

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5244399号
(P5244399)

(45) 発行日 平成25年7月24日(2013.7.24)

(24) 登録日 平成25年4月12日(2013.4.12)

(51) Int.Cl.

F 1

C07F 9/50	(2006.01)	C07F 9/50	C S P
C07C 227/16	(2006.01)	C07C 227/16	
C07C 229/54	(2006.01)	C07C 229/54	
C07C 229/62	(2006.01)	C07C 229/62	
C07C 41/30	(2006.01)	C07C 41/30	

請求項の数 65 (全 75 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-550475 (P2007-550475)
(86) (22) 出願日	平成18年1月9日(2006.1.9)
(65) 公表番号	特表2008-526872 (P2008-526872A)
(43) 公表日	平成20年7月24日(2008.7.24)
(86) 國際出願番号	PCT/US2006/000365
(87) 國際公開番号	W02006/074315
(87) 國際公開日	平成18年7月13日(2006.7.13)
審査請求日	平成21年1月9日(2009.1.9)
(31) 優先権主張番号	60/642,774
(32) 優先日	平成17年1月10日(2005.1.10)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	596060697 マサチュー・セツ・インスティテュート オブ・テクノロジー アメリカ合衆国マサチュー・セツ州021 39ケンブリッジ、マサチュー・セツ・ア ヴェニュー・77
(74) 代理人	100073184 弁理士 柳田 征史
(74) 代理人	100090468 弁理士 佐久間 剛
(72) 発明者	バッチウォルド、ステファン エル アメリカ合衆国 マサチュー・セツ州 0 2558 ニュートン ランカスター ロ ード 25

最終頁に続く

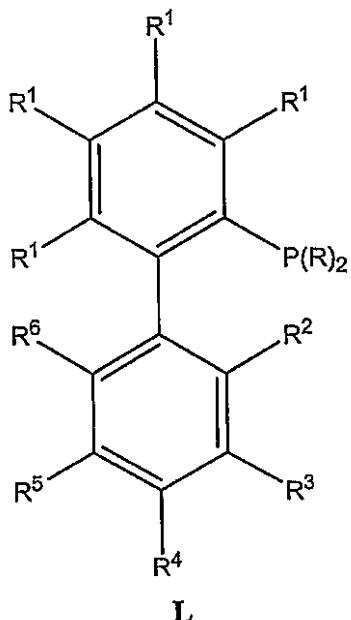
(54) 【発明の名称】遷移金属を触媒とする炭素-窒素結合および炭素-炭素結合形成反応

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記構造式Lで表されるリガンド。

【化1】



10

(Rは、各場合に対してそれぞれ別異に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよび $-(CH_2)_m-R^{80}$ よりなる群から選択され；

20

R¹は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、シクロヘキシル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃および $-(CH_2)_m-R^{80}$ よりなる群から選択され；

R²は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃および $-(CH_2)_m-R^{80}$ よりなる群から選択され；

R³は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および $-(CH_2)_m-R^{80}$ よりなる群から選択され；

30

R⁴は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および $-(CH_2)_m-R^{80}$ よりなる群から選択され；

R⁵は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および $-(CH_2)_m-R^{80}$ よりなる群から選択され；

R⁶は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および $-(CH_2)_m-R^{80}$ よりなる群から選択され；

R⁷は、各場合に対してそれぞれ別異に、-C(O)OM、-C(O)SM、-C(S)SM、-C(NR⁸)OM、-C(NR⁸)SM、-S(O)OM、-S(O)SM、-S(O)₂OM、-S(O)₂SM、-P(O)(OM)₂、-P(O)(OR⁸)OM、-P(O)(OR⁸)NR⁸M、および-P(O)(OR⁸)SMよりなる群から選択され；

40

R⁸は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよびヘテロアラルキルよりなる群から選択され；

Mは、アルカリ金属またはアルカリ土類金属であり；

R⁸⁰は、非置換または置換されたアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環または多環を表し；

mは、各場合に対してそれぞれ別異に、0～8までの整数であり；

R³、R⁴またはR⁵のうちの少なくともひとつはR⁷であり；さらに、

50

リガンドはアキラルであり、あるいは、キラルの場合には、単一の立体異性体または立体異性体の混合物である。)

【請求項 2】

R^3 は R^7 であり； R^4 および R^5 は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、- OR^8 、- $N(R^8)_2$ 、- $Si(R^8)_3$ 、および- $(CH_2)_m - R^{80}$ よりなる群から選択されることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 3】

R^3 は R^7 であり； R^4 および R^5 は水素であることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 4】

R^3 は- $S(O)_2OM$ であり； R^4 および R^5 は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、- OR^8 、- $N(R^8)_2$ 、- $Si(R^8)_3$ 、および- $(CH_2)_m - R^{80}$ よりなる群から選択されることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 5】

R^4 は R^7 であり； R^3 および R^5 は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、- OR^8 、- $N(R^8)_2$ 、- $Si(R^8)_3$ 、および- $(CH_2)_m - R^{80}$ よりなる群から選択されることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 6】

R^4 は R^7 であり； R^3 および R^5 は水素であることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 7】

R^4 は- $S(O)_2OM$ であり； R^3 および R^5 は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、- OR^8 、- $N(R^8)_2$ 、- $Si(R^8)_3$ 、および- $(CH_2)_m - R^{80}$ よりなる群から選択されることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 8】

R はシクロヘキシルであり； R^1 は水素であることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 9】

R はシクロヘキシルであり； R^1 は水素であり；さらに、 R^2 は、アルキルまたはアルコキシであることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 10】

R はシクロヘキシルであり； R^1 は水素であり；さらに、 R^2 はアルコキシであることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 11】

R はシクロヘキシルであり； R^1 は水素であり；さらに、 R^2 はメトキシであることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 12】

R はシクロヘキシルであり； R^1 は水素であり；さらに、 R^2 はアルキルであることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 13】

R はシクロヘキシルであり； R^1 は水素であり；さらに、 R^2 はイソプロピルであることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 14】

R はシクロヘキシルであり； R^1 は水素であり； R^3 は R^7 であり；さらに、 R^4 および R^5 は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、- OR^8 、- $N(R^8)_2$ 、- $Si(R^8)_3$ 、および- $(CH_2)_m - R^{80}$ よりなる群から選択されることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

10

20

30

40

50

【請求項 1 5】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R³はR⁷であり；さらに、R⁴およびR⁵は水素であることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 1 6】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R³は-S(O)₂OMであり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 1 7】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 1 8】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は水素である。

【請求項 1 9】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R⁴は-S(O)₂OMであり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 2 0】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；さらに、R²およびR⁶は、それぞれ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシから選択されることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 2 1】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶は、それぞれ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシから選択され；R³はR⁷であり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 2 2】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶は、それぞれ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシから選択され；R³はR⁷であり；さらに、R⁴およびR⁵は水素であることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 2 3】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶は、それぞれ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシから選択され；R⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 2 4】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶は、それぞれ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシから選択され；R⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は水素であることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

10

20

30

40

50

【請求項 2 5】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はアルコキシであり；R³は-S(O)₂OMであり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 2 6】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はアルキルであり；R³は-S(O)₂OMであり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項1記載のリガンド。10

【請求項 2 7】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はアルコキシであり；R⁴は-S(O)₂OMであり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 2 8】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はアルキルであり；R⁴は-S(O)₂OMであり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項1記載のリガンド。20

【請求項 2 9】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はメトキシであり；R³は-S(O)₂ONaであり；さらに、R⁴およびR⁵は水素であることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 3 0】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はメトキシであり；R³およびR⁵は-S(O)₂ONaであり；さらに、R⁴は水素であることを特徴とする請求項1記載のリガンド。30

【請求項 3 1】

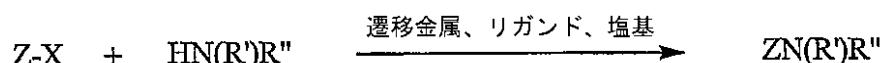
Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はイソプロピルであり；R⁴は-S(O)₂ONaであり；さらに、R³およびR⁵は水素であることを特徴とする請求項1記載のリガンド。

【請求項 3 2】

下記反応式1で表される方法であって：

【化 2】

40



反応式1

ここで、

Zは、隨意に置換されたアリール、ヘテロアリールおよびアルケニルよりなる群から選択され；

Xは、Cl、Br、I、-OS(O)₂アルキル、および-OS(O)₂アリールよりなる群から選択され；

R' および R'' は、各場合に対してそれぞれ別異に、H、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ホルミル、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシル、アミノ、トリアルキルシリルおよびトリアリールシリルよりなる群から選択され；

R' および R'' は、共同して、骨格原子数が3~10個の随意に置換された環を形成することができ；該環は、R' および R'' が結合している窒素以外に1個もしくはそれ以上のヘテロ原子を追有しており；

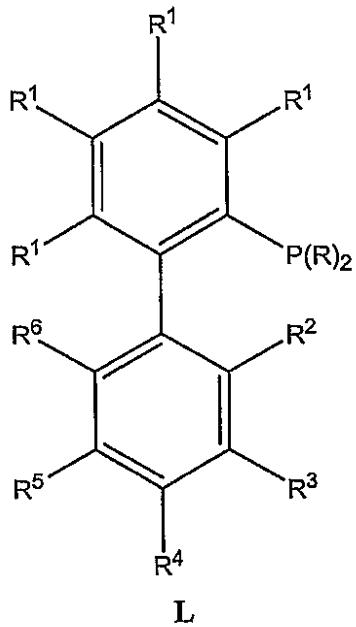
R' および / または R'' は、Z に共有結合している場合があり；

遷移金属は10族の金属から選択され；

塩基は、フッ化物、ヒドリド、水酸化物、炭酸塩、リン酸塩、アルコキシド、金属アミドおよびカルボアニオンよりなる群から選択され；さらに、10

リガンドは、下記構造式 L で表される化合物よりなる群から選択され；

【化3】



20

30

ここで、

R は、各場合に対してそれぞれ別異に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよび $-\left(\text{CH}_2\right)_m-\text{R}^{80}$ よりなる群から選択され；

R¹ は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃ および $-\left(\text{CH}_2\right)_m-\text{R}^{80}$ よりなる群から選択され；

R² は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃ および $-\left(\text{CH}_2\right)_m-\text{R}^{80}$ よりなる群から選択され；40

R³ は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷ および $-\left(\text{CH}_2\right)_m-\text{R}^{80}$ よりなる群から選択され；

R⁴ は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷ および $-\left(\text{CH}_2\right)_m-\text{R}^{80}$ よりなる群から選択され；

R⁵ は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷ 50

および $-(CH_2)_m-R^{80}$ よりなる群から選択され；

R^6 は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-OR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-Si(R^8)_3$ 、および $-(CH_2)_m-R^{80}$ よりなる群から選択され；

R^7 は、各場合に対してそれぞれ別異に、 $-C(O)OM$ 、 $-C(O)SM$ 、 $-C(S)SM$ 、 $-C(NR^8)OM$ 、 $-C(NR^8)SM$ 、 $-S(O)OM$ 、 $-S(O)SM$ 、 $-S(O)_2OM$ 、 $-S(O)_2SM$ 、 $-P(O)(OM)_2$ 、 $-P(O)(OR^8)OM$ 、 $-P(O)(OR^8)NR^8M$ 、および $-P(O)(OR^8)SM$ よりなる群から選択され；

R^8 は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよびヘテロアラルキル よりなる群から選択され；

10

M は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属であり；

R^{80} は、非置換または置換されたアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環または多環を表し；

m は、各場合に対してそれぞれ別異に、0～8までの整数であり；

R^3 、 R^4 または R^5 のうちの少なくともひとつは R^7 であり；さらに、

リガンドはアキラルであり、あるいは、キラルの場合には、単一の立体異性体または立体異性体の混合物である

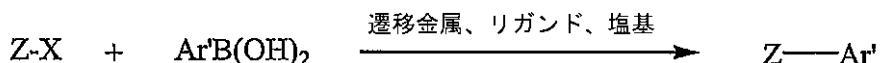
ことを特徴とする方法。

【請求項 3 3】

下記反応式 2 で表される方法であって：

20

【化 4】



反応式 2

ここで、

Z および Ar' は、それぞれ別異に、随意に置換されたアリール、ヘテロアリールおよびアルケニル よりなる群から選択され；

30

X は、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OS(O)_2$ アルキル、および $-OS(O)_2$ アリール よりなる群から選択され；

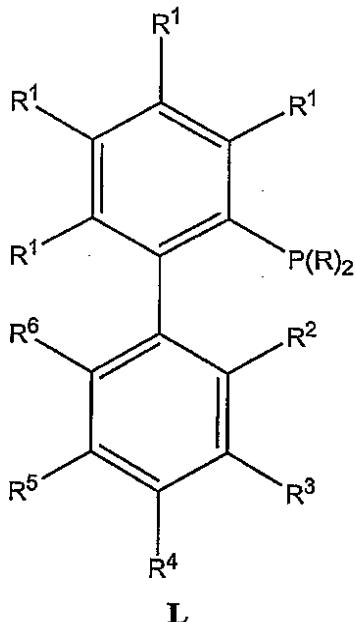
Z および Ar' は、共有結合している場合があり；

遷移金属は 10 族の金属から選択され；

塩基は、フッ化物、ヒドリド、水酸化物、炭酸塩、リン酸塩、アルコキシド、金属アミド および カルボアニオン よりなる群から選択され；さらに、

リガンドは、下記構造式 L で表される化合物 よりなる群から選択され；

【化5】



ここで、

Rは、各場合に対してそれぞれ別異に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよび $-(CH_2)_m-R^{80}$ よりなる群から選択され；

R¹は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃および $-(CH_2)_m-R^{80}$ よりなる群から選択され；

R²は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃および $-(CH_2)_m-R^{80}$ よりなる群から選択され；

R³は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および $-(CH_2)_m-R^{80}$ よりなる群から選択され；

R⁴は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および $-(CH_2)_m-R^{80}$ よりなる群から選択され；

R⁵は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および $-(CH_2)_m-R^{80}$ よりなる群から選択され；

R⁶は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および $-(CH_2)_m-R^{80}$ よりなる群から選択され；

R⁷は、各場合に対してそれぞれ別異に、-C(O)OM、-C(O)SM、-C(S)SM、-C(NR⁸)OM、-C(NR⁸)SM、-S(O)OM、-S(O)SM、-S(O)₂OM、-S(O)₂SM、-P(O)(OM)₂、-P(O)(OR⁸)OM、-P(O)(OR⁸)NR⁸M、および-P(O)(OR⁸)SMよりなる群から選択され；

R⁸は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよびヘテロアラルキルよりなる群から選択され；

Mは、アルカリ金属またはアルカリ土類金属であり；

R⁸⁰は、非置換または置換されたアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環または多環を表し；

10

20

30

40

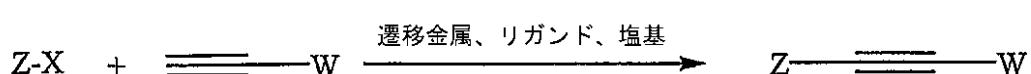
50

m は、各場合に対してそれぞれ別異に、0~8までの整数であり；
 R^3 、 R^4 または R^5 のうちの少なくともひとつは R^7 であり；さらに、
リガンドはアキラルであり、あるいは、キラルの場合には、単一の立体異性体または立
体異性体の混合物である
ことを特徴とする方法。

【請求項34】

下記反応式3で表される方法であって：

【化6】



反応式3

ここで、

Z は、随意に置換されたアリール、ヘテロアリールおよびアルケニルよりなる群から選
択され；

X は、 Cl 、 Br 、 I 、 $-OS(O)_2$ アルキル、および $-OS(O)_2$ アリールよりなる群から選択され
；

W は、アルキル、 $-COOH$ 、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、
ヘテロアラルキル、 $- (CH_2)_m - COOH$ および $-C(CH_2)_m - R^{80}$ よりなる群から選択され；

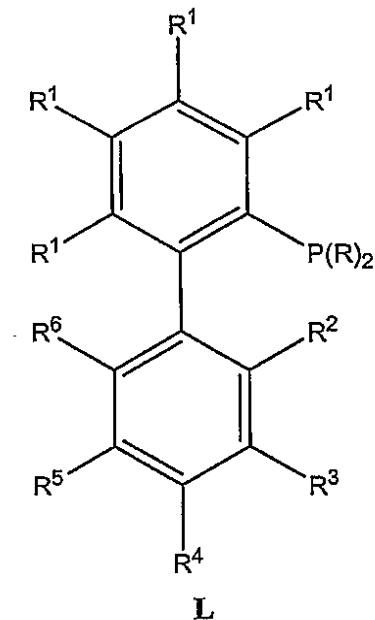
Z および W は共有結合している場合があり；

遷移金属は10族の金属から選択され；

塩基は、フッ化物、ヒドリド、水酸化物、炭酸塩、リン酸塩、アルコキシド、金属アミ
ドおよびカルボアニオンよりなる群から選択され；さらに、

リガンドは、下記構造式Lで表される化合物よりなる群から選択され；

【化7】



ここで、

R は、各場合に対してそれぞれ別異に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロ
アリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよび $- (CH_2)_m - R^{80}$ よりなる群から選択さ
れ；

R^1 は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、

10

20

30

40

50

ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択され；

R²は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択され；

R³は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択され；

R⁴は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択され；

R⁵は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択され；

R⁶は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択され；

R⁷は、各場合に対してそれぞれ別異に、-C(O)OM、-C(O)SM、-C(S)SM、-C(NR⁸)OM、-C(NR⁸)SM、-S(O)OM、-S(O)SM、-S(O)₂OM、-S(O)₂SM、-P(O)(OM)₂、-P(O)(OR⁸)OM、-P(O)(OR⁸)NR⁸M、および-P(O)(OR⁸)SMよりなる群から選択され；

R⁸は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよびヘテロアラルキルよりなる群から選択され；

Mは、アルカリ金属またはアルカリ土類金属であり；

R⁸⁰は、非置換または置換されたアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環または多環を表し；

mは、各場合に対してそれぞれ別異に、0~8までの整数であり；

R³、R⁴またはR⁵のうちの少なくともひとつはR⁷であり；さらに、

リガンドはアキラルであり、あるいは、キラルの場合には、単一の立体異性体または立体異性体の混合物である

ことを特徴とする方法。

【請求項35】

遷移金属はパラジウムであることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項36】

R³はR⁷であり；R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項32から34のいずれか1項記載の方法。

【請求項37】

R³はR⁷であり；R⁴およびR⁵は水素であることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項38】

R³は-S(O)₂OMであり；R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項32から34のいずれか1項記載の方法。

【請求項39】

R⁴はR⁷であり；R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラル

10

20

30

40

50

キル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項40】

R⁴はR⁷であり；R³およびR⁵は水素であることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項41】

R⁴は-S(O)₂OMであり；R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。 10

【請求項42】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項43】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；さらに、R²は、アルキルまたはアルコキシであることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項44】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；さらに、R²はアルコキシであることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。 20

【請求項45】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；さらに、R²はメトキシであることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項46】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；さらに、R²はアルキルであることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項47】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；さらに、R²はイソプロピルであることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項48】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R³はR⁷であり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。 30

【請求項49】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R³はR⁷であり；さらに、R⁴およびR⁵は水素であることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項50】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R³は-S(O)₂OMであり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。 40

【請求項51】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項52】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は水素であることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項53】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R⁴は-S(O)₂OMであり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項54】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；さらに、R²およびR⁶は、それぞれ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシから選択されることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。 10

【請求項55】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶は、それぞれ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシから選択され；R³はR⁷であり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項56】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶は、それぞれ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシから選択され；R³はR⁷であり；さらに、R⁴およびR⁵は水素であることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。 20

【請求項57】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶は、それぞれ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシから選択され；R⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。 30

【請求項58】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶は、それぞれ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシから選択され；R⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は水素であることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項59】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はアルコキシであり；R³は-S(O)₂OMであり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。 40

【請求項60】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はアルキルであり；R³は-S(O)₂OMであり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項61】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はアルコキシであり；R⁴は-S(O)₂OMであり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。 50

アラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項62】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はアルキルであり；R⁴は-S(O)₂OMであり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰よりなる群から選択されることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項63】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はメトキシであり；R³は-S(O)₂ONaであり；さらに、R⁴およびR⁵は水素であることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。 10

【請求項64】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はメトキシであり；R³およびR⁵は-S(O)₂ONaであり；さらに、R⁴は水素であることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。

【請求項65】

Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はイソプロピルであり；R⁴は-S(O)₂ONaであり；さらに、R³およびR⁵は水素であることを特徴とする請求項32から34いずれか1項記載の方法。 20

【発明の詳細な説明】

【関連出願の説明】

【0001】

本出願は、2005年1月10日に受理された米国特許仮出願第60/642,774号について優先権を主張するものであり、その全てを参照として本明細書中に取り入れておく。

【0002】

政府の資金援助

本発明は、国立衛生研究所(National Institutes of Health)の資金援助によってなされたものであり(補助金番号GM-58160)、従って、米国政府は本発明に関して一定の権利を有する。 30

【技術分野】

【0003】

本発明は、遷移金属を触媒とする炭素-窒素結合および炭素-炭素結合形成反応に関する。

【背景技術】

【0004】

遷移金属触媒コンプレックスは、ポリマーおよび薬剤の調製を含む化学の多様な分野で重要な役割を果たしている。これらの触媒コンプレックスの特性は、金属の性質および該金属原子と関与するリガンドの性質の影響を受けることがわかっている。例えば、リガンドの構造的特徴は、反応速度、位置選択性および立体選択性に影響を及ぼす。かさ高いリガンドは反応速度を下げることが期待され、また、電子求引性リガンドは、カップリング反応において、金属中心への酸化的付加速度を下げ、かつ、金属中心からの還元的脱離速度を上げることが期待され、逆に、電子に富んだリガンドは、カップリング反応において、金属中心への酸化的付加速度を上げ、かつ、金属中心からの還元的脱離速度を下げることが期待されている。 40

【0005】

多くの場合、カップリング反応のメカニズムにおける酸化的付加段階は、律速段階だと考えられている。故に、酸化的付加段階の速度を上げるように触媒系を全体として調整することにより、全反応速度が上がらねばならない。さらに、ハロゲン化アリールの炭素-ハロゲン結合への遷移金属触媒の酸化的付加速度は、他の条件が全て同一である場合、ハ 50

ロゲンが、ヨウ素から臭素、さらに塩素へと変化するにつれて低下することが知られている。このような事実から、より安定で、より分子量が小さく、かつ入手が格段に容易な、反応性ハロゲン化有機物の一員である塩化物は、従来型の遷移金属触媒カップリング反応などにおいては、一般的に最も反応性に乏しい基質である。多くの場合、遷移金属を触媒とする炭素-ヘテロ原子結合、炭素-炭素結合形成反応において最良のハロゲン含有基質は、ヨウ化物であった。臭化物も基質として用いられてはいるが、より高温で、長時間を要し、生成物の収率が低い。

【0006】

炭素-炭素結合形成を目的とする金属触媒交差カップリング法は、改良型有機合成法である。非特許文献1。スズキ-ミヤウラカップリングは、炭素-炭素結合形成のための卓越した方法のひとつであり、多くの合成の試みにおいて使用されている。非特許文献2；非特許文献3。最近では、パラジウムを触媒とし、ハロゲン化アリールまたはスルホナートを用いたアミン類のカップリング法も開発されている。非特許文献4；非特許文献5；非特許文献6。リン酸カリウムまたは炭酸セシウムなどの弱塩基を使用することによって実現した、パラジウムを触媒とするC-N結合形成反応用の基質として改良されたにもかかわらず、残念なことに、これらの方法には、望ましくない制約が残っている。非特許文献7；非特許文献8。弱塩基を使用することにより、反応において、エステル、シアノ、ニトロおよびケト基を含む基質を用いることができるようになったが、アルコール、フェノールまたはアミド官能基を含むアリール基質の反応は問題を孕んだままである。しかし、非特許文献9を参照。

10

20

【0007】

高い活性と非常に広い適用範囲を特徴とする新規な触媒系について最近報告がなされた。非特許文献10；非特許文献11；非特許文献12；非特許文献13。さらに、 $PdCl_2$ (CH_3CN)₂/3に基づく触媒系(図1の構造式3)も開示されているが、これは、塩化アリール/トシレートおよび末端アルキンについての銅を用いないソノガシラカップリング反応において非常に高い反応性を呈する。非特許文献14；非特許文献15。しかしながら、この触媒系は、アリールアルキン類のカップリング反応の進行中にアルキンをゆっくり添加した場合にのみ、有効であった。この事実はおそらく、触媒の存在下において、アルキンの濃度が高い場合には、競合する非生産性のオリゴマー化が生じるからだと考えられる。

30

【0008】

水溶性塩化アリールのカップリングおよび水性条件下では反応が困難なカップリング対の組み合わせに関して反応条件を改良する必要性がある。さらに、水溶性官能基を含む化合物について、追加の保護/脱保護段階を要しない方法で変換することができる。ここでの、そのような化合物は、有機溶媒不溶性であり、薬剤学的に関心が高い多くの化合物中に存在する。またさらに、水性成分は、有機生成物からの分離が容易であることから、水中で反応を行うことは魅力的である。水中または水/有機溶媒の二層性反応溶媒中で行うカップリング反応の報告については、非特許文献16；非特許文献17；非特許文献18；非特許文献19；非特許文献20；非特許文献21；非特許文献22；非特許文献23；非特許文献24；非特許文献25を参照。

40

【0009】

純粋な水性反応条件下、パラジウムを触媒とし、親水性塩化アリールとアリールボロン酸(aryl boronic acids)との交差カップリング反応について報告した例はほとんど無い。例えば、次のような例を参照： $NiCl_2$ /dppe/トリスルホン化トリフェニルホスフィン系(非特許文献26)；オキシム由来パラダサイクル(palladacycles)を使用する方法(非特許文献27；非特許文献28)；ジ-2-ピリジルメチルアミンに基づくパラジウムコンプレックスを使用する方法(非特許文献29)；パラジウムN-複素環式カルベンコンプレックスを使用する方法(非特許文献30；非特許文献31)；または、TBAB-水混合物を使用する方法(非特許文献32)など。スルホン化ホスフィン誘導体については、数種が調製されており、水または水/有機溶媒の二層性溶媒中で行う交差カップリン

50

グ反応に用いられている。非特許文献33；非特許文献34；非特許文献35；非特許文献36；非特許文献37；非特許文献38；非特許文献39；非特許文献40；非特許文献41。ショーネシー(Shaughnessy)は、活性化されていない臭化アリールのスズキ-ミヤウラ、ソノガシラおよびヘックカップリングにおいて、立体的に必須であり、水溶性のアルキルホスフィン塩を使用することにより、炭素-炭素結合形成による生成物が非常に高い収率で得られたことを報告している。非特許文献42；非特許文献43。この方法に関しては、合成が長い、ならびにリガンドの熱安定性および空気安定性が乏しいという不利な点がある。さらに、置換塩化アリールについてはひとつの文献があるだけである。これは、活性化塩化アリール(4-クロロベンゾニトリル)についてであり、カップリング反応においてフェニルボロン酸と混合し、4モル%のパラジウム触媒を要した。ごく最近になって、Pd/グルコサミンに基づくジクロロヘキシリアルホスフィン触媒は、水/トルエン/エタノール溶媒系中で行った活性化塩化アリールのスズキ-ミヤウラカップリングにおいて、適度な活性を示したことが報告された。非特許文献44。この系は普遍的な報告ではなく、リガンドの調製が難しい。

【非特許文献1】A. de Meijere、F. Diederich編、「金属を触媒とする交差カップリング反応(Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions)第2巻」(Wiley-VCH)、ワインハイム、2004年)

【非特許文献2】N. Miyaura、Topics in Current Chem., 2002, 219, 11

【非特許文献3】A. Suzuki、Organomet. Chem., 1999, 576, 147

【非特許文献4】ムチ(Muci)、A.R. Buchwald、S.L. Top. Curr. Chem., 2002, 219, 131

【非特許文献5】ヤン(Yang)、B.H. Buchwald、S.L. J. Organomet. Chem., 1999, 576, 125

【非特許文献6】ハートウィッグ(Hartwig)、J.F. Angew. Chem., Int. Ed., 1998, 37, 2047

【非特許文献7】オールド(Old)、D.W.ら、J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 9722

【非特許文献8】ウォルフェ(Wolfe)、J.P. Buchwald、S.L. Tetrahedron Lett., 1997, 38, 6359

【非特許文献9】ハリス(Harris)、M.H.ら、Org. Lett., 2002, 4, 2885

【非特許文献10】T.E. Barder、S.D. Walker、J.R. Martinelli、S.L. Buchwald、J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 4685

【非特許文献11】T.E. Barder、S.L. Buchwald、Org. Lett., 2004, 6, 2649

【非特許文献12】S.D. Walker、T.E. Barder、J.R. Martinelli、S.L. Buchwald、Angew. Chem., 2004, 116, 1907

【非特許文献13】D. Walker、T.E. Barder、J.R. Martinelli、Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43, 1871

【非特許文献14】D. Gelman、S.L. Buchwald、Angew. Chem., 2003, 115, 6175

【非特許文献15】D. Gelman、S.L. Buchwald、Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42, 5993

【非特許文献16】C.-J. Li、T.-H. Chan、「水性媒体中の有機反応(Organic Reactions in Aqueous Media)」(Wiley社、ニューヨーク、1997年)

【非特許文献17】「水中での有機合成(Organic Synthesis in Water)」、P.A. Grieco編(アカデミック(Academic)社、オランダ国ドードレヒト、1997年)

【非特許文献18】「水層有機金属触媒(Aqueous-Phase Organometallic Catalysis)」、B. Cornils、W.A. Herrmann編、第2版(Wiley-VCH)、ワインハイム、2004年)

【非特許文献19】K.H. Shaughnessy、R.B. deVasher、「Curr. Org. Chem.」, 2005, 9, 585

10

20

30

40

50

- 【非特許文献 20】N.E. リードビーター (Leadbeater)、*Chem. Comm.*, 2005 (予定稿)
- 【非特許文献 21】B. リヤン (Liang)、M. ダイ (Dai)、J. チエン (Chen)、Z. ヤン (Yang)、*J. Org. Chem.*, 2005, 70, 391
- 【非特許文献 22】G. ツァン (Zhang)、*Synlett.*, 2005, 4, 619
- 【非特許文献 23】M.S. モハメド・アーメド (Mohamed Ahmed)、A. モリ (Mori)、*Tetrahedron*, 2004, 60, 9977
- 【非特許文献 24】C. ウォルフ (Wolf)、R. レレブルス (Lerebours)、*Org. Biomol. Chem.*, 2004, 2, 2161
- 【非特許文献 25】S. バタチャルヤ (Bhattacharya)、S. セングプタ (Sengupta)、*Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, 8733 10
- 【非特許文献 26】J. - C. ガランド (Galland)、M. サヴィナック (Savignac)、J.P. ゲネット (Genet)、*Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 2323
- 【非特許文献 27】L. ボテラ (Botella)、C. ナエラ (Najera)、*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, 41, 179
- 【非特許文献 28】L. ボテラ (Botella)、C. ナエラ (Najera)、*J. Organomet. Chem.*, 2002, 663, 46
- 【非特許文献 29】C. ナエラ (Najera)、J. ジル - モルト (Gil-Molto)、S. カールストローム (Karlstrom)、L.R. フアルヴェロ (Falvello)、*Org. Lett.*, 2003, 5, 1451
- 【非特許文献 30】I. オズデミール (Ozdemir)、Y. ゴク (Gok)、N. ガーバズ (Gurbuz)、E. セチンカヤ (Cetinkaya)、B. セチンカヤ (Cetinkaya)、*Heterat. Chem.*, 2004, 15, 419 20
- 【非特許文献 31】I. オズデミール (Ozdemir)、S. デミール (Demir)、S. ヤサー (Yaser)、B. セチンカヤ (Cetinkaya)、*Appl. Organomet. Chem.*, 2005, 19, 55
- 【非特許文献 32】R.B. ベッドフォード (Bedford)、M.E. ブレイク (Blake)、C.P. ブツ (Butts)、D. ホルダー (Holder)、*Chem. Comm.*, 2003, 466
- 【非特許文献 33】H. ガルヤス (Gulyas)、A. ゾロシー (Szollosy)、P. ザボ (Szabo)、P. ハルモス (Halmos)、J. バコス (Bakos)、*Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 2775
- 【非特許文献 34】W.P. ムル (Mul)、K. ラムキソエンシング (Ramkisoensing)、P.C.J. カマー (Kamer)、J.N.H. リーク (Reek)、A.J. ヴァン・デル・リンダー (van der Linde)、A. マーソン (Marson)、P.W.N.M. ヴァン・リーベン (van Leeuwen)、*Adv. Syn. Catal.*, 2002, 344, 293 30
- 【非特許文献 35】H. ガルヤス (Gulyas)、A. ゾロシー (Szollosy)、B.E. ハンソン (Hanson)、J. バコス (Bakos)、*Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 2543
- 【非特許文献 36】E. シュワブ (Schwab)、S. メッキング (Mecking)、*Organometallics*, 2001, 20, 5504
- 【非特許文献 37】L.R. ムーア (Moore)、K.H. ショーネシー (Shaughnessy)、*Org. Lett.*, 2004, 6, 225
- 【非特許文献 38】E.C. ウエスタン (Western)、J.R. ドラフト (Draft)、E.M. ジョンソン II (Johnson II)、P.M. ガネット (Gannett)、K.H. ショーネシー (Shaughnessy)、*J. Org. Chem.*, 2003, 68, 6767 40
- 【非特許文献 39】A.E. ソレウイン ゲルプケ (Sollewijn Gelpke)、J.J.N. ヴェールマン (Veerman)、M.S. ゲドハイト (Goedheijt)、P.C.J. カマー (Kamer)、P.W.N.M. ヴァン・リーベン (van Leeuwen)、H. ヘムストラ (Hiemstra)、*Tetrahedron*, 1999, 55, 6657
- 【非特許文献 40】H. バールマン (Bahrmann)、K. バーグラス (Bergrath)、H.-J. クライナー (Kleiner)、P. ラッペ (Lappe)、C. ナウマン (Naumann)、D. ペータース (Peters)、D. レグナト (Regnat)、*J. Organomet. Chem.*, 1996, 520, 97
- 【非特許文献 41】J.P. ゲネット (Genet)、A. リンクイスト (Linquist)、E. ブラート (Blart)、V. モウリース (Mouries)、M. サヴィナック (Savignac)、*Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 1443 50

【非特許文献 4 2】R.B. デヴァシャー (DeVasher) 、 L.R. ムーア (Moore) 、 K.H. ショーネシー (Shaughnessy) 、 J.Org.Chem., 2004, 69, 7919

【非特許文献 4 3】R.B. デヴァシャー (DeVasher) 、 J.M. スプルエル (Spruelli) 、 D.A. ディクソン (Dixon) 、 G.A. ブロッカー (Broker) 、 S.T. グリフィン (Griffin) 、 R.D. ロジヤース (Rogers) 、 K.H. ショーネシー (Shaughnessy) 、 Organometallics, 2005, 24, 962
 【非特許文献 4 4】A. コノヴェツ (Konovets) 、 A. ペンチウ (Penciu) 、 E. フラメリ (Framery) 、 N. パーチナ (Percina) 、 C. ゴウ - ヘンリー (Goux-Henry) 、 D. シノウ (Sinou) 、 Tetrahedron Lett., 2005, 46, 3205

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0010】

ひとつの側面からみると、本発明は遷移金属に対するリガンドに関する。第二の側面からみると、本発明は、遷移金属を触媒とする多様な炭素 - ヘテロ原子結合および炭素 - 炭素結合形成反応において、これらのリガンドを含む触媒の使用法に関する。本方法は、遷移金属を触媒とする反応の多くの特徴、例えば、適切な基質の範囲、触媒の回転数、反応条件および反応効率などを改善する。例えば、遷移金属を触媒とする次のような反応において改善点が認められている：アリールアミノ化反応、アリールアミド化反応 (aryl amination reactions) 、スズキカップリング、およびソノガシラカップリングなど。ある実施態様においては、本発明は、触媒ならびにそれらを用いて水性溶媒系中で実施する方法に関する。

20

【課題を解決するための手段】

【0011】

ひとつの側面からみると、本発明は、遷移金属に対するリガンドに関する。ある実施態様においては、そのようなリガンドは水および水性溶媒系に可溶である。第二の側面からみると、本発明は、遷移金属を触媒とする多様な炭素 - ヘテロ原子結合および炭素 - 炭素結合形成反応において、これらのリガンドを含む触媒を使用する方法に関する。ある実施態様においては、そのような方法は水および水性溶媒系中で行う。そのようなリガンドおよび方法により、遷移金属を触媒とする反応の多くの特徴、例えば、適切な基質の範囲、触媒の回転数、反応条件および反応効率などに改善がもたらされた。例えば、遷移金属を触媒とするスズキカップリングおよびソノガシラカップリングによってビアリール生成物を得る反応において大幅な改善が確認された。

30

【0012】

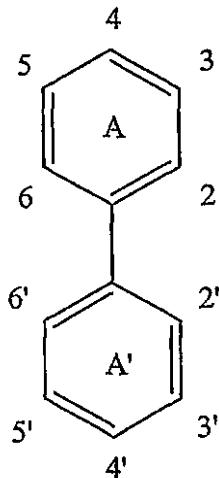
定義

便宜を図るため、本発明をさらに説明する前に、請求項、明細書および実施例において使用しているある種の用語を本項にまとめておく。

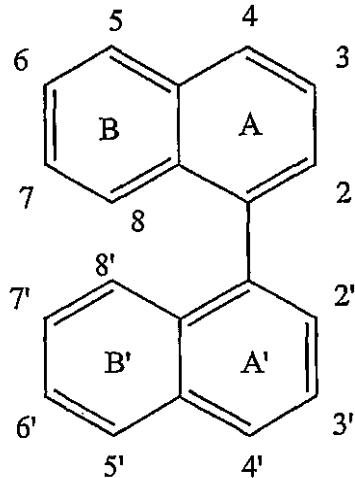
【0013】

「ビフェニル」および「ビナフチレン」という語は、以下に示す環系をさす。環系の周囲に記した番号は、本明細書中で使用している位置番号系統である。同様に、環系の個々の環内に記している大文字は、本明細書において使用している環表示である。

【化1】



ビフェニル



ビナフチル

10

【0014】

「基質アリール基」とは、交差カップリング反応を受けやすい求電子性原子（例えば、遊離基が結合している求電子性原子など）を含むアリール基をさす。反応式1においては、基質アリールはArXで表され、Xが遊離基である。アリール基Arは、Xに加えてさらに別の位置で置換されている場合に、置換されていると称する。基質アリール基は、単環分子または大きな分子の構成成分のいずれの場合もあり得る。

20

【0015】

「求核剤」という語は当該分野において既知であり、本明細書においては、反応性電子対を有する化学部位を意味する。

【0016】

「求電子剤」という語は当該分野において既知であり、上に定義した求核剤から電子対を受け取ることができる化学部位をさす。本発明に従う方法において有用な求電子部位としては、ハロゲン化物およびスルホナート類などが挙げられる。

30

【0017】

本明細書において使用している「求電子原子」、「求中心電子中心」および「反応中心」とは、ヒドラジンなどの求核性ヘテロ原子によって攻撃され、該原子と新規な結合を形成する基質アリール部位の原子をさす。ほとんどの場合（全てではないが）、そのような原子は、脱離基が解離するアリール環原子でもある。

【0018】

「電子求引基」は当該分野において既知であり、近隣の原子から価電子を引き寄せるという置換基の傾向を示している。すなわち、そのような置換基は、近隣の原子と比較して電気的に陰性である。電子求引力のレベルの定量化は、ハメットシグマ (Hammett sigma) (s) 定数によって与えられる。これは、多くの文献に記載があるよく知られた定数であり、例えば、J. マーチ (March)、「高等有機化学 (Advanced Organic Chemistry)」(マグロウヒル (McGraw Hill Book) 社、ニューヨーク、1977年版)、251～259ページなどを参照。一般的に、s [P] 定数は、電子供与基に対しては負であり (NH₂に対してはs [P] = -0.66)、電子求引基に対しては正であり (ニトロ基に対してはs [P] = 0.78)、ここで、s [P] はパラ置換を示す。電子求引基の例としては、ニトロ、ケトン、アルデヒド、スルホニル、トリフルオロメチル、-CN、クロリドなどが挙げられる。電子供与基の例としては、アミノ、メトキシなどが挙げられる。

40

【0019】

「反応生成物」とは、ヒドラジンなどと基質アリール基との反応によって得られた化合物を意味する。一般的に、本明細書において使用している「反応生成物」という語は、安

50

定かつ単離可能なアリールエーテル付加物をさし、不安定な中間体または遷移状態を指すものではない。

【0020】

「触媒量」とは、当該分野において既知であり、反応物に対して、反応試薬の量が化学量論的量以下であることを意味する。本明細書において使用しているように、触媒量とは、反応物に対して0.0001~90モル%、より好ましくは、0.001~50モル%、さらに好ましくは、0.01~10モル%、さらにより好ましくは、反応物に対して0.1~5モル%である。

【0021】

「ヘテロ原子」は、当該分野において既知であり、炭素または水素以外の任意の元素の原子をさす。ヘテロ原子の例としては、ホウ素、窒素、酸素、リン、硫黄およびセレンなどが挙げられる。

【0022】

「アルキル」は、当該分野において既知であり、飽和脂肪族基を含むものであり、例えば、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基などが挙げられる。ある実施態様においては、直鎖または分岐鎖アルキルは、その骨格の炭素原子数が約30もしくはそれ以下であり（例えば、直鎖に対してはC1~C30、分岐鎖に対してはC3~C30など）、また別の場合には、約20もしくはそれ以下である。同様に、シクロアルキルはその環構造内に約3~10個の炭素原子を有し、また別の場合には、環構造内に約5、6または7個の炭素原子を有する。

【0023】

炭素原子数を特に指定していない限りは、「低級アルキル」とは、上に定義したようなアルキル基をさすが、骨格構造内の炭素原子数は約1~10、別の場合には、約1~6である。同様に、「低級アルケニル」および「低級アルキニル」も炭素鎖の長さは同程度である。

【0024】

「アラルキル」という語は当該分野において既知であり、アリール基（例えば、芳香族または複素芳香族基など）で置換されたアルキル基をさす。

【0025】

「アルケニル」および「アルキニル」という語は当該分野において既知であり、上述のアルキルと同様な長さおよび置換の可能性を有する不飽和脂肪族基であるが、少なくともひとつの二重または三重結合をそれぞれ有する。

【0026】

「アリール」という語は当該分野において既知であり、5、6または7員の单環芳香族基であって、0~4個のヘテロ原子を含むものをさし、例えば、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピレン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジンなどが挙げられる。環構造内にヘテロ原子を有するこれらのアリール基は、「ヘテロ環アリール」または「ヘテロ芳香環」とも称される。芳香環は、環上のひとつもしくはそれ以上の位置において、上述したような置換基で置換することができ、そのような置換基としては、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホナート、ホスフィナート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホニアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、複素環、芳香環もしくは複素芳香環部位、-CF₃、-CNなどが挙げられる。「アリール」という語には、2個もしくはそれ以上の環を有する多環系も含まれ、このとき、2個の隣接する環の間で2つもしくはそれ以上の炭素が共有されており（そのような環は「融合環」である）、ここで、環のうちの少なくとも1個は芳香環であり、例えば、他の環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリールおよび/もしくは複素環である。

【0027】

10

20

30

40

50

オルト、メタ、およびパラという語は当該分野において既知であり、それぞれ、1,2-、1,3- および1,4-ジ置換ベンゼンをさす。例えば、1,2-ジメチルベンゼンとオルト-ジメチルベンゼンとは同義である。

【0028】

「複素環」、「ヘテロアリール」または「複素環式基」という語は当該分野において既知であり、3~約10員の環構造をさし、別の場合には、3~約7員の環構造をさし、それらの環構造には、1~4個のヘテロ原子を含む。複素環は多環の場合もある。複素環式基の例としては、例えば、チオフェン、チアンスレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサンテン、フェノキサンテン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナンスリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナンスロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキソラン、チオラン、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ラクトン類、アゼチジノン類およびピロリジノン類などのラクタム類、スルタム類、スルトン類などが挙げられる。複素環は、ひとつもしくはそれ以上の位置において、上述したような置換基で置換でき、そのような置換基としては、例えば、ハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホナート、ホスフィナート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、複素環、芳香環もしくは複素芳香環部位、-CF₃、-CNなどが挙げられる。

【0029】

「多環」または「多環式基」という語は当該分野において既知であり、2もしくはそれ以上の環(例えば、シクロアルキニル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリールおよび/または複素環など)をさし、このとき、2個の隣接する環の間で2つもしくはそれ以上の炭素が共有されており、そのような環は「融合環」である。非隣接原子を介して連結されている環は、「架橋」環と称される。多環を構成している各環は、上述したような置換基で置換でき、そのような置換基としては、例えば、ハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホナート、ホスフィナート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、複素環、芳香環もしくは複素芳香環部位、-CF₃、-CNなどが挙げられる。

【0030】

「炭素環」という語は当該分野において既知であり、環を構成している各原子が炭素である芳香環または非芳香環をさす。

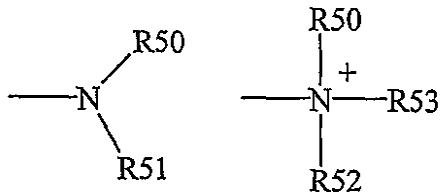
【0031】

「ニトロ」という語は当該分野において既知であり、-NO₂をさす。「ハロゲン」という語は当該分野において既知であり、-F、-Cl、-Brまたは-Iをさす。「スルフヒドリル」という語は当該分野において既知であり、-SHをさす。「水酸基(ヒドロキシル)」という語は-OHを意味し、「スルホニル」という語は当該分野において既知であり、-SO₂をさす。「ハロゲン化物」とは、ハロゲンの対応する陰イオンをさし、「擬ハロゲン化物」については、「高等無機化学(Advanced Inorganic Chemistry)」(コットン(Cotton)およびウィルキンソン(Wilkinson))の560に定義が記載されている。

【0032】

「アミン」および「アミノ」という語は当該分野において既知であり、未置換および置換のアミン類をさし、例えば、次のような一般式で表される部位である：

【化2】



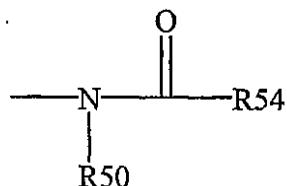
【0033】

ここで、R50、R51およびR52は、それぞれ別異に、水素、アルキル、アルケニル、- $(CH_2)_m$ -R61を表し、あるいは、R50およびR51は、それらが結合しているN原子と共に、4~8個の原子からなる複素環を形成し；R61は、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環、または多環を表し；さらに、mは、0または1~8までの整数である。別の実施態様においては、R50およびR51（さらに場合によってはR52）は、それぞれ別異に、水素、アルキル、アルケニル、- $(CH_2)_m$ -R61を表す。故に、「アルキルアミン」という語は、上に定義したアミン基に、置換もしくは未置換のアルキルが結合したものを含み、すなわち、R50およびR51のうちの少なくともひとつはアルキル基である。

【0034】

「アシルアミノ」という語は当該分野において既知であり、次のような一般式で表される部位をさす：

【化3】



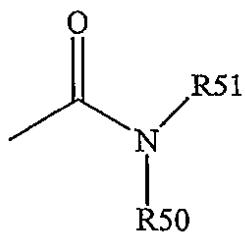
【0035】

ここで、R50は上に定義したとおりであり、R54は、水素、アルキル、アルケニル、- $(CH_2)_m$ -R61を表し、このとき、mおよびR61は上に定義したとおりである。

【0036】

「アミド」という語は、当該分野において、アミノ置換カルボニルと認識されており、次のような一般式で表される部位を含む：

【化4】



【0037】

ここで、R50およびR51は上に定義したとおりである。本発明におけるアミドに関するある実施態様においては、不安定なイミドを含まない。

【0038】

「アルキルチオ」という語は、上に定義したアルキル基に硫黄ラジカルが結合したものとさす。ある実施態様においては、「アルキルチオ」部位は、-S-アルキル、-S-アルケニル、-S-アルキニルおよび-S- $(CH_2)_m$ -R61のうちのひとつで表され、このとき、mおよびR61は上に定義したとおりである。代表的なアルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオなどが挙げられる。

10

20

30

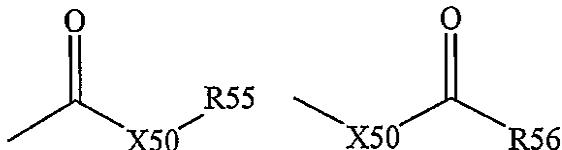
40

50

【0039】

「カルボキシル」という語は当該分野において既知であり、次のような一般式で表される部位を含む：

【化5】



【0040】

10

ここで、X50は、結合であるかまたは酸素もしくは硫黄を表し、R55およびR56は、水素、アルキル、アルケニル、- $(CH_2)_m$ -R61もしくは薬剤学的に許容される塩を表し、R56は、水素、アルキル、アルケニル、- $(CH_2)_m$ -R61を表し、このとき、mおよびR61は上に定義したとおりである。X50が酸素であり、R55またはR56が水素でない場合には、上の式は「エステル」を表す。X50が酸素であり、R55は上に定義したとおりである場合には、上の式はカルボキシル基と称され、特に、R55が水素の場合には、上の式は「カルボン酸」を表す。X50が酸素であり、R56が水素である場合には、上の式は「ホルメート」を表す。一般的に、上の式の酸素原子を硫黄原子に置き換えた場合には、上の式は「チオカルボニル」基を表す。X50が硫黄であり、R55またはR56が水素でない場合には、上の式は「チオエステル」を表す。X50が硫黄であり、R55が水素の場合には、上の式は「チオカルボン酸」を表す。X50が硫黄であり、R56が水素である場合には、上の式は「チオホルメート」を表す。一方、X50が結合であり、R55が水素でない場合には、上の式は「ケトン」基を表す。X50が結合であり、R55が水素の場合には、上の式は「アルデヒド」基を表す。

20

【0041】

「カルバモイル」という語は、-O(C=O)NRR'をさし、ここで、RおよびR'は、それぞれ別異に、H、脂肪族基、アリール基またはヘテロアリール基である。

【0042】

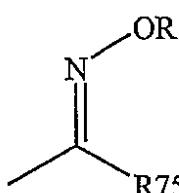
「オキソ」という語はカルボニル酸素(=O)をさす。

【0043】

30

「オキシム」および「オキシムエーテル」という語は当該分野において既知であり、次のような一般式で表される部位をさす：

【化6】



【0044】

40

ここで、R75は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキルまたは- $(CH_2)_m$ -R61を表す。RがHの場合には、該部位は「オキシム」であり、Rがアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキルまたは- $(CH_2)_m$ -R61の場合には、該部位は「オキシムエーテル」である。

【0045】

「アルコキシル」または「アルコキシ」という語は当該分野において既知であり、上に定義したアルキル基に酸素ラジカルが結合したものをさす。代表的なアルコキシル基としては、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。「エーテル」は、2個の炭化水素が酸素を介した共有結合によって連結されたものである。従って、アルキルをエーテルにするようなアルキルの置換基はアルコキシルであり、例えば、-O-アルキル、-O-アルケニル、-O-アルキニル、-O-(CH₂)_m-R61などのうちの

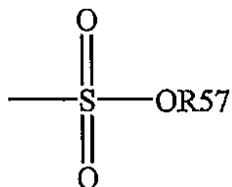
50

ひとつで表され、このとき、mおよびR61は上に定義したとおりである。

【0046】

「スルホナート」という語は当該分野において既知であり、次の一般式で表される部位を含む：

【化7】



10

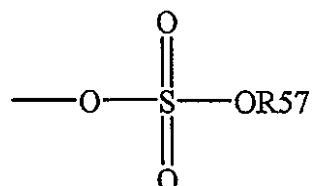
【0047】

ここで、R57は、電子対、水素、アルキル、シクロアルキルまたはアリールである。

【0048】

「スルフェート」という語は当該分野において既知であり、次の一般式で表される部位を含む：

【化8】



20

【0049】

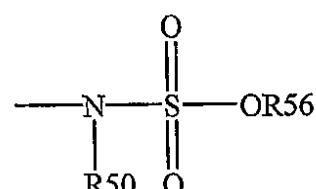
ここで、R57は上に定義したとおりである。

【0050】

「スルホンアミド」という語は当該分野において既知であり、次の一般式で表される部位を含む：

【化9】

30



【0051】

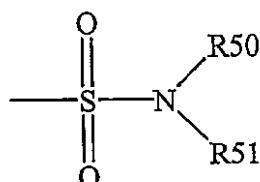
ここで、R50およびR56は上に定義したとおりである。

【0052】

40

「スルファモイル」という語は当該分野において既知であり、次の一般式で表される部位をさす：

【化10】



【0053】

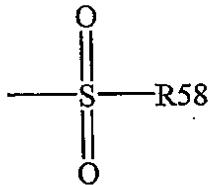
50

ここで、R50およびR51は上に定義したとおりである。

【0054】

「スルホニル」という語は当該分野において既知であり、次の一般式で表される部位をさす：

【化11】



10

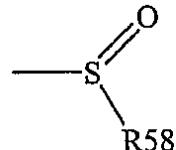
【0055】

ここで、R58は、次のうちのひとつである：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、複素環、アリールまたはヘテロアリール。

【0056】

「スルホキシド」という語は当該分野において既知であり、次の一般式で表される部位をさす：

【化12】



20

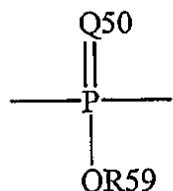
【0057】

ここで、R58は上に定義したとおりである。

【0058】

「ホスホリル」という語は当該分野において既知であり、一般的に次のような式で表される：

【化13】

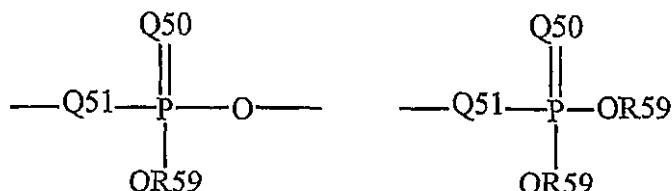


30

【0059】

ここで、Q50は、SまたはOを表し；R59は、水素、低級アルキルまたはアリールを表す。例えば、アルキルを置換基として用いた場合には、ホスホリルアルキルのホスホリル基は、次のような一般式で表される：

【化14】



40

【0060】

ここで、Q50およびR59は、それぞれ別異に、上に定義したとおりであり、さらに、Q51は、O、SもしくはNを表す。Q50がSの場合には、該ホスホリル部位は「ホスホロチオエート

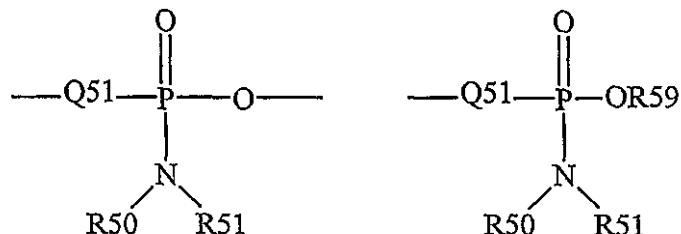
50

」である。

【0061】

「ホスホルアミディート (phosphoramidite)」という語は当該分野において既知であり、次のような一般式で表される：

【化15】



10

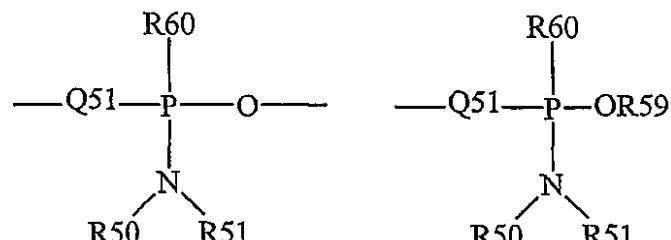
【0062】

ここで、Q51、R50、R51およびR59は上に定義したとおりである。

【0063】

「ホスホンアミディート (phosphonamidite)」という語は当該分野において既知であり、次のような一般式で表される：

【化16】



20

【0064】

ここで、Q51、R50、R51およびR59は上に定義したとおりであり、R60は、低級アルキルまたはアリールを表す。

30

【0065】

同様な置換をアルケニル基およびアルキニル基に対して行うことにより、例えば、アミノアルケニル類、アミノアルキニル類、アミドアルケニル類、アミドアルキニル類、イミノアルケニル類、イミノアルキニル類、チオアルケニル類、チオアルキニル類、カルボニル置換アルケニル類もしくはアルキニル類などを生成できる。

【0066】

各表現の定義、例えば、アルキル、m、nなどは、ある構造式内で1回以上用いられる場合には、同一構造式内の他所の定義とは独立して用いられる。

【0067】

「セレノアルキル」という語は当該分野において既知であり、置換セレノ基が結合しているアルキル基をさす。アルキルが置換された「セレノエーテル」の例においては、アルキルは、-Se-アルキル、-Se-アルケニル、-Se-アルキニル、-Se-(CH₂)_m-R61のうちのひとつから選択され、このとき、mおよびR61は上に定義したとおりである。

40

【0068】

トリフリル、トシル、メシルおよびノナフリルという語は当該分野において既知であり、それぞれ、トリフルオロメタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基およびノナフルオロブタンスルホニル基をさす。トリフラート、トシラート、メシラートおよびノナフラートという語は当該分野において既知であり、それぞれ、トリフルオロメタンスルホナートエステル官能基、p-トルエンスルホナートエステル官能基、メタンスルホナートエステル官能基およびノナルフルオロブタンスルホナートエステル官

50

能基、ならびに、それらの基を含む分子をさす。

【0069】

Me、Et、Ph、Tf、Nf、TsおよびMsという略号は、それぞれ、メチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、ノナフルオロブタンスルホニル、p-トルエンスルホニルおよびメタンスルホニルを表す。当該分野の通常の知識を有する有機化学者が使用する略号についてのより包括的なリストについては、Journal of Organic Chemistryの各巻の第1号に掲載されており、このリストには標準略号表 (Standard List of Abbreviations) という表題が付けられている。

本発明に従う組成物に含まれているある種の化合物は、特定の幾何異性体型または立体異性体型として存在している場合がある。さらに、本発明に従うポリマーも光学活性である場合がある。本発明は、本発明の範疇に含まれるシス-およびトランス-異性体、R-およびS-鏡像異性体、ジアステレオ異性体、(D)-異性体、(L)-異性体およびそれらのラセミ混合物、ならびにそれらのその他の混合物を含む全ての化合物を包含する。アルキル基などの置換基中にはさらに不斉炭素原子が存在する場合がある。そのような異性体ならびにそれらの混合物の全てが本発明に含まれる。

【0070】

例えば、本発明に従う化合物の特定の鏡像異性体が所望される場合には、不斉合成、またはキラル補助物質を用いた誘導体化によって調製でき、後者の場合には、得られたジアステレオ混合物を分離し、補助基を解離して純粋な所望する鏡像異性体を得る。別の方針としては、分子がアミノなどの塩基性官能基またはカルボニルなどの酸性官能基を含む場合には、適切な光学活性酸もしくは塩基を用いてジアステレオ塩を形成させ、その後、分別結晶化または当該分野において既知のクロマトグラフ法によってジアステレオ異性体を分割することにより、純粋な鏡像異性体を回収する。

【0071】

「置換」または「～で置換した」とは、置換された原子および置換基に許容される原子価に従って行われ、さらに、置換の結果、安定な化合物が得られ、例えば、再配列、環化、脱離またはその他の反応などのような偶発的に進行する変換ではないことは暗黙の了解である。

【0072】

「置換された」という語は、有機化合物における許容される全ての置換基を含むと考えられている。広義には、許容される置換基としては、有機化合物の非環式および環式置換基、分岐および非分岐置換基、炭素環式および複素環式置換基、芳香環式および非芳香環式置換基などが挙げられる。代表的な置換基としては、例えば、上述したものなどが挙げられる。許容される置換基は、適切な有機化合物に対して、1個もしくはそれ以上であり、さらに、同一もしくは別異のものである場合がある。本発明の目的を達成するためには、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基、ならびにノまたは、本明細書に記載し、該ヘテロ原子の原子価を満たすような有機化合物の任意の許容される置換基を有する。本発明は、いかなる場合にも、有機化合物の許容される置換基によって制限されるものではない。

【0073】

本明細書において用いられている「保護基」という語は、一時的な置換基であって、反応の可能性がある官能基を所望しない化学的変換から保護するものである。そのような保護基の例としては、カルボン酸に対するエステル、アルコールに対するシリルエーテル、アルデヒドおよびケトンに対するアセタールおよびケタールなどが挙げられる。保護基化学の分野については、総説が編まれている(グリーン(Greene)、T.W.、ヴァツ(Wuts)、P.G.M.「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」第2版、ウィリー(Wiley)社、ニューヨーク、1991年)。本発明の化合物の保護基型も本発明の範疇に含まれる。

【0074】

本発明の目的を達成するためには、化学元素は、元素周期律表(CAS版)(Periodic Table of Elements, CAS version)(「化学および物理学ハンドブック(Handbook of Chemi

10

20

30

40

50

stry and Physics)」第67版、1986-1987、内表紙)に従って定義される。

【0075】

「極性溶媒」とは、誘電定数()が2.9以上の溶媒を意味し、例えば、DMF、THF、エチレングリコールジメチルエーテル(DME)、DMSO、アセトン、アセトニトリル、メタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、t-ブタノールまたは2-メトキシエチルエーテルなどが挙げられる。好ましい極性溶媒は、DMF、DME、NMPおよびアセトニトリルである。

【0076】

「非プロトン性溶媒」とは、非求核性溶媒であって、大気圧下における沸点範囲が周囲温度以上、好ましくは約25～約190、より好ましくは、約80～約160、最も好ましくは約80～150であるものを意味する。そのような溶媒の例としては、アセトニトリル、トルエン、DMF、ジグリム、THFまたはDMSOなどが挙げられる。

10

【0077】

「極性非プロトン性溶媒」とは、上に定義した極性溶媒であって、反応中に本発明に従う化合物と交換可能な水素を有しないものを意味し、例えば、DMF、アセトニトリル、ジグリム、DMSOまたはTHFなどが挙げられる。

【0078】

「ヒドロキシル性溶媒(hydroxylic solvent)」とは、ヒドロキシル部位を有する溶媒を意味し、例えば、水、メタノール、エタノール、tert-ブタノールおよびエチレングリコールなどがヒドロキシル性溶媒である。

20

【0079】

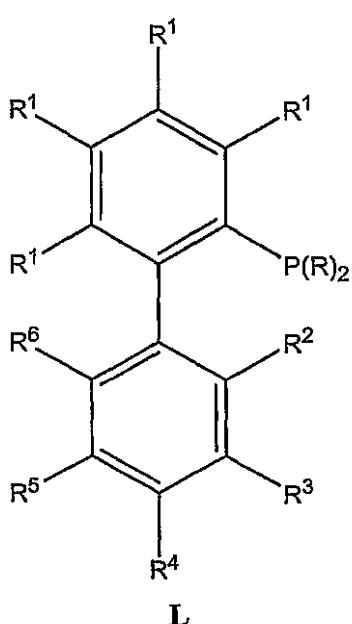
本発明の目的を達成するためには、化学元素は、元素周期律表(CAS版)(Periodic Table of Elements, CAS version)('化学および物理学ハンドブック(Handbook of Chemistry and Physics)」第67版、1986-1987、内表紙)に従って定義される。

【0080】

本発明に従うリガンド

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは次の構造式Iで表される：

【化17】



【0081】

ここで、

Rは、各場合に対してそれぞれ別異に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよび-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択され；

50

R^1 は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択され；

R^2 は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択され；

R^3 は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択され；

R^4 は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択され；
10

R^5 は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択され；

R^6 は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択され；

R^7 は、各場合に対してそれぞれ別異に、-C(O)OM、-C(O)SM、-C(S)SM、-C(NR⁸)OM、-C(NR⁸)SM、-S(O)OM、-S(O)SM、-S(O)₂OM、-S(O)₂SM、-P(O)(OM)₂、-P(O)(OR⁸)OM、-P(O)(OR⁸)NR⁸M、-P(O)(OR⁸)SM、-N(R⁸)₃M、-P(R⁸)₃M、-P(OR⁸)₃Mおよび-N(R⁸)C(NR⁸R⁸)NR⁸R⁸Mを含む群から選択され；
20

R^8 は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよびヘテロアラルキルを含む群から選択され；

Mは、アルカリ金属またはアルカリ土類金属であり；

R^{80} は、非置換または置換されたアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環または多環を表し；

mは、各場合に対してそれぞれ別異に、0～8までの整数であり；

R^3 、 R^4 または R^5 のうちの少なくともひとつは R^7 であり；さらに；
30

リガンドはアキラルであり、あるいは、キラルの場合には、単一の立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0082】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によって表され、ここで、Rは、各場合に対してそれぞれ別異に、アルキルおよびシクロアルキルを含む群から選択される。

【0083】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によって表され、ここで、Rは、各場合に対してそれぞれ別異に、シクロアルキルである。

【0084】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によって表され、ここで、Rは、各場合に対してそれぞれ別異に、シクロヘキシルである。
40

【0085】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によって表され、ここで、R¹は水素である。

【0086】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によって表され、ここで、R²は、アルキルまたはアルコキシである。

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によって表され、ここで、R²はアルコキシである。
50

【0087】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、R²はメトキシである。

【0088】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、R²はアルキルである。

【0089】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、R²はイソプロピルである。

【0090】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、R³はR⁷であり；R⁴およびR⁵は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

10

【0091】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、R³はR⁷であり；R⁴およびR⁵は水素である。

【0092】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、R³は-S(O)₂OMであり；R⁴およびR⁵は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

20

【0093】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、R⁴はR⁷であり；R³およびR⁵は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

30

【0094】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、R⁴はR⁷であり；R³およびR⁵は水素である。

【0095】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、R⁴は-S(O)₂OMであり；R³およびR⁵は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

40

【0096】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素である。

【0097】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；さらに、R²は、アルキルまたはアルコキシである。

【0098】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；さらに、R²はアルコキシである。

50

【0099】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；さらに、R²はメトキシである。

【0100】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；さらに、R²はアルキルである。

【0101】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；さらに、R²はイソブロピルである。

10

【0102】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R³はR⁷であり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

【0103】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R³はR⁷であり；さらに、R⁴およびR⁵は水素である。

20

【0104】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R³は-S(O)₂OMであり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

【0105】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

30

【0106】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は水素である。

【0107】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R⁴は-S(O)₂OMであり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

40

【0108】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；さらに、R²およびR⁶は、それぞれ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシを含む群から選択される。

【0109】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によ

50

つて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶は、それ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシを含む群から選択され；R³はR⁷であり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

【0110】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶は、それ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシを含む群から選択され；R³はR⁷であり；さらに、R⁴およびR⁵は水素である。

10

【0111】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶は、それ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシを含む群から選択され；R⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

【0112】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶は、それ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシを含む群から選択され；R⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は水素である。

20

【0113】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はアルコキシであり；R³は-S(O)₂OMであり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

【0114】

30

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はアルキルであり；R³は-S(O)₂OMであり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

【0115】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はアルコキシであり；R⁴は-S(O)₂OMであり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

40

【0116】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付随する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はアルキルであり；R⁴は-S(O)₂OMであり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

50

【0117】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付隨する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はメトキシであり；R³は-S(O)₂ONaであり；さらに、R⁴およびR⁵は水素である。

【0118】

ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付隨する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はメトキシであり；R³およびR⁵は-S(O)₂ONaであり；さらに、R⁴は水素である。

【0119】

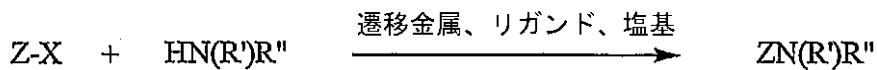
ある実施態様においては、本発明に従うリガンドは、構造式Lおよび付隨する定義によつて表され、ここで、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はイソブロピルであり；R⁴は-S(O)₂ONaであり；さらに、R³およびR⁵は水素である。

【0120】

本発明に従う方法

ある実施態様においては、本発明に従う方法は次のような反応式1で表され：

【化18】



10

20

反応式1

【0121】

ここで、

Zは、隨意に置換されたアリール、ヘテロアリールおよびアルケニルを含む群から選択され；

Xは、Cl、Br、I、-OS(O)₂アルキル、および-OS(O)₂アリールを含む群から選択され；R'およびR''は、各場合に対してそれぞれ別異に、H、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ホルミル、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ヘテロアリール、アラルキル、アルコキシル、アミノ、トリアルキルシリルおよびトリアリールシリルを含む群から選択され；

R'およびR''は、共同して、骨格原子数が3~10個の隨意に置換された環を形成することができ；該環は、R'およびR''が結合している窒素以外に1個もしくはそれ以上のヘテロ原子を追有しており；

R'および/またはR''は、Zに共有結合している場合があり；

遷移金属は10族の金属から選択され；

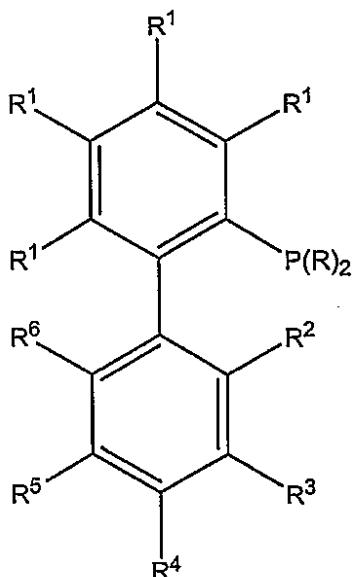
塩基は、フッ化物、ヒドリド、水酸化物、炭酸塩、リン酸塩、アルコキシド、金属アミドおよびカルボアニオンを含む群から選択され；さらに、

リガンドは、次の構造式Lで表される化合物を含む群から選択され；

30

40

【化19】



10

【0122】

ここで、

20

Rは、各場合に対してそれぞれ別異に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよび $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R¹は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R²は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R³は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R⁴は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R⁵は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R⁶は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R⁷は、各場合に対してそれぞれ別異に、-C(O)OM、-C(O)SM、-C(S)SM、-C(NR⁸)OM、-C(NR⁸)SM、-S(O)OM、-S(O)SM、-S(O)₂OM、-S(O)₂SM、-P(O)(OM)₂、-P(O)(OR⁸)OM、-P(O)(OR⁸)NR⁸M、-P(O)(OR⁸)SM、-N(R⁸)₃M、-P(R⁸)₃M、-P(OR⁸)₃Mおよび-N(R⁸)C(NR⁸R⁸)NR⁸R⁸Mを含む群から選択され；

R⁸は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよびヘテロアラルキルを含む群から選択され；

Mは、アルカリ金属またはアルカリ土類金属であり；

R⁸⁰は、非置換または置換されたアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素

40

50

環または多環を表し；

mは、各場合に対してそれぞれ別異に、0～8までの整数であり；

R³、R⁴またはR⁵のうちの少なくともひとつはR⁷であり；さらに、

リガンドはアキラルであり、あるいは、キラルの場合には、単一の立体異性体または立体異性体の混合物である。

【0123】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、遷移金属はパラジウムである。

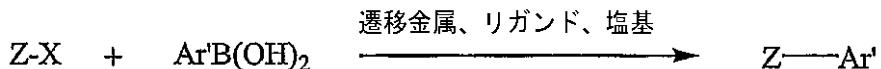
【0124】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1および付随する定義によって表される方法に関し、さらにマイクロ波照射を行うことを含む。

【0125】

ある実施態様においては、本発明に従う方法は次のような反応式2で表され：

【化20】



反応式2

20

【0126】

ここで、

ZおよびAr'は、それぞれ別異に、随意に置換されたアリール、ヘテロアリールおよびアルケニルを含む群から選択され；

Xは、Cl、Br、I、-OS(O)₂アルキル、および-OS(O)₂アリールを含む群から選択され；

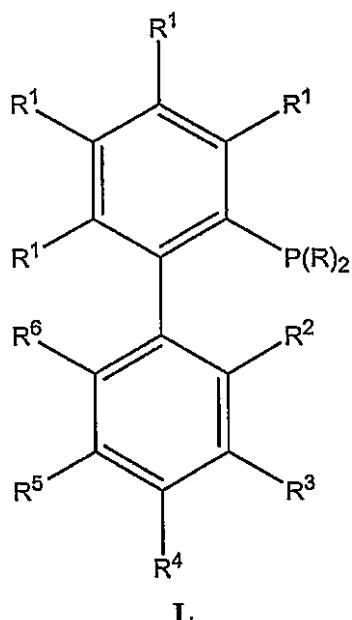
ZおよびAr'は、共有結合している場合があり；

遷移金属は10族の金属から選択され；

塩基は、フッ化物、ヒドリド、水酸化物、炭酸塩、リン酸塩、アルコキシド、金属アミドおよびカルボアニオンを含む群から選択され；さらに、

リガンドは、次の構造式Lで表される化合物を含む群から選択され；

【化21】



40

50

【0127】

ここで、

Rは、各場合に対してそれぞれ別異に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよび $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R¹は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R²は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R³は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R⁴は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R⁵は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R⁶は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R⁷は、各場合に対してそれぞれ別異に、-C(O)OM、-C(O)SM、-C(S)SM、-C(NR⁸)OM、-C(NR⁸)SM、-S(O)OM、-S(O)SM、-S(O)₂OM、-S(O)₂SM、-P(O)(OM)₂、-P(O)(OR⁸)OM、-P(O)(OR⁸)NR⁸M、-P(O)(OR⁸)SM、-N(R⁸)₃M、-P(R⁸)₃M、-P(OR⁸)₃Mおよび-N(R⁸)C(NR⁸R⁸)NR⁸R⁸Mを含む群から選択され；

R⁸は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよびヘテロアラルキルを含む群から選択され；

Mは、アルカリ金属またはアルカリ土類金属であり；

R⁸⁰は、非置換または置換されたアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環または多環を表し；

mは、各場合に対してそれぞれ別異に、0～8までの整数であり；

R³、R⁴またはR⁵のうちの少なくともひとつはR⁷であり；さらに、

リガンドはアキラルであり、あるいは、キラルの場合には、単一の立体異性体または立体異性体の混合物である。

【0128】

ある実施態様においては、本発明は、反応式2および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、遷移金属はパラジウムである。

【0129】

ある実施態様においては、本発明は、反応式2および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、Xは、Cl、BrまたはIである。

【0130】

ある実施態様においては、本発明は、反応式2および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、塩基は、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムである。

【0131】

ある実施態様においては、本発明は、反応式2および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、遷移金属はパラジウムであり；さらに、Xは、Cl、BrまたはIである。

【0132】

10

20

30

40

50

ある実施態様においては、本発明は、反応式2および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、遷移金属はパラジウムであり；さらに、塩基は、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムである。

【0133】

ある実施態様においては、本発明は、反応式2および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、Xは、Cl、BrまたはIであり；さらに、塩基は、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムである。

【0134】

ある実施態様においては、本発明は、反応式2および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、遷移金属はパラジウムであり；Xは、Cl、BrまたはIであり；さらに、塩基は、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムである。

10

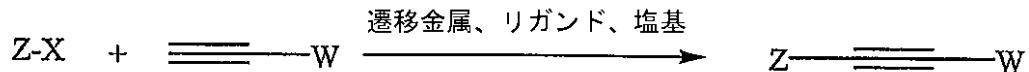
【0135】

ある実施態様においては、本発明は、反応式2および付随する定義によって表される方法に関し、さらにマイクロ波照射を行うことを含む。

【0136】

ある実施態様においては、本発明に従う方法は次のような反応式3で表され：

【化22】



反応式3

【0137】

ここで、

Zは、随意に置換されたアリール、ヘテロアリールおよびアルケニルを含む群から選択され；

Xは、Cl、Br、I、-OS(O)₂アルキル、および-OS(O)₂アリールを含む群から選択され；

Wは、アルキル、-COOH、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-(CH₂)_m-COOHおよび-C(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択され；

ZおよびWは共有結合している場合があり；

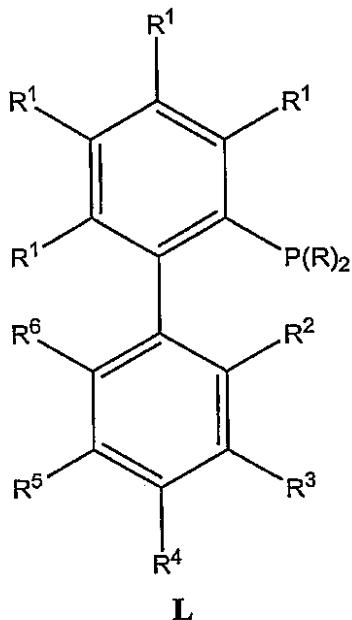
遷移金属は10族の金属から選択され；

塩基は、フッ化物、ヒドリド、水酸化物、炭酸塩、リン酸塩、アルコキシド、金属アミドおよびカルボアニオンを含む群から選択され；さらに、

リガンドは、次の構造式Lで表される化合物を含む群から選択され；

30

【化23】



10

【0138】

20

ここで、

Rは、各場合に対してそれぞれ別異に、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキルおよび $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R¹は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R²は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R³は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R⁴は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R⁵は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、-R⁷および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R⁶は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および $-(CH_2)_m-R^{80}$ を含む群から選択され；

R⁷は、各場合に対してそれぞれ別異に、-C(O)OM、-C(O)SM、-C(S)SM、-C(NR⁸)OM、-C(NR⁸)SM、-S(O)OM、-S(O)SM、-S(O)₂OM、-S(O)₂SM、-P(O)(OM)₂、-P(O)(OR⁸)OM、-P(O)(OR⁸)NR⁸M、-P(O)(OR⁸)SM、-N(R⁸)₃M、-P(R⁸)₃M、-P(OR⁸)₃Mおよび-N(R⁸)C(NR⁸R⁸)NR⁸R⁸Mを含む群から選択され；

R⁸は、各場合に対してそれぞれ別異に、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキルおよびヘテロアラルキルを含む群から選択され；

Mは、アルカリ金属またはアルカリ土類金属であり；

40

50

R^{80} は、非置換または置換されたアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、複素環または多環を表し；

m は、各場合に対してそれぞれ別異に、0～8までの整数であり；

R^3 、 R^4 または R^5 のうちの少なくともひとつは R^7 であり；さらに、

リガンドはアキラルであり、あるいは、キラルの場合には、単一の立体異性体または立体異性体の混合物である。

【0139】

ある実施態様においては、本発明は、反応式3および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、遷移金属はパラジウムである。

【0140】

ある実施態様においては、本発明は、反応式3および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、 X は、Cl、BrまたはIである。

【0141】

ある実施態様においては、本発明は、反応式3および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、塩基は、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムである。

【0142】

ある実施態様においては、本発明は、反応式3および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、遷移金属はパラジウムであり；さらに、 X は、Cl、BrまたはIである。

【0143】

ある実施態様においては、本発明は、反応式3および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、遷移金属はパラジウムであり；さらに、塩基は、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムである。

【0144】

ある実施態様においては、本発明は、反応式3および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、 X は、Cl、BrまたはIであり；さらに、塩基は、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムである。

【0145】

ある実施態様においては、本発明は、反応式3および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、遷移金属はパラジウムであり； X は、Cl、BrまたはIであり；さらに、塩基は、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムである。

【0146】

ある実施態様においては、本発明は、反応式3および付随する定義によって表される方法に関し、さらにマイクロ波照射を行うことを含む。

【0147】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、 R は、各場合に対してそれぞれ別異に、アルキルおよびシクロアルキルを含む群から選択される。

【0148】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、 R はシクロアルキルである。

【0149】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付隨する定義によって表される方法に関し、ここで、 R はシクロヘキシルである。

【0150】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付隨する定義によって表される方法に関し、ここで、 R^1 は水素である。

【0151】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付隨する定義によって表される方法に関し、ここで、 R^2 は、アルキルまたはアルコキシである。

【0152】

10

20

30

40

50

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、R²はアルコキシである。

【0153】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、R²はメトキシである。

【0154】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、R²はアルキルである。

【0155】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、R²はイソプロピルである。 10

【0156】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、R³はR⁷であり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および- (CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

【0157】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表され、ここでR³はR⁷であり；さらに、R⁴およびR⁵は水素である。 20

【0158】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表され、R³は-S(O)₂OMであり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および- (CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

【0159】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表される方法に関し、ここで、R⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および- (CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。 30

【0160】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表され、ここでR⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は水素である。

【0161】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表され、R⁴は-S(O)₂OMであり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および- (CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。 40

【0162】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；さらに、R¹は水素である。

【0163】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²は、アルキルまたはアルコキシである。

【0164】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義に 50

よって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²はアルコキシである。

【0165】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²はメトキシである。

【0166】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²はアルキルである。

【0167】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²はイソプロピルである。

【0168】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R³はR⁷であり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

【0169】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R³はR⁷であり；さらに、R⁴およびR⁵は水素である。

【0170】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R³は-S(O)₂OMであり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

【0171】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

【0172】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は水素である。

【0173】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R⁴は-S(O)₂OMであり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

【0174】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶は、それぞれ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシを含む群から選択され；R³はR⁷であり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

【0175】

10

20

30

40

50

ある実施態様においては、本発明は、反応式 1、2 もしくは 3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶は、それぞれ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシを含む群から選択され；R³はR⁷であり；さらに、R⁴およびR⁵は水素である。

【0176】

ある実施態様においては、本発明は、反応式 1、2 もしくは 3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶は、それぞれ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシを含む群から選択され；R⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。 10

【0177】

ある実施態様においては、本発明は、反応式 1、2 もしくは 3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶は、それぞれ別異に、水素、アルキルおよびアルコキシを含む群から選択され；R⁴はR⁷であり；さらに、R³およびR⁵は水素である。

【0178】

ある実施態様においては、本発明は、反応式 1、2 もしくは 3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はアルコキシであり；R³は-S(O)₂OMであり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。 20

【0179】

ある実施態様においては、本発明は、反応式 1、2 もしくは 3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はアルキルであり；R³は-S(O)₂OMであり；さらに、R⁴およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。 30

【0180】

ある実施態様においては、本発明は、反応式 1、2 もしくは 3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はアルコキシであり；R⁴は-S(O)₂OMであり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。

【0181】

ある実施態様においては、本発明は、反応式 1、2 もしくは 3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はアルキルであり；R⁴は-S(O)₂OMであり；さらに、R³およびR⁵は、それぞれ別異に、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-Si(R⁸)₃、および-(CH₂)_m-R⁸⁰を含む群から選択される。 40

【0182】

ある実施態様においては、本発明は、反応式 1、2 もしくは 3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はメトキシであり；R³は-S(O)₂Onaであり；さらに、R⁴およびR⁵は水素である。

【0183】

ある実施態様においては、本発明は、反応式 1、2 もしくは 3、および付随する定義に 50

よって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はメトキシであり；R³およびR⁵は-S(O)₂ONaであり；さらに、R⁴は水素である。

【0184】

ある実施態様においては、本発明は、反応式1、2もしくは3、および付随する定義によって表され、Rはシクロヘキシルであり；R¹は水素であり；R²およびR⁶はイソプロピルであり；R⁴は-S(O)₂ONaであり；さらに、R³およびR⁵は水素である。

【0185】

多様な一般的事項に関する考察

本発明に従う反応のある実施態様においては、反応物（例えば、アミン、アミド、ボロン酸、ケトンなどまたは芳香族化合物）を過量に用いる必要がない。実質的に化学両論的量の反応試薬を用いることにより、反応は速やかに進行し、所望する生成物が高収率で得られた。例えば、本発明に従うアミノ化またはアミド化（amidation）反応においては、アミンまたはアミドは、芳香族化合物に対してわずか2倍過量、好ましくは20%過量を超えない範囲で使用する。別の方法としては、芳香族化合物は、アミンに対して芳香族化合物はわずか2倍過量、好ましくは20%過量を超えない範囲で使用する。同様の議論は、スズキカップリングにも当てはめられる。

【0186】

一般的に、反応は緩和な温度および圧力で進行し、アリールアミン、アリールアミド、ビアリールなどの生成物が高収率で得られる。従って、本発明に従う緩和な温度における反応から、所望する生成物が、収率45%以上、好ましくは75%以上、より好ましくは80%以上で得られる。反応は、150℃以下、好ましくは20～100℃の範囲で行うことができる。ある実施態様においては、反応は周囲温度で行う。

【0187】

反応は、極性、非プロトン性溶媒を含む広範な溶媒系で行うことができる。別の方法としては、ある実施態様においては、溶媒を加えることなく反応を行うことができる。ある実施態様においては、極性溶媒中で反応を行うことができる。ある実施態様においては、非プロトン性溶媒中で反応を行うことができる。ある実施態様においては、極性、非プロトン性溶媒中で反応を行うことができる。ある実施態様においては、ヒドロキシル性（hydroxylic）溶媒中で反応を行うことができる。ある実施態様においては、水中で反応を行うことができる。

【0188】

緩和な条件下、および/または非極性溶媒中で実施できるアリールアミン、アリールアミド、ビアリールなどの合成経路を提供する能力は、特に、農芸および製薬業界、ならびにポリマー産業において、広範な用途がある。この点に関しては、本発明に従う反応は、感受性が高い官能基、例えば、過酷な反応条件下では不安定になるものなどを含む反応物または生成物に特にふさわしい。

アミンアリール化、アミドアリール化、スズキカップリングなどは、コンビナトリアル合成経路の一部として用いることにより、アリールアミン類、アリールアミド類、ビアリール類などのライブラリーを得ることができる。従って、別の側面からみると、本発明は、上記の方法を用いてアリールアミン類、アリールアミド類、ビアリール類などの多様なライブラリーを作出する方法、ならびにそのようなライブラリーに関する。ライブラリーは可溶性であるか、または不溶性の支持体に固定することができ、固定する場合には、本発明に従う反応を実施する前に、アリール基、アミン、アミド、ボロン酸、ケトンなどの反応物の置換基を介して、または、本発明に従う反応を行った後に、アリールアミン、アリールアミド、ビアリールなどの生成物の置換基を介して固定する。

【0189】

本発明に従うリガンドおよびそれらに基づく方法により、遷移金属を触媒とするアミノ化、アミド化、スズキカップリング、ソノガシラカップリングなどを経由して、炭素-ヘテロ原子結合および炭素-炭素結合を形成でき、そのときの反応条件は、当該分野において既知のリガンドおよび方法を用いた場合には満足のゆく量の生成物が得られないような

10

20

30

40

50

条件である。ある実施態様においては、本発明に従うリガンドおよび方法は、50 以下で上述の変換を触媒し、さらに、ある実施態様においては、そのような反応は室温で進行する。反応が与えられた条件下で生じるということは、出発材料の大半が48時間以内、好ましくは24時間以内、最も好ましくは12時間以内に消費されてしまうような反応速度であるか、または、所望する生成物が非常に多量に生成されることを意味する。ある実施態様においては、本発明に従うリガンドおよび方法は、制限反応試薬に対して1モル%以下の触媒コンプレックスを用いることによって上述の変換を触媒し、また、ある実施態様においては、制限反応試薬に対して0.01モル%以下の触媒コンプレックスを用いることにより、さらにある実施態様においては、制限反応試薬に対して0.0001モル%以下の触媒コンプレックスを用いることによって変換を触媒する。

10

【0190】

本発明に従うリガンドおよびそれらに基づく方法を用いることにより、合成中間体を生成でき、そのような中間体は、当該分野において既知の追加の方法に処した後、所望する最終生成物に変換する。最終生成物としては、製薬化学プログラム、薬剤、殺虫剤、抗ウイルス剤および抗菌剤におけるリード化合物などが挙げられる。さらに、本発明に従うリガンドおよびそれらに基づく方法を用い、所望する最終生成物（例えば、製薬化学プログラム、薬剤、殺虫剤、抗ウイルス剤および抗菌剤におけるリード化合物など）の生成効率を上昇させる、および／または、確立されている合成経路を短縮することができる。

【0191】

触媒反応の例

20

上述したように、ひとつの側面からみると、本発明は、遷移金属に対する新規なリガンドに関する。第二の側面からみると、本発明は、遷移金属を触媒とする炭素・ヘテロ原子結合および炭素・炭素結合の形成反応における、これらのリガンドを含む触媒の使用法に関する。適切な基質の範囲、触媒の回転数、反応条件および効率などを含む、遷移金属を触媒とする反応の多数の特徴は、本発明に従う方法によって改善される。本発明の好ましい側面は、遷移金属を触媒とするアミノ化またはアミド化反応に関し、そのような反応は、アミンまたはアミドに活性化された基Xを有する基質アリール基を混合する作業を含む。反応は、新規なリガンドを含む遷移金属触媒を少なくとも触媒量含み、そのような組み合わせは、金属触媒がアミンまたはアミドのアリール化を触媒するのに適した条件下で維持される。

30

【0192】

適切な基質アリール化合物としては、単純な芳香環（単環もしくは多環）（例えば、ベンゼン、ナフタレン、アントラセンおよびフェナンスレンなど）由来のもの、または、複素芳香環（単環もしくは多環）（例えば、ピロール、チオフェン、チアンスレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサンテン、フェノキサチイン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ブテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナンスリジン、アクリジン、ペリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキソラン、チオラン、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンなど）由来のものが挙げられる。好ましい実施態様においては、反応基Xは、5員、6員または7員環上で置換されており、そのような環は、より大きな多環の一部である場合がある。

40

【0193】

ある実施態様においては、アリール基質は、フェニルおよびフェニル誘導体、複素芳香環化合物、多環芳香環式化合物およびヘテロ芳香環式化合物、ならびに機能化されたそれらの誘導体を含む群から選択される。単純な芳香環および複素芳香環から誘導された適切な芳香環式化合物としては、ピリジン、イミダゾール、キノリン、フラン、ピロール、チオフェンなどが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。融合環系から誘導され

50

た適切な芳香環式化合物としては、ナフタレン、アントラセン、テトラリン、インドールなどが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

【0194】

適切な芳香環式化合物はZpArXという式で表され、ここで、Xは活性化された置換基である。活性化された置換基であるXは、良好な脱離基であるという特徴を有する。お一般的に、脱離基は、ハロゲン化物またはスルホナートなどのような基である。活性化された適切な基としては、塩化物、臭化物およびヨウ化物などのハロゲン化物、ならびに、トリフルート、メシラート、ノナフラーート、およびトシラートなどのスルホナートエスチルなどが挙げられるが、これらはほんの一例にすぎない。ある実施態様においては、脱離基は、ヨウ化物、臭化物および塩化物から選択されるハロゲン化物である。

10

【0195】

Zは、芳香環上のひとつもしくはそれ以上の追加の置換基であり、Zのそれぞれの場合($p > 1$)において独立して選択される。例えば、置換基は、原子価および安定性が許す限りは、各場合に対してそれぞれ別異に、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル(例えば、エステル、カルボキシラート、ホルメートなど)、チオカルボニル(例えば、チオールエスチル、チオールカルボキシラート、またはチオールホルメートなど)、ケチル、アルデヒド、アミノ、アシルアミノ、アミド、アミディノ、シアノ、ニトロ、アジド、スルホニル、スルホキシド、スルフェート、スルホナート、スルファモイル、スルホンアミド、ホスホリル、ホスホナート、ホスフィナート、 $-(CH_2)_m-R_{80}$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O-$ 低級アルキル、 $-(CH_2)_m-$ 低級アルケニル、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-R_{80}$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S-$ 低級アルキル、 $-(CH_2)_m-S-$ 低級アルケニル、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_m-R_{80}$ 、または、上記の保護基、あるいは、固体もしくはポリマー性支持体などであり； R_{80} は、置換または未置換のアリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニルもしくは複素環を表し；さらに、nおよびmは、各場合に対してそれぞれ別異に、0または1~6までの整数である。 p は、好ましくは0~5である。融合環に関しては、アリール基上の置換部位数が増えると、pを適切に調整できる。

20

【0196】

ある実施態様においては、適切な置換基Zとしては、アルキル、アリール、アシル、ヘテロアリール、アミノ、カルボン酸エスチル、カルボン酸、水素、エーテル、チオエーテル、アミド、カルボキシアミド、ニトロ、ホスホン酸、ヒドロキシル、スルホン酸、ハロゲン化物、擬ハロゲン化物基、および置換されたそれらの誘導体などが挙げられ、さらに、pは0~5の整数である。特に、反応は、アセタール類、アミド類およびシリルエーテル類に適合することが期待されている。融合環に関しては、芳香環基上の置換部位数が増えると、pを適切に調整できる。

30

【0197】

本発明に従う方法においては、広範な置換アリール基が有用である。置換基の選択は、使用するアミン、ボロン酸、ケトンなど、ならびに所望する生成物などの因子によって定められ、これらの教示に従って適切なアリール基質が生成することは、当業者にとっては自明である。好ましくは、アリール基質は、干渉するいかなる官能基も含まないことは理解できるはずである。さらに、活性化されたアリール基質の全てが、あらゆるアミン、ボロン酸、ケトンなどと反応するわけではないことも理解できるはずである。

40

【0198】

反応性のアミン、アミド、ボロン酸などは、基質アリール基から隔離された分子、または同一分子内の置換基(例えば、分子内変換などの場合)である場合がある。

【0199】

アミン、アミド、ボロン酸などは、所望する反応生成物が得られるように選択する。アミン、ボロン酸などは機能化されている。アミン、ボロン酸などは、多様な構造様式から選択され、例えば、次のようなものが挙げら得るが、これらに限定されるわけではない：非環式、環式もしくは複素環式化合物、融合環化合物またはフェノール誘導体など。芳香

50

環式化合物およびアミン、ボロン酸などは、ひとつの分子の部位として含まれている場合があり、そのような場合には、アリール化反応は、分子内反応として進行する。

【0200】

ある実施態様においては、アミン、アミド、ボロン酸などは、ある反応条件下において前駆体を転換することにより、イン・サイチュー (*in situ*) で生成される。

【0201】

ある実施態様においては、アリール基質ならびに / または、アミン、アミド、ボロン酸もしくはリガンドは、直接またはつなぎ分子を介して固体支持体に結合している。

【0202】

別の方法においては、アミン、アミド、ボロン酸などの対応する塩をアミン、アミド、ボロン酸の代わりに調製し、使用できる。アミン、アミド、ボロン酸などの対応する塩を反応に使用する場合には、塩基をさらに使用する必要はない。

【0203】

遷移金属触媒の活性型については、十分な特性付けがなされていない。故に、本発明に従う「遷移金属を触媒」とは、本明細書においては、反応容器内に加えられる限りは、任意の触媒性遷移金属および / または触媒前駆体を含み、それらは、必要であれば、イン・サイチュー (*in situ*) で活性型に転換し、あるいは、反応に関与する触媒の活性型である。ある実施態様においては、反応混合物中の遷移金属触媒コンプレックスの量は、触媒量である。ある実施態様においては、その量は、制限反応試薬の量に対して0.0001~20モル%であり、好ましくは0.05~5モル%であり、最も好ましくは1~4モル%である。このとき、制限反応試薬は、芳香環式化合物、アミン、ボロン酸、ケトンなど (または対応するそれらの塩) のいずれでもよく、いずれの反応試薬が化学量論的量より過量であるかに応じて決まる。触媒コンプレックスの分子式が1個以上の金属を含む場合には、反応に使用する触媒コンプレックスの量を調整できる。例えば、 $Pd_2(dba)_3$ は2つの金属中心を有しており、従って、反応に使用する $Pd_2(dba)_3$ の量は、触媒活性を犠牲にすることなく半分にできる。

【0204】

パラジウムおよびニッケルを含む触媒が好ましい。これらの触媒は、類似する反応、すなわち、酸化的付加反応および還元的脱離反応を進行させることができることから、同様に作用することが期待され、そのような反応は、本発明に従う生成物の生成に含まれていると考えられる。新規なリガンドは、例えば、活性を変化させ、所望しない副反応を阻止することなどによって触媒作用を変えると考えられる。

【0205】

好ましくは、本発明に従う方法において使用する触媒は、アリール基ArXと、上に定義したアミン、ボロン酸、ケトンなどとの交差カップリングを媒介できる金属の使用を含む。一般的には、任意の遷移金属 (例えば、d電子を有するものなど) を用いて触媒を調製でき、例えば、周期律表の3~12族の内のひとつ、またはランタノイドから選択される金属などを用いる。しかしながら、ある実施態様においては、金属は後系列遷移金属 (late transition metals)、例えば、5~12族、およびより好ましくは7~12族から選択される。例えば、適切な金属としては、プラチナ、パラジウム、鉄、ニッケル、ルテニウムおよびローディウムなどが挙げられる。反応に使用する金属の特定の型は、反応条件下において金属中心が配位的に不飽和であり、かつ、最も高い酸化状態ではない状態であるように選択する。触媒の金属中心は0価の遷移金属でなければならず、例えば、Ar - X結合に酸化的付加できるPdまたはNiなどである。0価の状態M(0)は、例えば、M(II)などからイン・サイチュー (*in situ*) で作出できる。

【0206】

さらに具体的に説明すると、適切な遷移金属触媒は、プラチナ、パラジウムおよびニッケルの可溶性または不溶性コンプレックスを含む。ニッケルとパラジウムが特に好ましく、パラジウムが最も好ましい。0価金属中心は、触媒を利用した炭素 - ヘテロ原子結合または炭素 - 炭素結合の形成反応に関与していると考えられる。従って、金属中心は、0価

10

20

30

40

50

の状態であるか、または、還元されて金属(0)になれることが望ましい。適切な可溶性パラジウムコンプレックスの例としては、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム [$Pd_2(dba)_3$]、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム [$Pd_2(dba)_3$] およびパラジウムアセタートなどが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。これとは別に、特にニッケル触媒に関しては、酸化的付加段階に対して活性な種は、金属(+1)酸化状態である。

【0207】

パラジウムおよびニッケルを含む触媒が好ましい。これらの触媒は、当該分野において知られているように、同様の反応、主に、交差カップリング反応を進行させることから、同等に作用することが期待される。交差カップリング反応は、本発明に従う生成物(例えば、アリールアミン類、ジアリール類、-アリールケトン類など)の生成過程に含まれている。

【0208】

カップリングはパラジウム触媒によって触媒でき、このとき、パラジウムは、例えば、 Pd/C 、 $PdCl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $(CH_3CN)_2PdCl_2$ 、 $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$ 、およびポリマーに支持された $Pd(0)$ などの様式で用いられるが、これらに限定されるわけではない。別の実施態様においては、反応はニッケル触媒によって触媒でき、このとき、ニッケルは、例えば、 $Ni(acac)_2$ 、 $NiCl_2[P(C_6H_5)_2]$ 、 $Ni(1,5-\text{シクロオクタジエン})_2$ 、 $Ni(1,10-\text{フェナントロリン})_2$

$Ni(dppf)_2$ 、 $NiCl_2(dppf)$ 、 $NiCl_2(1,10-\text{フェナントロリン})$ 、ラネーニッケルなどの様式で用いられるが、これらに限定されるわけではない。「acac」とは、アセチルアセトナートを表す。

【0209】

好ましくは、触媒は、結合支持リガンドを含む金属-リガンドコンプレックス、すなわち、金属-支持リガンドコンプレックスとして反応混合物中に加える。リガンドの効果は、-ヒドリド脱離などの副反応よりもむしろ、生成物を生成する還元的脱離経路などを特に優先するための要である。ある実施態様においては、本発明に従う反応は、ビホスフィン類またはアミノホスフィン類などの二座リガンドを用いる。リガンドがキラルの場合には、ラセミ混合物または精製立体異性体として提供できる。ある実施態様、例えば、アリールアミン合成のための改良法においては、ラセミキレートリガンドを使用することが好ましい。

【0210】

以下に詳細に記載するが、リガンドは、キレートリガンドであり、例えば、ホスフィン類およびビホスフィン類のアルキルおよびアリール誘導体、アミン類、ジアミン類、イミン類、アルシン類、およびそれらのハイブリッド(ホスフィン類とアミン類のハイブリッドを含む)などが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。対イオンを含む所望しない副反応を避けるためには、弱求核性、または非求核性の安定化イオンが好ましい。触媒コンプレックスは、安定なコンプレックスを得るために必要なリガンドを追有する場合がある。さらに、リガンドは、金属コンプレックスの形で反応混合物中に加えることができ、あるいは、金属の添加に対し、別異の反応試薬として加えることができる。

【0211】

支持リガンドは、別異の化合物として反応溶液に加えることができ、または、金属中心にコンプレックスさせることによって金属-支持リガンドコンプレックスを形成した後に反応溶液に加えることができる。支持リガンドとは、反応溶液に加える化合物であって、触媒性金属中心に結合できる。好ましい実施態様においては、支持リガンドはキレートリガンドである。とくに理論的な裏付けがあるわけではないが、支持リガンドは所望しない副反応を抑制し、さらに、所望する過程の速度および効率を高めると予測されている。さらに、一般的に、支持リガンドは、触媒性遷移金属の沈澱を阻止する。本発明は金属-支持リガンドコンプレックスの形成を必要とするわけではないが、そのようなコンプレックスは、本発明における中間体であるという仮定と一致することが示されており、また、反

10

20

30

40

50

応の経過に影響を及ぼす支持リガンドの選択で注目されている。

【0212】

支持リガンドは、制限反応試薬、すなわち、アミン、ボロン酸、ケトンなど、または芳香環式化合物に対して0.0001~40モル%の範囲で使用する。一般的に、触媒コンプレックスに対する支持リガンドの比は、約1~20の範囲であり、好ましくは約1~4の範囲であり、最も好ましくは2である。これらの比は、金属が1個のコンプレックスおよび結合部位がひとつのリガンドに基づく値である。リガンドがさらに結合部位を有する（すなわち、キレートリガンドである）場合、または、触媒が1個以上の金属を有する場合には、比をそれらにあわせて調整する。例えば、支持リガンドBINAPは、2個の対等なリン原子を有し、従って、触媒に対するBINAPの比は、1~10に下がり、好ましくは約1~2であり、最も好ましくは1である。逆に、 $Pd_2(dba)_3$ は2個のパラジウム金属中心を有し、 $Pd_2(dba)_3$ に対する非キレートリガンドの比は1~40に上昇し、好ましくは1~8であり、最も好ましくは4である。

【0213】

本発明に従う方法の好ましい実施態様においては、遷移金属触媒は、1個またはそれ以上のホスフィンまたはアミノホスフィンリガンドなどをルイス塩基性リガンドとして含み、ここで、ルイス塩基性リガンドは、遷移金属触媒の安定性および電子輸送特性を制御し、ならびに/または、金属中間体を安定化させる。ホスフィンリガンドは市販されており、または、既知の過程と類似の方法に従って調製できる。ホスフィン類は、一座ホスフィンリガンド、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリイソプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリメチルホスファイト、トリエチルホスファイト、トリプロピルホスファイト、トリイソプロピルホスファイト、トリブチルホスファイトおよびトリシクロヘキシルホスファイトなど、特に、トリフェニルホスフィン、トリ(ο-トリル)ホスフィン、トリイソプロピルホスフィン、またはトリシクロヘキシルホスフィン；あるいは、二座ホスフィンリガンド、例えば、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)、1,2-ビス(ジメチルホスフィノ)エタン、1,2-ビス(ジエチルホスフィノ)エタン、1,2-ビス(ジプロピルホスフィノ)エタン、1,2-ビス(ジイソプロピルホスフィノ)エタン、1,2-ビス(ジブチルホスフィノ)エタン、1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン、1,3-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)プロパン、1,3-ビス(ジイソプロピルホスフィノ)プロパン、1,4-ビス(ジイソプロピルホスフィノ)ブタンおよび2,4-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)ペンタンなどである。アミノホスフィン類は一座であり、例えば、アミノホスフィンの各分子は、触媒性金属原子に対してルイス塩基性窒素原子またはルイス塩基性リン原子のみを供与している。別の場合には、アミノホスフィンはキレートリガンドであり、例えば、触媒性金属原子に対してルイス塩基性窒素原子およびルイス塩基性リン原子を供与できる。

【0214】

いくつかの例においては、反応混合物中にさらに反応試薬を加え、遷移金属触媒または活性化アリール核の反応性を高める必要がある。特に、適切な塩基を加えることが好ましい。一般的に、本発明の実施においては、多様な塩基を用いることができる。変換機構のどの点に塩基が関与しているのかは確認されていない。場合によっては、塩基は、金属との共働が可能な状況下において、立体障害によって金属との共働性を邪魔することがある（すなわち、アルカリ金属アルコキシドなど）。塩基の例としては、ナトリウムtert-ブトキシドなどのアルコキシド類；ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、およびアルカリ金属ビス(トリアルキルシリル)アミド（例えば、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(LiHMDS)またはナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(NaHMDS)など）などのアルカリ金属アミド類；三級アミン類（例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-5-エン(DBU)など）；アルカリまたはアルカリ土類カルボナート、ビカルボナートまたはヒドロキシド（例

10

20

30

40

50

えば、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム、バリウム、カリウムのカルボナート、ホスフェート、ヒドロキシドならびにビカルボナートなど)などが挙げられるが、これらは例示にすぎない。適切な塩基としては、NaH、LiH、KH、K₂CO₃、Na₂CO₃、Tl₂CO₃、Cs₂CO₃、K(OtBu)、Li(OtBu)、Na(OtBu)K(OAr)、Na(OAr)およびトリエチルアミン、またはそれらの混合物などが挙げられるが、これらは単なる例示である。好ましい塩基としては、CsF、K₃PO₄、DBU、NaOt-Bu、KOt-Bu、LiN(i-Pr)₂(LDA)、KN(SiMe₃)₂、NaN(SiMe₃)₂およびLiN(SiMe₃)₂などが挙げられる。

【0215】

本発明に従う方法においては、塩基は、ほぼ化学量論的割合で用いられる。本発明は、緩和な反応条件下で所望する生成物を高収率で得ることにおいて、大過量の塩基を使用する必要がないことを示すものである。塩基は、4当量を超えない、好ましくは2当量を超えない量で十分である。さらに、アミン、ボロン酸などの対応する塩を使用する反応においては、追加の塩基は不要である。

10

【0216】

上記の議論から明らかなように、本発明に従うアミノ化、スズキカップリングおよび-アリール化反応によって生成される生成物は、さらに反応過程に供することにより、所望するそれらの誘導体が得られる。許容されるそのような誘導体化反応は、当該分野において既知の従来から行われている過程に従って実施できる。例えば、可能な誘導体化反応としては、エステル化、アルコールのアルデヒドおよび酸への酸化、アミド類のN-アルキル化、ニトリル還元、エステルによるアルコールのアシル化、アミンのアシル化などが挙げられる。

20

【0217】

スズキ-ミヤウラカップリングの例

リガンドの選択：化合物1の電子に富んだ低級芳香環は、スルホナートなどの水溶性基を取り込みやすいことがわかっている(図1の構造式1)。実際、濃塩酸を用い、40°で24時間かけて1を処理し、NaOHで処理後に調べたところ、3'位が限定的にモノスルホン化した化合物2が収率99%で得られた(図1の反応式1)。化合物2を用いることにより、水性溶媒中、高度に機能化された塩化アリール類と、複素環式塩化物/臭化物(カルボン酸、アミン、アルコール、スルホナートおよびスルホン酸を含む)ならびにアリール/アルキル-ボロン酸のスズキ-ミヤウラカップリングが高収率で進行した。

30

【0218】

選択した反応：化合物2に基づく触媒系を使用し、疎水性基質と親水性基質とのカップリングについて研究した。初期の結果を図2に示す。電気的に中性の1-クロロ-3,4-ジメチルベンゼンとフェニルボロン酸について、溶媒として水を用い、室温でカップリングさせることにより、対応するビアリールが収率99%で得られた(図2の実験番号1)。3-クロロベンズアミドと立体的に束縛された2,6-ジメチルフェニルボロン酸をカップリングさせて99%の収率でビアリールアミドを得るために、100°の温度が必要であった(図2の実験番号2)。同一のカップリング生成物は、マイクロ波照射(150°、10分間)を利用することにより、94%の収率で得られた(図2の実験番号2)。この結果は、化合物2に基づく触媒系の熱安定性の高さを示すものであることを示唆している。3-クロロ安息香酸とフェニルボロン酸とのカップリングは、0.5%のPdを用いることによって室温で、また、0.1%のPdを用いることによって100°で進行し、カップリング生成物の収率は両者とも97%であったことがわかった(図2の実験番号3)。同様の触媒活性は、3-クロロ安息香酸と2-メチルフェニルボロン酸とのカップリングにおいても観察され、0.5%のPdを用いた場合には室温で、0.1%のPdを用いた場合には100°で、所望する生成物がそれぞれ収率95%および96%で得られた(図2の実験番号4)。同一のカップリング生成物は、マイクロ波照射(150°、10分間)および0.1%のPdを用いることにより、98%の収率で得られた(図2の実験番号4)。5-クロロ-2-ヒドロキシ安息香酸と2-メチルフェニルボロン酸との組み合わせでは、反応速度は遅かったが、2%のPd(室温)または0.1%のPd(100°)においてビアリール生成物が高収率で得られた(図2の実験番号5)。

40

50

【0219】

水性溶媒中での疎水性臭化アリールのスズキ - ミヤウラカップリングについては、支持リガンド無しで作用する触媒を含む触媒の組み合わせを用いることによって進行することが報告されている。しかしながら、ある程度の束縛がある基質の組み合わせへの適用に関しては、開示されていないか、成功していない。Pd(OAc)₂ / 化合物2触媒系がこの制限を回避できるか否かを確認することを目的として、適度に束縛された2つの基質の組み合わせについて、水を溶媒として用い、室温で試験を行った。2-プロモメシチレンと2-メチルフェニルボロン酸との反応、ならびに、2-プロモトルエンと2,6-ジメチルフェニルボロン酸との反応によりビアリールが生成し、該ビアリールは、アリール - アリール結合に対してオルト位に3個の置換基を有していた（図2の実験番号6~7）。水中、100 における2-プロモメシチレンと2,6-ジメチルフェニルボロン酸とのカップリングを行うことにより、アリール - アリール結合に対してオルト位に4個の置換基を有するビアールを生成させようとする試みでは、所望する生成物は全く得られなかった。このことは、化合物1を用いた触媒系において観察された結果とは対照的であった。発明者らの知る限りでは、この実験は、水または水 / 有機溶媒の二層性溶媒を用い、室温で行う、束縛のある基質の組み合わせのカップリングに関する初の成功例である。

【0220】

本方法の範囲を定めることを目的として、クロロ安息香酸と3-カルボキシフェニルボロン酸、2-ヒドロキシフェニルボロン酸、2-アミノフェニルボロン酸、2-アセチルフェニルボロン酸および2-ホルミルフェニルボロン酸との反応について調べた。これらのカップリング過程は、全て、1%の触媒を用いることによって良好な収率で進行した（図3実験番号1~3）。マイクロ波照射（150 ）を行うことにより、4-クロロ安息香酸と3-カルボキシフェニルボロン酸とのカップリングは、1%のPdの存在下、10分で終了し、生成物の収率は95%であり（図3の実験番号1）、ここでも、高温での触媒の安定性が示された。

【0221】

機能化された親水性塩化アリールと置換アリールボロン酸とのスズキ - ミヤウラカップリングも可能である。芳香環上にフェノール性基（図3の実験番号4）およびアミノ基（図3の実験番号5）を有するクロロ安息香酸は、置換アリールボロン酸（それぞれ、4-シアノフェニルボロン酸および3-アミノフェニルボロン酸）と効率的に結合し、高収率（それぞれ、92%および99%）でビアリール生成物が生成した。興味深いことに、4-クロロベンゼンスルホン酸は、メチルボロン酸と首尾良く結合し、収率96%でスルホン酸誘導体が得られた（図3の実験番号6）。注目すべき点は、この反応が、保護されていないスルホン酸を有するハロゲン化アリールのスズキ - ミヤウラカップリングである点である。スルホン酸は、反応条件下においては、間違なく迅速にスルホナートに転換する。保護されたスルホン酸とのハロゲン化アリールのスズキ - ミヤウラカップリングの例としては、次のようなものが挙げられるa) B.G. アヴィタビル (Avitabile)、C.A. スミス (Smith)、D.B. ジュッド (Judd)、Org.Lett., 2005, 7, 843；b) A. ハリ (Hari)、B.L. ミラー (Miller)、Org.Lett., 1999, 1, 2109；c) E.W. バクスター (Baxter)、J.K. ルーター (Rueter)、S.O. ノーテイ (Nortey)、A.B. ライツ (Reitz)、Tetrahedron Lett., 1998, 39, 979 など。

【0222】

交差カップリング過程に複素環式化合物（それらは、天然に存在する多数の生成物にはよく見られる）を用いるには難点があることが知られている。水溶性複素環式ハロゲン化合物を水性層でスズキカップリングさせる例について、ごくわずかしか発表されていない。支持リガンドとして化合物2を用い、反応が難しい多様な親水性複素環式ハロゲン化合物をスズキ - ミヤウラカップリングさせることについて実験を行った。結果を図4に示す。図4に示すように、この方法は、インドール（遊離のN-Hを有する）、ピリジンおよびチオフェンを含む、複素環式塩化物および臭化物を有する別異の多数のカルボン酸に対して有効に作用した（図4の実験番号2~3、5）。Pd(II)などの金属中心とキレートする可能

10

20

30

40

50

性がある2-アミノ-5-クロロピリジンですら、3-ピリジルボロン酸と首尾良く結合し、収率は93%であった（図4の実験番号4）。

【0223】

化合物1を用いた3-クロロ安息香酸とフェニルボロン酸とのスズキ-ミヤウラカップリングは、水／有機溶媒の二層性溶媒系を用い、100℃で効率的に転換が生じ、所望する生成物の収量も高かった（図5の実験番号3および4）。しかしながら、室温では、このような条件下では反応は非常に遅かった（図5の実験番号5）。両親媒性のリガンド2を用いた場合には、1の場合と比較して活性の劇的な上昇が観察され、水中、室温においてピアリール生成物が収率97%で生成した（図5の実験番号7）。同様の二層性溶媒系において、化合物1を用いた触媒系は多くの場合に有効だと考えられるが、まだ十分に調べられていない。

10

【0224】

ソノガシラカップリングの例

リガンドの選択：化合物3に水溶性スルホナート基を導入することにより、両親媒性のソノガシラ触媒が得られ、これを用いることにより、これまで報告されてきた制限を回避し、親水性基質の組み合わせをカップリングさせることができ（図1の構造式3を参照）。室温において、化合物3を発煙硫酸（H₂SO₄/20%SO₃）で24時間処理することにより、4'位が選択的にモノスルホン化された化合物4が得られ、これをNaOHで処理し、精製した後の収率は93%であった（図1の反応式3）。

【0225】

20

選択した反応：最初に、PdCl₂(CH₃CN)₂／化合物4に基づく触媒系、水／アセトニトリルの二層性溶媒系を用いることにより、プロピオル酸は、3-プロモアニソールおよび3-ブロモ安息香酸と首尾良く結合し、アリールアルキノイックアシッド（aryl alkynoic acid）がそれぞれ収率70%および69%で得られた（図6の実験番号1～2）。この結果は、ソノガシラカップリング反応における顕著な進展を示すものである。なぜならば、電子欠損プロピオラートエステルは、求核性攻撃に対する反応性が高まっていること、およびPd触媒存在下においてはポリマー化しやすいという性質から、カップリング対としては難物だったからである。例えば、「電子欠損亜鉛アセチリドを使用することにより、ハロゲン化アリールとのカップリングを可能にする（Use of electron-deficient zinc acetylides allows coupling with aryl halides）」（E.-I.ネギシ（Negishi）、L.アナスタシア（Anastasia）、Chem.Rev., 2003, 103, 1979）および該文献中の引用文献；「電子欠損末端アルキン類および電子欠損もしくは中性のヨウ化アリールのカップリングに対するK₂CO₃の使用（Use of K₂CO₃ for the coupling of electron-deficient terminal alkynes and electron-deficient or neutral aryl iodides）」（T.エカート（Eckert）、J.イパクチ（Ipaktschi）、Syn.Comm., 1998, 28, 327）；または、「電子欠損末端アルキン類およびジフェニルヨウ化物塩のカップリングにおけるK₂CO₃の使用（Use of K₂CO₃ for the coupling of electron-deficient terminal alkynes and diphenyliodonium salts）」（U.ラダクリシュナン（Radhakrishnan）、P.J.スタング（Stang）、Org.Lett., 2001, 3, 859）などを参照。興味深いことに、ヨウ化アリールおよび多様なアルキノエート類のカップリング反応においては、水が必須である。Y.ウオズミ（Uozumi）、K.コバヤシ（Kobayashi）、Heterocycles, 2003, 59, 71。カルボン酸を有する親水性の塩化アリール（図6の実験番号3および5）および脂肪族カルボン酸を含むアルキン（図6の実験番号4）のカップリングは収率が良好であった。さらに、化合物4および水／アセトニトリル溶媒系を用いることにより、塩化アリールとアリールアルキンとのカップリングでは、アリールアルキンをゆっくり添加する必要がない（図6の実験番号6～8）。この結果は、水／有機溶媒の界面に存在している触媒に近接しているアルキンの有効濃度が低いことが原因だと考えられる。

30

【0226】

反応条件

本発明に従う反応は、広範な条件下で実施でき、本明細書に記載している溶媒および温度範囲に限定されるわけではなく、それらは、本発明に従う過程の好ましい様式に対応さ

40

50

せているだけであることは自明である。

【0227】

一般的に、反応は、反応物、触媒または生成物に悪影響を与えないような緩和な条件を用いて行なうことが望ましい。例えば、反応温度は反応速度、ならびに、反応物および触媒の安定性にも影響を及ぼす。通常、反応は、25～300 の範囲、より好ましくは25～150 の範囲で行う。

【0228】

一般的に、本発明に従う反応は、液体反応媒体中で行う。反応は、溶媒を添加せずに行なうこともできる。別 の方法としては、反応は、不活性溶媒中、好ましくは、触媒を含む反応材料が実質的に可溶性である溶媒中で行う。適切な溶媒としては次のようなものが挙げられる：ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム、t-ブチルメチルエーテルなどのエーテル類、テトラヒドロフランおよび水など；クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロベンゼンなどのハロゲン化溶媒；ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、ペンタンなどの脂肪族または芳香環式炭化水素溶媒；酢酸エチル、アセトンおよび2-ブタノンなどのエステル類およびケトン類；アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどの極性非プロトン性溶媒；あるいは、2種もしくはそれ以上の溶媒の組み合わせ。

【0229】

本発明は、溶媒の二層性混合物中、エマルジョンもしくは懸濁液中の反応、または、脂質小胞もしくは二重層中の反応も包含する。ある実施態様においては、触媒反応は、反応物の内のひとつまたはリガンドが固体支持体に固定された状態で、固層中で行なうことが好ましい。

【0230】

ある実施態様においては、反応は、窒素もしくはアルゴンなどの不活性気体雰囲気下で行なうことが好ましい。

【0231】

ある実施態様においては、マイクロ波照射下で反応を行うことが好ましい。「マイクロ波」という語は、波長が約1ミリメートル(1mm)～1メートル(1m)であるような約300～300,000メガヘルツ(MHz)の電磁波スペクトルをさす。もちろん、マイクロ波の周波数には任意の境界があり、赤外線の周波数以下であるが、無線周波数と称される周波数以上であるとされている。同様に、周波数と波長との間には逆の関係が確立されており、マイクロ波は、赤外線よりも波長は長いが、周波数は短い。一般的に、マイクロ波補助による化学合成技術は、大学および企業領域では十分に確立されている。マイクロ波は、ある種の物質の加熱において、いくつかの優れた長所を有する。特に、マイクロ波がカップリングできる物質（最も一般的には、極性分子またはイオン性種）と相互作用する場合には、マイクロ波は、そのような種の内部で大量の運動エネルギーを瞬時に生み出し、それによって、多様な化学反応を開始するまたは加速させるのに十分なエネルギーが供給される。マイクロ波は、周囲を加熱する必要がない場合に伝導加熱より有利でもあるが、これは、マイクロ波は所望する種と瞬時に反応することができるからである。

【0232】

本発明に従う反応過程は、連続的に、半連続的に、またはバッチ様式で行なうことができ、所望する場合には、液体リサイクル操作を含む。好ましくは、本発明に従う反応過程はバッチ様式で行う。同様に、反応材料、触媒および溶媒の添加様式または順序は、一般的に、反応の成功にとって重要ではなく、従来から行われている任意の様式で実施できる。ある場合には、事象の順序によって反応速度が加速され、例えば、t-BuONaなどの塩基は、反応混合物に最後に加える。

【0233】

反応は、単一の反応帯、または、連続した、もしくは平行した複数の反応帯において行なうことができ、あるいは、長い筒状帯もしくは一連のそのような帯の中でバッチ様式で、または連続的に行なうことができる。使用する構築材料は、反応進行中に出発材料に対して

10

20

30

40

50

不活性でなければならず、装置の組み立ては、反応温度および圧力に耐え得るものでなければならぬ。反応進行中に反応帯にバッチ様式で、もしくは連続的に導入する出発材料または原料の投入方法、ならびに／または、量の調整法は、過程中に適宜使用することにより、出発材料の所望するモル比を維持できる。反応段階は、ひとつの出発材料を他の材料に対して增量添加することによって達成される場合がある。また、反応段階は、金属触媒に対し、出発材料を同時添加することによって組み合わせることができる。完全な転換を所望しない、または得られない場合には、生成物から出発材料を分離し、反応帯に戻すことができる。

【0234】

反応過程は、ガラスで内張したステンレス鋼または類似の様式でつくられた反応装置内で行う。反応帯は、過度の温度変化を制御する、または起こる可能性がある反応温度の「急上昇」を阻止することを目的として、ひとつもしくはそれ以上の内部および／または外部熱交換器に接続する。

【0235】

さらに、ひとつもしくはそれ以上の反応物は、例えば、アリール基のひとつもしくはそれ以上の置換基を誘導体化するなどにより、ポリマーまたはその他の不溶性マトリックスに固定する、またはそれらの内部に組み込むことができる。

【0236】

コンビナトリアルライブラリー

本発明に従う方法は、製薬、農芸化学、またはその他の生化学もしくは医学関連の活性、あるいは材料関連の特性をスクリーニングするための化合物のコンビナトリアルライブラリーの作出にそのまま利用できる。本発明の目的を達成するためのコンビナトリアルライブラリーは、化学的に関連がある化合物の混合物であり、所望する特性に対してそのような化合物群を同時にスクリーニングできる。そのようなライブラリーは、溶液中に存在しているか、または、固体支持体に共有結合している。1回の反応で関連する多数の化合物を調製することにより、実施の必要があるスクリーニング過程の数が大幅に削減され、簡素化される。適切な生物学的、薬剤学的、農芸化学的または物理的特性に対するスクリーニングは、従来から実施されている方法に従って行われる。

【0237】

ライブラリー内の多様性は、別異の多様なレベルで創出できる。例えば、コンビナトリアル法に使用する基質アリール基は、コアアリール部位に関して異なるもの（例えば、環構造に関して変化を与えるなど）、および／または、その他の基質に対して変化させたものを用いることができる。

【0238】

分子量が小さい有機分子のコンビナトリアルライブラリー作成に関しては、当該分野において多様な技術を用いることができる。たとえば、ブロンデル(Blondelle)ら、(1995)Trends Anal. Chem., 14:83; アフィマックス(Affymax)の米国特許第5,359,115号および5,362,899号; エルマン(Ellman)の米国特許第5,288,514号; スティル(Still)ら、PCT公開広報WO 94/08051号; チェン(Chen)ら、(1994)JACS, 116:2661; カー(Kerr)ら、(1993)JACS, 115:252; PCT公開広報WO 92/10092号、WO 93/09668号およびWO 91/07087号; ならびに、ラーナー(Lerner)ら、PCT公開広報WO 93/20242号などを参照。従って、約16~1,000,000またはそれ以上の数の多様化体からなるライブラリーを合成し、特定の活性もしくは特性に関してスクリーニングすることができる。

【0239】

ある実施態様においては、置換された多様化体のライブラリーは、本発明に従う方法をスティル(Still)らのPCT公開広報WO 94/08051号に記載されている技術に適合させることによって合成でき、例えば、基質の一つの位置に存在している加水分解性または光分解性の基を介してポリマービーズに結合させる。スティル(Still)らの技術に従えば、ライブラリーは組になっているビーズ上で合成され、各ビーズは、該ビーズ上の特定の多様化体を検出するための一組のタグを有する。特に、酵素阻害剤の検出に適しているよう

10

20

30

40

50

なある実施態様においては、ビーズは透過性膜の表面上に分散させ、ビーズのリンカーを溶解することによってビーズから多様化体を放出させる。各ビーズから放出された多様化体は膜を通過してアッセイ帯に拡散し、そこで酵素アッセイと相互作用する。多数のコンビナトリアル法についての詳細は以下に記載している。

【0240】

直接的な特性付け：コンビナトリアル化学の分野において広がりを見せている傾向は、質量スペクトロメトリー（MS）などの技術の感度の活用である。MSを用いることにより、フェトモル単位以下の量の化合物の特性付けができる、また、コンビナトリアルライブラリーから選択した化合物の化学構成が直接判断できる。例えば、不溶性支持マトリックス上でライブラリーを作成した場合には、分離している化合物の集団を支持体から先に放出させ、MSによって特性付を行なう。別の実施態様においては、MSサンプル調製技術の一部として、MALDIなどのMS技術を用い、特に、最初に、不安定な結合を用いてマトリックスに化合物をつなぎ止めている場合には、マトリックスから化合物を放出させることができる。例えば、ライブラリーから選択したビーズに対しては、マトリックスから多様化体を放出させることを目的として、MALDI段階において放射線を照射し、MS分析用に多様化体をイオン化することができる。

【0241】

マルチピン合成：本発明に従う方法のライブラリーは、マルチピンライブラリー様式を探ることができる。概説すると、ゲイセン（Geysen）および共同研究者らは（ゲイセン（Geysen）ら、(1984)PNAS,81:3998-4002）、マイクロタイタープレート内に並べたポリアクリル酸格子を有するポリエチレンピン上で行う平行合成によって化合物ライブラリーを作出する方法を紹介している。ゲイセン（Geysen）の技術を用いることにより、マルチピン法を利用し、週に何千もの化合物を合成し、スクリーニングすることができ、さらに、多くのアッセイにおいては、結合させている化合物を再利用できる。適切なリンカー部位をピンに付加し、化合物が支持体から解離できるようにし、合成後に化合物の純度の査定およびさらなる評価を行うこともできる。（ブライ（Bray）ら、(1990)Tetrahedron Lett.,31:5811-5814；ヴァレリオ（Valerio）ら、(1991)Anal.Biochem.,197:168-177；ブライ（Bray）ら、(1991)Tetrahedron Lett.,32:6163-6166）。

【0242】

分割 - カップリング - 再集合：さらに別の実施態様においては、分割 - カップリング - 再結合法を用いることにより、ビーズの組上で多様な化合物ライブラリーを作出することができる（例えば、ヒューテン（Hougtten）、(1985)PNAS,82:5131-5135；および米国特許第4,631,211号；第5,440,016号；第5,480,971号などを参照）。概説すると、名前が示すとおり、ライブラリーに縮退をもたらす各合成段階において、ライブラリー内の特定の位置に付加される別異の置換基の数と同数のグループにビーズを分割し、各々の反応においてそれら別異の置換基にカップリングを起こさせ、さらに、次の繰り返しのために、ビーズをひとつのプールにまとめる。

【0243】

ひとつの実施態様においては、分割 - カップリング - 再集合法は、いわゆる「ティーバック法」と呼ばれる方法に類似した手法で行なうことができる。ここで、「ティーバック法」とは、ヒューテン（Hougtten）によって最初に開発された方法であり、化合物の合成は、多孔性の密封ポリプロピレンバッグの中に入っている樹脂上で生じる（ヒューテン（Hougtten）、(1985)PNAS,82:5131-5135）。バッグを適切な反応溶液中に入れることにより、化合物が結合した樹脂に置換基がカップリングするが、樹脂の洗浄および脱保護などの全てに共通する段階は、ひとつの反応容器内で同時に行なう。合成の最後においては、各バッグは単一の化合物を有している。

【0244】

光に指示され、空間的に位置指定可能な平行化学合成によるコンビナトリアルライブラリー：化合物の同一性が、合成基質上の位置によって示されるようなコンビナトリアル合成様式は、空間的に位置指定可能な合成と称される。ある実施態様においては、コンビナ

10

20

30

40

50

トリアル過程は、固体支持体上の特定の位置に化学反応試薬を添加するように制御しながら行う（ドワー（Dower）ら、（1991）*Annu. Rep. Med. Chem.*, 26:271-280；フォドー（Fodor）、S.P.A.（1991）*Science*, 251:767；ピラング（Pirrung）ら、（1992）米国特許第5,143,854号；ヤコブス（Jacobs）ら、（1994）*Trends Biotechnol.*, 12:19-26）。光リソグラフィーの空間的解析により、小型化が可能になった。この技術は、光不安定な保護基を用いた保護／脱保護反応の使用を介して実施できる。

【0245】

本技術の重要な点については、ギャロップ（Gallop）らが記載している（（1994）*J. Med. Chem.*, 37:1233-1251）。合成基質は、光不安定なニトロペラトリルオキシカルボニル（NVO-C）で保護したアミノリンカーまたはその他の光不安定なリンカーの共有結合を介してカップリング用に調製する。光を用い、カップリングのための合成支持体の特定の領域を選択的に活性化する。光により、光不安定な保護基を除去する（脱保護）ことにより、選択した領域が活性化される。活性化後、アミノ酸アナログの最初の組を表面全体に接触させるが、このとき、各アミノ酸アナログは、アミノ末端に光不安定な保護基を有する。カップリングは、前の段階において光によって指示された領域においてのみ生じる。反応を止め、プレートを洗浄し、第二の保護基によって基質を発光させ、第二の保護ビルディングブロックを用いた反応を行うために、別異の領域を活性化する。マスクのパターンおよび反応物の配列により、生成物およびその位置が規定される。この方法は光リソグラフィー技術を使用していることから、合成できる化合物の数は、適切な解析法によって指定できる合成部位の数によってのみ制限される。各化合物の位置は、あらかじめわかっており、従って、他の分子との相互作用を直接的に評価できる。

【0246】

光に支持される化学合成においては、生成物は発光パターンおよび反応物の添加順序によって決まる。リソグラフィーパターンを変化させることにより、被験化合物の別異の多数の組を同時に合成できる。この特徴は、別異の多数のマスキング法をリードするものである。

【0247】

コードされているコンビナトリアルライブラリー：さらに別の実施態様においては、本発明に従う方法は、コードされているタグ系を有する化合物ライブラリーを使用する。コンビナトリアルライブラリーからの活性化合物の確認において最近改良された点は、タグを用いた化学指標系（chemical indexing system）を用いることであり、このとき、該タグは、あるビーズで進行した反応段階、さらに、おそらく、ビーズに結合している化合物の構造を特異的にコードしている。概念的に、この方法は、ファージディスプレイライブライブラリーを模倣したものであり、この場合、活性は発現されたペプチドに由来するが、該活性ペプチドの構造は対応するゲノム性DNA配列から推定される。合成コンビナトリアルライブラリーを最初にコードするときには、DNAをコードとして用いた。その他の多様なコード様式が報告されており、例えば、シークエンス可能な生体オリゴマー（例えば、オリゴヌクレオチドおよびペプチドなど）を用いたコード、シークエンス不可能な追加のタグを有する二元コードなどが挙げられる。

【0248】

コードされているコンビナトリアルライブラリー - シークエンス可能な生体オリゴマーを用いたタグ付け：オリゴヌクレオチドを用いてコンビナトリアル合成ライブラリーをコードする方法の原理については、1992年に記載されており（ブレンナー（Brenner）ら、（1992）*PNAS*, 89:5381-5383）、そのようなライブラリーの例については、翌年明らかにされている（ニードル（Needle）ら、（1993）*PNAS*, 90:10700-10704）。Arg、Gln、Phe、Lys、Val、D-ValおよびThr（三文字アミノ酸コード）（それらの各々は、特定のジヌクレオチド（それぞれ、TA、TC、CT、AT、TT、CAおよびAC）によってコードされている）のすべての組み合わせから構成される、名目上7⁷個のペプチドのコンビナトリアルライブラリーは、固体支持体上で、ペプチドおよびオリゴヌクレオチド合成を交互に連続して行うことにより調製された。この作業においては、ビーズ上のアミン結合性官能基としては、ペプチド

10

20

30

40

50

またはオリゴヌクレオチド合成に対して特別に弁別したが、その方法は、オリゴヌクレオチド合成に対しては、保護OH基を生成し、ペプチド合成に対しては保護NH₂基を生成するような反応試薬を用いてビーズを同時にあらかじめインキュベートした（比は1:20）。反応が完結したときには、タグはそれぞれ、コードを有する69量体、14ユニットから構成されていた。ビーズに結合したライブラリーは、蛍光ラベルした抗体とインキュベートし、強力な蛍光を発する結合抗体を有するビーズは、蛍光活性セルソーティング（FACS）によって回収した。DNAタグはPCRで増幅させてシーケンスし、予測されたペプチドを合成した。そのような技術に続き、本発明に従う方法において使用するために化合物ライブラリーを誘導体化するが、このとき、タグの付いたオリゴヌクレオチド配列によって特定のビーズで進行する次のコンビナトリアル反応が確認され、従って、ビーズ上の化合物が確認できる。

【0249】

オリゴヌクレオチドタグを使用することにより、非常に高度なタグ分析が可能になった。そうであっても、本発明に従う方法では、タグおよびライブラリー構成成分の交互共合成に必要な保護基の直交組を選択するにあたっては、注意を要する。さらに、タグの化学的不安定性（特に、ホスフェートおよび糖アノマー結合）により、オリゴマーでないライブラリーの合成に対して使用できる反応試薬および反応条件の選択が制限される場合がある。ある実施態様においては、ライブラリーは、アッセイ用の被験化合物ライブラリー構成成分を選択的に分離できるようなリンカーを用いる。

【0250】

ペプチドは、コンビナトリアルライブラリー用のタグ分子としても用いられる。当該分野において2つの事例が明らかにされているが、両者とも、固体層に対して分岐リンカーを使用しており、該固層上では、コード鎖とリガンド鎖が交互に組み合わさっている。第一の試み（カーラー（Kerr）ら、(1993)J.Am.Chem.Soc., 115:2529-2531）においては、合成の直交性は、コード鎖に対して酸不安定保護基を、化合物鎖に対して塩基不安定保護基を用いることによって得られた。

【0251】

もう一つの方法（ニコラエフ（Nikolaiev）ら、(1993)Pept.Res., 6:161-170）においては、分岐リンカーを用い、コードユニットおよび被験化合物がどちらも樹脂上の同一官能基に結合できるようにした。ひとつの実施態様においては、分岐点とビーズの間に解裂可能なリンカーを配することにより、解裂によってコードおよび化合物を含む分子を放出させる（プテック（Ptek）ら、(1991)Tetrahedron Lett., 32:3891-3894）。別の実施態様においては、解裂可能なリンカーは、被験化合物が、コードを残してビーズから選択的に分離されるように配置する。この最後の構築体は特に重要である。なぜならば、コード基の干渉を受けることなく被験化合物をスクリーニングできるからである。ペプチドライブラリー構成成分およびそれらに対応するタグの独立解裂およびシーケンスに関する例においては、タグからペプチド構造が正確に予測できることが確認されている。

【0252】

コードされているコンビナトリアルライブラリー - シーケンス不可能なタグ：二元コード：被験化合物ライブラリーをコードするための別の様式としては、二元コードに用いられるシーケンス不可能なエレクトロフォリック（electrophoretic）タグ分子の組を用いる（オーマイヤー（Ohlmeyer）ら、(1993)PNAS, 90:10922-10926）。タグの例としては、ハロアロマティックアルキルエーテル（haloaromatic alkyl ethers）が挙げられ、それらは、電子捕獲ガスクロマトグラフィー（ECGC）により、フェトモルレベル以下で、トリメチルシリルエーテルとして検出される。アルキル鎖の長さの変化、ならびにハロゲン化芳香族置換基の性質および位置により、少なくとも40個のそのようなタグが合成でき、原理的には、2⁴⁰個（例えば、上限10¹²など）の別異の分子をコードできる。もとの報告（オーマイヤー（Ohlmeyer）ら、同上）においては、光によって解裂するo-ニトロベンジルリンカーを介し、ペプチドライブラリー中の可能なアミン基の約1%にタグが結合していた。この方法は、ペプチド様分子またはその他のアミン含有分子のコンビナトリアル

10

20

30

40

50

ライプラリーを調製する際に便利である。しかしながら、基本的にどんなコンビナトリアルライプラリーをもコードできる、より多目的な系を開発した。ここでは、化合物は、光によって解裂されるリンカーを介して固体支持体に結合しており、タグは、カルベンがビーズマトリックスに挿入されているカテコールエーテルリンカーを介して結合している（ネスラー（Nestler）ら、（1994）J.Org.Chem., 59:4723-4724）。この直交結合法により、溶液中でのアッセイのためにライプラリー構成成分を選択的に脱離できるようになり、タグを酸化的脱離させた後に、ECGCによって解読できるようになった。

【0253】

当該分野のいくつかのアミド結合ライプラリーでは、アミン基に結合したエレクトロフォリックタグを有する二元コードを採用しているが、これらのタグをビーズマトリックスに直接結合させることにより、コードされているコンビナトリアルライプラリーにおいて調製できる構造がさらに多様化する。このように結合させることにより、タグおよびそれらのリンカーは、ビーズマトリックスと同程度に非反応性である。二元コードコンビナトリアルライプラリーにおいては、2つの報告がなされており、エレクトロフォリックタグは固体支持体に直接結合しており（オーマイイヤー（Ohlmeier）、（1995）PNAS92:6027-6031）、目的の化合物ライプラリー作成のための指針を提供する。いずれのライプラリーも直交結合法を用いて構築されており、ライプラリー構成成分は、光不安定なリンカーによって固体支持体に結合されており、タグは、激しい酸化によってのみ解裂可能なリンカーを介して結合されている。ライプラリー構成成分は、固体支持体からの部分的光溶出を繰り返して行えることから、ライプラリー構成成分は、複数のアッセイに使用できる。光溶出が自在に行えることにより、ハイスループット反復スクリーニングアッセイも実施できるようになった。始めに、96ウェルのマイクロタイタープレートに複数個のビーズを入れ；二番目に、化合物を部分分離してアッセイプレートに移し；三番目に、金属結合アッセイによって活性ウェルを確認し；四番目に、対応するビーズを新しいマイクロタイタープレートに一列に並べ替え；五番目に、単一の活性化合物を確認し；さらに、六番目に、構造を解読する。

10

【実施例】

【0254】

本発明を一般的に記載してきたが、以下の実施例を参照することにより、よりよく理解できるものと思われる。これらの実施例は、本発明の一部の側面および実施態様を具体的に示すことのみを目的としており、本発明を限定するものではない。

30

【0255】

実施例1 - - 一般的実験法の詳細

反応試薬：Pd(OAc)₂は、イングルハード（Englehard）から購入し、精製せずに用いた。ジクロロメタンは、CYCLE-TAINER（登録商標）溶媒運搬用小樽に入った状態でT.J.ベイカー（Baker）から購入し、これにアルゴンを2時間激しく通し、さらに、アルゴン加圧下、中性アルミナと酸化銅（II）を充填した2本のカラムに通して精製した。その他の反応試薬は、全て、市販品を購入し、さらに精製することなく使用した。分析法：全ての反応は、アルゴン雰囲気下で行った。IRスペクトルは、NaClプレート（薄膜）を用い、Perkin-Elmer Model2000FT-IRからデータを得た。¹H NMRおよび¹³C NMRスペクトルは、Bruker 400MHz NMRを用いて記録し、化学シフトは、残留重水素化溶媒または内部標準であるテトラメチルシランに対するppmで示した。収率とは、キャピラリーガスクロマトグラフィー（GC）および水素核磁気共鳴スペクトル（¹H NMR）分析によって純度95%以上と判断された化合物の単離収率をさす。既知の全ての化合物の¹H NMRおよび融点（存在する場合は）を文献値と比較した。大部分の化合物については、元素分析を行うことによってさらに特性付けを行った。

40

【0256】

実施例2 - - 水溶性リガンド2の調製（図1の反応式1を参照）

オープンで乾燥させた25mlの丸底フラスコに、テフロン（登録商標）被覆磁気攪拌子を入れ、ゴム栓を付けた後、2-ジクロロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニ

50

ル (5.13g、12.5mmol) および CH_2Cl_2 (5ml) を入れた。氷 / 水槽を用いて溶液を 0 に冷却した後、濃 H_2SO_4 (32.5ml、625mmol) を滴下した。溶液の色はゆっくりと黄色に変わった。あらかじめ加温しておいた油槽中で溶液を 40 に加温し、24時間攪拌した。その後、氷 / 水槽を用いて溶液を 0 に冷却し、碎氷 (約50g) を加えた。溶液は濁り、白色になった。冷却した溶液に、中性 (pH 約 7.0、pH 試験紙で判断) になるまで NaOH 水溶液 (6.0M、約 200ml) を滴下した。水溶液を CH_2Cl_2 (3 × 300ml) で抽出し、減圧濃縮することにより、淡黄色固体を得た。次に、粗生成物を最少量の冷メタノール (約 20ml) に溶解し、濾過後濃縮 (このサイクルを繰り返した) することにより、淡黄色固体のナトリウム 2 - ジクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - デメトキシビフェニル - 3' - スルホナート (2) を得た (6.35g、収率 99%)。融点 165 (赤色に変化、分解)。

10

【 0 2 5 7 】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.88 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.60 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.76 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 3.70 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.14-2.01 (m, 22H). ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 161.3, 157.1, 143.3, 142.9, 137.9, 137.8, 133.7, 133.6, 133.3, 133.2, 131.9, 130.0, 129.3, 128.0, 127.9, 127.8, 105.9, 61.6, 56.1, 50.0, 37.0, 36.9, 34.8, 34.6, 31.7, 31.6, 31.5, 31.2, 31.0, 30.8, 30.7, 28.9, 28.8, 28.7, 28.4, 28.34, 28.31, 28.2, 27.8, 27.7. ^{31}P NMR (162 MHz, CD_3OD) δ : -8.02. IR (neat, cm^{-1}): 3453, 2925, 2849, 1577, 1462, 1448, 1400, 1229, 1191, 1099, 1053, 736.

20

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NaO}_5\text{PS}$ に対する元素分析計算値 : C60.92、H6.69。測定値 C60.40、H6.85 ; ^1H NMR ($\text{d}_4\text{-MeOH}/\text{D}_2\text{O}$) は図 7 に示している。 ^{31}P NMR ($\text{d}_4\text{-MeOH}$) は図 7 に示している。

【 0 2 5 8 】

実施例 3 - - 水中のスズキ - ミヤウラカップリングの一般的な方法 (図 2 を参照)
 スクリューキャップ、「テフロン」製薄膜をつけ、攪拌子を入れた使い捨てチューブに、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.2mg、0.010mmol、1モル%)、ナトリウム 2 - ジクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - デメトキシビフェニル - 3' - スルホナート (10.0mg、0.0200mmol、2モル%)、ハロゲン化アリール (1.00mmol)、ボロン酸 (1.20 ~ 1.50mmol) および K_2CO_3 (276 ~ 690mg、2.00 ~ 5.00mmol) を入れた。チューブを脱気し、アルゴンを充填した (この操作をさらに 2 回繰り返した)。脱気水 (1.5 ~ 3.0ml、減圧下、2 分間超音波照射) を加え、反応混合物は、指示された温度で攪拌するか、または、CEM Discover (登録商標) LabMate マイクロ波装置 (300W、150 、冷却しながらパワーを最適化した) を用いてマイクロ波照射を行った。室温まで冷却した後、 HCl (2.0M) を加えて反応混合物を pH 約 5 程度まで酸性化することによって親水性生成物を単離し、酢酸エチルまたはジエチルエーテルで抽出した。有機層は無水 MgSO_4 を加えて乾燥させ、Celite を用いて濾過後、濃縮することによって粗生成物を得た。生成物は、水から結晶化させることによって精製し、純粋な化合物を得た (^1H NMR および元素分析によって確認)。疎水性生成物は、ジエチルエーテルを用いて水層から抽出し、 MgSO_4 を加えて乾燥させ、Celite を用いて濾過後、乾燥するまで濃縮し、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製した (溶出液はヘキサン)。

30

【 0 2 5 9 】

実施例 4 - - 3,4 - デメチル - ビフェニルの合成 (図 2 の実験番号 1 ; F. ガヴィナ (Gavina)、A.M. コステロ (Costero)、A.M. ゴンザレス (Gonzalez)、J.Org.Chem., 1990, 2060)

40

実施例 3 に記載した一般的な方法を、3,4 - デメチル - クロロベンゼン (0.140ml、1.00mmol)、フェニルボロン酸 (157mg、1.20mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.5mg、0.020mmol、2モル%)、ナトリウム 2 - ジクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - デメトキシビフェニル - 3' - スルホナート (20.0mg、0.0400mmol、4モル%)、 K_2CO_3 (276mg、2.00mmol)、水 (1.0ml)

50

)、10時間、室温という条件で使用した。生成物は、無色油状物質として単離された(151mg、収率99%)。

【0260】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 6.81-7.55 (m, 6H), 2.24 (s, 6H).

実施例5 - - 2',6' - ジメチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸アミドの合成(図2の実験番号2)

実施例3に記載した一般的な方法を、3 - クロロベンズアミド(0.132ml、1.00mmol)、2,6 - ジメチルフェニルボロン酸(180mg、1.20mmol)、Pd(OAc)₂(2.2mg、0.010mmol、1モル%)、ナトリウム - 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジメトキシビフェニル - 3' - スルホナート(10.0mg、0.0200mmol、2モル%)、K₂CO₃(414mg、3.00mmol)、水(2.0ml)、12時間、100 という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された(225mg、収率99%)。

【0261】

マイクロ波照射を利用した方法：実施例3に記載した一般的な方法を、3 - クロロベンズアミド(156mg、1.00mmol)、2,6 - ジメチルフェニルボロン酸(180mg、1.20mmol)、Pd(OAc)₂(4.5mg、0.020mmol、2モル%)、ナトリウム - 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジメトキシビフェニル - 3' - スルホナート(20.0mg、0.0391mmol、4モル%)、K₂CO₃(345mg、2.50mmol)、水(3.0ml)、10分間、150 (冷却しながらマイクロ波照射) という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された(207mg、収率92%)。

融点 = 123 ~ 125

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.85 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.50 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.20 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.13 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 6.87 (br-s, 1H), 6.69 (br-s, 1H), 2.03 (s, 6H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 170.1, 141.6, 140.8, 135.9, 133.8, 132.8, 128.9, 128.1, 127.5, 126.0, 20.96. IR (neat, cm⁻¹): 3347 (br), 3197 (br), 1657, 1602, 1578, 1379, 1102, 770, 737, 703.

C₁₅H₁₅NOに対する元素分析計算値：C79.97、H6.71、測定値：C79.98、H6.48。

【0262】

実施例6 - - ビフェニル - 3 - カルボン酸の合成(図2の実験番号3; N.E.リードビーター(Leadbeater)、S.M.レゾウリー(Resouly)、Tetrahedron, 1999, 55: 11889)
2モル%のPdを使用：実施例3に記載した一般的な方法を、3 - クロロ安息香酸(157mg、1.00mmol)、フェニルボロン酸(145mg、1.20mmol)、Pd(OAc)₂(4.5mg、0.020mmol、2モル%)、ナトリウム - 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジメトキシビフェニル - 3' - スルホナート(20.0mg、0.0400mmol、4モル%)、K₂CO₃(345mg、2.50mmol)、水(1.5ml)、2時間、室温という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された(190mg、収率96%)。

【0263】

0.5モル%のPdを使用：実施例3に記載した一般的な方法を、3 - クロロ安息香酸(157mg、1.00mmol)、フェニルボロン酸(145mg、1.20mmol)、Pd(OAc)₂(1.1mg、0.005mmol、0.5モル%)、ナトリウム - 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジメトキシビフェニル - 3' - スルホナート(5.0mg、0.010mmol、1モル%)、K₂CO₃(345mg、2.50mmol)、水(1.5ml)、8時間、室温という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された(192mg、収率97%)。

【0264】

0.1モル%のPdを使用：実施例3に記載した一般的な方法を、3 - クロロ安息香酸(157

10

20

20

30

40

50

mg、1.00mmol)、フェニルボロン酸(145mg、1.20mmol)、K₂CO₃(345mg、2.50mmol)、水(1.5ml)、Pd/L溶液(Pd(OAc)₂(1.1mg、0.005mmol、0.5モル%)およびナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル-3'-スルホナート(5.0mg、0.010mmol、1モル%)を1mlの水に溶解した溶液を0.200ml)、5時間、100 という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された(192mg、収率97%)。

【0265】

0.1モル%のPdおよびマイクロ波照射を使用：実施例3に記載した一般的な方法を、3-クロロ安息香酸(157mg、1.00mmol)、フェニルボロン酸(145mg、1.20mmol)、K₂CO₃(345mg、2.50mmol)、水(1.5ml)、Pd/L溶液(Pd(OAc)₂(1.1mg、0.005mmol、0.5モル%)およびナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル-3'-スルホナート(5.0mg、0.010mmol、1モル%)を1mlの水に溶解した溶液を0.200ml)、10分間、150 (冷却しながらマイクロ波照射) という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された(192mg、収率97%)。融点=164 (文献値165~166)

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)

δ: 11.90(br-s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.15(d, 1H, J=7.6 Hz), 7.88(d, 1H, J=7.6 Hz), 7.68(d, 2H, J=7.2 Hz), 7.60(t, 1H, J=6.4 Hz), 7.52(t, 2H, J=7.6 Hz), 7.43(t, 1H, J=7.2 Hz).

¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃) δ: 172.6, 141.8, 140.1, 132.7, 130.0, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.0, 127.4.

10

20

30

27

実施例7-2'-メチル-ビフェニル-3-カルボン酸の合成(図2の実験番号4)

0.5モル%のPdを使用：実施例3に記載した一般的な方法を、3-クロロ安息香酸(157mg、1.00mmol)、o-トリルボロン酸(163mg、1.20mmol)、Pd(OAc)₂(1.1mg、0.005mmol、0.5モル%)、ナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル-3'-スルホナート(5.0mg、0.010mmol、1モル%)、K₂CO₃(345mg、2.50mmol)、水(1.5ml)、8時間、室温という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された(201mg、収率95%)。

【0266】

0.1モル%のPdを使用：実施例3に記載した一般的な方法を、3-クロロ安息香酸(157mg、1.00mmol)、o-トリルボロン酸(163mg、1.20mmol)、K₂CO₃(345mg、2.50mmol)、水(1.5ml)、Pd/L溶液(Pd(OAc)₂(1.1mg、0.005mmol、0.5モル%)およびナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル-3'-スルホナート(5.0mg、0.010mmol、1モル%)を1mlの水に溶解した溶液を0.200ml)、6時間、100 という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された(203mg、収率96%)。融点=1689, 1309, 1258, 747.

40

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 12.9(br-s, 1H), 8.01(m, 2H), 7.46(d, 1H, J=7.6 Hz), 7.40(t, 1H, J=7.6 Hz), 7.20-7.14(m, 4H), 2.17(s, 3H). ¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃) δ: 172.8, 142.5, 140.8, 135.5, 134.8, 131.1, 130.7, 129.9, 129.4, 128.8, 128.5, 127.9, 125.2, 20.6. IR(neat, cm⁻¹): 2962, 1689, 1309, 1258, 747.

40

C₁₄H₁₂O₂に対する元素分析計算値：C79.22、H5.70、測定値C79.12、H5.62。

【0267】

実施例8-4-ヒドロキシ-2'-メチル-ビフェニル-3-カルボン酸の合成(図2の実験番号5)

2モル%のPdを使用：実施例3に記載した一般的な方法を、5-クロロ-2-ヒドロキシ安息香酸(173mg、1.00mmol)、2-メチルフェニルボロン酸(163mg、1.20mmol)、Pd(OA

50

c)₂ (4.5mg、0.020mmol、2モル%)、ナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル-3'-スルホナート(20.0mg、0.0400mmol、4モル%)、K₂CO₃(483mg、3.50mmol)、水(2.0ml)、12時間、室温という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された(227mg、収率99%)。

【0268】

0.1モル%のPdを使用：実施例3に記載した一般的な方法を、5-クロロ-2-ヒドロキシ安息香酸(173mg、1.00mmol)、2-メチルフェニルボロン酸(163mg、1.20mmol)、K₂CO₃(345mg、2.50mmol)、水(2.0ml)、Pd/L溶液(Pd(OAc)₂(1.1mg、0.005mmol、0.5モル%)およびナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル-3'-スルホナート(5.0mg、0.010mmol、1モル%)を1mlの水に溶解した溶液を0.200ml)、12時間、100という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された(217mg、収率96%)。融点=151(文献値150~151)

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 11.91 (br-s, 1H), 10.28 (br-s, 1H), 7.83 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.42 (dd, 1H, J=2.4 Hz, J=8.6 Hz), 7.20-7.13 (m, 4H), 6.98 (d, 1H, J=8.4 Hz), 2.20 (s, 3H). ¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃) δ: 175.4, 161.3, 140.4, 138.2, 135.6, 133.7, 131.4, 130.7, 129.9, 127.4, 126.2, 117.9, 111.2, 20.7 IR(neat, cm⁻¹): 3062, 1664, 1614, 1583, 1478, 1440, 1229, 1190, 728.

10

20

実施例9--2,4,6,2'-テトラメチル-ビフェニルの合成(図2の実験番号6; A.リティケ(Littke)、C.ダイ(Dai)、G.C.フ(Fu)、J.Am.Chem.Soc., 2000, 122, 4020)

実施例3に記載した一般的な方法を、2-ブロモ-メシチレン(0.153ml、1.00mmol)、2-メチルフェニルボロン酸(203mg、1.50mmol)、Pd(OAc)₂(4.5mg、0.020mmol、2モル%)、ナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル-3'-スルホナート(20.0mg、0.0400mmol、4モル%)、K₂CO₃(276mg、2.00mmol)、水(1.5ml)、22時間、室温という条件で使用した。生成物は、無色油状物質として単離された(197mg、収率94%)。

【0269】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 7.30-7.19 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 1H), 6.92 (s, 2H), 2.30 (2, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.89 (s, 6H). ¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃) δ: 140.9, 138.2, 136.4, 136.0, 135.9, 130.0, 129.2, 128.1, 127.1, 126.2, 21.4, 20.6, 19.9.

30

実施例10--2,6,2'-トリメチルビフェニルの合成(図2の実験番号7; A.リティケ(Littke)、C.ダイ(Dai)、G.C.フ(Fu)、J.Am.Chem.Soc., 2000, 122, 4020)

実施例3に記載した一般的な方法を、2-ブロモトルエン(0.120ml、1.00mmol)、2,6-ジメチルフェニルボロン酸(225mg、1.50mmol)、Pd(OAc)₂(4.5mg、0.020mmol、2モル%)、ナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル-3'-スルホナート(20.0mg、0.0400mmol、4モル%)、K₂CO₃(276mg、2.00mmol)、水(1.5ml)、22時間、室温という条件で使用した。生成物は、無色油状物質として単離された(190mg、収率97%)。

【0270】

40

¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.30-7.10 (m, 6H), 7.02-7.00 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 6H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 141.1, 140.7, 136.1, 135.9, 130.0, 129.1, 127.4, 127.1, 127.1, 126.1, 20.7, 19.7.

実施例11 - - ビフェニル - 3,4' - ジカルボン酸の合成 (図3の実験番号1; K.M.ローソン ダク (Lawson Daku)、R.F.ニュートン (Newton)、J.ヴィレ (Vile)、J.M.J.ウィリアムス (Williams)、Tetrahedron Lett., 2003, 44, 5095; J.B.ババト (Bapat)、R.F.C.ブラウン (Brown)、G.H.バルマー (Bulmer)、T.チャイルズ (Childs)、K.J.クールストン (Coulston)、F.W.イーストウッド (Eastwood)、D.K.テイラー (Taylor)、Australian J.Chem., 1997, 50, 1159)

実施例3に記載した一般的な方法を、4-クロロ安息香酸 (157mg、1.00mmol)、3-カルボキシフェニルボロン酸 (199mg、1.20mmol)、Pd(OAc)₂ (2.2mg、0.010mmol、1モル%)、ナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6' -ジメトキシビフェニル-3' -スルホナート (10.0mg、0.0200mmol、2モル%)、K₂CO₃ (414mg、3.00mmol)、水 (3.0ml)、8時間、50 という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された (241mg、収率99%)。

【0271】

マイクロ波照射を使用：実施例3に記載した一般的な方法を、4-クロロ安息香酸 (157mg、1.00mmol)、3-カルボキシフェニルボロン酸 (199mg、1.20mmol)、Pd(OAc)₂ (2.2mg、0.010mmol、1モル%)、ナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6' -ジメトキシビフェニル-3' -スルホナート (10.0mg、0.0200mmol、2モル%)、K₂CO₃ (414mg、3.00mmol)、水 (3.0ml)、10分間、150 (冷却しながらマイクロ波照射) という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された (229mg、収率95%)。融点 > 250 (文献値295)

¹H NMR (400 MHz, d⁶-DMSO/D₂O) δ: 8.22 (s, 1H), 8.42 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.79 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 7.2 Hz). ¹³C NMR (125 MHz, d⁶-DMSO/D₂O) δ: 167.5, 143.6, 139.7, 131.9, 131.7, 130.4, 130.3, 129.8, 129.4, 127.8, 127.2.

実施例12 - - 2' - ヒドロキシ - ビフェニル - 4 - カルボン酸の合成 (図3の実験番号2)

実施例3に記載した一般的な方法を、4-クロロ安息香酸 (157mg、1.00mmol)、2-ヒドロキシフェニルボロン酸 (166mg、1.20mmol)、Pd(OAc)₂ (2.2mg、0.010mmol、1モル%)、ナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6' -ジメトキシビフェニル-3' -スルホナート (10.0mg、0.0200mmol、2モル%)、K₂CO₃ (414mg、3.00mmol)、水 (2.0ml)、12時間、100 という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された (203mg、収率95%)。

【0272】

¹H

NMR (400 MHz, d⁴-MeOH) δ: 8.04 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.65 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.25 (dd, 1H, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz), 7.16 (td, 1H, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz), 6.89 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, d⁴-MeOH) δ: 170.2, 155.6, 145.4, 131.7, 130.5 (2), 130.48, 130.4, 129.8, 128.7, 121.2, 117.2. IR (neat, cm⁻¹): 3391, 2529, 1683, 1274, 1008, 753.

実施例13 - - 2' - アミノ - ビフェニル - 3 - カルボン酸の合成 (図3の実験番号3; C.L.

10

20

30

40

50

ネスロニー (Neslonney) 、 J.W. ケリー (Kelly) 、 J.Org.Chem. , 1996, 61, 3127)

実施例 3 に記載した一般的な方法を、3 - クロロ安息香酸 (157mg、1.00mmol) 、2 - アミノフェニルボロン酸 (205mg、1.50mmol) 、Pd(OAc)₂ (2.2mg、0.010mmol、1モル%) 、ナトリウム - 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジメトキシビフェニル - 3' - スルホナート (10.0mg、0.0200mmol、2モル%) 、K₂CO₃ (414mg、3.00mmol) 、水 (2.0ml) 、12時間、100 という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された (203mg、収率95%)。融点170 (文献値173 ~ 175)

¹H NMR (400 MHz, d⁴-MeOH) δ: 8.07 (m, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.53 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.13 (td, 1H, J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.77 (t, 1H, J = 7.6 Hz). ¹³C NMR (125 MHz, d⁴-MeOH) δ: 169.9, 145.1, 141.7, 134.8, 132.6, 131.4, 131.4, 130.1, 129.9, 129.5, 128.3, 120.0, 117.6.

実施例14 - 2' - アセチル - ビフェニル - 3 - カルボン酸の合成 (図3の実験番号3)

実施例 3 に記載した一般的な方法を、3 - クロロ安息香酸 (157mg、1.00mmol) 、2 - アセチルフェニルボロン酸 (179mg、1.20mmol) 、Pd(OAc)₂ (2.2mg、0.010mmol、1モル%) 、ナトリウム - 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジメトキシビフェニル - 3' - スルホナート (10.0mg、0.0200mmol、2モル%) 、K₂CO₃ (414mg、3.00mmol) 、水 (2.0ml) 、10時間、100 という条件で使用した。生成物は、淡黄色固体として単離された (233mg、収率97%)。融点 = 143

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 12.60 (br-s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.58-7.55 (m, 3H), 7.49 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 2.16 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 204.3, 172.2, 141.7, 140.7, 139.9, 134.7, 131.5, 131.0, 130.7, 130.3, 129.9, 129.2, 128.7, 128.4, 30.8. IR (neat, cm⁻¹): 3419, 2517, 1686, 1018.

C₁₅H₁₂O₃に対する元素分析の計算値 : C74.99、H5.03；測定値C75.04、H5.06

実施例15 - 2' - ホルミル - ビフェニル - 3 - カルボン酸一水和物の合成 (図3の実験番号4 ; C.G. ブレトナー (Blettner) 、 W.A. コーニグ (Konig) 、 G. ルーター (Ruhter) 、 W. ステンツェル (Stenzel) 、 T. ショッテン (Schotten) 、 Synlett. , 1999, 307 ; C.G. ブレトナー (Blettner) 、 W.A. コーニグ (Konig) 、 W. ステンツェル (Stenzel) 、 T. ショッテン (Schotten) 、 Synlett. , 1998, 295)

実施例 3 に記載した一般的な方法を、3 - クロロ安息香酸 (157mg、1.00mmol) 、2 - ホルミルフェニルボロン酸 (225mg、1.50mmol) 、Pd(OAc)₂ (2.2mg、0.010mmol、1モル%) 、ナトリウム - 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジメトキシビフェニル - 3' - スルホナート (10.0mg、0.0200mmol、2モル%) 、K₂CO₃ (414mg、3.00mmol) 、水 (2.0ml) 、10時間、80 という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された (192mg、収率85%)。融点 = 164 - 167

¹H NMR (400 MHz, d⁴-MeOH, d⁶-DMSO) δ: 8.07 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.98 (br-s, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, d⁴-MeOH, d⁶-DMSO) δ: 169.4, 142.1, 142.0, 137.0, 135.0, 131.9, 131.7, 131.2, 129.9, 129.8, 129.6, 128.9, 127.8, 103.6 [Ar-CH(OH)₂] IR (neat, cm⁻¹): 3066, 1694, 1260, 754.

実施例16 - 4' - シアノ - 4 - ヒドロキシビフェニル - 3 - カルボン酸の合成 (図3の実験番号4)

実施例 3 に記載した一般的な方法を、5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 安息香酸 (173mg、

1.00mmol)、4-シアノフェニルボロン酸(176mg、1.20mmol)、Pd(OAc)₂(2.2mg、0.010mmol、1モル%)、ナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル-3'-スルホナート(10.0mg、0.0200mmol、2モル%)、K₂CO₃(552mg、4.00mmol)、水(2.0ml)、12時間、80 という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された(220mg、収率92%)。融点=227

¹H NMR(400 MHz, d⁴-MeOH) δ: 8.11 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.81-7.70 (m, 5H), 7.02 (d, 1H, J = 8.4 Hz). ¹³C NMR(125 MHz, d⁴-MeOH) δ: 173.2, 163.5, 145.5, 135.4, 134.0, 131.2, 130.1, 128.3, 120.1, 119.4, 114.6, 111.5. IR(neat, cm⁻¹): 3429, 2229, 1667, 750.

10

C₁₄H₉NO₃に対する元素分析の計算値; C70.29、H3.79; 測定値C69.96、H5.52。

【0273】

実施例17 - - 2,3'-ジアミノ-ビフェニル-4-カルボン酸の合成(図3の実験番号5)

実施例3に記載した一般的な方法を、3-アミノ-4-クロロ安息香酸(172mg、1.00mmol)、3-アミノフェニルボロン酸(190mg、1.40mmol)、Pd(OAc)₂(2.2mg、0.010mmol、1モル%)、ナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル-3'-スルホナート(10.0mg、0.0200mmol、2モル%)、K₂CO₃(552mg、4.00mmol)、水(3.0ml)、12時間、100 という条件で使用した。生成物は、淡褐色油状物質として単離された(254mg、収率99%)。

20

【0274】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃/d⁴-MeOH) δ: 7.35 (m, 2H), 7.10 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.70-6.60 (m, 3H). ¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃/d⁴-MeOH) δ: 169.4, 146.6, 143.4, 139.4, 132.4, 129.9, 129.7, 129.0, 119.8, 118.9, 115.8, 115.5, 114.8. IR(neat, cm⁻¹): 3419, 1645, 1016.

C₁₃H₁₂N₂O₂に対するEI-MS; 理論値[M+H]⁺=229.0977、測定値229.0982。C₁₃H₁₂N₂O₂に対する元素分析の計算値; C68.41、H5.30; 測定値C68.29、H5.29。

30

【0275】

実施例18 - - トルエン-4-スルホン酸一水和物の合成(図3の実験番号6; J.H.ジョーンズ(Jones)、M.E.ウッド(Wood)、Syn. Comm., 1986, 16, 1515)

実施例3に記載した一般的な方法を、4-クロロベンゼンスルホン酸(192mg、1.00mmol)、メチルボロン酸(90mg、1.50mmol)、Pd(OAc)₂(2.2mg、0.010mmol、1モル%)、ナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル-3'-スルホナート(10.0mg、0.0200mmol、2モル%)、K₂CO₃(414mg、3.00mmol)、水(2.0ml)、12時間、100 という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された(207mg、収率99%)。融点=104 (文献値106)

40

¹H NMR(400 MHz, d⁴-MeOH) δ: 7.71 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.24 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 5.08 (s, H₂O), 2.37 (s, 3H)). ¹³C NMR(125 MHz, d⁴-MeOH) δ: 143.3, 142.0, 130.0, 127.1, 21.4.

実施例19 - - 2',4'-ジフルオロ-ビフェニル-4-スルホン酸アミドの合成(図3の実験番号7)

実施例3に記載した一般的な方法を、4-クロロベンゼンスルホンアミド(192mg、1.0mmol)、2,4-ジフルオロフェニルボロン酸(205mg、1.30mmol)、Pd(OAc)₂(2.2mg、0.010mmol、1モル%)、ナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル-3'-スルホナート(10.0mg、0.0200mmol、2モル%)、K₂CO₃(414mg、3.00mmol)、水(2.0ml)、12時間、100 という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された(207mg、収率99%)。融点=104 (文献値106)

50

mol)、水(2.0ml)、12時間、80 という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された(258mg、収率96%)。融点=143

¹H NMR(400 MHz, d⁴-MeOH) δ: 7.98 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.87 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.63 (d, 2H, J=7.2 Hz), 7.49 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.05-6.99 (m, 2H). ¹³C NMR(125 MHz, d⁴-MeOH) δ: 165.5 (d), 163.0 (d), 162.3 (d), 159.8 (d), 144.0, 143.6, 140.0, 139.3, 133.1 (d), 133.0 (d), 130.5 (d), 130.2, 128.9, 127.4, 125.1 (d), 124.9 (d), 113.2 (d), 113.0 (d), 105.4 (t). IR(neat, cm⁻¹): 3362, 3257, 1619, 1599, 1516, 1487, 1302, 1103, 965, 849, 809.

10

C₁₂H₉F₂NO₂Sに対する元素分析の計算値: C53.53、H3.37; 測定値C53.34、H3.36。

【0276】

実施例20 - - 3,5 - ジメチル - 4 - フェノキサチイン - 4 - イル - フェノールの合成(図4の実験番号1)

実施例3に記載した一般的な方法を、4 - クロロ - 3,5 - ジメチルフェノール(156mg、1.00mmol)、4 - フェノキサチインボロン酸(293mg、1.20mmol)、Pd(OAc)₂(2.2mg、0.010mmol、1モル%)、ナトリウム - 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジメトキシビフェニル - 3' - スルホナート(10.0mg、0.0200mmol、2モル%)、K₂CO₃(414mg、3.00mol)、水(3.0ml)、12時間、100 という条件で使用した。生成物は、無色油状物質として単離され(277mg、収率85%)、放置しているうちに白色固体になった。融点=116

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 7.20 (m, 2H), 7.01-7.16 (m, 3H), 6.96 (d, 1H, J=7.6 Hz), 6.73 (m, 3H), 5.64 (s, 1H), 2.04 (s, 6H). ¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃) δ: 154.6, 152.6, 149.9, 138.3, 130.2, 129.9, 129.5, 127.8, 126.8, 126.1, 124.7, 124.6, 121.2, 121.1, 118.2, 114.2, 20.9. IR(neat, cm⁻¹): 3367, 1593, 1471, 1419, 1311, 1265, 1223, 1154, 1026, 752.

C₂₀H₁₆O₂Sに対する元素分析の計算値: C74.97、H5.03; 測定値C74.88、H4.99。

30

【0277】

実施例21 - - 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1H - インドール - 2 - カルボン酸の合成(図4の実験番号2)

実施例3に記載した一般的な方法を、5 - クロロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸(194mg、1.00mmol)、4 - メトキシフェニルボロン酸(207mg、1.50mmol)、Pd(OAc)₂(2.2mg、0.010mmol、1モル%)、ナトリウム - 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2',6' - ジメトキシビフェニル - 3' - スルホナート(10.0mg、0.0200mmol、2モル%)、K₂CO₃(414mg、3.00mmol)、水(2.0ml)、12時間、80 という条件で使用した。生成物は、淡黄色固体として単離された(246mg、収率93%)。融点 230

¹H NMR(400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 11.81 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.49 (m, 2H), 7.13 (d, 1H, J=1.6 Hz), 6.99 (d, 2H, J=8.4 Hz), 3.78 (s, 3H). ¹³C NMR(125 MHz, d⁶-DMSO) δ: 162.7, 158.3, 136.3, 133.7, 132.2, 129.0, 127.7, 127.5, 123.7, 119.1, 114.3, 112.8, 107.7, 55.1. IR(neat, cm⁻¹): 4320, 1700, 1183.

40

C₁₆H₁₃NO₃に対する元素分析; 計算値: C71.90、H4.90; 測定値C71.94、H4.93

実施例22 - - 2 - (3' - アセチル - ビフェニル - 4 - イルオキシ) - ニコチン酸の合成(図4の実験番号3)

実施例3に記載した一般的な方法を、2 - (4 - クロロ - フェノキシ) - ニコチン酸(2

50

50mg、1.00mmol)、3-アセチルフェニルボロン酸(246mg、1.50mmol)、Pd(OAc)₂(2.2mg、0.010mmol、1モル%)、ナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル-3'-スルホナート(10.0mg、0.0200mmol、2モル%)、K₂CO₃(414mg、3.00mmol)、水(2.0ml)、12時間、80 という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された(305mg、収率92%)。融点=188

¹H NMR(400 MHz, d⁶-DMSO) δ: 8.27 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.61 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.23 (m, 3H), 2.66 (s, 3H). ¹³C NMR(125 MHz, d⁶-DMSO) δ: 198.0, 166.0, 160.7, 153.9, 150.3, 141.5, 140.0, 137.5, 135.6, 131.3, 129.4, 128.2, 126.9, 126.4, 121.9, 119.1, 117.2, 26.9. IR(neat, cm⁻¹): 10 3000-4000 (br), 1674, 1651, 1585, 1418, 1231, 896, 770.

C₂₀H₁₅NO₄に対する元素分析；計算値：C72.06、H4.54；測定値C71.68、H4.41

実施例23 - - [2,3'] - ピピリジニル-6-イラミン(図4の実験番号4)

実施例3に記載した一般的な方法を、6-クロロ-ピリジン-2-イラミン(129mg、1.00mmol)、3-ピリジルボロン酸(184mg、1.50mmol)、Pd(OAc)₂(2.2mg、0.010mmol、1モル%)、ナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル-3'-スルホナート(10.0mg、0.0200mmol、2モル%)、K₂CO₃(414mg、3.00mmol)、水(2.0ml)、12時間、100 という条件で使用した。生成物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール=9.5/0.5を溶出液として用いた)で精製することにより、所望する生成物が白色固体として単離された(145mg、収率85%)。融点=108

¹H NMR(400 MHz, d⁴-MeOH) δ: 8.69 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.43 (dd, 1H, J = 4.8 Hz, 1.6 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.96 (dq, 1H, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 0.4 Hz), 7.75 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.44 (qd, 1H, J = 4.8 Hz, 8.8 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 8.4 Hz). ¹³C NMR(125 MHz, d⁴-MeOH) δ: 161.0, 148.2, 147.4, 146.5, 137.9, 136.0, 135.4, 125.6, 123.4, 110.6. IR(neat, cm⁻¹): 3396 (br), 2522, 1633, 1018.

EI-MS理論値[M+H]⁺=172.0869、測定値=172.0868、C₁₀H₉N₃に対する元素分析；計算値：C70.16、H5.30；測定値69.89、H5.25

実施例24 - - 5-フラン-3-イル-チオフェン-2-カルボン酸の合成(図4の実験番号5)

実施例3に記載した一般的な方法を、5-プロモチオフェンカルボン酸(206mg、1.00mmol)、3-フランボロン酸(168mg、1.50mmol)、Pd(OAc)₂(2.2mg、0.010mmol、1モル%)、ナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル-3'-スルホナート(10.0mg、0.0200mmol、2モル%)、K₂CO₃(414mg、3.00mmol)、水(5.0ml)、12時間、100 という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された(181mg、収率94%)。

【0278】

マイクロ波照射を使用：実施例3に記載した一般的な方法を、5-プロモチオフェンカルボン酸(206mg、1.00mmol)、3-フランボロン酸(168mg、1.50mmol)、Pd(OAc)₂(2.2mg、0.010mmol、1モル%)、ナトリウム-2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル-3'-スルホナート(10.0mg、0.0200mmol、2モル%)、K₂CO₃(414mg、3.00mmol)、水(5.0ml)、10分間、150(冷却しながらマイクロ波照射)という条件で使用した。生成物は、白色固体として単離された(183mg、収率95%)。融点=147

¹H NMR (400 MHz, d⁴-MeOH) δ: 7.89 (m, 1H), 7.65 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 6.69 (m, 1H). ¹³C NMR (125 MHz, d⁴-MeOH) δ: 165.4, 145.6, 143.7, 140.9, 135.5, 132.9, 125.2, 121.5, 109.9. IR (neat, cm⁻¹): 3200 (br), 1672, 1287.

C₉H₆O₃Sに対する元素分析；計算値：C55.66、H3.11；測定値C55.50、H3.32

実施例25 - - ピフェニル - 3 - カルボン酸の合成 (N. E. リードビーター (Leadbeater)、S. M. レソウリー (Resouly)、Tetrahedron Lett., 1999, 55, 11889) 10

実施例3に記載した一般的な方法を、3 - クロロ安息香酸 (157mg、1.00mmol)、フェニルボロン酸 (145mg、1.20mmol)、Pd(OAc)₂ (4.5mg、0.020mmol、2モル%)、ナトリウム - 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル - 3' - スルホナート (20.0mg、0.0400mmol、4モル%)、K₂CO₃ (345mg、2.50mmol)、溶媒 (図5を参照) (2.0 ml)、14時間、指定温度という条件で行った。転換および収率は、¹H NMRを用いて判断した。

【0279】

実施例26 - - 水溶性リガンド4の調製 (図1の式3)

25mlの丸底フラスコをオープンで乾燥させ、「テフロン」被覆磁気攪拌子を入れ、さらにゴム栓を付けた後、ジクロロヘキシル - (2', 4', 6' - トリイソプロピル - ピフェニル - 2 - イル) - ホスファン (476mg、1.00mmol) およびCH₂Cl₂ (1.0ml)を入れた。氷 / 水槽を用いて溶液を0 に冷却してから濃硫酸 (1.00ml)を加え、さらに発煙硫酸 (3.00ml、20% SO₃)を滴下した。溶液を室温に戻し、24時間攪拌した。その後、氷 / 水槽を用いて溶液を0 に冷却し、碎氷 (約10g)を加えた。溶液は濁り、白くなった。冷却溶液が中性 (pH約7.0、pH試験紙で判定)になるまでNaOH水溶液 (6.0M、約20.0ml)を滴下した。水層はCH₂Cl₂ (3 × 50ml)で抽出し、減圧濃縮することにより、淡褐色の固体を得た。次に、粗生成物を最少量の冷メタノール (約20ml)に溶解し、濾過後濃縮 (このサイクルを繰り返し実施した)することにより、淡褐色固体の2' - (ジクロロヘキシルホスファニル) - 2,6 - ジイソプロピル - ピフェニル - 4 - スルホナート (4) が得られた (503mg、収率94%)。融点 > 250 30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.52 (s, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 0.71-1.83 (34H). ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ: 148.4, 147.9, 147.8, 147.5, 145.6, 142.8, 137.4, 137.2, 133.92, 133.91, 132.43, 132.42, 129.3, 128.1, 121.3, 121.0, 40.1, 39.9, 39.7, 39.5, 39.3, 38.8, 35.8, 35.7, 32.5, 32.3, 31.9, 30.8, 30.6, 28.7, 28.6, 28.4, 28.3, 27.7, 26.0, 25.9, 23.3, 23.1. ³¹P NMR (162 MHz, CD₃OD) δ: -10.7. IR (neat, cm⁻¹): 3459, 2927, 2851, 1634, 1463, 1447, 1184, 1078, 1040.

C₃₀H₄₂NaO₃PSに対する元素分析；計算値：C67.14、H7.89；測定値C66.93、H7.77 40

実施例27 - - 水 / アセトニトリル中におけるソノガシラカップリングに関する一般的な方法 (図6)

スクリューキャップ付き使い捨てチューブに「テフロン」薄膜を巻き、攪拌子を入れ、ここに、PdCl₂(CH₃CN)₂ (3.2mg、0.0125mmol、1.25モル%)、ナトリウム - 2' - (ジシクロヘキシルホスファニル) - 2,6 - ジイソプロピル - ピフェニル - 4 - スルホナート (20.0 mg、0.0375mmol、3.75モル%)、ハロゲン化アリール (0.500mmol) およびCs₂CO₃ (416 ~ 813mg、1.25 ~ 2.50mmol)を加えた。チューブを脱気し、アルゴンを充填した (この操作をさらに2回繰り返した)。アセトニトリル (3.0ml)を加え、反応混合物を室温で20分間攪拌した。アルキン (0.650mmol) および脱気水 (1.0 ~ 1.5ml、減圧下、2分間超音波処理した)を加え、反応混合物を指示された温度で攪拌した。室温に戻した後、以下のよう 50

な操作を行った。

【0280】

図6の実験番号1、2、4および8の場合：HCl(2.0M)を加えて反応混合物をpH約5に調整し(pH試験紙で判断)、酢酸エチルで抽出した。有機層は無水MgSO₄で乾燥させ、Celiteを用いて濾過後、濃縮することによって粗生成物を得た。粗生成物にジエチルエーテル(10.0ml)、メタノール(5.0ml)を加えた後、トリメチルシリルジアゾメタン(2.0ml、ジエチルエーテル中の2.0M溶液、4.0mmol)を加えた。溶液を5分間攪拌した後、濾過、濃縮した。生成物は、シリカゲルを充填したカラムクロマトグラフィーを用いて精製した(溶出液は、エーテル/ヘキサン混合物)。

【0281】

10

図6の実験番号6および7：生成物は、酢酸エチルを用いて水層から抽出し、MgSO₄で乾燥させた後、Celiteを用いて濾過し、乾燥するまで濃縮した。生成物は、シリカゲルを充填したカラムクロマトグラフィーを用いて精製した(溶出液はヘキサン)。

【0282】

図6の実験番号3および5：HCl(2.0M)を用いて反応液を酸性(pH約5、pH試験紙で判断)にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層は無水MgSO₄で乾燥させ、Celiteを用いて濾過後、濃縮することによって粗成生物を得た。生成物は、水から結晶化させることによって精製した。

【0283】

20

実施例28--(3-メトキシ-フェニル)-プロピオン酸メチルエステルの合成(図6の実験番号1；S.-L.リン(Lin)、L.-C.陈(Chen)、J.Chem.Res.Synop., 2004, 5, 353)

実施例27に記載した一般的方法を、3-ブロモアニソール(0.063ml、0.50mmol)、プロピオン酸(0で添加)(0.050ml、0.65mmol)、PdCl₂(CH₃CN)₂(3.2mg、0.0125mmol、1.25モル%)、ナトリウム-2'-(ジシクロヘキシルホスファニル)-2,6-ジイソプロピル-ビフェニル-4-スルホナート(20.0mg、0.0375mmol、3.75モル%)、Cs₂CO₃(650mg、2.00mmol)、水(1.0ml)、アセトニトリル(1.0ml)、12時間、60という条件で行った。生成物は、無色油状物質として単離された(66mg、収率69%)。

【0284】

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ: 7.28

30

(t, 1H, J = 7.6 Hz, 8.4 Hz), 7.17 (dt, 1H, J = 1.2 Hz, 7.6 Hz), 7.09 (m, 1H), 7.00 (qd, 1H, J = 1.2 Hz, 2.4 Hz, 8.4 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H). ¹³C NMR(125 MHz, CDCl₃) δ: 159.4, 154.6, 129.9, 125.6, 120.5, 117.7, 117.6, 86.6, 80.2, 55.5, 52.9.

実施例29--3-メトキシカルボニルエチニル-安息香酸メチルエステルの合成(図6の実験番号2)

実施例27に記載した一般的方法を、3-ブロモ安息香酸(101mg、0.50mmol)、プロピオン酸(0で添加)(0.050ml、0.65mmol)、PdCl₂(CH₃CN)₂(3.2mg、0.0125mmol、1.25モル%)、ナトリウム-2'-(ジシクロヘキシルホスファニル)-2,6-ジイソプロピル-ビフェニル-4-スルホナート(20.0mg、0.0375mmol、3.75モル%)、Cs₂CO₃(813mg、2.50mmol)、水(1.0ml)、アセトニトリル(1.0ml)、12時間、60という条件で行った。生成物は、白色固体として単離された(77mg、収率70%)。融点 = 96~97

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.19 (m, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.41 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 165.9, 154.3, 136.9, 134.2, 131.7, 130.9, 128.9, 120.1, 85.1, 81.0, 53.0, 52.6. IR (neat, cm⁻¹): 3022, 2963, 2231, 1738, 1718, 1437, 1290, 1259, 1197, 1173, 1101, 749.

¹H NMR (CDCl₃) は図 8 に示している。

【0285】

実施例30 - - 4 - デク - 1 - イニル - 安息香酸の合成 (図 6 の実験番号3)

実施例27に記載した一般的方法を、4 - クロロ安息香酸 (79mg、0.50mmol)、1 - デシン (0.136ml、0.75mmol)、PdCl₂(CH₃CN)₂ (3.2mg、0.0125mmol、1.25モル%)、ナトリウム - 2' - (ジシクロヘキシルホスファニル) - 2,6 - ジイソプロピル - ビフェニル - 4 - スルホナート (20.0mg、0.0375mmol、3.75モル%)、Cs₂CO₃ (650mg、2.00mmol)、水 (1.0ml)、アセトニトリル (1.0ml)、12時間、100 という条件で行った。生成物は、白色固体として単離された (111mg、収率86%)。融点 = 103

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.0 (br-s, 1H), 8.04 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 2.46 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 1.64 (p, 2H, J = 6.8 Hz), 0.89-1.49 (m, 13H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 169.3, 132.6, 130.9, 130.8, 130.4, 94.6, 81.2, 33.2, 30.5, 30.4, 30.2, 29.9, 23.9, 20.2, 14.6. IR (neat, cm⁻¹): 3402 (br), 2920, 2849, 2214, 1686, 1607, 1428, 1319, 1283, 1178, 1112, 929, 862, 769.

C₁₇H₂₂O₂に対する元素分析；計算値：C79.03、H8.58；測定値C78.84、H8.48

実施例31 - - 6 - (3 - メトキシ - フェニル) - ヘクス - 5 - イノイックアシッドメチルエステルの合成 (図 6 の実験番号4)

実施例27に記載した一般的方法を、3 - クロロアニソール (0.061ml、0.50mmol)、5 - ヘキシノイックアシッド (0.072ml、0.65mmol)、PdCl₂(CH₃CN)₂ (3.2mg、0.0125mmol、1.25モル%)、ナトリウム - 2' - (ジシクロヘキシルホスファニル) - 2,6 - ジイソプロピル - ビフェニル - 4 - スルホナート (20.0mg、0.0375mmol、3.75モル%)、Cs₂CO₃ (650mg、2.00mmol)、水 (1.0ml)、アセトニトリル (1.0ml)、10時間、100 という条件で行った。生成物は、無色油状物質として単離された (60mg、収率85%)。

【0286】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.16 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 6.96 (dt, 1H, J = 1.2 Hz, 7.6 Hz), 6.89 (m, 1H), 6.80 (qd, 1H, J = 1.2 Hz, 2.4 Hz, 8.4 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.48 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.45 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 1.90 (q, 2H, J = 6.8 Hz). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 173.8, 159.4, 129.5, 124.9, 124.3, 116.6, 114.5, 88.9, 81.6, 55.4, 51.8, 33.1, 24.1, 19.1. IR (neat, cm⁻¹): 2952, 2232, 1737, 1598, 1574, 1481, 1434, 1316, 1287, 1206, 1164, 1045, 854, 786, 688.

¹H NMR (CDCl₃) は図 8 に示している。

【0287】

実施例32 - - 3 - デク - 1 - イニル - 2,4 - ジフルオロ安息香酸の合成 (図 6 の実験番号5)

実施例27に記載した一般的方法を、3 - クロロ2,4 - ジフルオロ - 安息香酸の合成 () (97mg、0.50mmol)、1 - デシン (0.136ml、0.75mmol)、PdCl₂(CH₃CN)₂ (3.2mg、0.0125mmol)

10

20

30

40

50

ol、1. モル%)、ナトリウム - 2' - (ジシクロヘキシルホスファニル) - 2,6 - ジイソブロピル - ビフェニル - 4 - スルホナート (20.0mg、0.0375mmol、3.75モル%)、 Cs_2CO_3 (650mg、2.00mmol)、水 (1.0ml)、アセトニトリル (1.0ml)、12時間、100 という条件で行った。生成物は、白色固体として単離された (102mg、収率70%)。融点 = 117

^1H NMR (400 MHz, d^6 -DMSO) δ : 10.1 (br-s, 1H), 7.88 (q, 1H, J = 8.8 Hz), 7.26 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 2.51 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 1.57 (p, 2H, J = 6.8 Hz), 0.80-1.43 (m, 13H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.7, 167.9, 165.3, 162.6, 132.3, 132.2, 114.1, 111.7, 111.5, 104.8, 103.1, 66.7, 32.0, 29.4, 29.3, 28.9, 28.5, 22.9, 20.0, 14.3. IR (neat, cm^{-1}): 3428 (br), 2922, 2848, 2235, 1689, 1611, 1406, 1268, 1242, 1051, 1036.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{O}_2$ に対する元素分析；計算値 : C69.37、H6.85；測定値C69.13、H6.80

実施例33 - - 1 - メトキシ - 3 - (フェンレチニル) - ベンゼンの合成 (図6の実験番号6; W. シエン (Shen)、W. リ (Le)、J.Org.Chem., 1999, 64, 8873)

実施例27に記載した一般的方法を、3 - クロロアニソール (0.063ml、0.50mmol)、フェニルアセチレン (0.072ml、0.65mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (3.2mg、0.0125mmol、1.25モル%)、ナトリウム - 2' - (ジシクロヘキシルホスファニル) - 2,6 - ジイソブロピル - ビフェニル - 4 - スルホナート (20.0mg、0.0375mmol、3.75モル%)、 Cs_2CO_3 (650mg、2.00mmol)、水 (1.0ml)、アセトニトリル (1.5ml)、12時間、100 という条件で行った。生成物は、白色固体として単離された (99mg、収率95%)。融点 = 70 (文献値72~74)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.32 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.23 (dt, 1H, J = 1.2 Hz, 7.6 Hz), 7.15 (m, 1H), 6.96 (qd, 1H, J = 1.2 Hz, 2.4 Hz, 7.6 Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 159.5, 131.8, 129.6, 128.5, 128.48, 124.4, 124.3, 123.3, 116.5, 115.1, 89.5, 89.4, 55.4.

実施例34 - - 3 - (3 - チエニルエチニル) - ピリジンの合成 (図6の実験番号7; I. ノヴァック (Novak)、S.-C. ニング (Ng)、C.-Y. モク (Mok)、H.-H. フアン (Huang)、J. フアン (Fang)、K.K.T. ワン (Wang)、J.Chem.Soc.Perkin.Trans. 2, 1994, 1771)

実施例27に記載した一般的方法を、3 - クロロピリジン (0.050ml、0.50mmol)、3 - エチニルチオフェン (0.074ml、0.75mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (3.2mg、0.0125mmol、1.25モル%)、ナトリウム - 2' - (ジシクロヘキシルホスファニル) - 2,6 - ジイソブロピル - ビフェニル - 4 - スルホナート (20.0mg、0.0375mmol、3.75モル%)、 Cs_2CO_3 (650mg、2.00mmol)、水 (1.0ml)、アセトニトリル (1.5ml)、10時間、100 という条件で行った。生成物は、白色固体として単離された (86mg、収率93%)。融点 = 62 (文献値65.5~64.0)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.75 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.54 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, 5.2 Hz), 7.79 (dt, 1H, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz), 7.57 (dd, 1H, J = 2.8 Hz, 1.2 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 5.2 Hz, 2.8 Hz), 7.27 (qd, 1H, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz, 3.2 Hz), 7.21 (dd, 1H, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 152.4, 148.7, 138.5, 129.9, 129.6, 125.9, 123.2, 121.8, 120.6, 87.9, 85.7.

実施例35 - - メチル - 4 - (フェニルエチニル) ベンゾエートの合成 (図6の実験番号8; U.-C. ヤン (Yang)、Y.-Y. ルー (Luh)、J.Org.Chem., 2003, 68, 9870)

実施例27に記載した一般的方法を、4 - クロロ安息香酸 (79mg、0.50mmol)、フェニルア

セチレン (0.072ml、0.65mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (3.2mg、0.0125mmol、1.25モル%)、ナトリウム-2'-(ジシクロヘキシルホスファニル)-2,6-ジイソプロピル-ビフェニル-4-スルホナート (20.0mg、0.0375mmol、3.75モル%)、 Cs_2CO_3 (650mg、2.00mmol)、水 (1.0ml)、アセトニトリル (1.5ml)、12時間、100 という条件で行った。生成物は、白色固体として単離された (101mg、収率86%)。融点 = 114 (文献値113~115)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.04

(d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.57 (m, 2H), 7.39 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ : 166.6, 131.9, 131.6, 129.64, 129.56, 128.9, 128.6, 128.1, 122.8, 92.5, 88.8, 52.3.

10

参考文献の取込み

本明細書に引用している米国特許、米国特許出願公報、および米国を指定しているPCT出願公開広報のそれぞれを参照として本明細書中に引用しておく。

【0288】

等価性

当業者であれば、本明細書に記載している発明の特定の実施態様と等価な多数の実施態様について、すぐに、または、常套実験を行うだけで認識できるはずである。そのような等価な態様も、請求項に包含されている。

20

【図面の簡単な説明】

【0289】

【図1】水溶性リガンド2および4の合成経路例

【図2】リガンド2を用いた塩化アリールのスズキ-ミヤウラカップリング。反応条件：1.0当量の塩化アリール、1.2当量のボロン酸、3.0当量の K_2CO_3 、脱気水 (1.5ml / mmol)、触媒 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、リガンド2、L : Pd = 2 : 1。[b] 単離生成物の収率 (2回の平均)。[c] 冷却しながらマイクロ波照射を実施。[d] 4.0当量の K_2CO_3 を使用。

【図3】リガンド2を用いた水溶性塩化アリールのスズキ-ミヤウラカップリング。反応条件：1.0当量の塩化アリール、1.3~1.5当量のボロン酸、3.0当量の K_2CO_3 、脱気水 (2.0ml / mmol)、触媒 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.0モル%)、リガンド2 (2.0モル%)、100、2~8時間。実施した反応時間および温度は最適化されていない。[b] 単離生成物の収率 (2回の平均)。[c] 反応は50 で行った。[d] 冷却しながらマイクロ波照射を実施、150、10分間。[e] 反応は80 で行った。[f] 反応は80 で行った。

30

【図4】リガンド2を用いた複素環式ハロゲン化物のズキ-ミヤウラカップリング。反応条件：1.0当量のハロゲン化アリール、1.3~1.5当量のボロン酸、3.0当量の K_2CO_3 、脱気水 (4.0ml / mmol)、触媒 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.0モル%)、リガンド2 (2.0モル%)、100、10~12時間。実施した反応時間および温度は最適化されていない。[b] 単離生成物の収率 (2回の平均)。[c] 反応は80 で行った。[d] 冷却しながらマイクロ波照射を実施、150、10分間。

【図5】リガンド1および2を用いたスズキ-ミヤウラカップリングに関する条件のスクリーニング。反応条件：1.0当量の塩化アリール、1.2当量のボロン酸、3.0当量の K_2CO_3 、溶媒 (2.0ml / mmol)、触媒 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、リガンド1または2、L : Pd = 2 : 1、14時間。[b] 生成物のNMR収率。[c] 反応は2時間で完結した。

40

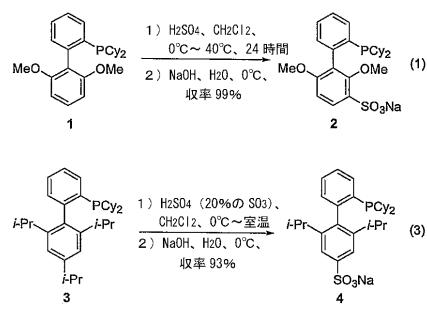
【図6】リガンド4を用いたハロゲン化アリールのソノガシラカップリング。反応条件：1.0当量のハロゲン化アリール、1.3当量の末端アルキン、2.5~5.0当量の Cs_2CO_3 、脱気水 (2.0ml / mmol)、 CH_3CN (2.0ml / mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (2.5モル%)、リガンド4 (7.5モル%)、100、8~12時間。実施した反応時間は最適化されていない。[b] 単離生成物の収率 (2回の平均)。[c] 反応中に0 でアルキンを加え、60 に加熱した。[d] 精製を容易にするため、トリメチルシリルジアゾメタンを用いて生成物をメチルエステルに転換した。

50

【図7】リガンド2の¹H NMRスペクトル(^d₄-MeOH/D₂O)；およびリガンド2の³¹P NMRスペクトル(^d₄-MeOH)。

【図8】3-メトキシカルボニルエチニル-安息香酸メチルエステルの¹H NMRスペクトル(CDCl₃)；6-(3-メトキシフェニル)-ヘクス-5-イノイックアシッドメチルエステルの¹H NMRスペクトル(CDCl₃)

【図1】



【図2】

実験番号	ハロゲン化物	ボロン酸	生成物	Pd (モル%)	反応条件	収率 (%) ^[b]
1	Me-Cl	(HO) ₂ B-Ph	Me-Ph-Ph	2	室温、10時間	99
2	H ₂ N-C(=O)-Cl	(HO) ₂ B-Ph	H ₂ N-C(=O)-Ph-Ph	1	100°C、8時間	99
		Me-Cl	Me-C(=O)-Ph-Ph	1	150°C (マイクロ波)、10分間	94 ^[d]
3	HO ₂ C-Cl	(HO) ₂ B-Ph	HO ₂ C-Ph-Ph	2	室温、2時間	96
		Me-Cl	Me-C(=O)-Ph-Ph	0.5	室温、8時間	97
		HO ₂ C-Cl	HO ₂ C-Ph-Ph	0.1	100°C、5時間	97
4	HO ₂ C-Cl	(HO) ₂ B-Ph	HO ₂ C-Ph-Ph	0.5	室温、8時間	95
		Me-Cl	Me-C(=O)-Ph-Ph	0.1	100°C、6時間	96
5	HO-C(=O)-Cl	(HO) ₂ B-Ph	HO-C(=O)-Ph-Ph	2	室温、12時間	99 ^[e]
		Me-Cl	Me-C(=O)-Ph-Ph	0.1	100°C、12時間	96 ^[e]
6	Me-Br	(HO) ₂ B-Ph	Me-Ph-Ph	2	室温、22時間	94
7	Me-Br	(HO) ₂ B-Ph	Me-Ph-Ph	2	室温、22時間	97

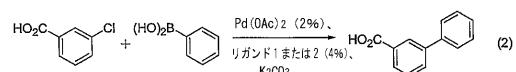
【図3】

実験番号	ハロゲン化物	ホーリン酸	生成物	収率(%) ^[b]
1	<chem>COc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(Br)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(Br)cc1</chem>	99 ^[c] 95 ^[d]
2	<chem>COc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(O)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(O)cc1</chem>	99
3	<chem>COc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(R)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(R)cc1</chem> R = NH ₂ C(O)Me CHO	94 97 ^[e] 87 ^[e]
4	<chem>COc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(C#N)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(C#N)cc1</chem>	92 ^[f]
5	<chem>COc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(NH2)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(NH2)cc1</chem>	93
6	<chem>COc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(Br)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(Br)cc1</chem>	97
7	<chem>COc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(F)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(F)cc1</chem>	96

【図4】

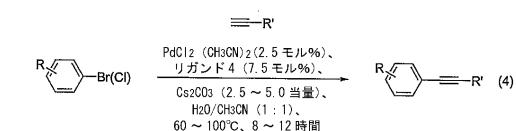
実験番号	ハロゲン化物	ホーリン酸	生成物	収率(%) ^[b]
1	<chem>COc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(S)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(S)cc1</chem>	93
2	<chem>COc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(OMe)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(OMe)cc1</chem>	93 ^[g]
3	<chem>COc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(C(=O)Me)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(C(=O)Me)cc1</chem>	92 ^[h]
4	<chem>COc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(CN)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(CN)cc1</chem>	93
5	<chem>COc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(F)cc1</chem>	<chem>COc1ccc(F)cc1</chem>	97 ^[i] 95 ^[d]

【図5】



実験番号	リガンド	溶媒	T (°C)	転換率(%)	収率(%) ^[b]
1	1	<i>n</i> -BuOH	100	77	75
2	1	<i>n</i> -BuOH/H ₂ O (5:1)	100	27	26
3	1	プロピオニトリル/H ₂ O (1:1)	100	>99	96
4	1	<i>N,N</i> -DMF/H ₂ O (1:1)	100	>99	94
5	1	CH ₃ CN/H ₂ O (1:1)	室温	17	12
6	1	H ₂ O	100	22	20
7	2	H ₂ O	室温	>99	97 ^[c]

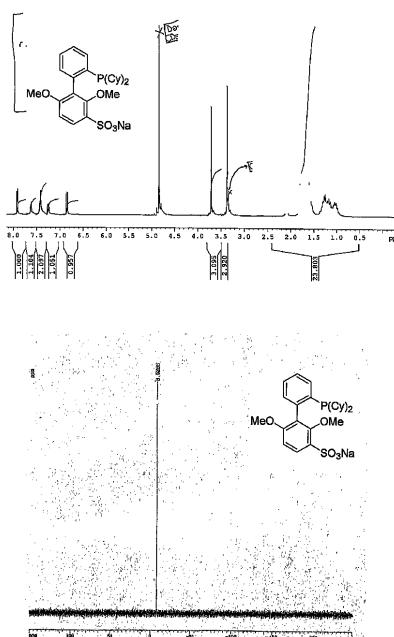
【図6】



実験番号	ハロゲン化物	アルキン	生成物	収率(%) ^[b]
1	<chem>Br-Cl</chem>	<chem>-CO2H</chem>	<chem>CO2H</chem>	70 ^[c,d]
2	<chem>Br-Cl</chem>	<chem>-CO2H</chem>	<chem>CO2H</chem>	69 ^[c,d]
3	<chem>COc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>-C8H17</chem>	<chem>COc1ccc(C8H17)cc1</chem>	86
4	<chem>COc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>-(CH2)3CO2H</chem>	<chem>COc1ccc-(CH2)3CO2Hcc1</chem>	85 ^[d]
5	<chem>COc1cc(F)c(Cl)cc1</chem>	<chem>-C8H17</chem>	<chem>COc1cc(F)c(C8H17)cc1</chem>	71
6	<chem>COc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>-C6H5</chem>	<chem>COc1ccc(C6H5)cc1</chem>	88
7	<chem>COc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>-C2H4S</chem>	<chem>COc1ccc(C2H4S)cc1</chem>	93
8	<chem>COc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>-C6H5</chem>	<chem>COc1ccc(C6H5)cc1</chem>	96 ^[d]

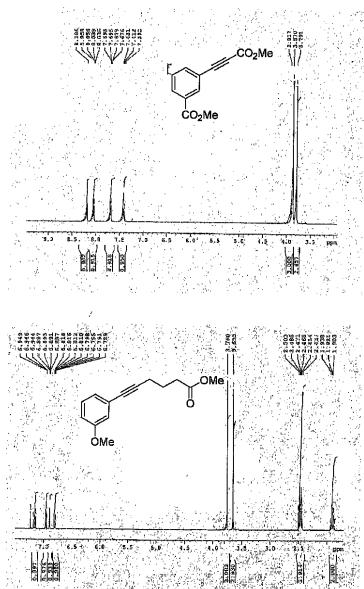
【図7】

Figure 7



【図8】

Figure 8



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 C	43/215 (2006.01)	C 0 7 C 43/215
C 0 7 C	65/34 (2006.01)	C 0 7 C 65/34
C 0 7 C	65/30 (2006.01)	C 0 7 C 65/30
C 0 7 C	255/57 (2006.01)	C 0 7 C 255/57
C 0 7 C	253/30 (2006.01)	C 0 7 C 253/30
C 0 7 C	303/22 (2006.01)	C 0 7 C 303/22
C 0 7 C	303/40 (2006.01)	C 0 7 C 303/40
C 0 7 C	309/30 (2006.01)	C 0 7 C 309/30
C 0 7 C	311/16 (2006.01)	C 0 7 C 311/16
C 0 7 C	59/68 (2006.01)	C 0 7 C 59/68
C 0 7 C	63/04 (2006.01)	C 0 7 C 63/04
C 0 7 C	63/10 (2006.01)	C 0 7 C 63/10
C 0 7 C	63/14 (2006.01)	C 0 7 C 63/14
C 0 7 D	327/08 (2006.01)	C 0 7 D 327/08
C 0 7 D	209/40 (2006.01)	C 0 7 D 209/40
C 0 7 D	213/80 (2006.01)	C 0 7 D 213/80
C 0 7 D	213/22 (2006.01)	C 0 7 D 213/22
C 0 7 D	409/04 (2006.01)	C 0 7 D 409/04
C 0 7 C	1/32 (2006.01)	C 0 7 C 1/32
C 0 7 C	15/14 (2006.01)	C 0 7 C 15/14
C 0 7 C	51/353 (2006.01)	C 0 7 C 51/353
C 0 7 C	231/14 (2006.01)	C 0 7 C 231/14
C 0 7 C	233/65 (2006.01)	C 0 7 C 233/65
C 0 7 C	65/105 (2006.01)	C 0 7 C 65/105
C 0 7 C	63/331 (2006.01)	C 0 7 C 63/331
C 0 7 B	61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00 3 0 0

(72)発明者 アンダーソン,ケヴィン ダブリュ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02111 ボストン ワン ナッソー ストリート アパートメント 904

審査官 上村 直子

(56)参考文献 國際公開第2004/052939 (WO, A2)

國際公開第2000/002887 (WO, A2)

DEVASHER,R.B. et al. , Aqueous-phase, palladium-catalyzed cross-coupling of aryl bromides under mild conditions, using water-soluble, sterically demanding alkylphosphines , Journal of the Organic Chemistry , 2004年 , Vol.69 , p.7919-7927

WULLNER,G. et al. , Palladium-catalyzed amination of aromatic halides in water-containing solvent systems: a two-phase protocol , Chemical Communications , 1998年 , p.1509-1510

HERD,O. et al. , Water-soluble phosphines. 17. Novel water-soluble secondary and tertiary phosphines with disulfonated 1,1'-biphenyl backbones and dibenzophosphole moieties , Inorganic Chemistry , 2002年 , Vol.41 , p.5034-5042

BARDER,T.E. and BUCHWALD,S.L. , Efficient catalyst for the Suzuki-Miyaura coupling of potassium aryl trifluoroborates with aryl chlorides , Organic Letters , 2004年 , Vol.6 , No.16 , p.2649-2652

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)