

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2008-222578

(P2008-222578A)

(43) 公開日 平成20年9月25日(2008.9.25)

| (51) Int.Cl.                 | F I         | テーマコード (参考) |
|------------------------------|-------------|-------------|
| <b>C07C 315/04</b> (2006.01) | C07C 315/04 | 4C037       |
| <b>C07C 317/42</b> (2006.01) | C07C 317/42 | 4C064       |
| <b>C07C 269/06</b> (2006.01) | C07C 269/06 | 4G169       |
| <b>C07C 271/14</b> (2006.01) | C07C 271/14 | 4H006       |
| <b>C07D 307/52</b> (2006.01) | C07D 307/52 | 4H039       |

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-59608 (P2007-59608)  
 (22) 出願日 平成19年3月9日 (2007.3.9)

(71) 出願人 304021277  
 国立大学法人 名古屋工業大学  
 愛知県名古屋市昭和区御器所町字木市29番  
 (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)  
 ) 名古屋工業大学内  
 (72) 発明者 融 健  
 愛知県名古屋市昭和区御器所町 (番地なし)  
 ) 名古屋工業大学内  
 (72) 発明者 水田 賢志  
 愛知県名古屋市昭和区御器所町 (番地なし)  
 ) 名古屋工業大学内  
 Fターム(参考) 4C037 HA27

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性 $\alpha$ -フルオロメチルアミン誘導体の製造法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 光学活性 -フルオロメチルアミン誘導体の効率良く製造する方法の提供。

【解決手段】 溶媒中、塩基、光学活性な相間移動触媒存在下、 -アミドスルホン化合物とフルオロビススルホニルメタン化合物とを不整マンニヒ型反応を行い、 -フルオロビス(フェニルスルホニル)メチル付加体を得た後、還元剤として金属存在下、脱スルホニル化することにより -フルオロメチルアミン誘導体を高い光学純度で得ることを特徴とする製造法。

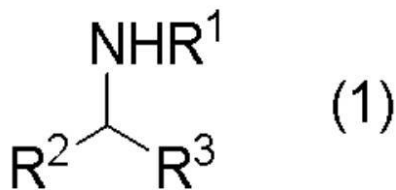
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

溶媒中、塩基と光学活性な相間移動触媒存在下、一般式(1)

【化 1】

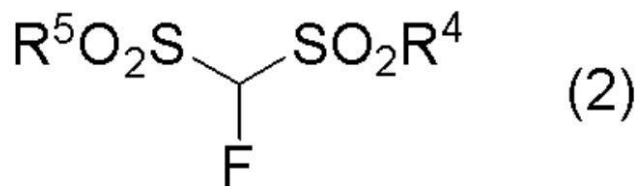


10

(式中、 $R^1$  は、置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アルキニル基、アリール基、アシル基、アルコキシカルボニル基またはアリールオキシカルボニル基を示す。 $R^2$  は、置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アルキニル基、アリール基、アシル基、アルコキシカルボニル基またはアリールオキシカルボニル基を示す。 $R^3$  は、置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アルキニル基またはアリール基を示す。)

で表せる - アミドスルホン化合物を一般式(2)

【化 2】

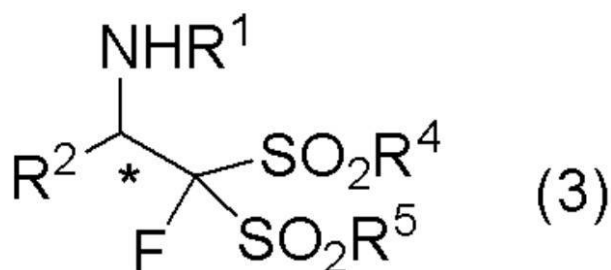


20

(式中、 $R^4$ 、 $R^5$  はそれぞれ独立に、置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アルキニル基またはアリール基を示す。さらに、 $R^4$  および  $R^5$  が一体となって、環状構造の一部を形成してもよい。)で示されるフルオロビススルホニルメタン類との不斉マンニッヒ型反応させることを特徴とする一般式(3)

30

【化 3】



40

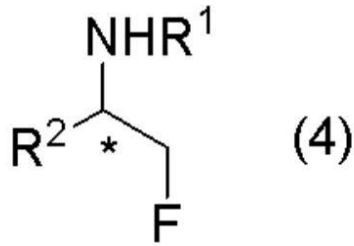
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  は前記定義に同じ。)

で示される光学活性 - フルオロビス(フェニルスルホニル)メチル付加体の製造法。

【請求項 2】

前記一般式(3)で表せる光学活性 - フルオロビス(フェニルスルホニル)メチル付加体を溶媒中、還元剤として金属の存在下、脱スルホニル化させることを特徴とする一般式(4)

## 【化4】



10

(式中,  $R^1$ ,  $R^2$  は前記定義に同じ。) で示される光学活性 -フルオロメチルアミン誘導体の製造法。

## 【請求項3】

前記塩基は, 一般に市販されているアミン類もしくは無機塩一般式(5)から選ばれる少なくとも1種類の塩基であることを特徴とする請求項1に記載の製造法。

アミンとしては, トリエチルアミン, ジイソプロピルエチルアミン, ジメチルアミノピリジン, キヌクリジン, DBU, DABCOなどを用いることができる。無機塩は一般式(5)



(式中, Mは, 希土類を含む遷移金属, リチウム, ナトリウム, マグネシウム, アルミニウムから選ばれた元素, nは, Mの原子価と同数の整数を表す。Xはアルコシド, フルオリド, カルボネートなどのマイナスイオンを表す。)

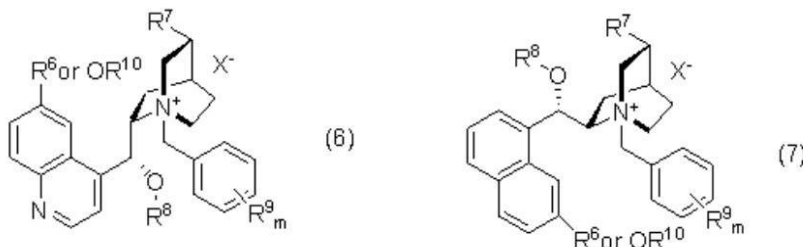
20

## 【請求項4】

前記光学活性な相間移動触媒は, 光学活性4級アンモニウム塩類から選ばれる少なくとも1種類の塩であることを特徴とする請求項1に記載の製造法。

光学活性な相間移動触媒としては, 一般式(6), (7)

## 【化5】



30

(式中,  $R^6$  は水素, 置換もしくは未置換のアルキル基もしくはアルコキシ基を示す。もしくは  $OR^{10}$  で表せる  $R^{10}$  はアルキル基を示す。  $R^7$  は, エチル基もしくはビニル基を示す。  $R^8$  は, 水素, アルキル基, アリール基またはアシル基を示す。  $R^9$  は, 水素, 置換もしくは未置換のアルキル基またはトリフルオロメチル基を示す。 mは0~2の整数を表す。 Xは, ハロゲン原子,  $IO_4$ ,  $ClO_4$ , OTfまたは  $H_2SO_4$  を示す。)

40

## 【請求項5】

前記溶媒が, N, N-ジメチルホルムアミド, ジメチルスルホキシド, クロロホルム, ジクロロメタン, ジクロロエタン, トルエン, テトラヒドロフラン, ヘキサン, ベンゼンからなる群より選ばれる少なくとも1種である請求項1, 2のいずれか1項に記載の製造法。

## 【請求項6】

前記金属は, 希土類を含む遷移金属リチウム, ナトリウム, マグネシウム, アルミニウム, 亜鉛, スズ, インジウム, サマリウムなどから選ばれる少なくとも1種類の元素である

50

ことを特徴とする請求項 2 に記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は光学活性 -フルオロメチルアミン誘導体の製造法に関する。

【背景技術】

【0002】

光学活性 -フルオロメチルアミン類は医薬、農薬分野における重要な合成中間体である。ラセミ体の -フルオロメチルアミン類の製造法としては、次に示す方法が挙げられる。(1) SF<sub>4</sub>/HFの存在下、アミノアルコール類のヒドロキシ基の選択的フッ素化法(非特許文献1)(2) Et<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F<sup>-</sup>/HFの存在下、アセトニトリル中、電気酸化法を用いたアルキルベンゼン類のフッ素化法(非特許文献2)(3) アジリジン化合物とHF/ピリジンによるアジリジンのフッ素化-開環する方法(非特許文献3, 4)(4) フルオロアセトニトリルから誘導した -フルオロメチルアミン類の合成法(非特許文献5)(5) N-フルオロベンゼンスルホンイミドを用いたイミンの求電子的フッ素化する方法(非特許文献6)(6) アミノアルコール類をN, N-ジエチル-, -ジフルオロベンジルアミンで処理することにより脱酸素-フッ素化する方法(非特許文献7)一方、光学活性 -フルオロメチルアミン誘導体の製造法においては、(7) -フルオロアセトフェノンとp-アニシジンとで形成するイミンを光学活性りん酸触媒を用いたエチル Hantzsch エステルによる不斉還的アミノ化する方法(非特許文献8)(8) 塩基存在下、(R)-(tert-ブタンスルフィニル)イミン化合物とフルオロメチルフェニルスルホンと反応し、フルオロアミン誘導体を脱スルホニル化することにより光学活性 -フルオロメチルアミン誘導体を製造する方法(非特許文献9)などが報告されている。しかしながら、前記(7)の方法では含フッ素置換基を有するイミン化合物を入手する必要がある。さらに、前記(8)の方法ではジアステレオ選択的な反応を用いるので化学量論量の光学活性不斉補助基が必要である。エナンチオ選択的フルオロメチル化反応の報告例は依然としてなく、従来法において工業的に光学活性 -フルオロメチルアミン誘導体を供給に問題がある。従って、工業的スケールで効率良く製造し得る一般式(4)に示される光学活性 -フルオロメチルアミン誘導体の製造法が望まれていた。

【非特許文献1】J.Org.Chem., 40, 3808(1975)

【非特許文献2】Tetrahedron Lett., 43, 3799(1977)

【非特許文献3】J.Fluorine Chem., 16, 526(1980)

【非特許文献4】J.Chem.Res.Synop., 6, 210(1980)

【非特許文献5】J.Org.Chem., 51, 2835(1986)

【非特許文献6】Org.Lett., 8, 4767(2006)

【非特許文献7】Synlett, 11, 1744(2006)

【非特許文献8】J.Am.Chem.Soc., 128, 84(2006)

【非特許文献9】Org.Lett., 8, 1693(2006)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明は、上記課題を解決するためになされたものであり、その目的は、溶媒中、反応触媒として光学活性な相間移動触媒を用いて前記一般式(1)と(2)とを反応させて、工業的スケールで効率良く前記一般式(3)を製造し、簡便に(3)を変換し、前記一般式(4)に示される光学活性 -フルオロメチルアミン誘導体の製造法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、溶媒中、塩基存在下、光学活性な相間移動触媒を用いて前記一般式(1)の -アミドスルホン類と前記一般式

10

20

30

40

50

(2) フルオロビススルホニルメタン類を反応させて、前記一般式(3)に示される -フルオロビス(フェニルスルホニル)メチル付加体を高い光学純度で得ることを見出した。さらに、前記一般式(3)を光学純度を低下することなく脱スルホニル化し、前記一般式(4)に示される -フルオロメチルアミン誘導体を得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

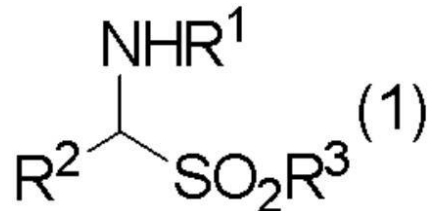
【0005】

すなわち、本発明は下記の(1)~(6)に関するものである。

(1) 溶媒中、塩基と光学活性な相間移動触媒存在下、一般式(1)

【0006】

【化6】



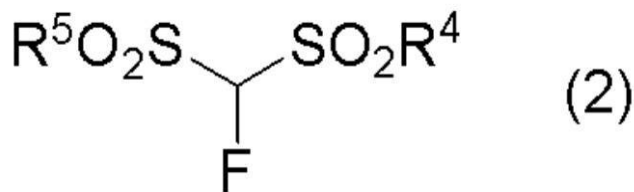
【0007】

(式中、 $R^1$ は、置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アルキニル基、アリール基、アシル基、アルコキシカルボニル基またはアリールオキシカルボニル基を示す。 $R^2$ は、置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アルキニル基、アリール基、アシル基、アルコキシカルボニル基またはアリールオキシカルボニル基を示す。 $R^3$ は、置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アルキニル基またはアリール基を示す。)

で表せる -アミドスルホン化合物を一般式(2)

【0008】

【化7】

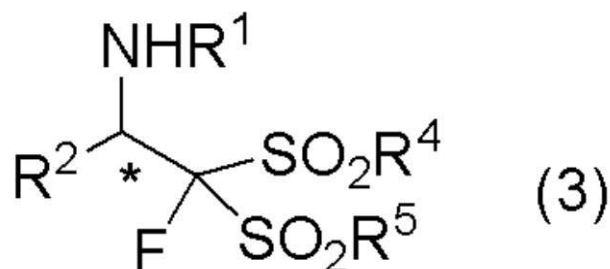


【0009】

(式中、 $R^4$ 、 $R^5$ はそれぞれ独立に、置換もしくは未置換のアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アルキニル基またはアリール基を示す。さらに、 $R^4$ および $R^5$ が一体となって、環状構造の一部を形成してもよい。)で示されるフルオロビススルホニルメタン類との不斉マンニツヒ型反応させることを特徴とする一般式(3)

【0010】

【化8】



【0011】

10

20

30

40

50

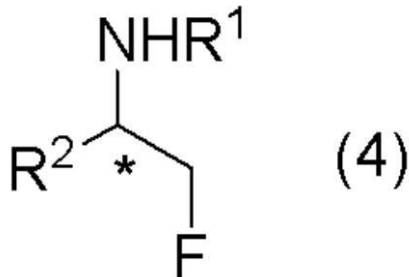
(式中,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  は前記定義に同じ。)

で示される光学活性 -フルオロビス(フェニルスルホニル)メチル付加体の製造法。

(2) 前記一般式(3)で表せる光学活性 -フルオロビス(フェニルスルホニル)メチル付加体を溶媒中, 還元剤として金属の存在下, 脱スルホニル化させることを特徴とする一般式(4)(式中,  $R^1$ ,  $R^2$  は前記定義に同じ。)で示される光学活性 -フルオロメチルアミン誘導体の製造法。

【0012】

【化9】



10

【0013】

(3) 前記塩基は, 一般に市販されているアミン類もしくは無機塩一般式(5)から選ばれる少なくとも1種類の塩基であることを特徴とする請求項1に記載の製造法。

20

アミンとしては, トリエチルアミン, ジイソプロピルエチルアミン, ジメチルアミノピリジン, キヌクリジン, DBU, DABCOなどを用いることができる。無機塩は一般式(5)

(X)nM (5)

(式中, Mは, 希土類を含む遷移金属, リチウム, ナトリウム, マグネシウム, アルミニウムから選ばれた元素, nは, Mの原子価と同数の整数を表す。Xはアルコシド, フルオリド, カルボネートなどのマイナスイオンを表す。)

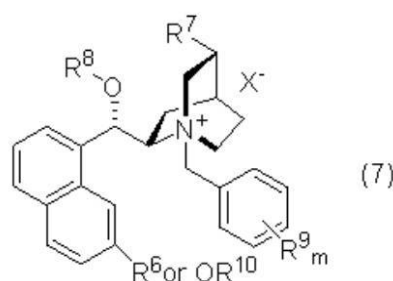
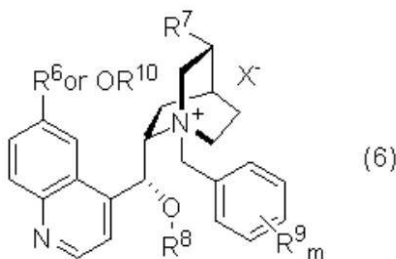
(4) 前記光学活性な相間移動触媒は, 光学活性4級アンモニウム塩類から選ばれる少なくとも1種類の塩であることを特徴とする請求項1に記載の製造法。

30

光学活性な相間移動触媒としては, 一般式(6), (7)

【0014】

【化10】



40

【0015】

(式中,  $R^6$  は水素, 置換もしくは未置換のアルキル基もしくはアルコキシ基を示す。もしくはOR<sup>10</sup>で表せるR<sup>10</sup>はアルキル基を示す。R<sup>7</sup> は, エチル基もしくはビニル基を示す。R<sup>8</sup> は, 水素, アルキル基, アリール基またはアシル基を示す。R<sup>9</sup> は, 水素, 置換もしくは未置換のアルキル基またはトリフルオロメチル基を示す。mは0~2の整数を表す。Xは, ハロゲン原子,  $IO_4$ ,  $ClO_4$ , OTfまたはHSO<sub>4</sub>を示す。)

(5) 前記溶媒が, N, N - ジメチルホルムアミド, ジメチルスルホキシド, クロロホルム

50

ム，ジクロロメタン，ジクロロエタン，トルエン，テトラヒドロフラン，ヘキサン，ベンゼンからなる群より選ばれる少なくとも1種である請求項1，2のいずれか1項に記載の製造法。

(6) 前記金属は，希土類を含む遷移金属リチウム，ナトリウム，マグネシウム，アルミニウム，亜鉛，スズ，インジウム，サマリウムなどから選ばれる少なくとも1種類の元素であることを特徴とする請求項2に記載の製造法。

【発明の効果】

【0016】

従来，前記一般式(4)で示される光学活性 -フルオロメチルアミン誘導体の製造法は，還元的アミノ化，またはジアステレオ選択的フルオロメチル化反応に限られている。そのため，入手が容易でない基質を製造するか，光学活性不斉補助基を用いる点が問題であった。また，エナンチオ選択的フルオロメチル化反応はほとんど報告例がない。従来法と比較して，本発明における光学活性 -フルオロメチルアミン誘導体の製造法は，塩基，光学活性な相間移動触媒存在下，前記一般式(1)と(2)とを反応して前記一般式(3)を得た後，脱スルホニル化することにより前記一般式(4)に示される -フルオロメチルアミン誘導体を高い光学純度で得ることが可能であり，工業的に利用価値が高い。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

以下，本発明を詳細に説明する。本発明は塩基，光学活性な相間移動触媒存在下，前記一般式(1)と(2)とを反応して前記一般式(3)を得た後，脱スルホニル化することにより前記一般式(4)に示される -フルオロメチルアミン誘導体を高い光学純度で得ることを特徴とする製造法である。

20

前記一般式(1)中のアルキル基は，前記一般式(1)中のアルキル基は炭素数が1～20の枝分かれがあっても良いアルキル基または炭素数が3～20のシクロアルキル基が好ましく，炭素数が1～10のアルキル基または炭素数が3～10のシクロアルキル基がさらに好ましい。アルキル基はハロゲン原子，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。

30

前記一般式(1)中のアルケニル基は炭素数が1～20の枝分かれがあっても良いアルケニル基または炭素数が3～20のシクロアルケニル基が好ましく，炭素数が1～10のアルケニル基または炭素数が3～10のシクロアルケニル基がさらに好ましい。アルケニル基の例としては，ビニル基，1-プロペニル基，1-ブテニル基，1-ヘキセニル基，シクロヘキセニル基，アリル基などが挙げられる。アルケニル基はハロゲン原子，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。

前記一般式(1)中のアラルキル基は，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， -フェネチル基等が挙げられる。

40

前記一般式(1)中のアルキニル基は，例としてエチニル基，フェニルエチニル基，2-プロピニル基等が挙げられる。

前記一般式(1)中のアリール基は炭素数が6～20のアリール基が好ましく，炭素数が6～10のアリール基がさらに好ましい。アリール基はアルキル基，ハロゲン原子，シアノ基，ニトロ基，アシル基，アルコキシ基，アシルオキシ基などの置換基で置換されていてもよい。

50

前記一般式(1)中のアルコキシ基は炭素数が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の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。

前記一般式(1)中のアリーロキシ基は炭素数が1~20のアリーロキシ基が好ましく、炭素数が1~10のアリーロキシ基がさらに好ましい。アリーロキシ基の場合も上記のアリー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。

【0018】

前記一般式(1)中のアシル基は炭素数が1~20のアシル基が好ましく、炭素数が1~10のアシル基がさらに好ましい。特に制限するわけではないが、例としてホルミル基、アセチル基、マロニル基、ベンゾイル基、シンナモイル基等が挙げられる。

前記一般式(1)中のアルコキシカルボニル基は炭素数が2~20のアルコキシカルボニル基が好ましく、炭素数が2~10のアルコキシカルボニル基がさらに好ましい。アルコキシカルボニル基の場合も上記のアルコキシ基の場合と同様の置換基により置換されていてもよい。

前記一般式(1)中のアリーロキシカルボニル基は炭素数が7~20のアリーロキシカルボニル基が好ましく、炭素数が7~15のアリーロキシカルボニル基がさらに好ましい。アリーロキシカルボニル基の場合も上記のアリーロキシ基の場合と同様の置換基により置換されていてもよい。

前記一般式(1)中のR<sup>3</sup>はフェニル基、p-トリル基が挙げられるが特に制限するわけではない。

前記一般式(2)中のアルキル基は、置換基を有していても良く、直鎖または分岐した炭素数が1~20のアルキル基または炭素数が3~20のシクロアルキル基が好ましく、炭素数が1~10のアルキル基または炭素数が3~10のシクロアルキル基がさらに好ましい。

前記一般式(2)中のアリール基は炭素数が6~20の置換または無置換のアリール基が好ましく、炭素数が6~10のアリール基がさらに好ましい。

前記一般式(2)中のR<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>を組み合わせる形成される前記環状構造の例としては、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。

前記一般式(3)で示される光学活性 -フルオロビス(フェニルスルホニル)メチル付加体としては、tert-ブチル 2-フルオロ-1-フェニル-2,2-ビス(フェニルスルホニル)エチルカルバメート, tert-ブチル 2-フルオロ-1-ナフチル-2,2-ビス(フェニルスルホニル)エチルカルバメート, tert-ブチル 1-(4-クロロフェニル)-2-フルオロ-2,2-ビス(フェニルスルホニル)エチルカルバメート, tert-ブチル 1-(3-クロロフェニル)-2-フルオロ-2,2-ビス(フェニルスルホニル)エチルカルバメート, tert-ブチル 1-(2-クロロフェニル)-2-フルオロ-2,2-ビス(フェニルスルホニル)エチルカルバメート, tert-ブチル 2-フルオロ-1-(4-メトキシフェニル)-2,2-ビス(フェニルスルホニル)エチルカルバメート, tert-ブチル 2-フルオロ-1-(フラン-2-イル)-2,2-ビス(フェニルスルホニル)エチルカルバメート,

10

20

30

40

50



tert - ブチル 1 - フルオロ - 4 - フェニル - 1 , 1 - ビス ( フェニルスルホニル ) ブタ  
 - 2 - イルカルバメート , tert - ブチル 1 - フルオロ - 1 , 1 - ビス ( フェニルスルホ  
 ニル ) ノナン - 2 - イルカルバメート , tert - ブチル 1 - フルオロ - 3 - メチル - 1 ,  
 1 - ビス ( フェニルスルホニル ) ブタン - 2 - イルカルバメート , tert - ブチル 1 - シク  
 ロヘキシル - 2 - フルオロ - 2 , 2 - ビス ( フェニルスルホニル ) エチルカルバメート ,  
 tert - ブチル 1 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 1 - ビス ( フェニルスルホニル ) ブ  
 タン - 2 - イルカルバメート , エチル 2 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 3 - フルオロ - 3  
 , 3 - ビス ( フェニルスルホニル ) プロパノエートなどが挙げられる。

前記一般式 ( 4 ) で示される - フルオロメチルアミン誘導体では , tert - ブチル 2 - フ  
 ルオロ - 1 - フェニルエチルカルバメート , tert - ブチル 2 - フルオロ - 1 - ( ナフタレ  
 ン - 2 イル ) エチルカルバメート , tert - ブチル 1 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - フル  
 オロ - エチルカルバメート , tert - ブチル 1 - ( 3 - クロロフェニル ) - 2 - フルオロ -  
 エチルカルバメート , tert - ブチル 1 - ( 2 - クロロフェニル ) - 2 - フルオロ - エチル  
 カルバメート , tert - ブチル 2 - フルオロ - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) エチルカルバ  
 メート , tert - ブチル 2 - フルオロ - 1 - ( フラン - 2 - イル ) エチルカルバメート , t  
 ert - ブチル 1 - フルオロノナン - 2 - イルカルバメート , tert - ブチル 1 - フルオロ -  
 4 - フェニルブタン - 2 - イルカルバメート , tert - ブチル 1 - フルオロ - 3 - メチルブ  
 タン - 2 - イルカルバメート , tert - ブチル 1 - シクロヘキシル - 2 - フルオロエチルカ  
 ルバメート , tert - ブチル 1 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチルブタン - 2 - イルカルバメ  
 ート , エチル 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フルオロプロパノエートなど  
 が挙げられる。

前記塩基触媒として特に制限するわけではないが , トリエチルアミン , ジイソプロピルエ  
 チルアミン , ジメチルアミノピリジン , キヌクリジン , DBU , DABCOなどを用いる  
 ことができる。なお , 前記一般式 ( 5 ) 塩基も , 特に制限するわけではないが , 水酸化ナ  
 トリウム , 炭酸ナトリウム , 水酸化セシウム等が挙げられる。これらは単独で使用し得る  
 のみならず , 2 種類以上を混合して用いることも可能である。

前記光学活性な相間移動触媒として , 特に制限するわけではないが , 光学活性 4 級アンモ  
 ニウム塩 , 光学活性チオニウム塩 , 光学活性オキソニオウム塩 , 光学活性ホスホニウム塩  
 などが挙げられる。好ましくは , キナルカロイドの 4 級アンモニウム塩が挙げられる。  
 これらは単独で使用し得るのみならず , 2 種類以上を混合して用いることも可能である。

前記還元剤としての金属は , 特に制限するわけではないが , 希土類を含む遷移金属リチウ  
 ム , ナトリウム , マグネシウム , アルミニウム , 亜鉛 , スズ , インジウム , サマリウムな  
 どから選ばれる少なくとも 1 種類の元素が挙げられる。これらは単独で使用し得るのみ  
 ならず , 2 種類以上を混合して用いることも可能である。

前記一般式 ( 6 ) , ( 7 ) 中のアルキル基は炭素数が 1 ~ 20 の枝分かれがあっても良い  
 アルキル基が好ましく , 炭素数が 1 ~ 8 の枝分かれがあっても良いアルキル基がさらに好  
 ましい。

前記一般式 ( 6 ) , ( 7 ) 中のアリアル基は炭素数が 6 ~ 20 の置換または無置換のアリ  
 ール基が好ましく , 炭素数が 6 ~ 10 のアリアル基がさらに好ましい。

前記一般式 ( 6 ) , ( 7 ) 中のアシル基は炭素数が 1 ~ 20 のアシル基が好ましく , 炭素  
 数が 1 ~ 10 のアシル基がさらに好ましい。特に制限するわけではないが , 例としてホル  
 ミル基 , アセチル基 , マロニル基 , ベンゾイル基 , シンナモイル基等が挙げられる。

本発明の反応は , 溶媒として低極性有機溶媒としては , ヘプタン , ヘキサン , キシレン 50

、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジイソプロピルエーテルが好ましく、クロロホルム、ジクロロメタン、トルエン、ベンゼンが好ましい。非プロトン性溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ヘキサメチルリン酸トリアミドが好ましく、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフランがさらに好ましい。これらは単独で使用し得るのみならず、2種類以上を混合して用いることも可能である。

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付近である。反応器は大気開放型の反応器、またはオートクレーブ等の密閉型の反応器のいずれも可能である。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日~7日で反応は完結する。

反応後、前記一般式(3)で示される  $\alpha$ -フルオロビス(フェニルスルホニル)メチル付加体は一般的な手法によって反応液から単離および精製することができ、例えば反応液を濃縮した後、蒸留精製またはシリカゲル、アルミナ等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、再結晶等が挙げられる。

【0019】

前記一般式(4)で示される  $\alpha$ -フルオロメチルアミン誘導体は、一般的な手法によって反応液から単離および精製することができ、例えば反応液を濃縮した後、蒸留精製またはシリカゲル、アルミナ等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、再結晶等が挙げられる。

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ものではない。

【実施例1】

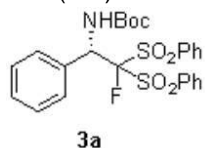
【0020】

一般的な方法： $\alpha$ -アミドスルホンの不斉マンニッヒ型反応

$\alpha$ -アミドスルホン 1 (0.35 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶かし、相間移動触媒として N-benzyl quinidinium chloride (0.018 mmol) と  $\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0.42 mmol) を加えた。溶液は、-80 に冷却したのち fluorobis(phenylsulfonyl)methane 2 (0.37 mmol) を加えて、18時間激しく撹拌した。反応後、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液にて処理し、酢酸エチルで抽出 (2 x 5 mL) を行った。有機層は  $\text{MgSO}_4$  で乾燥後、ろ過、濃縮した。残渣は、カラムクロマトグラフィーにて精製し、目的とする化合物 3 を得た。

【0021】

General procedure for the enantioselective fluoromethylation of  $\alpha$ -amido sulfone s 2 with 1: (S)-tert-Butyl 2-fluoro-1-phenyl-2,2-bis(phenylsulfonyl)ethylcarbamate (3a)



【0022】

To a mixture of  $\alpha$ -amido sulfone 2a (121.6 mg, 0.35 mmol), N-benzyl quinidinium chloride (7.9 mg, 0.018 mmol) and  $\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (70.5 mg, 0.42 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL), fluorobis(phenylsulfonyl)methane (1) (118.5 mg, 0.38 mmol) was added in one portion at -80 °C. The reaction mixture was then vigorously stirred at the same temperature. After 1d, the reaction was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and the

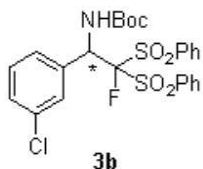
aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 × 5 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (acetone/n-hexane = 1/5). Product 3a was obtained in 92% yield, 96% ee as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) 1.49 (s, 9H), 5.62 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.08-7.64 (m, 12H), 7.73 (t, J = 7.4 Hz, 1H) 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 188 MHz) -128.3 (d, J = 9.2 Hz, 1F); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) 28.5, 55.4 (d, J = 23.9 Hz), 80.7, 113.4 (d, J = 270.1 Hz), 127.9, 128.0, 128.3, 128.4, 128.7, 130.1, 131.0, 133.1, 134.4, 134.8, 135.0, 135.6, 153.9; IR (KBr) 3436, 3066, 2979, 2932, 1725, 1583, 1497, 1449, 1339, 1314, 1235, 1163, 1077, 1005, 898, 861, 751, 685, 601, 587, 556, 527 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI, m/z); 542.0 (M+Na<sup>+</sup>), 558.0 (M+K<sup>+</sup>); The ee of the product was determined by HPLC using an AD-H column (n-hexane/i-PrOH = 95/5, flow rate 0.2 mL/min, λ = 254 nm, t<sub>min</sub> = 144 min, t<sub>major</sub> = 150 min); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -39.6 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>), 96% ee. The absolute configuration of 3a was determined to be (S) after chemical derivatization to the known (S)-2-fluoro-1-phenylethanaminium chloride (5a) (see, p-S-14).

10

The absolute configuration of 3b-e was tentatively assigned as (S) by comparing the optical rotation with that of 3a.

20

(S)-tert-Butyl 2-fluoro-1-(3-chlorophenyl)-2,2-bis(phenylsulfonyl)ethylcarbamate (3b)



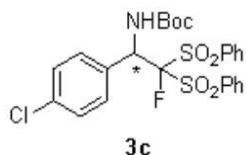
【 0 0 2 3 】

Reaction of 2b (133.5 mg, 0.35 mmol), 1 (115.5 mg, 0.37 mmol), CsOH · H<sub>2</sub>O (70.5 mg, 0.42 mmol), N-benzyl quinidinium chloride (15.8 mg, 0.035 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at -80 °C gave 3b (191.1 mg, 98%, 97% ee) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) 1.50 (s, 9H), 5.60 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.06-7.20 (m, 4H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39-7.64 (m, 5H), 7.74 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 188 MHz) -129.2 (d, J = 10.4 Hz, 1F); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) 28.4, 54.9 (d, J = 23.9 Hz), 80.9, 113.0 (d, J = 270.6 Hz), 126.0, 126.1, 128.0, 128.1, 128.3, 128.5, 129.1, 129.8, 129.9, 130.8, 130.9, 133.9, 134.7, 135.1, 135.4, 135.4; IR (KBr) 3426, 3380, 3068, 2981, 2930, 1730, 1596, 1583, 1504, 1449, 1393, 1337, 1239, 1169, 1077, 1038, 1005, 930, 883, 858, 827, 787, 751, 729, 684 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI, m/z) = 576.0 (M+Na<sup>+</sup>), 592.0 (M+K<sup>+</sup>); The ee of the product was determined by HPLC using an OD-H column (n-hexane/i-PrOH = 95:5, flow rate 0.5 mL/min, λ = 254 nm, t<sub>major</sub> = 27.4 min, t<sub>min</sub> = 31.1 min); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -53.1 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>), 97% ee.

30

40

(S)-tert-Butyl 2-fluoro-1-(4-chlorophenyl)-2,2-bis(phenylsulfonyl)ethylcarbamate (3c)



3c

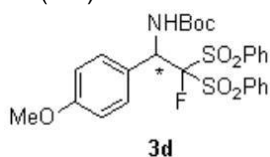
50

## 【 0 0 2 4 】

Reaction of 2c (133.5 mg, 0.35 mmol), 1 (118.5 mg, 0.38 mmol), CsOH · H<sub>2</sub>O (70.5 mg, 0.42 mmol), N-benzyl quinidinium chloride (7.9 mg, 0.018 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at -80 °C gave 3c (182.4 mg, 94%, 87% ee) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) 1.49 (s, 9H), 5.83 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.07-7.20 (m, 4H), 7.24-7.36 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 7.68-7.78 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 188 MHz) -129.0 (d, J = 10.4 Hz, 1F); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) 28.5, 55.0 (d, J = 23.9 Hz), 80.9, 113.2 (d, J = 271.2 Hz), 128.1, 128.4, 128.8, 129.2, 129.3, 130.0, 130.6, 130.9, 131.9, 134.5, 134.6, 134.7, 135.1, 135.5, 153.8; IR (KBr) 3430, 3080, 2972, 2920, 1718, 1507, 1449, 1339, 1235, 1163, 1077, 1013, 911, 819, 754, 719, 684 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI, m/z) = 575.9 (M+Na<sup>+</sup>), 592.0 (M+K<sup>+</sup>); The ee of the product was determined by HPLC using an AD-H column (n-hexane/i-PrOH = 90/10, flow rate 0.5 mL/min, λ = 254 nm, t<sub>major</sub> = 31.3 min, t<sub>minor</sub> = 38.2 min); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -27.2 (c = 1.0, CH<sub>3</sub>OH), 92% ee.

10

(S)-tert-Butyl 2-fluoro-1-(4-methoxyphenyl)-2,2-bis(phenylsulfonyl)ethylcarbamate (3d)



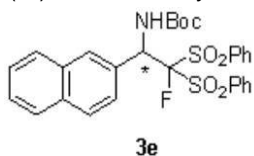
20

## 【 0 0 2 5 】

Reaction of 2d (132.1 mg, 0.35 mmol) with 1 (118.5 mg, 0.37 mmol), CsOH · H<sub>2</sub>O (70.5 mg, 0.42 mmol), N-benzyl quinidinium chloride (7.9 mg, 0.018 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at -80 °C gave 3d (169.8 mg, 88%, 95% ee) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) 1.49 (s, 9H), 3.74 (s, 3H), 5.81 (t, J = 10.4, 11.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.21-7.61 (m, 7H), 7.71 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 188 MHz) -128.2 (d, J = 11.4 Hz, 1F); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) 28.5, 55.0 (d, J = 21.1 Hz), 55.2, 80.6, 113.4, 113.6 (d, J = 269.8 Hz), 128.2, 128.7, 129.0, 129.1, 130.0, 130.9, 134.3, 134.9, 135.0, 135.8, 153.8, 159.4; IR (KBr) 3391, 3062, 2985, 2950, 2913, 2840, 1715, 1612, 1583, 1514, 1496, 1447, 1349, 1310, 1298, 1252, 1159, 1077, 1033, 1004, 907, 856, 827, 816, 783, 761, 719, 683, 648 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI, m/z) = 572.1 (M+Na<sup>+</sup>), 588.1 (M+K<sup>+</sup>); The ee of the product was determined by HPLC using an OD-H column (n-hexane/i-PrOH = 90/10, flow rate 0.5 mL/min, λ = 254 nm, t<sub>major</sub> = 24.8 min, t<sub>minor</sub> = 28.0 min); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -60.6 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>), 95% ee.

30

(S)-tert-Butyl 2-fluoro-1-naphthyl-2,2-bis(phenylsulfonyl)ethylcarbamate (3e)



40

## 【 0 0 2 6 】

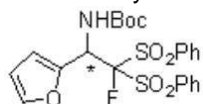
Reaction of 2e (139.1 mg, 0.35 mmol), 1 (118.5 mg, 0.37 mmol), CsOH · H<sub>2</sub>O (70.5 mg, 0.42 mmol), N-benzyl quinidinium chloride (7.9 mg, 0.018 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at -80 °C gave 3e (191.3 mg, 96%, 90% ee) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) 1.51 (s, 9H), 5.83 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6

50

.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.16-7.32 (m, 3H), 7.39-7.80 (m, 10H), 8.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 188 MHz) -128.6 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1F);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) 28.4, 55.4 (d,  $J = 23.9$  Hz), 80.6, 116.3 (d,  $J = 271.0$  Hz), 125.0, 125.1, 125.9, 126.2, 127.0, 127.4, 127.8, 128.6, 129.6, 130.5, 131.0, 132.5, 132.9, 134.0, 134.9, 135.0, 135.3, 153.8; IR (KBr) 3391, 3062, 3981, 2913, 1712, 1582, 1494, 1447, 1350, 1322, 1237, 1162, 1076, 1007, 860, 813, 758, 718, 683, 631  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI,  $m/z$ ) = 592.0 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 608.0 ( $\text{M}+\text{K}^+$ ); The ee of the product was determined by HPLC using an AD-H column (n-hexane/*i*-PrOH = 90/10, flow rate 1.0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{maj}} = 20.6$  min,  $t_{\text{min}} = 25.6$  min);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -99.1$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 90% ee.

10

tert-Butyl 2-fluoro-1-(furan-2-yl)-2,2-bis(phenylsulfonyl)ethylcarbamate (3f)



3f

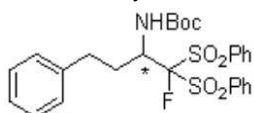
**【 0 0 2 7 】**

Reaction of 2f (118.1 mg, 0.35 mmol), 1 (118.5 mg, 0.38 mmol),  $\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (70.5 mg, 0.42 mmol), N-benzyl quinidinium chloride (7.9 mg, 0.018 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) at  $-80^\circ\text{C}$  gave 3f (144.8 mg, 81%, 93% ee) as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) 1.48 (s, 9H), 5.69 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 6.21-6.44 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.32-7.76 (m, 8H), 7.97 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 188 MHz) -130.7 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1F);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) 28.4, 50.9 (d,  $J = 25.5$  Hz), 80.8, 109.6, 110.2, 110.6, 112.3 (d,  $J = 270.0$  Hz), 128.5, 128.7, 130.2, 130.8, 130.9, 134.6, 135.0, 135.2; IR (KBr) 3430, 3068, 2979, 2931, 1503, 1726, 1583, 1503, 1449, 1239, 1162, 1076, 1008, 951, 894, 861, 814, 753, 685  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI,  $m/z$ ) = 532.0 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), 547.9 ( $\text{M}+\text{K}^+$ ); The ee of the product was determined by HPLC using an AD-H column (n-hexane/*i*-PrOH = 95/5, flow rate 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{min}} = 65.6$  min,  $t_{\text{maj}} = 83.1$  min);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +20.9$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 91% ee.

20

30

tert-butyl 1-fluoro-4-phenyl-1,1-bis(phenylsulfonyl)butan-2-ylcarbamate (3g)



3g

**【 0 0 2 8 】**

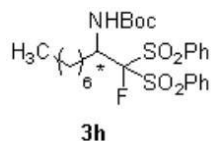
Reaction of 2g (131.3 mg, 0.35 mmol), 1 (118.5 mg, 0.38 mmol),  $\text{CsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (70.5 mg, 0.42 mmol), N-benzyl quinidinium chloride (7.9 mg, 0.018 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) at  $-80^\circ\text{C}$  gave 3g (161.9 mg, 85%, 90% ee) as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz, mixture of rotamers) 1.06 (s, 9/4H), 1.42 (s, 27/4H), 2.29-3.14 (m, 4H), 4.06 (t,  $J = 10.8$  Hz, 1/4H), 4.32 (t,  $J = 10.6$  Hz, 3/4), 5.19 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1/4H), 5.42 (d,  $J = 10.7$  Hz, 3/4), 2.08-7.78 (m, 13H), 7.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1/2H), 8.03 (d,  $J = 7.8$  Hz, 3/2);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 188 MHz, mixture of rotamers) -134.9 (s, 3/4F), -136.3 (s, 1/4F);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz, mixture of rotamers) 28.0, 28.4, 31.6 (d,  $J = 18.4$  Hz), 32.3, 52.7 (d,  $J = 18.0$  Hz), 53.6 (d,  $J = 16.3$  Hz), 79.8, 80.4, 113.0 (d,  $J = 267.0$  Hz), 125.9, 126.1, 128.2, 128.3, 128.5, 128.8, 129.0, 129.4, 130.5, 130.9, 131.1, 133.5, 133.9, 134.9, 135.0, 135.4, 135.6, 139.5, 139.8, 140.0, 154.8; IR (KBr) 3418, 3063, 2983, 2931, 1716, 158

40

50

3, 1516, 1449, 1353, 1314, 1267, 1251, 1167, 1080, 1042, 1022, 864, 753, 728, 699, 606, 575, 523  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI,  $m/z$ ) = 570.1 ( $M+\text{Na}^+$ ), 587.1 ( $M+\text{K}^+$ ); The ee of the product was determined by HPLC using an OD-H column (n-hexane/*i*-PrOH = 92.5/7.5, flow rate 0.3 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{min}} = 32.6$  min,  $t_{\text{maj}} = 44.5$  min);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +53.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 90% ee.

tert-Butyl 1-fluoro-1,1-bis(phenylsulfonyl)nonan-2-ylcarbamate (3h)



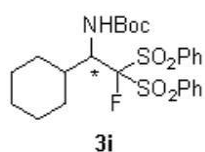
10

**【 0 0 2 9 】**

Reaction of 2h (129.3 mg, 0.35 mmol), 1 (118.5 mg, 0.38 mmol), CsOH · H<sub>2</sub>O (70.5 mg, 0.42 mmol), N-benzyl quinidinium chloride (7.9 mg, 0.018 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at -80 °C gave 3h (180.3 mg, 95%, 95% ee) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz, mixture of rotamers) 0.80-0.96 (m, 3H), 1.22-1.34 (m, 10H), 1.41 (s, 9H), 1.64-2.60 (m, 2H), 4.27-4.52 (m, 1H), 5.10 (d, J = 10.2 Hz, 1/5H), 5.36 (d, J = 10.8 Hz, 4/5H), 7.51 (dt, J = 1.6, 8.0 Hz, 4H), 7.63-7.75 (m, 2H), 7.88 (t, J = 8.0 Hz, 4H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 188 MHz, mixture of rotamers) -133.4 (s, 4/5F), -134.2 (s, 1/5F); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz, mixture of rotamers) 14.2, 22.7, 28.1, 28.3, 29.0, 29.2, 30.2, 30.6, 31.8, 53.7 (d, J = 18.4 Hz), 79.8, 80.3, 113.5 (d, J = 267.8), 128.5, 128.8, 130.5, 130.6, 134.7, 134.8, 135.1, 135.3, 154.9; IR (KBr) 3423, 3074, 2928, 2858, 1713, 1583, 1516, 1450, 1338, 1253, 1169, 1080, 1050, 998, 860, 754, 730, 714  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI,  $m/z$ ) = 564.1 ( $M+\text{Na}^+$ ), 580.1 ( $M+\text{K}^+$ ); The ee of the product was determined by HPLC using an AD-H column (n-hexane/*i*-PrOH = 92.5/7.5, flow rate 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{maj}} = 15.5$  min,  $t_{\text{min}} = 17.1$  min);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +48.5$  ( $c = 0.82$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 95% ee.

20

tert-Butyl 1-cyclohexyl-2-fluoro-2,2-bis(phenylsulfonyl)ethylcarbamate (3i)



30

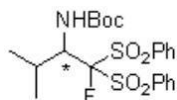
**【 0 0 3 0 】**

Reaction of 2i (123.7 mg, 0.35 mmol), 1 (118.5 mg, 0.38 mmol), CsOH · H<sub>2</sub>O (70.5 mg, 0.42 mmol), N-benzyl quinidinium chloride (7.9 mg, 0.018 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at -80 °C, the temperature was gradually warmed to -40 °C over 2h. After stirring for 22 h at -40 °C, the resulting mixture gave 3i (146.6 mg, 80%, 98% ee) as a white solid by column chromatography (acetone/n-hexane = 1/5) on silica gel. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) 0.89-2.17 (m, 11H), 1.45 (s, 9H), 4.35 (ddd, J = 5.8, 6.2, 11.2 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.45-7.97 (m, 10H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 188 MHz) -132.7 (s, 1F); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) 25.9, 26.1, 26.2, 28.3, 28.4, 32.9, 33.0, 57.2 (d, J = 21.1 Hz), 79.9, 114.7 (d, J = 271.39 Hz), 128.6, 130.61, 130.64, 130.76, 130.79, 134.4, 134.7, 135.0, 135.8, 154.8; IR (KBr) 3430, 3057, 2979, 2941, 2860, 1715, 1489, 1446, 1372, 1345, 1318, 1242, 1170, 1153, 1078, 1002, 959, 859, 794, 760, 728, 712, 688  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI,  $m/z$ ) = 548.1 ( $M+\text{Na}^+$ ), 565.1 ( $M+\text{K}^+$ ); The ee of the product was determined by HPLC using an AD-H column (n-hexane/*i*-PrOH = 92.5/7.5, flow rate 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{maj}} = 17.9$  min,  $t_{\text{min}} = 21.1$  min);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.80$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 98% ee.

40

50

tert-Butyl 1-fluoro-3-methyl-,1,1-bis(phenylsulfonyl)butan-2-ylcarbamate (3j)

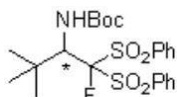


3j

【 0 0 3 1 】

Reaction of 2j (109.6 mg, 0.35 mmol), 1 (118.5 mg, 0.38 mmol), CsOH · H<sub>2</sub>O (70.5 mg, 0.42 mmol), N-benzyl quinidinium chloride (7.9 mg, 0.018 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at -80 °C, the temperature was gradually warmed to -40 °C over 2h. After stirring for 24 h at -40 °C, the resulting mixture gave 3j (157.8 mg, 93%, 99% ee) as a white solid by column chromatography (acetone/n-hexane = 1/5) on silica gel. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) 0.84 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 2.38-2.57 (m, 1H), 4.33 (ddd, J = 5.8, 6.0, 11.2 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.43-7.78 (m, 6H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 188 MHz) -132.3 (s, 1F); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) 18.8, 22.4 (d, J = 5.2 Hz), 28.5, 30.0, 58.0 (d, J = 21.2 Hz), 80.2, 114.8 (d, J = 271.8 Hz), 128.66, 128.70, 130.65, 130.68, 130.89, 130.91, 134.5, 134.8, 135.1, 135.8; IR (KBr) 3441, 3068, 2976, 2933, 2877, 1721, 1583, 1499, 1449, 1393, 1348, 1314, 1235, 1163, 1078, 999, 916, 862, 753, 725, 686, 604, 560 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI, m/z) = 508.1 (M+Na<sup>+</sup>), 524.0 (M+K<sup>+</sup>); The ee of the product was determined by HPLC using an OD-H column (n-hexane/i-PrOH = 95/5, flow rate 0.2 mL/min, λ = 254 nm, t<sub>major</sub> = 42.8 min, t<sub>minor</sub> = 46.2 min); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +13.1 (c = 0.5, CH<sub>3</sub>OH), 99% ee.

tert-Butyl 1-fluoro-3,3-dimethyl-,1,1-bis(phenylsulfonyl)butan-2-ylcarbamate (3k)

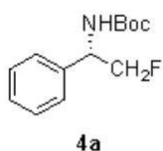


3k

【 0 0 3 2 】

Reaction of 2k (114.6 mg, 0.35 mmol), 1 (118.5 mg, 0.38 mmol), CsOH · H<sub>2</sub>O (70.5 mg, 0.42 mmol), N-benzyl quinidinium chloride (7.9 mg, 0.018 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) at -80 °C, the temperature was gradually warmed to -40 °C over 2h. After stirring for 22 h, the resulting mixture gave 3k (121.8 mg, 70%, 96% ee) as a white solid by column chromatography (acetone/n-hexane = 1/5) on silica gel. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) 0.77 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 4.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.48-7.78 (m, 6H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 2H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 188 MHz) -133.0 (s, 1F); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) 27.6 (d, J = 4.4 Hz), 28.5, 59.2 (d, J = 22.0 Hz), 80.1, 116.2 (d, J = 279.0 Hz), 128.4, 128.9, 131.3, 131.6, 133.2, 134.7, 135.0, 136.5, 154.8; IR (KBr) 3441, 3072, 2982, 1720, 1583, 1497, 1450, 1341, 1320, 1238, 1166, 1107, 1080, 1060, 997, 931, 906, 862, 765, 754, 712, 685 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI, m/z) = 522.1 (M+Na<sup>+</sup>), 538.1 (M+K<sup>+</sup>); The ee of the product was determined by HPLC using an AD-H column (n-hexane/i-PrOH = 95/5, flow rate 0.50 mL/min, λ = 254 nm, t<sub>major</sub> = 17.5 min, t<sub>minor</sub> = 19.6 min); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -64.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>), 96% ee.

Typical Procedure for the Reductive Desulfonylation of 3: (S)-tert-Butyl 2-fluoro-1-phenylethylcarbamate (4a)



【 0 0 3 3 】

Method A using Mg: Under N<sub>2</sub> atmosphere, a flask containing Mg (145.8 mg, 6.0 mmol) was heated for drying. The flask was cooled at 0 °C, and then MeOH (0.28 mL) and 3a (96% ee, 103.7 mg, 0.20 mmol) were added. The reaction mixture was stirred for 2h. The reaction was quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl aq. and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> for three times. The combined organic phase was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/n-hexane = 1/10) to give 4a (40.2 mg) in 84% yield, 95% ee.

10

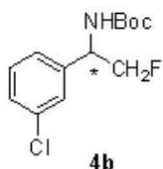
Method B using Na/Hg amalgam: Na/Hg amalgam (3 wt.% Na in Hg, net sodium content 1.86 mmol) was added to a test tube containing 3a (92% ee, 119.3 mg, 0.23 mmol) and Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (263.7 mg, 1.86 mmol) in 3.0 mL of anhydrous MeOH at -20 °C under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at -20 to -10 °C for 1h. The liquid phase was filtered through a pack of Celite, and washed with MeOH. The filtrate was concentrated under vacuum. Brine (10 mL) was added to the residue and it was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/n-hexane = 1/10). Product 4a was obtained in 92% yield, 92% ee. A white solid, <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

20

1.43 (s, 9H), 4.55 (ddd, J = 5.0, 9.3, 47.1 Hz, 1H), 4.76 (ddd, J = 4.2, 9.2, 47.5 Hz, 1H), 4.68-5.22 (m, 3H), 7.28-7.36 (m, 5H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 188 MHz) -223.4 - -226.0 (m, 1F); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) 28.5, 54.9 (br. d), 79.9, 85.0 (d, J = 175.1 Hz), 126.5, 127.7, 128.5, 138.0, 154.8; IR (KBr) 3383, 2981, 1687, 1524, 1458, 1391, 1368, 1318, 1281, 1255, 1173, 1057, 1015, 920, 867, 839, 781, 756.0, 700.0 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI, m/z) = 262.0 (M+Na<sup>+</sup>), 278.0 (M+K<sup>+</sup>); The ee of the product was determined by HPLC using an AD-H column (n-hexane/i-PrOH = 95/5, flow rate 0.25 mL/min, λ = 254 nm, t<sub>major</sub> = 30.1 min, t<sub>minor</sub> = 32.1 min); [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +43.1 (c = 0.40, CHCl<sub>3</sub>), 95% ee.

30

(S)-tert-Butyl 1-(3-chlorophenyl)-2-fluoroethylcarbamate (4b)



【 0 0 3 4 】

Using the procedure A, reaction of 3b (97% ee, 110.8 mg, 0.20 mmol) with Mg (145.9 mg, 6.0 mmol) in MeOH (2.8 mL) gave 4b (44.9 mg, 82%, 96% ee) as a white solid. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) 1.43 (s, 9H), 4.54 (ddd, J = 4.8, 9.3, 46.8 Hz, 1H), 4.63 (ddd, J = 4.0, 9.4, 47.3 Hz, 1H), 4.78-5.02 (m, 1H), 5.06-5.28 (m, 2H), 7.17-7.31 (m, 4H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 188 MHz) -225.2 - -226.5 (m, 1F); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) 28.5, 54.5 (br. d), 80.3, 84.9 (d, J = 175.6 Hz), 124.8, 126.8, 127.9, 12.8, 134.4, 140.3, 155; IR (KBr) 3380, 2982, 1684, 1525, 1370, 1345, 1275, 1252, 1168, 1055, 1022, 878, 849, 789, 750, 714, 697 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI, m/z) = 296.1 (M+Na<sup>+</sup>); The ee of the product was determined by HPLC using an AD-H column (n-hexane/i-PrOH = 95/5, flow rate 0.30 mL/min, λ = 254 nm, t<sub>major</sub> = 22.8 min,

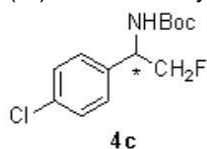
40

50



$t_{\min} = 25.6 \text{ min}$ );  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +51.9$  ( $c = 0.40$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 96% ee.

(S)-tert-Butyl 1-(4-chlorophenyl)-2-fluoroethylcarbamate (4c)



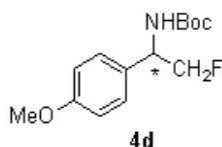
**【 0 0 3 5 】**

Using the procedure A, reaction of 3c (87% ee, 110.8 mg, 0.20 mmol) with Mg (145.9 mg, 6.0 mmol) in MeOH (2.8 mL) gave 4c (48.1 mg, 88%, 83% ee) as a white solid.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) 1.42 (s, 9H), 4.52 (ddd,  $J = 4.8, 9.3, 46.9 \text{ Hz}$ , 1H), 4.62 (ddd,  $J = 4.0, 9.5, 47.5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.75-5.02 (m, 1H), 5.03-5.30 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 4H);  $^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 188 MHz) -225.2 - -226.4 (m, 1F);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) 28.5, 54.0 (br. d), 80.2, 84.9 (d,  $J = 175.1$ ), 128.0, 128.7, 133.6, 136.7, 154.8; IR (KBr) 3384, 2980, 1685, 1521, 1367, 1280, 1173, 1056, 1027, 869, 827  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI,  $m/z$ ) = 296.0 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); The ee of the product was determined by HPLC using an AD-H column (n-hexane/*i*-PrOH = 95/5, flow rate 0.30 mL/min,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ,  $t_{\text{maj}} = 25.4 \text{ min}$ ,  $t_{\min} = 28.8 \text{ min}$ );  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +47.8$  ( $c = 0.40$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 83% ee.

10

20

(S)-tert-Butyl 2-fluoro 1-(4-methoxyphenyl) ethylcarbamate (4d)

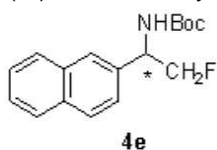


**【 0 0 3 6 】**

Using the procedure A, reaction of 3d (95% ee, 109.9 mg, 0.20 mmol) with Mg (145.9 mg, 6.0 mmol) in MeOH (2.8 mL) gave 4d (43.1 mg, 80%, 93% ee) as a white solid.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) 1.43 (s, 9H), 3.78 (s, 3H), 4.52 (ddd,  $J = 5.0, 9.4, 47.3 \text{ Hz}$ , 1H), 4.60 (ddd,  $J = 4.2, 9.2, 47.5 \text{ Hz}$ , 1H), 4.74-4.98 (m, 1H), 5.00-5.20 (m, 1H), 6.87 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H), 7.24 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H);  $^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 188 MHz) -224.0 - -225.8 (m, 1F);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) 28.5, 54.3 (br. d), 55.3, 79.9, 85.0 (d,  $J = 175.2 \text{ Hz}$ ), 114.0, 127.8, 130.2, 130.3, 154.8, 158.9; IR (KBr) 3382, 2979, 2834, 1685, 1517, 1368, 1249, 1173, 1011, 875, 821  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI,  $m/z$ ) = 292.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); The ee of the product was determined by HPLC using an AD-H column (n-hexane/*i*-PrOH = 95/5, flow rate 0.50 mL/min,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ,  $t_{\text{maj}} = 32.6 \text{ min}$ ,  $t_{\min} = 35.5 \text{ min}$ );  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +58.0$  ( $c = 0.20$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 93% ee.

30

(S)-tert-Butyl 2-fluoro-1-(naphthalene-3-yl) ethylcarbamate (4e)



**【 0 0 3 7 】**

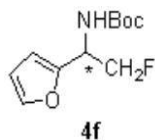
Using the procedure A, reaction of 3e (90% ee, 113.9 mg, 0.20 mmol) with Mg (145.9 mg, 6.0 mmol) in MeOH (2.8 mL) gave 4e (49.4 mg, 85%, 89% ee) as a white solid.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) 1.43 (s, 9H), 4.53-5.42 (m, 4H), 7.35-7.53 (m, 3H), 7.72-7.88 (m, 4H);  $^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 188 MHz) -224.2 - -225.5 (m, 1F);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) 28.5, 54.7 (br. d), 80.1, 85.0 (d,  $J = 175.5 \text{ Hz}$ ), 124.5,

40

50

125.6, 125.9, 126.1, 127.4, 127.7, 128.4, 132.7, 133.0, 135.46, 135.54, 154.9; IR (KBr) 3384, 2976, 2925, 1685, 1518, 1457, 1334, 1284, 1169, 1056, 1012, 825, 747  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI,  $m/z$ ) = 312.1 ( $M+\text{Na}^+$ ); The ee of the product was determined by HPLC using an OJ-H column (n-hexane/*i*-PrOH = 99/1, flow rate 0.10 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{maj}} = 85.0$  min,  $t_{\text{min}} = 94.4$  min);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +63.0$  ( $c = 0.60$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 89% ee.

tert-Butyl 2-fluoro-1-(furan-2-yl) ethylcarbamate (4f)



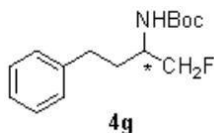
10

**【 0 0 3 8 】**

Using the procedure A, reaction of 3f (93% ee, 101.9 mg, 0.20 mmol) with Mg (145.9 mg, 6.0 mmol) in MeOH (2.8 mL) gave 4f (37.1 mg, 81%, 92% ee) as a pale yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) 1.46 (s, 9H), 4.69 (ddd,  $J = 4.4, 9.2, 47.3$  Hz, 1H), 4.67 (ddd,  $J = 4.2, 9.5, 46.9$  Hz, 1H), 4.87-5.16 (m, 2H), 6.25-6.36 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 188 MHz) -227.0 (dt,  $J = 22.9, 45.9$ , 1F);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) 28.5, 49.2 (br. d), 80.2, 83.2 (d,  $J = 174.8$  Hz), 107.2, 110.3, 142.1, 150.8, 154.7; IR (neat) 3430, 3333, 2979, 2932, 1704, 1505, 1367, 1252, 1169, 1054, 1011, 861, 740  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI,  $m/z$ ) = 252.0 ( $M+\text{Na}^+$ ); The ee of the product was determined by HPLC using an OJ-H column (n-hexane/*i*-PrOH = 95/5, flow rate 0.30 mL/min,  $\lambda = 210$  nm,  $t_{\text{maj}} = 19.2$  min,  $t_{\text{min}} = 23.7$  min);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +44.6$  ( $c = 0.43$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 92% ee.

20

tert-Butyl 1-fluoro-4-phenylbutan-2-ylcarbamate (4g)



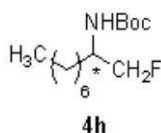
30

**【 0 0 3 9 】**

Using the procedure A, reaction of 3g (90% ee, 80.0 mg, 0.146 mmol) with Mg (106.5 mg, 4.4 mmol) in MeOH (2.0 mL) gave 4g (33.8 mg, 87%, 90% ee) as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) 1.46 (s, 9H), 1.75-1.97 (m, 2H), 2.70 (dt,  $J = 2.6, 8.0$  Hz, 2H), 4.41 (dd,  $J = 3.4, 47.4$  Hz, 2H), 4.56-4.80 (m, 1H), 7.14-7.32 (m, 5H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 188 MHz) -224.2 (dt,  $J = 27.4, 47.0$ , 1F);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) 28.5, 32.4, 32.9, 33.0, 50.5 (d,  $J = 19.6$  Hz), 79.6, 85.0 (d,  $J = 170.4$  Hz, 1H), 125.8, 128.1, 128.2, 141.0, 155.1; IR (KBr) 3369, 2970, 2928, 2862, 1686, 1523, 1455, 1246, 1170, 755, 702  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI,  $m/z$ ) = 290.1 ( $M+\text{Na}^+$ ); The ee of the product was determined by HPLC using an OJ-H column (n-hexane/*i*-PrOH = 95/5, flow rate 0.50 mL/min,  $\lambda = 254$  nm,  $t_{\text{maj}} = 11.6$  min,  $t_{\text{min}} = 13.2$  min);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -5.8$  ( $c = 0.16$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 89% ee.

40

tert-Butyl 1-fluorononan-2-ylcarbamate (4h)



**【 0 0 4 0 】**

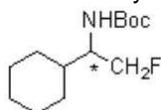
Using the procedure A, reaction of 3h (95% ee, 135.4 mg, 0.25 mmol) with Mg (182

50

.3 mg, 7.5 mmol) in MeOH (3.5 mL) gave 4b (54.5 mg, 83 %, 96% ee) as a colorless oil.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.20-1.62 (m, 12H), 1.45 (s, 9H), 3.55-3.90 (m, 1H), 4.39 (dd,  $J = 3.2, 47.4$ , 2H), 4.48-4.68 (m, 1H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 188 MHz) -231.2 (dt,  $J = 27.4, 50.0$ , 1F);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) 14.3, 22.8, 26.1, 28.5, 29.3, 29.5, 31.2, 31.9, 50.6 (br. d), 79.5, 85.0 (d,  $J = 170.0$  Hz), 155.1; IR (neat) 3451, 3341, 2928, 2858, 1695, 1519, 1457, 1391, 1366, 1247, 1173, 1057, 1014  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI,  $m/z$ ) = 284.2 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); The ee of the product was determined by GC analysis (CHIRADEx G-TA, 110 °C isothermal)  $t_{\text{maj}} = 178.1$  min,  $t_{\text{min}} = 179.8$  min;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -15.0$  ( $c = 0.91$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 96% ee.

10

tert-Butyl 1-cyclohexyl-2-fluoroethylcarbamate (4i)



4i

【 0 0 4 1 】

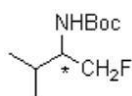
Using the procedure A, reaction of 3i (98% ee, 131.4 mg, 0.25 mmol) with Mg (182.3 mg, 7.5 mmol) in MeOH (3.5 mL) gave 4i (53.3 mg, 87 %, 98% ee) as a white solid.

20

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) 0.97-1.90 (m, 11H), 1.45 (s, 9H), 3.38 (m, 1H), 4.39 (ddd,  $J = 3.4, 9.3, 47.8$  Hz, 1H), 4.52 (ddd,  $J = 42.8, 9.4, 47.1$  Hz, 1H), 4.57-4.75 (m, 3H),  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 188 MHz) -246.08 (dt,  $J = 29.9, 47.0$ , 1F);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) 26.2, 26.4, 28.5, 29.3, 29.9, 38.8, 55.2 (d,  $J = 18.4$  Hz), 79.4, 83.5 (d,  $J = 169.5$  Hz), 155.3; IR (KBr) 3335, 2968, 2931, 2853, 1677, 1527, 1453, 1366, 1295, 1253, 1177, 1052, 985, 889, 634  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI,  $m/z$ ) = 268.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); The ee of the product was determined by GC analysis (CHIRADEx G-TA, 130 °C isothermal)  $t_{\text{maj}} = 54.1$  min,  $t_{\text{min}} = 55.3$  min;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -17.3$  ( $c = 0.40$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 98% ee.

30

tert-Butyl 1-fluoro-3-methylbutan-2-ylcarbamate (4j)



4j

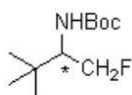
【 0 0 4 2 】

Using the procedure A, reaction of 3j (99% ee, 121.4 mg, 0.25 mmol) with Mg (182.3 mg, 7.5 mmol) in MeOH (3.5 mL) gave 4j (38.4 mg, 75%, 99% ee) as white solid.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) 0.96 (d,  $J = 4.2$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.73-1.97 (m, 1H), 3.37-3.68 (m, 1H), 4.39 (ddd,  $J = 3.6, 9.4, 47.7$  Hz, 1H), 4.69 (ddd,  $J = 3.6, 9.4, 46.9$  Hz, 1H), 4.57-4.76 (m, 1H);  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 188 MHz) -231.1 (dt,  $J = 27.6, 47.0$ , 1F);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 50.3 MHz) 18.9, 19.7, 28.5, 29.4 (d,  $J = 3.6$  Hz), 55.9 (d,  $J = 18.8$  Hz), 79.5, 83.8 (d,  $J = 169.6$  Hz), 155.4; IR (KBr) 3340, 2968, 2925, 1699, 1541, 1457, 1366, 1251, 1174, 1072, 867  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (ESI,  $m/z$ ) = 228.1 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ); The ee of the product was determined by GC analysis (CP-CHIRASIL-DEX CB, 110 °C isothermal)  $t_{\text{maj}} = 21.4$  min,  $t_{\text{min}} = 22.9$  min;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25.1$  ( $c = 0.33$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 99% ee.

40

tert-Butyl 1-fluoro-3,3-dimethylbutan-2-ylcarbamate (4k)

**4k**

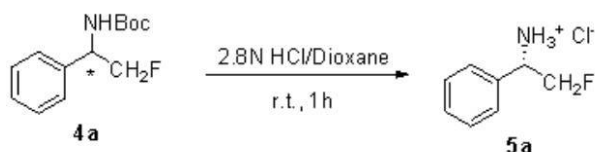
【 0 0 4 3 】

Using the procedure A, reaction of 3k (96% ee, 90.0 mg, 0.18 mmol) with Mg (131.2 mg, 5.4 mmol) in MeOH (2.5 mL) gave 4k (10.3 mg, 26 %) as a white solid and recovered 65% of starting material (58.3 mg). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) 0.97 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.40-3.72 (m, 1H), 4.33-4.87 (m, 3H); <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 188 MHz) -228.42 (dt, J = 29.7, 47.0, 1F); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50.3 MHz) 27.1, 28.6, 34.2, 58.1 (d, J = 17.6 Hz), 79.4, 83.4 (d, J = 170.0 Hz), 155.5; IR (KBr) 3319, 2969, 1700, 1543, 1478, 1367, 1281, 1251, 1176, 1064, 678 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI, m/z) = 242.05 (M+Na<sup>+</sup>); The ee of the product was determined by GC analysis (CP-CHIRASIL-DEX CB, 110 °C isothermal)  $t_{\text{maj}} = 11.7 \text{ min}$ ,  $t_{\text{min}} = 14.0 \text{ min}$ ;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -20.7$  (c = 0.36, CHCl<sub>3</sub>), 99% ee.

10

Determination of Absolute Stereochemistry of 4a:

(S)-2-Fluoro-1-phenylethanaminium chloride (5a)



$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +27.1$  (c = 0.57, CH<sub>3</sub>OH)  
ref. 1  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +29.1$  (c = 0.57, CH<sub>3</sub>OH)

20

【 0 0 4 4 】

The absolute configuration of 4a was established to (S) by deprotection under HCl/dioxane treatment to yield the known (S)-2-fluoro-1-phenylethanaminium chloride (5a).  
1173414601859\_33

30

Procedure is as follows: A solution of HCl/dioxane (2.8 M) was added to a solution of 4a (92% ee, 40.0 mg, 0.17 mmol) in MeOH (2.0 mL) at rt. After stirring at the temperature for 1h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. Ether was added to the mixture and the resulting precipitate was filtered off and washed with ether to provide pure fluoromethylamine hydrochloride 5a (28.3 mg, 95%) as colorless crystals. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz) 4.42-4.80 (m, 3H), 7.26-7.35 (m, 5H); <sup>19</sup>F NMR (CD<sub>3</sub>OD, 188 MHz) -221.78 (dt, J = 17.1, 44.1, 1F); MS (ESI, m/z) = 140.0 (M<sup>+</sup>-35);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -27.1$  (c = 0.57, CH<sub>3</sub>OH), 92% ee. The absolute configuration of 4b-e was tentatively assigned as (S) by comparing the optical rotation with that of 4a.

40

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 4 5 】

本発明の光学活性 - フルオロメチルアミン誘導体の製造法は医農薬産業に利用可能である。

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.          |                  | F I     |        | テーマコード(参考) |
|----------------------|------------------|---------|--------|------------|
| <b>B 0 1 J 31/02</b> | <b>(2006.01)</b> | B 0 1 J | 31/02  | 1 0 2 Z    |
| C 0 7 B 53/00        | (2006.01)        | C 0 7 B | 53/00  | B          |
| C 0 7 B 61/00        | (2006.01)        | C 0 7 B | 61/00  | 3 0 0      |
| C 0 7 D 453/04       | (2006.01)        | C 0 7 D | 453/04 |            |
| C 0 7 D 453/02       | (2006.01)        | C 0 7 D | 453/02 |            |

Fターム(参考) 4C064 AA06 CC02 DD02 DD04 DD10 EE01 FF02 FF05 GG03 GG19  
 4G169 AA06 BA21A BA21B BE17A BE17B BE34A BE37A BE37B BE38A BE38B  
 BE45A BE46B CB57  
 4H006 AA02 AC52 AC56 AC62 AC80 AC81 BA02 BA06 BA07 BA47  
 BB11 BB12 BB20 BB22 BM10 BM71 RA08 RB34 TA02 TB04  
 TC09  
 4H039 CA71 CA80