

(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2015-166318

(P2015-166318A)

(43) 公開日 平成27年9月24日(2015.9.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07C 271/22 (2006.01)	C07C 271/22	CSP 4H006
C07C 269/06 (2006.01)	C07C 269/06	4H039
C07B 53/00 (2006.01)	C07B 53/00	C
C07B 61/00 (2006.01)	C07B 61/00	300

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願2014-40693 (P2014-40693)	(71) 出願人	592068200 学校法人東京薬科大学 東京都八王子市堀之内1432-1
(22) 出願日	平成26年3月3日(2014.3.3)	(71) 出願人	591180358 東ソー・エフテック株式会社 山口県周南市開成町4988番地
		(74) 代理人	100090022 弁理士 長門 侃二
		(72) 発明者	矢内 光 東京都八王子市堀之内1432-1 学校 法人東京薬科大学内
		(72) 発明者	松本 隆司 東京都八王子市堀之内1432-1 学校 法人東京薬科大学内

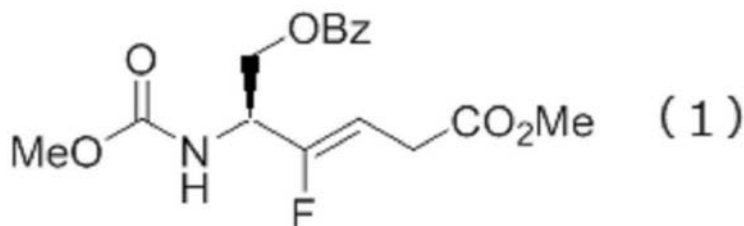
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性なフルオロアルケン誘導体およびその製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 医農薬の合成中間体として有用な光学活性フルオロアルケン誘導体及びその製造方法の提供。

【解決手段】 光学活性フルオロアルケン誘導体および、ジフルオロヘキシエンジオール誘導体を、光学分割し、光学活性クロロフルオロヘキシエンジオール誘導体、光学活性フルオロヘキシエンジオール誘導体、光学活性フルオロヘキシエンジオール誘導体を経、脱保護、酸化およびメチルエステル化する、光学活性フルオロアルケン誘導体(1)を製造する。



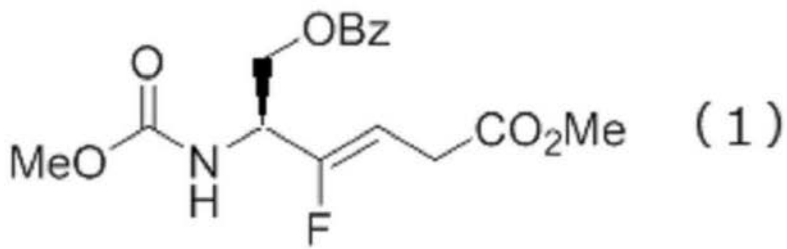
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (1)

【化 2】



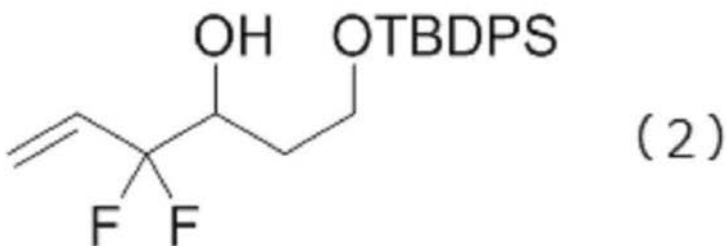
10

(式 (1) 中、B z はベンゾイル基を示し、以下も同じである。)
 で表される光学活性フルオロアルケン誘導体。

【請求項 2】

下記式 (2)

【化 3】



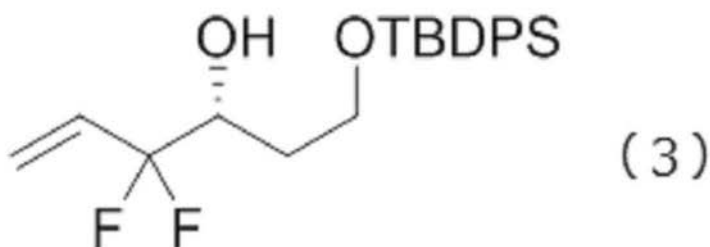
20

(式 (2) 中、T B D P S は t e r t - ブチルジフェニルシリル基を示し、以下も同じである。)

で表わされるジフルオロヘキセンジオール誘導体を、酵素により光学分割し、下記式 (3)

30

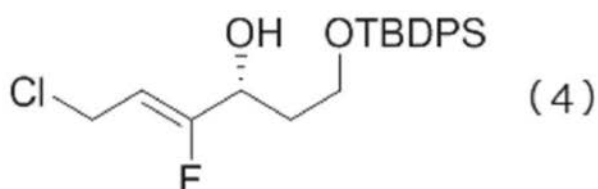
【化 4】



40

で表される光学活性ジフルオロヘキセンジオール誘導体を得、引続き、ジメチルアルミニウムクロリドを反応させ、下記式 (4)

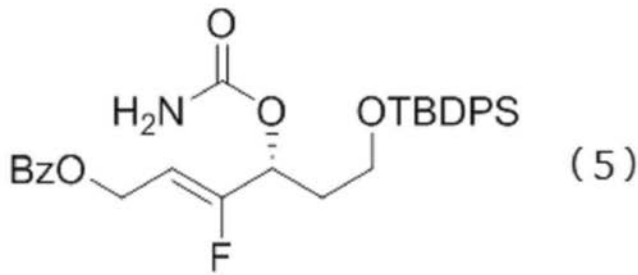
【化 5】



50

で表わされる光学活性クロロフルオロヘキセンジオール誘導体を得、さらに塩素原子を安息香酸エステルに変換し、水酸基にカルバモイル基を導入し、下記式(5)

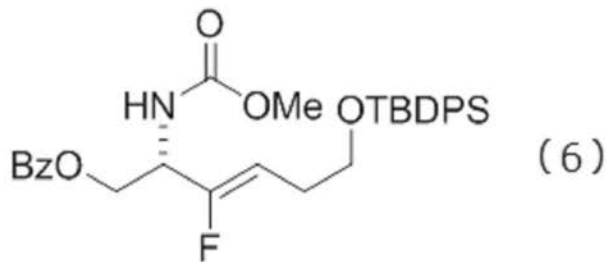
【化6】



10

で表わされる光学活性フルオロヘキセントリオール誘導体を得、トリフェニルホスフィン及び四臭化炭素で系内にてシアン酸誘導体を発生させた後、立体選択的転位反応及びエステル化により、下記式(6)

【化7】



20

で表わされる光学活性フルオロヘキセンジオール誘導体を得、脱シリルエーテル化及び酸化することを特徴とする請求項1に記載のセレニルグリシン誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の光学活性フルオロアルケン誘導体及びその製造方法に関する。本発明の光学活性フルオロアルケン誘導体はペプチド化合物の生物学的構造類似体で、医薬品の製造中間体として有用な化合物である。

【背景技術】

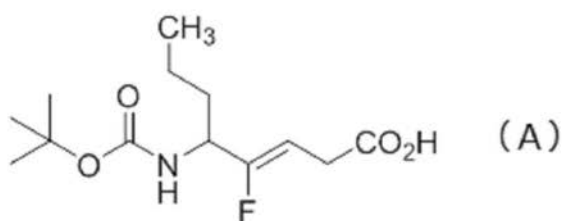
【0002】

従来より、本発明の光学活性フルオロアルケン誘導体及びその製造方法は知られていない。

一方、本発明と類似のフルオロアルケン誘導体としてはラセミ体ではあるが、下記式(A)

【0003】

【化1】



30

40

【0004】

で表わされる(Z)-4-フルオロ-5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3

50

- オクテン酸の製造方法が知られている（例えば、非特許文献 1 参照）。

また、医薬品の製造検討において、様々な新規な合成中間体の供給が望まれている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献 1】H. ヤナイ (H. Yanai) ら, テトラヘドロン レター (Tetrahedron Lett.), 52 (23), 2997~3000 頁, (2011 年)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

10

本発明の目的は、新規な光学活性フルオロアルケン誘導体及びその製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

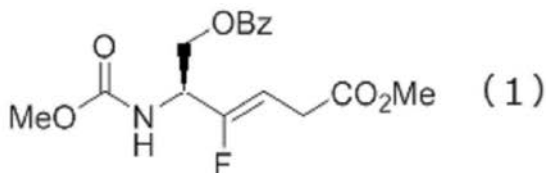
本発明者らは、新規な光学活性フルオロアルケン誘導体について、鋭意検討した結果、本発明の化合物及びその製造方法を見出し、本発明を完成させるに至った。

すなわち本発明は、下記式 (1)

【0008】

【化 2】

20



【0009】

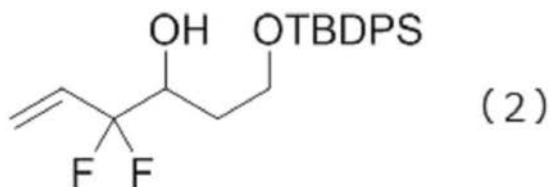
(式 (1) 中、Bz はベンゾイル基を示し、以下も同じである。)

で表わされる光学活性フルオロアルケン誘導体であり、その製造に当たっては、下記式 (2)

【0010】

30

【化 3】



【0011】

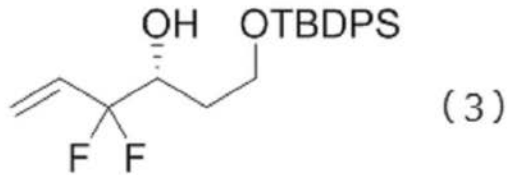
(式 (2) 中、TBDPS は tert-ブチルジフェニルシリル基を示し、以下も同じである。)

40

で表わされるジフルオロヘキセンジオール誘導体を、シュードモナス・フルオレセンス (Pseudomonas fluorescens) 由来のリパーゼなどの酵素により光学分割し、下記式 (3)

【0012】

【化4】



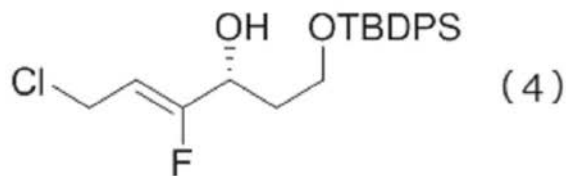
【0013】

で表される光学活性ジフルオロヘキセンジオール誘導体を得、引き続き、ジメチルアルミニウムクロリドを反応させ、下記式(4)

10

【0014】

【化5】



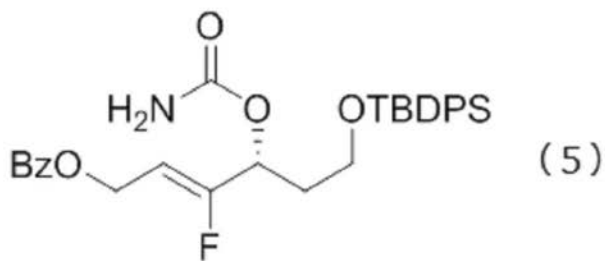
【0015】

で表わされる光学活性クロロフルオロヘキセンジオール誘導体を得、さらに塩素原子を安息香酸エステルに変換し、水酸基にカルバモイル基を導入し、下記式(5)

20

【0016】

【化6】



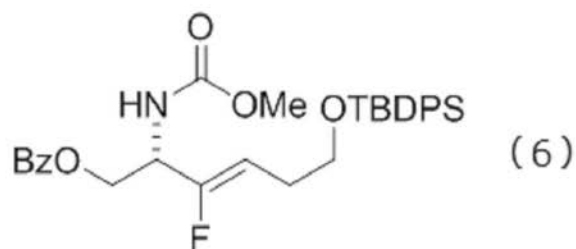
30

【0017】

で表わされる光学活性フルオロヘキセンジオール誘導体を得、トリフェニルホスフィン及び四臭化炭素で系内にてシアン酸誘導体を発生させた後、立体選択的転位反応及びエステル化により、下記式(6)

【0018】

【化7】



40

【0019】

で表わされる光学活性フルオロヘキセンジオール誘導体を得、シリルエーテルを脱保護して水酸基とし、これを酸化してカルボン酸とした。さらにジアゾメタン等によりメチルエステル化することにより光学活性フルオロアルケン誘導体を製造する方法を提供する。

50

なお、本明細書及び特許請求の範囲における化学式中、「Bz」は「ベンゾイル基」を、「TBBDPS」は「tert-ブチルジフェニルシリル基」を示す。

【発明の効果】

【0020】

本発明により、医薬の合成中間体として有用な、光学活性フルオロアルケン誘導体及びその製造方法を提供できる。

【発明を実施するための形態】

【0021】

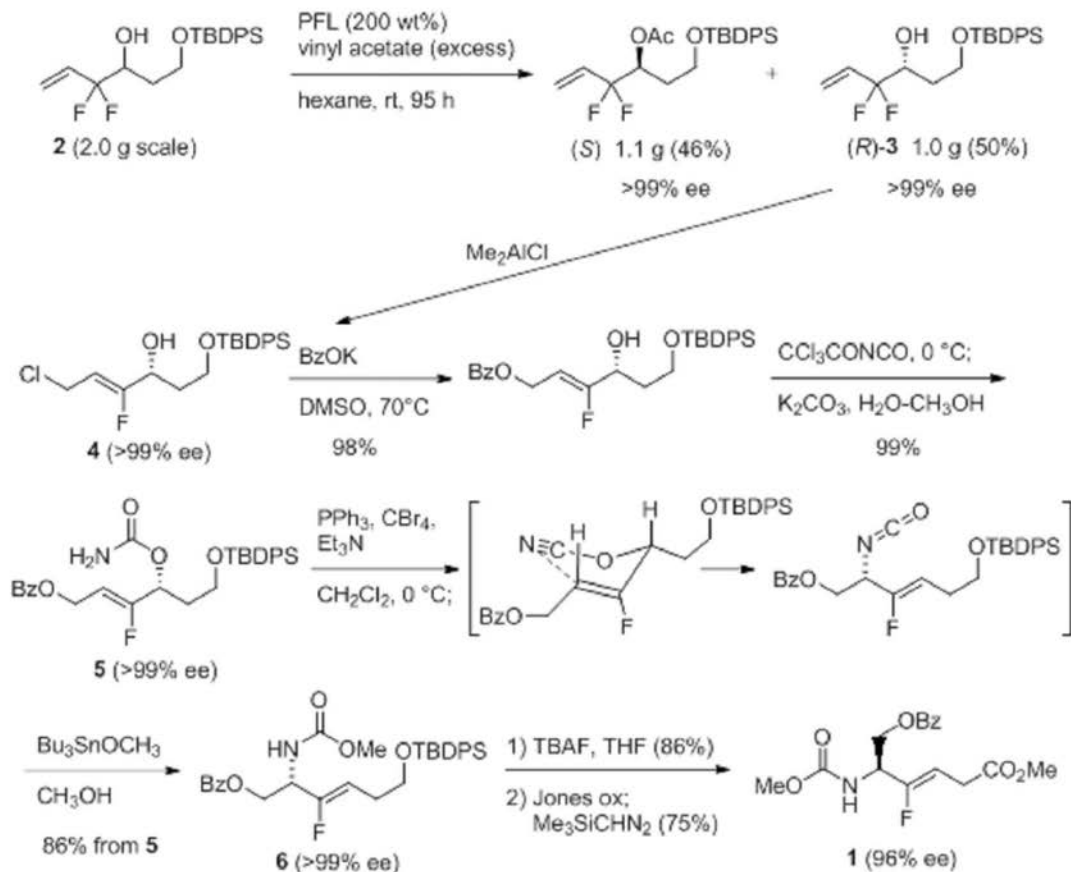
以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の新規光学活性フルオロアルケン誘導体は下記ルートにより製造する。ルート中に示す、46%などの数値は収率を示すが、下記ルートは主に反応経路を示すものであり、当該数値は他の条件により変動するため、この数値に限定されるものではないことは言うまでもない。

10

【0022】

【化8】



20

30

40

【0023】

本発明に用いられる式(2)で表わされるジフルオロヘキセンジオール誘導体は、例えば、インジウム粉末存在下、3-プロモ-3,3-ジフルオロプロペンと3-[(tert-ブチルジフェニルシリル)プロパナール]を、水中、室温条件下、1~4時間反応させることにより調製可能である。

本発明に用いられる式(3)で表わされる光学活性ジフルオロヘキセンジオール誘導体を得るには、式(2)で表わされるジフルオロヘキセンジオール誘導体を、リパーゼ等の酵素を用いて選択的にアセチル化するとよい。このアセチル化反応により、(S)-体のみ選択的にアセチル化し、(S)-体のアセチル体及び(R)-体を得ることができる。

50

【0024】

反応はアセチル化剤として過剰の、例えば反応物（基質）量の40重量倍程度の酢酸ピニルを用い、室温下、50～200時間で反応が完結する。得られた生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離で、容易に目的物の式（3）の光学活性ジフルオロヘキセンジオール誘導体を得ることが可能である。

上記ルートに示す、選択的アセチル化反応において用いられるリパーゼは、例えばシュードモナス・フルオレセンス（*Pseudomonas fluorescens*）由来のリパーゼなどの適切な酵素を用いればよく、酵素の使用量は、触媒の純度、活性、反応物（基質）の量、反応時間などを考慮して適宜選択すればよい。

【0025】

また上記ルートに示す「e e」とは光学収率を意味し、例えば（S）体 / （R）体 = 99 / 1の場合、98% e eとなる。

本発明に用いられる式（4）で表わされる光学活性クロロフルオロヘキセンジオール誘導体は、ジクロロメタン溶剤中、式（3）で表わされる光学活性ジフルオロヘキセンジオール誘導体と過剰のジメチルアルミニウムクロリドを、-80～-20の温度範囲で1～6時間反応することにより製造可能である。

【0026】

本発明に用いられる式（5）で表わされる光学活性フルオロヘキセントリオール誘導体は、ジメチルスルホキシド溶剤中、式（4）で表わされる光学活性クロロフルオロヘキセンジオール誘導体と過剰の安息香酸カリウムを50～120の温度範囲で、0.5～4時間反応させることにより、塩素原子を安息香酸エステルに変換の後、ジクロロメタン中、水酸基を過剰のトリクロロアセチルイソシアネートを用い、-10～20の温度範囲で0.5～2時間反応させ、カルバモイルオキシ基にすることにより製造可能である。

【0027】

本発明に用いられる式（6）で表わされる光学活性フルオロヘキセンジオール誘導体は、ジクロロメタン中、トリフェニルホスフィン、トリメチルアミン及び四臭化炭素と-10～20の温度範囲で、0.5～2時間反応させることにより、系内でシアン酸誘導体を発生させ、立体選択的に転位反応を行い、さらに生成するイソシアネートを、トリブチルスズメトキシド触媒存在下、メタノールを0～40の温度範囲で、1～4時間反応させることにより製造可能である。

【0028】

本発明に係る式（1）で表わされる光学活性フルオロアルケン誘導体は、式（6）で表わされる光学活性フルオロヘキセンジオール誘導体を、THF溶剤中、テトラメチルアンモニウムフルオリド（TBAF）を、-10～20の温度範囲で、1～3時間反応させることにより、tert-ブチルジフェニルシリル基を除去した後、アセトン溶媒中、ジョーンズ試薬（CrO₃/硫酸溶液）により、-10～20の温度範囲で、0～2時間反応させ、カルボン酸へと酸化、次いで、カルボン酸をトリメチルシリルジアゾメタン（Me₃SiCHN₂）を用い、0～30の温度範囲で、1～2分反応させメチルエステル化することにより製造することが可能である。

【0029】

本発明の各反応の後処理として、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等による精製操作など、公知の処理により適宜行っても良い。

【実施例】

【0030】

以下実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

分析機器

¹H - NMR : ブルーカー (Bruker) 製 ANANCE III 400 (400 MHz)

¹³C - NMR : ブルーカー (Bruker) 製 ANANCE III 400 (100 MHz)

10

20

30

40

50

。 ^{19}F NMR : ブルーカー (Bruker) 製 ANANCE III 400 (376 MHz)

。 MS (EI) : バリアン (Varian) 製 CP-3800 Gas Chromatograph 1200 Quadrupole MS/MS system

HRMS (ハイレゾリューションMS (ESI-TOF)) : ウォーターズ (Waters) 製 LCT spectrometer。

比旋光度 [α]_D : ジャスコ (JASCO) 製 P-1030 polarimeter。

IR (ATR) : ブルーカー オプティクス (Bruker Optics) 製 ALPHA

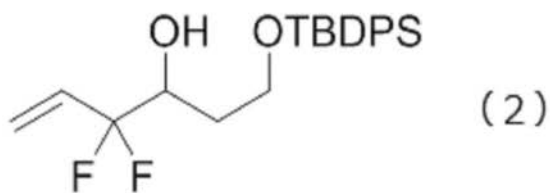
X線結晶構造解析 : ブルーカー エイックスエス (Bruker AXS) 製 Smart Apex II ULTRA

元素分析 : エレメンタル (Elementar) 製 vario EL

【参考例1】 1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4,4-ジフルオロ-5-ヘキセン-3-オール(2)の調製

【0031】

【化2】



【0032】

インジウム粉末 (6.9 g, 60 mmol, アルドリッチ製)、3-ブromo-3,3-ジフルオロプロペン (9.3 g, 59 mmol) 及び蒸留水 (100 ml) からなる懸濁液に、3-[(tert-ブチルジフェニルシリル)プロパナール] (12.4 g, 39.7 mmol) のテトラヒドロフラン (以下、THFと略す、50 ml) の溶液を、室温下、ゆっくり添加し、添加後、同温度で2時間反応を行った。

【0033】

反応終了後、反応液を酢酸エチル (50 ml x 3回) で抽出、得られた有機層を合わせて飽和食塩水 (50 ml) で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、粗製物を得た。得られた粗製物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1 vol/vol) で精製することにより目的物の1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4,4-ジフルオロ-5-ヘキセン-3-オール(2) (14.3 g, 36.6 mmol, 収率93%) を無色透明な液体として得た。

^1H -NMRおよび ^{19}F -NMRにより測定し、次の結果を得た。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.06 (9H, s), 1.72 - 1.82 (1H, m), 1.84 - 1.89 (1H, m), 3.26 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 3.87 (1H, ddd, $J = 10.6, 7.1, 3.9$ Hz), 3.94 (1H, ddd, $J = 10.6, 6.2, 4.3$ Hz), 4.07 - 4.15 (1H, m), 5.54 (1H, d, $J = 11.8$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 6.03 (1H, dt, $J_{\text{H-H}} = 17.4, 11.8$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 11.8, 11.6$ Hz), 7.37 - 7.47 (6H, m), 7.60 - 7.73 (4H, m)。

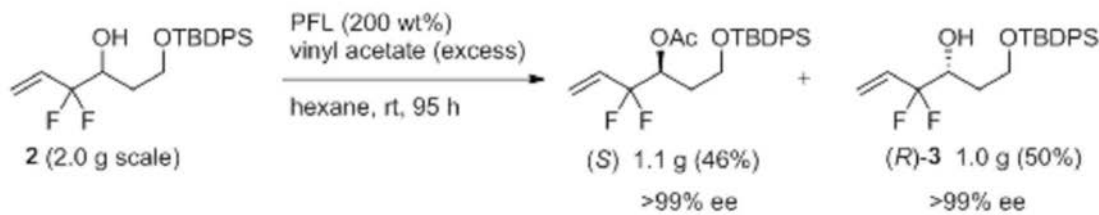
^{19}F -NMR (376.5 Hz, CDCl_3) -50.6 (1H, dt, $J_{\text{F-F}} = 249$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 11.9$ Hz), -45.2 (1H, ddd, $J_{\text{F-F}} = 249$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 11.6, 9.0$ Hz)。

【0034】

【実施例1】 (R)-1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4,4-ジフルオロ-5-ヘキセン-3-オール((R)-3)の調製

【0035】

【化9】



【0036】

10

目的物の光学活性 (R) - 1 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 5 - ヘキセン - 3 - オールの調製に当たっては、下記文献処方に従い実施した。

キリハラ, M (Kirihaara, M.) ら、テトラヘドロン アシンメトリー (Tetrahedron A symmetry), 2002, 13, 2283。

参考例 1 で調製した 1 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 5 - ヘキセン - 3 - オール (2) (1.97 g, 5.0 mmol) 及び酢酸ビニル (20 mL, 0.21 mol) のヘキサン (200 mL) 溶液に、シュードモナス・フルオレセンスより得られたリパーゼ (アmano製薬製 lipase AK, 3.92 g) を室温下、添加した後、撹拌しながら同温度で 95 時間反応を行った。

20

【0037】

反応終了後、反応液を酢酸エチル (5 mL) で希釈、セライトろ過、濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 70 / 1 vol / vol) で精製することにより、光学活性な (S) - 3 - アセトキシ - 1 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 5 - ヘキセン ((S) - 2, 1.01 g, 2.32 mmol, 収率 46%) と目的物の (R) - 1 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 5 - ヘキセン - 3 - オール ((R) - 3) を無色透明液体として得た (0.976 g, 2.50 mmol, 収率 50%)。

【0038】

得られた目的物の光学純度は、ダイセル製キラルカラム [CHIRALPAK^R IA, 4.6 mm ID x 250 mm L, 溶離液ヘキサン / 2 - プロパノール = 95 / 5 (vol / vol), 流量 0.5 mL / min, 温度 10 °C] で測定を行い、>99% であった ((R) - 1 a : 14.0 min, (S) - 1 a : 11.8 min)。

30

さらに、旋光度、IR、¹H - NMR、¹³C - NMR、¹⁹F - NMR、MS および HRMS により測定し、次の結果を得た。

旋光度 [α]_D²⁵ (c 2.1, CHCl₃) + 7.1。

IR (ATR) 3451, 2959, 2931, 2888, 2858, 1472, 1427, 1107, 1073, 987, 940, 736, 699, 502, 488 cm⁻¹

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.06 (9H, s), 1.72 - 1.82 (1H, m), 1.84 - 1.89 (1H, m), 3.26 (1H, d, J = 3.4 Hz), 3.87 (1H, ddd, J = 10.6, 7.1, 3.9 Hz), 3.94 (1H, ddd, J = 10.6, 6.2, 4.3 Hz), 4.07 - 4.15 (1H, m), 5.54 (1H, d, J = 11.8 Hz), 5.73 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.03 (1H, dt, J_{H-H} = 17.4, 11.8 Hz, J_{F-H} = 11.8, 11.6 Hz), 7.37 - 7.47 (6H, m), 7.60 - 7.73 (4H, m)。

40

¹³C - NMR (100 MHz, CDCl₃) 19.1, 26.8, 31.8, 62.1, 72.8, 119.8 (t, J_{C-F} = 24.4 Hz), 120.9 (t, J_{C-F} = 9.1 Hz), 127.8, 129.9 (t, J_{C-F} = 24.5 Hz), 132.8, 132.9, 135.5。

50

^{19}F - NMR (376 MHz, CDCl_3) - 45.6 (1 F, dt, $J_{\text{F-F}} = 249$ Hz, $J_{\text{H-F}} = 10.2$ Hz), -51.0 (1 F, dt, $J_{\text{F-F}} = 249$ Hz, $J_{\text{F-H}} = 12.0$ Hz)。

MS (ESI-TOF) m/z 391 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{O}_2\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 391.1905; found, 391.1910。

【0039】

HRMS (ハイレゾリューションMS)の結果において、分子式による計算値391.1905と実測値391.1910とから、得られた目的物は(R)-1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4,4-ジフルオロ-5-ヘキセン-3-オール((R)-3)であることを確認した。

10

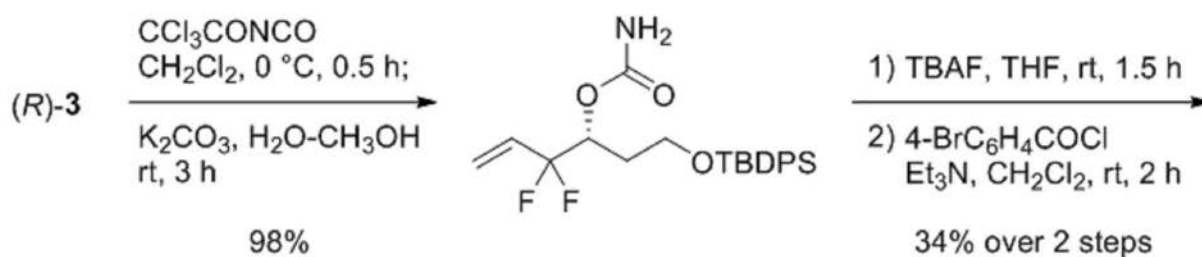
【参考例2】(R)-1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4,4-ジフルオロ-5-ヘキセン-3-オール((R)-3)の絶対構造の決定

実施例1で得られた(R)-1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4,4-ジフルオロ-5-ヘキセン-3-オールは、下記ルートによりカーバメート誘導体へ誘導し、X線結晶構造解析により(R)体であることを確認した。すなわち、X線結晶構造解析におけるフラックパラメーター(Flack parameter)は0.025(9)とほぼ0となることから、得られた目的物は下記の絶対構造であることを分かる。

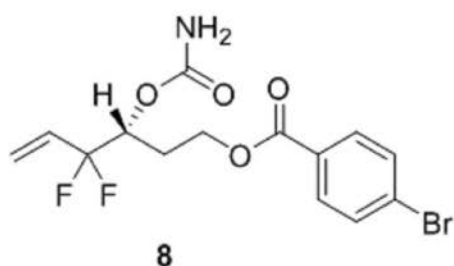
【0040】

【化10】

20



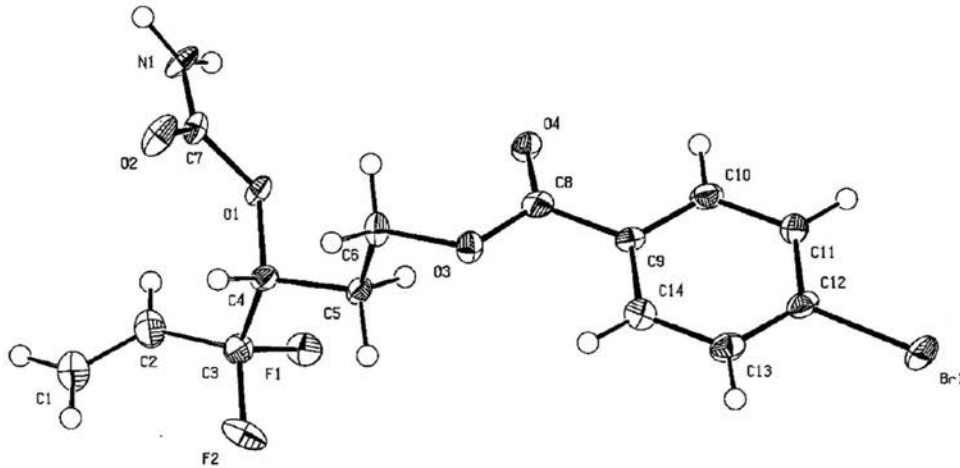
30



【0041】

40

【化 1 1】



10

【 0 0 4 2】

(R) - 1 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 5 - ヘキセン - 3 - イル カーバメート (7) の調製

実施例 1 で得られた (R) - 1 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 5 - ヘキセン - 3 - オール (394 mg , 1.01 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を 0 とし、これにトリクロロアセチルイソシアネート (1 a , 0.24 ml , 2.0 mmol) を添加し、30 分保持した。次いで、反応液を濃縮の後、メタノール (5.5 ml) 及び炭酸カリウム水溶液 (1 M , 1.5 ml , 1.5 mmol) を添加し、室温下、3 時間反応を行った。反応後、水 (20 ml) を添加、ジクロロメタン (30 ml x 3 回) 抽出、有機層を合わせて飽和食塩水 (20 ml) で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、濃縮し、粗製物を得た、得られた粗製物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1 vol / vol) で精製し、(R) - 1 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 5 - ヘキセン - 3 - イル カーバメート (7) を白色結晶として得た (428 mg , 0.987 mmol , 収率 98%)。

20

30

【 0 0 4 3】

得られら (R) - 1 - (tert - ブチルジフェニルシリルオキシ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 5 - ヘキセン - 3 - イル カーバメート (3) の光学純度は、ダイセル化学社製 CHIRALPAK (登録商標) IA (46 mm ID x 250 mm L、ヘキサン / 2 - プロパノール = 95 / 5 vol / vol , 流量 1.0 ml / min、温度 10) で測定し、> 99% ee であった (保持時間 14.3 分、(S) - 異性体 18.3 分)。さらに、旋光度、IR、¹H - NMR、¹³C - NMR、¹⁹F - NMR、MS および HRMS により測定し、次の結果を得た。

[]_D²⁵ (c 1.7 , CHCl₃) + 20.

IR (ATR) 3463 , 2957 , 2929 , 2888 , 2857 , 1742 , 1715 , 1427 , 1380 , 1103 , 1074 , 703 , 507 , 488 cm⁻¹.

¹H - NMR (400 MHz , CDCl₃) 1.07 (9H , s) , 1.78 - 1.86 (1H , m) , 2.00 - 2.08 (1H , m) , 3.72 - 3.75 (2H , m) , 4.99 (2H , br) , 5.33 (1H , q , J = 10 Hz) , 5.53 (1H , d , J = 10.8 Hz) , 5.73 (1H , d , J = 17.6 Hz) , 5.86 - 5.99 (1H , m) , 7.36 - 7.46 (6H , m) , 7.67 - 7.69 (4H , m)。

¹³C - NMR (100 MHz , CDCl₃) 19.1 , 26.8 , 31.3 , 59.4 , 70.9 (dd , J_{C-F} = 31.5 , 29.0 Hz) , 118.9 (dd , J_{C-F} = 24.4 , 24.1 Hz) , 121.4 (t , J_{C-F} = 10.0 Hz) , 127.7 , 129.6 , 130.0 (dd , J_{C-F} = 26.0 , 25.0 Hz) , 133.6 and 135

40

50

. 6, 135.5 and 135.6, 155.6 (d, $J_{H-F} = 3.0$ Hz).
 ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) -45.0 (1F, dt, $J_{F-F} = 250$ Hz, $J_{F-H} = 10.2$ Hz), -49.3 (1F, brd, $J_{F-F} = 250$ Hz).
 MS (ESI-TOF) m/z 456 [M+Na]⁺.
 HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{NNaO}_3\text{Si}$ [M+Na]⁺, 456.1782; found, 456.1780.

【0044】

(R)-3-(カルバモイルオキシ)-4,4-ジフルオロ-5-ヘキセン-1-イル 4-プロモベンゾエート((R)-8)の調製

(R)-1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4,4-ジフルオロ-5-ヘキセン-3-イル カーバメート(3)(376 mg, 0.867 mmol)のTHF(1.3 ml)溶液を0とした後、これにテトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF, 1.0 M-THF溶液, 1.3 ml, 1.3 mmol)をゆっくり添加した。室温下、1.5時間反応の後、水(15 ml)を添加、酢酸エチル(20 ml × 3回)抽出、有機層を合わせて、飽和の食塩水(10 ml)で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮することにより粗製物を得た。得られた粗製物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1 vol/vol)で精製し、(R)-3-(カルバモイルオキシ)-4,4-ジフルオロ-5-ヘキセン-1-オールを白色固体として得た(135 mg, 0.693 mmol, 収率80%)。

さらに、旋光度、IR、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、 ^{19}F -NMR、MSおよびHRMSにより測定し、次の結果を得た。

[α]_D²⁵(c 1.5, CHCl_3) +24.5。

IR(ATR) 3443, 2978, 2959, 2939, 2891, 1702, 1611, 1396, 1085, 1054, 989, 962, 563 cm^{-1} 。

^1H -NMR(400 MHz, CDCl_3) 1.70-1.78(1H, m), 1.98-2.06(1H, m), 2.28(1H, br), 3.58-3.64(1H, m), 3.70-3.75(1H, m), 4.95(2H, br), 5.13(1H, q, $J = 12.0$ Hz), 5.55(1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.73(1H, d, $J = 17.2$ Hz), 5.85-5.98(1H, m)。

^{13}C -NMR(100 MHz, CDCl_3) 31.1, 57.4, 71.4(dd, $J_{C-F} = 31.0, 29.0$ Hz), 118.7(dd, $J_{C-F} = 243, 241$ Hz), 121.6(dd, $J_{C-F} = 10.0, 9.0$ Hz), 129.7(dd, $J_{C-F} = 26.0, 25.0$ Hz), 156.9。

^{19}F -NMR(376 MHz, CDCl_3) -44.8(1F, dt, $J_{F-F} = 250$ Hz, $J_{F-H} = 9.4$ Hz), -48.5(1F, dt, $J_{F-F} = 250$ Hz, $J_{F-H} = 12.0$ Hz)。

MS(ESI-TOF) m/z 218 [M+Na]⁺。

HRMS calcd for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NNaO}_3$ [M+Na]⁺, 218.0605; found, 218.0608。

【0045】

(R)-3-(カルバモイルオキシ)-4,4-ジフルオロ-5-ヘキセン-1-オール(56.8 mg, 0.291 mmol)のジクロロメタン(1.0 ml)溶液に、室温下、トリエチルアミン(142 μl)及び4-プロモベンゾイルクロリド(227 mg, 1.03 mmol)を添加し、同温度で2時間、反応を行った。反応終了後、反応液を水(15 ml)に添加、ジクロロメタン(20 ml × 3回)で抽出、有機層を合わせて、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、濃縮し、粗製物を得た。得られた粗製物は、シリカゲル薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1 vol/vol)で精製し、目的物の(R)-3-(カルバモイルオキシ)-4,4-ジフルオロ-5-ヘキセン-1-イル 4-プロモベンゾエート((R)-8)を白色結晶として得た(46.0 mg, 0.122 mmol, 収率42%)。

【0046】

得られた目的物の光学純度は、ダイセル化学社製CHIRALPAK^RIA(46mm ID×250mmL,ヘキサン/2-プロパノール=95/5 vol/vol,流量1.0ml/min、温度10度)で測定し、98% eeであった(保持時間42.2分、(S)-異性体39.2分)。

目的物(R)-3-(カルバモイルオキシ)-4,4-ジフルオロ-5-ヘキセン-1-イル 4-プロモベンゾエート((R)-4)の絶対構造は、X線結晶構造解析によるフラックパラメーターにより(R)-体と決定した。

さらに、旋光度、IR、¹H-NMR、¹³C-NMR、¹⁹F-NMR、MSおよびHRMSにより測定し、次の結果を得た。

10

[α]_D²⁵(c 1.4, CHCl₃) +57.

IR(ATR) 3424, 3331, 3297, 3205, 1714, 1702, 1599, 1286, 1273, 1118, 1011, 757 cm⁻¹.

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 2.03-2.12(1H, m), 2.21-2.29(1H, m), 4.30-4.36(1H, m), 4.44-4.50(1H, m), 4.87(2H, br), 5.20-5.23(1H, m), 5.56(1H, d, J=10.8 Hz), 5.75(1H, d, J=17.2 Hz), 5.86-5.99(1H, m), 7.57(2H, d, J=8.8 Hz), 7.90(2H, d, J=8.4 Hz)。

¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃) 27.5, 60.8, 70.9(dd, J_{C-F}=32.5, 29.0 Hz), 118.5(dd, J_{C-F}=245, 244 Hz), 121.9(t, J_{C-F}=9.0 Hz), 128.2, 128.9, 129.6(dd, J_{C-F}=26.0, 25.0 Hz), 131.2, 131.7, 155.3, 165.6。

20

¹⁹F-NMR(376MHz, CDCl₃) -44.1(1F, dt, J_{F-F}=252 Hz, J_{F-H}=9.0 Hz), -50.2(1F, dt, J_{F-F}=252 Hz, J_{F-H}=12.8 Hz)。

MS(ESI-TOF) m/z 399[M+Na]⁺, 401[M+2+Na]⁺。

HRMS calcd for C₁₄H₁₄BrF₂NNaO₄[M+Na]⁺, 399.9972; found, 399.9983。

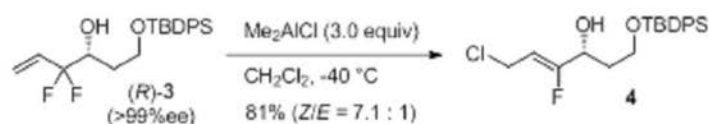
【0047】

30

[実施例2] (R,Z)-1-(tert-ブトキシジフェニルシリルオキシ)-6-クロロ-4-フルオロ-4-ヘキセン-3-オール(4)の調製

【0048】

【化12】



【0049】

40

実施例1で調製した(R)-1-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4,4-ジフルオロ-5-ヘキセン-3-オール((R)-3)(984mg, 2.52mmol)のジクロロメタン(7.5ml)溶液を-78とした後、これにジメチルアルミニウムクロリド(1.1M-ヘキサン溶液、6.8ml, 7.5mmol)を5分間かけて添加した。次いで、-40で3時間反応を行った後、10%-塩酸(10ml)を添加、酢酸エチル(25ml×3回)抽出、有機層を合わせて飽和食塩水(20ml)で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、濃縮し、粗製物を得た。得られた粗製物のZ/E比は、¹⁹F-NMRにより7.1/1であった。

【0050】

さらに、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=30/1

50

vol/vol)で精製し、目的物の(R,Z)-1-(tert-ブトキシジフェニルシリルオキシ)-6-クロロ-4-フルオロ-4-ヘキセン-3-オール(4)を無色透明液体として得た(829mg, 2.04mmol, 収率81%)。

得られた目的物の光学純度は、ダイセル化学社CHIRALPAK(登録商標)IA(4.6mmID×250mmL,ヘキサン/2-プロパノール=98/2 vol/vol,流量0.5ml/min,温度10)で測定し、>99% eeであった(保持時間21.0分、(S)-異性体24.2分)。

さらに、旋光度、IR、¹H-NMR、¹³C-NMR、¹⁹F-NMR、MSおよびHRMSにより測定し、次の結果を得た。

[α]_D²⁵(c 2.2, CHCl₃) - 8.2。

IR(ATR) 3410, 3471, 2957, 2931, 2887, 2857, 1703, 1472, 1427, 1107, 1069, 941, 821, 737, 699, 503, 488 cm⁻¹。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 1.07(9H, s), 1.57-2.05(2H, m), 3.73(1H, d, J=4.3Hz), 3.81-3.96(2H, m), 4.18(2H, dd, J=8.0, 1.9Hz), 4.48(1H, br), 5.36(1H, dt, J_{F-H}=33.6Hz, J_{H-H}=8.0Hz), 7.39-7.48(6H, m), 7.67(4H, d, J=7.4Hz)。

¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃) 19.0, 26.8, 34.9, 36.0(d, J_{C-F}=8.8Hz), 62.4, 69.5(d, J_{C-F}=32.9Hz), 102.7(d, J_{C-F}=10.3Hz), 127.9, 130.0, 132.5, 132.6, 135.50, 135.52, 162.6(d, J_{C-F}=264.7Hz)。

¹⁹F-NMR(376MHz, CDCl₃) -54.7(1F, dd, J_{F-H}=33.6, 8.0Hz)。

MS(ESI-TOF)m/z 407[M+H]⁺。

HRMS calcd for C₂₂H₂₉ClFO₂Si[M+H]⁺, 407.1609; found, 407.1615。

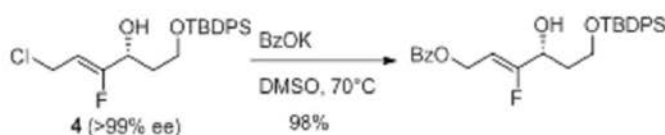
元素分析: Anal. Calcd(計算値) for C₂₂H₂₈ClFO₂Si: C, 64.92; H, 6.93. Found(実測値): C, 64.86; H, 6.95。

【0051】

[実施例3] (R,Z)-6-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ヘキセン-1-イル ベンゾエート

【0052】

【化13】



【0053】

実施例2で調製した(R,Z)-1-(tert-ブトキシジフェニルシリルオキシ)-6-クロロ-4-フルオロ-4-ヘキセン-3-オール(4)(1.42g, 3.5mmol)のジメチルスルホキシド(14ml)溶液に、室温下、安息香酸カリウム(1.13g, 7.0mmol)を添加した。次いで、70で50分反応を行った後、反応液を水(20ml)に添加、ジエチルエーテル(30ml×3回)抽出、有機層を合わせて飽和食塩水(20ml)で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、粗製物を得た。得られた粗製物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=20/1 vol/vol)で精製し、目的物の(R,Z)-6-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ヘキセン-1-イル ベンゾエートを無色透明液体として得た(1.23g, 2.50mmol, 収率98%)

)。

さらに、旋光度、IR、 ^1H -NMR、 ^{13}C -NMR、 ^{19}F -NMR、MSおよびHRMSにより測定し、次の結果を得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}(\text{c} 2.2, \text{CHCl}_3) - 8.4$ 。

IR (ATR) 3466, 3071, 2957, 2931, 2885, 2857, 1718, 1267, 1105, 1168, 700, 686, 503, 488 cm^{-1} 。

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.07 (9H, s), 1.86 - 1.94 (1H, m), 2.00 - 2.08 (1H, m), 3.76 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 3.83 - 3.88 (1H, m), 3.93 - 3.99 (1H, m), 4.48 - 4.54 (1H, m), 4.96 (2H, dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 5.42 (1H, dt, $J_{\text{H-F}} = 36.0$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz), 7.37 - 7.47 (8H, m), 7.54 - 7.59 (1H, m), 7.67 - 7.69 (4H, m), 8.05 - 8.06 (2H, m)。

10

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 19.0, 26.8, 35.1, 57.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.0$ Hz), 62.4, 69.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 33.2$ Hz), 100.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.1$ Hz), 127.9, 128.3, 129.7, 130.0, 130.1, 132.6, 132.9, 135.5, 163.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.2$ Hz), 166.4。

^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3) -54.2 (1F, dd, $J_{\text{F-H}} = 36.0, 7.2$ Hz)。

20

MS (ESI-TOF) m/z 515 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

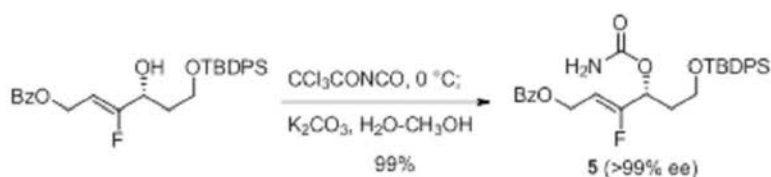
HRMS calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{FNaO}_4\text{Si}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 515.2030; found, 515.2009。

【0054】

【実施例4】 (R, Z)-6-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-(カルバモイルオキシ)-3-フルオロ-2-ヘキセン-1-イル ベンゾエート(5)の調製

【0055】

【化14】



30

【0056】

実施例3で調製した(R, Z)-6-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-ヘキセン-1-イル ベンゾエート(1.17 g, 2.38 mmol)のジクロロメタン(24 ml)溶液を0とした後、これにトリクロロアセチルイソシアネート(564 μl , 4.78 mmol)を添加し、同温度で30分反応を行った。反応液を減圧濃縮の後、得られた残渣をメタノール(13 ml)及び1M-炭酸カリウム水溶液(3.8 ml)の混合液に溶解させ、室温下、3.5時間攪拌した。反応終了後、有機層を分離、水層をジクロロメタン(30 ml \times 3回)抽出、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、濃縮し、粗製物を得た。得られた粗製物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 vol/vol)で精製し、目的物の(R, Z)-6-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-(カルバモイルオキシ)-3-フルオロ-2-ヘキセン-1-イル ベンゾエート(5)を無色透明液体として得た(1.26 g, 2.35 mmol, 収率99%)。

40

【0057】

50

目的物の光学純度はダイセル化学製 CHIRALPAK[®] IA (4.6 mm ID × 250 mm L, 流量 0.75 ml/min, 温度 10) で測定し、>99% であった (保持時間 14.7 分、(S)-異性体 16.8 分)。

さらに、旋光度、IR、¹H-NMR、¹³C-NMR、¹⁹F-NMR、MS および HRMS により測定し、次の結果を得た。

[α]_D²⁵ (c 1.8, CHCl₃) + 17.

IR (ATR) 3497, 3368, 3071, 2958, 2931, 2883, 2857, 1716, 1601, 1589, 1266, 1096, 700 cm⁻¹.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.04 (9H, s), 2.00 - 2.03 (2H, m), 3.68 - 3.77 (2H, m), 4.67 (2H, br), 4.91 (2H, d, J = 6.8 Hz), 5.29 (1H, dt, J_{H-F} = 34.8 Hz, J_{H-H} = 7.2 Hz), 5.49 (1H, dt, J_{H-F} = 18.0 Hz, J_{H-H} = 7.2 Hz), 7.34 - 7.45 (8H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.64 (4H, d, J = 7.2 Hz), 8.03 (2H, d, J = 6.8 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 19.1, 26.8, 34.1, 57.5 (d, J_{C-F} = 7.0 Hz), 59.4, 69.5 (d, J_{C-F} = 30.0 Hz), 103.5 (d, J_{C-F} = 11.0 Hz), 127.7, 128.3, 129.7, 130.0, 133.0, 133.5 (d, J_{C-F} = 7.0 Hz), 135.5, 155.5, 159.1 (d, J_{C-F} = 263 Hz), 166.3.

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) -56.1 (1F, dd, J_{F-H} = 34.8, 18.0 Hz).

MS (ESI-TOF) m/z 558 [M+Na]⁺.

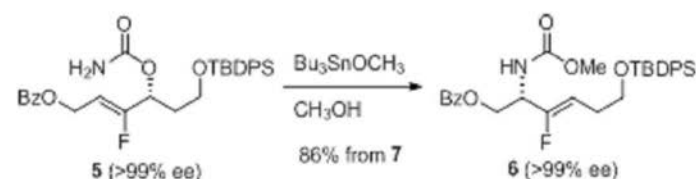
HRMS calcd for C₃₀H₃₄FNNaO₅Si [M+Na]⁺, 558.2088; found, 558.2075.

【0058】

[実施例 5] (-)-(Z)-6-(tert-ブトキシジフェニルシリルオキシ)-3-フルオロ-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-ヘキセン-1-イル ベンゾエート (6) の調製

【0059】

【化 15】



【0060】

実施例 4 で調製した (R, Z)-6-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-(カルボモイルオキシ)-3-フルオロ-2-ヘキセン-1-イル ベンゾエート (5) (1.27 g, 2.37 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.25 g, 4.75 mmol) 及びトリメチルアミン (3.57 ml, 25.6 mmol) のジクロロメタン (25 ml) の溶液を 0 とした後、これに四臭化炭素 (1.59 g, 4.80 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液をゆっくり添加し、同温度で 40 分反応を行った。次いで、同反応液にトリ-n-ブチルスズメトキド (Bu₃SnOCH₃, 7 μg, 0.02 mmol) を含有するメタノール (2.4 ml, 58.3 mmol) を添加し、室温下、2 時間反応を行った。反応終了後、反応液を酢酸エチル (75 ml) で希釈、1.0 M-硫酸水素カリウム水溶液 (20 ml) で洗浄、飽和重曹水 (20 ml) で洗浄、飽和食塩水 (20 ml) で洗浄、次いで減圧下濃縮することにより粗製物を得た。得られた粗製物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 vol/vol) で精製し、目的物の (-)-(Z)-6-(tert-ブトキシジフェニルシリルオキシ)-3-フルオロ-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-ヘキセン-1-イ

10

20

30

40

50

ル ベンゾエート (6) を無色透明液体として得た (1.12 g, 2.03 mmol, 収率 86%)。

【0061】

目的物の光学純度は、ダイセル化学社製 CHIRALPAK^R IA (4.6 mm ID × 250 mm L, ヘキサン / 2-プロパノール = 95 / 5 vol / vol, 流量 1.0 ml / min、温度 10) で測定し、>99% ee であった (保持時間 11.1 分、光学異性体 12.8 分)。

さらに、旋光度、IR、¹H-NMR、¹³C-NMR、¹⁹F-NMR、MS および HRMS により測定し、次の結果を得た。

[α]_D²⁵ (c 2.2, CHCl₃) - 4.9。

IR (ATR) 3330, 3070, 2956, 2931, 2894, 2857, 1720, 1526, 1270, 1107, 700, 687, 503, 488 cm⁻¹。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.03 (9H, s), 2.36 (2H, q, J = 6.8 Hz), 3.64 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.66 (3H, s), 4.49 - 4.38 (2H, m), 4.70 (1H, br), 5.00 (1H, dt, J_{H-F} = 37.6 Hz, J_{H-H} = 7.6 Hz), 5.13 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.34 - 7.44 (8H, m), 7.52 - 7.56 (1H, m), 7.64 (4H, d, J = 6.4 Hz), 7.99 (2H, d, J = 6.8 Hz)。

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 19.1, 26.8, 27.1 (d, J_{C-F} = 4.0 Hz), 51.6 (d, J_{C-F} = 30.0 Hz), 52.4, 62.8, 63.9, 105.1 (d, J_{C-F} = 13.0 Hz), 127.6, 128.4, 129.5, 129.6, 129.7, 133.2, 133.7, 135.5, 155.5 (d, J_{C-F} = 255 Hz), 156.1, 166.2。

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) - 59.0 (1F, dd, J_{F-H} = 37.6, 15.8 Hz)。

MS (ESI-TOF) m/z 572 [M + Na]⁺。

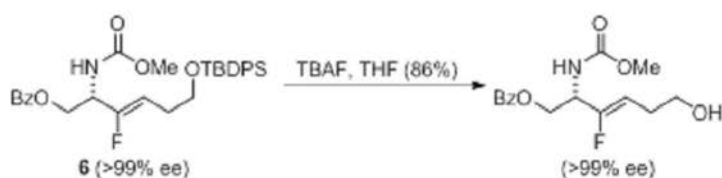
HRMS calcd for C₃₁H₃₆FNNaO₅Si [M + Na]⁺, 572.2244; found, 572.2244。

【0062】

【実施例 6】 (-) - (Z) - 3 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン - 1 - イル ベンゾエートの調製

【0063】

【化 16】



【0064】

実施例 5 で調製した (-) - (Z) - 6 - (tert - ブトキシジフェニルシリルオキシ) - 3 - フルオロ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン - 1 - イル ベンゾエート (6) (1.11 g, 2.03 mmol) の THF (3.0 ml) の溶液を 0 とし、これにテトラメチルアンモニウムフルオリド (TBAF, 1.0 M - THF 溶液, 3.1 ml, 3.1 mmol) をゆっくり添加した後、室温下、1.5 時間反応を行った。反応終了後、反応液に水 (20 ml) を添加、酢酸エチル (25 ml × 3 回) 抽出、有機層を合わせて飽和食塩水 (20 ml) で洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥、ろ過、減圧濃縮し、粗製物を得た。得られた粗製物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 vol / vol) で精製することにより目的物の (-) - (Z) - 3 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセ

ン - 1 - イル ベンゾエートを無色透明液体として得た (5 4 2 m g , 1 . 7 4 m m o l , 収率 8 6 %) 。

【 0 0 6 5 】

目的物の光学純度は、ダイセル化学社製 CHIRALPAK^R IB (4 . 6 m m I D × 2 5 0 m m L , ヘキサン / 2 - プロパノール = 9 2 / 8 v o l / v o l , 流量 1 . 0 m l / m i n , 温度 1 0) で測定し、 > 9 9 % e e であった (保持時間 2 4 . 8 分、光学異性体 2 8 . 2 分) 。

さらに、旋光度、IR、¹H - NMR、¹³C - NMR、¹⁹F - NMR、MSおよびHRMSにより測定し、次の結果を得た。

[]_D²⁵ (c 2 . 0 , C H C l ₃ - 3 . 3) 。

IR (A T R) 3 3 2 0 , 2 9 5 5 , 1 6 9 8 , 1 5 3 1 , 1 2 6 8 , 7 0 9 c m ⁻¹ 。

¹H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 2 . 3 8 (2 H , q , J = 6 . 4 H z) , 3 . 6 3 (2 H , t , J = 6 . 4 H z) , 3 . 6 8 (3 H , s) , 4 . 4 8 (2 H , m) , 4 . 7 0 (1 H , b r) , 5 . 0 0 (1 H , d t , J_{H-F} = 3 7 . 2 H z , J_{H-H} = 7 . 6 H z) , 5 . 2 6 (1 H , b r) , 7 . 4 5 (2 H , t , J = 7 . 6 H z) , 7 . 5 8 (1 H , t , J = 7 . 2 H z) , 8 . 0 1 (2 H , d , J = 7 . 2 H z) 。

¹³C - NMR (1 0 0 M H z , C D C l ₃) 2 7 . 2 (d , J_{C-F} = 3 . 0 H z) , 5 1 . 8 (d , J_{C-F} = 3 0 . 0 H z) , 5 2 . 5 , 6 1 . 7 (d , J_{C-F} = 2 . 0 H z) , 6 3 . 8 , 1 0 4 . 8 (d , J_{C-F} = 1 4 . 0 H z) , 1 2 8 . 5 , 1 2 9 . 5 , 1 2 9 . 7 , 1 3 3 . 4 , 1 5 6 . 2 , 1 5 6 . 2 (d , J_{C-F} = 2 5 7 . 0 H z) , 1 6 6 . 3 。

¹⁹F - NMR (3 7 6 M H z , C D C l ₃) - 5 8 . 4 (1 F , d d , J_{F-H} = 3 7 . 2 , 1 5 . 0 H z) 。

MS (E S I - T O F) m / z 3 3 4 [M + N a] ⁺ 。

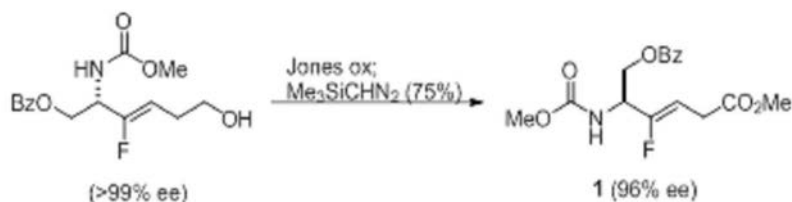
HRMS calcd for C₁₅H₁₈FNNaO₅ [M + N a] ⁺ , 3 3 4 . 1 0 6 7 ; found , 3 3 4 . 1 0 6 8 。

【 0 0 6 6 】

【 実施例 7 】 (-) - (Z) - 3 - フルオロ - 6 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - ヘキセン - 1 - イル ベンゾエート (1) の調製

【 0 0 6 7 】

【 化 1 7 】



【 0 0 6 8 】

実施例 6 で調製した (-) - (Z) - 3 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヘキセン - 1 - イル ベンゾエート (1 5 7 m g , 0 . 5 0 4 m m o l) のアセトン (5 . 0 m l) 溶液を 0 とし、これにジョーンズ試薬 (2 . 5 M - C r O ₃ / 硫酸溶液 , 約 1 . 3 m l) を滴下した。滴下終了後、薄層クロマトグラフィーにより原料の消失を確認の後、2 - プロパノール (1 . 0 m l) を添加、次いでセライトで固形分をろ別、ろ液を濃縮し、残渣を得た。得られた残渣は、次いでトルエン / メタノール = (5 / 1 v o l / v o l) の混合液に溶解の後、室温下、これにトリメチルシリルジアゾメタン (0 . 6 M - ヘキサン溶液 , 2 . 1 m l , 1 . 3 m m o l) をゆっくり添加し、同温度で 5 分間反応を行った。反応終了後、減圧濃縮することにより粗製物を得た。得られた粗製物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 v o l / v o l) で精製することにより目的物の (-) - (Z) - 3 - フルオロ -

6 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 6 - オキソ - 3 - ヘキセン - 1 - イルベンゾエート(1)を無色透明液体として得た(128.1 mg, 0.377 mmol, 収率74%)。

【0069】

得られた目的物の光学純度は、ダイセル化学社製CHIRALPAK^R IB(4.6 mm ID × 250 mm L, ヘキサン/2-プロパノール = 90/10 vol/vol, 流量1.0 ml/min, 温度10)で測定し、96% eeであった(保持時間15.5分、光学異性体18.0分)。

さらに、旋光度、IR、¹H-NMR、¹³C-NMR、¹⁹F-NMR、MSおよびHRMSにより測定し、次の結果を得た。

[α]_D²⁵ (c 1.3, CHCl₃) - 2.1。

IR (ATR) 3339, 2955, 1704, 1526, 1268, 710 cm⁻¹。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.18 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.65 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.41 - 4.53 (2H, m), 4.75 (1H, br), 5.14 - 5.30 (2H, m), 7.44 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.57 (1H, t, J = 7.2 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.0 Hz)。

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 29.1 (d, J_{C-F} = 5.0 Hz), 51.4 (d, J_{C-F} = 29.0 Hz), 52.0, 52.5, 63.6, 100.7 (d, J_{C-F} = 12.0 Hz), 128.5, 129.4, 129.7, 133.3, 156.1, 156.5 (d, J_{C-F} = 25.9 Hz), 166.2, 171.0。

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) -55.9 (1F, dd, J_{F-H} = 35.7, 12.8 Hz)。

MS (ESI-TOF) m/z, 362 [M+Na]⁺。

HRMS calcd for C₁₆H₁₈FNNaO₆ [M+Na]⁺, 362.1016; found, 362.1023。

【産業上の利用可能性】

【0070】

本発明の新規光学活性フルオロアルケン誘導体は、医農薬の合成中間体として有用である。

10

20

30

フロントページの続き

Fターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB20 AC48 AC81 BA11 BA44 BA45 BD70 RA04
RB34
4H039 CA66 CF40