

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5968537号  
(P5968537)

(45) 発行日 平成28年8月10日(2016.8.10)

(24) 登録日 平成28年7月15日(2016.7.15)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>C07C 229/44</b>	<b>(2006.01)</b>	C07C 229/44	CSP
<b>C07C 227/32</b>	<b>(2006.01)</b>	C07C 227/32	
<b>C07C 227/08</b>	<b>(2006.01)</b>	C07C 227/08	
<b>C07B 53/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C07B 53/00	B
<b>C07F 7/18</b>	<b>(2006.01)</b>	C07F 7/18	M

請求項の数 13 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-521944 (P2015-521944)  
 (86) (22) 出願日 平成25年1月29日(2013.1.29)  
 (65) 公表番号 特表2015-529642 (P2015-529642A)  
 (43) 公表日 平成27年10月8日(2015.10.8)  
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2013/071092  
 (87) 国際公開番号 W02014/012372  
 (87) 国際公開日 平成26年1月23日(2014.1.23)  
 審査請求日 平成27年3月11日(2015.3.11)  
 (31) 優先権主張番号 201210253879.1  
 (32) 優先日 平成24年7月20日(2012.7.20)  
 (33) 優先権主張国 中国(CN)

(73) 特許権者 513288931  
 上海 インスティテュート オブ オーガ  
 ニック ケミストリー、チャイニーズ ア  
 カデミー オブ サイエンス  
 SHANGHAI INSTITUTE  
 OF ORGANIC CHEMISTR  
 Y, CHINESE ACADEMY  
 OF SCIENCES  
 中華人民共和国 上海 200032、ス  
 ーフイ ディストリクト、リンリン ロー  
 ド ナンバー 345  
 No. 345 Lingling Roa  
 d, Xuhui District,  
 Shanghai 200032 Chi  
 na

最終頁に続く

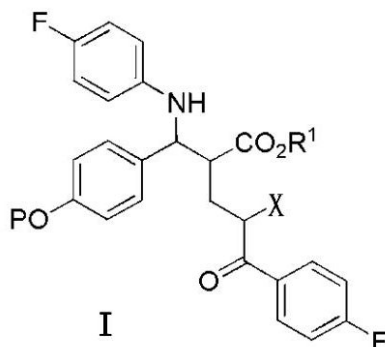
(54) 【発明の名称】 エゼチミブの合成方法およびその方法で使用される中間体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I化合物

【化1】



(ただし、Pは、水素、アセチル基、プロピオニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジロキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基、t-ブチルジフェニルシリル基またはジフェニルメチルシリル基である。

R<sup>1</sup>は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル

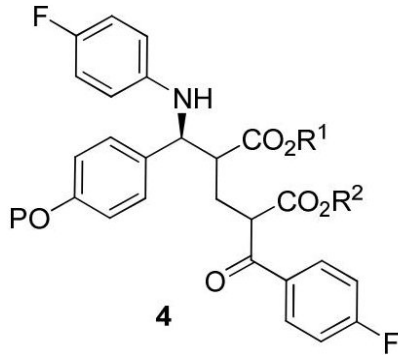
基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。

Xは、H又は $\text{CO}_2\text{R}^2$ で、 $\text{R}^2$ は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。 )。

【請求項2】

前記式1化合物が、式4化合物、または式4化合物のエナンチオマーであることを特徴とする、請求項1に記載の式1化合物

【化2】



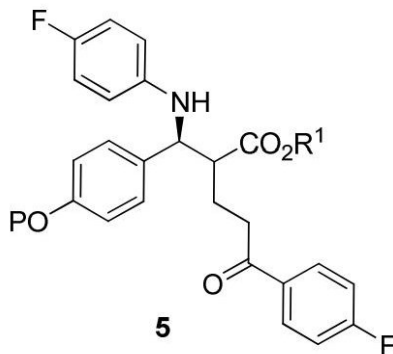
10

(ただし、P、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ の定義は請求項1の通りである。 )。

【請求項3】

前記式1化合物が、式5化合物、または式5化合物のエナンチオマーであることを特徴とする、請求項1に記載の式1化合物

【化3】



20

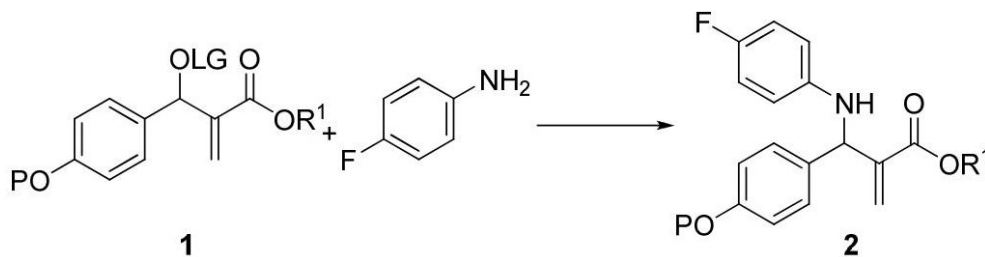
30

(ただし、P、 $\text{R}^1$ の定義は請求項1の通りである。 )。

【請求項4】

塩基の存在下で、式1化合物とp-フルオロアラニンのアリルアミン化反応させ、式2化合物を得る工程 ( a ) と、

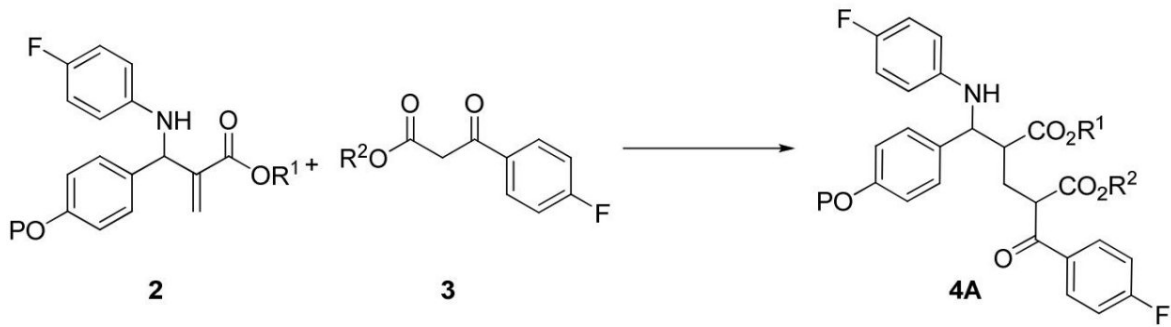
【化4】



40

式2化合物と式3化合物を塩基の作用下で付加反応させ、式4Aで表される構造を有する式1化合物を製造する工程 ( b ) と、

## 【化5】

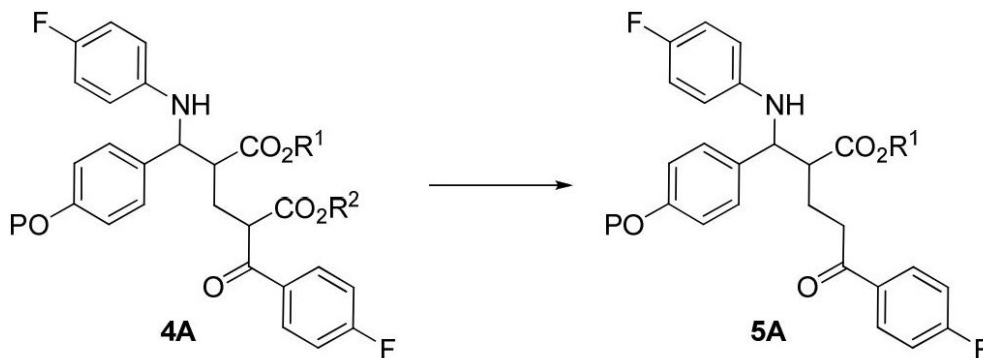


10

任意に、

式4Aで表される構造を有する式I化合物からケトカルボニル基の位にあるエステル基を脱離させ、式5Aで表される構造を有する式I化合物を生成させる工程(c)と、

## 【化6】



20

(各式において、Pは、水素、アセチル基、プロピオニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基(TBS)またはジフェニルメチルシリル基である。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は、独立に、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。

30

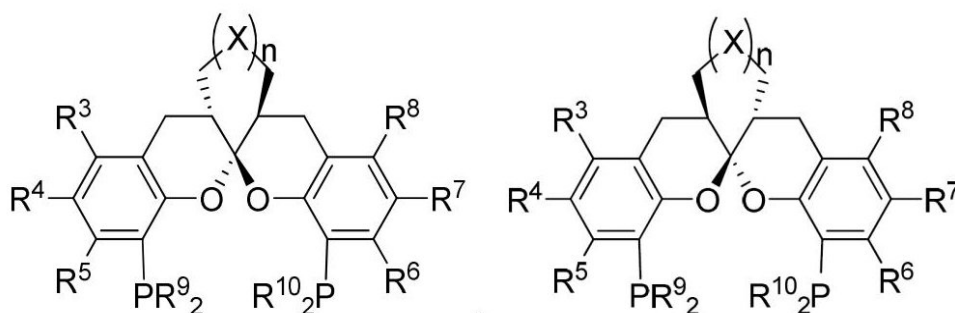
LGは、アセチル基、t-ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、ジ(エトキシ)ホスホリル基から選ばれる。)

を含むことを特徴とする式I化合物の製造方法。

## 【請求項5】

前記工程(a)は、ホスフィン配位子と遷移金属触媒前駆体からなる錯体を触媒とし、前記ホスフィン配位子は、

## 【化7】



40

または両者を含むラセミ体で、式において、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、置換または無置換のC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルコキシ基、C

50

$C_3 \sim C_{30}$ のシクロアルキル基、またはアリール基から選ばれ、  
 $R^9$ 、 $R^{10}$ は、それぞれ独立に、 $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキル基、 $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基、2-フ  
 ラニル基、またはアリール基から選ばれ、  
 $X$ は、 $CH_2$ 、 $NH$ 、 $NCH_3$ 、 $O$ 又は $S$ から選ばれ、 $n=0 \sim 4$ で、  
 前記置換とは、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基、または $C_{1-6}$ アルコキシ  
 基から選ばれる置換基で置換されたことで、  
 前記遷移金属触媒前駆体は、パラジウム触媒前駆体で、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd_2$   
 $(dba)_3 \cdot CHCl_3$ 、 $Pd(dba)_2$ 、 $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd(CH_3CN)Cl_2$ の  
 うちの一つまたは二種以上である、  
 ことを特徴とする請求項4に記載の方法。

10

## 【請求項6】

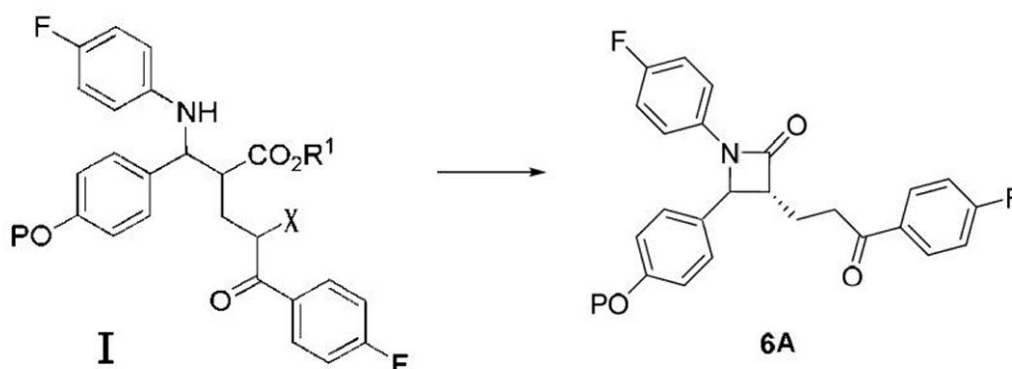
前記工程(a)における塩基は、炭酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸セシウム、トリ  
 エチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 $N,O$ -ビス(トリメチルシリル)アセトアミド  
 、テトラブチルアンモニウムジフルオロトリフェニルシリケートのうち少なくとも一種  
 で、  
 前記工程(b)における塩基は、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、1,4-ジアザ  
 ビシクロ[2.2.2]オクタン、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水  
 素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシドから選  
 ばれる少なくとも一種である、  
 ことを特徴とする請求項4に記載の方法。

20

## 【請求項7】

式I化合物を塩基の作用下で環化反応させ、式6A化合物を生成させる工程を含むことを  
 特徴とする式6A化合物の製造方法

## 【化8】



30

(各式において、Pは、水素、アセチル基、プロピオニル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基、  
 ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基  
 、 $t$ -ブチルジメチルシリル基(TBS)またはジフェニルメチルシリル基である。

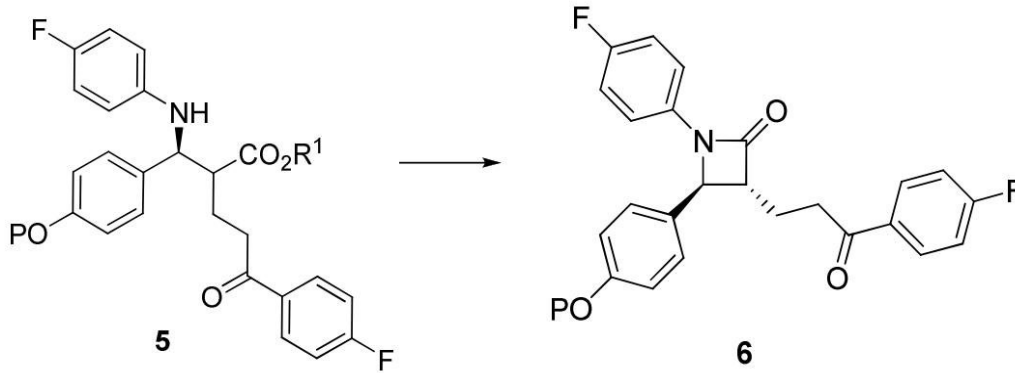
40

$R^1$ は、 $H$ 、メチル基、エチル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、 $t$ -ブチル基、ベンジル  
 基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。

$X$ は、 $H$ である。)

## 【請求項8】

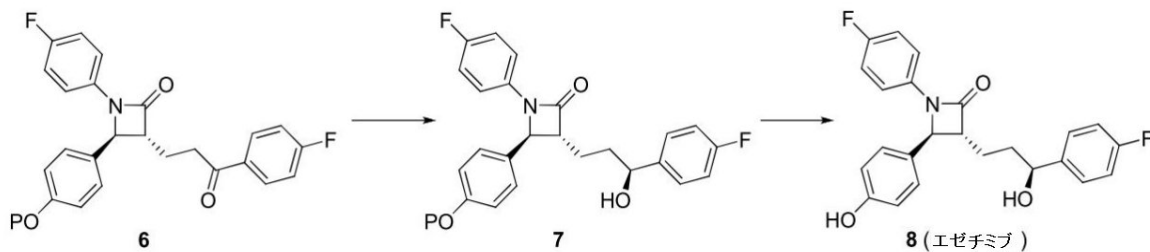
## 【化 9】



10

- ( i ) 式5化合物を塩基の作用下で環化反応させ、式6化合物を生成させる工程と、  
 ( ii ) 有機溶媒において、式6化合物のケトカルボニル基の非対称還元反応を経て式7化合物を得る工程と、  
 ( iii ) 式7化合物における保護基を脱離させ、前記式8化合物のエゼチミブを得る工程と、

## 【化 10】



20

( 各式において、Pは、アセチル基、プロピオニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基 (TBS) またはジフェニルメチルシリル基である。

30

R<sup>1</sup>は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。 )

を含むことを特徴とする式8化合物のエゼチミブの製造方法。

## 【請求項 9】

前記有機溶媒が、ベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドのうち少なくとも一種であることを特徴とする請求項8に記載の製造方法。

## 【請求項 10】

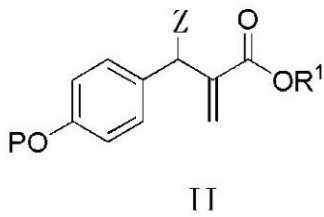
前記塩基が、スズヘキサメチルジシラジド、リチウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミド、ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、t-ブチルマグネシウムクロリド、t-ブチルマグネシウムプロミド、イソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムプロミドから選ばれる少なくとも一種であることを特徴とする請求項7又は8に記載の製造方法。

40

## 【請求項 11】

式II化合物

## 【化 1 1】



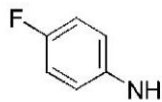
(ただし、Pは、水素、アセチル基、プロピオニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基 (TBS) またはジフェニルメチルシリル基である。

10

R<sup>1</sup>は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。

Zは、O-LG、又は

## 【化 1 2】



20

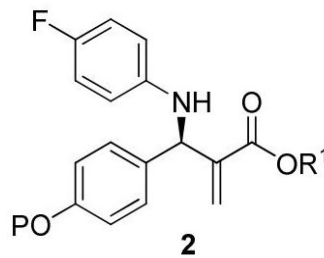
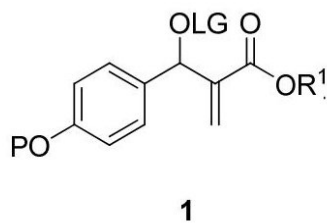
である。

LGは、アセチル基、t-ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、ジ(エトキシ)ホスホリル基から選ばれる。 )。

## 【請求項 1 2】

前記化合物が、式1化合物、式2化合物または式2化合物のエナンチオマーであることを特徴とする、請求項11に記載の式II化合物

## 【化 1 3】



30

(各式において、Pは、水素、アセチル基、プロピオニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基 (TBS) またはジフェニルメチルシリル基である。

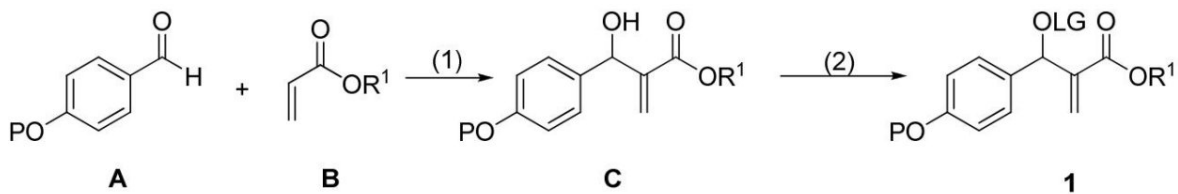
R<sup>1</sup>は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。

40

LGは、アセチル基、t-ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、ジ(エトキシ)ホスホリル基から選ばれる。 )。

## 【請求項 1 3】

## 【化14】



(1) 式A化合物と式B化合物を森田・ベイリス・ヒルマン反応させ、式C化合物を製造する工程と、

(2) 式C化合物におけるヒドロキシ基を保護して式1化合物を得る工程と、  
 (各式において、Pは、水素、アセチル基、プロピオニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基(TBS)またはジフェニルメチルシリル基である。  
 $R^1$ は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。

LGは、アセチル基、t-ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、ジ(エトキシ)ホスホリル基から選ばれる。)

を含むことを特徴とする式1化合物の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、エゼチミブの合成方法およびその方法で使用される中間体に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

-ラクタム構造を含有するエゼチミブ(Ezetimibe)は、シェリング・プラウ(Schering Plough)社によって研究開発され、2002年末にアメリカ食品医薬品局(FDA)によって市販を許可された新型のコレステロール低下薬である。外因性コレステロールの小腸における吸収を抑制することによって、血漿における低密度リポタンパク質-コレステロールおよび総コレステロールの濃度を低下させ、臨床における単独使用のとき、低密度リポタンパク質-コレステロール(LDL-C)を低下させることができ、総コレステロールも顕著に低下し、スタチン系薬物との併用の場合、コレステロール低下のレベルがスタチンの単独使用の場合の8倍の投与量に相当する。

欧州特許EP720599では、初めてエゼチミブの合成方法が公開された。

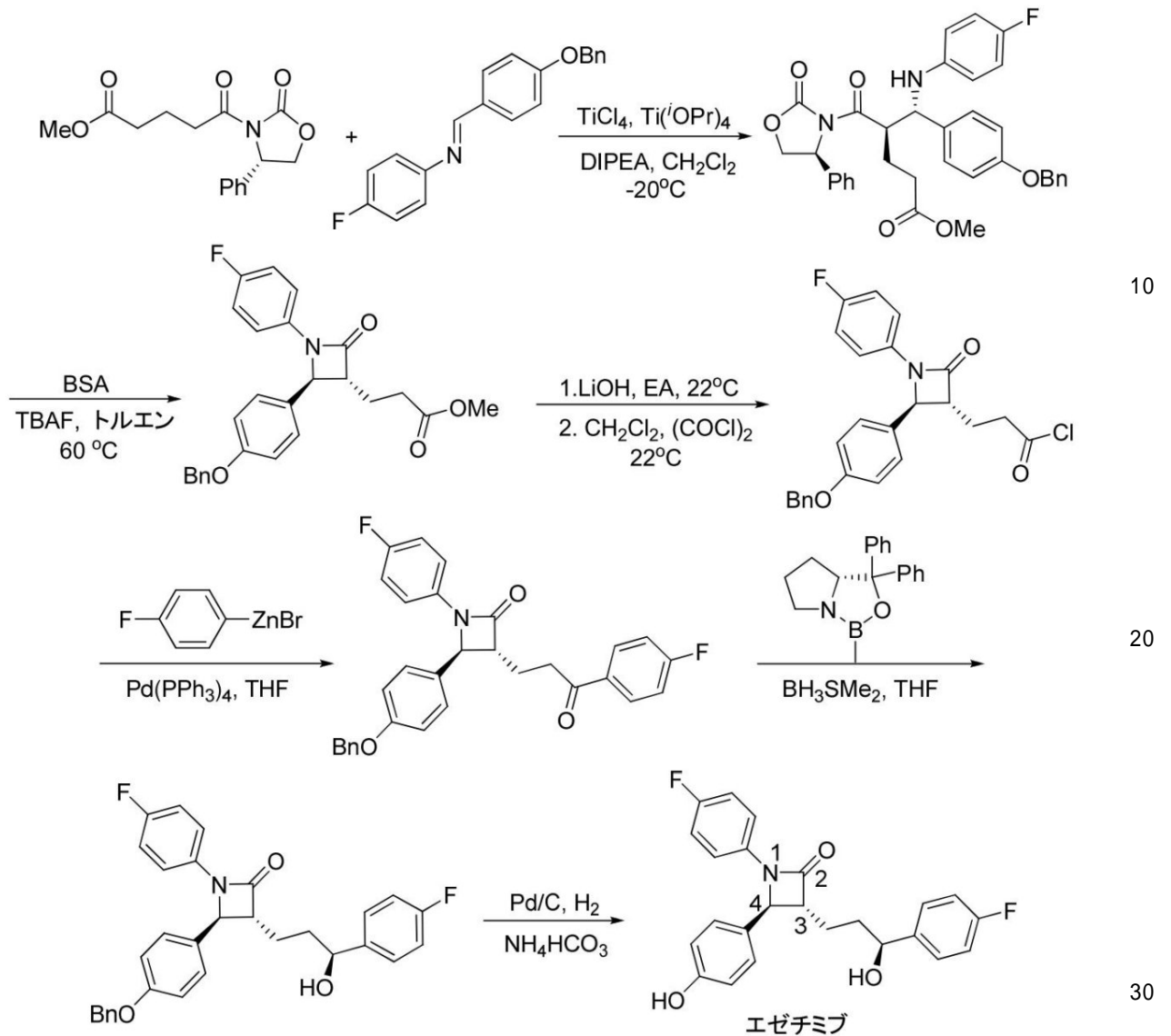
## 【0003】

10

20

30

## 【化1】



## 【0004】

当該合成方法が初めて報告されて以来、すでに数種類のエゼチミブの合成経路が報告され、例えば文献US 5856473、US 5739321、EP 1137634、EP 720599、WO 1995/08532、EP 0720599では、いずれもエゼチミブの合成経路が提供されている。

現在すでに報告された方法のうち、ラクタムの4員環におけるキーになるC-4のキラリティーの構築に対し、いずれも当量のキラル補助基含有オキサゾリジノン又はキラルな出発原料として(S)-ヒドロキシ-ブチロラクトンが使用され、経済性や環境保護では良くなく、コストも高い。

## 【発明の概要】

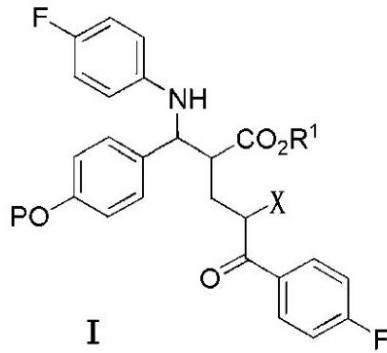
## 【0005】

本発明の目的は、新規なエゼチミブの合成方法およびその方法で使用される中間体を提供することである。

本発明の第一は、式I化合物を提供する。



## 【化2】



10

## 【0006】

(ただし、Pは、水素、アセチル基、プロピオニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジロキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基 (TBS)、t-ブチルジフェニルシリル基またはジフェニルメチルシリル基である。

R<sup>1</sup>は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。

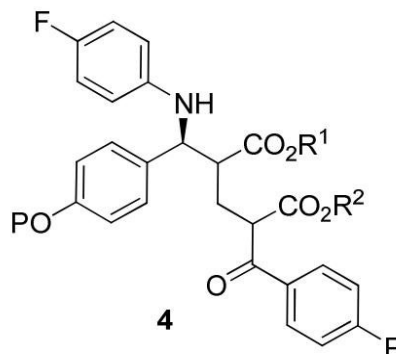
Xは、H又はCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>で、R<sup>2</sup>は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。)

20

## 【0007】

もう一つの好適な例において、前記式I化合物は、式4化合物、或いは式4化合物のエナントマーである。

## 【化3】



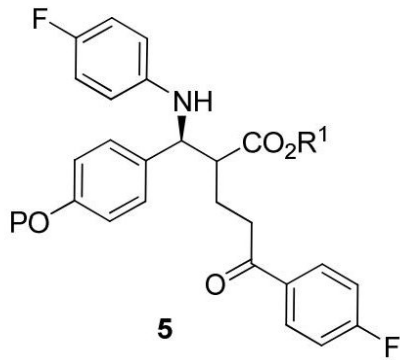
30

(ただし、P、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>の定義は前記の通りである。)

## 【0008】

もう一つの好適な例において、前記式I化合物は、式5化合物、或いは式5化合物のエナントマーである。

## 【化4】



10

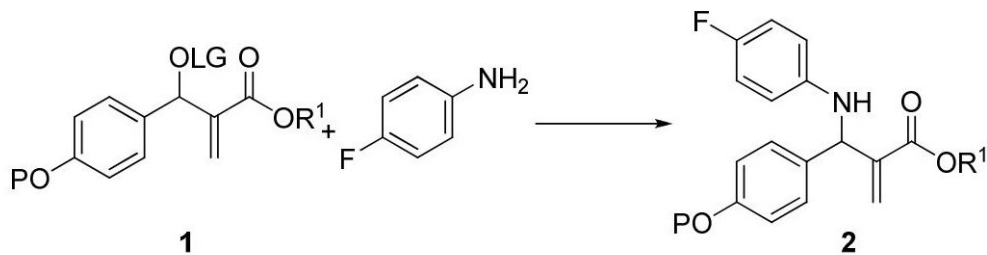
(ただし、P、R<sup>1</sup>の定義は前記の通りである。)

## 【0009】

本発明の第二は、

(a) 塩基の存在下で、式1化合物とp-フルオロアラニンをアリルアミン化反応させ、式2化合物を得る工程と、

## 【化5】

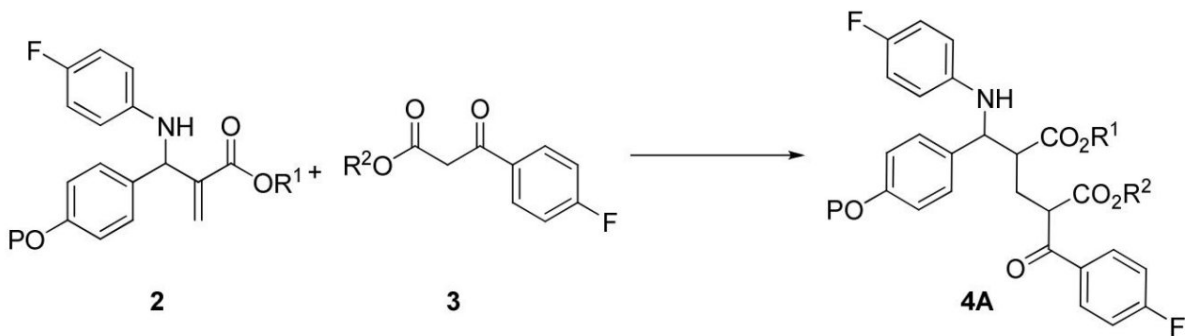


20

## 【0010】

(b) 式2化合物と式3化合物を塩基の作用下で付加反応させ、式4Aで表される構造を有する式1化合物を製造する工程と、任意に、

## 【化6】



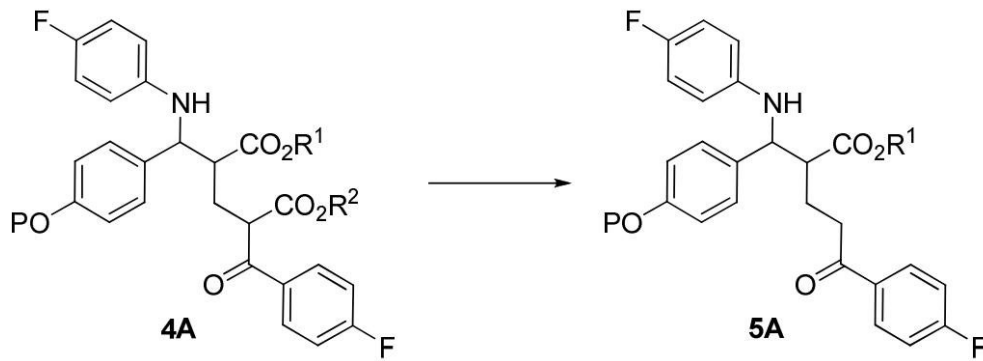
30

40

## 【0011】

(c) 式4Aで表される構造を有する式1化合物からケトカルボニル基の位にあるエステル基を脱離させ、式5Aで表される構造を有する式1化合物を生成させる工程と、

## 【化7】



10

## 【0012】

(各式において、Pは、水素、アセチル基、プロピオニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基 (TBS) またはジフェニルメチルシリル基である。

$R^1$ 、 $R^2$ は、独立に、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。

LGは、アセチル基 (Ac)、*t*-ブトキシカルボニル基 (Boc)、メトキシカルボニル基 ( $-\text{CO}_2\text{Me}$ )、ジ(エトキシ)ホスホリル基 ( $\text{POEt}_2$ ) から選ばれる。) 20

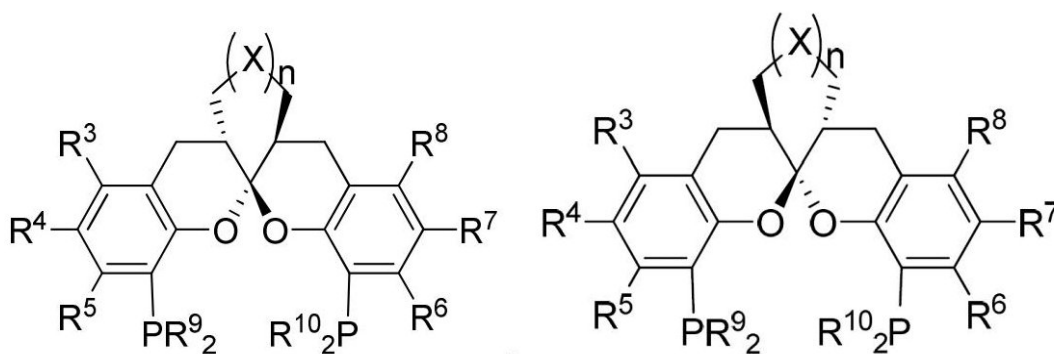
を含む、式I化合物の製造方法を提供する。

## 【0013】

もう一つの好適な例において、前記工程 (a) は、ホスフィン配位子と遷移金属触媒前駆体からなる錯体を触媒とし、

前記ホスフィン配位子は、

## 【化8】



30

または両者を含むラセミ体で、式において、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、置換または無置換の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基、 $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基、 $C_3 \sim C_{30}$ のシクロアルキル基、またはアリール基から選ばれ、 $R^9$ 、 $R^{10}$ は、それぞれ独立に、 $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルキル基、 $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル基、2-フラニル基、またはアリール基から選ばれ、Xは、それぞれ独立に、 $\text{CH}_2$ 、NH、 $\text{NCH}_3$ 、O又はSから選ばれ、 $n=0 \sim 4$ で、前記置換とは、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基、または $C_{1-6}$ アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されたことで、

40

前記遷移金属触媒前駆体は、パラジウム触媒前駆体で、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{PdCl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 、 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})\text{Cl}_2$ のうちの一つまたは二種以上である。好ましくは $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ または $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ である。

## 【0014】

もう一つの好適な例において、前記工程 (a) における塩基は、炭酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*,*O*-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド (BSA)、テトラブチルアンモニウムジフルオロトリフェ

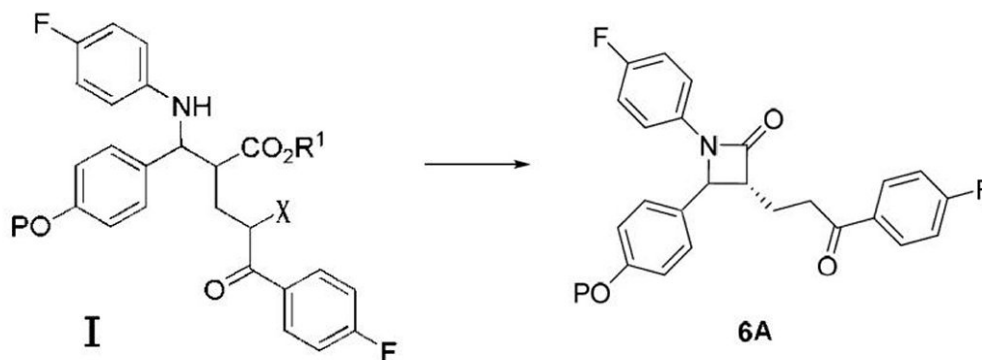
50

ニルシリケート (TBAT) のうちの少なくとも一種で、  
前記工程 (b) における塩基は、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (BABCO)、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシドから選ばれる少なくとも一種である。

【0015】

本発明の第三は、式I化合物を塩基の作用下で環化反応させ、式6A化合物を生成させる工程を含む、式6A化合物の製造方法を提供する。

【化9】



10

20

【0016】

(各式において、Pは、水素、アセチル基、プロピオニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基 (TBS) またはジフェニルメチルシリル基である。

R<sup>1</sup>は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。

Xは、Hである。)

【0017】

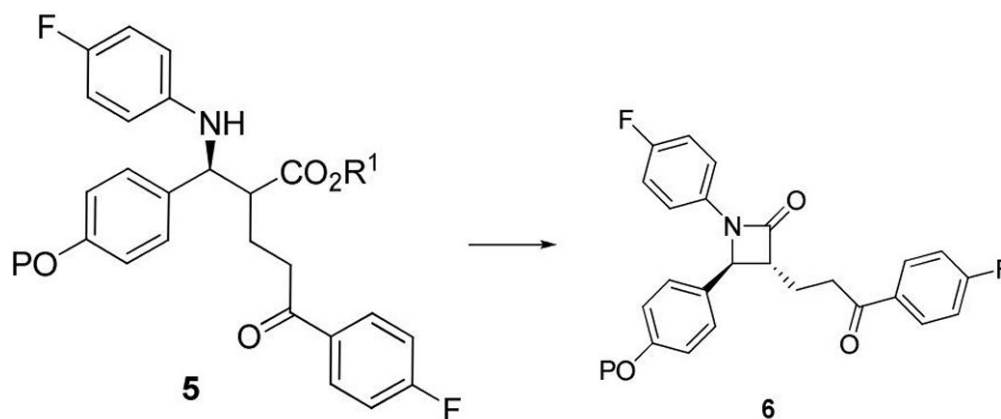
もう一つの好適な例において、前記の塩基は、スズヘキサメチルジシラジド (Sn[N(TMS)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>)、リチウムヘキサメチルジシラジド (LHMDS)、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、t-ブチルマグネシウムクロリド、t-ブチルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムブロミドから選ばれる少なくとも一種である。

30

【0018】

本発明の第四は、

【化10】

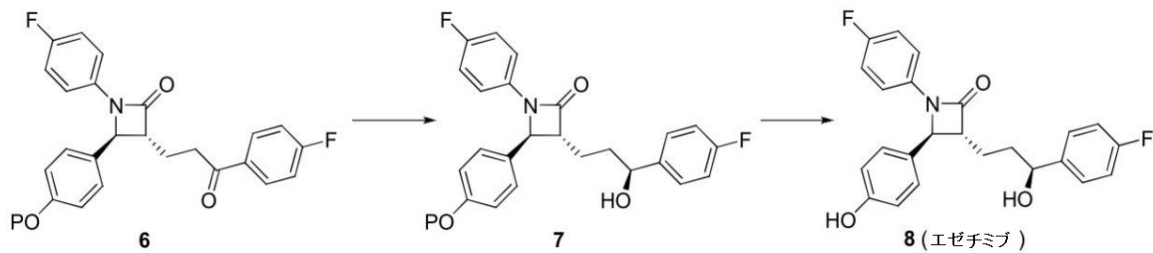


40

50

- (i) 式5化合物を塩基の作用下で環化反応させ、式6化合物を生成させる工程と、  
(ii) 有機溶媒において、式6化合物のケトカルボニル基の非対称還元反応を経て式7化合物を得る工程と、  
(iii) 式7化合物における保護基を脱離させ、前記式8化合物のエゼチミブを得る工程と

【化11】



10

(各式において、Pは、水素、アセチル基、プロピオニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基 (TBS) またはジフェニルメチルシリル基である。

【0019】

R<sup>1</sup>は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。) 20

を含む、式8化合物のエゼチミブの製造方法を提供する。

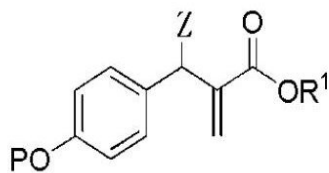
もう一つの好適な例において、前記の塩基は、スズヘキサメチルジシラジド (Sn[N(TMS)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>)、リチウムヘキサメチルジシラジド (LHMDS)、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、t-ブチルマグネシウムクロリド、t-ブチルマグネシウムプロミド、イソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムプロミドから選ばれる少なくとも一種である。

もう一つの好適な例において、前記の有機溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドのうちの少なくとも一種である。 30

【0020】

本発明の第五は、式II化合物を提供する。

【化12】



II

40

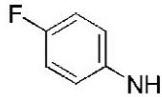
(ただし、Pは、水素、アセチル基、プロピオニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基 (TBS) またはジフェニルメチルシリル基である。

R<sup>1</sup>は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。

【0021】

Zは、O-LG、又は

## 【化13】



である。

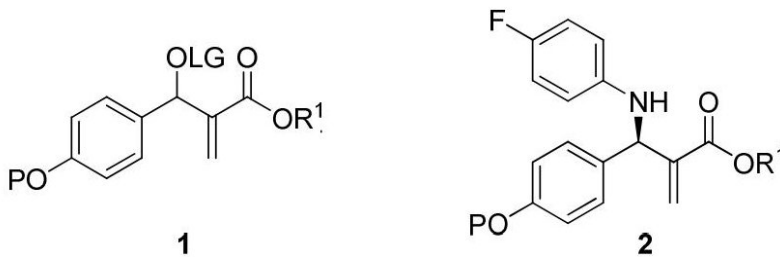
LGは、アセチル基 (Ac)、t-ブトキシカルボニル基 (Boc)、メトキシカルボニル基 (-CO<sub>2</sub>Me)、ジ(エトキシ)ホスホリル基 (POEt<sub>2</sub>) から選ばれる。) )

## 【0022】

もう一つの好適な例において、前記化合物は、式1化合物、式2化合物或いは式2化合物のエナンチオマーである。

10

## 【化14】



20

## 【0023】

(各式において、Pは、水素、アセチル基、プロピオニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基 (TBS) またはジフェニルメチルシリル基である。

R<sup>1</sup>は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。

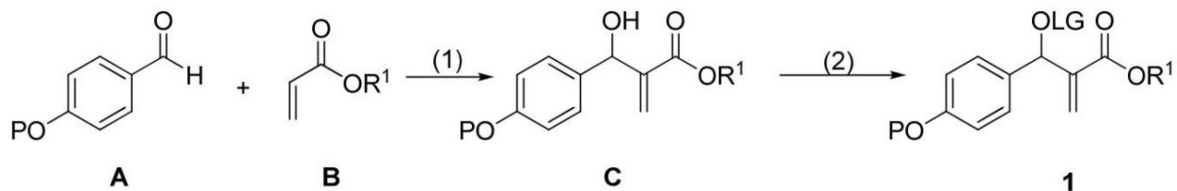
LGは、アセチル基 (Ac)、t-ブトキシカルボニル基 (Boc)、メトキシカルボニル基 (-CO<sub>2</sub>Me)、ジ(エトキシ)ホスホリル基 (POEt<sub>2</sub>) から選ばれる。) )

## 【0024】

本発明の第六は、

30

## 【化15】



(1) 式A化合物と式B化合物を森田・ベイリス・ヒルマン反応させ、式C化合物を製造する工程と、

40

(2) 式C化合物におけるヒドロキシ基を保護して式1化合物を得る工程と、

(各式において、Pは、水素、アセチル基、プロピオニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基 (TBS) またはジフェニルメチルシリル基である。

## 【0025】

R<sup>1</sup>は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。

LGは、アセチル基 (Ac)、t-ブトキシカルボニル基 (Boc)、メトキシカルボニル基 (-CO<sub>2</sub>Me)、ジ(エトキシ)ホスホリル基 (POEt<sub>2</sub>) から選ばれる。) )

を含む、式1化合物の製造方法を提供する。

50

## 【0026】

本発明は、パラジウムの触媒による不対称アリルアミン化反応をエゼチミブおよびその中間体の合成に使用し、キラル補助基の使用を避けることに成功し、エゼチミブにおけるキーになるC-4のキラリティーの触媒不対称の構築が実現した。

## 【0027】

もちろん、本発明の範囲内において、本発明の上述の各技術特徴および下述（例えば実施例）の具体的に記述された各技術特徴は互いに組合せ、新しい、又は好ましい技術方案を構成できることが理解される。紙数に限りがあるため、ここで逐一説明しない。

## 【0028】

具体的な実施形態

本出願の発明者は、幅広く且つ深く研究したところ、キラル芳香族スピロケタール骨格のジホスフィン配位子を製造し、これを触媒としてさらにエゼチミブの中間体およびエゼチミブを製造し、既存技術のキラル補助基の使用を避けることに成功し、エゼチミブにおけるキーになるC-4のキラリティーの触媒不対称の構築を実現させた。これに基づき、本発明を完成させた。

## 【0029】

用語

用語の「アルキル基」とは、飽和の線形または分枝鎖の炭化水素部分で、例えば-CH<sub>3</sub>または-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。用語の「アルコキシ基」とは、アルキル基と酸素原子が結合した基で、例えば-OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である。用語の「シクロアルキル基」とは、飽和の環状炭化水素基部分で、例えばシクロヘキシル基である。用語の「アリアル基」とは、一つ又は複数の芳香環の炭化水素部分で、フェニル基、フェニレン基、ナフチル基、ナフチレン基、ピレニル基、アントリル基、フェナントリル基、ベンジル基を含むが、これらに限定されない。

## 【0030】

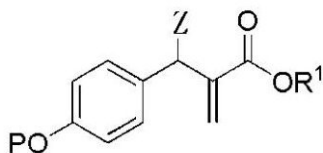
特に断らない限り、ここに記載されたアルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基およびアリアル基は、同時に置換と無置換の部分を含む。アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基およびアリアル基における可能な置換基は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルケニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、アリアル基、ヒドロキシ基、ハロゲン、アミノ基を含むが、これらに限定されない。

## 【0031】

式II化合物

ここで用いられるように、式II化合物、化合物II、式IIで表されるような化合物、式IIで表される化合物は、いずれも同じ意味を持ち、以下のような構造を有する化合物である。

## 【化16】



II

## 【0032】

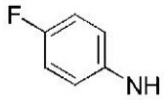
（ただし、Pは、水素、アセチル基、プロピオニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基（TBS）またはジフェニルメチルシリル基である。

R<sup>1</sup>は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。

【0033】

Zは、O-LG、又は

【化17】



である。

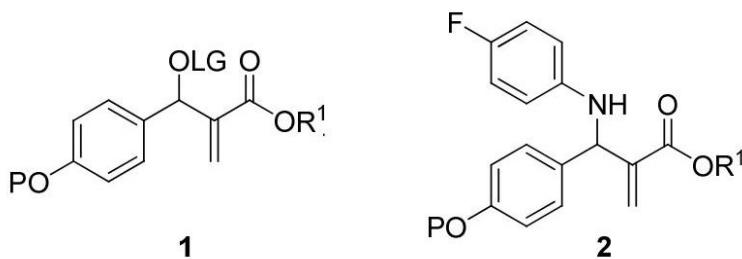
LGは、アセチル基 (Ac)、t-ブトキシカルボニル基 (Boc)、メトキシカルボニル基 (-CO<sub>2</sub>Me)、ジ(エトキシ)ホスホリル基 (POEt<sub>2</sub>) から選ばれる。)

10

【0034】

もう一つの好適な例において、前記式II化合物は、式1化合物、或いは式2化合物である。

【化18】



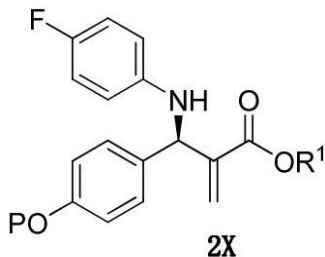
20

(各式において、P、R<sup>1</sup>、LGの定義は前記の通りである。)

【0035】

本発明の式2化合物は、ラセミ体でもよく、或いは式2X化合物、または式2化合物のエナンチオマーでもよい。

【化19】

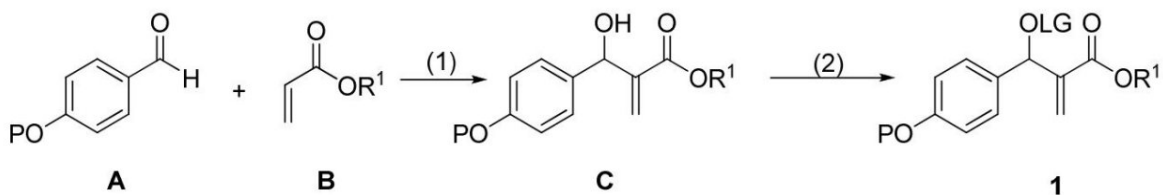


30

【0036】

本発明において、

【化20】



40

(1) 式A化合物と式B化合物を森田・ベイリス・ヒルマン反応させ、式C化合物を製造する工程と、

(2) 式C化合物におけるヒドロキシ基を保護して式1化合物を得る工程と、

(各式において、P、R<sup>1</sup>、LGの定義は前記の通りである。)

を含む方法によって式1化合物を製造することができる。

50



## 【0037】

もう一つの好適な例において、式A化合物と式B化合物を有機溶媒、または有機溶媒と水の混合溶媒、或いは無溶媒の条件で、塩基（例えば第三級アミン、有機ホスフィン）の存在下で、0~60℃で2時間~12日反応させて式C化合物を得る。

もう一つの好適な例において、前記の有機溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドのうちの少なくとも一種である。

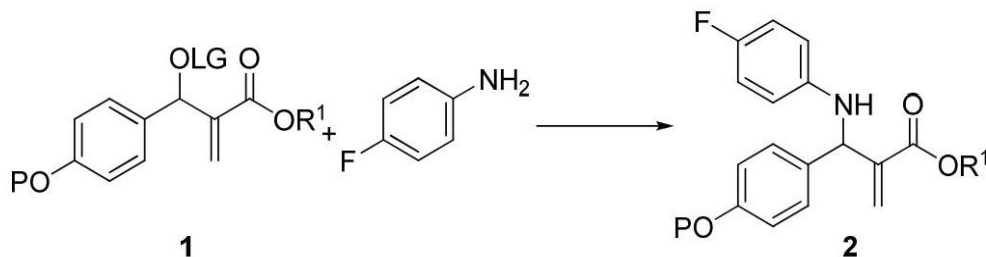
前記工程(2)において、本分野でよく使用される方法で式C化合物におけるヒドロキシ基を保護してもよい。

10

## 【0038】

本発明において、塩基の存在下で、式1化合物とp-フルオロアミンをアシルアミン化反応させ、式2化合物を製造する工程を含む方法によって式2化合物を製造することができる。

## 【化21】



20

(各式において、P、R<sup>1</sup>、LGの定義は前記の通りである。)

## 【0039】

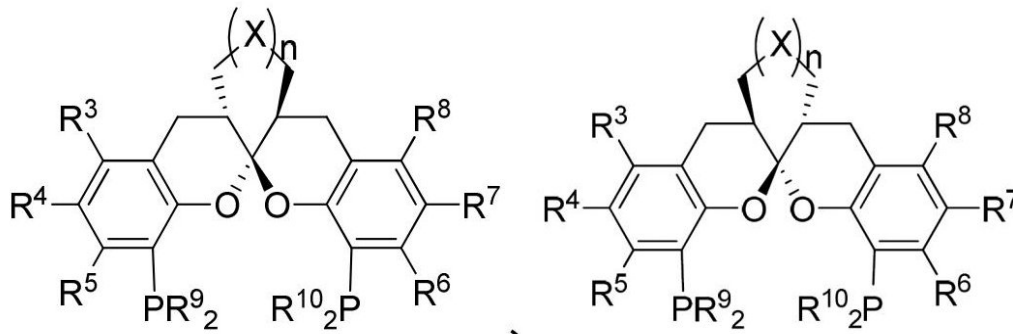
反応は、有機溶媒において行ってもよく、前記の有機溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドのうちの少なくとも一種または二種以上の混合溶媒である。

## 【0040】

この反応において、ホスフィン配位子と遷移金属触媒前駆体からなる錯体を触媒とし、前記ホスフィン配位子は、

30

## 【化22】



40

または両者を含むラセミ体で、式において、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、置換または無置換のC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルコキシ基、C<sub>3</sub>~C<sub>30</sub>のシクロアルキル基、またはアリール基から選ばれ、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>は、それぞれ独立に、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>のシクロアルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>のアルキル基、2-フラニル基、またはアリール基から選ばれ、Xは、それぞれ独立に、CH<sub>2</sub>、NH、NCH<sub>3</sub>、O又はSから選ばれ、n=0~4で、前記置換とは、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されたことで、

50

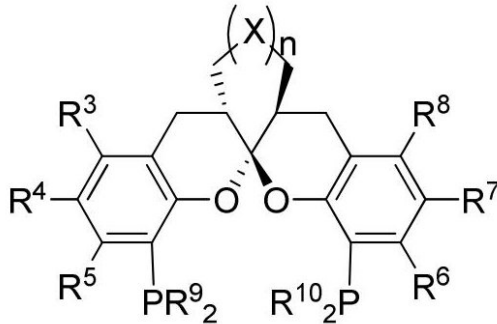
前記遷移金属触媒前駆体は、パラジウム触媒前駆体で、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{PdCl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 、 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})\text{Cl}_2$ のうちの一種または二種以上でもよい。好ましくは $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ または $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ である。

【0041】

前記置換は、単置換、二置換、三置換、または四置換で、好ましくは単置換、二置換、または三置換である。

もう一つの好適な例において、

【化23】

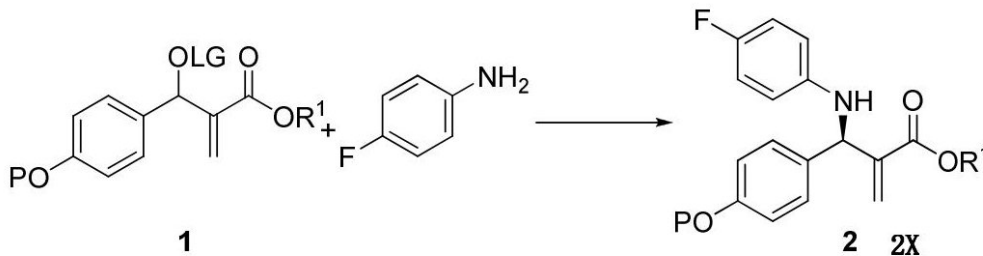


10

と遷移金属触媒前駆体からなる錯体を触媒とし、式2X化合物を得る。

【0042】

【化24】



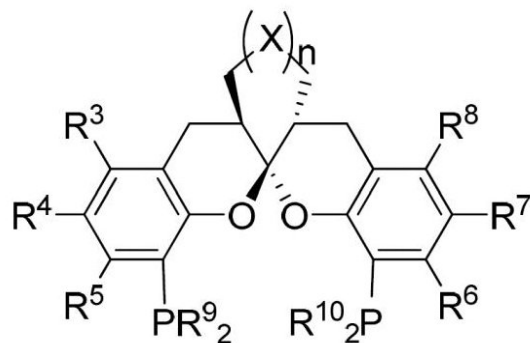
20

(各式において、P、 $\text{R}^1$ 、LGの定義は前記の通りである。)

【0043】

もう一つの好適な例において、

【化25】



40

と遷移金属触媒前駆体からなる錯体を触媒とし、式2X化合物のエナンチオマーを得る。

もう一つの好適な例において、ラセミ体のホスフィン配位子を使用し、ラセミ体の式2化合物を得る。

【0044】

前記ホスフィン配位子と遷移金属触媒前駆体からなる錯体は、前記キラルホスフィン配位子と前記遷移金属触媒前駆体を不活性ガスの雰囲気下で有機溶媒において $-78 \sim 100$ で0.1~1.0時間反応させて得る。前記の有機溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレン、塩化

50

メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドのうちの少なくとも一種である。

もう一つの好適な例において、前記ホスフィン配位子、遷移金属触媒前駆体と式1化合物のモル比は、(1~10) : 1 : 50~10000である。

【0045】

前記の塩基は、炭酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド(BSA)、テトラブチルアンモニウムジフルオロトリフェニルシリケート(TBAT)のうちの少なくとも一種である。前記の塩基は、水に溶解させて使用してもく、例えば炭酸カリウム水溶液を使用し、濃度が0.1~8.0モル/Lで、好ましくは0.5~5モル/Lである。

10

【0046】

もう一つの好適な例において、前記工程(a)における塩基は、炭酸カリウム水溶液(1~2モル/L)またはトリエチルアミンであることが好ましい。

もう一つの好適な例において、前記工程(a)における塩基、p-フルオロアラニンと式1化合物のモル比は、1~10 : 1~10 : 1である。

もう一つの好適な例において、前記工程(a)において、反応時間は、0.1~48時間である。

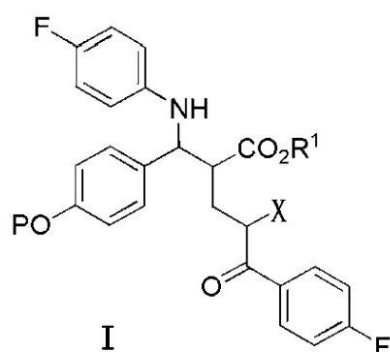
【0047】

式1化合物

20

ここで用いられるように、式1化合物、化合物I、式Iで表されるような化合物、式Iで表される化合物は、いずれも同じ意味を持ち、以下のような構造を有する化合物である。

【化26】



30

【0048】

(ただし、Pは、水素、アセチル基、プロピオニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジロキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基(TBS)、t-ブチルジフェニルシリル基またはジフェニルメチルシリル基である。

R<sup>1</sup>は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。

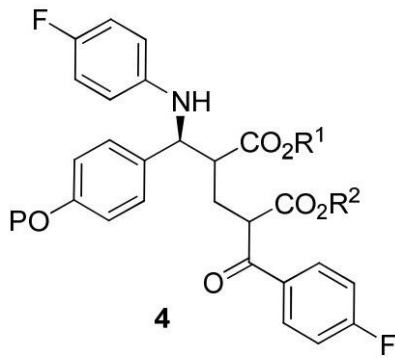
40

Xは、H又はCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>で、R<sup>2</sup>は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。)

【0049】

もう一つの好適な例において、前記式1化合物は、式4化合物、或いは式4化合物のエナンチオマーである。

## 【化27】



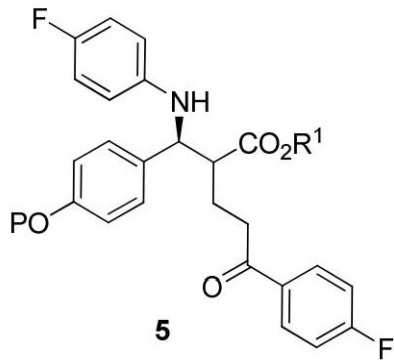
10

(ただし、P、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>の定義は前記の通りである。)

## 【0050】

もう一つの好適な例において、前記式1化合物は、式5化合物、或いは式5化合物のエナンチオマーである。

## 【化28】



20

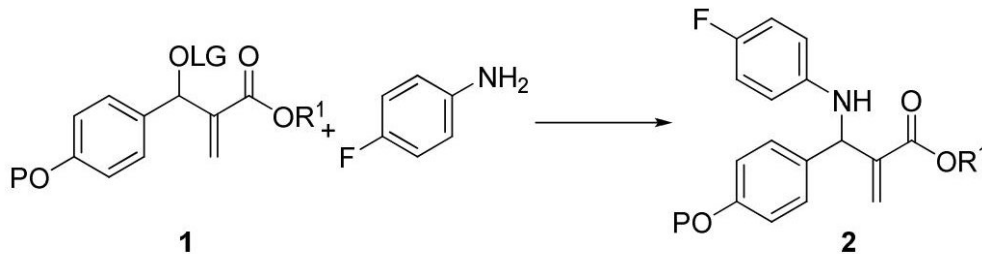
(ただし、P、R<sup>1</sup>の定義は前記の通りである。)

## 【0051】

30

本発明の式1化合物の製造方法は、  
塩基の存在下で、式1化合物とp-フルオロアラニンをアリルアミン化反応させ、式2化合物を得る工程と、

## 【化29】

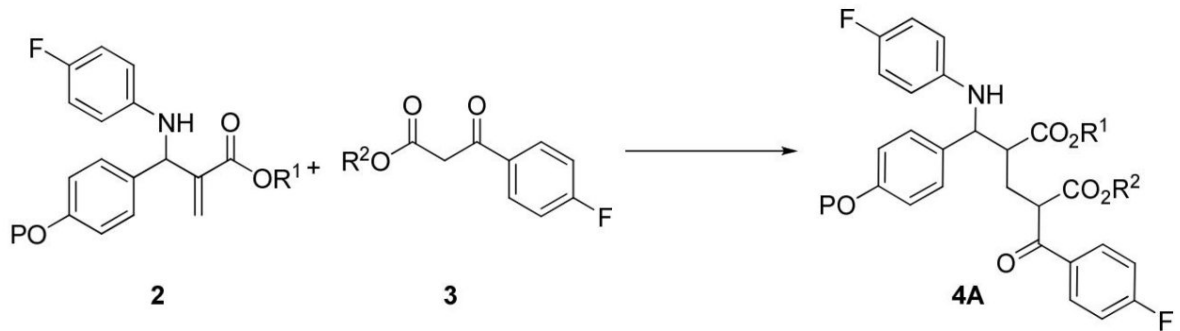


40

## 【0052】

式2化合物と式3化合物を塩基の作用下で付加反応させ、式4Aで表される構造を有する式1化合物を製造する工程と、任意に、

## 【化30】

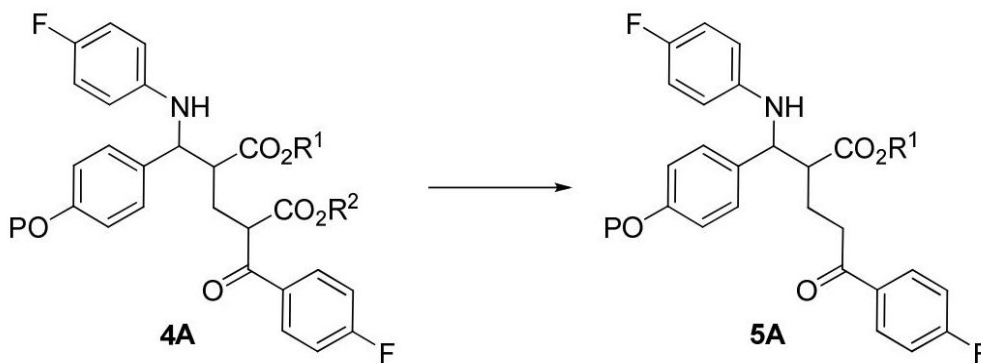


10

## 【0053】

式4Aで表される構造を有する式I化合物からケトカルボニル基の位にあるエステル基を脱離させ、式5Aで表される構造を有する式I化合物を生成させる工程と、

## 【化31】



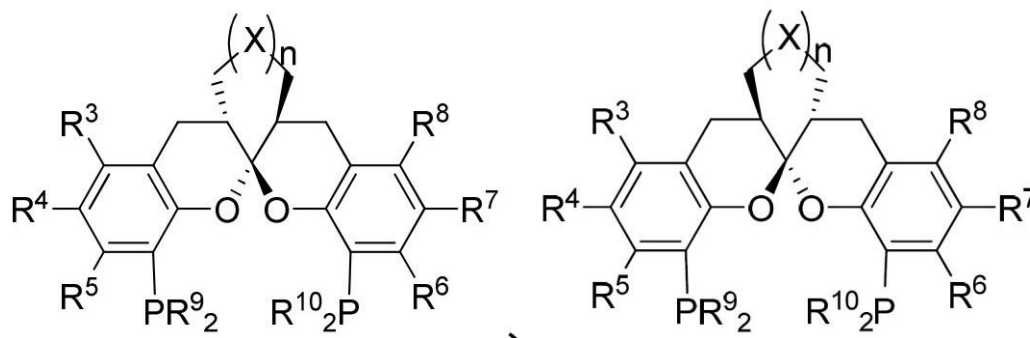
20

(各式において、P、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、LGの定義は前記の通りである。)を含む。

## 【0054】

もう一つの好適な例において、前記工程(a)は、ホスフィン配位子と遷移金属触媒前駆体からなる錯体を触媒とし、前記ホスフィン配位子は、

## 【化32】



40

または両者を含むラセミ体で、式において、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、置換または無置換のC<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルコキシ基、C<sub>3</sub>~C<sub>30</sub>のシクロアルキル基、またはアリール基から選ばれ、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>は、それぞれ独立に、C<sub>3</sub>~C<sub>10</sub>のシクロアルキル基、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>のアルキル基、2-フラニル基、またはアリール基から選ばれ、Xは、それぞれ独立に、CH<sub>2</sub>、NH、NCH<sub>3</sub>、O又はSから選ばれ、n=0~4で、前記置換とは、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ

50

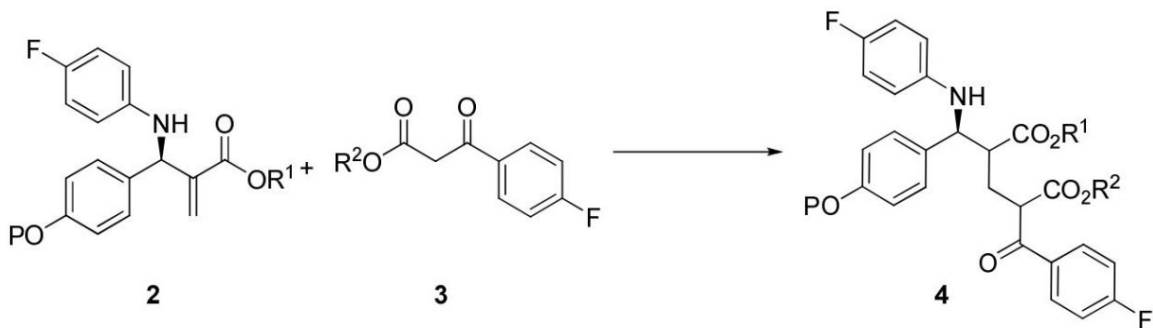
基から選ばれる置換基で置換されたことで、

前記遷移金属触媒前駆体は、パラジウム触媒前駆体で、Pd(OAc)<sub>2</sub>、PdCl<sub>2</sub>、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>、Pd(dba)<sub>2</sub>、[Pd(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Pd(CH<sub>3</sub>CN)Cl<sub>2</sub>のうちの一つまたは二種以上でもよい。好ましくはPd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>または[Pd(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub>である。

【0055】

もう一つの好適な例において、式2X化合物と式3化合物を塩基の作用下で付加反応させ、式4化合物を得る。

【化33】



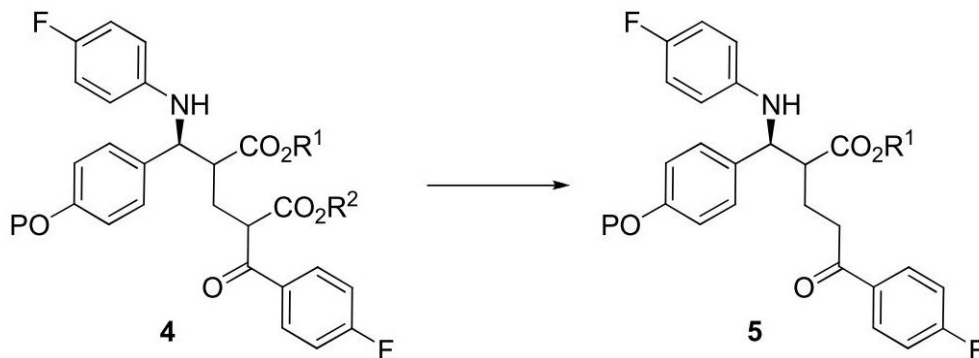
(各式において、P、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>の定義は前記の通りである。)

20

【0056】

もう一つの好適な例において、式4化合物からケトカルボニル基の位にあるエステル基を脱離させ、式5化合物を生成させる。

【化34】



(各式において、P、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>の定義は前記の通りである。)

【0057】

もう一つの好適な例において、前記ホスフィン配位子と遷移金属触媒前駆体からなる錯体は、前記キラルホスフィン配位子と前記遷移金属触媒前駆体を不活性ガスの雰囲気中有機溶媒において-78 ~ 100 で0.1~1.0時間反応させて得る。前記の有機溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドのうちの一つまたは二種以上でもよい。

40

【0058】

もう一つの好適な例において、前記ホスフィン配位子、遷移金属触媒前駆体と式1化合物のモル比は、(1~10) : 1 : 50~10000である。

もう一つの好適な例において、前記工程(a)における塩基は、炭酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カリウム水溶液(0.1~8.0モル/L)、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド(BSA)、テトラブチルアンモニウムジフルオロトリフェニルシリケート(TBAT)のうちの一つまたは二種以上でもよい。

50

種で、

前記工程 (b) における塩基は、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (BABCO)、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシドから選ばれる少なくとも一種である。

【0059】

もう一つの好適な例において、前記工程 (a) における塩基は、炭酸カリウム水溶液 (1~2モル/L) またはトリエチルアミンであることが好ましい。

もう一つの好適な例において、前記工程 (a) における塩基、p-フルオロアラニンと式1化合物のモル比は、1~10:1~10:1である。

10

もう一つの好適な例において、前記工程 (a) において、反応時間は、0.1~48時間である。

もう一つの好適な例において、前記工程 (b) における塩基は、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) であることが好ましい。

【0060】

もう一つの好適な例において、式3化合物と式2化合物のモル比は、1~10:1であることが望ましい。好ましくは1.5~2:1である。

もう一つの好適な例において、前記の塩基と式2化合物のモル比は、1~10:1であることが望ましい。好ましくは2~3:1である。

もう一つの好適な例において、前記工程 (b) の反応時間は、6~48時間であることが望ましい。好ましくは12~24時間である。

20

【0061】

式4A化合物は、反応系から分離せずにそのまま脱エステルに使用して式5A化合物を生成させてもよく、分離精製してから脱エステルに使用して式5A化合物を生成させてもよい。

もう一つの好適な例において、 $R^2$ がBnの場合、前記工程 (c) では、Pd/Cを触媒として使用し、水素雰囲気中で反応させると、 $-CO_2Bn$ を脱離させることができる。

【0062】

もう一つの好適な例において、 $R^2$ がアリル基の場合、前記工程 (c) では、金属パラジウム塩 (例えば  $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ 、 $Pd(dba)_2$ 、 $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 $Pd(CH_3CN)Cl_2$  のうちの一種または二種以上で、好ましくは  $Pd_2(dba)_3$  または  $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$  である) を触媒として使用し、添加剤 (例えばモルホリン、シクロヘキシルアミン、ジアルキルアミンまたはその混合物) の存在下でアリルエステルを脱離させることができる。

30

もう一つの好適な例において、 $R^2$ がメチル基の場合、前記工程 (c) では、塩基 (例えば水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムまたはその混合物) の存在下で加熱すると、 $-CO_2Me$ を脱離させることができる。

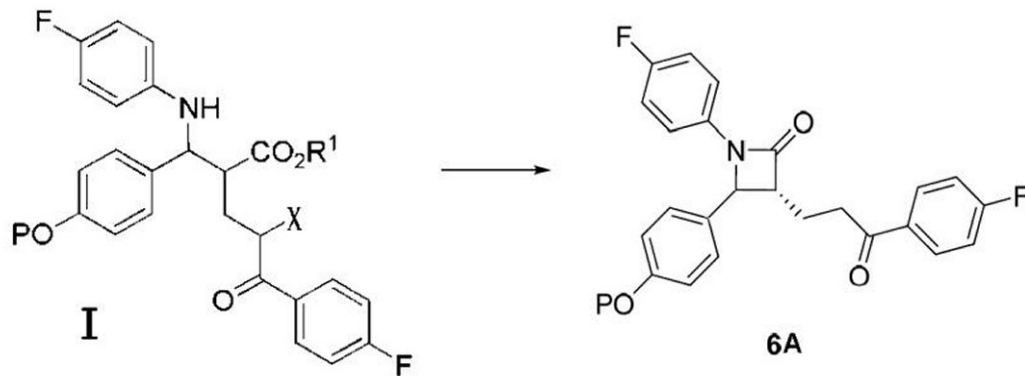
【0063】

#### 式6A化合物の製造方法

本発明によって提供される式6A化合物の製造方法は、式I化合物を塩基の作用下で環化反応させ、式6A化合物を生成させる工程を含む。

40

## 【化35】



10

## 【0064】

(各式において、Pは、水素、アセチル基、プロピオニル基、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基 (TBS) またはジフェニルメチルシリル基である。

R<sup>1</sup>は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。

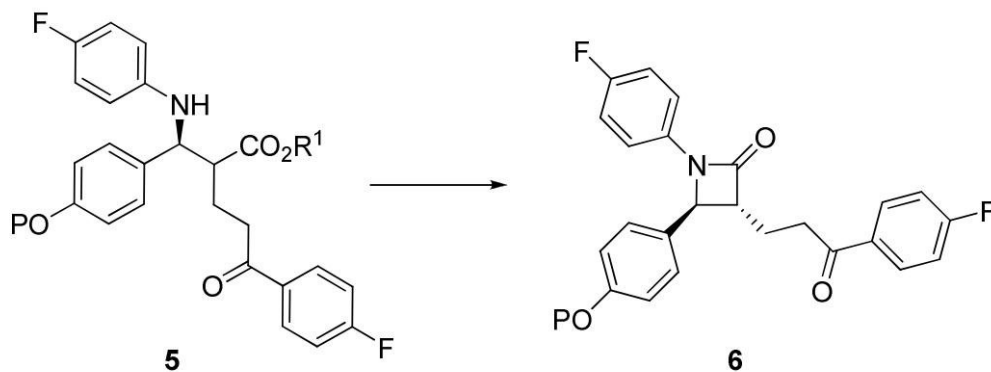
Xは、Hである。)

20

## 【0065】

もう一つの好適な例において、式5化合物を塩基の作用下で環化反応させ、式6化合物を生成させる工程を含む。

## 【化36】



30

(各式において、P、R<sup>1</sup>の定義は前記の通りである。)

## 【0066】

もう一つの好適な例において、前記の塩基は、スズヘキサメチルジシラジド (Sn[N(TMS)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>)、リチウムヘキサメチルジシラジド (LHMDS)、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、*t*-ブチルマグネシウムクロリド、*t*-ブチルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムブロミドから選ばれる少なくとも一種である。

40

もう一つの好適な例において、前記の塩基は、リチウムヘキサメチルジシラジド (LHMDS) であることが好ましい。

## 【0067】

もう一つの好適な例において、前記の塩基と式1化合物 (又は式5化合物) のモル比は、1~10:1である。好ましくは2~3:1である。

反応は、有機溶媒において行われ、前記の有機溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、*N,N*-ジメチルホルムアミドまたはジメチル

50



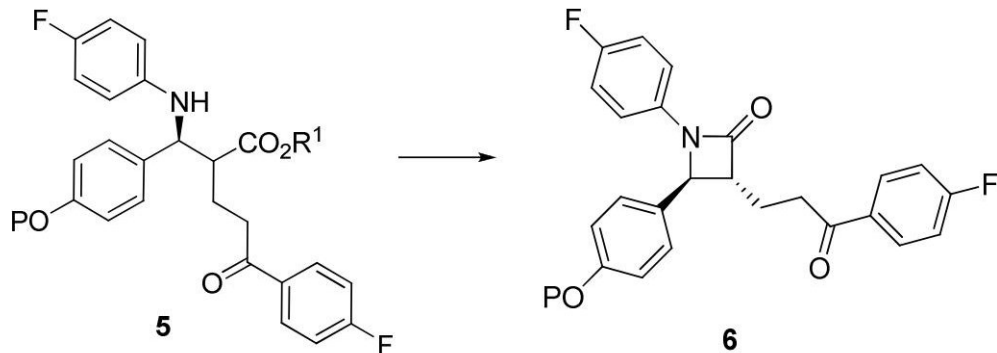
スルホキシドのうちの少なくとも一種である。

【0068】

エゼチミブの製造方法

本発明の式8化合物のエゼチミブの製造方法は、

【化37】

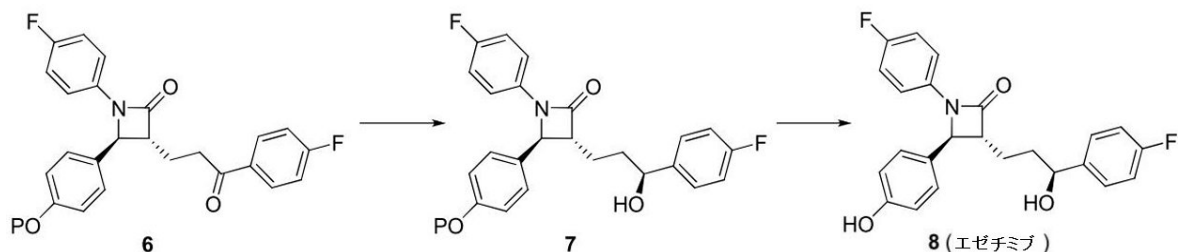


10

- (i) 式5化合物を塩基の作用下で環化反応させ、式6化合物を生成させる工程と、  
 (ii) 有機溶媒において、式6化合物のケトカルボニル基の非対称還元反応を経て式7化合物を得る工程と、  
 (iii) 式7化合物における保護基を脱離させ、前記式8化合物のエゼチミブを得る工程と

20

、  
 【化38】



30

(各式において、Pは、水素、アセチル基、プロピオニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、ベンジロキシカルボニル基、トリフェニルメチル基、トリメチルシリル基、t-ブチルジメチルシリル基 (TBS) またはジフェニルメチルシリル基である。

【0069】

R<sup>1</sup>は、H、メチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、ベンジル基、アリル基またはアダマンチル基から選ばれる。) を含む。

もう一つの好適な例において、式7化合物における保護基を脱離させた後、再結晶によって精製し、単一のエナンチオマーとして前記式8化合物のエゼチミブを得る。

【0070】

もう一つの好適な例において、前記の塩基は、スズヘキサメチルジシラジド (Sn[N(TMS)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>)、リチウムヘキサメチルジシラジド (LHMDS)、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、ブチルリチウム、t-ブチルリチウム、t-ブチルマグネシウムクロリド、t-ブチルマグネシウムプロミド、イソプロピルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムプロミドから選ばれる少なくとも一種である。

40

もう一つの好適な例において、前記の塩基は、リチウムヘキサメチルジシラジド (LHMDS) であることが好ましい。

【0071】

もう一つの好適な例において、前記の塩基と式5化合物のモル比は、1~10:1である。好ましくは2~3:1である。

50

前記工程 (i) と (ii) は、本分野で既知の方法を使用することができる。

もう一つの好適な例において、前記の有機溶媒は、ベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、N,N-ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドのうちの少なくとも一種である。

【0072】

本発明で説明された上述の特徴、或いは実施例で説明された特徴は任意に組み合わせることができる。本願説明書で開示されたすべての特徴はいずれの組成物の様態とも併用することができ、説明書で開示された各特徴は、いずれの相同、同等或いは類似の目的の代替性特徴にも任意に替えることができる。そのため、特に説明しない限り、開示された特徴は同等或いは類似の特徴の一般的な例にすぎない。別の定義がない限り、本文に用いられるすべての専門用語と科学用語は、本分野の技術者に知られている意味と同様である。また、記載の内容と類似或いは同等の方法及び材料は、いずれも本発明の方法に用いることができる。

10

【0073】

本発明の利点は、以下の通りである。

- (1) 新規なエゼチミブの中間体を提供する。
- (2) 新規なエゼチミブを製造する方法を提供し、キラル補助基含有オキサゾリジノン又はキラルな出発原料の使用を避ける。
- (3) 本発明の方法は、簡単で実行しやすく、高い活性と選択性で -芳香族アミノで -メチレンのカルボン酸誘導体を製造することができ、簡単な転化でキラルなエゼチミブの合成中間体を合成し、さらにキラル薬物のエゼチミブを合成することができる。
- (4) 本発明の方法は、経済性と環境保護によく、コストを削減し、使用の普及が容易である。

20

【0074】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、以下の実施例は、本発明をさらに説明するためのもので、本発明の保護範囲に対する制限ではなく、本分野の技術者は本発明の上述内容に基づいて行う非本質的な変更と調整はいずれも本発明の保護範囲に含まれることをここで明言する。以下の実施例において、具体的な条件が記載されていない実験方法は、通常、通常条件、或いはメーカーの薦めの条件で行われた。

30

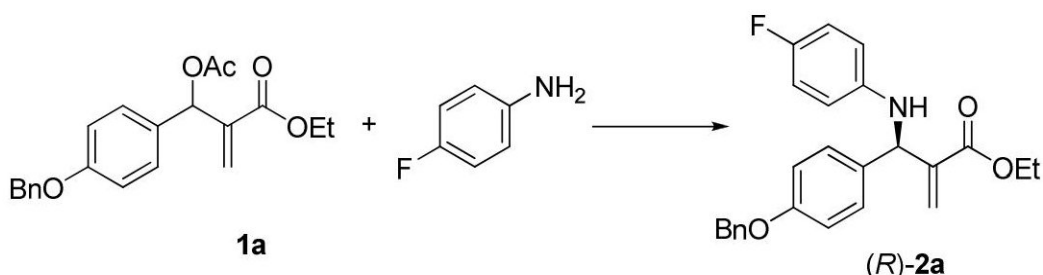
【0075】

実施例1 化合物(R)-2aの製造

反応は、アルゴン雰囲気中で、 $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$  (54.8 mg, 0.15 mmol) と (S,S,S)-Lc (193 mg, 0.25 mmol) をそれぞれ一つのシュレンク管に入れ、無水 $CH_2Cl_2$  (50 mL) を入れ、室温で10分間攪拌した後、順に基質1a (3.54 g, 10 mmol)、 $K_2CO_3$  (1.0 M 水溶液、30 mL、30 mmol) 及びp-フルオロアニリン (3.33 g, 30 mmol) を入れた。室温で3時間攪拌した後、分液し、水相を塩化メチレンで抽出し (3×50 mL)、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製し、不対称アミン化した産物 (R)-2a を得た。反応式は、以下の通りである。

【化39】

40



【0076】

50

(R)-2a, 白色固体, 収率87%. Mp 72-73 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -111.0$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ), 95% ee [高速液体クロマトグラフィーによる測定, キラルAD-Hカラム, n-ヘキサン/イソプロパノール = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (minor) = 21.39 min;  $t_R$  (major) = 24.29 min].  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.43-7.24 (m, 7H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.85 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.50-6.47 (m, 2H), 6.35 (t,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 5.88 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.19-4.10 (m, 2H), 1.21 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3 H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 166.0, 158.2, 155.7 (d,  $J_{(F,C)} = 233$  Hz), 143.0 (d,  $J_{(F,C)} = 1.8$  Hz), 140.2 (s), 136.7 (s), 132.7 (s), 128.5 (s), 128.4 (s), 127.8 (s), 127.3 (s), 125.3 (s), 115.3 (d,  $J_{(F,C)} = 21.9$  Hz), 114.8 (s), 114.0 (d,  $J_{(F,C)} = 7.5$  Hz), 69.7, 60.6, 58.7, 13.8 ppm;  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -127.5 ppm. (注: Bnはベンジル基である。)

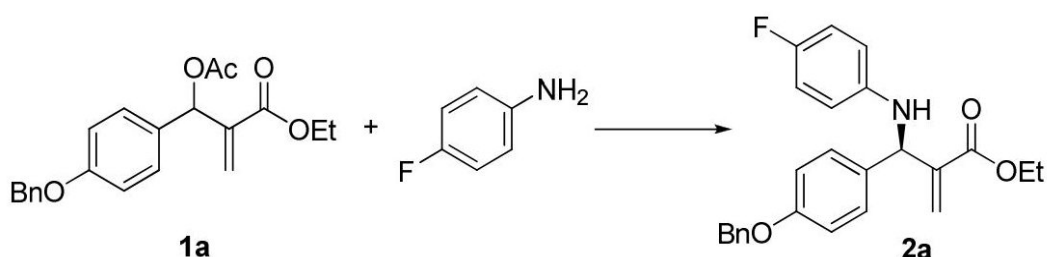
10

【0077】

## 実施例2

本実施例では、異なるホスフィン配位子(S,S,S)-Lと金属塩 $[\text{Pd}(\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ でその場で触媒を製造し、触媒基質1aのアリルアミン化反応を行い、化合物(R)-2aを製造した(反応式は以下の通りである。)

【化40】



20

【0078】

反応は、アルゴン雰囲気、 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  (54.8 mg, 0.15 mmol)と(S,S,S)-L(0.25 mmol)をそれぞれ一つのシュレンク管に入れ、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 mL)を入れ、室温で10分間攪拌した後、順に基質1a(3.54 g, 10 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.0 M 水溶液、30 mL、30 mmol)及びp-フルオロアニリン(3.33 g, 30 mmol)を入れた。室温で3時間攪拌した後、分液し、水相を塩化メチレンで抽出し(3×50 mL)、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製し、不対称アミン化した産物(R)-2aを得た。

30

【0079】

【表 1】

表 1 : 基質 1a の不対称アミン化の結果

	配位子	化合物 2a の収率 (%)	ee (%)
1	(S, S, S)-La	91	(+)-93
2	(S, S, S)-Lb	71	(+)-65
3	(S, S, S)-Lc	87	(+)-95
4	(S, S, S)-Ld	85	(+)-94
5	(S, S, S)-Le	87	(+)-92
6	(S, S, S)-Lf	91	(+)-90
7	(S, S, S)-Lg	86	(+)-92
8	(S, S, S)-Lh	90	(+)-91
9	(S, S, S)-Li	79	(+)-88

10

20

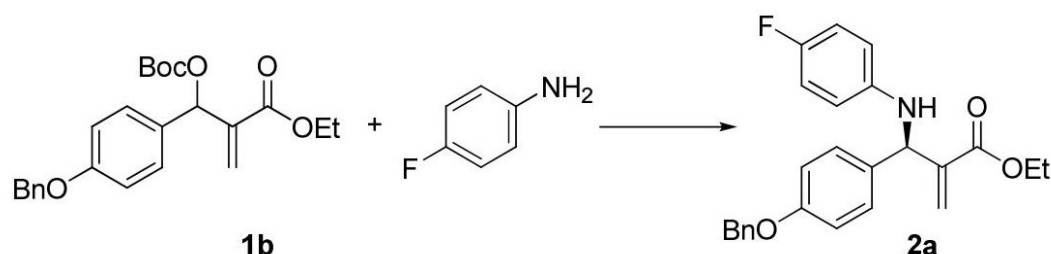
## 【 0 0 8 0 】

## 実施例3 化合物(R)-2aの製造

反応は、アルゴン雰囲気、 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  (54.8 mg, 0.15 mmol) と (S, S, S)-Lc (193 mg, 0.25 mmol) をそれぞれ一つのシュレンク管に入れ、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) を入れ、室温で10分間攪拌した後、順に基質1b (4.12 g, 10 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0 M 水溶液、30 mL、30 mmol) 及びp-フルオロアニリン (3.33 g, 30 mmol) を入れた。室温で3時間攪拌した後、分液し、水相を塩化メチレンで抽出し (3 × 50 mL)、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製し、不対称アミン化した産物 (R)-2a を得た。反応式は、以下の通りである。

30

## 【化 4 1】



40

(R)-2a, 収率85%, 93% ee.

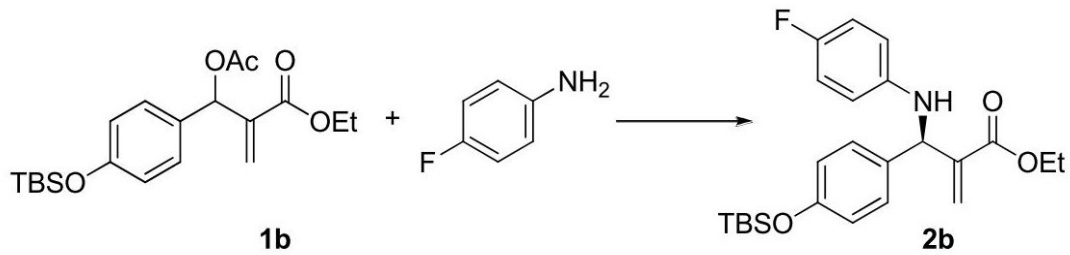
## 【 0 0 8 1 】

## 実施例4 化合物(R)-2bの製造

反応は、アルゴン雰囲気、 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  (54.8 mg, 0.15 mmol) と (S, S, S)-La (165 mg, 0.25 mmol) をそれぞれ一つのシュレンク管に入れ、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) を入れ、室温で10分間攪拌した後、順に基質1b (3.78 g, 10 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0 M 水溶液、30 mL、30 mmol) 及びp-フルオロアニリン (3.33 g, 30 mmol) を入れた。室温で3時間攪拌した後、分液し、水相を塩化メチレンで抽出し (3 × 50 mL)、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製し、不対称アミン化した産物 (R)-2b を得た。反応式は、以下の通りである。

50

## 【化42】



## 【0082】

(R)-2b, 無色液体, 収率86%. Mp 72-73 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -89.1$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ), 95% ee [高速液体クロマトグラフィーによる測定, キラルAD-Hカラム, n-ヘキサン/イソプロパノール = 95:5, 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (minor) = 4.15 min;  $t_R$  (major) = 4.60 min].  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.89-6.78 (m, 4H), 6.51-6.47 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.19-4.08 (m, 2H), 4.00 (s, br, 1H), 1.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 166.1, 155.8 (d,  $J_{(F,C)} = 234.3$  Hz), 155.1 (s), 143.0 (d,  $J_{(F,C)} = 1.9$  Hz), 140.4 (s), 133.1 (s), 128.5 (s), 125.2 (s), 120.0 (s), 115.4 (d,  $J_{(F,C)} = 22.3$  Hz), 114.1 (d,  $J_{(F,C)} = 7.4$  Hz), 60.6, 58.9, 25.5, 18.0, 13.9, -4.5 ppm;  $^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = -127.5 ppm.

## 【0083】

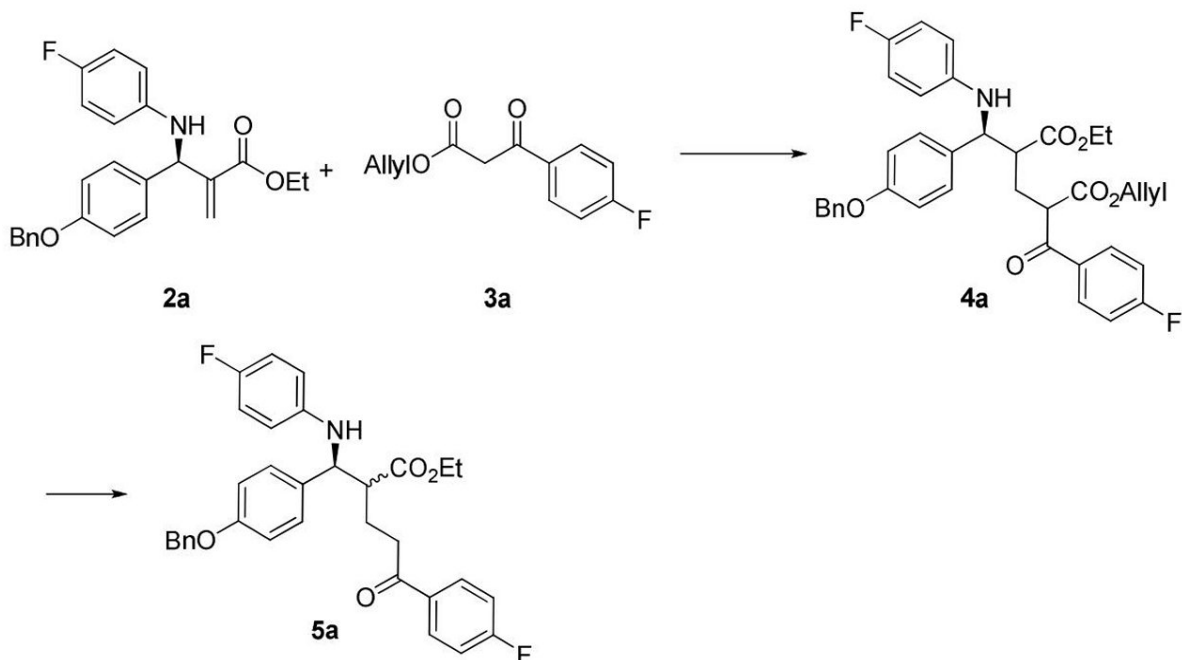
## 実施例5 化合物4aの製造

(R)-2a (3.44 g, 8.48 mmol)と求核試薬3a (2.82 g, 12.7 mmol)を一つのナスフラスコに入れ、テトラヒドロフラン(100 mL)、DBU(4.25 g, 16.96 mmol)を入れた。室温で12時間攪拌した後、原料がなくなるまで薄層クロマトグラフィー-TLCで検出した。反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物4aが得られ、収率が82%であった。(注: Allylアリル基)

ESI-MS  $m/z$ : 628.4  $[\text{M}+\text{H}^+]$ ; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd. for  $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{NO}_6\text{F}_2^{+1}$ : 628.2505, Found: 628.2504  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . 反応系は、後処理をせずにそのまま次の工程に使用してもよい。反応式は、以下の通りである。

## 【0084】

## 【化43】



10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 5 】

## 実施例6 化合物5aの製造

実施例5の反応系に、続いてモルホリン(4.43 g、50.88 mmol)とPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (98 mg、0.0848 mmol)を入れ、続いて室温で6時間攪拌し、濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製した。

化合物2aから5aまでの総収率は71%であった。化合物5aは、ジアステレオマーの対からなり、比率が2~3:1であった。このジアステレオマーの対は、分離せずにそのまま次の工程に使用することができる。

ESI-MS m/z: 544.2 [M+H<sup>+</sup>]; HRMS (ESI) m/z: calcd. for C<sub>33</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>F<sub>2</sub>Na<sup>+</sup>: 566.2113, Found: 566.2113 [M+Na<sup>+</sup>].

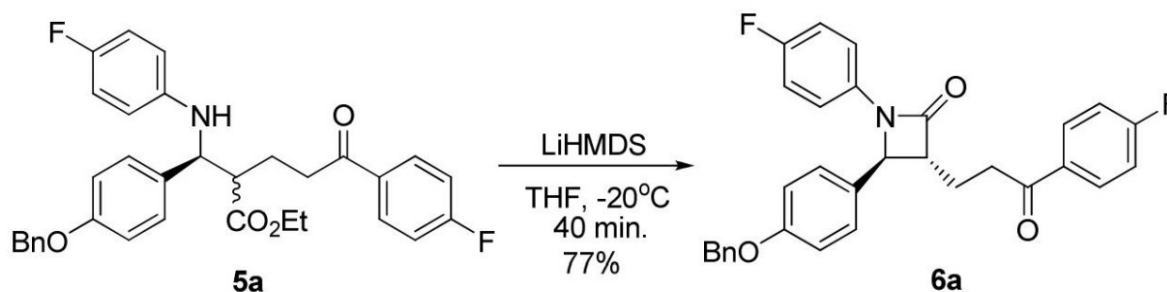
10

## 【 0 0 8 6 】

## 実施例7 化合物6aの製造

化合物5a(3.5 g、6.4 mmol)と無水テトラヒドロフラン(50 mL)を一つのナスフラスコに入れ、-20 に冷却し、ゆっくりリチウムヘキサメチルジシラジド(LiHMDS) (1.0 M THF、14 ml、14 mmol)を滴下した。反応系を当該温度で40分間攪拌を続けた後、5 mLの水を入れて反応をクエンチングし、塩化メチレンで抽出し(3×100 mL)、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製した。化合物6aを得た。

## 【化44】



20

## 【 0 0 8 7 】

6a, 収率77%. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +1.9 (c 1.00, MeOH), 95% ee [高速液体クロマトグラフィーによる測定, カラルOD-Hカラム、n-ヘキサン/イソプロパノール= 70:30, 1.0 mL/min, 254 nm; t<sub>R</sub> (major) = 19.60 min; t<sub>R</sub> (minor) = 25.83 min]. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.98-7.94 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.25-7.23 (m, 4H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96-6.88 (m, 4H), 5.02 (s, 1H), 4.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.42-2.20 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 197.2, 167.1, 165.6 (d, J<sub>(F,C)</sub> = 253.9 Hz), 158.9, 158.8 (d, J<sub>(F,C)</sub> = 242.2 Hz), 136.5, 133.7 (d, J<sub>(F,C)</sub> = 2.7 Hz), 132.9 (d, J<sub>(F,C)</sub> = 2.8 Hz), 130.5 (d, J<sub>(F,C)</sub> = 9.4 Hz), 129.3, 128.5, 127.9, 127.3, 127.1, 118.2 (d, J<sub>(F,C)</sub> = 7.9 Hz), 115.7 (d, J<sub>(F,C)</sub> = 8.4 Hz), 115.5 (d, J<sub>(F,C)</sub> = 8.3 Hz), 115.3, 69.9, 60.9, 59.6, 35.4, 23.0 ppm; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = -104.8, -117.9 ppm.

30

40

## 【 0 0 8 8 】

化合物6aは、比旋光度も、核磁気共鳴データも文献の報告と同様である。文献：(a) Wu, G.; Wong, Y.; Chen, X.; Ding, Z. J. Org. Chem. 1999, 64, 3714. (b) Sasikala, C. H. V. A.; Padi, P. R.; Sunkara, V.; Ramayya, P.; Dubey, P. K.; Uppala, V. B. R.; Praveen, C. Org. Process Res. Dev. 2009, 13, 907. (c) Sova, M.; Mravljak, J.; Kovac, A.; Pecar, S.; Casar, Z.; Gobec, S.; Synthesis, 2010, 20, 3433.

## 【 0 0 8 9 】

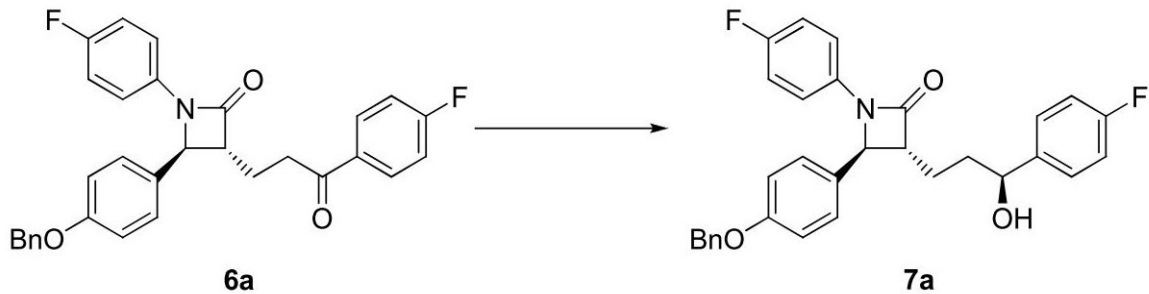
## 実施例8 化合物7aの製造

塩化メチレン(40 mL)とテトラヒドロフラン(5 mL)をそれぞれ一つのナスフラスコに入れ、0 に冷却し、ジメチルスルフィドボラン(0.46 mL、7.23 mmol)と(R)-(+)-2-メチル

50

-CBS- オキサザボロリジン(133 mg、0.482 mmol)を入れた。化合物6a(2.4 g、4.82 mmol)を塩化メチレン(20 mL)に溶解させて入れた。同じ温度で5時間攪拌し、反応終了後メタノール(10 mL)で反応をクエンチングし、濃縮した後、1 mol/Lの希塩酸で酸型化し、塩化メチレン(x)で抽出し、有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、濃縮した後、酢酸エチル-n-ヘキサンで再結晶し、化合物7aを得た。収率が90%で、>99% eeであった。反応式は、以下の通りである。

【化45】



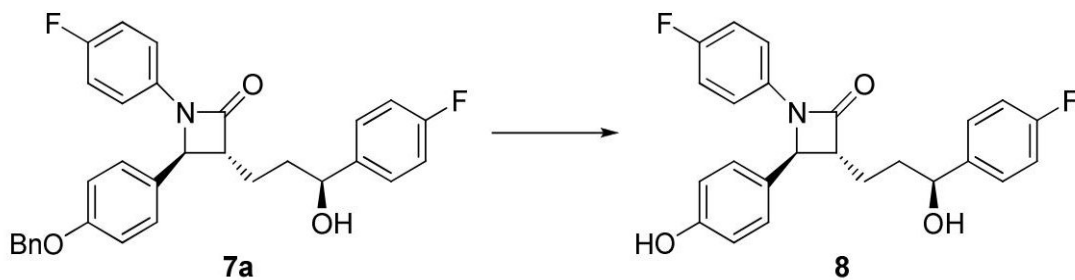
7a,  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.47-7.21 (m, 11H), 7.07-6.92 (m, 6H), 5.05 (s, 2H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.04-1.85 (m, 4H) ppm.

【0090】

#### 実施例9 化合物8の製造

水素添加瓶に7a(2.14 g、4.3 mmol)、メタノール(30 mL)を入れ、Pd/C(50 mg)を入れ、オートクレーブに移し、水素ガスで3回置換した後、水素ガスを5 atmまで導入し、室温で6時間攪拌した後、水素ガスをパーージし、セライトでろ過し、少量のメタノール(10 mL)で洗浄し、濃縮した後、残留物をメチル-t-ブチルエーテルとn-ヘキサンの混合溶媒で再結晶し、収率78%で化合物8を得た。

【化46】

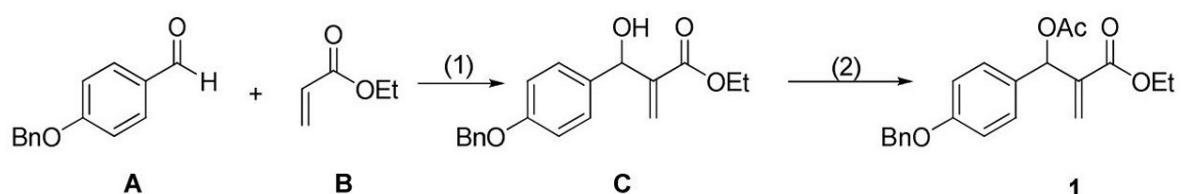


8,  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) = 9.50 (s, 1H), 7.41-7.07 (m, 10H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.27-5.25 (m, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 3.07-3.08 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 4H) ppm.

【0091】

#### 実施例10 化合物1a (P = Bnベンジル基)の製造

【化47】



【0092】

10

20

30

40

50

工程1： 4-ベンジルオキシベンズアルデヒド(21.2 g、0.1 mol)、アクリル酸エチル(10.0 g、0.1 mol)及び1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO、11.2g、0.1 mol)をそれぞれ一つのナスフラスコに入れ、油浴で45℃に加熱し、当該温度で10日攪拌した後、室温に冷却し、100 mLの水を入れ、酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した。収率55%で化合物Cを得た。白色固体, Mp 66-67℃。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.41-7.24 (m, 7H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.12 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.15 (s, br, 1H), 1.21 (t, J = 6.9 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 166.2, 158.2, 142.2, 136.7, 133.7, 128.4, 127.9, 127.8, 127.3, 125.1, 114.5, 72.5, 69.8, 60.7, 13.9 ppm。

10

## 【0093】

工程2： 工程1で得られた化合物C(15.6 g、0.05 mol)、ピリジン(5.9 g、0.075 mol)及び塩化メチレンをそれぞれ一つのナスフラスコに入れ、ゆっくりアセチルクロリド(5.88 g、0.075 mol)を入れた。添加終了後、室温で攪拌を1時間続けた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を入れて反応をクエンチングし、分液し、水相を塩化メチレンで抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、ろ液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、収率92%で化合物1aを得た。

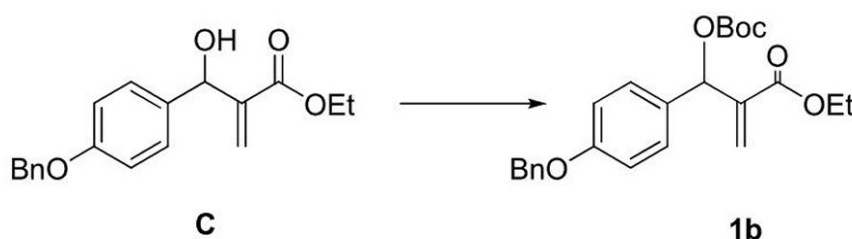
白色固体, Mp 60-61℃, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.40-7.29 (m, 7H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 169.2, 164.8, 158.6, 139.7, 136.6, 129.9, 129.0, 128.4, 127.8, 127.3, 124.7, 114.5, 72.7, 69.7, 60.7, 20.9, 13.8 ppm。

20

## 【0094】

## 実施例11 化合物1bの製造

## 【化48】



30

実施例10で製造された化合物Cを原料とし、化合物1bを製造した。化合物C(15.6 g、0.05 mol)、トリエチルアミン(7.58 g、0.075 mol)及び塩化メチレンをそれぞれ一つのナスフラスコに入れ、ゆっくり二炭酸ジ-tert-ブチル(16.3 g、0.075 mol)を入れ、室温で2時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を入れて反応をクエンチングし、分液し、水相を塩化メチレンで抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、ろ液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、収率92%で化合物1bを得た。

40

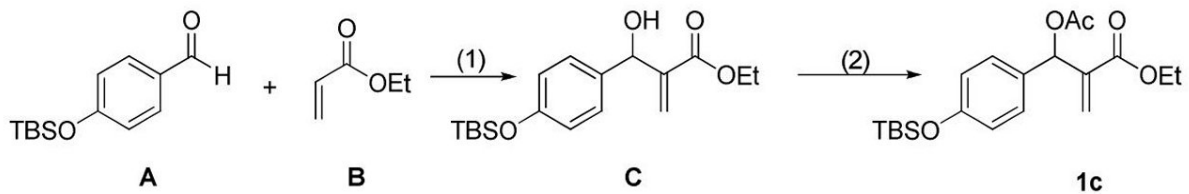
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.42-7.25 (m, 7H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.11-4.01 (m, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (s, 6H) ppm。

## 【0095】

## 実施例12 化合物1c (P = TBS t-ブチルジメチルシリル基)の製造



## 【化49】



工程1：4-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)ベンズアルデヒド(23.6 g、0.1 mol)、アクリル酸エチル(10.0 g、0.1 mol)及び1,4-ジアザビシクロ [ 2.2.2 ] オクタン(DABCO、11.2 g、0.1 mol)をそれぞれ一つのナスフラスコに入れ、室温で10日撹拌した後、100 mLの水を入れ、酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した後、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製した。収率55%で化合物Cを得た。

油状液体，<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.35 (s, br, 1H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.14 (s, 6H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 166.1, 155.0, 142.4, 134.1, 127.8, 124.9, 119.6, 72.3, 60.5, 25.4, 17.9, 13.8, -4.6 ppm。

## 【0096】

工程2：工程1で得られた化合物C(16.8 g、0.05 mol)、ピリジン(5.9 g、0.075 mol)及び塩化メチレンをそれぞれ一つのナスフラスコに入れ、ゆっくりアセチルクロリド(5.88 g、0.075 mol)を入れた。添加終了後、室温で撹拌を1時間続けた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を入れて反応をクエンチングし、分液し、水相を塩化メチレンで抽出し、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、ろ液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、収率90%で化合物1を得た。

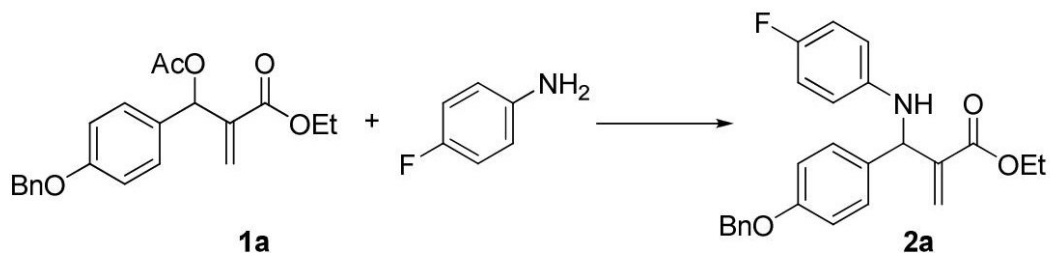
無色液体，<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 6H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 169.2, 164.8, 155.5, 139.9, 130.3, 128.9, 124.7, 119.7, 72.6, 60.6, 25.4, 20.9, 18.0, 13.8, -4.6 ppm。

## 【0097】

## 実施例13 ラセミ体の化合物2aの製造

反応は、アルゴン雰囲気、[Pd(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> (54.8 mg、0.15 mmol)とラセミ体のジホスフィン配位子La(165 mg、0.25 mmol)をそれぞれ一つのシュレンク管に入れ、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 mL)を入れ、室温で10分間撹拌した後、順に基質1a(3.54 g、10 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0 M水溶液、30 mL、30 mmol)及び*p*-フルオロアニリン(3.33 g、30 mmol)を入れた。室温で3時間撹拌した後、分液し、水相を塩化メチレンで抽出し(3×50 mL)、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製し、収率89%でアミン化した産物のラセミ体の2aを得た。反応式は、以下の通りである。

## 【化50】



2a, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 7.43-7.24 (m, 7H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.85 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.50-6.47 (m, 2H), 6.35 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 5.88 (t, J = 1.2 Hz

10

20

30

40

50

z, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.19-4.10 (m, 2H), 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm。

【0098】

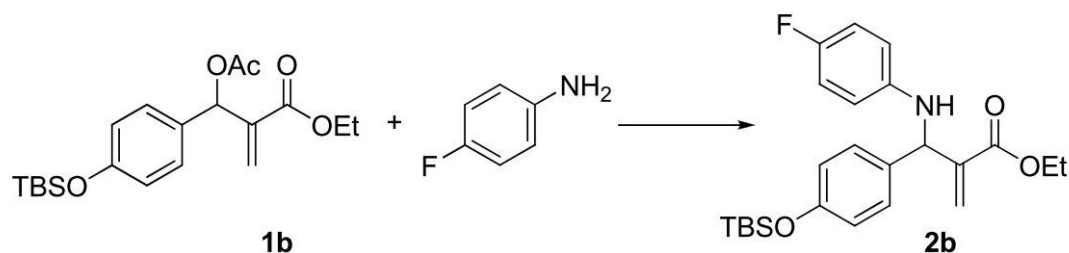
#### 実施例14 ラセミ体の化合物2bの製造

反応は、アルゴン雰囲気、 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  (54.8 mg, 0.15 mmol) とラセミ体のジホスフィン配位子La (165 mg, 0.25 mmol) をそれぞれ一つのシュレンク管に入れ、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) を入れ、室温で10分間攪拌した後、順に基質1c (3.78 g, 10 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0 M 水溶液、30 mL、30 mmol) 及びp-フルオロアニリン (3.33 g, 30 mmol) を入れた。室温で3時間攪拌した後、分液し、水相を塩化メチレンで抽出し (3×50 mL)、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製し、アミン化した産物のラセミ体の2bを得た。収率が83%であった。

10

【0099】

【化51】



20

2b,  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89-6.78 (m, 4H), 6.51-6.47 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.19-4.08 (m, 2H), 4.00 (s, br, 1H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H) ppm。

【0100】

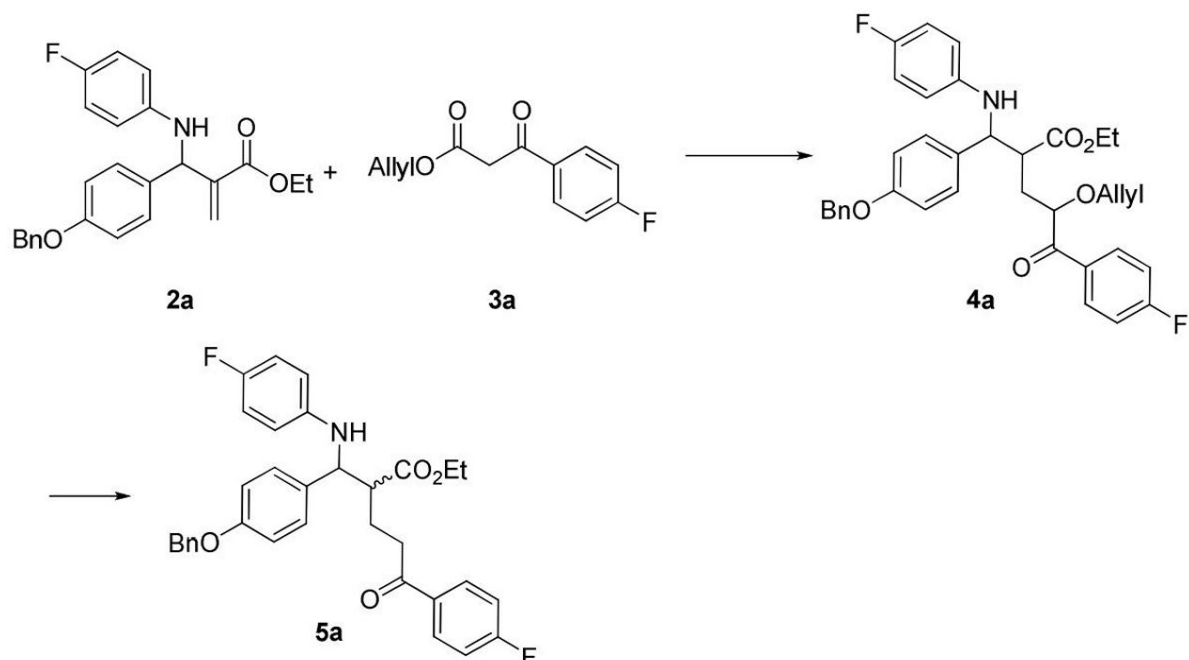
#### 実施例15 ラセミ体の化合物4aの製造

ラセミ体の2a (3.44 g, 8.48 mmol) と求核試薬3a (2.82 g, 12.7 mmol) を一つのナスフラスコに入れ、テトラヒドロフラン (100 mL)、DBU (4.25 g, 16.96 mmol) を入れた。室温で12時間攪拌した後、原料がなくなるまでTLCで検出した。反応液を濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製し、化合物4aが得られ、収率が84%であった。反応系は、後処理をせずにそのまま次の工程に進んでもよい。反応式は、以下の通りである。

30

【0101】

## 【化52】



10

ESI-MS  $m/z$ : 628.5  $[M+H]^+$ ; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd. for  $C_{37}H_{36}NO_6F_2^{+1}$ : 628.2505, Found: 628.2506  $[M+H]^+$ .

20

## 【0102】

## 実施例16 ラセミ体の化合物5aの製造

実施例15の反応系に、続いてモルホリン(4.43 g, 50.88 mmol)と $Pd(PPh_3)_4$  (98 mg, 0.0848 mmol)を入れ、続いて室温で6時間攪拌し、濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製した。

化合物2aから5aまでの総収率は68%であった。

ESI-MS  $m/z$ : 544.2  $[M+H]^+$ ; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd. for  $C_{33}H_{31}NO_4F_2Na^{+1}$ : 566.2113, Found: 566.2113  $[M+Na]^+$ .

30

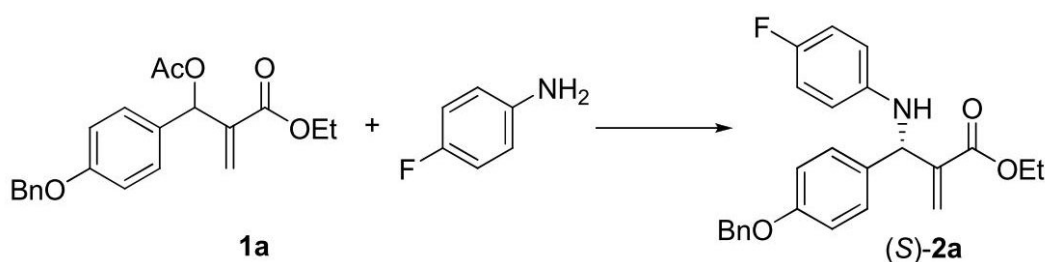
## 【0103】

## 実施例17 化合物(S)-2aの製造

反応は、アルゴン雰囲気、 $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$  (54.8 mg, 0.15 mmol)と(R,R,R)-La(165 mg, 0.25 mmol)をそれぞれ一つのシュレンク管に入れ、無水 $CH_2Cl_2$  (50 mL)を入れ、室温で10分間攪拌した後、順に基質1a(3.54 g, 10 mmol)、 $K_2CO_3$  (1.0 M 水溶液、30 mL、30 mmol)及びp-フルオロアニリン(3.33 g, 30 mmol)を入れた。室温で3時間攪拌した後、分液し、水相を塩化メチレンで抽出し(3×50 mL)、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製し、アミン化した産物(S)-2aを得た。収率が89%で、94% eeであった。反応式は、以下の通りである。

## 【0104】

## 【化53】



40

(S)-2a, 白色固体, 収率81%.  $[\alpha]_D^{20} = +113.0$  (c 1.00,  $CHCl_3$ ), 95% ee [高速液体

50

クロマトグラフィーによる測定、キラルAD-Hカラム, n-ヘキサン/イソプロパノール = 95 : 5, 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (major) = 21.45 min;  $t_R$  (minor) = 24.27 min].  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.43-7.24 (m, 7H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.85 (t,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.50-6.47 (m, 2H), 6.35 (t,  $J$  = 0.8 Hz, 1H), 5.88 (t,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.19-4.10 (m, 2H), 1.21 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H) ppm.

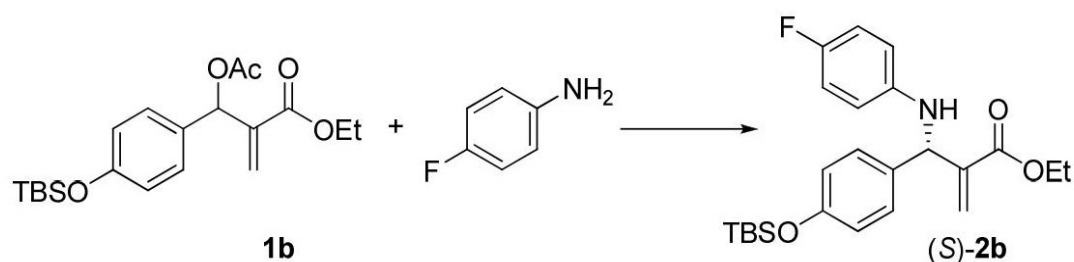
【 0 1 0 5 】

#### 実施例18 化合物(S)-2bの製造

反応は、アルゴン雰囲気、 $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$  (54.8 mg, 0.15 mmol) と (R,R,R)-La (165 mg, 0.25 mmol) をそれぞれ一つのシュレンク管に入れ、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL) を入れ、室温で10分間攪拌した後、順に基質1c (3.78 g, 10 mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.0 M 水溶液、30 mL、30 mmol) 及びp-フルオロアニリン (3.33 g, 30 mmol) を入れた。室温で3時間攪拌した後、分液し、水相を塩化メチレンで抽出し (3 × 50 mL)、有機相を合併し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過して濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製し、アミン化した産物 (S)-2b を得た。収率が87%であった。

【 0 1 0 6 】

【化 5 4】



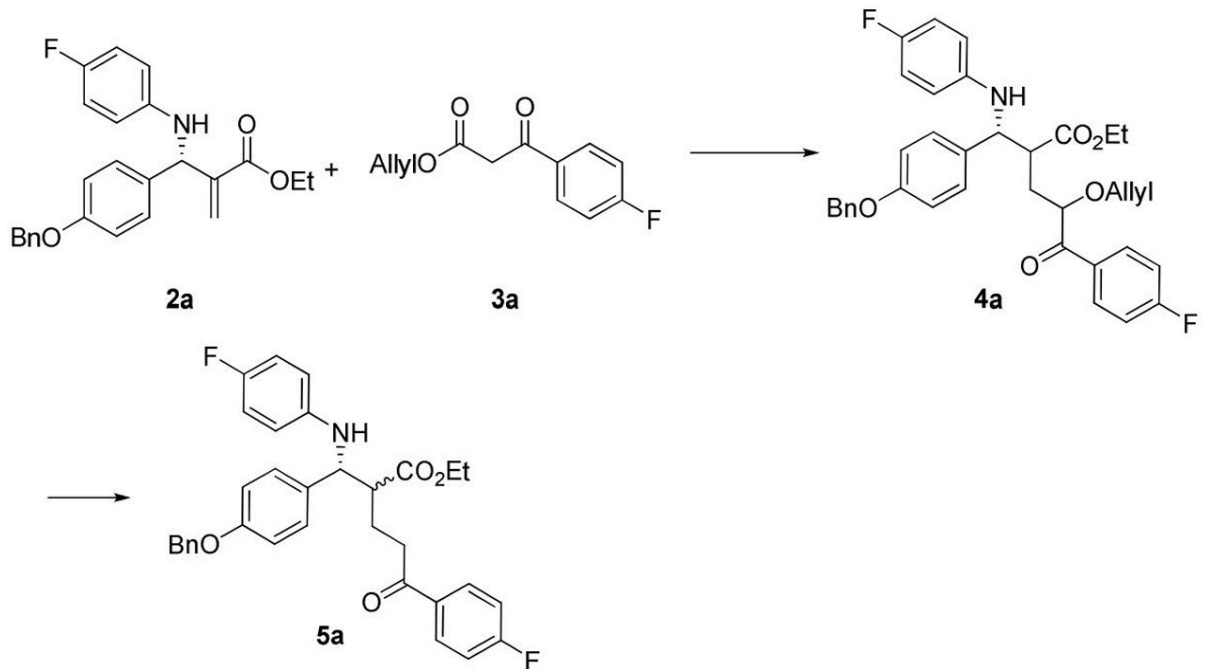
(S)-2b, 無色液体, 収率86%,  $[\alpha]_D^{20} = +89.9$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ), 95% ee [高速液体クロマトグラフィーによる測定、キラルAD-Hカラム, n-ヘキサン/イソプロパノール = 95 : 5, 1.0 mL/min, 254 nm;  $t_R$  (major) = 4.19 min;  $t_R$  (minor) = 4.63 min].  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.20 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.89-6.78 (m, 4H), 6.51-6.47 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.19-4.08 (m, 2H), 4.00 (s, br, 1H), 1.20 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H) ppm.

【 0 1 0 7 】

#### 実施例19 化合物4aの製造

(S)-2a (3.44 g, 8.48 mmol) と求核試薬3a (2.82 g, 12.7 mmol) を一つのナスフラスコに入れ、テトラヒドロフラン (100 mL)、DBU (4.25 g, 16.96 mmol) を入れた。室温で12時間攪拌した後、原料がなくなるまでTLCで検出した。反応系は、後処理をせずにそのまま次の工程に進んだ。反応式は、以下の通りである。

## 【化55】



10

ESI-MS  $m/z$ : 628.2  $[M+H^+]$ ; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd. for  $C_{37}H_{36}NO_6F_2^{+1}$ : 628.2505, Found: 628.2508  $[M+H^+]$ .

## 【0108】

## 実施例20 化合物5aの製造

実施例19の反応系に、続いてモルホリン(4.43 g、50.88 mmol)と $Pd(PPh_3)_4$  (98 mg、0.0848 mmol)を入れ、続いて室温で6時間攪拌し、濃縮した後、カラムクロマトグラフィーで精製した。

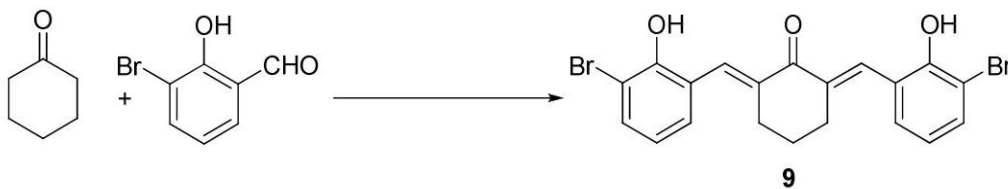
化合物2aから5aまでの総収率は74%であった。

ESI-MS  $m/z$ : 544.4  $[M+H^+]$ ; HRMS (ESI)  $m/z$ : calcd. for  $C_{33}H_{31}NO_4F_2Na^{+1}$ : 566.2113, Found: 566.2115  $[M+Na^+]$ .

## 【0109】

## 実施例21 化合物9の製造

## 【化56】



9

50 mLの一口フラスコに3-プロモサリチルアルデヒド(10.25g、51.0mmol)、シクロヘキサノン(2.5mL、25.0mmol)、エタノール(20.0 mL)、水酸化ナトリウム水溶液(20 wt%、15 mL)を入れ、室温で24時間攪拌した。反応系に100 mLの蒸留水を入れ、濃度6 mol/Lの塩酸水溶液でpH=5まで中和し、ろ過し、固体を蒸留水で洗浄して乾燥した。アセトン-石油エーテルで再結晶し、収率60%で4.6 gの黄色固体の式9化合物を得た。

40

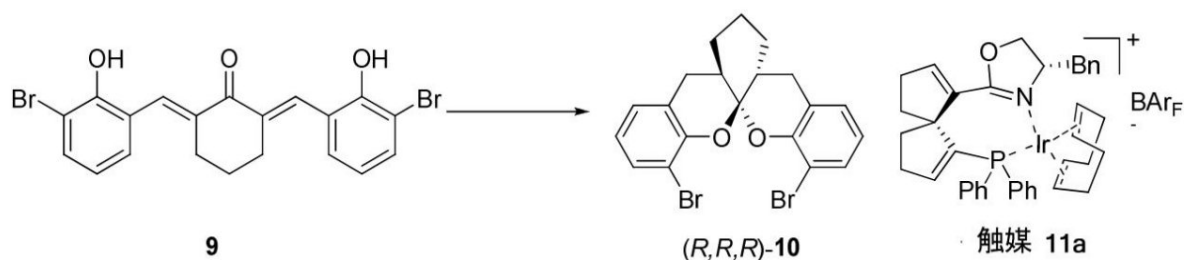
化合物9, mp 174-175 ;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9.62 (s, br, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.86 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.76 (t,  $J = 5.6$  Hz, 4H), 1.68-1.62 (m, 2H) ppm;  $^{13}C$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) 188.9, 152.5, 137.1, 133.3, 131.5, 129.5, 125.8, 120.9, 111.8, 28.0, 22.8 ppm.

## 【0110】

## 実施例22 化合物(R,R,R)-10の製造

50

## 【化57】



実施例21で製造された化合物9を水素添加の基質とし、化合物11aを触媒とし、キラル芳香族スピロケタル化合物(R,R,R)-10を製造した。反応は、化合物9(46.4mg、0.1mmol)、触媒11a(1.6mg、0.001mmol)、2mLの無水塩化メチレンを水素添加瓶に入れ、グローブボックスでオートクレーブに移した。水素ガスで3回置換した後、水素ガスを50大気圧まで導入し、室温で24時間反応させた。水素ガスをパージした後、オートクレーブを開け、減圧で溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで分離した。得られた(R,R,R)-5aの収率が93%で、ee値が>99%であった。

## 【0111】

(R,R,R)-10, 白色固体, mp 97-98 ;  $[\alpha]_{D}^{20} = -85.2$  (c 0.80,  $\text{CHCl}_3$ ), >99% ee[高速液体クロマトグラフィーによる測定、キラルAD-Hカラム, n-ヘキサン/イソブタノール = 99 : 1, 0.5 mL/min, 230 nm;  $t_R$  (major) = 11.74 min;  $t_R$  (minor) = 13.10 min].  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.36 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 7.5, 0.6 Hz, 2H), 6.77 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 16.8, 6.3 Hz, 2H), 2.70 (dd, J = 16.8 Hz, 7.2 Hz, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 148.5, 131.0, 128.3, 122.6, 121.7, 110.8, 101.9, 33.3, 27.8, 27.3, 19.1 ppm.

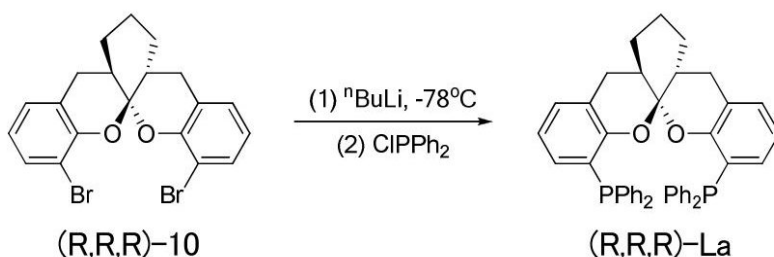
触媒11aは文献Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 5345の方法を参照して製造した。

## 【0112】

## 実施例23 キラルジホスフィン配位子(R,R,R)-La ~ (R,R,R)-Liの製造

(R,R,R)-Laの製造は、反応経路が以下の通りである。

## 【化58】



10 mLのシュレンク管を無水無酸素処理した後、基質(R,R,R)-10(175 mg、0.389 mmol)、無水テトラヒドロフラン(4 mL)を入れ、-78 に冷却し、ゆっくりn-ブチルリチウム(0.39 mL、2.5 M in hexane、0.972 mmol)を滴下し、反応混合物を-78 で0.5時間攪拌した後、ゆっくりクロロジフェニルホスフィン(0.18 mL、0.972 mmol)を滴下した。10 mLの蒸留水を入れて反応をクエンチングした後、塩化メチレンで抽出し(3 × 10 mL)、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過して濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーで精製し、目的産物の(R,R,R)-Laを得た(187 mg、収率73%)。

## 【0113】

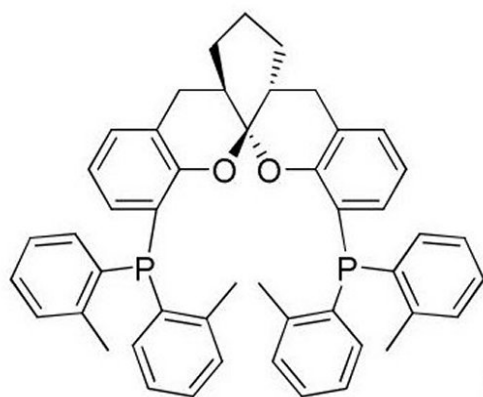
(R,R,R)-La, 白色固体. Mp 101-103 ,  $[\alpha]_{D}^{20} = +113.4$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.30-7.26 (m, 20H), 6.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.53-6.50 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 4H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.30-1.29 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 153.1 (d,  $J_{(P,C)}$  = 14.2

Hz), 137.1 (d,  $J_{(P,C)} = 11.8$  Hz), 136.7 (d,  $J_{(P,C)} = 10.9$  Hz), 134.2 (d,  $J_{(P,C)} = 21.9$  Hz), 133.9 (d,  $J_{(P,C)} = 20.2$  Hz), 130.9 (d,  $J_{(P,C)} = 3.2$  Hz), 129.9 (s), 128.5 (s), 128.2-128.1 (m), 124.9 (d,  $J_{(P,C)} = 14.1$  Hz), 120.4-120.3 (m), 101.3, 33.5, 27.6, 26.7, 19.4 ppm;  $^{31}\text{P}$ (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -15.8 (s) ppm.

【0114】

同じ方法によって、キラル芳香族スピロケタール骨格のジホスフィン配位子(R,R,R)-Lbを製造することができるが、相違点は、クロロジフェニルホスフィンの代わりにクロロジ(o-メチルフェニル)ホスフィンを使用することである。

【化59】



(R,R,R)-Lb

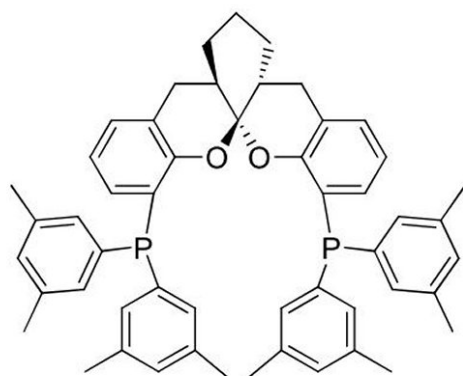
【0115】

(R,R,R)-Lb, 白色固体, 収率40%. Mp 125-127,  $[\alpha]_D^{20} = +143.5$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.24-7.12 (m, 8H), 7.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 6.88-6.85 (m, 4H), 6.79-6.72 (m, 4H), 6.53-6.50 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.34-2.23 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.34-1.15 (m, 8H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 153.5 (d,  $J_{(P,C)} = 15.2$  Hz), 143.2 (d,  $J_{(P,C)} = 28.3$  Hz), 142.7 (d,  $J_{(P,C)} = 25.9$  Hz), 135.3 (d,  $J_{(P,C)} = 11.4$  Hz), 134.9 (d,  $J_{(P,C)} = 13.8$  Hz), 133.5 (d,  $J_{(P,C)} = 40.1$  Hz), 131.0 (d,  $J_{(P,C)} = 2.9$  Hz), 130.0-129.6 (m), 128.3 (d,  $J_{(P,C)} = 15.8$  Hz), 125.8 (d,  $J_{(P,C)} = 24.0$  Hz), 123.3 (d,  $J_{(P,C)} = 12.7$  Hz), 120.6-120.5 (m), 101.4, 33.3, 27.7, 26.6, 21.2 (d,  $J_{(P,C)} = 21.1$  Hz), 21.0 (d,  $J_{(P,C)} = 23.7$  Hz), 19.3 ppm;  $^{31}\text{P}$ (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -33.4 ppm.

【0116】

同じ方法によって、キラル芳香族スピロケタール骨格のジホスフィン配位子(R,R,R)-Lcを製造することができるが、相違点は、クロロジフェニルホスフィンの代わりにクロロジ(3,5-ジメチルフェニル)ホスフィンを使用することである。

【化60】



(R,R,R)-Lc

10

20

30

40

50

## 【 0 1 1 7 】

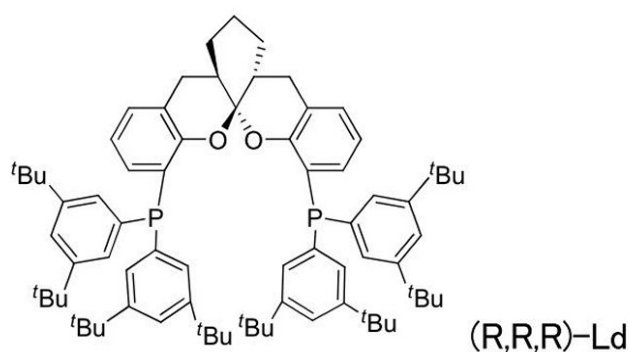
(R,R,R)-Lc, 白色固体, 収率70%. Mp 102-103,  $[\alpha]_D^{20} = +166.5$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  
 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 6.93-6.84 (m, 14H), 6.73 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.47 (t,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 2.45-2.38 (m, 4H), 2.24 (s, 12H), 2.21 (s, 12H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 153.1 (d,  $J_{(P,C)} = 14.7$  Hz), 137.3 (d,  $J_{(P,C)} = 7.4$  Hz), 137.2 (d,  $J_{(P,C)} = 7.8$  Hz), 136.9 (d,  $J_{(P,C)} = 10.2$  Hz), 136.5 (d,  $J_{(P,C)} = 10.9$  Hz), 132.1 (s), 131.8 (s), 131.5 (s), 130.8 (d,  $J_{(P,C)} = 1.5$  Hz), 130.2 (s), 129.8 (d,  $J_{(P,C)} = 41.7$  Hz), 125.5 (d,  $J_{(P,C)} = 14.2$  Hz), 120.1 (s), 120.1 (d,  $J_{(P,C)} = 1.7$  Hz), 101.1, 33.4, 27.3, 26.7, 21.3, 21.2, 19.5 ppm;  $^{31}\text{P}$ (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = -15.2 ppm.

10

## 【 0 1 1 8 】

同じ方法によって、キラル芳香族スピロケタール骨格のジホスフィン配位子(R,R,R)-Ldを製造することができるが、相違点は、クロロジフェニルホスフィンの代わりにクロロジ(3,5-ジ-*t*-ブチルフェニル)ホスフィンを使用することである。

## 【 化 6 1 】



20

## 【 0 1 1 9 】

(R,R,R)-Ld, 白色固体, 収率45%. Mp 100-101,  $[\alpha]_D^{20} = +140.5$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 6.91-6.82 (m, 14H), 6.69 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 6.37 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 2.41-2.32 (m, 4H), 2.28 (s, 36H), 2.15 (s, 36H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.30-1.28 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 155.1 (d,  $J_{(P,C)} = 15.0$  Hz), 139.5 (d,  $J_{(P,C)} = 8.4$  Hz), 137.7 (d,  $J_{(P,C)} = 8.0$  Hz), 136.1 (d,  $J_{(P,C)} = 10.8$  Hz), 135.4 (d,  $J_{(P,C)} = 11.2$  Hz), 133.4 (s), 131.8 (s), 130.9 (s), 130.8 (d,  $J_{(P,C)} = 12.0$  Hz), 130.4 (s), 129.6 (d,  $J_{(P,C)} = 42.2$  Hz), 126.5 (d,  $J_{(P,C)} = 16.2$  Hz), 120.9 (s), 120.4 (d,  $J_{(P,C)} = 2.2$  Hz), 99.1, 33.4, 29.8, 27.3, 26.7, 25.6, 21.3, 21.2, 19.5 ppm;  $^{31}\text{P}$ (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = -17.8 ppm.

30

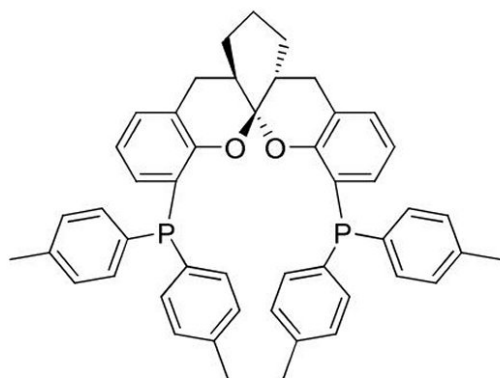
## 【 0 1 2 0 】

同じ方法によって、キラル芳香族スピロケタール骨格のジホスフィン配位子(R,R,R)-Leを製造することができるが、相違点は、クロロジフェニルホスフィンの代わりにクロロジ(*p*-メチルフェニル)ホスフィンを使用することである。

40



## 【化 6 2】



10

## 【 0 1 2 1】

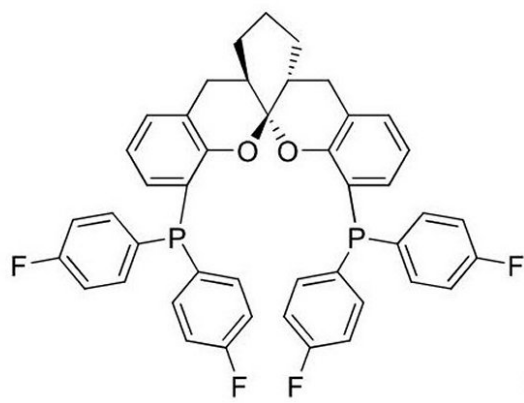
(R,R,R)-Le, 白色固体, 収率67%. Mp 90-92,  $[\alpha]_D^{20} = +118.5$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.21-7.14 (m, 8H), 7.10-7.07 (m, 8H), 6.87 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.73 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.54 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.36-2.25 (m, 16H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.32-1.26 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 4H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 153.1 (d,  $J_{(P,C)} = 14.5$  Hz), 138.2 (s), 137.8 (s), 134.3-133.8 (m), 133.4 (d,  $J_{(P,C)} = 10.4$  Hz), 130.8 (d,  $J_{(P,C)} = 2.6$  Hz), 129.7 (s), 129.0-128.9 (m), 125.5 (d,  $J_{(P,C)} = 14.0$  Hz), 120.3-120.2 (m), 101.2, 33.4, 27.6, 26.7, 21.3, 19.4 ppm;  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = -17.9 ppm.

20

## 【 0 1 2 2】

同じ方法によって、キラル芳香族スピロケタール骨格のジホスフィン配位子(R,R,R)-Lfを製造することができるが、相違点は、クロロジフェニルホスフィンの代わりにクロロジ(p-フルオロフェニル)ホスフィンを使用することである。

## 【化 6 3】



30

## 【 0 1 2 3】

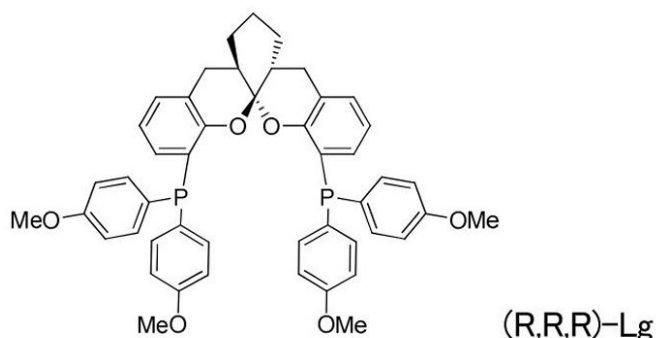
(R,R,R)-Lf, 白色固体, 収率80%. Mp 76-77,  $[\alpha]_D^{20} = +88.0$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.27-7.20 (m, 8H), 6.99-6.93 (m, 10H), 6.76 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.49-6.46 (m, 2H), 2.50-2.39 (m, 4H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.33-1.32 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 4H) ppm;  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = -17.8 ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = -112.3, -112.5 ppm.

40

## 【 0 1 2 4】

同じ方法によって、キラル芳香族スピロケタール骨格のジホスフィン配位子(R,R,R)-Lgを製造することができるが、相違点は、クロロジフェニルホスフィンの代わりにクロロジ(p-メトキシフェニル)ホスフィンを使用することである。

## 【化64】



10

## 【0125】

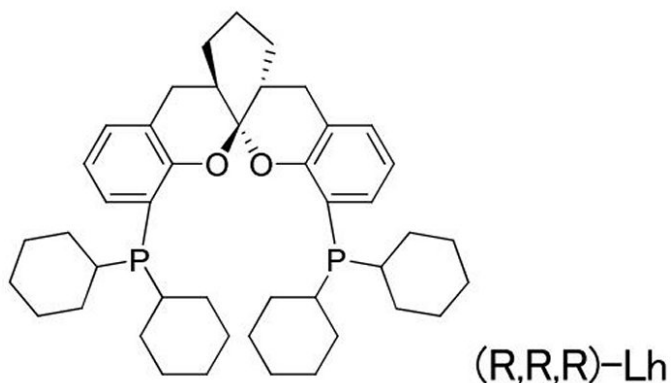
(R,R,R)-Lg, 白色固体, 収率65%. Mp 91-92,  $[\alpha]_D^{20} = +122.5$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.26-7.19 (m, 8H), 6.88-6.87 (m, 2H), 6.84-6.81 (m, 8H), 6.73 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 6.51 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.71 (s, 6H), 2.35-2.31 (m, 4H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 3H), 1.20-1.16 (m, 3H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 159.8 (d,  $J_{(P,C)} = 38.8$  Hz), 152.8 (d,  $J_{(P,C)} = 13.9$  Hz), 135.5-135.0 (m), 130.4 (s), 129.5 (s), 128.3 (d,  $J_{(P,C)} = 8.1$  Hz), 127.6 (d,  $J_{(P,C)} = 9.0$  Hz), 125.8 (d,  $J_{(P,C)} = 13.3$  Hz), 120.1 (d,  $J_{(P,C)} = 1.6$  Hz), 113.8-113.7 (m), 101.0, 55.0, 54.9, 33.4, 27.6, 26.6, 19.3 ppm;  $^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = -18.8 ppm.

20

## 【0126】

同じ方法によって、キラル芳香族スピロケタール骨格のジホスフィン配位子(R,R,R)-Lhを製造することができるが、相違点は、クロロジフェニルホスフィンの代わりにクロロジシクロヘキシルホスフィンを使用することである。

## 【化65】



30

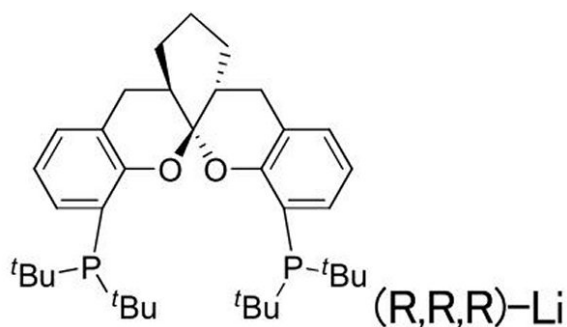
(R,R,R)-Lh, 白色固体, 収率55%. Mp 95-96,  $[\alpha]_D^{20} = +88.5$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.21-7.15 (m, 4H), 6.89-6.85 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 8H), 1.98-1.87 (m, 6H), 1.30-1.25 (m, 18H), 1.23-1.14 (m, 20 H) ppm;  $^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = -21.6 ppm.

40

## 【0127】

同じ方法によって、キラル芳香族スピロケタール骨格のジホスフィン配位子(R,R,R)-Liを製造することができるが、相違点は、クロロジフェニルホスフィンの代わりにクロロジ-t-ブチルホスフィンを使用することである。

## 【化66】



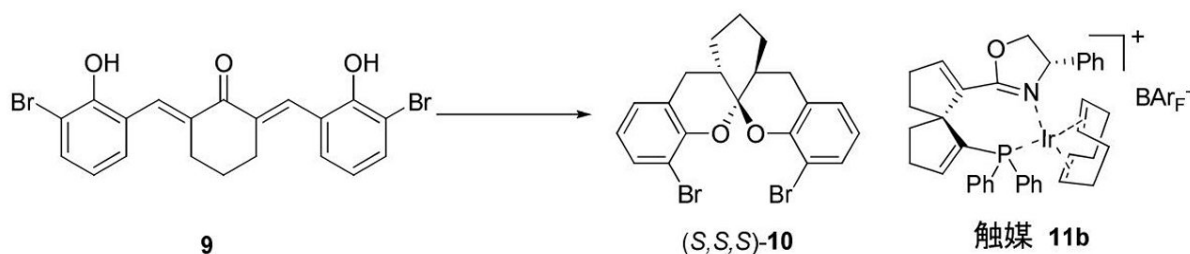
10

(R,R,R)-Li, 白色固体, 収率81%.  $[\alpha]_D^{20} = +78.1$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.28-7.21 (m, 2H), 6.99-6.81 (m, 4H), 2.38-2.21 (m, 4H), 1.98-1.88 (m, 6H), 1.66-1.45 (m, 14H), 1.30-1.29 (m, 8H), 1.17-1.15 (m, 16H) ppm;  $^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = -22.8 ppm.

## 【0128】

## 実施例24 化合物(S,S,S)-10の製造

## 【化67】



20

実施例21で製造された化合物9を水素添加の基質とし、化合物11bを触媒とし、キラル芳香族スピロケタル化合物(S,S,S)-10を製造した。反応は、化合物9(464mg、1mmol)、触媒11b(16mg、0.01mmol)、20mLの無水塩化メチレンを水素添加瓶に入れ、グローブボックスでオートクレーブに移した。水素ガスで3回置換した後、水素ガスを50大気圧まで導入し、室温で24時間反応させた。水素ガスをパーズした後、オートクレーブを開け、減圧で溶媒を除去し、残留物をカラムクロマトグラフィーで分離した。得られた化合物(S,S,S)-10の収率が91%で、ee値が>99%であった。

30

## 【0129】

触媒11bは文献Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 5345の方法を参照して製造した。(S,S,S)-10, 白色固体,  $[\alpha]_D^{20} = +86.1$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ), >99% ee[高速液体クロマトグラフィーによる測定、キラルAD-Hカラム, n-ヘキサン/イソブタノール = 99 : 1, 0.5 mL/min, 230 nm;  $t_R$  (minor) = 11.87 min;  $t_R$  (major) = 14.10 min].  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 7.36 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 7.5, 0.6 Hz, 2H), 6.77 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 16.8, 6.3 Hz, 2H), 2.70 (dd, J = 16.8 Hz, 7.2 Hz, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 4H) ppm.

40

## 【0130】

## 実施例25 キラルジホスフィン配位子(S,S,S)-La ~ (S,S,S)-Liの製造

実施例23の製造方法を参照したが、相違点は、(R,R,R)-10の代わりに(S,S,S)-10を使用したことで、即ち、それぞれキラルジホスフィン配位子(S,S,S)-La ~ (S,S,S)-Liを製造し、核磁気共鳴データが(R,R,R)-La ~ (R,R,R)-Liと同様である。

(S,S,S)-La, 白色固体,  $[\alpha]_D^{20} = -113.7$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );

(S,S,S)-Lb, 白色固体,  $[\alpha]_D^{20} = -145.5$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );

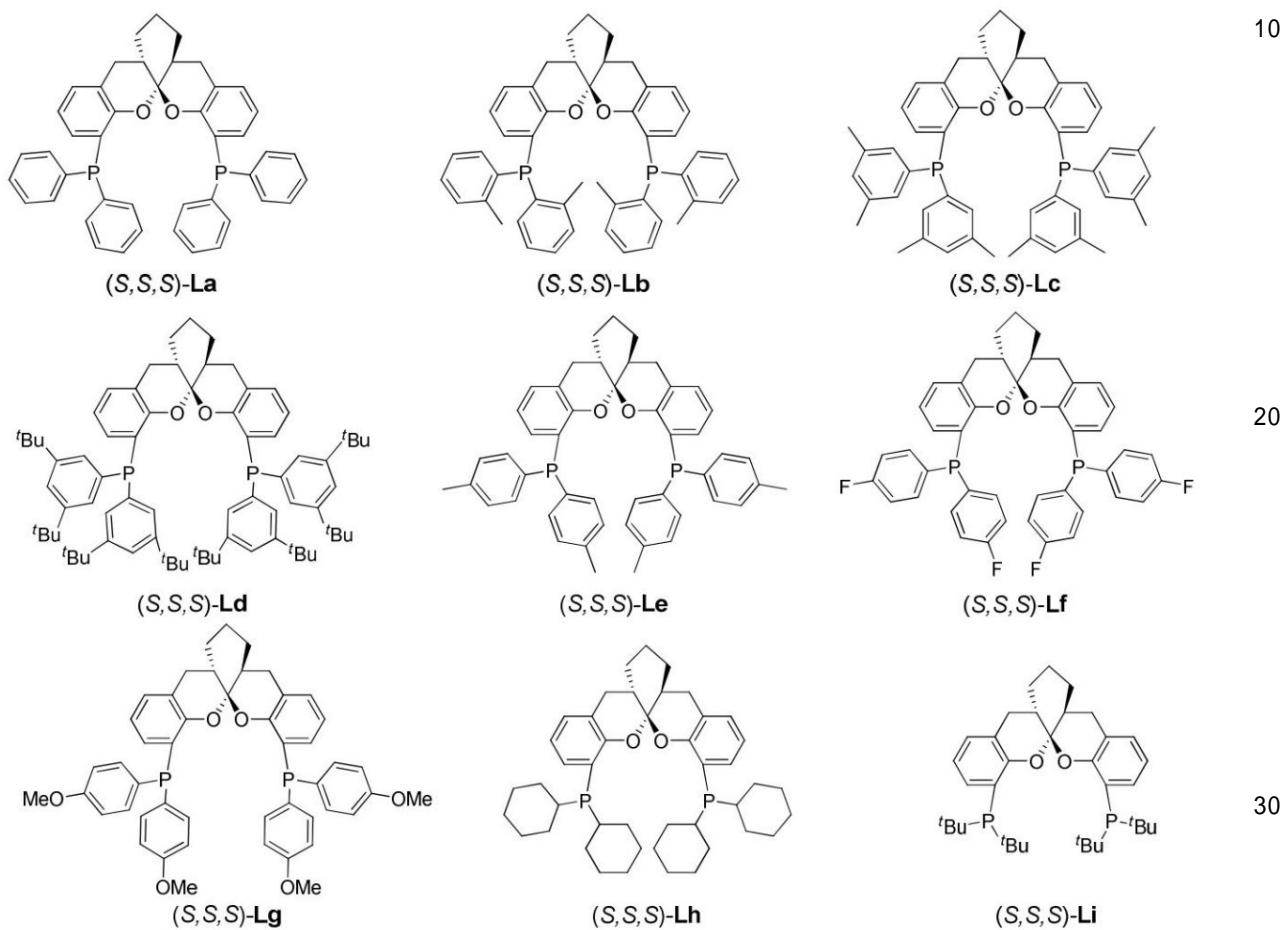
(S,S,S)-Lc, 白色固体,  $[\alpha]_D^{20} = -164.5$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );

50

(S,S,S)-Ld, 白色固体,  $[\alpha]_D^{20} = -145.2$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  
 (S,S,S)-Le, 白色固体,  $[\alpha]_D^{20} = -117.6$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  
 (S,S,S)-Lf, 白色固体,  $[\alpha]_D^{20} = -87.2$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  
 (S,S,S)-Lg, 白色固体,  $[\alpha]_D^{20} = -125.4$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  
 (S,S,S)-Lh, 白色固体,  $[\alpha]_D^{20} = -85.1$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ );  
 (S,S,S)-Li, 白色固体,  $[\alpha]_D^{20} = -78.3$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ).

【 0 1 3 1 】

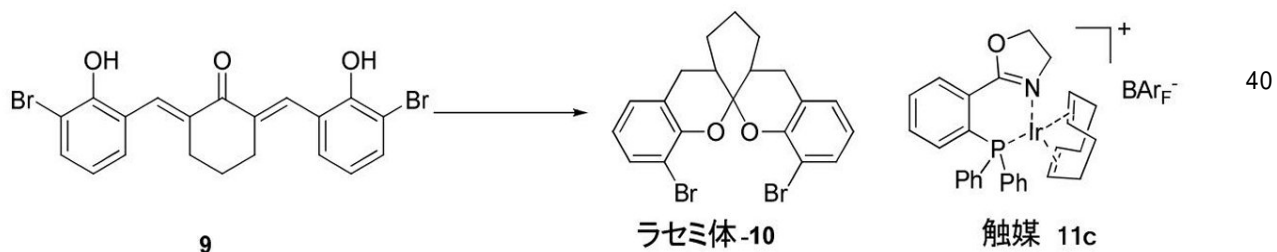
【 化 6 8 】



【 0 1 3 2 】

実施例26

【 化 6 9 】



実施例21で製造された化合物9を水素添加の基質とし、非キラル化合物11cを触媒とし、ラセミ体の芳香族スピロケタール化合物10を製造した。反応は、化合物3a(306 mg、1 mmol)、触媒11c(74 mg、0.05 mmol)、20mLの無水塩化メチレンを水素添加瓶に入れ、グローブボックスでオートクレーブに移した。水素ガスで3回置換した後、水素ガスを50大気圧まで導入し、室温で24時間反応させた。水素ガスをパージした後、オートクレーブを開け

、減圧で溶媒を除去し、核磁気共鳴で産物のシス/トランス比を確認し、残留物をカラムクロマトグラフィーで分離した。収率90%でラセミ体の化合物10を得た。

触媒11cは文献Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2897の方法を参照して製造した。

【 0 1 3 3 】

実施例27 ラセミ体のジホスフィン配位子La-Liの製造

実施例23の製造方法を参照したが、相違点は、(R,R,R)-10の代わりにラセミ体の化合物10を使用したことで、即ち、それぞれラセミ体のジホスフィン配位子La-Liを製造した。

【 0 1 3 4 】

各文献がそれぞれ単独に引用されるように、本発明に係るすべての文献は本出願で参考として引用する。また、本発明の上記の内容を読み終わった後、この分野の技術者が本発明を各種の変動や修正をすることができるが、それらの等価の様態のものは本発明の請求の範囲に含まれることが理解されるべきである。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 C 229/42	(2006.01)	C 0 7 C 229/42	
C 0 7 C 69/736	(2006.01)	C 0 7 C 69/736	
C 0 7 C 67/343	(2006.01)	C 0 7 C 67/343	
C 0 7 D 205/08	(2006.01)	C 0 7 F 7/18	J
B 0 1 J 31/24	(2006.01)	C 0 7 D 205/08	K
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	B 0 1 J 31/24	Z
A 6 1 K 31/397	(2006.01)	C 0 7 F 7/18	A
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0
		A 6 1 K 31/397	
		A 6 1 P 3/06	

(74)代理人 100102842

弁理士 葛和 清司

(72)発明者 ディン, クイリン

中華人民共和国 上海 2 0 0 0 3 2、スーファイ ディストリクト、リンリン ロード ナンバー  
3 4 5

(72)発明者 ワン, シャオミン

中華人民共和国 上海 2 0 0 0 3 2、スーファイ ディストリクト、リンリン ロード ナンバー  
3 4 5

(72)発明者 ワン, ツェン

中華人民共和国 上海 2 0 0 0 3 2、スーファイ ディストリクト、リンリン ロード ナンバー  
3 4 5

審査官 瀬下 浩一

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C

B 0 1 J

C 0 7 B

C 0 7 F C A S R E A C T ( S T N )

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )