

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5591714号  
(P5591714)

(45) 発行日 平成26年9月17日 (2014. 9. 17)

(24) 登録日 平成26年8月8日 (2014. 8. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 F 9/50 (2006. 01)

C O 7 F 9/50 C S P

C O 7 F 9/572 (2006. 01)

C O 7 F 9/572 A

C O 7 F 9/655 (2006. 01)

C O 7 F 9/655

C O 7 C 229/60 (2006. 01)

C O 7 C 229/60

C O 7 C 229/58 (2006. 01)

C O 7 C 229/58

請求項の数 16 (全 147 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-538198 (P2010-538198)  
 (86) (22) 出願日 平成20年12月12日 (2008. 12. 12)  
 (65) 公表番号 特表2011-508726 (P2011-508726A)  
 (43) 公表日 平成23年3月17日 (2011. 3. 17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/086651  
 (87) 国際公開番号 W02009/076622  
 (87) 国際公開日 平成21年6月18日 (2009. 6. 18)  
 審査請求日 平成23年12月7日 (2011. 12. 7)  
 (31) 優先権主張番号 61/013, 174  
 (32) 優先日 平成19年12月12日 (2007. 12. 12)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/087, 368  
 (32) 優先日 平成20年8月8日 (2008. 8. 8)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 596060697  
 マサチューセッツ インスティテュート  
 オブ テクノロジー  
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州 O 2 1  
 3 9 ケンブリッジ, マサチューセッツ・ア  
 ヴェニュー・7 7  
 (74) 代理人 100073184  
 弁理士 柳田 征史  
 (74) 代理人 100090468  
 弁理士 佐久間 剛  
 (72) 発明者 バックウォルド, スティーヴン エル  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O  
 2 5 5 8 ニュートン ランカスター ロ  
 ード 2 5

最終頁に続く

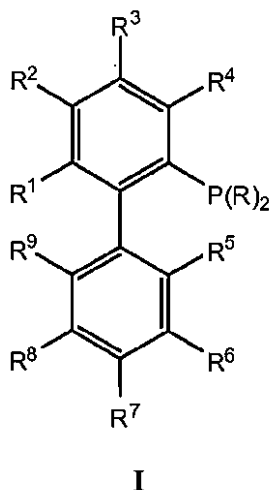
(54) 【発明の名称】 遷移金属触媒によるクロスカップリングのためのリガンド、およびその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I により表されるリガンドであって、該リガンドは、アキラルであるか、またはキラルである場合 1 つの立体異性体または立体異性体の混合物であるリガンド：

【化 1】



10

R は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、

20

アルキル、ヘテロアルキル、および  $-(CH_2)_m-R^{10}$  からなる群より選択され；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  の内の少なくとも 2 つが  $-OR^{11}$  であるという条件で、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^4$  が、各存在毎に独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$ 、および  $-(CH_2)_m-R^{10}$  からなる群より選択され；

$R^5$ 、 $R^7$  および  $R^9$  は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-Si(R^{11})_3$ 、および  $-(CH_2)_m-R^{10}$  からなる群より選択され；

$R^6$  および  $R^8$  は、各存在毎に独立して、水素、低級アルキルおよびハロゲンからなる群より選択され；

$R^{10}$  は、未置換または置換アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、または多環を表し；

$R^{11}$  は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群より選択され；

$m$  は、各存在毎に独立して、0 から 8 までの整数である。

【請求項 2】

$R^1$  および  $R^4$  が  $-OR^{11}$  であることを特徴とする請求項 1 記載のリガンド。

【請求項 3】

$R^2$  および  $R^3$  が  $-OR^{11}$  であることを特徴とする請求項 1 記載のリガンド。

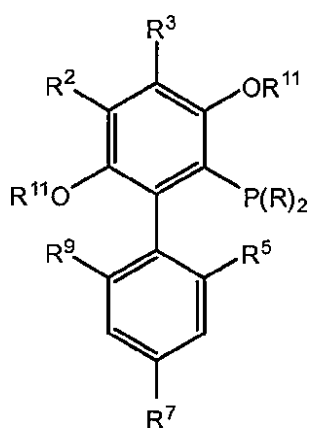
【請求項 4】

$R^2$  および  $R^4$  が  $-OR^{11}$  であることを特徴とする請求項 1 記載のリガンド。

【請求項 5】

下記式 II により表されることを特徴とする請求項 1 記載のリガンド。

【化 2】



II

【請求項 6】

$R^2$  および  $R^3$  が  $-OR^{11}$  であることを特徴とする請求項 5 記載のリガンド。

【請求項 7】

下記式 III により表されることを特徴とする請求項 1 記載のリガンド。

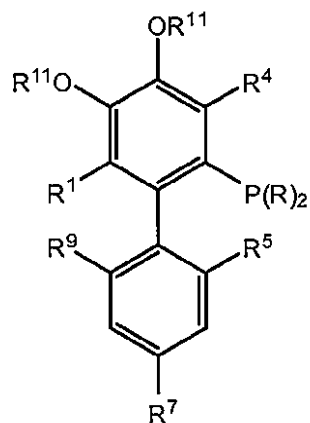
10

20

30

40

## 【化 3】



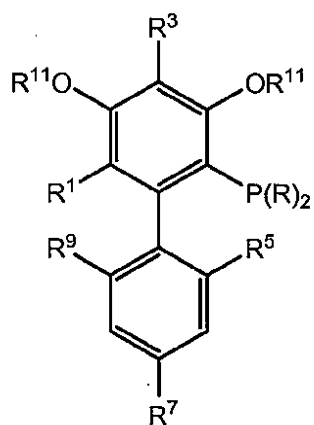
III

10

## 【請求項 8】

下記式IVにより表されことを特徴とする請求項 1 記載のリガンド。

## 【化 4】



IV

20

30

## 【請求項 9】

R が、アルキル、アリールまたはシクロアルキルであることを特徴とする請求項 1、5、7 および 8 いずれか 1 項記載のリガンド。

## 【請求項 10】

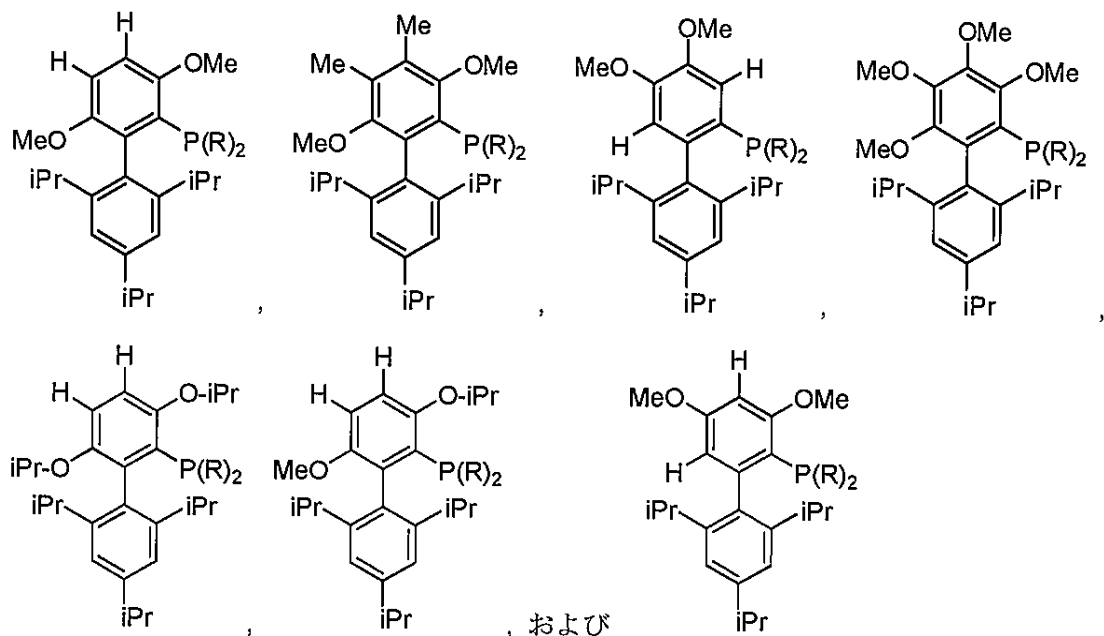
R⁵、R⁷ および R⁹ が *i*-Pr であることを特徴とする請求項 1、5、7 および 8 いずれか 1 項記載のリガンド。

## 【請求項 11】

下記からなる群より選択されることを特徴とする請求項 1 記載のリガンド：

40

## 【化 5】



10

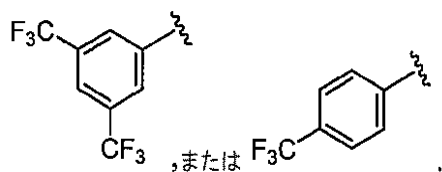
R は、各存在毎に独立して、アルキル、アリール、およびシクロアルキルからなる群より選択される。

20

## 【請求項 1 2】

R が、シクロヘキシル、i - P r、C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>、Me、Et、1 - アダマンチル、t - Bu、

## 【化 6】

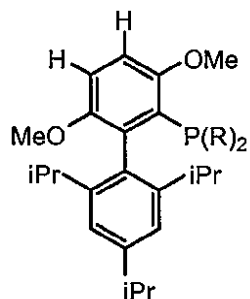


30

であることを特徴とする請求項 1、5、7、8 および 11 いずれか 1 項載のリガンド。

## 【請求項 1 3】

## 【化 7】

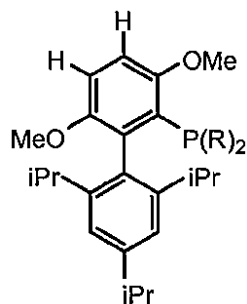


40

により表され、R がシクロヘキシルであることを特徴とする請求項 1 記載のリガンド。

## 【請求項 1 4】

## 【化 8】

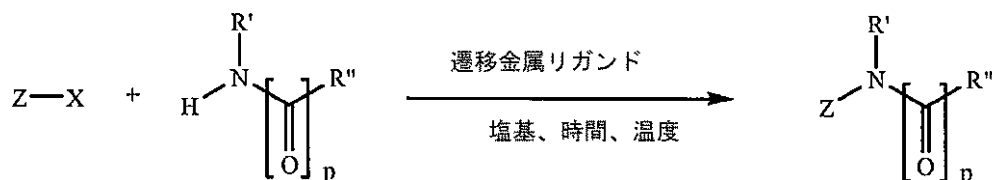


により表され、R が t - B u であることを特徴とする請求項 1 記載のリガンド。

10

## 【請求項 1 5】

スキーム 1 :



スキーム 1

20

により表される方法であって、ここで、

Z は、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリールおよびアルケニルからなる群より選択され；

X は、- C l、- B r、- I、- O S ( O )<sub>2</sub>アルキル、- O S ( O )<sub>2</sub>ペルフルオロアルキル、および - O S ( O )<sub>2</sub>アリールからなる群より選択され；

R ' および R '' は、各存在毎に独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アルコキシル、アミノ、アミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、トリアルキルシリル、およびトリアリールシリルからなる群より選択される；または R ' および ( C = O )<sub>p</sub> R '' が一緒になって、3 ~ 10 の主鎖原子からなる必要に応じて置換された環を形成し、該環が、必要に応じて、R ' および ( C = O )<sub>p</sub> R '' が結合している窒素に加え、1、2 または 3 つのヘテロ原子を備えており；

30

R ' は Z に共有結合していてもよく；

R '' は Z に共有結合していてもよく；

p は 0 または 1 であり；

遷移金属が、N i、P d および P t からなる群より選択され；

塩基が、フッ化物、水素化物、水酸化物、カーボネート、ホスフェート、アルコキシド、金属アミド、およびカルバニオンからなる群より選択され；

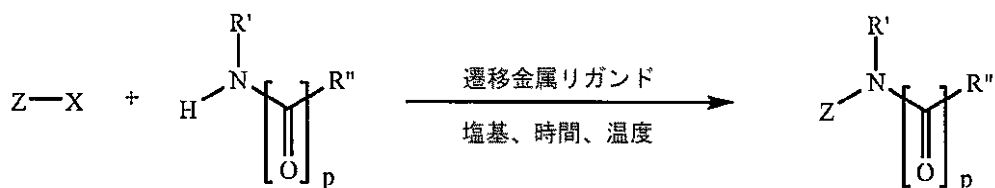
リガンドが請求項 1 から 1 4 記載のリガンドからなる群より選択されるものである方法

。

40

## 【請求項 1 6】

スキーム 1 :



スキーム 1

により表される方法であって、ここで、各存在毎に独立して、

50

からなる群より選択され；

$R'$  および  $R''$  は、



R'''Oc1ccc(\*)cc1, R'''Oc1ccccc1, OR'''c1ccccc1, R'''c1cc(\*)cc(R''')c1, R'''c1cc(\*)cc(R''')c1, R'''c1cc(\*)cc(R''')c1,  
R'''c1cc(\*)cc(R''')c1, R'''c1cc(\*)cc(R''')c1, R'''c1cc(\*)cc(R''')c1, R'''c1cc(\*)cc(R''')c1, R'''c1cc(\*)cc(R''')c1,  
Fc1cc(\*)cc(F)c1, Fc1cc(\*)cc(F)c1, Fc1cc(\*)cc(F)c1, Fc1cc(\*)cc(F)c1, Fc1cc(\*)cc(F)c1,  
R'''Nc1ccc(\*)cc1, F3Cc1ccccc1, CF3c1ccccc1, c1ccncc1, c1ccncc1, c1ccncc1,  
c1ccncc1, c1ccncc1, c1ccncc1, c1ccncc1, c1ccncc1,  
R'''O2Cc1cc(\*)cc1, Fc1cc(\*)cc(F)c1, Fc1cc(\*)cc(F)c1, Fc1cc(\*)cc(F)c1, Fc1cc(\*)cc(F)c1,  
F3Cc1ccc(\*)cc1

○

【 0 0 0 1 】

本出願は、2007年12月12日に出願された米国仮特許出願第61/013174号および2008年8月8日に出願された米国仮特許出願第61/087368号に優先権の恩恵を主張するものである。

【政府の支援】

【0002】

本発明は、米国衛生研究所により付与された助成第GM058160号の下で政府の支援により行われた。政府は本発明に特定の権利を有する。

【技術分野】

【0003】

本発明は、遷移金属触媒によるクロスカップリングのためのリガンド、およびその使用方法に関する。

【背景技術】

【0004】

遷移金属触媒錯体は、高分子および薬剤の調製を含む、多くの化学分野において重要な役割を果たす。触媒錯体の性質は、金属の特徴、および金属原子と結合したリガンドの特徴の両方により影響を受ける。例えば、リガンドの構造的な特徴は、反応速度、位置選択性、および立体選択性に影響を及ぼし得る。嵩張るリガンドは反応速度を遅くすると予測でき；電子求引性リガンドは、カップリング反応において、金属中心への酸化的付加を遅くし、かつそれからの還元的脱離を速くすると予測でき；その反対に、電子富化リガンドは、カップリング反応において、金属中心への酸化的富化を速くし、かつそこからの還元的脱離を予測すると予測できる。

【0005】

多くの場合、カップリング反応の確立された機構における酸化的付加工程は、律速であると考えられる。したがって、酸化的付加工程の速度を増加させる、全体としての触媒系への調節によって、全体の反応速度が増加するはずである。その上、他の全ての要因が等しい場合、アリールハライドの炭素 - ハロゲン結合への遷移金属触媒の酸化的付加の速度は、ハロゲン化物がヨウ化物から、臭化物、そして塩化物へと変わるにつれて、減少することが知られている。この事実のために、より安定であり、より分子量が小さく、得るのがおそらく間違いなく容易である、反応性有機ハロゲン化物 - 塩化物 - の群のものが、典型的に、従来の遷移金属触媒によるカップリング反応のための最も不十分な基質(substrate)である。臭化物は、しばしば、許容される基質であるが、たいてい、より高い温度、より長い反応時間を必要とし、生成物の収率がより低くなる。

【0006】

炭素 - 炭素結合を形成するための金属触媒によるクロスカップリング方法論により、有機合成が進歩した。非特許文献1。鈴木・宮浦カップリングは、炭素 - 炭素結合を形成するための卓越した方法のうちの1つであり、様々な合成事業に用いられてきた。非特許文献2および3。極めて広い領域で高活性を示した触媒系が最近報告された。非特許文献4から7。その上、アリールクロライド/トシラートおよび末端アルキンの銅を使用しない菌頭カップリングにおいて優れた反応性を提供した触媒系が開示されている。非特許文献8および9。しかしながら、この触媒系は、反応の過程中にアルキンがゆっくりと加えられたときにしか、アリールアルキンのカップリングにうまくいかない。この事実は、おそらく、触媒の存在下でのより高濃度でのアルキンの競合する非生産的なオリゴマー化のためである。さらに、水溶性アリールクロライドのカップリングに関する触媒系と反応条件、および水性条件下での困難なカップリングパートナーの組合せに関する触媒系と反応条件が、開示されている。ここにその全てを引用する、2006年1月9日に出願された、Buchwald, S. 等の特許文献1。

【0007】

パラジウム触媒によるC - Nクロスカップリング反応は、産業界と学術界の両方において重要な技術である。非特許文献10から12。最近、アミンとアリールハライドまたはスルホネートとのパラジウム触媒によるカップリングが研究されてきた。非特許文献13



から 15。残念ながら、これらの方法は、リン酸カリウムや炭酸セシウムなどの弱塩基の使用によって実現されたパラジウム触媒による C - N 結合形成反応の基質範囲における改善にもかかわらず、望ましくない制限をまだ受けている。非特許文献 16 および 17。弱塩基の使用により、反応においてエステル、シアノ、ニトロおよびケト基を含有する基質の使用が可能になるが、アルコール、フェノール、またはアミド官能基を含有するアリール基質の反応がまだ問題として残っている。しかしながら、非特許文献 18 を参照のこと。この分野におけるこれらの著しい進歩にもかかわらず、改良方法が化学界に直接的な影響を与えるためには著しい制限が残っている。非特許文献 19 から 21。

【0008】

また、クロスカップリング反応による第一級アミンのモノアリール化も重要である。この変換は長い間、アリールブロマイドについて熟達してきたが、最近の進展により、この方法はアリールクロライドにまで広がってきた。非特許文献 22 から 24。しかしながら、この成功にもかかわらず、まだ記載されていないメチルアミンのモノアリール化を含む課題がまだ残っている。メチルアミンは、最小の脂肪族第一級アミンであり、したがって、ジアリール化を最も受けそうであるので、モノアリール化への特に興味深いカップリングパートナーである。

【0009】

アリールメシラートは、その高い安定性、良好なアトムエコノミー、および低コストのために、C - N クロスカップリング反応に関する重要な基質群である。最近まで、これらの材料のアミノ化の手法は公表されていない。非特許文献 25 から 27。しかしながら、アリールトシラート、ベンゼンスルホネート、およびノナフラートが知られている。非特許文献 28 から 30。最近、ビアリールモノホスフィンリガンドにおけるホスフィン含有アレーンの置換により、触媒反応において観察された反応性の重大な効果が生じ得ることが示された。非特許文献 31。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献 1】米国特許出願第 11 / 328426 号明細書

【非特許文献】

【0011】

【非特許文献 1】A., de Meijere, F. Diederich, Eds. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Vol. 2: Wiley-VCH, Weinheim, 2004

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

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

【非特許文献 4】T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 4685

【非特許文献 5】T. E. Barder, S. L. Buchwald *Org. Lett.* 2004, 6, 2649

【非特許文献 6】S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald *Angew. Chem.* 2004, 116, 1907

【非特許文献 7】S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 1871

【非特許文献 8】D. Gelman, S. L. Buchwald *Angew. Chem.* 2003, 115, 6175

【非特許文献 9】D. Gelman, S. L. Buchwald *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5993

【非特許文献 10】Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 1599

【非特許文献 11】Jiang, L.; Buchwald, S. L. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds.: de Meijere, A.; Diederich, F.), 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2004

【非特許文献 12】Hartwig, J. F. *Synlett* 2006, 1283

【非特許文献 13】Muci, A.R.; Buchwald, S.L. *Top. Curr. Chem.* 2002, 219, 131

【非特許文献 14】Yang, B.H.; Buchwald, S.L. *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125

10

20

30

40

50

- 【非特許文献 1 5】Hartwig, J.F. Angew. Chem., Int. Ed. 1998, 37, 2047
- 【非特許文献 1 6】Old, D.W. et al. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 9722
- 【非特許文献 1 7】Wolfe, J.P.; Buchwald, S.L. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 6359
- 【非特許文献 1 8】Harris, M.H. et al. Org. Lett. 2002, 4, 2885
- 【非特許文献 1 9】Marion, N.; Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Nolan, S. P. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 4101
- 【非特許文献 2 0】Shen, Q.; Shekhar, S.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 1371
- 【非特許文献 2 1】Rataboul, F.; Zapf, A.; Jackstell, R.; Harkal, S.; Riermeier, T.; Monsees, A.; Dingerdissen, U.; Beller, M. Chem. Eur. J. 2004, 10, 2983 10
- 【非特許文献 2 2】Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. J. Org. Chem. 2000, 65, 1144
- 【非特許文献 2 3】Shen, Q.; Ogata, T.; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 6586
- 【非特許文献 2 4】Shen, Q.; Shekhar, S.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 1371
- 【非特許文献 2 5】Percec, V.; Golding, G. M.; Smidrkal, J.; Weichold, O. J. Org. Chem. 2004, 69, 3447
- 【非特許文献 2 6】Munday, R. H.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 2754
- 【非特許文献 2 7】So, M. C.; Zhou, Z.; Lau, C.; Kwong, F. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, Early View 20
- 【非特許文献 2 8】Anderson, K. W.; Mendez-Perez, M.; Priego, J.; Buchwald, S. L. J. Org. Chem. 2003, 68, 9563
- 【非特許文献 2 9】Roy, A. H.; Hartwig, J. F. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 8704
- 【非特許文献 3 0】Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 6653
- 【非特許文献 3 1】Ikawa, T.; Barder, T. E.; Biscoe, M. R.; Buchwald S. L. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 13001
- 【発明の概要】
- 【発明が解決しようとする課題】 30
- 【0 0 1 2】
- しかしながら、様々なクロスカップリング反応のための改善されたりガンドおよび反応条件（例えば、低触媒添加）を開発する必要が依然としてある。
- 【課題を解決するための手段】
- 【0 0 1 3】
- 本発明のある態様は、遷移金属のためのリガンドに関する。本発明の第 2 の態様は、様々な遷移金属触媒による炭素 - ヘテロ原子および炭素 - 炭素結合形成反応における、そのようなリガンドを含む触媒の使用に関する。開示された方法は、様々な適切な基質、触媒の回転数、反応条件、および効率を含む、遷移金属触媒による反応の多くの特徴を改善する。例えば、遷移金属触媒によるクロスカップリング反応において、著しい改善が達成される。 40
- 【図面の簡単な説明】
- 【0 0 1 4】
- 【図 1】R が、各存在について独立して、例えば、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>（シクロヘキシル）、i - Pr、C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>、Me、Et または t - Bu である、本発明の選択されたりガンドを示す
- 【図 2】本発明のリガンドの合成の例を示す
- 【図 3】2 つの「ベンチマーク」リガンドを示す
- 【図 4】本発明のリガンドを用いた低触媒添加でのアニリンのアリールクロライドとのクロスカップリング反応の例を示す
- 【図 5】本発明のリガンドを用いたヘテロアリールアミンのアリールおよびヘテロアリー 50

ルクロライドとのクロスカップリング反応の例を示す

【図 6】本発明のリガンドを用いたアミドのアリールおよびヘテロアリールクロライドとのクロスカップリング反応の例を示す

【図 7】本発明の代表的なリガンド、代表的な「ベンチマーク」リガンド、および本発明の代表的な前触媒を示す

【図 8】アニリンの 4 - t - ブチルフェニルメタンスルホネートとのカップリングのためのいくつかのリガンドおよびいくつかの Pd 源のスクリーニングを示す

【図 9】アリールメシラートを用いて形成できるジアリールアミンの例を示す

【図 10】メチルアミンのアリール化に使用するための本発明のいくつかのリガンドの評価を示す

10

【図 11】本発明の代表的なリガンドを利用したメチルアミンのモノアリール化反応の例を示す

【図 12】本発明の代表的なリガンドを利用した低触媒添加および短い反応時間でのカップリング反応の例を示す

【図 13】本発明の例示のリガンドを使用したカップリング反応の例における第二級アミンに優先した第一級アミンの選択性を示す

【図 14】17, 18 および 19 の合成と NOESY NMR クロスピーク、および 17a の結晶構造を示す

【図 15】本発明の例示の方法の概要を示す

【図 16】リガンド 20, 21 および 22 の合成を示す

20

【図 17】ヘテロアリール系リガンド 23 および 24 の合成を示す

【図 18】アニリンの 4 - クロロアニソールとのカップリングにおけるリガンド 1, 21 および 22 の効力の比較を示す

【図 19】4 - クロロアニソールおよびヘキシルアミンのカップリングにおけるリガンド 1 および 23 の比較を示す；第一級アミンのモノアリール化対ジアリール化の比および反応時間が示されている

【図 20】アリールクロライドの亜硝酸ナトリウムによる Pd 触媒による硝化における様々なリガンド (6, 25, 26 および 27) の比較を示す

【図 21】リガンド 6 を用いて亜硝酸ナトリウムとカップリングされた様々なアリールクロライドおよびアリールスルホネートを示す

30

【図 22】アリールクロライドのシアン酸ナトリウムまたはカリウムとのカップリングからの N - アリールカルバメートの代表的な合成を示す

【図 23】ヘテロアリール系リガンド 23 を使用した、アニリンおよびアリールメシラートのクロスカップリング反応を示す

【図 24】リガンド 6 の存在下でのアミドのアリールメシラートとの反応から形成された化合物の例を示す

【図 25】a) アリールメシラートとのスティレクロスカップリングの例、および b) ケトンの - アリール化における、リガンド 1 および前触媒 10 の汎用性の例を示す

【図 26】リガンド 29, 30, 31, 32, 33 および 34 の構造を示す

【発明を実施するための形態】

40

【0015】

本発明のある態様は、遷移金属のためのリガンドに関する。本発明の第 2 の態様は、様々な遷移金属触媒による炭素 - ヘテロ原子および炭素 - 炭素結合を形成する反応における、少なくとも 1 つのリガンドを含む触媒の使用に関する。この主題のリガンドと方法は、様々な適切な基質、触媒の回転数、反応条件、および効率を含む、遷移金属触媒による反応の多くの特徴を改善する。例えば、遷移金属触媒による、アリールクロライドのアミノ化およびアミド化において、著しい改善が達成される。

【0016】

本発明のリガンドは、例えば、C - N クロスカップリング反応において先例のない反応性を示す。例示のリガンドにより、アリールメシラートの最初の Pd 触媒によるアミノ化

50

が可能になる。本発明のリガンドに基づく触媒系を使用して、初めて、モノアリール化について例外的な選択性で、メチルアミンのアリール化も行うことができる。本発明の代表的なリガンドを使用すると、第一級脂肪族アミンおよびアニリンを、低触媒添加量と短い反応時間でアリールクロライドとカップリングすることができ、これらの触媒系の類い希な反応性および安定性を示す。

#### 【 0 0 1 7 】

本発明のある態様は、C - Nクロスカップリング反応について優れた反応性を示す新規のピアリールモノホスフィンリガンドに基づく触媒系に関する。ある実施の形態において、本発明の触媒系により、C - N結合形成反応においてカップリングパートナーとしてアリールメシラートが使用可能になる。図 1 5。その上、本発明のリガンドのある実施の形態を使用すると、メチルアミンの最初のモノアリール化含む、低触媒添加量と短い反応時間でたくさんの第一級脂肪族アミンおよびアニリンの高選択性モノアリール化が可能になる。図 1 5。最後に、この系に関する反応性の原因への洞察を提供する、本発明のリガンドの酸化的付加錯体が含まれる。

10

#### 【 0 0 1 8 】

本発明のある態様は、C - Nクロスカップリング反応について優れた反応性を示す新規のアリール - ヘテロアリールモノホスフィンリガンドに基づく触媒系に関する。ある実施の形態において、本発明の触媒系により、C - N結合形成反応においてカップリングパートナーとしてアリールメシラートが使用可能になる。

20

#### 【 0 0 1 9 】

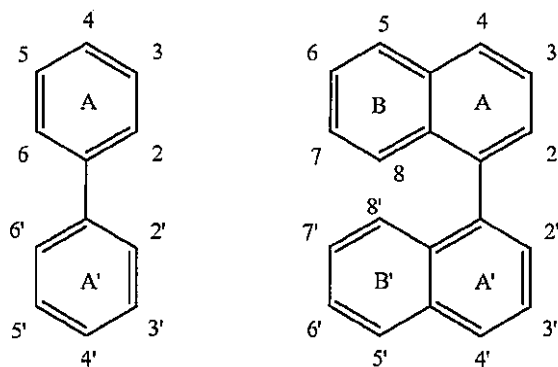
定義

便宜上、本発明をさらに説明する前に、明細書、実施例、および添付の特許請求の範囲において使用される特定の用語をここに集める。

#### 【 0 0 2 0 】

「ビフェニル」および「ビナフチレン」という用語は、以下の環系を称する。これらの環系の周囲に示された数は、ここに使用される位置の付番方式である。同様に、環系の個々の環内に含まれる大文字は、ここに用いられる環の記述子である。

#### 【 化 1 】



ビフェニル

ビナフチル

30

40

#### 【 0 0 2 1 】

「基質アリール基」という用語は、主題のカップリング反応を受けやすい求電子原子を含有するアリール基を称し、例えば、その求電子原子は離脱基を担持する。反応スキーム 1 において、基質アリールは Ar X により表され、X は離脱基である。このアリール基 Ar は、X に加え、さらに他の位置で置換されている場合、置換されていると言われる。基質アリール基は、単環分子であっても、またはより大きな分子の成分であっても差し支えない。

#### 【 0 0 2 2 】

「求核基」という用語は、当該技術分野において認識されており、ここに用いたように、電子の反応性対を有する化学部分を意味する。

50

## 【0023】

「求電子基」という用語は、当該技術分野において認識されており、ここに定義した求核基から電子対を受容できる化学部分を称する。本発明の方法に有用な求電子部分としては、ハライドおよびスルホネートが挙げられる。

## 【0024】

「求電子原子」、「求電子中心」および「反応中心」という用語は、ここに用いたように、ヒドラジンなどの求核ヘテロ原子により攻撃され、その原子と新たな結合を形成する、基質アリール部分の原子を称する。ほとんどの場合（全てではないが）、これは、離脱基がそこから離脱するアリール環の原子でもある。

## 【0025】

「電子求引基」という用語は、当該技術分野において認識されており、近隣の原子から価電子を引きつける置換基の傾向を意味し、すなわち、その置換基は、近隣の原子に対して陰性である。電子求引能力のレベルの定量化は、ハメットシグマ（ $\sigma$ ）定数により与えられる。このよく知られた定数は、多くの文献、例えば、J. March, Advanced Organic Chemistry, McGraw Hill Book Company, New York, (1977 edition) pp. 251-259に記載されている。このハメット定数値は、一般に、電子供与基については負であり（ $\text{NH}_2$ について、 $\sigma[\text{P}] = -0.66$ ）、電子求引基については正であり（ニトロ基について、 $\sigma[\text{P}] = 0.78$ ）、 $\sigma[\text{P}]$ はパラ置換を示す。例示の電子求引基としては、ニトロ、ケトン、アルデヒド、スルホニル、トリフルオロメチル、 $-\text{CN}$ 、塩化物イオンなどが挙げられる。例示の電子供与基としては、アミノ、メキシなどが挙げられる。

## 【0026】

「反応生成物」という用語は、ヒドラジンなどと基質アリール基との反応から生じる化合物を意味する。一般に、「反応生成物」という用語は、ここに用いたように、安定で分離できるアリールエーテル付加物を称するのであって、不安定な中間体や遷移状態を称するのではない。

## 【0027】

「触媒量」という用語は、当該技術分野において認識されており、反応体に対する試薬の不足当量を意味する。ここに用いたように、触媒量は、反応体に対して0.0001から90モルパーセントの試薬、より好ましくは反応体に対して0.001から50モルパーセント、さらにより好ましくは0.01から10モルパーセント、さらに一層好ましくは0.1から5モルパーセントの試薬を意味する。

## 【0028】

「ヘテロ原子」という用語は、当該技術分野において認識されており、炭素または水素以外の任意の元素の原子を称する。実例のヘテロ原子としては、ホウ素、窒素、酸素、リン、硫黄およびセレンが挙げられる。

## 【0029】

「アルキル」という用語は、当該技術分野において認識されており、直鎖アルキル基、分岐鎖アルキル基、シクロアルキル（脂環式）基、アルキル置換シクロアルキル基、およびシクロアルキル置換アルキル基を含む、飽和脂肪族基を含む。ある実施の形態において、直鎖または分岐鎖アルキルは、その主鎖に約30以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖については $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 、分岐鎖については $\text{C}_3 \sim \text{C}_{30}$ ）か、あるいは、約20以下の炭素原子を有する。同様に、シクロアルキルは、その環構造に、約3から約30の炭素原子を、あるいは、環構造に約5、6または7の炭素原子を有する。

## 【0030】

炭素数を他に別記しない限り、「低級アルキル」は、上述したようなものであるが、主鎖構造に1から約10の炭素原子、あるいは1から約6の炭素原子を有するアルキル基を称する。同様に、「低級アルケニル」および「低級アルキニル」は、同様の鎖長を有する。

## 【0031】

「アラルキル」という用語は、当該技術分野において認識されており、アリール基（例

10

20

30

40

50

えば、芳香族基またはヘテロ芳香族基)により置換されたアルキル基を称する。

【0032】

「アルケニル」または「アルキニル」という用語は、当該技術分野において認識されており、上述したアルキルに置換が可能であり、長さが類似するが、それぞれ、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む不飽和脂肪族基である。

【0033】

「アリール」という用語は、当該技術分野において認識されており、ゼロから4つのヘテロ原子を含んでもよい5員、6員または7員の単環芳香族基を称し、例えば、ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピレン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジンなどが挙げられる。この環構造にヘテロ原子を有するそれらのアリール基は、「アリールヘテロ環」または「ヘテロ芳香族化合物」または「ヘテロアリール」と称してもよい。芳香族環は、上述したような置換基、例えば、ハロゲン、アジド、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などにより1つ以上の環位置で置換されてもよい。「アリール」という用語は、2つ以上の炭素が2つの隣接する環(この環は「縮合環」)に共通しており、環の内の少なくとも1つが芳香族であり、例えば、他の環が、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリールおよび/またはヘテロシクリルであってよい、2つ以上の環を有する多環式環系も含む。

【0034】

オルト、メタおよびパラという用語は、当該技術分野において認識されており、それぞれ、1, 2-, 1, 3-および1, 4-二置換ベンゼンを称する。例えば、1, 2-ジメチルベンゼンおよびオルト-ジメチルベンゼンという名称は同義である。

【0035】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロアリール」または「ヘテロ環基」という用語は、当該技術分野において認識されており、その環構造が1から4のヘテロ原子を含む、3員から約10員の環構造、あるいは3員から約7員の環構造を称する。ヘテロ環は多環であってもよい。ヘテロシクリル基の例としては、チオフェン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサンテン、フェノキサンテン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキサラン、チオラン、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ラクトン、アゼチジノンおよびピロリジノンなどのラクタム、スルタム、スルトンなどが挙げられる。ヘテロ環は、上述したような置換基、例えば、ハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシ、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などにより1つ以上の位置で置換されてもよい。

【0036】

「ポリシクリル」または「多環基」という用語は、当該技術分野において認識されており、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共通している、例えば、それら環が「縮合環」である、2つ以上の環(例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリールおよび/またはヘテロシクリル)を称する。隣接していない原子により結合さ

10

20

30

40

50

れている環は、「架橋」環と称する。多環の環の各々は、上述したような置換基、例えば、ハロゲン、アルキル、アラルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシ、シリル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族またはヘテロ芳香族部分、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などにより置換されてもよい。

【0037】

「炭素環」という用語は、当該技術分野において認識されており、環の各元素が炭素である、芳香族または非芳香族環を称する。

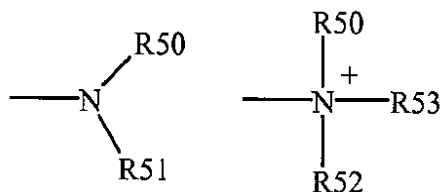
【0038】

「ニトロ」という用語は、当該技術分野において認識されており、 $-NO_2$ を称する。  
「ハロゲン」という用語は、当該技術分野において認識されており、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ または $-I$ を称する。「スルフヒドリル」という用語は当該技術分野において認識されており、 $-SH$ を称する。「ヒドロキシル」という用語は、当該技術分野において認識されており、 $-OH$ を意味する。「スルホニル」という用語は、当該技術分野において認識されており、 $-SO_2$ を称する。「ハライド」は、ハロゲンの対応する陰イオンを称し、「スードハライド(pseudohalide)」は、CottonおよびWilkinsonによる"Advanced Inorganic Chemistry"の560頁に述べられた定義を有する。

【0039】

「アミン」および「アミノ」という用語は、当該技術分野において認識されており、未置換および置換のアミンの両方を称し、例えば、一般式：

【化2】



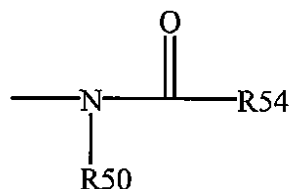
【0040】

により示される部分を称し、ここで、 $R50$ 、 $R51$ および $R52$ の各々は独立して、水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_m-R61$ を表すか、または $R50$ および $R51$ が、それらが結合しているN原子と一緒に、環構造において4から8原子を有するヘテロ環を完成し； $R61$ が、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環または多環を表し； $m$ がゼロまたは1から8の範囲の整数である。他の実施の形態において、 $R50$ および $R51$ （および必要に応じて $R52$ ）の各々が独立して、水素、アルキル、アルケニル、または $-(CH_2)_m-R61$ を表す。それゆえ、「アルキルアミン」という用語は、そこに置換または未置換アルキルが結合した、上述したようなアミン基を含む、すなわち、 $R50$ および $R51$ の内の少なくとも一方はアルキル基である。

【0041】

「アシルアミノ」という用語は、当該技術分野において認識されており、一般式：

【化3】



【0042】

により表される部分を称し、ここで、 $R50$ は先に定義されたものであり、 $R54$ は、水

10

20

30

40

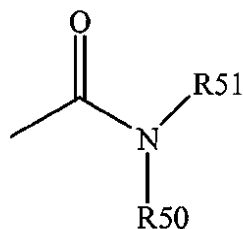
50

素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_m-R61$ を表し、 $m$ および $R61$ は先に定義されたものである。

【0043】

「アミド」という用語は、アミノ置換カルボニルとして当該技術分野において認識されており、一般式：

【化4】



10

【0044】

により表される部分を含み、ここで、 $R50$ および $R51$ は先に定義されたものである。本発明におけるアミドのある実施の形態は、不安定であろうイミドは含まない。

【0045】

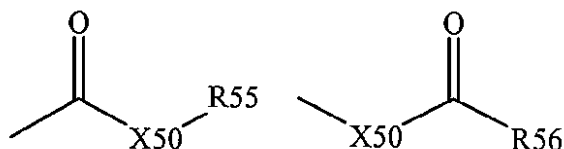
「アルキルチオ」という用語は、そこに硫黄ラジカルが結合した、先に定義されたようなアルキル基を称する。ある実施の形態において、「アルキルチオ」部分は、 $-S-$ アルキル、 $-S-$ アルケニル、 $-S-$ アルキニル、および $-S-(CH_2)_m-R61$ の内の1つにより表され、 $m$ および $R61$ は先に定義されたものである。代表的なアルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオなどが挙げられる。

20

【0046】

「カルボキシル」という用語は、当該技術分野において認識されており、一般式：

【化5】



30

【0047】

により表されるような部分を含み、ここで、 $X50$ は、結合であるかもしくは酸素または硫黄を表し、 $R55$ および $R56$ は、水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_m-R61$ または薬剤的に許容される塩を表し、 $m$ および $R61$ は先に定義されたものである。 $X50$ が酸素であり、 $R55$ または $R56$ が水素でない場合、この式は「エステル」を表す。 $X50$ が酸素であり、 $R55$ が先に定義されたものである場合、この部分は、ここでは、カルボキシル基と称され、特に、 $R55$ が水素である場合、この式は、「カルボン酸」を表す。 $X50$ が酸素であり、 $R56$ が水素である場合、この式は「ホルメート」を表す。一般に、上述した式の酸素原子が硫黄により置換された場合、その式は、「チオカルボニル」基を表す。 $X50$ が硫黄であり、 $R55$ または $R56$ が水素ではない場合、この式は「チオエステル」を表す。 $X50$ が硫黄であり、 $R55$ が水素である場合、この式は、「チオカルボン酸」を表す。 $X50$ が硫黄であり、 $R56$ が水素である場合、この式は「チオホルメート」を表す。他方で、 $X50$ が結合であり、 $R55$ が水素ではない場合、この式は「ケトン」基を表す。 $X50$ が結合であり、 $R55$ が水素である場合、この式は「アルデヒド」基を表す。

40

【0048】

「カルバモイル」という用語は、 $-O(C=O)NR R'$ を称し、ここで、 $R$ および $R'$ は、独立して、 $H$ 、脂肪族基、アリール基またはヘテロアリール基である。

【0049】

「オキソ」という用語は、カルボニル酸素( $=O$ )を称する。

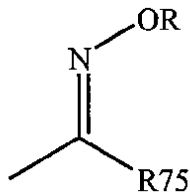
50



## 【 0 0 5 0 】

「オキシム」および「オキシムエーテル」という用語は、当該技術分野において認識されており、一般式：

## 【 化 6 】



10

## 【 0 0 5 1 】

により表される部分を称し、ここで、R 7 5 は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、または  $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}61$  である。この部分は、R が H である場合に「オキシム」であり、R がアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、または  $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}61$  である場合に、「オキシムエーテル」である。

## 【 0 0 5 2 】

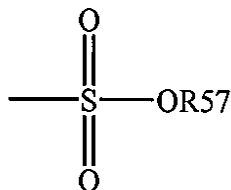
「アルコキシル」または「アルコキシ」という用語は、当該技術分野において認識されており、そこに酸素ラジカルが結合した、先に定義したようなアルキル基を称する。代表的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。「エーテル」は、酸素により共有結合された2つの炭化水素である。したがって、そのアルキルをエーテルにするアルキルの置換基は、 $-\text{O}-$ アルキル、 $-\text{O}-$ アルケニル、 $-\text{O}-$ アルキニル、 $-\text{O}--(\text{CH}_2)_m-\text{R}61$  の内の1つにより表されるような、アルコキシであるかまたはそれに似ており、m および R 6 1 は先に記載したものである。

20

## 【 0 0 5 3 】

「スルホネート」という用語は、当該技術分野において認識されており、一般式：

## 【 化 7 】



30

## 【 0 0 5 4 】

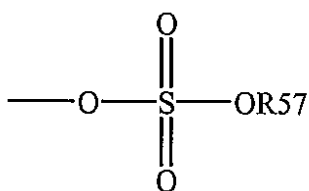
により表される部分を称し、ここで、R 5 7 は電子対、水素、アルキル、シクロアルキル、またはアリールである。

## 【 0 0 5 5 】

「スルフェート」という用語は、当該技術分野において認識されており、一般式：

40

## 【 化 8 】



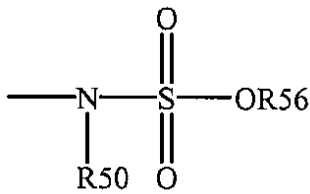
## 【 0 0 5 6 】

により表される部分を称し、ここで、R 5 7 は先に定義されたものである。

## 【 0 0 5 7 】

50

「スルホンアミド」という用語は、当該技術分野において認識されており、一般式：  
【化 9】



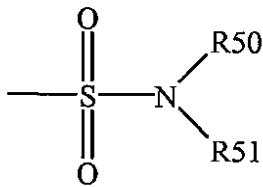
【 0 0 5 8 】

により表される部分を含み、ここで、R 5 0 および R 5 6 は先に定義されたものである。

10

【 0 0 5 9 】

「スルファモイル」という用語は、当該技術分野において認識されており、一般式：  
【化 1 0】



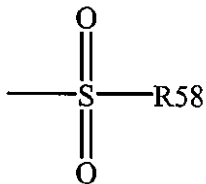
【 0 0 6 0 】

により表される部分を称し、ここで、R 5 0 および R 5 1 は先に定義されたものである。

20

【 0 0 6 1 】

「スルホニル」という用語は、当該技術分野において認識されており、一般式：  
【化 1 1】



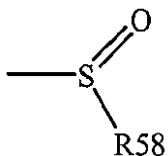
30

【 0 0 6 2 】

により表される部分を称し、ここで、R 5 8 は以下のものの内の 1 つである：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリール。

【 0 0 6 3 】

「スルホキシド」という用語は、当該技術分野において認識されており、一般式：  
【化 1 2】



40

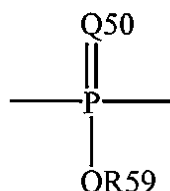
【 0 0 6 4 】

により表される部分を称し、ここで、R 5 8 は先に定義されたものである。

【 0 0 6 5 】

「ホスホリル」という用語は、当該技術分野において認識されており、一般に、式：

## 【化 1 3】

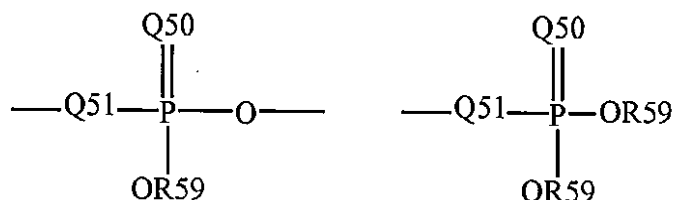


## 【 0 0 6 6】

により表され、ここで、Q 5 0 は S または O を表し、R 5 9 は水素、低級アルキルまたはアリールを表す。例えば、アルキルを置換するのに使用される場合、ホスホリルアルキルのホスホリル基は、一般式：

10

## 【化 1 4】



20

## 【 0 0 6 7】

により表され、ここで、Q 5 0 および R 5 9 の各々は独立して、先に定義されたものであり、Q 5 1 は O、S または N を表す。Q 5 0 が S である場合、ホスホリル部分は「ホスホロチオエート」である。

## 【 0 0 6 8】

例えば、アミノアルケニル、アミノアルキニル、アミドアルケニル、アミドアルキニル、イミノアルケニル、イミノアルキニル、チオアルケニル、チオアルキニル、カルボニル置換アルケニルまたはアルキニルを生成するために、アルケニル基およびアルキニル基に類似の置換を行ってもよい。

## 【 0 0 6 9】

各表現、例えば、アルキル、m、n などの定義は、任意の構造において複数回生じたときに、同じ構造におけるどこかの定義とは独立していることが意図されている。

30

## 【 0 0 7 0】

トリフルリル、トシル、メシル、およびノナフルリルという用語は、当該技術分野において認識されており、それぞれ、トリフルオロメタンスルホニル基、p - トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基、およびノナフルオロブタンスルホニル基を称する。トリフラート、トシラート、メシラート、およびノナフラートという用語は、当該技術分野において認識されており、それぞれ、トリフルオロメタンスルホン酸エステル官能基、p - トルエンスルホン酸エステル官能基、メタンスルホン酸エステル官能基、およびノナフルオロブタンスルホン酸エステル官能基並びにそれらを含む分子を称する。

40

## 【 0 0 7 1】

省略形の Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts および Ms は、それぞれ、メチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、ノナフルオロブタンスルホニル、p - トルエンスルホニル、およびメタンスルホニルを称する。有機化学者により利用される省略形のより包括的なリストが、Journal of Organic Chemistry の各巻の初版に載っている。このリストは、典型的に、Standard List of Abbreviations と題する表に列記されている。

## 【 0 0 7 2】

本発明の組成物中に含まれるある化合物は、特定の幾何学的形態または立体異性形態で存在してもよい。その上、本発明の高分子は、光学活性であってもよい。本発明は、本発

50

明の範囲に含まれる、シスおよびトランス異性体、RおよびS光学異性体、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、それらのラセミ混合物、およびその他の混合物を含むそのような全ての化合物を検討する。追加の非対称炭素原子が、アルキル基などの置換基内に存在してもよい。そのような異性体の全て、並びにそれらの混合物は、本発明に含まれることが意図されている。

【0073】

例えば、本発明の化合物の特定の光学異性体が望ましい場合、それは、不斉合成により、またはキラル補助基による誘導によって調製してもよく、ここで、得られたジアステレオマー混合物は分離され、補助基が分裂されて、純粋な所望の光学異性体を提供する。あるいは、分子が、アミノなどの塩基性官能基、またはカルボキシルなどの酸性官能基を含む場合、適切な光学活性の酸または塩基を有するジアステレオマー塩が形成され、その後、そのような形成されたジアステレオマーが、当該技術分野によく知られた分別結晶またはクロマトグラフ手段によって分割され、その後、純粋な光学異性体が回収される。

【0074】

「置換」または「により置換された」は、そのような置換は、置換された原子および置換基の許容された価数にしたがい、その置換により、安定な化合物、例えば、転移、環化、脱離、または他の反応などによる変換を自発的に経験しない化合物が得られるという暗黙の条件を含むことが理解されよう。

【0075】

「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容される置換基を含むと考えられる。広い態様において、許容される置換基は、有機化合物の非環式と環式、分岐と非分岐、炭素環式とヘテロ環式、芳香族と非芳香族の置換基を含む。実例の置換基としては、例えば、ここに先に記載されたものが挙げられる。許容される置換基は、適切な有機化合物について、1つ以上であっても、同じでも異なってもよい。本発明の目的のためには、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基および/またはヘテロ原子の価数を満足するここに記載された有機化合物の任意の許容される置換基を有していてもよい。ほはは、有機化合物の許容される置換基により、どのようにも制限されることが意図されていない。

【0076】

ここに用いた「保護基」という句は、望ましくない化学変換から潜在的な反応性である官能基を保護する一時的な置換基を意味する。そのような保護基の例としては、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、それぞれ、アルデヒドとケトンのアセタールとケタールが挙げられる。保護基化学の分野が調査されてきた(Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed.; Wiley: New York, 1991)。本発明の化合物の保護形態は、本発明の範囲に含まれる。

【0077】

「極性溶媒」は、DMF、THF、エチレングリコールジメチルエーテル(DME)、DMSO、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、t-ブタノールまたは2-メトキシエチルエーテルなどの2.9以上の誘電率(ε)を有する溶媒を意味する。好ましい極性溶媒は、DMF、DME、NMP、およびアセトニトリルである。

【0078】

「非プロトン性溶媒」は、大気圧にて、周囲温度より高い沸点範囲、好ましくは約25から約190、より好ましくは約80から約160、最も好ましくは約80から150の沸点範囲を有する非求核性溶媒を意味する。そのような溶媒の例は、アセトニトリル、トルエン、DMF、ジグリム、THFまたはDMSOである。

【0079】

「極性の非プロトン性溶媒」は、反応中に本発明の化合物と交換する利用可能な水素を有さない、上述した極性溶媒を意味し、その例には、DMF、アセトニトリル、ジグリム、DMSO、またはTHFがある。

【0080】

「ヒドロキシル溶媒」は、ヒドロキシル部分を含む溶媒を意味し、例えば、水、メタノール、エタノール、tert-ブタノール、およびエチレングリコールがヒドロキシル溶媒である。

【0081】

本発明の目的のために、化学元素は、the Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87,の表紙裏にしたがって特定される。

【0082】

様々な一般的な検討事項

本発明の反応のある実施の形態によれば、反応体、例えば、アミン、アミド、アリールハライド、ヘテロアリールハライドなどを過剰に使用する必要はない。意外なことに、実質的に化学量論的量の試薬を用いて、所望の生成物に、反応が迅速かつ高収率で進行する。例えば、本発明のアミノ化またはアミド化において、アミンまたはアミドは、芳香族化合物に対して、2倍の過剰、または20%以下の過剰な量でしか存在しないであろう。あるいは、芳香族化合物は、アミンまたはアミドに対して、2倍の過剰、または20%以下の過剰な量でしか存在しないであろう。

【0083】

反応は、典型的に、中程度の温度と圧力で進行して、高収率で生成物のアリールアミン、アリールアミドなどを生成する。それゆえ、本発明によれば、中程度の温度で反応から、45%より大きい、75%より大きい、80%より大きい収率で所望の生成物が得られる。この反応は、150 未満、または20~100 の範囲の温度で行ってもよい。ある実施の形態において、反応は周囲温度で行われる。

【0084】

反応は、極性の非プロトン性溶媒を含む、広範囲の溶媒中で行って差し支えない。あるいは、ある実施の形態において、主題の反応は、溶媒を添加せずに行ってもよい。ある実施の形態において、主題の反応は極性溶媒中に行ってもよい。ある実施の形態において、主題の反応は、非プロトン性溶媒中に行ってもよい。ある実施の形態において、主題の反応は、極性の非プロトン性溶媒中に行ってもよい。ある実施の形態において、主題の反応は、ヒドロキシル溶媒中に行ってもよい。

【0085】

穏やかな条件下で、および/または非極性溶媒で行うことのできる、アリールアミン、アリールアミドなどの合成スキームを提供する能力には、特に、農業および医薬業界、並びに高分子業界において、広い用途がある。この点に関して、主題の反応は、敏感な官能基、例えば、そうしなければ厳しい反応条件下で変化し易いであろう反応体または生成物に特にうまく適している。

【0086】

主題のアミンのアリール化、アミドのアリール化などは、アリールアミン、アリールアミドなどのライブラリを生成するためのコンビナトリアル合成スキームの一部として使用しても差し支えない。したがって、本発明の別の態様は、アリールアミン、アリールアミドなどの多様なライブラリを生成するための主題の方法の使用、およびライブラリ自体に関する。これらのライブラリは、例えば、反応体（本発明の反応を行う前の）の置換基、例えば、アリール基、アミン、アミドなどにより、または生成物（本発明の反応を行った後）の置換基、例えば、アリールアミン、アリールアミド、ビアリールなどにより、不溶性支持体に結合されても、または可溶性であっても差し支えない。

【0087】

本発明のリガンドおよびそれに基づく方法により、当該技術分野に公知のリガンドおよび方法を使用したら、観察された生成物がかなりの量では生成されないような条件下で、  
- 遷移金属触媒によるアミノ化、アミド化などにより - 炭素 - ヘテロ原子および炭素 - 炭素結合を形成することができる。ある実施の形態において、本発明のリガンドおよび方法は、50 未満の温度で上述した変換を触媒し、ある実施の形態において、そそれは

10

20

30

40

50

、室温で行われる。反応が所定の組の条件下で行われると言われた場合、それは、反応速度が、48時間以内、24時間以内、または12時間以内で、出発材料の大半が消費される、またはかなりの量の所望の生成物が生成されるようなものであることを意味する。ある実施の形態において、本発明のリガンドおよび方法は、限定的な試薬に対して1モル%未満の触媒錯体を利用して上述した変換を触媒する、ある実施の形態において、限定的な試薬に対して、0.01モル%未満の触媒錯体、ある実施の形態において、0.0001モル%未満の触媒錯体を利用される。

#### 【0088】

本発明のリガンドおよびそれに基づく方法は、当該技術分野に公知の追加の方法が施された後に、所望の最終生成物に変換される、例えば、医薬品化学プログラム、薬事、殺虫剤、抗ウイルス薬および抗真菌剤における化合物をもたらす、合成中間体を生成するのに使用して差し支えない。さらに、本発明のリガンドおよびそれに基づく方法は、所望の最終生成物への確立された経路の効率を増加させる、および/またはその経路を短くする、例えば、医薬品化学プログラム、薬事、殺虫剤、抗ウイルス薬および抗真菌剤における化合物をもたらすために使用してもよい。

#### 【0089】

本発明のある態様は、C-Nクロスカップリング反応において優れた反応性および安定性を示す、新規のビアリールジアルキルホスフィンリガンドからなる触媒を提供し、以前の触媒系が有する多くの制限を克服する。

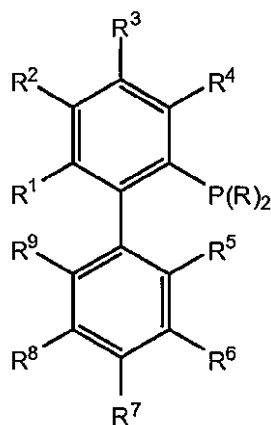
#### 【0090】

本発明のリガンド

ビフェニル系リガンド

ある実施の形態において、本発明は、I：

#### 【化15】



I

#### 【0091】

により表されるリガンドに関し、ここで、

Rは、各存在毎に独立して、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、および $-(CH_2)_m-R^{10}$ からなる群より選択され；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ の内の少なくとも1つが $-OR^{11}$ であるという条件で、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ が、各存在毎に独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$ 、および $-(CH_2)_m-R^{10}$ からなる群より選択されるか；または $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ の任意の2つの隣接するものが、それらが結合している炭素と一緒に、5員または6員の置換または未置換のアリールまたはヘテロアリール環を形成し；

$R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ は、各存在毎に独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-Si(R^{11})_3$ 、 $-(CH_2)_m-R^{10}$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{11}$ および $-N(R^{11})_2$ からなる群より選択され；

$R^6$ および $R^8$ は、各存在毎に独立して、水素、低級アルキルおよびハロゲンからなる群より選択されるか；または、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、または $R^9$ の任意の2つの隣接するものが、それらが結合する炭素と一緒にあって、5員または6員の置換または未置換のアリールまたはヘテロアリール環を形成し；

$R^{10}$ は、未置換または置換アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、または多環を表し；

10

$R^{11}$ は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群より選択され；

$m$ は、各存在毎に独立して、0から8までの整数であり；

前記リガンドは、アキラルであるか、またはキラルである場合、1つの立体異性体または立体異性体の混合物である。

#### 【0092】

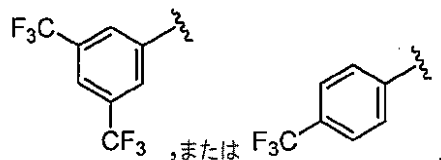
ある実施の形態において、本発明は、 $R$ がアルキル、アリールまたはシクロアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

#### 【0093】

20

ある実施の形態において、本発明は、 $R$ が、 $Cy$ 、 $i-Pr$ 、 $C_5H_{11}$ 、 $Me$ 、 $Et$ 、1-アダマンチル、 $t-Bu$ 、

#### 【化16】



#### 【0094】

30

である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

#### 【0095】

ある実施の形態において、本発明は、 $R$ が $Cy$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

#### 【0096】

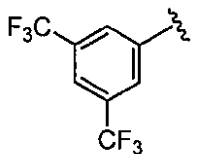
ある実施の形態において、本発明は、 $R$ が1-アダマンチルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

#### 【0097】

ある実施の形態において、本発明は、 $R$ が、

#### 【化17】

40



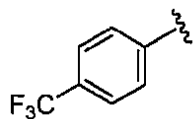
#### 【0098】

である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

#### 【0099】

ある実施の形態において、本発明は、 $R$ が、

## 【化 18】



## 【0100】

である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【0101】

ある実施の形態において、本発明は、Rが、t-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

10

## 【0102】

ある実施の形態において、本発明は、Rが、i-Prである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【0103】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ が、各存在毎に独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^1)_3$ 、および $-(CH_2)_m-R^{10}$ からなる群より選択される、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【0104】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^4$ が $-OR^{11}$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

20

## 【0105】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【0106】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【0107】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

30

## 【0108】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【0109】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【0110】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

40

## 【0111】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【0112】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^1$ が $-OMe$ または $-Oi-Pr$ であり、 $R^4$ が $-Oi-Pr$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【0113】

50



ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が $-OR^{11}$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0114】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0115】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0116】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0117】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0118】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0119】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0120】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0121】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0122】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0123】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0124】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が水素である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0125】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ が水素である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0126】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0127】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0128】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ がi-Prである、上述した

10

20

30

40

50

リガンドの内の任意の1つに関する。

【0129】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ が $-OR^{11}$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0130】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0131】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ が、 $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

10

【0132】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0133】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ が $-N(R^{11})_2$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0134】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ が $-N(R^{11})_2$ であり、 $R^{11}$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

20

【0135】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ が $-N(R^{11})_2$ であり、 $R^{11}$ がMe、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0136】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ が $-N(R^{11})_2$ であり、 $R^{11}$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0137】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ および $R^9$ が $-OR^{11}$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

30

【0138】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ および $R^9$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0139】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ および $R^9$ が、 $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0140】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ および $R^9$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

40

【0141】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^8$ および $R^9$ が、それらが結合した炭素と一緒にあって、アリアル環を形成する、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0142】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^8$ および $R^9$ が、それらが結合した炭素と一緒にあって、6員環を形成する、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0143】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^8$ および $R^9$ が、それらが結合した炭素と一緒にあって、6員のアリアル環を形成する、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0144】

50

ある実施の形態において、本発明は、 $R^6$ および $R^7$ が水素である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0145】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^6$ および $R^8$ が水素である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0146】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ が水素である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0147】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ が水素である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

10

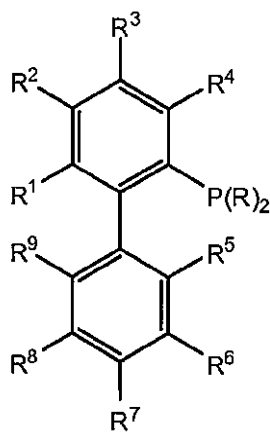
【0148】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ が水素である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0149】

ある実施の形態において、本発明は、I：

【化19】



20

I

30

【0150】

により表されるリガンドに関し、ここで、

$R$ は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、および $-(CH_2)_m-R^{10}$ からなる群より選択され；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ の内の少なくとも2つが $-OR^{11}$ であるという条件で、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ が、各存在毎に独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$ 、および $-(CH_2)_m-R^{10}$ からなる群より選択されるか；または $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ の任意の2つの隣接するものが、それらが結合している炭素と一緒に、5員または6員の置換または未置換のアリールまたはヘテロアリール環を形成し；

40

$R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-Si(R^{11})_3$ 、および $-(CH_2)_m-R^{10}$ からなる群より選択され；

$R^6$ および $R^8$ は、各存在毎に独立して、水素、低級アルキルおよびハロゲンからなる群より選択され；

$R^{10}$ は、未置換または置換アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、または多環を表し；

$R^{11}$ は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ア

50

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、各存在毎に独立して、0から8までの整数であり；

前記リガンドは、アキラルであるか、またはキラルである場合、1つの立体異性体または立体異性体の混合物である。

【0151】

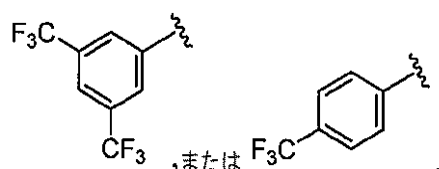
ある実施の形態において、本発明は、Rがアルキル、アリールまたはシクロアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0152】

ある実施の形態において、本発明は、Rが、Cy、i-Pr、C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>、Me、Et、1-アダマンチル、t-Bu、

10

【化20】



【0153】

である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0154】

20

ある実施の形態において、本発明は、RがCyである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

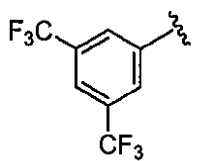
【0155】

ある実施の形態において、本発明は、Rが1-アダマンチルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0156】

ある実施の形態において、本発明は、Rが、

【化21】



30

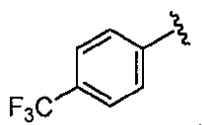
【0157】

である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0158】

ある実施の形態において、本発明は、Rが、

【化22】



40

【0159】

である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0160】

ある実施の形態において、本発明は、Rが、t-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0161】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>が、各存在毎に独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘ

50

テロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$ 、および $-(CH_2)_m-R^{10}$ からなる群より選択される、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0162】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0163】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0164】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が、 $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0165】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0166】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が、 $-OR^{11}$ であり、 $R^1$ が $-OMe$ または $-O-i-Pr$ であり、 $R^4$ が $-O-i-Pr$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0167】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が $-OR^{11}$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0168】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0169】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が、 $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0170】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0171】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0172】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0173】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^4$ が、 $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0174】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0175】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0176】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0177】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0178】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0179】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0180】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ がi-Prである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

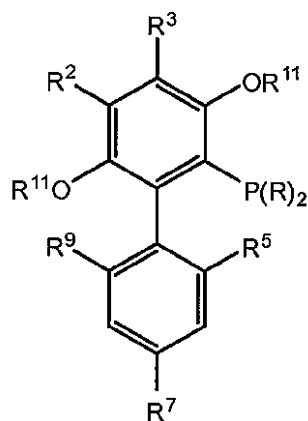
【0181】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^6$ および $R^8$ が水素である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0182】

ある実施の形態において、本発明は、II：

【化23】



II

【0183】

により表されるリガンドに関し、ここで、

$R$ は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、および $-(CH_2)_m-R^{10}$ からなる群より選択され；

$R^2$ および $R^3$ が、各存在毎に独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$ 、および $-(CH_2)_m-R^{10}$ からなる群より選択されるか；または $R^2$ および $R^3$ の任意の2つの隣接するものが、それらが結合している炭素と一緒にあって、5員または6員の置換または未置換のアリールまたはヘテロアリール環を形成し；

$R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-Si(R^{11})_3$ 、および $-(CH_2)_m-R^{10}$ からなる群より選択され；

$R^6$ および $R^8$ は、各存在毎に独立して、水素、低級アルキルおよびハロゲンからなる群

より選択され；

$R^{10}$ は、未置換または置換アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、または多環を表し；

$R^{11}$ は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群より選択され；

mは、各存在毎に独立して、0から8までの整数であり；

前記リガンドは、アキラルであるか、またはキラルである場合、1つの立体異性体または立体異性体の混合物である。

【0184】

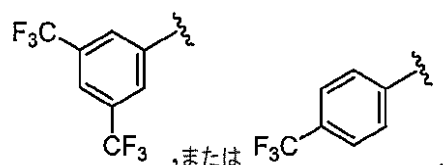
10

ある実施の形態において、本発明は、Rがアルキル、アリールまたはシクロアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0185】

ある実施の形態において、本発明は、Rが、Cy、i-Pr、 $C_5H_{11}$ 、Me、Et、1-アダマンチル、t-Bu、

【化24】



20

【0186】

である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0187】

ある実施の形態において、本発明は、RがCyである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0188】

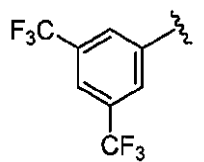
ある実施の形態において、本発明は、Rが1-アダマンチルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0189】

30

ある実施の形態において、本発明は、Rが、

【化25】



【0190】

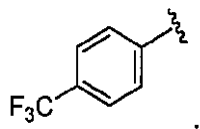
である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0191】

40

ある実施の形態において、本発明は、Rが、

【化26】



【0192】

である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0193】

ある実施の形態において、本発明は、Rがt-Buである、上述したリガンドの内の任

50

意の1つに関する。

【0194】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^{11}$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0195】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^{11}$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0196】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^{11}$ の1つがMeであり、 $R^{11}$ のもう一つがi-Prである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

10

【0197】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^{11}$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0198】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^{11}$ がi-Prである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0199】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が、各存在毎に独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$ 、および $-(CH_2)_m-R^{10}$ からなる群より選択される、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

20

【0200】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が $-OR^{11}$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0201】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0202】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

30

【0203】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0204】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0205】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

40

【0206】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が、それらが結合している炭素と一緒に、5員または6員の置換または未置換のアリールまたはヘテロアリール環を形成する、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0207】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が、それらが結合している炭素と一緒に、6員の置換または未置換のアリール環を形成する、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0208】

50



ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が、一緒になって、 $-CH=CH-CH=CH-$ を形成する、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0209】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0210】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

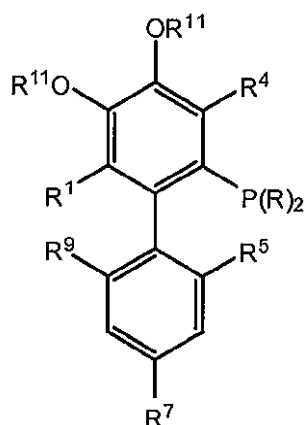
【0211】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ がi-Prである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0212】

ある実施の形態において、本発明は、III：

【化27】



III

【0213】

により表されるリガンドに関し、ここで、

$R$ は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、および $-(CH_2)_m-R^{10}$ からなる群より選択され；

$R^1$ および $R^4$ は、各存在毎に独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$ 、および $-(CH_2)_m-R^{10}$ からなる群より選択され；

$R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-Si(R^{11})_3$ 、および $-(CH_2)_m-R^{10}$ からなる群より選択され；

$R^6$ および $R^8$ は、各存在毎に独立して、水素、低級アルキルおよびハロゲンからなる群より選択され；

$R^{10}$ は、未置換または置換アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、または多環を表し；

$R^{11}$ は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群より選択され；

$m$ は、各存在毎に独立して、0から8までの整数であり；

前記リガンドは、キラルである場合、1つの立体異性体または立体異性体の混合物であ

る。

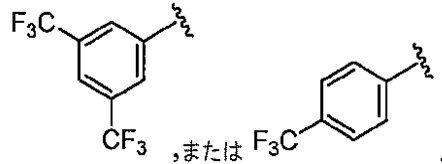
【 0 2 1 4 】

ある実施の形態において、本発明は、R がアルキル、アリールまたはシクロアルキルである、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 1 5 】

ある実施の形態において、本発明は、R が、C y、i - P r、C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>、M e、E t、1 - アダマンチル、t - B u、

【 化 2 8 】



10

【 0 2 1 6 】

である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 1 7 】

ある実施の形態において、本発明は、R が C y である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 1 8 】

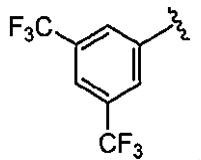
ある実施の形態において、本発明は、R が 1 - アダマンチルである、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

20

【 0 2 1 9 】

ある実施の形態において、本発明は、R が、

【 化 2 9 】



30

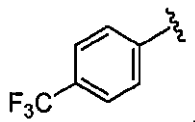
【 0 2 2 0 】

である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 2 1 】

ある実施の形態において、本発明は、R が、

【 化 3 0 】



【 0 2 2 2 】

である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 2 3 】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>11</sup>がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 2 4 】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>11</sup>が、M e、E t、n - P r、i - P r、n - B u、i - B u、または s - B u である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 2 5 】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>11</sup>が M e である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

40

50

## 【0226】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が、各存在毎に独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$ 、および $-(CH_2)_m-R^{10}$ からなる群より選択される、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【0227】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【0228】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

10

## 【0229】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【0230】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【0231】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

20

## 【0232】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【0233】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【0234】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

30

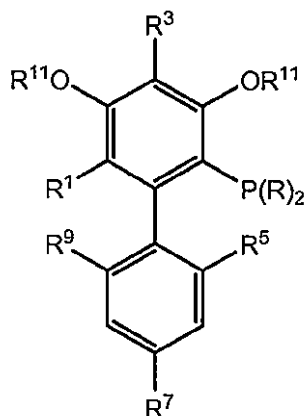
## 【0235】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ がi-Prである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【0236】

ある実施の形態において、本発明は、IV：

## 【化 3 1】



IV

10

## 【 0 2 3 7 】

により表されるリガンドに関し、ここで、

R は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、および  $-(CH_2)_m-R^{10}$  からなる群より選択され；

20

R¹ および R³ は、各存在毎に独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^{11})_3$ 、および  $-(CH_2)_m-R^{10}$  からなる群より選択され；

R⁵、R⁷ および R⁹ は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-Si(R^{11})_3$ 、および  $-(CH_2)_m-R^{10}$  からなる群より選択され；

R⁶ および R⁸ は、各存在毎に独立して、水素、低級アルキルおよびハロゲンからなる群より選択され；

R¹⁰ は、未置換または置換アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、または多環を表し；

30

R¹¹ は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群より選択され；

m は、各存在毎に独立して、0 から 8 までの整数であり；

前記リガンドは、キラルである場合、1 つの立体異性体または立体異性体の混合物である。

## 【 0 2 3 8 】

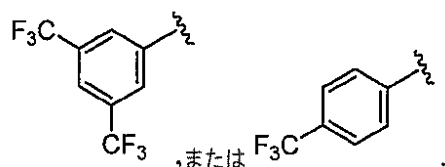
ある実施の形態において、本発明は、R がアルキル、アリールまたはシクロアルキルである、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

40

## 【 0 2 3 9 】

ある実施の形態において、本発明は、R が、Cy、i-Pr、C₅H₁₁、Me、Et、1-アダマンチル、t-Bu、

## 【化 3 2】



## 【 0 2 4 0 】

50

である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 4 1 】

ある実施の形態において、本発明は、R が C y である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 4 2 】

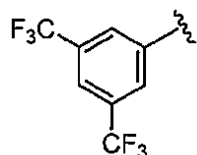
ある実施の形態において、本発明は、R が 1 - アダマンチルである、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 4 3 】

ある実施の形態において、本発明は、R が、

【 化 3 3 】

10



【 0 2 4 4 】

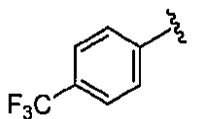
である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 4 5 】

ある実施の形態において、本発明は、R が、

【 化 3 4 】

20



【 0 2 4 6 】

である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 4 7 】

ある実施の形態において、本発明は、R が t - B u である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 4 8 】

30

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>11</sup>がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 4 9 】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>11</sup>が、Me、Et、n - Pr、i - Pr、n - Bu、i - Bu、または s - Bu である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 5 0 】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>11</sup>が Me である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 5 1 】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>1</sup>および R<sup>3</sup>が、各存在毎に独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR<sup>11</sup>、-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、-Si(R<sup>11</sup>)<sub>3</sub>、および -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>10</sup>からなる群より選択される、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

40

【 0 2 5 2 】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>1</sup>および R<sup>3</sup>が -OR<sup>11</sup>である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 5 3 】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>1</sup>および R<sup>3</sup>が -OR<sup>11</sup>であり、R<sup>11</sup>がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

50

## 【 0 2 5 4 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^3$ が、 $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【 0 2 5 5 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^3$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【 0 2 5 6 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^3$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

10

## 【 0 2 5 7 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^3$ がMeである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【 0 2 5 8 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【 0 2 5 9 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

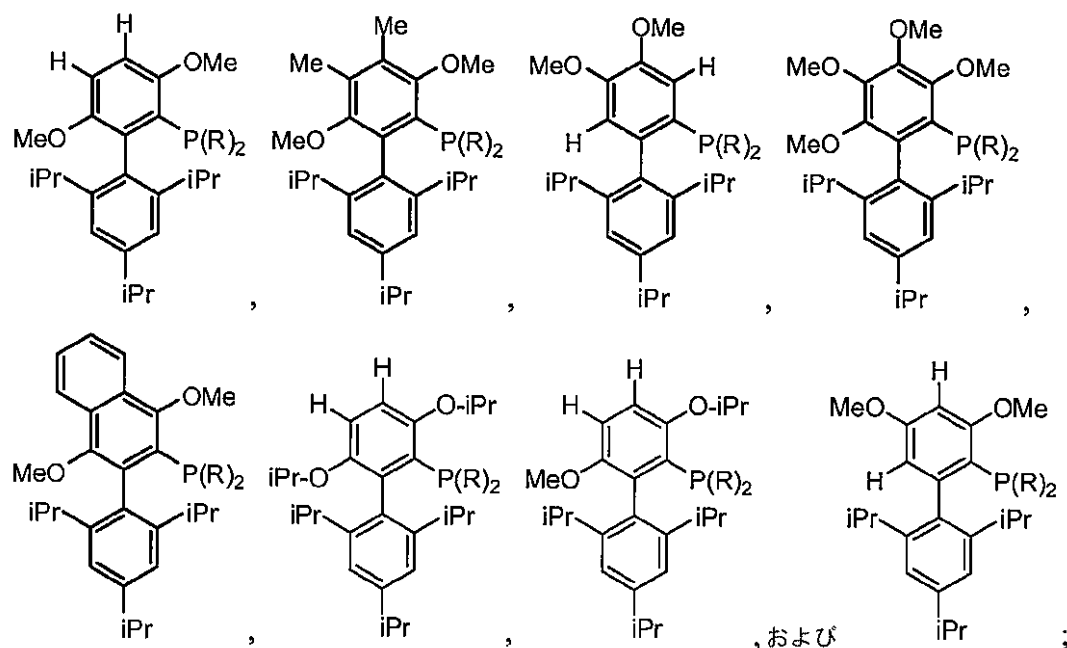
20

## 【 0 2 6 0 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^5$ 、 $R^7$ および $R^9$ がi-Prである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【 0 2 6 1 】

ある実施の形態において、本発明は、  
【化35】



30

40

## 【 0 2 6 2 】

からなる群より選択されるリガンドに関し、ここで、

Rは、各存在毎に独立して、アルキル、アリール、およびシクロアルキルからなる群より選択される。

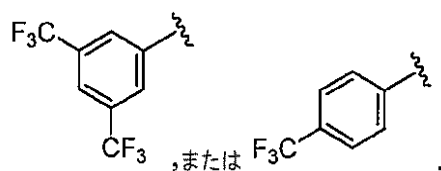
## 【 0 2 6 3 】

ある実施の形態において、本発明は、Rが、Cy、i-Pr、C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>、Me、Et、

50

1 - アダマンチル、t - Bu、

【化 3 6】



【 0 2 6 4 】

である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 6 5 】

10

ある実施の形態において、本発明は、R が Cy である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

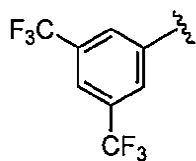
【 0 2 6 6 】

ある実施の形態において、本発明は、R が 1 - アダマンチルである、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 6 7 】

ある実施の形態において、本発明は、R が、

【化 3 7】



20

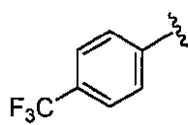
【 0 2 6 8 】

である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 6 9 】

ある実施の形態において、本発明は、R が、

【化 3 8】



30

【 0 2 7 0 】

である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 7 1 】

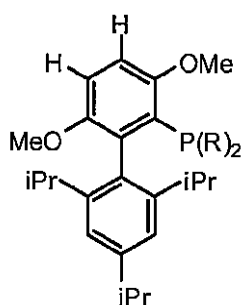
ある実施の形態において、本発明は、R が t - Bu である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【 0 2 7 2 】

1 つの実施の形態において、本発明は、

40

【化 3 9】



50

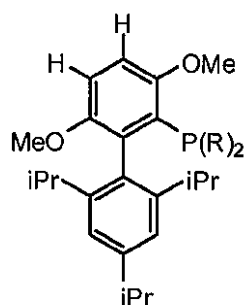
## 【 0 2 7 3 】

により表されるリガンドに関し、RがC<sub>y</sub>である。

## 【 0 2 7 4 】

1つの実施の形態において、本発明は、

## 【 化 4 0 】



10

## 【 0 2 7 5 】

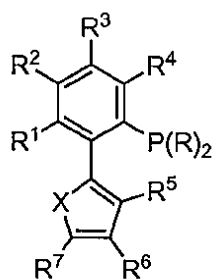
により表されるリガンドに関し、Rはt-Buである。

## 【 0 2 7 6 】

ヘテロアリアル系リガンド

ある実施の形態において、本発明は、V：

## 【 化 4 1 】



V

20

30

## 【 0 2 7 7 】

により表されるリガンドに関し、ここで、

Xは、O、NR<sup>8</sup>、およびSからなる群より選択され；

Rは、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アラルキル、ヘテロアラルキル、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>10</sup>からなる群より選択され；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>の内の少なくとも2つが-OR<sup>11</sup>であるという条件で、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>が、各存在毎に独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR<sup>11</sup>、-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、-Si(R<sup>11</sup>)<sub>3</sub>、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>10</sup>からなる群より選択されるか；またはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>の任意の2つの隣接するものが、それらが結合している炭素と一緒に、5員または6員の置換または未置換のアリアルまたはヘテロアリアル環を形成し；

40

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アラルキル、ヘテロアラルキル、-Si(R<sup>11</sup>)<sub>3</sub>、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>10</sup>からなる群より選択されるか；またはR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、およびR<sup>7</sup>の任意の2つの隣接するものが、それらが結合している炭素と一緒に、5員または6員の置換または未置換のアリアルまたはヘテロアリアル環を形成し；

R<sup>8</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR<sup>11</sup>、-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、-Si(R<sup>11</sup>)<sub>3</sub>、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>10</sup>を表し；

50



$R^{10}$ は、未置換または置換アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、または多環を表し；

$R^{11}$ は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群より選択され；

$m$ は、各存在毎に独立して、0から8までの整数であり；

前記リガンドは、アキラルであるか、またはキラルである場合、1つの立体異性体または立体異性体の混合物である。

【0278】

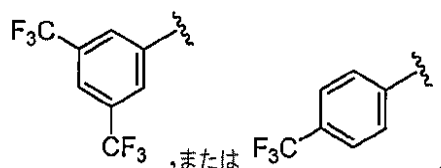
ある実施の形態において、本発明は、 $R$ がアルキル、アリールまたはシクロアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

10

【0279】

ある実施の形態において、本発明は、 $R$ が、 $Cy$ 、 $i-Pr$ 、 $C_5H_{11}$ 、 $Me$ 、 $Et$ 、1-アダマンチル、 $t-Bu$ 、

【化42】



20

【0280】

である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0281】

ある実施の形態において、本発明は、 $R$ が $Cy$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0282】

ある実施の形態において、本発明は、 $R$ が1-アダマンチルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0283】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^4$ が、各存在毎に独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-Si(R^1)_3$ 、および $-(CH_2)_m-R^{10}$ からなる群より選択される、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

30

【0284】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0285】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

40

【0286】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ が、 $Me$ 、 $Et$ 、 $n-Pr$ 、 $i-Pr$ 、 $n-Bu$ 、 $i-Bu$ 、または $s-Bu$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0287】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^1$ および $R^4$ が $-OR^{11}$ であり、 $R^{11}$ が $Me$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

【0288】

ある実施の形態において、本発明は、 $X$ が $O$ または $NR^8$ である、上述したリガンドの

50

内の任意の 1 つに関する。

【0289】

ある実施の形態において、本発明は、X が O である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【0290】

ある実施の形態において、本発明は、X が  $\text{NR}^8$  である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【0291】

ある実施の形態において、本発明は、 $\text{R}^8$  が水素またはアルキルである、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

10

【0292】

ある実施の形態において、本発明は、 $\text{R}^8$  がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【0293】

ある実施の形態において、本発明は、 $\text{R}^8$  が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、または s-Bu である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【0294】

ある実施の形態において、本発明は、 $\text{R}^8$  が Me である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【0295】

20

ある実施の形態において、本発明は、 $\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、環を形成している、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【0296】

ある実施の形態において、本発明は、 $\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、6 員環を形成している、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【0297】

ある実施の形態において、本発明は、 $\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、アリアル環を形成している、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【0298】

ある実施の形態において、本発明は、 $\text{R}^6$  および  $\text{R}^7$  が、それらが結合している炭素と一緒にあって、6 員のアリアル環を形成している、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

30

【0299】

ある実施の形態において、本発明は、 $\text{R}^5$  が水素である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【0300】

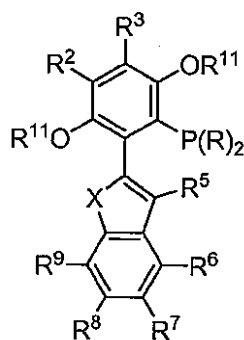
ある実施の形態において、本発明は、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  が水素である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

【0301】

ある実施の形態において、本発明は、VI：

40

## 【化 4 3】



VI

10

## 【 0 3 0 2】

により表されるリガンドに関し、ここで、

Xは、O、N R<sup>12</sup>、およびSからなる群より選択され；

Rは、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、および - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - R<sup>10</sup>からなる群より選択され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、各存在毎に独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR<sup>11</sup>、-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、-Si(R<sup>11</sup>)<sub>3</sub>、および - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - R<sup>10</sup>からなる群より選択されるか；またはR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の任意の2つの隣接するものが、それらが結合している炭素と一緒にあって、5員または6員の置換または未置換のアリールまたはヘテロアリール環を形成し；

20

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、およびR<sup>9</sup>は、各存在毎に独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR<sup>11</sup>、-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、-Si(R<sup>11</sup>)<sub>3</sub>、および - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - R<sup>10</sup>からなる群より選択され；

R<sup>10</sup>は、未置換または置換アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロ環、または多環を表し；

30

R<sup>11</sup>は、各存在毎に独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、およびヘテロアラルキルからなる群より選択され；

R<sup>12</sup>は、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR<sup>11</sup>、-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、-Si(R<sup>11</sup>)<sub>3</sub>、および - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - R<sup>10</sup>を表し；

mは、各存在毎に独立して、0から8までの整数であり；

前記リガンドは、アキラルであるか、またはキラルである場合、1つの立体異性体または立体異性体の混合物である。

## 【 0 3 0 3】

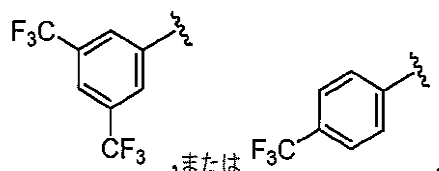
40

ある実施の形態において、本発明は、Rがアルキル、アリールまたはシクロアルキルである、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【 0 3 0 4】

ある実施の形態において、本発明は、Rが、Cy、i-Pr、C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>、Me、Et、1-アダマンチル、t-Bu、

## 【化 4 4】



## 【 0 3 0 5 】

である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 3 0 6 】

ある実施の形態において、本発明は、R が C y である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。 10

## 【 0 3 0 7 】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>11</sup>がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 3 0 8 】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>11</sup>が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 3 0 9 】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>11</sup>がMeである、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。 20

## 【 0 3 1 0 】

ある実施の形態において、本発明は、X が O または N R<sup>12</sup>である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 3 1 1 】

ある実施の形態において、本発明は、X が O である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 3 1 2 】

ある実施の形態において、本発明は、X が N R<sup>12</sup>である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 3 1 3 】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>12</sup>が水素またはアルキルである、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。 30

## 【 0 3 1 4 】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>12</sup>がアルキルである、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 3 1 5 】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>12</sup>が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、またはs-Buである、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 3 1 6 】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>12</sup>がMeである、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。 40

## 【 0 3 1 7 】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、およびR<sup>9</sup>が水素である、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 3 1 8 】

ある実施の形態において、本発明は、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、各存在毎に独立して、水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、アラルキル、ヘテロアラルキル、-OR<sup>11</sup>、-N(R<sup>11</sup>)<sub>2</sub>、-Si(R<sup>11</sup>)<sub>3</sub>、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>10</sup>からなる群より選択される、上述したリガンドの内の任意の 1 つに関する。 50

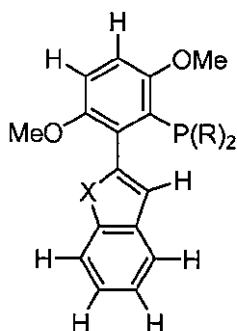
## 【 0 3 1 9 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R^2$ および $R^3$ が水素である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【 0 3 2 0 】

1つの実施の形態において、本発明は、式VII：

## 【 化 4 5 】



VII

10

## 【 0 3 2 1 】

のリガンドに関し、ここで、各存在毎に独立して、

20

$R$ は、アルキル、シクロアルキル、およびアリールからなる群より選択され；

$X$ は $O$ または $NR^{12}$ である。

## 【 0 3 2 2 】

ある実施の形態において、本発明は、 $X$ が $O$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【 0 3 2 3 】

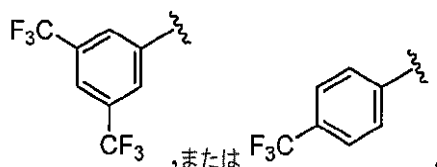
ある実施の形態において、本発明は、 $X$ が $NR^{12}$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【 0 3 2 4 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R$ が、 $Cy$ 、 $i-Pr$ 、 $C_5H_{11}$ 、 $Me$ 、 $Et$ 、 $1-アダムンチル$ 、 $t-Bu$ 、

30

## 【 化 4 6 】



## 【 0 3 2 5 】

である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

40

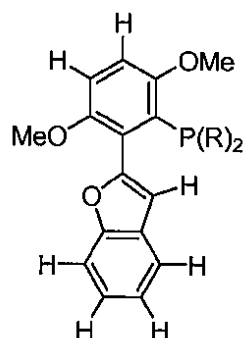
## 【 0 3 2 6 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R$ が $Cy$ である、上述したリガンドの内の任意の1つに関する。

## 【 0 3 2 7 】

1つの実施の形態において、本発明は、

## 【化 4 7】



10

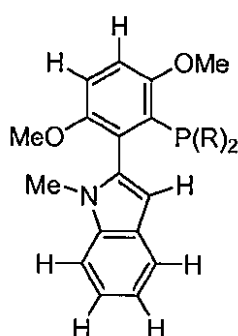
## 【 0 3 2 8】

により表されるリガンドに関し、R が C y である。

## 【 0 3 2 9】

1 つの実施の形態において、本発明は、

## 【化 4 8】



20

## 【 0 3 3 0】

により表されるリガンドに関し、R は C y である。

## 【 0 3 3 1】

例示の触媒反応

30

ここに記載するように、本発明の第 1 の態様は、遷移金属のための新規のリガンドに関する。本発明の第 2 の態様は、遷移金属触媒による炭素 - ヘテロ原子および炭素 - 炭素結合形成反応（例えば、鈴木カップリング、菌頭カップリング、およびスチレクロスカップリング）における、これらのリガンドを含む触媒の使用に関する。主題の方法は、様々な適切な基質、触媒の回転数、反応条件、および効率を含む、遷移金属触媒による反応の多くの特徴を改善する。

## 【 0 3 3 2】

本発明の第 1 の態様は、アミンまたはアミドを、活性化基 X を有する基質アリール基と組み合わせる工程を含む、遷移金属触媒によるアミノ化またはアミド化反応に関する。この反応は、新規のリガンドを含む、少なくとも触媒量の遷移金属触媒を含み、この組合せは、アミンまたはアミドのアリール化を触媒するためのその金属触媒に適切な条件下に維持される。

40

## 【 0 3 3 3】

適切な基質のアリール化合物としては、ベンゼン、ナフタレン、アントラセンおよびフェナントレンなどの単純な芳香族環（単環または多環）；またはピロール、チオフェン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサテン、フェノキサチン、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリ

50

ン、フェナントリジン、アクリジン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェナルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキサラン、チオラン、オキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンなどの複素環式芳香族環（単環または多環）から由来の化合物が挙げられる。好ましい実施の形態において、5員、6員または7員環（より大きな多環の一部であっても差し支えない）において反応性基Xで置換されてもよい。

#### 【0334】

ある実施の形態において、アリール置換基は、フェニルおよびフェニル誘導体、複素環式芳香族化合物、多環式の芳香族および複素環式芳香族化合物、およびそれらの官能化誘導体からなる群より選択してもよい。単純な芳香族環および複素環式芳香族環に由来の適切な芳香族化合物としては、以下に限られないが、ピリジン、イミジゾール(imidazole)、キノリン、フラン、ピロール、チオフェンなどが挙げられる。縮合環系から由来の適切な芳香族化合物としては、以下に限られないが、ナフタレン、アントラセン、テトラリン、インドールなどが挙げられる。

#### 【0335】

適切な芳香族化合物は、式  $Z_pArX$  を有していてよく、Xは活性化置換基である。活性化置換基Xは、良好な離脱基として特徴付けられる。一般に、離脱基は、ハロゲン化物またはスルホンネートなどの基である。適切な活性化置換基としては、ほんの一例として、塩化物イオン、臭化物イオン、およびヨウ化物イオンなどのハライド、並びにトリフラート、メシラート、ノナフラート、およびトシラートなどのスルホン酸エステルが挙げられる。ある実施の形態において、離脱基は、ヨウ化物イオン、臭化物イオン、および塩化物イオンから選択されるハライドである。

#### 【0336】

Zは、芳香族環上の1つ以上の随意的な置換基を表すが、Zの各存在毎（ $p > 1$ ）に独立して選択される。ほんの一例として、置換基の各存在は、独立して、価数と安定性の許す限り、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（例えば、エステル、カルボキシレート、またはホルメート）、チオカルボニル（例えば、チオールエステル、チオールカルボキシレート、またはチオールホルメート）、ケチル、アルデヒド、アミノ、アシルアミノ、アミド、アミジノ、シアノ、ニトロ、アジド、スルホニル、スルホキシド、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスフィネート、 $-(CH_2)_m-R_{80}-$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-R_{80}$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-R_{80}$ 、または上記のもしくはは固体または高分子支持体の離脱基であり得； $R_{80}$ は、置換または未置換アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し、nおよびmは、各存在毎に独立して、ゼロまたは1から6までの範囲の整数である。pは、このましくは0から5までの範囲にあることが好ましい。縮合環について、アリール基の置換部位の数が増える場合、pは適切に調節されるであろう。

#### 【0337】

ある実施の形態において、適切な置換基Zとしては、アルキル、アリール、アシル、ヘテロアリール、アミノ、カルボン酸エステル、カルボン酸、水素、エーテル、チオエーテル、アミド、カルボキシアミド、ニトロ、ホスホン酸、ヒドロキシル、スルホン酸、ハライド、擬ハライド基、およびそれらの置換誘導体が挙げられ、pは0から5までの範囲にある。特に、反応は、アセタール、アミドおよびシリルエーテルに適合すると予測される。縮合環について、芳香族環の置換部位の数が増えた場合、pは適切に調節されるであろう。

#### 【0338】

様々な基質アリール基が本発明の方法において有用である。基質の選択は、使用すべきアミン、ボロン酸、ケトンなどおよび所望の生成物などの要因に依存し、適切なアリール

基質は、これらの教示により当業者には明らかになるであろう。アリール基質がどのような干渉官能基も含まないことが好ましいと理解されよう。さらに、全ての活性化アリール基質が全てのアミン、アミドなどと反応するわけではないことも理解されよう。

【0339】

反応性アミン、アミドなどは、基質のアリール基とは別の分子であっても、または同じ分子の置換基（例えば、分子内の変化について）であっても差し支えない。ニトライトまたはシアネートなどの窒素含有分子は、本発明の方法によって結合されてもよく、または「アミン、アミドなど」という用語に含まれると考えるべきである。

【0340】

アミン、アミドなどは、所望の反応生成物を提供するように選択される。アミン、アミドなどは、官能化されてもよい。アミン、アミドなどは、以下に限られないが、非環式、環式または複素環式化合物、縮合環化合物、アリール、ヘテロアリールまたはそれらの誘導体を含む様々な構造タイプから選択してよい。芳香族化合物とアミン、アミドなどは、1つの分子の部分として含まれてもよく、それによって、アリール化反応は分子内反応として進行する。

【0341】

ある実施の形態において、アミン、アミドなどは、前記反応条件下での前駆体の転化によりその場で生成される。

【0342】

ある実施の形態において、アリール基質および/またはアミン、アミドまたはリガンドは、固体の支持体に、直接かまたはテザー(tether)を介して、結合される。

【0343】

ある実施の形態において、アミンは第一級アミンである。ある実施の形態において、アミンは低級アルキルアミンである。ある実施の形態において、アミンはメチルアミンである。ある実施の形態において、第一級アミンと第二級アミンが同じ分子内に存在し、第一級アミンは、クロスカップリング反応において第二級アミンより優先して選択的に反応する。

【0344】

あるいは、アミン、アミドなどの対応する塩を調製し、そのアミン、アミドなどの代わりに使用してもよい。アミン、アミドなどの対応する塩が反応に用いられる場合、追加の塩基は必要ないであろう。

【0345】

本発明の「遷移金属触媒」としては、ここに用いたように、任意の触媒作用を有する遷移金属および/または反応容器に導入された状態の、必要に応じて、活性形態に転化される触媒前駆体、並びに反応に参加する触媒の活性形態が挙げられると考えられる。

【0346】

ある実施の形態において、遷移金属触媒錯体が触媒量で反応混合物中に提供される。ある実施の形態において、その量は、どの試薬が化学量論的に過剰であるかに応じて、芳香族化合物、アミン、ボロン酸、ケトンなど（またはそれらの対応する塩）のいずれかであってよい制限試薬に対して、0.0001から20モル%、好ましくは0.05から5モル%、最も好ましくは1~4モル%の範囲にある。触媒錯体の分子式が複数の金属を含む場合、その反応に用いられる触媒錯体の量はそれに応じて調節されるであろう。一例として、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ は2つの金属中心を有し、それゆえ、その反応に用いられる $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ のモル量は、触媒活性を犠牲にせずに半分にされるであろう。

【0347】

ある実施の形態において、パラジウムとニッケルを含有する触媒が好ましい。これらの触媒は、本発明の生成物の形成に関与すると考えられる同様な反応、すなわち、酸化的付加反応と還元的脱離反応を経ることが知られているので、これらの触媒は同様に働くと予測される。新規のリガンドは、例えば、活性を変え、望ましくない副反応を防ぐことによって、触媒性能を変えられると考えられる。

10

20

30

40

50



## 【0348】

主題の方法に利用される触媒は、先に定義したようなアリアル基  $ArX$  およびアミン、アミドなどのクロスカップリングを媒介できる金属の使用を含むことが適している。一般に、その触媒を形成するのにどのような遷移金属（例えば、 $d$  電子を有する）、例えば、周期表の 3 ~ 12 族の内の 1 つの族またはランタニド系列から選択された金属を用いてもよい。しかしながら、ある実施の形態において、その金属は後期遷移金属の族から、例えば、好ましくは 5 ~ 12 族から、さらに好ましくは 7 ~ 11 族から選択される。例えば、適切な金属としては、白金、パラジウム、鉄、ニッケル、ルテニウムおよびロジウムが挙げられる。前記反応に使用すべき金属の特定の形態は、反応条件下で、配位的に不飽和であり、その最高の酸化状態にはない金属中心を提供するように選択される。触媒の金属中心は、 $Ar-X$  結合への酸化的付加を経る能力を有する、 $Pd$  または  $Ni$  などのゼロ価の遷移金属であるべきである。ゼロ価状態  $M(0)$  は、例えば、 $M(II)$  から、その場で生成してもよい。

10

## 【0349】

さらに、例えば、適切な遷移金属触媒としては、白金、パラジウムおよびニッケルの可溶性または不溶性の錯体が挙げられる。ニッケルおよびパラジウムが特に好ましく、パラジウムが最も好ましい。ゼロ価の金属中心が、触媒の炭素 - ヘテロ原子または炭素 - 炭素結合の形成順序に加わると推測される。それゆえ、金属中心は、ゼロ価の状態にあることが望ましいか、または金属  $(0)$  に還元されることができる。適切な可溶性パラジウム錯体としては、以下に限られないが、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム  $[Pd_2(dba)_3]$ 、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム  $[Pd(dba)_2]$  および酢酸パラジウムが挙げられる。あるいは、特にニッケル触媒について、酸化的付加工程のための活性種は、金属  $(+1)$  酸化状態にあってよい。

20

## 【0350】

パラジウムとニッケルを含有する触媒が好ましい。これらの触媒は、本発明の生成物、例えば、アリアルアミン、ジアリアル、 $\alpha$ -アリアルケトンなどの形成に関与するであろう、同様の反応、すなわち、クロスカップリング反応を経ることが当該技術分野において公知であるので、それらの触媒は同等に働くであろうと予測される。

## 【0351】

カップリングは、パラジウムが、説明のためだけで、 $Pd/C$ 、 $PdCl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $(CH_3CN)_2PdCl_2$ 、 $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$ 、および高分子担持  $Pd(0)$  の形態で提供されるであろうパラジウム触媒により触媒できる。本発明の実施の形態において、反応は、ニッケルが、説明のためだけで、「 $acac$ 」がアセチルアセトネートを表す、 $Ni(acac)_2$ 、 $NiCl_2[P(C_6H_5)]_2$ 、 $Ni(1,5\text{-シクロオクタジエン})_2$ 、 $Ni(1,10\text{-フェナントロリン})_2$ 、 $Ni(dppf)_2$ 、 $NiCl_2(dppf)$ 、 $NiCl_2(1,10\text{-フェナントロリン})$ 、レーニー・ニッケルなどの形態で提供されるであろうニッケル触媒により触媒できる。

30

## 【0352】

この触媒は、結合担持リガンドを含む金属リガンド錯体、すなわち、金属担持リガンド錯体として、反応混合物に提供されることが好ましい。このリガンド効果は、好ましい、特に、 $\alpha$ -水素化物脱離などの副反応よりも、生成物を生成する還元的脱離経路などにとって重要であり得る。リガンドは、キラルである場合、ラセミ混合物または精製された立体異性体として提供して差し支えない。

40

## 【0353】

触媒錯体は、安定な錯体を得るのに必要に応じて、追加の担持リガンドを含んでもよい。さらに、そのリガンドは、金属錯体の形態で反応混合物に加えても、または金属の添加とは別の試薬として加えても差し支えない。

## 【0354】

担持リガンドは、別の化合物として反応溶液に加えても、金属中心に錯体化して、反応溶液に入れる前に金属担持リガンド錯体を形成してもよい。担持リガンドは、触媒の金属

50

中心に結合できる、反応溶液に加えられる化合物である。ある好ましい実施の形態において、担持リガンドはキレートリガンドである。どのような動作理論に拘束されるものでもないが、担持リガンドは、望ましくない副反応を抑えると同時に、所望のプロセスの速度と効率を向上させると仮定されている。その上、それらのリガンドは、触媒の遷移金属の沈殿を典型的に防ぐ。本発明には、金属担持リガンド錯体の形成は必要ないが、そのような錯体は、これらの反応における中間体であるという前提条件と整合性がとれることが示されており、担持リガンドの選択は反応の過程に影響があることが観察されている。

#### 【0355】

担持リガンドは、制限試薬、すなわち、アミン、ボロン酸、ケトンなど、または芳香族化合物に対して、0.0001から40モル%の範囲で存在する。担持リガンドの触媒錯体に対する比は、典型的に、約1から20の範囲にあり、好ましくは1から4の範囲、最も好ましくは2である。これらの比は、単一金属錯体および単一結合部位リガンドに基づく。リガンドが追加の結合部位（すなわち、キレートリガンド）を含む場合、または触媒が複数の金属を含む場合、その比はそれに応じて調節される。一例として、担持リガンドBINAPは2つの配位リン原子を含有し、それゆえ、BINAPの触媒に対する比は、約1から10、好ましくは約1から2、最も好ましくは1へと下方に調節される。反対に、 $Pd_2(dba)_3$ は、2つのパラジウム金属中心を含有し、非キレートリガンドの $Pd_2(dba)_3$ に対する比は、1から40、好ましくは1から8、最も好ましくは4に上方に調節される。

#### 【0356】

主題の方法のある実施の形態において、遷移金属触媒は、例えば、遷移金属触媒の安定性および電子伝達特性を調節し、および/または金属中間体を安定化させるルイス塩基リガンドとして、1種類以上のホスフィンまたはアミノホスフィンリガンドを含む。ホスフィンリガンドは、市販されているか、または公知のプロセスに類似の方法によって調製しても差し支えない。ホスフィンは、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリイソプロピルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリメチルホスファイト、トリエチルホスファイト、トリプロピルホスファイト、トリイソプロピルホスファイト、トリブチルホスファイトおよびトリシクロヘキシルホスファイト、特に、トリフェニルホスフィン、トリ(o-トリル)ホスフィン、トリイソプロピルホスフィンまたはトリシクロヘキシルホスフィンなどの単座ホスフィンリガンド；または2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)、1,2-ビス(ジメチルホスフィノ)エタン、1,2-ビス(ジエチルホスフィノ)エタン、1,2-ビス(ジプロピルホスフィノ)エタン、1,2-ビス(ジイソプロピルホスフィノ)エタン、1,2-ビス(ジブチルホスフィノ)エタン、1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン、1,3-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)プロパン、1,3-ビス(ジイソプロピルホスフィノ)プロパン、1,4-ビス(ジイソプロピルホスフィノ)ブタンおよび2,4-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)ペンタンなどの二座ホスフィンリガンドであって差し支えない。アミノホスフィンは単座であってよく、例えば、アミノホスフィンの各分子は、触媒金属原子にルイス塩基窒素原子またはルイス塩基リン原子のみを提供する。あるいは、アミノホスフィンは、例えば、触媒金属原子に、ルイス塩基窒素原子およびルイス塩基リン原子の両方を提供することのできる、キレートリガンドであってよい。

#### 【0357】

ある場合には、反応混合物中に追加の試薬を含ませて、遷移金属触媒または活性化アリール核いずれかの反応性を増強させることが必要かもしれない。特に、適切な塩基を含ませることが都合よいであろう。一般に、本発明の実施に様々な塩基を使用してよい。主題の変換の機構におけるどの時点で、塩基が参加するかは決定されていない。塩基は、必要に応じて、塩基の金属配位、すなわち、アルカリ金属アルコキシドの形成が可能である環境において、塩基のその配位を阻止するように立体的に阻害されてもよい。例示の塩基としては、ほんの一例として、ナトリウムtert-ブトキシドなどのアルコキシド；ナト

10

20

30

40

50

リウムアミド、リチウムジイソプロピルアミドなどのアルカリ金属アミド、および例えば、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(LiHMDS)またはナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(NaHMDS)などのアルカリ金属ビス(トリアルキルシリル)アミド;第三級アミン(例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-5-エン(DBU));アルカリまたはアルカリ土類の炭酸塩、重炭酸塩または水酸化物(例えば、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム、バリウム、カリウムの炭酸塩、リン酸塩、水酸化物および重炭酸塩)が挙げられる。ほんの一例として、適切な塩基としては、NaH、LiH、KH、 $K_2CO_3$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $Tl_2CO_3$ 、 $Cs_2CO_3$ 、K(Ot-Bu)、Li(Ot-Bu)、Na(Ot-Bu)、K(OAr)、Na(OAr)、およびトリエチルアミン、またはそれらの混合物が挙げられる。好ましい塩基としては、CsF、 $K_3PO_4$ 、DBU、NaOt-Bu、KOt-Bu、 $LiN(i-Pr)_2$ (LDA)、 $KN(SiMe_3)_2$ 、 $NaN(SiMe_3)_2$ 、および $LiN(SiMe_3)_2$ が挙げられる。

#### 【0358】

塩基は、主題の方法において適切な化学量論比で用いられる。本発明により、穏やかな反応条件下で所望の生成物の良好な収率を得るために、過剰の塩基が必要ないことが実証された。4当量より多い塩基、好ましくは2当量より多い塩基は必要ない。さらに、アミンなどの対応する塩を用いた反応において、追加の塩基は必要ないであろう。

#### 【0359】

上記議論から明らかなように、本発明の反応により生成されるであろう生成物は、その所望の誘導体を得るために、さらに別の反応を経ることができる。そのような許容される誘導体化反応は、当該技術分野に公知の従来の手法にしたがって行うことができる。例えば、可能な誘導体化反応としては、エステル化、アルコールのアルデヒドおよび酸への酸化、アミドのN-アルキル化、ニトリル還元、エステルによるアルコールのアシル化、アミンのアシル化などが挙げられる。

#### 【0360】

アニリンとアリアルクロライド

低触媒添加量でのアニリンおよびアリアルクロライドに関するクロスカップリング反応の文献に、2つの例がある。ノーラン(Nolan)と共同研究者は、大きい2,6-ジイソプロピルアニリンのみに、0.01%の触媒添加量を使用できることを示した。Marion, N.; Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E.D.; Scott, N.M.; Nolan, S.P. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 4101-4111。ベラー(Bellar)と共同研究者は、0.01%の触媒添加量での一例を示したが、50:1のリガンド:Pd比および140℃の反応温度を使用しなければならなかった。Rataboul, F.; Zapf, A.; Jackstell, R.; Harkal, S.; Riermeier, T.; Monsees, A.; Dingerdissen, U.; Beller, M. Chem. Eur. J. 2004, 10, 2983-2990。

#### 【0361】

図4に示されるように、2:1のリガンド:Pd比で、0.01%の触媒添加量を使用したアニリンとアリアルクロライドのカップリング反応が行われた。オルト置換基を有するアリアルクロライドとアニリン(図4、エントリー1および2)およびオルト置換基を含まない基質(図4、エントリー3および4)の全てが、優れた収率で実行された。その上、フッ素化された電子欠損アニリンも高い効率でカップリングされた(図4、エントリー5、6および7)。

#### 【0362】

この新たな群のリガンドの安定性と反応性の両方を強調するために、1のXPhos(13)(図3参照)との直接の比較を行った。p-フェネチジンと2-クロロ-p-キシレンとのカップリングにXPhos(13)を使用した場合、反応は約半分の時間で完了し、1時間後に44%の収率が得られた。リガンド1に関して、同じ反応が、同じ時間で完了し、93%の単離収率が得られた(図4、エントリー1)。

#### 【0363】

アニリンは、13に基づく触媒系を用いたときに、0.05モル%ほど少ない触媒添加量でアリアルクロライドとうまくカップリングできる。Fors, B. P.; Krattiger, P.; Strieter, E.; Buchwald, S. L. Org. Lett. 2008, ASAP。リガンド1に切り替えると、反応時間を1時間に維持しながら、触媒添加量が0.01モル%まで低下した(図12、表8の下段)。これは、アニリンのアリアルクロライドとのC-N結合形成反応に報告された最も少ないパラジウム添加量である。Marion, N.; Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Nolan, S. P. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 4101。これらの結果は、以前に報告された触媒系と比較したこれらの反応における1の例外的な反応性を明らかに示している。

#### 【0364】

10

図18に示されるように、アニリンと4-クロロアニソールのカップリングにおける最適な収率について、いくつかのリガンドをスクリーニングした。ベンチマークのリガンド1がリガンド21に匹敵することが実証され、両方のリガンドが、たった15分間の反応時間後に所望の生成物を、85%を超える収率で生成した。これらの反応に関する一般的な手法が実施例53に詳しく記載されている。

#### 【0365】

ヘテロアリアルアミンとアリアルクロライド

図5は、ヘテロアリアルアミンのクロスカップリング反応におけるリガンド1の有用性を示している。アミノピリミジン、アミノピラジン、およびアミノピリジンをカップリングさせる触媒系が公知であるが、そのような反応は18から24時間かかり、収率は57%ほど低かった。Anderson, K. W.; Tundel, R. E.; Ikawa, T.; Altman, R. A.; Buchwald, S. L. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 6523-6527。リガンド1を使用することによって、アミノピリミジン(図5、エントリー1)、アミノピラジン(図5、エントリー2)、およびアミノピリジン(図5、エントリー3)の全てが、短い反応時間で、優れた収率でうまくカップリングされた。

20

#### 【0366】

ヘテロアリアルアミンを含む反応において1の活性を示すために、XPhosとの直接の比較を行った。2-アミノピリミジンと6-クロロキノリンのカップリングにXPhosを使用した場合、1.5時間後に収率は37%であった。XPhosの代わりに1を使用した場合、反応は1時間後に完了し、単離収率は91%であった(図5、エントリー1)。

30

#### 【0367】

アミドとアリアルクロライド

アミドのカップリングにおける本発明のリガンドの有効性も調査した(図6参照)。リガンド7(図3参照)を用いたアセトアミドの2-クロロトルエンとのカップリングは18時間かかり、71%の収率が得られた。Ikawa, T.; Barder, T. E.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 2183-2192。しかしながら、リガンド6を使用すると、同じカップリングが、85%の収率で1.5時間内で行われた(図6、エントリー2)。

#### 【0368】

40

リガンド6を用いた触媒系が複素環式基質を結合できることを示すために、2つの追加の実施例を行った(図6、エントリー3および4)。その上、リガンド7およびリガンド6の両方に、ベンズアミドとp-クロロアニソールのカップリングを行い、それぞれ、79%と92%の収率が得られた。

#### 【0369】

第一級アミンとアリアルクロライド

ピフェニル系リガンド

本発明のリガンドの実施例により、初めて、低触媒添加量のモノホスフィン系触媒を使用して、高選択性のモノアリアル化が促進された。本発明の触媒系は概してクロスカップリング反応において高レベルの反応性を示したので、これらの系を用いた第一級アミンの

50

モノアリアル化を調査した。10を使用した場合、ジアリアル化よりもモノアリアル化を > 97 : 3 の選択率で、メチルアミンを 4 - クロロアニソールとうまくカップリングさせた。11を使用した類似の反応は、室温でどのような生成物を生成しなかった。この温度を 80 に上昇させることによって、反応は進行したが、ジアリアル化に有利に働き、選択率は 20 : 80 に逆になった (図 10、表 6、エントリー 3)。より大きなリガンド 12 を用いると、選択率は 82 : 18 まで増加するが (図 10、表 6、エントリー 4)、とても 1 ほど選択的にはならなかった。Anderson, K. W.; Tundel, R. E.; Ikawa, T.; Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 6523。図 10 に概説し、室温で行った反応について (エントリー 1、2 および 4)、最も安定な触媒系を作製するために、余計な当量の 1 は必要なかった。その上、リガンド 1 の使用により、二置換アミンを含む反応がうまく阻害され、室温でメチルアミンの高選択的なモノアリアル化が可能である (図 11、表 7)。

10

#### 【0370】

次いで、ピアリアルホスフィンリガンドを使用して達成するのが困難であった、他の第一級脂肪族アミンの選択的モノアリアル化を調査した。リガンドとして 1 を使用した触媒系について、いくつかの第一級脂肪族アミンが、1 時間で 0.05 モル% の触媒添加量で優れた収率でアリアルクロライドにうまくカップリングされた (図 12、表 8、上段)。全ての場合で 1% 未満のジアリアル化生成物しか観察されなかったことも注目に値する。ジアリアル化を抑制するために、これらのカップリングには、キレートビスホスホンリガンドが必要であるというのが共通の認識である。しかしながら、これらの結果により、ピアリアルモノホスフィン、第一級脂肪族アミンを含むクロスカップリング反応を効率的に抑制できるだけでなく、ある場合には、ビスホスフィン系よりも効率であることも示される。例えば、ビスホスフィン系の触媒系では、オクチルアミンと 4 - クロロアニソールのカップリングでは、以前は、0.1 モル% の Pd および 48 時間の反応時間が必要であった。Shen, Q.; Ogata, T.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 6586; Shen, Q.; Shekhar, S.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 1371。1 に基づく触媒系により、ヘキシルアミンと 4 - クロロアニソールの反応 (図 12、表 8、エントリー 1) は、たった 0.05 モル% の Pd しか使用せずに、1 時間後に完了した。

20

#### 【0371】

ビフェニル系リガンド：第一級アミン対第二級アミンの反応性

上記の結果により、第二級アミンに優先した第一級アミンのアリアル化について高レベルの化学選択性が観察されるはずであることが示唆された。1 を使用すると、第二級アニリン基の存在下で、14 の第一級アミノ基を > 40 : 1 の選択率でカップリングした (図 13、表 9)。この結果は、アニリンが脂肪族アミンに優先して反応した以前のレポートに好意的である。Biscoe, M. R.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 7232。さらに、15 における第一級および環状の第二級アミンの間と、16 における第一級および第二級アニリンの間の分子内競合において、第一級アミノ基は N - 優先的にアリアル化され、> 20 : 1 の選択率で優れた収率で進んだ (図 13、表 9)。Cabello-Sanchez, N.; Jean, L.; Maddaluno, J.; Lasne, M.; Rouden, J. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 2030。

30

40

#### 【0372】

ヘテロアリアル系リガンド

ビフェニル系リガンド (1) またはヘテロアリアル系リガンド (23) により支援された、4 - クロロアニソールおよびヘキシルアミンの反応時間およびモノアリアル化のジアリアル化の比の比較が図 19 に示されている。ヘテロアリアル系リガンド (23) を利用した反応の時間は著しく長い、このリガンドにより、モノアリアル化生成物のジアリアル化生成物に対する比がより高くなる。これらの反応に関する一般手法が実施例 59 に示されている。

#### 【0373】

50

### 亜硝酸ナトリウムとアリールクロライド

面白いことに、これらのリガンドは、亜硝酸ナトリウムと適切な触媒の存在下でのアリールクロライドの硝化も触媒する（図20および21）。図1に示されるように、リガンド6は、たった2時間の反応時間後に、50%を超えた収率（GC）を生じた。しかしながら、リガンド6に関する24時間の反応時間で、ほとんど100%の所望の硝化生成物が生成された。リガンド25、26および27は、この反応の触媒ではそれほど成功しなかった。

#### 【0374】

図21は、リガンド6により亜硝酸ナトリウムとカップリングできる一連のアリールクロライドを示している。収率は、使用される基質に応じて、60%から99%まで様々である。硝化は、電子富化、電子不足、電子中性、立体障害、および高置換アリールクロライドについてうまくいき、これらのリガンドの汎用性を強調している。

#### 【0375】

実施例54がこれらの反応に関する一般手法を示している。

#### 【0376】

### シアン酸塩とアリールクロライド

本発明のリガンドは、アリールクロライドおよび金属シアン酸塩からのN-アリールカルバメートの合成にうまくいくことも実証された。t-BuOHの存在下で、リガンド6は、74%の収率で所望の生成物の合成を触媒した（図22）。この反応の一般手法が、実施例55に示されている。

#### 【0377】

### アニリンとアリールメシラート

#### ビフェニル系リガンド

本発明の改良リガンドにより、アリールメシラートの初めてのアミノ化が可能になる。この効果を探求するための引き続きの労力において、新たなリガンドを調製し（図7）、その内の1つが、ホスフィン含有アレーンのメトキシ置換を含み（Brett Phos、1、実施例9）、アリールメシラートのアミノ化において効果的であることが示された。

#### 【0378】

初期の研究では、4-t-ブチルフェニルメタンスルホネートおよびアニリンのカップリングに焦点を当てた。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>および1の組合せに基づく触媒系では生成物を生成できなかった（図8、表4、エントリー1）が、前触媒10は、3時間で98%の収率を生じた（図8、表4、エントリー2）。Biscoe, M. R.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 6686. 同様に、1およびPd(OAc)<sub>2</sub>による水媒介触媒活性化の利用により、99%の収率で所望の生成物が生成された（エントリー3）。Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. Chem. Lett. 1992, 2177; Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A.; M' Barki, M. A. Organometallics 1995, 14, 1818; Fors, B. P.; Krattinger, P.; Strieter, E.; Buchwald, S. L. Org. Lett. 2008. ASAP. 反対に、他のアリールスルホネートのカップリングにおいては効率的であることが示されているが、メトキシ基のない、リガンド13（X Phos）の使用では、前触媒11として使用したか、または水媒介活性化プロトコルによるときに、微量しか生成物が生成されなかった（図8、表4、エントリー4および5）。Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klapsars, A.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 6653.

#### 【0379】

これらの結果は、1における上部のアレーンにおける置換の重要性を明らかに示しているので、アミド化反応に効果的であることが示されているリガンドの同族種であるテトラメチル置換リガンド7の使用も調査した。Ikawa, T.; Barder, T. E.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 13001. 1を利用した反応とは異なり、7を利用した反応は、所望の生成物を検出可能な量でさえ生成できなかった（図8、表4、エントリー7）。これらの結果は、アレーン置換基の性質が1の性能にとって重要であることを示している。さらに、1における2', 4', 6'-トリイソプロピルフェニルの

10

20

30

40

50

重要性が、ジメトキシリガンド 9 との比較によって示された。7 に関して、リガンドとしての 9 の使用により、検出可能な生成物は提供できなかった（図 8、表 4、エントリー 8）。これらの結果は、一緒にして、メトキシ置換基および 2', 4', 6' - トリイソプロピルフェニル環の間の共同効果を明らかにし、両方とも、リガンド 1 を利用した触媒反応において観察された反応性に必要であることを示している。

#### 【0380】

効率的な触媒系を定義したので、次に、アリールメシラートのカップリング反応の範囲を探索した。図 9 の表 5 に強調された、カップリング反応において電子富化または中性のアニリンよりも反応性ではない、多数の電子不足アニリンが、優れた収率で、電子富化および電子不足アリールメシラートの両方とうまく反応した。Hartwig, J. F. *Inorg. Chem.* 2007, 46, 1936. アニリンとアリールメシレート両方のオルト置換基およびいくつかの官能基がうまく受け入れられた（図 9、表 5）。

#### 【0381】

##### ヘテロアリール系リガンド

本発明のヘテロアリール系リガンド、例えば、リガンド 23 も、アリールメシレートとアニリンの反応を触媒するのにうまくいくことが実証された。図 23 は、この反応におけるこのリガンドの使用を示している。詳細な手法が実施例 60 に示されている。

#### 【0382】

##### アミドとアリールメシレート

アリールメシレートのうまくいったカップリングの他の例が図 24 に示されている。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、t-BuOH、および水活性化の存在下での、Pd(OAc)<sub>2</sub>およびリガンド 6 への曝露の際に、様々なアミドが様々なアリールメシレートにカップリングされて、24 時間後に出発材料が 100% 転化された。これらの反応の一般手法が実施例 56 に示されている。

#### 【0383】

##### 亜硝酸ナトリウムとアリールトリフラート、アリールノナフラート

アリールクロライドの硝化に見られた成功に加え、アリールトリフラートおよびアリールノナフラートも、本発明のリガンドを用いてうまく硝化された。図 21 は、リガンド 6 を使用した反応においてカップリングされたアリールトリフラートおよびアリールノナフラートのいくつかの例を示している。アリールクロライドの場合と同様に、基質の立体電子的性質は、反応の収率にほとんどから全く役割を果たさない。これらの反応の一般手法が実施例 54 に概説されている。

#### 【0384】

##### アリールメシレートの炭素 - 炭素カップリング

##### スティレクロスカップリング

本発明のリガンドは、図 25 (a) に示されるように、スティレクロスカップリングの触媒作用における最高の汎用性が実証された。リガンド 1 は、たった 2 時間後に GC による収率 90% で所望の生成物を提供した。

#### 【0385】

##### ケトンの - アリール化

本発明のリガンドにより触媒された様々な反応の別の例が図 25 (b) に示されている。ケトンが、ケトンの 位置でアリールメシレートによりうまくアリール化されて、所望の生成物が約 80% の収率で得られた。

#### 【0386】

##### リガンド構造

他のリガンドと比較した 1 の特有の反応性を理解しようとして、一連の 1 · Pd (II) ArX (X = Cl または Br、図 14) 錯体を、(COD)Pd(CH<sub>2</sub>SiPhMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、1 および ArX を組み合わせることによって調製した。Pan, Y.; Young, G. B. J. *Organomet. Chem.* 1999, 577, 257. これらの錯体は、2 種類の明確な立体配座異性体の混合物として溶液中に存在する。その場での <sup>31</sup>P NMR による反応混合物の調査により

10

20

30

40

50

、約 2 : 1 の比で 2 種類の生成物が示された。この溶液にペンタンを転化すると、Pd (II) 錯体の沈殿が誘発され、この錯体は単一の配座異性体として結晶化する。単離された錯体の新たに調製した溶液は、主要な配座異性体からの信号しか示さない ( $^1\text{H}$  および  $^{31}\text{P}$  NMR)。しかしながら、急激な異性化が観察され、少量の異性体が、室温で 5 分以内に検出可能になる。これらの実験における全ての濃度は、内部標準に対して測定した。

#### 【0387】

13 または 7 のいずれかを図 14 に示された条件に施すと、1 を使用して得られた結果とは劇的に異なる結果が得られた。13 の反応からのその場での  $^{31}\text{P}$  NMR スペクトルは、複雑であり、逆重畳されていない広い共鳴を示す。7 による反応によって、Pd ブラックが形成される。これらの差は、得られた Pd (II) 錯体の挙動を反映する程度まで、これらのリガンドに観察された反応性において観察された差に関連付けられるであろう。

#### 【0388】

17 の X 線結晶分析により、錯体が固体状態のモノマーとして存在することが判明し、Br 原子の周りにある程度の無秩序が観察されたが、得られた構造は、Pd 中心がトリイソプロピルフェニル環上で結合していることを明らかに示している。溶液中において、主要な回転異性体 (rotamer) と微量の回転異性体の立体配座は 17、18、および 19 において類似している ( $^1\text{H}$  NMR)。特に、この評価において、メトキシとイソプロピルの共鳴は診断に役立つ。実施例 43、44 および 45 参照。3 種類の錯体全てについて、両方の配座異性体は、 $D_2$  対称性に一致する  $^1\text{H}$  NMR 共鳴を示す。19 の均衡サンプル (2 : 1 の混合物) の NOESY NMR 分析により、両方の回転異性体の溶液状態の立体配座の評価が可能になった。主要な回転異性体の立体配座は、固体状態において観察されたものと同じである。微量の異性体において、P - C<sub>Ar</sub> 結合は 180° 回転され、パラジウム原子は、ホスフィン原子および隣接するメトキシ基によりキレート化される。これらの評価に使用した重要なクロスピークが図 14 に要約されている。17、18 および 19 は、C - N 結合形成反応において、高活性の前触媒である。

#### 【0389】

2 つの顕著な点が構造データから生じる。第 1 に、NMR データは、1 の Pd (II) アリールハライド錯体が、溶液中で単量体のままであるようであり、非  $D_2$  対称の二量体形態と平衡状態にはないことを示している。第 2 に、観察された単量体平衡は、隣接したメトキシが P - C<sub>Ar</sub> 結合の周りの回転を妨げないことを示している。理論的研究は、この回転が他のピアリールホスフィンを有する触媒系において重要な役割を果たすかもしれないことを示した。Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. Chem. Lett. 1992, 2177; Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A.; M' Barki, M. A. Organometallics 1995, 14, 1818; Fors, B. P.; Krattiger, P.; Strieter, E.; Buchwald, S. L. Org. Lett. 2008, ASAP。これらの発見の意味あいはまだ完全には理解されており、1 におけるメトキシ基の役割を明白にするためのさらなる研究が継続中である。

#### 【0390】

1 の酸化的付加錯体の単離により、この触媒系の反応性に関する、ホスフィンに隣接するメトキシ置換基の重要性への見識に至った。1 の反応性の起源へのさらなる研究が現在進行中である。

#### 【0391】

反応条件

本発明の反応は幅広い条件下で行ってもよいが、ここに挙げられた溶媒および温度範囲は、制限的ではなく、本発明のプロセスの好ましい様式に対応するものでしかないことが理解されよう。

#### 【0392】

一般に、反応は、反応体、触媒、または生成物に悪影響を与えない穏やかな条件を用いて行われることが望ましい。例えば、反応温度は、反応速度、並びに反応体と触媒の安定

10

20

30

40

50



性に影響を及ぼす。反応は、通常、25 から300 の範囲、より好ましくは25 から150 の範囲の温度で行われる。

#### 【0393】

一般に、主題の反応は、液体反応媒体中で行われる。反応は、溶媒を添加せずに行ってもよい。あるいは、反応は、不活性溶媒中、好ましくは触媒を含む反応成分が実質的に可溶性であるものの中で行ってよい。適切な溶媒としては、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジグリム、*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、水などのエーテル；クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロベンゼンなどのハロゲン化溶媒；ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、ペンタンなどの脂肪族または芳香族の炭化水素溶媒；酢酸エチル、アセトン、および2-ブタノンなどのエステルおよびケトン；アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどの極性非プロトン性溶媒；または2種類以上の溶媒の組合せが挙げられる。

10

#### 【0394】

本発明は、溶媒の二相混合物中、乳濁液または懸濁液中の範囲、もしくは脂質小胞または二重層中の反応も検討する。ある実施の形態において、リガンドまたは複数の反応体の一方を固体支持体に結合させて、固相における触媒反応を行うことが好ましいかもしれない。

#### 【0395】

ある実施の形態において、窒素またはアルゴンなどのガスの不活性雰囲気下で反応を行うことが好ましい。

20

#### 【0396】

ある実施の形態において、マイクロ波を照射しながら反応を行うことが好ましい。「マイクロ波」という用語は、約1ミリメートル(1mm)と1メートル(1m)の間の波長を有する、約300と300,000メガヘルツ(MHz)の間の電磁スペクトルの部分を称する。これらは、もちろん、任意の境界であるが、赤外線周波数より小さく、無線周波数と称されるものよりも大きいものとしてマイクロ波の範囲を定めるのに役立つ。同様に、周波数と波長との間の規定の逆関係を考えると、マイクロ波は、赤外線よりも長く、無線周波数の波長よりも短い波長を有する。マイクロ波支援の化学技法は、一般に、学術分野と工業分野において十分に確立されている。マイクロ波は、ある物質を加熱するのに著しい利点をいくつか有する。特に、マイクロ波が、カップリングできる物質、最も典型的には極性分子またはイオン種と相互作用したときに、マイクロ波は、そのような種において多量の運動エネルギーを直ちに生成し、そのエネルギーが、様々な化学反応を開始または加速させるのに十分なエネルギーを提供する。マイクロ波は所望の種と瞬時に反応できるので、周囲の環境を加熱する必要がないという点でマイクロ波は伝導加熱よりも優れた利点も有する。

30

#### 【0397】

本発明の反応プロセスは、連続式、半連続式またはバッチ式で行って差し支えなく、必要に応じて、液体再利用作業を含んでもよい。本発明のプロセスはバッチ式で行われることが好ましい。同様に、反応成分、触媒および溶媒の添加の様式や順序は、一般に、反応の成功には重要ではなく、任意の従来の様式で行ってよい。ある場合には、反応速度を高め得る事象の順序において、塩基、例えば、*t*-BuONaが、反応混合物に加えるべき最後の成分である。

40

#### 【0398】

反応は、1つの反応区域、もしくは連続したまたは並列の、複数の反応区域において行って差し支えなく、あるいは、バッチ式に、または細長い環状区域または連続したそのような区域において連続的に行ってもよい。利用される構成材料は、反応中に出発材料に対して不活性であるべきであり、設備の製造は、反応温度および圧力に耐えられるべきである。反応の過程中に反応区域にバッチ式または連続的に導入される出発材料または成分の量を導入および/または調節するための手段を、特に、出発材料の所望のモル比を維持するために、プロセスにおいて従来のように利用して差し支えない。反応工程は、出発材料

50

の内の1つを他のものに次々と添加することによって行ってもよい。また、反応工程は、金属触媒への出発材料の共同添加によって組み合わせても差し支えない。完全な転化が望ましくないまたは達成できない場合、出発材料を、生成物から分離し、次いで、反応区域に再び戻しても差し支えない。

#### 【0399】

このプロセスは、ガラスを裏打ちしたステンレス鋼製または同様のタイプいずれの反応設備内で行ってもよい。過度の温度変動を調節する、または任意の可能な「暴走」反応温度を防ぐために、反応区域に、1つ以上の内部および/または外部熱交換器を取り付けてもよい。

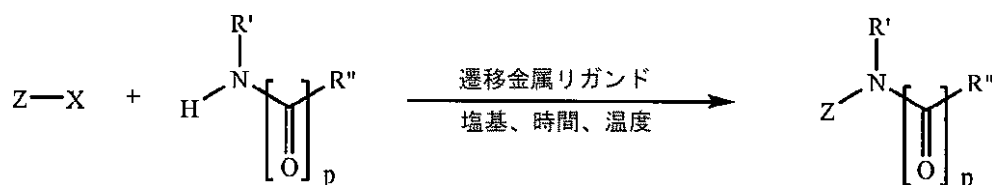
#### 【0400】

さらに、1種類以上の反応体を、例えば、アリール基の1つ以上の置換基による誘導体化によって、高分子または他の不溶性マトリクスに固定化しても、または組み込んで差支えない。

#### 【0401】

本発明の方法

1つの実施の形態において、本発明は、スキーム1：



スキーム1

#### 【0402】

により表される方法に関し、ここで、

Zは、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリールおよびアルケニルからなる群より選択され；

Xは、-Cl、-Br、-I、-OS(O)<sub>2</sub>アルキル、-OS(O)<sub>2</sub>ペルフルオロアルキル、および-OS(O)<sub>2</sub>アリールからなる群より選択され；

R'およびR''は、各存在毎に独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アルコキシル、アミノ、アミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、トリアルキルシリル、およびトリアリールシリルからなる群より選択される；またはR'および(C=O)<sub>p</sub>R''が、一緒になって、3~10の主鎖原子からなる必要に応じて置換された環を形成し、この環が、必要に応じて、R'および(C=O)<sub>p</sub>R''が結合している窒素に加え、1、2または3つのヘテロ原子を備えており；

R'はZに共有結合してよく；

R''はZに共有結合してよく；

pは0または1であり；

遷移金属が、Ni、PdおよびPtからなる群より選択され；

塩基が、フッ化物、水素化物、水酸化物、カーボネート、ホスフェート、アルコキシド、金属アミド、およびカルバニオンからなる群より選択され；

リガンドが上述したビフェニル系リガンドの内の任意の1つである。

#### 【0403】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z-Xの量に対して約0.0001から約20モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

#### 【0404】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z-Xの量に対して約0.001から約10モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z - Xの量に対して約0.01から約1モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

ある実施の形態において、本発明は、Zが、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

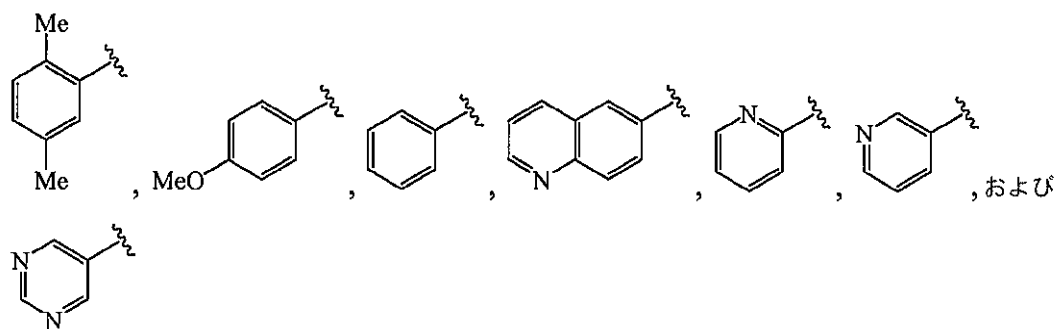
ある実施の形態において、本発明は、Zが、

[illegible]

からなる群より選択され、R''が低級アルキルである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

ある実施の形態において、本発明は、Zが、

## 【化 5 0】



10

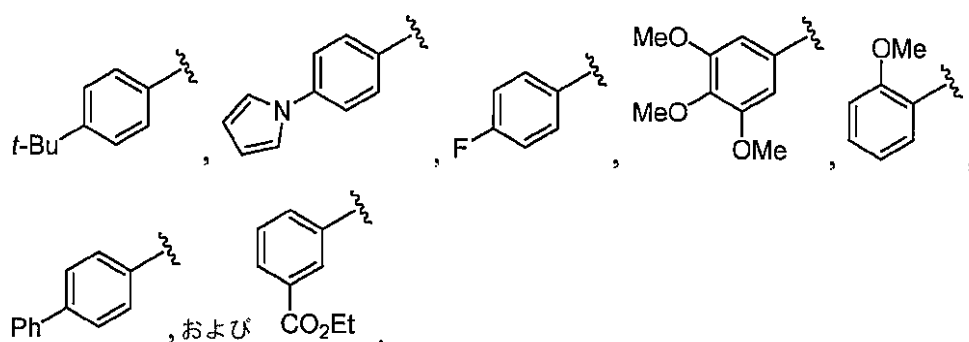
## 【0 4 1 0】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 4 1 1】

ある実施の形態において、本発明は、Z が、

## 【化 5 1】



20

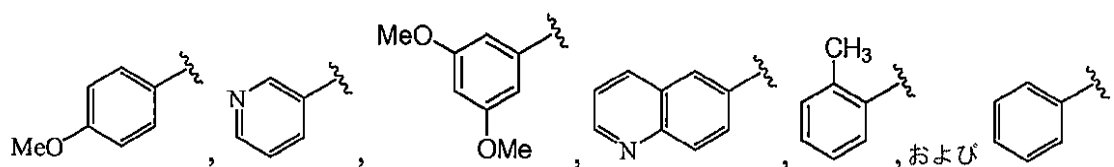
## 【0 4 1 2】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 4 1 3】

ある実施の形態において、本発明は、Z が、

## 【化 5 2】



30

## 【0 4 1 4】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 4 1 5】

ある実施の形態において、本発明は、X が  $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Cl、Br、または I である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

40

## 【0 4 1 6】

ある実施の形態において、本発明は、X が Cl である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 4 1 7】

ある実施の形態において、本発明は、X が  $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 4 1 8】

ある実施の形態において、本発明は、X が  $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Cl

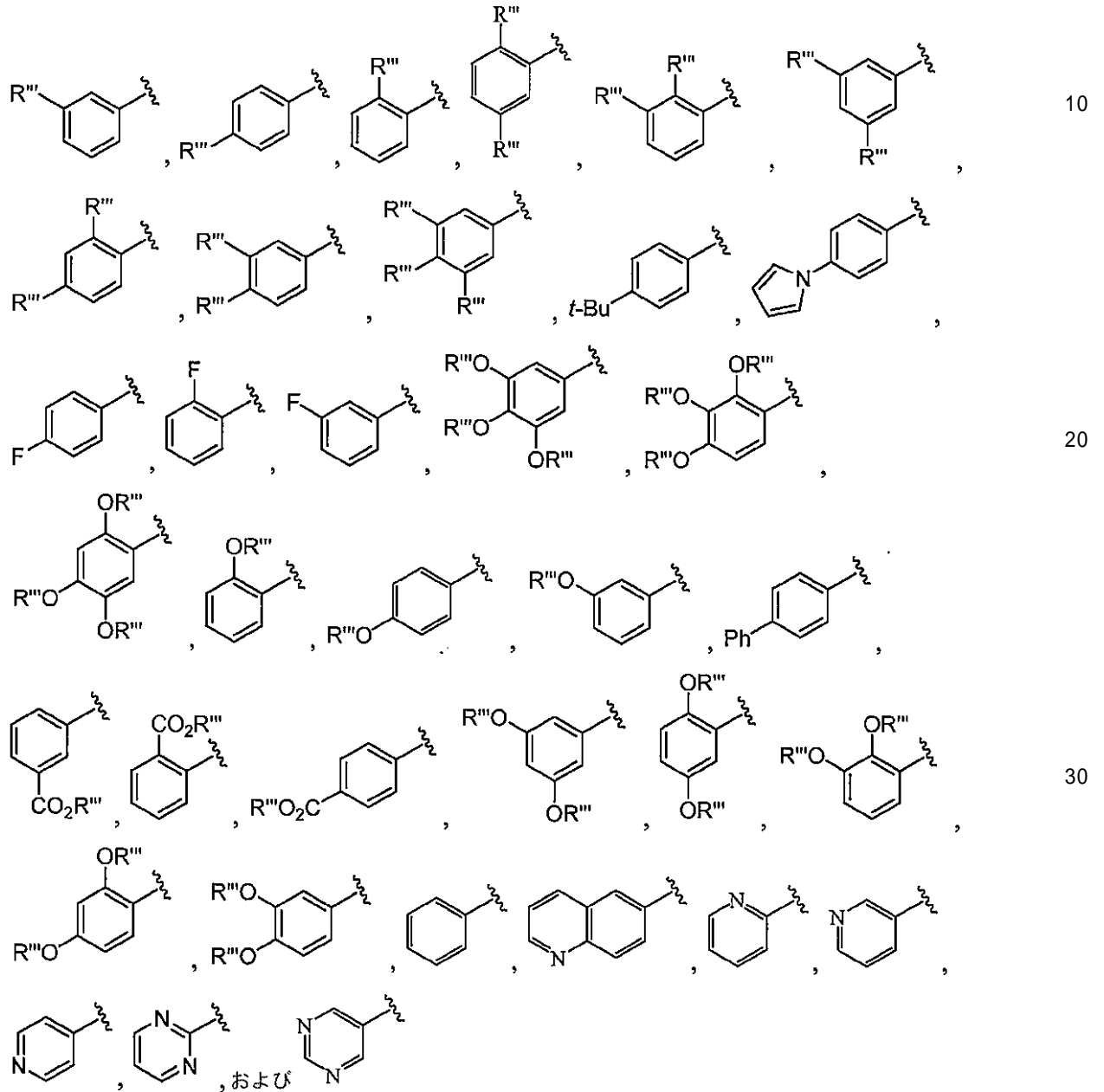
50

、Br、またはIであり、Zが、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【0419】

ある実施の形態において、本発明は、XがOS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、Cl、Br、またはIであり、Zが、

【化53】



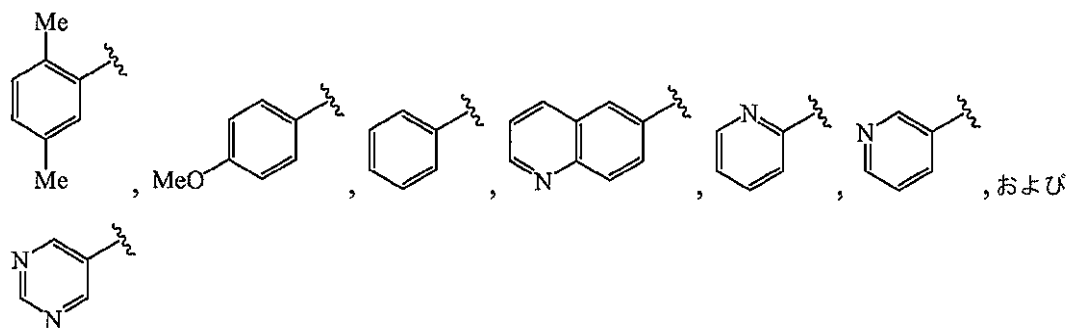
【0420】

からなる群より選択され、R'''が低級アルキルである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【0421】

ある実施の形態において、本発明は、XがClであり、Zが、

## 【化 5 4】



10

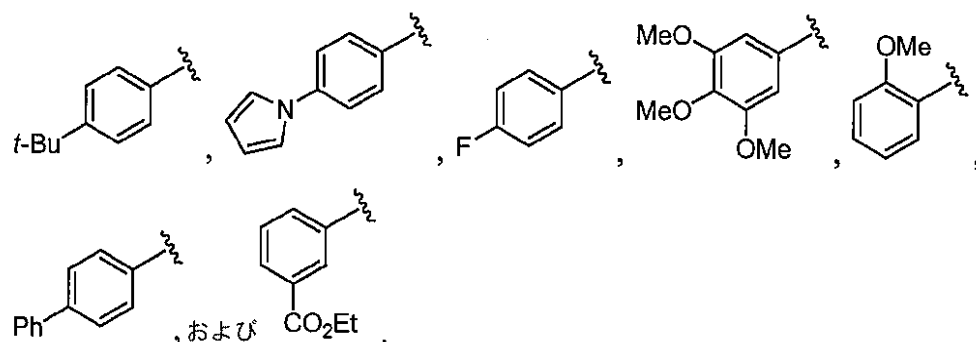
## 【0 4 2 2】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 4 2 3】

ある実施の形態において、本発明は、X が  $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  であり、Z が、

## 【化 5 5】



20

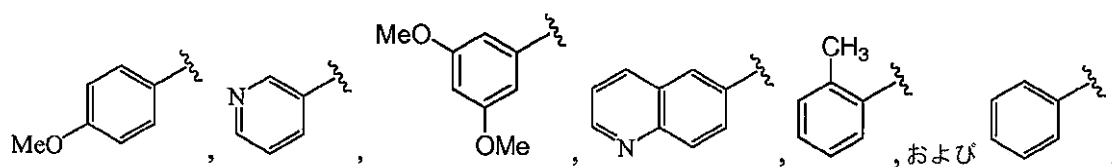
## 【0 4 2 4】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 4 2 5】

ある実施の形態において、本発明は、X が Cl であり、Z が、

## 【化 5 6】



30

## 【0 4 2 6】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 4 2 7】

ある実施の形態において、本発明は、R' および R'' が、各存在毎に独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アルコキシル、アミノ、アミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、トリアルキルシリル、およびトリアリールシリルからなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 4 2 8】

ある実施の形態において、本発明は、R' が、

40

10



30

【 0 4 3 0 】

40

CCOC1=CC=C(C=C1)C, CC1=CC(C)=CC(C)=C1, CC1=CC=C(C=C1)C, Fc1ccccc1, Fc1ccc(F)cc1, Nc1ccc(cc1)Nc2ccccc2, Fc1ccc(F)cc1, C(F)(F)Fc1ccccc1

および

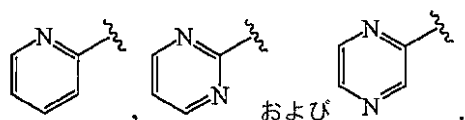
## 50

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0432】

ある実施の形態において、本発明は、R' が、

【化59】



【0433】

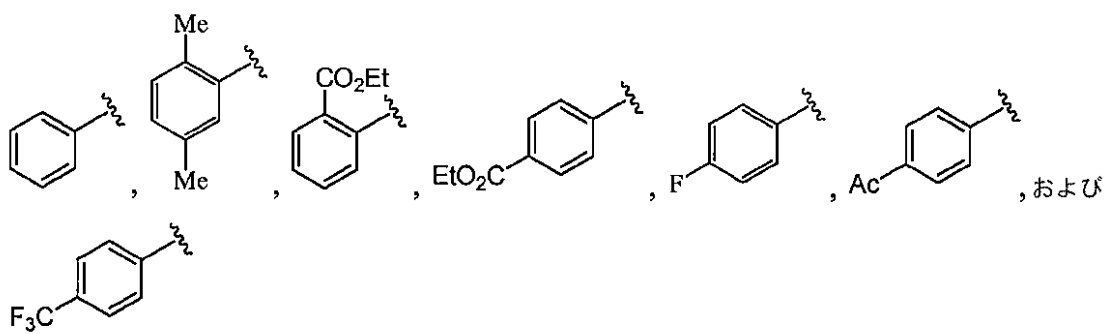
10

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0434】

ある実施の形態において、本発明は、R' が、

【化60】



20

【0435】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0436】

ある実施の形態において、本発明は、R' がアルキル、アラルキル、アミノアルキル、またはヘテロシクリルアルキルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0437】

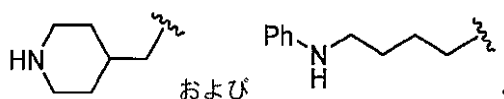
30

ある実施の形態において、本発明は、R' が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、およびベンジルからなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0438】

ある実施の形態において、本発明は、R' が、

【化61】



40

【0439】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0440】

ある実施の形態において、本発明は、R' がメチルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0441】

ある実施の形態において、本発明は、R' がヘキシルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0442】

ある実施の形態において、本発明は、R' がベンジルである、上述した方法の内の任意

50

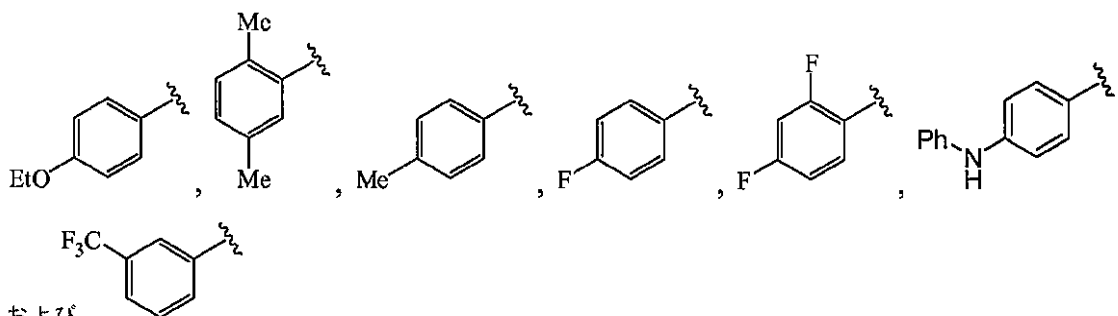


の 1 つに関する。

【 0 4 4 3 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が、

【 化 6 2 】



10

および

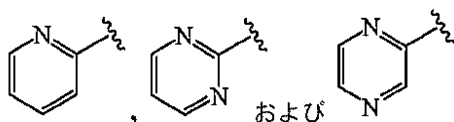
【 0 4 4 4 】

からなる群より選択され、 $R''$  が水素であり、 $p$  が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 4 4 5 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が、

【 化 6 3 】



20

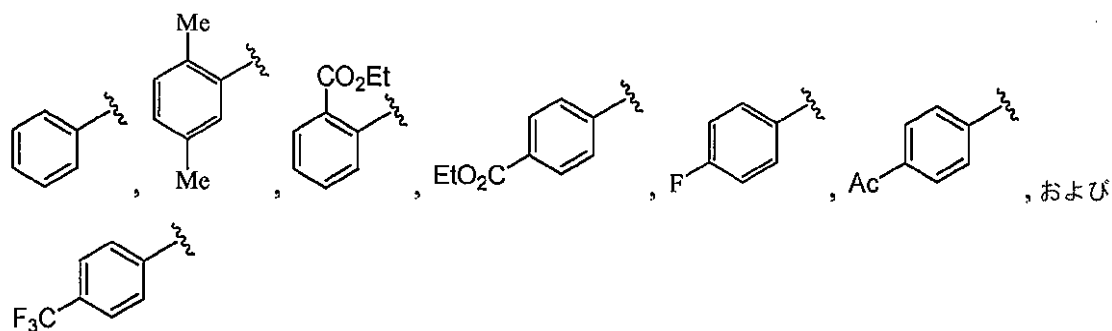
【 0 4 4 6 】

からなる群より選択され、 $R''$  が水素であり、 $p$  が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 4 4 7 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が、

【 化 6 4 】



30

40

【 0 4 4 8 】

からなる群より選択され、 $R''$  が水素であり、 $p$  が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 4 4 9 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が、アルキル、アラルキル、アミノアルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり、 $R''$  が水素であり、 $p$  が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 4 5 0 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、およびベンジルからなる群より選択され、 $R''$

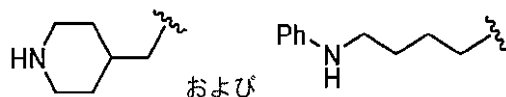
50

が水素であり、 $p$  が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0451】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が、

【化65】



【0452】

からなる群より選択され、 $R''$  が水素であり、 $p$  が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

10

【0453】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  がメチルであり、 $R''$  が水素であり、 $p$  が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0454】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  がヘキシルであり、 $R''$  が水素であり、 $p$  が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0455】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  がベンジルであり、 $R''$  が水素であり、 $p$  が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0456】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が水素である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

20

【0457】

ある実施の形態において、本発明は、 $R''$  が、未置換フェニルおよび置換フェニルからなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0458】

ある実施の形態において、本発明は、 $R''$  が置換フェニルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0459】

ある実施の形態において、本発明は、 $R''$  が低級アルキルまたはアリールである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

30

【0460】

ある実施の形態において、本発明は、 $R''$  がメチルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0461】

ある実施の形態において、本発明は、 $R''$  がフェニルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0462】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  および  $R''$  が、一緒になって、3 ~ 10 の主鎖原子からなる必要に応じて置換された環を形成し、該環が、必要に応じて、 $R'$  および  $R''$  が結合している窒素に加え、1、2 または 3 つのヘテロ原子を備えている、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

40

【0463】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  および  $(C=O)_p R''$  が、一緒になって、 $R'$  および  $(C=O)_p R''$  が結合している窒素を含む 5 員環を形成し、 $p$  が 1 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0464】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  および  $(C=O)_p R''$  が、一緒になって、 $-(C=O)_p CH_2CH_2CH_2-$  であり、 $p$  が 1 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

50

## 【 0 4 6 5 】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属がパラジウムである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 4 6 6 】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、Z - X の量に対して、約 0 . 0 0 0 1 から約 2 0 モル % 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 4 6 7 】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、Z - X の量に対して、約 0 . 0 0 1 から約 1 0 モル % 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 4 6 8 】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、Z - X の量に対して、約 0 . 0 1 から約 1 モル % 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 4 6 9 】

ある実施の形態において、本発明は、塩基が、アルコキシド、アミド、ホスフェート、またはカーボネートである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 4 7 0 】

ある実施の形態において、本発明は、塩基が、NaOt - Bu、 $K_2CO_3$  または  $K_3PO_4$  である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 4 7 1 】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 3 0 分から約 4 時間までである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 4 7 2 】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 3 0 分から約 2 時間までである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 4 7 3 】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 1 時間である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 4 7 4 】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 2 3 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 4 7 5 】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 8 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 4 7 6 】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 1 1 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 4 7 7 】

ある実施の形態において、本発明は、さらに溶媒を含む、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 4 7 8 】

ある実施の形態において、本発明は、溶媒がエーテルまたはアルコールである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 4 7 9 】

ある実施の形態において、本発明は、溶媒が  $Bu_2O$ 、ジオキサンまたは t - BuOH である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 4 8 0 】

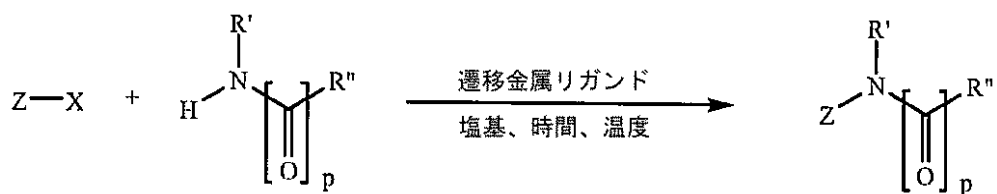
1 つの実施の形態において、本発明は、スキーム 1 :

10

20

30

40



スキーム 1

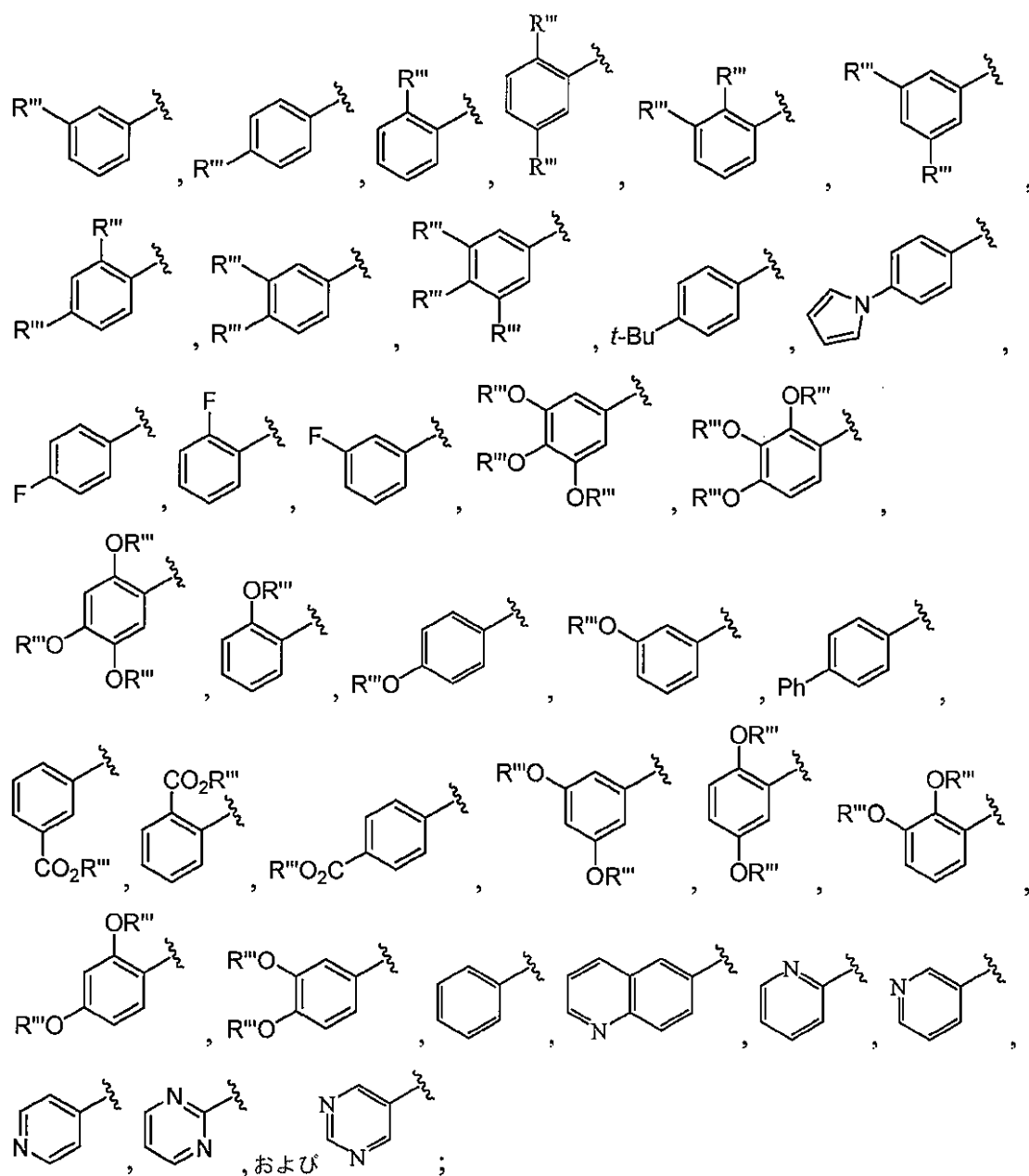
【 0 4 8 1 】

により表される方法に関し、ここで、各存在毎に独立して、

Z は、

【化 6 6】

10



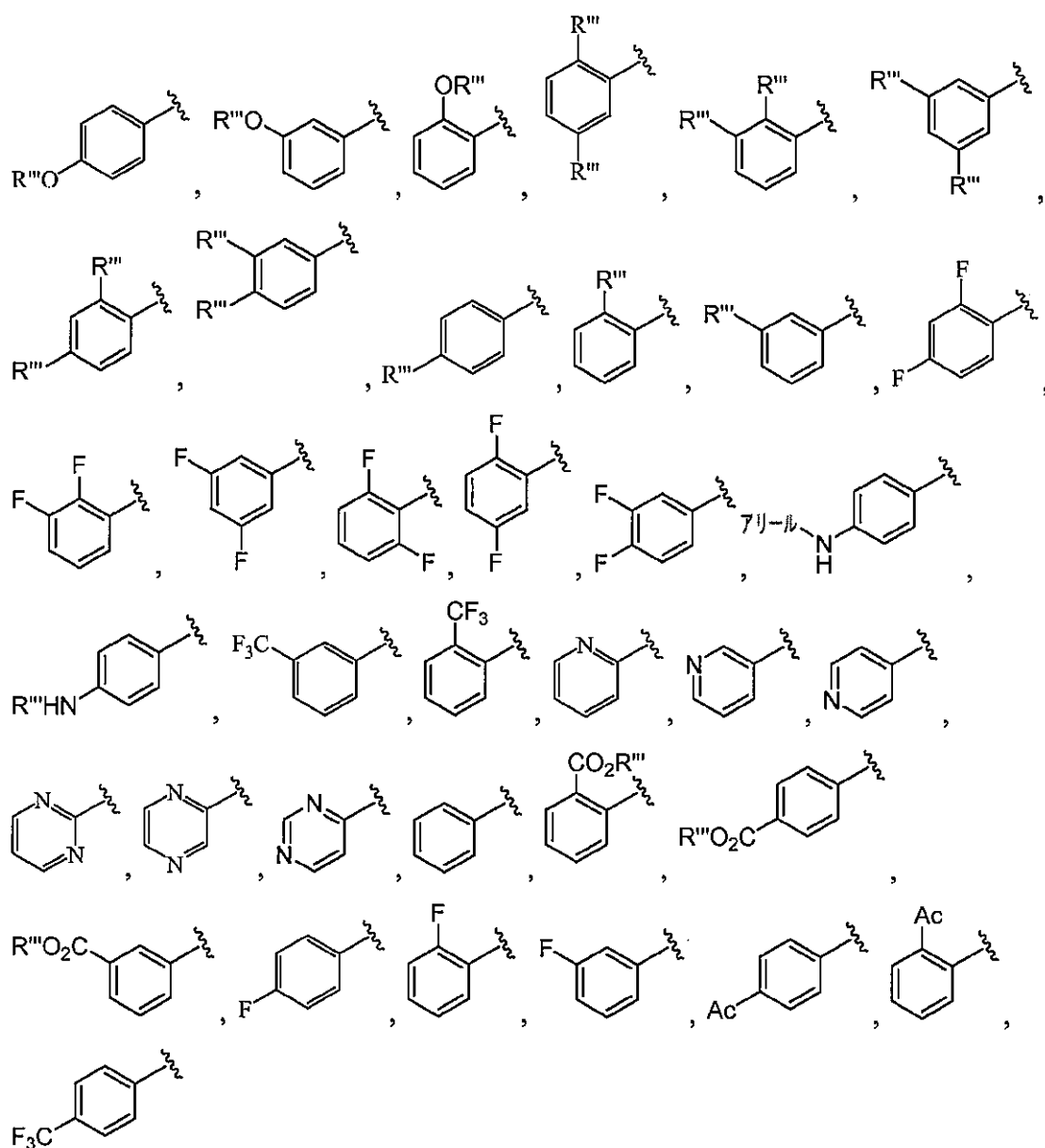
【 0 4 8 2 】

からなる群より選択され；

Xは、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Cl、Br、およびIからなる群より選  
 択され；

50

R' および R'' は、  
【化 67】



【0483】

水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択される；または R' および (C=O)<sub>p</sub>R'' が、一緒になって、5～7の主鎖原子からなる必要に応じて置換された環を形成し、この環が、必要に応じて、R' および (C=O)<sub>p</sub>R'' が結合している窒素に加え、1、2または3つのヘテロ原子を備えており；

R''' は低級アルキルであり；

R' は Z に共有結合してよく；

R'' は Z に共有結合してよく；

p は 0 または 1 であり；

遷移金属は、Pd または Pt であり；

塩基は、水酸化物、カーボネート、ホスフェート、およびアルコキシドからなる群より選択され；

リガンドが上述したビフェニル系リガンドの内の任意の 1 つである。

【0484】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z-X の量に対して約 0.001 か

10

20

30

40

50

ら約10モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

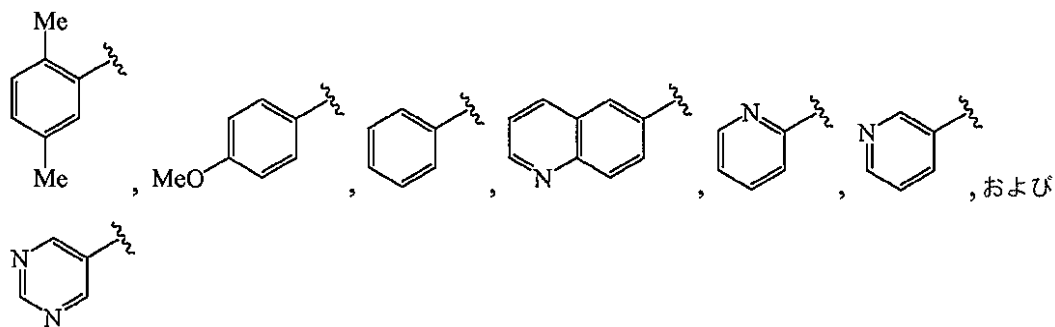
【0485】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z-Xの量に対して約0.01から約1モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【0486】

ある実施の形態において、本発明は、Zが、

【化68】



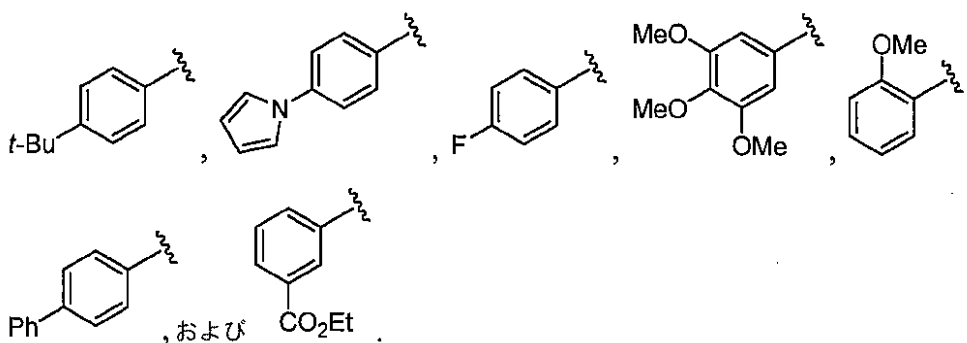
【0487】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【0488】

ある実施の形態において、本発明は、Zが、

【化69】



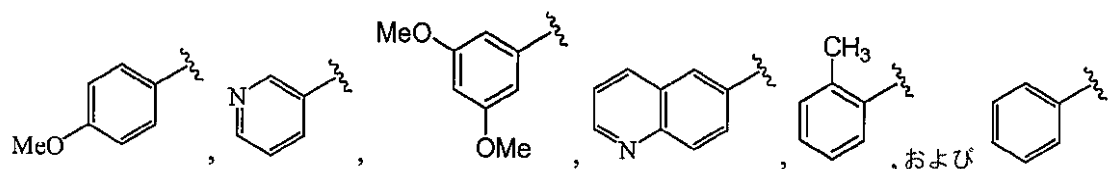
【0489】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【0490】

ある実施の形態において、本発明は、Zが、

【化70】



【0491】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【0492】

ある実施の形態において、本発明は、XがC1である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

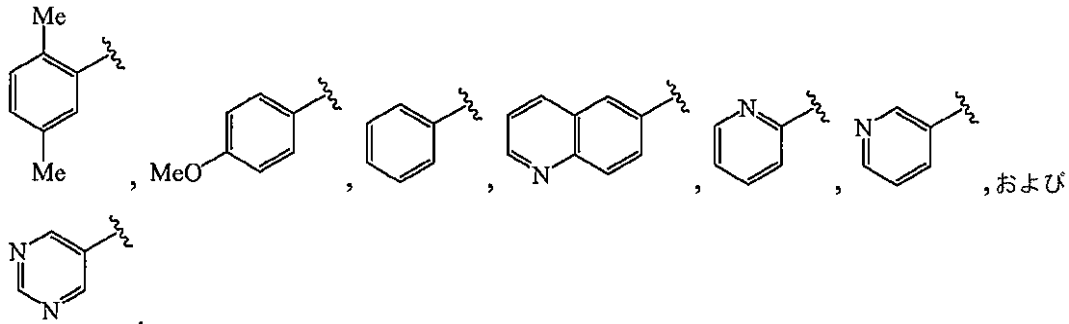
【0493】

ある実施の形態において、本発明は、XがOS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 4 9 4 】

ある実施の形態において、本発明は、XがC1であり、Zが、

## 【 化 7 1 】



10

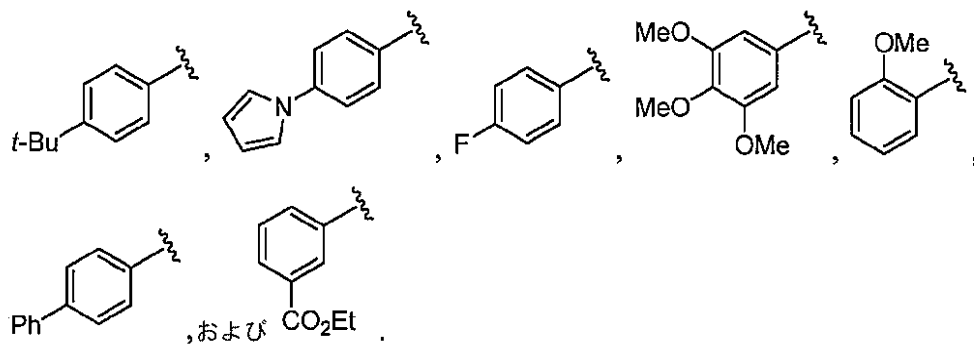
## 【 0 4 9 5 】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 4 9 6 】

ある実施の形態において、本発明は、XがOS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり、Zが、

## 【 化 7 2 】



20

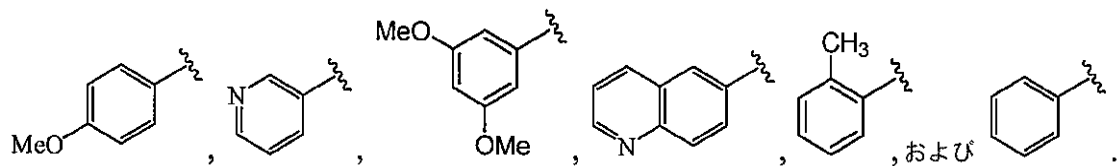
## 【 0 4 9 7 】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 4 9 8 】

ある実施の形態において、本発明は、XがC1であり、Zが、

## 【 化 7 3 】



30

## 【 0 4 9 9 】

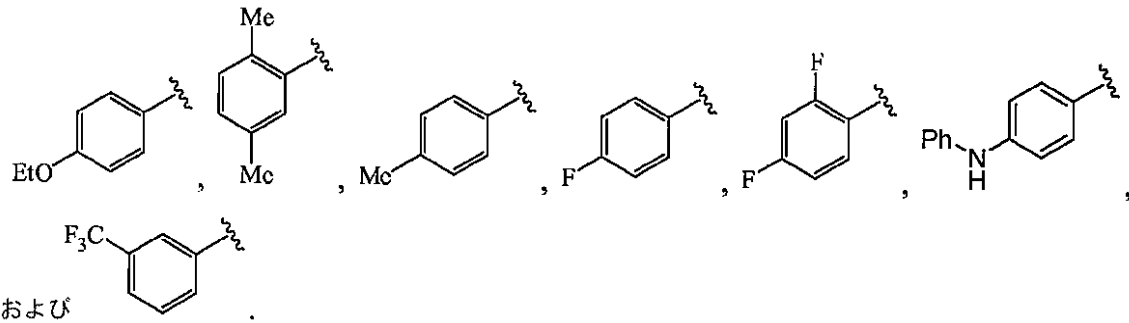
からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 5 0 0 】

ある実施の形態において、本発明は、R'が、

40

## 【化 7 4】



10

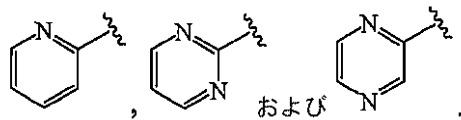
## 【 0 5 0 1】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 5 0 2】

ある実施の形態において、本発明は、R' が、

## 【化 7 5】



20

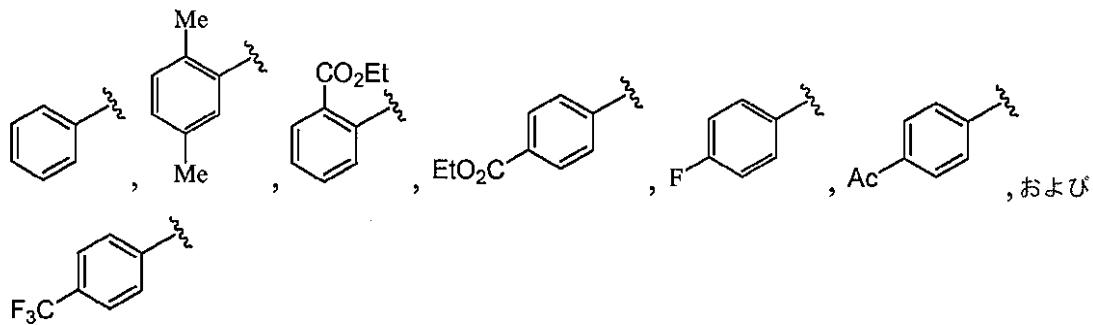
## 【 0 5 0 3】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 5 0 4】

ある実施の形態において、本発明は、R' が、

## 【化 7 6】



30

## 【 0 5 0 5】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 5 0 6】

ある実施の形態において、本発明は、R' がアルキル、アラルキル、アミノアルキル、またはヘテロシクリルアルキルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

40

## 【 0 5 0 7】

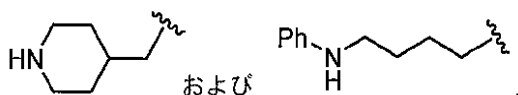
ある実施の形態において、本発明は、R' が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、およびベンジルからなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 5 0 8】

ある実施の形態において、本発明は、R' が、



## 【化 77】



## 【0509】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【0510】

ある実施の形態において、本発明は、R' がメチルである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

10

## 【0511】

ある実施の形態において、本発明は、R' がヘキシルである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

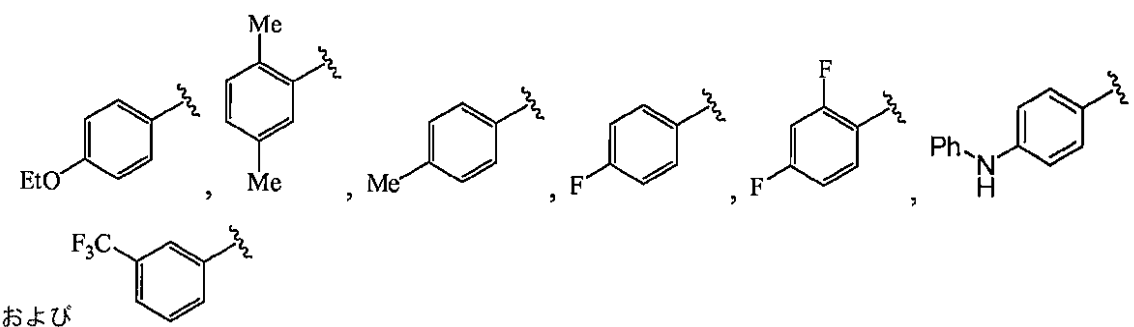
## 【0512】

ある実施の形態において、本発明は、R' がベンジルである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【0513】

ある実施の形態において、本発明は、R' が、

## 【化 78】



20

## 【0514】

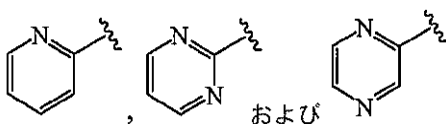
からなる群より選択され、R'' が水素であり、p が0である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

30

## 【0515】

ある実施の形態において、本発明は、R' が、

## 【化 79】



## 【0516】

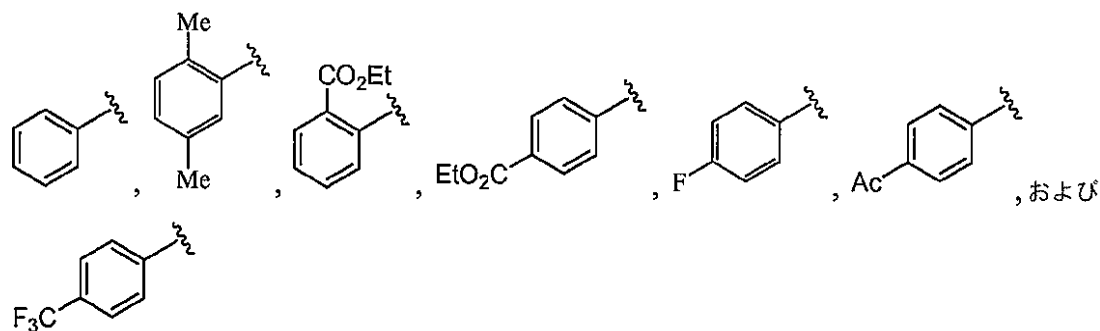
からなる群より選択され、R'' が水素であり、p が0である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

40

## 【0517】

ある実施の形態において、本発明は、R' が、

## 【化 8 0】



10

## 【0 5 1 8】

からなる群より選択され、R'' が水素であり、p が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 5 1 9】

ある実施の形態において、本発明は、R' がアルキル、アラルキル、アミノアルキル、またはヘテロシクリルアルキルであり、R'' が水素であり、p が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 5 2 0】

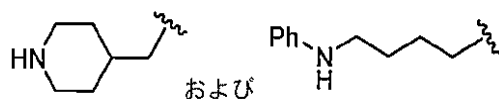
ある実施の形態において、本発明は、R' が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、およびベンジルからなる群より選択され、R'' が水素であり、p が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

20

## 【0 5 2 1】

ある実施の形態において、本発明は、R' が、

## 【化 8 1】



## 【0 5 2 2】

からなる群より選択され、R'' が水素であり、p が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

30

## 【0 5 2 3】

ある実施の形態において、本発明は、R' がメチルであり、R'' が水素であり、p が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 5 2 4】

ある実施の形態において、本発明は、R' がヘキシルであり、R'' が水素であり、p が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 5 2 5】

ある実施の形態において、本発明は、R' がベンジルであり、R'' が水素であり、p が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

40

## 【0 5 2 6】

ある実施の形態において、本発明は、R' が水素である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 5 2 7】

ある実施の形態において、本発明は、R'' が、未置換フェニルおよび置換フェニルからなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 5 2 8】

ある実施の形態において、本発明は、R'' が置換フェニルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 5 2 9】

50

ある実施の形態において、本発明は、 $R''$  が低級アルキルまたはアリールである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0530】

ある実施の形態において、本発明は、 $R''$  がメチルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0531】

ある実施の形態において、本発明は、 $R''$  がフェニルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0532】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  および  $(C=O)_p R''$  が、一緒になって、 $R'$  および  $(C=O)_p R''$  が結合している窒素を含む 5 員環を形成し、 $p$  が 1 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

10

【0533】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  および  $(C=O)_p R''$  が、一緒になって、 $-(C=O)_p CH_2CH_2CH_2-$  であり、 $p$  が 1 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0534】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属がパラジウムである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0535】

20

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、 $Z-X$  の量に対して、約 0.001 から約 10 モル% 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0536】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、 $Z-X$  の量に対して、約 0.01 から約 1 モル% 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0537】

ある実施の形態において、本発明は、塩基が、 $NaOt-Bu$ 、 $K_2CO_3$  または  $K_3PO_4$  である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0538】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 30 分から約 4 時間までである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

30

【0539】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 30 分から約 2 時間までである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0540】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 1 時間である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0541】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 23 °C である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

40

【0542】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 80 °C である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0543】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 110 °C である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0544】

ある実施の形態において、本発明は、さらに溶媒を含む、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0545】

50

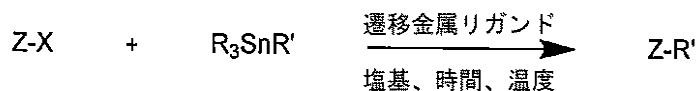
ある実施の形態において、本発明は、溶媒がエーテルまたはアルコールである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【0546】

ある実施の形態において、本発明は、溶媒が  $\text{Bu}_2\text{O}$ 、ジオキサンまたは  $t\text{-BuOH}$  である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【0547】

1つの実施の形態において、本発明は、スキーム2：



10

スキーム2

【0548】

により表される方法に関し、ここで、

Zは、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリールおよびアルケニルからなる群より選択され；

Xは、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ ペルフルオロアルキル、および $-\text{OS}(\text{O})_2$ アリールからなる群より選択され；

Rは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、またはペンチルを表し；

20

R'は、アリル、アルケニル、またはアリールを表し；

遷移金属は、Ni、PdおよびPtからなる群より選択され；

塩基は、フッ化物、水素化物、水酸化物、カーボネート、ホスフェート、アルコキシド、金属アミド、およびカルバニオンからなる群より選択され；

リガンドが上述したビフェニル系リガンドの内の任意の1つである。

【0549】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z-Xの量に対して約0.0001から約20モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【0550】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z-Xの量に対して約0.001から約10モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

30

【0551】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z-Xの量に対して約0.01から約1モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

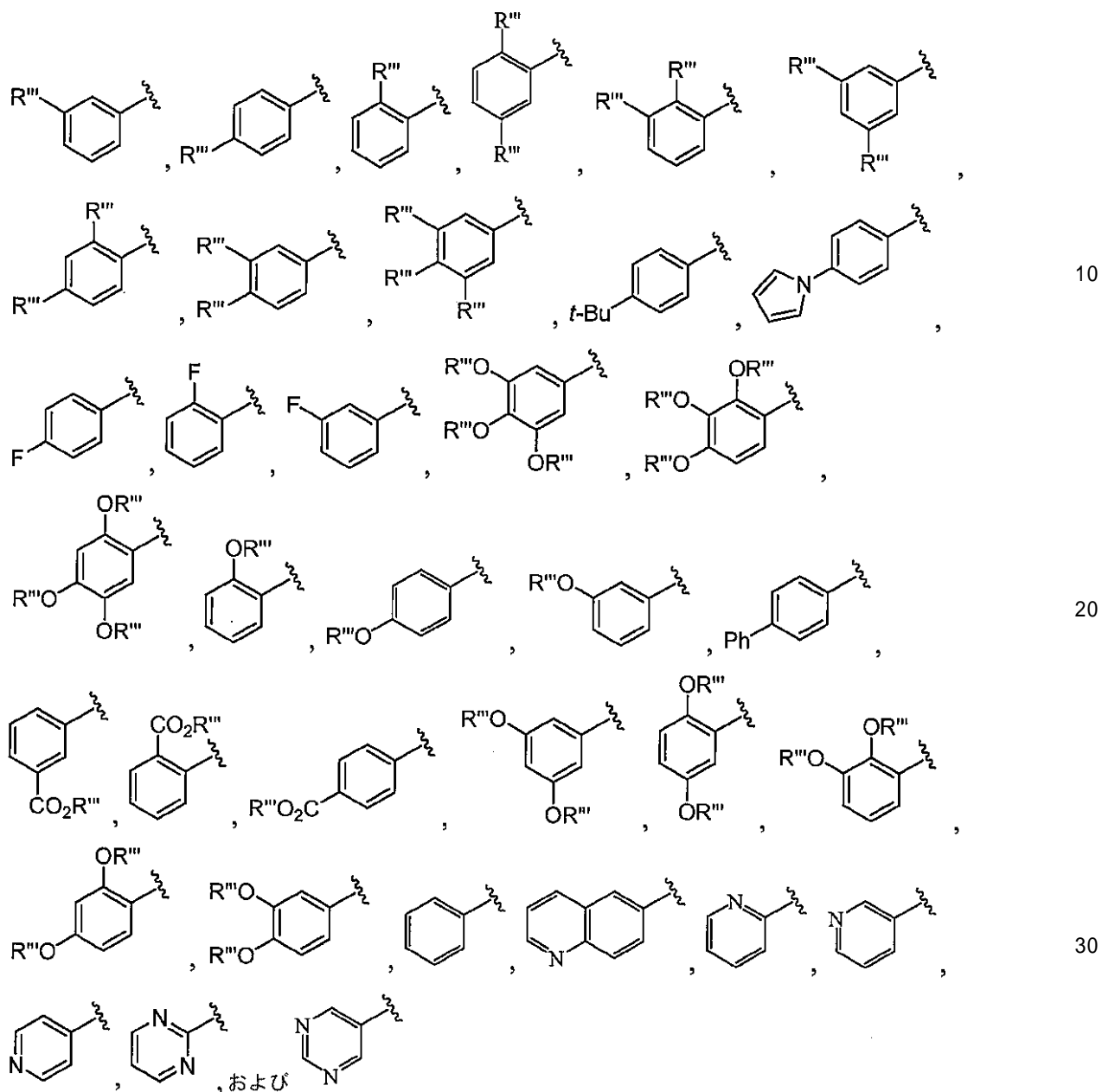
【0552】

ある実施の形態において、本発明は、Zが、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【0553】

ある実施の形態において、本発明は、Zが、

## 【化 8 2】



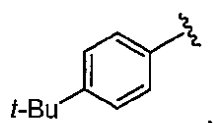
## 【 0 5 5 4】

からなる群より選択され、R''' が低級アルキルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 5 5 5】

ある実施の形態において、本発明は、Z が、

## 【化 8 3】



## 【 0 5 5 6】

である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 5 5 7】

ある実施の形態において、本発明は、X が  $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Cl、Br、または I である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

10

20

30

40

50

【 0 5 5 8 】

ある実施の形態において、本発明は、 $X$ が $C1$ である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【 0 5 5 9 】

ある実施の形態において、本発明は、Xが $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【 0 5 6 0 】

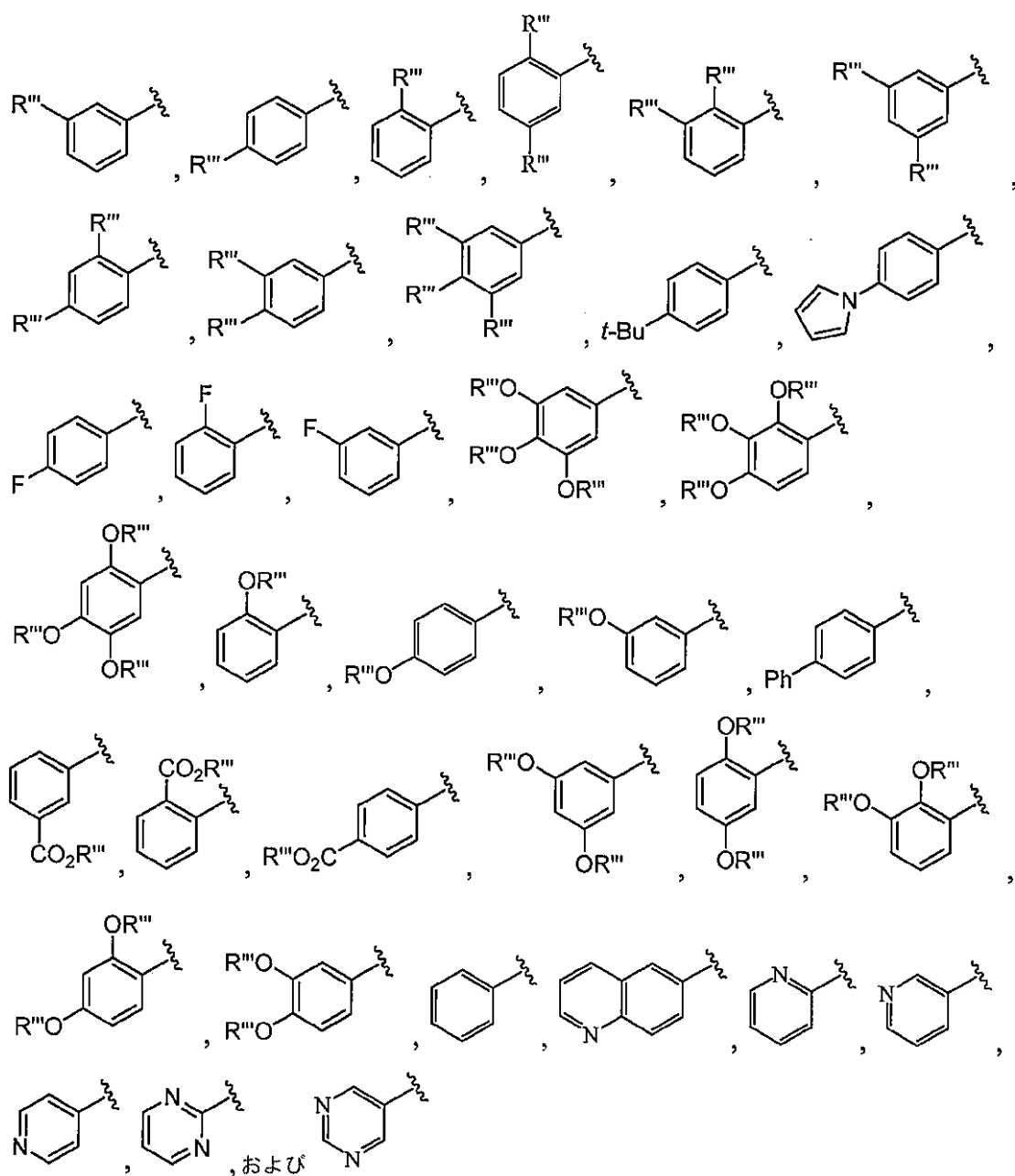
ある実施の形態において、本発明は、Xが $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ 、または $\text{I}$ であり、Zが、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

10

【 0 5 6 1 】

ある実施の形態において、本発明は、Xが $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Cl、Br、またはIであり、Zが、

## 【化 8 4】



20

30

40

【 0 5 6 2 】

からなる群より選択され、R<sup>2</sup>が低級アルキルである、上述した方法の内の任意の1つ

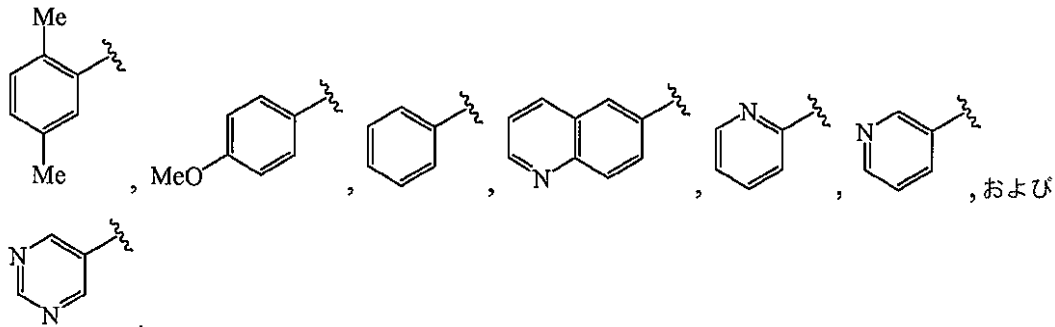
50

に関する。

【 0 5 6 3 】

ある実施の形態において、本発明は、XがC 1であり、Zが、

【 化 8 5 】



10

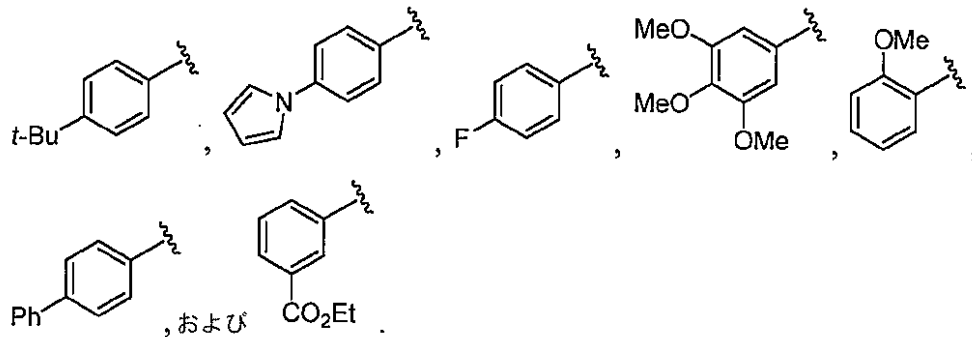
【 0 5 6 4 】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【 0 5 6 5 】

ある実施の形態において、本発明は、XがOS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり、Zが、

【 化 8 6 】



20

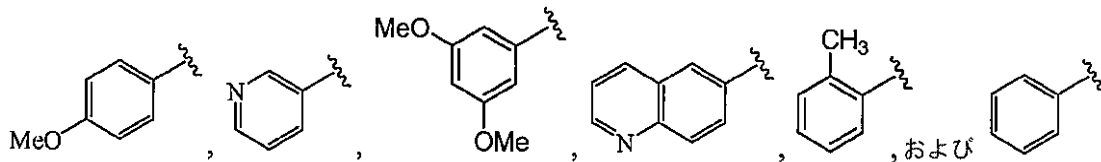
【 0 5 6 6 】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【 0 5 6 7 】

ある実施の形態において、本発明は、XがC 1であり、Zが、

【 化 8 7 】



30

【 0 5 6 8 】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【 0 5 6 9 】

ある実施の形態において、本発明は、Rがブチルである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【 0 5 7 0 】

ある実施の形態において、本発明は、R'がアリルである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【 0 5 7 1 】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属がパラジウムである、上述した方法の内

40

50

の任意の 1 つに関する。

【0572】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、Z - X の量に対して、約 0 . 0 0 0 1 から約 2 0 モル % 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0573】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、Z - X の量に対して、約 0 . 0 0 1 から約 1 0 モル % 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0574】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、Z - X の量に対して、約 0 . 0 1 から約 1 モル % 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

10

【0575】

ある実施の形態において、本発明は、塩基が、アルコキシド、アミド、ホスフェート、またはカーボネートである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0576】

ある実施の形態において、本発明は、塩基が、NaOt - Bu、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>または K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0577】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 3 0 分から約 4 時間までである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0578】

20

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 3 0 分から約 2 時間までである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0579】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 1 時間である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0580】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 2 3 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0581】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 8 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

30

【0582】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 1 1 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0583】

ある実施の形態において、本発明は、さらに溶媒を含む、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0584】

ある実施の形態において、本発明は、溶媒がエーテルまたはアルコールである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

40

【0585】

ある実施の形態において、本発明は、溶媒が Bu<sub>2</sub>O、ジオキサンまたは t - BuOH である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

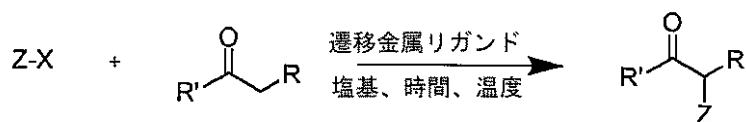
【0586】

ある実施の形態において、本発明は、さらに CsF を含む、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0587】

1 つの実施の形態において、本発明は、スキーム 3 :





スキーム 3

## 【0588】

により表される方法に関し、ここで、

Zは、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリールおよびアルケニルからなる群より選択され；

Xは、-Cl、-Br、-I、-OS(O)<sub>2</sub>アルキル、-OS(O)<sub>2</sub>ペルフルオロアルキル、および-OS(O)<sub>2</sub>アリールからなる群より選択され；

Rは、置換または未置換のアリール、ヘテロアリール、またはt-Buを表し；

R'は、アルキル、アリール、またはヘテロアリールを表し；

RおよびR'は、一緒に共有結合していてもよく；

遷移金属は、Ni、PdおよびPtからなる群より選択され；

塩基は、フッ化物、水素化物、水酸化物、カーボネート、ホスフェート、アルコキシド、金属アミド、およびカルバニオンからなる群より選択され；

リガンドは、上述したビフェニル系リガンドの内の任意の1つである。

## 【0589】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z-Xの量に対して約0.0001から約20モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【0590】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z-Xの量に対して約0.001から約10モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【0591】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z-Xの量に対して約0.01から約1モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【0592】

ある実施の形態において、本発明は、Zが、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【0593】

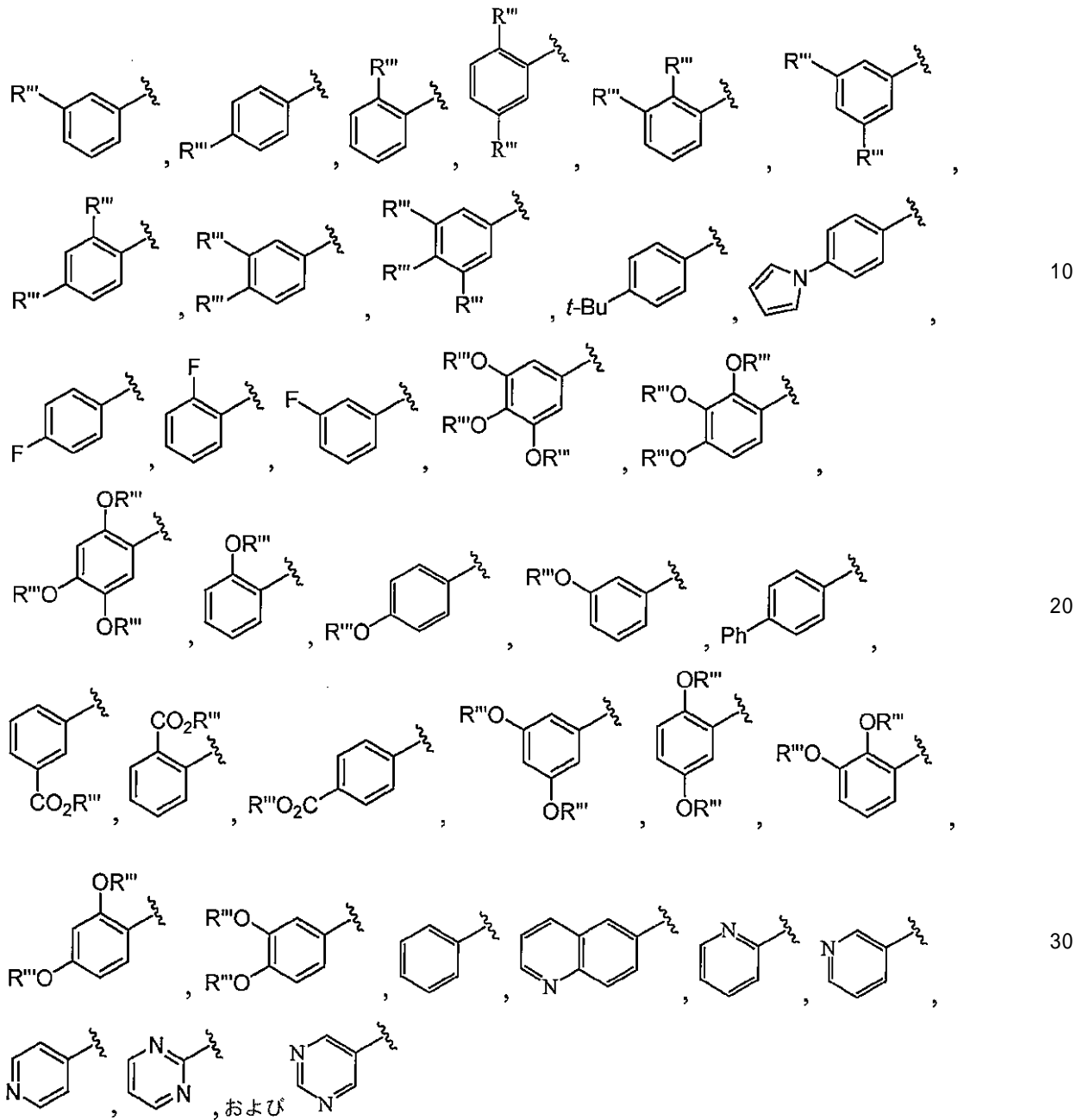
ある実施の形態において、本発明は、Zが、

10

20

30

## 【化 8 8】



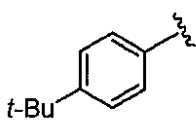
## 【 0 5 9 4 】

からなる群より選択され、R'''が低級アルキルである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 5 9 5 】

ある実施の形態において、本発明は、Zが、

## 【化 8 9】



## 【 0 5 9 6 】

である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 5 9 7 】

10

20

30

40

50

ある実施の形態において、本発明は、Xが $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Cl、Br、またはIである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【0598】

ある実施の形態において、本発明は、XがClである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【0599】

ある実施の形態において、本発明は、Xが $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【0600】

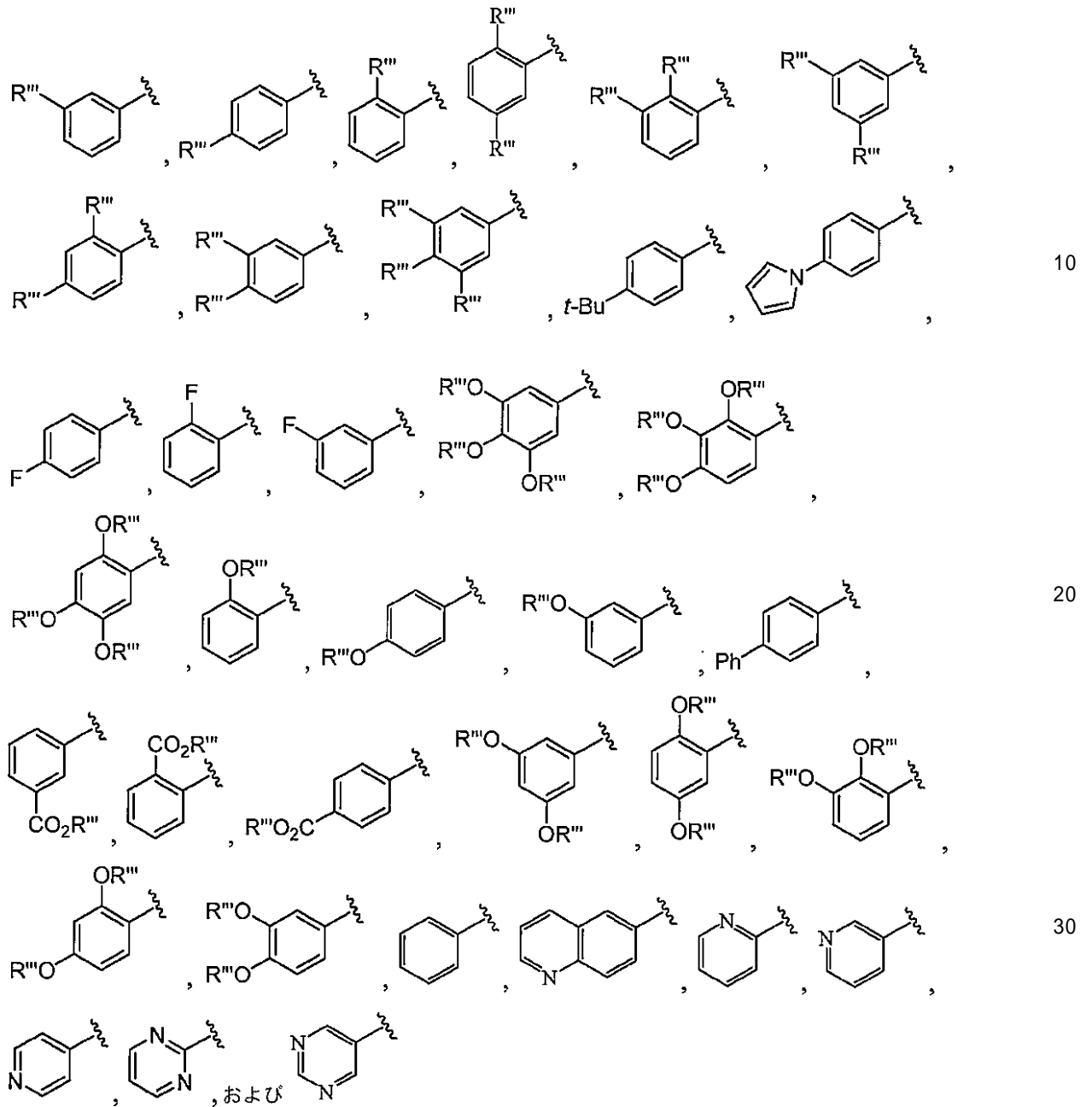
ある実施の形態において、本発明は、Xが $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Cl、Br、またはIであり、Zが、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

10

【0601】

ある実施の形態において、本発明は、Xが $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Cl、Br、またはIであり、Zが、

## 【化 9 0】



## 【0602】

からなる群より選択され、 $R'''$  が低級アルキルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0603】

ある実施の形態において、本発明は、 $X$  が C1 であり、 $Z$  が、

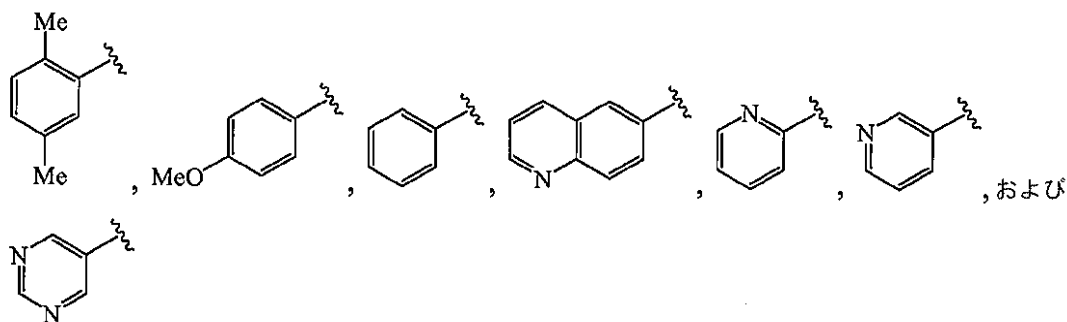
10

20

30

40

## 【化 9 1】



10

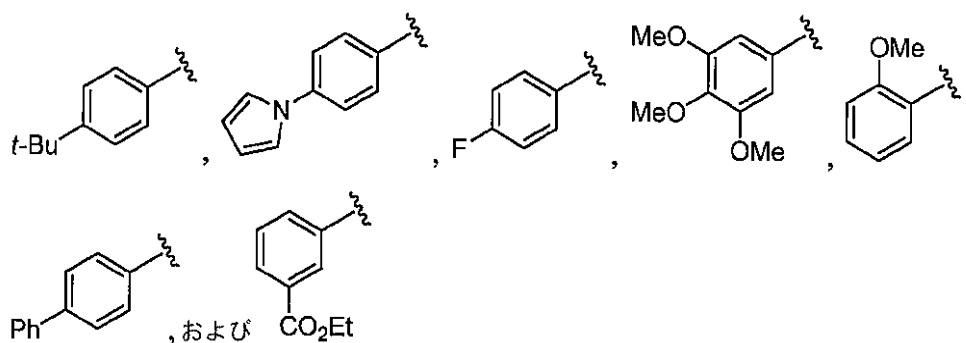
## 【0604】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【0605】

ある実施の形態において、本発明は、Xが $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ であり、Zが、

## 【化 9 2】



20

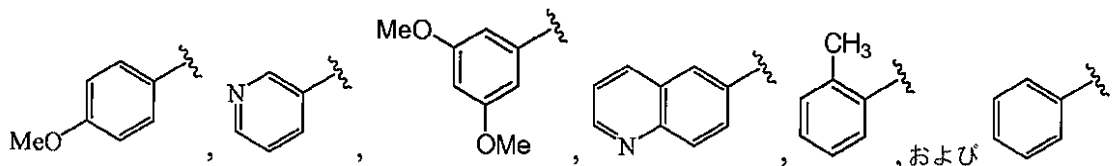
## 【0606】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【0607】

ある実施の形態において、本発明は、XがClであり、Zが、

## 【化 9 3】



30

## 【0608】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【0609】

ある実施の形態において、本発明は、R'がフェニルである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

40

## 【0610】

ある実施の形態において、本発明は、Rが $-\text{CH}_2-$ であり、RがR'に共有結合しており、それによって、縮合6,5-環系を形成している、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【0611】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属がパラジウムである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【0612】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、Z-Xの量に対して、約0.000

50

1 から約 20 モル% 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0613】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、Z-X の量に対して、約 0.001 から約 10 モル% 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0614】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、Z-X の量に対して、約 0.01 から約 1 モル% 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0615】

ある実施の形態において、本発明は、塩基が、アルコキシド、アミド、ホスフェート、またはカーボネートである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

10

【0616】

ある実施の形態において、本発明は、塩基が、NaOt-Bu、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> または K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0617】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 30 分から約 24 時間までである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0618】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 30 分から約 4 時間までである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0619】

20

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 1 時間である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0620】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 23 °C である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0621】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 80 °C である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0622】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 110 °C である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

30

【0623】

ある実施の形態において、本発明は、さらに溶媒を含む、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0624】

ある実施の形態において、本発明は、溶媒がエーテルまたはアルコールである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

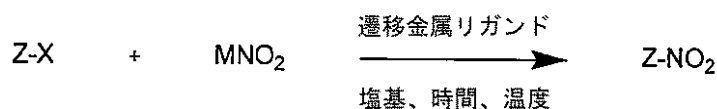
【0625】

ある実施の形態において、本発明は、溶媒が Bu<sub>2</sub>O、ジオキサンまたは t-BuOH である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

40

【0626】

1 つの実施の形態において、本発明は、スキーム 4 :



スキーム 4

【0627】

により表される方法に関し、ここで、

50

Zは、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリールおよびアルケニルからなる群より選択され；

Xは、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OS(O)_2$ アルキル、 $-OS(O)_2$ ペルフルオロアルキル、および $-OS(O)_2$ アリールからなる群より選択され；

Mは、リチウム、ナトリウム、またはカリウムを表し；

遷移金属は、 $Ni$ 、 $Pd$ および $Pt$ からなる群より選択され；

塩基は、フッ化物、水素化物、水酸化物、カーボネート、ホスフェート、アルコキシド、金属アミド、およびカルバニオンからなる群より選択され；

リガンドは、上述したビフェニル系リガンドの内の任意の1つである。

【0628】

10

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z-Xの量に対して約0.0001から約20モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【0629】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z-Xの量に対して約0.001から約10モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【0630】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z-Xの量に対して約0.01から約1モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【0631】

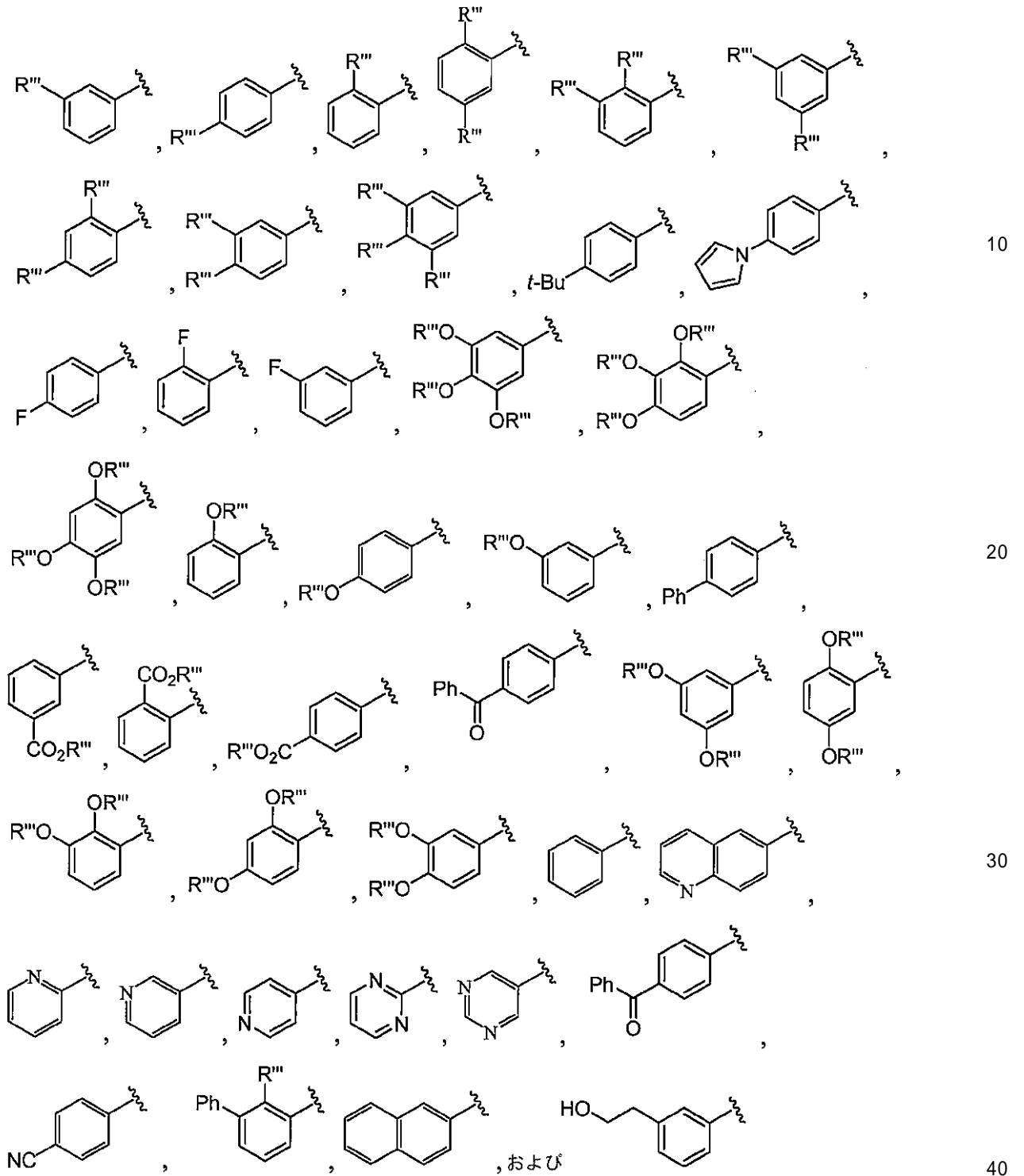
ある実施の形態において、本発明は、Zが、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

20

【0632】

ある実施の形態において、本発明は、Zが、

## 【化 9 4】



## 【0633】

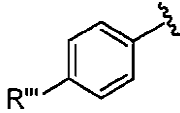
からなる群より選択され、 $R'''$  が低級アルキルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0634】

ある実施の形態において、本発明は、Z が、



【化 9 5】



【0 6 3 5】

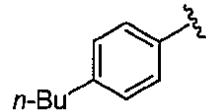
であり、R''' が低級アルキルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0 6 3 6】

ある実施の形態において、本発明は、Z が、

10

【化 9 6】



【0 6 3 7】

である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0 6 3 8】

ある実施の形態において、本発明は、X が  $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$ 、Cl、Br、または I である、上述した方法の内の任意の 1 つ

20

【0 6 3 9】

ある実施の形態において、本発明は、X が Cl である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0 6 4 0】

ある実施の形態において、本発明は、X が  $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$  である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0 6 4 1】

ある実施の形態において、本発明は、X が  $\text{OS}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$  である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

30

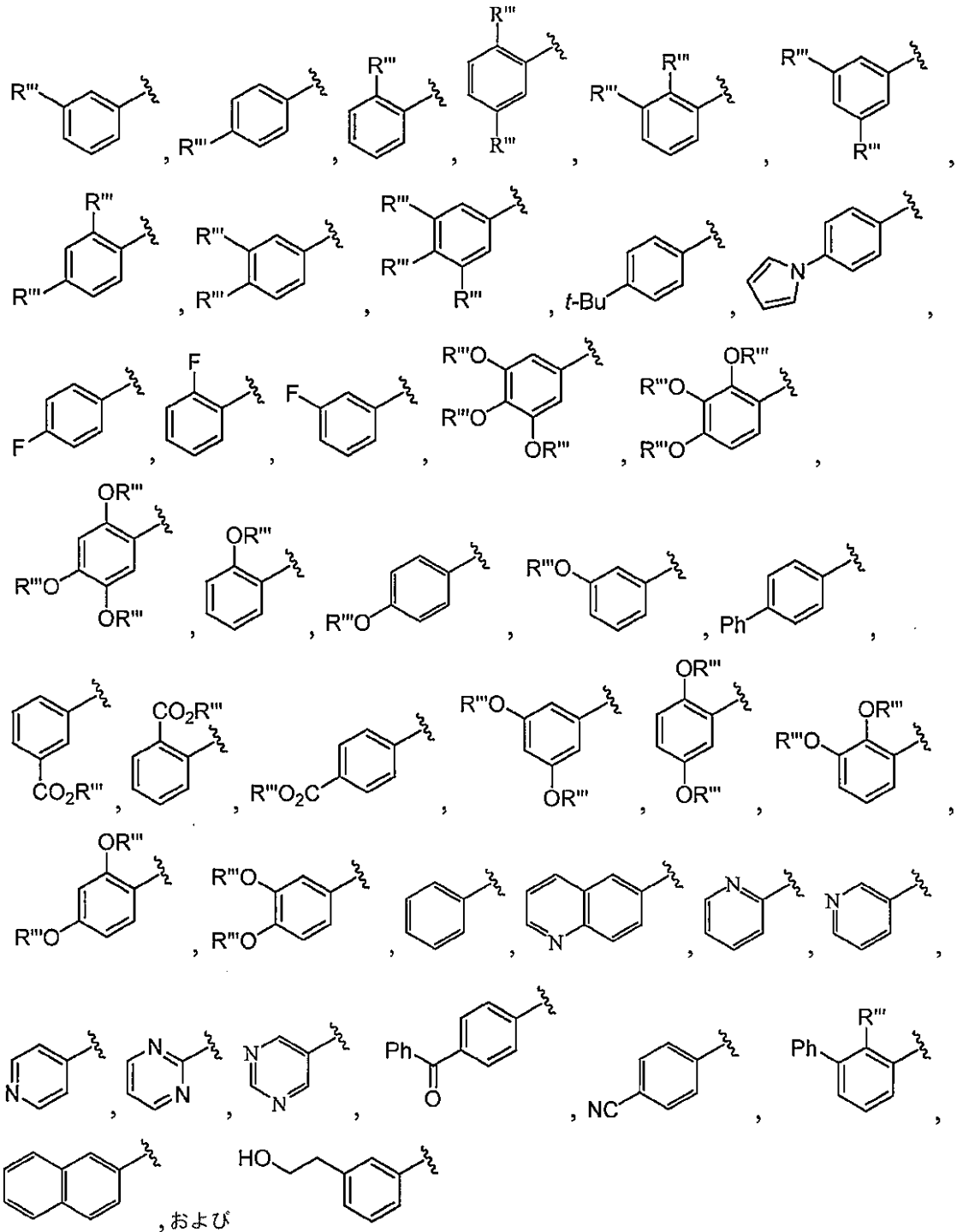
【0 6 4 2】

ある実施の形態において、本発明は、X が  $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$ 、Cl、Br、または I であり、Z が、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0 6 4 3】

ある実施の形態において、本発明は、X が  $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$ 、Cl、Br、または I であり、Z が、

## 【化 97】



10

20

30

## 【0644】

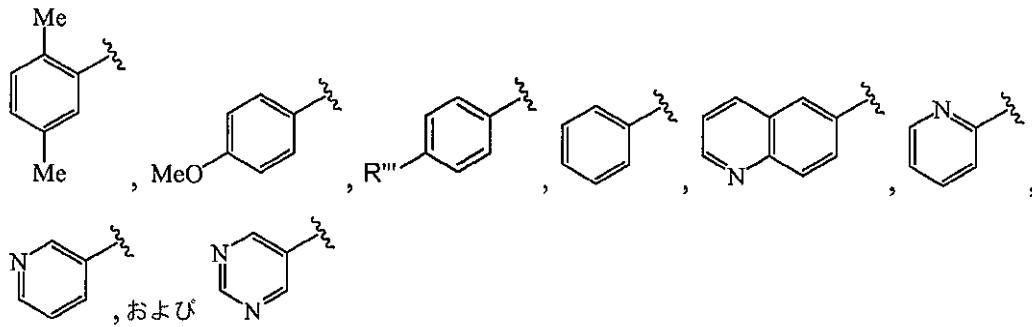
からなる群より選択され、R'''が低級アルキルである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【0645】

ある実施の形態において、本発明は、XがC1であり、Zが、

40

## 【化 9 8】



10

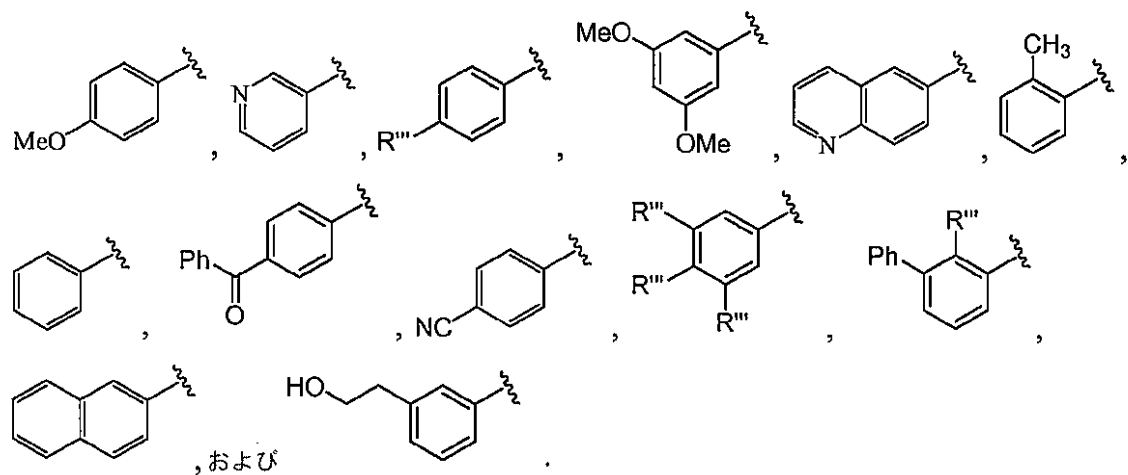
## 【 0 6 4 6】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 6 4 7】

ある実施の形態において、本発明は、X が C 1 であり、Z が、

## 【化 9 9】



20

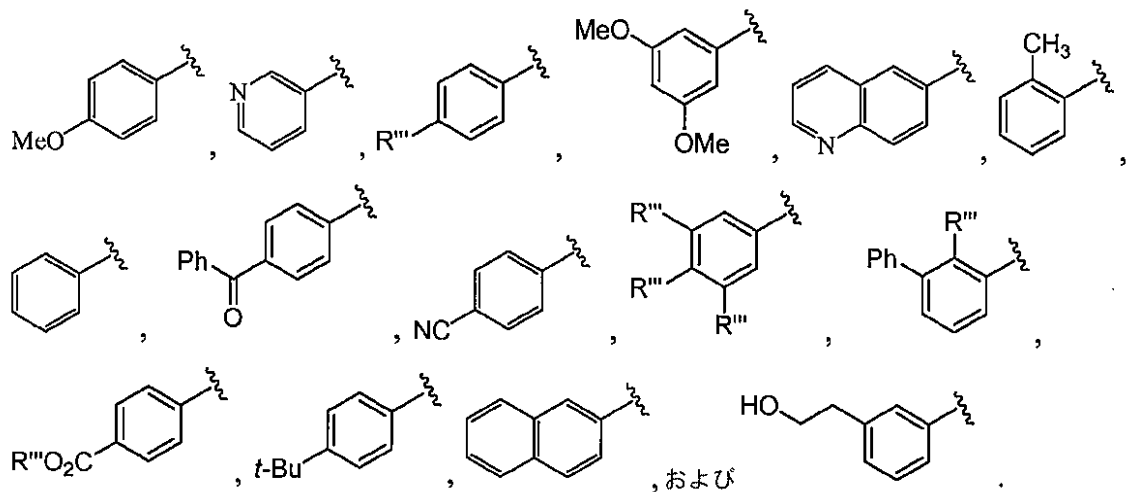
## 【 0 6 4 8】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 6 4 9】

ある実施の形態において、本発明は、X が  $\text{OS}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$  であり、Z が、

## 【化 1 0 0】



40

## 【 0 6 5 0】

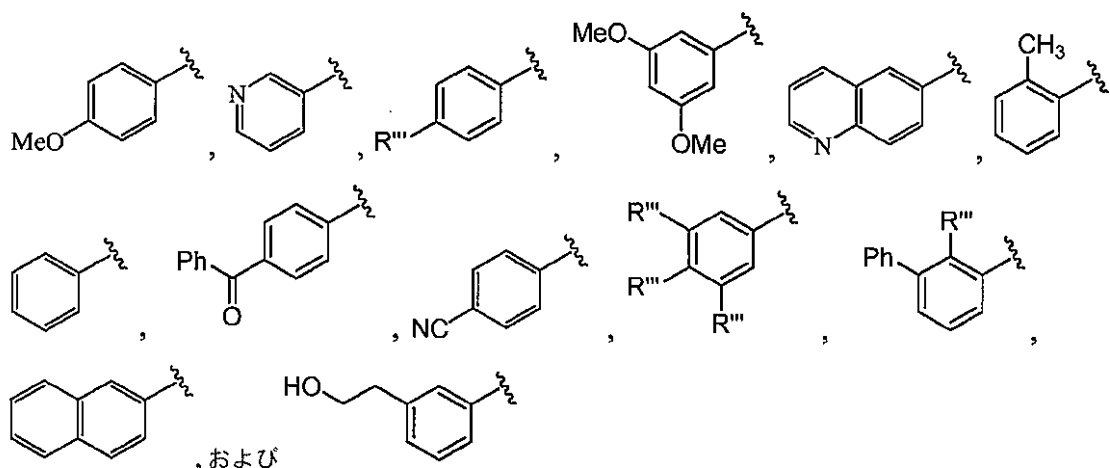
からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

50

## 【 0 6 5 1 】

ある実施の形態において、本発明は、Xが $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ であり、Zが、

## 【 化 1 0 1 】



## 【 0 6 5 2 】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 6 5 3 】

ある実施の形態において、本発明は、Mがナトリウムである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 6 5 4 】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属がパラジウムである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 6 5 5 】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、Z-Xの量に対して、約0.0001から約20モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 6 5 6 】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、Z-Xの量に対して、約0.001から約10モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 6 5 7 】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、Z-Xの量に対して、約0.01から約1モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 6 5 8 】

ある実施の形態において、本発明は、塩基が、アルコキシド、アミド、ホスフェート、またはカーボネートである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 6 5 9 】

ある実施の形態において、本発明は、塩基が、 $\text{NaOt-Bu}$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ または $\text{K}_3\text{PO}_4$ である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 6 6 0 】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約30分から約24時間までである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 6 6 1 】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約30分から約4時間までである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 6 6 2 】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約1時間である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 6 6 3 】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 23 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0664】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 80 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0665】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 110 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0666】

ある実施の形態において、本発明は、さらに溶媒を含む、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。 10

【0667】

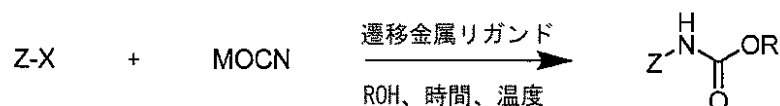
ある実施の形態において、本発明は、溶媒がエーテルまたはアルコールである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0668】

ある実施の形態において、本発明は、溶媒が  $Bu_2O$ 、ジオキサンまたは  $t-BuOH$  である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0669】

1 つの実施の形態において、本発明は、スキーム 5 :



20

スキーム 5

【0670】

により表される方法に関し、ここで、

Z は、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリールおよびアルケニルからなる群より選択され； 30

X は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OS(O)_2$ アルキル、 $-OS(O)_2$ ペルフルオロアルキル、および  $-OS(O)_2$ アリールからなる群より選択され；

M は、リチウム、ナトリウム、またはカリウムを表し；

遷移金属は、 $Ni$ 、 $Pd$  および  $Pt$  からなる群より選択され；

R はアルキルまたはアリールであり；

リガンドは、上述したビフェニル系リガンドの内の任意の 1 つである。

【0671】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z-X の量に対して約 0.0001 から約 20 モル% 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0672】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z-X の量に対して約 0.001 から約 10 モル% 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。 40

【0673】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z-X の量に対して約 0.01 から約 1 モル% 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0674】

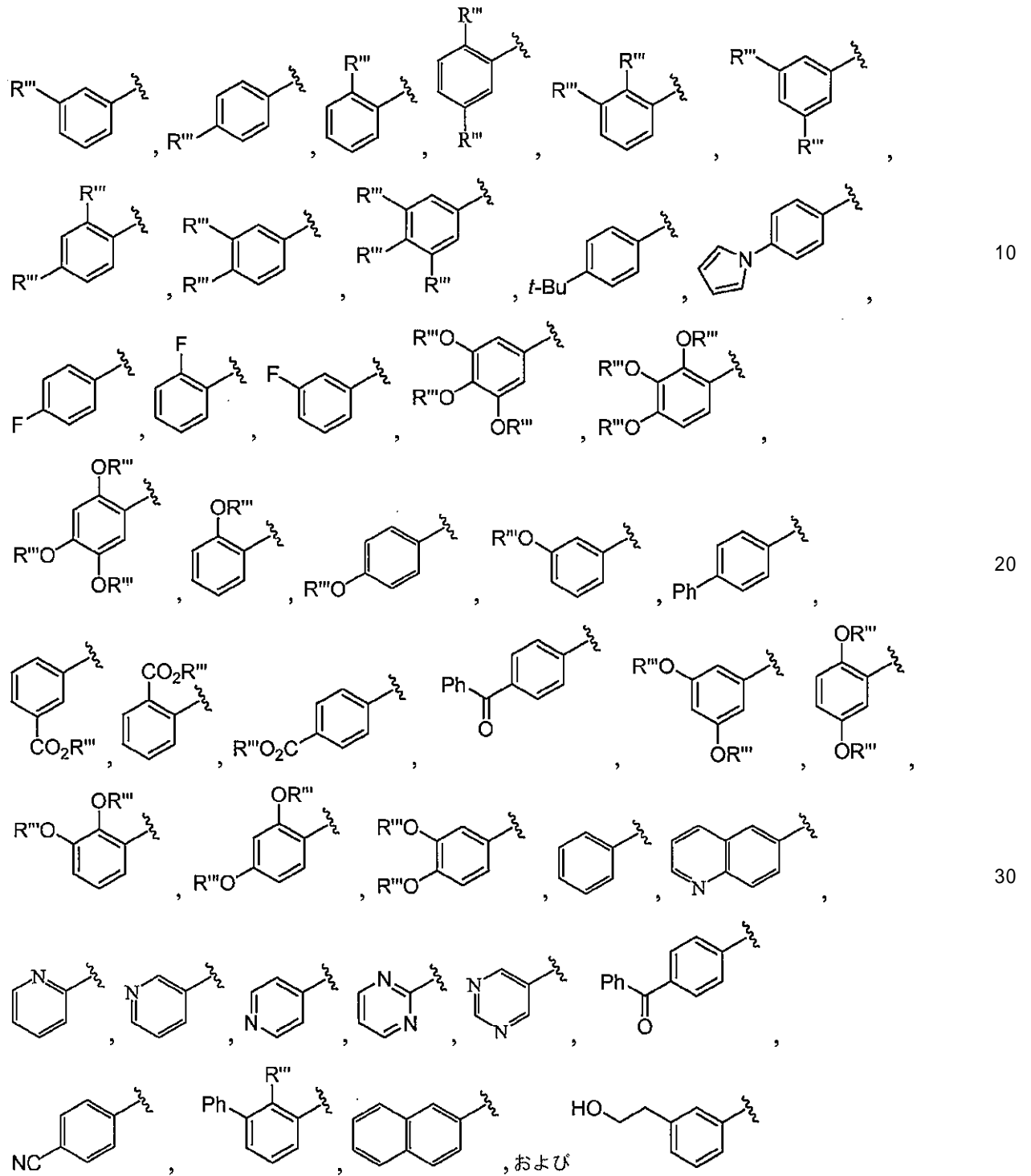
ある実施の形態において、本発明は、Z が、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0675】

ある実施の形態において、本発明は、Z が、

50

## 【化 1 0 2】



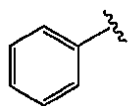
## 【 0 6 7 6】

からなる群より選択され、R''' が低級アルキルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 6 7 7】

ある実施の形態において、本発明は、Z が、

## 【化 1 0 3】



10

20

30

40

50

## 【0678】

である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【0679】

ある実施の形態において、本発明は、XがOS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OS(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>、Cl、Br、またはIである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【0680】

ある実施の形態において、本発明は、XがClである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【0681】

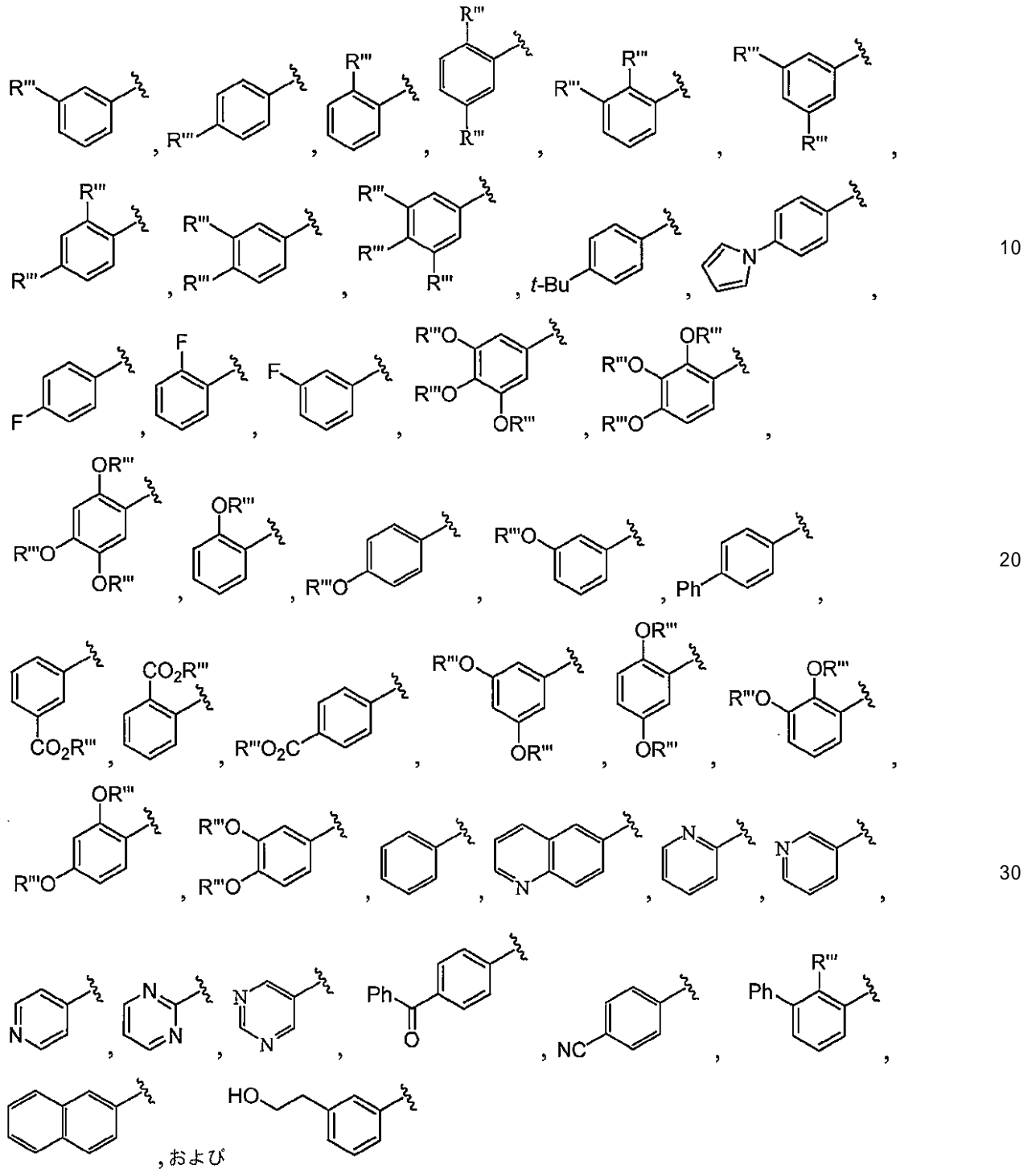
10

ある実施の形態において、本発明は、XがOS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OS(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>、Cl、Br、またはIであり、Zが、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【0682】

ある実施の形態において、本発明は、XがOS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OS(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OS(O)<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>、Cl、Br、またはIであり、Zが、

## 【化 1 0 4】



## 【 0 6 8 3】

からなる群より選択され、R''' が低級アルキルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 6 8 4】

ある実施の形態において、本発明は、X が C 1 であり、Z が、

10

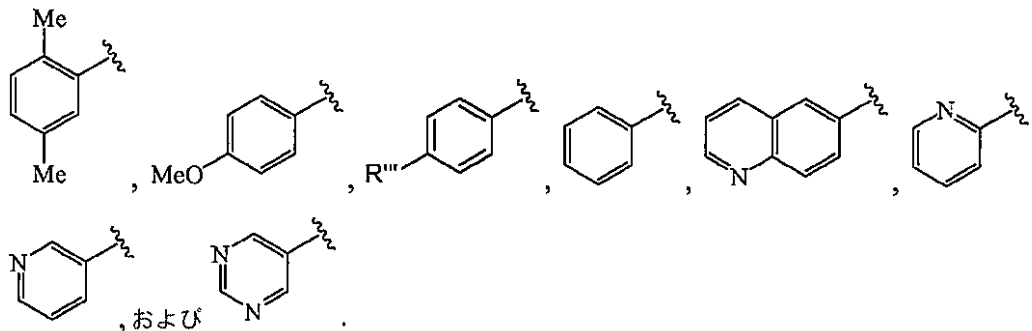
20

30

40



## 【化 1 0 5】



10

## 【 0 6 8 5】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 6 8 6】

ある実施の形態において、本発明は、M がカリウムである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 6 8 7】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属がパラジウムである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 6 8 8】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、Z - X の量に対して、約 0 . 0 0 0 1 から約 2 0 モル % 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

20

## 【 0 6 8 9】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、Z - X の量に対して、約 0 . 0 0 1 から約 1 0 モル % 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 6 9 0】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、Z - X の量に対して、約 0 . 0 1 から約 1 モル % 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 6 9 1】

ある実施の形態において、本発明は、塩基が、アルコキシド、アミド、ホスフェート、またはカーボネートである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

30

## 【 0 6 9 2】

ある実施の形態において、本発明は、塩基が、NaOt-Bu、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> または K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 6 9 3】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 3 0 分から約 2 4 時間までである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 6 9 4】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 3 0 分から約 4 時間までである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 6 9 5】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 1 時間である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

40

## 【 0 6 9 6】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 2 3 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 6 9 7】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 8 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 6 9 8】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 1 1 0 である、上述した方法の内の任

50

意の 1 つに関する。

【 0 6 9 9 】

ある実施の形態において、本発明は、R がアルキルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 7 0 0 】

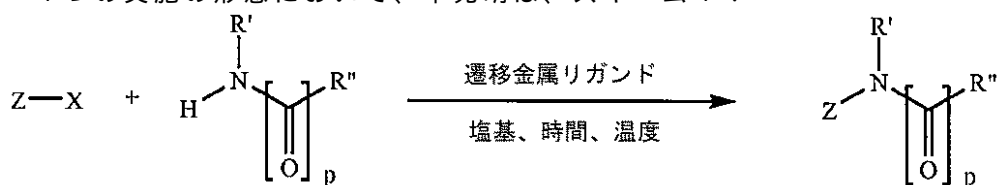
ある実施の形態において、本発明は、R がメチル、エチル、プロピル、またはブチルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 7 0 1 】

ある実施の形態において、本発明は、R が t - ブチルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 7 0 2 】

1 つの実施の形態において、本発明は、スキーム 1 :



スキーム 1

【 0 7 0 3 】

により表される方法に関し、ここで、

Z は、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリールおよびアルケニルからなる群より選択され；

X は、- Cl、- Br、- I、- OS(O)<sub>2</sub>アルキル、- OS(O)<sub>2</sub>ペルフルオロアルキル、および - OS(O)<sub>2</sub>アリールからなる群より選択され；

R' および R'' は、各存在毎に独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、アルコキシル、アミノ、アミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、トリアルキルシリル、およびトリアリールシリルからなる群より選択される；または R' および (C=O)<sub>p</sub>R'' が、一緒になって、3 ~ 10 の主鎖原子からなる必要に応じて置換された環を形成し、この環が、必要に応じて、R' および (C=O)<sub>p</sub>R'' が結合している窒素に加え、1、2 または 3 つのヘテロ原子を備えており；

R' は Z に共有結合してよく；

R'' は Z に共有結合してよく；

p は 0 または 1 であり；

遷移金属が、Ni、Pd および Pt からなる群より選択され；

塩基が、フッ化物、水素化物、水酸化物、カーボネート、ホスフェート、アルコキシド、金属アミド、およびカルバニオンからなる群より選択され；

リガンドが上述したヘテロアリール系リガンドの内の任意の 1 つである。

【 0 7 0 4 】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z - X の量に対して約 0 . 0 0 0 1 から約 2 0 モル % 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 7 0 5 】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z - X の量に対して約 0 . 0 0 1 から約 1 0 モル % 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 7 0 6 】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z - X の量に対して約 0 . 0 1 から約 1 モル % 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 7 0 7 】

ある実施の形態において、本発明は、Z が、アリールおよびヘテロアリールからなる群

10

20

30

40

50

【 0 7 0 8 】

【化 1 0 6】

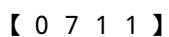


【 0 7 0 9 】

40

【 0 7 1 0 】

【化 1 0 7】

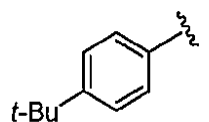


50

【 0 7 1 2 】

ある実施の形態において、本発明は、Zが、

【 化 1 0 8 】



【 0 7 1 3 】

である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【 0 7 1 4 】

ある実施の形態において、本発明は、Xが $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Cl、Br、またはIである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

10

【 0 7 1 5 】

ある実施の形態において、本発明は、XがClである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【 0 7 1 6 】

ある実施の形態において、本発明は、Xが $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【 0 7 1 7 】

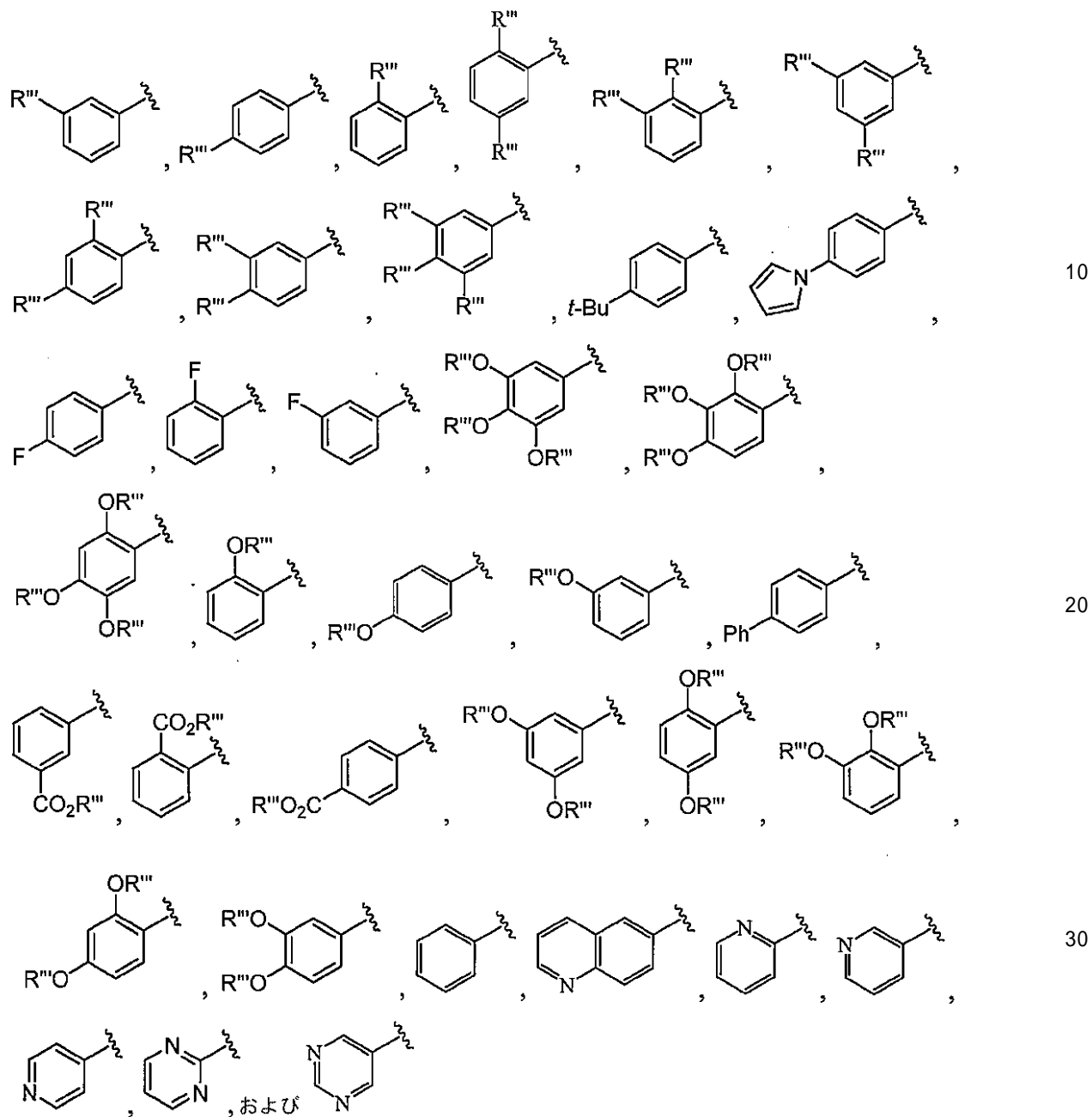
ある実施の形態において、本発明は、Xが $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Cl、Br、またはIであり、Zが、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

20

【 0 7 1 8 】

ある実施の形態において、本発明は、Xが $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Cl、Br、またはIであり、Zが、

【化 1 0 9】



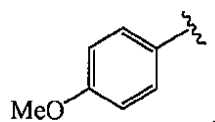
【 0 7 1 9 】

からなる群より選択され、R'が低級アルキルである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

【 0 7 2 0 】

ある実施の形態において、本発明は、 $X$ が $C1$ であり、 $Z$ が、

【化 1 1 0】

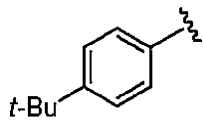


【 0 7 2 1 】

である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 7 2 2 】

ある実施の形態において、本発明は、Xが $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ であり、Zが、  
【化 1 1 1】



【 0 7 2 3 】

である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 7 2 4 】

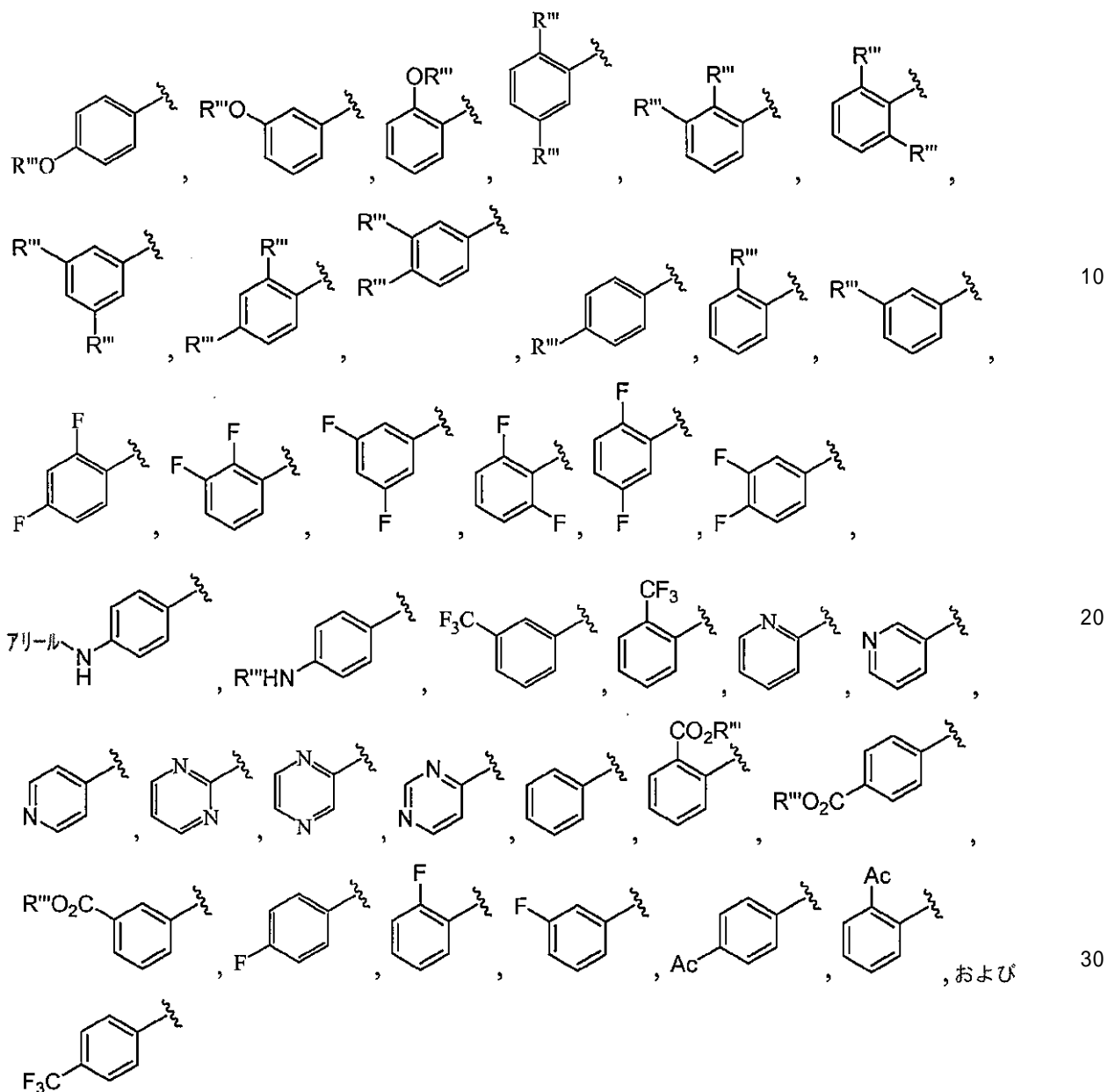
ある実施の形態において、本発明は、R'およびR''は、各存在毎に独立して、水素、  
アルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル  
、アルコキシル、アミノ、アミノアルキル、ヘテロシクリルアルキル、トリアルキルシリ  
ル、およびトリアリールシリルからなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1  
つに関する。

10

【 0 7 2 5 】

ある実施の形態において、本発明は、R'が、アルキル、

## 【化 1 1 2】



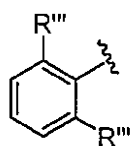
## 【0 7 2 6】

からなる群より選択され、 $R'''$  が低級アルキルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 7 2 7】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が、

## 【化 1 1 3】



## 【0 7 2 8】

である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【0 7 2 9】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が、アルキルである、上述した方法の内の任

10

20

30

40

50

意の 1 つに関する。

【 0 7 3 0 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、s-Bu、ペンチル、またはヘキシルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 7 3 1 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  がヘキシルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

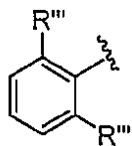
【 0 7 3 2 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R''$  が水素である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。 10

【 0 7 3 3 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が、

【 化 1 1 4 】



【 0 7 3 4 】

であり、 $R''$  が水素であり、 $p$  が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。 20

【 0 7 3 5 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が、アルキルであり、 $R''$  が水素であり、 $p$  が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 7 3 6 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が、Me、Et、n-Pr、i-Pr、n-Bu、i-Bu、s-Bu、ペンチル、またはヘキシルであり、 $R''$  が水素であり、 $p$  が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 7 3 7 】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が、ヘキシルであり、 $R''$  が水素であり、 $p$  が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。 30

【 0 7 3 8 】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属がパラジウムである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 7 3 9 】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、 $Z-X$  の量に対して、約 0.0001 から約 20 モル % 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 7 4 0 】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、 $Z-X$  の量に対して、約 0.001 から約 10 モル % 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。 40

【 0 7 4 1 】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、 $Z-X$  の量に対して、約 0.01 から約 1 モル % 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 7 4 2 】

ある実施の形態において、本発明は、塩基が、アルコキシド、アミド、ホスフェート、またはカーボネートである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 7 4 3 】

ある実施の形態において、本発明は、塩基が、NaOt-Bu、 $K_2CO_3$  または  $K_3PO_4$  である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【 0 7 4 4 】



ある実施の形態において、本発明は、時間が約 30 分から約 24 時間までである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0745】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 30 分から約 4 時間までである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0746】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 3 時間である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0747】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 2 時間である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

10

【0748】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 1 時間である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0749】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 23 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0750】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 80 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

20

【0751】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 110 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0752】

ある実施の形態において、本発明は、さらに溶媒を含む、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0753】

ある実施の形態において、本発明は、溶媒がエーテルまたはアルコールである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

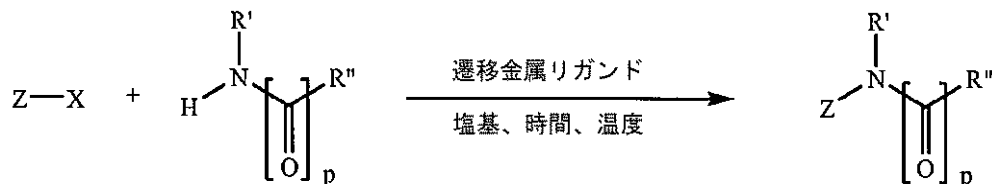
【0754】

30

ある実施の形態において、本発明は、溶媒が  $\text{Bu}_2\text{O}$ 、ジオキサンまたは  $t\text{-BuOH}$  である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0755】

1 つの実施の形態において、本発明は、スキーム 1 :



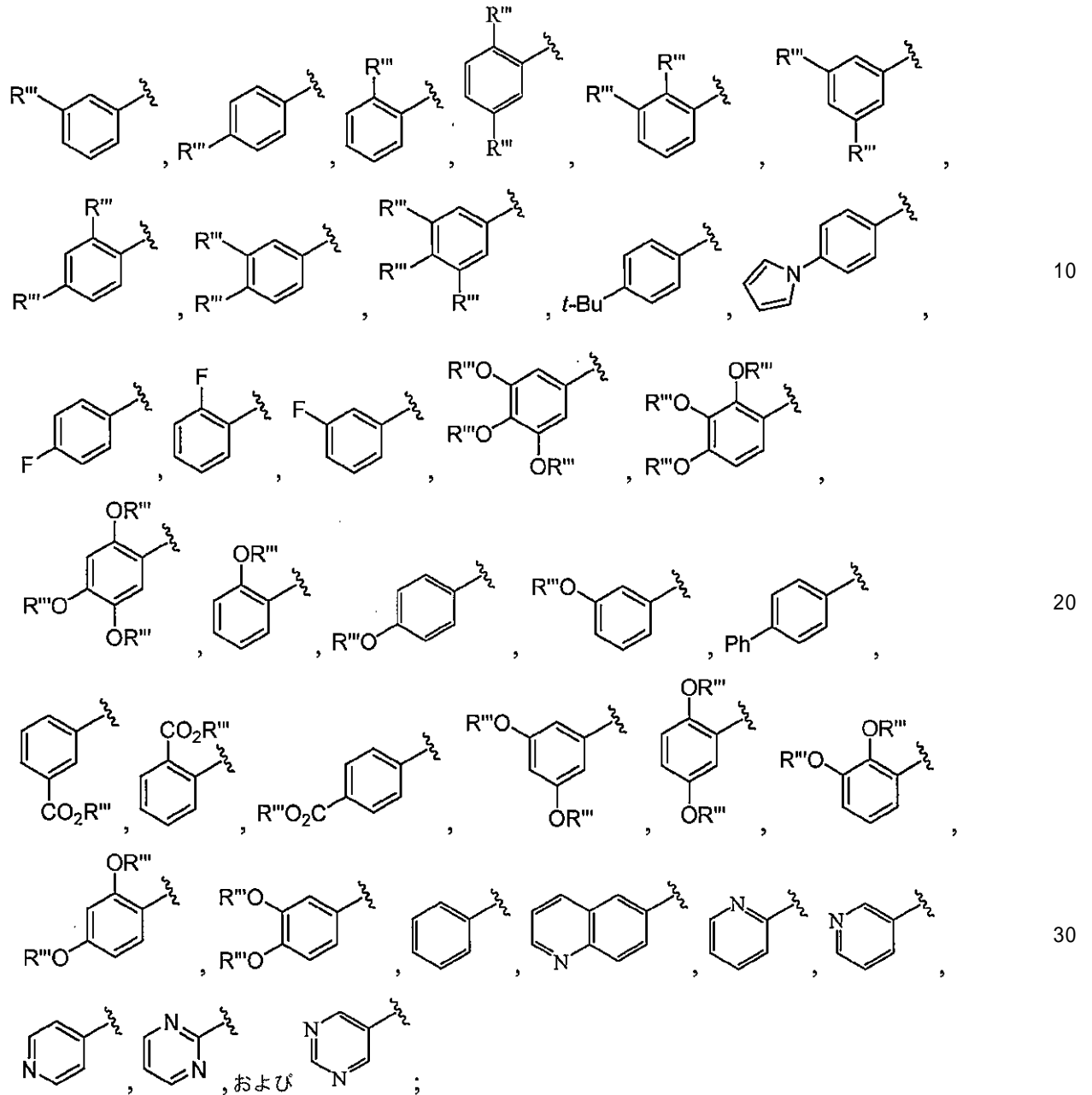
スキーム 1

40

【0756】

により表される方法に関し、ここで、各存在毎に独立して、  
Z は、

## 【化 1 1 5】



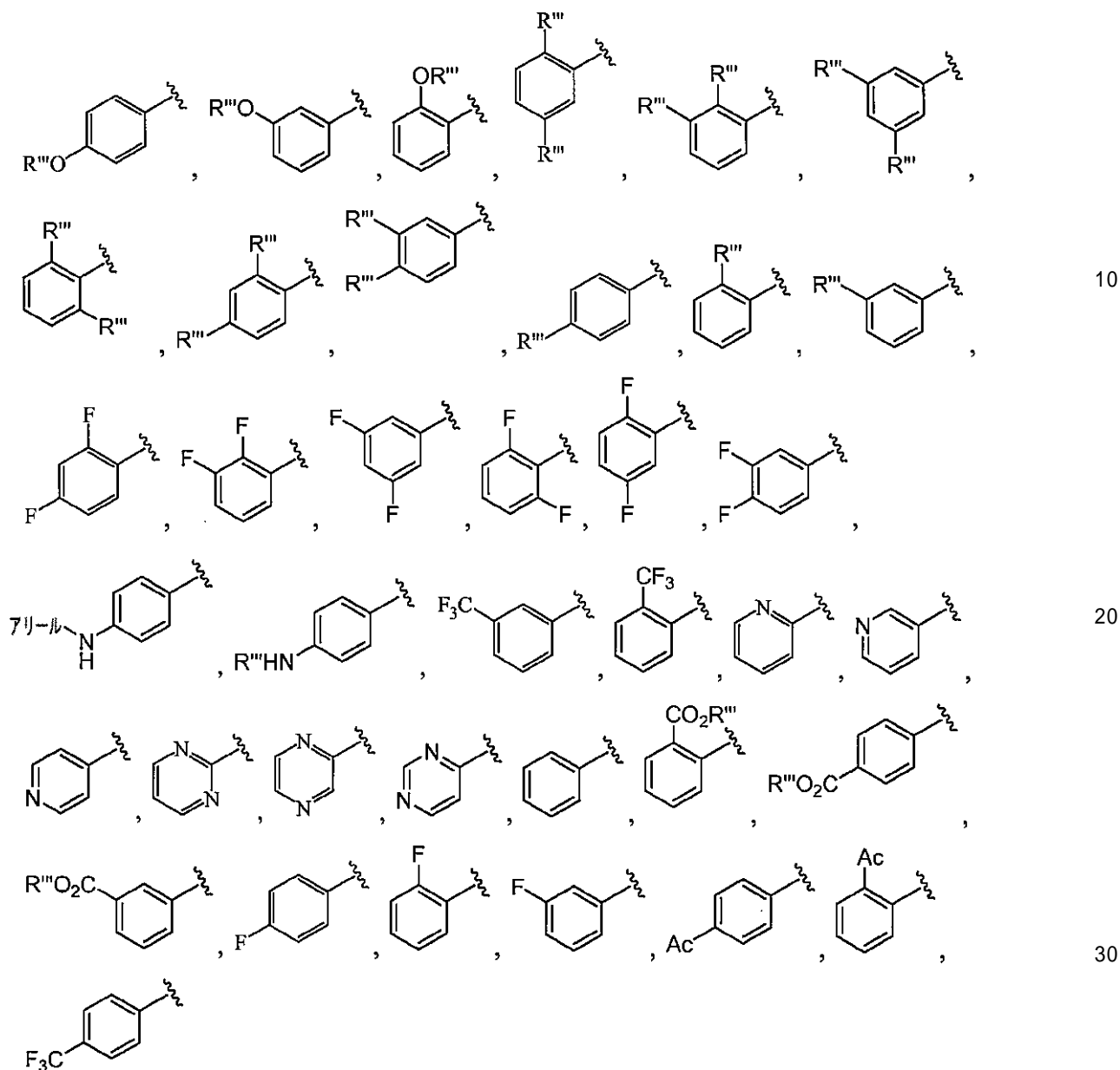
## 【0757】

からなる群より選択され；

Xは、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 、Cl、Br、およびIからなる群より選択され；

R'およびR''は、水素、アルキル、

## 【化 1 1 6】



## 【0758】

アルキル、アミノアルキル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択される；または  $R'$  および  $(C=O)_p R''$  が、一緒になって、5～7の主鎖原子からなる必要に応じて置換された環を形成し、この環が、必要に応じて、 $R'$  および  $(C=O)_p R''$  が結合している窒素に加え、1、2または3つのヘテロ原子を備えており；

$R''$  は低級アルキルであり；

$R'$  はZに共有結合していてもよく；

$R''$  はZに共有結合していてもよく；

pは0または1であり；

遷移金属は、PdまたはPtであり；

塩基は、水酸化物、カーボネート、ホスフェート、およびアルコキシドからなる群より選択され；

リガンドが上述したヘテロアリール系リガンドの内の任意の1つである。

## 【0759】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z-Xの量に対して約0.001から約10モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

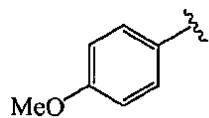
## 【 0 7 6 0 】

ある実施の形態において、本発明は、リガンドが、Z - Xの量に対して約0.01から約1モル%存在する、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 7 6 1 】

ある実施の形態において、本発明は、Zが、

## 【 化 1 1 7 】



10

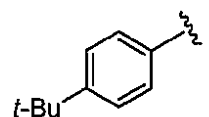
## 【 0 7 6 2 】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 7 6 3 】

ある実施の形態において、本発明は、Zが、

## 【 化 1 1 8 】



20

## 【 0 7 6 4 】

である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 7 6 5 】

ある実施の形態において、本発明は、XがClである、上述した方法の内の任意の1つに関する。

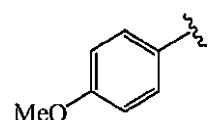
## 【 0 7 6 6 】

ある実施の形態において、本発明は、XがOS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 7 6 7 】

ある実施の形態において、本発明は、XがClであり、Zが、

## 【 化 1 1 9 】



30

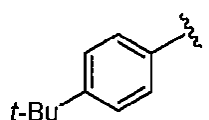
## 【 0 7 6 8 】

である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 7 6 9 】

ある実施の形態において、本発明は、XがOS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>であり、Zが、

## 【 化 1 2 0 】



40

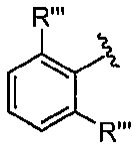
## 【 0 7 7 0 】

である、上述した方法の内の任意の1つに関する。

## 【 0 7 7 1 】

ある実施の形態において、本発明は、R'が、アルキルおよび

【化 1 2 1】



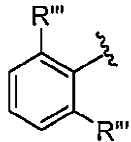
【0 7 7 2】

からなる群より選択される、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0 7 7 3】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が、

【化 1 2 2】



【0 7 7 4】

である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0 7 7 5】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  がアルキルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0 7 7 6】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、またはベンジルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0 7 7 7】

ある実施の形態において、本発明は、 $R''$  が水素である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

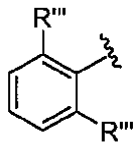
【0 7 7 8】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  がヘキシルである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0 7 7 9】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が、

【化 1 2 3】



【0 7 8 0】

であり、 $R''$  が水素であり、 $p$  が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0 7 8 1】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  がアルキルであり、 $R''$  が水素であり、 $p$  が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0 7 8 2】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  が、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、またはベンジルであり、 $R''$  が水素であり、 $p$  が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

【0 7 8 3】

ある実施の形態において、本発明は、 $R'$  がヘキシルであり、 $R''$  が水素であり、 $p$  が 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

10

20

30

40

50

## 【 0 7 8 4 】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属がパラジウムである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 7 8 5 】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、Z - X の量に対して、約 0 . 0 0 1 から約 1 0 モル % 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 7 8 6 】

ある実施の形態において、本発明は、遷移金属が、Z - X の量に対して、約 0 . 0 1 から約 1 モル % 存在する、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 7 8 7 】

ある実施の形態において、本発明は、塩基が、NaOt - Bu、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>またはK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 7 8 8 】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 3 0 分から約 2 4 時間までである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 7 8 9 】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 3 0 分から約 4 時間までである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 7 9 0 】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 3 時間である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 7 9 1 】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 2 時間である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 7 9 2 】

ある実施の形態において、本発明は、時間が約 1 時間である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 7 9 3 】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 2 3 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 7 9 4 】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 8 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 7 9 5 】

ある実施の形態において、本発明は、温度が約 1 1 0 である、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 7 9 6 】

ある実施の形態において、本発明は、さらに溶媒を含む、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 7 9 7 】

ある実施の形態において、本発明は、溶媒がエーテルまたはアルコールである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 0 7 9 8 】

ある実施の形態において、本発明は、溶媒がBu<sub>2</sub>O、ジオキサンまたはt - BuOHである、上述した方法の内の任意の 1 つに関する。

## 【 実施例 】

## 【 0 7 9 9 】

本発明をこれまで一般的に記載してきたが、本発明は、単にある態様の説明目的のために含まれ、本発明を制限することが意図されていない以下の実施例を参照して、より容易に理解されるであろう。

10

20

30

40

50

## 【0800】

実施例1： 2 - ヨード - 2' , 4' , 6' - トリイソプロピル - 3 , 6 - ジメトキシビフェニルの合成

磁器撹拌子を備え、マグネシウム削りくず ( 3 6 0 m g 、 1 5 . 3 6 ミリモル ) が入れられた、オープン乾燥された三口の 1 0 0 m L の丸底フラスコに、還流冷却器、ガラス栓、およびゴム製セプタムを取り付けた。このフラスコを真空にし、アルゴンを充填し ( この工程は合計で 3 回繰り返した ) 、次いで、注射器で T H F ( 4 0 m L ) および 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルプロモベンゼン ( 3 . 6 2 g 、 1 2 . 8 ミリモル ) を加えた。この反応系を加熱して、還流し、1 , 2 - ジプロモメタン ( 4 0  $\mu$  L ) を滴下した。この反応系を 1 時間に亘り還流しながら撹拌し、次いで、室温まで冷却した。磁器撹拌子を備え、セプタムが取り付けられた、別のオープン乾燥された 5 0 0 m L の丸底フラスコを真空にし、アルゴンを充填し ( この工程は合計で 3 回繰り返した ) 、次いで、このフラスコに注射器で T H F ( 1 6 0 m L ) および 1 , 4 - ジメトキシ - 2 - フルオロベンゼン ( 2 g 、 1 2 . 8 ミリモル ) を加えた。この反応系を - 7 8  $^{\circ}$  に冷却し、15 分間で n - B u L i ( ヘキセン中 2 . 5 M 、 5 . 1 2 m L 、 1 2 . 8 ミリモル ) を滴下した。この溶液を 3 0 分間撹拌し、第 1 の反応槽内で調製したグリニャール試薬を 2 0 分間でカニュラ移送法により加え、1 時間に亘り - 7 8  $^{\circ}$  で撹拌した。この反応系を室温までゆっくりと暖めて、この温度で、さらに 1 . 5 時間に亘り撹拌した。次いで、反応系を 0  $^{\circ}$  まで冷却し、T H F 中のヨウ素溶液 ( 0 . 3 8 M 、 4 0 m L 、 1 5 . 3 6 ミリモル ) を 1 5 分間で滴下により加え、次いで、この暗赤色の溶液を室温まで暖め、1 時間に亘り撹拌した。この反応系を回転式エバポレータで濃縮し、C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 中に取り込み、亜硫酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、塩水で洗浄した。次いで、有機層を M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、回転式エバポレータで濃縮して、黄色固体を得た。粗製品を E t O A c から再結晶化させて、白色固体として 2 . 4 7 1 g ( 4 1 % ) の生成物を得た。 ( この分子の代わりの合成については実施例 8 および 4 6 を参照のこと ) 。

## 【0801】

実施例2： 化合物 1 から 5 の合成に関する一般手法

磁器撹拌子を備えた、2 - ヨード - 2' , 4' , 6' - トリイソプロピル - 3 , 6 - ジメトキシビフェニル ( 1 g 、 2 . 1 5 ミリモル ) が入れられた、オープン乾燥された 2 5 m L の丸底フラスコを真空にし、アルゴンを充填した ( この工程は合計で 3 回繰り返した ) 。注射器で T H F ( 1 0 m L ) を加え、この反応系を - 7 8  $^{\circ}$  に冷却し、n - B u L i ( ヘキサン中 2 . 5 M 、 9 4 0  $\mu$  L 、 2 . 3 6 ミリモル ) を 1 0 分間で滴下した。この溶液を 3 0 分間撹拌し、次いで、C l P R <sub>2</sub> ( 2 . 2 6 ミリモル ) を 1 0 分間で滴下した。この反応系を - 7 8  $^{\circ}$  で 1 時間に亘り撹拌し、次いで、室温までゆっくりと暖め、さらに 1 . 5 時間に亘り撹拌した。この溶液を、シリカの栓に重ねた C e l i t e ( 登録商標 ) の栓に通して濾過し ( E t O A c で溶出 ) 、次いで、回転式エバポレータで濃縮して、白色固体を得た。粗製品をアセトンから再結晶化させて ( リガンドの 2 から 5 は M e O H から再結晶化された ) 、所望の生成物の白色結晶を得た。

## 【0802】

実施例3： リガンド 6 の合成

磁器撹拌子を備え、マグネシウム削りくず ( 3 6 0 m g 、 1 5 . 3 6 ミリモル ) が入れられた、オープン乾燥された三口の 1 0 0 m L の丸底フラスコに、還流冷却器、ガラス栓、およびゴム製セプタムを取り付けた。このフラスコを真空にし、アルゴンを充填し ( この工程は合計で 3 回繰り返した ) 、次いで、注射器で T H F ( 4 0 m L ) および 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルプロモベンゼン ( 3 . 6 2 g 、 1 2 . 8 ミリモル ) を加えた。この反応系を加熱して、還流し、1 , 2 - ジプロモメタン ( 4 0  $\mu$  L ) を滴下した。この反応系を 1 時間に亘り還流しながら撹拌し、次いで、室温まで冷却した。磁器撹拌子を備え、セプタムが取り付けられた、別のオープン乾燥された 5 0 0 m L の丸底のシュレンクフラスコを真空にし、アルゴンを充填し ( この工程は合計で 3 回繰り返した ) 、次いで、このフラスコに注射器で T H F ( 1 6 0 m L ) および 1 , 4 - ジメトキシ - 2 - フルオロベン

ゼン (2 g、12.8ミリモル)を加えた。この反応系を -78 に冷却し、15分間で  $n\text{-BuLi}$  (ヘキセン中2.5 M、5.12 mL、12.8ミリモル)を滴下した。この溶液を30分間攪拌し、第1の反応槽内で調製したグリニャール試薬を20分間でカニュラ移送法により加え、1時間に亘り -78 で攪拌した。この反応系を室温までゆっくりと暖めて、この温度で、さらに3時間に亘り攪拌した。アルゴンを一定量で流しながら、セプタムを取り外し、無水  $\text{CuCl}$  (1.267 g、12.8ミリモル)を迅速に加えた。次いで、 $\text{ClP}(\text{t-Bu})_2$  (2.44 mL、12.8ミリモル)を注射器で加え、シュレンク管をテフロン (登録商標) ネジ蓋で密封した。この反応系を48時間で75 に加熱し、次いで、室温まで冷却した。この反応系を  $\text{NH}_4\text{OH}$  の30%水溶液 (100 mL) で急冷し、得られた懸濁液を  $\text{EtOAc}$  (200 mL) で抽出した。その有機層を  $\text{NH}_4\text{OH}$  の30%水溶液 (100 mL で3回) と塩水 (100 mL) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、回転式エバポレータで濃縮して、どろっとした黄色油を得た。この粗製品を最小量の高温の  $\text{MeOH}$  中に取り込み、-25 の冷凍庫内に一晩置いて、1.11 g (18%) の白色結晶を得た。

#### 【0803】

実施例4： アニリンとアリアルクロライドのクロスカップリング反応に関する一般手法

グローブボックス内で、磁器攪拌子を備えた、オープン乾燥した試験管に  $\text{NaOt-Bu}$  (1.2当量)、アリアルクロライド (1.0当量)、アミン (1.2当量)、 $\text{Bu}_2\text{O}$  (2 mL / ミリモル)を入れた。前触媒とリガンド1のトルエン溶液 (0.002 M、0.01%)を加え、試験管に蓋をし、グローブボックスから取り出し、ここで、GCによりモニタして出発材料が完全に消費されるまで110 に加熱した。次いで、この反応系を室温まで冷却し、 $\text{EtOAc}$  で希釈し、水で洗浄し、真空中で濃縮し、 $\text{Biota ge SP4}$  (シリカ充填25 + Mカートリッジ)により精製した。

#### 【0804】

実施例5： ヘテロアリアルアミンのクロスカップリング反応に関する一般手法

磁器攪拌子を備え、「テフロン」ネジ蓋セプタムが取り付けられた、オープン乾燥された試験管に  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.01ミリモル)および1 (0.03ミリモル)を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴンを充填し (この工程は合計で3回繰り返した)、次いで、 $\text{t-BuOH}$  (2 mL) および脱気した  $\text{H}_2\text{O}$  (0.04ミリモル)を注射器で加えた。水の添加後、この溶液を1分間80 に加熱した。

#### 【0805】

磁器攪拌子を備え、「テフロン」ネジ蓋セプタムが取り付けられた、オープン乾燥された第2の反応槽に  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.4ミリモル)を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴンを充填し (この工程は合計で3回繰り返した)、次いで、アリアルクロライド (1.0ミリモル) およびアミン (1.2ミリモル)を注射器で加え (室温で固体であったアリアルクロライドまたはアミンは塩基と共に加えた)、活性化触媒溶液をカニュラで第1の反応槽に移した。この溶液を、GCでモニタして出発材料が完全に消費されるまで、110 に加熱した。次いで、この反応系を室温まで冷却し、 $\text{EtOAc}$  で希釈し、水で洗浄し、真空中で濃縮し、 $\text{Biota ge SP4}$  (シリカ充填25 + Mカートリッジ)により精製した。

#### 【0806】

実施例6： アミドのカップリングに関する一般手法

磁器攪拌子を備え、「テフロン」ネジ蓋セプタムが取り付けられた、オープン乾燥された試験管に  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.01ミリモル) および6 (0.022ミリモル)を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴンを充填し (この工程は合計で3回繰り返した)、次いで、 $\text{t-BuOH}$  (2 mL) および脱気した  $\text{H}_2\text{O}$  (0.04ミリモル)を注射器で加えた。水の添加後、この溶液を1.5分間110 に加熱した。

#### 【0807】

磁器攪拌子を備え、「テフロン」ネジ蓋セプタムが取り付けられた、オープン乾燥された第2の反応槽に  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1.4ミリモル)を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴ



ンを充填し（この工程は合計で3回繰り返した）、次いで、アリアルクロライド（1.0ミリモル）およびアミド（1.2ミリモル）を注射器で加え（室温で固体であったアリアルクロライドまたはアミドは塩基と共に加えた）、活性化触媒溶液をカニュラで第1の反応槽に移した。この溶液を、GCでモニタして出発材料が完全に消費されるまで、110に加熱した。次いで、この反応系を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、水で洗浄し、真空中で濃縮し、Biotage SP4（シリカ充填25 + Mカートリッジ）により精製した。

#### 【0808】

実施例7： 実施例8～45に関する一般情報

#### 一般の試薬情報

全ての反応はアルゴン雰囲気下で行った。メチルアミン溶液、1,4-ジオキサン、THF、およびtert-ブタノールは、Sure-Seal（商標）瓶でアルドリッチ・ケミカル社(Aldrich Chemical Co.)から購入し、入手した状態のまま使用した。ジブチルエーテルは、無水でアルドリッチ・ケミカル社から購入し、ナトリウム金属を用いて蒸留した。ペンタンは、「Sure-Seal」瓶でアルドリッチ・ケミカル社から購入し、N<sub>2</sub>スパージし、グローブボックス内で活性化3モレキュラーシーブ上に貯蔵した。Pd(OAc)<sub>2</sub>はBASF社からの寄贈品であり、アリアルハライドおよびアミンは、アルドリッチ・ケミカル社、アルファ・エーサー社(Alfa Aesar)、パークウェイ・サイエンティフィック社(Parkway Scientific)、またはTCIアメリカ社(TCI America)から購入した。1,4-ジメトキシフルオロベンゼンは、シンケスト・ラブス社(Synquest Labs, Inc.)から購入し、入手した状態のまま使用した。液体であった全てのアミンおよび図12、表8に使用したアリアルクロライドは、水素化カルシウムから蒸留し、アルゴン雰囲気下で貯蔵した。固体であったアミンおよび他の全てのアリアルハライドは、さらに精製せずに、購入したままの状態で使用した。蒸留水を真空中で短い（30秒）超音波処理により脱気した。炭酸カリウムおよびナトリウムtert-ブトキシドの両方とも、アルドリッチ・ケミカル社から購入し、入手した状態のまま使用した。塩基全体はN<sub>2</sub>グローブボックス内で貯蔵した。少量をガラスバイアル内にこのボックスから取り出し、空气中で秤量した。リガンド13と8および前触媒10は、文献の手法を用いて合成した。Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klappers, A.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 6653; Anderson, K. W.; Tundel, R. E.; Ikawa, T.; Altman, R. A.; Buchwald, S. L. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 6523; Biscoe, M. R.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 2754.

#### 【0809】

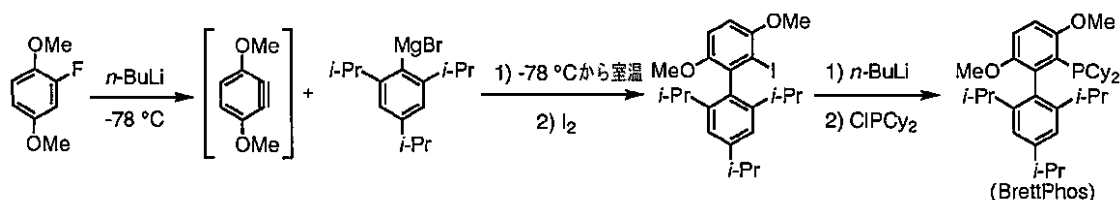
#### 一般的な分析情報

全ての化合物は、<sup>1</sup>H NMR、<sup>13</sup>C NMR、およびIR分光法によって特徴付けた。核磁気共鳴スペクトルは、Varian 300MHz装置およびBruker 400MHz装置で記録した。全ての<sup>1</sup>H NMR実験は、単位の100万分の一（ppm）で報告され、別記しない限り、重水素化溶媒中の残留クロロホルム（7.26ppm）に関する信号に対して測定した。全ての<sup>13</sup>C NMRスペクトルは、重水素クロロホルム（77.23ppm）に対するppmで報告され、全ては、<sup>1</sup>Hをデカップリングして得た。全てのIRスペクトルはPerkin-Elmer 2000 FTIRで得た。全てのGC分析は、J&W DB-1カラム（10m、0.1mm内径）を用いたFID検出器を備えたAgilent 6890ガスクロマトグラフで行った。元素分析は、ジョージア州ノークロス所在のアトランティック・マイクロラブス社(Atlantic Microlabs Inc.)により行った。

#### 【0810】

実施例8： 2-ヨード-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシビフェニルの他の合成

## 【化 1 2 4】



## 【 0 8 1 1】

磁器攪拌子を備え、マグネシウム削りくず（1.48 g、61ミリモル）が入れた、オープン乾燥された三口の500 mLの丸底フラスコに、還流冷却器、ガラス栓、およびゴム製セプタムを取り付けた。このフラスコをアルゴンでパージし、次いで、注射器でTHF（120 mL）および2,4,6-トリイソプロピルプロモベンゼン（14.48 g、51.2ミリモル）を加えた。この反応系を加熱して、還流し、1,2-ジプロモメタン（40  $\mu$ L）を注射器で加えた。この反応系を1時間に亘り還流しながら攪拌し、次いで、室温まで冷却した。磁器攪拌子を備え、セプタムが取り付けられた、別のオープン乾燥された1 Lの丸底のフラスコをアルゴンでパージし、次いで、このフラスコに注射器でTHF（300 mL）および1,4-ジメトキシ-2-フルオロベンゼン（8 g、51.2ミリモル）を加えた。この反応槽を-78 に冷却し、15分間でn-BuLi（ヘキセン中2.5 M、20.5 mL、51.2ミリモル）を滴下した。この溶液をさらに30分間攪拌し、第1の反応槽内で調製したグリニャール試薬を20分間でカニュラにより加え、この反応混合物を1時間に亘り-78 で攪拌した。この反応混合物を室温までゆっくりと暖めて、この温度で、さらに1.5時間に亘り攪拌した。次いで、この混合物を0 に冷却し、ヨウ素のTHF溶液（1 M、61 mL、61ミリモル）を15分間で注射器により加え、次いで、暗赤色の溶液を室温まで暖め、1時間に亘り攪拌した。この溶媒を、回転式エバポレータを用いて除去し、残りの暗褐色油をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に取り込み、亜硫酸ナトリウムの飽和溶液と、塩水で洗浄した。次いで、有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、溶媒を、回転式エバポレータを用いて除去して、黄色固体を得た。この粗製品をEtOAcから再結晶化させて、白色結晶として生成物を得た（3.430 g）。次いで、母液を濃縮し、残りの黄色固体をEtOAcから再結晶化させて、追加の白色結晶を得た（3.728 g、全収率31%）、mg 189~191。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.07 (s, 2H), 6.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.98 (septet, J = 7.0 Hz, 1H), 2.39 (septet, J = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.20 (d, 7.0 Hz, 6H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 6H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 152.7, 152.5, 148.4, 145.9, 136.4, 136.1, 121.0, 110.3, 109.4, 96.6, 57.0, 55.8, 34.3, 31.1, 24.8, 24.3, 23.9 ppm. IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 2957, 2865, 1567, 1460, 1428, 1257, 1032, 755. Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>IO<sub>2</sub>: C, 59.23; H, 6.70. Found: C, 59.23; H, 6.72.

## 【 0 8 1 2】

## 実施例 9 : リガンド 1 の合成

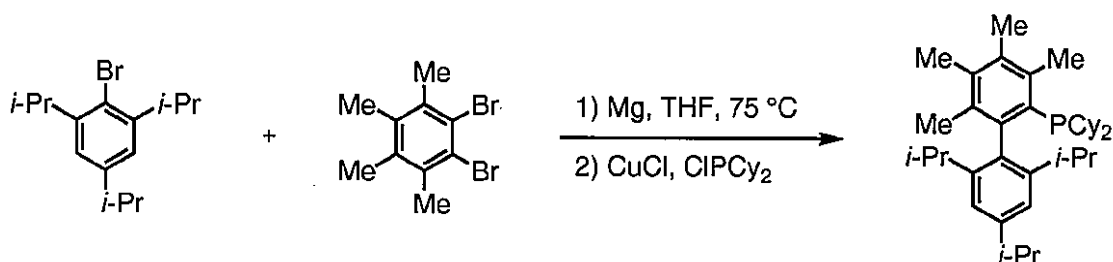
磁器攪拌子を備えた、2-ヨード-2',4',6'-トリイソプロピル-3,6-ジメトキシビフェニル（1 g、2.15ミリモル）が入れた、オープン乾燥された25 mLの丸底フラスコを真空にし、アルゴンを充填した（この工程は合計で3回繰り返した）。注射器でTHF（10 mL）を加え、この反応系を-78 に冷却し、n-BuLi（ヘキサン中2.5 M、940  $\mu$ L、2.36ミリモル）を10分間で滴下した。この溶液を30分間攪拌し、次いで、ClPCy<sub>2</sub>（527 mg、2.26ミリモル）を10分間で注射器により加えた。この反応混合物を-78 で1時間に亘り攪拌し、次いで、室温までゆっくりと暖め、この温度で、さらに1.5時間に亘り攪拌した。この溶液を、シリカの栓に重ねた「Celite」の栓に通して濾過し（EtOAcで溶出）、次いで、回転式エバポレータを用いて溶媒を除去して、白色固体を得た。粗製品をアセトンから再結晶化させて、白色結晶として所望の生成物を得た。次いで、母液を濃縮し、残りの白色

固体をアセトンから再結晶化させて、追加の白色結晶を得た（合計で 1.012 g、収率 88%）、mp 191 ~ 193 °C。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 6.96 (s, 2H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.93 (septet, J = 7.0 Hz, 1H), 2.42 (septet, J = 7.0 Hz, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.82 - 1.60 (m, 8H), 1.41 - 0.90 (m, 12H), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 6H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 156.5, 156.5, 152.5, 152.4, 147.1, 146.2, 146.1, 139.5, 139.0, 132.9, 132.8, 127.0, 126.6, 120.4, 120.3, 110.9, 108.8, 55.3, 54.9, 54.8, 36.9, 36.7, 34.0, 33.3, 32.9, 31.2, 31.0, 30.7, 28.2, 28.1, 27.9, 27.7, 26.7, 25.3, 24.2, 23.8 ppm (観察された複雑さは P - C 分裂によるものである)。<sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : -1.62 ppm. IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3378, 2849, 1654, 1654, 1457, 1423, 1384, 1249, 1053. Anal. Calcd. for C<sub>35</sub>H<sub>53</sub>O<sub>2</sub>P: C, 78.32; H, 9.95. Found: C, 78.44; H, 10.09.

# 【0813】

実施例 10 : リガンド 7 の合成

# 【化 125】



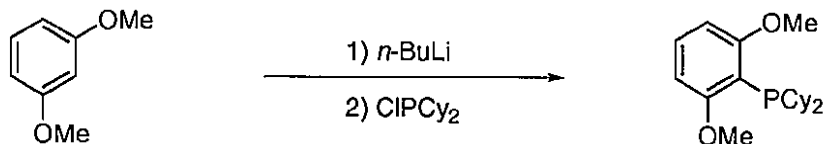
# 【0814】

磁器攪拌子を備え、マグネシウム削りくず（559 mg、24.3 ミリモル）が入れた、オープン乾燥された三口の 250 mL の丸底フラスコに、還流冷却器、追加の漏斗、およびガラス栓を取り付けた。このフラスコをアルゴンでパージし、次いで、注射器で THF（15 mL）および 2, 4, 6 - トリイソプロピルプロモベンゼン（2.83 g、10 ミリモル）を加えた。この反応混合物を加熱して、還流し、1, 2 - ジプロモメタン（40 μL）を注射器で加えた。この反応系を 1 時間に亘り還流しながら攪拌し、次いで、1, 2 - ジプロモ - 3, 4, 5, 6 - テトラメチルベンゼン（2.92 g、10 ミリモル）が入れた追加の漏斗を開き、1 時間に亘り溶液を加えた。この混合物を還流しながら 5 時間に亘り攪拌し、次いで、室温まで冷却し、ここで、CuCl（1.0 g、10 ミリモル）をこの反応混合物に迅速に加えた。次に、ClPCy<sub>2</sub>（2.65 mL、10 ミリモル）を滴下し、この反応混合物を 60 時間に亘り 75 °C に加熱した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、30% の NH<sub>4</sub>OH で 3 回洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この粗製品をベンゼンから再結晶化させて、白色結晶として生成物を得た（1.507 g、収率 28%）。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.36 (s, 5H), 7.15 (s, 2H), 2.99 (septet, J = 7.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.35-2.14 (m, 11H), 1.98 (s, 2H), 1.80-1.44 (m, 14H), 1.39-1.04 (m, 22H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 6H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 150.9, 145.8, 145.4, 144.6, 140.0, 138.5, 135.8, 135.6, 135.5, 135.5, 128.6, 124.3, 40.2, 39.9, 35.4, 35.2, 34.5, 30.7, 29.5, 27.8, 27.7, 27.4, 27.2, 25.9, 25.0, 24.6, 21.2, 20.8, 17.7, 17.3 ppm (観察された複雑さは P - C 分裂によるものである)。<sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 16.33 ppm.

# 【0815】

実施例 11 : リガンド 9 の合成

## 【化 1 2 6】



## 【0 8 1 6】

1, 3 - ジメトキシベンゼン (2.0 mL、15.3 ミリモル) の 0 の THF (35 mL) 溶液に 10 分間で注射器により *n*-BuLi (6.20 mL、ヘキサン中 2.5 M、15.5 ミリモル) を加えた。次いで、この混合物を室温まで暖め、5 時間に亘り攪拌した。この混合物を 0 に再冷却し、10 分間で注射器により ClPCy<sub>2</sub> (3.07 mL、13.9 ミリモル) を加えた。反応混合物を室温まで暖め、その温度で 12 時間に亘り攪拌した。次いで、溶液をシリカに通して濾過し、EtOAc で溶出し、減圧下で濃縮して、白色固体として生成物を得た (4.89 g、収率 96%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.26 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.56 (m, 4H), 1.42-0.89 (m, 12H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 164.5, 164.4, 131.1, 111.6, 111.2, 104.1, 55.8, 34.3, 34.1, 32.5, 32.2, 30.5, 30.4, 27.6, 27.5, 27.5, 27.3, 26.7 ppm (観察された複雑さは P - C 分裂によるものである)。<sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : -11.8 ppm. IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 2921, 2847, 1581, 1463, 1428, 1242, 1103, 777.

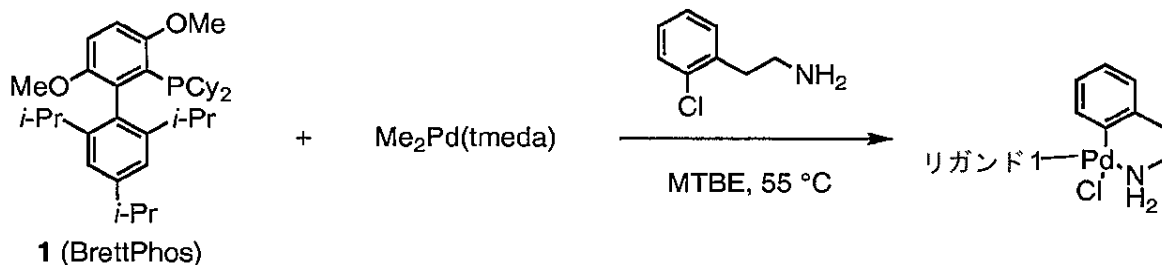
10

20

## 【0 8 1 7】

実施例 12 : 前触媒 10 の合成

## 【化 1 2 7】



30

## 【0 8 1 8】

磁器攪拌子を備えた、ゴム製セプタムが取り付けられた、オープン乾燥されたシュレンク管に Me<sub>2</sub>Pd (TME DA) (253 mg、1 ミリモル) および 1 (537 mg、1 ミリモル) を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴンを充填し (この工程は合計で 3 回繰り返した)、2 - (2 - クロロフェニル) エチルアミン (156 mg、1 ミリモル) および MTBE (8 mL) を注射器で加え、この反応混合物を 5 時間に亘り 55 に加熱した。次いで、反応混合物を 0 に冷却し、白色沈殿物を濾過し、冷たい MTBE で洗浄した。次いで、この白色生成物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中に取り込み、減圧下で濃縮 (残りの MTBE を除去するために行った) して、白色固体として生成物を得た (645 mg、収率 93%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.17 (s, 2H), 7.09-6.84 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.17-0.00 (m, 49 H) ppm. <sup>31</sup>P NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 42.2 ppm. IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3303, 2929, 1658, 1462, 1384, 1256, 1010, 755.

40

## 【0 8 1 9】

実施例 13 : 図 8 の表 4 に記載した反応に関する実験手法  
前触媒を用いた一般手法

磁器攪拌子を備え、「テフロン」製セプタムが取り付けられた、オープン乾燥された試験管に、前触媒 (1 モル%)、リガンド (1 モル%)、4 - *t* - ブチルフェニルメタンスルホネート (0.5 ミリモル、114 mg)、および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (97 mg、0.7 ミリモル) を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴンを充填し (この工程は合計で 3 回繰り返

50

した)、次いで、注射器でアニリン(55  $\mu$ L、0.6ミリモル)およびtert-ブタノール(6 mL)を加えた。この溶液を4時間に亘り110 に加熱し、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。次いで、内部基準としてドデカンを加え、反応をGCにより分析した。

#### 【0820】

水媒介触媒予備活性化に関する一般手法

磁器撹拌子を備え、「テフロン」製セプタムが取り付けられた、オープン乾燥された試験管に、Pd(OAc)<sub>2</sub>(1モル%)およびリガンド(3モル%)を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴンを充填し(この工程は合計で3回繰り返した)、tert-ブタノール(1 mL)および脱気したH<sub>2</sub>O(8モル%)を注射器で加えた。水の添加後、この溶液を1分に亘り110 に加熱した。

10

#### 【0821】

磁器撹拌子を備え、「テフロン」製セプタムが取り付けられた、オープン乾燥された第2の試験管に、4-t-ブチルフェニルメタンスルホネート(0.5ミリモル、114 mg)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(97 mg、0.7ミリモル)を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴンを充填し(この工程は合計で3回繰り返した)、次いで、アニリン(55  $\mu$ L、0.6ミリモル)およびtert-ブタノール(5 mL)を注射器で加え、この活性化触媒溶液をカニュラで第1の反応槽から第2の反応槽に移した。この溶液を4時間に亘り110 に加熱し、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。次いで、ドデカンを内部基準として加え、反応系をGCにより分析した。

20

#### 【0822】

実施例14： 図9の表5に記載された反応に関する実験手法

一般手法A

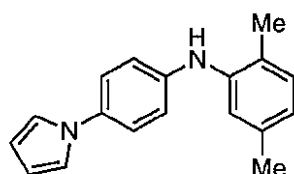
磁器撹拌子を備え、「テフロン」製セプタムが取り付けられた、オープン乾燥された試験管に、10(1モル%)、1(1モル%)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(97 mg、0.7ミリモル)を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴンを充填し(この工程は合計で3回繰り返した)、次いで、アリールメシラート(0.5ミリモル)、アミン(0.6ミリモル)、およびtert-ブタノール(6 mL)を注射器で加えた(室温で固体であったアリールクロライドまたはアミンは、触媒および塩基と共に加えた)。この溶液を、GCによりモニタして出発材料が完全に消費されるまで、110 に加熱した。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、真空中で濃縮し、Biotage SP4(シリカ充填25+Mカートリッジ)により精製した。

30

#### 【0823】

実施例15： N-(4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-2,5-ジメチルアニリン(図9、表5、エントリー1)の合成

#### 【化128】



40

#### 【0824】

一般手法Aの後に、4-(1H-ピロール-1-イル)フェニルメタンスルホネート(119 mg、0.5ミリモル)、2,5-ジメチルアニリン(75  $\mu$ L、0.6ミリモル)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(97 mg、0.7ミリモル)、10(4 mg、1モル%)、1(2.5 mg、1モル%)、およびt-BuOH(6 mL)の混合物を16時間に亘り110 に加熱した。この粗製品をBiotage SP4(シリカ充填25+M; 0~30% EtOAc/ヘキサン)により精製して、白色固体として表題の化合物(138 mg、95%)を得た、mg 97~98。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H),

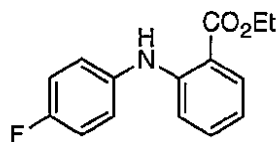
50

7.14 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.04 (m, 5H), 6.82 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.37 (t,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 5.40 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 142.4, 141.1, 136.9, 134.4, 131.2, 125.6, 123.3, 122.3, 119.9, 119.8, 118.5, 110.0, 21.5, 17.8 ppm. IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3386, 2920, 1519, 1310, 1072, 829, 726. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2$ : C, 82.41; H, 6.92. Found: C, 82.03; H, 7.03.

【 0 8 2 5 】

実施例 16 : エチル 2 - ( 4 - フルオロフェニルアミノ ) ベンゾエート ( 図 9、表 5、エントリー 2 ) の合成

【 化 1 2 9 】



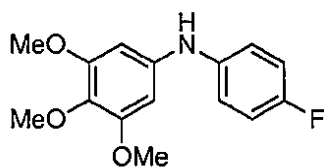
【 0 8 2 6 】

一般手法 A の後に、4 - フルオロフェニルメタンスルホネート ( 95 mg、0.5 ミリモル )、エチル 2 - アミノベンゾエート ( 89  $\mu\text{L}$ 、0.6 ミリモル )、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 97 mg、0.7 ミリモル )、10 ( 4 mg、1 モル % )、1 ( 2.5 mg、1 モル % )、および  $t\text{-BuOH}$  ( 6 mL ) の混合物を 16 時間に亘り 110 に加熱した。この粗製品を Biotage SP4 (シリカ充填 25 + M; 0 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、黄色油として表題の化合物を得た ( 118 mg、91 % )。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 9.44 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 6.73 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.37 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.42 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 168.8, 161.3, 158.1, 148.8, 136.9, 136.9, 134.4, 131.9, 125.4, 125.3, 117.1, 116.5, 116.2, 113.6, 112.0, 60.9, 14.6 ppm. IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3316, 2982, 1683, 1583, 1513, 1455, 1260, 1233, 1082, 749. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ : C, 69.49; H, 5.44. Found: C, 70.14; H, 5.64.

【 0 8 2 7 】

実施例 17 : N - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3, 4, 5 - トリメトキシアニリン ( 図 9、表 5、エントリー 3 ) の合成

【 化 1 3 0 】



【 0 8 2 8 】

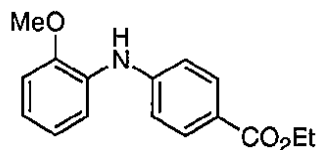
一般手法 A の後に、3, 4, 5 - トリメトキシフェニルメタンスルホネート ( 131 mg、0.5 ミリモル )、4 - フルオロアニリン ( 57  $\mu\text{L}$ 、0.6 ミリモル )、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 97 mg、0.7 ミリモル )、10 ( 4 mg、1 モル % )、1 ( 2.5 mg、1 モル % )、および  $t\text{-BuOH}$  ( 6 mL ) の混合物を 16 時間に亘り 110 に加熱した。この粗製品を Biotage SP4 (シリカ充填 25 + M; 5 ~ 40 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、黄色油として表題の化合物 ( 120 mg、87 % ) を得た。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 6.99 (m, 4H), 6.22 (s, 2H), 5.57 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 6H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 159.7, 156.5, 154.1, 140.5, 139.6, 132.5, 120.4, 120.3, 116.4, 116.1, 95.2, 61.3, 56.2 ppm. IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3360, 2937, 1597, 1499, 1454, 1216, 1129, 1007, 785. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FNO}_3$ :

C, 64.97; H, 5.82. Found: C, 65.24; H, 6.00.

【 0 8 2 9 】

実施例 18 : エチル 4 - ( 2 - メトキシフェニルアミノ ) ベンゾエート ( 図 9、表 5、エントリー 4 ) の合成

【 化 1 3 1 】



10

【 0 8 3 0 】

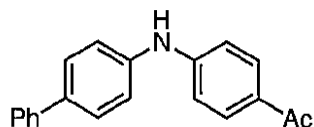
一般手法 A の後に、2 - メトキシフェニルメタンスルホネート ( 1 0 1 m g、0 . 5 ミリモル )、エチル 4 ' - アミノベンゾエート ( 9 9 m g、0 . 6 ミリモル )、 $K_2CO_3$  ( 9 7 m g、0 . 7 ミリモル )、1 0 ( 4 m g、1 モル % )、1 ( 2 . 5 m g、1 モル % )、および *t* - BuOH ( 6 m L ) の混合物を 1 6 時間に亘り 1 1 0 に加熱した。この粗製品を B i o t a g e S P 4 ( シリカ充填 2 5 + M ; 0 ~ 3 0 % E t O A c / ヘキサン ) により精製して、透明な油として表題の化合物 ( 1 1 7 m g、8 7 % ) を得た。 $^1H$  NMR ( 300 MHz,  $CDCl_3$  ) : 7.96 ( d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.41 ( d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.09 ( d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.97 ( m, 3H), 6.42 ( s, 1H), 4.35 ( q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.87 ( s, 3H), 1.39 ( t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) ppm.  $^{13}C$  NMR ( 75 MHz,  $CDCl_3$  ) : 166.8, 149.7, 147.7, 131.6, 130.8, 122.4, 121.7, 121.0, 117.9, 115.4, 111.1, 60.7, 55.8, 14.7 ppm. IR (neat,  $cm^{-1}$ ): 3354, 2979, 1704, 1593, 1526, 1276, 1175, 1105, 1027, 746. Sapountzis, I.; Knochel, P. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 9390.

20

【 0 8 3 1 】

実施例 19 : 1 - ( 4 - ( ビフェニル - 4 - イルアミノ ) フェニル ) エタノン ( 図 9、表 5、エントリー 5 ) の合成

【 化 1 3 2 】



30

【 0 8 3 2 】

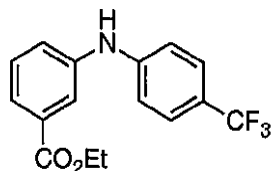
一般手法 A の後、4 - ビフェニルメタンスルホネート ( 1 2 4 m g、0 . 5 ミリモル )、4 ' - アミノアセトフェノン ( 8 1 m g、0 . 6 ミリモル )、 $K_2CO_3$  ( 9 7 m g、0 . 7 ミリモル )、1 0 ( 4 m g、1 モル % )、1 ( 2 . 5 m g、1 モル % )、および *t* - BuOH ( 6 m L ) の混合物を 1 6 時間に亘り 1 1 0 に加熱した。この粗製品を B i o t a g e S P 4 ( シリカ充填 2 5 + M ; 1 5 ~ 5 0 % E t O A c / ヘキサン ) により精製して、白色固体として表題の化合物 ( 1 3 9 m g、9 7 % ) を得た、m p 1 3 6 ~ 1 3 9 。 $^1H$  NMR ( 300 MHz,  $CDCl_3$  ) : 7.90 ( d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.59 ( m, 4H), 7.45 ( t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.35 ( t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.25 ( d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.05 ( d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.35 ( s, 1H), 2.55 ( s, 3H) ppm.  $^{13}C$  NMR ( 75 MHz,  $CDCl_3$  ) : 196.8, 148.4, 140.7, 140.2, 136.2, 130.9, 129.3, 129.1, 128.4, 127.3, 127.0, 120.9, 114.9, 26.5 ppm. IR (neat,  $cm^{-1}$ ): 3324, 1656, 1586, 1524, 1487, 1339, 1278, 1178, 827, 763.

40

【 0 8 3 3 】

実施例 20 : エチル 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニルアミノ ) ベンゾエート ( 図 9、表 5、エントリー 6 ) の合成

## 【化 1 3 3】



## 【0 8 3 4】

一般手法 A の後に、エチル 3 - (メチルスルホニルオキシ) ベンゾエート (122 mg、0.5 ミリモル)、4 - (トリフルオロメチル) アニリン (75  $\mu$ L、0.6 ミリモル)、 $K_2CO_3$  (97 mg、0.7 ミリモル)、10 (4 mg、1 モル%)、1 (2.5 mg、1 モル%)、および t - BuOH (6 mL) の混合物を 16 時間に亘り 110 に加熱した。この粗製品を Biota ge SP 4 (シリカ充填 25 + M; 0 ~ 30 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、白色固体として表題の化合物 (144 mg、93 %) を得た、mp 106 ~ 108 。  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) : 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.13 (s 1H), 4.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) : 166.7, 146.3, 141.8, 132.1, 130.1, 129.8, 127.1, 127.0, 127.0, 126.9, 126.6, 123.8, 123.8, 123.0, 122.6, 122.2, 120.6, 116.0, 61.5, 14.5 ppm. IR (neat,  $cm^{-1}$ ): 3358, 1701, 1620, 1543, 1333, 1158, 1108, 1070, 751. Anal. Calcd. for  $C_{16}H_{14}F_3O_2N$ : C, 62.13; H, 4.56. Found: C, 61.97; H, 4.46.

## 【0 8 3 5】

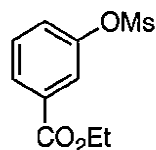
実施例 2 1 : アリールメシラートの合成

全て公知のアリールメシラートを、文献の手法を用いて合成した。Munday, R. H.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 2754. Ritter, T.; Stanek, K.; Larrosa, I.; Carreira, E. M. Org. Lett. 2004, 6, 1513. Fujikawa, N.; Ohta, T.; Yamaguchi, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. Tetrahedron 2006, 62, 594.

## 【0 8 3 6】

実施例 2 2 : エチル 3 - (メチルスルホニルオキシ) ベンゾエートの合成

## 【化 1 3 4】



## 【0 8 3 7】

0 に冷却された、ジクロロメタン (20 mL) 中のエチル 3 - ヒドロキシベンゾエート (3.32 g、20 ミリモル) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (4.17 mL、30 ミリモル) を加えた。これに、15 分間でメシルクロライド (1.94 mL、25 ミリモル) を滴下した。この反応系を 15 分間に亘り 0 で攪拌し、次いで、水で反応を停止させ、相を分離した。水性層をジクロロメタンで抽出し、混合有機物質を  $MgSO_4$  で乾燥させ、真空中で濃縮した。この粗製品を Biota ge SP 4 (シリカ充填 25 + M; 0 ~ 50 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、白色固体として表題の化合物 (2.698 g、55 %) を得た。  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) : 7.98 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 4.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) : 165.3, 149.3, 132.9, 130.3, 128.7, 126.9, 123.2, 61.8, 37.8, 14.5 ppm. IR (neat,  $cm^{-1}$ ): 1721, 1384, 1369 1268, 1194, 1168, 1098, 936, 840, 798.

## 【0 8 3 8】

実施例 2 3 : 図 1 1 の表 7 に記載された実施例に関する一般的な実験手法



## 一般手法 B

磁器撹拌子を備え、「テフロン」製セプタムが取り付けられた、オープン乾燥された試験管に、前触媒（0.01当量）およびNaOt-Bu（120mg、1.2ミリモル）を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴンを充填し（この工程は合計で3回繰り返した）、次いで、アリアルクロライド（1.0ミリモル）、THFの2Mのメチルアミン溶液（1mL、2.0ミリモル）、およびt-BuOH（1mL）を続けて注射器で加えた（室温で固体であったアリアルクロライドは、前触媒および塩基と共に加えた）。この溶液を、GCによりモニタして出発材料のアリアルクロライドが完全に消費されるまで、室温で撹拌した。次いで、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、NH<sub>4</sub>Cl水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空中で濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより精製した。

10

【0839】

## 手法 C

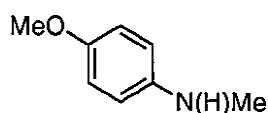
以下の変更を行って、一般手法Aを使用した：THF中の2Mのメチルアミン溶液（1mL、2.0ミリモル）およびt-BuOH（4mL）を予混し、反応槽に加えた。

【0840】

実施例24： 4-メトキシ-N-メチルアニリン（図11、表7、エントリー1）の合成

【化135】

20



【0841】

一般手法Aの後、4-クロロアニソール（123μL、1.0ミリモル）、2Mのメチルアミン（1mL、2.0ミリモル）、NaOt-Bu（120mg、1.2ミリモル）、BrettPhos前触媒10（8mg、0.01ミリモル）、およびt-BuOH（1mL）の混合物を2時間に亘り室温で撹拌した。粗製品をカラムクロマトグラフィー（20：1のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH）により精製して、静置後に褐色の固体になった黄色油として表題の化合物を得た（126mg、92%）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）：6.80（dt, J = 9.0, 2.3 Hz, 2H），6.59（dt, J = 9.0, 2.3 Hz, 2H），3.76（s, 3H），3.46（bs, 1H），2.81（s, 3H）ppm. <sup>13</sup>C NMR（75 MHz, CDCl<sub>3</sub>）：152.2, 143.9, 115.1, 113.8, 56.1, 31.8 ppm. Ali, H. I.; Tomita, K.; Akaho, E.; Kambara, H.; Miura, S.; Hayakawa, H.; Ashida, N.; Kawashima, Y.; Yamagishi, T.; Ikeya, H.; Yoneda, F.; Nagamatsu, T. Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 242.

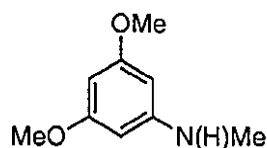
30

【0842】

実施例25： 3,5-ジメトキシ-N-メチルアニリン（図11、表7、エントリー2）の合成

【化136】

40



【0843】

一般手法Aの後、3,5-ジメトキシクロロベンゼン（173mg、1.0ミリモル）、2Mのメチルアミン（1mL、2.0ミリモル）、NaOt-Bu（120mg、1.2ミリモル）、BrettPhos前触媒10（8mg、0.01ミリモル）、およびt-BuOH（1mL）の混合物を2時間に亘り室温で撹拌した。粗製品をカラムクロマト

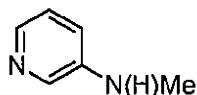
50

グラフィー（８０：２０から５０：５０のヘキサン／EtOAc勾配）により精製して、薄黄色の液体として表題の化合物（１５０ｍｇ、９０％）を得た。<sup>1</sup>H NMR（４００ MHz, CDCl<sub>3</sub>）： 5.89 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.80 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 7H), 2.81 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR（７５ MHz, CDCl<sub>3</sub>）： 161.9, 151.5, 91.4, 89.7, 55.3, 30.9 ppm. Brown, F. J.; Bernstein, P. R.; Cronk, L. A.; Dosset, D. L.; Hebbel, K. C.; Maduskuie, T. P.; Shapiro, H. S.; Vacek, E. P.; Yee, Y. K.; Willard, A. K.; Krell, R. D.; Snyder, D. W. J. Med. Chem. 1989, 32, 807.

【０８４４】

実施例２６： N - メチルピリジン - 3 - アミン（図１１、表７、エントリー３）の合成【化１３７】

10



【０８４５】

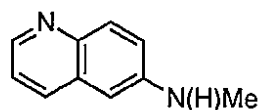
一般手法Ｂの後、３ - クロロピリジン（９５ μ L、１．０ミリモル）、２ M のメチルアミン（１ mL、２．０ミリモル）、NaOt-Bu（１２０ mg、１．２ミリモル）、N re t t P h o s 前触媒１０（８ mg、０．０１ミリモル）、および t - B u O H（４ mL）の混合物を２時間に亘り室温で撹拌した。粗製品をカラムクロマトグラフィー（２０：１のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH）により精製して、薄黄色の液体として表題の化合物（９７ mg、９０％）を得た。単離した生成物は、モノアリール化：ジアリール化のメチルアミンの３５：１の混合物であった。<sup>1</sup>H NMR（４００ MHz, CDCl<sub>3</sub>）： 8.02 (d, J = 2.9, 1H), 7.95 (dd, J = 4.7, 1.3, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 4.7, 1H), 6.86 (ddd, J = 8.2, 2.9, 1.3, 1H), 3.79 (bs, 1H), 2.85 (d, J = 5.1, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR（７５ MHz, CDCl<sub>3</sub>）： 145.3, 138.9, 136.0, 123.9, 118.2, 30.5 ppm. Watanabe, T.; Tanaka, Y.; Sekiya, K.; Akita, Y.; Ohta, A. Synthesis 1980, 39.

20

【０８４６】

実施例２７： N - メチルキノリン - 6 - アミン（図１１、表７、エントリー４）の合成【化１３８】

30



【０８４７】

一般手法Ａの後、６ - クロロキノリン（１６４ mg、１．０ミリモル）、２ M のメチルアミン（１ mL、２．０ミリモル）、NaOt-Bu（１２０ mg、１．２ミリモル）、B r e t t P h o s 前触媒１０（８ mg、０．０１ミリモル）、および t - B u O H（１ mL）の混合物を１７時間に亘り室温で撹拌した。粗製品をカラムクロマトグラフィー（９９：１から９７：３のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH勾配）により精製して、黄色油として表題の化合物（１５０ mg、９５％）を得た。<sup>1</sup>H NMR（４００ MHz, CDCl<sub>3</sub>）： 8.62 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.19 (bs, 1H), 2.93 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR（７５ MHz, CDCl<sub>3</sub>）： 147.4, 146.1, 143.3, 133.9, 130.3, 130.2, 121.5, 102.4, 30.8 ppm.

40

【０８４８】

実施例２８： 図１２の表８に記載された反応に関する実験手法

一般手法Ｄ

磁器撹拌子を備え、「テフロン」製セブタムが取り付けられた、オープン乾燥された試験管に、１０（０．０５モル％）、１（０．０５モル％）およびNaOt-Bu（１．１５ g、１２ミリモル）を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴンを充填し（この工程は

50

合計で3回繰り返した)、次いで、アリールクロライド(10ミリモル)、アミン(14ミリモル)、および $\text{Bu}_2\text{O}$ (3mL)を注射器で加えた。この溶液を、GCによりモニタして、出発材料が完全に消費されるまで、85 に加熱した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、真空中で濃縮し、Biotage SP4(シリカ充填100gスナップ・カートリッジ)により精製した。

#### 【0849】

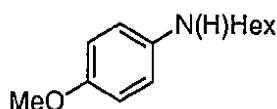
##### 一般手法E

磁器攪拌子を備えた、オープン乾燥された試験管を、窒素充填したドライボックス内に入れ、この試験管に、 $\text{NaOt-Bu}$ (115mg、1.2ミリモル)、アミン(1.2ミリモル)、アリールクロライド(1.0ミリモル)、および $\text{Bu}_2\text{O}$ (1mL)を入れた。トルエン中1および10の溶液(50 $\mu\text{L}$ 、0.02M、0.01モル%の1、0.01モル%の10)を加え、次いで、この反応槽を密閉し、ドライボックスから取り出し、GCによりモニタして、出発材料が完全に消費されるまで、110 に加熱した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、真空中で濃縮し、Biotage SP4(シリカ充填25+Mカートリッジ)により精製した。

#### 【0850】

実施例29: N-ヘキシル-4-メトキシアニリン(図12、表8、エントリー1)の合成

#### 【化139】



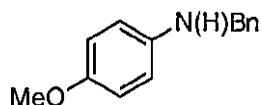
#### 【0851】

一般手法Dの後、4-クロロアニソール(1.23mL、10ミリモル)、ヘキシルアミン(1.83mL、14ミリモル)、 $\text{NaOt-Bu}$ (1.15g、12ミリモル)、10(4mg、0.05モル%)、1(2.5mg、0.05モル%)、および $\text{Bu}_2\text{O}$ (3mL)の混合物を1時間に亘り85 に加熱した。粗製品をBiotage SP4(シリカ充填100g; 0~50%のEtOAc/ヘキサン)により精製して、黄色油として表題の化合物(1.828g、88%)を得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.62 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.40 (s, 1H), 3.09 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.64 (pentet,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.42 (m, 6H), 0.97 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 152.2, 143.2, 115.1, 114.2, 56.0, 45.3, 32.0, 30.0, 27.2, 23.0, 14.4 ppm. IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3394, 2929, 2857, 2831, 1513, 1466, 1237, 1180, 1040, 819. 520.

#### 【0852】

実施例30: N-ベンジル-4-メトキシアニリン(図12、表8、エントリー2)の合成

#### 【化140】



#### 【0853】

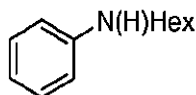
一般手法Dの後、4-クロロアニソール(1.23mL、10ミリモル)、ベンジルアミン(1.52mL、14ミリモル)、 $\text{NaOt-Bu}$ (1.15g、12ミリモル)、10(4mg、0.05モル%)、1(2.5mg、0.05モル%)、および $\text{Bu}_2\text{O}$ (3mL)の混合物を1時間に亘り85 に加熱した。粗製品をBiotage SP4(シリカ充填25+M; 0~50%のEtOAc/ヘキサン)により精製して、黄色油と

して表題の化合物 ( 2 . 0 5 9 g、9 7 % ) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.63 - 7.52 (m, 5H), 7.06 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.92 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 152.6, 143.1, 140.5, 129.2, 128.1, 127.7, 115.4, 114.6, 56.1, 49.5 ppm. IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3414, 3029, 2832, 1513, 1453, 1235, 1036, 820, 743, 698. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$ : C, 78.84; H, 7.09. Found: C, 78.61; H, 7.10.

【 0 8 5 4 】

実施例 3 1 : N - ヘキシルアニリン ( 図 1 2、表 8、エントリー 3 ) の合成

【 化 1 4 1 】



10

【 0 8 5 5 】

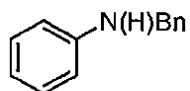
一般手法 D の後、クロロベンゼン ( 1 . 0 2 mL、1 0 ミリモル )、ヘキシルアミン ( 1 . 8 3 mL、1 4 ミリモル )、NaOt-Bu ( 1 . 1 5 g、1 2 ミリモル )、1 0 ( 4 mg、0 . 0 5 モル % )、1 ( 2 . 5 mg、0 . 0 5 モル % )、および  $\text{Bu}_2\text{O}$  ( 3 mL ) の混合物を 1 時間に亘り 8 5 に加熱した。粗製品を Biota ge SP 4 (シリカ充填 5 0 g ; 0 ~ 5 0 % の EtOAc / ヘキサン ) により精製して、透明油として表題の化合物 ( 1 . 6 0 7 g、9 1 % ) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.33 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.74 (pentet,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.51 (m, 6H), 1.09 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : ppm 148.9, 129.6, 117.4, 113.0, 44.4, 32.1, 29.9, 27.3, 23.1, 14.5. IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3412, 2956, 2928, 1603, 1507, 1321, 1259, 748, 692. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}$ : C, 81.30; H, 10.80. Found: C, 81.37; H, 10.73.

20

【 0 8 5 6 】

実施例 3 2 : N - ベンジルアニリン ( 図 1 2、表 8、エントリー 4 ) の合成

【 化 1 4 2 】



30

【 0 8 5 7 】

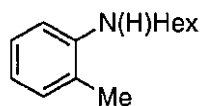
一般手法 D の後、クロロベンゼン ( 1 . 0 2 mL、1 0 ミリモル )、ベンジルアミン ( 1 . 5 2 mL、1 4 ミリモル )、NaOt-Bu ( 1 . 1 5 g、1 2 ミリモル )、1 0 ( 4 mg、0 . 0 5 モル % )、1 ( 2 . 5 mg、0 . 0 5 モル % )、および  $\text{Bu}_2\text{O}$  ( 3 mL ) の混合物を 1 時間に亘り 8 5 に加熱した。粗製品を Biota ge SP 4 (シリカ充填 2 5 + M ; 0 ~ 5 0 % の EtOAc / ヘキサン ) により精製して、黄色油として表題の化合物 ( 1 . 6 4 6 g、9 0 % ) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.69 - 7.61 (m, 5H), 7.53 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.22 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 148.8, 140.2, 129.9, 129.3, 128.1, 127.8, 118.1, 113.5, 48.7 ppm. IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3419, 3052, 3026, 2841, 1603, 1506, 1453, 1325, 750, 693. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}$ : C, 85.21; H, 7.15. Found: C, 85.04; H, 7.15.

40

【 0 8 5 8 】

実施例 3 3 : N - ヘキシル - 2 - メチルアニリン ( 図 1 2、表 8、エントリー 5 ) の合成

## 【化 1 4 3】



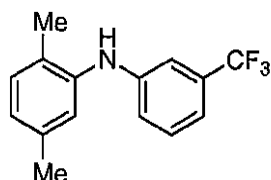
## 【0 8 5 9】

一般手法Dの後、2-クロロトルエン(1.17 mL、10ミリモル)、ヘキシルアミン(1.82 mL、14ミリモル)、NaOt-Bu(1.15 g、12ミリモル)、10(4 mg、0.05モル%)、1(2.5 mg、0.05モル%)、およびBu<sub>2</sub>O(3 mL)の混合物を1時間に亘り85 に加熱した。粗製品をBiotage SP4(シリカ充填50 g スナップ; 0~50%のEtOAc/ヘキサン)により精製して、透明油として表題の化合物(1.732 g、91%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.33 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.85 (septet, J = 7.0 Hz, 2H), 1.58 (m, 6H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 146.8, 130.4, 127.6, 122.0, 117.0, 110.0, 44.4, 32.2, 30.0, 27.4, 23.2, 17.9, 14.5 ppm. IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3430, 2956, 2924, 2856, 1607, 1514, 1473, 1317, 1260, 745. Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N: C, 81.61; H, 11.06. Found: C, 81.81; H, 11.02.

## 【0 8 6 0】

実施例34: 2,5-ジメチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アニリン(図12、表8、エントリー6)の合成 20

## 【化 1 4 4】



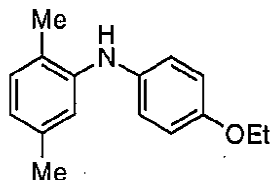
## 【0 8 6 1】

一般手法Eの後、2-クロロ-p-キシレン(134 μL、1.0ミリモル)、3-(トリフルオロメチル)アニリン(150 μL、1.2ミリモル)、NaOt-Bu(115 mg、1.2ミリモル)、10(0.08 mg、0.01モル%)、1(0.05 mg、0.01モル%)、およびBu<sub>2</sub>O(1 mL)の混合物を1時間に亘り110 に加熱した。粗製品をBiotage SP4(シリカ充填25 + M; 0~30%のEtOAc/ヘキサン)により精製して、透明油として表題の化合物(248 mg、94%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 145.5, 139.8, 137.1, 132.6, 132.2, 131.8, 131.8, 131.4, 130.1, 130.0, 127.5, 126.4, 124.9, 124.9, 124.8, 122.8, 122.1, 122.0, 119.2, 119.1, 116.3, 116.3, 112.8, 21.4, 17.7 ppm. IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3391, 3021, 2924, 1613, 1485, 1337, 1165, 1124, 787, 699. Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N: C, 67.91; H, 5.32. Found: C, 68.02; H, 5.31.

## 【0 8 6 2】

実施例35: N-(4-エトキシフェニル)-2,5-ジメチルアニリン(図12、表8、エントリー7)の合成

## 【化 1 4 5】



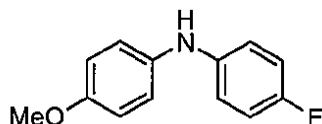
## 【 0 8 6 3】

一般手法 E の後、2 - クロロ - p - キシレン ( 1 3 4  $\mu$  L、1 . 0 ミリモル)、4 - エトキシアニリン ( 1 5 4  $\mu$  L、1 . 2 ミリモル)、NaOt - Bu ( 1 1 5 m g、1 . 2 ミリモル)、1 0 ( 0 . 0 8 m g、0 . 0 1 モル%)、1 ( 0 . 0 5 m g、0 . 0 1 モル%)、および Bu<sub>2</sub>O ( 1 m L ) の混合物を 1 時間に亘り 1 1 0 に加熱した。粗製品を Bi o t a g e S P 4 ( シリカ充填 2 5 + M ; 0 ~ 3 0 % の Et O A c / ヘキサン ) により精製して、白色固体として表題の化合物 ( 2 3 5 m g、9 8 % ) を得た、mp 5 6 ~ 5 8 。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.10 ( m, 3H), 6.95 ( m, 3H), 6.72 ( d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.26 ( s, 1H), 4.09 ( q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.33 ( s, 3H), 2.29 ( s, 3H), 1.51 ( t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR ( 75 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 154.7, 143.5, 136.8, 136.5, 130.9, 122.5, 121.0, 116.1, 116.1, 115.6, 64.1, 21.6, 17.7, 15.3 ppm. IR ( neat, cm<sup>-1</sup> ) : 3402, 2978, 2923, 1511, 1478, 1292, 1238, 1117, 1049, 798. Anal. Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO: C, 79.63; H, 7.94. Found: C, 79.70; H, 8.01.

## 【 0 8 6 4】

実施例 3 6 : 4 - フルオロ - N - ( 4 - メトキシフェニル ) アニリン ( 図 1 2、表 8、エントリー 8 ) の合成

## 【化 1 4 6】



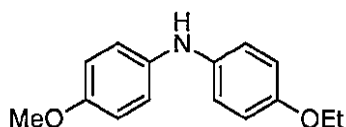
## 【 0 8 6 5】

一般手法 E の後、4 - クロロアニソール ( 1 2 3  $\mu$  L、1 . 0 ミリモル)、4 - フルオロアニリン ( 1 1 4  $\mu$  L、1 . 2 ミリモル)、NaOt - Bu ( 1 1 5 m g、1 . 2 ミリモル)、1 0 ( 0 . 0 8 m g、0 . 0 1 モル%)、1 ( 0 . 0 5 m g、0 . 0 1 モル%)、および Bu<sub>2</sub>O ( 1 m L ) の混合物を 1 時間に亘り 1 1 0 に加熱した。粗製品を Bi o t a g e S P 4 ( シリカ充填 2 5 + M ; 0 ~ 3 0 % の Et O A c / ヘキサン ) により精製して、白色固体として表題の化合物 ( 2 0 9 m g、9 4 % ) を得た、mp 5 9 ~ 6 0 。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.03 - 6.86 ( m, 8H), 5.41 ( s, 1H), 3.81 ( s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR ( 75 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 159.0, 155.8, 155.2, 141.4, 136.8, 121.4, 118.0, 117.9, 116.2, 115.9, 115.0, 55.8 ppm. IR ( neat, cm<sup>-1</sup> ) : 3391, 3007, 1508, 1314, 1243, 1221, 1027, 814, 772, 591. Anal. Calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>FN0: C, 71.87; H, 5.57. Found: C, 71.89; H, 5.62.

## 【 0 8 6 6】

実施例 3 7 : 4 - エトキシ - N - ( 4 - メトキシフェニル ) アニリン ( 図 1 2、表 8、エントリー 9 ) の合成

## 【化 1 4 7】



## 【 0 8 6 7】

10

20

30

40

50

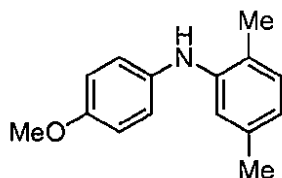
一般手法 E の後、4 - クロロアニソール ( 1 2 3  $\mu$  L、1 . 0 ミリモル )、4 - エトキシアニリン ( 1 5 4  $\mu$  L、1 . 2 ミリモル )、NaO t - B u ( 1 1 5 m g、1 . 2 ミリモル )、1 0 ( 0 . 0 8 m g、0 . 0 1 モル % )、1 ( 0 . 0 5 m g、0 . 0 1 モル % )、および B u <sub>2</sub> O ( 1 m L ) の混合物を 1 時間に亘り 1 1 0 に加熱した。粗製品を B i o t a g e S P 4 ( シリカ充填 2 5 + M ; 0 ~ 3 0 % の E t O A c / ヘキサン ) により精製して、白色固体として表題の化合物 ( 2 2 9 m g、9 4 % ) を得た、m p 7 3 ~ 7 5 。 <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) : 6.95 ( m, 4H), 6.84 ( m, 4H), 5.34 ( s, 1H), 4.01 ( q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.80 ( s, 3H), 1.43 ( t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR ( 75 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) : 154.4, 153.8, 138.2, 138.1, 119.8, 119.7, 115.7, 114.9, 64.1, 55.9, 15.3 ppm. IR ( neat, c m <sup>-1</sup> ): 3421, 2983, 2956, 1513, 1298, 1253, 1116, 1052, 1037, 814. Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: C, 74.05; H, 7.04. Found: C, 73.95; H, 7.06.

10

## 【 0 8 6 8 】

実施例 3 8 : N - ( 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 5 - ジメチルアニリン ( 図 1 2、表 8、エントリー 1 0 ) の合成

## 【 化 1 4 8 】



20

## 【 0 8 6 9 】

一般手法 E の後、4 - クロロアニソール ( 1 2 3  $\mu$  L、1 . 0 ミリモル )、ジメチルアニリン ( 1 4 9  $\mu$  L、1 . 2 ミリモル )、NaO t - B u ( 1 1 5 m g、1 . 2 ミリモル )、1 0 ( 0 . 0 8 m g、0 . 0 1 モル % )、1 ( 0 . 0 5 m g、0 . 0 1 モル % )、および B u <sub>2</sub> O ( 1 m L ) の混合物を 1 時間に亘り 1 1 0 に加熱した。粗製品を B i o t a g e S P 4 ( シリカ充填 2 5 + M ; 0 ~ 3 0 % の E t O A c / ヘキサン ) により精製して、白色固体として表題の化合物 ( 2 2 0 m g、9 7 % ) を得た、m p 4 0 ~ 4 1 。 <sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) : 7.11 ( m, 3H), 6.96 ( m, 3H), 6.75 ( d, J = 7.5 Hz, 1H ), 5.27 ( s, 1H), 3.88 ( s, 3H), 2.33 ( s, 3H), 2.30 ( s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR ( 75 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) : 155.3, 143.5, 136.8, 136.7, 131.0, 122.7, 122.5, 121.1, 116.2, 115.0, 55.9, 21.7, 17.7 ppm. IR ( neat, c m <sup>-1</sup> ): 3400, 2921, 1579, 1511, 1463, 1292, 1241, 1037, 828, 800. Anal. Calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO: C, 79.26; H, 7.54. Found: C, 79.11; H, 7.59.

30

## 【 0 8 7 0 】

実施例 3 9 : 図 1 3 の表 9 に記載された反応に関する実験手法

## 一般手法 F

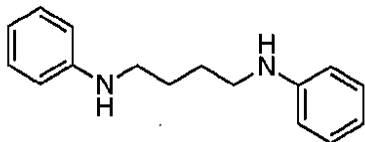
磁器攪拌子を備え、「テフロン」製セプタムが取り付けられた、オープン乾燥された試験管に、1 0 ( 1 モル % )、1 ( 1 モル % ) および NaO t - B u ( 2 . 0 当量 ) を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴンを充填し ( この工程は合計で 3 回繰り返した )、次いで、アリアルクロライド ( 1 . 0 当量 )、アミン ( 1 . 2 当量 )、およびジオキサン ( 1 m L / ミリモル ) を注射器で加えた。この溶液を、G C によりモニタして、出発材料が完全に消費されるまで、8 0 に加熱した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、真空中で濃縮し、B i o t a g e S P 4 ( シリカ充填 5 0 g スナップ・カートリッジ ) により精製した。

40

## 【 0 8 7 1 】

実施例 4 0 : N<sup>1</sup>, N<sup>4</sup> - ジフェニルブタン - 1 , 4 - ジアミン ( 図 1 3、表 9、エントリー 1 ) の合成

## 【化 1 4 9】



## 【 0 8 7 2】

一般手法 F の後、クロロベンゼン ( 5 1  $\mu$  L、0 . 5 ミリモル)、N<sup>1</sup> - フェニルブタン - 1 , 4 - ジアミン ( 9 8 m g、0 . 6 ミリモル)、NaO t - B u ( 9 7 m g、1 . 0 ミリモル)、1 0 ( 4 m g、1 モル%)、1 ( 2 . 5 m g、1 モル%)、およびジオキサン ( 0 . 5 m L ) の混合物を 2 時間に亘り 8 0 に加熱した。粗製品を B i o t a g e S P 4 ( シリカ充填 5 0 g スナップ ; 0 ~ 7 5 % の E t O A c / ヘキサン ) により精製して、透明油として表題の化合物 ( 1 0 8 m g、9 1 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) : 7.28 ( t, J = 7.0 Hz, 4H), 6.80 ( t, J = 7.0 Hz, 2H), 6.68 ( d, J = 7.0 Hz, 4H), 3.68 ( s, 2H), 3.22 ( m, 4H), 1.78 ( m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C NMR ( 75 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) : 148.6, 129.6, 117.6, 113.1, 44.0, 27.4 ppm. IR ( neat, c m <sup>-1</sup> ) : 3407, 3050, 2934, 2861, 1603, 1507, 1477, 1321, 1257, 1179, 749, 693. Anal. Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>: C, 79.96; H, 8.39. Found: C, 80.20; H, 8.48.

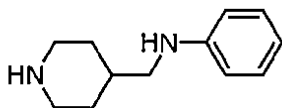
10

## 【 0 8 7 3】

実施例 41 : N - ( ピペリジン - 4 - イルメチル ) アニリン ( 図 1 3、表 9、エントリ - 2 ) の合成

20

## 【化 1 5 0】



## 【 0 8 7 4】

一般手法 F の後、クロロベンゼン ( 1 0 2  $\mu$  L、1 . 0 ミリモル)、4 - ( アミノメチル ) ピペリジン ( 1 3 7 m g、1 . 2 ミリモル)、NaO t - B u ( 1 9 2 m g、2 . 0 ミリモル)、1 0 ( 8 m g、2 モル%)、1 ( 5 m g、2 モル%)、およびジオキサン ( 1 m L ) の混合物を 1 5 時間に亘り 8 0 に加熱した。粗製品を B i o t a g e S P 4 ( シリカ充填 5 0 g スナップ ; 7 ~ 9 % の M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) により精製して、白色固体として表題の化合物 ( 1 5 9 m g、8 4 % ) を得た、m p 6 0 ~ 6 1 。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO ) : 7.02 ( t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.52 ( d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.46 ( t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.58 ( s, 1H), 3.11 ( s, 1H), 2.92 ( d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.82 ( t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.41 ( t, J = 10 Hz, 2H), 1.64 ( m, 3H), 1.02 ( m 2H) ppm. <sup>13</sup>C NMR ( 75 MHz, DMSO ) : 149.8, 129.5, 115.8, 112.5, 50.0, 46.5, 36.2, 31.7 ppm. IR ( neat, c m <sup>-1</sup> ) : 3326, 2919, 1602, 1509, 1427, 1325, 1263, 749, 694.

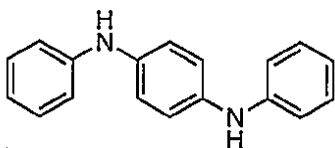
30

## 【 0 8 7 5】

実施例 42 : N<sup>1</sup>, N<sup>4</sup> - ジフェニルベンゼン - 1 , 4 - ジアミン ( 図 1 3、表 9、エントリ - 3 ) の合成

40

## 【化 1 5 1】



## 【 0 8 7 6】

一般手法 F の後、クロロベンゼン ( 1 0 2  $\mu$  L、1 ミリモル)、N<sup>1</sup> - フェニルベンゼン - 1 , 4 - ジアミン ( 2 2 1 m g、1 . 2 ミリモル)、NaO t - B u ( 1 9 2 m g、

50



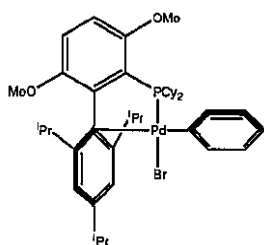
2.0 ミリモル)、10 (8 mg、2 モル%)、1 (5 mg、2 モル%)、およびジオキサン (1 mL) の混合物を2時間に亘り80 に加熱した。粗製品を B i o t a g e S P 4 (シリカ充填50 g スナップ; 0 ~ 50 % の E t O A c / ヘキサン) により精製して、灰色がかった白色固体として表題の化合物 (260 mg、99 %) を得た、mp 152 ~ 154 。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.27 (t,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 7.08 (s, 4H), 7.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 4H), 6.90 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 5.59 (s, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 144.7, 137.4, 129.6, 121.2, 120.2, 116.5 ppm. IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3389, 1601, 1512, 1496, 1382, 1313, 1271, 820, 742, 695. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2$ : C, 83.04; H, 6.19. Found: C, 82.81; H, 6.22.

【0877】

10

実施例43: B r e t t P h o s P d P h B r (17) の合成

【化152】



20

【0878】

窒素が充填されたグローブボックス内において、B r e t t P h o s (1、23.6 mg、44  $\mu$ モル)、プロモベンゼン (30  $\mu$ L) および T H F (2 mL) の溶液を、オープン乾燥した20 mL のバイアル内の固体 (C O D) P d (C H <sub>2</sub> S i P h M e <sub>2</sub>) <sub>2</sub> (20.4 mg、40  $\mu$ モル) (C O D = 1, 5 - シクロオクタジエン) に加えた。(この実験に使用した T H F は、実施例7に述べた一般手法に記載されたように調製し、次いで、30分間に亘り  $\text{N}_2$  を注入し、使用前に、グローブボックス内の活性化3 モレキュラーシーブ上で貯蔵した。) Pan, Y.; Young, G. B. J. Organomet. Chem. 1999, 577, 257. バイアルに蓋をし、得られた黄色の溶液を室温で48時間に亘り静置した。この後、ペンタン (8 mL) を T H F 溶液上に層状に配置し、バイアルを24時間に亘り静置して、結晶を形成させた。24時間後、この結晶をグローブボックス内において真空濾過により収集し、真空下で乾燥させて、T H F - 溶媒和物として薄黄色の針状体として17 (24 mg、75 %) を得た:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 回転異性体の混合物) d 7.26-7.29 (m, 2H - minor), 7.00-7.06 (m, major and minor), 6.82-6.92 (m, major and minor), 6.75-6.79 (m, 1H - minor, 1H - major), 4.33 (s, 3H - minor), 3.79 (s, 3H - major), 3.59 (s, 3H - minor), 3.33 (s, 3H - major), 3.00-3.08 (m, 1H - major), 2.88-2.92 (m, 1H - major), 2.72-2.82 (m, 2H - major), 2.46-2.53 (m, 2H - major), 2.32-2.37 (m, 2H - minor), 1.50-1.90 (m, major and minor), 1.05-1.45 (m), 0.75-0.90 (m, 1 2H - major and minor), 0.55-0.65 (m, 2H - minor);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 回転異性体の混合物) d 44.9 (minor), 36.9 (major)。

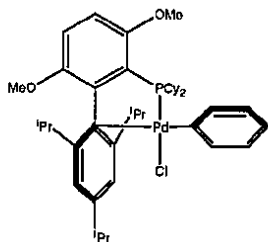
30

40

【0879】

実施例44: B r e t t P h o s P d P h C l (18) の合成

## 【化 1 5 3】



## 【 0 8 8 0】

10

窒素が充填されたグローブボックス内において、BrettPhos (1、51.0 mg、96  $\mu$ mol)、クロロベンゼン (100  $\mu$ L) および THF (4 mL) の溶液を、オープン乾燥した 20 mL のバイアル内の固体 (COD) Pd (CH<sub>2</sub>SiPhMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (40.8 mg、80  $\mu$ mol) に加えた。バイアルに蓋をし、得られた黄色の溶液を室温で 48 時間に亘り静置した。この後、ペンタン (14 mL) を THF 溶液上に層状に配置し、バイアルを 24 時間に亘り静置して、結晶を形成させた。24 時間後、この結晶をグローブボックス内において真空濾過により収集し、真空下で乾燥させて、薄黄色の微結晶性粉末として 18 (42 mg、69%) を得た：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 回転異性体の混合物)  $\delta$  7.28-7.30 (m, 2H - minor), 7.07-7.10 (m, 2H - minor), 7.04 (s, 2H - major), 7.02 (s, 2H - minor), 6.82-6.92 (m, major and minor), 6.76-6.82 (m, 1H - minor, 1H - major), 4.29 (s, 3H - minor), 3.79 (s, 3H - major), 3.59 (s, 3H - minor), 3.34 (s, 3H - major), 2.96-3.03 (m, 1H - major), 2.88-2.95 (m, 1H - major), 2.71-2.80 (m, 2H - major), 2.46-2.53 (m, 2H - major), 2.32-2.37 (m, 2H - minor), 1.50-1.90 (m, major and minor), 1.08-1.45 (m), 0.78-0.92 (m, major and minor), 0.55-0.65 (m, 2H - minor); <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 回転異性体の混合物)  $\delta$  46.8 (minor), 38.6 (major). Anal Calc for C<sub>41</sub>H<sub>58</sub>ClO<sub>2</sub>PPd: C, 65.16; H, 7.74;. Found: C, 65.42; H, 7.53.

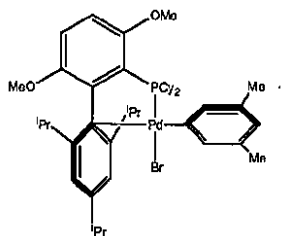
20

## 【 0 8 8 1】

実施例 45: BrettPhos Pd (3, 5 - ジメチルフェニル) Br (19) の合成

30

## 【化 1 5 4】



## 【 0 8 8 2】

窒素が充填されたグローブボックス内において、BrettPhos (1、172 mg、321  $\mu$ mol)、3, 5 - ジメチルプロモベンゼン (225  $\mu$ L) および THF (15 mL) の溶液を、オープン乾燥した 100 mL の丸底フラスコ内の固体 (COD) Pd (CH<sub>2</sub>SiPhMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (150 mg、292  $\mu$ mol) に加えた。フラスコに蓋をし、得られた黄色の溶液を室温で 48 時間に亘り静置した。この後、ペンタン (60 mL) を THF 溶液上に層状に配置し、フラスコを 24 時間に亘り静置して、結晶を形成させた。24 時間後、この結晶をグローブボックス内において真空濾過により収集し、真空下で乾燥させて、THF-溶媒和物として薄黄色の微結晶性粉末として 19 (185 mg、77%) を得た：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 回転異性体の混合物)  $\delta$  7.01-7.08 (m, 2H - major, 4H - minor), 6.90 (s, 2H - minor), 6.89 (dd, J = 9.2, 2.8, 1H - major), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H - major), 6.64 (s, 2H - major), 6.41 (s, 1H - minor, 2H - major)

40

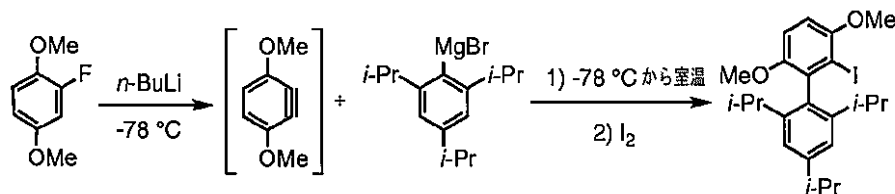
50

r), 4.31 (s, 3H - minor), 3.78 (s, 3H -major), 3.59 (s, 3H - minor), 3.32 (s, 3H - major), 3.03-3.06 (m, 1H - major), 2.88-2.92 (m, 1H - major), 2.70-2.79 (m, 2H - major), 2.45-2.51 (m, 2H - major), 2.32-2.37 (m, 2H -minor), 2.14 (s, 6H -major), 2.12 (s, 6H - minor), 1.50-1.90 (m, major and minor), 1.05-1.45 (m), 0.75-0.90 (m, 12H - major and minor), 0.55-0.65 (m, 2H - minor);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 回転異性体の混合物) d 45.0 (minor), 37.5 (major). Anal Calcd  $\text{C}_{43}\text{H}_{62}\text{BrO}_2\text{PPd}$ : C, 62.36; H, 7.55. Found: C, 62.52; H, 7.68。

【 0 8 8 3 】

実施例 4 6 : 2 - ヨード - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 6 - ジメトキシ

【 化 1 5 5 】



【 0 8 8 4 】

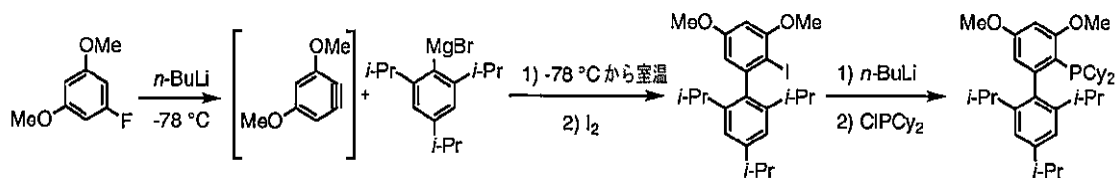
2 - ヨード - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 6 - ジメトキシビフェニル  
磁器攪拌子を備え、マグネシウム削りくず (2.8 g、116 ミリモル) が入れられた、オープン乾燥された三口の 500 mL の丸底フラスコに、還流冷却器、ガラス栓、およびゴム製セプタムを取り付けた。このフラスコをアルゴンでパージし、次いで、THF (1000 mL) および 2, 4, 6 - トリイソプロピルプロモベンゼン (24.3 mL、96 ミリモル) を注射器で加えた。この反応混合物を加熱して還流させ、1, 2 - ジプロモエタン (40  $\mu\text{L}$ ) を注射器で加えた。この反応系を 1.5 時間に亘り還流下で攪拌し、次いで、室温まで冷却した。磁器攪拌子を備え、セプタムが取り付けられた、オープン乾燥された別の 2 L の丸底フラスコをアルゴンでパージし、次いで、このフラスコに THF (500 mL) および 1, 4 - ジメトキシ - 2 - フルオロベンゼン (7.49 g、48 ミリモル) を注射器で加えた。反応混合物を -78 に冷却し、n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M、19.4 mL、48.5 ミリモル) を 40 分間で滴下した。この溶液を 1 時間に亘り攪拌し、第 1 の反応槽内で調製したグリニャール試薬を 30 分間でカニュラにより加え、1 時間に亘り -78 で攪拌した。この反応混合物をゆっくりと室温まで暖め、この温度でさらに 12 時間に亘り攪拌した。次いで、この混合物を 0 に冷却し、ヨウ素の THF 溶液 (1 M、96 mL、96 ミリモル) を 15 分間で注射器により加え、次いで、暗赤色の溶液を室温まで暖め、1 時間に亘り攪拌した。溶媒を回転式エバポレータで除去し、残りの濃褐色の油を  $\text{Et}_2\text{O}$  中に取り込み、亜硫酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、塩水で洗浄した。次いで、有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、溶媒を回転式エバポレータで除去して、黄色固体を得た。粗製品をヘキサンで粉碎し (trituated)、濾過して、灰色がかった白色の固体として所望の生成物 (16.199 g、72%、mp 189 ~ 191) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 7.07 (s, 2H), 6.90 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.98 (septet,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.39 (septet,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.33 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 1.20 (d, 7.0 Hz, 6H), 1.02 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 152.7, 152.5, 148.4, 145.9, 136.4, 136.1, 121.0, 110.3, 109.4, 96.6, 57.0, 55.8, 34.3, 31.1, 24.8, 24.3, 23.9 ppm. IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2957, 2865, 1567, 1460, 1428, 1257, 1032, 755. Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{IO}_2$ : C, 59.23; H, 6.70. Found: C, 59.23; H, 6.72。

【 0 8 8 5 】

実施例 4 7 : 2 - ヨード - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 3, 5 - ジメトキシ

ビフェニルの合成

## 【化 1 5 6】



## 【 0 8 8 6】

2 - ヨード - 2' , 4' , 6' - トリイソプロピル - 3 , 5 - ジメトキシビフェニル  
磁器攪拌子を備え、マグネシウム削りくず ( 2 . 8 g 、 1 1 6 ミリモル ) が入れられた、  
オープン乾燥された三口の 5 0 0 m L の丸底フラスコに、還流冷却器、ガラス栓、および  
ゴム製セブタムを取り付けた。このフラスコをアルゴンでパージし、次いで、T H F ( 4  
5 m L ) および 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルブロモベンゼン ( 1 1 . 4 m L 、 4 5 ミリ  
モル ) を注射器で加えた。この反応混合物を加熱して還流させ、1 , 2 - ジブロモエタン  
( 4 0 μ L ) を注射器で加えた。この反応系を 1 . 5 時間に亘り還流下で攪拌し、次いで  
、室温まで冷却した。磁器攪拌子を備え、セブタムが取り付けられた、オープン乾燥され  
た別の 2 L の丸底フラスコをアルゴンでパージし、次いで、このフラスコに T H F ( 2 0  
0 m L ) および 3 , 5 - ジメトキシフルオロベンゼン ( 3 m L 、 2 2 . 5 ミリモル ) を注  
射器で加えた。反応混合物を - 7 8 に冷却し、n - B u L i ( ヘキサン中 2 . 5 M 、 9  
. 2 m L 、 2 3 ミリモル ) を 4 0 分間で滴下した。この溶液を 1 時間に亘り攪拌し、第 1  
の反応槽内で調製したグリニャール試薬を 3 0 分間でカニュラにより加え、1 時間に亘り  
- 7 8 で攪拌した。この反応混合物をゆっくりと室温まで暖め、この温度でさらに 1 2  
時間に亘り攪拌した。次いで、この混合物を 0 に冷却し、ヨウ素の T H F 溶液 ( 1 M 、  
5 0 m L 、 5 0 ミリモル ) を 1 5 分間で注射器により加え、次いで、暗赤色の溶液を室温  
まで暖め、1 時間に亘り攪拌した。溶媒を回転式エバポレータで除去し、残りの濃褐色の  
油を E t <sub>2</sub> O 中に取り込み、亜硫酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、塩水で洗浄した。次  
いで、有機層を M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、溶媒を回転式エバポレータで除去して、  
黄色固体を得た。粗製品をヘキサンで粉碎し (trituated)、濾過して、灰色がかった白色  
の固体として所望の生成物 ( 5 . 0 5 9 g 、 4 8 % ) を得た。

## 【 0 8 8 7】

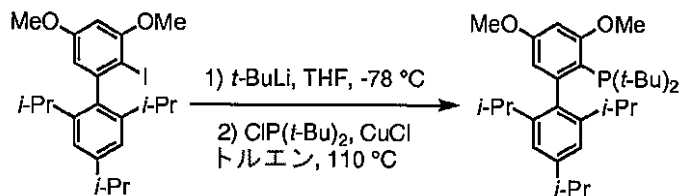
実施例 4 8 : 2 - ジシクロヘキシルホスフィン - 2' , 4' , 6' - トリイソプロピル  
- 3 , 5 - ジメトキシビフェニル ( 2 1 ) ( 図 1 6 ) の合成

2 - ジシクロヘキシルホスフィン - 2' , 4' , 6' - トリイソプロピル - 3 , 5 - ジ  
メトキシビフェニル ( 2 1 ) 磁器攪拌子を備え、2 - ヨード - 2' , 4' , 6' - トリ  
イソプロピル - 3 , 5 - ジメトキシビフェニル ( 2 g 、 4 . 2 9 ミリモル ) が入れられた  
、オープン乾燥された 2 5 m L の丸底フラスコを真空にし、アルゴンを充填した ( この工  
程は合計で 3 回繰り返した ) 。 T H F ( 1 0 m L ) を注射器で加え、この反応系を - 7 8  
に冷却し、n - B u L i ( ヘキサン中 2 . 5 M 、 1 . 8 m L 、 4 . 5 ミリモル ) を 1 0  
分間で滴下した。この溶液を 3 0 分間に亘り攪拌し、次いで、C l P C y <sub>2</sub> ( 1 . 0 3 8  
m L 、 4 . 7 ミリモル ) を 1 0 分間で注射器により加えた。この反応系を - 7 8 で 1 時  
間に亘り攪拌し、次いで、室温までゆっくりと暖め、この温度でさらに 1 . 5 時間に亘り  
攪拌した。この溶液を、シリカの栓に重ねた「C e l i t e」の栓に通して濾過し ( E t  
O A c で溶出 ) 、次いで、溶媒を回転式エバポレータにより除去して、白色固体を得た。  
粗製品をアセトンから再結晶化させて、白色結晶として所望の生成物を得た。次いで、母  
液を濃縮し、残りの白色固体をアセトンから再結晶化させて、追加の白色結晶を得た。

## 【 0 8 8 8】

実施例 4 9 : 2 - ジ ( t e r t - ブチル ) ホスフィン - 2' , 4' , 6' - トリイソ  
プロピル - 3 , 5 - ジメトキシビフェニル ( 2 0 ) ( 図 1 6 ) の合成

## 【化 1 5 7】



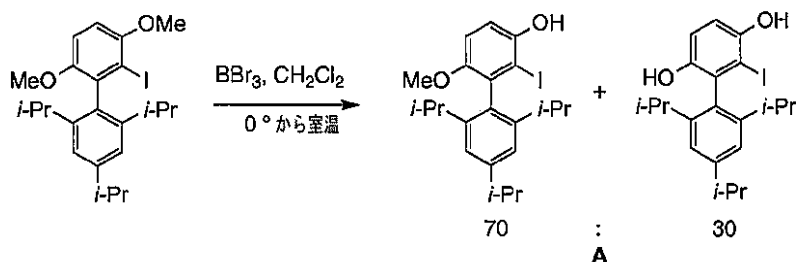
## 【 0 8 8 9】

2 - ジ ( t e r t - ブチル ) ホスフィン - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 3 , 5 - ジメトキシビフェニル ( 2 0 ) 磁器攪拌子を備え、2 - ヨード - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 3 , 5 - ジメトキシビフェニル ( 3 g 、 6 . 4 4 ミリモル ) が入れられた、オープン乾燥された 1 0 0 m L のシュレンクフラスコを真空にし、アルゴンを充填した ( この工程は合計で 3 回繰り返した ) 。 T H F ( 1 5 m L ) を注射器で加え、この反応系を - 7 8 に冷却し、t - B u L i ( ヘキサン中 1 . 7 M 、 7 . 6 m L 、 1 2 . 8 ミリモル ) を 1 0 分間で滴下した。この溶液を 3 0 分間に亘り攪拌し、次いで、C l P ( t - B u ) 2 ( 1 . 3 5 m L 、 7 . 0 8 ミリモル ) を 1 0 分間で注射器により加えた。この反応系を - 7 8 で 1 時間に亘り攪拌し、次いで、室温までゆっくりと暖め、この温度で、アルゴンの正圧下で固体の C u C l ( 6 3 8 m g 、 1 2 . 8 ミリモル ) を迅速に加えた。トルエン ( 3 0 m L ) を注射器で加え、次いで、この反応槽を「テフロン」栓で密封し、2 4 時間に亘り 1 1 0 に加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、N H 4 O H で洗浄し ( この工程は合計で 3 回繰り返した ) 、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色油を得た。この油を、最小量の高温メタノール中に取り込み、- 2 5 の冷凍庫内で一晩冷却して、白色結晶として表題の化合物 ( 2 0 ) を得た。

## 【 0 8 9 0】

実施例 5 0

## 【化 1 5 8】



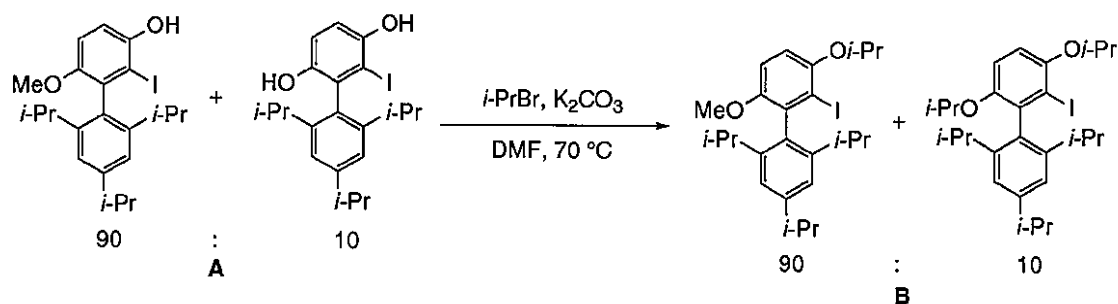
## 【 0 8 9 1】

混合物 A 磁器攪拌子およびゴム製セプタムを備えた、オープン乾燥された 1 0 0 m L の丸底フラスコに 2 - ヨード - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピル - 3 , 6 - ジメトキシビフェニル ( 3 g 、 6 . 4 4 ミリモル ) を入れ、アルゴンでパージした。C H 2 C l 2 ( 1 2 m L ) を注射器で加え、次いで、この反応混合物を 0 に冷却し、この温度で、B B r 3 ( C H 2 C l 2 中 1 M 、 1 3 m L 、 1 2 . 9 ミリモル ) を 2 0 分間で滴下した。この溶液を室温まで暖め、6 時間に亘り攪拌した。次いで、この溶液を C H 2 C l 2 で希釈し、1 M の N a O H で洗浄し、M g S O 4 で乾燥させ、濃縮して、灰色がかった白色の固体として表題の化合物の 7 0 : 3 0 の混合物を得た。

## 【 0 8 9 2】

実施例 5 1

## 【化 1 5 9】



10

## 【 0 8 9 3】

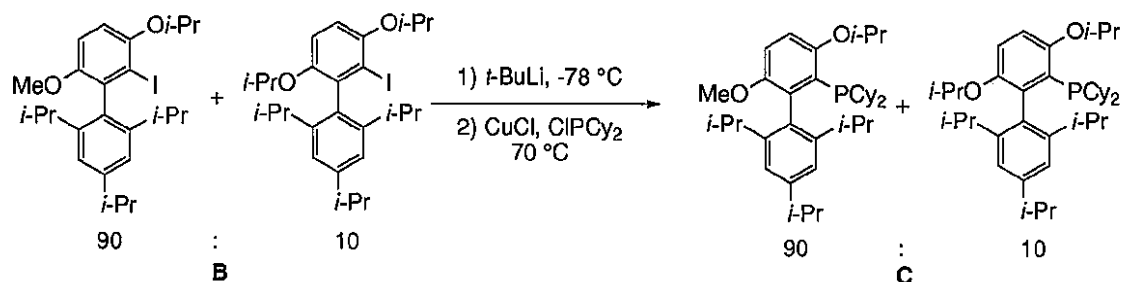
混合物 B 磁器攪拌子およびゴム製セプタムを備えた、オープン乾燥された 50 mL のシュレンクフラスコに混合物 A (1.5 g、3.3 ミリモル)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.7 g、19.8 ミリモル) を入れ、アルゴンでパージした。DMF (6.6 mL) および *i*-PrBr (1.86 mL、19.8 ミリモル) を注射器で加え、次いで、この反応槽を「テフロン」製ネジ蓋で密閉し、24 時間に亘り 70 に加熱した。この溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濃縮して、黄色油を得た。この粗製品をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage 100 g スナップカラム、0 ~ 20 % の EtOAc / ヘキサン) により精製して、表題の化合物の 80 : 20 の混合物を得た。次いで、この材料をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage 100 g スナップカラム、0 ~ 20 % の EtOAc / ヘキサン) によりもう一度精製して、表題の化合物の 90 : 10 の混合物を得た。

20

## 【 0 8 9 4】

実施例 5 2 : 2 2 (図 1 6) の合成

## 【化 1 6 0】



30

## 【 0 8 9 5】

混合物 C (2 2 a + 2 2 b) 磁器攪拌子を備え、混合物 B (1.625 g、2.88 ミリモル) が入れられた、オープン乾燥された 50 mL のシュレンクフラスコを真空にし、アルゴンを充填した (この工程は合計で 3 回繰り返した)。THF (10 mL) を注射器で加え、この反応系を -78 に冷却し、*t*-BuLi (ヘキサン中 1.6 M、3.6 mL、5.76 ミリモル) を 10 分間で滴下した。この溶液を 30 分間に亘り攪拌し、次いで、 $\text{ClPCy}_2$  (642  $\mu\text{L}$ 、2.90 ミリモル) を 10 分間で注射器により加えた。この反応系を -78 で 1 時間に亘り攪拌し、次いで、室温までゆっくりと暖め、この温度で、アルゴンの正圧下で固体の  $\text{CuCl}$  (285 mg、2.88 ミリモル) を迅速に加えた。この反応槽を「テフロン」栓で密閉し、2 日間に亘り 70 に加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、 $\text{NH}_4\text{OH}$  で洗浄し (この工程は合計で 3 回繰り返した)、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色固体を得た。この粗製品をフラッシュクロマトグラフィー (Biotage 100 g スナップカラム、0 ~ 20 % の EtOAc / ヘキサン) により精製して、白色固体として表題の化合物の 90 : 10 の混合物を得た。

40

## 【 0 8 9 6】

実施例 5 3 : アニリンおよび 4 - クロロアニソールに関するリガンドスクリーンに関す

50

る一般手法（図 18）

磁器撹拌子を備え、「テフロン」製セプタムが取り付けられた、オープン乾燥された試験管に  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （1 モル%）およびリガンド（1、21、または22）（3 モル%）を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴンを充填し（この工程は合計で3回繰り返した）、 $t\text{-BuOH}$ （2 mL）および脱気した  $\text{H}_2\text{O}$ （4 モル%）を注射器で加えた。水の添加後、この溶液を1.5分間に亘り110 に加熱した。

【0897】

磁器撹拌子を備え、「テフロン」製セプタムが取り付けられた、オープン乾燥された第2の試験管に  $\text{K}_2\text{CO}_3$ （1.5 ミリモル）を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴンを充填し（この工程は合計で3回繰り返した）、次いで、4-クロロアニソール（123  $\mu\text{L}$ 、1.0 ミリモル）およびアニリン（110  $\mu\text{L}$ 、1.2 ミリモル）を注射器で加え、活性化した触媒溶液を第1の反応槽から第2の反応槽にカニュラで移した。この溶液を15分間に亘り110 に加熱し、次いで、室温まで冷却し、内部標準としてドデカンを加えた。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、GCにより分析した。

【0898】

実施例54： アリールクロライドおよびアリールスルホネートのPd触媒硝化に関する一般手法（図20および21）

磁器撹拌子を備え、「テフロン」製セプタムが取り付けられた、オープン乾燥されたシュレンク管に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （0.5 モル%）、リガンド（6、25、26、または27）（1.2 モル%）、および  $\text{NaNO}_2$ （138 mg、2.0 ミリモル）（室温で固体であったアリールハライド\*は、触媒と共に加えた）を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴンを充填し（この工程は合計で3回繰り返した）、次いで、アリールハライド\*（1.0 ミリモル）、トリス（3,6-ジオキサヘプチル）アミン（5 モル%）、および  $t\text{-tert-Butanol}$ （2 mL）を注射器で加えた。この反応槽を「テフロン」ネジ蓋で密閉し、24時間で110 に加熱した。この溶液を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

\*アリールトリフラートおよびアリールノナフラートを含む。

【0899】

実施例55： N-アリールカルバメートの合成に関する一般手法（図22）

磁器撹拌子を備え、「テフロン」製セプタムが取り付けられた、オープン乾燥された試験管に、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （1 モル%）、 $t\text{-BuBrettPhos}$ （6）（2 モル%）、およびシアン酸ナトリウム（2.2 ミリモル）を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴンを充填し（この工程は合計で3回繰り返した）、次いで、アリールクロライド（1.0 ミリモル）および  $t\text{-tert-Butanol}$ （2 mL）を注射器で加えた。この溶液を、24時間に亘り110 に加熱し、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機相を回転式エバポレータで濃縮し、粗製品をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。

【0900】

実施例56： アミドおよびアリールメシラートのカップリングに関する一般手法（図24）

磁器撹拌子を備え、「テフロン」製セプタムが取り付けられた、オープン乾燥された試験管に、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （1 モル%）、および  $t\text{-BuBrettPhos}$ （6）（3 モル%）を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴンを充填し（この工程は合計で3回繰り返した）、 $t\text{-BuOH}$ （2 mL）および脱気した  $\text{H}_2\text{O}$ （8 モル%）を注射器で加えた。水の添加後、この溶液を1.5分間に亘り110 に加熱した。

【0901】

磁器撹拌子を備え、「テフロン」製セプタムが取り付けられた、オープン乾燥された第2の試験管に  $\text{K}_3\text{PO}_4$ （0.7 ミリモル）を入れた。この反応槽を真空にし、アルゴンを充填し（この工程は合計で3回繰り返した）、次いで、アリールメシラート（0.5 ミリモル）およびアミド（0.7 ミリモル）を注射器で加え、活性化した触媒溶液を第1の反

10

20

30

40

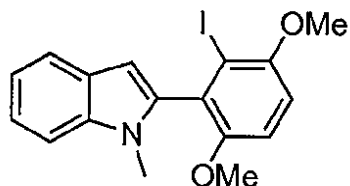
50

応槽から第2の反応槽にカニュラで移した。この溶液を24時間に亘り110℃に加熱し、次いで、室温まで冷却し、内部標準としてドデカンを加えた。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、GCにより分析した。

【0902】

実施例57： リガンド23（図17）の合成

【化161】



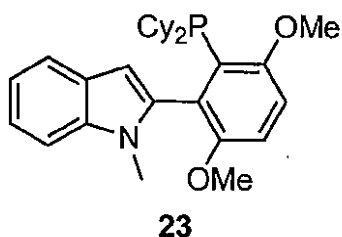
10

【0903】

丸底フラスコ内で、 $n\text{BuLi}$ （10ミリモル、2.5 Mのヘキサン溶液4 mL）を、THF（120 mL）中の1,4-ジメトキシフルオロベンゼン（10ミリモル、1.56 g）の溶液に-78℃で滴下した。この混合物を-78℃でさらに30分間に亘り攪拌して、溶液Aを生成した。THF（30 mL）中の1-メチルインドールの溶液（20ミリモル、2.62 g、2.50 mL）に $n\text{-BuLi}$ （20ミリモル、2.5 Mのヘキサン溶液8 mL）を0℃で滴下した。この温度で2時間後、この混合物を-78℃に冷却し、臭化マグネシウム（20ミリモル、3.68 g）を加え、固体が溶解するまで、この混合物を攪拌した。次いで、この溶液をカニュラで溶液Aに加え、その混合物を1時間に亘り-78℃に維持した。次いで、この溶液を一晩で室温まで暖ませた。次いで、この溶液を0℃に冷却し、ヨウ素（12ミリモル、3.5 g）のTHF溶液をカニュラで加えた。この混合物を室温まで暖ませ、亜硫酸ナトリウム（飽和水溶液）を加えた。この混合物をEtOAcで抽出し、有機層を洗浄し（水で、次いで、塩水で）、乾燥させ、減圧下で溶媒を除去した。残留物をBiotage SP4（ヘキサン-EtOAc、98:2~80:20）のカラムクロマトグラフィーにより2バッチで生成して、ヨウ化物を得た。

20

【化162】



30

【0904】

$n\text{BuLi}$ を-78℃でTHF中のヨウ化物（0.31ミリモル、120 mg）の攪拌溶液に滴下した。この温度での30分後、THF中のクロロジシクロヘキシルホスフィン（0.34ミリモル、78 mg、74  $\mu\text{L}$ ）を滴下し、その溶液を室温まで暖ませた。この溶液を1.5時間に亘り室温に維持し、次いで、MeOH（1 mL）を加えた。次いで、この溶液を $\text{SiO}_2$ の層と「Celite」の層で濾過し、EtOAcで溶出した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を再結晶化（MeOH）により生成して、ホスフィン（23）を得た。

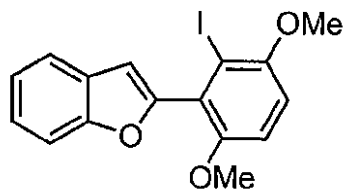
40

【0905】

実施例58： リガンド24（図17）の合成



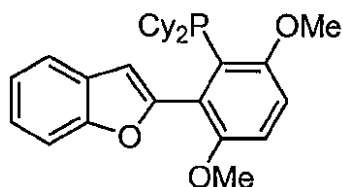
## 【化 1 6 3】



## 【 0 9 0 6】

丸底フラスコ内で、 $n\text{BuLi}$  (10ミリモル、2.5 Mのヘキサン溶液 4 mL) を、THF (120 mL) 中の1,4-ジメトキシフルオロベンゼン (10ミリモル、1.56 g) の溶液に -78 で滴下した。この混合物を -78 でさらに30分間に亘り攪拌して、溶液Aを生成した。THF (30 mL) 中の2,3-ベンゾフランの溶液 (20ミリモル、2.36 g、2.20 mL) に $n\text{-BuLi}$  (20ミリモル、2.5 Mのヘキサン溶液 8 mL) を0 で滴下した。この温度で2時間後、この混合物を -78 に冷却し、臭化マグネシウム (20ミリモル、3.68 g) を加え、固体が溶解するまで、この混合物を攪拌した。次いで、この溶液をカニュラで溶液Aに加え、その混合物を1時間に亘り -78 に維持した。次いで、この溶液を一晩で室温まで暖ませた。次いで、この溶液を0 に冷却し、ヨウ素 (12ミリモル、3.5 g) のTHF溶液をカニュラで加えた。この混合物を室温まで暖ませ、亜硫酸ナトリウム (飽和水溶液) を加えた。この混合物をEtOAcで抽出し、有機層を洗浄し (水で、次いで、塩水で)、乾燥させ、減圧下で溶媒を除去した。残留物をBiotage SP4 (ヘキサン - EtOAc、98 : 2 ~ 80 : 20) のカラムクロマトグラフィーにより2バッチで生成して、ヨウ化物を得た。

## 【化 1 6 4】



24

## 【 0 9 0 7】

$n\text{BuLi}$  を -78 でTHF中のヨウ化物 (0.31ミリモル、120 mg) の攪拌溶液に滴下した。この温度での30分後、THF中のクロロジシクロヘキシルホスフィン (0.34ミリモル、78 mg、74  $\mu\text{L}$ ) を滴下し、その溶液を室温まで暖ませた。この溶液を1.5時間に亘り室温に維持し、次いで、MeOH (1 mL) を加えた。次いで、この溶液を $\text{SiO}_2$ の層と「Celite」の層で濾過し、EtOAcで溶出した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を再結晶化 (MeOH) により生成して、ホスフィン (24) を得た。

## 【 0 9 0 8】

実施例 59 : ヘキシルアミンおよび4-クロロアニソールのカップリングへのリガンド構造の影響 (図 19)

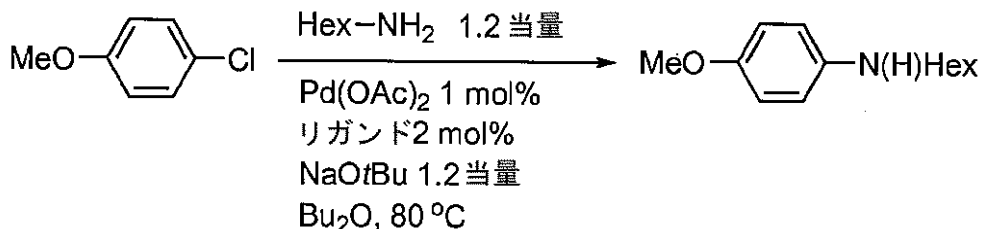
10

20

30

40

## 【化 1 6 5】



## 【 0 9 0 9】

Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 モル%、1.1 mg)、リガンド (1 または 2 3) (2 モル%) および NaOtBu (0.6 ミリモル、61 mg) を、ネジ蓋が嵌められる、試験管中に計り取った。この試験管を真空にし、アルゴンを充填し、ジ-n-ブチルアミン (1 mL)、4-クロロアニソール (0.5 ミリモル、71 mg、61 μL) およびヘキシルアミン (0.6 ミリモル、61 mg、79 μL) を注射器で加えた。この試験管を 80 で攪拌し、反応の進行を、アリコートの GC 分析により追跡した。150 分間で完全に転化した。

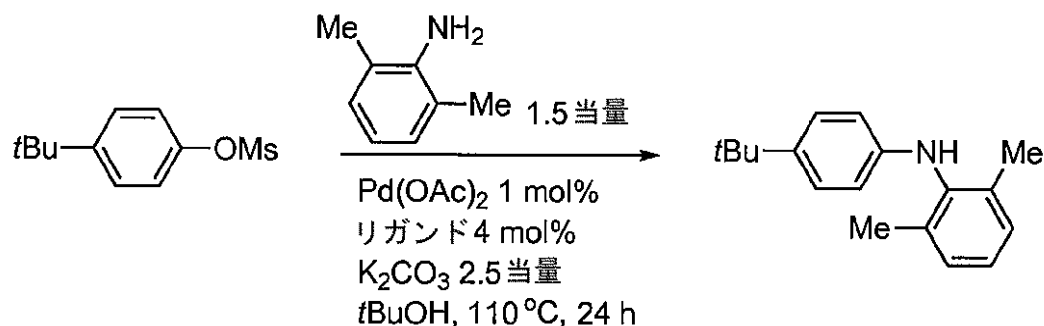
10

## 【 0 9 1 0】

実施例 60： リガンド 2 3 によるアニリンおよびアリールメシラートのカップリング (図 2 3)

## 【化 1 6 6】

20



30

## 【 0 9 1 1】

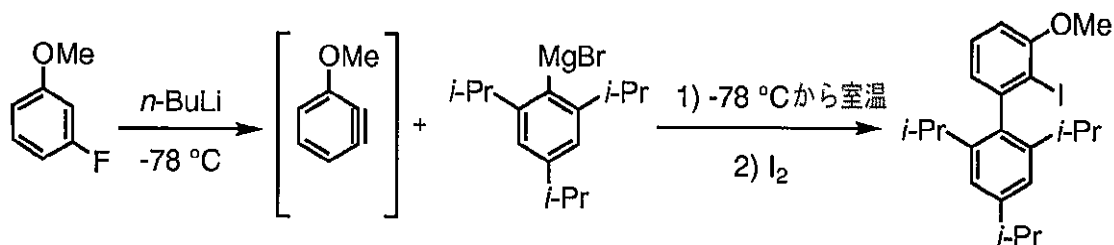
Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 モル%、1.1 mg) およびリガンド 2 3 をシュレンク管に入れ、シュレンク管を真空にし、アルゴンを充填した。次いで、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) およびトリエチルアミン (0.05 mL) を加え、この溶液をゆっくりと暖め、1 分間に亘り渦を巻かせた。次いで、この溶液を室温まで冷めさせ、真空下で溶媒を除去した。次いで、炭酸カリウム (1.25 ミリモル、173 mg)、アリールメシレート (0.5 ミリモル、114 mg) およびフェニルボロン酸 (4 モル%、2.5 mg) を、アルゴンを流しながら加え、シュレンク管を真空にし、アルゴンを充填した。次に、アニリン (0.75 ミリモル、91 mg、92 μL)、ドデカン (0.5 ミリモル、内部標準として) および tBuOH (2 mL) を注射器で加え、シュレンク管を「テフロン」ネジ蓋で密閉し、この混合物を 2 分間に亘り室温で攪拌した。次いで、シュレンク管を 110 で予熱した油浴中に 24 時間に亘り配置した。この時間の経過後、GC 分析により、アリールメシレートの 85% が転化し、所望の生成物の収率が 63% であることが分かった。

40

## 【 0 9 1 2】

実施例 61： 2-ヨード-2',4',6'-トリイソプロピル-3-メトキシビフェニルの合成

## 【化 1 6 7】



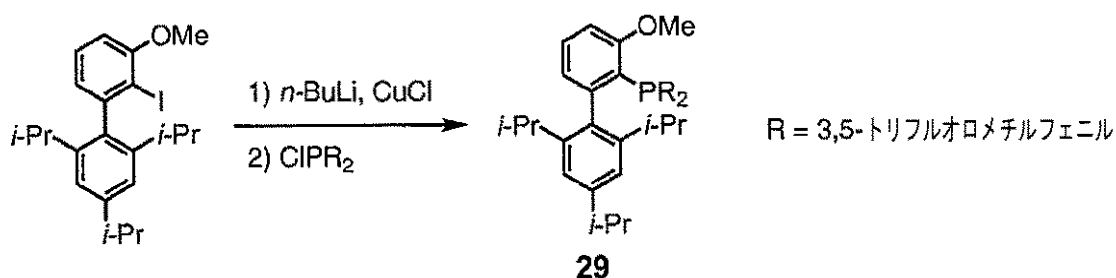
## 【 0 9 1 3】

2 - ヨード - 2' , 4' , 6' - トリイソプロピル - 3 - メトキシビフェニル 磁器攪拌子を備え、マグネシウム削りくず ( 2 . 4 当量 ) が入れられた、オープン乾燥された三口の丸底フラスコに、還流冷却器、ガラス栓、およびゴム製セブタムを取り付けた。このフラスコをアルゴンでパージし、次いで、THF ( 1 m L / ミリモル ) および 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルプロモベンゼン ( 2 当量 ) を注射器で加えた。この反応混合物を加熱して還流させ、1 , 2 - ジプロモエタン ( 4 0 μ L ) を注射器で加えた。この反応系を 1 . 5 時間に亘り還流下で攪拌し、次いで、室温まで冷却した。磁器攪拌子を備え、セブタムが取り付けられた、オープン乾燥された別の丸底フラスコをアルゴンでパージし、次いで、このフラスコに THF ( 1 0 m L / ミリモル ) および 3 - フルオロアニソール ( 1 当量 ) を注射器で加えた。反応混合物を - 7 8 に冷却し、n - B u L i ( 1 . 0 5 当量 ) を 4 0 分間で滴下した。この溶液を 1 時間に亘り攪拌し、第 1 の反応槽内で調製したグリニャール試薬を 3 0 分間でカニュラにより加え、1 時間に亘り - 7 8 で攪拌した。この反応混合物をゆっくりと室温まで暖め、この温度でさらに 1 2 時間に亘り攪拌した。次いで、この混合物を 0 に冷却し、ヨウ素の THF 溶液 ( 1 M、2 当量 ) を 1 5 分間で注射器により加え、次いで、暗赤色の溶液を室温まで暖め、1 時間に亘り攪拌した。溶媒を回転式エバポレータで除去し、残りの濃褐色の油を E t <sub>2</sub> O 中に取り込み、亜硫酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、塩水で洗浄した。次いで、有機層を M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、溶媒を回転式エバポレータで除去して、黄色固体を得た。粗製品を再結晶化させて、白色固体として所望の生成物を得た。

## 【 0 9 1 4】

実施例 6 2 : リガンド 2 9 の合成

## 【化 1 6 8】



## 【 0 9 1 5】

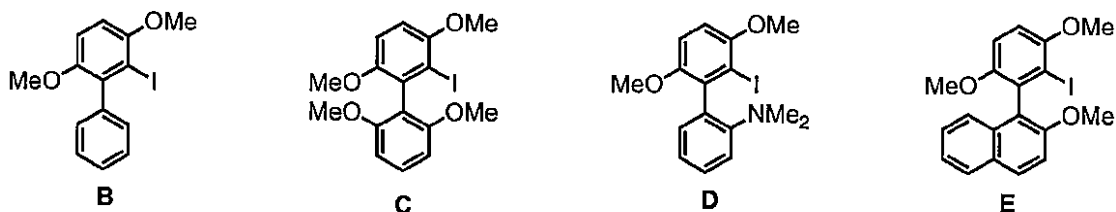
2 9 の合成 磁器攪拌子を備え、2 - ヨード - 2' , 4' , 6' - トリイソプロピル - 3 - メトキシビフェニル ( 1 当量 ) が入れられた、オープン乾燥された丸底フラスコを真空にし、アルゴンを充填した ( この工程は合計で 3 回繰り返した ) 。 THF ( 5 m L / ミリモル ) を注射器で加え、この反応系を - 7 8 に冷却し、n - B u L i ( 1 当量 ) を 1 0 分間で滴下した。この溶液を 1 時間に亘り攪拌し、次いで、C u C l ( 1 当量 ) を加えた。この反応系を - 7 8 で 1 時間に亘り攪拌し、次いで、室温までゆっくりと暖め、この温度で、クロロホスフィンの THF 溶液を加えた。この反応混合物を 2 4 時間に亘り 7 0 で加熱し、次いで、室温まで冷却し、E t <sub>2</sub> O で希釈し、NH <sub>4</sub> O H 水溶液で洗浄した ( この工程は合計で 3 回繰り返した ) 。次いで、この有機層を M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、減

圧により濃縮した。粗製品を再結晶化させて、所望の生成物を得た。

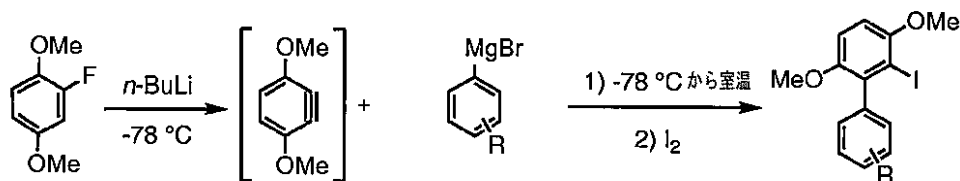
【0916】

実施例63： ヨードアリールリガンド前駆体に関する一般手法

【化169】



10



【0917】

B、C、D、およびEの合成に関する一般手法 磁器撹拌子を備え、マグネシウム削りくず（2.4当量）が入れられた、オープン乾燥された三口の丸底フラスコに、還流冷却器、ガラス栓、およびゴム製セプタムを取り付けた。このフラスコをアルゴンでパージし、次いで、THF（1 mL / ミリモル）およびブロモアレーン（2当量）を注射器で加えた。この反応混合物を加熱して還流させ、1,2-ジブロモエタン（40  $\mu$ L）を注射器で加えた。この反応系を1.5時間に亘り還流下で撹拌し、次いで、室温まで冷却した。磁器撹拌子を備え、セプタムが取り付けられた、オープン乾燥された別の丸底フラスコをアルゴンでパージし、次いで、このフラスコにTHF（10 mL / ミリモル）および1,4-ジメトキシ-2-フルオロベンゼン（1当量）を注射器で加えた。反応混合物を-78に冷却し、n-BuLi（1.05当量）を40分間で滴下した。この溶液を1時間に亘り撹拌し、第1の反応槽内で調製したグリニャール試薬を30分間でカニュラにより加え、1時間に亘り-78で撹拌した。この反応混合物をゆっくりと室温まで暖め、この温度でさらに12時間に亘り撹拌した。次いで、この混合物を0に冷却し、ヨウ素のTHF溶液（1 M、2当量）を15分間で注射器により加え、次いで、暗赤色の溶液を室温まで暖め、1時間に亘り撹拌した。溶媒を回転式エバポレータで除去し、残りの濃褐色の油をEt<sub>2</sub>O中に取り込み、亜硫酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、塩水で洗浄した。次いで、有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、溶媒を回転式エバポレータで除去した。粗製品を再結晶化させて、白色固体として所望の生成物を得た。

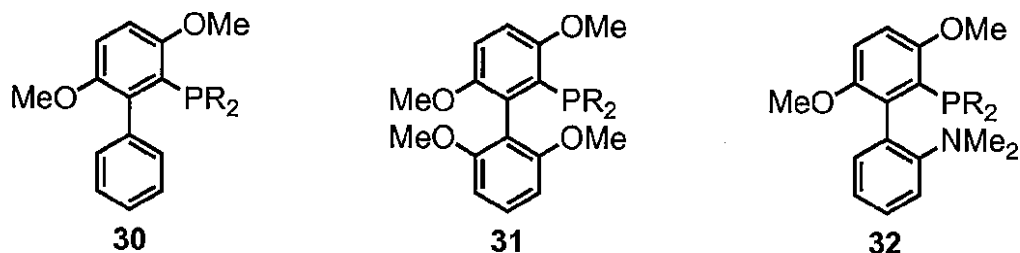
20

30

【0918】

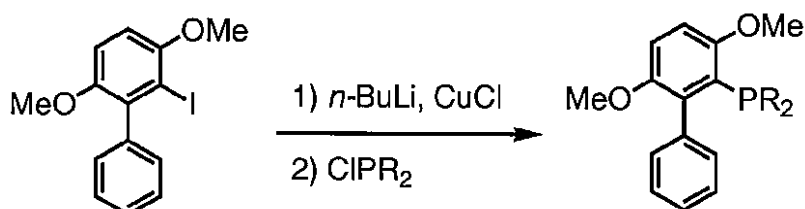
実施例64： リガンド30、31、および32の合成

## 【化 170】



R = 3,5-トリフルオロメチルフェニル

10



## 【0919】

30、31、および32の合成 磁器撹拌子を備え、ヨードアレーン(1当量)が入れた、オープン乾燥された丸底フラスコを真空にし、アルゴンを充填した(この工程は合計で3回繰り返した)。THF(5mL/ミリモル)を注射器で加え、この反応系を-78℃に冷却し、n-BuLi(1当量)を10分間で滴下した。この溶液を1時間に亘り撹拌し、次いで、CuCl(1当量)を加えた。この反応系を-78℃で1時間に亘り撹拌し、次いで、ゆっくりと室温まで暖め、この温度でクロロホスフィンのTHF溶液を加えた。この反応混合物を24時間に亘り70℃に加熱し、次いで、室温まで冷却し、Et<sub>2</sub>Oで希釈し、NH<sub>4</sub>OH水溶液で洗浄した(この工程は合計で3回繰り返した)。次いで、この有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧により濃縮した。粗製品を再結晶化させて、所望の生成物を得た。

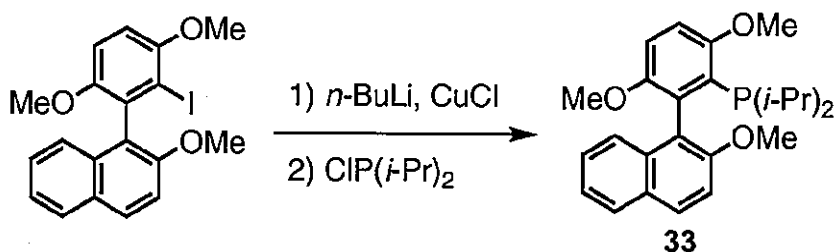
20

## 【0920】

実施例65: リガンド33の合成

30

## 【化 171】



40

## 【0921】

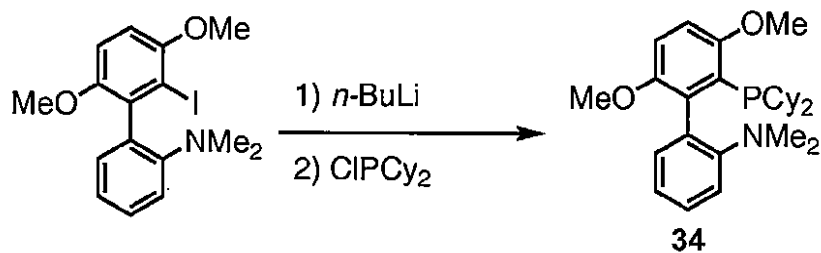
33の合成 シュレンク管内においてTHF中のアリールヨード(1当量)の撹拌溶液に、n-BuLi(1.1当量)を滴下した。この混合物を30分間に亘り-78℃で撹拌し、ヨウ化銅(I)(1当量)を加えた。次に、ジイソプロピルクロロホスフィン(1.1当量)を加え、混合物を70℃に加熱した。この混合物を48時間に亘りこの温度に維持し、次いで、室温まで冷まさせた。次いで、MeOHを加え、この混合物をEtOAcで希釈し、有機層をNH<sub>3</sub>水溶液で繰り返し洗浄した。この有機相を分離し、乾燥させ、溶媒を減圧下で除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン-EtOAc、1:1)により精製した。

## 【0922】

50

## 実施例 66 : リガンド 34 の合成

【化 172】



10

【0923】

34の合成 磁器攪拌子を備え、ヨードアレーン(1当量)が入れられた、オープン乾燥された丸底フラスコを真空にし、アルゴンを充填した(この工程は合計で3回繰り返した)。THF(5mL/ミリモル)を注射器で加え、この反応系を-78℃に冷却し、n-BuLi(1.05当量)を10分間で滴下した。この溶液を30分間に亘り攪拌し、次いで、ClPCy<sub>2</sub>(1.05当量)を10分間に亘り注射器で加えた。この反応系を-78℃で1時間に亘り攪拌し、次いで、ゆっくりと室温まで暖め、この温度でさらに1.5時間に亘り攪拌した。この溶液を、SiO<sub>2</sub>の層に重ねられた「Celite」の層に通して濾過し(EtOAcで溶出した)、次いで、溶媒を回転式エバポレータにより除去して、白色固体を得た。粗製品を再結晶化させて、所望の生成物を得た。

20

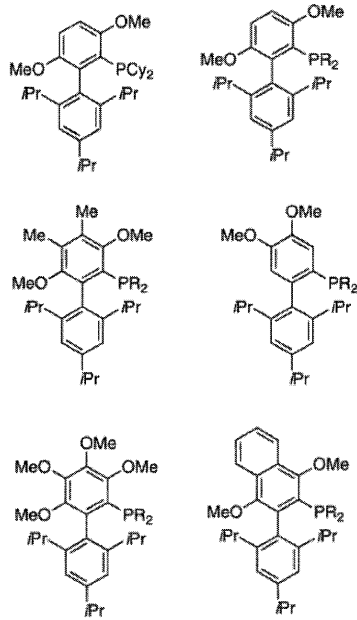
【0924】

同等物

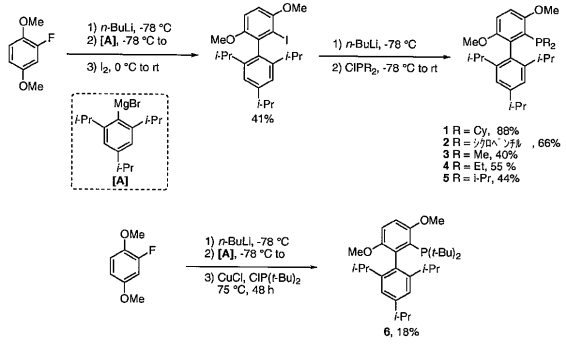
当業者には、日常的に過ぎない実験を使用して、ここに記載された本発明の特定の実施の形態に対する同等物の多くを認識または確認できるであろう。したがって、先の実施の形態はほんの一例として提示されたものであり、添付の特許請求の範囲およびその同等物の範囲内で、本発明は、具体的に記載されクレームされたのとは別のやり方で実施してもよいことが理解されよう。

## 【図 1】

Figure 1

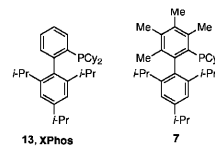


## 【図 2】

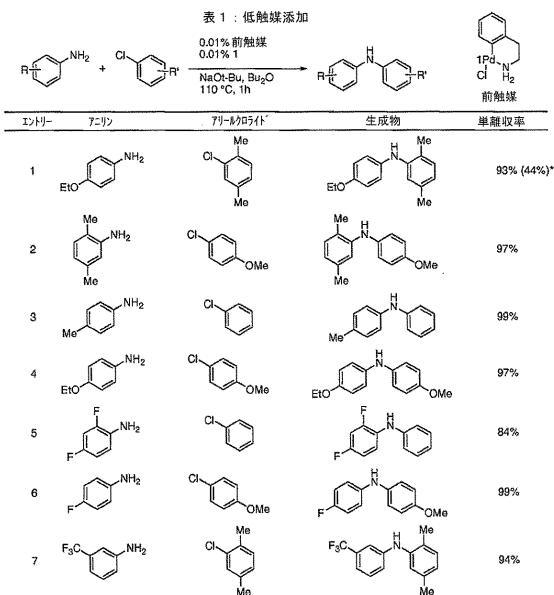


## 【図 3】

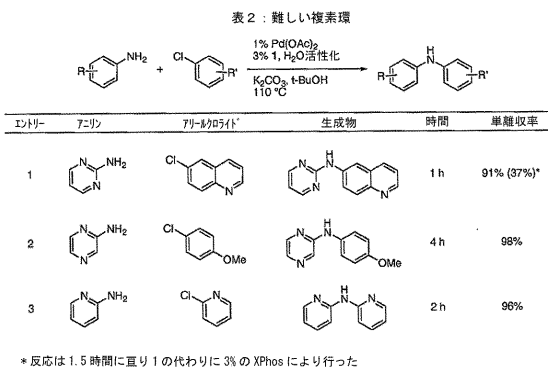
Figure 3



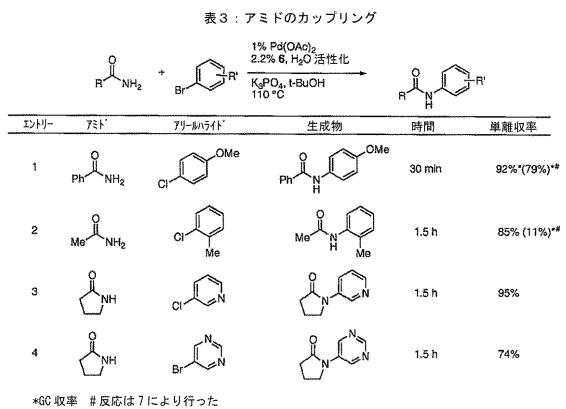
## 【図 4】



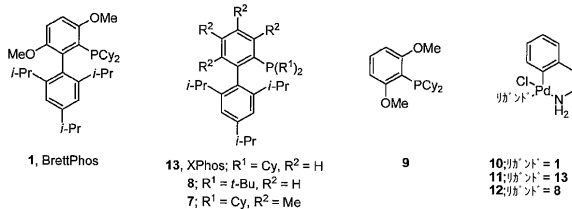
## 【図 5】



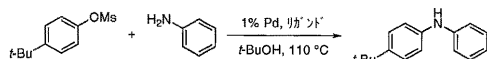
## 【図 6】



## 【図 7】



## 【図 8】

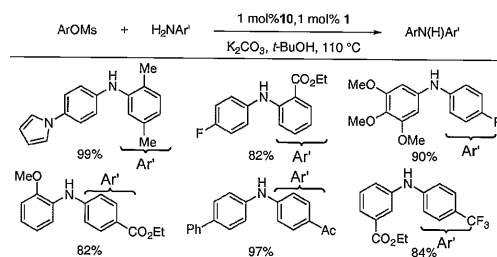
表 4. アニリンと 4-*t*-ブチルフェニルメタンスルホネートのカップリング

エントリ	リガンド	Pd 源	収率
1	1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	0%
2	1	10	98%
3 <sup>a</sup>	1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	99%
4	13	11	4%
5 <sup>a</sup>	13	Pd(OAc) <sub>2</sub>	2%
6	8	12	0%
7 <sup>a</sup>	7	Pd(OAc) <sub>2</sub>	0%
8 <sup>a</sup>	9	Pd(OAc) <sub>2</sub>	0%

<sup>a</sup>ArOMs (1 mmol), アニリン (1.2 mmol), Pd (1 mol%), リガンド (2 mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 mmol), *t*-BuOH (12 mL/mmol), 110 °C, 3 h. <sup>b</sup>水活性化プロトコルを使用. Fors, B. P.; Krattiger, P.; Strieter, E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2008**. ASAP.

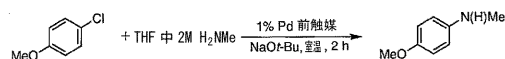
## 【図 9】

表 5. アリールメシラートを用いてジアリールアミンの形成



<sup>a</sup>ArMs (1 mmol), アニリン (1.2 mmol), 1 (1 mol%), 10 (1 mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 mmol), *t*-BuOH (12 mL/mmol), 110 °C, 16 h.

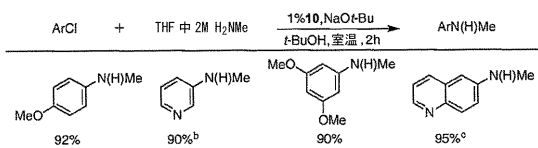
## 【図 10】

表 6. メチルアミン<sup>a</sup>のアリール化のためのリガンドのスクリーニング

エントリ	前触媒	収率	温度	MeN(H)Ar : MeNAr <sub>2</sub>
1	10	92%	室温	>97:3
2	11	0%	室温	--
3	11	11%	80 °C	20:80
4	12	70%	室温	82:18

<sup>a</sup>ArCl (1 mmol), THF 中 2M MeNH<sub>2</sub> (2.0 mmol), Pd [10, 11, or 12] (0.01 mol%), <sup>15</sup>NaOt-Bu (1.2 mmol).

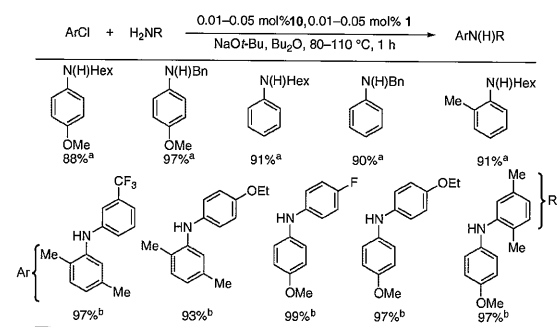
## 【図 11】

表 7. メチルアミン<sup>a</sup>のモノアリール化

<sup>a</sup>ArCl (1 mmol), THF 中 2M MeNH<sub>2</sub> (2.0 mmol), 10 (0.01 mol%), NaOt-Bu (1.2 mmol).  
<sup>b</sup>ジアリール化に対するモノアリール化の 35:1 混合物    <sup>c</sup>17 時間の反応時間

## 【図 12】

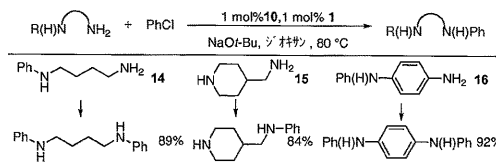
表 8. 低触媒添加量と短い反応時間でのカップリング反応



<sup>a</sup>ArCl (1 mmol), アニリン (1.4 mmol), 1 (0.05 mol%), 10 (0.05 mol%), NaOt-Bu (1.2 mmol).

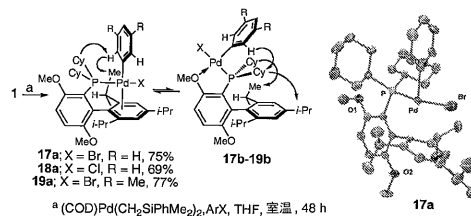
<sup>b</sup>ArCl (1 mmol), アニリン (1.2 mmol), 1 (0.01 mol%), 10 (0.01 mol%), NaOt-Bu (1.2 mmol).

## 【図 13】

表 9. 第二級アミン<sup>a</sup>に優先した第一級アミンの選択性

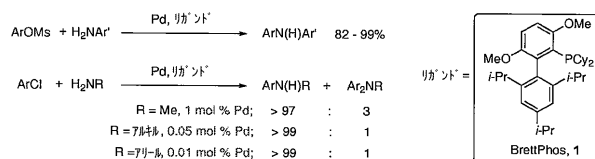
<sup>a</sup>ArCl (1 mmol), アニリン (1.2 mmol), NaOt-Bu (2.0 mmol).

## 【図 14】

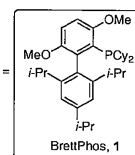


<sup>a</sup>(COD)Pd(CH<sub>2</sub>SiPhMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>ArX, THF, 室温, 48 h

## 【図 15】

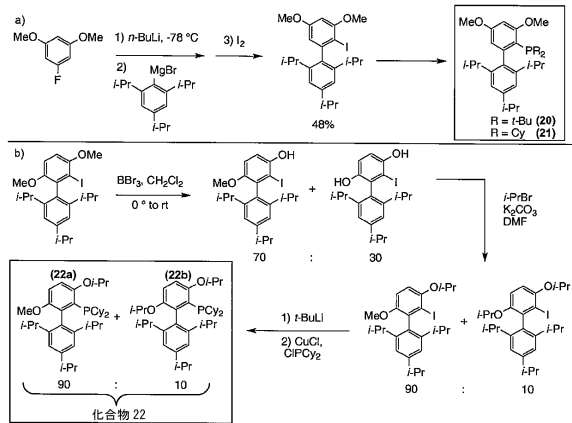


リガンド =

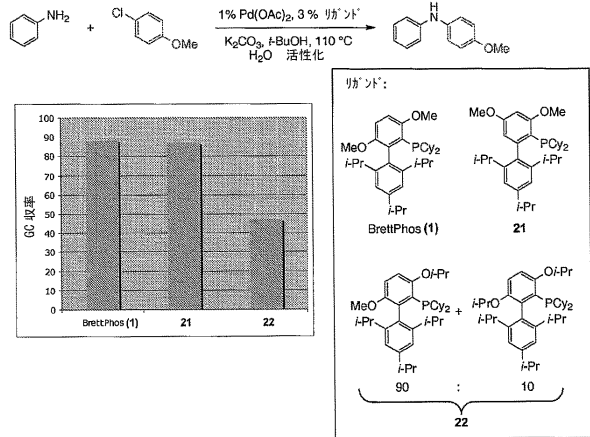




## 【図 16】

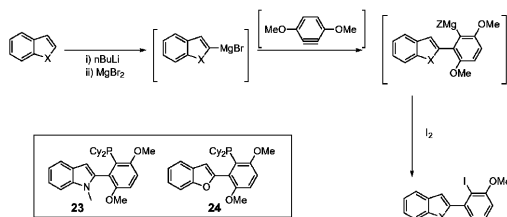


## 【図 18】

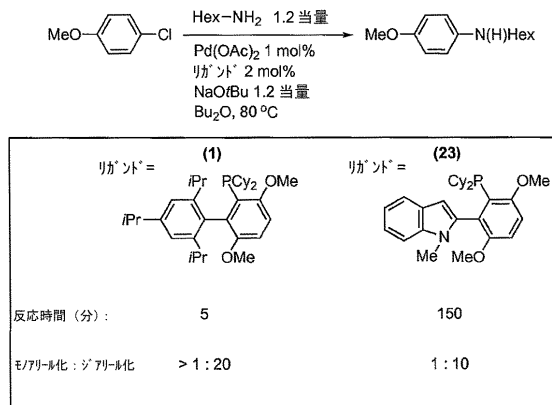


## 【図 17】

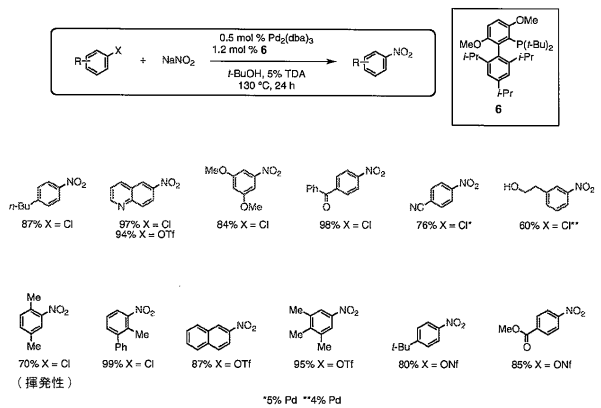
Figure 17



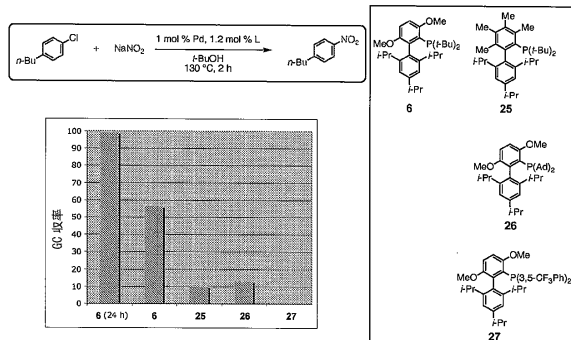
## 【図 19】



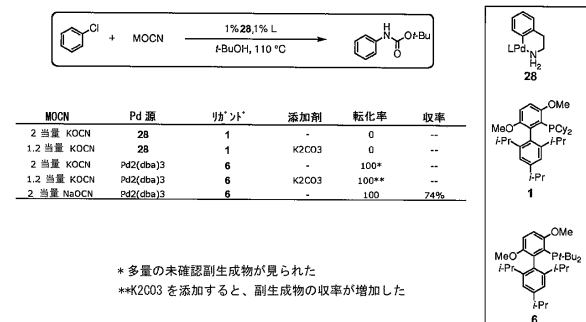
## 【図 21】



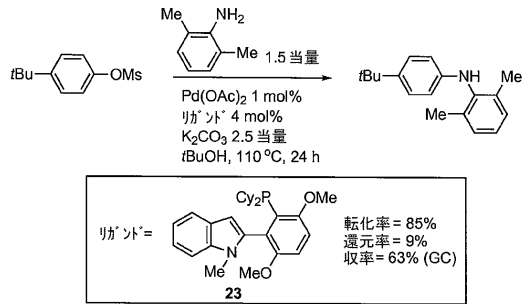
## 【図 20】



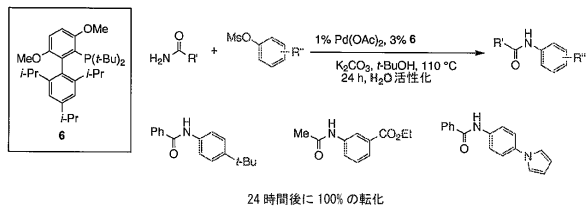
## 【図 22】



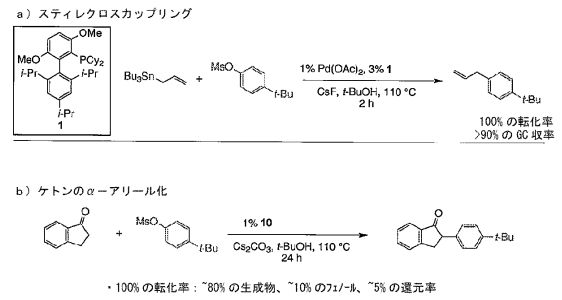
## 【図 23】



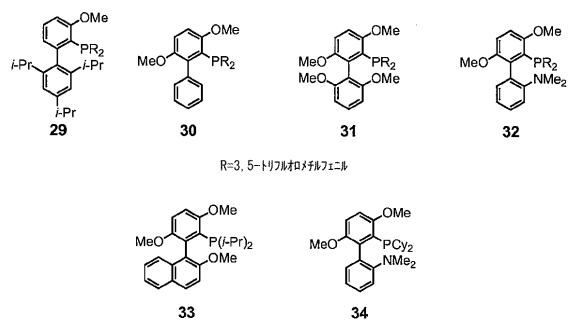
## 【図 24】



## 【図 25】



## 【図 26】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 C 227/18	(2006.01)	C 0 7 C 227/18	
C 0 7 C 217/84	(2006.01)	C 0 7 C 217/84	
C 0 7 C 213/02	(2006.01)	C 0 7 C 213/02	
C 0 7 C 225/22	(2006.01)	C 0 7 C 225/22	
C 0 7 C 221/00	(2006.01)	C 0 7 C 221/00	
C 0 7 C 209/10	(2006.01)	C 0 7 C 209/10	
C 0 7 C 211/48	(2006.01)	C 0 7 C 211/48	
C 0 7 C 211/56	(2006.01)	C 0 7 C 211/56	
C 0 7 C 211/49	(2006.01)	C 0 7 C 211/49	
C 0 7 C 211/50	(2006.01)	C 0 7 C 211/50	
C 0 7 C 211/55	(2006.01)	C 0 7 C 211/55	
C 0 7 C 231/08	(2006.01)	C 0 7 C 231/08	
C 0 7 C 233/75	(2006.01)	C 0 7 C 233/75	
C 0 7 C 233/07	(2006.01)	C 0 7 C 233/07	
C 0 7 D 207/325	(2006.01)	C 0 7 D 207/325	
C 0 7 D 213/74	(2006.01)	C 0 7 D 213/74	
C 0 7 D 215/38	(2006.01)	C 0 7 D 215/38	
C 0 7 D 211/26	(2006.01)	C 0 7 D 211/26	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 241/20	(2006.01)	C 0 7 D 241/20	
B 0 1 J 31/24	(2006.01)	B 0 1 J 31/24	Z
C 0 7 B 43/04	(2006.01)	C 0 7 B 43/04	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

- (72)発明者 フォース, ブレット ピー  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 ケンブリッジ オールストン ストリート  
 7 2 アパートメント 2
- (72)発明者 サリー, デイヴィッド エス  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 2 1 5 ボストン ベイ ステイト ロード 4 5  
 アpartment 5エフ

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特表2006-509046(JP, A)  
 特表2003-507443(JP, A)  
 特開2007-091743(JP, A)  
 Angewandte Chemie, 2006年, Vol.45, No.40, p.6737-6741  
 Advanced Synthesis & Catalysis, 2007年, Vol.349, No.17-18, p.2705-2713  
 Journal of the American Chemical Society, 2007年, Vol.129, No.29, p.9109-9116

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
 C 0 7 F  
 C 0 7 C  
 C 0 7 D  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )