルスルホニル) メタンおよびその製造法を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0004】

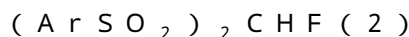
本発明者は、効率的なモノフルオロメチル化試薬を開発しようとして鋭意研究した結果、1 - フルオロ - 1, 1 - ビス (アリアルスルホニル) メタンを見いだしたものである。

すなわち、本発明は、下記式 (1) で表されるビス (アリアルスルホニル) メタンを



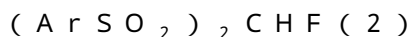
(Ar は置換または無置換フェニル基、ナフチル基を表す)

塩基と処理し、ついで、フッ素化試薬を加えることによる下記式 (2) で表されるフルオロビス (アリアルスルホニル) メタンの製造法



(Ar は前に同じ)

および、モノフルオロメチル方を製造するのに極めて有用な新規化合物である下記式 (2) で表されるフルオロビス (アリアルスルホニル) メタン (2) からなる。



(Ar はフェニル基、2 - メチルフェニル基、3 - メチルフェニル基、4 - メチルフェニル基、2, 4, 6 - トリメチルフェニル基、2 - エチルフェニル基、3 - エチルフェニル基、4 - エチルフェニル基、2, 4, 6 - トリ - i s o - プロピルフェニル基、4 - t - ブチルフェニル基、2 - メトキシフェニル基、3 - メトキシフェニル基、4 - メトキシフェニル基、3, 5 - ジ - t - ブチル - 4 - メトキシフェニル基、2 - クロロフェニル基、3 - クロロフェニル基、4 - クロロフェニル基、2 - プロモフェニル基、3 - プロモフェニル基、4 - プロモフェニル基を表す)

【発明の効果】

【0005】

本発明の化合物はモノフルオロメチル化試薬として用いることができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

以下に本発明を詳しく説明する。

【0007】

フルオロビス (アリアルスルホニル) メタン (2) はビス (アリアルスルホニル) メタンを塩基と処理し、カルボアニオンを生成し、ついでフッ素化試薬と反応させることにより得ることができる。塩基としては、 K_2O_3 , Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , NaHCO_3 , NaOH , KOH , RbOH ,

10

20

30

40

50

CsOH, Cs₂CO₃, NaH, KHなどが好適に用いられる。塩基はビス(アリールスルホニル)メタンに対して1~10当量用いればよい。フッ素化試薬としては、N-フルオロベンゼンスルホンイミド、N-フルオロ-N-メチル-P-トルエンスルホンアミド、N-フルオロ-N'-クロロメチルトリエチレンジアミン、ビス(テトラフルオロボラート)(SELECTFLUOR™)、トリフルオロメチルハイポフルオライト(CF₃OF)、アセチルハイポフルオライト(CH₃COOF)、フッ化過クロリル(ClO₃F)、硫酸セシウムフルオライト(CsSO₄F)、1,1'-ジフルオロ-2,2'-ビピリジニウム、ビス(テトラフルオロボラート)、N-フルオロ-4,6-ジメチルピリジニウム、2-スルホナート、N-フルオロ-4-メチルピリジニウム、2-スルホナート、N-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジニウム、2-スルホナート、N-フルオロ-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ピリジニウム、2-スルホナートが挙げられる。フッ素化試薬は1~10当量が好適に用いられる。反応は有機溶媒中に行なわれるが、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、ベンゼン、ヘキサン、ペンタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、t-ブチルエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、メタノール、エタノールなどが挙げられる。

10

【0008】

フルオロビス(アリールスルホニル)メタン(2)はモノフルオロメチル化試薬として有用である。すなわち、(2)を塩基と処理し、カルボアニオンを生成し、ついで、下記に示す化合物(3)と求核反応することにより、フルオロビス(アリールスルホニル)メチル化された生成物(4)を得ることができる。(4)は、脱スルホニル化反応に供することによりモノフルオロメチル化生成物に簡便に変換できる。さらに注目すべきことは、フルオロビス(アリールスルホニル)メタン(2)から誘導されるカルボアニオンを、光学活性配位子を用いて各種触媒と反応させることにより、光学活性フルオロビス(アリールスルホニル)メチル化された生成物(4)を得ることができる点である。さらに、脱スルホニル化反応により光学活性モノフルオロメチル化化合物に導くことができる。すなわち、フルオロビス(アリールスルホニル)メタン(2)はそのカルボアニオンとして求核反応および脱スルホニル化反応により、光学活性モノフルオロメチル化化合物に誘導できる優れた試薬であり、従来全く知られていないフルオロメチルアニオン等価体とも称することができる。

20

【0009】

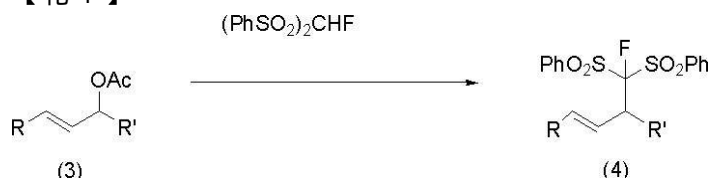
ビス(アリールスルホニル)メタン(1)としては、ビス(フェニルスルホニル)メタン、ビス(4-メチルフェニルスルホニル)メタン、ビス(2-メチルフェニルスルホニル)メタン、ビス(3-メチルフェニルスルホニル)メタン、ビス(3-メトキシフェニルスルホニル)メタン、ビス(4-メトキシフェニルスルホニル)メタン、ビス(2-メトキシフェニルスルホニル)メタン、ビス(4-エチルフェニルスルホニル)メタン、ビス(3-エチルフェニルスルホニル)メタン、ビス(2-エチルフェニルスルホニル)メタン、ビス(2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル)メタン、ビス(2,4,6-トリイソプロピルフェニルスルホニル)メタン、ビス(4-クロロフェニルスルホニル)メタン、ビス(3-クロロフェニルスルホニル)メタン、ビス(2-クロロフェニルスルホニル)メタン、ビス(4-ブロモフェニルスルホニル)メタン、ビス(3-ブロモフェニルスルホニル)メタン、ビス(2-ブロモフェニルスルホニル)メタン、ビス(4-ニトロフェニルスルホニル)メタン、ビス(4-t-ブチルフェニルスルホニル)メタン、ビス(3,5-ジ-t-ブチル-4-メトキシフェニルスルホニル)メタン等が挙げられるが、これらに限られるわけではない。

30

40

【0010】

【化1】



【0011】

化合物(3)の例としては、アリル化合物、カルボニル化合物、a,b-不飽和カルボニル化合物、イミン類、ハロゲン化アルカンなどが挙げられる。具体的には、置換されていても良いアリルアセタート化合物が挙げられ、1-アセトキシ-1,3,-ジフェニルプロペン、1-アセトキシ-1,3,-ビス(4-イソブチルフェニル)プロペン、1-アセトキシ-1,3,-ビス(4-イソブチルフェニル)プロペン、1-アセトキシ-1,3,-ビス(4-メチルフェニル)プロペン、1-アセトキシ-1,3,-ビス(4-ブチルフェニル)プロペン、1-アセトキシ-1,3,-ビス(4-プロピルフェニル)プロペン、1-アセトキシ-1,3,-ビス(4-オクチルフェニル)プロペン、1-アセトキシ-1,3,-ビス(2,4-ジメチルフェニル)プロペン、1-アセトキシ-1,3,-ジ(1-ナフチル)プロペン、1-アセトキシ-1,3,-ジ(2-ナフチル)プロペン、1-アセトキシ-3-フェニルプロペン、4-アセトキシヘキス-2-エン等が好適なアリルアセタート類として挙げられるが、もとよりこれらに限られることはない。

【0012】

アリルアセタート化合物と触媒を反応させ、ついで、塩基存在下、フルオロビス(アリールスルホニル)メタン(2)と反応させ、フルオロビス(アリールスルホニル)メチル化された生成物(4)を得ることができる。ここで、触媒としては、パラジウム触媒が好適に用いられる。パラジウム触媒の例としては、アリルパラジウム(II)クロリド2量体、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、トランス-ベンジル(クロロ)ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ビス(アセトニトリル)ジクロロパラジウム(II)、ビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)クロリド、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジ酢酸、シス-ジクロロビス(ジメチルフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロ(N,N,N',N'-テトラエチレンジアミン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、パラジウム(II)アセチルアセトナート、パラジウム(II)シアニドなどが挙げられ、これらの触媒は通常、アキラルまたはキラルな配位子と共に用いられる。配位子はパラジウムに対して1当量用いればよい。例えばアキラル配位子としては、トリフェニルホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィン)メタン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィン)エタン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィン)プロパン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィン)ブタン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセンが挙げられる。またキラル触媒としては、(R)-2-[2-(ジフェニルホスフィノ)フェニル]-4-フェニル-2-オキサゾリン、(R)-1'-ビナフチル-2,2'-ジフェニルホスフィン、[1,1'-ナフタレン]-2,2'-ジイルビス[ビス(4-メチルフェニル)ホスフィン]、2,2'-イソプロピリデン[(4S)-4-フェニル-2-オキサゾリン](Box-Ph)、[4,4'-ビス-1,3-ベンゾジオキソール]-5,5'-ジイルビス(ジフェニルホスフィン)(SEGPPOS)、1,2-ビス[(2S,5S)-2,5-ジメチルホスフォラノ]エタン(BPE)、(R,R)-(-)-1,2-ビス{(R)-4,5-ジヒドロ-3H-ピナフト[1,2-c:2',1'-エ]ホスフィノ}ベンゼン(Binaphane)、1,2-エタンジイルビス[(2-メトキシフェニル)フェニルホスフィン(DIPAMP)、[(1R,2S)-1,2-ジメチル-1,2-エタンジイル]ビス[ジフェニルホスフィン(CHIRAPHOS)、(2R,3R)-ピシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2,3-ジイルビスジフェニルホスフィン(NORPHOS)、[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4,5-ジイル)ビス(メチレン)]ビスジフェニルホスフィン(DIOP)などがあげられる。触媒量としては0.01モル%から20モル%の範囲で用いられるが、特に、0.1モル%から10モル%の範囲で好適に用いられる。キラル配位子を使用すれば、キラルなフルオロビス(アリールスルホニル)メチル化された生成物(4

)を得ることができる。

【0013】

また、塩基としては、 K_2O_3 、 Li_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 、 $NaOH$ 、 KOH 、 $RbOH$ 、 $CsOH$ 、 Cs_2CO_3 、 NaH 、 KH などが好適に用いられる。反応は有機溶媒中にて行なわれるが、 CH_2Cl_2 、 $CHCl_3$ 、 $CICH_2CH_2Cl$ 、トルエン、ベンゼン、ヘキサン、ペンタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*t*-ブチルエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、メタノール、エタノールなどが挙げられる。

【0014】

反応は通常、-50 から80 の範囲で行なわれるが、特に-20 から40 の範囲で行なうのが好ましい。反応終了後通常行なわれる方法により粗生成物を単離し、必要により、カラムクロマトグラフィーや蒸留、再結晶などの方法により、より純粋な生成物(4)を得ることができる。

10

【0015】

本発明よりなるフルオロピス(アリアルスルホニル)メタン(2)は、キラルな触媒を用いることによりキラルなフルオロピス(アリアルスルホニル)メチル化された生成物(4)を得ることができることにおいて他に類例のない特徴がある。さらに、フルオロピス(アリアルスルホニル)メチル化された生成物(4)は、脱アリアルスルホニル化することによりモノフルオロメチル化生成物に簡便に変換することができるという優れた特徴を有する。脱アリアルスルホニル化は、例えば、マグネシウムとメタノール中にて反応させることにより好適に行なうことができる。さらに、この反応の際に、キラルなフルオロピス(アリアルスルホニル)メチル化された生成物(4)の光学純度をほぼ落とすことなく、すなわち、ラセミ化を伴うことなくモノフルオロメチル化生成物に変換することも特筆に値する。

20

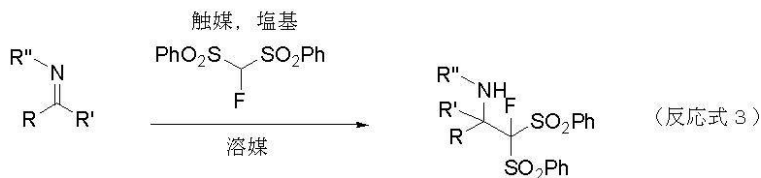
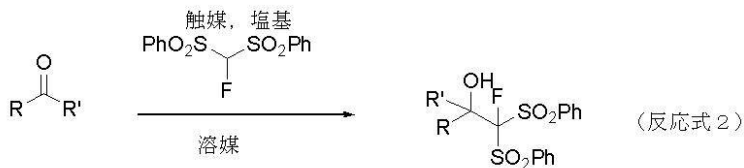
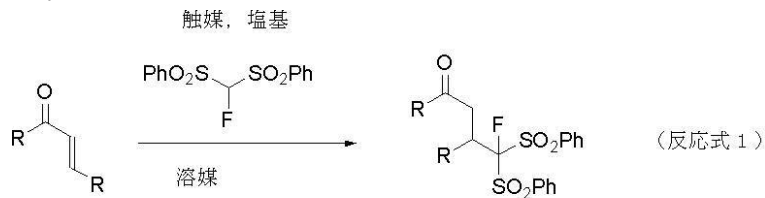
【0016】

酢酸アリアル誘導体の他にも下記に示すフルオロピス(アリアルスルホニル)メチル化された生成物を得ることができる。すなわち、不飽和カルボニル化合物への付加反応(反応式1)、ケトンまたはアルデヒドへの付加反応(反応式2)、イミンへの付加反応(反応式3)があげられる。これらの反応には延期が適宜用いられるが、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン、DABCO、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム*t*-ブトキシド、キニン、キニジン、シンコニン、シンコニジンがあげられる。触媒が好適に用いられるが、*N*-ベンジルシンコニジウムプロミド、(L)-プロリン、1,3-ジフェニル-2-チオウレア、BINOL-Al 錯体 (ALB)、BINOL-Ti 錯体、Box-Ph、(S,S)-*N,N'*-ビス(3,5-ジ-*t*-ブチルサリシリデン)-1,2-シクロヘキサンジアミン、 K_2CO_3 、 $TiCl_4$ 、 $SnCl_4$ 、 $AlCl_3$ 、 $Cu(OTf)_2$ 、 $MgCl_2$ 、 $NiClO_4 \cdot 4H_2O$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 PPh_3 、 $dppe$ 、 $dppp$ 、 $dppb$ などがあげられる。触媒、塩基と共に通常用いられる有機溶媒、例えば、 CH_2Cl_2 、 $CHCl_3$ 、 $CICH_2CH_2Cl$ 、Toluene、Benzene、Hexane、THF、Et₂O、DMF、DMSO、 CH_3CN などを用いて反応させればよい。

30

【0017】

【化2】



【0018】

こうして得られるフルオロビス(アリアルスルホニル)メチル化生成物は、必要により脱スルホニルが反応を行うことにより、モノフルオロメチル化生成物に簡便に変換できる。

【0019】

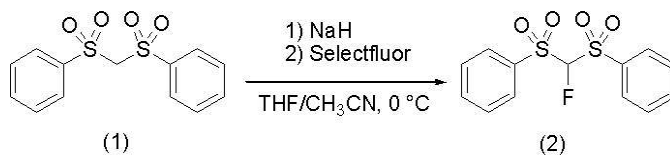
以下に実施例を示し、本発明をさらに具体的に説明する。ただし、本発明は下記実施例に限定されるものではない。

【実施例1】

【0020】

1-フルオロ-1,1-ビス(フェニルスルホニル)メタンの合成

【化3】



60% 油分散された水素化ナトリウム (205.3 mg, 0.833 mmol, 1.0 eq) のテトラヒドロフラン溶液 40 ml を 0 に冷却した後に、ビス(フェニルスルホニル)メタン (241 mg, 0.813 mmol, 1.0 eq) を加え、室温で 1 時間攪拌する。得られた懸濁液を 0 で Selectfluor (N-フルオロ-N'-クロロメチルトリエチレンジアミン ビス(テトラフルオロボラート) (33.3 mg, 0.833 mmol, 1.0 eq) のアセトニトリル溶液 50 ml に加え、室温で 1 時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン:塩化メチレン=2:8) で精製し、(2) を白色固体 195 mg (57%) として得た。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz; CDCl_3) 5.70 (1H, d, $J = 45.8$ Hz, CH), 7.55-7.65 (4H, m, Ar), 7.70-7.80 (2H, m, Ar), 7.95-8.05 (4H, d, Ar)

$^{19}\text{F NMR}$ (188 MHz; CDCl_3) 167.2 (d, $J = 14.8$ Hz)

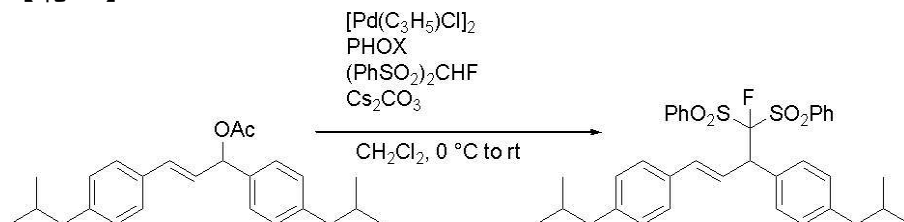
MS (ESI-TOF) 314 (M^+), 173 ($\text{M}^+ - \text{SO}_2\text{Ph}$), 141 ($\text{M}^+ - \text{PhSO}_2\text{CHF}$)

【実施例2】

【0021】

1-フルオロ-1,1-ビス(フェニルスルホニル)メチル化反応

【化4】



(4S)-2-(2-(ジフェニルホスフィノフェニル)-4-イソプロピル-1,3-オキサゾリン (2.5 mg, 0.0067 mmol, 5 mol%)と[Pd(C₃H₅)Cl]₂ (1.2 mg, 0.0033 mmol, 2.5 mol%)と酢酸(2E)-1,3-ビス(4-イソブチルフェニル)-2-プロペニル (99.1 mg, 0.272 mmol, 2.0 eq)を塩化メチレン中、室温で15分間攪拌した。0 に冷却した後に、1-フルオロ-1,1-ビス(フェニルスルホニル)メタン (42.6 mg, 0.136 mmol, 1.0 eq)とCs₂CO₃ (87.8 mg, 0.270 mmol, 2.0 eq)を加え、0 で60 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=8:2) で精製し、(E)-4-フルオロ-1,3-ビス(4-イソブチルフェニル)-4,4-ビス(フェニルスルホニル)ブト-1-エンを黄色固体 (77 mg、91%、98% ee)として得た。

10

HPLC (CHIRALCEL AD-H, Hexane/ⁱPrOH=80:20, 1.0 ml/min, 10.0 min and 15.2 min)

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃) 0.88 (12H, t, J = 5.8 Hz, CH₃), 1.71-1.92 (2H, m, CH), 2.38 (2H, d, J = 7.2 Hz, CH₂), 2.45 (2H, d, J = 7.0 Hz, CH₂), 4.70 (1H, dd, J = 9.6, 14.5 Hz, CH=CH-CH), 6.46 (1H, d, J = 15.8 Hz, CH=CH-CH), 6.98-7.90 (19H, m, CH=CH-CH, Ar)

20

¹³C NMR (50 MHz; CDCl₃) 127.8 (d, J = 14.5 Hz) 14.3, 21.1, 30.1, 30.3, 45.0, 45.2, 51.1, 51.4, 60.3, 116.4, 119.0, 121.6, 121.7, 126.3, 128.1, 128.3, 128.5, 129.0, 130.0, 130.7, 132.4, 134.0, 134.4, 135.5, 136.0, 136.7, 141.0, 141.2

¹⁹F NMR (188 MHz; CDCl₃) 127.8 (d, J = 14.5 Hz)

【実施例3】

【0022】

1-フルオロ-1,1-ビス(フェニルスルホニル)メチル化反応

30

(4S)-2-(2-(ジフェニルホスフィノフェニル)-4-イソプロピル-1,3-オキサゾリン(2.5 mg, 0.0067 mmol, 5 mol%)と[Pd(C₃H₅)Cl]₂ (1.3 mg, 0.0036 mmol, 2.5 mol%)と酢酸(2E)-1,3-ビス(4-イソブチルフェニル)-2-プロペニル(50.2 mg, 0.138 mmol, 1.0 eq)をトリフルオロメチルベンゼン中、室温で15分間攪拌した。0 に冷却した後に、1-フルオロ-1,1-ビス(フェニルスルホニル)メタン(47.9 mg, 0.152 mmol, 1.1 eq)とCs₂CO₃(49.3 mg, 0.151 mmol, 1.1 eq)を加え、0 で10 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=8:2) で精製し、(E)-4-フルオロ-1,3-ビス(4-イソブチルフェニル)-4,4-ビス(フェニルスルホニル)ブト-1-エンを黄色固体 (12.0mg, 14%, 97% ee)として得た。

40

【実施例4】

【0023】

1-フルオロ-1,1-ビス(フェニルスルホニル)メチル化反応

(4S)-2-(2-(ジフェニルホスフィノフェニル)-4-イソプロピル-1,3-オキサゾリン (2.6 mg, 0.0070 mmol, 5 mol%)と[Pd(C₃H₅)Cl]₂ (1.4 mg, 0.0038 mmol, 2.5 mol%)と酢酸(2E)-1,3-ビス(4-イソブチルフェニル)-2-プロペニル(50.8 mg, 0.139 mmol, 1.0 eq)をクロロホルム中、室温で15分間攪拌した。0 に冷却した後に、1-フルオロ-1,1-ビス(フェニルスルホニル)メタン(47.4 mg, 0.151 mmol, 1.1 eq)とCs₂CO₃(49.5 mg, 0.152 mmol, 1.1 eq)を加え、0 で24 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した後、カラムク

50

ロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8:2）で精製し，(E)-4-フルオロ-1,3-ビス(4-イソブチルフェニル)-4,4-ビス(フェニルスルホニル)ブト-1-エンを黄色固体（5.8mg，8%，97% ee）として得た。

【実施例 5】

【0024】

1-フルオロ-1,1-ビス(フェニルスルホニル)メチル化反応
(4S)-2-(2-ジフェニルホスフィノフェニル)-4-イソプロピル-1,3-オキサゾリン (2.7 mg, 0.0072 mmol, 5 mol%)と[Pd(C₃H₅)Cl]₂ (1.5 mg, 0.0041 mmol, 2.5 mol%)と酢酸(2E)-1,3-ビス(4-イソブチルフェニル)-2-プロペニル(81.9 mg, 0.225 mmol, 1.5 eq)をTHF中，室温で15分間攪拌した。0 に冷却した後に，1-フルオロ-1,1-ビス(フェニルスルホニル)メタン(47.0 mg, 0.150 mmol, 1.0 eq)とNaH(9.2 mg, 0.230 mmol, 1.5 eq)のTHF溶液を滴下し，0 で24 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え，水層を塩化メチレンで抽出し，無水硫酸ナトリウムで乾燥させ，減圧下で溶媒を留去した後，カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8:2）で精製し，(E)-4-フルオロ-1,3-ビス(4-イソブチルフェニル)-4,4-ビス(フェニルスルホニル)ブト-1-エンを黄色固体（19.9mg，21%，95%ee）として得た。

10

【実施例 6】

【0025】

1-フルオロ-1,1-ビス(フェニルスルホニル)メチル化反応
2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (4.8 mg, 0.0077 mmol, 5 mol%)と[Pd(C₃H₅)Cl]₂(1.6 mg, 0.0044 mmol, 2.5 mol%)と酢酸(2E)-1,3-ビス(4-イソブチルフェニル)-2-プロペニル(109.6 mg, 0.301 mmol, 2.0 eq)を塩化メチレン中，室温で15分間攪拌した。0 に冷却した後に，1-フルオロ-1,1-ビス(フェニルスルホニル)メタン(46.9 mg, 0.149 mmol, 1.0 eq)とCs₂CO₃ (98.4 mg, 0.302 mmol, 2.0 eq)を加え，0 で48 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え，水層を塩化メチレンで抽出し，無水硫酸ナトリウムで乾燥させ，減圧下で溶媒を留去した後，カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8:2）で精製し，(E)-4-フルオロ-1,3-ビス(4-イソブチルフェニル)-4,4-ビス(フェニルスルホニル)ブト-1-エンを黄色固体（80.3mg，87%，88% ee）として得た。

20

【実施例 7】

【0026】

1-フルオロ-1,1-ビス(フェニルスルホニル)メチル化反応
(4S)-2-(2-ジフェニルホスフィノフェニル)-4-イソプロピル-1,3-オキサゾリン(3.6 mg, 0.0096 mmol, 5 mol%)と[Pd(C₃H₅)Cl]₂ (1.8 mg, 0.0049 mmol, 2.5 mol%)と酢酸(2E)-1,3-ビス(4-イソブチルフェニル)-2-プロペニル(74.5 mg, 0.204 mmol, 1.0 eq)を塩化メチレン中，室温で15分間攪拌した。0 に冷却した後に，1-フルオロ-1,1-ビス(フェニルスルホニル)メタン (70.6 mg, 0.225 mmol, 1.1 eq)とK₂CO₃(30.8 mg, 0.223 mmol, 1.1 eq)を加え，0 で14 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え，水層を塩化メチレンで抽出し，無水硫酸ナトリウムで乾燥させ，減圧下で溶媒を留去した後，カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=8:2）で精製し，(E)-4-フルオロ-1,3-ビス(4-イソブチルフェニル)-4,4-ビス(フェニルスルホニル)ブト-1-エンを黄色固体（40 mg，31%，94% ee）として得た。

30

40

【実施例 8】

【0027】

1-フルオロ-1,1-ビス(フェニルスルホニル)メチル化反応
(4S)-2-(2-ジフェニルホスフィノフェニル)-4-イソプロピル-1,3-オキサゾリン(2.3 mg, 0.0062 mmol, 5 mol%)と[Pd(C₃H₅)Cl]₂ (1.3 mg, 0.0036 mmol, 2.5 mol%)と酢酸(2E)-1,3-ビス(4-イソブチルフェニル)-2-プロペニル (50.6 mg, 0.139 mmol, 1.0 eq)をトルエン中，室温で15分間攪拌した。0 に冷却した後に，1-フルオロ-1,1-ビス(フェニルスルホニル)メタン (48.2 mg, 0.153 mmol, 1.1 eq)とCs₂CO₃(49.8 mg, 0.153 mmol, 1.1 eq

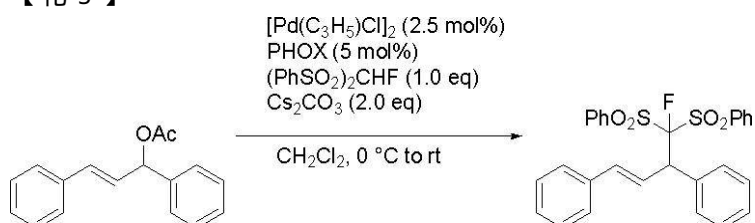
50

)を加え、0 で8 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル=8:2）で精製し、(E)-4-フルオロ-1,3-ビス(4-イソブチルフェニル)-4,4-ビス(フェニルスルホニル)プロト-1-エンを黄色固体（8.8 mg, 10%, 96% ee）として得た。

【実施例 9】

【0028】

1-フルオロ-1,1-ビス(フェニルスルホニル)メチル化反応
(E)-4-フルオロ-1,3-ジフェニル-4,4-ビス(フェニルスルホニル)プロト-1-エンの合成
【化5】



(4S)-2-(2-ジフェニルホスフィノフェニル)-4-イソプロピル-1,3-オキサゾリン(3.5 mg, 0.00937 mmol, 5 mol%)と[Pd(C₃H₅)Cl]₂ (1.8 mg, 0.0049 mmol, 2.5 mol%)と酢酸(E)-1,3-ジフェニルアリル (50.5 mg, 0.200 mmol, 1.0 eq)を1,2-ジクロロエタン中、室温で15 20 分間攪拌した。0 に冷却した後、1-フルオロ-1,1-ビス(フェニルスルホニル)メタン (68.6 mg, 0.218 mmol, 1.1 eq)とCs₂CO₃ (71.2 mg, 0.219 mmol, 1.1 eq)を加え、0 で2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン:塩化メチレン=3:7）で精製し、(E)-4-フルオロ-1,3-ジフェニル-4,4-ビス(フェニルスルホニル)プロト-1-エン (33.4mg, 33%, 91% ee)を白色固体として得た。

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃) 4.72 (1H, dd, J = 9.2, 14.5 Hz, CH=CH-CH), 6.49 (1H, d, J = 15.8 Hz, CH=CH-CH), 7.00-7.90 (21H, m, CH=CH-CH, Ar)

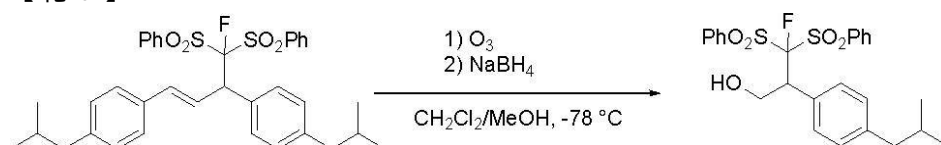
¹⁹F NMR (188 MHz; CDCl₃) 128.5 (d, J = 14.5 Hz)

【実施例 10】

【0029】

3-フルオロ-2-(4-イソブチルフェニル)-3,3-ビス(フェニルスルホニル)プロパン-1-オール
の合成

【化6】



(E)-4-フルオロ-1,3-ビス(4-イソブチルフェニル)-4,4-ビス(フェニルスルホニル)プロト-1 40 -エン (5a, 506 mg, 0.818 mmol, 1.0 eq)のMeOH 20 ml, CH₂Cl₂ 7 ml溶液を-78 に冷却し、そこにオゾン発生装置で発生させたオゾンガスを30 min導入した後、5分間O₂を導入し、過剰のオゾンを除いた。続いてNaBH₄ (93.1 mg, 2.49 mmol, 3.0 eq)を加え、2 hかけて室温まで昇温した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を塩化メチレンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン:酢酸エチル=6:4）で精製し、3-フルオロ-2-(4-イソブチルフェニル)-3,3-ビス(フェニルスルホニル)プロパン-1-オールを白色固体 (393 mg, 98%)として得た。

¹H NMR (200 MHz; CDCl₃) 0.88 (6H, d, J = 6.6 Hz, CH₃), 1.70-1.90 (1H, m, CH), 2.19 (1H, t, J = 6.2 Hz, OH), 2.39 (2H, d, J = 7.2 Hz, CH₂), 3.95-4.10 (1H, m, CH), 4.42-4.60 (1H, m, CHH), 4.68-4.84 (1H, m, CHH), 6.90-7.10 (4H, m, Ar), 7.40- 50

7.60 (4H, m, Ar), 7.60-7.80 (6H, m, Ar)

^{19}F NMR (188 MHz; CDCl_3) 129.7 (d, $J = 9.2$ Hz)

【実施例 11】

【0030】

脱スルホニル化反応

【化 7】



10

マグネシウムリボン (707 mg, 29.1 mmol, 45.0 eq) の MeOH 5 ml 溶液に CH_2Br_2 を 1 滴, 続いて TMSCl を 1 滴加える。0 に冷却した後, 3-フルオロ-2-(4-イソブチルフェニル)-3,3-ビス(フェニルスルホニル)プロパン-1-オール (317 mg, 0.646 mmol, 1.0 eq) の MeOH 5 ml 溶液を滴下する。0 で 2 時間攪拌したのち, 水を加えて反応を停止させ, 1 M HCl で水溶液を酸性にする。水層を塩化メチレンで抽出し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥させ, 減圧下で溶媒を留去した後, カラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=7:3) で精製し, 3-フルオロ-2-(4-イソブチルフェニル)プロパン-1-オール (119 mg, 87%) を得た。

^1H NMR (200 MHz; CDCl_3) 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.55 (1H, br, OH), 1.74-1.95 (1H, m, CH), 2.44 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 3.05-3.30 (1H, dm, $J = 19.8$ Hz, CHCH_2F), 4.69 (2H, dd, $J = 5.6, 47.2$ Hz, CH_2F), 7.00-7.20 (4H, m, Ar)

^{19}F NMR (188 MHz; CDCl_3) 8.15 (dt, $J = 19.8, 47.2$ Hz)

MS (ESI-TOF) 210 (M^+), 179 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$), 160 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}, \text{F}$)

20

フロントページの続き

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表2005-511665(JP,A)
特開2001-348354(JP,A)
特開平11-001468(JP,A)
特開昭61-017530(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C 315/00
C07C 317/00
C07B 39/00
CA/REGISTRY(STN)