

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-535033

(P2016-535033A)

(43) 公表日 平成28年11月10日 (2016. 11. 10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 C 1/32 (2006. 01)</b>	C O 7 C 1/32	4 H O O 6
<b>C O 7 C 67/333 (2006. 01)</b>	C O 7 C 67/333	4 H O 3 9
<b>C O 7 C 69/76 (2006. 01)</b>	C O 7 C 69/76	Z 4 H O 4 8
<b>C O 7 C 15/24 (2006. 01)</b>	C O 7 C 15/24	
<b>C O 7 C 15/14 (2006. 01)</b>	C O 7 C 15/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 70 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-526839 (P2016-526839)  
 (86) (22) 出願日 平成26年11月3日 (2014. 11. 3)  
 (85) 翻訳文提出日 平成28年6月23日 (2016. 6. 23)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/063692  
 (87) 国際公開番号 W02015/066612  
 (87) 国際公開日 平成27年5月7日 (2015. 5. 7)  
 (31) 優先権主張番号 61/899, 296  
 (32) 優先日 平成25年11月3日 (2013. 11. 3)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 513016884  
 ザ ボード オブ トラスティーズ オブ  
 ザ ユニヴァーシティ オブ イリノイ  
 THE BOARD OF TRUSTE  
 ES OF THE UNIVERSIT  
 Y OF ILLINOIS  
 アメリカ合衆国 イリノイ州 61801  
 アーバナ エス ライト ストリート  
 506 ヘンリー アドミニストレーショ  
 ン ビルディング 352  
 (74) 代理人 100073184  
 弁理士 柳田 征史  
 (74) 代理人 100090468  
 弁理士 佐久間 剛

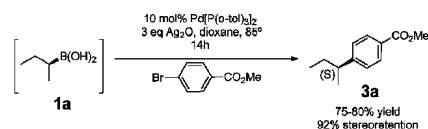
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性化されていない第二級ボロン酸のクロスカップリング

## (57) 【要約】

小分子合成の構成要素単位に基づく手法に特に有用な、活性化されていない第二級ボロン酸との部位保持および立体保持クロスカップリングのための方法が提供される。空气中で安定なキラル第二級ボロン酸を形成する方法も提供される。

Step 4.



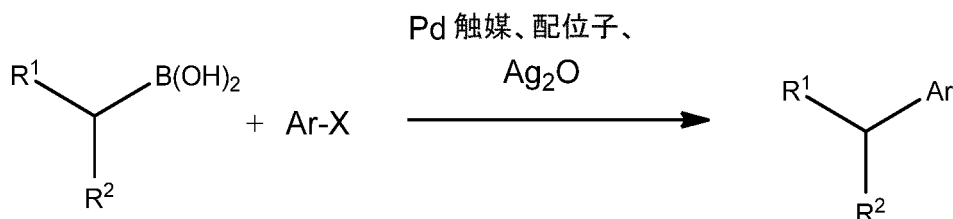
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

$R^1R^2CH - Ar$  により表される生成物を形成する方法であって、

$R^1R^2CH - B(OH)_2$  により表される第二級ボロン酸、 $Ar - X$  により表されるハロゲン化アリール、Pd 触媒、配位子、および  $Ag_2O$  を組み合わせ：

## 【化 1】



10

[ 式中、発生毎に独立して、

$R^1$  および  $R^2$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群より選択され；もしくは  $R^1$  および  $R^2$  は、それらが結合する炭素と一緒に、置換または非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルを形成し；

$Ar$  は置換または非置換の単環または多環アリールを表し；

$X$  はハロゲンを表し；

前記 Pd 触媒は Pd ( 0 ) または Pd ( II ) を表し；

前記配位子は P ( o - R - フェニル ) <sub>3</sub> を表し；

R は  $C_1 \sim C_4$  アルキルを表す ]

20

それによって、 $R^1R^2CH - Ar$  により表される生成物を形成する工程、を有してなる方法。

## 【請求項 2】

前記 Pd 触媒が Pd ( 0 ) を表す、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 3】

前記 Pd 触媒が Pd ( II ) を表す、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 4】

前記配位子が P ( o - t o l ) <sub>3</sub> である、請求項 1 記載の方法。

30

## 【請求項 5】

前記第二級ボロン酸がアキラルである、請求項 1 から 4 いずれか 1 項記載の方法。

## 【請求項 6】

前記第二級ボロン酸がキラルである、請求項 1 から 4 いずれか 1 項記載の方法。

## 【請求項 7】

前記第二級ボロン酸がラセミ混合物である、請求項 6 記載の方法。

## 【請求項 8】

前記第二級ボロン酸がラセミ混合物ではない、請求項 6 記載の方法。

## 【請求項 9】

前記第二級ボロン酸の鏡像体過剰率が少なくとも 80 パーセントである、請求項 8 記載の方法。

40

## 【請求項 10】

前記第二級ボロン酸の鏡像体過剰率が少なくとも 90 パーセントである、請求項 8 記載の方法。

## 【請求項 11】

前記第二級ボロン酸の鏡像体過剰率が少なくとも 95 パーセントである、請求項 8 記載の方法。

## 【請求項 12】

$R^1R^2CH - Ar$  により表される前記生成物がラセミ混合物ではない、請求項 6 記載の方法。

50

## 【請求項 13】

$R^1R^2CH - Ar$  により表される前記生成物の鏡像体過剰率が少なくとも 80 パーセントである、請求項 8 記載の方法。

## 【請求項 14】

$R^1R^2CH - Ar$  により表される前記生成物の鏡像体過剰率が少なくとも 90 パーセントである、請求項 8 記載の方法。

## 【請求項 15】

$R^1R^2CH - Ar$  により表される前記生成物の鏡像体過剰率が少なくとも 95 パーセントである、請求項 8 記載の方法。

## 【請求項 16】

$R^1$  および  $R^2$  が、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群より選択される、請求項 1 から 15 いずれか 1 項記載の方法。

10

## 【請求項 17】

$R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合する炭素と一緒にあって、置換または非置換  $C_3 \sim C_8$  シクロアルキルを形成する、請求項 1 から 4 および 6 から 15 いずれか 1 項記載の方法。

## 【請求項 18】

$Ar$  が置換または非置換フェニルを表す、請求項 1 から 17 いずれか 1 項記載の方法。

## 【請求項 19】

$Ar$  が置換または非置換多環アリールを表す、請求項 1 から 17 いずれか 1 項記載の方法。

20

## 【請求項 20】

$X$  が  $Br$  である、請求項 1 から 19 いずれか 1 項記載の方法。

## 【請求項 21】

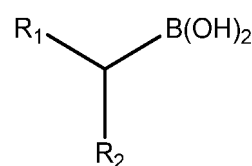
$X$  が  $I$  である、請求項 1 から 19 いずれか 1 項記載の方法。

## 【請求項 22】

空气中で安定なキラルの第二級ボロン酸を形成する方法において、該空气中で安定なキラルの第二級ボロン酸はラセミ混合物ではなく、

式 (I) :

## 【化 2】



30

(I)

[ 式中、発生毎に独立して、 $R^1$  および  $R^2$  は、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群より選択される ]

により表されるキラルの第二級ボロン酸；ラセミ混合物ではないキラルのイミノ二酢酸；弱酸触媒；および極性非プロトン性溶媒を組み合わせ、それによって、キラルボロネートの混合物を形成する工程；

40

前記キラルボロネートの混合物を個々のジアステレオマーに分割する工程；および

前記個々のジアステレオマーを加水分解し、それによって、ラセミ混合物ではない、空气中で安定なキラルの第二級ボロン酸を形成する工程；を有してなる方法。

## 【請求項 23】

前記分割する工程が結晶化による、請求項 22 記載の方法。

## 【請求項 24】

前記分割する工程がクロマトグラフィーによる、請求項 22 記載の方法。

## 【請求項 25】

50

前記加水分解する工程が水酸化物水溶液による、請求項 22 から 24 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 26】

前記加水分解する工程が NaOH 水溶液による、請求項 22 から 24 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 27】

前記キラルのイミノ二酢酸の鏡像体過剰率が少なくとも 80 パーセントである、請求項 22 から 26 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 28】

前記キラルのイミノ二酢酸の鏡像体過剰率が少なくとも 90 パーセントである、請求項 22 から 26 いずれか 1 項記載の方法。

10

【請求項 29】

前記キラルのイミノ二酢酸の鏡像体過剰率が少なくとも 95 パーセントである、請求項 22 から 26 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 30】

前記キラルのイミノ二酢酸が、ベンジルシクロペンチルイミノ二酢酸 (BIDA) である、請求項 22 から 29 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 31】

前記弱酸触媒が、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (PPTS) である、請求項 22 から 30 いずれか 1 項記載の方法。

20

【請求項 32】

前記極性非プロトン性溶媒が CH<sub>3</sub>CN である、請求項 22 から 31 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 33】

式 (I) により表される前記キラルの第二級ボロン酸がラセミ混合物である、請求項 22 から 32 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 34】

式 (I) により表される前記キラルの第二級ボロン酸がラセミ混合物ではない、請求項 22 から 32 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 35】

30

前記空气中で安定なキラルの第二級ボロン酸の鏡像体過剰率が少なくとも 80 パーセントである、請求項 22 から 34 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 36】

前記空气中で安定なキラルの第二級ボロン酸の鏡像体過剰率が少なくとも 90 パーセントである、請求項 22 から 34 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 37】

前記空气中で安定なキラルの第二級ボロン酸の鏡像体過剰率が少なくとも 95 パーセントである、請求項 22 から 34 いずれか 1 項記載の方法。

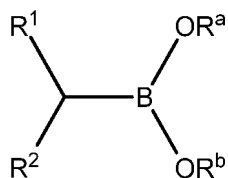
【請求項 38】

第一級または第二級ボロン酸の空气中で安定なトリヒドロキシボレート塩を形成する方法において、

40

(i) 式 (II) :

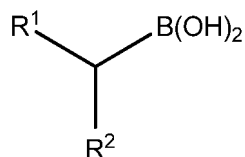
【化 3】



(II)

50

【化 4】



(I)

•

を有してなる方法。

【請求項 39】

第一級または第二級ボロン酸の前記空气中で安定なトリヒドロキシボレート塩、ルイス酸、および第2の極性非プロトン性溶媒を組み合わせ、それによって、式(Ⅰ)により表される前記第一級または第二級ボロン酸を再形成する工程をさらに有する、請求項38記載の方法。

【請求項 40】

前記ルイス酸が  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  である、請求項 39 記載の方法。

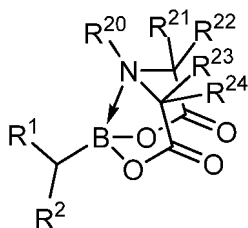
【請求項 4 1】

前記第 2 の極性非プロトン性溶媒がジオキサンである、請求項 38 または 39 記載の方法。

【請求項 4 2】

式 ( I I ) により表される前記第一級または第二級ボロネートが、式 ( I I I ) :

## 【化 5】



(III)

**i.**

R<sup>2</sup>は、H、置換C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルおよび非置換C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルからなる群より選択

され；

B は、 $sp^3$ 混成軌道を有するホウ素を表し；

$R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、および $R^{24}$ は、水素基および有機基からなる群より独立して選択される、請求項 38 から 41 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 43】

$R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、および $R^{24}$ の各々が水素基を表す、請求項 42 記載の方法。

【請求項 44】

式 (II) により表される前記第一級または第二級ボロネートがアキラルである、請求項 38 から 43 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 45】

式 (I) により表される前記第一級または第二級ボロン酸が第一級ボロン酸である、請求項 38 から 44 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 46】

式 (I) により表される前記第一級または第二級ボロン酸が第二級ボロン酸である、請求項 38 から 44 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 47】

前記第一級または第二級ボロン酸の前記空气中で安定な塩がアキラルである、請求項 38 から 44 いずれか 1 項記載の方法。

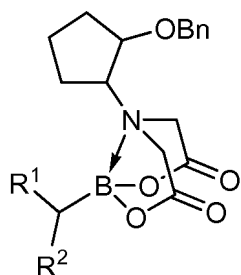
【請求項 48】

式 (II) により表される前記第一級または第二級ボロネートがキラルである、請求項 38 から 43 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 49】

式 (II) により表される前記第一級または第二級ボロネートが、式 (IV)：

【化 6】



(IV)

により表される、請求項 48 記載の方法。

【請求項 50】

式 (I) により表される前記第一級または第二級ボロン酸が第一級ボロン酸である、請求項 48 または 49 記載の方法。

【請求項 51】

式 (I) により表される前記第一級または第二級ボロン酸が第二級ボロン酸である、請求項 48 または 49 記載の方法。

【請求項 52】

前記第二級ボロン酸がアキラルである、請求項 51 記載の方法。

【請求項 53】

前記第二級ボロン酸がキラルである、請求項 51 記載の方法。

【請求項 54】

式 (I) により表される前記キラルの第二級ボロン酸がラセミ混合物である、請求項 53 記載の方法。

【請求項 55】

式 (I) により表される前記キラルの第二級ボロン酸がラセミ混合物ではない、請求項

10

20

30

40

50

5 3 記載の方法。

【請求項 5 6】

式 ( I I ) により表される前記キラルの第一級または第二級ボロネートがラセミ混合物である、請求項 4 8 から 5 5 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 5 7】

式 ( I I ) により表される前記キラルの第一級または第二級ボロネートがラセミ混合物ではない、請求項 4 8 から 5 5 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 5 8】

式 ( I I ) により表される前記キラルの第一級または第二級ボロネートの鏡像体過剰率が少なくとも 8 0 パーセントである、請求項 5 7 記載の方法。

10

【請求項 5 9】

式 ( I I ) により表される前記キラルの第一級または第二級ボロネートの鏡像体過剰率が少なくとも 9 0 パーセントである、請求項 5 7 記載の方法。

【請求項 6 0】

式 ( I I ) により表される前記キラルの第一級または第二級ボロネートの鏡像体過剰率が少なくとも 9 5 パーセントである、請求項 5 7 記載の方法。

【請求項 6 1】

前記第一級または第二級ボロン酸の前記空气中で安定な塩が、前記第二級ボロン酸のキラルの空气中で安定な塩である、請求項 5 3 記載の方法。

【請求項 6 2】

20

前記第二級ボロン酸の前記キラルの空气中で安定な塩がラセミ混合物である、請求項 6 1 記載の方法。

【請求項 6 3】

前記第二級ボロン酸の前記キラルの空气中で安定な塩がラセミ混合物ではない、請求項 6 1 記載の方法。

【請求項 6 4】

前記第二級ボロン酸の前記キラルの空气中で安定な塩の鏡像体過剰率が少なくとも 8 0 パーセントである、請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 6 5】

前記第二級ボロン酸の前記キラルの空气中で安定な塩の鏡像体過剰率が少なくとも 9 0 パーセントである、請求項 6 3 記載の方法。

30

【請求項 6 6】

前記第二級ボロン酸の前記キラルの空气中で安定な塩の鏡像体過剰率が少なくとも 9 5 パーセントである、請求項 6 3 記載の方法。

【請求項 6 7】

前記第 1 の極性非プロトン性溶媒がテトラヒドロフラン ( T H F ) である、請求項 3 8 から 6 6 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 6 8】

前記水酸化物水溶液が N a O H 水溶液である、請求項 3 8 から 6 7 いずれか 1 項記載の方法。

40

【請求項 6 9】

前記エーテルがメチル t e r t - ブチルエーテル ( M T B E ) である、請求項 3 8 から 6 8 いずれか 1 項記載の方法。

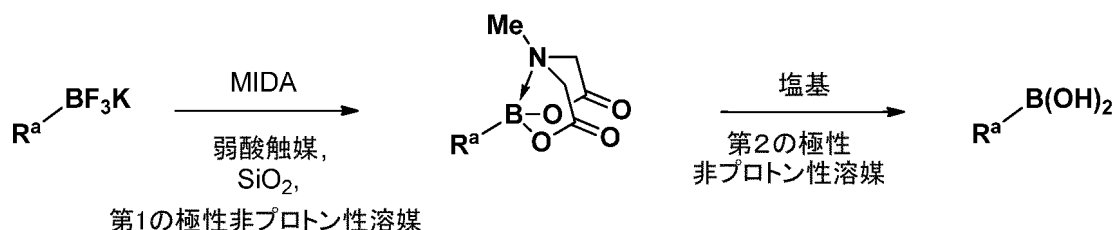
【請求項 7 0】

前記濃水酸化物が濃 N a O H である、請求項 3 8 から 6 9 いずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7 1】

ボロン酸を形成する方法であって、

## 【化 7】



[ 式中、

$R^a$  は、有機基を表し、

MIDA は、N - メチルイミノ二酢酸を表す ]

10

により表される工程を有してなる方法。

## 【請求項 7 2】

前記弱酸触媒が p - トルエンスルホン酸ピリジニウム ( PPTS ) である、請求項 7 1 記載の方法。

## 【請求項 7 3】

前記第 1 の極性非プロトン性溶媒が  $CH_3CN$  である、請求項 7 1 または 7 2 記載の方法。

## 【請求項 7 4】

前記塩基が  $NaOH$  である、請求項 7 1 から 7 3 いずれか 1 項記載の方法。

20

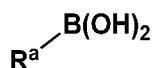
## 【請求項 7 5】

前記第 2 の極性非プロトン性溶媒がテトラヒドロフラン ( THF ) である、請求項 7 1 から 7 4 いずれか 1 項記載の方法。

## 【請求項 7 6】

前記有機基がキラル有機基であり、前記ボロン酸

## 【化 8】



がキラルボロン酸である、請求項 7 1 から 7 5 いずれか 1 項記載の方法。

30

## 【請求項 7 7】

前記キラル有機基がラセミ混合物であり、前記キラルボロン酸がラセミ混合物である、請求項 7 6 記載の方法。

## 【請求項 7 8】

前記キラル有機基がラセミ混合物ではなく、前記キラルボロン酸がラセミ混合物ではない、請求項 7 6 記載の方法。

## 【請求項 7 9】

前記キラル有機基の鏡像体過剰率が少なくとも 80 パーセントである、請求項 7 8 記載の方法。

## 【請求項 8 0】

前記キラル有機基の鏡像体過剰率が少なくとも 90 パーセントである、請求項 7 8 記載の方法。

40

## 【請求項 8 1】

前記キラル有機基の鏡像体過剰率が少なくとも 95 パーセントである、請求項 7 8 記載の方法。

## 【請求項 8 2】

前記キラルボロン酸の鏡像体過剰率が少なくとも 80 パーセントである、請求項 7 8 記載の方法。

## 【請求項 8 3】

前記キラルボロン酸の鏡像体過剰率が少なくとも 90 パーセントである、請求項 7 8 記

50



載の方法。

【請求項 8 4】

前記キラルボロン酸の鏡像体過剰率が少なくとも 9 5 パーセントである、請求項 7 8 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0 0 0 1】

本出願は、2 0 1 3 年 1 1 月 3 日に提出された米国仮特許出願第 6 1 / 8 9 9 2 9 6 号の恩恵を主張するものである。

【0 0 0 2】

連邦支援による研究開発に関する供述

本発明は、アメリカ国立衛生研究所により授与された契約番号 G M 0 8 0 4 3 6 の下での政府支援により行われた。アメリカ合衆国政府は、本発明に特定の権利を有する。

【技術分野】

【0 0 0 3】

本発明は、活性化されていない第二級ボロン酸のクロスカップリングに関する。

【背景技術】

【0 0 0 4】

鈴木・宮浦反応は、ボロン酸またはボロン酸エステルと、有機ハロゲン化物または有機擬ハロゲン化物との間のパラジウムまたはニッケル触媒クロスカップリングである。非特許文献 1。このクロスカップリング変換は、複雑な分子の合成における C - C 結合形成の強力な方法である。この反応は、官能基に寛容であり、次第に一般的になり、有機化合物のカップリングへの使用に広がってきた。非特許文献 2 から 5。

【0 0 0 5】

ボロン酸は、多くの一般的な試薬に対して敏感であることが有名である。非特許文献 6 および 7。したがって、ビルディングブロック合成法の最後の段階中にボロン酸官能基を導入することが一般的である。しかしながら、そのようにする方法の多く（ヒドロホウ素化、ホウ酸トリメチルによる有機金属試薬の捕捉など）は、アルコール、アルデヒド、ケトン、アルキンおよびオレフィンなどの様々な一般的な官能基に寛容ではない。このため、構造的に複雑なボロン酸構成要素単位の合成が極めて難しくなる。

【0 0 0 6】

研究所において、要求される部位および立体化学情報の全てを予め備えた、容易に入手可能な構成要素単位から、ペプチド、オリゴヌクレオチド、そして次第にオリゴ糖を迅速かつ柔軟に調製することができる<sup>1</sup>。多くの小分子の固有のモジュール性およびボロン酸のクロスカップリングの化学的性質の急激に拡大する範囲<sup>2-4</sup>が、小分子合成の類似の構成要素単位に基づく手法が得られるであろうという概念<sup>5</sup>を総合的に支持する。しかしながら、今のところ、活性化されていない C s p<sup>3</sup> 有機ボレートは、同じレベルの効率、部位保持、および立体保持ではクロスカップリングできない。そのレベルには、現在、その C s p<sup>2</sup> および活性化された C s p<sup>3</sup> 混成対応物の多くで到達できる<sup>2-4</sup>。この問題を解決することにより、オフ - の簡単な部位および立体保持アセンブリにより、幅広い範囲の立体化学的に複雑な天然物および C s p<sup>3</sup> の豊富な医薬品<sup>7</sup>をより効率的かつ柔軟に調製できそうである。

【0 0 0 7】

それぞれ B u r k e の特許文献 1（参照により含む）、特許文献 2（参照により含む）、および特許文献 3（参照により含む）には、s p<sup>3</sup> 混成軌道を有するホウ素、そのホウ素に結合した配座が固定された保護基、およびホウ素 - 炭素結合によりそのホウ素に結合した有機基を有する保護された有機ボロン酸化合物；その製造方法；およびそれを使用して化学反応を行う方法が開示されている。ある実施の形態において、保護された有機ボロン酸は、N - メチルイミノ二酢酸（M I D A）ボロネートである。

【0 0 0 8】

10

20

30

40

50

それぞれB u r k eの特許文献4（参照により含む）および特許文献5（参照により含む）には、保護された有機ボロン酸化合物を使用して化学反応を行う方法が開示されている。ある実施の形態において、保護された有機ボロン酸はM I D A ボロネートである。ある実施の形態において、反応はクロスカップリング反応である。

【0009】

それぞれB u r k eの特許文献6（参照により含む）および特許文献7（参照により含む）には、化学反応に使用するための多種多様な構成要素単位を提供する、保護されたボロン酸を形成する方法が開示されている。ある実施の形態において、保護されたボロン酸はM I D A ボロネートである。ある実施の形態において、反応はクロスカップリング反応である。

10

【0010】

B u r k eの特許文献8（参照により含む）には、クロスカップリング反応を行うための、M I D A ボロネートの精製およびそのM I D A 配位子からのボロン酸の脱保護のための方法および装置が開示されている。小分子を合成するために、脱保護、カップリング、および精製の反復サイクルを使用できる。

【0011】

B u r k eの特許文献9（参照により含む）には、有機分子の立体選択的合成を管理し可能にするために、キラルの非ラセミ保護有機ボロン酸化合物を製造する方法および使用する方法が開示されている。ある実施の形態において、キラルの非ラセミ保護有機ボロン酸化合物は、イミノ二酢酸（I D A）のキラル誘導体である。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】米国特許第8013203号明細書

【特許文献2】米国特許第8318983号明細書

【特許文献3】米国特許出願公開第2013/0296573号明細書

【特許文献4】米国特許第8338601号明細書

【特許文献5】米国特許出願公開第2013/0317223号明細書

【特許文献6】米国特許第8557980号明細書

【特許文献7】米国特許出願公開第2014/0073785号明細書

30

【特許文献8】米国特許出願公開第2013/0243670号明細書

【特許文献9】米国特許出願公開第2014/0094615号明細書

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Miyaura, A. Chem. Rev., 1995

【非特許文献2】Barder, T. E. et al., J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 4685-4696

【非特許文献3】Billingsley, K. et al., J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 3358-3366

【非特許文献4】Littke, A. F. et al., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028

【非特許文献5】Nicolaou, K. C. et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 4442-448

9

40

【非特許文献6】Hall, D. G., Boronic Acids, Wiley-VCH, Germany, 2005, pp. 3-14

【非特許文献7】Tyrell, E. et al., Synthesis 2003, 4, 469-483

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明の1つの態様は、ハロゲン化アリールを活性化されていない第二級ボロン酸と部位保持および立体保持クロスカップリングする方法である。この方法は、穏やかな反応条件、操作上の単純さ、および空気中で安定な市販の触媒の使用により特徴付けられる。この方法は、キラルの非ラセミボロン酸を使用することができる。このボロン酸は、非ラセミのキラル置換イミノ二酢酸（I D A）による分割によって容易に調製される。これらを

50

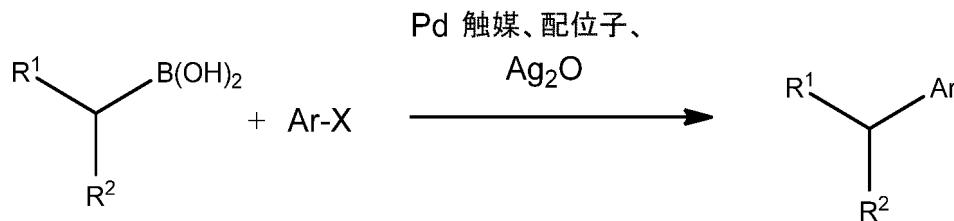
もとに、分割およびクロスカップリングの工程は、立体第二級炭素含有断片を、小分子の合成に対する一般的な構造要素単位に基づく手法に適合する基礎構造の増え行くリストに加えることへの重要な工程を表す。

【 0 0 1 5 】

本発明の態様は、 $R^1 R^2 C H - A r$ により表される生成物を形成する方法であって、 $R^1 R^2 C H - B(OH)_2$ により表される第二級ボロン酸、 $A r - X$ により表されるハロゲン化アリール、 $P d$ 触媒、配位子、および $A g_2 O$ を組み合わせ：

【 0 0 1 6 】

【 化 1 】



10

【 0 0 1 7 】

式中、発生毎に独立して、

$R^1$ および $R^2$ は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択され；もしくは $R^1$ および $R^2$ は、それらが結合する炭素と一緒にあって、置換または非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルを形成し；

20

$A r$ は置換または非置換の単環または多環アリールを表し；

$X$ はハロゲンを表し；

$P d$ 触媒は $P d(0)$ または $P d(II)$ を表し；

配位子は $P(o-R-フェニル)_3$ を表し；

$R$ は $C_1 \sim C_4$ アルキルを表す；

それによって、 $R^1 R^2 C H - A r$ により表される生成物を形成する工程、を有してなる方法である。

【 0 0 1 8 】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸はアキラルである。

【 0 0 1 9 】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸はキラルである。

30

【 0 0 2 0 】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸はラセミ混合物である。

【 0 0 2 1 】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸はラセミ混合物ではない。

【 0 0 2 2 】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも80パーセントである。ある実施の形態において、第二級ボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも90パーセントである。ある実施の形態において、第二級ボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも95パーセントである。

40

【 0 0 2 3 】

ある実施の形態において、 $R^1 R^2 C H - A r$ により表される生成物は、ラセミ混合物ではない。

【 0 0 2 4 】

ある実施の形態において、 $R^1 R^2 C H - A r$ により表される生成物は、鏡像体過剰率が少なくとも80パーセントである。ある実施の形態において、 $R^1 R^2 C H - A r$ により表される生成物は、鏡像体過剰率が少なくとも90パーセントである。ある実施の形態において、 $R^1 R^2 C H - A r$ により表される生成物は、鏡像体過剰率が少なくとも95パーセントである。

【 0 0 2 5 】

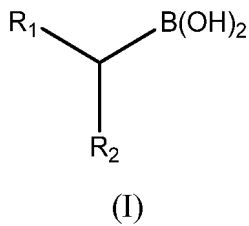
50

本発明の態様は、空气中で安定なキラルの第二級ボロン酸を形成する方法において、空气中で安定なキラルの第二級ボロン酸はラセミ混合物ではなく、

式 (I) :

【0026】

【化2】



10

【0027】

(式中、発生毎に独立して、 $R^1$ および $R^2$ は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択される)

により表されるキラルの第二級ボロン酸；ラセミ混合物ではないキラルのイミノ二酢酸；弱酸触媒；および極性非プロトン性溶媒を組み合わせ、それによって、キラルボロネートの混合物を形成する工程；

そのキラルボロネートの混合物を個々のジアステレオマーに分割する工程；および

個々のジアステレオマーを加水分解し、それによって、ラセミ混合物ではない、空气中で安定なキラルの第二級ボロン酸を形成する工程；

20

を有してなる方法である。

【0028】

ある実施の形態において、キラルのイミノ二酢酸は、鏡像体過剰率が少なくとも80パーセントである。ある実施の形態において、キラルのイミノ二酢酸は、鏡像体過剰率が少なくとも90パーセントである。ある実施の形態において、キラルのイミノ二酢酸は、鏡像体過剰率が少なくとも95パーセントである。

【0029】

ある実施の形態において、キラルのイミノ二酢酸は、ベンジルシクロペンチルイミノ二酢酸(BIDA)である。

【0030】

ある実施の形態において、式(I)により表されるキラルの第二級ボロン酸はラセミ混合物である。

30

【0031】

ある実施の形態において、式(I)により表されるキラルの第二級ボロン酸はラセミ混合物ではない。

【0032】

ある実施の形態において、空气中で安定なキラルの第二級ボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも80パーセントである。ある実施の形態において、空气中で安定なキラルの第二級ボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも90パーセントである。ある実施の形態において、空气中で安定なキラルの第二級ボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも95パーセントである。

40

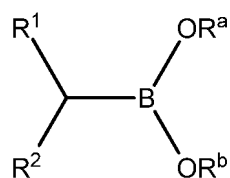
【0033】

本発明の態様は、第一級または第二級ボロン酸の空气中で安定なトリヒドロキシボレート塩を形成する方法において、

(i) 式(II) :

【0034】

【化 3】



(II)

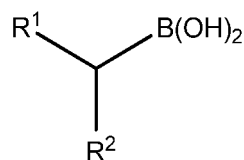
【0035】

により表される第一級または第二級ボロネート、第1の極性非プロトン性溶媒、および水酸化物水溶液を組み合わせ、それによって、式(I)：

10

【0036】

【化 4】



(I)

20

【0037】

により表される第一級または第二級ボロン酸を形成する工程であって、

式中、発生毎に独立して、

$\text{R}^1$ は、置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルおよび非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群より選択され；

$\text{R}^2$ は、H、置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルおよび非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群より選択され；

$\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ は、必要に応じて置換されたアルキル、アリールおよびアシルからなる群より選択され；もしくは $\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ は、それらが結合する $-\text{O}-\text{B}(\text{CHR}^1\text{R}^2)-\text{O}-$ 部分と一緒に、必要に応じて置換された複素環であって、その複素環の主鎖が5

30

～10の重原子からなる複素環を形成し、ここで、B、O、およびNからなる群より独立して選択される3～5のヘテロ原子が複素環中に存在する工程；および

(ii) 式(I)により表される第一級または第二級ボロン酸、エーテル、および濃水酸化物を組み合わせ、それによって、第一級または第二級ボロン酸の空气中で安定なトリ

ヒドロキシボレート塩を形成する工程；

を有してなる方法である。

【0038】

ある実施の形態において、前記方法は、第一級または第二級ボロン酸の空气中で安定なトリヒドロキシボレート塩、ルイス酸、および第2の極性非プロトン性溶媒を組み合わせ、それによって、式(I)により表される第一級または第二級ボロン酸を再形成する工程

40

をさらに有する。

【0039】

ある実施の形態において、式(II)により表される第一級または第二級ボロネートは、アキラルである。

【0040】

ある実施の形態において、式(I)により表される第一級または第二級ボロン酸は、第一級ボロン酸である。

【0041】

ある実施の形態において、式(I)により表される第一級または第二級ボロン酸は、第二級ボロン酸である。

50

【 0 0 4 2 】

ある実施の形態において、式 ( I I ) により表される第一級または第二級ボロネートは、キラルである。

【 0 0 4 3 】

ある実施の形態において、式 ( I I ) により表されるキラルの第一級または第二級ボロネートは、ラセミ混合物である。

【 0 0 4 4 】

ある実施の形態において、式 ( I I ) により表されるキラルの第一級または第二級ボロネートは、ラセミ混合物ではない。

【 0 0 4 5 】

ある実施の形態において、第一級または第二級ボロン酸の空气中で安定な塩は、第二級ボロン酸のキラルの空气中で安定な塩である。

【 0 0 4 6 】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸のキラルの空气中で安定な塩は、ラセミ混合物である。

【 0 0 4 7 】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸のキラルの空气中で安定な塩は、ラセミ混合物ではない。

【 0 0 4 8 】

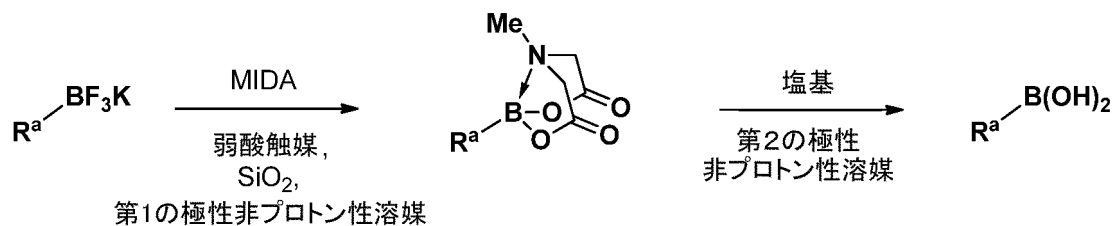
ある実施の形態において、第二級ボロン酸のキラルの空气中で安定な塩は、鏡像体過剰率が少なくとも 8 0 パーセントである。

【 0 0 4 9 】

本発明の態様は、ボロン酸を形成する方法であって、

【 0 0 5 0 】

【 化 5 】



【 0 0 5 1 】

式中、

$R^a$  は、有機基を表し、

M I D A は、N - メチルイミノ二酢酸を表す；

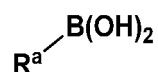
により表される工程を有してなる方法である。

【 0 0 5 2 】

ある実施の形態において、有機基はキラル有機基であり、ボロン酸

【 0 0 5 3 】

【 化 6 】



【 0 0 5 4 】

はキラルボロン酸である。

【 0 0 5 5 】

ある実施の形態において、キラル有機基はラセミ混合物であり、キラルボロン酸はラセミ混合物である。

## 【 0 0 5 6 】

ある実施の形態において、キラル有機基はラセミ混合物ではなく、キラルボロン酸はラセミ混合物ではない。

## 【 0 0 5 7 】

ある実施の形態において、キラル有機基は、鏡像体過剰率が少なくとも 80 パーセントである。ある実施の形態において、キラル有機基は、鏡像体過剰率が少なくとも 90 パーセントである。ある実施の形態において、キラル有機基は、鏡像体過剰率が少なくとも 95 パーセントである。

## 【 0 0 5 8 】

ある実施の形態において、キラルボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも 80 パーセントである。ある実施の形態において、キラルボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも 90 パーセントである。ある実施の形態において、キラルボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも 95 パーセントである。

10

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 5 9 】

【図 1】活性化されていないキラルの第二級ボロン酸のクロスカップリングの所望の生成物と不要な生成物を調製するスキーム（スキーム 1）

【図 2】不安定な第二級ボロン酸の安定化および安定化された第二級ボロン酸の脱保護のためのスキーム（スキーム 2）

【図 3】部位保持および立体保持が高いキラルの非ラセミ第二級ボロン酸をクロスカップリングするためのスキーム（スキーム 3）

20

【図 4】安定なキラルの非ラセミトリヒドロキシボレートナトリウム塩の仲介により、片方のジアステレオマーが豊富な環状ボロネートからキラルの非ラセミボロン酸を調製する例示の一連の工程。一連の工程は、安定なトリヒドロキシボレートナトリウム塩の仲介により、環状ボロネートからボロン酸を製造するためにどの範囲の環状ボロネートに適用することもできる。

## 【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 6 0 】

## 定義

特に説明のない限り、ここに使用した全ての技術用語および科学用語は、開示された開示内容が属する技術分野における当業者が一般に理解するのと同じ意味を有する。

30

## 【 0 0 6 1 】

本発明の目的に関して、化学元素は、元素の周期表、C A S 式、Handbook of Chemistry and Physics、第 67 版、1986 ~ 87 年、内表紙にしたがって特定される。

## 【 0 0 6 2 】

「アシル」または「アシル基」という用語は、R が有機基である形態 - C ( = O ) R の任意の基またはラジカルを意味する。アシル基の一例に、アセチル基 ( - C ( = O ) C H <sub>3</sub> ) がある。

## 【 0 0 6 3 】

ここに用いた「アシルオキシ」または「アシルオキシ基」という用語は、酸素原子を通じて親分子部分に付加された、ここに定義されたアシル基を意味することを指す。

40

## 【 0 0 6 4 】

「アルケニル」または「アルケニル基」という用語は、水素原子および炭素原子から完全になる非環式または環式化合物であるアルケンの 1 つの炭素から 1 つの水素を除去することによって形成された基であって、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を含む基を意味する。アルケニル基は、置換基を 1 つ以上含んでもよい。

## 【 0 0 6 5 】

ここに用いた「アルコキシ」または「アルコキシ基」という用語は、酸素原子を通じて親分子部分に付加された、ここに定義されたアルキル基を意味する。アルコキシの代表例としては、以下に限られないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2 - プロポキシ、ブ

50

トキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、およびヘキシルオキシが挙げられる。「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「カーボシクリルオキシ」、および「ヘテロシクリルオキシ」という用語は、同様に定義される。

【0066】

「アルキル」または「アルキル基」という用語は、水素原子および飽和炭素原子から完全になる非環式または環式化合物であるアルカンの1つの炭素から1つの水素を除去することによって形成された基を意味する。様々な実施の形態において、アルキルは、1から20、1から15、または1から10の炭素原子を含有する。1つの実施の形態において、アルキルは1から3の炭素原子を含有する。アルキルの代表例としては、以下に限られないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、2-メチルシクロペンチル、1-(1-エチルシクロプロピル)エチル、および1-シクロヘキシルエチルが挙げられる。アルキル基は、置換基を1つ以上含んでもよい。

10

【0067】

「アルキニル基」という用語は、水素原子および炭素原子から完全になる非環式または環式化合物であるアルキンの1つの炭素から1つの水素を除去することによって形成された基であって、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む基を意味する。アルキニル基は、置換基を1つ以上含んでもよい。

【0068】

ここに用いた「アミノ」、「アミノ基」、または「アミン」という用語は、 $-NH_2$ と、その水素の一方または両方が、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、フルオロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、カルボシクリルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアラルキルカルボニル、スルホニル、およびスルフィニル基からなる群より選択される置換基により独立して置き換えられた；または両方の水素が共に1つのアルキレン基により置き換えられた場合（窒素を含有するカンを形成する）、その置換誘導体とを指す。代表例としては、以下に限られないが、メチルアミノ、アセチルアミノ、およびジメチルアミノが挙げられる。

20

30

【0069】

ここに用いた「アミド」という用語は、カルボニルを通じて親分子部分に付加された、ここに定義されたアミノ基を意味する。

【0070】

ここに用いた「アリールアルキル」または「アラルキル」という用語は、ここに定義されたアルキル基を通じて親分子部分に付加された、ここに定義されたアリール基を意味する。アラルキルの代表例としては、以下に限られないが、ベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、および2-ナフト-2-イルエチルが挙げられる。

【0071】

「芳香族」または「芳香族基」という用語は、nが整数の絶対値である $4n+2$ の電子を含有する環状共役分子部分により特徴付けられる平面または多環式構造を指す。縮合環、または結合環を含有する芳香族分子も、二環式芳香環と呼ばれる。例えば、炭化水素環構造にヘテロ原子を含有する二環式芳香環は、二環式ヘテロアリール環と呼ばれる。

40

【0072】

「アリール」または「アリール基」という用語は、芳香族炭化水素の1つの環炭素原子から1つの水素を除去することによって形成された基を意味する。アリール基は、単環または多環であってよく、置換基を1つ以上含んでもよい。

【0073】

ここに用いた「アリールオキシ」または「アリールオキシ基」という用語は、酸素原子を通じて親分子部分に付加された、ここに定義されたアリール基を意味する。ここに用い

50



た「ヘテロアリールオキシ」または「ヘテロアリールオキシ基」という用語は、酸素原子を通じて親分子部分に付加された、ここに定義されたヘテロアリール基を意味する。アリールオキシ基は、置換基を1つ以上含んでもよい。

【0074】

ここに用いた「アジド」という用語は、 $-N_3$ 基を意味する。

【0075】

ここに用いた「カルボニル」という用語は、 $-C(=O)-$ 基を指す。

【0076】

物質の「化学変換体」という用語は、その物質の化学変換の生成物であって、その物質の化学構造と異なる化学構造を有する生成物を意味する。

10

【0077】

「化学変換」という用語は、関与する試薬または機構にかかわらず、ある物質のある生成物への転化を意味する。

【0078】

ここに用いた「シアノ」という用語は、 $-C\equiv N$ 基を意味する。

【0079】

「環状」という用語は、1つ以上の環（例えば、スピロ、縮合、架橋）を有する化合物および/または基に関する。

【0080】

「シクロアルキル」または「シクロアルキル基」という用語は、3から15、3から10、または3から7の炭素原子を含有する環状炭化水素ラジカルを指すアルキルの一部である。シクロアルキルの代表例としては、以下に限られないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。シクロアルキル基は、置換基を1つ以上含んでもよい。

20

【0081】

「鏡像体過剰率」(ee)という用語は、各鏡像体のモル分率の間の絶対差を意味する。

【0082】

「官能基」という用語は、分子の特徴的な化学反応に関与する分子中の原子または原子の一群を意味する。官能基の非限定的例としては、ハロゲン、アルコール( $-OH$ )、アルデヒド( $-CH=O$ )、ケトン( $-C(=O)-$ )、カルボン酸( $-C(=O)OH$ )、チオール( $-SH$ )、スルホン、スルホキシド、アミン、ホスフィン、ホスファイト、ホスフェート、およびそれらの組合せが挙げられる。本発明に関して官能基として特に興味深いのは、アルケニル(オレフィン)基である。保護された有機ボロン酸内に存在することのある官能基を含む有機基の追加の例が、本出願中に説明または記載されている。

30

【0083】

「基」という用語は、分子の実体内の原子の結合した一群または単一原子を意味し、その分子の実体は、個別に区別できる実体として特定できる、任意の構造的または同位体的に異なる原子、分子、イオン、イオン対、ラジカル、ラジカルイオン、錯体、配座異性体などである。特定の化学変換「により形成された」という基の記載は、この化学変換が、その基を含む分子の実体の製造に関与することを示唆しない。

40

【0084】

「ハロゲン」という用語は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ または $-I$ を意味する。

【0085】

「ヘテロアルケニル」または「ヘテロアルケニル基」という用語は、水素原子、炭素原子、および1つ以上のヘテロ原子から完全になる非環式または環式化合物であるヘテロアルケンの1つの炭素から1つの水素を除去することによって形成された基であって、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含む基を意味する。ヘテロアルケニル基は、置換基を1つ以上含んでもよい。

【0086】

50

「ヘテロアルキル基」という用語は、水素原子、飽和炭素原子、および1つ以上のヘテロ原子から完全になる非環式または環式化合物であるヘテロアルカンの1つの炭素から1つの水素を除去することによって形成された基を意味する。ヘテロアルキル基は、置換基を1つ以上含んでもよい。

【0087】

「ヘテロアルキニル」または「ヘテロアルキニル基」という用語は、水素原子、炭素原子および1つ以上のヘテロ原子から完全になる非環式または環式化合物であるヘテロアルキンの1つの炭素から1つの水素を除去することによって形成された基であって、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含む基を意味する。ヘテロアルキニル基は、置換基を1つ以上含んでもよい。

10

【0088】

ここに用いた「ヘテロアラルキル」、「ヘテロアラルキル基」、「ヘテロアリールアルキル」、または「ヘテロアリールアルキル基」という用語は、ここに定義されたアルキル基を通じて親分子部分に付加された、ここに定義されたヘテロアリールを意味する。ヘテロアリールアルキルの代表例としては、以下に限られないが、ピリジン-3-イルメチルおよび2-(チエン-2-イル)エチルが挙げられる。ヘテロアラルキル基は、置換基を1つ以上含んでもよい。

【0089】

ここに用いた「ヘテロ芳香族」または「ヘテロ芳香族基」は、少なくとも1つの炭素原子がヘテロ原子により置き換えられている、ここに定義された芳香族基を意味する。ヘテロ芳香族基の代表例としては、限定するものではなく、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、およびカルバゾリルが挙げられる。ヘテロ芳香族基は、置換基を1つ以上含んでもよい。

20

【0090】

ここに用いた「ヘテロアリール」または「ヘテロアリール基」という用語は、窒素、酸素、または硫黄などのヘテロ原子を少なくとも1つ含む3から12の原子を有する、単環、二環および三環を含むがこれに限られない、芳香環系のラジカルを意味する。ヘテロアリール基の代表例としては、限定するものではなく、アミノベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾリル、アザインドリル、ベンゾ(b)チエニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、インドリル、インドリニル、インダゾリル、イソインドリニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、イソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピロロ[2,3-d]ピリミジニル、ピラゾロ[3,4-d]ピリミジニル、キノリニル、キナゾリニル、トリアゾリル、チアゾリル、チオフェニル、テトラヒドロインドリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、トリアゾリルまたはトロパニルが挙げられる。本発明のヘテロアリール基は、置換基を1つ以上含んでもよい。

30

【0091】

「ヘテロ原子」という用語は、炭素または水素ではないいずれかの原子を意味する。ある実施の形態において、ヘテロ原子は、窒素、酸素、硫黄、およびリンのいずれかから選択される原子である。

40

【0092】

ここに用いた「ヘテロシクリル」、「複素環式」、または「複素環基」という用語は、完全に飽和であり得るか、または1つ以上の不飽和単位を含有し得、窒素、酸素、または硫黄などのヘテロ原子を少なくとも1つ含む3から12の原子を有する、単環、二環および三環を含むがこれに限られない、非芳香環系のラジカルを指す。誤解を避けるために、不飽和の程度は、芳香環系をもたらしえない。本発明の範囲を限定すると解釈すべきではなく、例示の目的のために、以下は、複素環の例である：アジリジニル、アジリニル、オキ

50

シラニル、チイラニル、チイレニル、ジオキシシラニル、ジアジリニル、アゼチル、オキセタニル、オキセチル、チエタニル、チエチル、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジオキセテニル、ジチエタニル、ジチエチル、フリル、ジオキサラニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、トリアジニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、チオフェニル、ピラゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、テトラジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、ピリドピラジニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズチアジアゾリル、インドリル、ベンズトリアゾリル、ナフチリジニル、アゼピン、アゼチジニル、モルホリニル、オキソペペリジニル、オキソピロリジニル、ピペラジニル、ペペリジニル、ピロリジニル、キノクルジニル(quiniccludinyI)、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、およびテトラヒドロフラニル。本発明の複素環基は、置換基を1つ以上含んでもよい。

10

#### 【0093】

「ヘテロアリール基」という用語は、アリール基における1つ以上のメチン( $-C=$ )基および/またはビニレン( $-CH=CH-$ )基を、それぞれ、三価または二価のヘテロ原子で置き換えることによって形成された基を意味する。ヘテロアリール基は、単環または多環であってもよく、置換基を1つ以上含んでもよい。

#### 【0094】

ここに用いた「ヒドロキシル」または「ヒドロキシル基」という用語は、 $-OH$ 基を意味する。

20

#### 【0095】

「有機基」という用語は、少なくとも1つの炭素原子を含有する基を意味する。

#### 【0096】

「有機ボロン酸」という用語は、 $R$ が、ホウ素-炭素結合によりホウ素に結合した有機基である、 $R-B(OH)_2$ により表される化合物を意味する。

#### 【0097】

ここに用いた「ホスフィニル」という用語は、 $-PH_3$ と、その水素の内の1つ、2つまたは3つが、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、フルオロアルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、カルボシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、およびアミノからなる群より選択される置換基により独立して置き換えられた、その置換誘導体とを含む。

30

#### 【0098】

ここに用いた「ホスホリル」という用語は、 $-P(=O)OH_2$ と、そのヒドロキシルの一方または両方が、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、フルオロアルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、カルボシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロアラルキルオキシ、およびアミノからなる群より選択される置換基により独立して置き換えられた、その置換誘導体とを指す。

40

#### 【0099】

ここに用いたように、「極性非プロトン性溶媒」は、多くの塩を溶解させるが、酸性水素のない溶媒である；これらの溶媒は、一般に、中程度から高い誘電率および極性を有する。極性非プロトン性溶媒の非限定的例としては、アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタン(DCM)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸エチル、ヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPT)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、およびテトラヒドロフラン(THF)が挙げられる。

50

## 【 0 1 0 0 】

「保護された有機ボロン酸」という用語は、ホウ素が、元の有機ボロン酸に対して低い化学反応性を有する、有機ボロン酸の化学変換体を意味する。

## 【 0 1 0 1 】

ここに用いた「シリル」という用語は、 $H_3Si-$ と、その水素の内の1つ、2つまたは3つが、アルキル、ハロアルキル、フルオロアルキル、アルケニル、アルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアラルキルから選択される置換基により独立して置き換えられた、その置換誘導体とを含む。その代表例としては、トリメチルシリル(TMS)、tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)、tert-ブチルジメチルシリル(TBS/TBDMs)、トリイソプロピルシリル(TIPS)、および[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル(SEM)が挙げられる。

10

## 【 0 1 0 2 】

「 $sp^3$ 混成」という用語は、原子が、少なくとも50%の四面体特性を有する立体配置で結合および/または配位されていることを意味する。4配位ホウ素原子について、ホウ素原子の四面体特徴は、Hoepfl, H. (1999) J Organomet Chem 581:129-49の方法によって計算される。この方法において、四面体特徴(THC)は：

## 【 0 1 0 3 】

## 【数1】

$$THC_{DA}(\%) = 100 \times (1 - (\sum_{n=1-6} |109.5 - \theta_n| / 90))$$

20

## 【 0 1 0 4 】

として定義され、式中、 $\theta_n$ は、ホウ素原子の6つの結合角の内の1つである。

## 【 0 1 0 5 】

「置換基(substituentまたはsubstituent group)」という用語は、分子の実体において1つ以上の水素原子を置き換える基を意味する。特に明記されたものを除いて、置換基としては、限定するものではなく、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、カルボシクリルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ハロアルコキシ、フルオロアルキルオキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、フルオロアルキルチオ、アルケニルチオ、アルキニルチオ、スルホン酸、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、フルオロアルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、アルコキシスルホニル、ハロアルコキシスルホニル、フルオロアルコキシスルホニル、アルケニルオキシスルホニル、アルキニルオキシスルホニル、アミノスルホニル、スルフィン酸、アルキルスルフィニル、ハロアルキルスルフィニル、フルオロアルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、アルコキシスルフィニル、ハロアルコキシスルフィニル、フルオロアルコキシスルフィニル、アルケニルオキシスルフィニル、アルキニルオキシスルフィニル、アミノスルフィニル、ホルミル、アルキルカルボニル、ハロアルキルカルボニル、フルオロアルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、フルオロアルコキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ハロアルキルカルボニルオキシ、フルオロアルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、ハロアルキルスルホニルオキシ、フルオロアルキルスルホニルオキシ、アルケニルスルホニルオキシ、アルキニルスルホニルオキシ、ハロアルコキシスルホニルオキシ、フルオロアルコキシスルホニルオキシ、アルケニルオキシスルホニルオキシ、アルキニルオキシスルホニルオキシ、アルキルスルフィニルオキシ、ハロアルキルスルフィニルオキシ、フルオロアルキルスルフィニルオキシ、アルケニルスルフィニルオキシ、アルキニルスルフィニルオキシ、アルコキシスルフィニルオキシ、ハロアルコキシスルフィニルオキシ、フルオロアルコキシスルフィニルオキシ、アルケニルオキシスルフィニル

30

40

50

オキシ、アルキニルオキシスルフィニルオキシ、アミノスルフィニルオキシ、アミノ、アミド、アミノスルホニル、アミノスルフィニル、シアノ、ニトロ、アジド、ホスフィニル、ホスホリル、シリル、およびシリルオキシが挙げられる。

【0106】

ここに用いた「スルフィニル」という用語は、 $-S(=O)-$ 基を指す。

【0107】

ここに用いた「スルホニル」という用語は、 $-S(=O)_2-$ 基を指す。

【0108】

ここに用いた「トリアルキルシリルオキシ」または「トリアルキルシリルオキシ基」という用語は、酸素原子を通じて親分子部分に付加された、ここに定義されたトリアルキルシリル基を指す。

10

【0109】

名詞は、1つまたは2つ以上（すなわち、少なくとも1つ）の対象を指すためにここに用いられている。一例として、「要素」は、1つの要素または2つ以上の要素を意味する。

【0110】

明細書および特許請求の範囲においてここに用いた「および/または」という句は、そのように結合された要素の「いずれかまたは両方」、すなわち、ある場合に接続的に存在し、他の場合に離散的に存在する要素を意味すると理解すべきである。「および/または」により列挙された多数の要素は、同じ様式で、すなわち、そのように結合された要素の「1つ以上」と解釈すべきである。具体的に特定されたそれらの要素と関連して、または関連せずに、「および/または」の節に具体的に特定された要素以外に、他の要素が必要に応じて存在してもよい。それゆえ、非限定的例として、「含む」などの非限定的言語と共に使用される場合、「Aおよび/またはB」への言及は、1つの実施の形態において、Aのみ（B以外の要素を必要に応じて含む）；別の実施の形態において、Bのみ（A以外の要素を必要に応じて含む）；さらに別の実施の形態において、AおよびBの両方（他の要素を必要に応じて含む）；などに言及することができる。

20

【0111】

明細書および特許請求の範囲において使用したように、「または」とは、先に定義された「および/または」と同じ意味を有すると理解すべきである。例えば、リストにおいて項目を分けるときに、「または」もしくは「および/または」は、包括的であると解釈するものとする、すなわち、多数の要素または要素のリストの少なくとも1つだけでなく、複数も含み、必要に応じてリストに載っていない追加の項目も含むものと解釈するものとする。「唯一の」もしくは「厳密に1つの」もしくは、請求項に使用されるときに、「からなる」などの、それとは反対であると明白に示された用語のみが、多数の要素または要素のリストの厳密に1つの要素を含むことを指す。一般に、ここに用いた「または」という用語は、「いずれか」、「の一方」、「のただ1つ」、もしくは「の厳密に1つ」などの排他性の用語を伴う場合のみに、排他的な選択肢（すなわち、「一方か他方で両方ではない」）を示すものとして解釈するものとする。「から実質的になる」は、請求項において使用される場合、特許法の分野に使用されるように、通常の意味を有するものとする。

30

40

【0112】

明細書および特許請求の範囲において使用したように、1つ以上の要素のリストを参照した「少なくとも1つ」という句は、その要素のリスト内の要素の任意の1つ以上から選択された少なくとも1つの要素であって、要素のリスト内に具体的に列挙された一つ一つの少なくとも1つを必ずしも含まず、要素のリスト内の要素のどの組合せも排除するものではないものを意味することが理解されよう。この定義により、具体的に特定された要素に関連するか関連しないかにかかわらず、「少なくとも1つ」という句が指す要素のリスト内で具体的に特定された要素以外に要素が必要に応じて存在することも可能になる。それゆえ、非限定的例として、「AおよびBの少なくとも一方」（または同等に、「AまたはBの少なくとも一方」、または同等に、「Aおよび/またはBの少なくとも一方」）は

50

、１つの実施の形態において、Ｂが存在せず、必要に応じて複数を含む少なくとも１つのＡ（および必要に応じてＢ以外の要素を含む）を指す；別の実施の形態において、Ａが存在せず、必要に応じて複数を含む少なくとも１つのＢ（および必要に応じてＡ以外の要素を含む）を指す；さらに別の実施の形態において、必要に応じて複数を含む少なくとも１つのＡ、および必要に応じて複数を含む少なくとも１つのＢ（並びに必要に応じて他の要素を含む）を指す；などである。

【０１１３】

ここに用いたように、「含む(comprising)」は、「含む(including)」、「含有する(containing)」、または「により特徴付けられる」と同義であり、包括的または非限定的であり、追加の列挙されていない要素または方法の工程を排除するものではない。ここに用いたように、「からなる(consisting of)」は、請求項の要素において明記されていないどの要素、工程、または成分も排除する。ここに用いたように、「から実質的になる(consisting essentially of)」は、請求項の基本的特徴および新規の特徴に実質的に影響を与えない材料または工程を排除するものではない。ここでの各例において、「含む(comprising)」、「から実質的になる(consisting essentially of)」および「からなる(consisting of)」という用語のいずれも、他の２つの用語のいずれと置き換えられてもよい。ここに説明のために記載された開示は、ここに具体的に開示されていないどの（１つまたは複数の）要素、（１つまたは複数の）限定もない状態で適切に実施されるであろう。

10

【０１１４】

請求項、並びに本明細書において、「含む(comprising)」、「含む(including)」、「担持する(carrying)」、「有する(having)」、「含有する(containing)」、「伴う(involving)」、「保持する(holding)」、「から構成される(compried of)」などの全ての移行句は、非制限的である、すなわち、含むがそれに限定されないことを意味するものと理解すべきである。「からなる(consisting of)」および「から実質的になる(consisting essentially of)」という移行句のみが、米国特許商標庁の審査基準便覧(Manual of Patent Examining Procedures)、Section 2111.03に述べられているように、それぞれ、限定的または半限定的移行句であるものとする。

20

【０１１５】

特に明記のない限り、複数の工程または行為を含む、請求項に記載されたどの方法においても、その方法の工程または行為の順序は、その方法の工程または行為が列挙された順序に必ずしも限定されないことも理解すべきである。

30

【０１１６】

置換基の群がここに開示されている場合、その群の構成員のどの異性体、鏡像体、およびジアステレオマーも含む、その群と全ての下位群の個々の構成員の全てが別々に開示されていると理解される。ここにマーカッシュの群または他の群分けが使用されている場合、その群の全ての個々の構成員およびその群の可能な全ての組合せと下位の組合せが、本開示に個別に含まれることが意図されている。ある化合物が、その化合物の特定の異性体、鏡像体またはジアステレオマーが、例えば、式または化学名で特定されていないようにここに記載されている場合、その記載は、個々にまたは任意の組合せで記載された化合物の各異性体および鏡像体を含むことが意図されている。その上、特に明記のない限り、ここに開示された化合物の全ての同位体変種が、本開示により包含されることが意図されている。例えば、開示された分子におけるいずれか１つ以上の水素は、重水素または三重水素により置き換えられても差し支えないことが理解されよう。分子の同位体変種は、一般に、分子のアッセイの基準として、もしくは分子またはその使用に関連する化学的研究および生物学的研究において、有用である。そのような同位体変種を製造する方法は、当該技術分野に公知である。化合物の特定の名称は、当業者は同じ化合物を異なって命名できることが知られているので、例示であることが意図されている。

40

【０１１７】

ここに開示された分子の多くは、１つ以上のイオン性基、すなわち、プロトンをそこから除去する（例えば、 $-COOH$ ）またはそこに加える（例えば、アミン）ことができる

50

、もしくは四級化できる（例えば、アミン）基を含有する。そのような分子およびその塩の全ての可能なイオン形態が、本開示において個々に含まれることが意図されている。ここでの化合物の塩に関して、当業者は、多種多様な利用できる対イオンの中から、所定の用途のための本開示の塩の調製に適したものを選択することができる。特定の用途において、ある塩の調製のための所定の陰イオンまたは陽イオンの選択により、その塩の溶解度が増減するであろう。

【0118】

特に明記のない限り、ここに記載されたかまたは例示された成分の全ての配合または組合せを使用して、本開示を実施することができる。

【0119】

ある範囲、例えば、温度範囲、時間範囲、もしくは組成または濃度範囲が明細書に与えられているときはいつでも、その範囲に含まれる全ての中間範囲と部分的な範囲、並びに全ての個々の値は、本開示に含まれることが意図されている。本記載に含まれる範囲または部分的な範囲におけるどの部分的な範囲または個々の値も、請求項から排除しても差し支えないことが理解されよう。

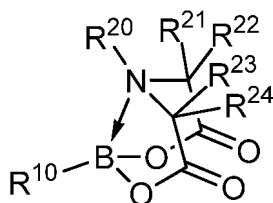
【0120】

保護された有機ボロン酸

$sp^3$ 混成軌道を有するホウ素、そのホウ素に結合した配座が固定された保護基、およびホウ素 - 炭素結合によりホウ素に結合した有機基を有する、特定の保護された有機ボロン酸化合物；その製造方法；およびそれを使用して化学反応を行う方法が、その全ての内容がここに引用される、それぞれ Burke の特許文献 1 から 3 に開示されている。そのような化合物は、一般に以下の式：

【0121】

【化 7】



【0122】

により表され、式中、 $R^{10}$ は有機基を表し、Bは、 $sp^3$ 混成軌道を有するホウ素を表し、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、および $R^{24}$ は、水素基および有機基からなる群より独立して選択される。

【0123】

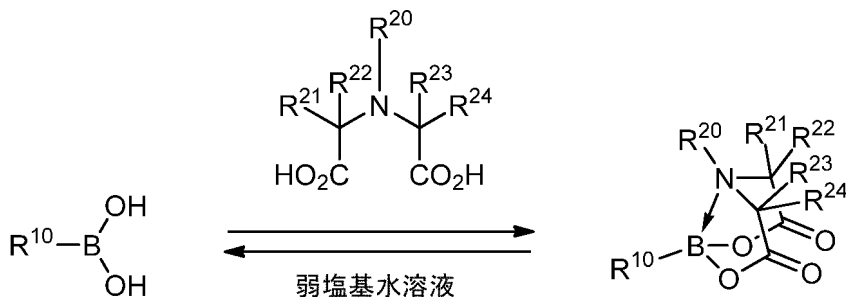
ある実施の形態において、保護された有機ボロン酸は、N - メチルイミノ二酢酸 (MIDA) ボロネートである；すなわち、 $R^{20}$ はメチルであり、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、および $R^{24}$ の各々は水素である。

【0124】

先の式による保護された有機ボロン酸は、以下の反応スキーム：

【0125】

【化 8】



【 0 1 2 6 】

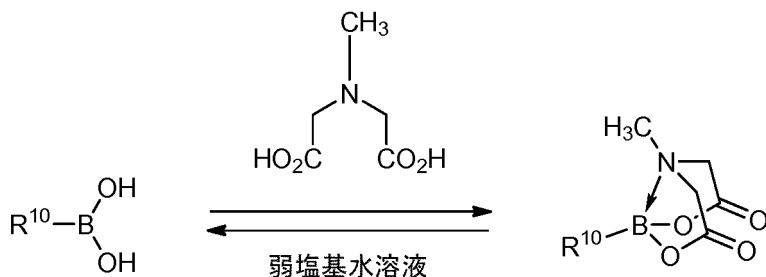
に示されるように、適切な N - 置換イミノジカルボン酸と、対応する保護されていないボロン酸との反応により調製されるであろう。

【 0 1 2 7 】

具体例において、先の式による保護された有機ボロン酸は、以下の反応スキーム：

【 0 1 2 8 】

【 化 9 】



10

【 0 1 2 9 】

に示されるように、N - メチルイミノ二酢酸 ( M I D A ) と、対応する保護されていないボロン酸との反応により調製されるであろう。

【 0 1 3 0 】

いずれの場合にも、保護された有機ボロン酸は、弱塩基水溶液との接触により脱保護されて、遊離ボロン酸が提供されるであろう。

20

【 0 1 3 1 】

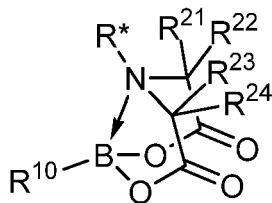
キラルの保護された有機ボロン酸

s p<sup>3</sup>混成軌道を有するホウ素、そのホウ素に結合した配座が固定された保護基、その保護基に結合したキラルの第 1 の有機基、およびホウ素 - 炭素結合によりホウ素に結合した第 2 の有機基を有する、特定の保護された有機ボロン酸化合物；その製造方法；およびそれを使用して化学反応を行う方法が、その全ての内容がここに引用される、B u r k eの特許文献 9 に開示されている。そのような化合物は、一般に以下の式：

【 0 1 3 2 】

【 化 1 0 】

30



【 0 1 3 3 】

により表され、式中、R<sup>10</sup>は第 2 の有機基を表し、B は、s p<sup>3</sup>混成軌道を有するホウ素を表し、R<sup>\*</sup>はキラルの第 1 の有機基を表し、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、および R<sup>24</sup>は、水素基および有機基からなる群より独立して選択される。

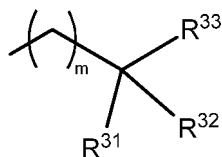
40

【 0 1 3 4 】

ある実施の形態において、R<sup>\*</sup>は

【 0 1 3 5 】

【 化 1 1 】



【 0 1 3 6 】

50



により表されるキラル基であり、式中、

$R^{31}$ および $R^{32}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、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からなる群より独立して選択され；もしくは $R^{31}$ および $R^{32}$ は、一緒になって、5～10員のシクロアルキルまたは芳香環、もしくはN、O、およびSからなる群より独立して選択される1～3のヘテロ原子を含む5～10員の複素環またはヘテロ芳香環を形成し；

$R^{33}$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、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からなる群より選択され；

mは、整数の0、1、または2である。

【0137】

ある実施の形態において、 $R^*$ は、鏡像体過剰率が少なくとも90パーセントのキラル基である。

【0138】

ある実施の形態において、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、および $R^{24}$ は、水素および( $C_1 \sim C_3$ )アルキルからなる群より独立して選択される。

【0139】

ある実施の形態において、 $R^{21}$ と $R^{22}$ 、および/または $R^{23}$ と $R^{24}$ は、水素および( $C_1 \sim C_3$ )アルキルからなる群より独立して選択される。

【0140】

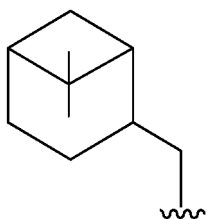
ある実施の形態において、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、および $R^{24}$ は水素である。

【0141】

1つの実施の形態において、 $R^*$ は

【0142】

【化12】



30

【0143】

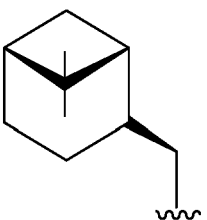
である。

【0144】

1つの実施の形態において、 $R^*$ は

【0145】

【化13】



40

【0146】

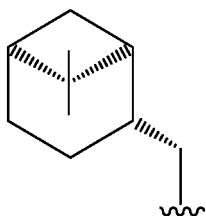
である。

【0147】

1つの実施の形態において、 $R^*$ は

【0148】

【化 1 4】



【 0 1 4 9】

である。

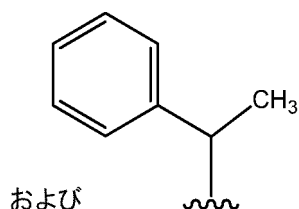
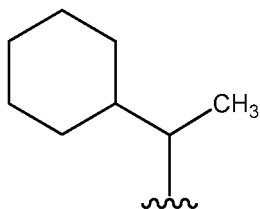
【 0 1 5 0】

10

1つの実施の形態において、 $R^*$ は

【 0 1 5 1】

【化 1 5】



および

20

【 0 1 5 2】

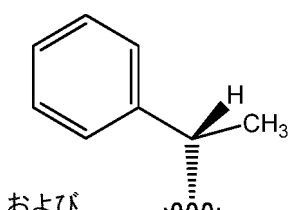
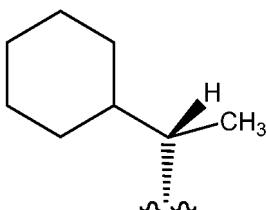
からなる群より選択される。

【 0 1 5 3】

1つの実施の形態において、 $R^*$ は

【 0 1 5 4】

【化 1 6】



および

30

【 0 1 5 5】

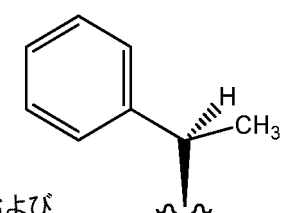
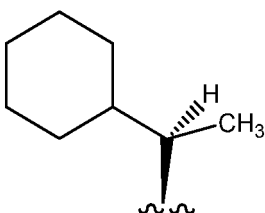
からなる群より選択される。

【 0 1 5 6】

1つの実施の形態において、 $R^*$ は

【 0 1 5 7】

【化 1 7】



および

40

【 0 1 5 8】

からなる群より選択される。

【 0 1 5 9】

1つの実施の形態において、 $R^{31}$ および $R^{32}$ は、一緒になって、5～10員のシクロアルキルまたは芳香環、もしくはN、O、およびSからなる群より独立して選択される1～

50

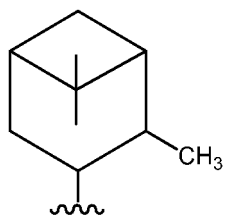
3 のヘテロ原子を含む 5 ～ 10 員の複素環またはヘテロ芳香環を形成する。

【0160】

1 つの実施の形態において、R<sup>\*</sup>は

【0161】

【化18】



10

【0162】

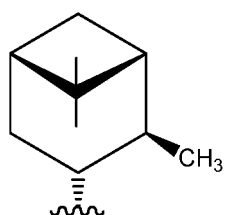
である。

【0163】

1 つの実施の形態において、R<sup>\*</sup>は

【0164】

【化19】



20

【0165】

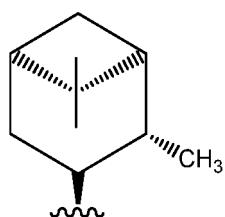
である。

【0166】

1 つの実施の形態において、R<sup>\*</sup>は

【0167】

【化20】



30

【0168】

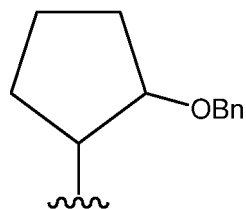
である。

【0169】

1 つの実施の形態において、R<sup>\*</sup>は

【0170】

【化21】



40

【0171】

50

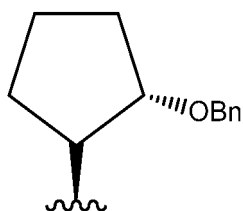
である。

【 0 1 7 2 】

1つの実施の形態において、 $R^*$ は

【 0 1 7 3 】

【化 2 2】



10

【 0 1 7 4 】

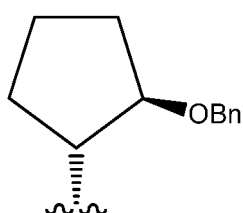
である。

【 0 1 7 5 】

1つの実施の形態において、 $R^*$ は

【 0 1 7 6 】

【化 2 3】



20

【 0 1 7 7 】

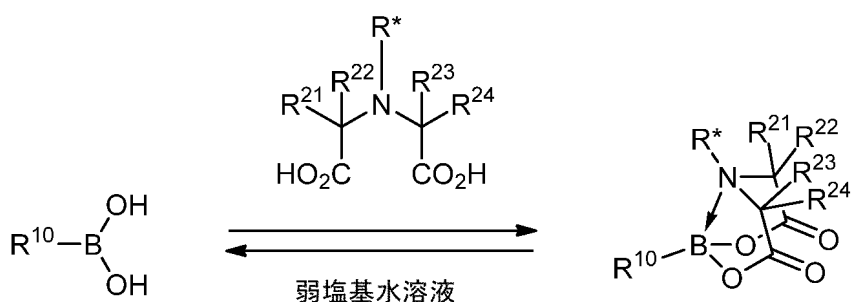
である。

【 0 1 7 8 】

先の式による保護されたキラル有機ボロン酸は、以下の反応スキーム：

【 0 1 7 9 】

【化 2 4】



30

【 0 1 8 0 】

に示されるように、適切な N - 置換イミノジカルボン酸と、対応する保護されていないボロン酸との反応により調製されるであろう。

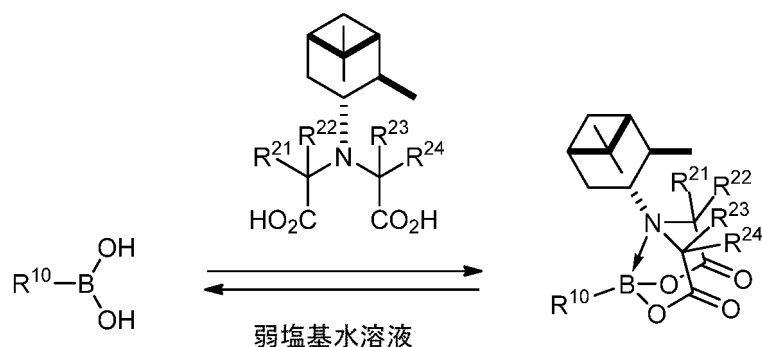
40

【 0 1 8 1 】

具体例において、式 (I) によるキラルの保護された有機ボロン酸は、以下の反応スキーム：

【 0 1 8 2 】

【化 2 5】



10

【0183】

に示されるように、N - ピネンイミノ二酢酸 (PIDA) と、対応する保護されていないボロン酸 (V) との反応により調製されるであろう。

【0184】

いずれの場合にも、キラルの保護された有機ボロン酸は、弱塩基水溶液との接触により脱保護されて、遊離ボロン酸が提供されるであろう。

【0185】

本発明の方法

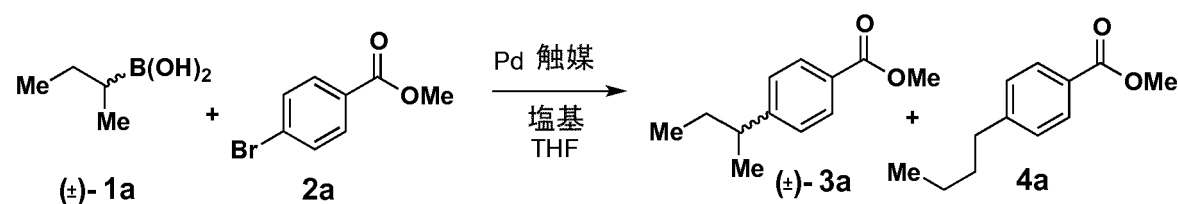
活性化されていないキラルの第二級ボロン酸、例えば、1 a の目的とする部位保持および立体保持のクロスカップリングを行うには、以下の事項を含む、いくつかの主要課題を同時に克服する必要があった：( i ) 反応性 - 活性化されていない  $Csp^3$  ボロン酸は、その  $Csp^2$  対応物および活性化された  $Csp^3$  対応物よりも反応性が低い；( ii ) 部位保持 - 競合する一連のベータ - 水素化物の脱離と、それに続くヒドロパラジウム化および立体障害の少ない第一級炭素 - パラジウム結合からの還元的脱離により、一般に、主要な副生成物として望ましくない線状生成物 4 が生じる；および( iii ) 立体保持 - 競合する保持対反転金属交換反応<sup>3d</sup>および/または望ましくない一連のベータ - 水素化物の脱離と、それに続くヒドロパラジウム化および第二級炭素 - パラジウム結合からの還元的脱離により、出発ボロン酸中に存在する立体化学情報が損なわれることがある。

20

【0186】

30

## 【表 1】

表1. 1aの効率的な部位維持クロスカップリング<sup>a</sup>

エントリ	触媒	添加配位子	塩基	合計収率 (%) <sup>b</sup>	3a:4a
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	-
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	0	-
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	NaOH	0	-
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	Ag <sub>2</sub> O	81	1:1
5	Pd(dCypf)Cl <sub>2</sub>	-	Ag <sub>2</sub> O	0	-
6	Pd(dt-Bupf)Cl <sub>2</sub>	-	Ag <sub>2</sub> O	16	1:1
7	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	-	Ag <sub>2</sub> O	65	1:1
8	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Cy <sub>3</sub> P	Ag <sub>2</sub> O	0	-
9	Pd(OAc) <sub>2</sub>	tBu <sub>3</sub> P	Ag <sub>2</sub> O	0	-
10	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Bu <sub>2</sub> MeP	Ag <sub>2</sub> O	0	-
11	Pd(OAc) <sub>2</sub>	SPhos	Ag <sub>2</sub> O	<5	-
12	Pd(OAc) <sub>2</sub>	XPhos	Ag <sub>2</sub> O	<5	-
13	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Ruphos	Ag <sub>2</sub> O	0	-
14	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P(o-tol) <sub>3</sub>	Ag <sub>2</sub> O	47	>20:1
15	<b>Pd(P(o-tol)<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b>	-	Ag <sub>2</sub> O	<b>81</b>	<b>&gt;20:1</b>

10

20

30

<sup>a</sup> 反応条件: 2当量の1、5当量の塩基、10モル%の触媒、20モル%の添加配位子、THF、85°C、24時間

<sup>b</sup> 内部標準としてヘキサメチルベンゼンを使用した<sup>1</sup>H NMRにより得た収率; 2回の平均

## 【0187】

これらの問題の最初の2つ(すなわち、反応性および部位保持)に対処するために、ラセミの活性化されていない第二級ボロン酸(±)-1aと、ハロゲン化アリール2aとのクロスカップリングを遂行した(表1)。同様のカップリングの以前の報告は、低から中程度の収率および/または望ましくない分岐: 線状比を伴った<sup>4b-d</sup>。第二級ボロン酸の乏しい反応性と一致して、一連の標準触媒と塩基との組合せでは、生成物が生じなかった(表1、エントリ1~3)。酸化銀(I)は、第一級アルキルボロン酸<sup>7</sup>および活性化された第二級ボロン酸エステル<sup>3a</sup>により鈴木・宮浦反応を促進することが示された。THF中のPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>およびAg<sub>2</sub>Oの組合せにより、1の2aとの反応が促進されて、分岐異性体および線状異性体3aおよび4aの比率が1:1ではあるが、86%の収率でクロスカップリング生成物を生成したことが分かった(表1、エントリ4)。

40

## 【0188】

部位保持の問題に注意を向けて、所望の還元的脱離経路を加速させる可能性のある配位子/Pd系を最初に試験した。しかしながら、二座ホスフィン配位子<sup>8</sup>により、収率の低下が生じおよび/または部位選択性が改善されず(エントリ5~7)、嵩張るトリアルキ

50

ルホスフィン配位子<sup>4a</sup>では、検出可能な生成物は少しも生じなかった（エントリ 8 ~ 10）。また、Pd とアルキル配位子上の  $\beta$ -水素との間に要求されるアゴスチック相互作用を遮断するであろう配位子を使用することによって、望ましくない  $\beta$ -水素化物の脱離経路を避けようとした（図 1 のスキーム 1）。Pd 中心と配位子上のピアリアル部分との間の ipso-相互作用<sup>9</sup>を有し、それゆえ、この目的を理論的に達成し得る、プッフバルトタイプのジアルキルピアリアルホスフィン配位子は、所望のクロスカップリングを促進するのに効果がない（エントリ 11 ~ 13）。また、第一級アルキルアミンとの C-N クロスカップリング中に競合する、機構的に類似しているが望ましくない  $\beta$ -水素化物の脱離は、Pd(P(o-tol)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>の使用により抑制される<sup>10</sup>ことにも留意した。ここで、その配位子のオルト-メチル基は、Pd 上の要求される空位の配位部位を立体遮断するであろう。勇気づけられるように、Pd(OAc)<sub>2</sub>および P(o-tol)<sub>3</sub>を添加すると、控えめな収率ではあるが、20 : 1 の比の 3a : 4a が得られた。空气中で安定である市販の錯体である、前もって作られた Pd(P(o-tol)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を代わりに使用する<sup>10b</sup>と、反応性が優れ、実質的に完全な部位保持の両方が得られた（エントリ 15）。

10

#### 【0189】

次に、非ラセミ形態の活性化されていない第二級ボロン酸 1a を利用することにより、この反応の立体化学的経路を決定しようと試みた。我々の知る限り、そのようなクロスカップリング反応の立体化学的経路は、これまで決定されていない。2つの追加の課題は、この先例の欠如の一因のようであると素早く認識した：(i) 構成要素単位アクセス - 非ラセミ形態にある 1a などの官能化されていないキラルボロン酸に到達する方法は、珍しい<sup>11</sup>；および(ii) 安定性 - 第二級ボロン酸は極めて不安定であり得る；例えば、空气中での卓上のバイアル中の(±)-1の半減期は、24時間未満である<sup>12</sup>。

20

#### 【0190】

我々が最近報告したキラルイミノ二酢酸配位子プラットフォーム<sup>5j</sup>を基礎として、これらの課題の両方に対する簡単で現実的な解決策を開発した。具体的には、CH<sub>3</sub>CN 中の PPTS を使用したラセミ 2-ブチルボロン酸(±)-1a と 2-ベンジルオキシシクロペンチル誘導イミノ二酢酸(BIDA)による錯体形成と、それに続く、粉碎および再結晶化により、片方のジアステレオマーが極めて豊富な形態でイミノ二酢酸ボロネート 5a 得られる(97 : 3 d.r., スキーム 2 (図 2))。ほとんどの MIDA ボロネート<sup>5</sup>のように、BIDA ボロネート 5a は、単結晶成長および X 線分析を行いやすく、一義的に指定されるべきホウ素担持炭素での立体化学を可能にする<sup>12a</sup>。さらに、1a と全く対照的に、構成要素単位 5a は、空气中において卓上で 1 年以上も安定である。高純度であり片方の鏡像体が豊富な(S)-1a は、5a の単純な加水分解によりほぼ定量的収率で調製できることをさらに究明した(スキーム 3 (図 3))。この都合のよい新たなキラル構成要素単位 5a、および BIDA 配位子は、直ぐに市販されるであろう<sup>5z</sup>。

30

#### 【0191】

(S)-1a への堅調で現実的なアクセスにより、この活性化されていないキラルの非ラセミボロン酸を我々が最適化したクロスカップリング条件に施し、キラル HPLC 分析および先行文献 14a に対する旋光度の比較により、立体化学的結果を決定した(スキーム 3 (図 3))。所望の生成物 3a が、優れた立体保持レベルで形成された。

40

#### 【0192】

【表 2】

表2. 活性化されていない第二級ボロン酸の効率的な部位および立体保持  
クロスカップリング<sup>a</sup>

$  \begin{array}{c}  \text{R}_1 \\    \\  \text{R}_2 - \text{C} - \text{B}(\text{OH})_2 \\    \\  \text{1}  \end{array}  +   \begin{array}{c}  \text{X} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{R} \\  \text{2}  \end{array}  \xrightarrow[\text{Ag}_2\text{O, THF}]{\text{Pd(P(o-tol)}_3)_2}  \begin{array}{c}  \text{R}_1 \\    \\  \text{R}_2 - \text{C} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{R} \\  \text{3}  \end{array}  $						
エントリ	第二級 ボロン酸 (1)	ハロゲン 化物 (2)	生成物 (3)	収率 (%)	b:l 比	立体保持 (%)
1				69	>20:1	91
2	(S)-1a			84	>20:1	88
3	(S)-1a			81	>20:1	94
4				83	>20:1	94
5	(S)-1a			82	>20:1	96
6	(S)-1a			0	-	-
7				0	-	-
8	(S)-1a			31	>20:1	n.d.
9				61	>20:1	n.d.
10		2a		95	-	-
11		2a		95	-	-
12		2a		76	-	-
13		2a		69	-	-
14		2a		66	n.d.	-
15	(±)-1f	2e		70	n.d.	-
16		2a		65	n.d.	-
17	(±)-1g	2e		62	n.d.	-
18	(+)-1f	2a		54	n.d.	99

10

20

30

40

<sup>a</sup> 反応条件: 0.2ミリモルの1、0.1ミリモルの3、0.5ミリモルのAg<sub>2</sub>O、0.01ミリモルのPd(P(o-tol)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、THF、85°C、24時間。3aおよび3bの絶対立体化学は、旋光度の対応する文献値<sup>14</sup>に対する比較によって決定した。3c-fの絶対立体化学は相似性により割り当てた。B:l比=分岐:線状比。n.d.=決定せず。



次いで、反応範囲の調査を完了した(表2)。キラルの非ラセミの活性化されていない第二級ボロン酸(S)-1aを、活性化されたものと活性化されていないものの両方のフッ化アリールおよびヨウ化アリールにカップリングし、分岐：線状比および立体保持は、優れているから突出しているであった(エントリ1~5)。クロスカップリングは、パラ-t-ブチルプロモベンゼン2i(エントリ8)により達成され、対応するヨウ化物2j(エントリ9)によりさらに効率的に達成されたので、ハロゲン化アリールの電子失活は許容される。幅広い異なる環状の第二級ボロン酸も、優れた基質であることを発見した(エントリ10~17)。重要なことに、抗-1-メチル-2-シクロペンチルボロン酸(1f)および抗-1-メチル-2-シクロヘキシルボロン酸(1g)<sup>16a</sup>は、活性化されたハロゲン化物および活性化されていないハロゲン化物と反応して、良好な収率で対応するクロスカップリング生成物3k~3nを生じ(エントリ14~17)、第二級ボロン酸のカップリングパートナーに対する増加した立体的な嵩に対して耐性がある。最後に、ボロン酸1fが非ラセミ形態で使用される場合(エントリ18)<sup>16b</sup>、立体化学純度の突出した保持が維持される。

10

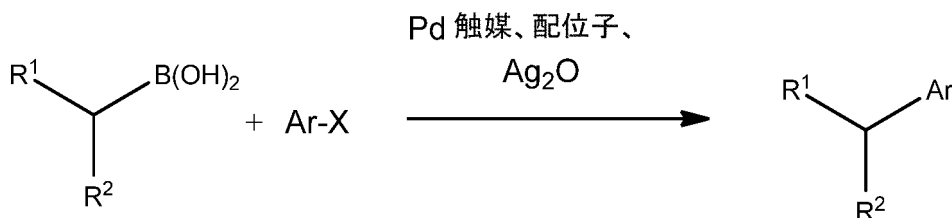
## 【0194】

本発明の態様は、 $R^1R^2CH-Ar$ により表される生成物を形成する方法であって、 $R^1R^2CH-B(OH)_2$ により表される第二級ボロン酸、 $Ar-X$ により表されるハロゲン化アリール、Pd触媒、配位子、および $Ag_2O$ を組み合わせ：

## 【0195】

## 【化26】

20



## 【0196】

式中、発生毎に独立して、

$R^1$ および $R^2$ は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択され；もしくは $R^1$ および $R^2$ は、それらが結合する炭素と一緒にあって、置換または非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルを形成し；

30

$Ar$ は置換または非置換の単環または多環アリールを表し；

$X$ はハロゲンを表し；

Pd触媒はPd(0)またはPd(II)を表し；

配位子はP(o-R-フェニル)<sub>3</sub>を表し；

Rは $C_1 \sim C_4$ アルキルを表す；

それによって、 $R^1R^2CH-Ar$ により表される生成物を形成する工程、を有してなる方法である。

## 【0197】

40

ある実施の形態において、Pd触媒はPd(0)を表す。

## 【0198】

ある実施の形態において、Pd触媒はPd(II)を表す。

## 【0199】

ある実施の形態において、配位子はP(o-tol)<sub>3</sub>(すなわち、Rはメチルである)を表す。

## 【0200】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸はアキラルである。

## 【0201】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸はキラルである。

50

## 【0202】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸はラセミ混合物である。

## 【0203】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸はラセミ混合物ではない。ここに用いた「ラセミ混合物ではない」という句は、「非ラセミ混合物である」という句と同等であると理解するものとする。

## 【0204】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも80パーセントである。すなわち、様々な個々の実施の形態において、第二級ボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも80パーセント、少なくとも81パーセント、少なくとも82パーセント、少なくとも83パーセント、少なくとも84パーセント、少なくとも85パーセント、少なくとも86パーセント、少なくとも87パーセント、少なくとも88パーセント、少なくとも89パーセント、少なくとも90パーセント、少なくとも91パーセント、少なくとも92パーセント、少なくとも93パーセント、少なくとも94パーセント、少なくとも95パーセント、少なくとも96パーセント、少なくとも97パーセント、少なくとも98パーセント、または少なくとも99パーセントである。

10

## 【0205】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも90パーセントである。

## 【0206】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも95パーセントである。

20

## 【0207】

ある実施の形態において、 $R^1R^2CH-Ar$ により表される生成物は、ラセミ混合物ではない。

## 【0208】

ある実施の形態において、 $R^1R^2CH-Ar$ により表される生成物は、鏡像体過剰率が少なくとも80パーセントである。

## 【0209】

ある実施の形態において、 $R^1R^2CH-Ar$ により表される生成物は、鏡像体過剰率が少なくとも90パーセントである。

30

## 【0210】

ある実施の形態において、 $R^1R^2CH-Ar$ により表される生成物は、鏡像体過剰率が少なくとも95パーセントである。

## 【0211】

ある実施の形態において、 $R^1$ および $R^2$ は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択される。

## 【0212】

ある実施の形態において、 $R^1$ および $R^2$ は、それらが結合する炭素と一緒にあって、置換または非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルを形成する。

40

## 【0213】

ある実施の形態において、 $Ar$ は置換または非置換フェニルを表す。

## 【0214】

ある実施の形態において、 $Ar$ は置換または非置換多環アリールを表す。

## 【0215】

ある実施の形態において、 $X$ は $Br$ である。

## 【0216】

ある実施の形態において、 $X$ は $I$ である。

## 【0217】

本発明の態様は、空气中で安定なキラルの第二級ボロン酸を形成する方法において、空

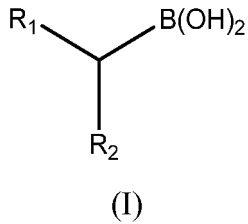
50

気中で安定なキラルの第二級ボロン酸はラセミ混合物ではなく、

式 (I) :

【 0 2 1 8 】

【 化 2 7 】



10

【 0 2 1 9 】

(式中、発生毎に独立して、 $R^1$ および $R^2$ は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群より選択される)

により表されるキラルの第二級ボロン酸；ラセミ混合物ではないキラルのイミノ二酢酸；弱酸触媒；および極性非プロトン性溶媒を組み合わせ、それによって、キラルボロネートの混合物を形成する工程；

そのキラルボロネートの混合物を個々のジアステレオマーに分割する工程；および個々のジアステレオマーを加水分解し、それによって、ラセミ混合物ではない、気中で安定なキラルの第二級ボロン酸を形成する工程；

20

を有してなる方法である。

【 0 2 2 0 】

ある実施の形態において、分割する工程は結晶化による。

【 0 2 2 1 】

ある実施の形態において、分割する工程はクロマトグラフィーによる。

【 0 2 2 2 】

ある実施の形態において、加水分解する工程は、水酸化物水溶液による。

【 0 2 2 3 】

ある実施の形態において、加水分解する工程は、 $NaOH$ 水溶液による。

【 0 2 2 4 】

ある実施の形態において、キラルのイミノ二酢酸は、鏡像体過剰率が少なくとも80パーセントである。すなわち、様々な個々の実施の形態において、キラルのイミノ二酢酸は、鏡像体過剰率が少なくとも80パーセント、少なくとも81パーセント、少なくとも82パーセント、少なくとも83パーセント、少なくとも84パーセント、少なくとも85パーセント、少なくとも86パーセント、少なくとも87パーセント、少なくとも88パーセント、少なくとも89パーセント、少なくとも90パーセント、少なくとも91パーセント、少なくとも92パーセント、少なくとも93パーセント、少なくとも94パーセント、少なくとも95パーセント、少なくとも96パーセント、少なくとも97パーセント、少なくとも98パーセント、または少なくとも99パーセントである。

30

【 0 2 2 5 】

ある実施の形態において、キラルのイミノ二酢酸は、鏡像体過剰率が少なくとも90パーセントである。

【 0 2 2 6 】

ある実施の形態において、キラルのイミノ二酢酸は、鏡像体過剰率が少なくとも95パーセントである。

【 0 2 2 7 】

ある実施の形態において、キラルのイミノ二酢酸は、ベンジルシクロペンチルイミノ二酢酸 (BIDA) である。

【 0 2 2 8 】

ある実施の形態において、弱酸触媒は、p - トルエンスルホン酸ピリジニウム (PPT

50

S)である。

【0229】

ある実施の形態において、極性非プロトン性溶媒は $\text{CH}_3\text{CN}$ である。

【0230】

ある実施の形態において、式(I)により表されるキラルの第二級ボロン酸はラセミ混合物である。

【0231】

ある実施の形態において、式(I)により表されるキラルの第二級ボロン酸はラセミ混合物ではない。

【0232】

ある実施の形態において、空气中で安定なキラルの第二級ボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも80パーセントである。すなわち、様々な個々の実施の形態において、空气中で安定なキラルの第二級ボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも80パーセント、少なくとも81パーセント、少なくとも82パーセント、少なくとも83パーセント、少なくとも84パーセント、少なくとも85パーセント、少なくとも86パーセント、少なくとも87パーセント、少なくとも88パーセント、少なくとも89パーセント、少なくとも90パーセント、少なくとも91パーセント、少なくとも92パーセント、少なくとも93パーセント、少なくとも94パーセント、少なくとも95パーセント、少なくとも96パーセント、少なくとも97パーセント、少なくとも98パーセント、または少なくとも99パーセントである。

【0233】

ある実施の形態において、空气中で安定なキラルの第二級ボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも90パーセントである。

【0234】

ある実施の形態において、空气中で安定なキラルの第二級ボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも95パーセントである。

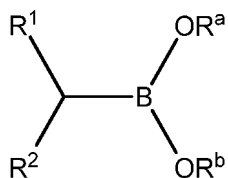
【0235】

本発明の態様は、第一級または第二級ボロン酸の空气中で安定なトリヒドロキシボレート塩を形成する方法において、

(i) 式(II)：

【0236】

【化28】



(II)

【0237】

により表される第一級または第二級ボロネート、第1の極性非プロトン性溶媒、および水酸化物水溶液を組み合わせ、それによって、式(I)：

【0238】

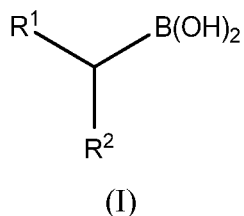
10

20

30

40

## 【化 2 9】



## 【 0 2 3 9】

により表される第一級または第二級ボロン酸を形成する工程であって、  
式中、発生毎に独立して、

10

$\text{R}^1$ は、置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルおよび非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルからなる群より選択され  
;

$\text{R}^2$ は、 $\text{H}$ 、置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルおよび非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルからなる群より選択  
され；

$\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ は、必要に応じて置換されたアルキル、アリールおよびアシルからなる群  
より選択され；もしくは $\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ は、それらが結合する  $-\text{O}-\text{B}(\text{CHR}^1\text{R}^2)-\text{O}-$   
部分と一緒に、必要に応じて置換された複素環であって、その複素環の主鎖が5  
~ 10の重原子からなる複素環を形成し、ここで、 $\text{B}$ 、 $\text{O}$ 、および $\text{N}$ からなる群より独立  
して選択される3~5のヘテロ原子が複素環中に存在する工程；および

20

(i i) 式 (I) により表される第一級または第二級ボロン酸、エーテル、および濃水  
酸化物を組み合わせ、それによって、第一級または第二級ボロン酸の空气中で安定なトリ  
ヒドロキシボレート塩を形成する工程；  
を有してなる方法である。

## 【 0 2 4 0】

ある実施の形態において、前記方法は、第一級または第二級ボロン酸の空气中で安定な  
トリヒドロキシボレート塩、ルイス酸、および第2の極性非プロトン性溶媒を組み合わせ  
、それによって、式 (I) により表される第一級または第二級ボロン酸を再形成する工程  
をさらに有する。

## 【 0 2 4 1】

30

ある実施の形態において、ルイス酸は  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  である。

## 【 0 2 4 2】

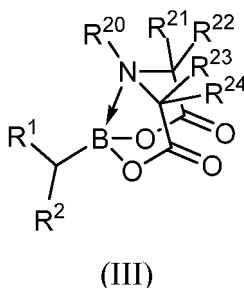
ある実施の形態において、第2の極性非プロトン性溶媒はジオキサンである。

## 【 0 2 4 3】

ある実施の形態において、式 (I I) により表される第一級または第二級ボロネートは  
、式 (I I I) :

## 【 0 2 4 4】

## 【化 3 0】



40

## 【 0 2 4 5】

により表され、式中、発生毎に独立して、

$\text{R}^1$ は、置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルおよび非置換  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルからなる群より選択され  
;

50

$R^2$ は、H、置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群より選択され；

Bは、 $sp^3$ 混成軌道を有するホウ素を表し；

$R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、および  $R^{24}$ は、水素基および有機基からなる群より独立して選択される。

【0246】

ある実施の形態において、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、および  $R^{24}$ の各々は、水素基を表す。

【0247】

ある実施の形態において、式 (II) により表される第一級または第二級ボロネートはアキラルである。

【0248】

ある実施の形態において、式 (I) により表される第一級または第二級ボロン酸は、第一級ボロン酸である。

【0249】

ある実施の形態において、式 (I) により表される第一級または第二級ボロン酸は、第二級ボロン酸である。

【0250】

ある実施の形態において、第一級または第二級ボロン酸の空气中で安定な塩はアキラルである。

【0251】

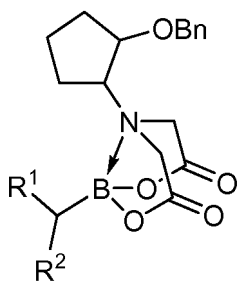
ある実施の形態において、式 (II) により表される第一級または第二級ボロネートはキラルである。

【0252】

ある実施の形態において、式 (II) により表される第一級または第二級ボロネートは、式 (IV)：

【0253】

【化31】



(IV)

【0254】

により表される。

【0255】

ある実施の形態において、式 (I) により表される第一級または第二級ボロン酸は、第一級ボロン酸である。

【0256】

ある実施の形態において、式 (I) により表される第一級または第二級ボロン酸は、第二級ボロン酸である。

【0257】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸はアキラルである。

【0258】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸はキラルである。

【0259】

ある実施の形態において、式 (I) により表されるキラルの第二級ボロン酸は、ラセミ

10

20

30

40

50

混合物である。

【0260】

ある実施の形態において、式(I)により表されるキラルの第二級ボロン酸は、ラセミ混合物ではない。

【0261】

ある実施の形態において、式(II)により表されるキラルの第一級または第二級ボロネートは、ラセミ混合物である。

【0262】

ある実施の形態において、式(II)により表されるキラルの第一級または第二級ボロネートは、ラセミ混合物ではない。

10

【0263】

ある実施の形態において、式(II)により表されるキラルの第一級または第二級ボロネートは、鏡像体過剰率が少なくとも80パーセントである。

【0264】

ある実施の形態において、式(II)により表されるキラルの第一級または第二級ボロネートは、鏡像体過剰率が少なくとも90パーセントである。

【0265】

ある実施の形態において、式(II)により表されるキラルの第一級または第二級ボロネートは、鏡像体過剰率が少なくとも95パーセントである。

【0266】

ある実施の形態において、第一級または第二級ボロン酸の空气中で安定な塩は、第二級ボロン酸のキラルの空气中で安定な塩である。

20

【0267】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸のキラルの空气中で安定な塩は、ラセミ混合物である。

【0268】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸のキラルの空气中で安定な塩は、ラセミ混合物ではない。

【0269】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸のキラルの空气中で安定な塩は、鏡像体過剰率が少なくとも80パーセントである。

30

【0270】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸のキラルの空气中で安定な塩は、鏡像体過剰率が少なくとも90パーセントである。

【0271】

ある実施の形態において、第二級ボロン酸のキラルの空气中で安定な塩は、鏡像体過剰率が少なくとも95パーセントである。

【0272】

ある実施の形態において、第1の極性非プロトン性溶媒はテトラヒドロフラン(THF)である。

40

【0273】

ある実施の形態において、水酸化物水溶液はNaOH水溶液である。

【0274】

ある実施の形態において、エーテルはメチルtert-ブチルエーテル(MTBE)である。

【0275】

ある実施の形態において、濃水酸化物は濃NaOHである。

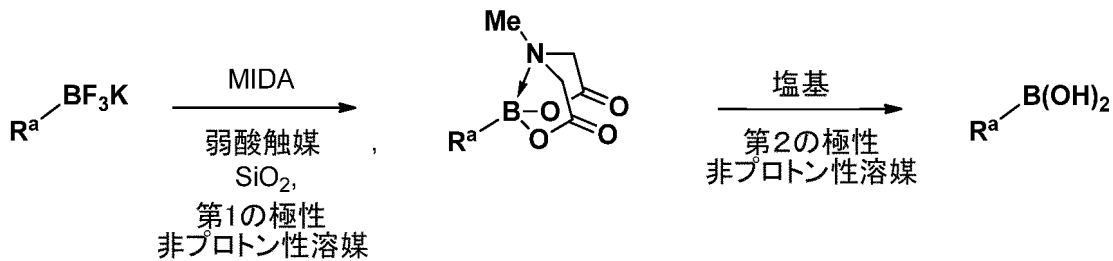
【0276】

本発明の態様は、ボロン酸を形成する方法であって、

【0277】

50

【化 3 2】



【0 2 7 8】

式中、

R<sup>a</sup>は、有機基を表し、

MIDAは、N - メチルイミノ二酢酸を表す；

により表される工程を有してなる方法である。

【0 2 7 9】

ある実施の形態において、弱酸触媒はp - トルエンスルホン酸ピリジニウム（PPTS）である。

【0 2 8 0】

ある実施の形態において、第1の極性非プロトン性溶媒および第2の極性非プロトン性溶媒は同じである。

【0 2 8 1】

ある実施の形態において、第1の極性非プロトン性溶媒はCH<sub>3</sub>CNである。

【0 2 8 2】

ある実施の形態において、塩基はNaOHである。

【0 2 8 3】

ある実施の形態において、第2の極性非プロトン性溶媒はテトラヒドロフラン（THF）である。

【0 2 8 4】

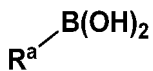
ある実施の形態において、第1の極性非プロトン性溶媒はCH<sub>3</sub>CNであり、第2の極性非プロトン性溶媒はTHFである。

【0 2 8 5】

ある実施の形態において、有機基はキラル有機基であり、ボロン酸

【0 2 8 6】

【化 3 3】



【0 2 8 7】

はキラルボロン酸である。

【0 2 8 8】

ある実施の形態において、キラル有機基はラセミ混合物であり、キラルボロン酸はラセミ混合物である。

【0 2 8 9】

ある実施の形態において、キラル有機基はラセミ混合物ではなく、キラルボロン酸はラセミ混合物ではない。

【0 2 9 0】

ある実施の形態において、キラル有機基は、鏡像体過剰率が少なくとも80パーセントである。すなわち、様々な個々の実施の形態において、キラル有機基は、鏡像体過剰率が少なくとも80パーセント、少なくとも81パーセント、少なくとも82パーセント、少なくとも83パーセント、少なくとも84パーセント、少なくとも85パーセント、少なくとも86パーセント、少なくとも87パーセント、少なくとも88パーセント、少なく

10

20

30

40

50



とも 89 パーセント、少なくとも 90 パーセント、少なくとも 91 パーセント、少なくとも 92 パーセント、少なくとも 93 パーセント、少なくとも 94 パーセント、少なくとも 95 パーセント、少なくとも 96 パーセント、少なくとも 97 パーセント、少なくとも 98 パーセント、または少なくとも 99 パーセントである。

【0291】

ある実施の形態において、キラル有機基は、鏡像体過剰率が少なくとも 90 パーセントである。

【0292】

ある実施の形態において、キラル有機基は、鏡像体過剰率が少なくとも 95 パーセントである。

10

【0293】

ある実施の形態において、キラルボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも 80 パーセントである。すなわち、様々な個々の実施の形態において、キラルボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも 80 パーセント、少なくとも 81 パーセント、少なくとも 82 パーセント、少なくとも 83 パーセント、少なくとも 84 パーセント、少なくとも 85 パーセント、少なくとも 86 パーセント、少なくとも 87 パーセント、少なくとも 88 パーセント、少なくとも 89 パーセント、少なくとも 90 パーセント、少なくとも 91 パーセント、少なくとも 92 パーセント、少なくとも 93 パーセント、少なくとも 94 パーセント、少なくとも 95 パーセント、少なくとも 96 パーセント、少なくとも 97 パーセント、少なくとも 98 パーセント、または少なくとも 99 パーセントである。

20

【0294】

ある実施の形態において、キラルボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも 90 パーセントである。

【0295】

ある実施の形態において、キラルボロン酸は、鏡像体過剰率が少なくとも 95 パーセントである。

【0296】

文献

(1) (a) Merrifield, R. B. *Science* 1965, 150, 178-185; (b) Caruthers, M. H. *Science* 1985, 230, 281-285; (c) Plante, O. J.; Palmacci, E. R.; Seeberger, P. H. *Science* 2001, 291, 1523-1527.

30

(2) (a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998; (b) Suzuki, A.; Brown, H. C. *Organic Synthesis via Boranes*; Aldrich: Milwaukee, WI, 2003; (c) Netherton, M. R.; Fu, G. C. In *Topics in Organometallic Chemistry: Palladium in Organic Synthesis*; Tsuji, J., Ed.; Springer: New York, 2005; (d) Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2008, 47, 8347-8349; (e) Glasspoole, B. W.; Crudden, C. M. *Nat. Chem.* 2011, 3, 912-913; (f) Heravi, M. M.; Hashemi, E. *Tetrahedron* 2012, 68, 9145-9178; (g) Han, F. S. *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 5270-98.

40

(3) 活性化された第二級 C s p<sup>3</sup> 有機ボロネートの部位および / または立体保持クロスカップリングにおける最近の進歩: (a) Imao, D.; Glasspoole, B. W.; Laberge, V. S.; Crudden, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 5024-5025; (b) Sandroock, D. L.; Jean-Gerard, L.; Chen, C.; Dreher, S. D.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 17108-17110; (c) Ohmura, T.; Awano, T.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 13191-13193; (d) Awano, T.; Ohmura, T.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 20738-20741; (e) Daini, M.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 4758-4761; (f) Molander, G. A.; Wisniewski, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 16856-16868.

(4) 部位および / または立体制御のない活性化されていない C s p<sup>3</sup> 有機ボロネートのクロスカップリングの例: (a) Fu, J. *Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 4020-4028; (b)

50

- Kataoka, N.; Shelby, Q.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 5553-5566; ( c ) Dreher, S. D.; Dormer, P. G.; Sandrock, D. L.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 9257-9259; ( d ) van den Hoogenband, A.; Lange, J. H. M.; Terpstra, J. W.; Koch, M.; Visser, G. M.; Visser, M.; Korstanje, T. J.; Jastrzebski, J. T. B. H. *Tet. Lett.* 2008, 49, 4122-4124.
- ( 5 ) ( a ) Gillis, E. P.; Burke, M. D. *Aldrichimica Acta* 2009, 42, 17-27; ( b ) Wang, C.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009, 48, 5240-5244; ( c ) Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 6716-6717; ( d ) Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 14084-14085; ( e ) Suk, J. L.; Gray, K. C.; Paek, J. S.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 466-468; ( f ) Knapp, D. M.; Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 6961-6963; ( g ) Lee, S. J.; Anderson, T. M.; Burke, M. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2010, 49, 8860-8863; ( h ) Woerly, E. M.; Cherney, A. H.; Davis, E. K.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 6941-6943; ( i ) Fujii, S.; Chang, S. Y.; Burke, M. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2011, 50, 7862-7864; ( j ) Li, J.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 13774-13777; ( k ) Dick, G. R.; Woerly, E. M.; Burke, M. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2012, 51, 2667-2672; ( l ) Gray, K. C.; Palacios, D. S.; Dailey, I.; Endo, M. M.; Uno, B. E.; Wilcock, B. C.; Burke, M. D. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2012, 109, 2234-2239; ( m ) Fujita, K.; Matsui, R.; Suzuki, T.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2012, 51, 7271-7274; ( n ) Grob, J. E.; Dechantsreiter, M. A.; Tichkule, R. B.; Connolly, M. K.; Honda, A.; Tomlinson, R. C.; Hamann, L. G. *Org. Lett.* 2012, 14, 5578-5581; ( o ) Grob, J. E.; Nunez, J.; Dechantsreiter, M. A.; Hamann, L. G. *J. Org. Chem.* 2011, 76, 10241-10248; ( p ) Grob, J. E.; Nunez, J.; Dechantsreiter, M. A.; Hamann, L. G. *J. Org. Chem.* 2011, 76, 4930-4940; ( q ) Dennis, E. G.; Jeffery, D. W.; Johnston, M. R.; Perkins, M. V.; Smith, P. A. *Tetrahedron* 2012, 68, 340-348; ( r ) He, Z.; Yudin, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 13770-13773; ( s ) Zhi, H.; Piera, T.; Shinya, A.; Jeffrey, D. S. D.; Yudin, A. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2012, 51, 11092-11096; ( t ) Wang, H.; Grohmann, C.; Nimphius, C.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 19592-19595; ( u ) Delaunay, T.; Es-Sayed, M.; Vors, J.; Monteiro, N.; Balme, G. *Chem. Lett.* 2011, 40, 1434-1436; ( v ) Chan, J. M. W.; Amarante, G. W.; Toste, F. D. *Tetrahedron* 2011, 67, 4306-4312; ( w ) Mohamed, Y. M. A.; Trond, V. H. *Tet. Lett.* 2011, 52, 1057-1059; ( x ) Brak, K.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* 2010, 12, 2004-2007; ( y ) Willwacher, J.; Kausch-Busies, N.; Furstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2012, 51, 12041-12046; ( z ) >140 MIDA boronates are now commercially available from Sigma-Aldrich, St. Louis, MO.
- ( 6 ) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. J. *Med. Chem.* 2009, 52, 6752-6756.
- ( 7 ) ( a ) Falck, J. R.; Kumar, P. S.; Reddy, Y. K.; Zou, G.; Capdevila, J. H. *Tet. Lett.* 2001, 42, 7211-7212; ( b ) Zou, G.; Reddy, Y. K.; Falck, J. R. *Tet. Lett.* 2001, 42, 7213-7215; ( c ) Barfoot, C. W.; Harvey, J. E.; Kenworthy, M. N.; Kilburn, J. P.; Ahmed, M.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* 2005, 61, 3403-3417; ( d ) 鈴木・宮浦クロスカップリングに対する  $A_g_2O$  の促進効果に関する初期の報告について、以下を参照 : Uenishi, J.; Beau, J. M.; Armstrong, R. W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 4756-4758.
- ( 8 ) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Ishikawa, M.; Suzuki, A. *Tet. Lett.* 1986, 27, 6369-6372.
- ( 9 ) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1461-1473.
- ( 10 ) ( a ) Hartwig, J. F.; Richards, S.; Baranano, D.; Paul, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 3626-3633; ( b ) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 5969-5970.

10

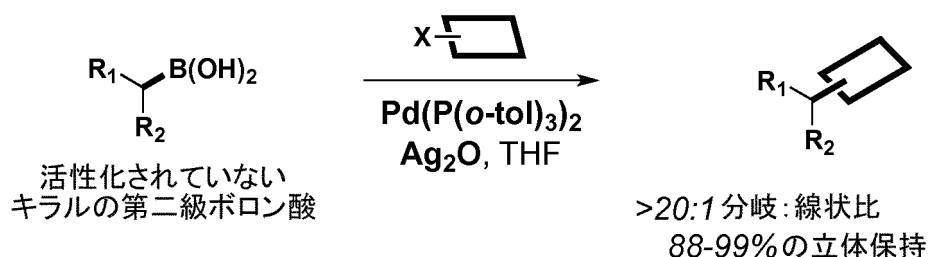
20

【化 3 4】



【 0 2 9 9 】

## 【化 3 5】



## 【実施例】

## 【0300】

10

本開示は、以下の非限定的実施例によって、さらに理解されるであろう。ここでの記載は多くの特定値を含んでいるが、これらは、本開示の範囲を限定するものと解釈すべきでなく、本開示の実施の形態のいくつかの実例を提供するものと解釈すべきである。本開示の範囲は、与えられた実施例によってではなく、付随の特許請求の範囲およびその均等物によって決定されるべきである。

## 【0301】

## I. 一般的方法

材料：市販の試薬は、Sigma-Aldrich、Fisher Scientific、Alfa Aesar、TCI America、またはFrontier Scientificから購入し、別記しない限り、さらに精製せずに使用した。

20

## 【0302】

$\text{Pd(P(o-tol)}_3)_2$ および $\text{Ag}_2\text{O}$ は、Sigma-Aldrichから購入した。 $\text{Pd(P(o-tol)}_3)_2$ が贈り物としてJohnson Mattheyから寄贈された。溶媒は、Pangbornおよび同僚により記載されたように<sup>1</sup>、充填カラムの通過により精製した( $\text{THF}$ 、 $\text{Et}_2\text{O}$ 、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ：乾燥中性アルミナ、ヘキサン、ベンゼン、およびトルエン、乾燥中性アルミナおよびQ5反応体； $\text{DMSO}$ 、 $\text{DMF}$ ：活性化分子篩)。全ての水は、使用前に脱イオン化した。ジイソプロピルエチルアミンは、 $\text{CaH}_2$ からの窒素雰囲気下で新たに蒸留した。

## 【0303】

一般の実験手順：別記しない限り、全ての反応は、アルゴンまたは窒素の正圧下で、ゴム隔膜を備えた火力乾燥した丸底フラスコまたは改良シュレンク管内で行った。有機溶液は、別記しない限り、23の浴温度の減圧下で回転蒸発によって濃縮した。反応は、E. Merckシリカゲル60 F254プレート(0.25mm)上で表示の溶媒を使用した行った分析用薄層クロマトグラフィー(TLC)によってモニタした。化合物は、UVランプ( $\lambda = 254\text{nm}$ )、および/または $\text{KMnO}_4$ の溶液および/またはp-アニスアルデヒドの溶液への曝露と、それに続いて、Varitempヒートガンを使用した手短な加熱によって、可視化した。カラムクロマトグラフィーは、Merckシリカゲルグレード9385 60(230~400メッシュ)を使用して行った。

30

## 【0304】

構造解析： $^1\text{H}$  NMRおよび $^{13}\text{C}$  NMRスペクトルを、20で、Varian Unity 500、Varian Unity Inova 500NB、またはVarian Unity 500装置により記録した。化学シフト( )は、テトラメチルシランからダウンフィールドの百万分率(ppm)で報告され、NMR溶媒中の残留プロチウム(ベンゼン、 $\delta = 7.16$ ； $\text{CHCl}_3$ 、 $\delta = 7.26$ ；アセトン、 $\delta = 2.05$ 、中心線； $\text{DMSO}$ 、 $\delta = 2.50$ 、中心線)に対してまたは添加したトリメチルシラン( $\delta = 0.00$ )に対して参照される。データは以下のように報告される：化学シフト、多重線(s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、quint = クインテット、sept = セプテット、m = マルチプレット、b = 広域、app = 見掛け)、ヘルツ(Hz)で表された結合定数(J)、および積分。 $^{13}\text{C}$  NMRの化学シフト( )は、テトラメチルシランからダウンフィールドのppmで報告され、N

40

50

MR 溶媒中の炭素共鳴 (ベンゼン - d<sub>6</sub>、 $\delta$  = 128.06、中心線; CDCl<sub>3</sub>、 $\delta$  = 77.0、中心線; アセトン - d<sub>6</sub>、 $\delta$  = 39.5、中心線; DMSO - d<sub>6</sub>、 $\delta$  = 39.52、中心線) に対して参照される。ホウ素置換基を担持する炭素は観察されなかった (四重極緩和)。高分解能質量分析 (HRMS) が、University of Illinois School of Chemical Sciences Mass Spectrometry Laboratory で Furong Sun、Elizabeth Eves および Dr. Haijun Yao により行われた。

【0305】

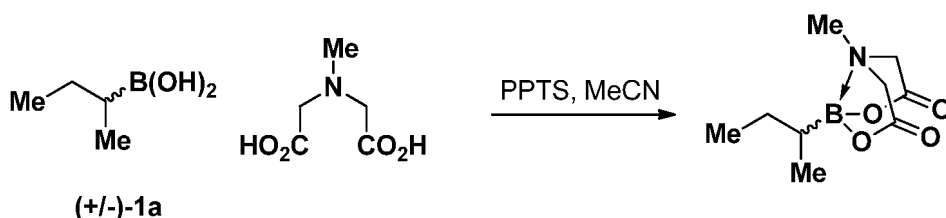
#### II. 実験手順

a. キラルのラセミ MIDA ボロネートおよびボロン酸の合成

10

【0306】

【化36】



【0307】

40 mL の密封した I-Chem バイアルに、窒素雰囲気下で、ラセミ 2-ブチルボロン酸 (+/-)-1a (710 mg、5 ミリモル)、N-メチルイミノ二酢酸 (MIDA) (2.20 g、15 ミリモル)、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (126 mg、0.5 ミリモル) を、続いて、アセトニトリル (16.7 mL、ボレートについて 0.3 M) を加えた。この反応を密封し、12 時間に亘り 80 °C で撹拌した。冷却後、濃縮前に、混合物をシリカゲルのパッドに通した。次いで、薄茶色の固体混合物をシリカゲルカラムに装填し、多量の Et<sub>2</sub>O で洗い流し、次いで、生成物を薄めていない EtOAc で溶出した。濃縮の際に、生成物が結晶質白色固体 (949 mg、89%) として得られた。

20

【0308】

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO) 4.18 (d, J = 17.0, 1H), 4.16 (d, J = 17.0, 1H), 3.98 (d, J = 17.0, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.03 (m, 1H), 0.88 (t, J = 7.5, 3H), 0.81 (d, J = 7.0, 3H), 0.67 (s, 1H)

30

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) 169.1, 169.0, 62.3, 62.1, 45.4, 24.5, 13.8, 12.7.

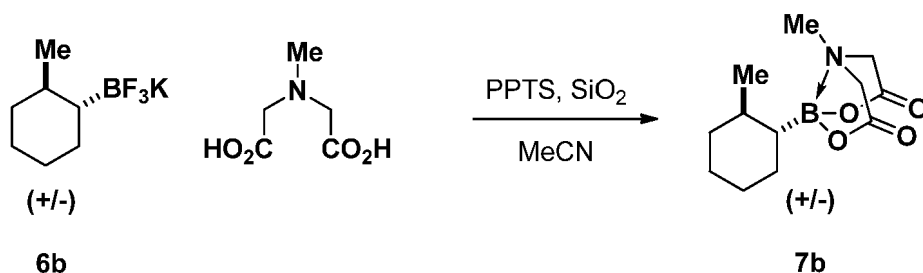
HRMS (ESI+)

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> についての計算値: 214.1251

実測値: 214.1252

【0309】

【化37】



40

【0310】

40 mL の密封した I-Chem バイアルに、窒素雰囲気下で、ラセミトランス-2-メチルシクロヘキシルトリフルオロボレートカリウム 6b (1.02 g、5 ミリモル)、N-メチルイミノ二酢酸 (MIDA) (2.20 g、15 ミリモル)、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム (126 mg、0.5 ミリモル) およびシリカゲル (900 mg) を

50

、続いて、アセトニトリル（16.7 mL、ボレートについて0.3 M）を加えた。この反応を密封し、12時間に亘り80 で撹拌した。冷却後、濃縮前に、混合物をシリカゲルのパッドに通した。次いで、薄茶色の固体混合物をシリカゲルカラムに装填し、多量のEt<sub>2</sub>Oで洗い流し、次いで、生成物を薄めていないEtOAcで溶出した。濃縮の際に、生成物7bが結晶質白色固体（1.17 g、93%）として得られた。

【0311】

<sup>1</sup>H NMR (499 MHz, DMSO) 4.17 (d, J = 17.0, 1H), 4.10 (d, J = 17.0, 1H), 3.98 (d, J = 17.0, 1H), 3.93 (d, J = 17.0, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.44 (m, 1H) 1.24 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.09-0.96 (m, 2H), 0.95 (d, J = 6.5, 3H), 0.47 (m, 1H)

10

<sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO) 169.2, 168.7, 62.3, 62.0, 45.3, 36.3, 32.2, 26.5, 26.1, 25.3, 22.7

HRMS (ESI+)

C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> についての計算値: 254.1564

実測値: 254.1554

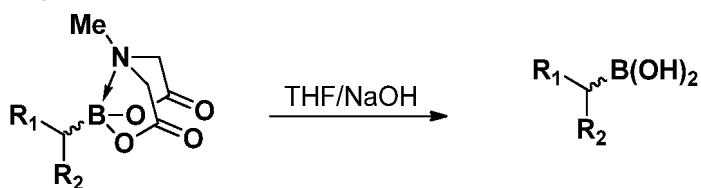
【0312】

MIDAボロネートの加水分解の基本手順

【0313】

【化38】

20



【0314】

2 mLのTHF中のMIDAボロネート（0.25ミリモル）の撹拌溶液に、アルゴン雰囲気下で、2 mLの1 MのNaOH溶液を加えた。4 mLの飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加える前に、この反応を0.5時間に亘り23 で撹拌した。層を分離し、水層をEt<sub>2</sub>Oで3回抽出した。混合エーテル層をほぼ乾燥するまで濃縮し（完全な乾燥により、分解がもたらされるであろう）、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上での乾燥および減圧下での200 μL 辺りまでの濃縮の前に、Et<sub>2</sub>Oで3回再抽出した（必要ならば、ブラインのごく一部を加えても差し支えない）。この溶液をTHFで希釈し、蠟状固体への濃縮前にNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で再び乾燥させて、定量的収率でボロン酸（0.25ミリモル）を得た。

30

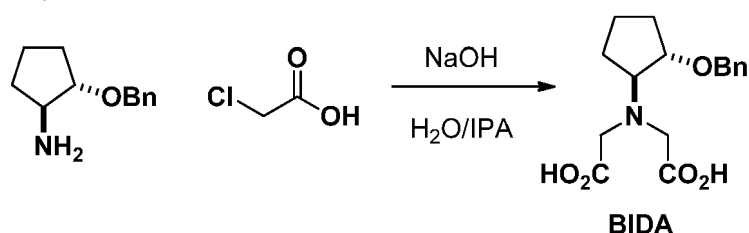
【0315】

b. 片方の鏡像体が豊富なボロン酸(s) - 1aの合成

【0316】

【化39】

40

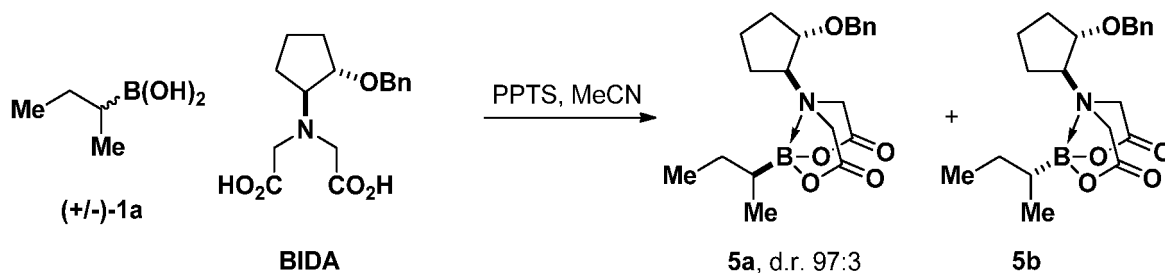


【0317】

ベンジルシクロペンチルイミノ二酢酸（BIDA）の調製は、我々のグループで以前開発した手順（Li, J., Burke, M.D. J. Am. Chem. Soc., 2011, 133, 13774）にしたがった。

【0318】

## 【化 4 0】



## 【 0 3 1 9】

10

40 mL の密封 I - C h e m バイアルに、窒素雰囲気下で、ラセミ 2 - ブチルボロン酸 (+ / - ) - 1 a ( 6 ミリモル )、B I D A ( 4 ミリモル )、p - トルエンスルホン酸ピリジニウム ( 0 . 4 ミリモル ) を、それに続いて、アセトニトリル ( 2 7 mL、5 について 0 . 1 5 M ) を加えた。この反応を 2 4 時間に亘り 8 0 で撹拌した。冷却後、濃縮前に、混合物を F l o r i s i l ( 登録商標 ) のパッドに通した。次いで、薄茶色の固体混合物を E t <sub>2</sub>O 中に溶かして、不均一混合物を作り、濾過した；濾液を多量の E t <sub>2</sub>O で洗った。白色固体を、アセトン : E t <sub>2</sub>O で 2 回再結晶化させて、5 a [ 4 6 3 m g、9 7 : 3 d . r . ( <sup>1</sup>H N M R ) 3 1 % ] を得た。

## 【 0 3 2 0】

20

T L C : ( ヘキサン : E t O A c = 1 : 1、K M n O <sub>4</sub> )

R f = 0 . 4 1、( S ) 異性体 5 a ; R f = 0 . 1 6、( R ) 異性体 5 b

<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO ) 8.19 ( m, 4H ), 8.14 ( m, 1H ), 5.36 ( d, J = 11, 1H ), 5.30 ( d, J = 11, 1H ), 5.03-4.90 ( m, 4H ), 4.77 ( d, J = 17, 1H ), 4.35 ( q, J = 6, 1H ), 4.17 ( s, 3H ), 2.89 ( m, 1H ), 2.83 ( m, 1H ), 2.83 ( m, 1H ), 2.26 ( m, 1H ), 1.90 ( m, 1H ), 1.69 ( t, J = , 3H ), 1.66-1.58 ( m, 3H )

<sup>13</sup>C NMR ( 125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 169.8, 168.3, 137.9, 128.3, 127.8, 127.6, 79.8, 72.1, 70.9, 59.3, 56.4, 39.5, 29.4, 26.2, 24.9, 21.0, 14.2, 12.6

HRMS ( ESI+ )

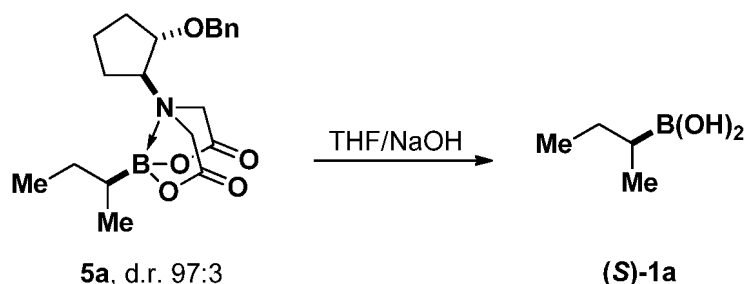
C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>BN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> についての計算値 : 374.2139

実測値 : 374.2119

30

## 【 0 3 2 1】

## 【化 4 1】



40

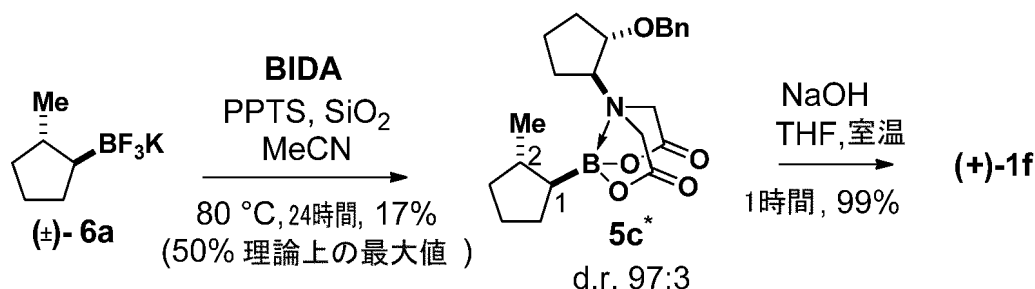
## 【 0 3 2 2】

2 mL の T H F 中の 7 ( 9 3 m g、0 . 2 5 ミリモル ) の撹拌溶液に、アルゴン雰囲気下で、2 mL の 1 M の N a O H 溶液を加えた。4 mL の飽和 N H <sub>4</sub> C l 水溶液を加える前に、この反応を 0 . 5 時間に亘り 2 3 で撹拌した。層を分離し、水層を E t <sub>2</sub>O で 3 回抽出した。混合エーテル層をほぼ乾燥するまで濃縮し（完全な乾燥により、分解がもたらされるであろう）、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上での乾燥および減圧下での 2 0 0 μ L 辺りまでの濃縮の前に、E t <sub>2</sub>O で 3 回再抽出した（必要ならば、ブラインのごく一部を加えても差し支えない）。この溶液を T H F で希釈し、蠟状固体への濃縮前に N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 上で再び乾燥させて、( s ) - 1 a ( 2 5 m g、1 0 0 % ) を得た。

## 【 0 3 2 3】

50

## 【化 4 2】



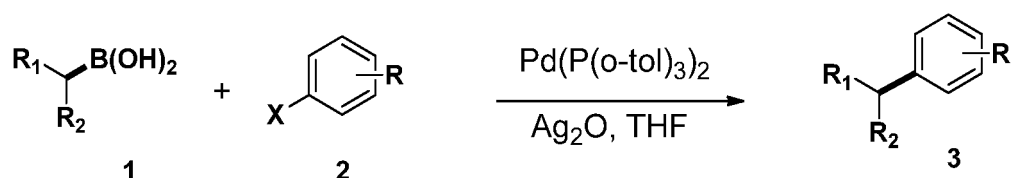
## 【 0 3 2 4】

10

c. アルキルボロン酸とのハロゲン化アリールとのカップリングの基本手順

## 【 0 3 2 5】

## 【化 4 3】



## 【 0 3 2 6】

20

アルゴン雰囲気下のグローブボックス内で、7 mL のバイアル内の THF (220  $\mu\text{L}$ ) 中に、ハロゲン化アリール (0.10 ミリモル)、ボロン酸 (0.20 ミリモル)、 $\text{Ag}_2\text{O}$  (70 mg、0.30 ミリモル) および  $\text{Pd(P(o-tol)}_3)_2$  (7.15 mg、0.010 ミリモル) を採取した。反応を密封し、24 時間に亘り 85 で攪拌した。次いで、混合物をシリカゲルのパッドに通し、真空中で濃縮する前に、ジエチルエーテルで洗い流した。カラムクロマトグラフィーおよび / または分取用逆相 HPLC により、所望の生成物を単離した。

## 【 0 3 2 7】

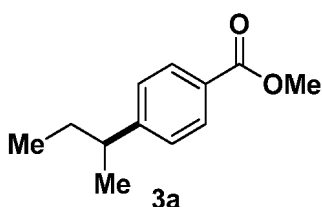
ハロゲン化アリールのアルキルボロン酸とのクロスカップリング反応

実施例 1. 4 - (sec - ブチル) 安息香酸 (S) - メチル (3a)

## 【 0 3 2 8】

30

## 【化 4 4】



## 【 0 3 2 9】

生成物を無色の油 (Br -, 71%; I -, 69%) として単離した。

## 【 0 3 3 0】

40

鏡像体比 (Br -, 85:15、e.r. の 88% の保持; I -, 89:11、e.r. の 91% の保持) をキラル - GC (CP Chirasil - DEX CB Column) によって決定した。

## 【 0 3 3 1】

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz, ベンゼン) 8.15 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 6.96 (d,  $J = 8.0$ , 2H), 3.52 (s, 3H), 2.33 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.02 (d,  $J = 7.0$ , 3H), 0.68 (t,  $J = 7.5$ , 3H)

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, ベンゼン- $\text{d}_6$ ) 166.8, 153.0, 130.2, 127.4, 51.5, 41.9, 31.1, 21.7, 12.3

HRMS (EI+)

50



$C_{12}H_{16}O_2$  についての計算値： 192.1150

実測値： 192.1141

【0332】

このe.r.は、CP Chirasil-DEX CB Column (30m×320μm×0.25μm)を使用してキラル-GCによって決定した。条件：75、10分；105まで5 /分、そして保持、流量=1.2255mL /分、検出波長=214nm。tr(主)28.5分、tr(副)29.1分。

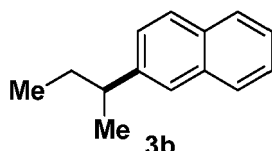
【0333】

実施例2.(S)-2-(sec-ブチル)ナフタレン(3b)

【0334】

10

【化45】



【0335】

生成物を無色の油(Br-、84%)として単離した。

【0336】

鏡像体比(Br-、85:15、e.r.の88%の保持)をSFC分析(OD-H Column)によって決定した。

20

【0337】

$^1H$  NMR (499 MHz, ベンゼン) 7.67 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 8.0, 1.5, 1H), 2.595 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.23 (d, J = 7.0, 3H), 0.80 (t, J = 7.5, 3H)

$^{13}C$  NMR (126 MHz, ベンゼン) 145.1, 134.4, 132.9, 126.1, 126.0, 125.8, 125.4, 42.2, 31.3, 22.1, 12.5

HRMS (EI+)

$C_{14}H_{16}$  についての計算値： 184.1250

実測値： 184.1249

30

【0338】

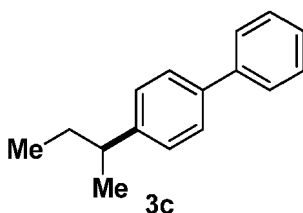
このe.r.は、SFC分析(OD-H Column)によって決定した。条件：100%の $CO_2$ 、流量=2.0mL /分、検出波長=220nm。tr(主)9.4分、tr(副)10.3分。

【0339】

実施例3.(S)-4-(sec-ブチル)-1,1'-ビフェニル(3c)

【0340】

【化46】



40

【0341】

生成物を無色の油(Br-、81%; I-、83%)として単離した。

【0342】

鏡像体比(Br-、92.8、e.r.の94%の保持; I-、92:8、e.r.の94%の保持)をSFC分析(OD-H Column)によって決定した。

【0343】

50

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, ベンゼン- $d_6$ ) 7.53 (d,  $J = 7.0$ , 2H), 7.49 (d,  $J = 8.0$ , 2H), 7.24 (t,  $J = 8.2$ , 2H), 7.12 (d,  $J = 8.0$ , 2H), 2.48 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.19 (d,  $J = 7.0$ , 3H), 0.81 (t,  $J = 7.5$ , 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, ベンゼン- $d_6$ ) 146.8, 141.8, 139.4, 129.0, 127.5, 127.4, 127.2, 41.7, 31.5, 22.1, 12.5

HRMS (EI+)

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}$  についての計算値: 210.1409

実測値: 210.1414

【0344】

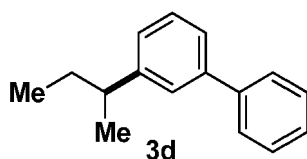
この e . r . は、SFC 分析 (OD - H Column) によって決定した。条件: 100% の  $\text{CO}_2$ 、流量 = 2.0 mL / 分、検出波長 = 220 nm。tr (主) 12.3 分、tr (副) 15.8 分。

【0345】

実施例 4 . (S) - 3 - (sec - ブチル) - 1, 1' - ビフェニル (3d)

【0346】

【化 47】



20

【0347】

生成物を無色の油 (Br -、82%) として単離した。

【0348】

鏡像体比 (Br -、93:7、e . r . の 96% の保持) を SFC 分析 (OD - H Column) によって決定した。

【0349】

$^1\text{H}$  NMR (499 MHz, ベンゼン) 7.54 (m, 2H), 7.43 (t,  $J = 2.0$ , 1H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (t,  $J = 15.5$ , 3H), 7.06 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.19 (d,  $J = 7.0$ , 3H), 0.80 (t,  $J = 7.5$ , 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, ベンゼン) 148.3, 142.2, 141.9, 129.2, 129.0, 127.7, 127.4, 126.5, 126.3, 125.3, 42.2, 31.5, 22.2, 12.5

HRMS (EI+)

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}$  についての計算値: 210.1409

実測値: 210.1410

【0350】

この e . r . は、SFC 分析 (OD - H Column) によって決定した。条件: 100% の  $\text{CO}_2$ 、流量 = 2.0 mL / 分、検出波長 = 220 nm。tr (主) 12.3 分、tr (副) 15.8 分。

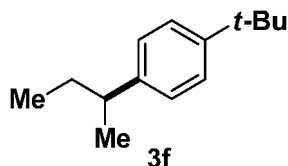
40

【0351】

実施例 5 . (S) - 1 - (sec - ブチル) - 4 - (tert - ブチル) ベンゼン (3f)

【0352】

【化 48】



50

## 【 0 3 5 3 】

生成物を無色の油 ( B r - 、 3 1 % ; I - 、 6 1 % ) として単離した。

## 【 0 3 5 4 】

$^1\text{H}$  NMR (499 MHz, ベンゼン) 7.31 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 7.11 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 2.489 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.504 (m, 1H), 1.258 (s, 9H), 1.20 (d,  $J = 7.0$ , 3H), 0.81 (t,  $J = 7.5$ , 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, ベンゼン) 148.6, 144.7, 127.1, 125.5, 41.6, 34.4, 31.6, 31.6, 22.3, 12.5

HRMS (EI+)

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}$  についての計算値 : 190.1722

実測値 : 190.1727

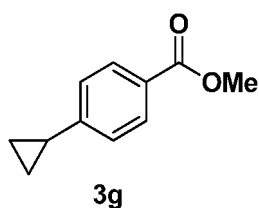
10

## 【 0 3 5 5 】

実施例 6 . 4 - シクロプロピル安息香酸メチル ( 3 g )

## 【 0 3 5 6 】

## 【 化 4 9 】



20

## 【 0 3 5 7 】

生成物を無色の油 ( B r - 、 9 5 % ) として単離した。

## 【 0 3 5 8 】

$^1\text{H}$  NMR (499 MHz, ベンゼン) 8.09 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 6.79 (d,  $J = 8.0$ , 2H), 3.52 (s, 3H), 1.53-1.48 (m, 1H), 0.66-0.63 (m, 2H), 0.47-0.44 (m, 2H)

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, ベンゼン) 166.8, 149.8, 130.1, 125.7, 51.5, 51.5, 15.9, 10.3

HRMS (EI+)

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$  についての計算値 : 176.0837

実測値 : 176.0834

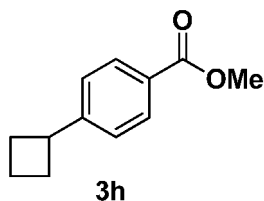
30

## 【 0 3 5 9 】

実施例 7 . 4 - シクロブチル安息香酸メチル ( 3 h )

## 【 0 3 6 0 】

## 【 化 5 0 】



40

## 【 0 3 6 1 】

生成物を無色の油 ( B r - 、 9 5 % ) として単離した。

## 【 0 3 6 2 】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, ベンゼン) 8.17 (d,  $J = 8.0$ , 2H), 6.99 (d,  $J = 8.0$ , 2H), 3.52 (s, 3H), 3.22 (quint,  $J = 9.0$ , 1H), 2.09-2.02 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, ベンゼン) 166.8, 151.5, 130.0, 128.5, 126.6, 51.5, 40.5, 29.7, 18.5

HRMS (EI+)

50

$C_{12}H_{14}O_2$  についての計算値： 190.0994

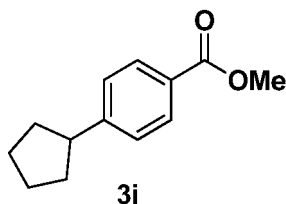
実測値： 190.0992

【 0 3 6 3 】

実施例 8 . 4 - シクロペンチル安息香酸メチル ( 3 i )

【 0 3 6 4 】

【 化 5 1 】



10

【 0 3 6 5 】

生成物を無色の油 ( B r - 、 7 6 % ) として単離した。

【 0 3 6 6 】

$^1H$  NMR (499 MHz, ベンゼン) 8.16 (d,  $J = 8.0$ , 2H), 7.04 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 3.53 (s, 3H), 2.73-2.65 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H)

$^{13}C$  NMR (126 MHz, ベンゼン) 166.8, 152.0, 130.1, 127.5, 51.5, 51.5, 46.2, 34.7, 25.8

20

HRMS (EI+)

$C_{13}H_{16}O_2$  についての計算値： 204.1150

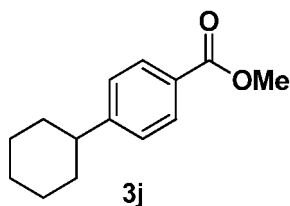
実測値： 204.1147

【 0 3 6 7 】

実施例 9 . 4 - シクロヘキシル安息香酸メチル ( 3 j )

【 0 3 6 8 】

【 化 5 2 】



30

【 0 3 6 9 】

生成物を無色の油 ( B r - 、 6 9 % ) として単離した。

【 0 3 7 0 】

$^1H$  NMR (499 MHz, ベンゼン) 8.17 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 7.01 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 3.53 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.66 (m, 4H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.24-1.17 (m, 5H)

$^{13}C$  NMR (126 MHz, ベンゼン) 166.8, 153.3, 130.2, 127.2, 51.5, 44.8, 34.3, 26.3

40

HRMS (EI+)

$C_{14}H_{18}O_2$  についての計算値： 218.1307

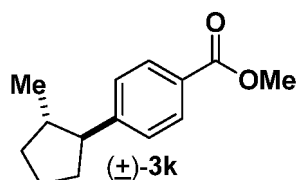
実測値： 204.1309

【 0 3 7 1 】

実施例 10 . 4 - ( ( 1 S , 2 S ) - 2 - メチルシクロペンチル ) 安息香酸メチル ( ( ± ) - 3 k )

【 0 3 7 2 】

## 【化 5 3】



## 【 0 3 7 3】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, ベンゼン) 8.17 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 7.02 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 3.53 (s, 3H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 3H), 1.17-1.09 (m, 1H), 0.82 (d,  $J = 6.5$ , 3H) 10

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, ベンゼン) 166.8, 151.0, 130.2, 54.7, 51.5, 43.3, 35.4, 35.0, 24.1, 18.5

HRMS (EI+)

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$  についての計算値: 218.1307

実測値: 218.1306

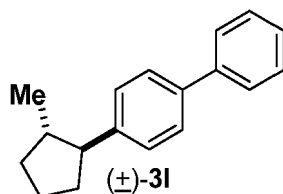
## 【 0 3 7 4】

実施例 11.4 - ((1S, 2S) - 2 - メチルシクロペンチル) - 1, 1' - ビフェニル ((±) - 31)

## 【 0 3 7 5】

20

## 【化 5 4】



## 【 0 3 7 6】

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, ベンゼン) 7.55 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 3H), 1.25-1.19 (m, 1H), 0.94 (d,  $J = 6.0$ , 3H) 30

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, ベンゼン) 144.6, 141.8, 139.5, 129.1, 127.6, 127.4, 127.3, 54.6, 43.3, 35.7, 35.0, 24.2, 18.7

HRMS (EI+)

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}$  についての計算値: 236.1565

実測値: 236.1565

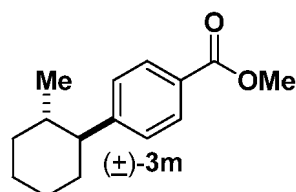
## 【 0 3 7 7】

実施例 12.4 - ((1S, 2S) - 2 - メチルシクロヘキシル) 安息香酸メチル ((±) - 3m)

## 【 0 3 7 8】

40

## 【化 5 5】



## 【 0 3 7 9】

生成物を無色の油 (Br -, 65%) として単離した。

## 【 0 3 8 0】

50

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, ベンゼン) 8.16 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 6.97 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 3.53 (s, 3H), 1.88 (td,  $J = 11.0$ , 3.0, 1H), 1.68-1.61 (m, 4H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.28-1.12 (m, 3H), 0.97-0.88 (m, 1H), 0.61 (d,  $J = 6.5$ , 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, ベンゼン) 166.8, 152.3, 130.2, 128.8, 128.1, 52.7, 51.4, 37.6, 35.9, 35.5, 27.1, 26.9, 20.9

HRMS (EI+)

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$  についての計算値: 232.1463

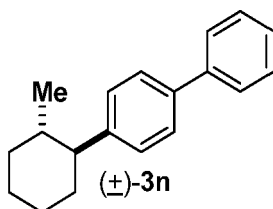
実測値: 232.1466

【0381】

実施例 13. 4 - ((1S, 2S) - 2 - メチルシクロヘキシル) - 1, 1' - ビフェニル ((±) - 3n) 10

【0382】

【化56】



【0383】

20

生成物を無色の油 (I -、62%) として単離した。

【0384】

$^1\text{H}$  NMR (499 MHz, ベンゼン) 7.55 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.5$ , 2H), 7.24 (m, 2H), 7.13 (m, 3H), 2.01 (td,  $J = 11.0$ , 3.5, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 3H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.44-1.22 (m, 3H), 1.06-0.97 (m, 1H), 0.76 (d,  $J = 6.5$ , 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, ベンゼン) 146.2, 141.8, 139.4, 129.0, 127.5, 127.4, 127.2, 52.5, 38.0, 36.1, 36.0, 27.3, 27.1, 21.1

HRMS (EI+)

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}$  についての計算値: 250.1721

30

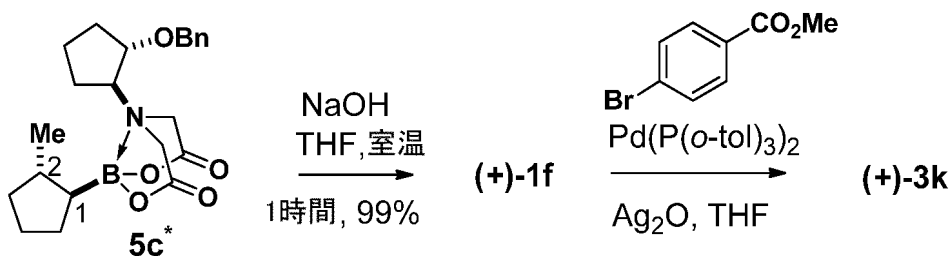
実測値: 250.1724

【0385】

実施例 14.

【0386】

【化57】



40

d.r. 97:3

\*C1およびC2での5cの絶対立体化学は決定されていない

【0387】

生成物 (+) - 3k を無色の油として単離した (54%)。

【0388】

鏡像体比 (Br -、97:3、e.r. の99%の保持) をキラル - GC (CP Chiralasil - DEX CB Column) によって決定した。

50

## 【0389】

このe.r.は、CP Chirasil-DEX CB Column (30m×320μm×0.25μm)を使用してキラル-GCによって決定した。

## 【0390】

条件：75、10分；120まで1/分、そして保持、流量=1.2255mL/分、検出波長=214nm。tr(主)70.2分、tr(副)73.3分。

## 【0391】

(+)-1fの旋光度は、 $[\alpha]^{23}_D + 14.4$  (THF、5bに基づいて、e.e.=94%)であると決定された。(+)-3kの旋光度は、 $[\alpha]^{23}_D + 46.0$  (ベンゼン、キラル-GCに基づいて、e.e.=94%)であると決定された。

10

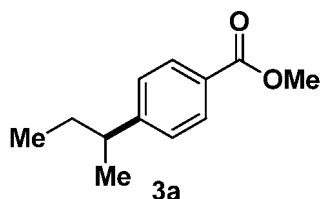
## 【0392】

d. 3aおよび3bの絶対立体化学の決定

化合物3a~3cの絶対立体化学を、旋光度の文献値との比較によって決定した。全ての生成物は、クロスカップリング反応における正味の保持に対応した。

## 【0393】

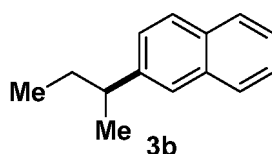
## 【化58】



20

(S)-3a,  $[\alpha]^{23}_D + 21.0$  (EtOH, e.e.=78% キラルGCに基づく)

文献: (R)-3a,  $[\alpha]^{25}_D - 19.02$  (EtOH, e.e.=65%)(Menicagli R., Piccolo, O. J. *Org. Chem.*, **1980**, 45, 2581)



30

(S)-3b,  $[\alpha]^{23}_D + 24.5$  (ベンゼン, e.e.=70% SFCに基づく)

文献: (R)-3b,  $[\alpha]^{23}_D + 33.3$  (純, e.e.=94%)(a) Piccolo, O. et al. *Tetrahedron* **1979**, 35, 1751; (b) Taylor, B.L. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 389)

## 【0394】

III. ボロン酸およびMIDAボロネートの卓上安定性の決定(表1)

23での空気中における固体としての2-ブチルボロン酸および2-ブチルBIDAボロネートの貯蔵に対する安定性を、以下の基本手順を使用して定量化した：2つの7mLバイアルに、周囲雰囲気下において23で新しく調製したボロン酸またはBIDAボロネートを10mg入れた。次いで、これらの固体サンプルを収容するバイアルを、周囲雰囲気下においてPTFEで覆われたネジ蓋で密閉し、23で卓上に置いた。バイアルの一方に存在する固体サンプルを<sup>1</sup>H-NMRにより直ちに解析して、ゼロ時間で存在するボロン酸の純度と量を確認した(NMRアッセイは下記に記載されている)。1日後(ボロン酸)または60日後(BIDAボロネート)、第2のバイアル中の固体サンプルを<sup>1</sup>H-NMRにより解析し、再び、下記に記載されている方法によって、解析して、指示時間で残留しているボロン酸の量を決定した。

40

## 【0395】

NMRアッセイ：NMR貯蔵液を以下のように調製した：容積が25mLのフラスコに、プロモアセトフェノン(0.336g、1.69ミリモル、ボロン酸の定量化のための

50

内部標準)、テトラメチルシラン(1 mL、NMRシフトの内部標準)、およびDMSO-d<sub>6</sub>:D<sub>2</sub>O 95:5を25.0 mLの最終的な溶液体積まで加えた。固体のボロン酸または固体のBIDAボロネートを収容するバイアルに(上記参照)、このNMR貯蔵液1.00 mLを加え、得られた溶液を<sup>1</sup>H-NMRにより解析した。サンプル中に存在するボロン酸またはMIDAボロネートのミリモル数を、ボロン酸またはMIDAボロネートのC-Hシグナルの比に対する積分した4-ブロモアセトフェノンアリアルC-Hダブレット(TMSに対して7.90 ppm)の比を比較することによって決定した。

【0396】

IV. トリヒドロキシボロネート塩への直接転化

別の実施の形態において、1aなどのラセミ第二級アルキルボロン酸は、イミノ二酢酸のキラル誘導体8との錯体形成を経る。得られるジアステレオマーは、再結晶化によって分割される。次いで、キラルボロネート5aは、トリヒドロキシボロネートナトリウム塩12に転化される。塩12は、不安定なボロン酸1aとは異なり、単離および室温での貯蔵に対して安定であることが分かった。12をBF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>で処理することによって、1aは、クロスカップリングに適した形態のジオキサン溶液として得られる。この手順は、再現性が高く、1aの分解から生じるオリゴマー化したボロキシンまたは他の不純物を含有しない、クロスカップリングに適した純粋な形態で非ラセミ体を与える。次いで、片方の鏡像体が豊富な形態で代表的にキラル芳香族化合物3aおよび3cを得るために、1aの立体保持鈴木クロスカップリングを明示する。

10

【0397】

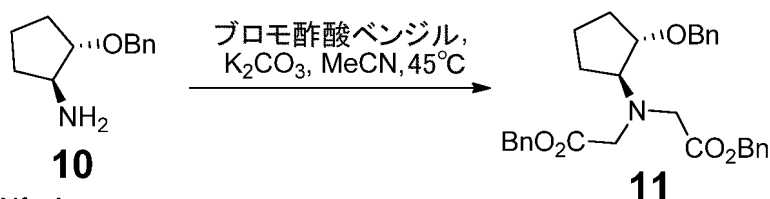
実施例15.

工程1.

20

【0398】

【化59】



Alfa Aesar

カタログ#L17018

30

【0399】

(1S, 2S) - (+) - 2 - ベンジルオキシシクロペンチルアミン、99% ee : 957 mg (5ミリモル)、プロモ酢酸ベンジル、96% : 2.74 g (11.5ミリモル)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> : 3.36 g (24.3ミリモル)、MeCN : 17 mL

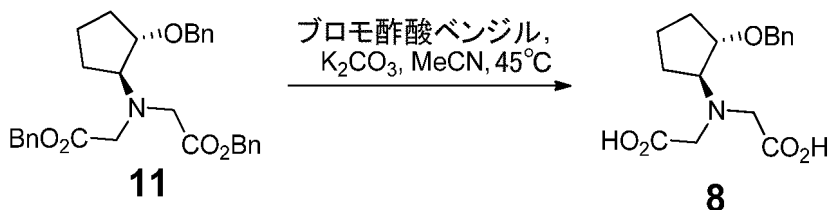
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>および撹拌子を収容し、還流冷却器が取り付けられた3口フラスコに、MeCNを、次いで、基質10、次いで、プロモ酢酸ベンジルを加えた。この混合物を窒素雰囲気下において45で撹拌した。16時間後、100%のEtOAcおよびKMnO<sub>4</sub>染料を使用したTLCにより完全な転化が見られた。この混合物を、EtOAc洗浄しながらCeliteに通して濾過し、回転蒸発により濃縮した。結果として生じた黄色の油を、ヘキサン中10%から30%のEtOAcの勾配を使用して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。11を採取し、16時間に亘り真空下で、2.23 gの粘性油(91%)に濃縮した。

40

【0400】



## 【化 6 0】



## 【 0 4 0 1】

基質 **11** : 2.44 g (5ミリモル)、炭素上10%のPd : 1.2 g、1,4-シクロヘキサジエン : 4.9 mL (50ミリモル)、無水EtOH : 50 mL

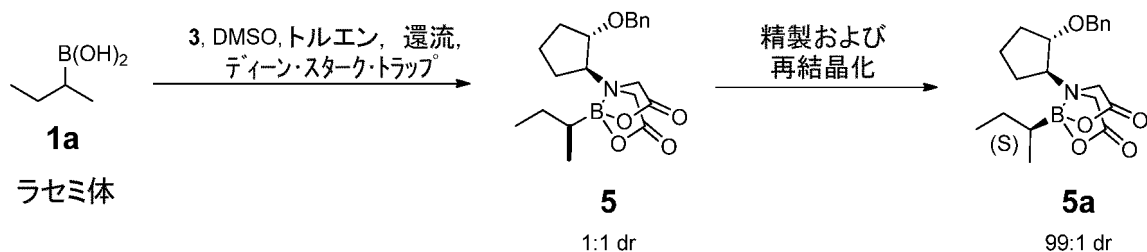
10

炭素上パラジウムおよび撹拌子を収容する3口フラスコに、窒素雰囲気下で、40 mLのEtOHを、次いで、**11**を加えた。基質を、追加の10 mLのEtOHと共に移した。シクロヘキサジエンを注射器により加えた。室温で撹拌した。この反応は30分まで発熱した。1:4のH<sub>2</sub>O : アセトンおよびモリブデン酸アンモニウムセリウム染料を使用したTLCにより見られたように、反応は2時間で完了した。100 mLのMeOHを加えて、白色沈殿物を溶かした。窒素雰囲気下を維持しながら、混合物をCeliteに通し、EtOHで洗浄することによって、触媒を濾過した。この流液を回転蒸発によって、白色固体として1.4 gの**8** (91%)に濃縮した。精製は必要なかった。

## 【 0 4 0 2】

## 【化 6 1】

20



## 【 0 4 0 3】

2-ブチルボロン酸 : 2.80 g (27.5ミリモル)、**3** : 7.04 g (22.9ミリモル)、DMSO : 23 mL、トルエン : 207 mL

30

撹拌子を備えた丸底フラスコ内で、Sigma Aldrichから得たラセミ体**1a**をDMSO、トルエン、および**8**と混ぜ合わせた。このフラスコに、ディーン・スターク・トラップおよび還流冷却器を取り付けた。継続して水を除去しながら、空気中において170℃で油浴内で、混合物を還流しながら撹拌した。3時間後、1:1のEtOAc : ヘキサンおよびKMnO<sub>4</sub>染料を使用して、TLCにより転化の完了が見られた。回転蒸発により、トルエンを除去した。得られたDMSO懸濁液に、200 mLのDCMおよび200 mLを加えた。分液漏斗内で、水層をDCMで4回抽出した。混合DCM相を水で5回洗浄し、次いで、ブラインで1回洗浄した。次いで、これを硫酸ナトリウム上で乾燥させ、回転蒸発により濃縮した。得られた固体をアセトン中に溶かし、ガラスフリット内のシリカに通した。その流液を真空下で再び濃縮した。粗製**5** (1:1 dr)を、加熱しながら、40 mLの乾燥アセトン中に溶かした。80 mLのEt<sub>2</sub>Oをこの撹拌溶液にゆっくりと加えると、白色沈殿物が生じた。これを10時間撹拌し、固体を濾過した。この白色固体、2.55 gを17 mLのアセトンに溶かした。34 mLのEt<sub>2</sub>Oをゆっくりと加えると、沈殿が生じた。懸濁液を5時間に亘り撹拌し、次いで、固体を濾過により収集した。1.79 gの**5a**が白色固体として得られた。収率21%。CDCl<sub>3</sub>中の<sup>1</sup>H-NMRは、99:1のジアステレオマー比を示した。2-ブチル立体中心の絶対立体化学をX線結晶学によって決定した。

40

## 【 0 4 0 4】

化合物**8**を、先の手順からの混ぜ合わされた濃縮流液から回収した。混合固体(6.64 g)を12 mLの3 MのNaOHおよび12 mLのTHFと混ぜ合わせ、TLCによ

50

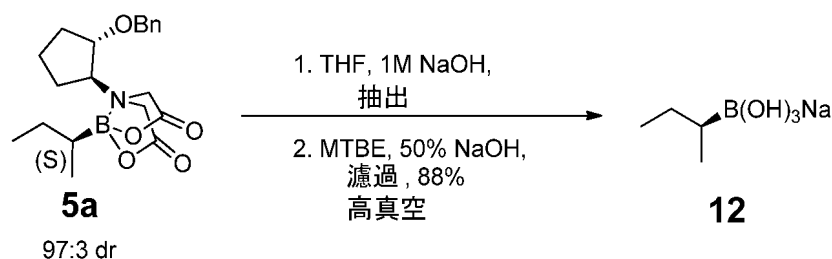
て完全な加水分解が見られるまで、室温で撹拌した。回転蒸発によって、THFを除去した。8.5 mLの飽和NH<sub>4</sub>Clを加えた。分液漏斗内で、この溶液を15 mLのEt<sub>2</sub>Oで3回洗浄した。Et<sub>2</sub>O残留物を気流下で除去し、次いで、その溶液を、6 MのHClでpH 3に酸性化すると、沈殿物が形成した。その懸濁液を1時間に亘り氷浴中で撹拌し、次いで、固体を濾過により収集し、真空下で乾燥させて、4.04 gの8が回収された。

【0405】

工程2.

【0406】

【化62】



10

【0407】

5a : 747 mg (2ミリモル)、THF : 10 mL、1 MのNaOH : 10 mL、飽和NH<sub>4</sub>Cl : 10 mL、MTBE : 40 mL、50%のNaOH : 106 μL (2ミリモル)

20

1 : 1のEtOAc : ヘキサンおよびKMnO<sub>4</sub>染料を使用したTLCにより見られるように、転化が完了するまで、10 mLのTHFおよび10 mLのNaOHの入った丸底フラスコ内で5aを撹拌した。40の浴により、THFを回転蒸発により完全に除去した。10 mLの飽和NH<sub>4</sub>Clを加え、分液漏斗内で、10 mLのMTBEにより、この溶液を4回抽出した。混合MTBE相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、回転蒸発により、10 mLの体積まで濃縮した。この溶液に、高速撹拌しながら、1分間で106 μLの50% NaOHを加えた。その懸濁液を室温で20分間撹拌し、次いで、中くらいのガラスフリットに通す濾過によって、固体を収集した。その固体を2 mLのMTBEで洗浄し、12時間に亘り1トル(約133 Pa)の真空下で乾燥させて、白色固体として88%の収率で12を得た。

30

【0408】

12を、以下の手順にしたがってNMRにより解析した。14.2 mg (0.1ミリモル)の12を、内部標準としての0.1 Mの1,4-ジメトキシベンゼンを含む500 μLのCD<sub>3</sub>ODが入ったNMR管に加えた。d1パラメータを10秒に設定して、<sup>1</sup>H-NMRを行った。ヒドロキシルピークは4.95 ppmに現れる。標準のシグナルは、4Hおよび6Hに積分された。500 μLのCD<sub>3</sub>ODの第2のスペクトルを取り、標準のシグナルを4Hおよび6Hに積分した。ヒドロキシルピークおよび4.95 ppmの積分を、12のスペクトルの対応するピークから差し引いた。得られた値は2.7Hであり、12のサンプル中には過剰な水または水酸化ナトリウムは存在しないことを示した。

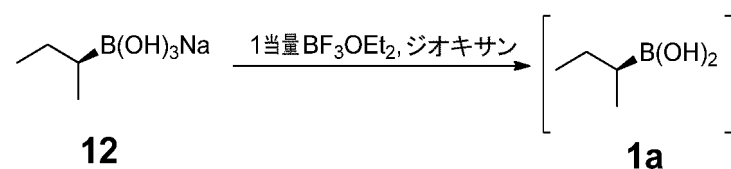
40

【0409】

工程3.

【0410】

【化63】



【0411】

50

12 : 114 mg (0.8ミリモル)、 $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  : 99  $\mu\text{L}$  (1.4ミリモル)、  
1,4-ジオキサン : 0.6 mL

400  $\mu\text{L}$  のジオキサンおよび撹拌子が入った2 mL のバイアルに12を加えた。フード内で、バイアルを空気に対して開け、1300 rpmで撹拌しながら、1分間で $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ を加えた。バイアルに蓋をし、室温で30分間撹拌した。5インチ(約12.5 cm)のPasteurピペット内の綿栓上の40 mgのCeliteに通して、スラリーを濾過した。バイアルを200  $\mu\text{L}$  のジオキサンで洗浄し、空気ホースでCeliteに通して、440  $\mu\text{L}$  の溶液を得た。50  $\mu\text{L}$  の均質ジオキサン溶液を取り出し、0.1 Mの1,4-ジメトキシベンゼン標準を含有する500  $\mu\text{L}$  の $\text{DMSO}-d_6$ に加えた。 $d_1$ が10秒に設定された $^1\text{H}-\text{NMR}$ は、ボロン酸1aの濃度が1.32 Mであることを示した。収率は72%であると計算された。

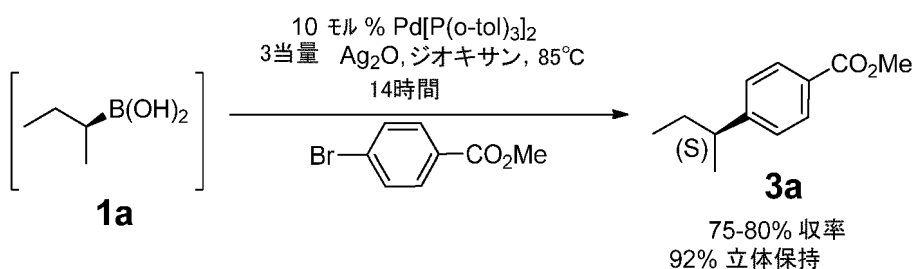
10

【0412】

工程4.

【0413】

【化64】



20

【0414】

1a : 0.2ミリモル、臭化アリール物 : 21.5 mg (0.1ミリモル)、触媒 : 7.2 mg (0.01ミリモル)、 $\text{Ag}_2\text{O}$  : 70 mg (0.3ミリモル)、ジオキサン : 0.22 mL

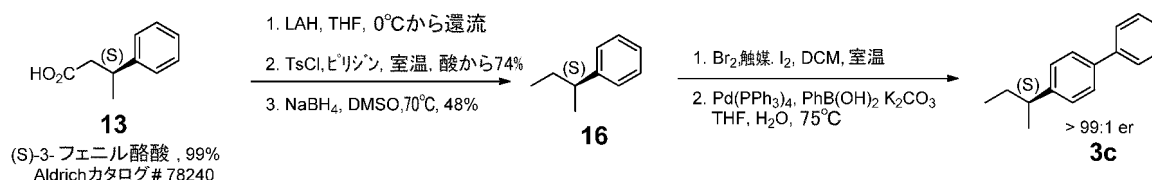
グローブボックス内で、撹拌子が入った7 mL のバイアルに、触媒、臭化アリールおよび $\text{Ag}_2\text{O}$ を加えた。ジオキサン中の1aの1.32 M溶液を151  $\mu\text{L}$  (0.2ミリモル)、手動ピペットにより加えた。69  $\mu\text{L}$  の追加のジオキサンを加え、バイアルにきつく蓋をし、14時間に亘り85 で撹拌した。反応を開き、1 mL の $\text{Et}_2\text{O}$ で3回洗浄しながら、Pasteurピペット内のシリカ栓に通して濾過した。真空中で流液を濃縮し、0.1 Mの1,4-ジメトキシベンゼンを含有する500  $\mu\text{L}$  のベンゼン- $d_6$ を加えた。この溶液を $^1\text{H}-\text{NMR}$ により解析して、収率を決定した。パーセントで表した立体保持率を、1aの主要鏡像体のパーセントから3aの主要鏡像体のパーセントを差し引くことによって、計算した。次いで、その量を100から差し引いて、立体保持率パーセントを得た。その立体保持率は92%であることが分かった。収率は75%であった。e.r.は、CP Chirasil-DEX CB Column (30 m  $\times$  320  $\mu\text{m}$   $\times$  0.25  $\mu\text{m}$ )を使用したキラル-GCにより決定した。条件 : 75、10分 ; 105 まで5 /分、そしてその温度で保持。3aの鏡像体は、32.9分および34.0 40

30

40

【0415】

【化65】



【0416】

(S)-3-フェニル酪酸 : 331 mg (2ミリモル)、LAH、95% : 88 mg (

50

2.2ミリモル)、THF:13.5mL

LAHおよびTHFを収容している、還流冷却器を備えた丸底フラスコに、窒素雰囲気下で、基質を加えた。混合物を15分間に亘り還流しながら撹拌した。水溶性ロッシェル塩および水を加えて、反応を停止させた。反応を、DCMで3回抽出した。混合有機相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を、EtOAcでシリカ栓に通して濾過し、再び311mgの油まで濃縮した。このアルコール(S)-3-フェニルブタン-1-オール(14)を次の工程に直接使用した。

【0417】

14:310mg(2.0ミリモル)、ピリジン:1mL、塩化トルエンスルホン:419mg(2.2ミリモル)

40mLの蓋付きバイアル内で14をピリジンおよびTsClと混ぜ合わせ、TLCにより完全な転化が見られるまで、5時間に亘り室温で撹拌した。1MのHClを加え、反応を $\text{Et}_2\text{O}$ で3回抽出した。混合有機相を、1MのHCl、水、飽和 $\text{NaHCO}_3$ で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製物を、ヘキサン中5%から15%のEtOAcを使用して、シリカカラムによって精製した。9から74%の収率で、無色の油として、460mgのトシレート15(4-メチルベンゼンスルホン酸(S)-3-フェニルブチル)を得た。

【0418】

15:450mg(1.45ミリモル)、 $\text{NaBH}_4$ :281mg(7.25ミリモル)、DMSO:8mL

20mLのバイアル内で、15をDMSOおよび $\text{NaBH}_4$ と混ぜ合わせ、14時間に亘り70℃で窒素雰囲気下で撹拌した。15が完全に消費された後、反応を $\text{H}_2\text{O}$ で停止させ、n-ペンタンで4回抽出した。そのペンタン相を水で3回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させた。これを低真空下で濃縮して、無色の油として16を得た。128mg、48%。 $[\alpha]_D^{20} = +27.4^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )。

【0419】

16:27mg(0.2ミリモル)、 $\text{I}_2$ :2.5mg(0.01ミリモル)、 $\text{Br}_2$ :12.4 $\mu\text{L}$ (0.24ミリモル)、DCM:0.5mL

7mLのバイアル内で、16をヨウ素およびDCMと混ぜ合わせた。薄めていない臭素を、撹拌しながら、氷浴内で滴下した。この反応を、2時間に亘り空気に開いたまま室温で撹拌し、次いで、0.5MのKOHで停止させた。反応をDCMで3回抽出し、次いで、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、真空下で濃縮した。NMRは、1:1の比の16対4-プロモ-[1-(2-ブチル)]ベンゼンを示した。この混合物を、次に工程に直接使用した。

【0420】

粗製混合物:23mg、PD( $\text{PPh}_3$ )<sub>4</sub>:1.7mg(0.0015ミリモル)、フェニルボロン酸:24mg(0.2ミリモル)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ :236mg(1.7ミリモル)、THF:0.8mL、 $\text{H}_2\text{O}$ :0.57mL

水を除いた全ての試薬を、グローブボックス内において20mLのバイアル中で混ぜ合わせた。フード内で水を加え、ヘッドスペースに窒素をパージしてから蓋をし、75℃で10時間に亘り室温で撹拌した。100%のペンタンにおけるTLCは、所望の生成物を示した。真空下でTHFを除去し、水相をペンタンで3回抽出した。このペンタン抽出物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、真空下で濃縮した。100%のペンタンを使用して、シリカカラムにより生成物を精製した。12.3mgの無色の油が得られた。 $^1\text{H}$ -NMRは、これが、微量の不純物を含む3cであることを示した。

【0421】

実施例16.

【0422】

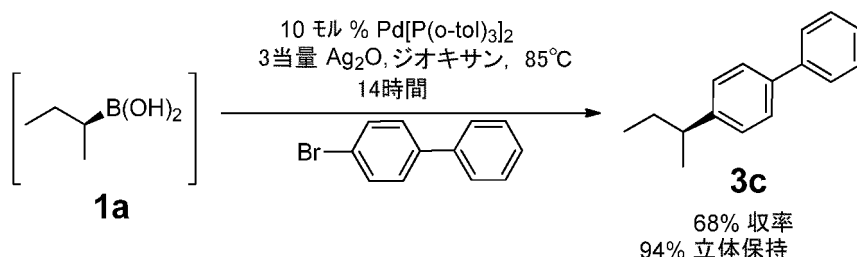
10

20

30

40

## 【化 6 6】



## 【 0 4 2 3 】

3 a の合成について実施例 1 5 において先に記載したのと同じクロスカップリング手順によって、化合物 3 c を合成した。1 a のサンプルは、9 7 : 3 の d r の分割した 5 から生成した。3 c の絶対立体化学は、3 c およびラセミ 3 c とのキラル H P L C 比較によって決定した。N M R スペクトルは、3 c のものと同一であった。ラセミ 3 c は、3 a の合成について記載したのと同じ手順によって、ラセミ 1 a のクロスカップリングにより調製した。Chiralcel OD-H を使用し、1 . 2 m L / 分で 1 0 0 % の n - ヘプタンにより溶出し、2 2 0 n m および 2 5 4 n m で検出した。( S ) 保持時間 : 9 . 5 分。( R ) 保持時間 : 1 4 . 6 分。

10

## 【 0 4 2 4 】

## 同等物

具体的に例示されたもの以外の出発材料、試薬、合成方法、精製方法、分析法、アッセイ法、および生物学的方法を、不要な実験に頼らずに、本開示の実施に使用できることが当業者に認識されるであろう。そのような材料および方法のいずれの全ての当該技術分野で公知の機能的同等物も、本開示に含まれることが意図されている。使用されてきた用語および表現は、説明の用語として使用され、限定の用語としてではなく、そのような用語および表現の使用において、示され記載された特徴のまたはその一部のどの同等物も排除する意図はないが、様々な改変が本開示の範囲内で可能であることが認識される。それゆえ、本開示は、好ましい実施の形態および随意的な特徴によって具体的に開示してきたが、当業者は、ここに開示された概念の改変および変種を行ってもよく、そのような改変および変種は、付随の特許請求の範囲により定義される本開示の範囲内であると考えられることを理解すべきである。

20

30

## 【 0 4 2 5 】

本開示をその特定の実施の形態を参照して説明してきたが、本開示から逸脱せずに、他の実施の形態が可能である。したがって、付随の特許請求の範囲の精神及び範囲は、ここに含まれる好ましい実施の形態の説明に限定されるべきではない。文字通りにまたは等価により、いずれかで、特許請求の範囲の意味に含まれる全ての実施の形態は、ここに包含されることが意図されている。さらに、上述した利点は、必ずしも、本開示の唯一の利点ではなく、記載された利点の全てが、本開示の全ての実施の形態により達成されることは必ずしも期待されていない。

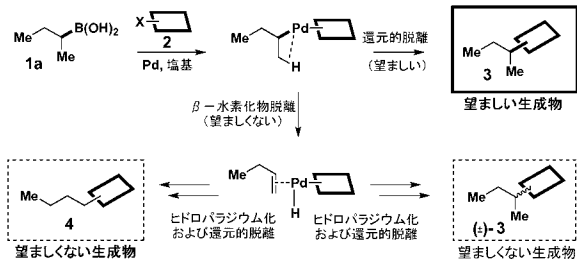
## 【 0 4 2 6 】

## 引用

本出願に亘る全ての文献、例えば、発行されたまたは許可された特許または同等物 ; 特許出願公開 ; および非特許文献または他の原資料は、各文献が、本出願の開示に少なくとも部分的に一致しない程度まで、個々に引用されたかのように、その全体が引用により含まれる ( 例えば、部分的に一致しない文献は、その文献の部分的に逸しない部分を除いて、引用により含まれる ) 。

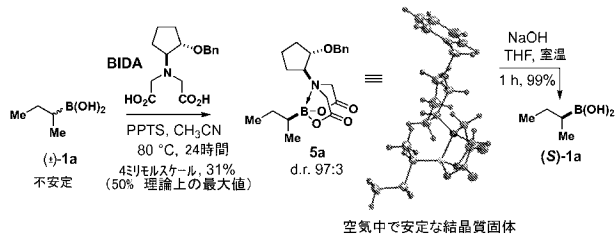
40

【 図 1 】



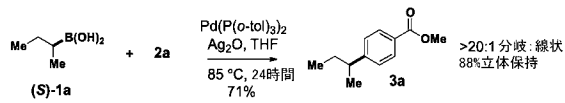
スキーム1

【 図 2 】



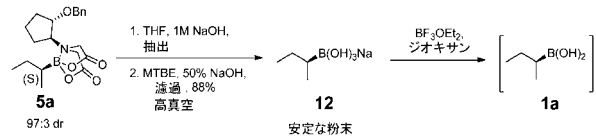
スキーム2

【 図 3 】



スキーム3

【 図 4 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2014/063692

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07F5/02	C07C67/343	C07C69/76 C07B37/00 C07B53/00
ADD. C07C1/32	C07C15/14	C07C15/24
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07F C07C C07B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RAMESH GARLAPATI ET AL: "Development of [alpha]-glucosidase inhibitors by room temperature C-C cross couplings of quinazolinones", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, vol. 11, no. 29, 21 May 2013 (2013-05-21), page 4778, XP055164266, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/c3ob40636a Methods of forming a product represented by the formula R1R2CH-Ar by combining cyclopropyl boronic acid under Pd-catalysis with aryl halide 3a, 3b: entry 23 in table 4 on page 4783 Methods also works for primary boronic acids: entry 24 in table 4. ----- -/--	1-21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search  23 January 2015		Date of mailing of the international search report  17/09/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Lange, Tim

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/063692

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JUNQI LI ET AL: "Pinene-Derived Iminodiacetic Acid (PIDA): A Powerful Ligand for Stereoselective Synthesis and Iterative Cross-Coupling of C(sp <sup>3</sup> ) Boronate Building Blocks", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 133, no. 35, 7 September 2011 (2011-09-07), pages 13774-13777, XP055163966, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja205912y Suzuki C-C coupling reaction of boronic acid with vinylhalide using Pd2(dba)3, P(otol)3 and Ag2O as reagents in synthesis of compounds S-1e, S-1f: see page S8 of supportive material. Method of forming alkenyl PIDA boronates from alkenyl boronic acids with PIDA: See table 2, page 13775	1-21
Y	& Li ET AL: "Pinene-derived Iminodiacetic Acid (PIDA): A Powerful Ligand for Stereoselective Synthesis and Iterative Cross-Coupling of Csp <sup>3</sup> Boronate Building Blocks", Journal of the American Chemical Society, 24 July 2011 (2011-07-24), XP055164214, Retrieved from the Internet: URL:http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/ja205912y/suppl file/ja205912y_si_001.pdf [retrieved on 2015-01-22] General procedure for Suzuki couplings with arylboronic acids with Pd-catalyst, Ag2O and P(o-tolyl)3 as reagents: see page S8 of supplementary material	1-21
Y	ZOU G ET AL: "Ag(I)-promoted Suzuki-Miyaura cross-couplings of n-alkylboronic acids", TETRAHEDRON LETTERS, PERGAMON, GB, vol. 42, no. 41, 8 October 2001 (2001-10-08), pages 7213-7215, XP004304969, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/S0040-4039(01)01536-2 the whole document ----- -/--	1-21



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/063692

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SPENCER D. DREHER ET AL: "Efficient Cross-Coupling of Secondary Alkyltrifluoroborates with Aryl Chlorides"; Reaction Discovery Using Parallel Microscale Experimentation", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 130, no. 29, 27 June 2008 (2008-06-27), pages 9257-9259, XP055008960, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja8031423 Suzuki cross-coupling reaction of secondary alkyl (or cycloalkyl) boronic acids with arylhalides under Palladium catalysis: equations 1 and 2, page 9257 cross-coupling of chiral secondary cycloalkyl trifluoroborates: Table 2 -----	1-21
X,P	LING LI ET AL: "Stereospecific Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Secondary Alkylboron Nucleophiles and Aryl Chlorides", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 136, no. 40, 8 October 2014 (2014-10-08), pages 14027-14030, XP055164005, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja508815w Pd-catalyzed Suzuki cross coupling reaction of secondary alkyltrifluoroborates with aryl chlorides with stereochemical retention: table 3 -----	1-21
Y	WO 2013/149997 A1 (ALMIRALL SA [ES]; DRACONIS PHARMA S L [ES]; ESTEVE LABOR DR [ES]) 10 October 2013 (2013-10-10) Method of forming a Suzuki coupling product (p-cyclopropyl-nitrobenzene) comprising combining a secondary boronic acid (cyclopropylboronic acid) with an arylhalide (p-bromo-nitrobenzol) using a Pd-catalyst and as phosphine ligand P(cyclohexyl) <sub>3</sub> : see page 41, paragraph "method 2" ----- -/--	1-21

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2014/063692

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	<p>SAAD SENE ET AL: "Boronate Ligands in Materials: Determining Their Local Environment by Using a Combination of IR/Solid-State NMR Spectroscopies and DFT Calculations", CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, vol. 19, no. 3, 14 January 2013 (2013-01-14), pages 880-891, XP055164142, ISSN: 0947-6539, DOI: 10.1002/chem.201203560 Method of converting Bu-B(OH)<sub>2</sub> with NaOH into Bu-B(OH)<sub>3</sub><sup>-</sup>, which with CaCl<sub>2</sub> gives stable salt: see page 888, experimental section</p> <p>-----</p>	38
T	<p>WO 2009/014550 A1 (UNIV ILLINOIS [US]; GILLIS ERIC P [US]; LEE SUK JOONG [US]; GRAY KAITL) 29 January 2009 (2009-01-29) Method of producing a boronic acid by hydrolysis of a MIDA-boronic acid ester with NaOH as base: see e.g. figure 5, sheet 3 of 19.</p> <p>-----</p>	71

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2014/063692

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-21

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2014/063692

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

## 1. claims: 1-21

Methods of forming a product represented by the formula  $R_1R_2CH-Ar$  by combining a secondary boronic acid of formula  $R_1R_2CH-B(OH)_2$  with an aryl halide of formula  $Ar-X$ ; with the definition of  $R_1$ ,  $R_2$  as given in claim 1.

---

## 2. claims: 22-37

Methods of forming as product a non-racemic chiral air-stable secondary boronic acid represented by the formula  $R_1R_2CH-B(OH)_2$ , the method comprising the step a) of mixing a chiral boronic acid of formula  $R_1R_2CH-B(OH)_2$  with a chiral iminodiacetic acid derivative to form a diastereomeric mix of IDA-boronates and the step b) of resolving the diastereomers and the step c) hydrolyzing the desired diastereomer, and wherein  $R_1$  and  $R_2$  are defined as given in claim 22.

---

## 3. claims: 38-70

Methods of forming a trihydroxyborate salt comprising the steps of i) hydrolysing a primary or secondary boronate of formula (II)  $R_1R_2CH-B(ORa)(ORb)$  to a primary or secondary boronate of formula (I)  $R_1R_2CH-B(OH)_2$  and the step ii) of transforming formula (I) into a trihydroxyborate salt, and wherein  $R_1$ ,  $R_2$  are defined as given in claim 38.

---

## 4. claims: 71-84

Methods of forming boronic acid of formula  $Ra-B(OH)_2$ , comprising the steps of i) reacting a borate of formula  $Ra-BF_3-K^+$  with MIDA to give a MIDA borate complex and step ii) of hydrolysing the MIDA borate complex with base to a boronic acid of formula  $Ra-B(OH)_2$ .

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/063692

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013149997 A1	10-10-2013	AR 090587 A1 EP 2647628 A1 TW 201406728 A WO 2013149997 A1	26-11-2014 09-10-2013 16-02-2014 10-10-2013
WO 2009014550 A1	29-01-2009	CA 2694068 A1 CN 101754959 A EP 2181103 A1 JP 2010534240 A JP 2014141513 A US 2009030238 A1 US 2012059184 A1 US 2013296573 A1 WO 2009014550 A1	29-01-2009 23-06-2010 05-05-2010 04-11-2010 07-08-2014 29-01-2009 08-03-2012 07-11-2013 29-01-2009

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)	
<b>C 0 7 C 13/28 (2006.01)</b>	C 0 7 C	13/28		
<b>C 0 7 F 5/02 (2006.01)</b>	C 0 7 F	5/02	C	
<b>C 0 7 B 53/00 (2006.01)</b>	C 0 7 B	53/00	C	
<b>C 0 7 B 61/00 (2006.01)</b>	C 0 7 B	61/00	3 0 0	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 パーク, マーティン ディー  
アメリカ合衆国 イリノイ州 6 1 8 2 1 シャンペーン オールド ファーム ロード 1 4 0  
3

(72)発明者 ワン, プリン  
アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 7 5 0 オースティン ヒルサイド ホロウ ドライヴ 6 5  
0 6

(72)発明者 クロウチ, イアン  
アメリカ合衆国 イリノイ州 6 1 8 0 2 アーバナ イー ケル アヴェニュー 1 0 2 4 ナ  
ンバー 3 0 1

F ターム(参考) 4H006 AA02 AC24 AC81 BA05 BA25 BA30 BA48 BB25 BJ20 BJ50  
KA31 KC30  
4H039 CA41 CD20  
4H048 AA02 AA03 AB84 AC90 BB15 BB25 BB31 BE10 BE60 VA20  
VA75 VB10