

(19) 日本国特許庁(JP)

## 再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02013/183642

発行日 平成28年2月1日(2016.2.1)

(43) 国際公開日 平成25年12月12日(2013.12.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 401/04</b> (2006.01)	C O 7 D 401/04 C S P	4 C O 3 4
<b>C O 7 D 223/14</b> (2006.01)	C O 7 D 223/14	4 C O 6 3
<b>B O 1 J 31/02</b> (2006.01)	B O 1 J 31/02 1 O 2 Z	4 G 1 6 9
<b>C O 7 B 53/00</b> (2006.01)	C O 7 B 53/00 B	4 H O 0 6
<b>C O 7 B 61/00</b> (2006.01)	C O 7 B 61/00 3 O O	4 H O 3 9

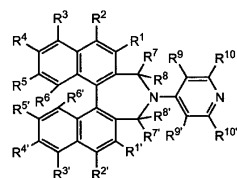
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 54 頁)

出願番号 特願2014-520009 (P2014-520009)	(71) 出願人 504147243 国立大学法人 岡山大学 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2013/065486	
(22) 国際出願日 平成25年6月4日(2013.6.4)	
(31) 優先権主張番号 特願2012-128070 (P2012-128070)	(74) 代理人 100113181 弁理士 中務 茂樹
(32) 優先日 平成24年6月5日(2012.6.5)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(74) 代理人 100180600 弁理士 伊藤 俊一郎
(31) 優先権主張番号 特願2013-44808 (P2013-44808)	(72) 発明者 菅 誠治 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 国立大学法人岡山大学内
(32) 優先日 平成25年3月6日(2013.3.6)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(72) 発明者 萬代 大樹 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 国立大学法人岡山大学内
	Fターム(参考) 4C034 DM01 4C063 AA01 BB02 CC19 DD12 EE10 最終頁に続く

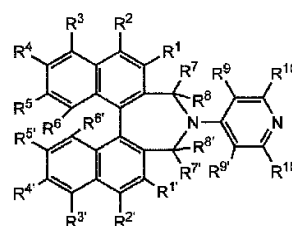
(54) 【発明の名称】 軸不斉を有するピリジン誘導体又はその塩、及びその製造方法並びにそれからなる不斉触媒

## (57) 【要約】

光学活性体を良好なエナンチオ選択性で得ることのできる、下記一般式(1)で示されるピリジン誘導体又はその塩が提供される。



(1)



(1)

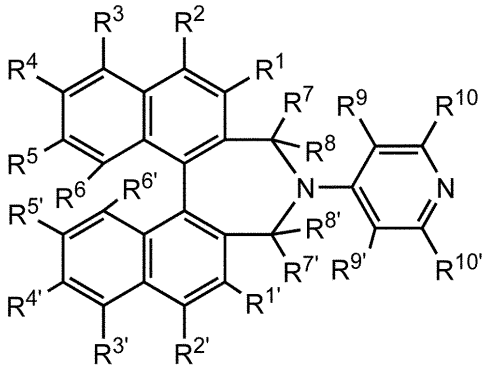
[式中、R1~R6及びR1'~R6'は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アリール基、アシル基、アリールアルキル基、アルキルシリル基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、複素芳香環基、スルホニルオキシ基、アミノ基、アミド基、ニトロ基、水酸基、アリールシリル基、アリールアルキルシリル基、又はハロゲン原子であり、R7、R7'、R8及びR8'は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルコキシ基、又はハロゲン原子であり、R9、R9'、R

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記一般式(1)で示されるピリジン誘導体又はその塩。

## 【化 1】



(1)

10

[式中、 $R^1 \sim R^6$  及び  $R^{1'} \sim R^{6'}$  は、それぞれ独立して水素原子、炭素数 1 ~ 10 のアルキル基、炭素数 2 ~ 10 のアルケニル基、炭素数 2 ~ 10 のアルキニル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基、炭素数 6 ~ 15 のアリール基、炭素数 2 ~ 10 のアシル基、炭素数 7 ~ 15 のアリールアルキル基、炭素数 3 ~ 10 のアルキルシリル基、炭素数 2 ~ 10 のアルコシカルボニル基、炭素数 1 ~ 10 のアルキルチオ基、炭素数 6 ~ 15 のアリールチオ基、炭素数 4 ~ 10 の複素芳香環基、スルホニルオキシ基、アミノ基、アミド基、ニトロ基、水酸基、アリールシリル基、アリールアルキルシリル基、又はハロゲン原子であり、

20

$R^7$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^8$  及び  $R^{8'}$  は、それぞれ独立して水素原子、炭素数 1 ~ 10 のアルキル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基、又はハロゲン原子であり、

$R^9$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{10'}$  は、それぞれ独立して水素原子、炭素数 1 ~ 10 のアルキル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基、又はハロゲン原子である。]

## 【請求項 2】

請求項 1 記載のピリジン誘導体又はその塩からなる不斉触媒。

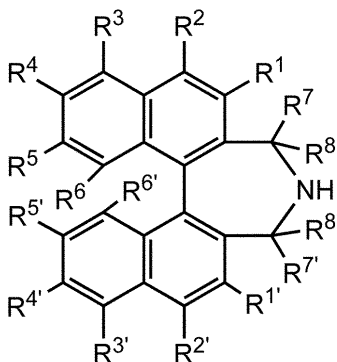
## 【請求項 3】

前記一般式(1)で示されるピリジン誘導体又はその塩の製造方法であって、

30

下記一般式(2)：

## 【化 2】



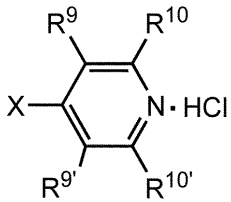
(2)

40

[式中、 $R^1 \sim R^8$  及び  $R^{1'} \sim R^{8'}$  は、前記一般式(1)と同義である。]

で示されるピナフチル誘導体を下記一般式(3)：

## 【化 3】



(3)

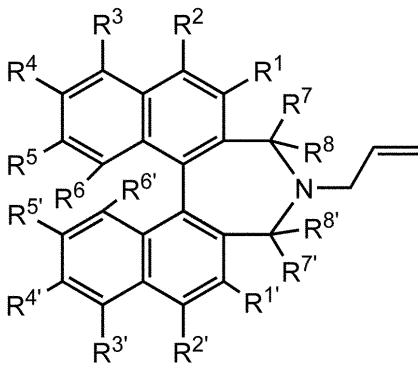
[式中、 $R^9$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{10'}$ は、前記一般式(1)と同義であり、Xはハロゲン原子である。]

で示される4-ハロゲノピリジン誘導体の塩と反応させることを特徴とする請求項1記載のピリジン誘導体又はその塩の製造方法。 10

## 【請求項 4】

下記一般式(4)：

## 【化 4】



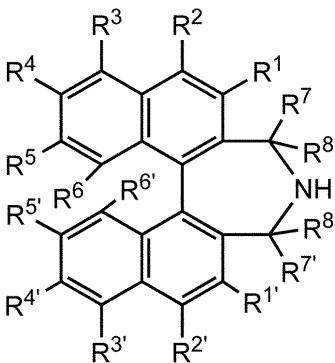
(4)

20

[式中、 $R^1 \sim R^8$ 及び $R^{1'} \sim R^{8'}$ は前記一般式(1)と同義である。]

で示されるアリルピナフチル誘導体を出発化合物として下記一般式(2)：

## 【化 5】



(2)

30

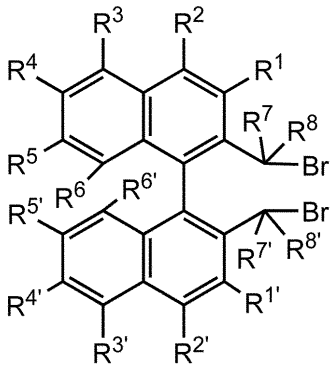
[式中、 $R^1 \sim R^8$ 及び $R^{1'} \sim R^{8'}$ は、前記一般式(1)と同義である。]

で示されるピナフチル誘導体を得る工程を有する請求項3記載のピリジン誘導体又はその塩の製造方法。 40

## 【請求項 5】

下記一般式(5)：

## 【化 6】

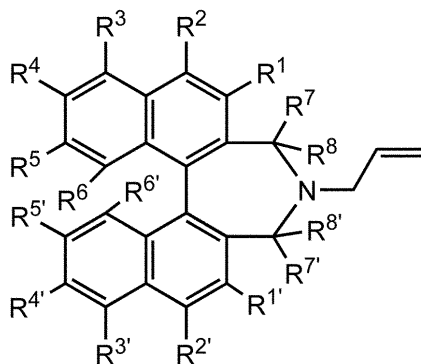


(5)

10

[ 式中、 $R^1 \sim R^8$  及び  $R^{1'} \sim R^{8'}$  は前記一般式 (1) と同義である。 ]  
 で示されるジプロモビナフチル誘導体を出発化合物として下記一般式 (4) :

## 【化 7】



(4)

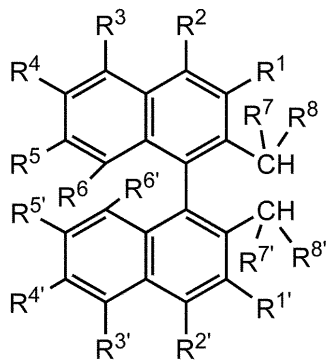
20

[ 式中、 $R^1 \sim R^8$  及び  $R^{1'} \sim R^{8'}$  は前記一般式 (1) と同義である。 ]  
 で示されるアリルビナフチル誘導体を得る工程を有する請求項 3 又は 4 記載のピリジン誘導体又はその塩の製造方法。

## 【請求項 6】

下記一般式 (6) :

## 【化 8】



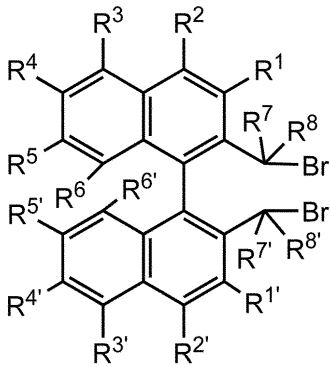
(6)

30

40

[ 式中、 $R^1 \sim R^8$  及び  $R^{1'} \sim R^{8'}$  は前記一般式 (1) と同義である。 ]  
 で示されるビナフチル誘導体を出発化合物として下記一般式 (5) :

## 【化 9】



(5)

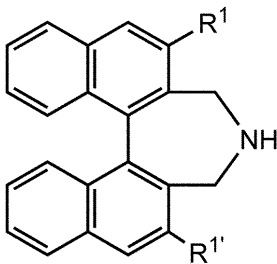
10

[ 式中、 $R^1 \sim R^8$  及び  $R^{1'} \sim R^{8'}$  は前記一般式 (1) と同義である。 ]  
 で示されるジプロモビナフチル誘導体を得る工程を有する請求項 3 ~ 5 のいずれか記載の  
 ピリジン誘導体又はその塩の製造方法。

## 【請求項 7】

下記一般式 (7) で示されるビナフチル誘導体。

## 【化 10】



(7)

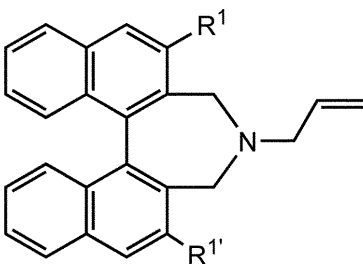
20

[ 式中、 $R^1$  が炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基であり、 $R^{1'}$  が水素原子又は炭素数 1 ~  
 10 のアルコキシ基である。 ]

## 【請求項 8】

下記一般式 (8) で示されるアリルビナフチル誘導体。

## 【化 11】



(8)

30

[ 式中、 $R^1$  が炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基であり、 $R^{1'}$  が水素原子又は炭素数 1 ~  
 10 のアルコキシ基である。 ]

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、ビナフチル基を有するピリジン誘導体又はその塩、及びその製造方法並びに  
 それからなる不斉触媒に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

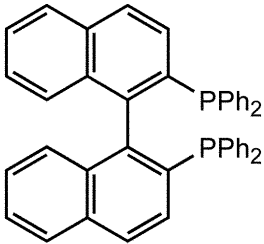
ビナフチル基を有する化合物が不斉合成触媒に広く利用されている。例えば、下記式に  
 示すBINAP [ (1,1-binaphthalene)-2,2-diylbis(diphenylphosphine) ] を配位子として用  
 いた遷移金属錯体は、不斉合成用触媒として優れた性能を示すことが知られており、最も

50

汎用的に用いられている不斉配位子の一つである。しかしながら、反応の種類や条件によっては、BINAPを含む不斉触媒を用いた場合に、反応の進行が不十分となったり、エナンチオ選択性が不十分となったりする場合があった。

【0003】

【化1】



(BINAP)

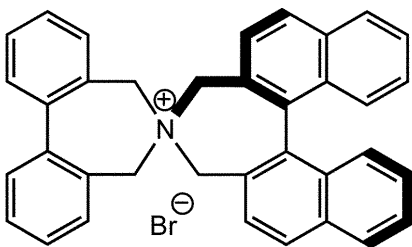
10

【0004】

ビナフチル基を有する化合物に関して、特許文献1には下記のようなビナフチル基及びビフェニル基を有するN-スピロ不斉相間移動触媒が記載されている。これによれば、天然又は非天然の各種-アミノ酸誘導体を立体選択的に合成することができるとされている。しかしながら、このようなN-スピロ不斉相間移動触媒を合成する工程数が多く、エナンチオ選択性が良好ではない場合もあり改善が望まれていた。

【0005】

【化2】



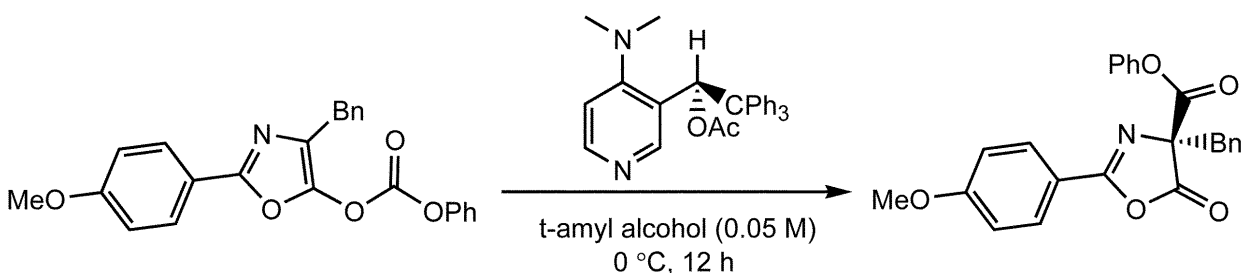
【0006】

また、非特許文献1には、不斉求核触媒を用いたSteglich転位反応により、(S)-phenyl 4-benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylateが得られることが記載されている。しかしながら、この反応に用いられる光学的に純粋な不斉求核触媒は、光学活性な酸を用いてラセミ体を複数回光学分割することにより得られるものであるため、コスト高になるという問題があり改善が望まれていた。

30

【0007】

【化3】



40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】特開2002-326992号公報

【非特許文献】

【0009】

50

【非特許文献 1】 Scott A. Shaw et al., J. Am.Chem. Soc., 2006, Vol.128, No.3, p.9 25-934

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

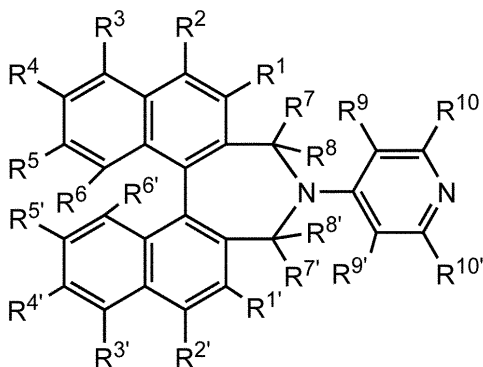
本発明は上記課題を解決するためになされたものであり、ピナフチル基を有するピリジン誘導体又はその塩を提供することを目的とするものである。また、医薬品中間体などに好適に用いられる光学活性体を良好なエナンチオ選択性で得ることのできる、ピリジン誘導体又はその塩からなる不斉触媒を提供することを目的とするものである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

上記課題は、下記一般式(1)で示されるピリジン誘導体又はその塩を提供することによって解決される。

【化 4】



(1)

20

[式中、 $R^1 \sim R^6$  及び  $R^{1'} \sim R^{6'}$  は、それぞれ独立して水素原子、炭素数 1 ~ 10 のアルキル基、炭素数 2 ~ 10 のアルケニル基、炭素数 2 ~ 10 のアルキニル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基、炭素数 6 ~ 15 のアリール基、炭素数 2 ~ 10 のアシル基、炭素数 7 ~ 15 のアリールアルキル基、炭素数 3 ~ 10 のアルキルシリル基、炭素数 2 ~ 10 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 ~ 10 のアルキルチオ基、炭素数 6 ~ 15 のアリールチオ基、炭素数 4 ~ 10 の複素芳香環基、スルホニルオキシ基、アミノ基、アミド基、ニトロ基、水酸基、アリールシリル基、アリールアルキルシリル基、又はハロゲン原子であり、

$R^7$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^8$  及び  $R^{8'}$  は、それぞれ独立して水素原子、炭素数 1 ~ 10 のアルキル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基、又はハロゲン原子であり、

$R^9$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{10'}$  は、それぞれ独立して水素原子、炭素数 1 ~ 10 のアルキル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基、又はハロゲン原子である。]

【0012】

このとき、前記ピリジン誘導体又はその塩からなる不斉触媒が本発明の好適な実施態様である。

【0013】

また、上記課題は、下記一般式(2)：

40

【化5】



10

[式中、 $R^1 \sim R^8$  及び  $R^{1'} \sim R^{8'}$  は、前記一般式(1)と同義である。]  
 で示されるピナフチル誘導体を下記一般式(3)：

【化6】



20

[式中、 $R^9$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{10'}$  は、前記一般式(1)と同義であり、Xはハロゲン原子である。]

で示される4-ハロゲノピリジン誘導体の塩と反応させて上記一般式(1)で示されるピリジン誘導体又はその塩の製造方法を提供することによっても解決される。

【0014】

このとき、下記一般式(4)：

【化7】



30

[式中、 $R^1 \sim R^8$  及び  $R^{1'} \sim R^{8'}$  は前記一般式(1)と同義である。]  
 で示されるアリルピナフチル誘導体を出発化合物として下記一般式(2)：

【化8】



50



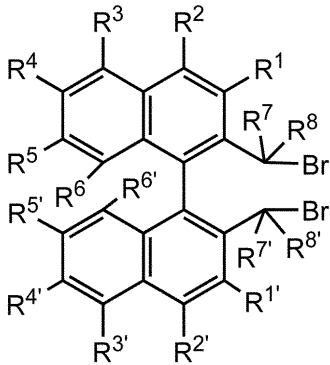
[ 式中、 $R^1 \sim R^8$  及び  $R^{1'} \sim R^{8'}$  は、前記一般式 ( 1 ) と同義である。 ]

で示されるピナフチル誘導体を得る工程を有するピリジン誘導体又はその塩の製造方法が本発明の好適な実施態様である。

【 0 0 1 5 】

また、このとき、下記一般式 ( 5 ) :

【 化 9 】



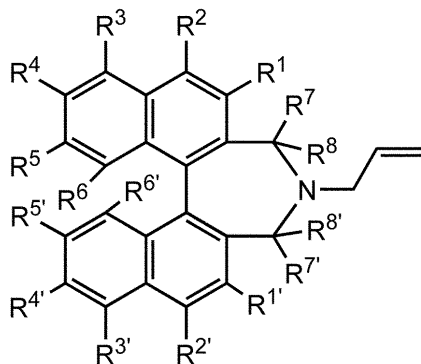
10

(5)

[ 式中、 $R^1 \sim R^8$  及び  $R^{1'} \sim R^{8'}$  は前記一般式 ( 1 ) と同義である。 ]

で示されるジプロモピナフチル誘導体を出発化合物として下記一般式 ( 4 ) :

【 化 1 0 】



20

(4)

[ 式中、 $R^1 \sim R^8$  及び  $R^{1'} \sim R^{8'}$  は前記一般式 ( 1 ) と同義である。 ]

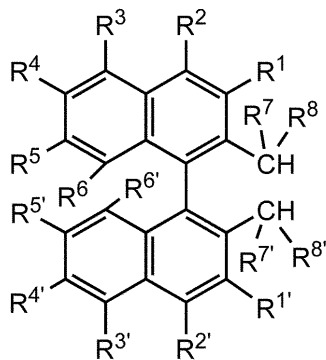
30

で示されるアリルピナフチル誘導体を得る工程を有するピリジン誘導体又はその塩の製造方法が本発明の好適な実施態様である。

【 0 0 1 6 】

また、このとき、下記一般式 ( 6 ) :

【 化 1 1 】



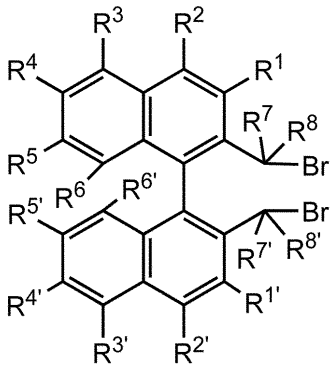
40

(6)

[ 式中、 $R^1 \sim R^8$  及び  $R^{1'} \sim R^{8'}$  は前記一般式 ( 1 ) と同義である。 ]

で示されるピナフチル誘導体を出発化合物として下記一般式 ( 5 ) :

## 【化 1 2】



(5)

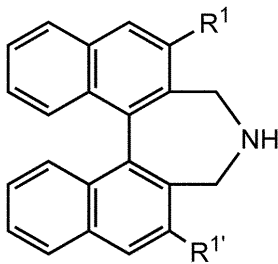
10

[ 式中、 $R^1 \sim R^8$  及び  $R^{1'} \sim R^{8'}$  は前記一般式 (1) と同義である。 ]  
 で示されるジプロモビナフチル誘導体を得る工程を有するピリジン誘導体又はその塩の製造方法も本発明の好適な実施態様である。

## 【 0 0 1 7】

また、上記課題は、下記一般式 (7) で示されるビナフチル誘導体を提供することによって解決される。

## 【化 1 3】



(7)

20

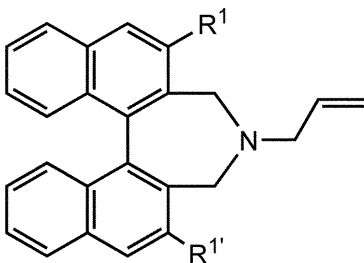
[ 式中、 $R^1$  が炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基であり、 $R^{1'}$  が水素原子又は炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基である。 ]

## 【 0 0 1 8】

また、上記課題は、下記一般式 (8) で示されるアリルビナフチル誘導体を提供することによっても解決される。

30

## 【化 1 4】



(8)

40

[ 式中、 $R^1$  が炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基であり、 $R^{1'}$  が水素原子又は炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基である。 ]

## 【発明の効果】

## 【 0 0 1 9】

本発明により、ビナフチル基を有するピリジン誘導体又はその塩を合成することができる。こうして得られた本発明のピリジン誘導体又はその塩は、不斉触媒として用いた場合に、医薬品中間体などに好適に用いられる光学活性体を良好なエナンチオ選択性で得ることができる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 2 0】

50

【図 1】実施例 13 で得られた式 (S) - (D) - 1 で示される化合物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル図である。

【図 2】実施例 13 で得られた式 (S) - (D) - 2 で示される化合物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル図である。

【図 3】実施例 13 で得られた式 (S) - (D) - 3 で示される化合物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル図である。

【図 4】実施例 13 で得られた式 (S) - (D) - 4 で示される化合物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル図である。

【図 5】実施例 13 で得られた式 (S) - (D) - 5 で示される化合物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル図である。

10

【図 6】実施例 13 で得られた式 (S) - (D) - 6 で示される化合物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル図である。

【図 7】実施例 13 で得られた式 (S) - (D) - 7 で示される化合物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル図である。

【図 8】実施例 13 で得られた式 (S) - (D) - 8 で示される化合物と未反応の原料化合物との混合物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル図である。

【図 9】実施例 13 で得られた式 (S) - (D) - 9 で示される化合物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル図である。

【図 10】実施例 13 で得られた式 (S) - (D) - 10 で示される化合物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル図である。

20

【図 11】実施例 13 で得られた式 (S) - (D) - 11 で示される化合物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル図である。

【図 12】実施例 15 で得られた式 (S) - (F) - 1 で示される化合物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル図である。

【図 13】実施例 15 で得られた式 (S) - (F) - 2 で示される化合物と未反応の原料化合物との混合物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル図である。

【図 14】実施例 15 で得られた式 (S) - (F) - 3 で示される化合物と未反応の原料化合物との混合物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル図である。

【図 15】実施例 15 で得られた式 (S) - (F) - 4 で示される化合物と未反応の原料化合物との混合物の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル図である。

30

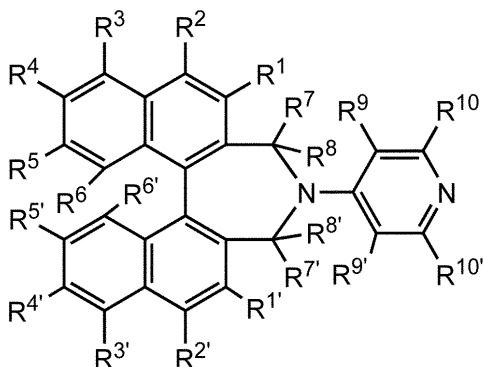
【発明を実施するための形態】

【0021】

本発明のピリジン誘導体又はその塩は、下記一般式 (1) で示されるものである。

【0022】

【化 15】



(1)

40

[式中、 $R^1 \sim R^6$  及び  $R^{1'} \sim R^{6'}$  は、それぞれ独立して水素原子、炭素数 1 ~ 10 のアルキル基、炭素数 2 ~ 10 のアルケニル基、炭素数 2 ~ 10 のアルキニル基、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基、炭素数 6 ~ 15 のアリール基、炭素数 2 ~ 10 のアシル基、炭素数 7 ~ 15 のアリールアルキル基、炭素数 3 ~ 10 のアルキルシリル基、炭素数 2 ~ 10 のアルコキシカルボニル基、炭素数 1 ~ 10 のアルキルチオ基、炭素数 6 ~ 15 のアリ

50

ールチオ基、炭素数4～10の複素芳香環基、スルホニルオキシ基、アミノ基、アミド基、ニトロ基、水酸基、アリールシリル基、アリールアルキルシリル基、又はハロゲン原子であり、

$R^7$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^8$  及び  $R^{8'}$  は、それぞれ独立して水素原子、炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、又はハロゲン原子であり、

$R^9$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10}$  及び  $R^{10'}$  は、それぞれ独立して水素原子、炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、又はハロゲン原子である。]

#### 【0023】

上記一般式(1)において、 $R^1 \sim R^6$  及び  $R^{1'} \sim R^{6'}$  は、それぞれ独立して水素原子、炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基、炭素数2～10のアルキニル基、炭素数1～10のアルコキシ基、炭素数6～15のアリール基、炭素数2～10のアシル基、炭素数7～15のアリールアルキル基、炭素数3～10のアルキルシリル基、炭素数2～10のアルコキシカルボニル基、炭素数1～10のアルキルチオ基、炭素数6～15のアリールチオ基、炭素数4～10の複素芳香環基、スルホニルオキシ基、アミノ基、アミド基、ニトロ基、水酸基、アリールシリル基、アリールアルキルシリル基、又はハロゲン原子である。中でも、 $R^1 \sim R^6$  及び  $R^{1'} \sim R^{6'}$  としては、水素原子、炭素数1～10のアルキル基、炭素数1～10のアルコキシ基、炭素数6～15のアリール基、炭素数7～15のアリールアルキル基、及びハロゲン原子からなる群から選択される少なくとも1種の置換基が好適に用いられる。

#### 【0024】

上記一般式(1)における  $R^1 \sim R^6$  及び  $R^{1'} \sim R^{6'}$  に用いられる炭素数1～10のアルキル基としては、直鎖や分岐鎖のアルキル基であってもよいし、環状のシクロアルキル基であってもよい。例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、2-エチルヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基、*n*-デシル基等の直鎖や分岐鎖のアルキル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプタニル基、シクロオクタニル基、シクロノナニル基、シクロデカニル基等のシクロアルキル基が挙げられる。

#### 【0025】

上記炭素数1～10のアルキル基は更に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等のアリール基；ピリジル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラジニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基等の複素芳香環基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、ノニルオキシ基、デシルオキシ基、ドデシルオキシ基等のアルコキシ基；メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基等のアルキルチオ基；フェニルチオ基、ナフチルチオ基等のアリールチオ基；*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ基、*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ基等の三置換シリルオキシ基；アセトキシ基、プロパノイルオキシ基、ブタノイルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基等のアシロキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、ヘプチルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基等のアルキルスルフィニル基；フェニルスルフィニル基等のアリールスルフィニル基；メチルスルフォニルオキシ基、エチルスルフォニルオキシ基、フェニルスルフォニルオキシ基、メトキシスルフォニル基、エトキシスルフォ

ニル基、フェニルオキシスルフォニル基等のスルホン酸エステル基；アミノ基；水酸基；シアノ基；ニトロ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；などが挙げられる。

【0026】

上記炭素数2～10のアルケニル基としては、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、ビニル基、アリル基、メチルビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられる。これらアルケニル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、アルキル基の説明のところで例示された置換基と同様のものを用いることができる。

10

【0027】

上記炭素数2～10のアルキニル基としては、直鎖であっても分岐鎖であってもよく、エチニル基、プロピニル基、プロパルギル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、フェニルエチニル基等が挙げられる。これらアルキニル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、アルキル基の説明のところで例示された置換基と同様のものを用いることができる。

【0028】

上記炭素数1～10のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、2-エチルヘキシルオキシ基、*n*-ヘプチルオキシ基、*n*-オクチルオキシ基、*n*-ノニルオキシ基、*n*-デシルオキシ基等が挙げられる。これらアルコキシ基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、アルキル基の説明のところで例示されたアルコキシ基以外の置換基を同様に用いることができる。

20

【0029】

上記炭素数6～15のアリール基としては、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等が挙げられる。これらアリール基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、アルキル基の説明のところで例示されたアリール基以外の置換基や、上述のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等を用いることができる。

30

【0030】

上記炭素数2～10のアシル基としては、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ベンゾイル基等が挙げられる。これらアシル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、アルキル基の説明のところで例示された置換基と同様のものを用いることができる。

【0031】

上記炭素数7～15のアリールアルキル基としては、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、フェネチル基、ジフェニルメチル基等が挙げられる。これらアリールアルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、アルキル基の説明のところで例示された置換基と同様のものを用いることができる。

40

【0032】

上記炭素数3～10のアルキルシリル基としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基等が挙げられる。これらアルキルシリル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、アルキル基の説明のところで例示された置換基と同様のものを用いることができる。

【0033】

上記炭素数2～10のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブト

50

キシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、ヘプチルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。これらアルコキシカルボニル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、アルキル基の説明のところでは例示されたアルコキシカルボニル基以外の置換基を用いることができる。

#### 【0034】

上記炭素数1～10のアルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基等が挙げられる。また、上記炭素数6～15のアリールチオ基としては、フェニルチオ基、ナフチルチオ基等が挙げられる。これらアルキルチオ基やアリールチオ基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、アルキル基の説明のところでは例示されたアルキルチオ基やアリールチオ基以外の置換基を同様に用いることができる。

10

#### 【0035】

上記炭素数4～10の複素芳香環基としては、ピリジル基、チエニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラジニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基等が挙げられる。これら複素芳香環基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、アルキル基の説明のところでは例示された複素芳香環基以外の置換基や、上述のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等を用いることができる。

20

#### 【0036】

上記スルホニルオキシ基としては、炭素数1～10のアルキル基を有するスルホニルオキシ基（以下、アルキルスルホニルオキシ基と略記することがある）、炭素数6～15のアリール基を有するスルホニルオキシ基（以下、アリールスルホニルオキシ基と略記することがある）等が挙げられる。炭素数1～10のアルキル基及び炭素数6～15のアリール基としては、上記説明した置換基と同様のものを用いることができる。アルキルスルホニルオキシ基としては、メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、n-プロパンスルホニルオキシ基、イソプロパンスルホニルオキシ基、n-ブタンスルホニルオキシ基、tert-ブタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。これらアルキルスルホニルオキシ基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、アルキル基の説明のところでは例示された置換基と同様のものを用いることができ、好適な置換基としてハロゲン原子が挙げられる。ハロゲン原子を有するアルキルスルホニルオキシ基としては、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が好適に用いられる。アリールスルホニルオキシ基としては、ベンゼンスルホニルオキシ基、ナフタレンスルホニルオキシ基、ピフェニルスルホニルオキシ基等が挙げられる。これらアリールスルホニルオキシ基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、アルキル基の説明のところでは例示されたアリール基以外の置換基や、上述のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等を用いることができ、好適な置換基としてアルキル基が挙げられる。アルキル基を有するアリールスルホニルオキシ基としては、パラトルエンスルホニルオキシ基等が好適に用いられる。

30

#### 【0037】

上記アミノ基としては、1級アミノ基（ $-NH_2$ ）の他、2級アミノ基、3級アミノ基であっても良い。2級アミノ基は、 $-NHR^{11}$ （ $R^{11}$ は任意の一価の置換基である）で示されるモノ置換アミノ基であり、 $R^{11}$ としては、炭素数1～10のアルキル基、炭素数6～15のアリール基、アセチル基、ベンゾイル基、ベンゼンスルホニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。2級アミノ基の具体例としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基等のように $R^{11}$ がアルキル基である2級アミノ基や、フェニルアミノ基、ナフチルアミノ基等のように $R^{11}$ がアリール基である2級アミノ基等が挙げられる。また、 $R^{11}$ におけるアルキル基やアリール基の水素原子が、更にアセチル基、ベンゾイル基、ベンゼンスルホニル基、tert-ブトキシカルボニル基等で置換されていてもよい。3級アミノ基は、 $-NR^{11}R^{12}$ （ $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は任意の一価の置換基である）で示されるジ置換アミノ基

40

50

であり、 $R^{12}$ としては、 $R^{11}$ と同様のものを用いることができ、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は互いに同じでも異なってもよい。3級アミノ基の具体例としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジブチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジフェニルアミノ基、メチルフェニルアミノ基等のように $R^{11}$ 及び $R^{12}$ がアルキル基及びアリール基からなる群から選択される少なくとも1種である3級アミノ基等が挙げられる。

【0038】

上記アミド基としては、 $-C(=O)NR^{13}R^{14}$  ( $R^{13}$ 及び $R^{14}$ は水素原子、炭素数1~10のアルキル基及び炭素数6~15のアリール基からなる群から選択される少なくとも1種である)で示されるアミド基が挙げられる。 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ は互いに同じでも異なってもよい。 $R^{13}$ 及び $R^{14}$ におけるアルキル基、アリール基としては、

10

【0039】

上記アリールシリル基としては、tert-ブチルジフェニルシリル基、トリフェニルシリル基、ジメチルフェニルシリル基等が挙げられる。また、上記アリールアルキルシリル基としては、トリベンジルシリル基等が挙げられる。これらアリールシリル基及びアリールアルキルシリル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、アルキル基の説明のところで例示された置換基と同様のものを用いることができる。

【0040】

上記ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

20

【0041】

上記一般式(1)において、 $R^1 \sim R^6$ 及び $R^{1'} \sim R^{6'}$ に用いられる好適な置換基としては、水素原子、炭素数1~10のアルキル基、炭素数1~10のアルコキシ基、炭素数6~15のアリール基、炭素数7~15のアリールアルキル基、スルホニルオキシ基及びハロゲン原子からなる群から選択される少なくとも1種の置換基が挙げられる。不斉触媒としての機能が良好である観点からは、上記一般式(1)における $R^1 \sim R^6$ 及び $R^{1'} \sim R^{6'}$ のうち、 $R^1$ 及び $R^{1'}$ が、水素原子、炭素数1~10のアルキル基、炭素数1~10のアルコキシ基、炭素数6~15のアリール基、炭素数7~15のアリールアルキル基、スルホニルオキシ基及びハロゲン原子からなる群から選択される少なくとも1種の置換基であり、かつ $R^2 \sim R^6$ 及び $R^{2'} \sim R^{6'}$ が水素原子であることが好ましく、 $R^1$ 及び $R^{1'}$ が、炭素数1~10のアルキル基、炭素数1~10のアルコキシ基、炭素数6~15のアリール基、炭素数7~15のアリールアルキル基、スルホニルオキシ基及びハロゲン原子からなる群から選択される少なくとも1種の置換基であり、かつ $R^2 \sim R^6$ 及び $R^{2'} \sim R^{6'}$ が水素原子であることがより好ましい。

30

【0042】

上記一般式(1)における $R^7$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^8$ 及び $R^{8'}$ は、それぞれ独立して水素原子、炭素数1~10のアルキル基、炭素数1~10のアルコキシ基、又はハロゲン原子である。このような炭素数1~10のアルキル基、炭素数1~10のアルコキシ基及びハロゲン原子としては、上記一般式(1)における $R^1 \sim R^6$ 及び $R^{1'} \sim R^{6'}$ の説明のところで例示された置換基と同様のものを用いることができる。不斉触媒としての機能が良好である観点からは、一般式(1)における $R^7$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^8$ 及び $R^{8'}$ が、水素原子及び炭素数1~10のアルキル基からなる群から選択される少なくとも1種の置換基であることが好適であり、中でも水素原子、メチル基、及びエチル基からなる群から選択される少なくとも1種の置換基であることがより好適であり、水素原子であることが更に好適である。

40

【0043】

上記一般式(1)における $R^9$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{10'}$ は、それぞれ独立して水素原子、炭素数1~10のアルキル基、炭素数1~10のアルコキシ基、又はハロゲン原子である。このような炭素数1~10のアルキル基、炭素数1~10のアルコキシ基及び

50

ハロゲン原子としては、上記一般式(1)における $R^1 \sim R^6$ 及び $R^{1'} \sim R^{6'}$ の説明のところ例示された置換基と同様のものを用いることができる。不斉触媒としての機能が良好である観点からは、一般式(1)における $R^9$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10}$ 及び $R^{10'}$ が、水素原子であることが好適である。

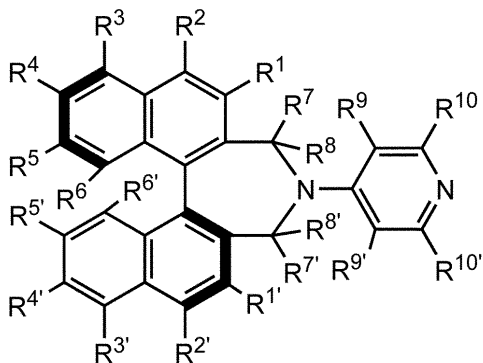
【0044】

以上説明した本発明のピリジン誘導体又はその塩は、ラセミ体であってもよいが、不斉触媒として用いた際に光学分割することなく容易に光学活性化合物が得られる観点からは、本発明のピリジン誘導体又はその塩自体が光学活性体であることが好ましく、この場合、軸不斉光学活性体となる。すなわち、下記一般式(1-S)又は下記一般式(1-R)で示される光学活性体であることが好ましい。

10

【0045】

【化16】



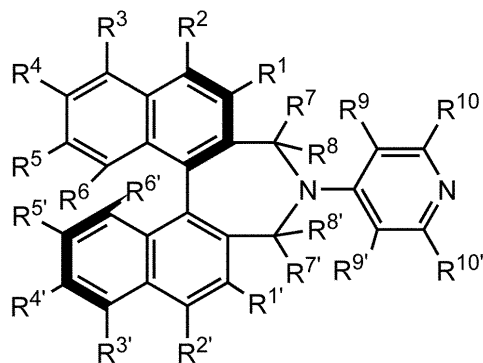
(1-S)

20

[式中、 $R^1 \sim R^{10}$ 及び $R^{1'} \sim R^{10'}$ は、前記一般式(1)と同義である。]

【0046】

【化17】



(1-R)

30

[式中、 $R^1 \sim R^{10}$ 及び $R^{1'} \sim R^{10'}$ は、前記一般式(1)と同義である。]

【0047】

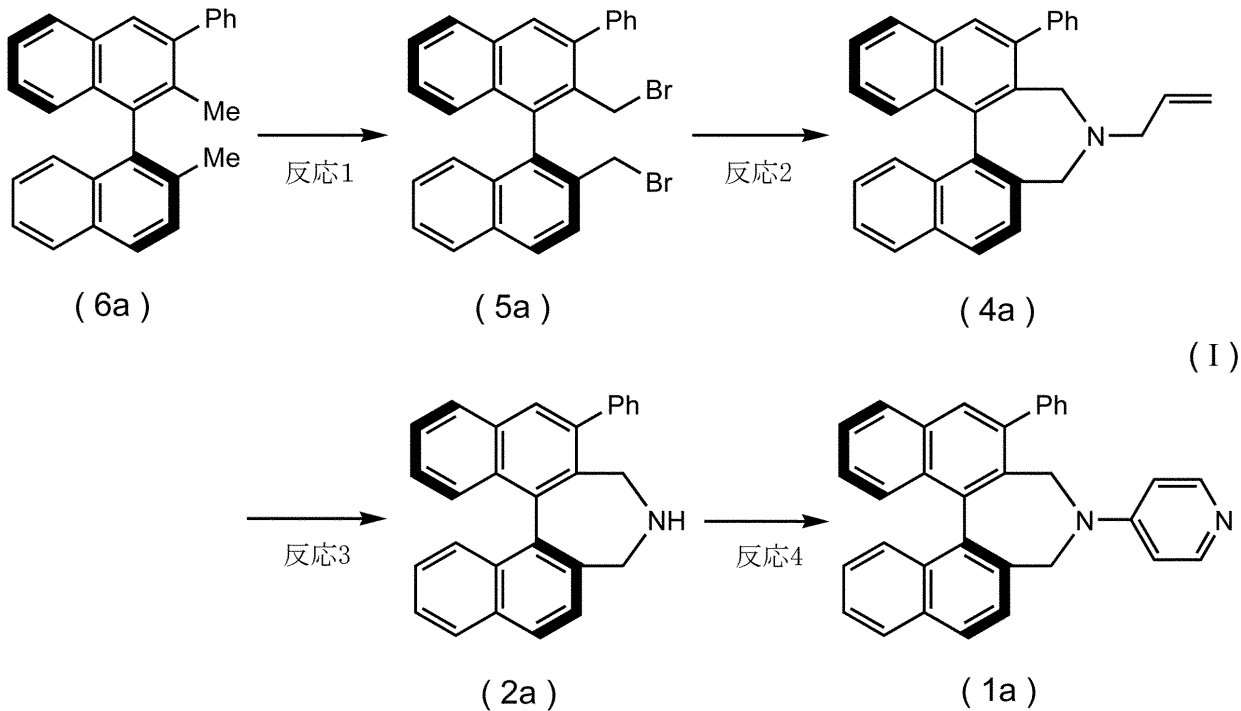
本発明の一般式(1)で示されるピリジン誘導体又はその塩を得る方法としては特に限定されず、下記一般式(6)で示されるピナフチル誘導体を出発化合物として好適に合成することができる。以下、一般式(6)における $R^1$ がフェニル基であり、 $R^2 \sim R^8$ 及び $R^{1'} \sim R^{8'}$ が水素原子であるときの式(6a)で示されるピナフチル誘導体を出発化合物として、一般式(1)における $R^1$ がフェニル基であり、 $R^2 \sim R^{10}$ 及び $R^{1'} \sim R^{10'}$ が水素原子であるときの式(1a)で示されるピリジン誘導体又はその塩を得る方法について、下記化学反応式(I)を参照しながら説明する。なお、式(6a)で示されるピナフチル誘導体は、1,1'-ピナフトールから既知の方法により合成することができる。

40

【0048】



## 【化18】



10

20

## 【0049】

上記化学反応式 (I) の反応 1 で示されるように、まず、式 (6a) で示されるピナフチル誘導体に、N-ブロモスクシンイミド (NBS) とアゾビスイソブチロニトリル (AIBN) を添加することにより、ジブロモ化された式 (5a) で示されるジブロモピナフチル誘導体を得ることができる。

## 【0050】

上記反応 1 で用いられる溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、ヘキサン、ヘプタン、オクタンなどの炭化水素；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、クロロベンゼンなどのハロゲン化炭化水素；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル；酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル；ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどのアミド等が挙げられる。溶媒は、単独で使用してもよいし、2種以上を併用してもよい。中でも、炭化水素溶媒、及び/又はハロゲン化炭化水素溶媒が好適に使用される。かかる溶媒の使用量は、式 (6a) で示されるピナフチル誘導体 1 質量部に対して、1~100 質量部であることが好ましく、1~50 質量部であることがより好ましい。

30

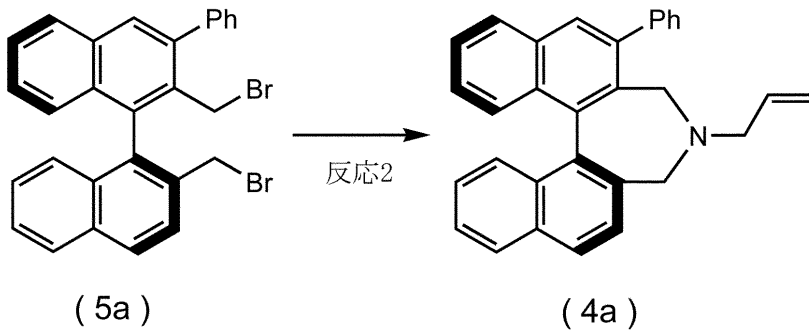
## 【0051】

上記反応 1 に用いられる N-ブロモスクシンイミド (NBS) の使用量としては特に限定されず、式 (6a) で示されるピナフチル誘導体 1 モルに対して、2~4 モルであることが好ましく、2~2.5 モルであることがより好ましい。上記反応 1 に用いられるアゾビスイソブチロニトリル (AIBN) の使用量としては特に限定されず、式 (6a) で示されるピナフチル誘導体 1 モルに対して、0.001~0.1 モルであることが好ましく、0.01~0.1 モルであることがより好ましい。上記反応 1 における反応温度としては、50~120 であることが好ましく、また、上記反応 1 における反応時間としては、2~10 時間であることが好ましく、2~5 時間であることがより好ましい。

40

## 【0052】

## 【化19】



10

## 【0053】

続いて、上記反応2で示されるように、反応1により得られた式(5a)で示されるジプロモビナフチル誘導体にアリルアミンを反応させることにより、式(4a)で示されるアリルビナフチル誘導体を得ることができる。ここで、本発明者らは、式(5a)で示されるジプロモビナフチル誘導体に4-アミノピリジンを反応させた場合には目的とする反応が進行せず、副生成物のみ得られることを確認している。したがって、一般式(5)で示されるジプロモビナフチル誘導体から一般式(4)で示されるアリルビナフチル誘導体を得る工程を有することが本発明の好適な実施態様である。こうして得られる一般式(4)で示されるアリルビナフチル誘導体は、本発明のピリジン誘導体又はその塩の中間体として非常に有用であり、特に、下記一般式(8)で示されるアリルビナフチル誘導体が中間体として非常に有用である。

20

## 【0054】

## 【化20】



30

[式中、 $R^1$ が炭素数1~10のアルコキシ基であり、 $R^{1'}$ が水素原子又は炭素数1~10のアルコキシ基である。]

## 【0055】

上記一般式(8)における炭素数1~10のアルコキシ基としては、上記一般式(1)における $R^1 \sim R^6$ 及び $R^{1'} \sim R^{6'}$ の説明のところで例示されたアルコキシ基と同様のものを用いることができる。

## 【0056】

上記反応2で用いられる溶媒としては、上記反応1の説明のところで例示された溶媒と同様のものを用いることができ、中でもエーテル溶媒、及び/又はニトリル溶媒が好適に使用される。かかる溶媒の使用量は、式(5a)で示されるジプロモビナフチル誘導体1質量部に対して、1~100質量部であることが好ましく、1~50質量部であることがより好ましい。

40

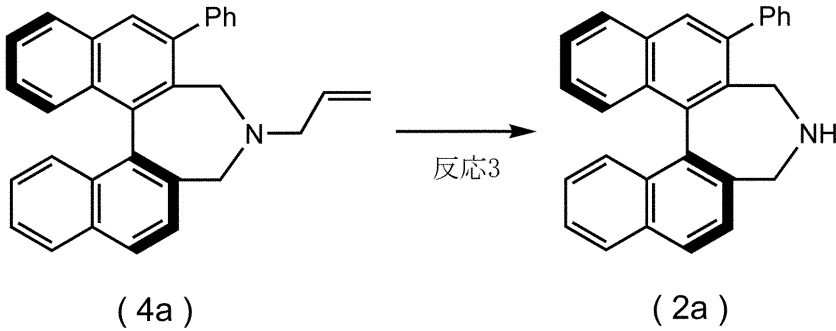
## 【0057】

上記反応2に用いられるアリルアミンの使用量としては特に限定されず、式(5a)で示されるジプロモビナフチル誘導体1モルに対して、3~8モルであることが好ましく、3~4モルであることがより好ましい。上記反応2における反応温度としては、30~100であることが好ましく、また、上記反応2における反応時間としては、2~20時間であることが好ましく、5~15時間であることがより好ましい。

## 【0058】

50

## 【化 2 1】



10

## 【0059】

続いて、上記反応3で示されるように、式(4a)で示されるアリルピナフチル誘導体に、金属触媒を用いてN,N-ジメチルバルピツール酸(NDMBA)と反応させることにより、式(2a)で示されるピナフチル誘導体を得ることができる。すなわち、一般式(4)で示されるアリルピナフチル誘導体から一般式(2)で示されるピナフチル誘導体を得る工程を有することが本発明の好適な実施態様である。こうして得られる一般式(2)で示されるアリルピナフチル誘導体は、本発明のピリジン誘導体又はその塩の中間体として非常に有用であり、特に、下記一般式(7)で示されるピナフチル誘導体が中間体として非常に有用である。

## 【0060】

20

## 【化 2 2】



[ 式中、 $R^1$  が炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基であり、 $R^{1'}$  が水素原子又は炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基である。 ]

30

## 【0061】

上記一般式(7)における炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基としては、上記一般式(1)における  $R^1 \sim R^6$  及び  $R^{1'} \sim R^{6'}$  の説明のところで例示されたアルコキシ基と同様のものを用いることができる。

## 【0062】

上記反応3で用いられる溶媒としては、上記反応1の説明のところで例示された溶媒と同様のものを用いることができ、中でもハロゲン化炭化水素溶媒が好適に使用される。かかる溶媒の使用量は、式(4a)で示されるアリルピナフチル誘導体 1 質量部に対して、1 ~ 100 質量部であることが好ましく、1 ~ 50 質量部であることがより好ましい。

40

## 【0063】

上記反応3に用いられる金属触媒としては特に限定されず、反応系中で金属錯体と配位子との反応により調製される金属触媒が含まれていてもよい。配位子としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリス(n-ブチル)ホスフィン、トリス(tert-ブチル)ホスフィン等が好適に使用される。上記反応3に用いられる金属触媒としては、 $PdCl_2$ 、 $PdBr_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd(dba)_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(CF_3COO)_2$ 、 $Pd(acac)_2$ 、 $Pd(dppf)Cl_2$ 、 $[Pd(allyl)]_2$  等のパラジウム触媒； $NiCl_2$ 、 $NiBr_2$ 、 $NiCl_2(PPh_3)_2$  等のニッケル触媒などが挙げられ、パラジウム触媒が好適に使用される。ここで、d

50

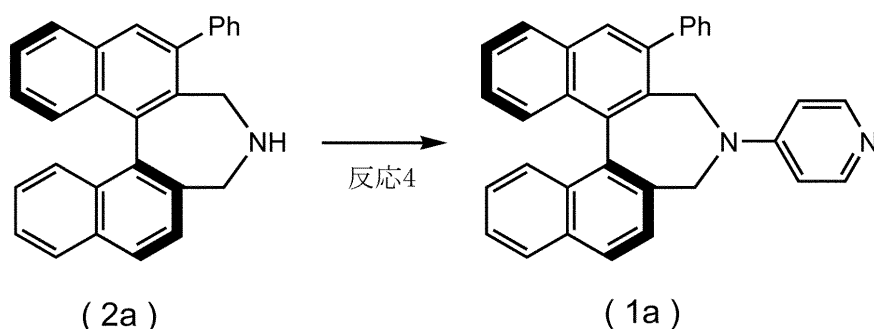
b a はジベンジリデンアセトン、a c a c はアセチルアセトナート、d p p f はジフェニルホスフィノフェロセンを示す。パラジウム触媒の中でも、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $[Pd(allyl)]_2$ 、 $Pd(dba)_2$  等のパラジウム触媒がより好適に使用される。

【0064】

上記反応3に用いられる金属触媒の使用量としては特に限定されず、式(4a)で示されるアリルピナフチル誘導体1モルに対して、0.001~0.1モルであることが好ましく、0.01~0.1モルであることがより好ましい。上記反応3に用いられるN,N-ジメチルパルピツール酸(NDMBA)の使用量としては特に限定されず、式(4a)で示されるアリルピナフチル誘導体1モルに対して、1~5モルであることが好ましく、2~4モルであることがより好ましい。上記反応3における反応温度としては、30~100であることが好ましく、また、上記反応3における反応時間としては、2~15時間であることが好ましく、5~10時間であることがより好ましい。

【0065】

【化23】



【0066】

続いて、上記反応4で示されるように、式(2a)で示されるピナフチル誘導体に、塩基の存在下、金属触媒及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシピフェニル(RuPhos)を用いて、式(3a)で示される4-ハロゲノピリジン誘導体の塩と反応させることにより、式(1a)で示される本発明のピリジン誘導体を得ることができる。すなわち、一般式(2)で示されるピナフチル誘導体と一般式(3)で示される4-ハロゲノピリジン誘導体の塩とを反応させることにより、一般式(1)で示されるピリジン誘導体又はその塩の製造方法が本発明の好適な実施態様である。

【0067】

上記反応4で用いられる溶媒としては、上記反応1の説明のところで例示された溶媒と同様のものを用いることができ、中でも炭化水素溶媒、及び/又はハロゲン化炭化水素溶媒が好適に使用される。かかる溶媒の使用量は、式(2a)で示されるピナフチル誘導体1質量部に対して、1~100質量部であることが好ましく、1~50質量部であることがより好ましい。

【0068】

上記反応4に用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸リチウム、ふっ化カリウム、フッ化セシウム、塩化セシウム、臭化セシウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、メトキシナトリウム、t-ブトキシカリウム、t-ブトキシナトリウム、t-ブトキシリチウム等が挙げられ、中でも、t-ブトキシカリウム、t-ブトキシナトリウム、及びリン酸カリウムからなる群から選択される少なくとも1種の塩基が好適に使用される。かかる塩基の使用量は、式(2a)で示されるピナフチル誘導体1モルに対して、1~10モルであることが好ましく、2~5モルであることがより好ましい。

【0069】

上記反応4に用いられる金属触媒としては、上記反応3の説明のところで例示された金

属触媒と同様のものを用いることができ、中でもパラジウム触媒が好適に使用される。パラジウム触媒の中でも、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $[Pd(allyl)]_2$ 、 $Pd(dba)_2$ 等のパラジウム触媒がより好適に使用される。上記反応4に用いられる金属触媒の使用量としては特に限定されず、式(2a)で示されるビナフチル誘導体1モルに対して、0.001~0.1モルであることが好ましく、0.01~0.1モルであることがより好ましい。

【0070】

上記反応4では、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシビフェニル(RuPhos)が好適に使用される。RuPhosを用いることにより、高収率で目的物を得ることができる。上記反応4に用いられるRuPhosの使用量としては特に限定されず、式(2a)で示されるビナフチル誘導体1モルに対して、0.001~0.1モルであることが好ましく、0.01~0.1モルであることがより好ましい。

10

【0071】

上述のように、反応4では、式(2a)で示されるビナフチル誘導体に対して、式(3a)で示される4-ハロゲノピリジン誘導体の塩と反応させることにより式(1a)で示される本発明のピリジン誘導体を得ることができる。ここで、式(3a)で示される誘導体が塩であることで取扱性に優れるとともに安定である利点を有する。式(3a)で示される4-ハロゲノピリジン誘導体の塩において、Xはハロゲン原子であり、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。反応がより良好に進行する観点からは、Xが臭素原子であることが好ましい。本発明者らは、Xが塩素原子である場合には反応が進行しにくいことを確認している。ここで、上記反応4では、塩基の存在下で反応が行われるため、式(3a)で示される4-ハロゲノピリジン誘導体の塩は、反応系中では塩ではなく4-ハロゲノピリジン化合物として存在しつつ反応が進行する。こうして得られた式(1a)で示される本発明のピリジン誘導体は、塩ではないが、酸を加えて反応させることで本発明のピリジン誘導体の塩を得ることができる。

20

【0072】

上記反応4における反応温度としては、50~120であることが好ましく、また、上記反応4における反応時間としては、5~30時間であることが好ましく、10~20時間であることがより好ましい。

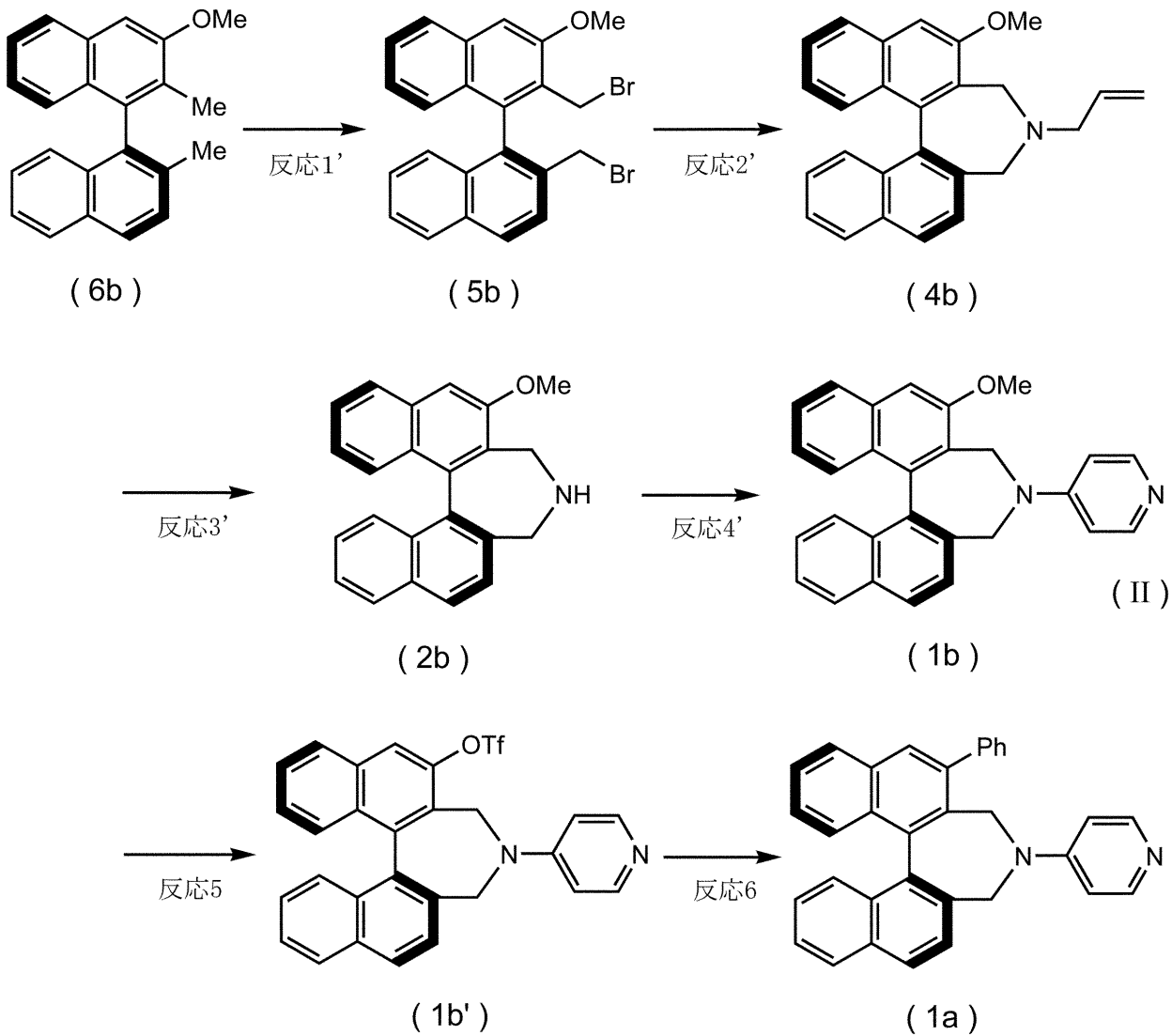
【0073】

ここで、上記反応1~4の代わりに下記化学反応式(II)で示されるように、式(6b)で示されるビナフチル誘導体を出発化合物として、反応1'~4'により式(1b)で示されるピリジン誘導体を得た後に、上記式(1a)で示されるピリジン誘導体を合成することもできる。反応1'~4'としては、上記反応1~4と同様の方法が好適に採用される。

30

【0074】

## 【化24】



10

20

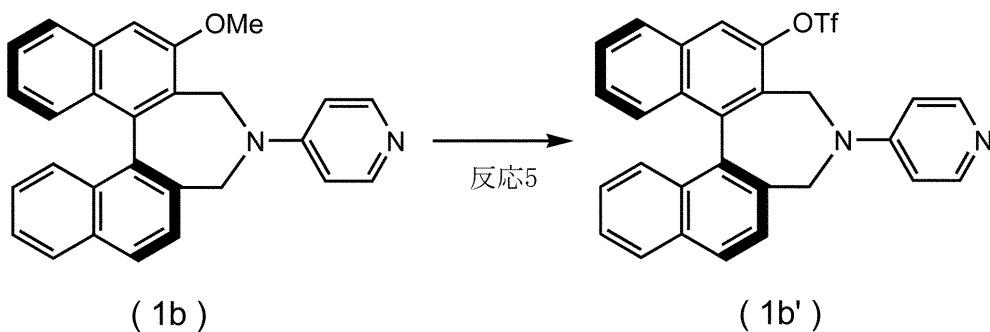
30

## 【0075】

下記反応5で示されるように、式(1b)で示されるピリジン誘導体に対して、 $\text{BBr}_3$ を加えて0で反応させ、更にトリエチルアミンを加えて-78に冷却してから無水トリフルオロメタンスルホン酸を加えた後に室温で反応させることにより式(1b')で示されるピリジン誘導体を好適に合成することができる。

## 【0076】

## 【化25】



40

## 【0077】

上記反応5に用いられる $\text{BBr}_3$ の使用量としては特に限定されず、式(1b)で示されるピリジン誘導体1モルに対して、1~5モルであることが好ましく、2~4モルであることがより好ましい。 $\text{BBr}_3$ を用いて反応させる際の反応温度としては、-50~3

50

0 であることが好ましく、反応時間としては、1 ~ 10 時間であることが好ましい。

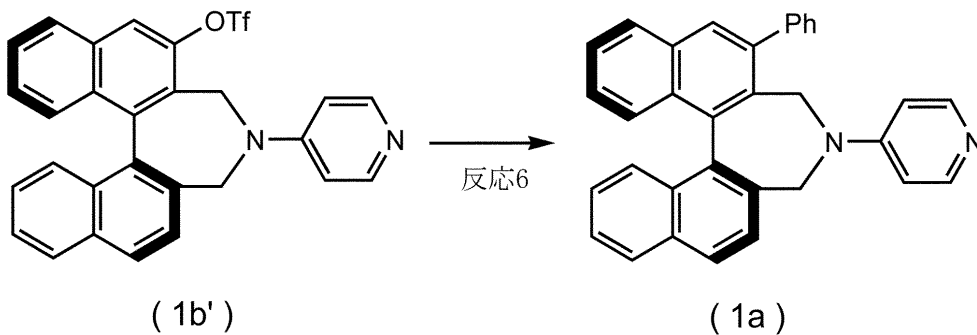
【0078】

また、上記反応5に用いられるトリエチルアミンの使用量としては特に限定されず、式(1b)で示されるピリジン誘導体1モルに対して、1 ~ 5モルであることが好ましく、2 ~ 4モルであることがより好ましい。また、無水トリフルオロメタンスルホン酸の使用量としては特に限定されず、1 ~ 5モルであることが好ましく、1 ~ 3モルであることがより好ましい。無水トリフルオロメタンスルホン酸を加える際の温度としては、-100 ~ -50 であることが好ましく、-90 ~ -70 であることがより好ましい。反応時間としては、2 ~ 15時間であることが好ましく、5 ~ 10時間であることがより好ましい。

10

【0079】

【化26】



20

【0080】

続いて、上記反応6で示されるように、式(1b')で示されるピリジン誘導体に対し、塩基の存在下、 $\text{PhB(OH)}_2$  及び金属触媒を用いて反応させることで、式(1a)で示されるピリジン誘導体を合成することができる。

【0081】

上記反応6に用いられる塩基としては、上記反応4の説明のところで例示された塩基と同様のものを用いることができる。また、上記反応6に用いられる金属触媒としては、上記反応3の説明のところで例示された金属触媒と同様のものを用いることができ、中でもパラジウム触媒が好適に使用される。上記反応6に用いられる金属触媒の使用量としては特に限定されず、式(1b')で示されるピナフチル誘導体1モルに対して、0.001 ~ 0.1モルであることが好ましく、0.01 ~ 0.1モルであることがより好ましい。

30

【0082】

上記反応6における反応温度としては、30 ~ 100 であることが好ましく、また、上記反応4における反応時間としては、5 ~ 30時間であることが好ましく、10 ~ 20時間であることがより好ましい。

【0083】

上述のようにして得られた本発明のピリジン誘導体又はその塩は、不斉触媒として好適に使用される。具体的には、不斉アシル化反応、不斉求核付加反応、不斉水素化反応、不斉付加環化反応、不斉ハロゲン化反応などの不斉合成反応に好適に使用される。後述する実施例からも分かるように、本発明者らは、Steglich転位反応のような不斉求核付加反応において、良好なエナンチオ選択性で光学活性体を得られることを確認している。したがって、本発明のピリジン誘導体又はその塩は、キラル素子や医薬品中間体などに好適に用いられる光学活性体を良好なエナンチオ選択性で得ることができるため、非常に有用であることが分かる。

40

【実施例】

【0084】

以下、実施例を用いて本発明を更に具体的に説明する。

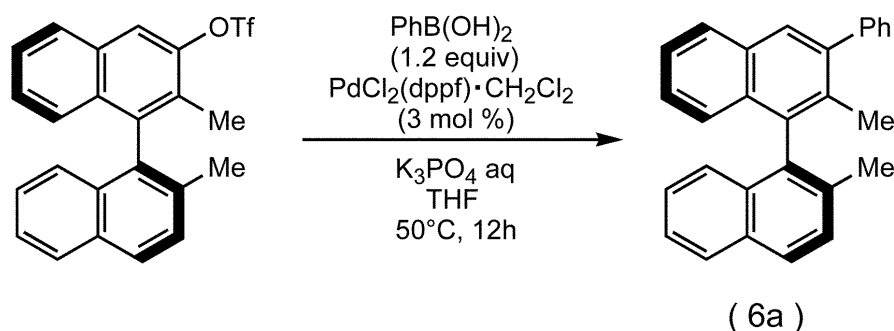
【0085】

実施例1

50

(合成例1) [式(6a)で示されるビナフチル誘導体の合成]

【化27】



10

Ar置換したナスフラスコに、文献(Kano, T. et al., Adv. Synth. Catal., 2007, 349, 556)に従って調製した(R)-2,2'-dimethyl-[1,1'-binaphthalen]-3-yl trifluoromethanesulfonate (1.27 g, 2.96 mmol)、phenylboronic acid (433 mg, 3.55 mmol)、1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (73 mg, 89  $\mu$ mol)、aq. potassium phosphate (10 mL)、及びTHF (30 mL)を入れ、50 で12時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、H<sub>2</sub>O (50 mL)に注ぎ、toluene (30 mL)で抽出後、brineで洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、エバポレータで溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。グラディエントシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: hexane/EtOAc = 20/1 to 10/1)で精製し、式(6a)で示される(S)-2,2'-dimethyl-3-phenyl-1,1'-binaphthalene (1.00 g, 2.81 mmol, 95% yield)を得た。

20

【0086】

上記式(6a)で示されるビナフチル誘導体の物性データを以下に示す。

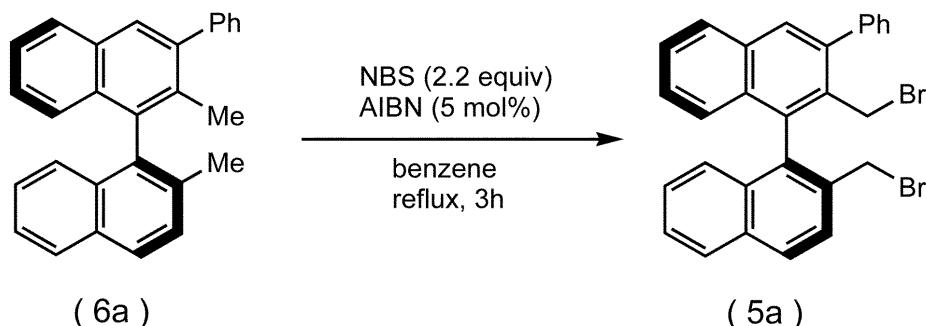
Colorless solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.90 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.91 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 142.5, 141.4, 136.1, 135.8, 134.4, 132.9, 132.8, 132.4, 132.13, 132.10, 129.7, 128.9, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.6, 127.0, 126.3, 126.2, 125.83, 125.79, 125.5, 125.1, 20.3, 18.3; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>23</sub> [M+H<sup>+</sup>] 359.1800, found 359.1813.

30

【0087】

(合成例2) [式(5a)で示されるジブロモビナフチル誘導体の合成]

【化28】



40

Ar置換したナスフラスコに、式(6a)で示される(S)-2,2'-dimethyl-3-phenyl-1,1'-binaphthalene (1.32 g, 3.67 mmol)、N-bromosuccinimide (NBS, 1.44 g, 8.08 mmol)、azobisisobutyronitrile (AIBN, 30 mg, 0.18 mmol)、及びbenzene (38 mL)を入れ、3時間加熱還流した。反応混合液を室温に冷却後、H<sub>2</sub>O (50 mL)に注ぎ、toluene (30 mL)を加え抽出後、brineで洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、エバポレータで溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。グラディエントシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: トルエン)で精製し、式(5a)で示される(S)-2,2'-bis(bromomethyl)-3-phenyl-1,1'-binaphthalene (純度74%, 1.88 g)を得た。

50



## 【 0 0 8 8 】

上記式 ( 5 a ) で示されるジブromoピナフチル誘導体の物性データを以下に示す。

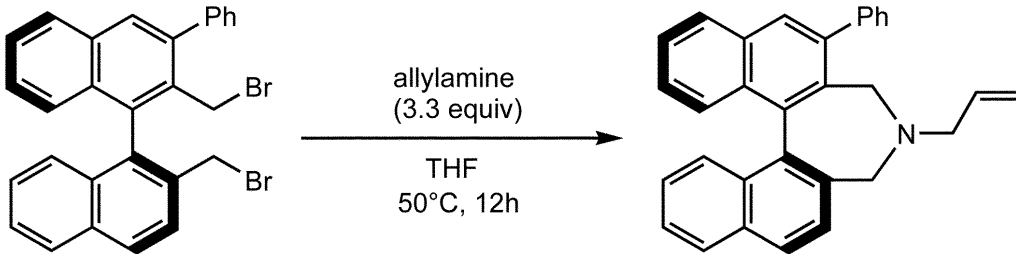
Pale yellow foam.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 3H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.54-7.44 (m, 5H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.16 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.39 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.29 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H); HRMS ( $\text{FAB}^+$ ) calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{Br}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 516.9992, found 516.9972.

## 【 0 0 8 9 】

(合成例 3) [式 ( 4 a ) で示されるアリルピナフチル誘導体の合成]

10

## 【化 2 9】



( 5 a )

( 4 a )

20

Ar置換したナスフラスコに、式 ( 5 a ) で示される (S)-2,2'-bis(bromomethyl)-3-phenyl-1,1'-binaphthalene (1.36 g, 2.62 mmol)、allylamine (0.65 mL, 8.66 mmol)、及び THF (26 mL) を入れ、50 で12時間加熱攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、EtOAc (50 mL) を加えbrineで洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、エバポレータで溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。グラディエントシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: hexane/EtOAc = 10/1 to 2/1) で精製し、式 ( 4 a ) で示される (S)-4-allyl-2-phenyl-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (711 mg, 1.72 mmol, 66% yield) を得た。

## 【 0 0 9 0 】

上記式 ( 4 a ) で示されるアリルピナフチル誘導体の物性データを以下に示す。

Yellow solid.  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.99-7.93 (m, 4H), 7.71 (bs, 2H), 7.55-7.45 (m, 6H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.29 (ddd,  $J = 8.1, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 5.82-5.74 (m, 1H), 5.02-4.94 (m, 2H), 3.91 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.74 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 3.47 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J = 13.4, 6.5$  Hz, 1H), 2.86 (dd,  $J = 13.4, 6.5$  Hz, 1H), 2.78 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 141.5, 140.6, 136.35, 136.32, 135.3, 133.2, 133.0, 132.8, 132.6, 131.6, 130.8, 130.2, 129.4, 128.44, 128.41, 128.37, 128.3, 127.8, 127.70, 127.65, 127.2, 125.95, 125.89, 125.8, 125.5, 117.3, 58.5, 54.9, 51.4; HRMS ( $\text{FAB}^+$ ) calcd. for  $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 412.2065, found 412.2047.

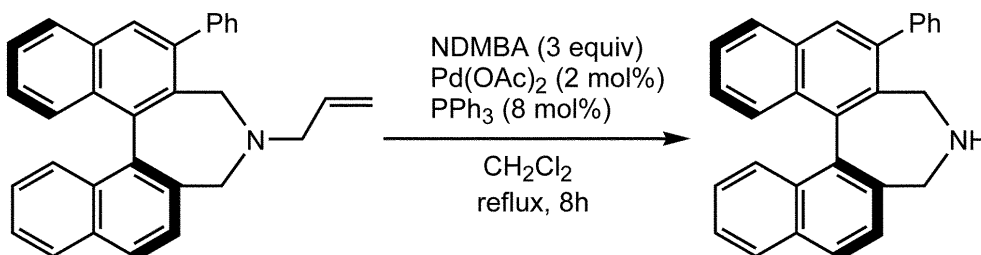
30

## 【 0 0 9 1 】

(合成例 4) [式 ( 2 a ) で示されるピナフチル誘導体の合成]

40

## 【化 3 0】



( 4 a )

( 2 a )

50

Ar置換したナスフラスコに、式(4a)で示される(S)-4-allyl-2-phenyl-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (604 mg, 1.46 mmol)、N,N-dimethylbarbituric acid (NDMBA, 688 mg, 4.41 mmol)、palladium acetate(II) (6.6 mg, 29  $\mu$ mol)、triphenylphosphine (31 mg, 0.12 mmol)、及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL)を入れ、8時間加熱還流した。反応混合液を室温に冷却後、toluene (30 mL)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、エバポレータで溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。グラディエントシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: hexane/EtOAc = 2/1 to 1/20)で精製し、式(2a)で示されるピナフチル誘導体 (484 mg, 1.30 mmol, 89% yield)を得た。

【0092】

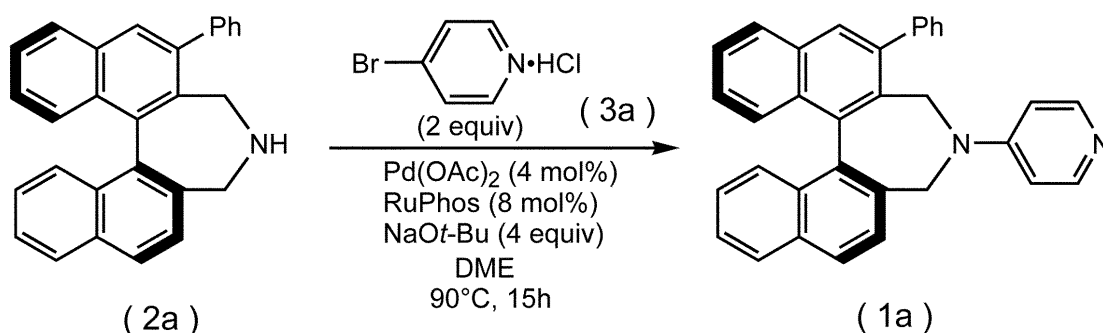
上記式(2a)で示されるピナフチル誘導体の物性データを以下に示す。

Orange solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.00-7.90 (m, 4H), 7.61 (bd, J = 7.2 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.36 (m, 7H), 7.31-7.20 (m, 2H), 3.93 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 12.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 141.6, 140.1, 136.0, 135.3, 135.2, 133.4, 133.2, 132.6, 131.6, 130.9, 129.82, 129.75, 129.1, 128.5, 128.45, 128.38, 127.62, 127.59, 127.3, 127.0, 126.0, 125.9, 125.8, 125.5, 49.1, 46.6; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N [M+H<sup>+</sup>] 372.1752, found 372.1768.

【0093】

(合成例5) [式(1a)で示されるピリジン誘導体の合成]

【化31】



Ar置換したネジ蓋付き試験管に、式(2a)で示されるピナフチル誘導体 (60 mg, 0.16 mmol)、式(3a)で示される4-bromopyridine hydrochloride (63 mg, 0.32 mmol)、NaOt-Bu (62 mg, 0.65 mmol)、2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl (RuPhos, 6.0 mg, 13  $\mu$ mol)、palladium acetate(II) (1.5 mg, 6.5  $\mu$ mol)、及びdimethoxyethane (1.6 mL)を入れ、90 °Cで15時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、toluene (10 mL)とH<sub>2</sub>O (10 mL)を加えてセライトろ過し、brineで洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、エバポレータで溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。グラディエントシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: EtOAc : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 5/1)で精製し、式(1a)で示される(S)-2-phenyl-4-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (60 mg, 0.13 mmol, 83% yield)を得た。

【0094】

上記式(1a)で示されるピリジン誘導体の物性データを以下に示す。

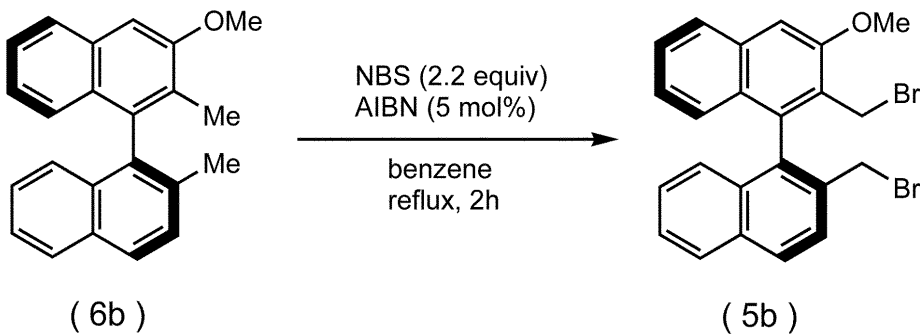
Pale yellow foam; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.09 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 8.00-7.92 (m, 4H), 7.58-7.50 (m, 4H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42-7.20 (m, 7H), 6.37 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.87 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 13.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 153.0, 149.9, 140.9, 140.0, 135.9, 135.5, 135.4, 132.8, 132.7, 131.52, 131.48, 130.7, 129.9, 129.8, 129.5, 128.6, 128.50, 128.46, 127.7, 127.60, 127.55, 127.3, 126.5, 126.3, 126.2, 126.1, 108.5, 50.6, 46.0; IR (KBr) 3050, 2362, 1592, 1507, 1233 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>33</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 449.2018, found 449.1997.

【 0 0 9 5 】

実施例 2

(合成例 6) [式(5b)で示されるジプロモピナフチル誘導体の合成]

【化32】



Ar置換したナスフラスコに文献 (Kano, T. et al., Adv. Synth. Catal., 2007, 349, 556) に従って合成した式(6b)で示される(S)-3-methoxy-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthalene (811 mg, 2.60 mmol)、N-bromosuccinimide (1.02 g, 5.71 mmol)、azobisisobutyronitrile (21 mg, 0.13 mmol)、及びbenzene (13 mL)を入れ、2時間加熱還流した。反応混合液を室温に冷却後、H<sub>2</sub>O (30 mL)に注ぎ、EtOAc (30 mL)を加え抽出後、brineで洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、エバポレータで溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。グラディエントシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: hexane/EtOAc = 20/1 to 10/1)で精製し、式(5b)で示される(S)-2,2'-bis(bromomethyl)-3-methoxy-1,1'-binaphthalene (純度89%, 1.11 g, 2.38 mmol, 92% yield)を得た。

【 0 0 9 6 】

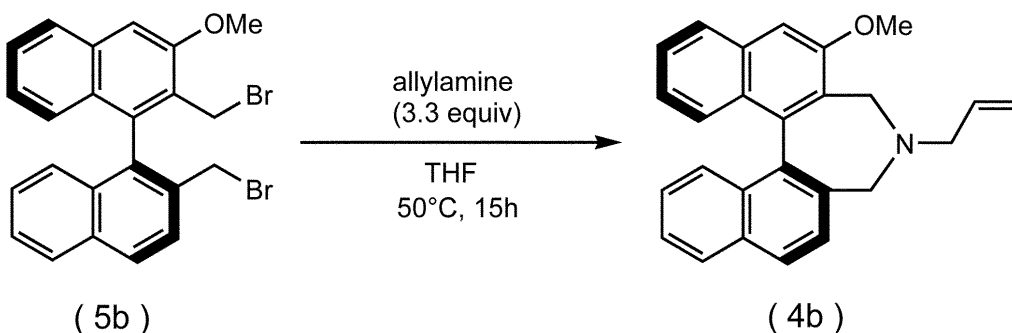
上記式(5b)で示されるピリジン誘導体の物性データを以下に示す。

Colorless foam. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>Br<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 470.9784, found 470.9775.

【 0 0 9 7 】

(合成例 7) [式(4b)で示されるアリルピナフチル誘導体の合成]

【化33】



Ar置換したナスフラスコに、式(5b)で示される(S)-2,2'-bis(bromomethyl)-3-methoxy-1,1'-binaphthalene (4.03 g, 8.57 mmol)、allylamine (2.12 mL, 28.3 mmol)、及びTHF (28 mL)を入れ、50 で15時間加熱攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、toluene (30 mL)を加えbrineで洗浄した。MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、エバポレータで溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。グラディエントシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: hexane/EtOAc = 5/1 to 1/1)で精製し、式(4b)で示される(S)-4-allyl-2-methoxy-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (2.12 g, 5.80 mmol, 77% yield)を得た。

【 0 0 9 8 】

10

20

30

40

50

上記式(4b)で示されるアリルピナフチル誘導体の物性データを以下に示す。

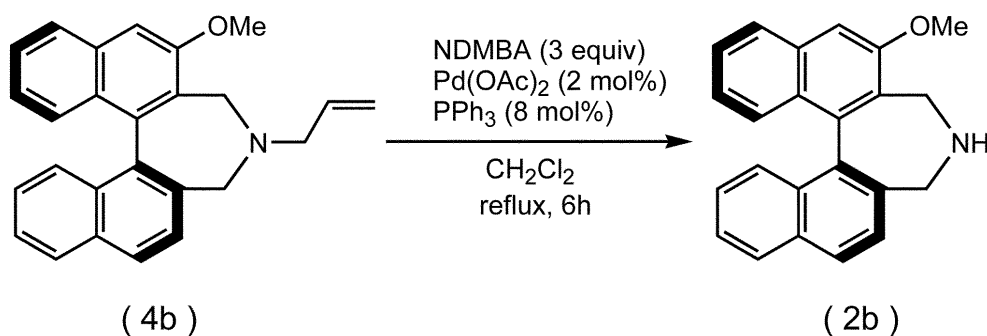
Colorless solid.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.99 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (bt,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.15 (bt,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.15-6.05 (m, 1H), 5.31 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H), 5.26 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.82 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.12 (dd,  $J = 13.2, 6.0$  Hz, 1H), 2.88 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 155.5, 137.2, 136.4, 134.9, 134.1, 133.6, 133.1, 131.4, 128.4, 128.3, 127.8, 127.6, 127.5, 127.1, 126.9, 126.1, 126.0, 125.8, 125.4, 123.4, 117.7, 105.5, 58.8, 55.5, 55.0, 46.6; HRMS (FAB $^+$ ) calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 366.1858, found 366.1854.

10

【0099】

(合成例8) [式(2b)で示されるピナフチル誘導体の合成]

【化34】



20

Ar置換したナスフラスコに、式(4b)で示される(S)-4-allyl-2-methoxy-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (2.12 g, 5.80 mmol)、N,N-dimethylbarbituric acid (2.72 g, 17.4 mmol)、palladium acetate(II) (26 mg, 0.12 mmol)、triphenylphosphine (122 mg, 0.46 mmol)、及び $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (29 mL)を入れ、6時間加熱還流した。反応混合液を室温に冷却後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、エバポレータで溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。グラディエントシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ : 1%  $\text{Et}_3\text{N}$  in  $\text{EtOAc}$  to  $\text{EtOAc}/\text{MeOH}$  10/1 to 1/1)で精製し、式(2b)で示される(S)-2-methoxy-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (1.77 g, 5.43 mmol, 94% yield)を得た。

30

【0100】

上記式(2b)で示されるピナフチル誘導体の物性データを以下に示す。

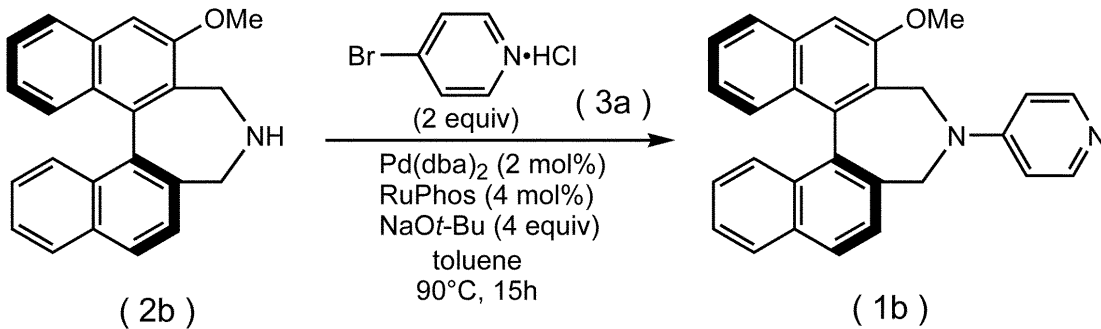
Orange solid.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.84 (bd,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.42 (ddd,  $J = 8.1, 6.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.33 (bd,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.11 (ddd,  $J = 8.1, 6.8, 1.4$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.83 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.50 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.06 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 1.85 (bs, 1H); HRMS (FAB $^+$ ) calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 326.1545, found 326.1561.

40

【0101】

(合成例9) [式(1b)で示されるピリジン誘導体の合成]

## 【化35】



10

Ar置換したナスフラスコに、式(2b)で示される(S)-2-methoxy-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (1.66 g, 5.06 mmol)、式(3a)で示される4-bromopyridine hydrochloride (1.97 g, 10.1 mmol)、NaOt-Bu (1.95 g, 20.2 mmol)、2-dicyclohexylphosphino-2,6-diisopropoxybiphenyl (94 mg, 0.20 mmol)、bis(dibenzylidene acetone)palladium(0) (57 mg, 0.10 mmol)、及びtoluene (25 mL)を入れ、90 で15時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、toluene (50 mL)とH<sub>2</sub>O (50 mL)を加えてセライトろ過し、brineで洗浄してMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、エバポレータで溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。グラディエントシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: EtOAc CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 1/0 to 2/1)で精製し、式(1b)で示される(S)-2-methoxy-4-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (1.61 g, 4.00 mmol, 79% yield)を得た。

20

## 【0102】

上記式(1b)で示されるピリジン誘導体の物性データを以下に示す。

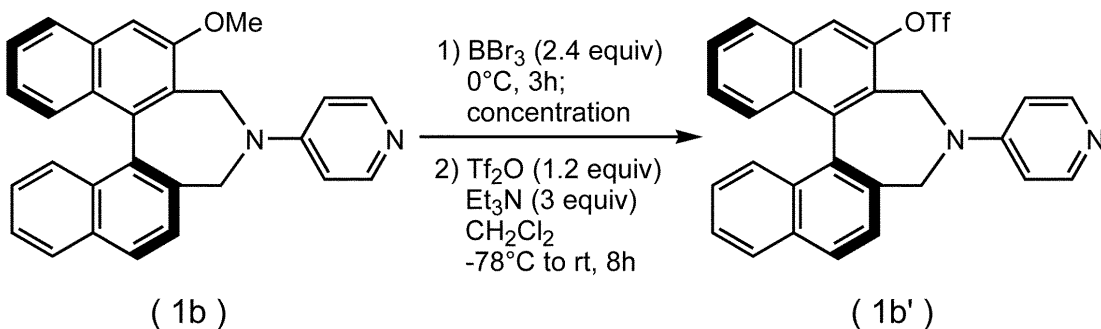
Pale brown solid. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.27 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 2H), 7.95 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 3H), 7.45 (ddd, J = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 2H), 5.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.78 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 13.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 154.7, 153.6, 150.1, 137.0, 135.2, 134.3, 133.4, 132.9, 131.5, 129.4, 128.4, 127.65, 127.57, 127.56, 127.3, 126.8, 126.6, 126.3, 126.1, 125.6, 123.9, 108.7, 106.3, 55.8, 50.8, 41.3; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O [M+H<sup>+</sup>] 403.1810, found 403.1802.

30

## 【0103】

(合成例10) [式(1b')]で示されるピリジン誘導体の合成]

## 【化36】



40

Ar置換したナスフラスコに、式(1b)で示される(S)-2-methoxy-4-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (80 mg, 0.20 mmol)、及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL)を入れ、0 に冷却後、boron tribromide (1.0 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solution, 0.48 mL, 0.48 mmol)を滴下した。0 で3時間攪拌後、反応混合液をMeOH (20 mL)に注ぎ入れ、エバポレータで溶媒を減圧留去した。残渣の入ったナスフラスコをAr置換後、triethylamine (84 μL, 0.60 mmol)、及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0 mL)を加え、-78 に冷却した。trifluoromethane

50

sulfonic Anhydride (39  $\mu$ L, 0.24 mmol)を加えた後、室温で8時間攪拌した。反応混合液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL)、及び $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL)を加えた後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、エバポレータで溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。グラディエントシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ : EtOAc 1%  $\text{Et}_3\text{N}$  in EtOAc)で精製し、式(1b')で示される(S)-4-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepin-2-yl trifluoromethanesulfonate (75 mg, 0.14 mmol, 72% yield)を得た。

## 【0104】

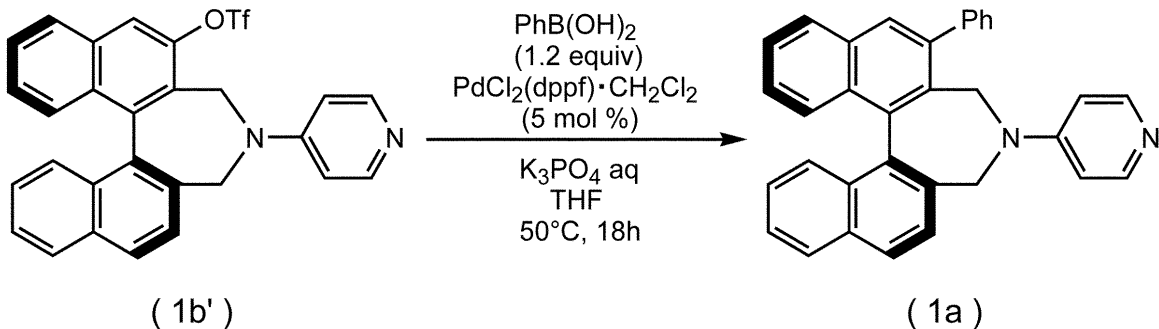
上記式(1b')で示されるピリジン誘導体の物性データを以下に示す。

Yellow solid.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.31 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 8.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.98 (dd,  $J = 8.1, 5.7$  Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (bt,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.43 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 6.77 (bd,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 5.13 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 3.78 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 3.64 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H); HRMS (FAB $^+$ ) calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 521.1147, found 521.1130.

## 【0105】

(合成例11) [式(1a)で示されるピリジン誘導体の合成]

## 【化37】



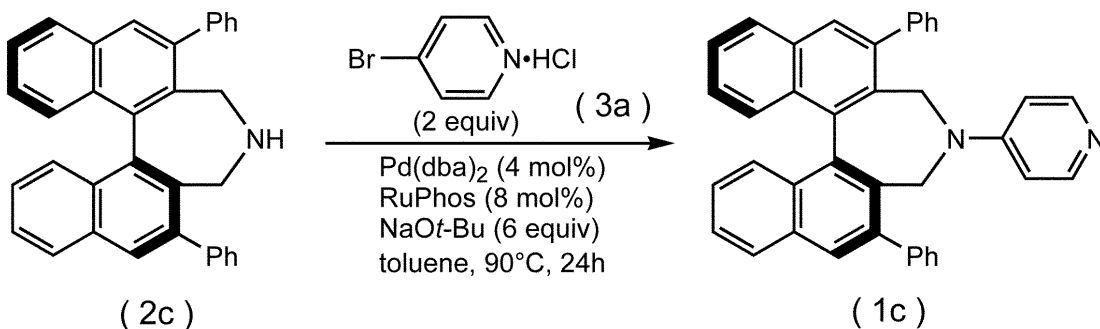
Ar置換したナスフラスコに、式(1b')で示される(S)-4-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepin-2-yl trifluoromethanesulfonate (38 mg, 73  $\mu$ mol)、phenylboronic acid (11 mg, 88  $\mu$ mol)、1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium(II)dichloride dichloromethane complex (3.0 mg, 3.7  $\mu$ mol)、aq. potassium phosphate (0.2 mL)、及びTHF (0.7 mL)を入れ、50 で18時間攪拌した。反応混合液を室温に冷却後、 $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL)に注ぎ、toluene (20 mL)で抽出後、brineで洗浄した。 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、エバポレータで溶媒を減圧留去して粗生成物を得た。グラディエントシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 8/1$  to  $4/1$ )で精製し、式(1a)で示される(S)-2-phenyl-4-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (純度80%, 33 mg)を得た。

## 【0106】

## 実施例3

(合成例12) [式(1c)で示されるピリジン誘導体の合成]

## 【化38】



Ar置換したネジ蓋付き試験管に、式(2c)で示されるピナフチル誘導体(58 mg, 0.16 mmol)、式(3a)で示される4-bromopyridine hydrochloride (50.9 mg, 0.26 mmol)、NaOt-Bu (75.1 mg, 0.78 mmol)、2-dicyclohexylphosphino-2,6-diisopropoxybiphenyl (Ruphos) (4.9 mg, 10.5 μmol)、bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) (3.0 mg, 5.2 μmol)、及びトルエン (1.3 mL)を入れ、90 °Cで24時間攪拌した。反応混合液にH<sub>2</sub>O (2 mL)を加えてセライトろ過し、トルエンで抽出してbrineで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、エバポレータで溶媒を濃縮して粗生成物を得た。グラディエントシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: hexane/EtOAc = 5/1(v/v) to 1%Et<sub>3</sub>N to EtOAc + 1%Et<sub>3</sub>N)で精製し、式(1c)で示される(S)-2,6-diphenyl-4-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (41.8 mg, 0.80 mmol, 61% yield)を得た。

10

【0107】

上記式(1c)で示されるピリジン誘導体の物性データを以下に示す。

Colorless solid. m.p. 143-144 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -170.3 (c 0.20, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.97-7.95 (m, 6H), 7.55-7.31 (m, 16H), 6.03 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 12.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 152.3, 149.4, 140.7, 139.8, 136.2, 132.7, 131.1, 130.7, 129.9, 129.7, 128.5, 128.3, 127.6, 127.4, 126.4, 126.1, 108.3, 45.8; IR (KBr) 3053, 2925, 2852, 2360, 1593, 703 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>39</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub> 525.2331, found 525.2331.

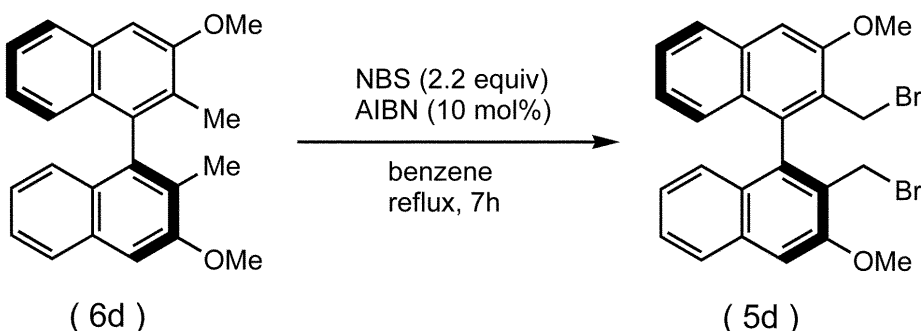
20

【0108】

実施例4

(合成例13) [式(5d)で示されるジブロモピナフチル誘導体の合成]

【化39】



30

Ar置換したナスフラスコに、文献(Ooi, T. et al., J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5139)に従って合成した式(6d)で示される(S)-3,3'-dimethoxy-2,2'-dimethyl-1,1'-binaphthalene (6.19 g, 18.1 mmol)、N-bromosuccinimide (7.08 g, 39.8 mmol)、azobisisobutyronitrile (297 mg, 1.81 mmol)、及びbenzene (90.5 mL)を入れ、90 °Cで7時間攪拌した。反応混合液にH<sub>2</sub>O (80 mL)を加えてトルエン (30 mL × 2)で抽出し、有機層を飽和重曹水、brineで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、エバポレータで溶媒を濃縮して粗生成物を得た。再結晶 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexane)で精製し、式(5d)で示される(S)-2,2'-bis(bromomethyl)-3,3'-dimethoxy-1,1'-binaphthalene (7.39 g, 14.8 mmol, 82% yield)を得た。

40

【0109】

上記式(5d)で示されるジブロモピナフチル誘導体の物性データを以下に示す。

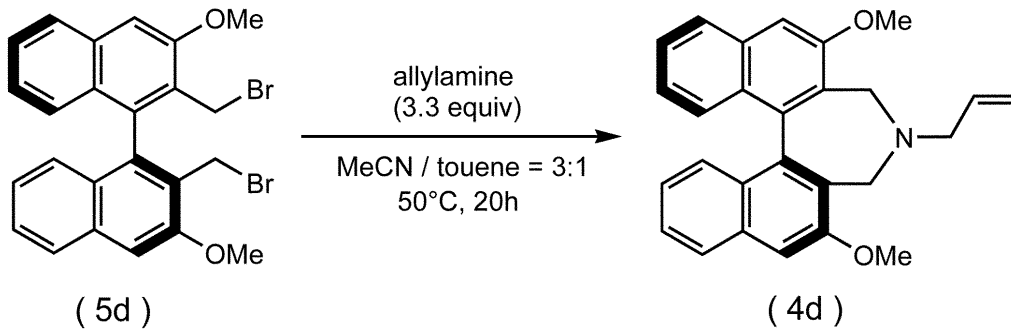
Colorless solid. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -163.5 (c 0.22, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.4 Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.11 (ddd, J = 8.3, 7.1, 1.4 Hz, 2H), 6.99 (bd, J = 8.3 Hz, 2H), 4.35-4.26 (m, 4H), 4.11 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 155.5, 136.4, 127.7, 127.3, 127.2, 126.7, 126.6, 124.1, 106.4, 55.8, 27.8; IR (KBr) 3060, 2935, 1599, 1170, 750 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 500.9889, found 500.9881.

【0110】

(合成例14) [式(4d)で示されるアリルピナフチル誘導体の合成]

50

## 【化40】



10

Ar置換したナスフラスコに、式(5d)で示される(S)-2,2'-bis(bromomethyl)-3,3'-dimethoxy-1,1'-binaphthalene (1.58 g, 3.16 mmol)、allylamine (781  $\mu$ L, 10.4 mmol)、アセトニトリル (31.6 mL)、及びトルエン (10.5 mL)を入れ、50 で20時間攪拌した。反応混合液にH<sub>2</sub>O (50 mL)を加えて酢酸エチル (50 mL  $\times$  2)で抽出し、有機層をH<sub>2</sub>O (30 mL  $\times$  2)、brineで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、エバポレータで溶媒を濃縮して式(4d)で示されるアリルピナフチル誘導体の粗生成物を得た。粗生成物はそのまま次の反応に用いた。なお化合物分析用に粗生成物の一部をグラディエントシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: hexane/EtOAc = 3/1(v/v) to hexane/EtOAc = 2/1(v/v))で精製した。

## 【0111】

上記式(4d)で示されるアリルピナフチル誘導体の物性データを以下に示す。

20

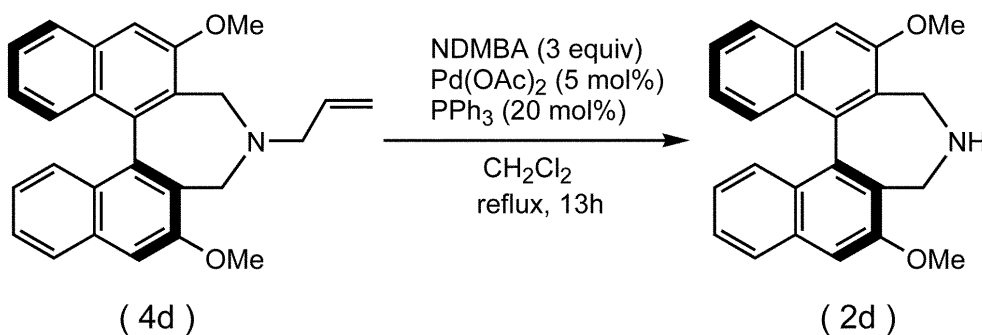
Colorless solid. [  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +438.8 (c 0.23, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.10 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 2H), 6.08-5.98 (m, 1H), 5.23-5.14 (m, 2H), 4.36 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 6H), 3.25 (dd, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 12.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 155.4, 137.0, 136.4, 134.0, 127.5, 127.0, 126.8, 126.2, 125.9, 123.3, 117.3, 105.5, 59.0, 55.4, 46.6; IR (KBr) 2950, 2827, 1596, 1226, 752 cm<sup>-1</sup>; HRMS (FAB<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> 396.1964, found 396.1967.

## 【0112】

(合成例15) [式(2d)で示されるピナフチル誘導体の合成]

30

## 【化41】



40

Ar置換した2ツ口フラスコに、式(4d)で示されるアリルピナフチル誘導体の粗生成物、palladium(II) acetate (34.5 mg, 0.153 mmol)、triphenylphosphine (160 mg, 0.608 mmol)、1,3-dimethylbarbituric acid (ND MBA) (1.43 g, 9.15 mmol)、及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30.4 mL)を入れ、40 で13時間攪拌した。反応混合液に飽和重曹水(30 mL)を加えて、飽和重曹水、brineで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、エバポレータで溶媒を濃縮して式(2d)で示されるピナフチル誘導体の粗生成物を得た。グラディエントシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: EtOAc 1% Et<sub>3</sub>N in EtOAc)で精製し、式(2d)で示されるピナフチル誘導体 (1.08 g, 3.04 mmol, 96% yield)を得た。

## 【0113】

上記式(2d)で示されるピナフチル誘導体の物性データを以下に示す。

50

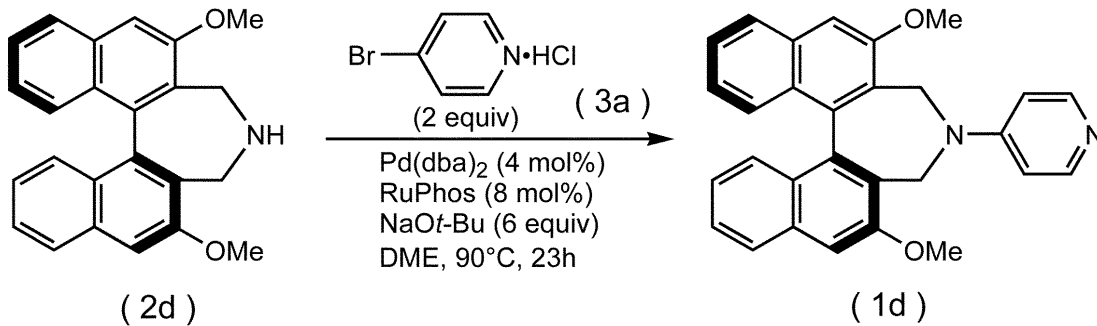


Orange solid.  $[\alpha]_D^{20} +388.5$  (c 0.20,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.83 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.41 (ddd,  $J = 8.3, 6.8, 1.3$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.11 (ddd,  $J = 8.3, 6.8, 1.3$  Hz, 2H), 4.47 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 4.03 (s, 6H), 3.04 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 154.8, 136.9, 133.9, 127.5, 127.3, 127.0, 126.8, 125.9, 123.4, 105.8, 55.5, 39.9; IR (KBr) 2934, 1595, 1231, 832, 748  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB<sup>+</sup>)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_2$  356.1651, found 356.1661.

【 0 1 1 4 】

(合成例 16) [式(1d)で示されるピリジン誘導体の合成]

【化42】



Ar置換したナスフラスコに、式(2d)で示されるピナフチル誘導体(732.9 mg, 2.06 mmol)、式(3a)で示される4-bromopyridine hydrochloride (801.0 mg, 4.12 mmol)、NaOt-Bu (1.192 g, 12.4 mmol)、RuPhos (77.2 mg, 0.17 mmol)、bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) (47.4 mg, 82.4  $\mu\text{mol}$ )、及びトルエン (20.6 mL)を入れ、90 で23時間攪拌した。反応混合液に $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL)を加えてセライトろ過し、トルエンで抽出してbrineで2回洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、エバポレータで溶媒を濃縮して粗生成物を得た。グラディエントシリカゲルカラムクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ : EtOAc to 2% $\text{Et}_3\text{N}$  in EtOAc)で精製し、式(1d)で示される(S)-2,6-dimethoxy-4-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (638.8 mg, 1.48 mmol, 72% yield)を得た。

【 0 1 1 5 】

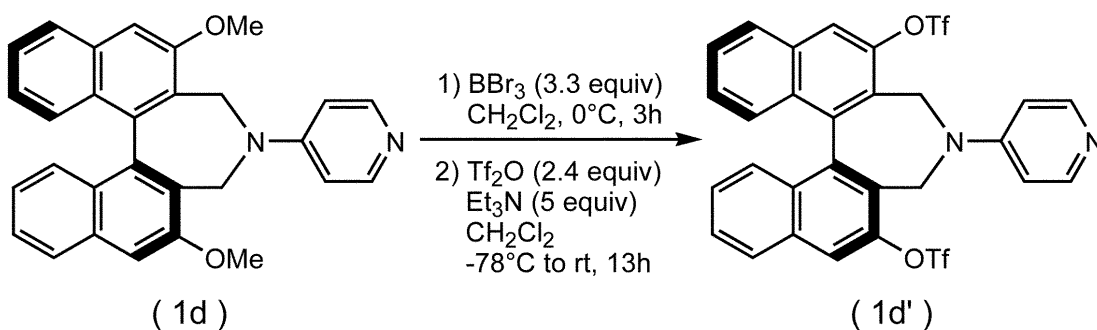
上記式(1d)で示されるピリジン誘導体の物性データを以下に示す。

Orange solid.  $[\alpha]_D^{20} -293.7$  (c 0.20,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.25 (dd,  $J = 5.2, 1.5$  Hz, 2H), 7.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.15 (ddd,  $J = 8.4, 7.2, 1.2$  Hz, 2H), 6.85 (dd,  $J = 5.2, 1.5$  Hz, 2H), 5.38 (d,  $J = 12.6$  Hz, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.36 (d,  $J = 12.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 154.5, 153.8, 149.5, 137.1, 134.2, 127.5, 127.1, 126.7, 126.5, 125.7, 123.8, 108.8, 106.2, 55.7, 41.2; IR (KBr) 3421, 3003, 2937, 1507, 749  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB<sup>+</sup>)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$  433.1916, found 433.1913.

【 0 1 1 6 】

(合成例 17) [式(1d')で示されるピリジン誘導体の合成]

【化43】



10

20

30

40

50

Ar置換した2ツ口ナスフラスコに、式(1d)で示される(S)-2,6-dimethoxy-4-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (86.3 mg, 0.200 mmol)、及び塩化メチレン (2.0 mL)を入れ、0 に冷却し、 $\text{BBr}_3$  (ca. 1.0 M  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  solution) (0.72 mL, 0.72 mmol)を入れ、0 で4時間攪拌した。反応混合液をメタノール (30 mL)に移し、エバポレータで溶媒を濃縮して粗生成物を得た。Ar置換した2ツ口ナスフラスコに、粗生成物、塩化メチレン (2.0 mL)、triethylamine (139  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol)を入れ、-78 に冷却してtrifluoromethanesulfonic anhydride (78.7  $\mu\text{L}$ , 0.48 mmol)を加えた後、室温で13時間攪拌した。反応混合液に $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL)を加えて塩化メチレン (5 mL  $\times$  2)で抽出し、 $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL)、brineで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、エバポレータで溶媒を濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ : hexane/EtOAc = 1/1(v/v))で精製し、式(1d')で示されるピリジン誘導体 (99.7 mg, 0.149 mmol, 75% yield)を得た。

10

## 【0117】

上記式(1d')で示されるピリジン誘導体の物性データを以下に示す。

Colorless solid.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.33 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 8.01 (bd,  $J$  = 7.6 Hz, 4H), 7.64 (ddd,  $J$  = 8.0, 6.0, 2.1 Hz, 2H), 7.46-7.41 (m, 4H), 6.79 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H), 5.15 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 2H), 3.59 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 152.9, 150.3, 144.5, 137.6, 133.2, 130.3, 128.8, 128.3, 128.1, 127.5, 126.0, 121.3, 118.7 (q,  $J$  = 318.4 Hz), 108.9, 42.7; HRMS (FAB $^+$ ) [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$  669.0589, found 669.0582.

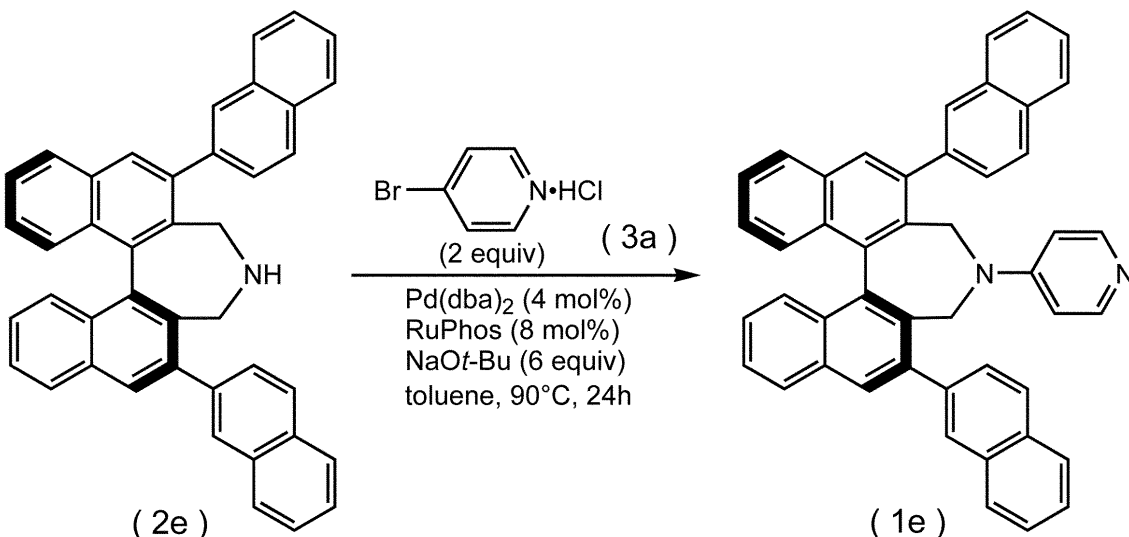
20

## 【0118】

## 実施例5

(合成例18) [式(1e)で示されるピリジン誘導体の合成]

## 【化44】



30

Ar置換した2ツ口ナスフラスコに、文献(特開2002-326992号公報)に従って合成した式(2e)で示されるピナフチル誘導体 (201 mg, 0.367 mmol)、式(3a)で示される4-bromopyridine hydrochloride (143 mg, 0.734 mmol)、NaOt-Bu (212 mg, 0.21 mmol)、RuPhos (13.7 mg, 29.4  $\mu\text{mol}$ )、bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) (8.6 mg, 15.0  $\mu\text{mol}$ )、及びトルエン (3.7 mL)を入れ、90 で24時間攪拌した。反応混合液にクロロホルム (10 mL)、 $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL)を加えてセライトろ過し、クロロホルムで抽出し、brineで2回洗浄して $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、エバポレータで溶媒を濃縮して粗生成物を得た。再結晶 ( $\text{CHCl}_3$ /hexane)で精製し、式(1e)で示される(S)-2,6-di(naphthalen-2-yl)-4-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (187.4 mg, 0.300 mmol, 82% yield)を得た。

40

## 【0119】

50

上記式 ( 1 e ) で示されるピリジン誘導体の物性データを以下に示す。

Colorless solid. m.p. >280 ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.07(s, 2H), 7.99 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 8.2$  Hz, 4H), 7.83 (bd,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 7.57-7.49 (m, 10H), 7.36 (ddd,  $J = 8.2, 7.2, 1.4$  Hz, 4H), 6.05 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.96 (bd,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 3.79 (bd,  $J = 12.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 152.2, 149.4, 139.8, 136.2, 133.1, 132.8, 132.4, 131.3, 130.7, 130.3, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 126.6, 126.5, 126.3, 126.2, 108.4, 46.1; IR (KBr) 3053, 2866, 2359, 1589, 749  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (FAB $^+$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{47}\text{H}_{33}\text{N}_2$  625.2644, found 625.2662.

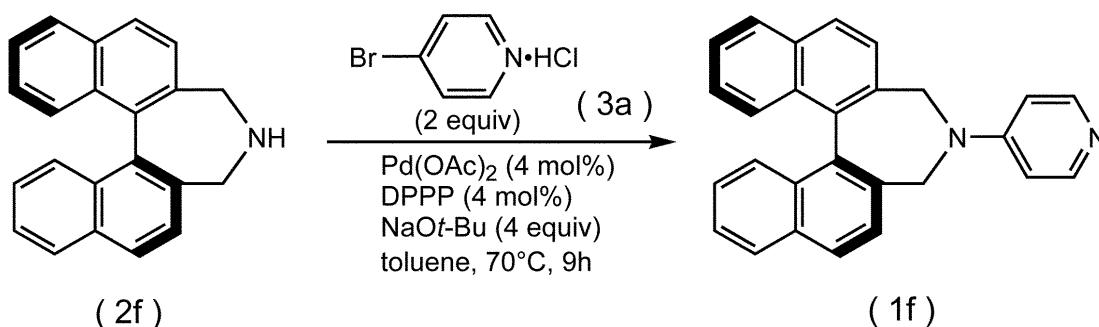
【 0 1 2 0 】

10

#### 実施例 6

(合成例 19) [式 (1f) で示されるピリジン誘導体の合成]

【化 4 5】



20

Ar置換したネジ蓋付き試験管に文献 (Akhatou, A. et al., Tetrahedron 2007, 63, 62 32; Ooi, T. et al., J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 6519) に従って合成した式 (2f) で示されるピナフチル誘導体 (52 mg, 0.18 mmol)、式 (3a) で示される4-bromopyridine hydrochloride (69 mg, 0.36 mmol)、NaOt-Bu (68 mg, 0.71 mmol)、1,3-Bis(diphenylphosphino)propane (2.9 mg, 7.1  $\mu\text{mol}$ )、palladium acetate(II) (1.6 mg, 7.1  $\mu\text{mol}$ )、及びtoluene (1.6 mL)を入れ、70 で15時間攪拌した。反応混合液にトルエン(20 mL)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、エバポレータで溶媒を濃縮して粗生成物を得た。グラディエントシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 5/1$  to  $2/1$ )で精製し、式 (1f) で示される(S)-4-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (58 mg, 0.16 mmol, 88% yield)を得た。

30

【 0 1 2 1 】

上記式 (1f) で示されるピリジン誘導体の物性データを以下に示す。

Colorless solid.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.29 (bd,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 7.95 (d,  $J = 8.9$  Hz, 4H), 7.54-7.48(m, 6H), 7.31 (bt,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.75 (bd,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 4.63 (d,  $J = 12.6$  Hz, 2H), 3.83 (d,  $J = 12.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 153.5, 150.3, 135.0, 133.5, 132.9, 131.5, 129.4, 128.5, 127.6, 127.4, 126.3, 126.1, 108.6, 50.7; HRMS (FAB $^+$ ) calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  373.1705, found 373.1699.

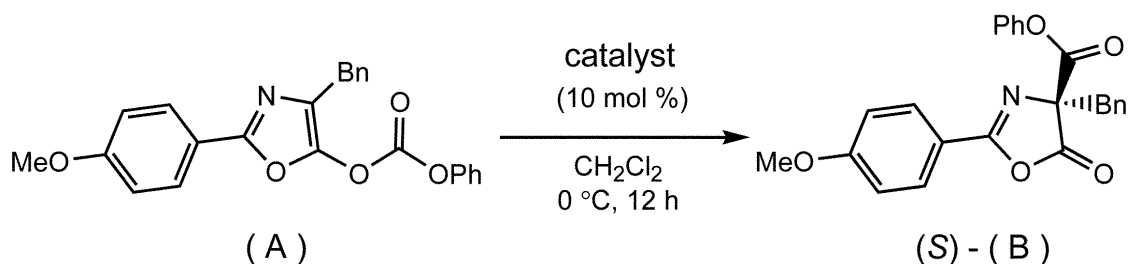
40

【 0 1 2 2 】

#### 実施例 7

(合成例 20) [式 (S) - (B) で示される化合物の合成]

## 【化 4 6】



上述のようにして得られたピリジン誘導体をそれぞれ不斉求核触媒として用いて、式 (A) で示される化合物に対する分子内転位反応を行った。ジクロロメタン溶媒中で0、12時間反応させ、1N HCl (4.0 mL)を加えてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL)で2回抽出し、brineで洗浄してMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、エバポレータで溶媒を濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: hexane/Et<sub>2</sub>O = 1/1(v/v))で精製し、式 (S) - (B) で示される (S)-phenyl 4-benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylateを得た。得られた結果を表 1 にまとめて示す。表 1 (entry 4) から分かるように、式 (1 d) で示されるピリジン誘導体を不斉求核触媒として用いた場合、良好なエナンチオ選択性86:14(72% ee)で式 (S) - (B) で示される化合物が得られることが明らかになった。なお、式 (S) - (B) で示される化合物は、第四級不斉炭素をもつアミノ酸誘導体として有用な化合物である。

10

20

## 【 0 1 2 3】

## 【表 1】

entry	catalyst	conv. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	er (S:R)
1	(1a)	46	42	71:29
2	(1b)	>98	62	81:19
3	(1c)	>98	68	84:16
4	(1d)	83	72	86:14
5	(1e)	>98	62	81:19
6	(1f)	62	58	79:21
7	(1d')	>98	46	73:27
8	DMAP	>98	-	-
9	none	<2	-	-

30

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

<sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

er = enantiomeric ratio

ee = enantiomeric excess

DMAP = N,N-dimethyl-4-aminopyridine

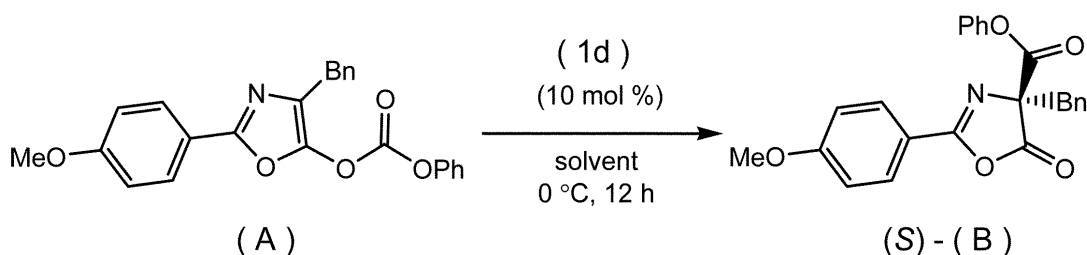
40

## 【 0 1 2 4】

## 実施例 8

(合成例 2 1) [式 (S) - (B) で示される化合物の合成]

## 【化 4 7】



実施例 7 において良好なエナンチオ選択性が示された式 (1d) で示される化合物を用いて、反応溶媒の検討を行った。反応溶媒としては、ジクロロメタン、トルエン、ジエチルエーテル (Et<sub>2</sub>O)、ジイソプロピルエーテル (i-Pr<sub>2</sub>O)、シクロペンチルメチルエーテル (CPME)、tert-ブチルメチルエーテル (TBME)、テトラヒドロフランをそれぞれ用いた。反応溶媒中で 0、12 時間反応させ、1N HCl (4.0 mL) を加えて CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) で 2 回抽出し、brine で洗浄して MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、エバポレータで溶媒を濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: hexane/Et<sub>2</sub>O = 1/1(v/v)) で精製し、式 (S)-(B) で示される化合物を得た。得られた結果を表 2 にまとめて示す。

【 0 1 2 5】

【表 2】

entry	solvent	conv. (%) <sup>a</sup>	er (S:R) <sup>b</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>98	87:13
2	toluene	>98	93:7
3	Et <sub>2</sub> O	>98	94:6
4	i-Pr <sub>2</sub> O	>98	95:5
5	CPME	>98	95:5
6	TBME	>98	94:6
7	THF	>98	88:12

<sup>a</sup>Conversions were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified reaction mixture.

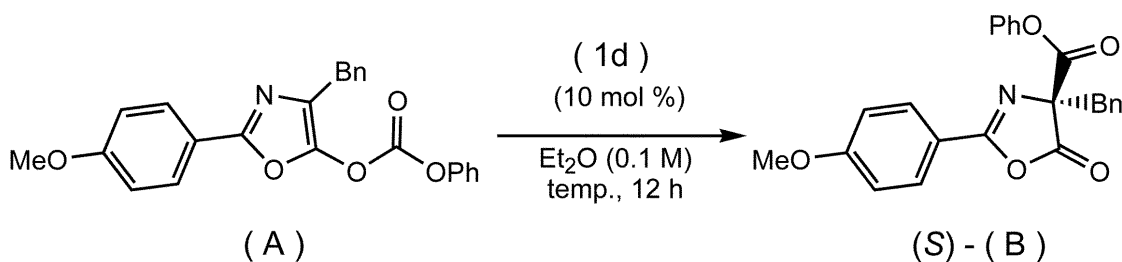
<sup>b</sup>Determined by HPLC.

【 0 1 2 6】

実施例 9

(合成例 22) [式 (S)-(B) で示される化合物の合成]

【化 4 8】



実施例 7 において良好なエナンチオ選択性が示された式 (1d) で示される化合物を用いて、反応温度の検討を行った。ジエチルエーテル溶媒中で 12 時間反応させ、1N HCl (4.0 mL) を加えて CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 mL) で 2 回抽出し、brine で洗浄して MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、エバポレータで溶媒を濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: hexane/Et<sub>2</sub>O = 1/1(v/v)) で精製し、式 (S)-(B) で示される化合物を得た。得られた結果を表 3 にまとめて示す。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 7 】

【 表 3 】

entry	temp. (°C)	conv. (%) <sup>a</sup>	er (S:R) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	25	>98	93:7	86
2	0	>98	94:6	88
3	-20	>98	95:5	90
4	-40	>98	95:5	90
5	-60	>98	96:4	92
6	-78	66	90:10	80

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis. <sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

【 0 1 2 8 】

Ar置換したネジ蓋付き試験管に、式(A)で示される化合物(39.2 mg, 0.10 mmol)、及びジエチルエーテル(1.0 mL)を入れ、-78 に冷却し、式(1d)で示される(S)-2,6-dimethoxy-4-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine(4.4 mg, 10.2 μmol)を加えて12時間攪拌した。4M HCl in 1,4-dioxane(1.0 mL)を加えて、エバポレータで溶媒を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>: hexane/Et<sub>2</sub>O = 1/1(v/v))によって触媒を除き、式(S)-(B)で示される(S)-phenyl 4-benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylateの粗生成物を得た。1H NMRにて粗生成物を確認したところ、反応変換率は25%であり、エナンチオ選択性は97:3(94% ee)であった。得られた結果を表4にまとめて示す。

【 0 1 2 9 】

【 表 4 】

entry	temp. (°C)	conv. (%) <sup>a</sup>	er (S:R) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
7	-78	25	97:3	94

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

<sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

er = enantiomeric ratio

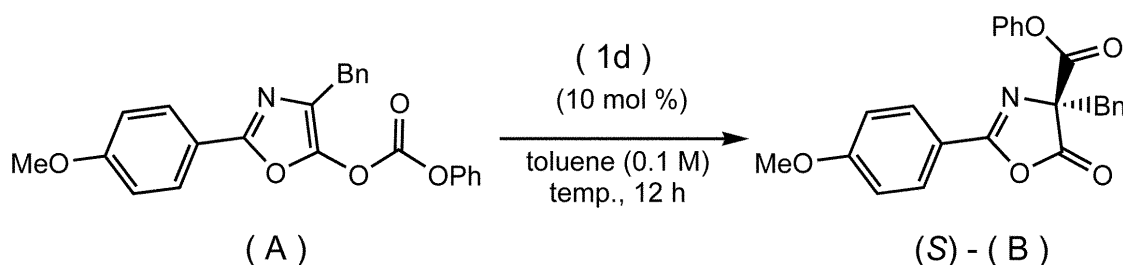
ee = enantiomeric excess

【 0 1 3 0 】

実施例 10

(合成例 23) [式(S)-(B)で示される化合物の合成]

【化 4 9】



また同様に、式(1d)で示される化合物を用いてトルエン溶媒中で12時間反応させる

10

20

30

40

50

ことにより、反応温度の検討を行った。得られた結果を表5にまとめて示す。表5 (entry 5) から分かるように、トルエン溶媒中、-60 で反応させた場合に、良好なエナンチオ選択性97:3(94% ee)で式(S) - (B)で示される化合物が得られることが明らかになった。

## 【0131】

Ar置換したネジ蓋付き試験管に、式(A)で示される化合物(38.8 mg, 0.10 mmol)、及びトルエン(1.0 mL)を入れ、-20 に冷却し、式(1d)で示される(S)-2,6-dimethoxy-4-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine(4.4 mg, 10.2  $\mu$ mol)を加えて12時間攪拌した。1N HCl(4.0 mL)を加えてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5.0 mL)で2回抽出し、brineで洗浄してMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、エバポレータで溶媒を濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>: hexane/Et<sub>2</sub>O = 1/1(v/v))で精製し、式(S) - (B)で示される(S)-phenyl 4-benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylate(40.5 mg, 0.10 mmol, >98% yield)を得た。

10

## 【0132】

## 【表5】

entry	temp. (°C)	conv. (%) <sup>a</sup>	er (S:R) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	25	>98	92:8	84
2	0	>98	93:7	86
3	-20	>98	95:5	90
4	-40	>98	95:5	90
5	-60	>98	97:3	94
6	-78	65	95:5	90

20

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis. <sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

## 【0133】

Ar置換したネジ蓋付き試験管に、式(A)で示される化合物(38.9 mg, 0.10 mmol)、及びトルエン(1.0 mL)を入れ、-78 に冷却し、式(1d)で示される(S)-2,6-dimethoxy-4-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine(4.4 mg, 10.2  $\mu$ mol)を加えて12時間攪拌した。4M HCl in 1,4-dioxane(1.0 mL)を加えて、エバポレータで溶媒を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>: hexane/Et<sub>2</sub>O = 1/1(v/v))によって触媒を除き、式(S) - (B)で示される(S)-phenyl 4-benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylateの粗生成物を得た。1H NMRにて粗生成物を確認したところ、反応変換率は45%であり、エナンチオ選択性は97:3(94% ee)であった。得られた結果を表6にまとめて示す。

30

## 【0134】

## 【表6】

entry	temp. (°C)	conv. (%) <sup>a</sup>	er (S:R) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
7	-78	45	97:3	94

40

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

<sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

er = enantiomeric ratio

ee = enantiomeric excess

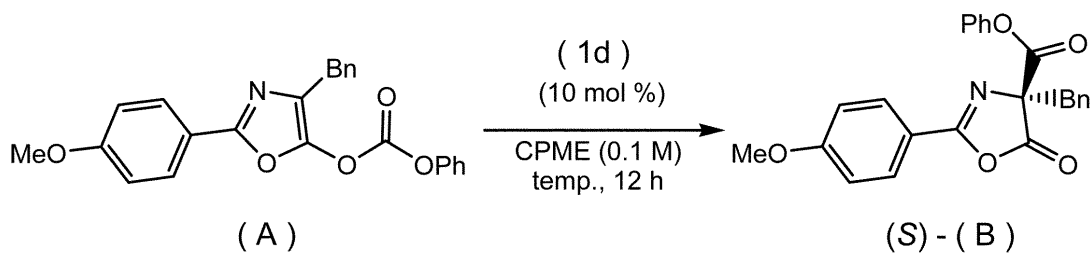
50

## 【 0 1 3 5 】

## 実施例 1 1

(合成例 2 4) [式 (S) - (B) で示される化合物の合成]

## 【化 5 0】



10

式 (1 d) で示される化合物を用いてシクロペンチルメチルエーテル (CPME) 溶媒中で12時間反応させることにより、反応温度の検討を行った。得られた結果を表 7 にまとめて示す。表 7 (entry 5) から分かるように、CPME 溶媒中、-60 で反応させた場合に、良好なエナンチオ選択性97:3(94% ee)で式 (S) - (B) で示される化合物が得られることが明らかになった。

## 【 0 1 3 6 】

## 【表 7】

entry	temp. (°C)	conv. (%) <sup>a</sup>	er (S:R) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	25	>98	91:9	82
2	0	>98	95:5	90
3	-20	>98	95:5	90
4	-40	>98	96:4	92
5	-60	>98	97:3	94

20

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.<sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

er = enantiomeric ratio

ee = enantiomeric excess

30

## 【 0 1 3 7 】

Ar置換したネジ蓋付き試験管に、式 (A) で示される化合物 (38.9 mg, 0.10 mmol)、及びシクロペンチルメチルエーテル (1.0 mL) を入れ、-78 に冷却し、式 (1 d) で示される (S)-2,6-dimethoxy-4-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine (4.4 mg, 10.2 μmol) を加えて12時間攪拌した。4M HCl in 1,4-dioxane (1.0 mL) を加えて、エバポレータで溶媒を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>: hexane/Et<sub>2</sub>O = 1/1(v/v)) によって触媒を除き、式 (S) - (B) で示される (S)-phenyl 4-benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylateの粗生成物を得た。1H NMRにて粗生成物を確認したところ、反応変換率は36%であり、エナンチオ選択性は94:6(88% ee)であった。得られた結果を表 8 にまとめて示す。

40

## 【 0 1 3 8 】



【表 8】

entry	temp. (°C)	conv. (%) <sup>a</sup>	er (S:R) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
6	-78	36	94:6	88

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

<sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

er = enantiomeric ratio

ee = enantiomeric excess

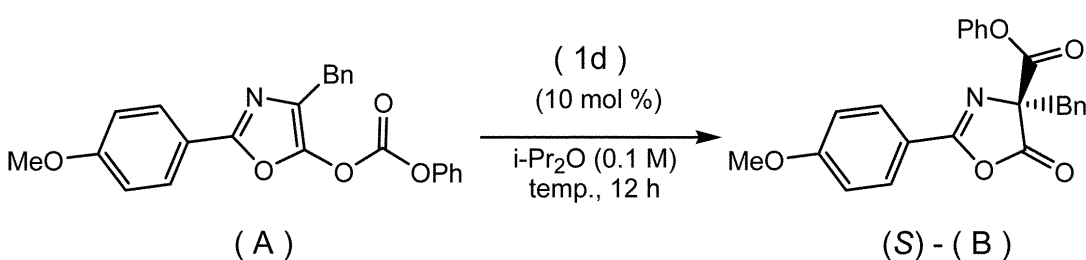
10

【0139】

実施例 12

(合成例 25) [式(S)-(B)で示される化合物の合成]

【化 5 1】



20

式(1d)で示される化合物を用いてジイソプロピルエーテル(*i*-Pr<sub>2</sub>O)溶媒中で12時間反応させることにより、反応温度の検討を行った。得られた結果を表9にまとめて示す。

【0140】

【表 9】

entry	temp. (°C)	conv. (%) <sup>a</sup>	er (S:R) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	25	>98	94:6	88
2	0	>98	95:5	90
3	-20	>98	96:4	92
4	-40	>98	94:6	88
5	-60	>98	96:4	92

30

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

<sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

er = enantiomeric ratio

ee = enantiomeric excess

40

【0141】

Ar置換したネジ蓋付き試験管に、式(A)で示される化合物(38.6 mg, 0.10 mmol)、及びジイソプロピルエーテル(1.0 mL)を入れ、-78 に冷却し、式(1d)で示され(S)-2,6-dimethoxy-4-(pyridin-4-yl)-4,5-dihydro-3H-dinaphtho[2,1-c:1',2'-e]azepine(4.4 mg, 10.2 μmol)を加えて12時間攪拌した。4M HCl in 1,4-dioxane (1.0 mL)を加えて、エバポレータで溶媒を濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>: hexane/Et<sub>2</sub>O = 1/1(v/v))によって触媒を除き、式(S)-(B)で示される(S)-phenyl 4-benzyl-2-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylateの粗生成物を得た。1H NMRにて粗生成物を確認したところ、反応変換率は10%以下となった。得られた結果を表1

50

0 にまとめて示す。

【 0 1 4 2 】

【 表 1 0 】

entry	temp. (°C)	conv. (%) <sup>a</sup>	er (S:R) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
6	-78	<10	-	-

<sup>a</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

<sup>b</sup> Determined by HPLC analysis.

er = enantiomeric ratio

ee = enantiomeric excess

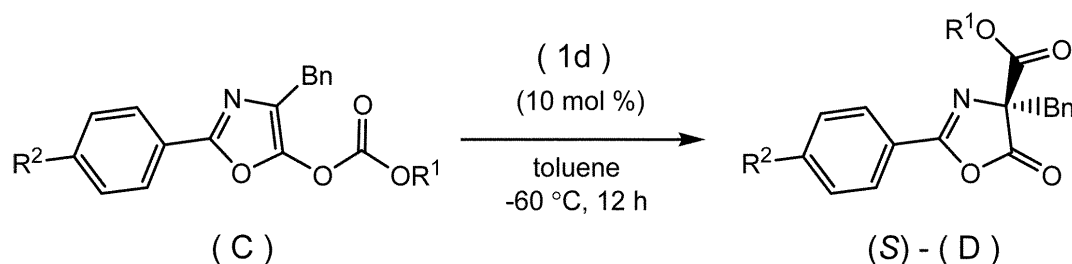
10

【 0 1 4 3 】

実施例 1 3

( 合成例 2 6 ) [ 式 ( S ) - ( D ) - 1 ~ ( S ) - ( D ) - 1 1 で示される化合物の合成 ]

【 化 5 2 】



20

式 ( 1 d ) で示される化合物を用いてトルエン溶媒中で -60 で 12 時間反応させることにより、カーボネート部位 ( R<sup>1</sup> ) 及び保護基 ( R<sup>2</sup> ) の検討を行った。得られた結果を表 1 1 にまとめて示す。また、式 ( S ) - ( D ) - 1 ~ ( S ) - ( D ) - 1 1 で示される化合物の <sup>1</sup> H - NMR チャートをそれぞれ図 1 ~ 1 1 に示す。なお、entry 8 では、式 ( S ) - ( D ) - 8 で示される化合物と未反応の原料化合物との混合物が得られたため、図 8 で示される <sup>1</sup> H - NMR チャートでは、式 ( S ) - ( D ) - 8 で示される化合物に由来するピークだけではなく、原料化合物に由来するピークも観測された。

30

【 0 1 4 4 】

【表 1 1】

entry	compound	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	conv. (%) <sup>a</sup>	er (S:R) <sup>b</sup>
1	(S)-(D)-1	Ph	OMe	>98	97:3
2	(S)-(D)-2	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe	>98	96:4
3	(S)-(D)-3	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	OMe	>98	50:50
4	(S)-(D)-4	Et	OMe	>98	81:19
5	(S)-(D)-5	<i>i</i> -Pr	OMe	>98	86:14
6	(S)-(D)-6	<i>i</i> -Bu	OMe	>98	85:15
7	(S)-(D)-7	Neopentyl	OMe	>98	89:11
8	(S)-(D)-8	1,1,1-Trichloro-2-methyl-2-propyl	OMe	91	92:8
9	(S)-(D)-9	Benzyl	OMe	>98	88:12
10	(S)-(D)-10	Ph	H	>98	94:6
11	(S)-(D)-11	Ph	NO <sub>2</sub>	>98	81:19

<sup>a</sup>Conversions were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified reaction mixture.

<sup>b</sup>Determined by HPLC.

er = enantiomeric ratio

10

20

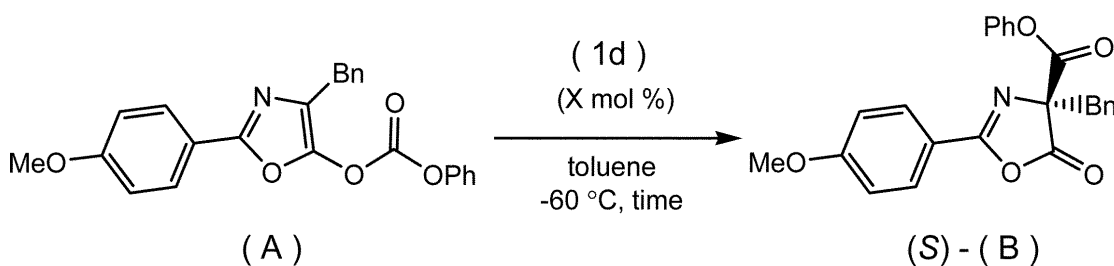
## 【 0 1 4 5 】

## 実施例 1 4

(合成例 2 7) [式 (S) - (B) で示される化合物の合成]

## 【化 5 3】

30



式 (1 d) で示される化合物を用いてトルエン溶媒中で -60 °C、12時間反応させることにより、触媒量の検討を行った。また、式 (1 d) で示される化合物を3mol%用いてトルエン溶媒中で -60 °C で反応させる際の反応時間の検討を行った。得られた結果を表 1 2 にまとめて示す。

40

## 【 0 1 4 6 】

【表 1 2】

entry	X (mol %)	Time (h)	conv. (%) <sup>a</sup> <sup>b</sup>	er (S:R) <sup>b</sup>
1	10	12	>98	97:3
2	5	12	>98	97:3
3	3	12	>98	97:3
4	1	12	>98	94:6
5	3	6	83	97:3
6	3	3	54	97:3
7	3	1	18	97:3

<sup>a</sup>Conversions were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified reaction mixture.

<sup>b</sup>Determined by HPLC.

er = enantiomeric ratio

10

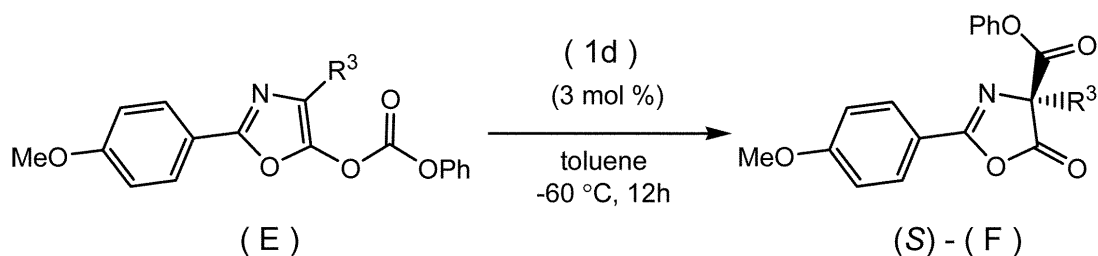
20

【 0 1 4 7 】

実施例 1 5

(合成例 2 8) [式 (S) - (F) - 1 ~ (S) - (F) - 4 で示される化合物の合成]

【化 5 4】



30

式 (1 d) で示される化合物を用いてトルエン溶媒中で -60 °C で 12 時間反応させることにより、基質適用範囲 (R<sup>3</sup>) の検討を行った。得られた結果を表 1 3 にまとめて示す。また、式 (S) - (F) - 1 ~ (S) - (F) - 4 で示される化合物の <sup>1</sup>H - NMR チャートをそれぞれ図 1 2 ~ 1 5 に示す。なお、entry 2 ~ 4 では、それぞれ式 (S) - (F) - 2 ~ (S) - (F) - 4 で示される化合物と未反応の原料化合物との混合物が得られたため、図 1 3 ~ 1 5 で示される <sup>1</sup>H - NMR チャートでは、式 (S) - (F) - 2 ~ (S) - (F) - 4 で示される化合物に由来するピークだけではなく、原料化合物に由来するピークも観測された。

【 0 1 4 8 】

40

【表 1 3】

entry	compound	R <sup>3</sup>	conv. (%) <sup>a</sup>	er (S:R) <sup>b</sup>
1	(S)-(F)-1	Bn	>98	97:3
2	(S)-(F)-2	Me	36	96:4
3	(S)-(F)-3	<i>i</i> -Bu	84	93:7
4	(S)-(F)-4	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SMe	48	94:6

<sup>a</sup>Conversions were determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of the unpurified reaction mixture.

<sup>b</sup>Determined by HPLC.

er = enantiomeric ratio

10

## 【 0 1 4 9 】

式 ( S ) - ( B ) で示される化合物の物性データを以下に示す。

Colorless oil. Enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralcel OD-H column (hexane/*i*PrOH = 20/1 (v/v), flow rate = 0.525 mL/min, 40 °C), *t*<sub>R</sub>(R) 18.5 min and *t*<sub>R</sub>(S) 24.3 min, 89.9% ee; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.86-7.90 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 6H), 7.10-7.13 (m, 2H), 6.92-6.96 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 13.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 173.6, 164.5, 163.6, 163.1, 150.2, 132.8, 130.2, 129.5, 128.3, 127.6, 126.5, 121.1, 117.2, 114.2, 77.5, 55.5, 40.2.

20

## 【 図 1 】



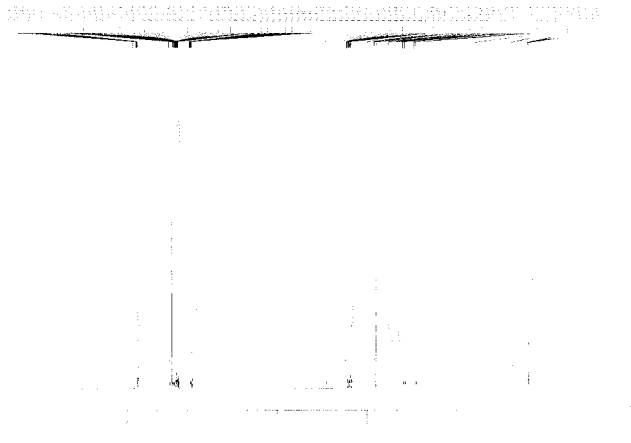
## 【 図 2 】



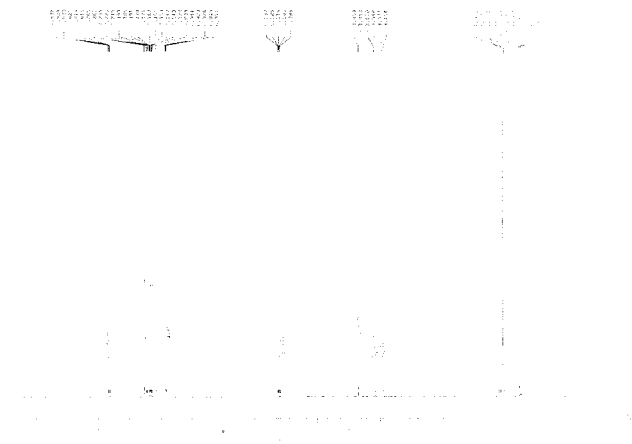
【図3】



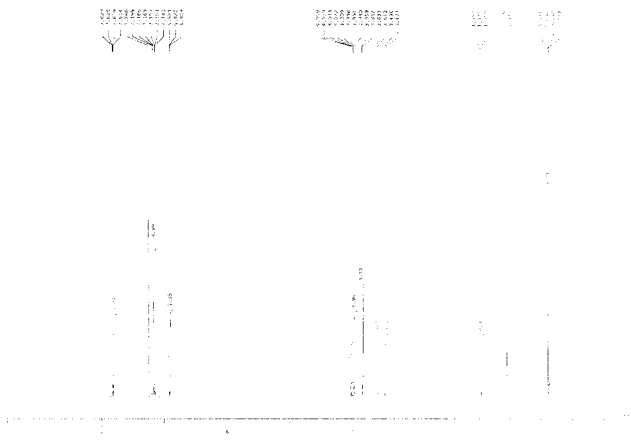
【図4】



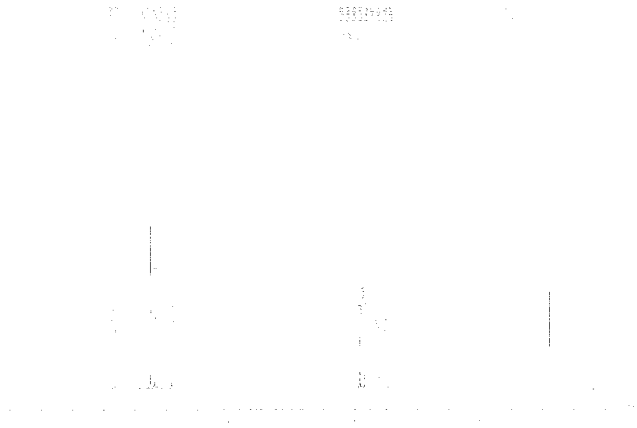
【図5】



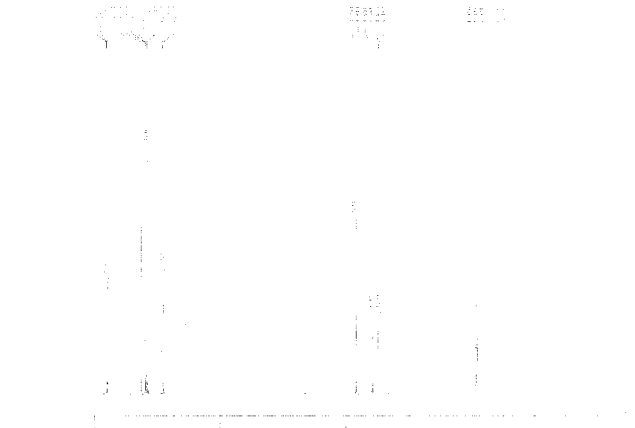
【図6】



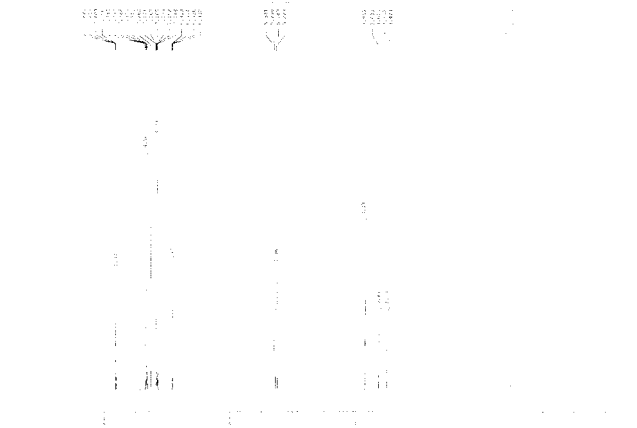
【図 7】



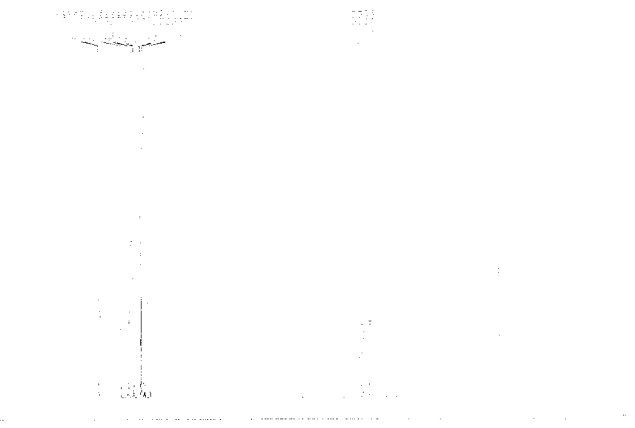
【図 8】



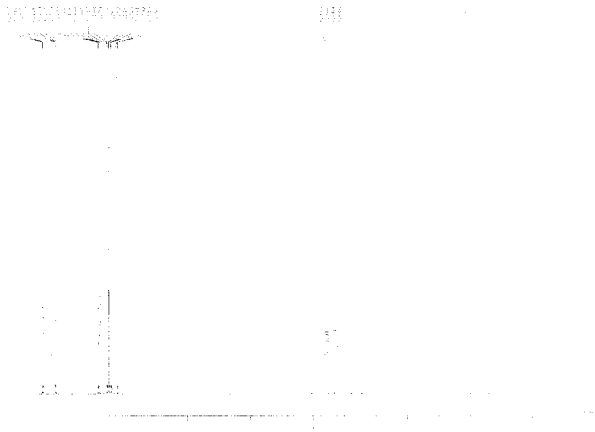
【図 9】



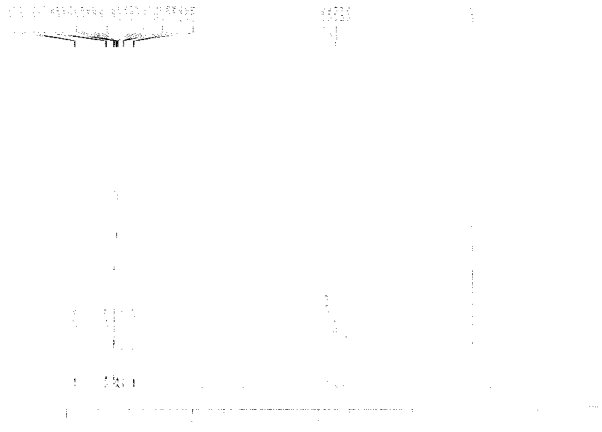
【図 10】



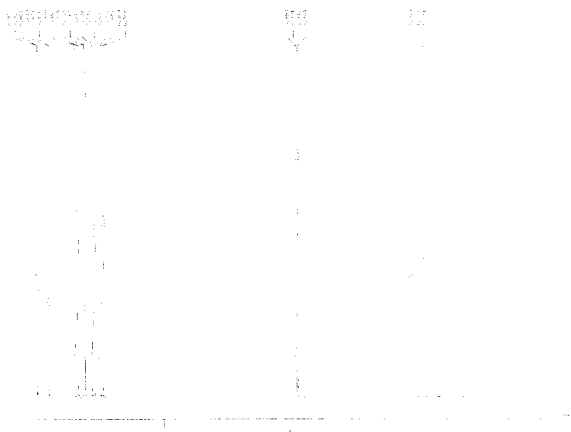
【図 1 1】



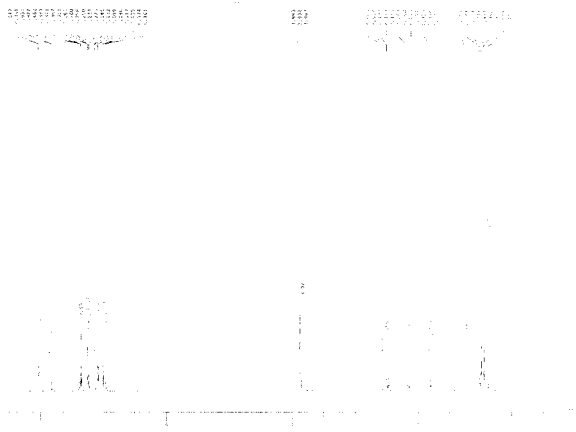
【図 1 2】



【図 1 3】



【図 1 4】





【 図 15 】

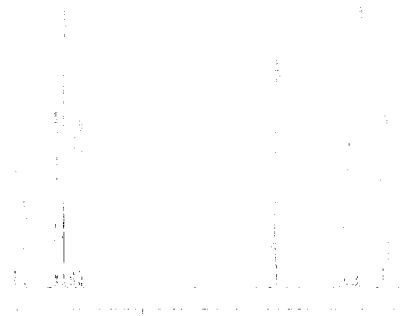


Figure 15: Schematic diagrams of branching structures.

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/065486

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> C07D401/04(2006.01)i, B01J31/02(2006.01)i, C07D223/14(2006.01)i, C07D263/42(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D401/04, B01J31/02, C07D223/14, C07D263/42, C07B53/00  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101073781 A (Tianjin University), 21 November 2007 (21.11.2007), (Family: none)	1-8
A	JP 2008-24596 A (National University Corporation Toyohashi University of Technology), 07 February 2008 (07.02.2008), (Family: none)	1-8
A	JP 2006-143627 A (Kyoto University), 08 June 2006 (08.06.2006), (Family: none)	1-8
A	JP 2005-15402 A (Nagase & Co., Ltd.), 20 January 2005 (20.01.2005), (Family: none)	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 July, 2013 (16.07.13)		Date of mailing of the international search report 30 July, 2013 (30.07.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2013/065486

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/013697 A1 (Nagase & Co., Ltd.), 01 February 2007 (01.02.2007), & JP 4802191 B	1-8
A	WO 2005/073196 A1 (Nagase & Co., Ltd.), 11 August 2005 (11.08.2005), & JP 2010-222358 A & US 2007/0135654 A1 & US 2007/0161624 A1 & US 2011/0152562 A1 & EP 1712549 A1	1-8

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 3 / 0 6 5 4 8 6	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D401/04(2006.01)i, B01J31/02(2006.01)i, C07D223/14(2006.01)i, C07D263/42(2006.01)i, C07B53/00(2006.01)n			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D401/04, B01J31/02, C07D223/14, C07D263/42, C07B53/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2013年 日本国実用新案登録公報 1996-2013年 日本国登録実用新案公報 1994-2013年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
A	CN 101073781 A (天津大学) 2007.11.21, (ファミリーなし)	1-8	
A	JP 2008-24596 A (国立大学法人豊橋技術科学大学) 2008.02.07, (ファミリーなし)	1-8	
A	JP 2006-143627 A (国立大学法人京都大学) 2006.06.08, (ファミリーなし)	1-8	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献	
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献	
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 16.07.2013		国際調査報告の発送日 30.07.2013	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 井上 千弥子	4H 9356
		電話番号 03-3581-1101	内線 3443

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 3 / 0 6 5 4 8 6
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2005-15402 A (長瀬産業株式会社) 2005.01.20, (ファミリーなし)	1-8
A	WO 2007/013697 A1 (長瀬産業株式会社) 2007.02.01, & JP 4802191 B	1-8
A	WO 2005/073196 A1 (長瀬産業株式会社) 2005.08.11, & JP 2010-222358 A & US 2007/0135654 A1 & US 2007/0161624 A1 & US 2011/0152562 A1 & EP 1712549 A1	1-8

## フロントページの続き

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

Fターム(参考) 4G169 AA06 AA08 AA09 BA21A BA21B BA21C BE14A BE14B BE33C BE37A  
BE37B BE38A BE38B CB57 DA02 FA01 FC02  
4H006 AA02 AC81 BA51 BA69  
4H039 CA42 CA66 CD10 CD20 CJ90

## 【要約の続き】

10及びR10'は、それぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルコキシ基、又はハロゲン原子である。]

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。