

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6380997号
(P6380997)

(45) 発行日 平成30年8月29日(2018.8.29)

(24) 登録日 平成30年8月10日(2018.8.10)

(51) Int. Cl.

F 1

C07C 1/32	(2006.01)	C07C 1/32	
C07C 15/16	(2006.01)	C07C 15/16	CSP
C07C 43/205	(2006.01)	C07C 43/205	A
C07C 41/30	(2006.01)	C07C 41/30	
C07C 317/18	(2006.01)	C07C 317/18	

請求項の数 10 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-545239 (P2015-545239)
 (86) (22) 出願日 平成26年10月28日(2014.10.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2014/078653
 (87) 国際公開番号 W02015/064584
 (87) 国際公開日 平成27年5月7日(2015.5.7)
 審査請求日 平成29年3月13日(2017.3.13)
 (31) 優先権主張番号 特願2013-224015 (P2013-224015)
 (32) 優先日 平成25年10月29日(2013.10.29)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 504139662
 国立大学法人名古屋大学
 愛知県名古屋市千種区不老町1番
 (74) 代理人 110000796
 特許業務法人三枝国際特許事務所
 (72) 発明者 南保 正和
 愛知県名古屋市千種区不老町1番 国立大
 学法人名古屋大学内
 (72) 発明者 クラッデン キャサリン
 カナダ国 オンタリオ州 キングストン
 ベイダーレーン90 クイーンズ大学 デ
 パートメント オブ ケミストリー内

審査官 早乙女 智美

最終頁に続く

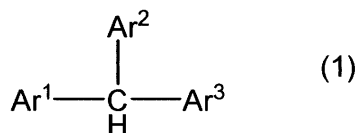
(54) 【発明の名称】 トリアリールメタン化合物の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)：

【化1】

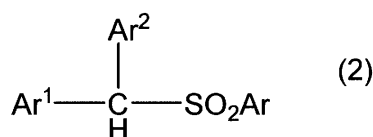


[式中、Ar¹、Ar²及びAr³は同じか又は異なり、それぞれ置換又は無置換の芳香族基である。]

で示されるトリアリールメタン化合物の製造方法であって、

(III) 一般式(2)：

【化2】

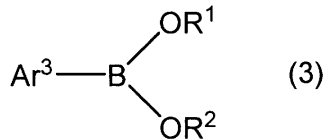


[式中、Ar¹及びAr²は前記に同じ；Arは置換又は無置換の芳香族基である。]

で示されるジアリールメチルアリールスルホン化合物と、

一般式(3)：

【化3】



[式中、 Ar^3 は前記に同じ； R^1 及び R^2 は同じか又は異なり、それぞれ水素原子又はアルキル基； R^1 と R^2 は互いに結合し、隣接する-O-B-O-とともに環を形成してもよい。]

で示されるアリールボロン酸又はそのエステル化合物とを、パラジウム触媒及び含窒素複素環式カルベン配位子の存在下で反応させる工程を備える、製造方法。

10

【請求項2】

前記工程(III)が、塩基の存在下で行われる、請求項1に記載の製造方法。

【請求項3】

前記塩基が金属アルコキシド、リン酸アルカリ金属塩及びアルカリ金属水酸化物よりなる群から選ばれる少なくとも1種である、請求項2に記載の製造方法。

【請求項4】

前記工程(III)が、反応溶媒の存在下で行われる、請求項1~3のいずれかに記載の製造方法。

【請求項5】

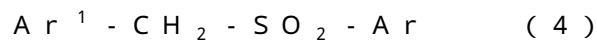
前記反応溶媒がジオキサンを含有する、請求項4に記載の製造方法。

20

【請求項6】

前記工程(III)の前に、

(II)一般式(4)：



[式中、 Ar^1 及び Ar は前記に同じである。]

で示されるアリールメチルアリールスルホン化合物と、

一般式(7)：



[式中、 Ar^2 は前記に同じ； X^1 はハロゲン原子である。]

30

で示されるハロゲン化アレーン化合物とを、パラジウム触媒及びホスフィン配位子の存在下で反応させる工程

を備える、請求項1~5のいずれかに記載の製造方法。

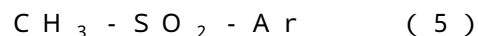
【請求項7】

前記工程(II)が、塩基の存在下で行われる、請求項6に記載の製造方法。

【請求項8】

前記工程(II)の前に、

(I)一般式(5)：

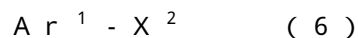


[式中、 Ar は前記に同じである。]

40

で示されるメチルアリールスルホン化合物と、

一般式(6)：



[式中、 Ar^1 は前記に同じ； X^2 はハロゲン原子である。]

で示されるハロゲン化アレーン化合物とを、パラジウム触媒及びホスフィン配位子の存在下で反応させる工程

を備える、請求項6又は7に記載の製造方法。

【請求項9】

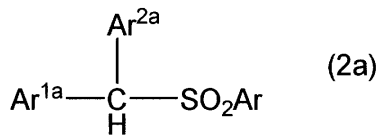
前記工程(I)が、塩基の存在下で行われる、請求項8に記載の製造方法。

【請求項10】

50

一般式 (2 a) :

【化 4】



[式中、 Ar^{1a} 及び Ar^{2a} は同じか又は異なり、それぞれ置換芳香族基； Ar は置換又は無置換の芳香族基；ただし、 Ar^{1a} 及び / 又は Ar^{2a} はベンジルオキシ基で置換された芳香族基である。]

で示されるジアリールメチルアリールスルホン化合物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、トリアリールメタン化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

トリアリールメタン化合物及びその関連構造の合成は、医薬品化学及び材料科学の分野で非常に興味を持たれている。

【0003】

実際、トリアリールメタン化合物は、染料、蛍光プローブ、天然物及び生物学的活性化化合物等、種々の分野で利用されている。

20

【0004】

芳香環に対してアルキル基又はアシル基が求電子置換する反応であるフリーデル・クラフツ反応は、トリアリールメタン構造の構築法として簡易で汎用されている（例えば、非特許文献 1 等）が、しばしば望ましくない位置異性体を生成することがあり、また、求電子置換反応であるが故に芳香環が電子求引性基を有していると反応が起きない。しかも、合成できるトリアリールメタン化合物の種類は制限されており、種々のトリアリールメタン化合物を合成することはできない。

【0005】

また、トリアリールメタン化合物の合成法としては、トリアリールメタノールの脱ヒドロキシル化反応が一般的な手順であった（例えば、非特許文献 2 等）が、多段階合成であり、工程数が非常に多いため、簡便な方法ではない。

30

【0006】

最近、前記の欠点を解決するため、遷移金属触媒を用いた試みがいくつか報告されている。これらの報告のうち、パラジウム触媒クロスカップリング反応に関する報告としては、例えば、非特許文献 3 及び特許文献 1 が挙げられ、金属触媒による C - H 結合のアリール化反応に関する報告としては、例えば、非特許文献 4 及び特許文献 2 が挙げられ、エナンチオ選択的経路に関する報告としては、例えば、非特許文献 5 が挙げられる。

【0007】

特に非特許文献 3 には、ジアリールメチルアリールスルホン化合物とアリールボロン酸化合物とを、代表的なホスフィン類（一座若しくは二座ホスフィン配位子）又はアミン配位子とパラジウム源からなる触媒前駆体を用いて反応させるとトリアリールメタン化合物が得られることが開示されているが、原料のジアリールメチルアリールスルホン化合物の 1 つのアリール基は 3 - インドリル基に限定されており、含窒素複素環式カルベン配位子については何ら言及されていない。また、この反応は、酸素、湿気等に対して不安定な触媒を使用せざるを得ないうえに、原料の調製のみならず反応剤の調製にも多段階合成を必要とすることから、少ない工程でトリアリールメタン化合物を合成することができない。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

50

【特許文献1】国際公開第2012/169635号

【特許文献2】国際公開第2013/065463号

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】G. K. S. Prakash, C. Panja, A. Shakhmin, E. Shah, T. Mathew, G. A. Olah, J. Org. Chem. 2009, 74, 8659.

【非特許文献2】A. Ono, N. Suzuki, J. Kamimura, Synthesis, 1987, 8, 736.

【非特許文献3】L. -L. Cao, X. -N. Li, F. -Y. Meng, G. -F. Jiang, Tetrahedron Lett. 2012, 53, 3873.

【非特許文献4】T. Niwa, H. Yorimitsu, K. Oshima, Org. Lett. 2007, 9, 2373. 10

【非特許文献5】B. L. H. Taylor, M. R. Harris, E. R. Jarvo, Angew. Chem. 2012, 121, 7910.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、上記のような課題を解決しようとするものであり、その目的は、種々のトリアリールメタン化合物を少ない工程で製造できる方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

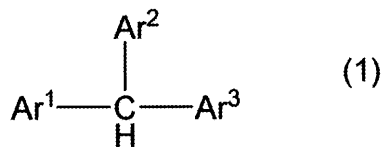
本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、特定のジアリールメチルアリールスルホン化合物と、特定のアリールボロン酸又はそのエステル化合物とを、パラジウム触媒及び含窒素複素環式カルベン配位子の存在下で反応させることで、所望のトリアリールメタン化合物が得られることを見出した。この際原料として使用するジアリールメチルアリールスルホン化合物は、メチルアリールスルホン化合物を出発化合物として、2段階合成で合成することができる。つまり、従来の製造方法にはない最短の3段階のみで合成することができることを見出した。この3段階の合成は、いずれも入手及び調製が容易な原料のみを用いて行うことも可能であり、しかも、この3段階の合成は、いずれも、大気下で安定に取り扱えるパラジウム触媒を使用して反応を進行させることができる。本発明は、このような知見に基づき、さらに研究を重ね、完成したものである。すなわち、本発明は、以下の構成を包含する。 20

【0012】

項1. 一般式(1):

【0013】

【化1】



【0014】 40

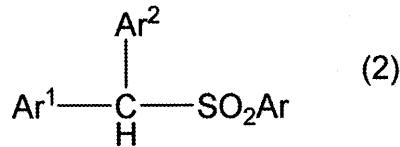
[式中、Ar¹、Ar²及びAr³は同じか又は異なり、それぞれ置換又は無置換の芳香族基である。]

で示されるトリアリールメタン化合物の製造方法であって、

(III)一般式(2):

【0015】

【化2】



【0016】

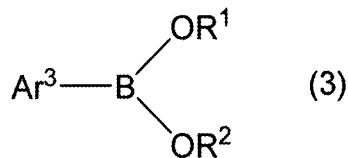
[式中、Ar¹及びAr²は前記に同じ；Arは置換又は無置換の芳香族基である。]

で示されるジアリールメチルアリールスルホン化合物と、

一般式(3)：

【0017】

【化3】



【0018】

[式中、Ar³は前記に同じ；R¹及びR²は同じか又は異なり、それぞれアルキル基；R¹とR²は互いに結合し、隣接する-O-B-O-とともに環を形成してもよい。]

で示されるアリールボロン酸又はそのエステル化合物とを、パラジウム触媒及び含窒素複素環式カルベン配位子の存在下で反応させる工程を備える、製造方法。

【0019】

項2．前記工程(III)が、塩基の存在下で行われる、項1に記載の製造方法。

【0020】

項3．前記塩基が金属アルコキシド、リン酸アルカリ金属塩及びアルカリ金属水酸化物よりなる群から選ばれる少なくとも1種である、項2に記載の製造方法。

【0021】

項4．前記工程(III)が、反応溶媒の存在下で行われる、項1～3のいずれかに記載の製造方法。

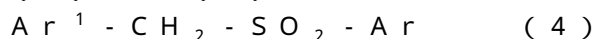
【0022】

項5．前記反応溶媒がジオキサンを含有する、項4に記載の製造方法。

【0023】

項6．前記工程(III)の前に、

(II)一般式(4)：



[式中、Ar¹及びArは前記に同じである。]

で示されるアリールメチルアリールスルホン化合物と、

一般式(7)：



[式中、Ar²は前記に同じ；X¹はハロゲン原子である。]

で示されるハロゲン化アレーン化合物とを、パラジウム触媒及びホスフィン配位子の存在下で反応させる工程

を備える、項1～5のいずれかに記載の製造方法。

【0024】

項7．前記工程(II)が、塩基の存在下で行われる、項6に記載の製造方法。

【0025】

項8．前記工程(II)の前に、

(I)一般式(5)：

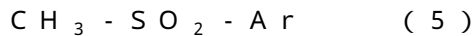
10

20

30

40

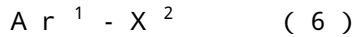
50



[式中、Arは前記に同じである。]

で示されるメチルアリールスルホン化合物と、

一般式(6)：



[式中、Ar¹は前記に同じ；X²はハロゲン原子である。]

で示されるハロゲン化アレーン化合物とを、パラジウム触媒及びホスフィン配位子の存在下で反応させる工程

を備える、項6又は7に記載の製造方法。

【0026】

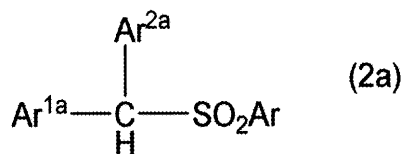
項9．前記工程(1)が、塩基の存在下で行われる、項8に記載の製造方法。

【0027】

項10．一般式(2a)：

【0028】

【化4】



10

20

【0029】

[式中、Ar^{1a}、Ar^{2a}及びArは同じか又は異なり、それぞれ置換又は無置換の芳香族基；ただし、Ar^{1a}及び/又はAr^{2a}はベンジルオキシ基で置換された芳香族基である。]

で示されるジアリールメチルアリールスルホン化合物。

【発明の効果】

【0030】

本発明によれば、特定のジアリールメチルアリールスルホン化合物と、特定のアリールボロン酸又はそのエステル化合物とを、パラジウム触媒及び含窒素複素環式カルベン配位子の存在下で反応させることで、所望のトリアリールメタン化合物を合成することができる。本発明では、従来は合成できなかった様々なトリアリールメタン化合物を合成することができる。また、本発明の好適な態様においては、高収率でトリアリールメタン化合物を合成することが可能である。

30

【0031】

本発明において原料として使用するジアリールメチルアリールスルホン化合物は、メチルアリールスルホン化合物を出発化合物として、パラジウム触媒を用いた2段階の反応で合成することができる。つまり、従来の製造方法では不可能であった最短の3段階のみでトリアリールメタン化合物を合成することができる。

【0032】

本発明において採用される上記3段階の反応は、いずれも入手及び調製が容易な原料のみを用いて行うことも可能であり、しかも、この3段階の反応は、いずれも、大気下で安定に取り扱えるパラジウム触媒を使用して反応を進行させることができる。

40

【0033】

本発明において原料として使用するジアリールメチルアリールスルホン化合物のうち、一部の化合物は、文献未記載の新規化合物である。

【発明を実施するための形態】

【0034】

本発明の製造方法においては、特定のジアリールメチルアリールスルホン化合物と、特定のアリールボロン酸又はそのエステル化合物とを反応させることにより、トリアリールメタン化合物を合成する(工程(III))。

50

【 0 0 3 5 】

また、本発明において、原料として使用するジアリールメチルアリールスルホン化合物は、特に制限はないが、例えば、特定のアリールメチルアリールスルホン化合物と、特定のハロゲン化アレーン化合物とを反応させることにより合成することができる（工程（II））。さらに、上記特定のアリールメチルアリールスルホン化合物は、特に制限はないが、例えば、特定のメチルアリールスルホン化合物と、特定のハロゲン化アレーン化合物とを反応させることにより合成することができる（工程（I））。

【 0 0 3 6 】

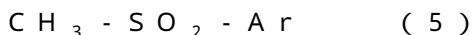
このように、容易に入手可能なメチルアリールスルホン化合物を原料として、後述の工程（I）～（II）を経てジアリールメチルアリールスルホン化合物を合成することにより、置換基 Ar^1 及び Ar^2 の導入の選択性及び収率をより向上させることができることから、本発明で原料として使用するジアリールメチルアリールスルホン化合物は、メチルアリールスルホン化合物を原料として、後述の工程（I）～（II）を経て合成することが好ましい。

【 0 0 3 7 】

1. 工程（I）：メチルアリールスルホン化合物のアリール化

本工程では、

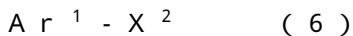
（I）一般式（5）：



[式中、Ar は置換又は無置換の芳香族基である。]

で示されるメチルアリールスルホン化合物と、

一般式（6）：



[式中、 Ar^1 は前記に同じ； X^2 はハロゲン原子である。]

で示されるハロゲン化アレーン化合物とを、パラジウム触媒及びホスフィン配位子の存在下で反応させる工程

により、アリールメチルアリールスルホン化合物を合成する。

【 0 0 3 8 】

一般式（5）において、置換基 Ar は、置換又は無置換の芳香族基である。

【 0 0 3 9 】

置換基 Ar で示される置換又は無置換の芳香族基における芳香族基としては、例えば、フェニル基等の単環芳香族炭化水素基；ナフチル基（1 - ナフチル基、2 - ナフチル基等）、アントリル基（1 - アントリル基、2 - アントリル基、9 - アントリル基等）、フルオレニル基（1 - フルオレニル基、2 - フルオレニル基、9 - フルオレニル基等）、フェナントリル基、ピレニル基（1 - ピレニル基、2 - ピレニル基、4 - ピレニル基等）、クリセニル基、ペリレニル基、ピセニル基等の縮合環芳香族炭化水素基；フリル基（2 - フリル基、3 - フリル基等）、チエニル基（2 - チエニル基、3 - チエニル基等）、ピロリル基（2 - ピロリル基、3 - ピロリル基等）、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基（1, 2, 3 - トリアゾリル基、1, 2, 4 - トリアゾリル基等）、ピリジル基（2 - ピリジル基、3 - ピリジル基、4 - ピリジル基等）、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基等の単環芳香族複素環式基；キノリル基、イソキノリル基、インドリル基、ピリドチエノピリミジン環基等の縮合環芳香族複素環式基等が挙げられる。これらのなかでも、単環芳香族炭化水素基又は単環芳香族複素環式基が好ましく、六員単環芳香族炭化水素基又は六員単環芳香族複素環式基がより好ましく、フェニル基、ピリジル基（2 - ピリジル基、3 - ピリジル基、4 - ピリジル基等）、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基等がさらに好ましく、フェニル基、ピリジル基（2 - ピリジル基、3 - ピリジル基、4 - ピリジル基等）、ピリミジニル基等が特に好ましい。

【 0 0 4 0 】

置換基 Ar において、芳香族基における置換基としては、例えば、メチル基、エチル基

、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の C_{1-6} -アルキル基；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、ヘキシルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等の C_{1-6} -アルコキシ基；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、イソペンチルオキシカルボニル基、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基等の C_{1-6} -アルコキシ-カルボニル基；水酸基；フェニル基、トリル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素基；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；ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基；ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基（プロパノイル基）、ブチリル基（ブタノイル基）、バレリル基（ペンタノイル基）、ヘキサノイル基等の C_{1-6} -脂肪族アシル基；ベンゾイル基、トルオイル基等の芳香族アシル基（アロイル基）；アラルキルオキシ基（ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基等）；カルボキシ基； C_{1-6} -アルキルアミノ基（メチルアミノ基、エチルアミノ基等）；ジ C_{1-6} -アルキルアミノ基（ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等）；トリアルキルシリル基（トリメチルシリル基、トリエチルシリル基等）等の1~6個が挙げられる。これらのなかでも、詳細には、 C_{1-6} -アルキル基、 C_{1-6} -アルコキシ基、ハロゲン原子等が好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、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、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、ヘキシルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等がより好ましく、メチル基、メトキシ基、フッ素原子等がさらに好ましい。

【0041】

このような条件を満たす置換基Arで示される置換された芳香族基としては、例えば、トリル基（*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基等）、エチルフェニル基（4-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、2-エチルフェニル基等）、4-*n*-プロピルフェニル基、イソプロピルフェニル基（4-イソプロピルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基等）、4-*n*-ブチルフェニル基、4-イソブチルフェニル基、*sec*-ブチルフェニル基（4-*sec*-ブチルフェニル基、2-*sec*-ブチルフェニル基等）、*tert*-ブチルフェニル基（4-*tert*-ブチルフェニル基、3-*tert*-ブチルフェニル基、2-*tert*-ブチルフェニル基等）、4-*n*-ペンチルフェニル基、4-イソペンチルフェニル基、2-ネオペンチルフェニル基、4-*tert*-ペンチルフェニル基、4-*n*-ヘキシルフェニル基、4-(2-エチルブチル)フェニル基、4-*n*-ヘブチルフェニル基、4-*n*-オクチルフェニル基、4-(2-エチルヘキシル)フェニル基、4-*tert*-オクチルフェニル基、4-*n*-デシルフェニル基、4-*n*-ドデシルフェニル基、4-*n*-テトラデシルフェニル基、4-シクロペンチルフェニル基、シクロヘキシルフェニル基（4-シクロヘキシルフェニル基、3-シクロヘキシルフェニル基、2-シクロヘキシルフェニル基等）、4-(4-メチルシクロヘキシル)フェニル基、4-(4-*tert*-ブチルシクロヘキシル)フェニル基、4-エチル-1-ナフチル基、6-*n*-ブチル-2-ナフチル基、ジメチルフェニル基（2,4-ジメチルフェニル基、2,5-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、2,6-ジメチルフェニル基等）、トリメチルフェニル基（2,3,5-トリメチルフ

10

20

30

40

50

エニル基、2, 3, 6 - トリメチルフェニル基、3, 4, 5 - トリメチルフェニル基等)、ジエチルフェニル基(2, 4 - ジエチルフェニル基、2, 6 - ジエチルフェニル基等)、2, 5 - ジイソプロピルフェニル基、2, 6 - ジイソブチルフェニル基、ジ - tert - ブチルフェニル基(2, 4 - ジ - tert - ブチルフェニル基、2, 5 - ジ - tert - ブチルフェニル基等)、4, 6 - ジ - tert - ブチル - 2 - メチルフェニル基、5 - tert - ブチル - 2 - メチルフェニル基、4 - tert - ブチル - 2, 6 - ジメチルフェニル基、9 - メチル - 2 - フルオレニル基、9 - エチル - 2 - フルオレニル基、9 - n - ヘキシル - 2 - フルオレニル基、9, 9 - ジメチル - 2 - フルオレニル基、9, 9 - ジエチル - 2 - フルオレニル基、9, 9 - ジ - n - プロピル - 2 - フルオレニル基、メトキシフェニル基(4 - メトキシフェニル基、3 - メトキシフェニル基、2 - メトキシフェニル基等)、エトキシフェニル基(4 - エトキシフェニル基、3 - エトキシフェニル基、2 - エトキシフェニル基等)、n - プロポキシフェニル基(4 - n - プロポキシフェニル基、3 - n - プロポキシフェニル基等)、イソプロポキシフェニル基(4 - イソプロポキシフェニル基、2 - イソプロポキシフェニル基等)、4 - n - ブトキシフェニル基、4 - イソブトキシフェニル基、2 - sec - ブトキシフェニル基、4 - n - ペンチルオキシフェニル基、イソペンチルオキシフェニル基(4 - イソペンチルオキシフェニル基、2 - イソペンチルオキシフェニル基等)、ネオペンチルオキシフェニル基(4 - ネオペンチルオキシフェニル基、2 - ネオペンチルオキシフェニル基等)、4 - n - ヘキシルオキシフェニル基、2 - (2 - エチルブチル)オキシフェニル基、4 - n - オクチルオキシフェニル基、4 - n - デシルオキシフェニル基、4 - n - ドデシルオキシフェニル基、4 - n - テトラデシルオキシフェニル基、シクロヘキシルオキシフェニル基(4 - シクロヘキシルオキシフェニル基、2 - シクロヘキシルオキシフェニル基等)、メトキシナフチル基(2 - メトキシ - 1 - ナフチル基、4 - メトキシ - 1 - ナフチル基、6 - メトキシ - 2 - ナフチル基、7 - メトキシ - 2 - ナフチル基等)、エトキシナフチル基(5 - エトキシ - 1 - ナフチル基、6 - エトキシ - 2 - ナフチル基等)、n - ブトキシナフチル基(4 - n - ブトキシ - 1 - ナフチル基、6 - n - ブトキシ - 2 - ナフチル基、7 - n - ブトキシ - 2 - ナフチル基等)、6 - n - ヘキシルオキシ - 2 - ナフチル基、メチルメトキシフェニル基(2 - メチル - 4 - メトキシフェニル基、2 - メチル - 5 - メトキシフェニル基、3 - メチル - 4 - メトキシフェニル基、3 - メチル - 5 - メトキシフェニル基、2 - メトキシ - 4 - メチルフェニル基、3 - メトキシ - 4 - メチルフェニル基等)、3 - エチル - 5 - メトキシフェニル基、ジメトキシフェニル基(2, 4 - ジメトキシフェニル基、2, 5 - ジメトキシフェニル基、2, 6 - ジメトキシフェニル基、3, 4 - ジメトキシフェニル基、3, 5 - ジメトキシフェニル基等)、3, 5 - ジエトキシフェニル基、3, 5 - ジ - n - ブトキシフェニル基、メトキシエトキシフェニル基(2 - メトキシ - 4 - エトキシフェニル基、2 - メトキシ - 6 - エトキシフェニル基等)、3, 4, 5 - トリメトキシフェニル基、ヒドロキシフェニル基(4 - ヒドロキシフェニル基、3 - ヒドロキシフェニル基、2 - ヒドロキシフェニル基等)、メトキシカルボニルフェニル基(4 - メトキシカルボニルフェニル基、3 - メトキシカルボニルフェニル基、2 - メトキシカルボニルフェニル基等)、ビフェニリル基(4 - ビフェニリル基、3 - ビフェニリル基、2 - ビフェニリル基等)、トリルフェニル基(4 - (p - トリル)フェニル基、4 - (m - トリル)フェニル基、4 - (p - トリル)フェニル基、2 - (o - トリル)フェニル基等)、4 - (4 - n - ブトキシフェニル)フェニル基、4 - (4 - クロロフェニル)フェニル基、3 - メチル - 4 - フェニルフェニル基、3 - メトキシ - 4 - フェニルフェニル基、ターフェニル基、3, 5 - ジフェニルフェニル基、10 - フェニル - 9 - アントリル基、10 - (3, 5 - ジフェニルフェニル) - 9 - アントリル基、9 - フェニル - 2 - フルオレニル基、クロロフェニル基(4 - クロロフェニル基、3 - クロロフェニル基、2 - クロロフェニル基等)、プロモフェニル基(4 - プロモフェニル基、2 - プロモフェニル基等)、クロロナフチル基(4 - クロロ - 1 - ナフチル基、4 - クロロ - 2 - ナフチル基等)、6 - プロモ - 2 - ナフチル基、ジクロロフェニル基(2, 3 - ジクロロフェニル基、2, 4 - ジクロロフェニル基、2, 5 - ジクロロフェニル基、3, 4 - ジクロロフェニル基、3, 5 - ジクロロフェ

10

20

30

40

50

ニル基等)、2,5-ジブロモフェニル基、2,4,6-トリクロロフェニル基、ジクロロナフチル基(2,4-ジクロロ-1-ナフチル基、1,6-ジクロロ-2-ナフチル基等)、クロロメチルフェニル基(2-クロロ-4-メチルフェニル基、2-クロロ-5-メチルフェニル基、2-クロロ-6-メチルフェニル基、3-クロロ-4-メチルフェニル基、2-メチル-3-クロロフェニル基、2-メチル-4-クロロフェニル基、3-メチル-4-クロロフェニル基等)、2-クロロ-4,6-ジメチルフェニル基、フルオロメトキシフェニル基(2-フルオロ-4-メトキシフェニル基、2-フルオロ-6-メトキシフェニル基、2-メトキシ-4-フルオロフェニル基等)、フルオロエトキシ基(2-フルオロ-4-エトキシフェニル基、3-フルオロ-4-エトキシフェニル基等)、クロロメトキシ基(3-クロロ-4-メトキシフェニル基、2-メトキシ-5-クロロフェニル基、3-メトキシ-6-クロロフェニル基等)、5-クロロ-2,4-ジメトキシフェニル基、4-アセチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、4-トリメチルシリルフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0042】

本発明において、置換基Arの種類は特に制限はなく、前記の置換又は無置換の芳香族基のいずれでもよいが、置換若しくは無置換の単環芳香族炭化水素基、又は置換若しくは無置換の単環芳香族複素環式基が好ましく、置換若しくは無置換の六員単環芳香族炭化水素基、又は置換若しくは無置換の六員単環芳香族複素環式基がより好ましく、フェニル基、トリル基(o-トリル基、m-トリル基、p-トリル基等)、メトキシフェニル基(2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基等)、クロロフェニル基(2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基等)、ペンタフルオロフェニル基、ピリジル基(2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基等)、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基等がさらに好ましく、フェニル基、4-トリル基、4-メトキシフェニル基、4-クロロフェニル基、ペンタフルオロフェニル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、ピリミジル基等が特に好ましい。

【0043】

一般式(6)において、置換基Ar¹は、置換又は無置換の芳香族基である。一般式(6)において、置換基Ar¹における芳香族基、Ar¹が置換されている場合の置換基の種類及び数、Ar¹が置換されている場合の置換された芳香族基としては、上記Arについて詳述したものと同様のものを採用することができる。

【0044】

置換基Ar¹は、最終生成物であるトリアリールメタン化合物が有するアリール基(芳香族基)のうち1つを構成しており、種々様々な芳香族基を採用することができるが、本反応の収率の観点から、置換若しくは無置換の単環芳香族炭化水素基、又は置換若しくは無置換の単環芳香族複素環式基が好ましく、置換若しくは無置換の六員単環芳香族炭化水素基、又は置換若しくは無置換の五又は六員単環芳香族複素環式基がより好ましく、フェニル基、トリル基(o-トリル基、m-トリル基、p-トリル基等)、メトキシフェニル基(2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基等)、ベンジルオキシフェニル基(2-ベンジルオキシフェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基等)、フルオロフェニル基(2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基等)、トリフロオロメチルフェニル基(2-トリフロオロメチルフェニル基、3-トリフロオロメチルフェニル基、4-トリフロオロメチルフェニル基等)、クロロフェニル基(2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基等)、ペンタフルオロフェニル基、N,N-ジメチルアミノ基(2-N,N-ジメチルアミノ基、3-N,N-ジメチルアミノ基、4-N,N-ジメチルアミノ基等)、ナフチル基(1-ナフチル基、2-ナフチル基等)、チエニル基(2-チエニル基、3-チエニル基等)、フリル基(2-フリル基、3-フリル基等)、ピリジル基(2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基等)、インドリル基

、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基等がさらに好ましく、フェニル基、トリル基（*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基等）、メトキシフェニル基（2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基等）、ベンジルオキシフェニル基（2-ベンジルオキシフェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基等）、フルオロフェニル基（2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基等）、トリフロオロメチルフェニル基（2-トリフロオロメチルフェニル基、3-トリフロオロメチルフェニル基、4-トリフロオロメチルフェニル基等）、ナフチル基（1-ナフチル基、2-ナフチル基等）、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基等）等が特に好ましく、フェニル基、*p*-トリル基、4-メトキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、1-ナフチル基、3-チエニル基等が最も好ましい。

10

【0045】

一般式(6)において、 X^2 はハロゲン原子であり、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。これらのなかでも、本工程における選択性及び収率の観点から、臭素原子が好ましい。

【0046】

本工程において、一般式(6)で示されるハロゲン化アレーン化合物の使用量は、選択率及び収率の観点から、前記一般式(5)で示されるメチルアリアルスルホン化合物1モルに対して、通常、0.2~3モルが好ましく、0.3~2.5モルがより好ましい。

【0047】

本工程で使用するパラジウム触媒としては、特に限定されるものではないが、例えば、酢酸パラジウム($Pd(OAc)_2$)、トリフルオロ酢酸パラジウム($Pd(OCCF_3)_2$)、*p*-アリルパラジウム(II)クロリドダイマー($[PdCl(allyl)]_2$)、*p*-シンナミルパラジウム(II)クロリドダイマー、ジ- μ -クロロビス(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-C,N)ジパラジウム(II)、塩化パラジウム($PdCl_2$)、臭化パラジウム($PdBr_2$)、ヨウ化パラジウム(PdI_2)、 $Pd(CH_2COCH_2COCH_3)_2$ 、 K_2PdCl_4 、 K_2PdCl_6 、 $K_2Pd(NO_3)_4$ 、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、ジクロロビス(エチレン)パラジウム($PdCl_2(C_2H_4)_2$)、ジクロロ(1,5-シクロオクタジエン)パラジウム(II)、2,5-ノルボルナジエンパラジウムジクロリド、ビス(アセトニトリル)パラジウムジクロリド、ビス(ベンゾニトリル)パラジウムジクロリド、 $Pd(-C_5H_5)_2$ 等の有機配位子錯体； $PdCl_2(NH_3)_2$ 、 $PdCl_2[N(C_2H_5)_3]_2$ 、 $Pd(NO_3)_2(NH_3)_6$ 等のN-配位錯体等を挙げることができる。これらは単独で使用してもよく、また、複数併用してもよい。なかでも、本工程では、選択率、収率及び安全性の観点から、有機配位子錯体が好ましく、酢酸パラジウム($Pd(OAc)_2$)、*p*-アリルパラジウム(II)クロリドダイマー、トリフルオロ酢酸パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等がより好ましく、*p*-アリルパラジウム(II)クロリドダイマーがさらに好ましい。

20

30

40

【0048】

本工程において、パラジウム触媒の使用量は、選択率及び収率の観点から、前記一般式(5)で示されるメチルアリアルスルホン化合物1モルに対して、通常、0.02~1モルが好ましく、0.03~0.25モルがより好ましい。

【0049】

本工程で使用するホスフィン配位子としては、特に限定されるものではないが、例えば、次式： $PR^3R^4R^5$ で示されるホスフィン配位子（ここで、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、それぞれ独立して、 C_{1-8} アルキル基（メチル基、エチル基等）、 C_{1-4} アルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基等）、 C_{3-8} シクロアルキル基（シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等）、フェニル基、ビフェニル基、フ

50

エノキシ基、フリル基を表す。C₃ - 8 シクロアルキル基は更に C₁ - 4 アルキル基 (メチル基、エチル基等) で置換されていてもよい。フェニル基は更にメチル基、スルホン酸又はその塩で置換されていてもよい。ビフェニル基は更にそれぞれ独立して、C₁ - 4 アルキル基 (メチル基、エチル基等)、C₁ - 4 アルコキシ基 (メトキシ基、エトキシ基等)、ジアルキルアミノ基 (ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等) で置換されてもよい。) が挙げられる。

【0050】

前記 PR³ R⁴ R⁵ で示されるホスフィン配位子としては、例えば、tert-ブチルジシクロヘキシルホスフィン、イソブチルジシクロヘキシルホスフィン、(n-ブチル)ジシクロヘキシルホスフィン、イソプロピルジシクロヘキシルホスフィン、(n-プロピル)ジシクロヘキシルホスフィン、エチルジシクロヘキシルホスフィン、メチルジシクロヘキシルホスフィン、シクロプロピルジシクロヘキシルホスフィン、シクロブチルジシクロヘキシルホスフィン、tert-ブチルジシクロオクチルホスフィン、tert-ブチルジシクロヘプチルホスフィン、tert-ブチルジシクロペンチルホスフィン、tert-ブチルジシクロプロピルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリ(n-プロピル)ホスフィン、トリ(イソプロピル)ホスフィン、トリ(tert-ブチル)ホスフィン、トリ(n-ブチル)ホスフィン、トリ(n-オクチル)ホスフィン、トリ(シクロオクチル)ホスフィン、トリ(シクロヘプチル)ホスフィン、トリ(シクロヘキシル)ホスフィン、トリ(シクロペンチル)ホスフィン、トリ(シクロブチル)ホスフィン、トリ(シクロプロピル)ホスフィン、ジ(tert-ブチル)メチルホスフィン、ジ(tert-ブチル)エチルホスフィン、ジ(tert-ブチル)n-プロピルホスフィン、ジ(tert-ブチル)イソプロピルホスフィン、ジ(tert-ブチル)n-ブチルホスフィン、ジ(tert-ブチル)イソブチルホスフィン、ジ(tert-ブチル)ネオペンチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリ(オルト-トルイル)ホスフィン、トリ(メシチル)ホスフィン、トリ(フェノキシ)ホスフィン、トリ-(2-フリル)ホスフィン、トリメトキシホスフィン、トリエトキシホスフィン、トリ(n-プロピルオキシ)ホスフィン、トリ(イソプロピルオキシ)ホスフィン、トリ(n-ブチルオキシ)ホスフィン、トリ(イソブチルオキシ)ホスフィン、トリ(tert-ブチルオキシ)ホスフィン、ジ(tert-ブチル)シクロヘキシルホスフィン、ジ(イソブチル)シクロヘキシルホスフィン、ジ(n-ブチル)シクロヘキシルホスフィン、ジ(イソプロピル)シクロヘキシルホスフィン、ジ(n-プロピル)シクロヘキシルホスフィン、ジエチルシクロヘキシルホスフィン、ジメチルシクロヘキシルホスフィン、ジ(tert-ブチル)シクロペンチルホスフィン、ジ(イソブチル)シクロペンチルホスフィン、ジ(n-ブチル)シクロペンチルホスフィン、ジ(イソプロピル)シクロペンチルホスフィン、ジ(n-プロピル)シクロペンチルホスフィン、ジエチルシクロペンチルホスフィン、ジメチルシクロペンチルホスフィン、ジ(tert-ブチル)シクロオクチルホスフィン、ジ(tert-ブチル)シクロヘプチルホスフィン、ジ(tert-ブチル)シクロペンチルホスフィン、ジ(tert-ブチル)シクロブチルホスフィン、ジ(tert-ブチル)シクロプロピルホスフィン、ジメチルフェニルホスフィン、ジエチルフェニルホスフィン、ジ(n-プロピル)フェニルホスフィン、ジ(イソプロピル)フェニルホスフィン、ジ(n-ブチル)フェニルホスフィン、ジ(イソブチル)フェニルホスフィン、ジ(tert-ブチル)フェニルホスフィン、ジシクロオクチルフェニルホスフィン、ジシクロヘプチルフェニルホスフィン、ジシクロヘキシルフェニルホスフィン、ジシクロペンチルフェニルホスフィン、ジシクロブチルフェニルホスフィン、ジシクロプロピルフェニルホスフィン、ジシクロヘキシル-(パラ-トルイル)-ホスフィン、ジシクロヘキシル-(オルト-トルイル)ホスフィン、ジシクロヘキシル-(パラ-トルイル)ホスフィン、ジシクロヘキシル-(2,4,6-トリメチルフェニル)ホスフィン、メチルジフェニルホスフィン、エチルジフェニルホスフィン、(n-プロピル)ジフェニルホスフィン、イソプロピルジフェニルホスフィン、(n-ブチル)ジフェニルホスフィン、イソブチルジフェニルホスフィン、(tert-ブチル)ジフェニルホスフィ

10

20

30

40

50

ン、シクロオクチルジフェニルホスフィン、シクロヘプチルジフェニルホスフィン、シクロヘキシルジフェニルホスフィン、シクロペンチルジフェニルホスフィン、シクロブチルジフェニルホスフィン、シクロプロピルジフェニルホスフィン、ビス(パラ-スルホナートフェニル)フェニルホスフィンカリウム、cBRIDP、BippyPhos、TrippyPhos、XPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリソプロピル-1,1'-ビフェニル;後述の実施例のL5)、t-Bu-XPhos(後述の実施例のL6)、JohnPhos(後述の実施例のL2)、Cy-JohnPhos(後述の実施例のL1)、MePhos、t-Bu-MePhos、DavePhos(後述の実施例のL4)、t-Bu-DavePhos、SPhos(後述の実施例のL3)、RuPhos(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロボキシ-1,1'-ビフェニル)、CataCXium A、cataCXium ABn、cataCXium PtB、cataCXium PCy、cataCXium POMETB、cataCXium POMeCy、cataCXium PIntB、cataCXium PInCy、cataCXium PICy、Q-Phos、JOSEPHOS等が挙げられる。さらに、これらのホスフィン配位子には、ハロゲン原子(塩素原子等)、HCl、HF、HBr、HI、HF₄等との塩である配位子前駆体として用いてもよい。これらは単独で使用してもよく、また、複数併用してもよい。なかでも、本工程では、選択率、収率及び安全性の観点から、XPhos(後述の実施例のL5)、t-Bu-XPhos(後述の実施例のL6)、JohnPhos(後述の実施例のL2)、DavePhos(後述の実施例のL4)、Cy-JohnPhos(後述の実施例のL1)、SPhos(後述の実施例のL3)等が好ましく、XPhos(後述の実施例のL5)、t-Bu-XPhos(後述の実施例のL6)、SPhos(後述の実施例のL3)等がより好ましく、XPhos(後述の実施例のL5)等がさらに好ましい。

【0051】

本工程において、ホスフィン配位子の使用量は、選択率及び収率の観点から、前記パラジウム触媒1モルに対して、通常、0.2~3モルが好ましく、0.3~2.5モルがより好ましい。

【0052】

本工程では、塩基を使用することが好ましい。つまり、工程(1)は、塩基の存在下で行われることが好ましい。本工程で使用できる塩基としては、例えば、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド;リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド等の金属アミド等が挙げられる。これらは単独で使用してもよく、また、複数併用してもよい。なかでも、本工程では、選択率、収率及び安全性の観点から、金属アルコキシドが好ましく、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等がより好ましく、リチウムtert-ブトキシドがさらに好ましい。

【0053】

本工程において、塩基を使用する場合、塩基の使用量は、選択率及び収率の観点から、前記一般式(5)で示されるメチルアリールスルホン化合物1モルに対して、通常、0.5~4モルが好ましく、1~3モルがより好ましい。

【0054】

本工程は、通常、反応溶媒下で行われる。使用できる反応溶媒としては、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジイソブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル(CPME)等のエーテル系溶媒;ベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、混合キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素溶媒等の有機溶媒を用いることが好ましい。これらは単独で使用してもよく、また、複数併用してもよい。なかでも、選択率、収率及び安全性の観点から、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエー

10

20

30

40

50

テル、トルエン、*m*-キシレン等が好ましく、シクロペンチルメチルエーテルがより好ましい。

【0055】

これらの反応溶媒（有機溶媒）の使用量は、反応が進行すれば特に限定されるものではないが、通常、一般式（5）で示されるメチルアリールスルホン化合物の濃度が0.1～5 mol/L、好ましくは0.1～2 mol/Lとなるように調整することが好ましい。

【0056】

本工程の反応温度は、使用する反応溶媒の沸点等によっても異なるが、通常100以上、特に100～300程度、さらに110～250程度の反応温度で実施することが好ましい。また、本工程は通常、不活性ガス（例えば、窒素、アルゴン、ヘリウム等）気流下で実施することが好ましい。また、反応は、常圧で実施してもよく、また、必要に応じて、減圧又は加圧条件下で実施することも可能であるが、常圧下で実施することが好ましい。反応時間は、特に制限はなく、反応が十分に進行する時間とすればよい。

10

【0057】

反応の進行は、クロマトグラフィーのような通常の方法で追跡することができる。反応終了後、溶媒を留去し、生成物はクロマトグラフィー法、再結晶法等の通常の方法で単離精製することができる。また、生成物の構造は、元素分析、MS（FD-MS）分析、IR分析、¹H-NMR、¹³C-NMR等により同定することができる。

【0058】

また、本工程で合成されるアリールメチルアリールスルホン化合物は、精製処理を施さずに次の工程（工程（II））に用いてもよいが、必要に応じて、活性炭処理、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の通常の方法により精製することも可能である。

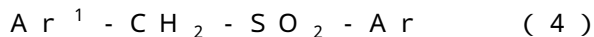
20

【0059】

2. 工程（II）：アリールメチルアリールスルホン化合物のアリール化

本工程では、

（II）一般式（4）：



[式中、Ar¹及びArは前記に同じである。]

で示されるアリールメチルアリールスルホン化合物と、

一般式（7）：



[式中、Ar²は前記に同じ；X¹はハロゲン原子である。]

で示されるハロゲン化アレーン化合物とを、パラジウム触媒及びホスフィン配位子の存在下で反応させる工程

30

により、ジアリールメチルアリールスルホン化合物を合成する。

【0060】

一般式（4）で示されるアリールメチルアリールスルホン化合物は、前記工程（I）で合成することができる化合物であり、種々様々な化合物を採用することができる。また、一般式（4）におけるAr及びAr¹は、前記説明したものを挙げるすることができる。好ましい具体例も同様である。

40

【0061】

一般式（7）において、置換基Ar²は、置換又は無置換の芳香族基である。一般式（7）において、置換基Ar²における芳香族基、Ar²が置換されている場合の置換基の種類及び数、Ar²が置換されている場合の置換された芳香族基としては、上記Arについて詳述したものと同様のものを採用することができる。

【0062】

置換基Ar²は、最終生成物であるトリアリールメタン化合物が有するアリール基（芳香族基）のうち1つを構成しており、種々様々な芳香族基を採用することができるが、本反応の収率の観点から、置換若しくは無置換の単環芳香族炭化水素基、又は置換若しくは無置換の単環芳香族複素環式基が好ましく、置換若しくは無置換の六員単環芳香族炭化水

50

素基、又は置換若しくは無置換の五又は六員単環芳香族複素環式基がより好ましく、フェニル基、トリル基（*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基等）、メトキシフェニル基（2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基等）、ベンジルオキシフェニル基（2-ベンジルオキシフェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基等）、フルオロフェニル基（2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基等）、トリフロオロメチルフェニル基（2-トリフロオロメチルフェニル基、3-トリフロオロメチルフェニル基、4-トリフロオロメチルフェニル基等）、クロロフェニル基（2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基等）、ペンタフルオロフェニル基、*N,N*-ジメチルアミノ基（2-*N,N*-ジメチルアミノ基、3-*N,N*-ジメチルアミノ基、4-*N,N*-ジメチルアミノ基等）、ナフチル基（1-ナフチル基、2-ナフチル基等）、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基等）、フリル基（2-フリル基、3-フリル基等）、ピリジル基（2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基等）、インドリル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基等がさらに好ましく、フェニル基、トリル基（*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基等）、メトキシフェニル基（2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基等）、フルオロフェニル基（2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基等）、トリフロオロメチルフェニル基（2-トリフロオロメチルフェニル基、3-トリフロオロメチルフェニル基、4-トリフロオロメチルフェニル基等）、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基）等が特に好ましく、フェニル基、*p*-トリル基、4-メトキシフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-トリフロオロメチルフェニル基、3-チエニル基等が最も好ましい。

【0063】

一般式（7）において、 X^1 はハロゲン原子であり、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。これらのなかでも、本工程における選択性及び収率の観点から、臭素原子及びヨウ素原子が好ましく、特にヨウ素原子が好ましい。

【0064】

本工程において、一般式（7）で示されるハロゲン化アレーン化合物の使用量は、選択率及び収率の観点から、前記一般式（4）で示されるアリールメチルアリールスルホン化合物1モルに対して、通常、0.2～3モルが好ましく、1～2.5モルがより好ましい。

【0065】

本工程で使用するパラジウム触媒としては、特に限定されるものではないが、例えば、*p*-アリルパラジウム(II)クロリドダイマー（ $[PdCl(allyl)]_2$ ）、*p*-シンナミルパラジウム(II)クロリドダイマー、ジ- μ -クロロビス（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-C,N）ジパラジウム(II)、酢酸パラジウム（ $Pd(O_2CCH_3)_2$ ）； $Pd(OAc)_2$ ）、トリフルオロ酢酸パラジウム（ $Pd(O_2CCF_3)_2$ ）、塩化パラジウム（ $PdCl_2$ ）、臭化パラジウム（ $PdBr_2$ ）、ヨウ化パラジウム（ PdI_2 ）、 $Pd(CH_2COCH_2COCH_3)_2$ 、 K_2PdCl_4 、 K_2PdCl_6 、 $K_2Pd(NO_3)_4$ 、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム(0)、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム(0)、ジクロロビス（エチレン）パラジウム（ $PdCl_2(C_2H_4)_2$ ）、ジクロロ（1,5-シクロオクタジエン）パラジウム(II)、2,5-ノルボルナジエンパラジウムジクロリド、ビス（アセトニトリル）パラジウムジクロリド、ビス（ベンゾニトリル）パラジウムジクロリド、 $Pd(-C_5H_5)_2$ 等の有機配位子錯体； $PdCl_2(NH_3)_2$ 、 $PdCl_2[N(C_2H_5)_3]_2$ 、 $Pd(NO_3)_2(NH_3)_6$ 等のN-配位錯体等を挙げることができる。これらは単独で使用してもよく、また、複数併用してもよい。なかでも、本工程では、選択率、収率及び安全性の観点から、有機配位子錯体が好ましく、*p*-アリルパラジウム(II)クロリドダイマー、酢酸パラジウム（ $Pd(O_2CCH_3)_2$ ）、トリフロオロ酢酸パラジウム、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム(0)、トリス（ジベンジリデンアセトン）

ジパラジウム(0)がより好ましく、p-アリルパラジウム(II)クロリドダイマーがさらに好ましい。

【0066】

本工程において、パラジウム触媒の使用量は、選択率及び収率の観点から、前記一般式(4)で示されるアリールメチルアリールスルホン化合物1モルに対して、通常、0.02~1モルが好ましく、0.03~0.25モルがより好ましい。

【0067】

本工程で使用するホスフィン配位子としては、特に限定されるものではないが、例えば、工程(I)で使用されるのと同様のホスフィン配位子を例示することができる。さらに、これらのホスフィン配位子には、ハロゲン原子(塩素原子等)、HCl、HF、HBr、HI、HBF₄等との塩である配位子前駆体として用いてもよい。これらは単独で使用してもよく、また、複数併用してもよい。なかでも、本工程では、選択率、収率及び安全性の観点から、トリ(tert-ブチル)ホスフィン、トリ(シクロヘキシル)ホスフィン、ジ(tert-ブチル)メチルホスフィン、JohnPhos(後述の実施例のL2)、Cy-JohnPhos(後述の実施例のL1)等が好ましく、トリ(tert-ブチル)ホスフィン、トリ(シクロヘキシル)ホスフィン、ジ(tert-ブチル)メチルホスフィン等がより好ましく、トリ(tert-ブチル)ホスフィン等がさらに好ましい。

10

【0068】

本工程において、ホスフィン配位子の使用量は、選択率及び収率の観点から、前記パラジウム触媒1モルに対して、通常、0.2~3モルが好ましく、0.3~2.5モルがより好ましい。

20

【0069】

本工程では、塩基を使用することが好ましい。つまり、工程(II)は、塩基の存在下で行われることが好ましい。本工程で使用できる塩基としては、例えば、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、リチウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド等の金属アミド等を挙げることができる。これらは単独で使用してもよく、また、複数併用してもよい。なかでも、本工程では、選択率、収率及び安全性の観点から、金属アルコキシドが好ましく、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等がより好ましく、カリウムtert-ブトキシドがさらに好ましい。

30

【0070】

本工程において、塩基を使用する場合、塩基の使用量は、選択率及び収率の観点から、前記一般式(4)で示されるアリールメチルアリールスルホン化合物1モルに対して、通常、0.5~5モルが好ましく、1~4モルがより好ましい。

【0071】

本工程は、通常、反応溶媒下で行われる。使用できる反応溶媒としては、上記工程(I)で使用されるのと同様の反応溶媒が例示される。これらは単独で使用してもよく、また、複数併用してもよい。なかでも、選択率、収率及び安全性の観点から、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテル、トルエン、m-キシレン等が好ましく、1,4-ジオキサンがより好ましい。

40

【0072】

これらの反応溶媒(有機溶媒)の使用量は、反応が進行すれば特に限定されるものではないが、通常、一般式(4)で示されるアリールメチルアリールスルホン化合物の濃度が0.1~5mol/L、好ましくは0.1~2mol/Lとなるように調整することが好ましい。

【0073】

本工程の反応温度は、使用する反応溶媒の沸点等によっても異なるが、通常40以上、特に60~200程度、さらに65~180程度の反応温度で実施することが好ま

50

しい。また、本工程は通常、不活性ガス（例えば、窒素、アルゴン、ヘリウム等）気流下で実施することが好ましい。また、反応は、常圧で実施してもよく、また、必要に応じて、減圧又は加圧条件下で実施することも可能であるが、常圧下で実施することが好ましい。反応時間は、特に制限はなく、反応が十分に進行する時間とすればよい。

【0074】

反応の進行は、クロマトグラフィーのような通常の方法で追跡することができる。反応終了後、溶媒を留去し、生成物はクロマトグラフィー法、再結晶法等の通常の方法で単離精製することができる。また、生成物の構造は、元素分析、MS (FD-MS) 分析、IR 分析、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 等により同定することができる。

【0075】

また、本工程で合成されるアリールメチルアリールスルホン化合物は、精製処理を施さずに次の工程（工程（III））に用いてもよいが、必要に応じて、活性炭処理、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の通常の方法により精製することも可能である。

【0076】

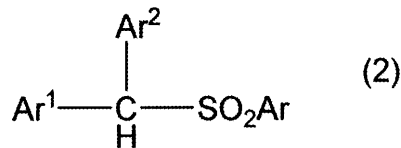
3. 工程（III）：ジアリールメチルアリールスルホン化合物のアリール化

本工程では、

（III）一般式（2）：

【0077】

【化5】



【0078】

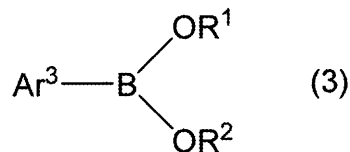
[式中、 Ar^1 、 Ar^2 及び Ar は前記に同じである。]

で示されるジアリールメチルアリールスルホン化合物と、

一般式（3）：

【0079】

【化6】



【0080】

[式中、 Ar^3 は前記に同じ； R^1 及び R^2 は同じか又は異なり、それぞれアルキル基； R^1 と R^2 は互いに結合し、隣接する $-\text{O}-\text{B}-\text{O}-$ とともに環を形成してもよい。]

で示されるアリールボロン酸又はそのエステル化合物とを、パラジウム触媒及び含窒素複素環式カルベン配位子の存在下で反応させる工程

により、目的化合物であるトリアリールメタン化合物を合成する。

【0081】

一般式（2）で示されるジアリールメチルアリールスルホン化合物は、前記工程（II）で合成することができる化合物であり、種々様々な化合物を採用することができる。また、一般式（2）における Ar 、 Ar^1 及び Ar^2 は、前記説明したものを挙げるができる。好ましい具体例も同様である。

【0082】

一般式（3）において、置換基 Ar^3 は、置換又は無置換の芳香族基である。一般式（3）において、置換基 Ar^3 における芳香族基、 Ar^3 が置換されている場合の置換基の種類及び数、 Ar^3 が置換されている場合の置換された芳香族基としては、上記 Ar につ

10

20

30

40

50

いて詳述したものと同様のものを採用することができる。

【0083】

置換基 $A r^3$ は、最終生成物であるトリアリールメタン化合物が有するアリール基（芳香族基）のうち1つを構成しており、種々様々な芳香族基を採用することができるが、本反応の収率の観点から、置換若しくは無置換の単環芳香族炭化水素基、又は置換若しくは無置換の単環芳香族複素環式基が好ましく、置換若しくは無置換の六員単環芳香族炭化水素基、又は置換若しくは無置換の五又は六員単環芳香族複素環式基がより好ましく、フェニル基、トリル基（*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基等）、メトキシフェニル基（2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基等）、ベンジルオキシフェニル基（2-ベンジルオキシフェニル基、3-ベンジルオキシフェニル基、4-ベンジルオキシフェニル基等）、フルオロフェニル基（2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基等）、トリフロロメチルフェニル基（2-トリフロロメチルフェニル基、3-トリフロロメチルフェニル基、4-トリフロロメチルフェニル基等）、クロロフェニル基（2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基等）、アセチル基（2-アセチル基、3-アセチル基、4-アセチル基等）、ペンタフルオロフェニル基、アルコキシカルボニル基（2-メトキシカルボニル基、3-メトキシカルボニル基、4-メトキシカルボニル基等）、*N,N*-ジメチルアミノ基（2-*N,N*-ジメチルアミノ基、3-*N,N*-ジメチルアミノ基、4-*N,N*-ジメチルアミノ基等）、アミノカルボニル基（2-ジメチルアミノカルボニル基、3-ジメチルアミノカルボニル基、4-ジメチルアミノカルボニル基等）、シリル基（2-トリメチルシリル基、3-トリメチルシリル基、4-トリメチルシリル基等）、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基）、フリル基（2-フリル基、3-フリル基等）、ピリジル基（2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基等）、インドリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基等がさらに好ましく、フェニル基、トリル基（*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基等）、メトキシフェニル基（2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基等）、*N,N*-ジメチルアミノ基（2-*N,N*-ジメチルアミノ基、3-*N,N*-ジメチルアミノ基、4-*N,N*-ジメチルアミノ基等）、フルオロフェニル基（2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基等）、トリフロロメチルフェニル基（2-トリフロロメチルフェニル基、3-トリフロロメチルフェニル基、4-トリフロロメチルフェニル基等）、アセチル基（2-アセチル基、3-アセチル基、4-アセチル基等）、シリル基（2-トリメチルシリル基、3-トリメチルシリル基、4-トリメチルシリル基等）、9-フェナントリル基、チエニル基（2-チエニル基、3-チエニル基等）、フリル基（2-フリル基、3-フリル基等）、ピリジル基（2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基等）等が特に好ましく、フェニル基、*o*-トリル基、*p*-トリル基等、4-メトキシフェニル基等、4-*N,N*-ジメチルアミノ基、4-フルオロフェニル基、4-トリフロロメチルフェニル基、4-アセチル基、4-トリメチルシリル基、9-フェナントリル基、3-チエニル基、3-フリル基、3-ピリジル基等が最も好ましい。

【0084】

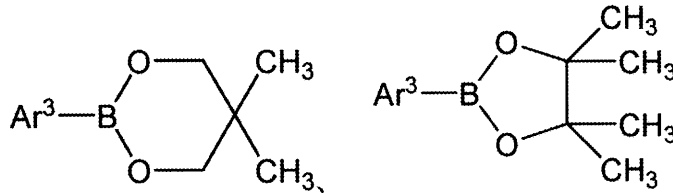
一般式(3)において、 R^1 及び R^2 で示されるアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基等の C_{1-8} -アルキル基等が採用できる。このアルキル基に置換し得る置換基としては、上記説明した $A r$ に置換し得る置換基が挙げられる。置換基の数についても同様である。

【0085】

また、一般式(3)において、 R^1 及び R^2 がともにアルキル基である場合、互いに結合して、隣接する -O-B-O- とともに環を形成してもよい。この場合、上記アリールボロン酸又はそのエステル化合物は、例えば、

【0086】

【化7】



【0087】

[式中、 Ar^3 は前記に同じである。]
等が挙げられる。

10

【0088】

一般式(3)で示されるアリールボロン酸のエステル化合物を使用する場合、その具体例としては、例えば、ジメチルエステル、ジエチルエステル、ジプロピルエステル、ジイソプロピルエステル、ジブチルエステル、ジヘキシルエステル、ジシクロヘキシルエステル、エチレングリコールエステル、プロピレングリコール(1,2-プロパンジオールエステル、1,3-プロパンジオールエステル)、トリメチレングリコールエステル、ネオペンチルグリコールエステル、ピナコールエステル、カテコールエステル、グリセリンエステル、トリメチロールエタンエステル、N-メチルイミノ二酢酸エステル等を挙げることができる。

【0089】

アリールボロン酸及びアリールボロン酸のエステルのなかでも、収率の観点から、アリールボロン酸を使用することが好ましい。

20

【0090】

本工程において、一般式(3)で示されるアリールボロン酸又はそのエステル化合物の使用量は、選択率及び収率の観点から、前記一般式(2)で示されるジアリールメチルアリールスルホン化合物1モルに対して、通常、0.5~5モルが好ましく、1~4モルがより好ましい。

【0091】

本工程で使用するパラジウム触媒としては、特に限定されるものではないが、例えば、前記工程(11)において使用されるパラジウム触媒と同様のものを使用することができる。これらは単独で使用してもよく、また、複数併用してもよい。なかでも、本工程では、選択率、収率及び安全性の観点から、有機配位子錯体が好ましく、p-アリルパラジウム(11)クロリドダイマー、酢酸パラジウム($Pd(O_2CCH_3)_2$)、トリフロロ酢酸パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)がより好ましく、p-アリルパラジウム(11)クロリドダイマーがさらに好ましい。

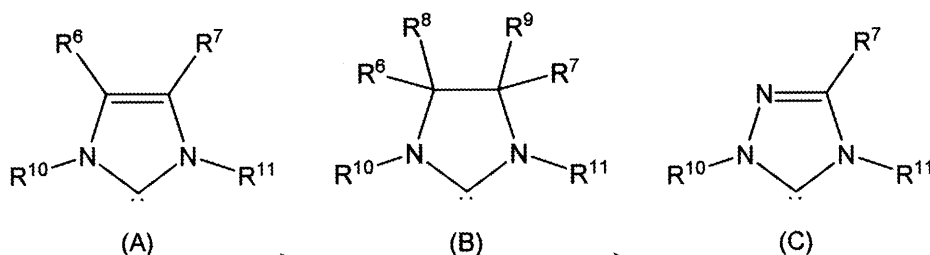
30

【0092】

本工程で使用する含窒素複素環式カルベン配位子としては、特に制限されないが、例えば、以下のものが挙げられる。

【0093】

【化8】



40

【0094】

50

前記式(A)~(C)中、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して、水素又は C_{1-20} -アルキル基(メチル基、エチル基等)、 C_{2-20} -アルケニル基(ビニル基、アリル基等)、 C_{2-20} -アルキニル基(エチニル基、プロパルギル基等)、アリール基(フェニル基、ナフチル基等)、 C_{1-20} -アシルオキシ基(アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基等)、 C_{1-20} -アルコキシ基(メトキシ基、エトキシ基等)、 C_{2-20} -アルケニルオキシ基(ビニルオキシ基、アリルオキシ基等)、 C_{2-20} -アルキニルオキシ基(エチニルオキシ基、プロパルギルオキシ基等)、アリールオキシ基(フェニルオキシ基、ナフチルオキシ基等)、 C_{2-20} -アルコキシカルボニル基(メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等)、 C_{1-20} -アルキルチオ基(メチルチオ基、エチルチオ基等)、 C_{1-20} -アルキルスルホニル基(メチルスルホニル基、エチルスルホニル基等)及び C_{1-20} -アルキルスルフィニル基(メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基等)のうちから選択される置換基が挙げられる。任意に、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} の各置換基は、 C_{1-10} -アルキル基(メチル基、エチル基等)、 C_{1-10} -アルコキシ基(メトキシ基、エトキシ基等)及びアリール基(フェニル基、ナフチル基等)からなる1つ以上の基で置換されていてもよく、それらの各基はさらに、ハロゲン原子、 C_{1-5} -アルキル基(メチル基、エチル基等)、 C_{1-5} -アルコキシ基(メトキシ基、エトキシ基等)及びフェニル基から選択される1つ以上の基で置換されていてもよい。

10

【0095】

本発明で使用する含窒素複素環式カルベン配位子のなかでも、選択率及び収率の観点から、上記含窒素複素環式カルベン配位子(A)が好ましい。このうち好ましい具体例としては、前記式(A)において、 R^{10} 及び R^{11} がアリール基(例えば、2,6-ジイソプロピルフェニル基、メシチル基等)であり、 R^6 及び R^7 が水素であるものが挙げられる。

20

【0096】

含窒素複素環式カルベン配位子は、ハロゲン原子(塩素原子等)、HCl、HF、HBr、HI、 HBF_4 等との塩である配位子前駆体として用いてもよい。また、PEPPSITM-IPr触媒(Sigma-Aldrich社、別名:[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)ジクロリド)のような市販のPd-NHC錯体として用いてもよい。

30

【0097】

本工程において、含窒素複素環式カルベン配位子の使用量は、選択率及び収率の観点から、前記パラジウム触媒1モルに対して、通常、0.2~3モルが好ましく、0.3~2.5モルがより好ましい。

【0098】

本工程では、塩基を使用することが好ましい。つまり、工程(III)は、塩基の存在下で行われることが好ましい。本工程で使用できる塩基としては、例えば、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、リチウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド；リン酸リチウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム等のリン酸アルカリ金属塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属塩；リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド等の金属アミド；トリエチルアミン、ジアザビシクロウンデセン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン等のアミン等を挙げることができる。これらは単独で使用してもよく、また、複数併用してもよい。なかでも、本工程では、選択率、収率及び安全性の観点から、金属アルコキシド、リン酸アルカリ金属塩、アルカリ金属水酸化物等が好ましく、アルカリ金属水酸化物等がより好ましく、水酸化ナトリウムがさらに好ましい。

40

【0099】

50

本工程において、塩基を使用する場合、塩基の使用量は、選択率及び収率の観点から、前記一般式(2)で示されるジアリールメチルアリアルスルホン化合物1モルに対して、通常、0.5~5モルが好ましく、1~4モルがより好ましい。

【0100】

本工程は、通常、反応溶媒下で行われる。使用できる反応溶媒としては、例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジイソブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル等のエーテル系溶媒、及び前記エーテル系溶媒と水との混合溶媒(好ましくは1,4-ジオキサン/水=5/1~5/4(モル比));ベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、混合キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素溶媒及び前記芳香族炭化水素系溶媒と水との混合溶媒(好ましくはトルエン/水=5/1~5/4(モル比))等の溶媒を用いることが好ましい。これらは単独で使用してもよく、また、複数併用してもよい。なかでも、選択率、収率及び安全性の観点から、反応溶媒は、ジオキサン(1,4-ジオキサン)を含有することが好ましく、ジオキサン(1,4-ジオキサン)と水との混合溶媒がより好ましく、1,4-ジオキサン/水=5/1~5/4(モル比)の混合溶媒がさらに好ましく、1,4-ジオキサン/水=5/2~5/4(モル比)の混合溶媒が特に好ましい。

10

【0101】

これらの反応溶媒(有機溶媒)の使用量は、反応が進行すれば特に限定されるものではないが、通常、一般式(2)で示されるジアリールメチルアリアルスルホン化合物の濃度が0.1~5mol/L、好ましくは1~2.5mol/Lとなるように調整することが好ましい。

20

【0102】

本工程の反応温度は、使用する反応溶媒の沸点等によっても異なるが、通常100以上、特に100~300程度、さらに110~250程度の反応温度で実施することが好ましい。また、本工程は通常、不活性ガス(例えば、窒素、アルゴン、ヘリウム等)気流下で実施することが好ましい。また、反応は、常圧で実施してもよく、また、必要に応じて、減圧又は加圧条件下で実施することも可能であるが、常圧下で実施することが好ましい。反応時間は、特に制限はなく、反応が十分に進行する時間とすればよい。

30

【0103】

反応の進行は、クロマトグラフィーのような通常の方法で追跡することができる。反応終了後、溶媒を留去し、生成物はクロマトグラフィー法、再結晶法等の通常の方法で単離精製することができる。また、生成物の構造は、元素分析、MS(FD-MS)分析、IR分析、¹H-NMR、¹³C-NMR等により同定することができる。

【0104】

また、本工程で合成されるトリアリールメタン化合物は、必要に応じて、活性炭処理、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の通常の方法により精製することも可能である。

【0105】

以上のようにして得られるトリアリールメタン化合物が、ベンジルオキシ基等の保護基を有する場合には、常法により脱保護した後、目的に応じて種々の置換基を導入することも可能である。

40

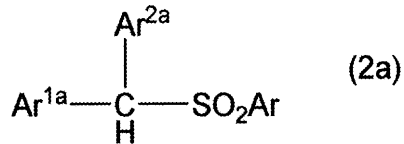
【0106】

4. 合成中間体

本発明において原料として用いられる一般式(2)で示されるジアリールメチルアリアルスルホン化合物のうち、Ar¹及びAr²の少なくとも一方がベンジルオキシ基で置換された芳香族基である化合物、すなわち、一般式(2a):

【0107】

【化9】



【0108】

[式中、Ar^{1a}、Ar^{2a}及びArは同じか又は異なり、それぞれ置換又は無置換の芳香族基；ただし、Ar^{1a}及び/又はAr^{2a}はベンジルオキシ基で置換された芳香族基である。]

10

で示されるジアリールメチルアリールスルホン化合物は、文献未記載の新規化合物である。

【0109】

当該新規化合物としては、例えば、Ar^{1a}がベンジルオキシ基で置換されたフェニル基、Ar^{2a}がメトキシ基で置換されていてもよいフェニル基、Arが置換又は無置換のフェニル基である化合物、好ましくはAr^{1a}が4-ベンジルオキシフェニル基、Ar^{2a}が4-メトキシフェニル基、Arがフェニル基である化合物等が挙げられる。

【0110】

前記一般式(2a)で示されるジアリールメチルアリールスルホン化合物は、本発明に従って、トリアリールメタン化合物に変換した後、脱ベンジル化して、種々の置換基を導入することにより、後述の実施例2に記載の抗乳癌剤[7]又はその類縁体等の生理活性物質を製造することも可能である。

20

【実施例】

【0111】

以下、実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【0112】

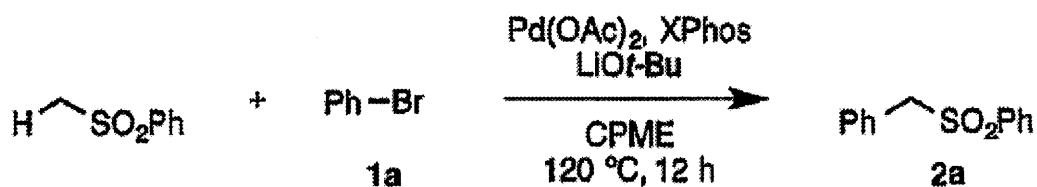
[実施例1]

(1)メチルフェニルスルホン化合物のアリール化(アリールメチルフェニルスルホン化合物の合成)

30

【0113】

【化10】



【0114】

40

内容積10mLの密閉可能なガラス容器内に、磁気攪拌子を収容し、減圧下、ヒートガンで乾燥させた。その後、室温に冷却し、アルゴンガスを満たした。次いで、前記ガラス容器に、6.7mg(0.03mmol)の酢酸パラジウム、28.6mg(0.06mmol)の2-ジシクロヘキシルホスフィン-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル(XPhos)、1.0mLの脱水シクロペンチルメチルエーテル(CPME)をアルゴン気流下で加えて、室温で30分攪拌した。その後、140.6mg(0.9mmol)のメチルフェニルスルホン、72mg(0.9mmol)のリチウムtert-ブトキシド(LiOt-Bu)、31.5μL(0.3mmol)のプロモベンゼン(1a)、1.0mLの脱水シクロペンチルメチルエーテルをアルゴン気流下で加えて、120で12時間攪拌した。反応系を室温に冷却し、100μLの飽和塩化アン

50

モニウム水溶液を加えた。反応液を、短パッドのシリカゲルで濾過した。そして、沈澱物を酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮した。その後、和光純薬工業社のシリカゲル B - 5 F を用いた P T L C (展開溶媒：酢酸エチル / ヘキサン / ジクロロメタン = 1 / 9 / 3 (モル比)) により、ベンジルフェニルスルホン (2 a、白色固体) を得た。収量は 59.7 mg であり、収率は 86% であった。

【0115】

(ベンジルフェニルスルホンの物性)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) 4.31 (s, 2H), 7.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) 62.8, 128.0, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 130.7, 133.6, 137.8.

HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 254.0450, found 254.0462.

【0116】

メチルフェニルスルホン (X) とプロモベンゼン (Y) との当量比、並びにホスフィン配位子、塩基 (アルカリ金属アルコキシド) 及び溶媒の種類を変えて、前記と同様に処理した結果を表 1 に示す。

【0117】

【表 1】

entry	X:Y	ligand	base	solvent	2a / 4aa (% yield) ^b
1	1:2	L1	LiOt-Bu	CPME	72% / 5%
2	2:1	L1	LiOt-Bu	CPME	61% / 3%
3	3:1	L1	LiOt-Bu	CPME	68% / 2%
4	3:1	L1	NaOt-Bu	CPME	54% / 1%
5	3:1	L1	KOt-Bu	CPME	<1% / <1%
6	3:1	L1	LiOt-Bu	dioxane	39% / 6%
7	3:1	L1	LiOt-Bu	toluene	37% / 2%
8	3:1	L1	LiOt-Bu	DMF	<1% / <1%
9	3:1	L2	LiOt-Bu	CPME	57% / <1%
10	3:1	L3	LiOt-Bu	CPME	84% / 2%
11	3:1	L4	LiOt-Bu	CPME	70% / 4%
12	3:1	L5	LiOt-Bu	CPME	92% / <1%
13	3:1	L6	LiOt-Bu	CPME	79% / <1%

L1

L2

L3

L4

L5

L6

^a Conditions: methyl phenyl sulfone, PhBr, Pd(OAc)₂ (10%), ligand (20%), Base (3 equiv), solvent (0.15 M), 120 °C, 12 h. ^b Yield was determined by GC analysis using dodecane as internal standard.

【0118】

表 1 に示すように、酢酸パラジウム及び 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル (X Phos) を触媒前駆体として使用することにより、エクスクルーシブ・モノアリール化が起こった。アリール化が起こると、位のプロトンはより酸性になり、望ましくないジアリール化体を生成しやすくなるので、前記の結果は異なるアリール基の導入や非対称トリアリールメタンの合成に極めて有用である。

【0119】

前記プロモベンゼン (1 a) を他のプロモアレーンに代える以外は前記と同様に処理して以下に示すアリールメチルフェニルスルホンを得た。

4 - メチルフェニルメチルフェニルスルホン (4-Methylphenylmethyl phenyl sulfone (2 b))

Purification by PTLC (EtOAc/hexane/CH₂Cl₂ = 1:9:3).

57.7 mg, 78% isolated yield; white solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 2.32 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 21.2, 62.6, 124.9, 128.6, 128.8, 129.3, 130.7, 133.6, 138.0, 138.7.

HRMS (FAB) m/z calcd for C₁₄H₁₄O₂SNa [M+Na]⁺: 269.0607, found 269.0615.

4 - メトキシフェニルメチルフェニルスルホン (4-Methoxyphenylmethyl phenyl sulfone (2c))

10

Purification by preparative recycling HPLC.

58.4 mg, 74% isolated yield; white solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 3.28 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 55.2, 62.1, 114.0, 119.9, 128.6, 128.8, 131.9, 133.6, 137.9, 159.9.

HRMS (FAB) m/z calcd for C₁₄H₁₄O₃SNa [M+Na]⁺: 285.0556, found 285.0563.

4 - ベンジルオキシフェニルメチルフェニルスルホン (4-Benzyloxyphenylmethyl phenyl sulfone (2d))

20

Purification by preparative recycling HPLC.

71.1 mg, 70% isolated yield; white solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 4.24 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 6H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 62.2, 70.0, 115.0, 120.2, 127.4, 128.1, 128.6, 128.6, 128.8, 132.0, 133.6, 136.6, 137.9, 159.2.

HRMS (FAB) m/z calcd for C₂₀H₁₈O₃SNa [M+Na]⁺: 361.0874, found 361.0881.

4 - フルオロフェニルメチルフェニルスルホン (4-Fluorophenylmethyl phenyl sulfone (2e))

30

Purification by preparative recycling HPLC.

61.2 mg, 82% isolated yield; white solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 4.28 (s, 2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05-7.08 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60-7.65 (m, 3H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 61.9, 115.6 (d, J = 23.1 Hz), 123.9, 128.5, 128.9, 132.5 (d, J = 8.7 Hz), 133.8, 137.6, 163.0 (d, J = 249 Hz).

HRMS (FAB) m/z calcd for C₁₃H₁₂O₂FSNa [M+Na]⁺: 273.0356, found 273.0354.

(4 - トリフルオロメチル)フェニルメチルフェニルスルホン (4-Trifluoromethylphenylmethyl phenyl sulfone (2f))

Purification by PTLC (EtOAc/hexane/CH₂Cl₂ = 1:9:3).

40

50.2 mg, 56% isolated yield; white solid.

¹H NMR (600 MHz, DMSO) 4.84 (s, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72-7.75 (m, 3H).

¹³C NMR (150 MHz, DMSO) 60.0, 124.1 (q, J = 273 Hz), 125.1 (q, J = 8.7 Hz), 128.0, 128.8 (q, J = 31.7 Hz), 129.2, 131.8, 133.5, 134.0, 138.2.

HRMS (FAB) m/z calcd for C₁₄H₁₁O₂F₃SNa [M+Na]⁺: 323.0324, found 323.0339.

1 - ナフチルメチルフェニルスルホン (1-Naphthylmethyl phenyl sulfone (2g))

Purification by PTLC (EtOAc/hexane/CH₂Cl₂ = 1:9:3).

66.8 mg, 79% isolated yield; white solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 4.82 (s, 2H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m,

50

3H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.80-7.83 (m, 3H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 59.8, 123.5, 124.5, 125.0, 125.9, 126.6, 128.6, 128.8, 129.7, 130.6, 132.0, 133.6, 133.7, 137.9.

HRMS (FAB) m/z calcd for C₁₇H₁₄O₂SNa [M+Na]⁺: 305.0607, found 305.0609.

3 - チエニルメチルフェニルスルホン (3-Thienylmethyl phenyl sulfone (2h))

Reaction time was 24h. Purification by PTLC (EtOAc/hexane/CH₂Cl₂ = 1:9:3). 24.3 mg, 34% isolated yield; white solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 4.37 (s, 2H), 6.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 57.5, 126.1, 126.7, 127.9, 128.4, 128.9, 128.9, 133.7, 137.8.

HRMS (FAB) m/z calcd for C₁₁H₁₆O₂S₂Na [M+Na]⁺: 261.0014, found 261.0019.

【0120】

また、プロモベンゼンにおける臭素原子を他のハロゲン原子に変えて、前記(工程(1))と同様に処理した結果を表2に示す。

【0121】

【表2】

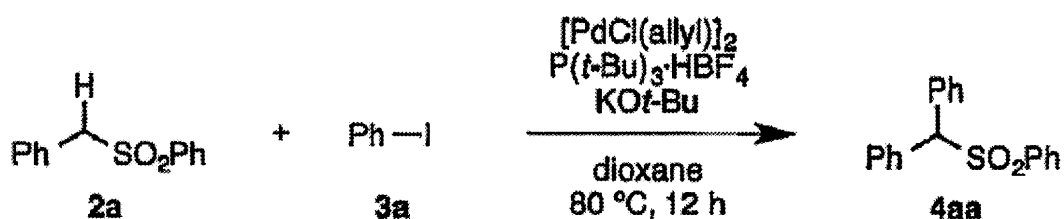
Entry	ハロゲン原子の種類	GC収率 (%)
1	臭素原子	92
2	塩素原子	7

【0122】

(2) アリールメチルフェニルスルホン化合物のアリール化(ジアリールメチルフェニルスルホン化合物の合成)

【0123】

【化11】



【0124】

内容積 10 mL の密閉可能なガラス容器内に、磁気攪拌子を収容し、減圧下、ヒートガンで乾燥させた。その後、室温に冷却し、アルゴンガスを満たした。次いで、前記ガラス容器に、5.5 mg (0.03 mmol) アリルパラジウム(II)クロリドダイマー、17.4 mg (0.06 mmol) の tert - ブチルホスホニウムテトラフルオロボレート、101 mg (0.9 mmol) のカリウム tert - ブトキシド、0.8 mL の脱水ジオキサンをアルゴン気流下で加えて、室温で30分攪拌した。その後、69.6 mg (0.3 mmol) のベンジルフェニルスルホン(2a)、50 μL (0.45 mmol) のヨードベンゼン(3a)、0.8 mL の脱水ジオキサンをアルゴン気流下で加えて、80 °C で12時間攪拌した。反応系を室温に冷却し、100 μL の飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。反応液を、短パッドのシリカゲルで液過した。そして、沈澱物を酢酸エチルで洗浄し、液液を濃縮した。その後、和光純薬工業社のシリカゲル B - 5 F を用いた PTLC (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン/ジクロロメタン = 1/9/3 (モル比))

)により、ジフェニルメチルフェニルスルホン(4aa、白色固体)を得た。収量は75.5mgであり、収率は82%であった。

【0125】

(ジフェニルメチルフェニルスルホンの物性)

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 5.29 (s, 1H), 7.25-7.39 (m, 8H), 7.49-7.53 (m, 5H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 76.4, 128.58, 128.61, 128.7, 129.0, 129.9, 132.9, 133.4, 138.2.

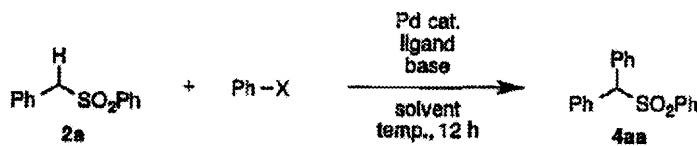
HRMS (FAB) m/z calcd for C₁₉H₁₆O₂SNa [M+Na]⁺: 331.0763, found 331.0767.

【0126】

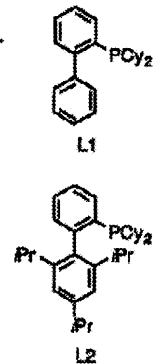
ハロベンゼン、パラジウム触媒、配位子、塩基(アルカリ金属アルコキシド)及び溶媒の種類、並びにベンジルフェニルスルホン(2a)に対するハロベンゼンの当量比を変えて、前記と同様に処理した結果を表3に示す。

【0127】

【表3】



entry	X	Pd cat.	ligand	base (equiv)	solvent	temp.	4aa / 2a (% yield) ^b
1	Br	Pd(OAc) ₂	L1	LiOt-Bu (3)	CPME	120 °C	27% / <1%
2	Br	Pd(OAc) ₂	L2	LiOt-Bu (3)	CPME	120 °C	15% / <1%
3	I	[PdCl(allyl)] ₂	P(t-Bu) ₃ ·HBF ₄	LiOt-Bu (2)	CPME	120 °C	<1% / 91%
4	I	[PdCl(allyl)] ₂	P(t-Bu) ₃ ·HBF ₄	NaOt-Bu (2)	CPME	120 °C	63% / 25%
5	I	[PdCl(allyl)] ₂	P(t-Bu) ₃ ·HBF ₄	KOt-Bu (2)	CPME	120 °C	68% / 20%
6	I	[PdCl(allyl)] ₂	PCy ₃ ·HBF ₄	KOt-Bu (2)	CPME	120 °C	51% / 19%
7	I	[PdCl(allyl)] ₂	PMe(t-Bu) ₂ ·HBF ₄	KOt-Bu (2)	CPME	120 °C	50% / 11%
8	I	[PdCl(allyl)] ₂	SIPr-Cl	KOt-Bu (2)	CPME	120 °C	<1% / 40%
9	I	[PdCl(allyl)] ₂	L1	KOt-Bu (2)	CPME	120 °C	<1% / 35%
10	I	[PdCl(allyl)] ₂	L2	KOt-Bu (2)	CPME	120 °C	<1% / 100%
11	I	[PdCl(allyl)] ₂	P(t-Bu) ₃ ·HBF ₄	KOt-Bu (3)	CPME	80 °C	67% / 19%
12	I	[PdCl(allyl)] ₂	PCy ₃ ·HBF ₄	KOt-Bu (3)	CPME	80 °C	7% / 68%
13	I	[PdCl(allyl)] ₂	P(t-Bu) ₃ ·HBF ₄	KOt-Bu (3)	toluene	80 °C	82% / 4%
14	I	[PdCl(allyl)] ₂	P(t-Bu) ₃ ·HBF ₄	KOt-Bu (3)	dioxane	80 °C	86% / <1%



^a Conditions: benzyl phenyl sulfone 2a (1.0 equiv), PhX (1.5 equiv), Pd cat. (10%), ligand (20%), solvent (0.19 M), 12 h. ^b Yield was determined by GC analysis using dodecane as internal standard.

【0128】

表3において、SIPr·HClは1,3-ビス-(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾリニウムクロリドを意味する。

【0129】

前記ヨードベンゼン(3a)及び/又はベンジルフェニルスルホン(2a)を他のプロモアレン及び/又はアリアルメチルフェニルスルホンに代える以外は前記と同様に処理して以下に示すジアリアルメチルフェニルスルホンを得た。

(4-メトキシフェニル)フェニルメチルフェニルスルホン((4-Methoxyphenyl)phenylmethyl phenyl sulfone(4ac))

Purification by PTLC (EtOAc/hexane/CH₂Cl₂ = 1:9:3).

68.6 mg, 68% isolated yield; white solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 3.76 (s, 3H), 5.25 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29-7.30 (m, 3H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 55.2, 75.8, 114.0, 124.7, 128.5, 128.57, 128.62, 128.9, 129.8, 131.2, 133.2, 133.4, 138.2, 159.8.

10

20

30

40

50

HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{20}H_{18}O_3SNa$ $[M+Na]^+$: 361.0869, found 361.0872.

(4-フルオロフェニル)フェニルメチルフェニルスルホン (4-Fluorophenyl)phenylmethyl phenyl sulfone (4ae))

Purification by preparative recycling HPLC.

45.0 mg, 46% isolated yield; white solid.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 5.28 (s, 1H), 7.01 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30-7.32 (m, 3H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.49-7.54 (m, 5H), 7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 75.6, 115.7 (d, $J = 21.6$ Hz), 128.7, 128.7, 128.8, 129.0, 129.8, 131.8 (d, $J = 7.2$ Hz), 132.8, 133.6, 138.0, 162.9 (d, $J = 251$ Hz).

HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{19}H_{15}O_2FSNa$ $[M+Na]^+$: 349.0669, found 349.0679.

(4-メチルフェニル)フェニルメチルフェニルスルホン (4-Methylphenyl)phenylmethyl phenyl sulfone (4ba))

Purification by PTLC (EtOAc/hexane/ $CH_2Cl_2 = 1:9:3$).

79.9 mg, 83% isolated yield; white solid.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 2.31 (s, 3H), 5.26 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.29-7.30 (m, 3H), 7.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 21.1, 76.2, 128.5, 128.56, 128.61, 129.0, 129.4, 129.8, 129.9, 133.1, 133.4, 138.3, 138.6.

HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{20}H_{18}O_2SNa$ $[M+Na]^+$: 345.0920, found 345.0934.

ジ-(4-メトキシフェニル)メチルフェニルスルホン (Di-(4-methoxyphenyl)methyl phenyl sulfone (4cc))

Purification by preparative recycling HPLC.

83.2 mg, 75% isolated yield; white solid.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 3.76 (s, 6H), 5.21 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 55.2, 75.1, 114.0, 125.0, 128.6, 128.9, 131.1, 133.3, 138.4, 159.7.

HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{21}H_{20}O_4SNa$ $[M+Na]^+$: 391.0975, found 391.0981.

(4-ベンジルオキシフェニル)(3-メトキシフェニル)メチルフェニルスルホン ((4-Benzyloxyphenyl)(4-methoxyphenyl)methyl phenyl sulfone (4dc))

Purification by preparative recycling HPLC.

87.3 mg, 66% isolated yield; white solid.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 3.76 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.30-7.43 (m, 11H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 55.2, 69.9, 75.2, 114.0, 114.9, 124.9, 125.2, 127.4, 128.0, 128.6, 128.9, 131.10, 131.13, 133.3, 136.6, 138.3, 158.9, 159.7.

HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{27}H_{24}O_4SNa$ $[M+Na]^+$: 467.1293, found 467.1300.

(4-フルオロフェニル)(4-メチルフェニル)メチルフェニルスルホン ((4-Fluorophenyl)(4-methylphenyl)methyl phenyl sulfone (4eb))

Purification by PTLC (EtOAc/hexane/ $CH_2Cl_2 = 1:9:3$).

79.4 mg, 78% isolated yield; white solid.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 2.32 (s, 3H), 5.24 (s, 1H), 6.98-7.01 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.37-7.39 (m, 4H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 21.1, 75.3, 115.7 (d, $J = 21.6$ Hz), 128.7, 128.9, 129.0, 129.5, 129.6, 129.7, 131.7 (d, $J = 8.7$ Hz), 133.6, 138.1, 138.8, 162.8 (d, $J = 238$ Hz).

10

20

30

40

50

HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{20}H_{17}O_2SFNa$ $[M+Na]^+$: 363.0825, found 363.0839.

フェニル (4 - トリフルオロメチルフェニル) メチルフェニルスルホン (Phenyl(4-trifluoromethylphenyl)methyl phenyl sulfone (4 f a))

Reaction was conducted at 60 . Purification by PTLC (EtOAc/hexane/ CH_2Cl_2 = 1:9.3).

97.4 mg, 86% isolated yield; white solid.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 5.36 (s, 1H), 7.29-7.32 (m, 3H), 7.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.47-7.48 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 7.2 Hz, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 75.9, 123.8 (q, J = 274 Hz), 125.6 (br.d, J = 4.2 Hz), 128.8, 128.9, 128.96, 128.99, 129.8, 130.3, 130.8 (q, J = 33 Hz), 132.2, 133.8, 136.9, 137.8.

10

HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{20}H_{15}O_2F_3SNa$ $[M+Na]^+$: 399.0637, found 399.0647.

ジ (4 - トリフルオロメチルフェニル) メチルフェニルスルホン (Di-(4-trifluoromethylphenyl)methyl phenyl sulfone (4 f f))

Purification by PTLC (EtOAc/hexane/ CH_2Cl_2 = 1:9:3).

62.4 mg, 47% isolated yield; white solid.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 5.44 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55-7.60 (m, 5H), 7.63-7.66 (m, 6H).

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 75.2, 123.7 (q, J = 274 Hz), 125.8 (br.d, J = 4.4 Hz), 128.9, 129.0, 130.2, 131.1 (q, J = 31.7 Hz), 134.2, 136.2, 137.4.

20

HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{21}H_{14}O_2SF_6Na$ $[M+Na]^+$: 467.0516, found 467.0509.

(1 - ナフチル) フェニルメチルフェニルスルホン ((1-Naphthyl)phenylmethyl phenyl sulfone (4 g a))

Reaction time was 12h. Purification by PTLC (EtOAc/hexane/ CH_2Cl_2 = 1:9:3).

85.4 mg, 79% isolated yield; white solid.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 6.22 (s, 1H), 7.26-7.27 (m, 3H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.45 (dt, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.49-7.50 (m, 2H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 2H), 7.79-7.83 (m, 3H), 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

30

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 70.7, 121.9, 125.3, 125.6, 126.7, 127.3, 128.55, 128.61, 128.64, 128.95, 129.03, 129.1, 129.2, 130.3, 131.4, 133.0, 133.5, 133.9, 138.4.

HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{23}H_{18}O_2SNa$ $[M+Na]^+$: 381.0920, found 381.0916.

フェニル (3 - チエニル) メチルフェニルスルホン (Phenyl(3-thienyl)methyl phenyl sulfone (4 h a))

Purification by PTLC (EtOAc/hexane/ CH_2Cl_2 = 1:9:3).

39.5 mg, 42% isolated yield; white solid.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 5.44 (s, 1H), 7.29-7.31 (m, 5H), 7.36 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.44-7.45 (m, 2H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

40

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 72.3, 126.0, 126.1, 128.55, 128.57, 128.60, 128.8, 128.9, 130.1, 132.42, 132.44, 133.5, 137.8.

HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{17}H_{14}O_2S_2Na$ $[M+Na]^+$: 337.0327, found 337.0329.

ジ (3 - チエニル) メチルフェニルスルホン (Di-(3-thienyl)methyl phenyl sulfone (4 h h))

3 equivalents of Ar²I were used. Reaction was conducted at 120 . Purification by PTLC (EtOAc/hexane/ CH_2Cl_2 = 1:9:3).

28.9 mg, 30% isolated yield; pale yellow solid.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 5.59 (s, 1H), 7.25-7.26 (m, 2H), 7.30-7.31 (m, 4H), 7

50

.38 (dt, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 2H), 7.53 (dt, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 67.8, 126.1, 126.4, 128.5, 128.6, 128.9, 132.3, 133.5, 137.6.

HRMS (FAB) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 342.9892, found 342.9899.

【0130】

また、ヨードベンゼンにおけるヨウ素原子を他のハロゲン原子に変えて、前記(工程(2))と同様に処理した結果を表4に示す。

【0131】

【表4】

Entry	ハロゲン原子の種類	GC収率 (%)
1	ヨウ素原子	86
2	塩素原子	8
3	臭素原子	30

10

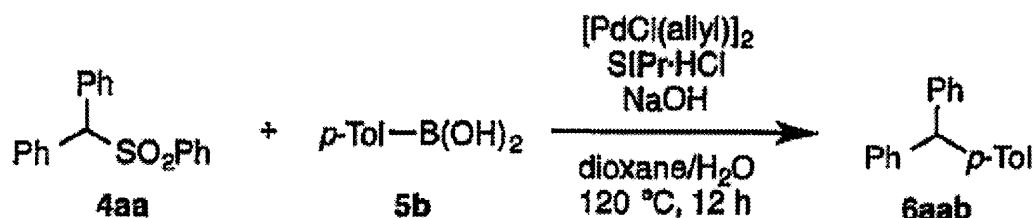
【0132】

(3) ジアリールメチルフェニルスルホン化合物のアリール化(トリアリールメタン化合物の合成)

【0133】

【化12】

20



【0134】

内容積10 mLの密閉可能なガラス容器内に、磁気攪拌子を収容し、減圧下、ヒートガンで乾燥させた。その後、室温に冷却し、アルゴンガスを満たした。次いで、前記ガラス容器に、5.5 mg (0.03 mmol)のアリルパラジウム(II)クロリドダイマー、12.8 mg (0.03 mmol)の1,3-ビス-(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾリニウムクロリド(SIPr·HCl)、0.75 mLの脱水ジオキサン、0.9 mL (0.9 mmol)の1 M水酸化ナトリウム水溶液をアルゴン気流下で加えて、室温で30分撹拌した。その後、92.4 mg (0.3 mmol)のジフェニルメチルフェニルスルホン(4aa)、81.6 mg (0.6 mmol)のp-トリルボロン酸(5b)、0.75 mLの脱水ジオキサンをアルゴン気流下加えて、120 で12時間撹拌した。反応系を室温に冷却し反応液を、短パッドのシリカゲルで液過した。そして、沈澱物を酢酸エチルで洗浄し、溶液を濃縮した。その後、和光純薬工業社のシリカゲルB-5Fを用いたPTLC(展開溶媒:ヘキサン)により、(4-メチルフェニル)ジフェニルメタン(白色固体)を得た。収量は65.8 mgであり、収率は85%であった。

30

40

【0135】

((4-メチルフェニル)ジフェニルメタンの物性)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 2.32 (s, 3H), 5.51 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.20 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 21.0, 56.4, 126.2, 128.2, 129.0, 129.3, 129.4, 135.8, 140.9, 144.1.

50

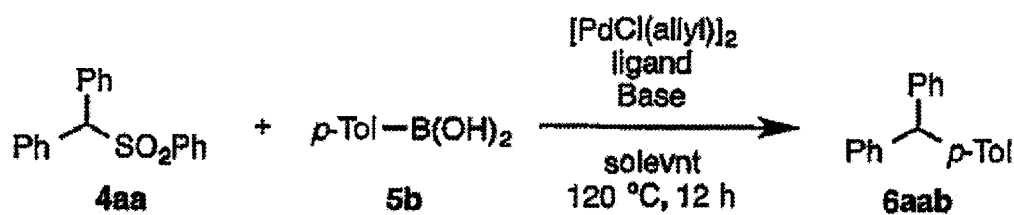
HRMS (DART) m/z calcd for $C_{20}H_{17}$ $[M-H]^+$: 257.1330, found 257.1333.

【 0 1 3 6 】

配位子、塩基及び溶媒の種類を変えて、前記と同様に処理した結果を表 5 に示す。

【 0 1 3 7 】

【表 5】



entry	ligand (%)	Base	Solvent	6aab (% yield) ^b
1	PPh ₃ (20)	LiOt-Bu	dioxane	<1%
2	XPhos (20)	LiOt-Bu	dioxane	<1%
3	P(<i>t</i> -Bu) ₃ ·HBF ₄ (20)	LiOt-Bu	dioxane	<1%
4	dppe (10)	LiOt-Bu	dioxane	<1%
5	dppf (10)	LiOt-Bu	dioxane	<1%
6	2,2'-bpy (10)	LiOt-Bu	dioxane	<1%
7	SIPr·HCl (10)	LiOt-Bu	dioxane	49%
8	SIPr·HCl (10)	K ₃ PO ₄	dioxane	46%
9	IMes·HCl (10)	K ₃ PO ₄	dioxane	23%
10	ICy·HBF ₄ (10)	K ₃ PO ₄	dioxane	8%
11	SIPr·HCl (10)	NaOH	dioxane/H ₂ O=10/3	69%
12 ^c	SIPr·HCl (10)	NaOH	dioxane/H ₂ O=5/3	93%
13 ^{a,d}	SIPr·HCl (10)	NaOH	dioxane/H ₂ O=5/3	92% (85%) ^e
14 ^{a,d}	PEPPSI-IPr	NaOH	dioxane/H ₂ O=5/3	91%
15 ^{a,d,f}	SIPr·HCl (10)	NaOH	dioxane/H ₂ O=5/3	93%

^a Conditions: diphenylmethyl phenyl sulfone 4aa (1 equiv), *p*-tolylboronic acid 5b (3 equiv), [PdCl(allyl)]₂ (10 %), Ligand, Base (3 equiv), solvent (0.1 M), 120 °C, 12 h. ^b Yield was determined by GC analysis using dodecane as internal standard. ^c Concentration is 0.13 M. ^d 2 equivalents of 5b were used. ^e Isolated yield given in parentheses. ^f 2 equivalents of the pinacol ester of *p*-tolylboronic acid was used.

【 0 1 3 8 】

代表的なホスフィン類（一座・二座ホスフィン配位子）及びアミン配位子は望ましい生成物 6 a a b を与えなかった（表 5、entries 1-6）。

【 0 1 3 9 】

一方、配位子として、1,3-ビス-(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン(SIPr)、1,3-ジメシチルイミダゾール-2-イリデン(IMes)、1,3-ジシクロ-キシルイミダゾール-2-イリデン(ICy)等の含窒素複素環式カルベン配位子(NHC)配位子を用いると、望ましい生成物 6 a a b が得られた(entries 7-13)。また、PEPPSITM-IPr 触媒(sigma-Aldrich社、別名:[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)ジクロリド)のような市販のPd-NHC錯体も類似の反応性を示した(表5、entry 14)。p-トリルボロン酸(5b)のピナコールエステルも望ましい生成物 6 a a b を好収率で与えた(表5、entry 15)。

【 0 1 4 0 】

前記ジフェニルメチルフェニルスルホン (4 a a) 及び / 又は p - トリルボロン酸 (5 b) を他のジアリールメチルフェニルスルホン及び / 又はアリールボロン酸に代える以外は前記と同様に処理して以下に示すトリアリールメタンを得た。

トリフェニルメタン (Triphenylmethane (6 a a a))

Purification by PTLC (hexane).

66.0 mg, 90% isolated yield; white solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 5.54 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 6H), 7.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 7.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 56.8, 126.3, 128.3, 129.4, 143.9.

HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 243.1174, found 243.1168.

10

(4 - メトキシフェニル) ジフェニルメタン ((4-Methoxyphenyl)diphenylmethane (6 a a c))

Purification by preparative recycling HPLC.

75.6 mg, 92% isolated yield; colorless oil.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 3.75 (s, 3H), 5.49 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 7.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H).

^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3) 55.2, 56.0, 113.6, 126.2, 128.2, 129.3, 130.3, 136.1, 144.2, 158.0.

HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 273.1279, found 273.1277.

20

[4 - (N , N - ジメチルアミノ) フェニル] ジフェニルメタン ([4-(N,N-Dimethylamino)phenyl]diphenylmethane (6 a a i))

Purification by PTLC (hexane:EtOAc = 20:1).

76.0mg, 88% isolated yield; pale yellow solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 2.89 (s, 6H), 5.45 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 40.6, 55.9, 112.5, 126.0, 128.1, 129.4, 130.0, 131.9, 144.7, 149.0.

HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 286.1596, found 286.1592.

30

(4 - フルオロフェニル) ジフェニルメタン ((4-Fluorophenyl)diphenylmethane (6 a a e))

Purification by PTLC (hexane).

69.9 mg, 89% isolated yield; white solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 5.52 (s, 1H), 6.95 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 7.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 56.0, 115.1 (d, $J = 21.6$ Hz), 126.4, 128.4, 129.3, 130.8 (d, $J = 8.7$ Hz), 139.6 (d, $J = 2.9$ Hz), 143.7, 161.4 (d, $J = 245$ Hz).

HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 261.1080, found 261.1081.

40

ジフェニル [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] メタン (Diphenyl[4-(trifluoromethyl)phenyl]methane (6 a a f))

Reaction was conducted at 150 . Purification by PTLC (hexane).

77.3 mg, 83% isolated yield; colorless oil.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 5.59 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 7.19-7.30 (m, 8H), 7.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 56.6, 124.3 (q, $J = 272$ Hz), 125.2 (br.d, $J = 3.2$ Hz), 126.7, 128.5, 128.6 (q, $J = 31.7$ Hz), 129.4, 129.8, 142.9, 148.0.

HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 311.1048, found 311.1046.

ジフェニル [4 - (トリメチルシリル) フェニル] メタン (Diphenyl[4-(trimethylsilyl)

50

)phenyl]methane (6 a a j))

Purification by PTLC (hexane).

76.1 mg, 80% isolated yield; colorless oil.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 0.24 (s, 9H), 5.52 (s, 1H), 7.09-7.12 (m, 6H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) -1.1, 56.9, 126.3, 128.3, 128.8, 129.5, 133.4, 138.0, 143.8, 144.4.

HRMS (DART) m/z calcd for C₂₂H₂₃Si [M-H]⁺: 315.1569, found 315.1572.

(4 - アセチルフエニル) ジフェニルメタン ((4-Acetylphenyl)diphenylmethane (6 a a k))

10

Purification by PTLC (hexane:EtOAc = 5:1).

70.2 mg, 82% isolated yield; colorless oil.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 2.56 (s, 3H), 5.59 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.21-7.23 (m, 4H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 26.5, 56.7, 126.6, 128.4, 128.4, 129.3, 129.6, 135.3, 142.9, 149.5, 197.7.

HRMS (DART) m/z calcd for C₂₁H₁₇O [M-H]⁺: 285.1279, found 285.1280.

(2 - メチルフエニル) ジフェニルメタン ((2-Methylphenyl)diphenylmethane (6 a a l))

PEPPSI-IPr (10%) was used as a catalyst. Reaction was conducted at 150 . Purification by PTLC (hexane).

20

46.1 mg, 60% isolated yield; white solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 2.21 (s, 3H), 5.67 (s, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.08-7.16 (m, 3H), 7.20 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 4H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 19.9, 53.5, 125.7, 126.2, 126.4, 128.3, 129.4, 129.6, 130.4, 136.6, 142.3, 143.4.

HRMS (DART) m/z calcd for C₂₀H₁₇ [M-H]⁺: 257.1330, found 257.1327.

ジフェニル (3 - チエニル) メタン (Diphenyl(3-thienyl)methane (6 a a h))

Reaction was conducted at 150 . Purification by PTLC (hexane).

30

52.6 mg, 71% isolated yield; white solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 5.50 (s, 1H), 6.72-6.73 (m, 1H), 6.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 4.8, 3.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 4H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 52.6, 122.7, 125.5, 126.4, 128.3, 128.7, 129.0, 143.8, 144.9.

HRMS (DART) m/z calcd for C₁₇H₁₃S [M-H]⁺: 249.0738, found 249.0733.

(3 - フリル) ジフェニルメタン ((3-Furyl)diphenylmethane (6 a a m))

Reaction was conducted at 150 . Purification by PTLC (hexane).

36.7 mg, 52% isolated yield; white solid.

40

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 5.26 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.19-7.21 (m, 6H), 7.27-7.29 (m, 4H), 7.38 (s, 1H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 48.1, 111.4, 126.5, 128.3, 128.4, 128.7, 141.0, 143.1, 143.5.

HRMS (DART) m/z calcd for C₁₇H₁₃O [M-H]⁺: 233.0966, found 233.0966.

ジフェニル (3 - ピリジル) メタン (Diphenyl(3-pyridyl)methane (6 a a n))

Reaction was conducted at 150 . Purification by PTLC (CH₂Cl₂, then hexane: EtOAc = 5:1).

33.3 mg, 45% isolated yield; white solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 5.56 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.20-7.25 (m,

50

3H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.44-8.47 (m, 2H).
¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 54.3, 123.2, 126.7, 128.5, 129.3, 136.6, 139.3, 142.7, 147.7, 150.8.

HRMS (DART) m/z calcd for C₁₈H₁₆N [M+H]⁺: 246.1283, found 246.1281.

(4-メトキシフェニル)(4-メチルフェニル)フェニルメタン(4-Methoxyphenyl)(4-methylphenyl)phenylmethane (6 a c b))

Purification by PTLC (hexane).

75.7 mg, 87% isolated yield; white solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 2.30 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.45 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H).

10

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 21.0, 55.2, 55.6, 113.6, 126.1, 128.2, 129.0, 129.2, 129.3, 130.3, 135.7, 136.3, 141.3, 144.4, 157.9.

HRMS (DART) m/z calcd for C₂₁H₁₉O [M-H]⁺: 287.1436, found 287.1428.

(4-フルオロフェニル)(2-メチルフェニル)フェニルメタン(4-Fluorophenyl)(2-methylphenyl)phenylmethane (6 a e 1))

Purification by PTLC (hexane).

55.4 mg, 67% isolated yield; colorless oil.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 2.92 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99-7.01 (m, 2H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

20

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 19.8, 52.7, 115.1 (d, J = 20.3 Hz), 125.8, 126.4, 126.5, 128.4, 129.3, 129.5, 130.5, 131.0 (d, J = 7.2 Hz), 136.5, 139.1 (d, J = 2.9 Hz), 142.1, 143.2, 161.4 (d, J = 245 Hz).

HRMS (DART) m/z calcd for C₂₀H₁₆F [M-H]⁺: 275.1236, found 275.1244.

(4-アセチルフェニル)(4-メチルフェニル)フェニルメタン(4-Acetylphenyl)(4-methylphenyl)phenylmethane (6 b a k))

Purification by PTLC (hexane:EtOAc = 5:1).

75.3 mg, 84% isolated yield; colorless oil.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 2.31 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 5.55 (s, 1H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.20-7.22 (m, 3H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

30

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 21.0, 26.5, 56.4, 126.5, 128.35, 128.38, 129.1, 129.2, 129.3, 129.6, 135.2, 136.1, 139.9, 143.1, 149.7, 197.7.

HRMS (DART) m/z calcd for C₂₂H₁₉O [M-H]⁺: 299.1436, found 299.1429.

トリス(4-メトキシフェニル)メタン(Tris(4-methoxyphenyl)methane (6 c c c))

Purification by preparative recycling HPLC.

94.7 mg, 94% isolated yield; pale yellow oil.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 3.76 (s, 9H), 5.39 (s, 1H), 6.81 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

40

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) 54.3, 55.1, 113.5, 130.1, 136.7, 157.8.

HEMS (DART) m/z calcd for C₂₂H₂₁O₃ [M-H]⁺: 333.1491, found 333.1496.

(4-フルオロフェニル)(4-メトキシフェニル)(4-メチルフェニル)メタン(4-Fluorophenyl)(4-methoxyphenyl)(4-methylphenyl)methane (6 e b c))

Purification by PTLC (hexane).

77.7 mg, 85% isolated yield; colorless oil.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 2.31 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 5.43 (s, 1H), 6.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.92-7.00 (m, 6H), 7.03-7.06 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

50

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 21.0, 54.8, 55.2, 113.7, 115.0 (d, $J = 20.3$ Hz), 129.0, 129.1, 130.2, 130.7 (d, $J = 8.6$ Hz), 135.9, 136.1, 140.2 (d, $J = 2.9$ Hz), 141.1, 158.0, 161.3 (d, $J = 246$ Hz).

HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FO}$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 305.1341, found 305.1347.

[4-(*N,N*-ジメチルアミノ)フェニル]フェニル(4-トリフルオロメチルフェニル)メタン([4-(*N,N*-Dimethylamino)phenyl]phenyl(4-trifluoromethylphenyl)methane (6 f a i))

Purification by preparative recycling HPLC.

62.4 mg, 59% isolated yield; pale yellow oil.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 2.91 (s, 6H), 5.49 (s, 1H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H).

10

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 40.5, 55.7, 112.5, 124.3 (q, $J = 272$ Hz), 125.1 (q, $J = 4.4$ Hz), 126.4, 128.3 (q, $J = 31.7$ Hz), 128.4, 129.3, 129.7, 129.9, 130.8, 143.7, 148.9, 149.2.

HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 354.1470, found 354.1470.

トリス(4-トリフルオロメチルフェニル)メタン(Tris(4-trifluoromethylphenyl)methane (6 f f f))

Purification by preparative recycling HPLC.

113.6 mg, 84% isolated yield; white solid.

20

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 5.71 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 7.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 56.2, 124.0 (q, $J = 274$ Hz), 125.7 (br.d, $J = 4.4$ Hz), 129.5 (q, $J = 33$ Hz), 129.7, 146.0.

HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{F}_9$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 447.0795, found 447.0790.

(4-メチルフェニル)(1-ナフチル)フェニルメタン((4-Methylphenyl)(1-naphthyl)phenylmethane (6 g a b))

Purification by PTLC (hexane)

53.5 mg, 58% isolated yield; white solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 2.30 (s, 3H), 6.23 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

30

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 21.0, 52.7, 124.3, 125.2, 125.4, 126.0, 126.3, 127.2, 127.5, 128.3, 128.7, 129.1, 129.5, 129.6, 131.9, 133.9, 135.8, 140.1, 140.7, 144.0.

HEMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}$ $[\text{M}-\text{H}]^+$: 307.1487, found 307.1483.

フェニル(3-ピリジル)(3-チエニル)メタン(Phenyl(3-pyridyl)(3-thienyl)methane (6 h a n))

Purification by PTLC (CH_2Cl_2).

40

53.5 mg, 58% isolated yield; white solid.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 5.52 (s, 1H), 6.74 (br.s, 1H), 6.86 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.48 (br.s, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 50.1, 123.0, 123.3, 126.0, 126.8, 128.3, 128.6, 128.8, 136.3, 139.3, 142.5, 143.6, 147.8, 150.3.

HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 252.0847, found 252.0846.

トリス(3-チエニル)メタン(Tris(3-thienyl)methane (6 h h h))

Purification by PTLC (hexane).

71.2 mg, 90% isolated yield; white solid.

50

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 5.56 (s, 1H), 6.84 (dd, $J = 3.0, 1.2$ Hz, 3H), 6.91 (d, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 3H), 7.23 (dd, $J = 4.8, 3.0$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 43.5, 121.9, 125.5, 128.2, 144.5.

HRMS (DART) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{S}_3$ [M-H] $^+$: 260.9866, found 260.9861.

【0141】

また、アリールボロン酸化合物におけるアリール基の種類を変えて、前記(工程(3))と同様に処理した結果を表6に示す。

【0142】

【表6】

Entry	アリール基の種類	GC収率 (%)
1	フェニル基	92
2	4-トリル基	88
3	4-メトキシフェニル基	83

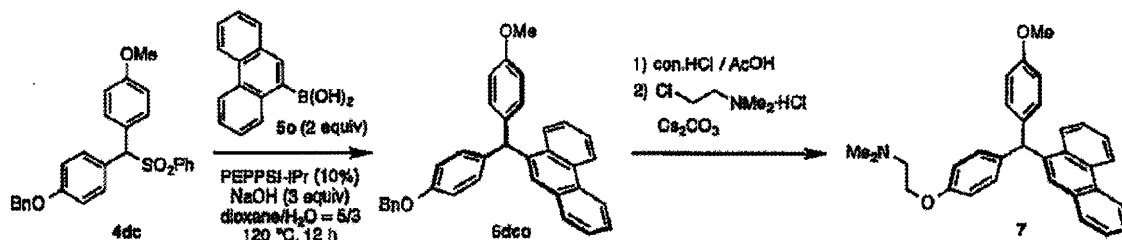
10

【0143】

[実施例2] 抗乳癌剤(7)の合成

【0144】

【化13】



20

【0145】

内容積10 mLの密閉可能なガラス容器内に、磁気攪拌子を収容し、減圧下、ヒートガンで乾燥させた。その後、室温に冷却し、アルゴンガスを満たした。次いで、前記ガラス容器に、127.2 mg (0.3 mmol)の(4-ベンジルオキシフェニル)(4-メトキシフェニル)メチルフェニルスルホン(4dc)、133 mg (0.6 mmol)の9-フェナントレンボロン酸(5o)、20.4 mg (0.03 mmol)のPEPPSITM-IPr触媒(sigma-Aldrich社、別名:[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン](3-クロロピリジル)パラジウム(II)ジクロリド)、0.75 mLの脱水ジオキサン、0.9 mL (0.9 mmol)の1 M水酸化ナトリウム水溶液をアルゴン気流下加えて、120 で12時間攪拌した。反応系を室温に冷却し反応液を、短パッドのシリカゲルで濾過した。そして、沈澱物を酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮した。その後、和光純薬工業社のシリカゲルB-5Fを用いたTLC(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=10/1)により、(4-ベンジルオキシフェニル)(4-メトキシフェニル)(9-フェナントリル)メタン(6dco)(白色固体)を得た。収量は129.0 mgであり、収率は90%であった。

30

40

【0146】

((4-ベンジルオキシフェニル)(4-メトキシフェニル)(9-フェナントリル)メタンの物性)

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 3.77 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) 51.8, 55.2, 70.0, 113.8, 114.7, 122.3, 123.0, 125.2,

50

126.1, 126.4, 126.5, 126.6, 127.6, 127.9, 128.4, 128.6, 128.7, 129.8, 130.57, 130.59, 130.8, 131.2, 131.5, 135.9, 136.2, 137.1, 138.8, 157.4, 158.1.

HRMS (DART) m/z calcd for $C_{35}H_{27}O_2$ $[M-H]^+$: 479.2011, found 479.2010.

【0147】

内容積 10 mL の密閉可能なガラス容器内に、磁気攪拌子を収容し、アルゴンガスを満たした。次いで、前記ガラス容器に、30 mg (0.062 mmol) の(4-ベンジロキシフェニル)(4-メトキシフェニル)(9-フェナントリル)メタン(6dco)、450 μ L のジクロロエタンをアルゴン気流下、室温で加えて、混合物を、1.35 mL の酢酸と 450 μ L の濃塩酸水溶液の混合溶媒で希釈した。混合物を 80 で反応が終了するまで(約6時間)攪拌した。混合物を室温に冷却し、5 mL の水で希釈し、5 mL のジクロロメタンで3回抽出した。抽出液を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、脱ベンジル体である粗フェノール化合物(黄色油状物)を得た。

10

【0148】

内容積 10 mL の密閉可能なガラス容器内に、磁気攪拌子を収容し、減圧下、ヒートガンで乾燥させた。その後、室温に冷却し、アルゴンガスを満たした。次いで、前記ガラス容器に、18.0 mg (0.124 mmol) の2-クロロ-N,N-ジメチルエチルアミン・塩酸塩、101 mg (0.312 mmol) の炭酸セシウム、及び前工程で得られた粗フェノール化合物の脱水DMF(1.5 mL)溶液をアルゴン気流下加えて、50 で12時間攪拌した。混合物を3 mL の水で希釈し、5 mL の酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。その後、和光純薬工業社のシリカゲルB-5Fを用いたPTLC(展開溶媒:酢酸エチル/トリエチルアミン=20/1)により、抗乳癌剤(7)(Talyor, B. L. H.; Harris, M. R.; Jarvo, E. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 7790; Shagufta, Srivastava, A. K.; Sharma, R.; Mishra, R.; Balapure, A. K.; Murthy, P. S. R.; Panda, G. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 1497)(淡黄色油状物)を得た。収量は25.1 mgであり、2工程の収率は87%であった。

20

【0149】

(抗乳癌剤(7)の物性)

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 2.33 (s, 6H), 2.72 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.04 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.05 (apparent t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.15 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

30

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) 45.9, 51.8, 55.2, 58.3, 65.8, 113.8, 114.4, 122.3, 123.0, 125.2, 126.0, 126.3, 126.5, 126.6, 128.4, 128.7, 129.7, 130.5, 130.6, 130.8, 131.2, 131.4, 135.9, 136.0, 138.8, 157.3, 158.0.

HRMS (FAB) m/z calcd for $C_{35}H_{32}NO_2$ $[M+H]^+$: 462.2433, found 462.2429.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 C 0 7 B 61/00 (2006.01) C 0 7 B 61/00 3 0 0

(56)参考文献 J.Org.Chem, 2 0 1 3 年, 78, 4895-4904

Liang-Liang Cao, et al., Pd-catalyzed addition of boronic acids to vinylogous imines: a convenient approach to 3-sec-alkyl sub, Tetrahedron Letters, 2 0 1 2 年 5 月 1 7 日, Vol.53, pp.3873-3875, 特にTable1

Liang-Liang Cao, et al., Rhodium-catalyzed addition of boronic acids to vinylogous imines generated in situ from sulfonylindo, Advanced Synthesis & Catalysis, 2 0 1 1 年, Vol.353, No.18, pp.3352-3356, 特にTable1

Bing Zheng, et al., Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Methyl Sulfones with Aryl Bromides, Organic Letters, 2 0 1 3 年 3 月 2 1 日, Vol.15, No.7, pp.1690-1693, 特にScheme3及びScheme4

Masakazu Nambo, et al., Modular Synthesis of Triarylmethanes through Palladium-Catalyzed Sequential Arylation of Methyl Phen, Angewandte Chemie, International Edition, 2 0 1 3 年 1 2 月 4 日, Vol.53, No.3, pp.742-746

篠澤美奈、外 3 名, 含窒素複素環カルベンを基盤とするC - O二座型配位子を用いたパラジウムによる触媒的ジヘテロアリアルメタン, 複素環化学討論会講演要旨集, 2 0 1 2 年 9 月 3 0 日, Vol.42nd, pp.255-256

Yun ZHANG et al., N-Heterocyclic carbene-palladium(II)-1-methylimidazole complex catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of, Organic & Biomolecular Chemistry, 2 0 1 3 年 2 月 4 日, Vol.11, pp.2266-2272

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C

C 0 7 B

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

C A S R E A C T (S T N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)