

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7326156号
(P7326156)

(45)発行日 令和5年8月15日(2023.8.15)

(24)登録日 令和5年8月4日(2023.8.4)

(51)国際特許分類		F I			
B 0 1 J	31/24	(2006.01)	B 0 1 J	31/24	Z
C 0 7 F	15/00	(2006.01)	C 0 7 F	15/00	C

請求項の数 29 (全48頁)

(21)出願番号	特願2019-553549(P2019-553549)	(73)特許権者	503469393 イエール ユニバーシティ アメリカ合衆国 コネチカット州 ニュー ヘブン トゥ ホイットニー アベニュー
(86)(22)出願日	平成30年3月27日(2018.3.27)	(74)代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(65)公表番号	特表2020-515398(P2020-515398 A)	(74)代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(43)公表日	令和2年5月28日(2020.5.28)	(74)代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(86)国際出願番号	PCT/US2018/024572	(74)代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(87)国際公開番号	WO2018/183328	(74)代理人	100142929 弁理士 井上 隆一
(87)国際公開日	平成30年10月4日(2018.10.4)	(74)代理人	100148699
審査請求日	令和3年2月16日(2021.2.16)		
(31)優先権主張番号	62/477,849		
(32)優先日	平成29年3月28日(2017.3.28)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

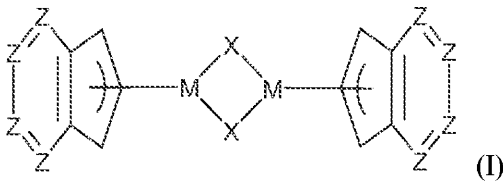
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 クロスカップリング反応触媒ならびにそれを製造および使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物からなるプレ触媒：



(I)において、

各Mはパラジウム(Pd)であり；

各Xは独立してパーフルオロアルカンシルホネートであり；

各Zは独立してCHまたはCRであり；かつ

各Rは独立してC₁～C₆アルキルおよびC₃～C₈シクロアルキルからなる群より選択される。

【請求項2】

5員環を含む2つの配位子が同一である、請求項1記載のプレ触媒。

【請求項3】

各ZがCHである、請求項1または2記載のプレ触媒。

【請求項4】

10

20

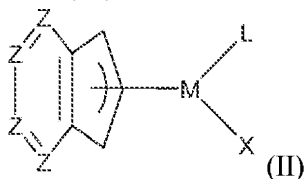
各Xが独立してトリフレート、ペンタフルオロエタンスルホネート、ヘプタフルオロプロパンスルホネート、およびノナフルオロブタンスルホネートからなる群より選択される、請求項1～3のいずれか一項記載のプレ触媒。

【請求項5】

各Xがトリフレートである、請求項1～4のいずれか一項記載のプレ触媒。

【請求項6】

式(II)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物からなるプレ触媒：



10

(II)において、

MはPdであり；

Xはパーフルオロアルカンスルホネートであり；

各Zは独立してCHまたはCRであり；

各Rは独立してC₁～C₆アルキルおよびC₃～C₈シクロアルキルからなる群より選択され；かつ

Lは単座配位子であるが、

但しLは式PR*₃（ここで各R*は独立してフェニル、シクロヘキシル、メチル、およびメトキシからなる群より選択される）の単座ホスフィン配位子ではない配位子である。

20

【請求項7】

LがAmPhos(ジ-*t*-ブチルホスフィノ-4-ジメチルアミノベンゼン)、DavePhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピフェニル)、^tBuDavePhos(2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2'-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピフェニル)、QPhos(1,2,3,4,5-ペンタフェニル-1'-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)フェロセン)、RuPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシピフェニル)、SPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシピフェニル)、XPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)、^tBuXPhos(2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)、^{Me}4^tBuXPhos(2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、BrettPhos(2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、^tBuBrettPhos(2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、^{Ad}BrettPhos(2-(ジアダマンチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、Me-DalPhos(2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)フェニルピペリジン)、Mor-DalPhos(ジ(1-アダマンチル)-2-モルホリノフェニルホスフィン)、ジ(1-アダマンチル)-1-ピペリジニル-フェニルホスフィン、RockPhos(2-ジ(*tert*-ブチル)ホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-3-メトキシ-6-メチルピフェニル)、AlPhos(ジ-1-アダマンチル(4''-ブチル-2'',3'',5'',6''-テトラフルオロ-2',4',6'-トリイソプロピル-2-メトキシ-メタ-テルフェニル)ホスフィン)、PipDalPhos(1-(2-(ジ((3*S*,5*S*,7*S*)-アダマンタン-1-イル)ホスファニル)フェニル)ピペリジン)、TrippyPhos(1-[2-[ビス(*tert*-ブチル)ホスフィノ]フェニル]-3,5-ジフェニル-1*H*-ピラゾール)、およびBippyPhos(5-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'*H*-[1,4']ピピラゾール)からなる群より選択される少なくとも1つである、請求項6記載のプレ触媒。

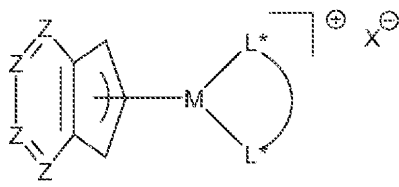
30

40

【請求項8】

式(IIA)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物からなるプレ触媒：

50



(IIA)において、

MはPdであり；

Xは独立してパーフルオロアルカンスルホネートであり；

各Zは独立してCHまたはCRであり；

各Rは独立してC₁～C₆アルキルおよびC₃～C₈シクロアルキルからなる群より選択され；



として表される配位子(L_a)は二座配位子であり、ここで各L*は独立して単座配位子基であり、かつ

XはMに配位していない。

【請求項 9】

L_aが1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデンおよび1,3-ビス(2,6-ビス-(ジフェニルメチル)-4-メトキシフェニル)イミダゾール-2-イリデンからなる群より選択される、請求項6記載のプレ触媒。

【請求項 10】

L_aが二座ホスフィン配位子である、請求項8記載のプレ触媒。

【請求項 11】

L_aがDPPF(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)、XantPhos(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン)、NiXantPhos(4,6-ビス(ジフェニルホスファニル)-10H-フェノキサジン)、dppe(1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン)、dppm(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン)、dppp(1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)、dppb(1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン)、BINAP(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル)、DPEPhos(ビス[(2-ジフェニルホスフィノ)フェニル]エーテル)、1,2-ビス(ジクロロホスフィノ)エタン、およびdcpe(1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-エタン)からなる群より選択される少なくとも1つである、請求項8または10記載のプレ触媒。

【請求項 12】

各ZがCHである、請求項6～11のいずれか一項記載のプレ触媒。

【請求項 13】

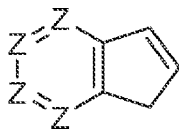
Xがトリフレート、ペンタフルオロエタンスルホネート、ヘプタフルオロプロパンスルホネート、およびノナフルオロブタンスルホネートからなる群より選択される、請求項6～12のいずれか一項記載のプレ触媒。

【請求項 14】

Xがトリフレートである、請求項6～12のいずれか一項記載のプレ触媒。

【請求項 15】

反応混合物を形成するために、塩基の存在下で、有機溶媒中で配位子



と混合アルカリ/パラジウム塩またはアルカリ土類/パラジウム塩を接触させる工程であって、混合アルカリ/パラジウム塩またはアルカリ土類/パラジウム塩がパーフルオロアルカ

10

20

30

40

50

ンスルホネート塩を含まない場合、反応混合物をパーフルオロアルカンスルホネート塩とさらに接触させる工程

を含む、請求項1～5のいずれか一項記載のプレ触媒を調製する方法。

【請求項16】

塩基が炭酸ナトリウムを含む、請求項15記載の方法。

【請求項17】

有機溶媒がメタノールを含む、請求項15または16記載の方法。

【請求項18】

プレ触媒が反応混合物から析出する、請求項15～17のいずれか一項記載の方法。

【請求項19】

混合塩が[E]MX'₂を含み、ここで[E]はNa₂、K₂、CaまたはMgであり；X'はClまたはパーフルオロアルカンスルホネートである、請求項15～18のいずれか一項記載の方法。

【請求項20】

混合塩がNa₂PdCl₂を含む、請求項15～19のいずれか一項記載の方法。

【請求項21】

混合アルカリ/パラジウム塩または混合アルカリ土類/パラジウム塩が、溶液中でMX'₂（ここで、X'はClまたはパーフルオロアルカンスルホネートである）をアルカリまたはアルカリ土類塩と接触させることによって調製される、請求項15～20のいずれか一項記載の方法。

【請求項22】

請求項1～5のいずれか一項記載のプレ触媒を単座配位子Lと接触させる工程を含む、請求項6または7記載のプレ触媒を調製する方法。

【請求項23】

Lが1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン、1,3-ビス(2,6-ビス-(ジフェニルメチル)-4-メトキシフェニル)イミダゾール-2-イリデン、AmPhos(ジ-tert-ブチルホスフィノ-4-ジメチルアミノベンゼン)、DavePhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル)、^tBuDavePhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル)、QPhos(1,2,3,4,5-ペンタフェニル-1'-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン)、RuPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシピフェニル)、SPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシピフェニル)、XPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)、^tBuXPhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)、^{Me}4^tBuXPhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、BrettPhos(2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、^tBuBrettPhos(2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、^{Ad}BrettPhos(2-(ジアダマンチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、Me-DalPhos(2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)フェニルピペリジン)、Mor-DalPhos(ジ(1-アダマンチル)-2-モルホリノフェニルホスフィン)、ジ(1-アダマンチル)-1-ピペリジニル-フェニルホスフィン、RockPhos(2-ジ(tert-ブチル)ホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-3-メトキシ-6-メチルピフェニル)、AlPhos(ジ-1-アダマンチル(4''-ブチル-2'',3'',5'',6''-テトラフルオロ-2',4',6'-トリイソプロピル-2-メトキシ-メタ-テルフェニル)ホスフィン)、PipDalPhos(1-(2-(ジ((3S,5S,7S)-アダマンタン-1-イル)ホスファニル)フェニル)ピペリジン)、TrippyPhos(1-[2-[ビス(tert-ブチル)ホスフィノ]フェニル]-3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール)、およびBippyPhos(5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-[1,4']ピピラゾール)からなる群より選択される少なくとも1つである、請求項22記載の方法。

【請求項24】

請求項1～5のいずれか一項記載のプレ触媒を、

10

20

30

40

50



として表される二座配位子 L_a （ここで各 L^* は独立して単座配位子基である）と接触させる工程を含む、請求項8記載のプレ触媒を調製する方法。

【請求項25】

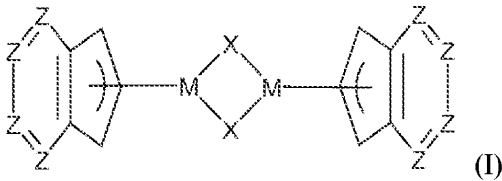
L_a がDPPF(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)、XantPhos(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサテン)、NiXantPhos(4,6-ビス(ジフェニルホスファニル)-10H-フェノキサジン)、dppe(1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン)、dppm(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン)、dppp(1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)、dppb(1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン)、BINAP(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ピナフチル)、DPEPhos(ビス[(2-ジフェニルホスフィノ)フェニル]エーテル)、1,2-ビス(ジクロロホスフィノ)エタン、およびdcpe(1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-エタン)からなる群より選択される少なくとも1つである、請求項24記載の方法。

10

【請求項26】

(a) 単座配位子または二座配位子であるが、但し式 PR^*_3 （ここで各 R^* は独立してフェニル、シクロヘキシル、メチル、およびメトキシからなる群より選択される）の単座ホスフィン配位子ではない、配位子 L 、および

式(I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物からなるプレ触媒：



20

(I)において、

各 M はPdであり；

各 X は独立してパーフルオロアルカンスルホネートであり；

各 Z は独立してCHまたはCRであり；かつ

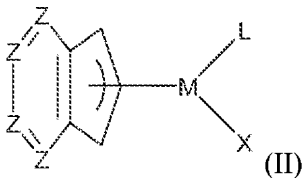
各 R は独立して $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群より選択さ

30

れる；

ならびに

(b) 式(II)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物からなるプレ触媒：



(II)において、

M はPdであり；

X はパーフルオロアルカンスルホネートであり；

各 Z は独立してCHまたはCRであり；

各 R は独立して $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルからなる群より選択さ

40

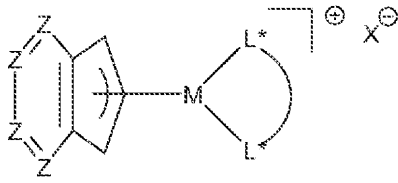
れ；かつ

L は単座配位子であるが、但し L は式 PR^*_3 （ここで各 R^* は独立してフェニル、シクロヘキシル、メチル、およびメトキシからなる群より選択される）の単座ホスフィン配位子ではない配位子である；

ならびに

(c) 式(IIA)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物からなるプレ触媒：

50



(IIA)において、

MはPdであり；

Xは独立してパーフルオロアルカンスルホネートであり；

各Zは独立してCHまたはCRであり；

各Rは独立してC₁～C₆アルキルおよびC₃～C₈シクロアルキルからなる群より選択さ

れ；



として表される配位子(L_a)は二座配位子であり、ここで各L*は独立して単座配位子基であり、かつ

XはMに配位していない、

からなる群より選択される少なくとも1つの存在下で、第1試薬と第2試薬とを接触させる工程を含む、

第1試薬と第2試薬との間の反応を促進する方法であって、

第1試薬および第2試薬が以下からなる群より選択される、方法：

(i) 第1試薬が芳香族またはヘテロ芳香族ボロン酸またはエステルであり、第2試薬が芳香族またはヘテロ芳香族ハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである；

(ii) 第1試薬が芳香族またはヘテロ芳香族アミンであり、第2試薬が芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである；

(iii) 第1試薬が芳香族またはヘテロ芳香族ハロゲン化亜鉛であり、第2試薬が芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである；

(iv) 第1試薬が芳香族またはヘテロ芳香族ハロゲン化マグネシウムであり、第2試薬が芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである；

(v) 第1試薬が芳香族またはヘテロ芳香族ハロゲン化スズであり、第2試薬が芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである；

(vi) 第1試薬がケトン、アルデヒド、イミン、アミド、またはエステルであり、第2試薬が芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである；

(vii) 第1試薬がアルコールまたはチオールであり、第2試薬が芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである；および

(viii) 第1試薬が芳香族またはヘテロ芳香族シラノール、シロキサンまたはシランであり、第2試薬が芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである。

【請求項27】

(a)における各Xが同一である、請求項26記載の方法。

【請求項28】

各Xが独立してトリフレート、ペンタフルオロエタンスルホネート、ヘプタフルオロブ

10

20

30

40

50

ロパンスルホネート、およびノナフルオロブタンスルホネートからなる群より選択される、請求項26または27記載の方法。

【請求項29】

各Xがトリフレートである、請求項26～28のいずれか一項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2017年3月28日に出願の米国仮特許出願第62/477,849に対する米国特許法第119条(e)項に基づく優先権を主張し、該出願はその全体において参照により本明細書に組み入れられる。

10

【背景技術】

【0002】

発明の背景

遷移金属を触媒としたクロスカップリングは全合成、材料科学、生物有機化学などの化学の様々な分野に応用されてきた。クロスカップリングは実際に今日利用可能な最も強力かつ一般的な合成方法の1つである。特に、高血圧を治療するために用いられるロサルタン[(2-ブチル-4-クロロ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール]およびHIVを治療するために用いられるアタザナビル[N-[(1S)-1-[(2S,3S)-3-ヒドロキシ-4-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3,3-ジメチル-N'-[[4-(ピリジン-2-イル)フェニル]メチル]ブタンヒドラジド]-1-フェニルブタン-2-イル]カルバモイル]-2,2-ジメチルプロピル]カルバミン酸メチル]などの薬剤の薬学的有効成分はクロスカップリング反応を用いて合成される。

20

【0003】

最も効果的なクロスカップリング触媒はPdを利用し、かつ、立体的にかさ高い、電子に富むホスフィンまたはN-ヘテロ環状カルベン(NHC)補助配位子を特徴とする。単一の配位子を通常は有するPd(0)である、触媒作用における活性種は、Pd(0)源への過剰な配位子の添加を介して生成されることが多い。しかしながら、ほとんどのクロスカップリング反応で利用される特殊な配位子はPd(0)源自体と同じくらい高価なことが多く、過剰な配位子の使用は経済的に採算性がない。

30

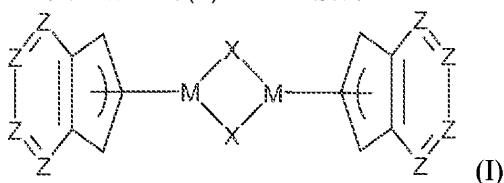
【0004】

よって、活性触媒種へと効率的に変換することができる新規なプレ触媒の必要性が当技術分野において存在する。本発明はこの必要性に対処しかつこれを満たすものである。

【発明の概要】

【0005】

本発明は式(I)のプレ触媒またはその塩もしくは溶媒和物を提供し、



40

(I)において、

Mは各出現時には独立して遷移金属であり；

非限定的にはトリフレートすなわちトリフルオロメタンスルホネート(または非限定的にはペンタフルオロエタンスルホネート、ヘプタフルオロプロパンスルホネート、および/またはノナフルオロブタンスルホネートなどの他のパーフルオロアルカンスルホネート)、ハライド、メシレート、テトラフルオロボレート、ヘキサフルオロホスフェート、ヘキサフルオロアンチモネート、テトラフェニルボレート、アセテート、トリフルオロアセテート、アセチルアセトネート(acac)、トリフルイミド、またはトシレートなどの、配位してい

50

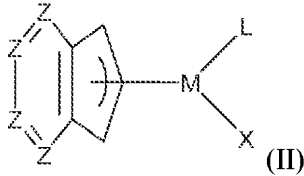
ないかまたは弱く配位した配位子であり；

Zは各出現時には独立してCH、CRまたはNであるが、但し0～2個のZ基はNであるか；または5および6位のZ基は存在せず、4および7位のZ基は独立してRであり；かつ

Rは各出現時には独立してC₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、置換C₃～C₈シクロアルキル、C₂～C₆アルケニル、置換C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、置換C₂～C₆アルキニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリール-C₁～C₆アルキル、置換アリール-C₁～C₆アルキル、ヘテロアリール-C₁～C₆アルキル、置換ヘテロアリール-C₁～C₆アルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される。

【0006】

本発明は式(II)のプレ触媒またはその塩もしくは溶媒和物をさらに提供する。



(II)において、

Mは遷移金属であり；

Xは、非限定的にはトリフレートすなわちトリフルオロメタンスルホネート(または非限定的にはペンタフルオロエタンスルホネート、ヘプタフルオロプロパンスルホネート、および/またはノナフルオロブタンスルホネートなどの他のパーフルオロアルカンスルホネート)、ハライド、メシレート、テトラフルオロボレート、ヘキサフルオロホスフェート、ヘキサフルオロアンチモネート、テトラフェニルボレート、アセテート、トリフルオロアセテート、アセチルアセトネート(acac)、トリフルイミド、またはトシレートなどの、配位していないかまたは弱く配位した配位子であり；

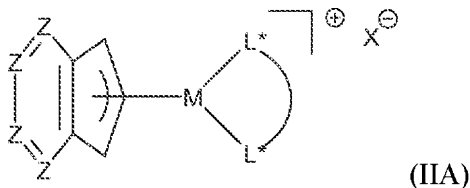
Zは各出現時には独立してCH、CRまたはNであるが、但し0～2個のZ基はNであるか；または5および6位のZ基は存在せず、4および7位のZ基は独立してRであり；

Rは各出現時には独立してC₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、置換C₃～C₈シクロアルキル、C₂～C₆アルケニル、置換C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、置換C₂～C₆アルキニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリール-C₁～C₆アルキル、置換アリール-C₁～C₆アルキル、ヘテロアリール-C₁～C₆アルキル、置換ヘテロアリール-C₁～C₆アルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され；かつ

Lは単座または二座の配位子であるが、但しLは式PR*₃の単座ホスフィン配位子ではなく、ここでR*は各出現時には独立してフェニル、シクロヘキシル、メチル、およびメトキシからなる群より選択される。

【0007】

特定の態様では、プレ触媒は式(IIA)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物である。



(IIA)において、

Lは



10

20

30

40

50

として表される二座配位子であり、ここで各L*は独立して単座配位子基であり、XはMに配位していない。

【0008】

特定の態様では、(I)におけるMは各出現時には独立してPd、Ni、およびPtからなる群より選択される。別の態様では、(II)においてMはPd、Ni、およびPtからなる群より選択される。別の態様では、(I)における2つ出現するMは同じである。また別の態様では、(I)における2つ出現するMはPdである。また別の態様では、(II)においてMはPdである。

【0009】

特定の態様では、5員環を含む2つの配位子は同じである。

【0010】

特定の態様では、Zは各出現時には独立してCHおよびCRからなる群より選択される。

【0011】

特定の態様では、(I)におけるXは各出現時には同一である。

【0012】

特定の態様では、Xは各出現時には独立してパーフルオロアルカンシルホネート、ハライド、メシレート、テトラフルオロボレート、ヘキサフルオロホスフェート、ヘキサフルオロアンチモネート、テトラフェニルボレート、アセテート、トリフルオロアセテート、アセチルアセトネート、トリフルイミド、およびトシレートからなる群より選択される。また別の態様では、Xは各出現時には独立してトリフレート、ペンタフルオロエタンシルホネート、ヘプタフルオロプロパンシルホネート、およびノナフルオロブタンシルホネートからなる群より選択される。

【0013】

特定の態様では、(I)におけるXは各出現時にはパーフルオロアルカンシルホネートである。別の態様では、(I)におけるXは各出現時にはトリフレートである。

【0014】

特定の態様では、(II)におけるXはパーフルオロアルカンシルホネートである。別の態様では、(II)におけるXはトリフレートである。

【0015】

特定の態様では、Lは1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデンおよび1,3-ビス(2,6-ビス-(ジフェニルメチル)-4-メトキシフェニル)イミダゾール-2-イリデンからなる群より選択される。別の態様では、Lは二座ホスフィン配位子である。また別の態様では、LはAmPhos(ジ-t-ブチルホスフィノ-4-ジメチルアミノベンゼン)、DavePhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル)、^{tBu}DavePhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル)、QPhos(1,2,3,4,5-ペンタフェニル-1'-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン)、RuPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロピルピフェニル)、SPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシピフェニル)、XPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)、^{tBu}XPhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)、^{Me4tBu}XPhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、BrettPhos(2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、^{tBu}BrettPhos(2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、^{Ad}BrettPhos(2-(ジアダマンチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、Me-DalPhos(2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)フェニルピペリジン)、Mor-DalPhos(ジ(1-アダマンチル)-2-モルホリノフェニルホスフィン)、ジ(1-アダマンチル)-1-ピペリジニル-フェニルホスフィン、RockPhos(2-ジ(tert-ブチル)ホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-3-メトキシ-6-メチルピフェニル)、AlPhos(ジ-1-アダマンチル(4''-ブチル-2'',3'',5'',6''-テトラフルオロ-2',4',6'-トリイソプロピル-2-メトキシ-メタ-テルフェニル)ホスフィン)、PipDalPhos(1-(2-(ジ((3S,5S,7S)-アダマンタン-1-イル)ホスファニル)フェニル)ピペリジン)、TrippyPhos(1-[2-[ビス(tert-ブ

10

20

30

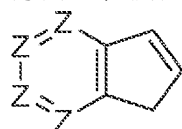
40

50

チル)ホスフィノ]フェニル]-3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール)、BippyPhos(5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-[1,4']ビピラゾール)、DPPF(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)、XantPhos(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン)、NiXantPhos(4,6-ビス(ジフェニルホスファニル)-10H-フェノキサジン)、dppe(1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン)、dppm(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン)、dppp(1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)、dppb(1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン)、BINAP(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル)、DPEPhos(ビス[(2-ジフェニルホスフィノ)フェニル]エーテル)、1,2-ビス(ジクロロホスフィノ)エタン、およびdcpe(1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-エタン)からなる群より選択される少なくとも1つである。また別の態様では、LはN-ヘテロ環カルピン(NHC)、トリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ(t-ブチル)ホスフィン、トリメチルホスフィン、トリメトキシホスフィン、PAd₃(Ad=アダマンチル)、トリナフチルホスフィン、トリ(ペンタフルオロフェニル)ホスフィン、ジフェニル-2-ピリジルホスフィン、トリ(2-フリル)ホスフィン、トリ(n-オクチル)ホスフィン、ジメチルフェニルホスフィン、AmPhos(ジ-t-ブチルホスフィノ-4-ジメチルアミノベンゼン)、DavePhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル)、^tBuDavePhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル)、QPhos(1,2,3,4,5-ペンタフェニル-1'-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン)、RuPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシピフェニル)、SPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシピフェニル)、XPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)、^tBuXPhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)、^{Me}4^tBuXPhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、BrettPhos(2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、^tBuBrettPhos(2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、^{Ad}BrettPhos(2-(ジアダマンチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、Me-DalPhos(2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)フェニルピペリジン)、Mor-DalPhos(ジ(1-アダマンチル)-2-モルホリノフェニルホスフィン)、ジ(1-アダマンチル)-1-ピペリジニル-フェニルホスフィン、RockPhos(2-ジ(tert-ブチル)ホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-3-メトキシ-6-メチルピフェニル)、AlPhos(ジ-1-アダマンチル(4''-ブチル-2'',3'',5'',6''-テトラフルオロ-2',4',6'-トリイソプロピル-2-メトキシ-メタ-テルフェニル)ホスフィン)、PipDalPhos(1-(2-(ジ((3S,5S,7S)-アダマンタン-1-イル)ホスファニル)フェニル)ピペリジン)、TrippyPhos(1-[2-[ビス(tert-ブチル)ホスフィノ]フェニル]-3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール)、BippyPhos(5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-[1,4']ビピラゾール)、DPPF(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)、XantPhos(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン)、NiXantPhos(4,6-ビス(ジフェニルホスファニル)-10H-フェノキサジン)、dppe(1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン)、dppm(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン)、dppp(1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)、dppb(1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン)、BINAP(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル)、DPEPhos(ビス[(2-ジフェニルホスフィノ)フェニル]エーテル)、1,2-ビス(ジクロロホスフィノ)エタン、およびdcpe(1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-エタン)からなる群より選択される少なくとも1つである。

【 0 0 1 6 】

本発明は発明の式(II)のプレ触媒を調製する方法をさらに提供する。特定の態様では、方法は、反応混合物を形成するために、塩基の存在下で、有機溶媒中で配位子



10

20

30

40

50

と混合アルカリ/遷移金属またはアルカリ土類/遷移金属塩を接触させる工程を含む。別の態様では、混合アルカリ/遷移金属またはアルカリ土類/遷移金属塩がパーフルオロアルカンスルホネート塩を含まない場合、反応混合物をパーフルオロアルカンスルホネート塩とさらに接触させる。また別の態様では、塩基は炭酸ナトリウムを含む。また別の態様では、有機溶媒はメタノールを含む。また別の態様では、プレ触媒は反応混合物から析出する。また別の態様では、混合塩は $[E]MX'_2$ を含み、ここで[E]は Na_2 、 K_2 、CaまたはMgであり；X'はClまたはパーフルオロアルカンスルホネートである。また別の態様では、混合塩は Na_2PdCl_2 を含む。また別の態様では、混合アルカリ/遷移金属塩または混合アルカリ土類/遷移金属塩は溶液中で MX'_2 をアルカリまたはアルカリ土類塩と接触させることによって調製される。

10

【0017】

本発明は発明の式(I)のプレ触媒を調製する方法をさらに提供する。特定の態様では、方法は式(I)の触媒を配位子Lと接触させる工程を含む。

【0018】

本発明は第1試薬と第2試薬との反応を促進する方法をさらに提供する。特定の態様では、方法は、(a)配位子、および式(I)のプレ触媒またはその塩もしくは溶媒和物、ならびに(b)式(II)のプレ触媒またはその塩もしくは溶媒和物、からなる群より選択される少なくとも1つの存在下で第1試薬と第2試薬とを接触させる工程を含む。

【0019】

特定の態様では、第1試薬は芳香族またはヘテロ芳香族ボロン酸またはエステルであり、第2試薬は芳香族またはヘテロ芳香族ハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである。

20

【0020】

特定の態様では、第1試薬は芳香族またはヘテロ芳香族アミンであり、第2試薬は芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである。

【0021】

特定の態様では、第1試薬は芳香族またはヘテロ芳香族ハロゲン化亜鉛であり、第2試薬は芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである。

30

【0022】

特定の態様では、第1試薬は芳香族またはヘテロ芳香族ハロゲン化マグネシウムであり、第2試薬は芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである。

【0023】

特定の態様では、第1試薬は芳香族またはヘテロ芳香族ハロゲン化スズであり、第2試薬は芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである。

【0024】

特定の態様では、第1試薬はケトン、アルデヒド、イミン、アミド、またはエステルであり、第2試薬は芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである。

40

【0025】

特定の態様では、第1試薬はアルコールまたはチオールであり、第2試薬は芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである。

【0026】

特定の態様では、第1試薬は芳香族またはヘテロ芳香族シラノール、シロキサンまたはシランであり、第2試薬は芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである。

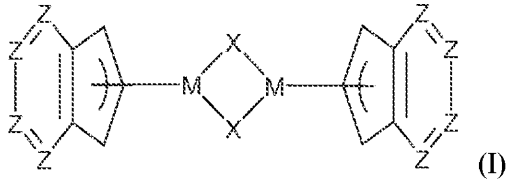
50

【0027】

本発明は第1級または第2級アルコールの嫌氣的酸化を促進する方法をさらに提供する。特定の態様では、方法は、(a) 配位子、および式(I)のプレ触媒またはその塩もしくは溶媒和物、ならびに(b) 式(II)のプレ触媒またはその塩もしくは溶媒和物、からなる群より選択される少なくとも1つと第1級または第2級アルコールを接触させる工程を含む。

[本発明1001]

式(I)のプレ触媒またはその塩もしくは溶媒和物：



10

(I)において、

Mは各出現時には独立して遷移金属であり；

Xは各出現時にはパーフルオロアルカンスルホネートであり；

Zは各出現時には独立してCH、CRまたはNであるが、但し0~2個のZ基はNであるか；または5および6位のZ基は存在せず、4および7位のZ基は独立してRであり；かつ

Rは各出現時には独立してC₁~C₆アルキル、置換C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、置換C₃~C₈シクロアルキル、C₂~C₆アルケニル、置換C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、置換C₂~C₆アルキニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリール-C₁~C₆アルキル、置換アリール-C₁~C₆アルキル、ヘテロアリール-C₁~C₆アルキル、置換ヘテロアリール-C₁~C₆アルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される。

20

[本発明1002]

Mが各出現時には独立してPd、Ni、およびPtからなる群より選択される、本発明1001のプレ触媒。

[本発明1003]

(I)における2つ出現するMが同一である、本発明1001~1002のいずれかのプレ触媒。

[本発明1004]

(I)における2つ出現するMがPdである、本発明1001~1003のいずれかのプレ触媒。

30

[本発明1005]

5員環を含む2つの配位子が同一である、本発明1001~1004のいずれかのプレ触媒。

[本発明1006]

Zが各出現時には独立してCHおよびCRからなる群より選択される、本発明1001~1005のいずれかのプレ触媒。

[本発明1007]

Xが各出現時には独立してトリフレート、ペンタフルオロエタンスルホネート、ヘプタフルオロプロパンスルホネート、およびノナフルオロブタンスルホネートからなる群より選択される、本発明1001~1006のいずれかのプレ触媒。

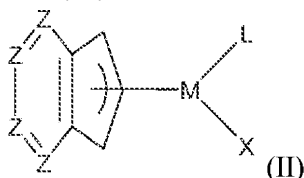
40

[本発明1008]

Xが各出現時にはトリフレートである、本発明1001~1007のいずれかのプレ触媒。

[本発明1009]

式(II)のプレ触媒またはその塩もしくは溶媒和物：



50

(II)において、

Mは遷移金属であり；

Xはパーフルオロアルカンシルホネートであり；

Zは各出現時には独立してCH、CRまたはNであるが、但し0～2個のZ基はNであるか；
または5および6位のZ基は存在せず、4および7位のZ基は独立してRであり；

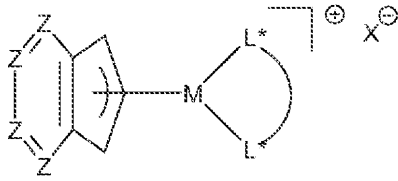
Rは各出現時には独立してC₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、置換C₃～C₈シクロアルキル、C₂～C₆アルケニル、置換C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、置換C₂～C₆アルキニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリール-C₁～C₆アルキル、置換アリール-C₁～C₆アルキル、ヘテロアリール-C₁～C₆アルキル、置換ヘテロアリール-C₁～C₆アルキル、

10

ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され；かつ
Lは単座または二座の配位子であるが、但しLは式PR*₃の単座ホスフィン配位子ではなく、
ここでR*は各出現時には独立してフェニル、シクロヘキシル、メチル、およびメトキシ
からなる群より選択される。

[本発明1010]

式(IIA)の化合物である本発明1009のプレ触媒またはその塩もしくは溶媒和物；



20

(IIA)において、

Lは



として表される二座配位子であり、ここで各L*は独立して単座配位子基であり、かつ

XはMに配位していない。

[本発明1011]

30

MがPd、Ni、およびPtからなる群より選択される、本発明1009～1010のいずれかのプレ触媒。

[本発明1012]

MがPdである、本発明1009～1011のいずれかのプレ触媒。

[本発明1013]

Zが各出現時には独立してCHおよびCRからなる群より選択される、本発明1009～1012のいずれかのプレ触媒。

[本発明1014]

Xがトリフレート、ペンタフルオロエタンシルホネート、ヘプタフルオロプロパンシルホネート、およびノナフルオロブタンシルホネートからなる群より選択される、本発明1009～1013のいずれかのプレ触媒。

40

[本発明1015]

Xがトリフレートである、本発明1009～1014のいずれかのプレ触媒。

[本発明1016]

Lが1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデンおよび1,3-ビス(2,6-ビス-(ジフェニルメチル)-4-メトキシフェニル)イミダゾール-2-イリデンからなる群より選択される、本発明1009～1015のいずれかのプレ触媒。

[本発明1017]

Lが二座ホスフィン配位子である、本発明1009～1015のいずれかのプレ触媒。

[本発明1018]

50

LがAmPhos(ジ-*t*-ブチルホスフィノ-4-ジメチルアミノベンゼン)、DavePhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピフェニル)、^tBuDavePhos(2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2'-(*N,N*-ジメチルアミノ)ピフェニル)、QPhos(1,2,3,4,5-ペンタフェニル-1'-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)フェロセン)、RuPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシピフェニル)、SPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシピフェニル)、XPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)、^tBuXPhos(2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)、^{Me4t}BuXPhos(2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、BrettPhos(2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、^tBuBrettPhos(2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、^{Ad}BrettPhos(2-(ジアダマンチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、Me-DalPhos(2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)フェニルピペリジン)、Mor-DalPhos(ジ(1-アダマンチル)-2-モルホリノフェニルホスフィン)、ジ(1-アダマンチル)-1-ピペリジニル-フェニルホスフィン、RockPhos(2-ジ(*tert*-ブチル)ホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-3-メトキシ-6-メチルピフェニル)、AlPhos(ジ-1-アダマンチル(4''-ブチル-2'',3'',5'',6''-テトラフルオロ-2',4',6'-トリイソプロピル-2-メトキシ-メタ-テルフェニル)ホスフィン)、PipDalPhos(1-(2-(ジ((3*S*,5*S*,7*S*)-アダマンタン-1-イル)ホスファニル)フェニル)ピペリジン)、TrippyPhos(1-[2-[ビス(*tert*-ブチル)ホスフィノ]フェニル]-3,5-ジフェニル-1*H*-ピラゾール)、BippyPhos(5-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'*H*-[1,4']ピピラゾール)、DPPF(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)、XantPhos(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン)、NiXantPhos(4,6-ビス(ジフェニルホスファニル)-10*H*-フェノキサジン)、dppe(1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン)、dppm(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン)、dppp(1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)、dppb(1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン)、BINAP(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル)、DPEPhos(ビス[(2-ジフェニルホスフィノ)フェニル]エーテル)、1,2-ビス(ジクロロホスフィノ)エタン、およびdcpe(1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-エタン)からなる群より選択される少なくとも1つである、本発明1009~1015および1017のいずれかのプレ触媒。

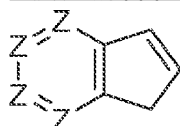
10

20

[本発明1019]

30

反応混合物を形成するために、塩基の存在下で、有機溶媒中で配位子



と混合アルカリ/遷移金属またはアルカリ土類/遷移金属塩を接触させる工程であって、混合アルカリ/遷移金属またはアルカリ土類/遷移金属塩がパーフルオロアルカンスルホネート塩を含まない場合、反応混合物をパーフルオロアルカンスルホネート塩とさらに接触させる工程

40

を含む、本発明1001~1008のいずれかのプレ触媒を調製する方法。

[本発明1020]

塩基が炭酸ナトリウムを含む、本発明1019の方法。

[本発明1021]

有機溶媒がメタノールを含む、本発明1019~1020のいずれかの方法。

[本発明1022]

プレ触媒が反応混合物から析出する、本発明1019~1021のいずれかの方法。

[本発明1023]

混合塩が[E]MX'₂を含み、ここで[E]はNa₂、K₂、CaまたはMgであり；X'はClまたはパーフルオロアルカンスルホネートである、本発明1019~1022のいずれかの方法。

50

[本発明1024]

混合塩が Na_2PdCl_2 を含む、本発明1019～1023のいずれかの方法。

[本発明1025]

混合アルカリ/遷移金属塩または混合アルカリ土類/遷移金属塩が、溶液中で MX'_2 をアルカリまたはアルカリ土類塩と接触させることによって調製される、本発明1019～1024のいずれかの方法。

[本発明1026]

本発明1001～1008のいずれかの触媒を配位子Lと接触させる工程を含む、本発明1009～1018のいずれかのプレ触媒を調製する方法。

[本発明1027]

LがN-ヘテロ環カルビン(NHC)、トリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ(t-ブチル)ホスフィン、トリメチルホスフィン、トリメトキシホスフィン、 PAd_3 (Ad=アダマンチル)、トリナフチルホスフィン、トリ(ペンタフルオロフェニル)ホスフィン、ジフェニル-2-ピリジルホスフィン、トリ(2-フリル)ホスフィン、トリ(n-オクチル)ホスフィン、ジメチルフェニルホスフィン、AmPhos(ジ-t-ブチルホスフィノ-4-ジメチルアミノベンゼン)、DavePhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル)、^tBuDavePhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル)、QPhos(1,2,3,4,5-ペンタフェニル-1'-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン)、RuPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシピフェニル)、SPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシピフェニル)、XPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)、^tBuXPhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)、Me₄^tBuXPhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、BrettPhos(2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、^tBuBrettPhos(2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、^{Ad}BrettPhos(2-(ジアダマンチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、Me-DalPhos(2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)フェニルピペリジン)、Mor-DalPhos(ジ(1-アダマンチル)-2-モルホリノフェニルホスフィン)、ジ(1-アダマンチル)-1-ピペリジニル-フェニルホスフィン、RockPhos(2-ジ(tert-ブチル)ホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-3-メトキシ-6-メチルピフェニル)、AlPhos(ジ-1-アダマンチル(4''-ブチル-2'',3'',5'',6''-テトラフルオロ-2',4',6'-トリイソプロピル-2-メトキシ-メタ-テルフェニル)ホスフィン)、PipDalPhos(1-(2-(ジ((3S,5S,7S)-アダマンタン-1-イル)ホスファニル)フェニル)ピペリジン)、TrippyPhos(1-[2-[ビス(tert-ブチル)ホスフィノ]フェニル]-3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール)、BippyPhos(5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-[1,4']ピラゾール)、DPPF(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)、XantPhos(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン)、NiXantPhos(4,6-ビス(ジフェニルホスファニル)-10H-フェノキサジン)、dppe(1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン)、dppm(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン)、dppp(1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)、dppb(1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン)、BINAP(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル)、DPEPhos(ビス[(2-ジフェニルホスフィノ)フェニル]エーテル)、1,2-ビス(ジクロロホスフィノ)エタン、およびdcpe(1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-エタン)からなる群より選択される少なくとも1つである、本発明1026の方法。

[本発明1028]

第1試薬と第2試薬とを以下からなる群より選択される少なくとも1つの存在下で接触させる工程を含む、第1試薬と第2試薬との反応を促進する方法：

(a) 配位子、および式(1)のプレ触媒またはその塩もしくは溶媒和物：

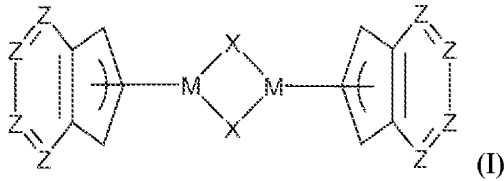
10

20

30

40

50



(I)において、

Mは各出現時には独立して遷移金属であり；

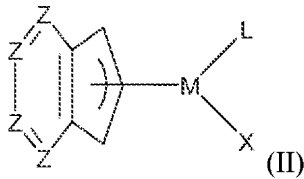
Xは各出現時には配位していないかまたは弱く配位した配位子であり；

Zは各出現時には独立してCH、CRまたはNであるが、但し0～2個のZ基はNであるか；

または5および6位のZ基は存在せず、4および7位のZ基は独立してRであり；かつ

Rは各出現時には独立してC₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、置換C₃～C₈シクロアルキル、C₂～C₆アルケニル、置換C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、置換C₂～C₆アルキニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリール-C₁～C₆アルキル、置換アリール-C₁～C₆アルキル、ヘテロアリール-C₁～C₆アルキル、置換ヘテロアリール-C₁～C₆アルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される；ならびに

(b)式(II)のプレ触媒またはその塩もしくは溶媒和物；



(II)において、

Mは遷移金属であり；

Xは配位していないかまたは弱く配位した配位子であり；

Zは各出現時には独立してCH、CRまたはNであるが、但し0～2個のZ基はNであるか；

または5および6位のZ基は存在せず、4および7位のZ基は独立してRであり；

Rは各出現時には独立してC₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、置換C₃～C₈シクロアルキル、C₂～C₆アルケニル、置換C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、置換C₂～C₆アルキニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリール-C₁～C₆アルキル、置換アリール-C₁～C₆アルキル、ヘテロアリール-C₁～C₆アルキル、置換ヘテロアリール-C₁～C₆アルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され；かつ

Lは単座または二座の配位子であるが、但しLは式PR*₃の単座ホスフィン配位子ではなく、ここでR*は各出現時には独立してフェニル、シクロヘキシル、メチル、およびメトキシからなる群より選択される。

[本発明1029]

Xが各出現時には独立してパーフルオロアルカンシルホネート、ハライド、メシレート、テトラフルオロボレート、ヘキサフルオロホスフェート、ヘキサフルオロアンチモネート、テトラフェニルボレート、アセテート、トリフルオロアセテート、アセチルアセトネート、トリフルイミド、およびトシレートからなる群より選択される、本発明1028の方法。

[本発明1030]

(a)におけるXが出現時には同一である、本発明1028～1029のいずれかの方法。

[本発明1031]

Xが各出現時には独立してトリフレート、ペンタフルオロエタンシルホネート、ヘプタフルオロプロパンシルホネート、およびノナフルオロブタンシルホネートからなる群より選択される、本発明1028～1030のいずれかの方法。

[本発明1032]

10

20

30

40

50

Xが各出現時にはトリフレートである、本発明1028～1031のいずれかの方法。

[本発明1033]

第1試薬および第2試薬が以下からなる群より選択される、本発明1028～1032のいずれかの方法：

(i) 第1試薬が芳香族またはヘテロ芳香族ボロン酸またはエステルであり、第2試薬が芳香族またはヘテロ芳香族ハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである；

(ii) 第1試薬が芳香族またはヘテロ芳香族アミンであり、第2試薬が芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである；

(iii) 第1試薬が芳香族またはヘテロ芳香族ハロゲン化亜鉛であり、第2試薬が芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである；

(iv) 第1試薬が芳香族またはヘテロ芳香族ハロゲン化マグネシウムであり、第2試薬が芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである；

(v) 第1試薬が芳香族またはヘテロ芳香族ハロゲン化スズであり、第2試薬が芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである；

(vi) 第1試薬がケトン、アルデヒド、イミン、アミド、またはエステルであり、第2試薬が芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである；

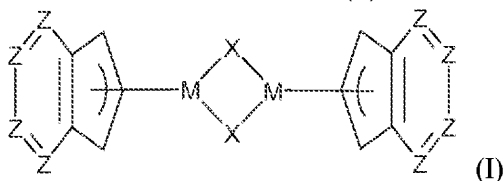
(vii) 第1試薬がアルコールまたはチオールであり、第2試薬が芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである；

(viii) 第1試薬が芳香族またはヘテロ芳香族シラノール、シロキサンまたはシランであり、第2試薬が芳香族、ヘテロ芳香族、またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、またはカルバメートである。

[本発明1034]

第1級または第2級アルコールを以下からなる群より選択される少なくとも1つと接触させる工程を含む、第1級または第2級アルコールの嫌氣的酸化を促進する方法；

(a) 配位子、および式(I)のプレ触媒またはその塩もしくは溶媒和物；



(I)において、

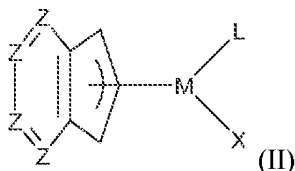
Mは各出現時には独立して遷移金属であり；

Xは各出現時には配位していないかまたは弱く配位した配位子であり；

Zは各出現時には独立してCH、CRまたはNであるが、但し0～2個のZ基はNであるか；または5および6位のZ基は存在せず、4および7位のZ基は独立してRであり；かつ

Rは各出現時には独立してC₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、置換C₃～C₈シクロアルキル、C₂～C₆アルケニル、置換C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、置換C₂～C₆アルキニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリール-C₁～C₆アルキル、置換アリール-C₁～C₆アルキル、ヘテロアリール-C₁～C₆アルキル、置換ヘテロアリール-C₁～C₆アルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される；ならびに

(b) 式(II)のプレ触媒またはその塩もしくは溶媒和物；



(II)において、

Mは遷移金属であり；

Xは配位していないかまたは弱く配位した配位子であり；

Zは各出現時には独立してCH、CRまたはNであるが、但し0～2個のZ基はNであるか；

または5および6位のZ基は存在せず、4および7位のZ基は独立してRであり；

Rは各出現時には独立してC₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、置換C₃～C₈シクロアルキル、C₂～C₆アルケニル、置換C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、置換C₂～C₆アルキニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリール-C₁～C₆アルキル、置換アリール-C₁～C₆アルキル、ヘテロアリール-C₁～C₆アルキル、置換ヘテロアリール-C₁～C₆アルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され；かつ

Lは単座または二座の配位子であるが、但しLは式PR*₃の単座ホスフィン配位子ではなく、ここでR*が各出現時には独立してフェニル、シクロヘキシル、メチル、およびメトキシからなる群より選択される。

[本発明1035]

Xが各出現時には独立してパーフルオロアルカンシルホネート、ハライド、メシレート、テトラフルオロボレート、ヘキサフルオロホスフェート、ヘキサフルオロアンチモネート、テトラフェニルボレート、アセテート、トリフルオロアセテート、アセチルアセトネート、トリフルイミド、およびトシレートからなる群より選択される、本発明1034の方法。

[本発明1036]

(a)におけるXが出現時には同一である、本発明1034～1035のいずれかの方法。

[本発明1037]

Xが各出現時には独立してトリフレート、ペンタフルオロエタンシルホネート、ヘプタフルオロプロパンスルホネート、およびノナフルオロブタンシルホネートからなる群より選択される、本発明1034～1036のいずれかの方法。

[本発明1038]

Xが各出現時にはトリフレートである、本発明1034～1037のいずれかの方法。

【図面の簡単な説明】

【0028】

発明を説明する目的のため、発明の特定の態様を図面に示す。しかしながら、本発明は図面に示す態様の厳密な配置および装備に限定されない。

【0029】

【図1】図1は発明のプレ触媒を用いて実施できる例示的な反応スキームのセットである。

【図2】図2は、KOⁱPr(ⁱPrOH中でKO^tBuから生成)との(³-アリル)Pd(IPr)(Cl)タイプのプレ触媒の活性化についての非限定的な経路を説明したスキームである。Pd(0)への活性化(工程i)およびPd(I)へのコンプロポーション(comproporthionation)(工程i)の速度の両方が触媒活性に影響する。

【図3】図3は先行技術に記載の(³-1-^tBu-インデニル)Pd(L)(Cl)プレ触媒に関する問題および発明の非置換インデニル-トリフレートプレ触媒の非限定的な特性を説明したスキームである。

【図4】図4は架橋トリフレートを含むインデニル二量体プレ触媒骨格ならびに単座および二座配位子担持インデニルトリフレートプレ触媒の例示的な合成を説明したスキームである。

【図5】図5は(³-インデニル)Pd(AdBrettPhos)(Cl)プレ触媒の例示的なORTEPである

。楕円体は30%の確率で示されている。明確にするために水素原子は省略されている。

【図6】図6は(³-インデニル)Pd(PCy₃)(OTf)プレ触媒の例示的なORTEPである。楕円体は30%の確率で示されている。明確にするために水素原子は省略されている。

【発明を実施するための形態】

【0030】

発明の詳細な説明

本発明は活性カップリング触媒を調製する際に有用な新規な遷移金属プレ触媒の予想外の発見に部分的に関連する。特定の態様では、発明のプレ触媒は空気に安定でありかつ水分に安定である。別の態様では、発明のプレ触媒は式(I)の二量体プレ触媒を含む。さら別の態様では、発明のプレ触媒は式(II)の単量体プレ触媒を含む。本発明は発明のプレ触媒を製造するおよび使用する方法をさらに提供する。

10

【0031】

定義

本明細書において用いるように、以下の用語のそれぞれは、このセクションにおいてその用語と関連付けられる意味を有する。

【0032】

特に定義した場合を除いて、本明細書において用いるすべての技術的および科学的用語は、概して、本発明が属する技術分野における当業者によって通常は解釈されるものと同じの意味を有する。概して、本明細書において用いる命名法ならびに動物薬理学、薬学、分離科学および有機化学における実験手順は当技術分野で周知かつ通常は採用されているものである。

20

【0033】

本明細書において用いるように、冠詞「a」および「an」はその冠詞の文法上の目的語の1つまたは複数(即ち、少なくとも1つ)を指す。例を挙げると、「元素(an element)」は1つの元素または1つより多い元素を意味する。

【0034】

本明細書において用いるように、「約」という用語は当業者によって理解され、それが用いられる文脈によってある程度異なる。量、時間的な長さなどの計測可能な値を指す場合に本明細書において用いるように、「約」という用語は特定された値から±20%または±10%、より好ましくは±5%、さらにより好ましくは±1%、およびなおさらに好ましくは±0.1%のバラツキを包含することを意味しており、そのようなバラツキでも開示の方法を実施するには適切である。

30

【0035】

本明細書において用いるように、単独でまたは別の用語と組み合わせて採用される「アルケニル」という用語は、特に明記しない限り、記載の数の炭素原子を有する安定な一不飽和または二不飽和の直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。例はビニル、プロペニル(またはアリル)、クロチル、イソペンテニル、ブタジエニル、1,3-ペンタジエニル、1,4-ペンタジエニル、ならびにより高級な同族体および異性体を含む。アルケンを表す官能基は-CH₂-CH=CH₂が例示される。

【0036】

本明細書において用いるように、単独でまたは別の用語と組み合わせて採用される「アルコキシ」という用語は、特に明記しない限り、上に規定のように、指定した数の炭素原子を有し、酸素原子を介して分子の残りの部分に結合した、アルキル基、例えば、メトキシ、エトキシ、1-プロポキシ、2-プロポキシ(イソプロポキシ)ならびにより高級な同族体および異性体などを意味する。具体例は非限定的にはエトキシおよびメトキシなどの(C₁~C₃)アルコキシである。

40

【0037】

本明細書において用いるように、単独でまたは別の置換基の一部としての「アルキル」という用語は、特に明記しない限り、指定した炭素原子数(すなわち、C₁~C₁₀は1~10個の炭素原子を意味する)を有する直鎖または分岐鎖炭化水素を意味し、直鎖、分岐鎖、また

50

は環状の置換基を含む。例はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、およびシクロプロピルメチルを含む。選択される例は非限定的にはエチル、メチル、イソプロピル、イソブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルおよびシクロプロピルメチルなどの(C₁~C₆)アルキルである。

【0038】

本明細書において用いるように、単独でまたは別の用語と組み合わせて採用される「アルキニル」という用語は、特に明記しない限り、記載の数の炭素原子を有する、炭素-炭素三重結合を伴う安定した直鎖または分岐鎖炭化水素基を意味する。非限定的な例はエチニルおよびプロピニルならびにより高級な同族体および異性体を含む。「プロパルギル」という用語は-CH₂-C≡CHによって例示される基を指す。「ホモプロパルギル」という用語は-CH₂CH₂-C≡CHによって例示される基を指す。「置換プロパルギル」という用語は-CR₂-C≡CR'によって例示される基を指し、ここでR'は各出現時には独立してH、アルキル、置換アルキル、アルケニルまたは置換アルケニルであるが、但し少なくとも1つのR'基は水素ではない。「置換ホモプロパルギル」という用語は-CR'₂CR'₂-C≡CR'によって例示される基を指し、ここでR'は各出現時には独立してH、アルキル、置換アルキル、アルケニルまたは置換アルケニルであるが、但し少なくとも1つのR'基は水素ではない。

10

【0039】

本明細書において用いるように、「芳香族」という用語は、芳香性を有する、すなわちnが整数である(4n+2)個の非局在化(パイ)電子を有する、1つまたは複数の多価不飽和環を備えた炭素環またはヘテロ環を指す。

20

【0040】

本明細書において用いるように、単独でまたは別の用語と組み合わせて採用される「アリール」という用語は、特に明記しない限り、1つまたは複数の環(典型的には1、2、または3つの環)を含有する炭素環式芳香族系を意味し、ここでそのような環はビフェニルのようにペンダント様式で互いに繋がっていてもよいし、またはナフタレンのように縮合していてもよい。例はフェニル、アントラニル、およびナフチルを含む。

【0041】

本明細書において用いるように、「アリール-(C₁~C₃)アルキル」という用語は炭素1~3個のアルキレン鎖がアリール基に結合した、例えば、-CH₂CH₂-フェニルまたは-CH₂-フェニル(ベンジル)である官能基を指す。具体例はアリール-CH₂-およびアリール-CH(CH₃)-である。「置換アリール-(C₁~C₃)アルキル」という用語はアリール基が置換されたアリール-(C₁~C₃)アルキル官能基を指す。具体例は置換アリール(CH₂)-である。同様に、「ヘテロアリール-(C₁~C₃)アルキル」という用語は炭素1~3個のアルキレン鎖がヘテロアリール基に結合した、例えば、-CH₂CH₂-ピリジルである官能基を指す。具体例はヘテロアリール-(CH₂)-である。「置換ヘテロアリール-(C₁~C₃)アルキル」という用語はヘテロアリール基が置換されたヘテロアリール-(C₁~C₃)アルキル官能基を指す。具体例は置換ヘテロアリール-(CH₂)-である。

30

【0042】

本明細書において用いるように、単独でまたは別の置換基の一部としての「シクロアルキル」という用語は、特に明記しない限り、指定した炭素原子数(すなわち、C₃~C₆は3~6個の炭素原子からなる環基を含む環状基を指す)を有する環状炭化水素を指し、直鎖、分岐鎖、または環状の置換基を含む。例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを含む。他の例は非限定的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどの(C₃~C₆)シクロアルキルである。

40

【0043】

本明細書において用いるように、「ハライド」という用語は負電荷を有するハロゲン原子を指す。ハライドアニオンはフッ化物(F⁻)、塩化物(Cl⁻)、臭化物(Br⁻)、およびヨウ化物(I⁻)である。

【0044】

50

本明細書において用いるように、「ハロ」または「ハロゲン」という用語は単独でまたは別の置換基の一部として、特に明記しない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子を指す。

【0045】

本明細書において用いるように、単独でまたは別の用語と組み合わせた「ヘテロアルケニル」という用語は、特に明記しない限り、記載の数の炭素原子とO、N、およびSからなる群より選択される1または2個のヘテロ原子とからなる安定な直鎖または分岐鎖一不飽和または二不飽和の炭化水素基を指し、ここで窒素および硫黄原子は任意で酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意で四級化されていてもよい。ヘテロ原子が最大で2個まで連続して配置されてもよい。例は-CH=CH-O-CH₃、-CH=CH-CH₂-OH、-CH₂-CH=N-OC H₃、-CH=CH-N(CH₃)-CH₃、および-CH₂-CH=CH-CH₂-SHを含む。

10

【0046】

本明細書において用いるように、単独でまたは別の用語と組み合わせた「ヘテロアルキル」という用語は、特に明記しない限り、記載の数の炭素原子とO、N、およびSからなる群より選択される1または2個のヘテロ原子とからなる安定な直鎖または分岐鎖アルキル基を指し、ここで窒素および硫黄原子は任意で酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意で四級化されていてもよい。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の残り部分とそれが結合したフラグメントとの間や、ヘテロアルキル基における最も遠位の炭素原子への結合を含む、ヘテロアルキル基の任意の位置に配置されてもよい。例は-O-CH₂-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、および-CH₂CH₂-S(=O)-CH₃を含む。例えば、-CH₂-NH-OCH₃または-CH₂-CH₂-S-S-CH₃などのようにヘテロ原子が最大で2個まで連続してもよい。

20

【0047】

本明細書において用いるように、単独でまたは別の置換基の一部としての「ヘテロ環」または「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式」という用語は、特に明記しない限り、炭素原子と、N、O、およびSからなる群より選択される少なくとも1個のヘテロ原子とからなる非置換または置換された安定な単環式または多環式ヘテロ環系を指し、ここで窒素および硫黄ヘテロ原子は任意で酸化されていてもよく、窒素原子は任意で四級化されていてもよい。ヘテロ環系は、特に明記しない限り、安定した構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子に結合していてもよい。ヘテロ環は本質的に芳香性または非芳香性であってもよい。特定の態様では、ヘテロ環はヘテロアリアルである。

30

【0048】

本明細書において用いるように、「ヘテロアリアル」または「ヘテロ芳香族」という用語は芳香族特性を有するヘテロ環を指す。多環式ヘテロアリアルは部分的に飽和した1つまたは複数の環を含んでもよい。例はテトラヒドロキノリンおよび2,3-ジヒドロベンゾフリルを含む。

【0049】

非芳香族ヘテロ環の例はアジリジン、オキシラン、チラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ジオキサラン、スルホラン、2,3-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオファン、ピペリジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、1,4-ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、2,3-ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ホモピペラジン、ホモピペリジン、1,3-ジオキセパン、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピンおよびヘキサメチレンオキシドなどの単環式基を含む。

40

【0050】

ヘテロアリアル基の例はピリジル、ピラジニル、ピリミジニル(非限定的には2-および4-ピリミジニルなど)、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリルおよび1,3,4-オキサジアゾリルを含む。

50

【 0 0 5 1 】

多環式ヘテロ環の例はインドリル(非限定的には3-, 4-, 5-, 6-, および7-インドリルなど)、インドリニル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル(非限定的には1-および5-イソキノリルなど)、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、シンノリニル、キノキサリニル(非限定的には2-および5-キノキサリニルなど)、キナゾリニル、フタラジニル、1,8-ナフチリジニル、1,4-ベンゾジオキサニル、クマリン、ジヒドロクマリン、1,5-ナフチリジニル、ベンゾフリル(非限定的には3-, 4-, 5-, 6-および7-ベンゾフリルなど)、2,3-ジヒドロベンゾフリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチエニル(非限定的には3-, 4-, 5-, 6-, および7-ベンゾチエニルなど)、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル(非限定的には2-ベンゾチアゾリルおよび5-ベンゾチアゾリルなど)、プリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサントニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニル、およびキノリジジニルを含む。

10

【 0 0 5 2 】

上に列挙したヘテロ環およびヘテロアリアル部分は代表的かつ非限定的であることを意図している。

【 0 0 5 3 】

本明細書において用いるように、「配位子」という用語は金属中心に配位することが可能な任意の有機または無機分子またはイオンを指す。特定の態様では、配位子は金属中心に配位することができる1つまたは複数の孤立電子対を含む。

20

【 0 0 5 4 】

本明細書において用いるように、「プレ触媒」という用語は特定の反応条件下で活性クロスカップリング触媒に変換される遷移金属含有錯体を指す。特定の態様では、プレ触媒は二量体である、すなわち1分子あたり遷移金属を2個含有する。別の態様では、プレ触媒は単量体である、すなわち1分子あたり遷移金属を1個含有する。また別の態様では、活性クロスカップリング触媒へのプレ触媒の変換は選択された配位子とプレ触媒を接触させることを含む。

【 0 0 5 5 】

本明細書において用いるように、以下の用語はそれぞれの化合物を指す：

AlPhos(ジ-1-アダマンチル(4''-ブチル-2'',3'',5'',6''-テトラフルオロ-2',4',6'-トリイソプロピル-2-メトキシ-メタ-テルフェニル)ホスフィン)、

30

AmPhos(ジ-tert-ブチルホスフィノ-4-ジメチルアミノベンゼン)、

1,2-ビス(ジクロロホスフィノ)エタン、

BrettPhos(2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)、

^{Ad}BrettPhos(2-(ジアダマンチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル)、

^{tBu}BrettPhos(2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル)、

BINAP(2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル)、

BippyPhos(5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-[1,4']ピピラゾール)、

40

DavePhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル)、

^{tBu}DavePhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル)、

dcpe(1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-エタン)、

dppb(1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン)、

dppe(1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン)、

DPPF(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)、

DPEPhos(ビス[(2-ジフェニルホスフィノ)フェニル]エーテル)、

dppm(1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン)、

dppp(1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン)、

50

IPr(1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン)、

IPr*OMe(1,3-ビス(2,6-ビス-(ジフェニルメチル)-4-メトキシフェニル)イミダゾール-2-イリデン)、

Me-DalPhos(2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)フェニルピペリジン)、

Mor-DalPhos(ジ(1-アダマンチル)-2-モルホリノフェニルホスフィン)、

NiXantPhos(4,6-ビス(ジフェニルホスファニル)-10H-フェノキサジン)、

PipDalPhos(1-(2-(ジ((3*S*,5*S*,7*S*)-アダマンタン-1-イル)ホスファニル)フェニル)ピペリジン)、

QPhos(1,2,3,4,5-ペンタフェニル-1'-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)フェロセン)、

RockPhos(2-ジ(*tert*-ブチル)ホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-3-メトキシ-6-メチルピフェニル)、

RuPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシピフェニル)、

SPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシピフェニル)、

TrippyPhos(1-[2-[ビス(*tert*-ブチル)ホスフィノ]フェニル]-3,5-ジフェニル-1*H*-ピラゾール)、

XantPhos(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン)、

XPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)、

Me⁴*t*BuXPhos(2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、

^tBuXPhos(2-ジ-*tert*-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)。

【 0 0 5 6 】

本明細書において用いるように、「置換」という用語は別の基に結合した置換基として原子または原子団が水素を置き換えたことを指す。

【 0 0 5 7 】

本明細書において用いるように、「置換アルキル」、「置換シクロアルキル」、「置換アルケニル」または「置換アルキニル」という用語は、ハロゲン、-OH、アルコキシ、テトラヒドロ-2-*H*-ピラニル、-NH₂、-N(CH₃)₂、(1-メチル-イミダゾール-2-イル)、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、-C(=O)OH、トリフルオロメチル、-C(=O)N、-C(=O)O(C₁~C₄)アルキル、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁~C₄)アルキル、-C(=O)N((C₁~C₄)アルキル)₂、-SO₂NH₂、-C(=NH)NH₂、および-NO₂からなる群より選択される1、2または3個の置換基によって置換された、好ましくはハロゲン、-OH、アルコキシ、-NH₂、トリフルオロメチル、-N(CH₃)₂、および-C(=O)OHより選択される、より好ましくはハロゲン、アルコキシおよび-OHより選択される1または2個の置換基を含有する、上に規定したアルキル、シクロアルキル、アルケニルまたはアルキニルを指す。置換アルキルの例は2,2-ジフルオロプロピル、2-カルボキシシクロペンチルおよび3-クロロプロピルを非限定的に含む。

【 0 0 5 8 】

アリール、アリール-(C₁~C₃)アルキルおよびヘテロシクリル基については、これらの基の環に適用される「置換」という用語はあらゆるレベルの置換、つまりモノ、ジ、トリ、テトラ、またはペンタ置換をそのような置換が許容される場合に指す。置換基は独立して選択され、置換はあらゆる化学的にアクセス可能な位置におけるものであってもよい。特定の態様では、置換基の数は1~4個の間で異なる。別の態様では、置換基の数は1~3個の間で異なる。また別の態様では、置換基の数は1~2個の間で異なる。また別の態様では、置換基は独立してC₁~₆アルキル、-OH、C₁~₆アルコキシ、ハロ、アミノ、アセトアミドおよびニトロからなる群より選択される。本明細書において用いるように、置換基がアルキルまたはアルコキシ基である場合には、炭素鎖は分岐、直鎖または環状であってもよい。

【 0 0 5 9 】

本明細書において用いるように、「トリフレート」または「OTf」という用語はCF₃S(=

10

20

30

40

50

O) $2O^-$ としても記されるトリフルオロメタンスルホネート基またはアニオンを指す。

【0060】

本明細書において用いるように、「トシレート」または「OTs」という用語はp-CH₃-C₆H₄S(=O) $2O^-$ としても記されるp-トルエンスルホネート基またはアニオンを指す。

【0061】

本明細書において用いるように、「トリフルイミド」という用語は(CF₃SO₂) $2N^-$ としても記されるビス(トリフルオロメタンスルホニル)アミド基またはアニオンを指す。

【0062】

本明細書において用いるように、「擬ハライド」という用語は、真のハロゲンと同様の結合特性を有する、ハライドの多原子類似体のファミリーのうちのいずれかを指す。擬ハライドはシアノ、イソシアニド、スルフヒドリル、イソチオシアネート、アジドおよびトリフレート基を非限定的に含み得る。

10

【0063】

範囲：本開示全体にわたり発明の様々な局面が範囲の形式で表されることがある。範囲の形式での記載は単に利便性および簡潔性のためであると理解すべきであり、発明の範囲に対する不変の限定として解釈すべきではない。したがって、範囲の記載は、可能なより狭い範囲や、その範囲内の個々の数値をすべて具体的に開示していると解釈すべきである。例えば、1~6などの範囲の記載は1~3、1~4、1~5、2~4、2~6、3~6などのより狭い範囲や、その範囲内の個々のおよび部分的な数字、例えば、1、2、2.7、3、4、5、5.3、および6を具体的に開示していると解釈すべきである。これは範囲の広さにかかわらず適用される。

20

【0064】

説明

本発明は活性カップリング触媒を調製する際に有用な新規の遷移金属プレ触媒の予想外の発見に関連する。特定の態様では、発明のプレ触媒は空気に安定でありかつ水分に安定である。本発明は発明のプレ触媒を製造するおよび使用する方法を提供する。

【0065】

一つの局面では、Pd(II)プレ触媒の有効性における重要な特徴は、反応条件下での単一の配位子を有するL-Pd(0)活性種へのそれらの変換の速度および効率である。例えば、NoI an型(³アリル)Pd(NHC)(Cl)(NHC=N-ヘテロ環カルベン)プレ触媒の効率は2つの要因に関連する：(i)触媒的に活性なL-Pd(0)種を形成するための、配位子を有するプレ触媒骨格の活性化の速度および(ii)(μ -アリル)(μ -Cl)Pd₂(L)₂の形態のPd(I) μ -アリル二量体を形成しかつ反応混合物からL-Pd(0)を除去する、L-Pd(0)と出発プレ触媒との間のコンプロポーション(図2)。

30

【0066】

本明細書において実証されるように、改良されたプレ触媒はコンプロポーションに対する障壁をさらに高めることによって設計することができる。特定の態様では、Pd(I)を形成するPd(II)とPd(0)との間の有害なコンプロポーションよりもPd(II)のPd(0)への変換が著しく速くなるように、Pd(II)プレ触媒がPd(0)に変換されるスピードが速められる。特定の態様では、発明のプレ触媒は多量の不活性なPd(I)二量体を形成することなく触媒作用に関与する。別の態様では、発明のプレ触媒はホスフィンまたはNHC配位子と適合性がある。

40

【0067】

本開示は式(³-インデニル)Pd(L)(X)の新たなプレ触媒を提供し、式中Xは配位していないかまたは弱く配位した配位子(トリフレートすなわちトリフルオロメタンスルホネート、⁻OTfなど)である。発明のプレ触媒は鈴木・宮浦反応のための(³-シンナミル)Pd(IPr)(Cl)よりも遥かに触媒効率が高い。特定の態様では、二量体化合物(³-インデニル)₂(μ -OTf)₂Pd₂は適切な配位子Lと組み合わせてプレ触媒として用いられ、その二量体類似体(³-シンナミル)₂(μ -Cl)₂Pd₂と比べて優れたプレ触媒である。特定の態様では、式(³-インデニル)Pd(L)(OTf)のプレ触媒はLが嵩高い二座配位子である場合に分離可能であるのに対

50

し、同じ嵩高い二座配位子Lを備えた(³-1-^tBu-インデニル)Pd(L)(Cl)類似体はそうではない(図4参照)。別の態様では、式(³-インデニル)Pd(L)(OTf)のプレ触媒は(³-1-^tBu-インデニル)Pd(L)(Cl)類似体と活性および効率が当程度である。

【0068】

特定の態様では、発明の新規なプレ触媒骨格は少なくとも以下の反応で用いることができる：鈴木・宮浦、バックワルド・ハートウィグ、熊田、菌頭、ヘック、C-SおよびC-O結合形成、アルデヒドの -アリール化、ケトンの -アリール化、アミドの -アリール化、ヘテロ環の -アリール化、およびアルコールの嫌氣的酸化。

【0069】

Pd(II)インデニル錯体の合成

塩化インデニル二量体(³-インデニル)₂(μ-Cl)₂Pd₂(3a)は銀トリフレート(AgOTf)との一段階の反応を介してインデニルトリフレート二量体(³-インデニル)₂(μ-OTf)₂Pd₂(3a-OTf)に変換することができる。

【0070】

本明細書において実証されるように、塩化インデニル二量体(³-インデニル)₂(μ-Cl)₂Pd₂(3a)は空気に感受性のある装置を使用せずに好氣的条件下ワンポット合成で調製することができる(図4)。発明の例示的な合成では、1当量のNa₂PdCl₄(PdCl₂および2当量のNaClからインサイチュで生成)をMeOH中でインデンとNa₂CO₃またはNaHCO₃とで処理した。混合物を室温で2時間攪拌した。この期間中、溶液からは褐色の固形物が析出し、次いでこれをろ過し、水およびジエチルエーテルで順次に洗浄して3aを高収率(84%)および純度で得た。続いて、二量体塩化物錯体を、アセトニトリル中で2当量のAgOTfにより塩化物錯体を処理することによって、二量体インデニルトリフレート二量体(³-インデニル)₂(μ-OTf)₂Pd₂(3a-OTf)に変換した。トリフレート二量体錯体3a-OTfが高収率(88%)で単離された。

【0071】

二量体錯体を次いで2当量のLにより処理して一連の単量体錯体(³-インデニル)Pd(L)(OTf)(4a-OTf-L)を生成した。新規の錯体4a-OTf-Lは錯体用の¹Hおよび³¹P NMR分光法によって特性決定され、ここでLはXPhos(81%)、^tBuXPhos(92%)、BrettPhos(90%)、^tBuBrettPhos(82%)、AdBrettPhos(85%)、Me₄^tBuPhos(90%)、RockPhos(80%)、AlPhos(81%)、MorDalPhos(90%)、PipDalPhos(95%)、およびTrippyPhos(80%)である。

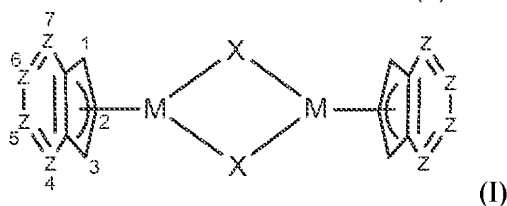
【0072】

代替的には、単量体錯体(³-インデニル)Pd(L)(OTf)(4a-OTf-L)は、塩化物二量体をTHF中でAgOTfおよび2当量の適切なL配位子と反応させることによって塩化インデニル二量体(³-インデニル)₂(μ-Cl)₂Pd₂(3a)からワンポット反応を介して生成することができる。

【0073】

プレ触媒

1つの局面では、本発明は式(I)のプレ触媒またはその塩もしくは溶媒和物を提供する。



(I)において、

Mは各出現時には独立して遷移金属であり；

Xは各出現時には独立して、非限定的にはトリフレートすなわちトリフルオロメタンスルホネート(または非限定的には部分的にフッ素化されたアルカンスルホネートならびに/

10

20

30

40

50

またはペンタフルオロエタンスルホネート、ヘプタフルオロプロパンスルホネートおよび/もしくはノナフルオロブタンスルホネートなどの任意の他のパーフルオロアルカンスルホネート)、ハライド、メシレート、テトラフルオロボレート、ヘキサフルオロホスフェート、ヘキサフルオロアンチモネート、テトラフェニルボレート、アセテート、トリフルオロアセテート、アセチルアセトネート(acac)、トリフルイミド、またはトシレートなどの、配位していないかまたは弱く配位した配位子であり；

Zは各出現時には独立してCH、CRまたはNであるが、但し0～2個のZ基はNであるか；または5および6位のZ基は存在せず、4および7位のZ基は独立してRであり；

Rは各出現時には独立してC₁～C₆アルキル、置換C₁～C₆アルキル、C₃～C₈シクロアルキル、置換C₃～C₈シクロアルキル、C₂～C₆アルケニル、置換C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、置換C₂～C₆アルキニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール(例えば、ナフチルなど)、置換アリール、アリール-C₁～C₆アルキル、置換アリール-C₁～C₆アルキル、ヘテロアリール-C₁～C₆アルキル、置換ヘテロアリール-C₁～C₆アルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択される。

【0074】

特定の態様では、2つ出現するXは同一ではない。別の態様では、2つ出現するXは同一である。また別の態様では、Xはパーフルオロアルカンスルホネートである。また別の態様では、Xは部分的にフッ素化されたアルカンスルホネートである。また別の態様では、Xは各出現時には独立して選択されたパーフルオロアルカンスルホネートである。また別の態様では、Xは各出現時には同一のパーフルオロアルカンスルホネートである。また別の態様では、Xは各出現時には独立して選択された部分的にフッ素化されたアルカンスルホネートである。また別の態様では、Xは各出現時には同一の部分的にフッ素化されたアルカンスルホネートである。また別の態様では、パーフルオロアルカンスルホネートはトリフレート(トリフルオロメタンスルホネート)である。また別の態様では、パーフルオロアルカンスルホネートはペンタフルオロエタンスルホネートである。また別の態様では、パーフルオロアルカンスルホネートはヘプタフルオロプロパンスルホネートである。また別の態様では、パーフルオロアルカンスルホネートはノナフルオロブタンスルホネートである。また別の態様では、Xは各出現時にはトリフレートである。また別の態様では、Xは各出現時にはペンタフルオロエタンスルホネートである。また別の態様では、Xは各出現時にはヘプタフルオロプロパンスルホネートである。また別の態様では、Xは各出現時にはノナフルオロエタンスルホネートである。また別の態様では、Xはハライドである。また別の態様では、XはCl、Br、およびIからなる群より選択される。また別の態様では、XはClである。また別の態様では、XはBrである。また別の態様では、XはIである。また別の態様では、Xはメシレートである。また別の態様では、Xはテトラフルオロボレートである。また別の態様では、Xはヘキサフルオロホスフェートである。また別の態様では、Xはヘキサフルオロアンチモネートである。また別の態様では、Xはテトラフェニルボレートである。また別の態様では、Xはアセテートである。また別の態様では、Xはトリフルオロアセテートである。また別の態様では、Xはアセチルアセトネート(acac)である。また別の態様では、Xはトリフルイミドである。また別の態様では、Xはトシレートである。また別の態様では、Xは各出現時にはハライドである。また別の態様では、Xは各出現時にはメシレートである。また別の態様では、Xは各出現時にはテトラフルオロボレートである。また別の態様では、Xは各出現時にはヘキサフルオロホスフェートである。また別の態様では、Xは各出現時にはヘキサフルオロアンチモネートである。また別の態様では、Xは各出現時にはテトラフェニルボレートである。また別の態様では、Xは各出現時にはアセテートである。また別の態様では、Xは各出現時にはトリフルオロアセテートである。また別の態様では、Xは各出現時にはアセチルアセトネート(acac)である。また別の態様では、Xは各出現時にはトリフルイミドである。また別の態様では、Xは各出現時にはトシレートである。

【0075】

特定の態様では、Mは各出現時には独立してPd、Ni、およびPtからなる群より選択される。別の態様では、(I)における2つ出現するMは同じである。また別の態様では、(I)における2つ出現するMは同じではない。また別の態様では、(I)における2つ出現するMはPdである。また別の態様では、(I)における2つ出現するMはNiである。また別の態様では、(I)における2つ出現するMはPtである。

【0076】

特定の態様では、5員環を含む2つの配位子は同じである。別の態様では、5員環を含む2つの配位子は同じではない。

【0077】

特定の態様では、5員環のそれぞれは1、2および3位が非置換であり、そこにはCH基のみを有する。

【0078】

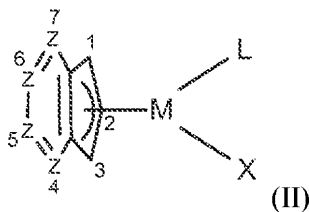
特定の態様では、Zは各出現時には独立してCHおよびCRからなる群より選択されるため、式(I)のプレ触媒は置換インデニル錯体である。

【0079】

特定の態様では、Z基のいずれもNではない。別の態様では、Z基のうちの1つがNである。また別の態様では、Z基のうちの2つがNである。

【0080】

別の局面では、本発明は式(II)のプレ触媒またはその塩もしくは溶媒和物を提供する。



(II)において、

Mは遷移金属であり：

Xは非限定的にはトリプレートすなわちトリフルオロメタンスルホネート(または非限定的には部分的にフッ素化されたアルカンスルホネート、またはペンタフルオロエタンスルホネート、ヘプタフルオロプロパンスルホネートおよび/もしくはノナフルオロブタンスルホネートなどの任意の他のパーフルオロアルカンスルホネート)、ハライド、メシレート、テトラフルオロボレート、ヘキサフルオロホスフェート、ヘキサフルオロアンチモネート、テトラフェニルボレート、アセテート、トリフルオロアセテート、アセチルアセトネート(acac)、トリフルイミド、またはトシレートなどの、配位していないかまたは弱く配位した配位子であり；

Zは各出現時には独立してCH、CRまたはNであるが、但し0~2個のZ基はNであるか；または5および6位のZ基は存在せず、4および7位のZ基は独立してRであり；

Rは各出現時には独立してC₁~C₆アルキル、置換C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、置換C₃~C₈シクロアルキル、C₂~C₆アルケニル、置換C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、置換C₂~C₆アルキニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール(例えば、ナフチルなど)、置換アリール、アリール-C₁~C₆アルキル、置換アリール-C₁~C₆アルキル、ヘテロアリール-C₁~C₆アルキル、置換ヘテロアリール-C₁~C₆アルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールからなる群より選択され；かつ

Lは単座または二座の配位子である。

【0081】

特定の態様では、Z基のいずれもNではない。別の態様では、Z基のうちの1つがNである。また別の態様では、Z基のうちの2つがNである。

【0082】

10

20

30

40

50

特定の態様では、Xはパーフルオロアルカンスルホネートである。別の態様では、Xは部分的にフッ素化されたアルカンスルホネートである。また別の態様では、パーフルオロアルカンスルホネートはトリフレートである。また別の態様では、パーフルオロアルカンスルホネートはペンタフルオロエタンスルホネートである。また別の態様では、パーフルオロアルカンスルホネートはヘプタフルオロプロパンスルホネートである。また別の態様では、パーフルオロアルカンスルホネートはノナフルオロブタンスルホネートである。また別の態様では、Xはトリフレートである。また別の態様では、Xはペンタフルオロエタンスルホネートである。また別の態様では、Xはヘプタフルオロプロパンスルホネートである。また別の態様では、Xはノナフルオロエタンスルホネートである。また別の態様では、Xはハライドである。また別の態様では、XはCl、Br、およびIからなる群より選択される。また別の態様では、XはClである。また別の態様では、XはBrである。また別の態様では、XはIである。また別の態様では、Xはメシレートである。また別の態様では、Xはテトラフルオロボレートである。また別の態様では、Xはヘキサフルオロホスフェートである。また別の態様では、Xはヘキサフルオロアンチモネートである。また別の態様では、Xはテトラフェニルボレートである。また別の態様では、Xはアセテートである。また別の態様では、Xはトリフルオロアセテートである。また別の態様では、Xはアセチルアセトネート(acac)である。また別の態様では、Xはトリフルイミドである。また別の態様では、Xはトシレートである。

10

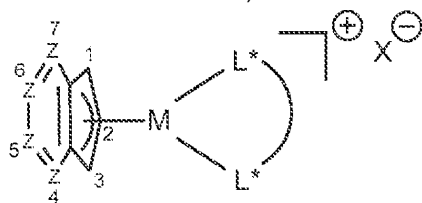
【0083】

特定の態様では、Lは

20



として表される二座配位子であり、ここで各L*は独立して単座配位子基(配位中心としても公知である)として選択される。別の態様では、Lは二座配位子であり、XはMに配位する。また別の態様では、Lは二座配位子であり、XはMに配位しない(すなわち、XとMの間に配位は存在しない)。また別の態様では、二座配位子Lにおける2つの配位中心は式(IIA)：



(IIA)

30

に示されるようにMと配位する。

【0084】

特定の態様では、MはPd、NiおよびPtからなる群より選択される。別の態様では、MはPdである。また別の態様では、MはNiである。また別の態様では、MはPtである。

【0085】

特定の態様では、Lはホスフィン、N-ヘテロ環式カルベン、N含有配位子、O含有配位子、およびS含有配位子からなる群より選択される少なくとも1つである。特定の態様では、Lはホスフィンである。特定の態様では、LはN-ヘテロ環式カルビンである。特定の態様では、LはN含有配位子である。特定の態様では、LはO含有配位子である。特定の態様では、LはS含有配位子である。

40

【0086】

特定の態様では、Lは単座ホスフィン配位子ではない。別の態様では、Lは式PR*₃の単座ホスフィン配位子ではなく、ここでR*は各出現時には独立してフェニル、シクロヘキシル、メチルおよびメトキシからなる群より選択される。また別の態様では、LはP^tBu₃である。

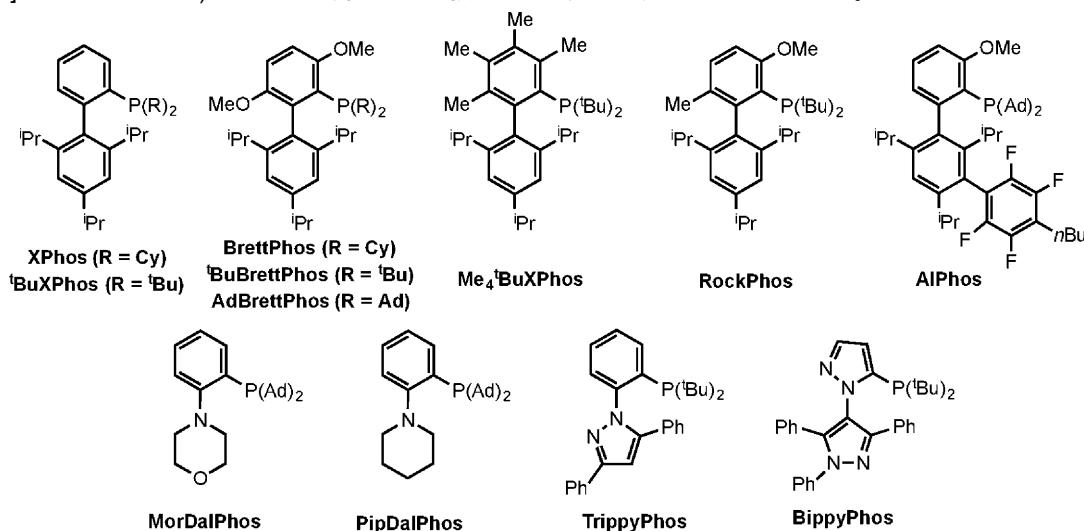
【0087】

50

特定の態様では、Lは置換されてもよい1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン、置換されてもよい1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン、および置換されてもよい1,2,4-トリアゾール-5-イリデンからなる群より選択される。別の態様では、Lは置換されてもよい1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデンである。また別の態様では、Lは置換されてもよい1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデンである。また別の態様では、Lは1,2,4-トリアゾール-5-イリデンである。また別の態様では、任意である置換は、独立してC₁~C₆アルキル、ハロ、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシおよびC₁~C₆アルコキシからなる群より選択される1~4個の置換基を含む。また別の態様では、Lは1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデンである。

【0088】

特定の態様では、LはPAd₃(Ad=アダマンチル)、トリナフチルホスフィン、トリ(ペンタフルオロフェニル)ホスフィン、ジフェニル-2-ピリジルホスフィン、トリ(2-フリル)ホスフィン、トリ(n-オクチル)ホスフィン、ジメチルフェニルホスフィン、AmPhos(ジ-t-ブチルホスフィノ-4-ジメチルアミノベンゼン)、DavePhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル)、^tBuDavePhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル)、QPhos(1,2,3,4,5-ペンタフェニル-1'-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン)、RuPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシピフェニル)、SPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシピフェニル)、XPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)、^tBuXPhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)、^{Me}4^tBuXPhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、BrettPhos(2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、^tBuBrettPhos(2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、^{Ad}BrettPhos(2-(ジアダマンチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、Me-DalPhos(2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)フェニルピペリジン)、Mor-DalPhos(ジ(1-アダマンチル)-2-モルホリノフェニルホスフィン)、ジ(1-アダマンチル)-1-ピペリジニル-フェニルホスフィン)、RockPhos(2-ジ(tert-ブチル)ホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-3-メトキシ-6-メチルピフェニル)、AlPhos(ジ-1-アダマンチル(4''-ブチル-2'',3'',5'',6''-テトラフルオロ-2',4',6'-トリイソプロピル-2-メトキシ-メタ-テルフェニル)ホスフィン)、PipDalPhos(1-(2-(ジ((3S,5S,7S)-アダマンタン-1-イル)ホスファニル)フェニル)ピペリジン)、TrippyPhos(1-[2-[ビス(tert-ブチル)ホスフィノ]フェニル]-3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール)およびBippyPhos(5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-[1,4']ピピラゾール)からなる群より選択される少なくとも1つである。



【0089】

10

20

30

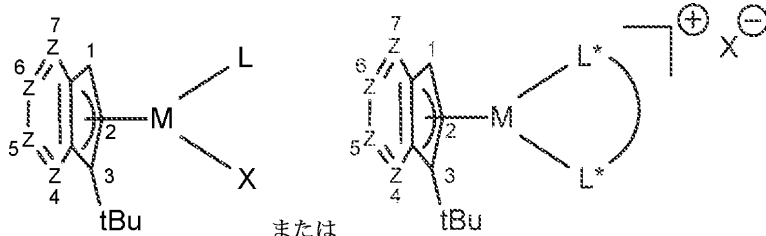
40

50

特定の態様では、Lは二座ホスフィン配位子である。別の態様では、Lは1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(DPPF)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサントゲン(XantPhos)、4,6-ビス(ジフェニルホスファニル)-10H-フェノキサジン(NiXantPhos)、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(dppe)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン(dppm)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(dppb)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)、ビス[(2-ジフェニルホスフィノ)フェニル]エーテル(DPEPhos)、1,2-ビス(ジクロロホスフィノ)エタン、および1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン(dcpe)からなる群より選択される。

【0090】

特定の態様では、Lは、式(II)および/または(IIA)の錯体を形成できるが、式：



の錯体を形成することはできない配位子である。

【0091】

特定の態様では、Lは^tBuDavePhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル)、^tBuXPhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)、Me⁴^tBuXPhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、^tBuBrettPhos(2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、^{Ad}BrettPhos(2-(ジアダマンチルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、Me-DalPhos(2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)フェニルピペリジン)、Mor-DalPhos(ジ(1-アダマンチル)-2-モルホリノフェニルホスフィン)、ジ(1-アダマンチル)-1-ピペリジニル-フェニルホスフィン)、RockPhos(2-ジ(tert-ブチル)ホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-3-メトキシ-6-メチルピフェニル)、AlPhos(ジ-1-アダマンチル(4''-ブチル-2'',3'',5'',6''-テトラフルオロ-2',4',6'-トリイソプロピル-2-メトキシ-メタ-テルフェニル)ホスフィン)、PipDalPhos(1-(2-(ジ((3S,5S,7S)-アダマンタン-1-イル)ホスファニル)フェニル)ピペリジン)、TrippyPhos(1-[2-[ビス(tert-ブチル)ホスフィノ]フェニル]-3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール)およびBippyPhos(5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-[1,4']ピピラゾール)からなる群より選択される配位子である。

【0092】

特定の態様では、LはNR'R''R'''であり、ここでR''、R''、R'''は独立してアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで2または3個のR置換基は任意で共有結合してNと環構造を形成してもよい。

【0093】

特定の態様では、LはR'OR''であり、ここでR''およびR''は独立してアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから

10

20

30

40

50

なる群より選択され、ここでR'およびR''は任意で共有結合してOと環構造を形成してもよい。別の態様では、Lは置換されてもよいフランまたはテトラヒドロフランである。また別の態様では、Lはエステル、ケトンまたはアルデヒドである。

【0094】

特定の態様では、LはR'SR''であり、ここでR'およびR''は独立してアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択され、ここでR'およびR''は任意で共有結合してSと環構造を形成してもよい。別の態様では、Lは置換されてもよいチオフェンまたはテトラヒドロチオフェンである。また別の態様では、Lはチオエステル、チオケトンまたはチオアルデヒドである。

10

【0095】

特定の態様では、5員環のそれぞれは1、2および3位が非置換であり、CH基のみを有する。

【0096】

特定の態様では、Zは各出現時には独立してCHおよびCRからなる群より選択されるため、式(II)のプレ触媒は置換インデニル錯体である。

【0097】

特定の態様では、Rは置換されてもよいC₁~C₆アルキルである。別の態様では、Rは置換されてもよいC₃~C₈シクロアルキルである。また別の態様では、Rは置換されてもよいC₂~C₆アルケニルである。また別の態様では、Rは置換されてもよいフェニルである。また別の態様では、Rは置換されてもよいフェニルアルキルである。また別の態様では、Rは置換されてもよいアリール(例えばナフチルなど)である。また別の態様では、Rは置換されてもよいアリールアルキルである。また別の態様では、Rは置換されてもよいヘテロアリールアルキルである。また別の態様では、Rは置換されてもよいヘテロアリールである。

20

【0098】

特定の態様では、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはシクロアルキルは各出現時には独立してC₁~C₆アルキル、八口、-OR''、フェニル(よって、非限定例では、置換されてもよいフェニル-(C₁~C₃アルキル)、例えば、非限定的にはベンジルまたは置換ベンジルが得られる)および-N(R'')(R'')からなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよく、ここでR''は各出現時には独立してH、C₁~C₆アルキルまたはC₃~C₈シクロアルキルである。

30

【0099】

特定の態様では、フェニル、アリール、フェニルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルは各出現時には独立してC₁~C₆アルキル、C₁~C₆八口アルキル、C₁~C₆八口アルコキシ、八口、-CN、-OR''、-N(R'')(R'')、-NO₂、-S(=O)₂N(R'')(R'')、アシル、およびC₁~C₆アルコキシカルボニルからなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよく、ここでR''は各出現時には独立してH、C₁~C₆アルキルまたはC₃~C₈シクロアルキルである。

40

【0100】

特定の態様では、フェニル、アリール、フェニルアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリール、およびヘテロアリールアルキルは各出現時には独立してC₁~C₆アルキル、C₁~C₆八口アルキル、C₁~C₆八口アルコキシ、八口、-CN、-OR''、-N(R'')(R'')、およびC₁~C₆アルコキシカルボニルからなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されてもよく、ここでR''は各出現時には独立してH、C₁~C₆アルキルまたはC₃~C₈シクロアルキルである。

【0101】

発明のプレ触媒は1つまたは複数の立体中心を有してもよく、各立体中心は独立して(R)

50

または(S)配置のいずれかで存在してもよい。特定の態様では、本明細書において記載のプレ触媒は光学活性またはラセミ形態で存在する。本明細書において記載のプレ触媒は本明細書において記載の治療上有益な特性を有するラセミ、光学活性、位置異性および立体異性形態、またはそれらの組み合わせを包含する。光学活性形態の調製は、非限定例としては、再結晶化技術によるラセミ形態の分割、光学活性な出発物質からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を用いたクロマトグラフィー分離を含む任意の好適な様式で達成される。

【0102】

特定の態様では、発明のプレ触媒は互変異性体として存在する。互変異性体はすべて本明細書において記載のプレ触媒の範囲内に含まれる。

10

【0103】

本明細書において記載の化合物は、同一原子番号を有するが天然に通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって1つまたは複数の原子が置き換えられた同位体標識化合物も含む。本明細書において記載の化合物に好適に含まれる同位体の例は ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、および ^{35}S を非限定的に含む。特定の態様では、重水素などのより重い同位体による置換がより大きな化学的安定性をもたらす。同位体標識化合物は、任意の適切な方法によって、または適切な同位体標識試薬をこれを用いない場合に採用される非標識試薬の代わりに用いたプロセスによって調製される。

【0104】

特定の態様では、本明細書において記載のプレ触媒は発色団もしくは蛍光部分、生物発光標識、または化学発光標識の使用を非限定的に含む別的手段によって標識される。

20

【0105】

合成

本明細書において記載のプレ触媒、および異なる置換基を有する他の関連するプレ触媒は、本明細書において記載の技術および材料を用い、例えば、Fieser & Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991)、Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)、March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey & Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001)、およびGreen & Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)(これらはすべてこのような開示について参照により組み入れられる)に記載のように合成される。

30

【0106】

本明細書において記載のプレ触媒は販売元から入手可能な化合物から開始する任意の好適な手順を用いて合成されるか、または本明細書において記載の手順を用いて調製される。これらの手順の変更は当業者には公知である。本明細書に含まれるスキームは、発明のプレ触媒を製造するために当業者が用い得る化学および方法論を限定するのではなく説明することを意図している。

40

【0107】

本発明は式(I)および式(II)のプレ触媒を調製する新規な合成方法をさらに提供する。

【0108】

特定の態様では、式(I)のプレ触媒の合成は空気に感受性のある試薬を用いることなく好氣的条件下で実施することができる。特定の態様では、式(II)のプレ触媒の合成は空気に感受性のある試薬を用いることなく好氣的条件下で実施することができる。

【0109】

特定の態様では、遷移金属塩(非限定的にはハライド、トリフレート、メシレートまたはトシレートなど)をアルカリまたはアルカリ土類塩と反応させて非限定的には Na_2PdCl_4 な

50

どの混合塩が得られる。混合塩は有機溶媒(非限定的にはメタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、および/または1,4-ジオキサンなど)中で非置換インデンおよび塩基(非限定的にはセシウム、カリウムもしくはナトリウムの炭酸塩または類似の重炭酸塩など)と反応させることができる。混合物は約-20 ~ 約80 の範囲の温度で攪拌することができる。特定の態様では、得られる錯体は溶液から析出し、単離され、任意で洗浄、再結晶化および/または抽出によって精製される。別の態様では、得られる錯体はクロマトグラフィー、析出、結晶化および/または抽出などの方法を用いて溶液から単離される。特定の態様では、用いる遷移金属塩がトリフレート(または任意の他のパーフルオロアルカンシルホネートもしくは部分的にフッ素化されたアルカンシルホネート)であれば、得られる錯体は場合によっては式(I)のプレ触媒であり得る。別の態様では、用いる遷移金属塩がトリフレート(または任意の他のパーフルオロアルカンシルホネートもしくは部分的にフッ素化されたアルカンシルホネート)ではない場合、得られる錯体を非限定的には銀トリフレートなどのトリフレート塩トリフレート(または任意の他のパーフルオロアルカンシルホネートもしくは部分的にフッ素化されたアルカンシルホネート)と反応させ、これによって遷移金属に結合したアニオンをトリフレートと交換させて、式(I)のプレ触媒を生成できる。

10

【0110】

特定の態様では、式(I)のプレ触媒の合成は大規模反応に適している。別の態様では、式(I)のプレ触媒の合成はグラム規模(すなわち、反応毎に1g~約100gの生成物が単離可能)で実施することができる。

20

【0111】

特定の態様では、式(II)のプレ触媒の合成は、非限定的にはアセトニトリル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、および/または1,4-ジオキサンなどの有機溶媒中で式(I)のプレ触媒を適切な配位子Lと反応させることを含む。

【0112】

特定の態様では、Lは単座ホスフィン配位子ではない。別の態様では、LはR*が各出現時には独立してフェニル、シクロヘキシル、メチルおよびメトキシからなる群より選択される式PR*₃の単座ホスフィン配位子ではない。

【0113】

特定の態様では、Lは置換されてもよい1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン、置換されてもよい1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデン、および置換されてもよい1,2,4-トリアゾール-5-イリデンからなる群より選択される。別の態様では、Lは1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-イリデンである。

30

【0114】

特定の態様では、LはAmPhos(ジ-tert-ブチルホスフィノ-4-ジメチルアミノベンゼン)、DavePhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル)、^tBuDavePhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル)、QPhos(1,2,3,4,5-ペンタフェニル-1'-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン)、RuPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシピフェニル)、SPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシピフェニル)、XPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリエイソプロピルピフェニル)、^tBuXPhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリエイソプロピルピフェニル)、Me⁴tBuXPhos(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-3,4,5,6-テトラメチル-2',4',6'-トリエイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、BrettPhos(2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリエイソプロピル-1,1'-ピフェニル)、^tBuBrettPhos(2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-2',4',6'-トリエイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、^{Ad}BrettPhos(2-(ジアダマンチルホスフィノ)-2',4',6'-トリエイソプロピル-3,6-ジメトキシ-1,1'-ピフェニル)、Me-DalPhos(2-(ジ-1-アダマンチルホスフィノ)フェニルピペリジン)、Mor-DalPhos(ジ(1-アダマンチル)-2-モルホリノフェニルホスフィン)、ジ(1-アダマンチル)-1-ピペリジニル-フェニルホスフィン、RockPhos(2-ジ(tert-ブチル)ホス

40

50

フィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-3-メトキシ-6-メチルピフェニル)、AlPhos(ジ-1-アダマンチル(4''-ブチル-2'',3'',5'',6''-テトラフルオロ-2',4',6'-トリイソプロピル-2-メトキシ-メタ-テルフェニル)ホスフィン)、PipDaIPhos(1-(2-(ジ((3S,5S,7S)-アダマンタン-1-イル)ホスファニル)フェニル)ピペリジン)、TrippyPhos(1-[2-[ビス(tert-ブチル)ホスフィノ]フェニル]-3,5-ジフェニル-1H-ピラゾール)およびBippyPhos(5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-[1,4']ビピラゾール)からなる群より選択される少なくとも1つである。

【0115】

特定の態様では、Lは単座ホスフィン配位子である。別の態様では、Lはトリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ(t-ブチル)ホスフィン、トリメチルホスフィン、トリメトキシホスフィン、PAd₃(Ad=アダマンチル)、トリナフチルホスフィン、トリ(ペンタフルオロフェニル)ホスフィン、ジフェニル-2-ピリジルホスフィン、トリ(2-フリル)ホスフィン、トリ(n-オクチル)ホスフィンおよびジメチルフェニルホスフィンからなる群より選択される。

10

【0116】

特定の態様では、Lは二座ホスフィン配位子である。別の態様では、Lは1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(DPPF)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサテン(XantPhos)、4,6-ビス(ジフェニルホスファニル)-10H-フェノキサジン(NiXantPhos)、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(dppe)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン(dppm)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(dppb)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)、ビス[(2-ジフェニルホスフィノ)フェニル]エーテル(DPEPhos)、1,2-ビス(ジクロロホスフィノ)エタン、および1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-エタン(dcpe)からなる群より選択される。

20

【0117】

特定の態様では、LはNR'R''R'''であり、ここでR''、R''、R'''は独立してアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択され、ここで2または3個のR置換基は任意で共有結合してNと環構造を形成してもよい。

30

【0118】

特定の態様では、LはR'OR''であり、ここでR''およびR''は独立してアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択され、ここでR'およびR''は任意で共有結合してOと環構造を形成してもよい。別の態様では、Lは置換されてもよいフランまたはテトラヒドロフランである。また別の態様では、Lはエステル、ケトンまたはアルデヒドである。

40

【0119】

特定の態様では、LはR'SR''であり、ここでR''およびR''は独立してアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、フェニル、置換フェニル、フェニルアルキル、置換フェニルアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、置換ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群より選択され、ここでR'およびR''は任意で共有結合してSと環構造を形成してもよい。別の態様では、Lは置換されてもよいチオフェンまたはテトラヒドロチオフェンである。また別の態様では、Lはチオエステル、チオケトンまたはチオアルデヒドである。

50

【0120】

本発明はワンポット合成において(³-インデニル)₂(μ-Cl)₂Pd₂から直接的に式(II)のプレ触媒を合成する方法をさらに提供する。1つの態様では、(³-インデニル)₂(μ-Cl)₂Pd₂は、有機溶媒(非限定的にはテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、および/または1,4-ジオキサンなど)中で、非限定的には銀トリフレートなどの金属トリフレート(または部分的にフッ素化されたアルカンシルホネートまたは任意の他のパーフルオロアルカンシルホネート)および配位子Lと同時に反応させる。混合物は約-20 ~ 約80 の範囲の温度で攪拌される。特定の態様では、反応は金属塩化物塩のろ過によって精製される。特定の態様では、得られる錯体は溶液から析出し、単離され、任意で洗浄、再結晶化および/または抽出によって精製される。別の態様では、得られる錯体は、非限定的にはクロマトグラフィー、析出、結晶化および/または抽出などの方法を用いて溶液から単離される。

10

【0121】

方法

式(I)または(II)のプレ触媒は炭素-炭素、炭素-酸素、炭素-窒素、および/または炭素-硫黄結合の形成を促進するためにカップリング反応において用いることができる。特定の態様では、式(I)または(II)のプレ触媒は図1に示す反応を促進するために用いることができる。

【0122】

特定の態様では、式(I)または(II)のプレ触媒は芳香族またはヘテロ芳香族ハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメート、カルバメート、カーボネート、エステルまたはアミドとの芳香族またはヘテロ芳香族ボロン酸またはエステルのカップリング(鈴木・宮浦反応)を促進するために用いられる。

20

【0123】

特定の態様では、式(I)または(II)のプレ触媒は芳香族、ヘテロ芳香族またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメートまたはカルバメートとの芳香族またはヘテロ芳香族アミンのカップリング(バックワルド・ハートウィグ反応)を促進するために用いられる。

【0124】

特定の態様では、式(I)または(II)のプレ触媒は芳香族、ヘテロ芳香族またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメートまたはカルバメートとの芳香族またはヘテロ芳香族ハロゲン化亜鉛のカップリング(根岸反応)を促進するために用いられる。

30

【0125】

特定の態様では、式(I)または(II)のプレ触媒は芳香族、ヘテロ芳香族またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメートまたはカルバメートとの芳香族またはヘテロ芳香族ハロゲン化マグネシウムのカップリング(熊田反応)を促進するために用いられる。

【0126】

特定の態様では、式(I)または(II)のプレ触媒は芳香族、ヘテロ芳香族またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメートまたはカルバメートとの芳香族またはヘテロ芳香族ハロゲン化スズのカップリング(スティール反応)を促進するために用いられる。

40

【0127】

特定の態様では、式(I)または(II)のプレ触媒は芳香族、ヘテロ芳香族またはビニルハライド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメートまたはカルバメートとのケトン、アルデヒド、イミン、アミドまたはエステルの α -アリール化(α -アリール化反応)を促進するために用いられる。

【0128】

特定の態様では、式(I)または(II)のプレ触媒は芳香族、ヘテロ芳香族またはビニルハラ

50

イド、トシレート、トリフレート、メシレート、スルファメートまたはカルバメートとのアルコールまたはチオールの反応(C-SまたはC-O結合形成)を促進するために用いられる。

【0129】

特定の態様では、式(I)または(II)のプレ触媒は芳香族、ヘテロ芳香族またはビニルハライド、トシレート、トリフレートまたはメシレートとの芳香族またはヘテロ芳香族シラノール、シロキサンまたはシランの反応(檜山カップリング)を促進するために用いられる。

【0130】

特定の態様では、式(I)または(II)のプレ触媒は第1級または第2級アルコールの嫌氣的酸化を促進するために用いられる。

【0131】

当業者であれば、本明細書において記載の具体的な手順、態様、クレーム、および実施例に対する多くの均等物を認識しているか、またはルーチンにすぎない実験を用いて確認できるであろう。そのような均等物は、本発明の範囲内であり本明細書に添付するクレームに包含されるとみなされる。例えば、反応時間、反応の規模/体積、ならびに実験試薬、例えば、溶媒、触媒、圧力、周囲条件、例を挙げると窒素雰囲気、および還元/酸化剤を非限定的に含む反応条件を当技術分野で認識されている代替物と変更することおよびルーチンにすぎない実験を用いることは本願の範囲内であると理解されるべきである。

【0132】

本明細書において何処で値および範囲が提供されているかに関わらず、範囲の形式での記載は単に利便性および簡潔性のためであると理解すべきであり、発明の範囲に対する不変の限定として解釈すべきではない。したがって、これらの値および範囲に包含されるすべての値および範囲は本発明の範囲内に包含されることが意味される。また、これらの範囲内に入るすべての値や、値の範囲の上限または下限も本願によって企図される。範囲の記載は、可能なより狭い範囲や、その範囲内の個々の数値、適切な場合は範囲内の数値の部分整数をすべて具体的に開示していると解釈すべきである。例えば、1~6などの範囲の記載は1~3、1~4、1~5、2~4、2~6、3~6などのより狭い範囲や、その範囲内の個々の数字、例えば、1、2、2.7、3、4、5、5.3、および6を具体的に開示していると解釈すべきである。これは範囲の広さにかかわらず適用される。

【0133】

以下の実施例は本発明の局面をさらに説明する。しかしながら、それらは本明細書において記載の本発明の教示または開示を何ら限定するものではない。

【実施例】

【0134】

以下の実施例を参照して本発明を説明する。これらの実施例は例示のみを目的として提供され、本発明はこれらの実施例に限定されず、むしろ本明細書において提供される教示の結果として明らかになるすべての変形を包含する。

【0135】

材料および方法：

材料：

特に明記しない限り、すべての出発材料は販売者から入手し、精製せずに用いた。

【0136】

ペンタン、THF、ジエチルエーテルおよびトルエンは活性アルミナのカラムを通過させて乾燥させ、続いて二窒素下で保存した。注記のない場合は、すべての市販の化学物質は受領した状態のまま用いた。MeOH(J.T. Baker)、ⁱPrOH(Macron Fine Chemicals)、および200プルーフのEtOH(Decon Laboratories Inc.)は乾燥させなかったが、二窒素を1時間散布して脱気し、二窒素下で保存した。酢酸エチル(Fisher Scientific)およびヘキサン(Macron Fine Chemicals)は受領した状態のまま用いた。カリウムtert-ブトキシド(99.99%、昇華)、ナフタレン(99%)、4-クロロトルエン(98%)および4-クロロアニソール(99%)はAldrichから購入した。2,6-ジメチルボロン酸(98%)、1-ナフタレンボロン酸(97%)、1-クロロナフタレン(90+%)および2-メトキシボロン酸(97%)はFisher Scie

10

20

30

40

50

ntificから購入した。炭酸カリウムはMallinckrodtから購入した。1,3-ジビニルテトラメチルジシロキサンおよび4-メチルピフェニルはTCIから購入した。フェニルボロン酸(98%)および2,4,6-トリメチルベンゼンボロン酸(97%)はAlfa Aesarから購入した。炭酸カリウムは乳鉢および乳棒で粉碎し、使用前に130 °Cのオープンで保存した。4-クロロトルエン、2-クロロ-m-キシレン、1-クロロナフタレン、4-クロロアニソールおよび1,3-ジビニルテトラメチルジシロキサンは使用前に凍結脱気サイクル(freeze-pump-thaw cycle)を3回行って脱気した。

【0137】

重水素化溶媒はCambridge Isotope Laboratoriesから入手した。C₆D₆はナトリウム金属で乾燥させ窒素下で保存した一方で、d₄-MeOH、d₈-ⁱPrOH、およびd₈-THFは乾燥させなかったが使用前に凍結脱気サイクルを3回行って脱気した。

10

【0138】

文献の手順を用いて以下の化合物を調製した：IPr(Arduengo, et al., 1999, *Tetrahedron* 55:14523 ; Tang, et al., 2011, *J. Am. Chem. Soc.* 133:11482)。

【0139】

方法：

実験は、特に明記しない限り、二窒素雰囲気下でM-Braunドライボックスにおいてまたは標準的なシュレンク技術を用いて実施した。標準的なグローブボックスの条件下では、ペンタン、ベンゼン、トルエンの使用の間にはパーズを実施しなかったため、これらの溶媒のいずれかを用いた場合、これらのすべての溶媒の痕跡が雰囲気中に存在し、溶媒瓶内に混入していることがわかった。水分および空気に感受性のある液体はステンレス製のカニユーレによってシュレンク管またはドライボックスに移した。

20

【0140】

フラッシュクロマトグラフィーはシリカゲル60(230~400メッシュ、Fisher Scientific)で実施した。

【0141】

NMRスペクトルは、特に明記しない限り、プローブが周囲温度の、Agilent-400、-500および-600分光計ならびにVarian-300またはVarian-500分光計で記録した。温度可変型NMRについては、エチレングリコール(99%、Aldrich)におけるOH共鳴とCH₂共鳴の間の距離を測定することによって試料温度を校正した。化学シフトは¹Hおよび¹³C{¹H} NMRスペクトルの残留内部プロトン溶媒について報告される。

30

【0142】

ガスクロマトグラフィー分析(GC)は水素炎イオン化検出器およびShimadzu SHRXI-5 MSカラム(30m、内径250 μm、フィルム：0.25 μm)を備えたShimadzu GC-2010 Plus装置で実施した。GC分析には以下の条件を利用した：流量1.23mL/分の一定流量、カラム温度50 °C(5分間保持)、300 °C(5分間保持)まで20 °C/分の上昇、合計時間22.5分。

【0143】

高分解能質量分析は超伝導(7T)磁石を備えたイオンサイクロトロン共鳴(ICR)質量分析計を用いて実施した。

【0144】

X線結晶解析：

X線回折実験は、-50 °Cにてグラファイト単色化Mo K_α 線(λ=0.71073 Å)を用いたRigaku Mercury 275R CCD(SCXミニ)回折計または-180 °CにてCuK_α 線(λ=1.54178 Å)を用いたSaturn994+ CCD検出器と組み合わせたRigaku MicroMax-007HF回折計のいずれかで実施した。結晶は浸漬油とともにMiTeGenポリイミドループに載せた。データフレームはRigaku CrystalClearを用いて処理し、ローレンツ偏光効果に関して補正した。Olex2を用いて、直接法を用いたXS構造解析プログラムで構造を解析し、最小二乗最小化を用いたXL精密化パッケージで構造を精密化した。非水素原子は異方的に精密化した。水素原子はライディングモデルを用いて精密化した。

40

【0145】

50

実施例1：合成および特性評価

錯体の合成手順：

(³-インデニル)₂(μ-Cl)₂Pd₂(3a)：

PdCl₂(1.00g、5.64mmol)およびNaCl(0.658g、11.3mmol)を250mLの丸底フラスコに加えた。MeOH(70mL)を加え、反応混合物を50℃で30分間加熱すると、この時点でこれは均一になった。溶液を室温まで冷却させた。インデン(0.650g、5.64mmol)に続いてNa₂CO₃(0.888g、8.46mmol)を加え、反応物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をろ過し、得られた褐色の固形物を水およびジエチルエーテルで洗浄した。生成物を真空下で乾燥させて3aを褐色の固形物として得た。収率：1.22g、84%。¹H NMRデータは文献(Sui-Seng, et al., 2004, Organomet. 23:1236)に公開のものとは一致した。

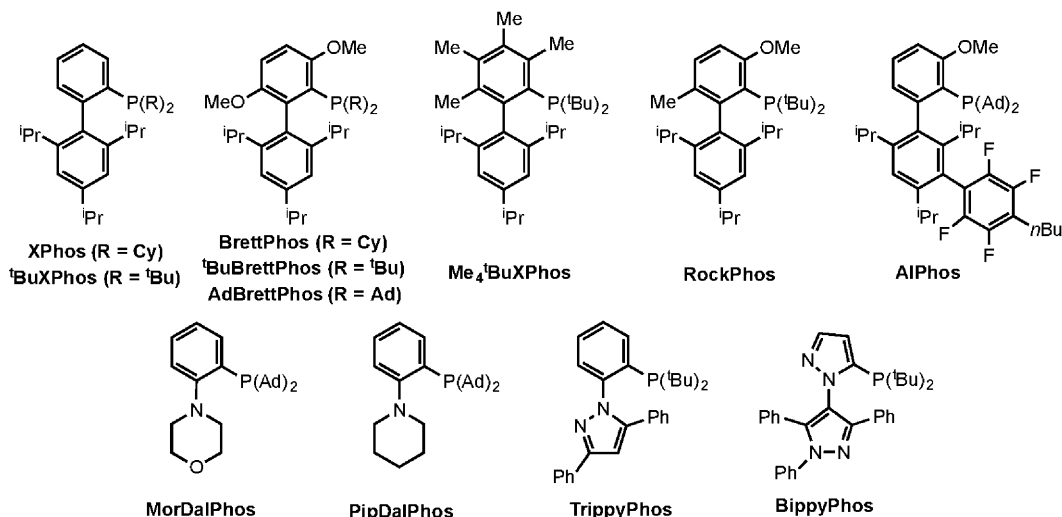
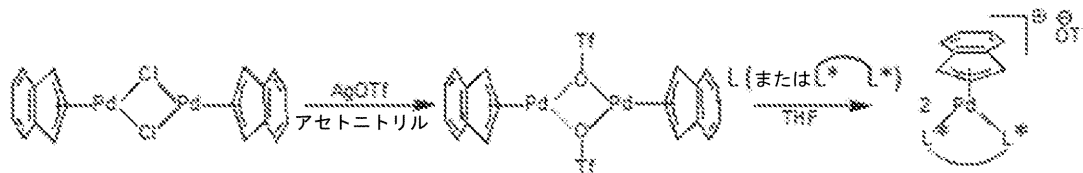
【 0 1 4 6 】

(³-インデニル)₂(μ-OTf)₂Pd₂(3a-OTf)：

[(³-インデニル)Pd(μ-Cl)]₂(0.10g、0.195mmol)およびAgOTf(0.10g、0.39mmol)を100mLの丸底フラスコに加えた。アセトニトリル(10mL)を加え、反応物を30分間室温で攪拌した。この時点で、反応混合物をセライトに通してろ過しAgClの析出物を除去して暗赤色の均一な溶液を得た。溶媒を減圧下で除去し褐色の油状物をペンタン中でタイトレートして褐色の固形物を得た。収率：0.127g、88%。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7.07-7.03 (m, 6H),6.97-6.94 (m, 4H), 6.23 (d, J = 5.5 Hz, 4H) ppm. ¹³C{¹H} (CD₃OD, 125 MHz): 140.16,130.07, 123.05, 114.12, 80.93 ppm. ¹⁹F (CD₃OD, 471 MHz): -80.17 ppm

【 0 1 4 7 】



【 0 1 4 8 】

(³-インデニル)Pd(XPhos)(OTf)

[(³-インデニル)Pd(μ-OTf)]₂(0.10g、0.135mmol)およびXPhos(0.128g、0.270mmol)を小型(flea)攪拌棒を備えた20mLのバイアルに加えた。THF(10mL)をバイアルに加え、赤色の均一な混合物が観察された。混合物を1時間室温で攪拌し、この時点で溶媒を減圧下で除去した。赤色の油状物をペンタンでタイトレートして暗赤色の固形物を得た。収率：0.185g、81%。

^1H NMR (CDCl_3 , 500

MHz): 7.69 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.44 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 6.9, 2.1$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.59 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.17 (sept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.56-1.94 (m, 8H), 1.69-1.15 (m, 23H), 0.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.77 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): 152.22, 150.18, 146.06, 144.92, 144.76, 138.57, 134.55, 132.84, 132.53, 132.19, 132.08, 131.98, 131.75, 129.25, 128.80, 127.50, 126.28, 125.57, 120.75, 119.28, 118.02, 116.92, 116.75, 113.55, 113.50, 70.68, 67.95, 37.55, 37.35, 37.30, 37.12, 34.18, 32.30, 31.88, 30.30, 30.02, 29.29, 28.15, 26.93, 26.84, 26.68, 26.58, 26.49, 25.84, 25.74, 25.41, 24.85, 24.54, 23.84, 23.38 ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 53.69 ppm. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3): -77.97 ppm

10

【 0 1 4 9 】

(3 -インデニル) $\text{Pd}(\text{tBuXPhos})(\text{OTf})$

[(3 -インデニル) $\text{Pd}(\mu\text{-OTf})_2$](0.10g、0.135mmol)および tBuXPhos (0.115g、0.270mmol)を小型攪拌棒を備えた20mLのバイアルに加えた。THF(10mL)をバイアルに加え、赤色の均一な混合物が観察された。混合物を1時間室温で攪拌し、この時点で溶媒を減圧下で除去した。赤色の油状物をペンタンでタイトレートして暗赤色の固形物を得た。収率：0.197g、92%。

20

^1H NMR (CDCl_3 , 500

MHz): 7.83 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.77-6.73 (m, 2H), 6.65 (dd, $J = 6.0, 3.1$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.35 (d, 5.6 Hz, 1H), 3.20 (sept, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.26 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.18 (sept, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.54-1.47 (m, 9H), 1.45 (d, $J = 5.7$ Hz, 9H), 1.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 9H), 0.83-0.79 (m, 6H), 0.59 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (101 MHz, CDCl_3): 153.18, 148.57, 145.52, 145.32, 135.72, 134.25, 133.10, 132.99, 131.51, 129.61, 128.16, 127.96, 126.68, 126.07, 122.34, 121.45, 119.36, 116.82, 116.60, 114.60, 34.22, 32.13, 32.05, 31.22, 31.17, 30.41, 30.36, 27.89, 26.11, 25.50, 25.22, 24.77, 23.65, 23.24 ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 82.57 ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): -77.92 ppm

30

【 0 1 5 0 】

(3 -インデニル) $\text{Pd}(\text{BrettPhos})(\text{OTf})$

[(3 -インデニル) $\text{Pd}(\mu\text{-OTf})_2$](0.10g、0.135mmol)および BrettPhos (0.145g、0.270mmol)を小型攪拌棒を備えた20mLのバイアルに加えた。THF(10mL)をバイアルに加え、赤色の均一な混合物が観察された。混合物を1時間室温で攪拌し、この時点で溶媒を減圧下で除去した。赤色の油状物をペンタンでタイトレートして暗赤色の固形物を得た。収率：0.220g、90%。

40

50

¹H NMR (CDCl₃, 500

MHz): 7.44 (s, 1H), 7.16-6.93 (m, 7H), 6.82 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.17 (d, 5.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.15 (sept, J = 5.6 Hz, 1H), 2.79 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 2.56 (q, J = 5.7 Hz, 1H), 2.27-1.67 (m, 16H), 1.54-0.81 (m, 20H), 0.69 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.45 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ppm. ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): 154.85, 154.17, 153.51, 151.21, 151.08, 150.96, 139.93, 139.89, 135.74, 135.33, 134.74, 134.58, 129.16, 127.13, 125.74, 125.47, 124.60, 122.89, 122.59, 120.93, 119.38, 116.60, 116.43, 115.46, 114.21, 114.16, 112.88, 112.84, 109.62, 109.58, 70.76, 67.95, 56.04, 54.71, 39.16, 38.98, 38.71, 38.51, 34.38, 34.19, 32.77, 32.21, 31.94, 30.53, 30.51, 30.30, 29.79, 29.24, 27.35, 27.25, 27.09, 26.99, 26.87, 26.79, 26.75, 26.67, 26.42, 25.83, 24.93, 24.61, 24.31, 24.16, 23.85 ppm. ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): 58.19 ppm. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃): -78.01 ppm

10

【 0 1 5 1 】

(³-インデニル)Pd(^tBuBrettPhos)(OTf)

[(³-インデニル)Pd(μ-OTf)]₂(0.10g、0.135mmol)および^tBuBrettPhos(0.131g、0.270mmol)を小型攪拌棒を備えた20mLのバイアルに加えた。THF(10mL)をバイアルに加え、赤色の均一な混合物が観察された。混合物を1時間室温で攪拌し、この時点で溶媒を減圧下で除去した。赤色の油状物をペンタンでタイトレートして暗赤色の固形物を得た。収率：0.189g、82%。

20

¹H NMR (CDCl₃,

500 MHz): 7.46 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.91 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.16 (sept, J = 6.5 Hz, 1H), 2.35 (sept, J = 6.5 Hz, 1H), 2.22 (sept, J = 6.4 Hz, 1H), 1.52-1.46 (m, 9H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 9H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 9H), 0.77 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

30

¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): 159.07, 154.32, 153.86, 152.80, 151.01, 150.88, 140.27, 136.63, 135.79, 129.23, 127.66, 126.04, 125.15, 124.37, 121.25, 119.44, 116.26, 116.08, 115.81, 115.76, 115.52, 112.88, 107.62, 54.72, 54.53, 40.99, 40.89, 40.24, 40.12, 34.49, 32.24, 32.15, 31.95, 31.91, 31.30, 31.26, 26.44, 24.97, 24.68, 24.53, 24.39, 23.90 ppm.

³¹P{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): 98.34 ppm. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃): -77.93 ppm

40

【 0 1 5 2 】

(³-インデニル)Pd(AdBrettPhos)(OTf)

[(³-インデニル)Pd(μ-OTf)]₂(0.10g、0.135mmol)およびAdBrettPhos(0.173g、0.270mmol)を小型攪拌棒を備えた20mLのバイアルに加えた。THF(10mL)をバイアルに加え、赤色の均一な混合物が観察された。混合物を1時間室温で攪拌し、この時点で溶媒を減圧下で除去した。赤色の油状物をペンタンでタイトレートして暗赤色の固形物を得た。収率：0.232g、85%。

50

¹H NMR (CDCl₃,

500 MHz): 7.42 (s, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.19 (sept, J = 6.5 Hz, 1H), 2.35 (sept, J = 6.5 Hz, 1H), 2.32 (sept, J = 6.5 Hz, 1H), 2.22-2.00 (m, 16H), 1.77-1.47 (m, 23H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.60 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm. ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): 157.85, 157.05, 154.68, 153.75, 151.06, 150.94, 140.84, 140.79, 137.22, 136.09, 135.93, 129.32, 127.34, 126.74, 124.48, 121.20, 119.59, 115.66, 115.61, 115.43, 115.38, 115.19, 112.99, 112.96, 54.73, 54.56, 45.99, 45.90, 44.88, 44.80, 42.06, 41.49, 36.17, 35.99, 34.53, 32.24, 31.97, 30.30, 29.15, 29.08, 26.42, 24.97, 24.79, 24.76, 24.56, 23.80 ppm.

³¹P{¹H} NMR (CDCl₃ 100 MHz): 94.92 ppm. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃): -77.95 ppm

10

【 0 1 5 3 】

図5は(³-インデニル)Pd(AdBrettPhos)(OTf)プレ触媒のORTEPを報告している。明確にするために水素を除いている。

【 0 1 5 4 】

(³-インデニル)Pd(Me₄^tBuPhos)(OTf)

[(³-インデニル)Pd(μ-OTf)]₂(0.10g、0.135mmol)およびMe₄^tBuXPhos(0.130g、0.270mmol)を小型攪拌棒を備えた20mLのバイアルに加えた。THF(10mL)をバイアルに加え、赤色の均一な混合物が観察された。混合物を1時間室温で攪拌し、この時点で溶媒を減圧下で除去した。赤色の油状物をペンタンでタイトレートして暗赤色の固形物を得た。収率：0.207g、90%。

¹H NMR (CDCl₃,

500 MHz): 7.55 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.80 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.21 (sept, J = 6.3 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.42 (sept, J = 6.3 Hz, 1H), 2.35 (sept, J = 6.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.55-1.49 (m, 18H), 0.83 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.51 (d, J = 6.3 Hz, 3H) ppm. ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): 157.87, 154.42, 152.47, 141.52, 141.30, 141.25, 138.54, 138.46, 137.74, 136.44, 136.33, 132.68, 132.49, 129.17, 127.81, 126.46, 125.49, 124.98, 121.91, 119.50, 117.53, 117.48, 114.77, 114.58, 81.41, 81.38, 41.48, 41.42, 41.06, 40.98, 34.52, 33.15, 33.10, 32.81, 32.75, 32.67, 32.56, 26.94, 26.64, 25.26, 25.21, 24.79, 24.69, 24.01, 18.97, 17.41, 17.29 ppm.

30

³¹P{¹H} NMR (CDCl₃ 100 MHz): 106.47 ppm. ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃): -77.88 ppm

40

【 0 1 5 5 】

(³-インデニル)Pd(RockPhos)(OTf)

[(³-インデニル)Pd(μ-OTf)]₂(0.10g、0.135mmol)およびRockPhos(0.127g、0.270mmol)を小型攪拌棒を備えた20mLのバイアルに加えた。THF(10mL)をバイアルに加え、赤色の均一な混合物が観察された。混合物を1時間室温で攪拌し、この時点で溶媒を減圧下で除去した。赤色の油状物をペンタンでタイトレートして暗赤色の固形物を得た。収率：0.181g、80%。

50

^1H NMR (CDCl_3 , 500

MHz): 7.56 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.03-6.91 (m, 3H), 6.79-6.73 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.99 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.20 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.43 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.33 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.61-1.42 (m, 27H), 1.03 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.51 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): 159.13, 157.21, 154.49, 152.27, 140.80, 131.57, 129.39, 127.83, 126.51, 125.39, 121.57, 119.56, 116.86, 116.80, 115.45, 115.26, 111.98, 77.25, 54.60, 41.16, 41.05, 40.65, 40.53, 34.49, 32.33, 32.29, 32.14, 32.09, 31.68, 31.63, 27.76, 25.84, 25.10, 24.71, 24.63, 23.96, 19.21 ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): 96.95 ppm. ^{19}F

NMR (471 MHz, CDCl_3): -77.92 ppm

【 0 1 5 6 】

(3 -インデニル) $\text{Pd}(\text{AlPhos})(\text{OTf})$

[(3 -インデニル) $\text{Pd}(\mu\text{-OTf})_2$ (0.10g、0.135mmol)およびAlPhos(0.220g、0.270mmol)を小型攪拌棒を備えた20mLのバイアルに加えた。THF(10mL)をバイアルに加え、赤色の均一な混合物が観察された。混合物を1時間室温で攪拌し、この時点で溶媒を減圧下で除去した。赤色の油状物をペンタンでタイトレートして暗赤色の固形物を得た。収率：0.259g、81%。

^1H NMR (CD_3OD , 500

MHz): 7.83 (s, 1H), 7.53 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.02 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.24 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 3H), 2.60 (sept, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.46 (sept, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.26-1.99 (m, 20H), 1.83-1.40 (m, 19H), 1.28-0.69 (m, 19H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): 156.24, 151.87, 149.52, 145.37, 142.68, 142.50, 133.51, 129.29, 124.85, 123.44, 123.30, 121.76, 121.64, 116.76, 116.00, 106.81, 63.19, 50.18, 41.27, 41.15, 40.34, 40.25, 37.30, 36.86, 31.33, 28.40, 28.28, 26.36, 24.45, 24.36, 24.27 ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CD_3OD 100 MHz): 93.15 ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): -82.76, -140.45, -142.60, -147.39, -

148.47 ppm

【 0 1 5 7 】

(3 -インデニル) $\text{Pd}(\text{MorDalPhos})(\text{OTf})$

[(3 -インデニル) $\text{Pd}(\mu\text{-OTf})_2$ (0.10g、0.135mmol)およびMorDalPhos(0.125g、0.270mmol)を小型攪拌棒を備えた20mLのバイアルに加えた。THF(10mL)をバイアルに加え、赤色の均一な混合物が観察された。混合物を1時間室温で攪拌し、この時点で溶媒を減圧下で除去した。赤色の油状物をペンタンでタイトレートして暗赤色の固形物を得た。収率：0.203g、90%。

10

20

30

40

50

^1H NMR (CDCl_3 ,

500 MHz): 7.89 (m, 1H), 7.82 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 4.54 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.95-3.82 (m, 2H), 3.28 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.46 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.27-1.92 (m, 15H), 1.78-1.55 (m, 15H) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): 159.97, 159.87, 138.72, 137.41, 134.80, 134.09, 128.87, 128.48, 125.91, 125.76, 125.69, 125.36, 125.09, 121.18, 120.36, 112.79, 112.73, 106.15, 106.00, 67.96, 67.20, 66.60, 65.38, 64.67, 64.63, 60.37, 59.82, 44.17, 44.06, 42.96, 42.86, 41.96, 41.86, 41.52, 40.40, 37.04, 35.90, 35.82, 28.94, 28.88, 28.53, 28.45, 28.38, 28.30, 25.60 ppm.

10

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): 85.45 ppm. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3): -78.17 ppm

【 0 1 5 8 】

(3 -インデニル) $\text{Pd}(\text{PipDalPhos})(\text{OTf})$

[(3 -インデニル) $\text{Pd}(\mu\text{-OTf})$] $_2$ (0.10g、0.135mmol)およびPipDalPhos(0.125g、0.270mmol)を小型攪拌棒を備えた20mLのバイアルに加えた。THF(10mL)をバイアルに加え、赤色の均一な混合物が観察された。混合物を1時間室温で攪拌し、この時点で溶媒を減圧下で除去した。赤色の油状物をペンタンでタイトレートして暗赤色の固形物を得た。収率：0.213g、95%。

20

^1H NMR (CDCl_3 ,

500 MHz): 8.04 (dd, $J = 5.4, 3.9$ Hz, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.47 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.09 (q, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.22-1.92 (m, 18H), 1.76-1.55 (m, 18H) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): 160.84, 160.72, 139.25, 137.81, 134.42, 134.18, 128.65, 128.23, 126.29, 126.23, 125.96, 124.59, 124.31, 121.14, 120.87, 111.63, 106.69, 106.54, 67.96, 63.46, 62.66, 61.09, 43.92, 43.81, 43.08, 42.98, 41.60, 40.34, 35.98, 35.81, 28.51, 28.39, 28.31, 26.18, 25.59, 25.49, 20.78 ppm.

30

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): 86.45 ppm. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3): -78.09 ppm

【 0 1 5 9 】

(3 -インデニル) $\text{Pd}(\text{TrippyPhos})(\text{OTf})$

[(3 -インデニル) $\text{Pd}(\mu\text{-OTf})$] $_2$ (0.10g、0.135mmol)およびTrippyPhos(.119g、0.270mmol)を小型攪拌棒を備えた20mLのバイアルに加えた。THF(10mL)をバイアルに加え、赤色の均一な混合物が観察された。混合物を1時間室温で攪拌し、この時点で溶媒を減圧下で除去した。赤色の油状物をペンタンでタイトレートして暗赤色の固形物を得た。収率：0.175g、80%。

40

^1H NMR (CDCl_3 , 500

MHz): 8.08 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.49 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.22-7.18 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.83 (t, $J = 3.2$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 5.6, 2.3$ Hz, 1H), 6.49 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.54 (d, 7.7 Hz, 9H), 1.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 9H) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): 167.22, 154.70, 143.25, 136.80, 136.48, 134.86, 132.27, 131.83, 131.22, 130.62, 129.81, 129.50, 128.53, 128.38, 128.13, 127.87, 127.03, 120.65, 119.37, 118.95, 112.21, 112.17, 109.81, 103.10, 102.93, 38.84, 38.77, 38.74, 38.66, 31.50, 31.45, 29.58, 29.53 ppm. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 100 MHz): 67.63 ppm. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3): -77.90 ppm

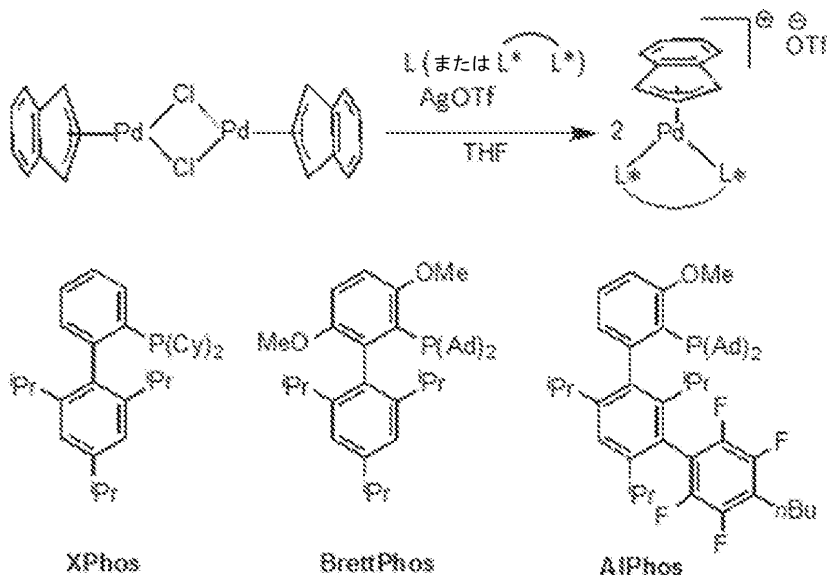
10

【0160】

代替例 トリフレートプレ触媒の「ワンポット」合成

[(η^3 -インデニル) $\text{Pd}(\mu\text{-Cl})_2$] $_2$ (0.10g, 0.195mmol)、 AgOTf (0.10g, 0.39mmol) および XPhos (0.184g, 0.39mmol) を 100mL の シュレンク フラスコ に 加 えた。THF (10mL) を 加 え、反 応 物 を 30 分 間 室 温 で 攪 拌 し た。こ の 時 点 で、反 応 混 合 物 を セ ラ イ ト に 通 し て る 過 し AgCl の 析 出 物 を 除 去 し て 赤 色 の 均 一 な 溶 液 を 得 た。溶 媒 を 減 圧 下 で 除 去 し、赤 色 の 油 状 物 を ペ ン タ ン 中 で タ イ ト レ ー ト し て、褐 色 の 固 形 物 を 得 た。収 率：0.280g、85%。

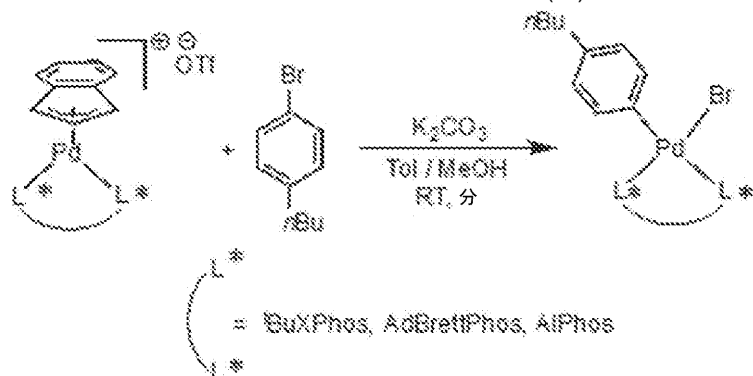
20



30

【0161】

実施例2：プレ触媒の活性化およびL-Pd(0)中間体の単離



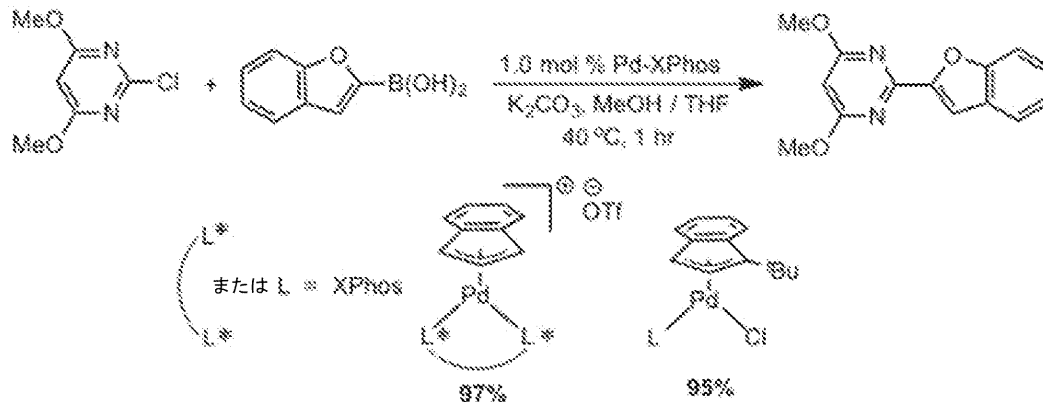
40

50

小型攪拌棒を備えた1ドラムバイアルに(³-インデニル)Pd(L)(OTf)(0.0088mmol)、K₂CO₃(12.2mg、0.088mmol)および臭化4-(n-ブチル)フェニル(15.5 μL、0.088mmol)をトルエン-d₈(0.5mL)およびメタノール-d₄(0.5mL)とともに加えた。この混合物を15分間室温で攪拌し、この時点でこれをろ過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた固形物をトルエン-d₈に溶解し、³¹Pスペクトルを取得した。いずれの場合も、唯一観察されたリン含有種は酸化付加物のものである(L)Pd(4-n-ブチルフェニル)(Br)であり、これは文献(Lee, et al., 2014, Inorg. Chim. Acta. 422:188-192)に示された分光値と一致した。

【0162】

実施例3：鈴木・宮浦反応における(³-インデニル)Pd(XPhos)(OTf)の触媒活性



二室素を充填したグローブボックスにおいて、2-クロロ-4,6-ジメトキシピリミジン(175 μL、1.0mmol)、ベンゾフラン-2-ボロン酸(243mg、1.5mmol)、K₂CO₃(276mg、2.0mmol)および(³-インデニル)Pd(XPhos)(OTf)(8.4mg、0.01mmol)を磁気攪拌棒を備えた4ドラムバイアルに加えた。メタノール(4mL)およびTHF(2mL)をバイアルに加え、これを次いで密封し、グローブボックスの外で1時間40 で攪拌した。この時点で、バイアルを大気に開放し、ジエチルエーテル(10mL)およびH₂O(10mL)を反応混合物に加えた。水相をジエチルエーテル(3 × 10mL)で抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、ろ過した。次いで上清をシリカゲルパッドに通し、続いて減圧下で溶媒を除去して有機生成物を得た。収率：249mg、97%。

【0163】

明細書において引用したあらゆる特許、特許出願、および刊行物の開示はそれら全体において参照により本明細書に組み入れられる。特定の態様を参照して本発明を開示したが、発明の真の精神および範囲から逸脱することなく本発明の他の態様および変形例が他の当業者によって為され得ることは明らかである。添付のクレームはすべてのそのような態様および均等な変形例を含むと解釈されることを意図している。

10

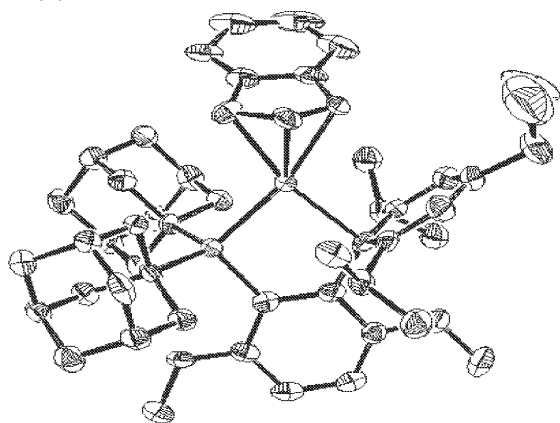
20

30

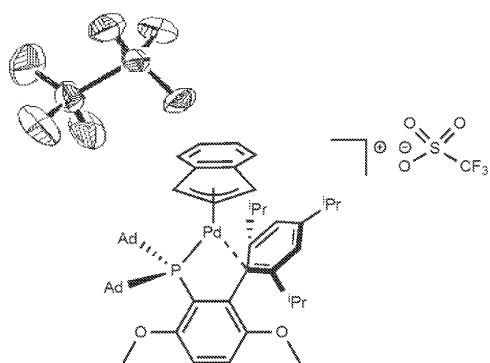
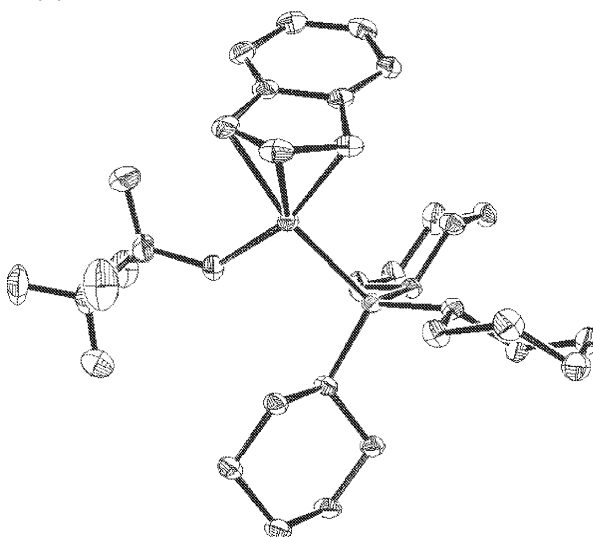
40

50

【 図 5 】



【 図 6 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- 弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
- 弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
- 弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100205707
- 弁理士 小寺 秀紀
(74)代理人 100114340
- 弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100121072
- 弁理士 川本 和弥
(72)発明者 ハザリ ニライ
アメリカ合衆国 06511 コネチカット州 ニューヘブン プロスペクト ストリート 596 ア
パートメント エー3
- (72)発明者 メルビン パトリック
アメリカ合衆国 06511 コネチカット州 ニューヘブン エドワーズ ストリート 245 アパ
ートメント 1エル
- 審査官 安齋 美佐子
- (56)参考文献 国際公開第2016/057600(WO, A1)
国際公開第2015/189555(WO, A1)
Organometallics, 2006年, Vol. 25, P.571-579
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)
B01J 21/00 - 38/74
C07F 15/00
C07C 1/00 - 409/44
C07B 61/00