

(19) 日本国特許庁(JP)

## 再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02007/122847

発行日 平成21年9月3日(2009.9.3)

(43) 国際公開日 平成19年11月1日(2007.11.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07C 43/225 (2006.01)</b>	C07C 43/225 C S P C	4 C 0 5 0
<b>C07C 217/58 (2006.01)</b>	C07C 217/58	4 H 0 0 6
<b>C07C 43/23 (2006.01)</b>	C07C 43/23 E	4 H 0 5 0
<b>C07C 69/96 (2006.01)</b>	C07C 69/96 Z	
<b>C07C 265/00 (2006.01)</b>	C07C 265/00	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 52 頁) 最終頁に続く

出願番号	特願2008-511981 (P2008-511981)	(71) 出願人	505354464 J I T S U B O株式会社 東京都小金井市中町2-24-16
(21) 国際出願番号	PCT/JP2007/052996	(74) 代理人	100106002 弁理士 正林 真之
(22) 国際出願日	平成19年2月19日(2007.2.19)	(74) 代理人	100120891 弁理士 林 一好
(31) 優先権主張番号	特願2006-84019 (P2006-84019)	(72) 発明者	千葉 一裕 東京都府中市晴見町3-8-1 国立大学 法人東京農工大学内
(32) 優先日	平成18年3月24日(2006.3.24)	(72) 発明者	金 承鶴 東京都小金井市中町2-24-16 J I T S U B O株式会社内
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 有機合成用試薬、及び当該試薬を用いた有機合成反応方法

## (57) 【要約】

液相にて化学反応を行うことができ、且つ、反応終了後の液相からの不必要な化合物の分離を、容易に、且つ低コストで行うことができる、有機合成用試薬、及び当該試薬を用いた有機合成反応方法を提供することである。

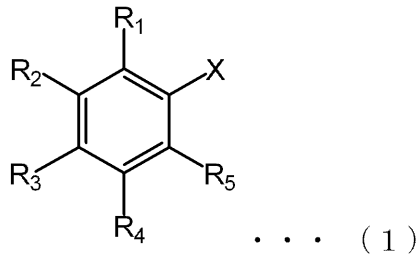
溶液組成及び/又は溶液温度の変化に伴い、液相状態から固相状態に可逆的に変化する性質を有し、且つ、有機合成反応に用いられる有機合成用試薬。本発明の有機合成用試薬によれば、プロセス開発を容易とするばかりでなく、例えば、化合物ライブラリー合成等による医薬品等の研究開発を促進することが可能となり、ひいては生化学工業や化学工業における技術革新に寄与することができる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

溶液組成及び / 又は溶液温度の変化に伴い、液相状態から固相状態に可逆的に変化する性質を有し、下記の化学式 ( 1 ) で示され、有機合成反応に用いられる有機合成用試薬。

## 【化 1】



10

( 式中、 $R_1 \sim R_5$  は、同一でも異なってもよく、水素、ハロゲン、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 30 のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 30 のアルコキシル基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 30 のアリール基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 30 のアシル基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 30 のチオアルキル基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 30 のジアルキルアミノ基、ニトロ基、又はアミノ基を表し、 $R_1 \sim R_5$  のうち、少なくとも 2 つは、炭素数が 18 ~ 30 の基である。また、式中、 $X$  は炭素原子、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から選ばれる 1 以上の原子を有する試薬活性部位を示す。 )

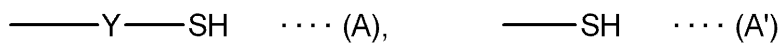
20

## 【請求項 2】

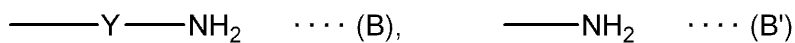
前記化学式 ( 1 ) 中の試薬活性部位  $X$  は、

下記式 ( A ) から ( M )、又は ( A' ) から ( M' ) で示される官能基であることを特徴とする、請求項 1 に記載の有機合成用試薬。

## 【化 2】

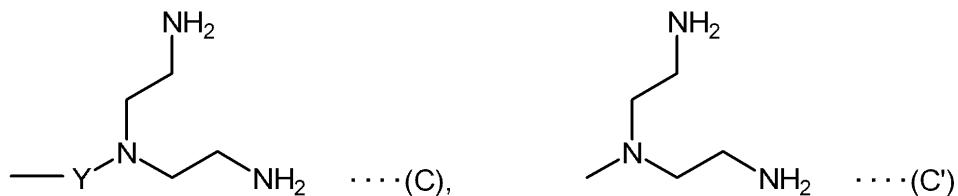


## 【化 3】

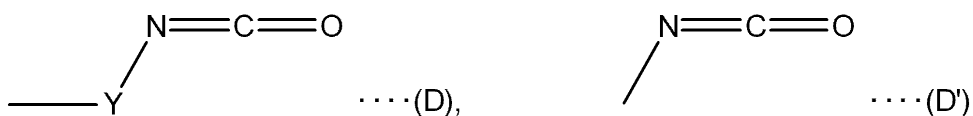


30

## 【化 4】

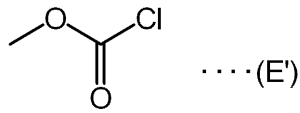
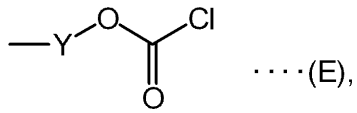


## 【化 5】

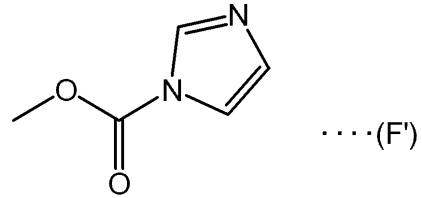
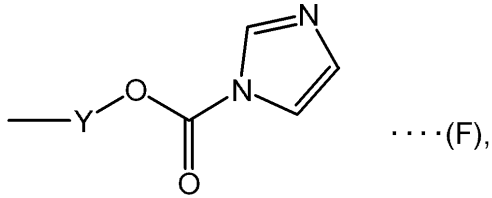


40

【化 6】

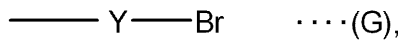


【化 7】

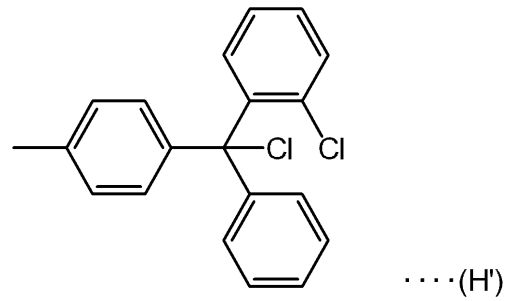
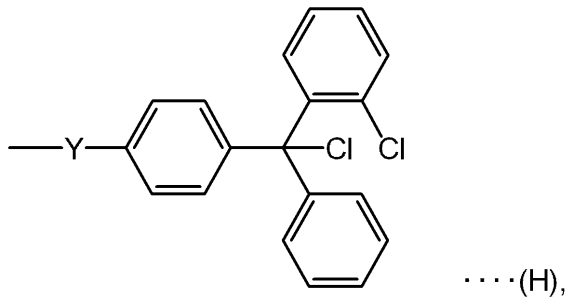


10

【化 8】

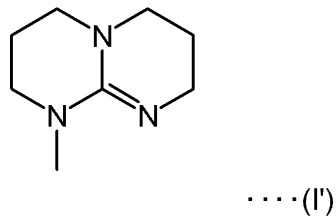
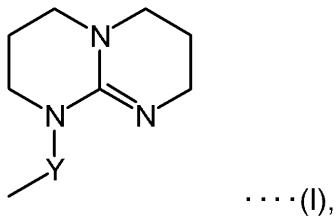


【化 9】



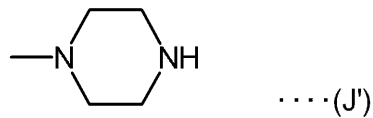
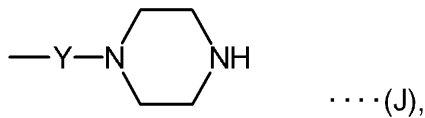
20

【化 10】



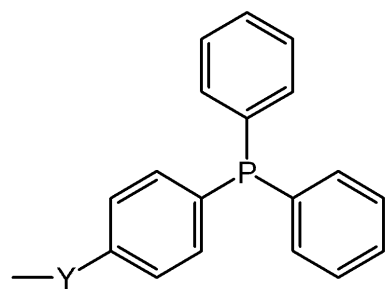
30

【化 11】

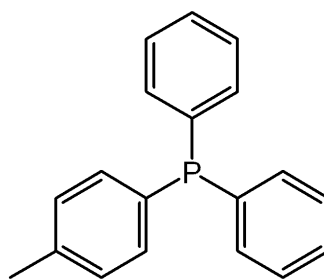


40

## 【化 1 2】



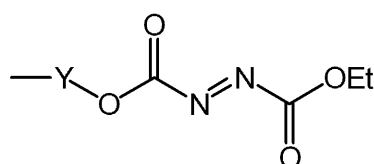
.....(K),



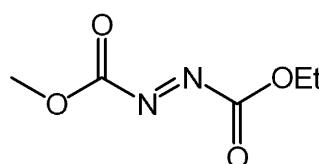
.....(K')

10

## 【化 1 3】

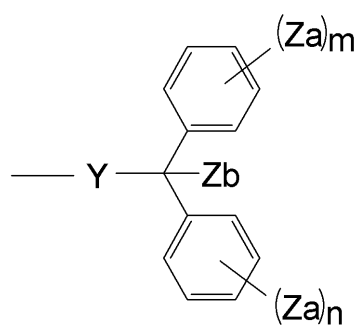


.....(L),

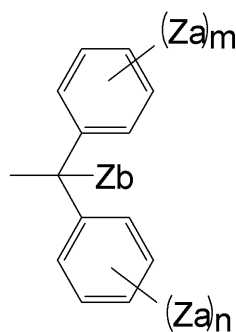


.....(L')

## 【化 1 4】



..... (M),



..... (M')

20

(式(A)から(M)中、Yはエステル結合、エーテル結合、アミド結合、チオエステル結合、スルフィド結合、ウレア結合、カルバメート結合、若しくはカーボネート結合、又はこれらの結合を有していてもよい炭素数1以上10以下のアルキレン基である。また、式(M)及び(M')中、m及びnは、それぞれ独立に0又は1であり、Zaは塩素原子、又は臭素原子であり、Zbはヒドロキシル基、塩素原子、又は臭素原子である。)

30

## 【請求項 3】

前記化学式(1)中のR<sub>2</sub>及びR<sub>4</sub>がドコシロキシ基(C<sub>22</sub>H<sub>45</sub>O-)であり、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>5</sub>が水素である、請求項1又は2に記載の有機合成用試薬。

## 【請求項 4】

前記化学式(1)中の試薬活性部位Xが、前記式(M)、又は(M')で示される官能基である請求項3に記載の有機合成用試薬。

## 【請求項 5】

前記化学式(1)中の試薬活性部位Xが、ヒドロキシメチル基であり、R<sub>2</sub>及びR<sub>4</sub>がドコシロキシ基(C<sub>22</sub>H<sub>45</sub>O-)であり、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>5</sub>が水素である請求項1に記載の有機合成用試薬。

40

## 【請求項 6】

請求項1から5のいずれかに記載の有機合成用試薬を用いた有機合成反応方法であって

前記化学式(1)中の試薬活性部位Xが反応に関与する反応系に、前記有機合成用試薬を溶解させて反応を行う反応工程と、

その後、前記有機合成用試薬、及び反応後の前記有機合成用試薬を分離させる分離工程と、を含む、有機合成反応方法。

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、有機合成用試薬、及びこれを用いた有機合成反応方法に関し、詳しくは、溶液組成及び/又は溶液温度の変化により、液相状態から固相状態に迅速に変化する化合物であり、有機合成反応において、反応基質や触媒として作用する化合物として供給され、又は、有機合成反応において、未反応の化合物や副生物と、結合する化合物として供給され、反応後は反応系から容易に除去され得る、有機合成用試薬、及び当該試薬を用いた有機合成反応方法に関する。

## 【背景技術】

10

## 【0002】

化学反応プロセスにおいては、液体に溶解した特定成分を固体として分離する方法が広く用いられている。特定成分のみを固体化（結晶化）することにより、反応後の分離・精製が容易となるためである。特に、近年、医薬品の開発研究等で用いられている化合物ライブラリー合成等の逐次多段階合成においては、各反応の終了毎に、不要な化合物を固体化（結晶化）させることにより、固体化（結晶化）した物質の分離が容易となり、工程が煩雑となることを防止できる。

## 【0003】

このような、溶液に溶解した特定成分の固体化（結晶化）は、化合物の化学的性質、物性、及び溶媒との関係において、一定の条件を満たすことにより実現される。

20

## 【0004】

しかしながら、固体化（結晶化）の条件は、多くの場合、試行錯誤を行い、経験的に探索せねばならない。特に、逐次多段階合成においては、それぞれの段階において合成された化合物に特有な性質に基づいて、固体化（結晶化）条件の検討が必要となるため、プロセス開発に多大なコストと時間を要していた。

## 【0005】

このような問題を解決するため、従来、ポリスチレンやシリカに化学修飾した試薬を用い、反応終了後は濾過により生成物を含む溶液と試薬とを分離する手法が知られている。これらの試薬によれば、有機合成反応等において過剰に添加された未反応の化合物や、副生成物、触媒等を、複雑な分離工程を経ずに容易に分離することができるとされている。

30

## 【0006】

また、特許文献1には、目的とする生成物を生成するためにアルコールの求核置換反応（光延反応）を実施する方法であって、アルコールと求核試薬とを、アゾジカルボキシレート及びホスフィンと反応させるステップを含み、アゾジカルボキシレート及びホスフィンのうち少なくとも一種が、フルオラストグ（高度にフッ素化されたアルキル基等の保持基）を少なくとも1つ含むアルコールの求核置換反応を実施する方法が開示されている。ここで、例えば、パーフルオロカーボン等からなるフルオラス溶媒は、有機溶媒や水とは混合せずに、第三の層として存在し、フルオラストグを有する化合物を溶解させる特徴を有している。このため、均一な反応相にフルオラス溶媒を添加することにより、生成物から分離することが必要な、フルオラストグを有する化合物を容易に分離することができるとされている。

40

## 【0007】

更に、フルオラストグに選択的に結合する、フルオラス担体を用いることにより、固液抽出によって、フルオラストグを有する化合物を容易に分離できるとされている。

【特許文献1】特表2005-508890号公報

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0008】

しかしながら、ポリスチレンやシリカに化学修飾した試薬を用いた反応を利用する場合、ポリスチレンやシリカに担持させた試薬は反応点が固液界面のみであるため、反応性が

50

乏しい事が多い。更に、固相表面での反応となるため、2種以上の試薬が、立体的に複数の方向から反応して生成物を生じる多くの合成反応では、この方法を用いることが出来ないという問題点があった。

【0009】

また、特許文献1に開示された方法において、フルオラストグを有する化合物の分離にフルオラス溶媒を用いる場合は、フルオラス溶媒が高価であるために、反応に費やすコストを低く抑えることができないという問題点があった。更に、フルオラストグを有する化合物の分離にフルオラス担体を用いる場合は、高価なフッ素化シリカゲル等を用いる上、分離操作も煩雑で、容易に用いられるものではなかった。

【0010】

本発明は、以上のような課題に鑑みてなされたものであり、この目的は液相にて化学反応を行うことができ、且つ、反応終了後の液相からの不必要な化合物の分離を、容易に、且つ低コストで行うことができる、有機合成用試薬、及び当該試薬を用いた有機合成反応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、上記課題を解決するため鋭意研究を重ねた。その結果、溶液組成及び/又は溶液温度の変化に伴い、液相状態から固相状態に可逆的に変化する性質を有し、特定の疎水性基を有する芳香族基を含む有機合成用試薬を用いることにより、反応終了後の液相からの不必要な化合物の分離を、容易に、且つ低コストで行えることを見出し、本発明を完成するに至った。

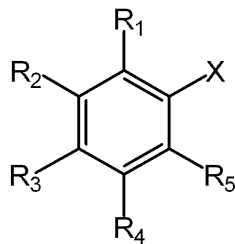
【0012】

具体的には、本発明は、以下のものを提供する。

【0013】

(1) 溶液組成及び/又は溶液温度の変化に伴い、液相状態から固相状態に可逆的に変化する性質を有し、下記の化学式(1)で示され、有機合成反応に用いられる有機合成用試薬。

【化1】



(式中、 $R_1 \sim R_5$ は、同一でも異なっていてもよく、水素、ハロゲン、置換基を有してもよい炭素数1~30のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数1~30のアルコキシル基、置換基を有してもよい炭素数1~30のアリール基、置換基を有してもよい炭素数1~30のアシル基、置換基を有してもよい炭素数1~30のチオアルキル基、置換基を有してもよい炭素数1~30のジアルキルアミノ基、ニトロ基、又はアミノ基を表し、 $R_1 \sim R_5$ のうち、少なくとも2つは、置換基を有していてもよい炭素数18~30のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数18~30のアルコキシル基、置換基を有していてもよい炭素数18~30のアシル基、置換基を有していてもよい炭素数18~30のチオアルキル基、又は置換基を有していてもよい炭素数18~30のジアルキルアミノ基である。また、式中、Xは炭素原子、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から選ばれる1以上の原子を有する試薬活性部位を示す。)

【0014】

(1)の有機合成用試薬によれば、炭素、酸素、硫黄、及び窒素原子から選ばれる1以上の原子を有する試薬活性部位を有するとともに、芳香族環上の置換基として、置換基を有していてもよい炭素数18~30のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数18

10

20

30

40

50

～ 30 のアルコキシル基、置換基を有していてもよい炭素数 18 ～ 30 のアシル基、置換基を有していてもよい炭素数 18 ～ 30 のチオアルキル基、又は置換基を有していてもよい炭素数 18 ～ 30 のジアルキルアミノ基を少なくとも二つ有する。このため、当該有機合成用試薬は多くの有機溶媒に対して高い濃度で均一に溶解することができ、多くの有機溶媒において、他の化合物と、高い反応性を持って反応することができる。

【 0 0 1 5 】

また、( 1 ) の有機合成用試薬は、主に求核性スカベンジャー、求電子性スカベンジャー、合成ビルディングブロック、反応促進剤、縮合剤、又は金属リガンドとして用いることができる。即ち、化学反応における副生成物、触媒、及び未反応の反応基質等の不必要な物質との反応物質として、有機合成反応における反応基質として、並びに有機合成反応における触媒や反応促進剤として、広く様々な用途に用いることができるとともに、溶液組成及び/又は溶液温度の変化に伴い、液相状態から固相状態に可逆的に変化する性質を有するので、反応後は固相化することにより、反応系から容易に分離することができる。

10

【 0 0 1 6 】

これにより、反応系に添加した任意の化合物や、反応系に生じた副生成物を、反応系から容易に分離することができ、或いは、後に容易に分離することができる化合物として、反応系に特定の反応基質や反応促進剤を加え、反応終了後は反応系から容易に分離することができる。

【 0 0 1 7 】

また、( 1 ) の有機合成試薬を用いた反応においては、特に高価な試薬を用いることなく、有機合成反応を低コストで行うことができる。

20

【 0 0 1 8 】

ここで、「有機合成用試薬」には、有機合成反応、又はその後処理を行うために用いる全ての試薬を指し、反応基質、反応促進剤、合成ビルディングブロック等を含む。本発明の有機合成用試薬は、その使用量により特に限定されるものではなく、工業的に大量に使用される場合、試験、研究において少量使用される場合等、どのような場合においても用いることができるものである。本発明においては、特に、化学式 ( 1 ) で示されるような構造を有している化合物である。

【 0 0 1 9 】

また、本発明の「有機合成用試薬」は、その一部として、「疎水性保持基」を有する。本発明において、「疎水性保持基」とは、化合物 ( 1 ) において、疎水性を有する部位を指し、具体的には、化学式 ( 1 ) のうち、試薬活性部位である X を除いた部分を指す。

30

【 0 0 2 0 】

更に、「求核性スカベンジャー」とは、化学反応において用いられた求電子試薬のうち、他の反応基質と反応せずに残存した余剰の求電子試薬や、反応の副生成物として生成し、求電子性を有する化合物、更には未反応の反応基質等を結合することができる化合物を指す。

【 0 0 2 1 】

「求電子性スカベンジャー」とは、化学反応において用いられた求核試薬のうち、他の反応基質と反応せずに残存した余剰の求核試薬や、反応の副産物として生成し、求核性を有する化合物、更には未反応の反応基質等を結合することができる化合物を指す。

40

【 0 0 2 2 】

「合成ビルディングブロック」とは、本発明において目的とする化合物を有機合成反応により提供するための中間体であって、任意の反応基質に化学結合を介して特定の官能基を導入することにより、当該反応基質に任意の試薬活性を付与することができる化合物の総称を指す。

【 0 0 2 3 】

「縮合剤」とは、エステル合成反応、アミド合成反応、及びエーテル合成反応等の脱水縮合反応において、反応基質からの活性水素や水酸基の脱離を促進し、以って脱水縮合反応の促進に働く化合物を指す。

50

## 【0024】

「金属リガンド」とは、有機合成反応において、触媒や反応促進剤として添加した金属イオンに、配位して結合することができる原子団を有する化合物を指す。

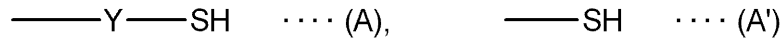
## 【0025】

更に、「反応促進剤」とは、反応系に添加することにより、有機合成反応を促進させることができる化合物を指し、例えば、酸、塩基、及び触媒等が挙げられる。

## 【0026】

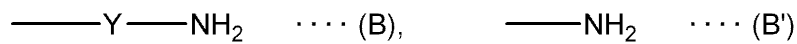
(2) 前記化学式(1)中のXは、下記式(A)から(M)、又は(A')から(M')で示される官能基であることを特徴とする、(1)に記載の有機合成用試薬。

## 【化2】

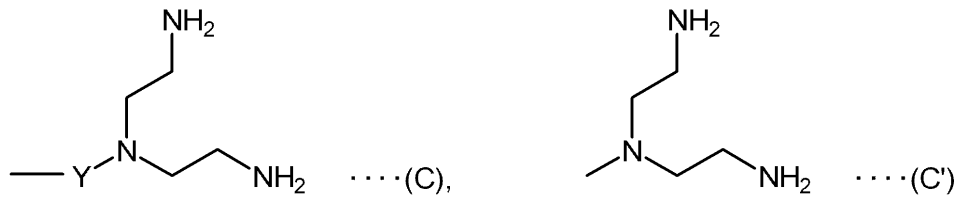


10

## 【化3】

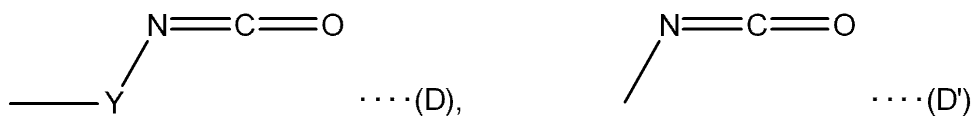


## 【化4】



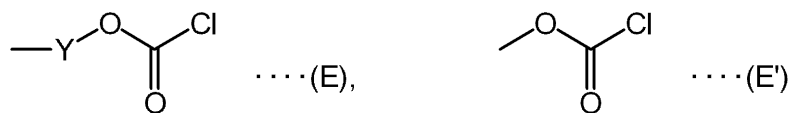
20

## 【化5】

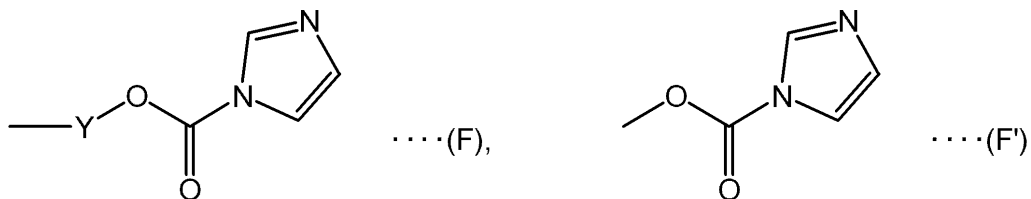


30

## 【化6】

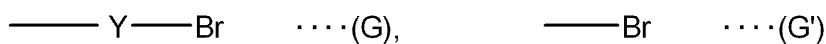


## 【化7】

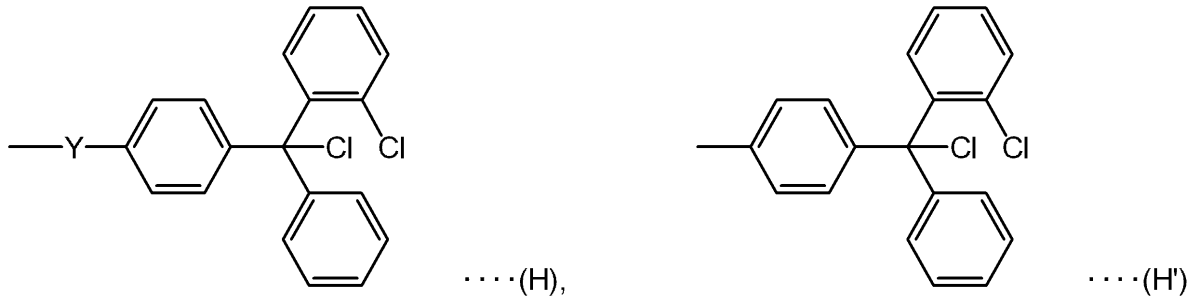


40

## 【化8】

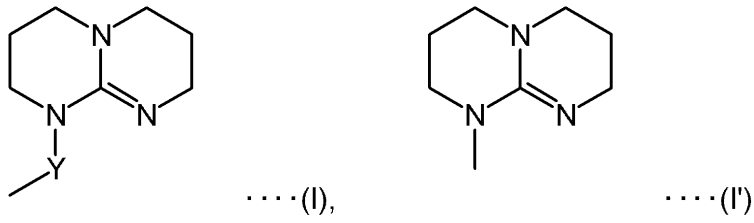


【化 9】

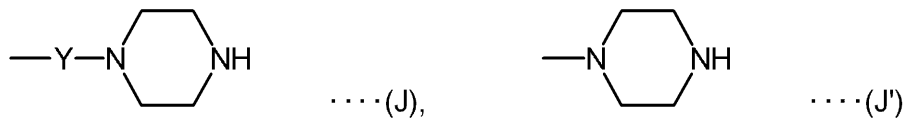


10

【化 10】

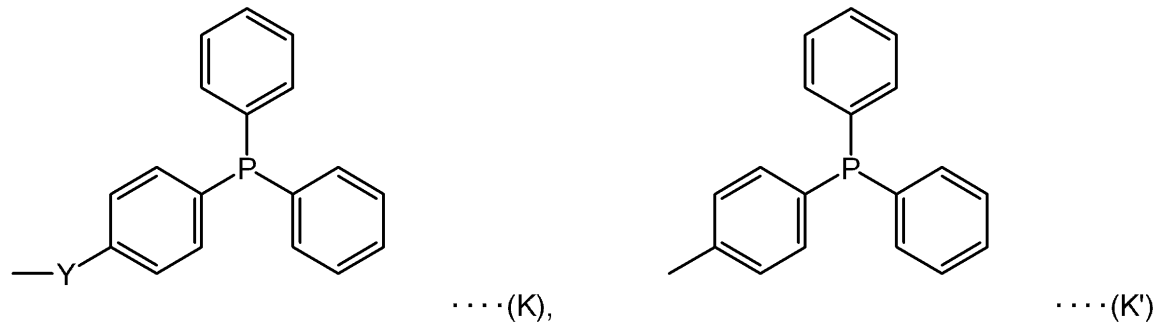


【化 11】



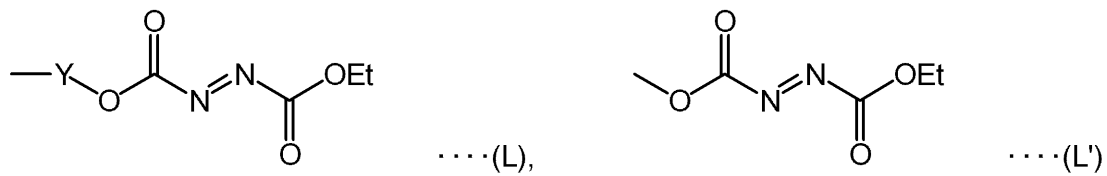
20

【化 12】



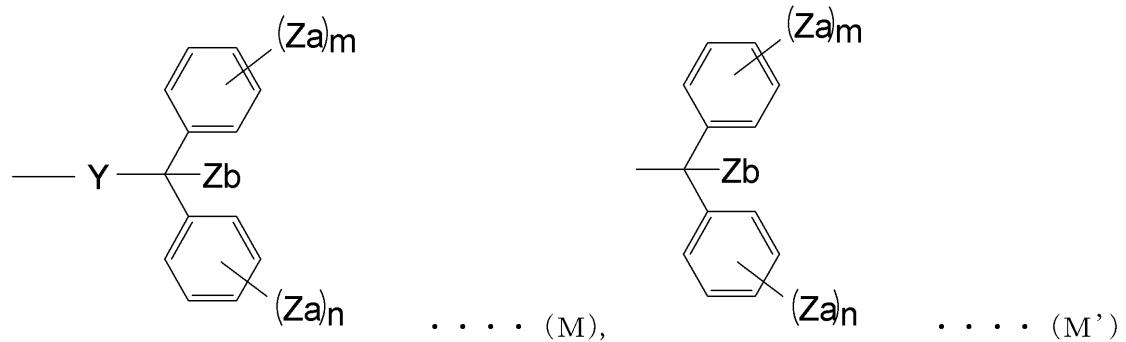
30

【化 13】



40

## 【化 1 4】



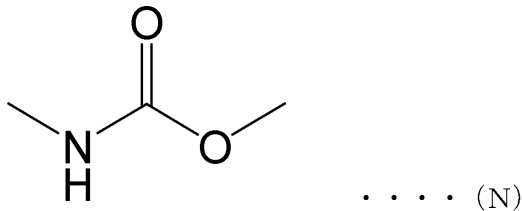
10

(式(A)から(M)中、Yはエステル結合、エーテル結合、アミド結合、チオエステル結合、スルフィド結合、ウレア結合、カルバメート結合、若しくはカーボネート結合、又はこれらの結合を有していてもよい炭素数1以上10以下のアルキレン基である。また、式(M)及び(M')中、m及びnは、それぞれ独立に0又は1であり、Zaは塩素原子、又は臭素原子であり、Zbはヒドロキシル基、塩素原子、又は臭素原子である。)

## 【0027】

ここで、「カルバメート結合」とは、化学式(N)で示される化学結合を指す。

## 【化 1 5】

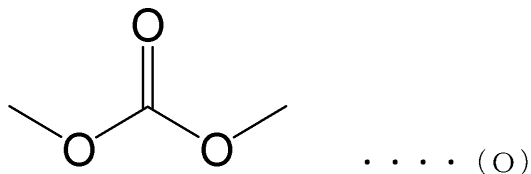


20

## 【0028】

また、「カルボネート結合」とは、化学式(O)で示される化学結合を指す。

## 【化 1 6】



30

## 【0029】

(2)の有機合成用試薬は以下の用途で用いられる。即ち、(2)において示される化合物(1)のうち、Xが、化学式(A)から(C)又は(A')から(C')で示される試薬活性部位である場合は、チオール基、アミノ基等、求核性を持つ反応中心を有しているため、求核性スカベンジャーとして用いることができる。

## 【0030】

また、(2)において示される化合物(1)のうち、Xが、化学式(D)から(H)、又は(D')から(H')で示される試薬活性部位である場合は、カルボニル炭素等、求電子性を持つ反応中心を有しているため、求電子性スカベンジャーとして用いることができる。また、化合物(1)のうち、Xが、化学式(M)、又は(M')で示される試薬活性部位である場合も、水酸基が結合する炭素原子やベンゼン環に直接結合していないハロゲン原子が結合する炭素原子が求電子性を有しているため、求電子性スカベンジャーとして用いることができる。

40

## 【0031】

(2)において示される化合物(1)のうち、Xが、化学式(A)から(H)、又は(A')から(H')で示される試薬活性部位である場合は、更に、スルフィド結合、チオエステル結合、アミノ結合、アミド結合、カルバメート結合、ウレア結合、カルボネート

50

結合、エーテル結合、又はエステル結合等を介して、任意の試薬活性を持つ化合物への構造変換が可能であるため、合成ビルディングブロックとしても用いることができる。

【0032】

(2)において示される化合物(1)のうち、Xが、化学式(I)、(J)、(I')、又は(J')で示される試薬活性部位である場合には、アミノ基等が、強い塩基性を示すため、強塩基として、反応促進剤等に用いることができる。即ち、これらの化合物が強塩基として、一部の反応基質の有する活性水素を捕捉することにより、求核反応、脱保護反応、カルボン酸のエステル化反応、活性メチレンのアルキル化反応、アミンのアルキル化反応、フェノールのアルキル化反応、及びチオールのアルキル化反応等の反応促進剤として用いることができる。

10

【0033】

(2)において示される化合物(1)のうち、Xが、化学式(K)、又は(K')で示される試薬活性部位である場合には、金属原子に対し、リン原子が有する非結合電子対が供与されるとともに、金属原子から3級ホスフィンの軌道に電子対が逆供与される。このため、これらの化合物は、金属原子との強固な配位結合を形成することができる。

【0034】

更に、(2)において示される化合物(1)のうち、Xが、化学式(K)、(L)、(K')、又は(L')で示される試薬活性部位である場合には、(K)、又は(K')が、トリフェニルホスフィンと同様に作用し、更に(L)、又は(L')が、アゾジカルボン酸ジエチルと同様に作用することにより、光延反応として公知の様々な縮合反応の縮合剤として用いることができる。

20

【0035】

(3) 前記化学式(1)中の $R_2$ 及び $R_4$ がドコシロキシ基( $C_{22}H_{45}O-$ )であり、 $R_1$ 、 $R_3$ 及び $R_5$ が水素である、(1)又は(2)に記載の有機合成用試薬。

【0036】

(3)の有機合成用試薬は、ドコシロキシ基を2つ有するため、多くの有機溶媒に対して高い濃度で均一に溶解することができ、多くの有機溶媒において、他の化合物と、高い反応性を持って反応することができる。

【0037】

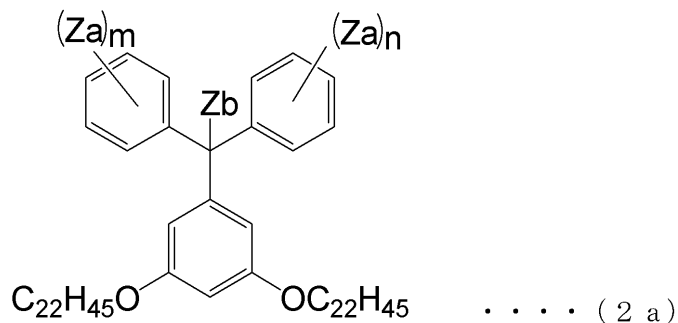
(4) 前記化学式(1)中の試薬活性部位Xが、前記式(M)、又は(M')で示される官能基である(3)に記載の有機合成用試薬。

30

【0038】

(4)に記載の有機合成用試薬は、具体的には化学式(2a)で表される化合物である。

【化17】



40

(式(2a)中、m及びnは、それぞれ独立に0又は1であり、Zaは塩素原子、又は臭素原子であり、Zbはヒドロキシル基、塩素原子、又は臭素原子である。)

【0039】

(4)の有機合成用試薬は、水酸基、塩素原子、又は臭素原子を有するため、求電子性スカベンジャーとして用いることができる。更に、(4)の有機合成用試薬は、ドコシロキシ基を2つ有するため、多くの有機溶媒に対して高い濃度で均一に溶解することができ

50

、多くの有機溶媒において、他の化合物と、高い反応性を持って反応することができる。

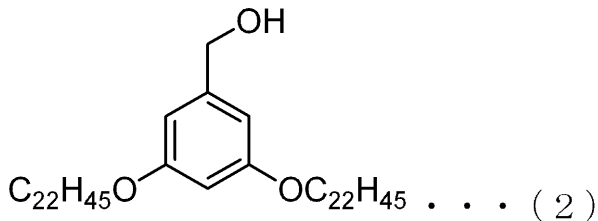
【0040】

(5) 前記化学式(1)中の試薬活性部位Xが、ヒドロキシメチル基であり、 $R_2$ 及び $R_4$ がドコシロキシ基( $C_{22}H_{45}O-$ )であり、 $R_1$ 、 $R_3$ 及び $R_5$ が水素である(1)に記載の有機合成用試薬。

【0041】

換言すれば、(5)の発明は、下記の化学式(2)で示され、有機合成に用いられる有機合成用試薬である。

【化18】



10

【0042】

(5)の有機合成用試薬は、水酸基を有するため、求核性スカベンジャーとして用いることができる。更に、(5)の有機合成用試薬は、ドコシロキシ基を2つ有するため、多くの有機溶媒に対して高い濃度で均一に溶解することができ、多くの有機溶媒において、他の化合物と、高い反応性を持って反応することができる。

20

【0043】

(6) (1)から(5)のいずれかに記載の有機合成用試薬を用いた有機合成反応方法であって、前記化学式(1)中の試薬活性部位Xが反応に関与する反応系に、前記有機合成用試薬を溶解させて反応を行う反応工程と、その後、前記有機合成用試薬、及び反応後の前記有機合成用試薬を分離させる分離工程と、を含む、有機合成反応方法。

【0044】

(5)に記載の有機合成用試薬に着目すれば、(6)の発明は、(5)に記載の有機合成用試薬を用いた有機合成反応方法であって、前記化学式(2)中の水酸基が反応に関与する反応系に、前記有機合成用試薬を溶解させて反応を行う反応工程と、その後、前記有機合成用試薬、及び反応後の前記有機合成用試薬を分離させる分離工程と、を含む、有機合成反応方法である。

30

【0045】

(6)の有機合成反応方法によれば、反応工程において、(1)から(5)のいずれかに記載の有機合成用試薬を用いて、目的とする化合物を生成するための化学反応を行うことができる。更に、当該化学反応で生じた副生成物で、有機合成用試薬が有する疎水性保持基を有している副生成物や、反応系に過剰に添加して、未反応のまま残った有機合成用試薬は、分離工程により分離することができるから、目的とする化合物から他の化合物を分離する操作を、容易に行うことができる。

【0046】

また、(6)の有機合成反応方法の反応工程においては、目的の化合物を得るための任意の化学反応を行った上で有機合成用試薬を加え、反応系に過剰に加えた余剰の反応基質や副生成物と、有機合成用試薬とを反応させてもよい。

40

【0047】

ここで、「有機合成反応方法」とは、目的とする化合物を有機合成反応により生成するための方法を指し、本発明においては、特に、(1)から(5)のいずれかに記載の有機合成用試薬を用いた方法を指す。本発明の有機合成反応方法は、有機合成用試薬の使用量により特に限定されるものではなく、有機合成用試薬が工業的に大量に使用される場合、試験、研究において少量使用される場合等、どのような場合においても実施することができる方法である。

50

## 【0048】

また、ここで、(6)の有機合成反応方法における分離工程は、溶液組成を変化させる手段及び/又は溶液温度を変化させる手段により、前記有機合成用試薬、及び反応後の前記有機合成用試薬を晶析させて分離する工程を含む。即ち、(1)から(5)のいずれかに記載の有機合成用試薬は、溶液組成及び/又は溶液温度の変化に鋭敏に反応するため、溶液の組成及び/又は温度を変化させる手段を用いることにより、有機合成用試薬、及び反応後の有機合成用試薬を晶析することでき、合成の目的とする化合物は溶液に残したままの状態、有機合成用試薬、及び反応後の有機合成用試薬を容易に晶析して分離することができる。

## 【0049】

溶液組成を変化させる手段としては、例えば、反応系に、当該有機合成用試薬に対する貧溶媒等の他の溶媒を添加する手段、溶液を濃縮する手段等が挙げられる。溶液温度を変化させる手段としては、例えば、溶液を冷却する手段が挙げられる。

## 【発明の効果】

## 【0050】

本発明によれば、多くの有機溶媒に均一に溶解できるので、他の化合物と、高い反応性を以って、反応することができる。また、反応後においては、有機合成用試薬、及び反応後の有機合成用試薬を晶析させて固液分離する方法、並びに反应用溶媒とは混合しない分離用溶媒を添加し、有機合成用試薬、及び反応後の有機合成用試薬を分離用溶媒に分配させ液液抽出分離する方法等、種々の分離方法を選択することができる。これらの分離方法の分離条件は、有機合成用試薬の性質に応じて、画一的に定めることができるため、それぞれの有機合成反応に特有の性質等に基づく分離条件を検討する必要がない。これにより、プロセス開発を容易とするばかりでなく、例えば、化合物ライブラリー合成等による医薬品等の研究開発を促進することが可能となり、ひいては生化学工業や化学工業における技術革新に寄与することができる。

## 【0051】

更に、本発明の有機合成試薬を用いた有機合成反応においては、特に高価な化合物を使用しないため、低コストで有機合成反応を行うことができる。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0052】

以下、本発明の実施形態について詳細に説明する。なお、本発明の有機合成用試薬、及び当該試薬を用いた有機合成反応方法は、以下の実施形態になんら限定されるものではなく、本発明の目的の範囲内において、適宜変更を加えて実施することができる。

## 【0053】

## &lt;有機合成用試薬&gt;

本実施形態に係る有機合成用試薬は、化学式(1)で表され、式中、 $R_1 \sim R_5$ は、同一でも異なってもよく、水素、ハロゲン、置換基を有してもよい炭素数1~30のアルキル基、アルコキシル基、アリール基、アシル基、チオアルキル基、若しくはジアルキルアミノ基、ニトロ基、又はアミノ基を表し、 $R_1$ から $R_5$ のうち、少なくとも2つは、置換基を有していてもよい炭素数18~30のアルキル基、アルコキシル基、アシル基、チオアルキル基、又はジアルキルアミノ基である。また、式中、Xは炭素、酸素、硫黄、及び窒素原子から選ばれる1以上の原子を有する試薬活性部位を示す。

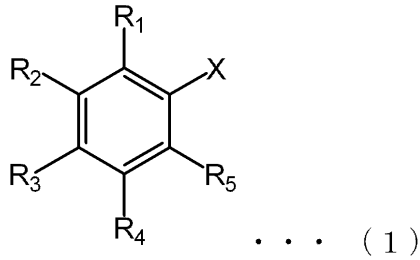
10

20

30

40

## 【化 1 9】



## 【 0 0 5 4】

10

上記化合物は、少なくとも2つ以上の、置換基を有していてもよい炭素数18～30のアルキル基、アルコキシル基、アシル基、又はチオアルキル基からなる群より選ばれる疎水性基を有しているので、十分な疎水性を示すことができ、様々な有機溶媒に溶解することができる、また、Xに対して3位、及び5位（ $R_2$ 、及び $R_4$ ）に炭素数18～30のアルコキシル基が置換した化合物は、酸処理にも安定であり、本実施形態の有機反应用試薬として特に適している。

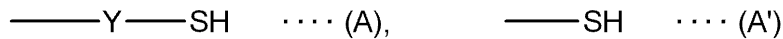
## 【 0 0 5 5】

## 〔試薬活性部位〕

上記化学式（1）において、Xは炭素、酸素、硫黄、及び窒素原子から選ばれる1以上の原子を有する試薬活性部位を示す。ここで、Xは、下記の化学式（A）から（M）、又は（A'）から（M'）で示される構造を有するものであってもよい。ここで、Yは、エステル結合、エーテル結合、アミド結合、アミノ結合、チオエステル結合、スルフィド結合、ウレア結合、カルバメート結合、若しくはカーボネート結合、又はこれらの結合を有していてもよい炭素数1～10のアルキレン基である。また、式（M）及び（M'）中、m及びnは、それぞれ独立に0又は1であり、Zaは塩素原子、又は臭素原子であり、Zbはヒドロキシル基、塩素原子、又は臭素原子である。

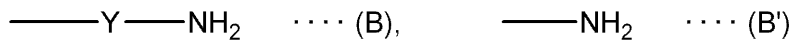
20

## 【化 2 0】

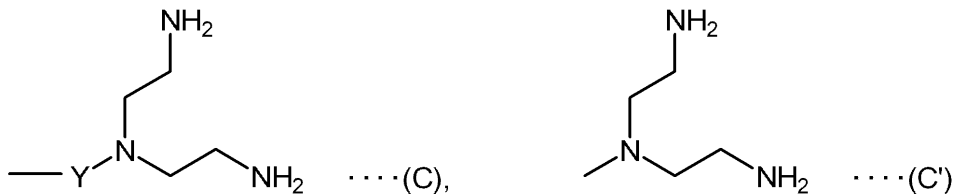


30

## 【化 2 1】

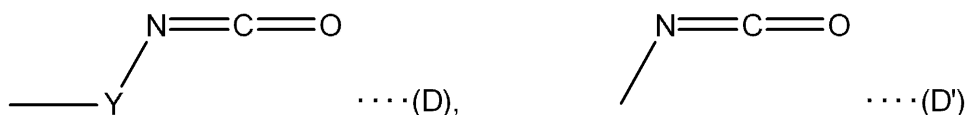


## 【化 2 2】

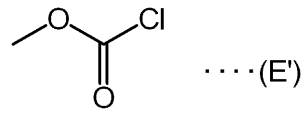
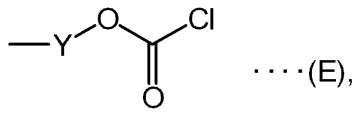


40

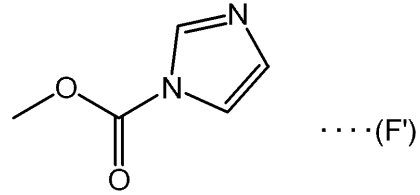
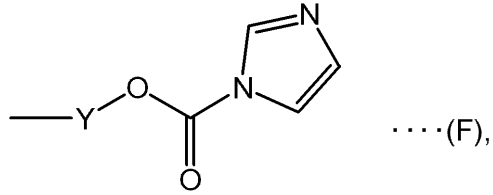
## 【化 2 3】



【化 2 4】

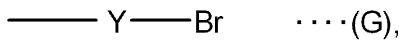


【化 2 5】

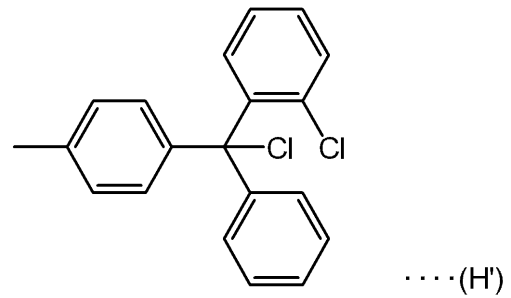
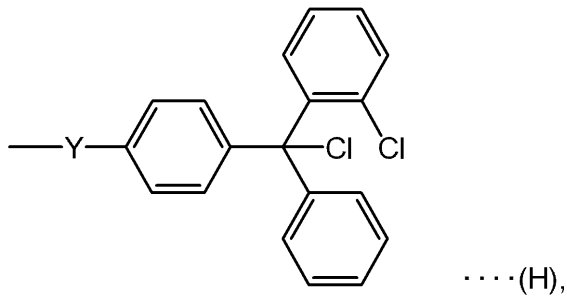


10

【化 2 6】

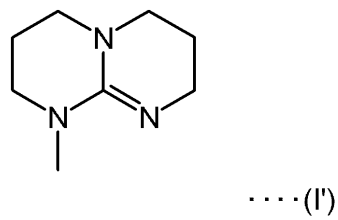
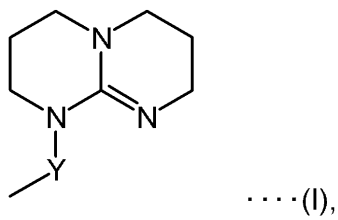


【化 2 7】



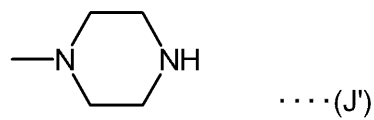
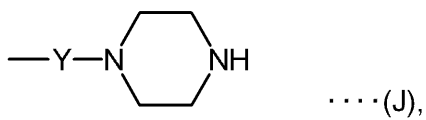
20

【化 2 8】



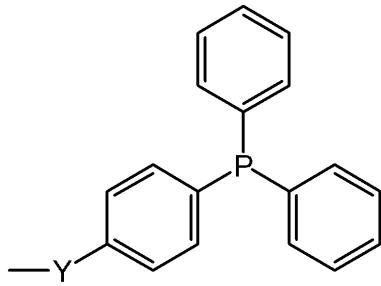
30

【化 2 9】

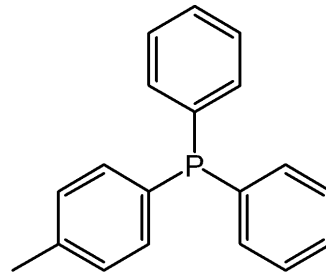


40

## 【化 3 0】



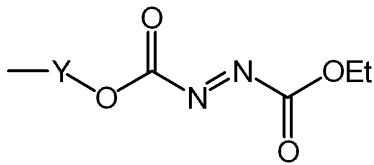
.....(K),



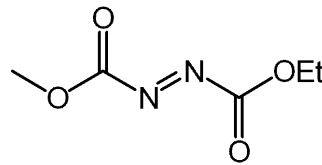
.....(K')

10

## 【化 3 1】

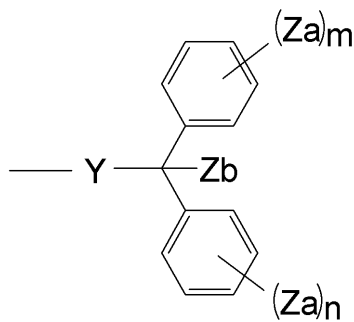


.....(L),

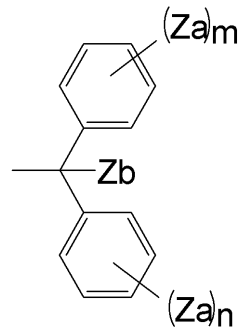


.....(L')

## 【化 3 2】



..... (M),



..... (M')

20

## 【0056】

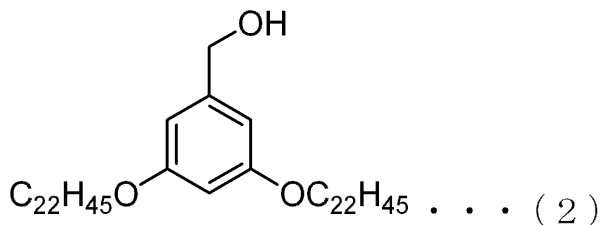
なお、本実施形態の有機合成用試薬においては、 $R_2$  及び  $R_4$  がドコシロキシ基 ( $C_{22}H_{45}O-$ ) であり、 $R_1$ 、 $R_3$  及び  $R_5$  が水素である化合物が好ましい。

30

## 【0057】

更に、本実施形態の有機合成用試薬は、下記の化学式(2)で示される化合物であつてもよい。

## 【化 3 3】



40

## 【0058】

即ち、化学式(2)で表される化合物は、化学式(1)で表される有機合成用試薬であつて、化学式(1)中の X が、ヒドロキシメチル基であり、 $R_2$  及び  $R_4$  がドコシロキシ基 ( $C_{22}H_{45}O-$ ) であり、 $R_1$ 、 $R_3$  及び  $R_5$  が水素である有機合成用試薬である。

## 【0059】

ここで、化学式(2)で示される化合物は水酸基を有し、求核性を示すため、求核性ス

50

カベンジャーとして用いることができる。

【0060】

[有機合成用試薬の製造方法]

上記式で示される試薬の製造方法としては、特に限定されないが、一般に、次の様な反応を経て合成することができる。

【0061】

没食子酸メチルのようにフェノール性水酸基を複数有する化合物と長鎖臭化アルキルをN, N - ジメチルホルムアミド中、塩基性条件下で反応させアルコキシ基を有する芳香族化合物を得る。次いで、エステル部位を公知の手法で官能基変換させて所望の化合物へ誘導するか、又は別に調製した試薬部位と任意の結合形式で結合させることで本実施形態の試薬を製造する事ができる。

10

【0062】

<有機合成反応方法>

本実施形態に係る有機合成用試薬は疎水性の保持基を有さない、従来の液相有機合成反応において用いられる試薬と同様の使用法により、利用することができる。即ち、反応させたい反応基質を溶媒に溶解し、又は分散させた状態で、疎水性保持基を有する有機合成用試薬を添加して反応させる。ここで、反応系に用いる溶媒としては、一般的な有機溶媒を反応に用いることができるが、当該溶媒における有機合成用試薬の溶解度が高い程、反応性は高まるため、有機合成用試薬の溶解度の高い溶媒を選択することが好ましい。具体的には、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、ヘキサン、シクロヘキサン、N, N - ジメチルホルムアミド等が好ましいが、特にこれらに限定されるものではない。反応の進行の確認は一般的な液相有機合成反応と同様の方法を適用できる。即ち、薄層シリカゲルクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等を用いて反応を追跡することができる。

20

【0063】

[反応工程]

反応工程においては、特定の反応基質と、有機合成用試薬を反応させることにより、或いは、特定の化学反応における反応促進剤として、有機合成用試薬を利用することにより、目的の化合物を得ることができる。また、目的の化合物を得るための任意の化学反応を行い、反応系に過剰に添加した余剰の反応基質や副生成物と、有機合成用試薬とを反応させることができる。

30

【0064】

(合成ビルディングブロックとしての有機合成用試薬の使用)

合成ビルディングブロックとして有機合成用試薬を使用する場合、例えば、求核付加反応、求核置換反応、及び脱水縮合反応等における反応基質としての有機合成用試薬の利用が考えられる。このような反応に用いることのできる有機合成用試薬としては、特に限定されないが、例えば、化学式(1)に示される有機合成用試薬で、Xが(A)から(H)、又は(A')から(H')で示される試薬活性部位である有機合成用試薬が挙げられる。反応に用いる溶媒としては、当該反応に通常利用することができる溶媒であればどのようなものでもよいが、本実施形態においては、疎水性保持基を有する有機合成用試薬の溶解性の点から、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、シクロヘキサン/N, N - ジメチルホルムアミド混合溶媒等を用いることができる。

40

【0065】

(反応促進剤としての有機合成用試薬の使用)

本実施形態の有機合成用試薬は、反応促進剤として使用することができる。反応促進剤としての効果は、当該有機合成用試薬の試薬活性部位の性質、例えば、酸性、及び塩基性の度合い、並びに触媒活性等に依存する。このような性質を持つ、試薬活性部位は、合成ビルディングブロックを用いることにより、疎水性保持基上に導入することができる。

【0066】

反応促進剤として用いることができる有機合成用試薬としては、特に限定されないが、

50

例えば、化学式(1)に示される有機合成用試薬で、Xが(I)、(J)、(I')、又は(J')で示される試薬活性部位である有機合成用試薬が挙げられる。これらの有機合成用試薬は、強塩基性を示し、反応基質が有する活性水素を捕捉することにより、求核反応、脱保護反応、カルボン酸のエステル化反応、活性メチレンのアルキル化反応、2級アミンのアルキル化反応、フェノールのアルキル化反応、及びチオールのアルキル化反応等を促進する。

【0067】

(脱保護反応の促進)

強塩基性を有する有機合成用試薬は、例えば、アミノ基の保護基として知られるFmoc基(9-フルオレニルメトキシカルボニル基)の脱保護反応等に用いることができるが、特にこれらの反応に限定されるものではない。反応に用いる溶媒としては、その反応において通常利用することができる溶媒であればどのようなものでもよいが、本実施形態においては、疎水性保持基を有する有機合成用試薬の溶解性の点から、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、シクロヘキサン/N,N-ジメチルホルムアミド混合溶媒等を用いることができる。

10

【0068】

反応に用いられる有機合成用試薬の添加量は、用いられる溶媒への当該有機合成用試薬の溶解度、当該塩基における酸塩基平衡の平衡定数、当該反応の化学量論等を考慮して、当業者が適宜設定することができるが、通常は、理論上必要とされる当量の1倍から5倍添加することが好ましい。

20

【0069】

なお、強塩基性を有する有機合成用試薬は、脱保護反応の促進と同様に、求核反応、脱保護反応、カルボン酸のエステル化反応、活性メチレンのアルキル化反応、アミンのアルキル化反応、フェノールのアルキル化反応、及びチオールのアルキル化反応等の促進に用いることができる。これらの場合、脱保護反応の促進において用いた溶媒と同様の溶媒を用いることができ、更に、脱保護反応の促進において用いられる有機合成用試薬の添加量と同様の添加量の有機合成用試薬を添加することにより反応を促進させることができる。

【0070】

(縮合剤としての有機合成用試薬の使用)

本実施形態の有機合成用試薬は、縮合剤として使用することができる。例えば、光延反応として公知の脱水縮合反応に必要なトリフェニルホスフィンやアゾジカルボン酸ジエチルに代替する縮合剤として、有機合成用試薬を用いることができる。このような有機合成用試薬としては、例えば、化学式(1)に示される有機合成用試薬で、Xが(K)、(L)、(K')、又は(L')で示される試薬活性部位である有機合成用試薬が挙げられる。

30

【0071】

本実施形態において用いることができる脱水縮合反応としては、特に限定されないが、例えばエステル合成反応、アミド合成反応、及びエーテル合成反応が挙げられる。反応に用いることができる溶媒としては、当該反応に通常用いることができる溶媒であれば、特に限定されないが、本実施形態においては、疎水性保持基を有する有機合成用試薬の溶解性の点から、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、シクロヘキサン/N,N-ジメチルホルムアミド混合溶媒等を用いることができる。

40

【0072】

反応に用いられる有機合成用試薬の添加量は、例えば、光延反応の場合、用いられる溶媒への当該有機合成用試薬の溶解度、及び光延反応の化学量論等を考慮して、当業者が適宜設定することができるが、有機合成用試薬をトリフェニルホスフィンの代替物質として添加する場合には、脱水される水酸基1当量に対して、1当量から5当量、アゾジカルボン酸ジエチルの代替物質として添加する場合には、脱水される水酸基1当量に対して、1当量から5当量添加することが好ましい。

【0073】

50

(求核性スカベンジャー及び求電子性スカベンジャーとしての有機合成用試薬の使用)

本実施形態の有機合成用試薬を、求核性スカベンジャー、及び求電子性スカベンジャーとして用いることにより、過剰に添加し、反応液中に未反応のまま存在する求電子試薬、及び求核試薬、並びに化学反応において副生成物として生成し、求電子性、及び求核性を有する化合物を捕捉することができる。或いは、本実施形態の有機合成用試薬を求核性スカベンジャー、及び求電子性スカベンジャーとして用いる場合、未反応の反応基質を結合させて、有機合成用試薬上で化学反応を進行させることもできる。このような反応に用いることができる有機合成用試薬としては、特に限定されないが、例えば、化学式(1)に示される有機合成用試薬で、求核性スカベンジャーであれば、Xが(A)から(C)、又は(A')から(C')で示される試薬活性部位である有機合成用試薬が、求電子性スカベンジャーであれば、Xが(D)から(H)、及び(M)、又は(D')から(H')、及び(M')で示される試薬活性部位である有機合成用試薬が挙げられる。

10

#### 【0074】

反応に用いられる有機合成用試薬の添加量は、用いられる溶媒に対する当該有機合成用試薬の溶解度、並びに捕捉する化合物の求電子性及び求核性等を考慮して、当業者が適宜定めることができるが、予測される求核性、又は求電子性の反応基質の残存量1当量に対し、1当量から5当量の有機合成用試薬を添加することが好ましい。

#### 【0075】

本実施形態の有機合成用試薬を、求核性スカベンジャーとして用いる場合には、例えば、以下のような利用の形態を一例として挙げるができる。

20

#### 【0076】

即ち、N,N-ジメチルホルムアミド/プロピオニトリル混合溶媒中で、活性化アミノ酸を利用してペプチド合成反応を行う場合において、ペプチドのN末端のアミノ基に対して、過剰量の活性化アミノ酸を添加してペプチド結合を形成させる。反応系内に残った余剰の活性化アミノ酸は求電子性を有しているため、化学式(2)で示される化合物を添加することで、これと容易にエステル結合を形成する。反応後、シクロヘキサン等の溶媒を添加することにより、アミド層から活性アミノ酸の結合した求核性スカベンジャーを回収することができ、反応系内には、反応前のペプチドのN末端に、1アミノ酸残基が付加されたペプチドが残る。

#### 【0077】

(ペプチド合成用試薬としての有機合成用試薬の使用)

本実施形態の有機合成用試薬のうち、化学式(1)に示される有機合成用試薬で、Xが(M)、又は(M')で表される有機合成用試薬は、求電子性スカベンジャーとして用いることができ、とりわけ、ペプチド合成用試薬として用いることができる。ペプチド合成用試薬として用いる場合、化学式(M)及び(M')で表される試薬活性部位中の水酸基に結合する炭素原子、並びに、ベンゼン環に直接結合していないハロゲン原子が結合する炭素原子は、求電子性を有するため、アミノ酸のカルボキシル基と結合することができ、当該有機合成用試薬にカルボキシル基が結合した状態で、活性化アミノ酸を順次結合させていくことにより、ペプチド合成反応を行うことができる。

30

#### 【0078】

ペプチド合成反応を終え、反応系から分離した有機合成用試薬は、酸を加えることにより、ペプチドのみを容易に切り出すことができる。ここで、試薬活性部位(M)、及び(M')を有する有機合成用試薬は、アミノ酸を当該有機合成用試薬に結合させる際にカルボニル基を活性化させることがなく、炭素のラセミ化を引き起こす原因となるオキサゾロン骨格を有する中間体を生成しないため、ペプチド合成の過程においてペプチドのラセミ化を引き起こさない。

40

#### 【0079】

なお、試薬活性部位(M)、及び(M')を有する有機合成用試薬の用途としては、ペプチド合成用試薬としての用途に限定されるわけではない。具体的には、例えば、目的とする化合物に対して当該試薬活性部位を有する有機合成用試薬を反応させて、疎水性保護

50

基として用いる用途を挙げることができる。このような疎水性保護基として用いられる有機合成用試薬についても、本発明の範囲内に属するものである。

【0080】

(金属リガンドとしての有機合成用試薬の使用)

有機合成用試薬を金属リガンドとして用いることにより、触媒等として反応系に添加された金属イオンを、有機合成用試薬が配位して捕捉することができる。このような反応に用いることができる有機合成用試薬としては、特に限定されないが、例えば、化学式(1)に示される有機合成用試薬で、Xが(K)、又は(K')で示される試薬活性部位である有機合成用試薬が挙げられる。

【0081】

反応に用いられる有機合成用試薬の添加量としては、溶媒に対する当該有機合成用試薬の溶解度、及び当該金属イオンにおける通常の配位数等を考慮して、当業者が適宜設定することができるが、添加した金属イオン1当量に対し、1当量から5当量の有機合成用試薬を添加することが好ましい。

【0082】

なお、有機合成用試薬を求核性スカベンジャー、求電子性スカベンジャー、及び金属リガンドとして用いる場合には、余剰の化合物等を捕捉する反応に先立つ化学反応においては、当該反応において通常用いられる溶媒を用いることができるが、本実施形態においては、疎水性保持基を有する有機合成用試薬の溶解性の点から、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、シクロヘキサン/N,N-ジメチルホルムアミド混合溶媒等の溶媒を用いることが好ましい。

【0083】

[分離工程]

本実施形態に係る有機合成用試薬は、溶解している溶液の組成及び/又は温度の変化に鋭敏に反応して晶析する。このため、溶液の組成及び/又は温度を変化させる手段を用いることにより、有機合成用試薬を晶析させることができる。また、有機合成用試薬の分離工程は、反応工程において用いられた反应用溶媒と混合せず、有機合成用試薬を容易に溶解することができる分離用溶媒を添加することにより液液抽出分離することもできる。

【0084】

(溶液組成を変化させることによる分離)

溶液組成を変化させる好ましい手段としては、例えば、反応溶液に有機合成用試薬に対する貧溶媒を添加する手段が挙げられる。ここで、反应用溶媒に親和性の高い溶媒を添加することにより、液相が相分離することがないので、容易に溶液組成を変化させることができる。貧溶媒としては、どのような溶媒も用いることができ、反应用溶媒として用いられた溶媒と同一の溶媒、及び反应用溶媒とは異なった溶媒を用いることができる。例えば、反应用溶媒として、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、及びジエチルエーテル等を用いた場合には、貧溶媒として、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、及びメタノール等を用いることができる。反应用溶媒に貧溶媒を添加することにより、溶液の極性が高くなり、有機合成用試薬、及び反応後の有機合成用試薬を晶析して固液分離することが可能となる。固液分離の際には、例えば桐山漏斗のような吸引濾過器を用いることができるが、疎水性保持基を有する試薬と生成物の分離を徹底する為にオクタデシルシリル化(ODS)シリカゲルフィルターやODSショートカラム等を用いてもよい。

【0085】

(溶液を濃縮することによる分離)

溶液組成を変化させる別の好ましい手段としては、例えば、有機合成用試薬、及び反応後の有機合成用試薬が溶解している溶液の溶媒を、濃縮する手段が挙げられる。ここで、濃縮とは、溶媒の一部を留去することをいう。溶媒を留去する際には、有機合成用試薬、及び反応後の有機合成用試薬が晶析し、且つ、合成の目的とする化合物が晶析しない範囲内で、溶媒を留去することが好ましい。このような条件については、有機合成用試薬の添加量や、目的とする化合物の推定される生成量、各化合物の溶解度等を考慮して、当業者

10

20

30

40

50

が適宜設定することができる。

【0086】

(溶液温度を変化させることによる分離)

分離工程においては、溶液温度を変化させることにより、有機合成用試薬、及び反応後の有機合成用試薬を晶析させて、分離することができる。本実施形態において、好ましく用いられる溶液温度を変化させる手段としては、有機合成用試薬及び反応後の有機合成用試薬が溶解した、溶液の温度を変化させることのできる手段であれば、特に制限されるものではない。具体的には、溶液を冷却する手段を挙げることができる。例えば、反应用溶媒としてシクロヘキサンを用いた場合には、5以下に冷却することにより、有機合成用試薬、及び反応後の有機合成用試薬を晶析させることが可能となる。また、反应用溶媒として、N,N-ジメチルホルムアミドを用いた場合には、反応工程においては加熱により、有機合成用試薬の溶解度を高め、反応後に冷却することで有機合成用試薬、及び反応後の有機合成用試薬を晶析することが出来る。

10

【0087】

溶液組成や溶液温度を変化させて有機合成用試薬を晶析させる場合には、オクタデシルシリル化シリカゲル、カラズピース等を、結晶化の核として添加することにより、結晶の形成を容易とすることが可能となる。

【0088】

(液液抽出分離による分離)

分離工程においては、反応工程において、有機合成用試薬を溶解させた反应用溶媒と混合せず、有機合成用試薬の溶解度が、反应用溶媒における有機合成用試薬の溶解度よりも大きいものである分離用溶媒を添加することにより、有機合成用試薬、及び反応後の有機合成用試薬を分離用溶媒に溶解させることができる。この、有機合成用試薬、及び反応後の有機合成用試薬が溶解した分離用溶媒を、分液漏斗により分離することにより、反应用溶媒から、容易に有機合成用試薬、及び反応後の有機合成用試薬を分離することができる。

20

【0089】

本実施形態において、用いることができる分離用溶媒としては、特に限定されないが、反应用溶媒として、アセトニトリル、プロピオニトリル、及びN,N-ジメチルホルムアミド等を用いる場合には、例えば、シクロヘキサン、及びデリカン等を用いることができる。

30

【0090】

即ち、例えば、反应用溶媒として、N,N-ジメチルホルムアミドを用いた場合には、化学反応の終了後に反応系にシクロヘキサンを分離用溶媒として加え、加熱し、更に冷却することで、有機合成用試薬、及び反応後の有機合成用試薬が選択的にシクロヘキサン相に分配される。シクロヘキサン相を分液漏斗により分離することにより、有機合成用試薬、及び反応後の有機合成用試薬が除かれた、N,N-ジメチルホルムアミド溶液を得ることができる。

【0091】

なお、本実施形態の有機合成反応方法においては、有機合成用試薬を分離した後、更に、有機合成用試薬と、反応活性部位に結合する原子団とを分離する操作を行い、分離した原子団を単離してもよい。このような場合、有機合成用試薬と反応活性部位に結合している原子団を分離する際に用いることができる試薬としては、トリフルオロ酢酸、及び塩酸等の酸；水酸化ナトリウム等の塩基；並びにパラジウム等の水素添加反応に用いる触媒を挙げることができる。この中でも、トリフルオロ酢酸を好ましく用いることができる。

40

【実施例】

【0092】

以下、本発明について実施例により説明するが、本発明は以下の実施例になんら限定されるものではない。

【0093】

50

## &lt;実施例 1 ; 疎水性保持基を有するアミンの合成&gt;

2, 4 - ジヒドロキシベンズアルデヒド 1 g、1 - ブロモドコサン 8 . 4 g、及び炭酸カリウム 6 g を N, N - ジメチルホルムアミド 20 ml 中に溶解させ、窒素気流下で 80、8 時間反応させた。薄層クロマトグラフィーで反応終了を確認後、反応液にトルエン 20 ml、及び水 10 ml を加えて 80 で 5 分間撹拌した。分液漏斗によりトルエン層を分取し溶媒を留去した後メタノール 50 ml を加えて結晶を析出させた。この溶液を桐山漏斗で吸引濾過して粗結晶 6 . 97 g を得た。粗結晶をヘキサン 200 ml に 70 で溶解させ室温で再結晶させた後、桐山漏斗で再度吸引濾過し目的の化合物 3 を 4 . 7 g 得た。収率は 85 % であった。化合物 3 ; 2, 4 - ビス(ドコシロキシ)ベンズアルデヒド

10

## 【0094】

化合物 3 を 1 . 9 g 分取してジクロロメタンに溶解させ、500 mg のヒドロキシアミン塩酸塩、過剰量のトリエチルアミンを添加し室温で 6 時間反応させた。反応終了後、溶液を濃縮しアセトニトリル 50 ml を加えて生成物を結晶化させた。この溶液を桐山漏斗で吸引濾過し化合物 4 を 1 . 9 g 得た。収率は 98 % であった。化合物 4 ; 2, 4 - ビス(ドコシロオキシ)ベンズアルデヒドオキシム。

## 【0095】

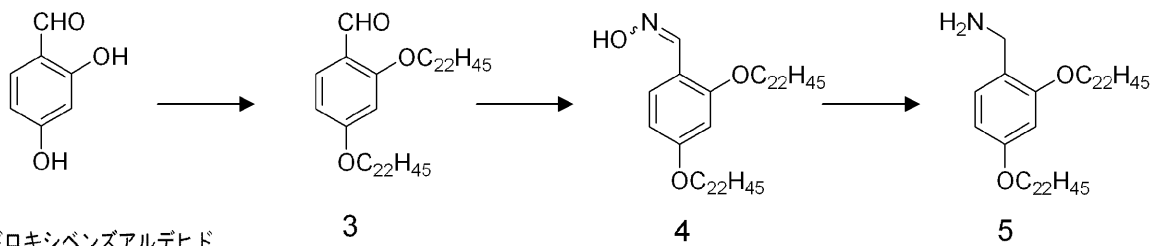
次に化合物 4 を 770 mg 分取してテトラヒドロフランに溶解させ、室温で水素化リチウムアルミニウム 150 mg を加えて撹拌した後加熱還流させた。反応終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後メタノール 5 ml、トルエン 50 ml を加え有機層を 1 N 塩酸水溶液で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和して、飽和食塩水で洗浄した。有機層を分取し溶媒を減圧留去後、メタノール 50 ml を加えて結晶を析出させた。この溶液を桐山漏斗で吸引濾過して化合物 5 を 719 mg 得た。収率は 95 % であった。化合物 5 ; (2, 4 - ビス(ドコシロオキシ)フェニル)メタンアミン。

20

## 【0096】

以上の反応を以下に示した。

## 【化 3 4】



30

## 【0097】

## [化合物 3 の構造解析]

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 10 . 32 (1 H, s), 7 . 78 (1 H, d, J = 8 . 62 Hz), 6 . 50 (1 H, dd, J = 8 . 62, 2 . 20 Hz), 6 . 41 (1 H, d, J = 2 . 20 Hz), 4 . 04 (1 H, d, J = 6 . 60 Hz), 3 . 99 (1 H, d, J = 6 . 60 Hz), 1 . 81 (4 H, m), 1 . 51 - 1 . 18 (76 H, m), 0 . 88 (6 H, t, J = 6 . 60 Hz)

40

## 【0098】

## [化合物 4 の構造解析]

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 8 . 45 (1 H, s), 7 . 65 (1 H, d, J = 8 . 40 Hz), 6 . 46 (1 H, dd, J = 8 . 40, 2 . 20 Hz), 3 . 96 (2 H, t, J = 6 . 42 Hz), 3 . 95 (2 H, t, J = 6 . 42 Hz), 1 . 78 (4 H, m), 1 . 50 - 1 . 15 (76 H, m), 0 . 88 (6 H, t, J = 6 . 80 Hz)

## 【0099】

## [化合物 5 の構造解析]

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 8.45 (1H, s), 7.65 (1H, d,  $J = 8.40$  Hz), 6.46 (1H, dd,  $J = 8.40, 2.20$  Hz), 3.96 (2H, t,  $J = 6.42$  Hz), 3.95 (2H, t,  $J = 6.42$  Hz), 1.78 (4H, m), 1.50 - 1.15 (76H, m), 0.88 (6H, t,  $J = 6.80$  Hz)

## 【0100】

<実施例2；疎水性保持基を有するイソシアネートの合成>

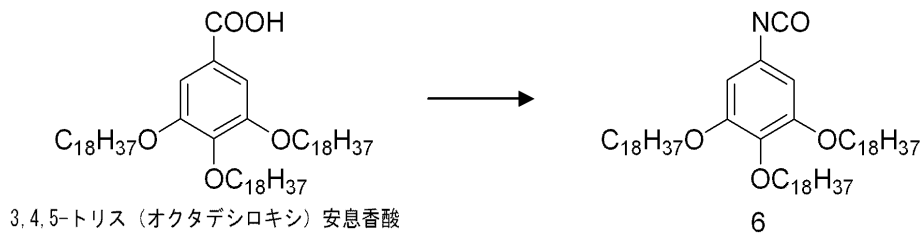
3, 4, 5 - トリス(オクタデシロキシ)安息香酸 371 mg (0.4 mmol) をトルエン 5 ml に溶解し、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) 412 mg (1.50 mmol)、トリエチルアミン 30 mg (0.4 mmol) と混合した。これを室温で3時間攪拌した後、90 °C まで加温し、更に3.5時間反応させた。反応終了後、アセトニトリルを加えて、結晶を析出させた後、桐山漏斗で吸引濾過し化合物6を333 mg 得た。収率は90%であった。化合物6；5 - イソシアネート - 1, 2, 3 - トリス(オクタデシロキシ)ベンゼン。

10

## 【0101】

以上の反応を以下に示した。

## 【化35】



20

## 【0102】

[化合物6の構造解析]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 6.20 (2H, s), 3.98 - 3.92 (6H, m), 1.82 - 1.69 (6H, m), 1.49 - 1.23 (84H, m), 0.88 (9H, t,  $J = 6.60$  Hz)

## 【0103】

<実施例3；疎水性保持基を有するクロロホーマートの合成>

3, 5 - ビス(ドコシロキシ)安息香酸メチル 4.43 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解させ、水素化リチウムアルミニウム 240 mg を投入し、室温で攪拌させた。薄層クロマトグラフィーで反応終了を確認した後、メタノール 1 ml を加えて反応を停止させた。その後 1N 塩酸 30 ml を加え、抽出した有機層を更に 1N 塩酸 30 ml で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml で1回、飽和食塩水 30 ml で2回洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去後、メタノール 100 ml を加え結晶を析出させ、桐山漏斗を用いて吸引濾過を行い化合物7を3.62 g 得た。収率は80%であった。化合物7；3, 5 - ビス(ドコシロキシ)ベンジルアルコール。

30

## 【0104】

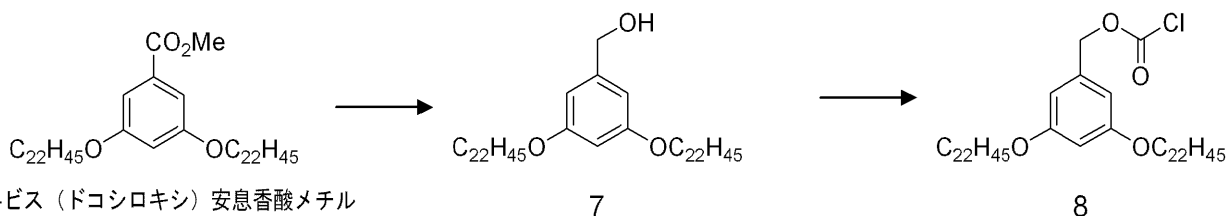
トルエン 50 ml に化合物7を5 g 溶解させ、トリホスゲン 4.86 g を加え、窒素気流下、2時間攪拌して反応させた。その後、反応液を40 °C まで加熱し、更に1時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、真空ポンプにて40 °C、3 mmHg にて2時間乾燥させて化合物8を5.1 g 得た。収率は94%であった。化合物8；3, 5 - ビス(ドコシロキシ)ベンジルカルボノクロリデート。

40

## 【0105】

以上の反応を以下に示した。

## 【化 3 6】



## 【 0 1 0 6 】

[化合物 7 の構造解析]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 6.49 (2H, d, J = 2.20 Hz), 6.37 (1H, t, J = 2.20 Hz), 4.60 (2H, s), 3.92 (4H, t, J = 6.60 Hz), 1.76 (4H, m), 1.49 - 1.18 (76H, m), 0.88 (6H, t, J = 6.60 Hz)

10

## 【 0 1 0 7 】

[化合物 8 の構造解析]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 6.49 (2H, d, J = 2.20 Hz), 6.45 (1H, t, J = 2.20 Hz), 5.20 (2H, s), 3.93 (4H, t, J = 6.79 Hz), 1.76 (4H, m), 1.52 - 1.13 (76H, m), 0.88 (6H, t, J = 6.97 Hz)

20

## 【 0 1 0 8 】

&lt;実施例 4 ; 疎水性保持基を有するカルバメートの合成&gt;

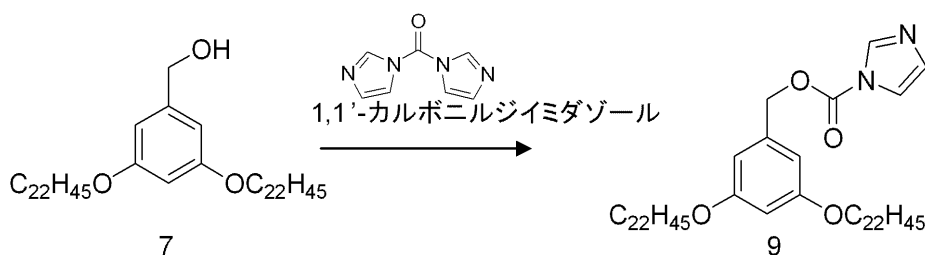
実施例 3 で合成した化合物 7 を 756 mg (1.0 mmol) 分取し、ジクロロメタン 20 ml に溶解させた。そこに、1,1'-カルボニルジイミダゾール 810 mg (5.0 mmol) を加え、室温で 4 時間撹拌させた。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、溶媒を減圧下で留去し、アセトニトリルを添加して結晶化させた。これを桐山漏斗を用いて吸引濾過し、化合物 9 を 850 mg 得た。収率は 99% であった。化合物 9 ; 3,5-ビス(ドコシロキシ)ベンジル 1H-イミダゾール-1-カルボキシレート。

## 【 0 1 0 9 】

以上の反応を以下に示した。

30

## 【化 3 7】



## 【 0 1 1 0 】

[化合物 9 の構造解析]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.15 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.06 (1H, m), 6.53 (2H, d, J = 2.21 Hz), 6.46 (1H, t, J = 2.21 Hz), 5.32 (2H, s), 3.93 (4H, t, J = 6.42 Hz), 1.75 (4H, m), 1.49 - 1.16 (76H, m), 0.88 (6H, t, J = 6.97 Hz)

40

## 【 0 1 1 1 】

&lt;実施例 5 ; 疎水性保持基を有する臭素化合物の合成&gt;

乾燥させたナスフラスコに、3,4,5-トリスオクタデシロキシベンジルアルコール 915.0 mg (1 mmol) を入れ、ジクロロメタン 10 ml に溶解させた。そこに、

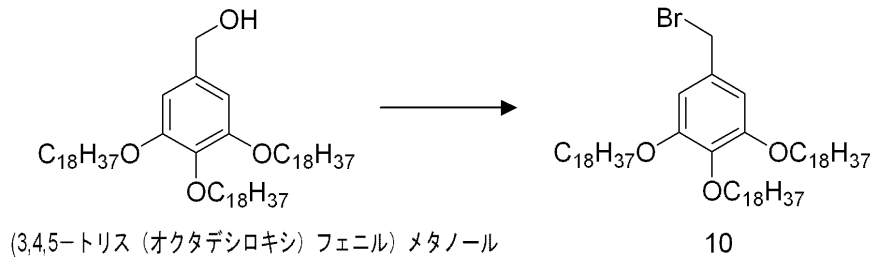
50

3 臭化リン 406 . 3 mg ( 1 . 5 mmol ) を加え、室温で 3 時間攪拌させた。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、水 1 ml を加え試薬を失活させた。その後、ヘキサンで液液抽出を行い、次いで飽和食塩水で洗浄して有機相を得た。この有機相から溶媒を減圧下で留去し、桐山漏斗を用いて吸引濾過を行って、化合物 10 を 988 . 1 mg 得た。収率は 99 % ) であった。化合物 10 ; 3 , 4 , 5 - トリスオクタデシロキシベンジルブロマイド。

【 0 1 1 2 】

以上の反応を以下に示した。

【化 3 8】



10

【 0 1 1 3 】

[ 化合物 10 の構造解析 ]

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  , 400 MHz ) 6 . 5 7 ( 2 H , s ) , 4 . 4 3 ( 2 H , s ) , 3 . 9 8 - 3 . 9 2 ( 6 H , m ) , 1 . 8 2 - 1 . 6 9 ( 6 H , m ) , 1 . 5 0 - 1 . 4 2 ( 6 H , m ) , 1 . 3 3 - 1 . 2 3 ( 8 4 H , m ) , 0 . 8 8 ( 9 H , t , J = 7 . 0 \text{ Hz } )

20

【 0 1 1 4 】

赤外線吸収スペクトル ( KBr ) 2954 , 2920 , 2848 , 1591 , 1504 , 1466 , 1441 , 1394 , 1246 , 1213 , 1115 ( 単位 :  $\text{cm}^{-1}$  )

【 0 1 1 5 】

< 実施例 6 ; 疎水性保持基を有する塩基性化合物の合成 >

乾燥させたナスフラスコに、実施例 5 で合成した化合物 10 を 1 . 4 6 g ( 1 . 5 mmol ) 分取し、N , N - ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解した。これに、炭酸カリウム 443 . 1 mg ( 2 当量 ) 、テトラブチルアンモニウムヨウダイド 369 . 4 mg ( 1 当量 ) 、1 , 5 , 7 - トリアザビシクロ [ 4 , 4 , 0 ] デカ - 5 - エン 1 . 0 5 g ( 5 当量 ) を加え、80 で 4 時間攪拌させた。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、ヘキサン、次いで飽和食塩水で液液抽出を行い、有機相を得た。この有機相を減圧下で留去し、メタノールを加えて結晶化させ桐山漏斗を用いて吸引濾過を行い、化合物 11 を 1 . 3 g 得た。収率は 84 % であった。化合物 11 ; 1 - ( 3 , 4 , 5 - トリス ( オクタデシロキシ ) ベンジル ) - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリミド [ 1 , 2 - a ] ピリミジン。

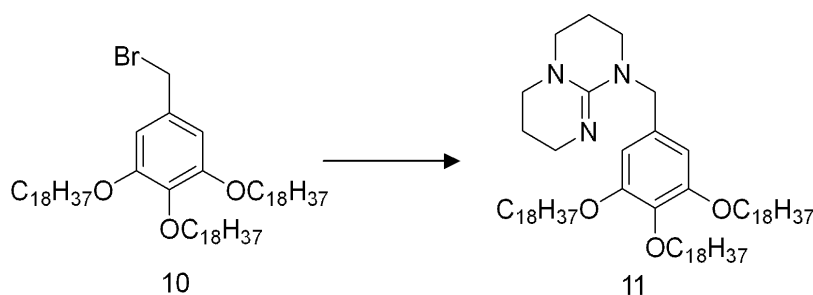
30

【 0 1 1 6 】

以上の反応を以下に示した。

40

【化 3 9】



【 0 1 1 7 】

50

## 【化合物11の構造解析】

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) 6.46 (2H, s), 4.49 (2H, s), 3.94 (4H, t, J = 6.6), 3.91 (2H, t, J = 6.6), 3.41 (2H, t, J = 5.5), 3.18 (2H, t, J = 5.9), 3.13 (2H, t, J = 5.9), 3.03 (2H, t, J = 5.9), 1.89 (4H, m), 1.79 - 1.70 (6H, m), 1.48 - 1.43 (6H, m), 1.35 - 1.21 (8H, m), 0.87 (9H, t, J = 7)

## 【0118】

赤外線吸収スペクトル (KBr): 2954, 2916, 2850, 1593, 1504, 1468, 1435, 1381, 1228, 1115, 835 (単位: cm<sup>-1</sup>)

10

## 【0119】

<実施例7; 疎水性保持基を有するトリフェニルホスフィンの合成>

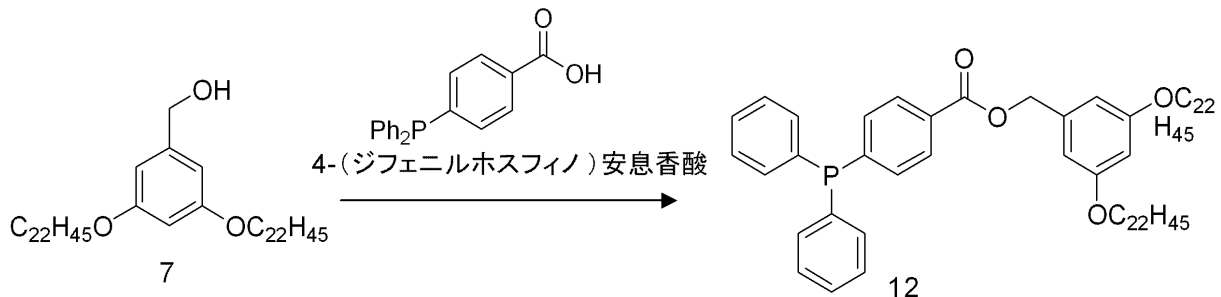
実施例3で合成した化合物7を756mg (1.0mmol)分取し、ジクロロメタン20mlに溶解させた。これに、4-(ジフェニルホスフィノ)安息香酸612mg (2.0mmol)、ジメチルアミノピリジン25mg (0.2mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド631mg (5.0mmol)を加え、室温で4時間攪拌させた。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、溶媒を減圧下で留去し、アセトニトリルを添加して結晶化させ、桐山漏斗を用いて吸引濾過を行い、化合物12を1.0g得た。収率は96%であった。化合物12; 3,5-ビス(ドコシロキシ)ベンジル-4-(ジフェニルホスフィノ)安息香酸。

20

## 【0120】

以上の反応を以下に示した。

## 【化40】



30

## 【0121】

【化合物12の構造解析】

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 8.00 (2H, dd, J = 1.28 Hz), 7.39 - 7.27 (12H, m), 6.53 (2H, d, J = 2.01 Hz), 6.41 (1H, t, J = 2.01 Hz), 5.26 (2H, s), 3.92 (4H, m), 1.75 (4H, m), 1.49 - 1.14 (76H, m), 0.88 (6H, t, J = 6.97 Hz)

## 【0122】

<実施例8; 疎水性保持基を有するアゾジカルボン酸エステルの合成>

実施例4で合成した化合物9を850mg (1.0mmol)分取し、トルエン10mlに溶解させた。これにカルバジン酸エチル312mg (3.0mmol)、トリエチルアミン303mg (3.0mmol)を添加し、120℃まで加温して18時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去しアセトニトリル100mlを加えて、析出した結晶を吸引濾過し、化合物13を798mg得た。収率は90%であった。次に、化合物13を888mg (1.0mmol)分取し、ジクロロメタン10mlに溶解させた後、酢酸ヨードベンゼン644mg (2.0mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、溶媒を減圧下で留去し、アセトニトリル100mlを加えて晶析させた。桐山漏斗を用いて吸引濾過を行って結晶を分離し、化合物14を620mg得た。収率は70%であった。化合物13; 1-(3,5-ビス(ドコシロキシ)ベンジル)-4-(ジフェニルホスフィノ)安息香酸

40

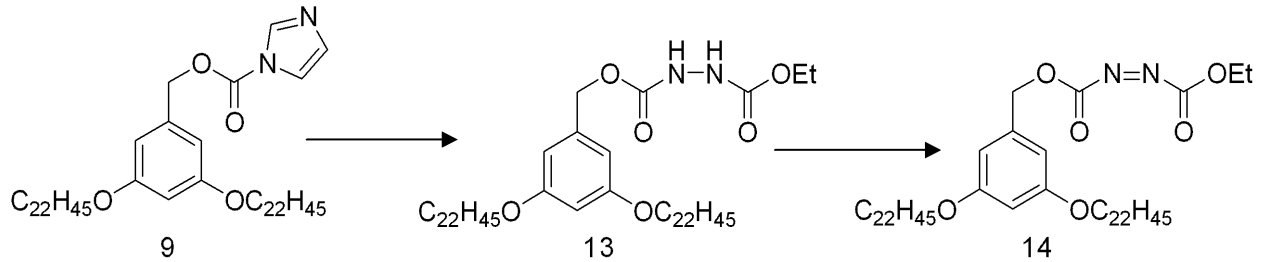
50

ベンジル) - 2 - エチルヒドラジン - 1, 2 - ジカルボキシレート。化合物 14 ; 1 - (3, 5 - ビス(ドコシロキシ)ベンジル) - 2 - エチルジアゼン - 1, 2 - ジカルボキシレート。

【0123】

以上の反応を以下に示した。

【化41】



10

【0124】

[化合物13の構造解析]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 6.45 (2H, d,  $J = 2.20\text{ Hz}$ ), 6.37 (1H, t,  $J = 2.20\text{ Hz}$ ), 5.07 (2H, s), 4.19 (2H, q,  $J = 7.34\text{ Hz}$ ), 3.89 (4H, t,  $J = 6.60\text{ Hz}$ ), 1.73 (4H, m), 1.46 - 1.14 (76H, m), 0.86 (6H, t,  $J = 6.60\text{ Hz}$ )

20

【0125】

[化合物14の構造解析]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 6.52 (2H, d,  $J = 2.20\text{ Hz}$ ), 6.39 (1H, t,  $J = 2.20\text{ Hz}$ ), 5.32 (2H, s), 4.49 (2H, m), 3.89 (4H, m), 1.73 (4H, m), 1.46 - 1.14 (76H, m), 0.86 (6H, t,  $J = 6.60\text{ Hz}$ )

【0126】

<実施例9；疎水性保持基を有するイソシアネートを用いた4-クロロベンジルアミンのスカベンジ>

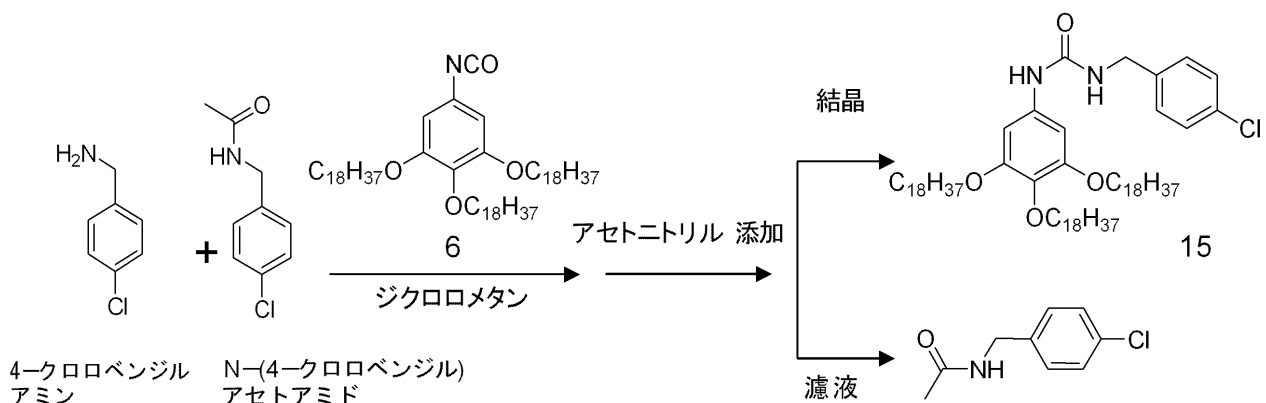
4-クロロベンジルアミン 141 mg (1.0 mmol) と N-(4-クロロベンジル)アセトアミド 183 mg (1.0 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解させた。溶液に実施例2で合成した化合物6を 1.0 g (1.1 mmol) 加え 10 分間攪拌した後、アセトニトリル 50 ml を加えた。室温で減圧下ジクロロメタンを留去させた後、桐山漏斗で結晶を濾過した。濾液を減圧留去すると、N-(4-クロロベンジル)アセトアミドが定量的に回収され、結晶は化合物15であった。化合物15；1-(4-クロロベンジル)-3-(3,4,5-トリス(オクタデシロキシ)フェニル)尿素。

30

【0127】

以上の反応を以下に示した。

【化42】



40

50

## 【0128】

[化合物15の構造解析]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 7.10 (4H, m), 6.45 (2H, s), 6.39 (2H, m), 3.90 (6H, m), 1.77 (6H, m), 1.53 - 1.17 (90H, m), 0.86 (6H, t,  $J = 6.60\text{ Hz}$ )

## 【0129】

&lt;実施例10；疎水性保持基を有する塩基を用いたジケトピペラジン合成反応&gt;

3, 4, 5 - トリス(オクタデシロキシ)ベンジル - 1 - (2 - ((9H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロパノイル)ピロリジン - 2 - カルボキシレート 278 mg (0.2 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解させた。これに実施例6で合成した化合物11を205 mg (0.2 mmol) 添加し、7時間攪拌させた。反応液にアセトニトリル 50 ml を加えた。室温で減圧下ジクロロメタンを留去させた後、桐山漏斗で結晶を濾過した。濾液を減圧留去し、ジケトピペラジンを 35.1 mg 得た。収率は72%であった。

10

## 【0130】

&lt;比較例1；ポリスチレンに担持した塩基を用いたジケトピペラジン合成反応&gt;

3, 4, 5 - トリス(オクタデシロキシ)ベンジル - 1 - (2 - ((9H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロパノイル)ピロリジン - 2 - カルボキシレート 278 mg (0.2 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解させた。これに、「TBD - メチルポリスチレン」(ノバビオケム社製)を600 mg (アミノ基換算 1.2 mmol) 加えて21時間攪拌させた。反応液を濾過し、溶媒を留去させた後、アセトニトリル 50 ml を加えた。桐山漏斗で結晶を濾過した後、濾液を減圧留去し、ジケトピペラジンを 18.5 mg 得た。収率は38%であった。

20

## 【0131】

&lt;比較例2；シリカゲルに担持した塩基を用いたジケトピペラジン合成反応&gt;

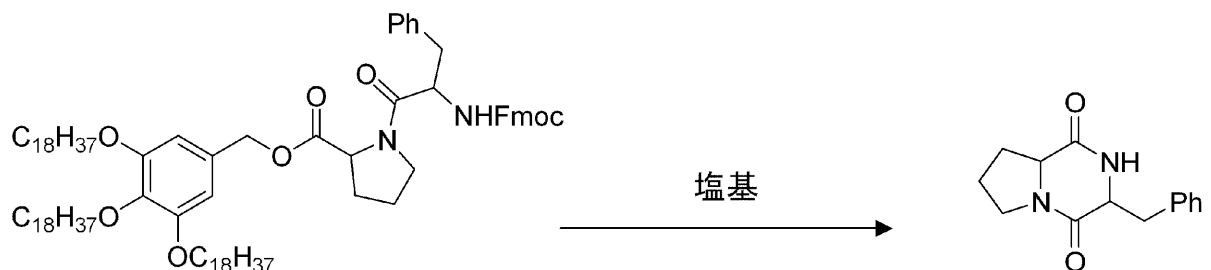
3, 4, 5 - トリス(オクタデシロキシ)ベンジル - 1 - (2 - ((9H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロパノイル)ピロリジン - 2 - カルボキシレート 278 mg (0.2 mmol) をジクロロメタン 20 ml に溶解させた。これに、「Si - TBD」(シグマアルドリッチ社製)を1200 mg (アミノ基換算 1.2 mmol) 加えて21時間攪拌させた。反応液を濾過し、溶媒を留去させた後、アセトニトリル 50 ml を加えた。桐山漏斗で結晶を濾過した後、濾液を減圧留去し、ジケトピペラジンを 7.3 mg 得た。収率は15%であった。

30

## 【0132】

実施例10、比較例1、及び比較例2の反応を以下に示した。

## 【化43】



40

3, 4, 5 - トリス(オクタデシロキシ)ベンジル - 1 - (2 - ((9H - フルオレン - 9 - イル)メトキシ)カルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロパノイル)ピロリジン - 2 - カルボキシレート

## 【0133】

実施例10、比較例1、及び比較例2の収率の比較を表1に示した。

【表 1】

	実施例 10	比較例 1	比較例 2
塩基試薬量 (当量)	1	6	6
反応時間 (時間)	7	21	21
収率 (%)	72	38	15

## 【0134】

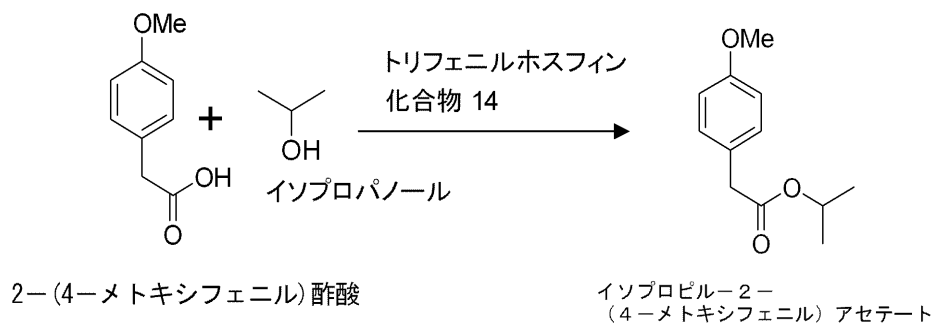
< 実施例 11 ; 疎水性保持基を有するアゾジカルボン酸エステルを用いた光延反応 >  
 ナスフラスコに、2-(4-メトキシフェニル)酢酸 16 mg (0.1 mmol)、イソプロパノール 7 mg (0.11 mmol) を入れ、テトラヒドロフラン 5 ml に溶解させた。そこにトリフェニルホスフィン 52 mg (0.2 mmol)、実施例 8 で合成した化合物 14 を 177 mg (0.2 mmol) 加え、室温で 24 時間撹拌させた。溶媒を減圧下で留去し、アセトニトリルを添加して、オクタデシルシリル化シリカを詰めたシリンジで濾過し、濾液からイソプロピル-2-(4-メトキシフェニル)アセテートを 16.7 mg 得た。収率は 70% であった。

10

## 【0135】

以上の反応を以下に示した。

## 【化 4 4】



20

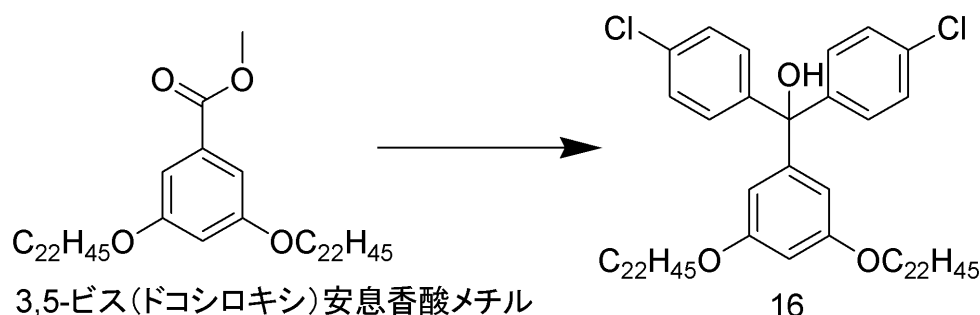
## 【0136】

< 実施例 12 ; ペプチド合成反応 >  
 3,5-ビス(ドコシロキシ)安息香酸メチル 785 mg (1.0 mmol) を、テトラヒドロフラン 20 ml に溶解させ、4-クロロフェニルマグネシウムプロマイドテトラヒドロフラン溶液 18 ml (9 当量) を加え、76 にて 2 時間撹拌した。薄層クロマトフィーで反応終了を確認した後、1 N 塩酸 30 ml を加え反応を停止させた。その後、ヘキサン 30 ml にて 3 回抽出し、得られた有機相を更に 1 N 塩酸 30 ml で 1 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 1 回、飽和食塩水で 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒を減圧留去後、これにメタノール 100 ml を加え結晶を析出させ、桐山漏斗を用いて吸引濾過を行い化合物 16 を 780 mg 得た。収率は 80% であった。化合物 16 ; 3,5-ビス(ドコシロキシ)フェニル-4,4-ジクロロフェニルアルコール

30

40

## 【化 4 5】



50

## 【0137】

## [化合物16の構造解析]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) 7.30 - 7.26 (4H, m), 7.23 - 7.17 (4H, m), 6.44 - 6.32 (2H, m), 6.32 - 6.30 (1H, m), 3.84 (4H, t,  $J = 6.6$  Hz), 1.67 - 1.63 (4H, m), 1.27 - 1.24 (76H, m), 0.88 (6H, t,  $J = 7.0$  Hz)

## 【0138】

ジクロロメタン5mlに化合物16を294mg (0.3mmol)溶解させ、アセチルクロライド1mlを加え45にて1時間反応させた。薄層クロマトフィーで反応終了を確認した後、減圧蒸留を行うことで溶媒を留去し、結晶物(化合物17)を得た。ここで得られた結晶を、ジクロロメタン10mlに溶解し、Fmoc-Cys(tBu)-OH 180mg (1.5当量)、ジイソプロピルエチルアミン262 $\mu$ l (5当量)を加え0にて30分反応させた。薄層クロマトフィーで反応終了を確認した後、ジアザピシクロウンデセン500 $\mu$ lを加え、更に10分反応させた。再び薄層クロマトフィーで反応終了を確認した後、これにアセトニトリル100mlを加え、溶液を少しずつ減圧留去することで結晶を析出させ、桐山漏斗を用いて吸引濾過を行い結晶物を得た。

10

## 【0139】

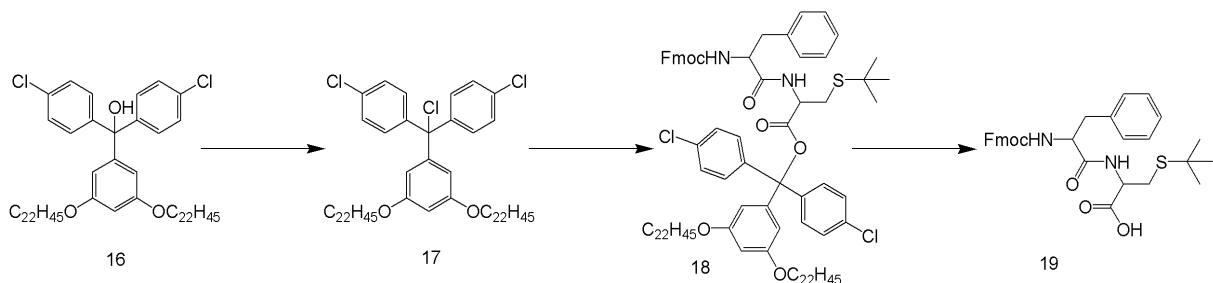
ここで得られた結晶物を、ジクロロメタン10mlに溶解し、Fmoc-Phe-OH 175mg (1.5当量)、ジイソプロピルカルボジイミド188 $\mu$ l (4当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール162mg (4当量)を加え室温にて1時間反応させた。薄層クロマトフィーで反応終了を確認した後、これにアセトニトリル100mlを加え、溶液を少しずつ減圧留去することで結晶を析出させ、桐山漏斗を用いて吸引濾過を行い化合物18を371mg得た。総収率は83%であった。ここで得られた結晶物を、予め調整した0.1%トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン溶液10mlに溶解し、1時間反応させた。薄層クロマトグラフィーで反応終了を確認した後、これにアセトニトリル100mlを加え、溶液を少しずつ減圧留去することで結晶を析出させ、桐山漏斗を用いて吸引濾過を行った。得られた溶液を減圧留去することで、目的化合物であるFmoc-Phe-Cys(tBu)-OH (化合物19)を得た。なお、目的生成物の確認は、質量分析器にて確認した。化合物17; クロロ-3,5-ビス(ドコシロキシ)フェニル-4,4-ジクロロフェニルメタン

20

30

## 【0140】

## 【化46】



40

## 【0141】

## [化合物17の構造解析]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 7.36 - 7.06 (8H, m), 6.45 - 6.20 (3H, m), 4.01 - 3.59 (4H, m), 1.83 - 1.49 (4H, m), 1.40 - 1.10 (76H, m), 0.88 (6H, t,  $J = 6.6$  Hz)

## 【0142】

## [化合物19の構造解析]

HRMS  $m/z$  (ESI) calculated for  $[\text{M} + \text{H}]^+$  547.2267, found 547.2274

50

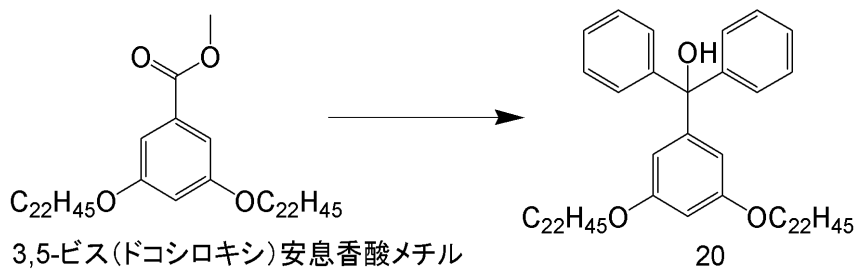
## 【0143】

<実施例13；トリチル基を有する有機合成用試薬の合成>

3,5-ビス(ドコシロキシ)安息香酸メチル1570mg(2.0mmol)を、テトラヒドロフラン30mlに溶解させ、フェニルマグネシウムブロマイドテトラヒドロフラン溶液9ml(9当量)を加えて76にて2時間撹拌した。薄層クロマトグラフィーで反応終了を確認した後、1N塩酸40mlを加え反応を停止させた。その後、ヘキサン30mlを用いて3回抽出し、抽出後の有機相を更に1N塩酸30mlで一回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で一回、飽和食塩水で一回洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒の一部を減圧留去後、溶液にメタノール100mlを加えて結晶を析出させ、桐山漏斗を用いて吸引濾過を行い、化合物20を1456mg得た。収率は80%であった。

10

## 【化47】



20

## 【0144】

[化合物20の構造解析]

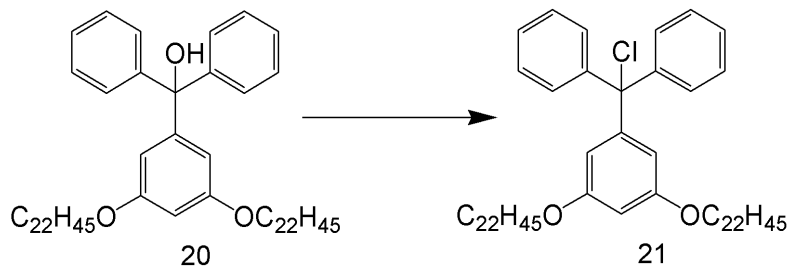
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) 7.70 - 6.80 (10H, m), 6.45 - 3.38 (2H, m), 6.38 - 6.34 (1H, m), 3.84 (4H, t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ), 1.74 - 1.56 (4H, m), 1.50 - 1.10 (76H, m), 0.88 (6H, t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ )

## 【0145】

ジクロロメタン30mlに化合物20を1000mg(1.1mmol)溶解させ、塩化チオニル234 $\mu\text{l}$ (3.3mmol)を加えて室温にて1時間反応させた。薄層クロマトグラフィーで反応終了を確認した後、溶媒を減圧留去し、結晶物(化合物21)を定量的に得た。化合物21；クロロ-3,5-ビス(ドコシロキシ)フェニル-ジフェニルメタン

30

## 【化48】



40

## 【0146】

[化合物21の構造解析]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) 7.33 - 7.22 (10H, m), 6.40 - 6.30 (3H, m), 3.83 (4H, t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ ), 1.80 - 1.60 (4H, m), 1.50 - 1.10 (76H, m), 0.88 (6H, t,  $J = 6.6\text{ Hz}$ )

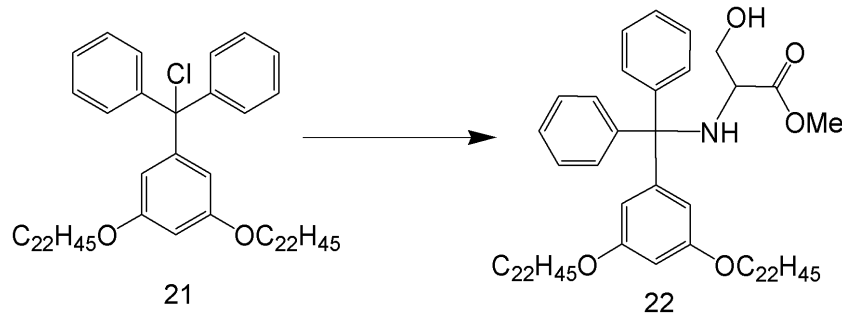
## 【0147】

<実施例14；トリチル基を有する有機合成用試薬とアミノ酸との反応>

H-Ser-OMe 513mg(3.3mmol)をジクロロメタン20mlに溶解

50

させた。ここで、溶液に、ジイソプロピルエチルアミンを  $1150 \mu\text{l}$  ( $6.6 \text{ mmol}$ ) 加えるとともに、実施例 13 で合成した化合物 21 を全量加えて 30 分間攪拌した。薄層クロマトグラフィーで反応終了を確認した後、アセトニトリル  $100 \text{ ml}$  を加え、室温にてジクロロメタンを減圧留去した。これを、桐山漏斗を用いて吸引濾過を行うことにより、結晶物 (化合物 22) を定量的に得た。化合物 22 ; 2 - (3, 5 - ビス(ドコシロキシ)フェニル) - ジフェニルアミノ - 3 - ヒドロキシプロパンエチルエステル  
【化 49】



10

【0148】

[化合物 22 の構造解析]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $300 \text{ MHz}$ )   $7.60 - 7.10$  ( $10 \text{ H, m}$ )  
 $6.64 - 6.60$  ( $2 \text{ H, m}$ ),  $6.29 - 6.25$  ( $1 \text{ H, m}$ ),  $3.82$  ( $4 \text{ H, t, J} = 6.6 \text{ Hz}$ ),  $3.78 - 3.60$  ( $2 \text{ H, m}$ ),  $3.60 - 3.50$  ( $1 \text{ H, m}$ ),  $3.32$  ( $3 \text{ H, s}$ ),  $1.74 - 1.56$  ( $4 \text{ H, m}$ ),  $1.50 - 1.10$  ( $76 \text{ H, m}$ ),  $0.88$  ( $6 \text{ H, t, J} = 6.6 \text{ Hz}$ )

20

【産業上の利用可能性】

【0149】

発明の有機合成用試薬と有機合成反応方法は、化合物ライブラリー合成等による医薬品等の研究開発を促進することが可能となり、ひいては生化学工業や化学工業における技術革新に寄与することができる。試薬の効率的利用、回収が可能となることでグリーンケミストリーの発展に寄与する革新的技術となり得る。

【手続補正書】

【提出日】平成20年1月24日(2008.1.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

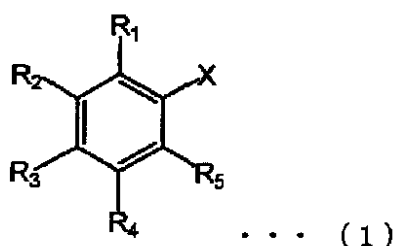
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

溶液組成及び/又は溶液温度の変化に伴い、液相状態から固相状態に可逆的に変化する性質を有し、下記の化学式(1)で示され、有機合成反応に用いられる有機合成用試薬。

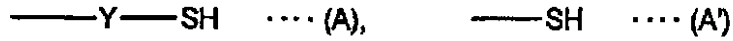
【化1】



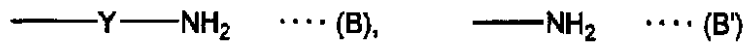
(式中、 $R_1 \sim R_5$  は、同一でも異なってもよく、水素、ハロゲン、置換基を有し

てもよい炭素数 1 ~ 30 のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 30 のアルコキシル基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 30 のアリール基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 30 のアシル基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 30 のチオアルキル基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 30 のジアルキルアミノ基、ニトロ基、又はアミノ基を表し、 $R_1 \sim R_5$  のうち、少なくとも 2 つは、炭素数が 18 ~ 30 の基である。また、式中、X は下記式 (A) から (F)、(H) から (M)、(A') から (F')、又は (H') から (M') で示される試薬活性部位を示す。)

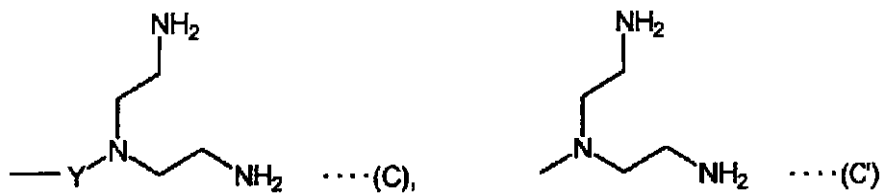
【化 2】



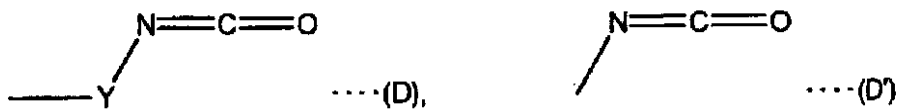
【化 3】



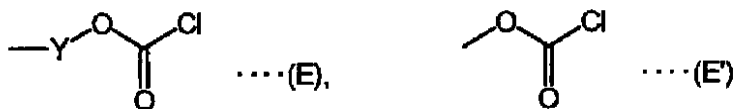
【化 4】



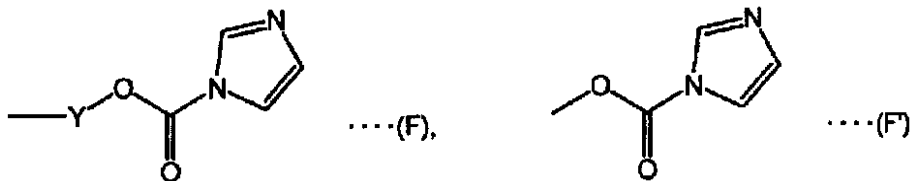
【化 5】



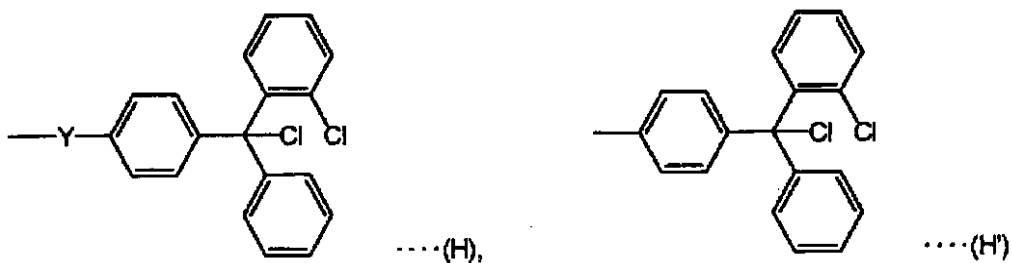
【化 6】



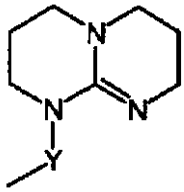
【化 7】



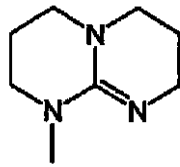
【化 8】



## 【化 9】

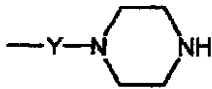


.....(I),

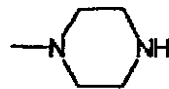


.....(I')

## 【化 10】

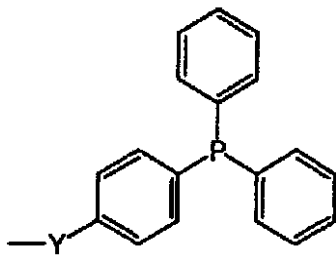


.....(J),

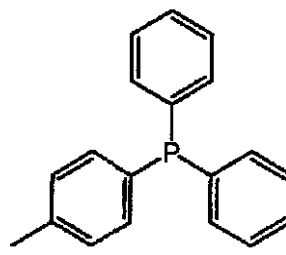


.....(J')

## 【化 11】

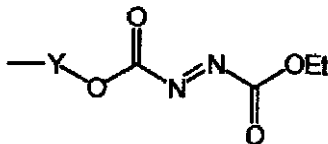


.....(K),

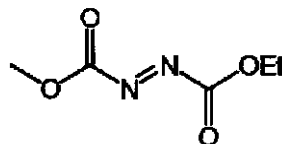


.....(K')

## 【化 12】

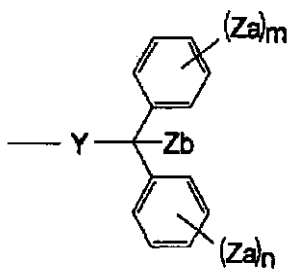


.....(L),

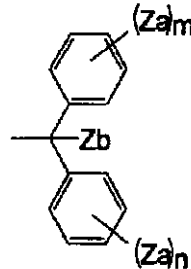


.....(L')

## 【化 13】



..... (M),



..... (M')

(式(A)から(F)、及び(H)から(M)中、Yはエステル結合、エーテル結合、アミド結合、チオエステル結合、スルフィド結合、ウレア結合、カルバメート結合、若しくはカーボネート結合、又はこれらの結合を有していてもよい炭素数1以上10以下のアルキレン基である。また、式(M)及び(M')中、m及びnは、それぞれ独立に0又は1であり、Zaは塩素原子、又は臭素原子であり、Zbはヒドロキシル基、塩素原子、又は臭素原子である。)

## 【請求項2】

(削除)

## 【請求項3】

前記化学式(1)中のR<sub>2</sub>及びR<sub>4</sub>がドコシロキシ基(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O-)であり、R

1、 $R_3$  及び  $R_5$  が水素である、請求項 1 に記載の有機合成用試薬。

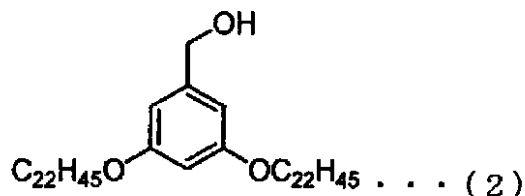
【請求項 4】

前記化学式 (1) 中の試薬活性部位 X が、前記式 (M)、又は (M') で示される官能基である請求項 3 に記載の有機合成用試薬。

【請求項 5】

溶液組成及び / 又は溶液温度の変化に伴い、液相状態から固相状態に可逆的に変化する性質を有し、下記の化学式 (2) で示され、有機合成反応に用いられる有機合成用試薬。

【化 1 4】



【請求項 6】

請求項 1、3 から 5、及び 7 のいずれかに記載の有機合成用試薬を用いた有機合成反応方法であって、

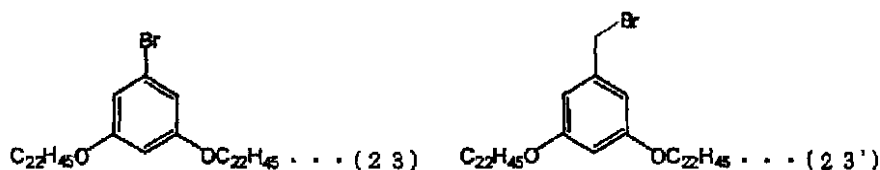
前記化学式 (1) 中の試薬活性部位 X が反応に関与する反応系に、前記有機合成用試薬を溶解させて反応を行う反応工程と、

その後、前記有機合成用試薬、及び反応後の前記有機合成用試薬を分離させる分離工程と、を含む、有機合成反応方法。

【請求項 7】

溶液組成及び / 又は溶液温度の変化に伴い、液相状態から固相状態に可逆的に変化する性質を有し、下記の化学式 (23) 又は (23') で示され、有機合成反応に用いられる有機合成用試薬。

【化 1 5】



【手続補正書】

【提出日】平成20年9月17日(2008.9.17)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

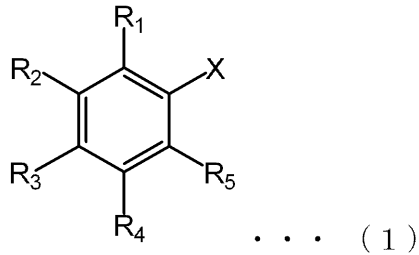
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

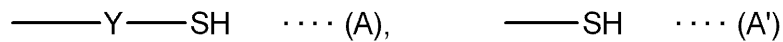
溶液組成及び / 又は溶液温度の変化に伴い、液相状態から固相状態に可逆的に変化する性質を有し、下記の化学式 (1) で示され、有機合成反応に用いられる有機合成用試薬。

## 【化 1】

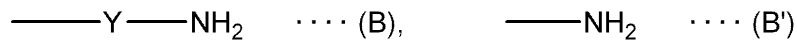


(式中、 $R_1 \sim R_5$  は、同一でも異なってもよく、水素、ハロゲン、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 30 のアルキル基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 30 のアルコキシル基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 30 のアリール基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 30 のアシル基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 30 のチオアルキル基、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 30 のジアルキルアミノ基、ニトロ基、又はアミノ基を表し、 $R_1 \sim R_5$  のうち、少なくとも 2 つは、炭素数が 18 ~ 30 の基である。また、式中、 $X$  は下記式 (A) から (F)、(H) から (M)、(A') から (F')、又は (H') から (M') で示される試薬活性部位を示す。)

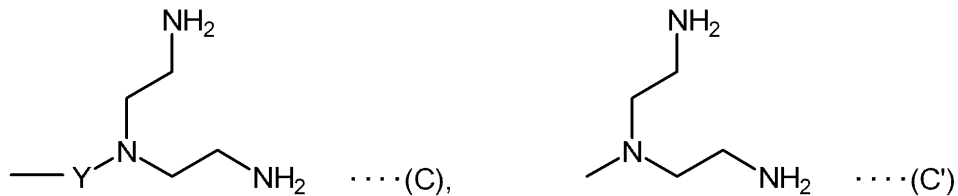
## 【化 2】



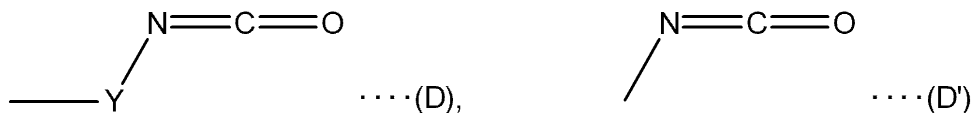
## 【化 3】



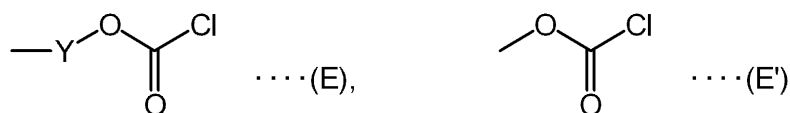
## 【化 4】



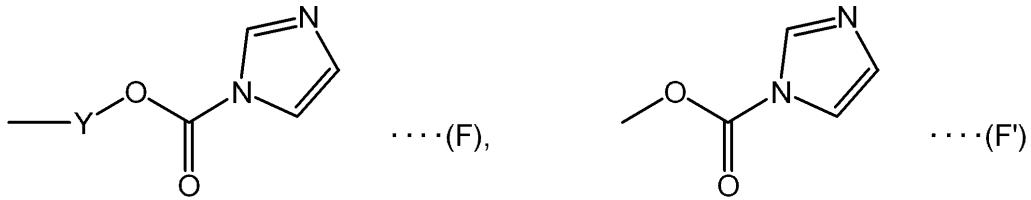
## 【化 5】



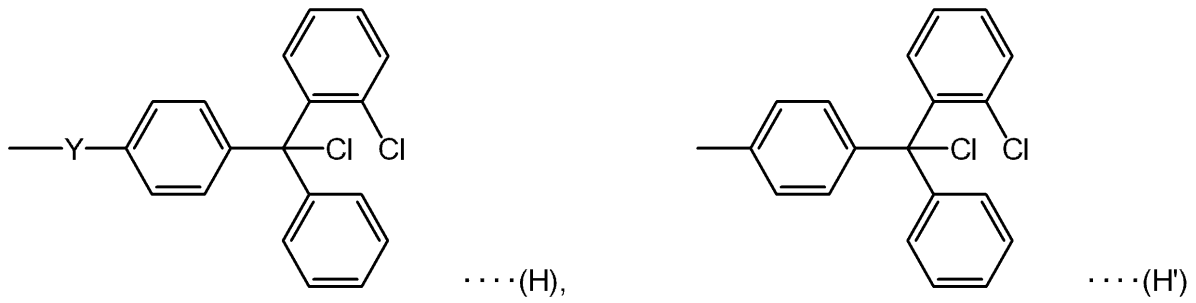
## 【化 6】



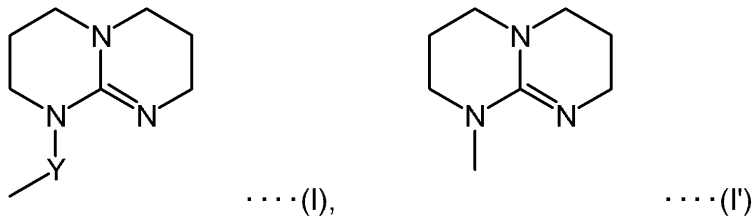
## 【化 7】



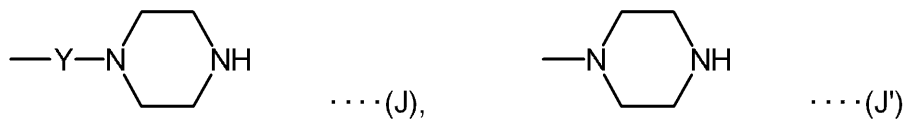
## 【化 8】



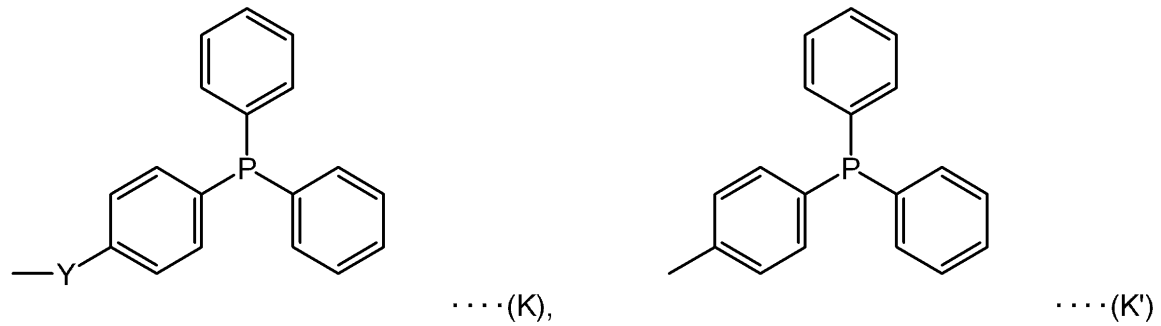
## 【化 9】



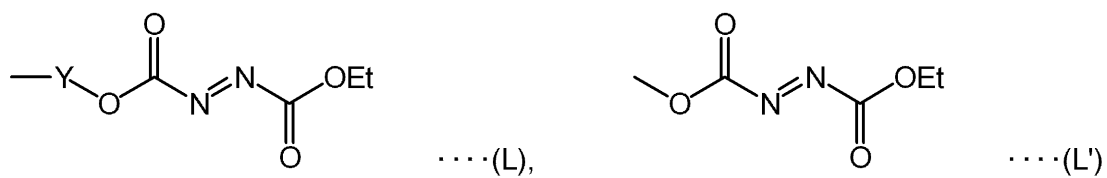
## 【化 10】



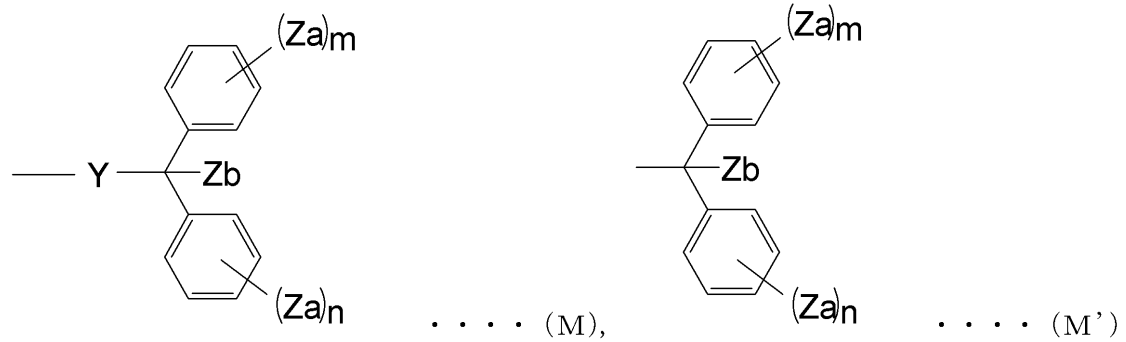
## 【化 11】



## 【化 12】



## 【化 1 3】



(式(A)から(F)、及び(H)から(M)中、Yはエステル結合、エーテル結合、アミド結合、チオエステル結合、スルフィド結合、ウレア結合、カルバメート結合、若しくはカーボネート結合、又はこれらの結合を有していてもよい炭素数1以上10以下のアルキレン基である。また、式(M)及び(M')中、m及びnは、それぞれ独立に0又は1であり、Zaは塩素原子、又は臭素原子であり、Zbはヒドロキシル基、塩素原子、又は臭素原子である。)

## 【請求項 2】

前記化学式(1)中のR<sub>2</sub>及びR<sub>4</sub>がドコシロキシ基(C<sub>22</sub>H<sub>45</sub>O-)であり、R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>5</sub>が水素である、請求項1に記載の有機合成用試薬。

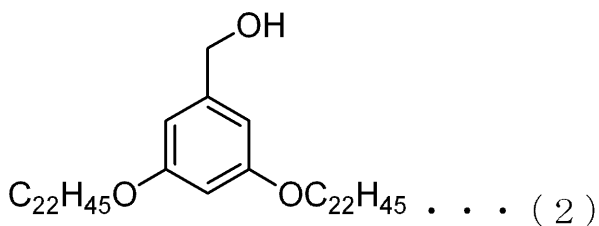
## 【請求項 3】

前記化学式(1)中の試薬活性部位Xが、前記式(M)、又は(M')で示される官能基である請求項2に記載の有機合成用試薬。

## 【請求項 4】

溶液組成及び/又は溶液温度の変化に伴い、液相状態から固相状態に可逆的に変化する性質を有し、下記の化学式(2)で示され、有機合成反応に用いられる有機合成用試薬。

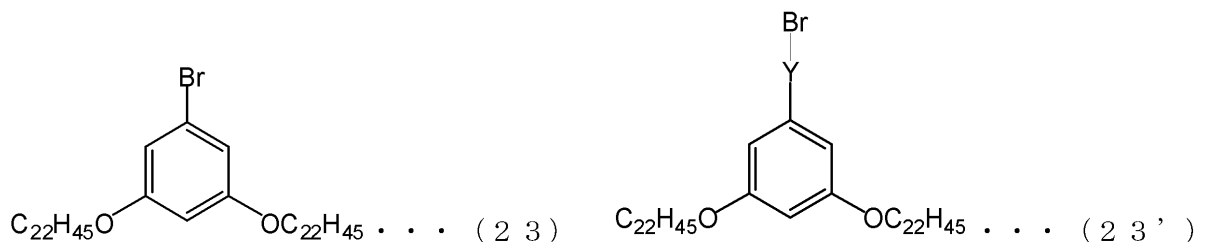
## 【化 1 4】



## 【請求項 5】

溶液組成及び/又は溶液温度の変化に伴い、液相状態から固相状態に可逆的に変化する性質を有し、下記の化学式(23)又は(23')で示され、有機合成反応に用いられる有機合成用試薬。

## 【化 1 5】



(式(23)及び(23')中、Yはエステル結合、エーテル結合、アミド結合、チオエステル結合、スルフィド結合、ウレア結合、カルバメート結合、若しくはカーボネート結合、又はこれらの結合を有していてもよい炭素数1以上10以下のアルキレン基である。

)

## 【請求項 6】

請求項 1 から 5 のいずれかに記載の有機合成用試薬を用いた有機合成反応方法であって、

前記化学式 ( 1 ) 中の試薬活性部位 X が反応に關与する反応系に、前記有機合成用試薬を溶解させて反応を行う反応工程と、

その後、前記有機合成用試薬、及び反応後の前記有機合成用試薬を分離させる分離工程と、を含む、有機合成反応方法。

## 【手続補正書】

【提出日】平成21年5月18日(2009.5.18)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

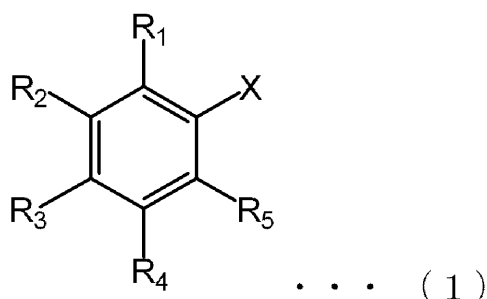
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

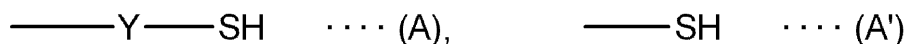
下記の化学式 ( 1 ) で示され、有機合成反応に用いられる有機合成用試薬。

【化 1】

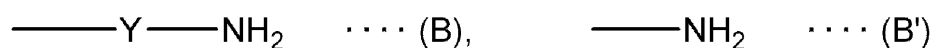


( 式中、 $R_1$ 、 $R_3$ 、及び  $R_5$  は水素原子であり、 $R_2$  及び  $R_4$  は、炭素数が 18 ~ 30 のアルコキシル基である。また、式中、X は下記式 ( A ) から ( F )、( H ) から ( M )、( A' ) から ( F' )、又は ( H' ) から ( M' ) で示される試薬活性部位を示す。 )

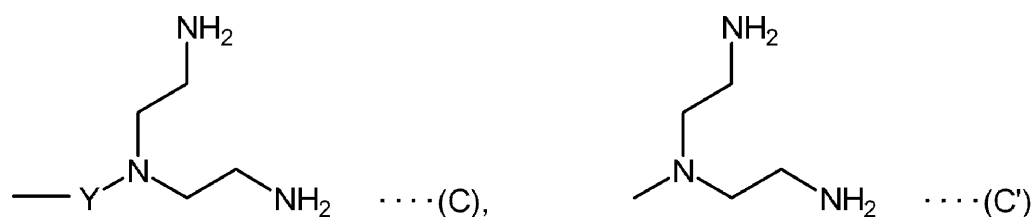
【化 2】



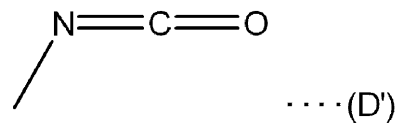
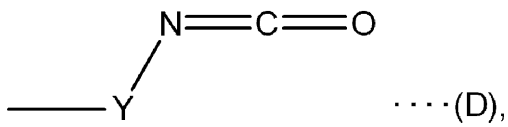
【化 3】



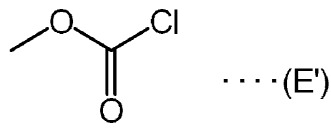
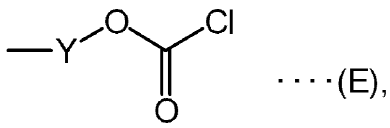
【化 4】



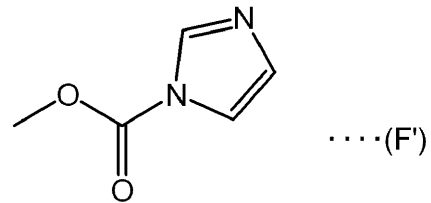
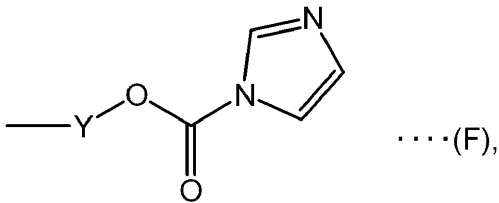
【化 5】



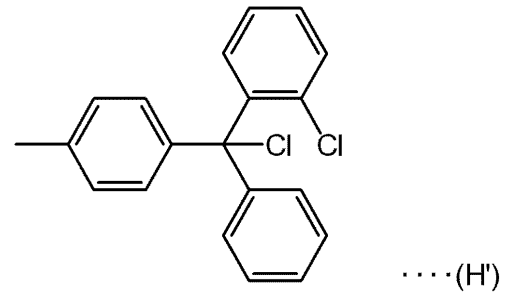
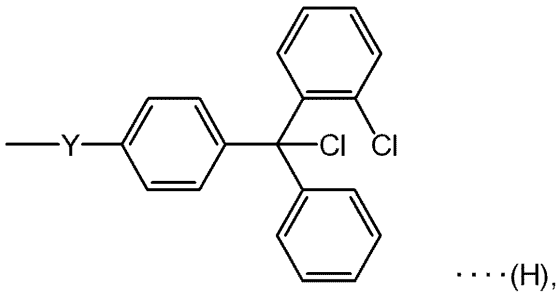
【化 6】



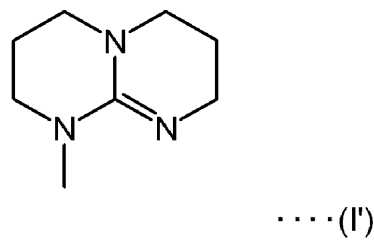
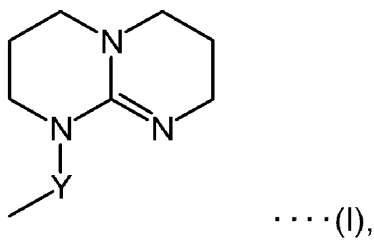
【化 7】



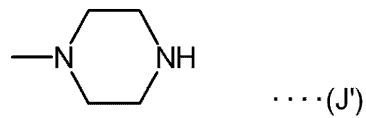
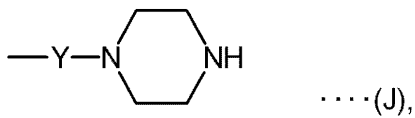
【化 8】



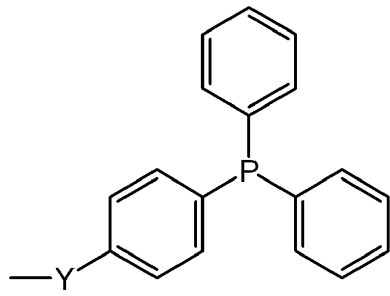
【化 9】



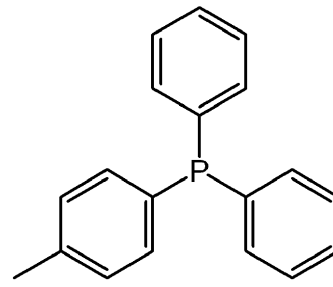
【化 10】



## 【化 1 1】



.....(K),

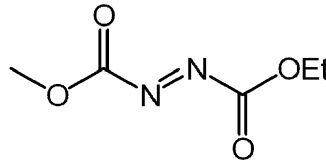


.....(K')

## 【化 1 2】

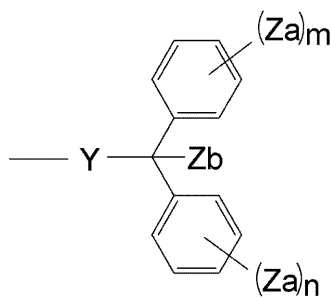


.....(L),

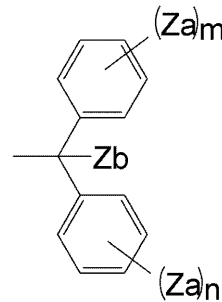


.....(L')

## 【化 1 3】



..... (M),



..... (M')

(式(A)から(F)、及び(H)から(M)中、Yはエステル結合、エーテル結合、アミド結合、チオエステル結合、スルフィド結合、ウレア結合、カルバメート結合、若しくはカーボネート結合、又はこれらの結合を有していてもよい炭素数1以上10以下のアルキレン基である。また、式(M)及び(M')中、m及びnは、それぞれ独立に0又は1であり、Zaは塩素原子、又は臭素原子であり、Zbはヒドロキシ基、塩素原子、又は臭素原子である。)

## 【請求項 2】

前記化学式(1)中のR<sub>2</sub>及びR<sub>4</sub>がドコシロキシ基(C<sub>22</sub>H<sub>45</sub>O-)である、請求項1に記載の有機合成用試薬。

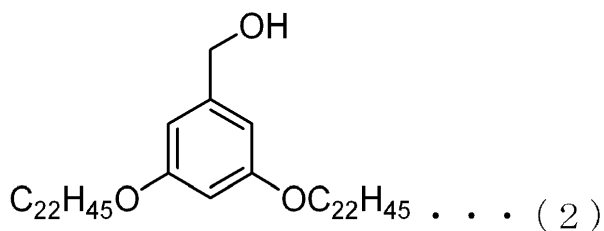
## 【請求項 3】

前記化学式(1)中の試薬活性部位Xが、前記式(M)、又は(M')で示される官能基である請求項2に記載の有機合成用試薬。

## 【請求項 4】

下記の化学式(2)で示され、有機合成反応に用いられる有機合成用試薬。

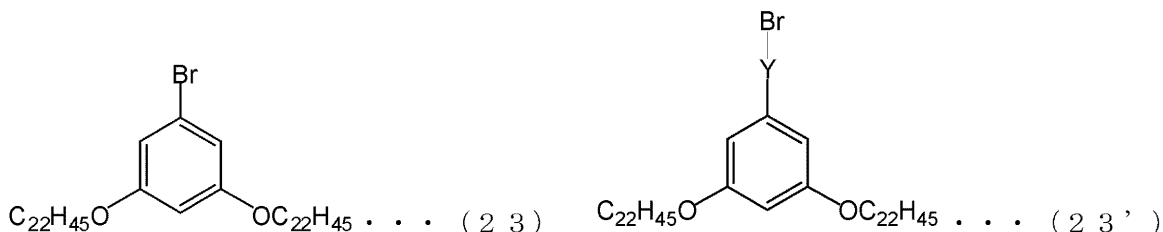
## 【化 1 4】



## 【請求項 5】

下記の化学式(23)又は(23')で示され、有機合成反応に用いられる有機合成用試薬。

【化15】



(式(23)及び(23')中、Yはエステル結合、エーテル結合、アミド結合、チオエステル結合、スルフィド結合、ウレア結合、カルバメート結合、若しくはカーボネート結合、又はこれらの結合を有していてもよい炭素数1以上10以下のアルキレン基である。)

【請求項6】

請求項1から3のいずれかに記載の有機合成用試薬を用いた有機合成反応方法であって、

前記化学式(1)中の試薬活性部位Xが反応に関与する反応系に、前記有機合成用試薬を溶解させて反応を行う反応工程と、

その後、前記有機合成用試薬、及び反応後の前記有機合成用試薬を分離させる分離工程と、を含む、有機合成反応方法。

【請求項7】

請求項4に記載の有機合成用試薬を用いた有機合成反応方法であって、

前記化学式(2)中のヒドロキシメチル基が反応に関与する反応系に、前記有機合成用試薬を溶解させて反応を行う反応工程と、

その後、前記有機合成用試薬、及び反応後の前記有機合成用試薬を分離させる分離工程と、を含む、有機合成反応方法。

【請求項8】

請求項5に記載の有機合成用試薬を用いた有機合成反応方法であって、

前記化学式(23)又は(23')中の-Br又は-Y-Brが反応に関与する反応系に、前記有機合成用試薬を溶解させて反応を行う反応工程と、

その後、前記有機合成用試薬、及び反応後の前記有機合成用試薬を分離させる分離工程と、を含む、有機合成反応方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0093

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0093】

<参考例1；疎水性保持基を有するアミンの合成>

2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド1g、1-ブロモドコサン8.4g、及び炭酸カリウム6gをN,N-ジメチルホルムアミド20ml中に溶解させ、窒素気流下で80、8時間反応させた。薄層クロマトグラフィーで反応終了を確認後、反応液にトルエン20ml、及び水10mlを加えて80で5分間攪拌した。分液漏斗によりトルエン層を分取し溶媒を留去した後メタノール50mlを加えて結晶を析出させた。この溶液を桐山漏斗で吸引濾過して粗結晶6.97gを得た。粗結晶をヘキサン200mlに70で溶解させ室温で再結晶させた後、桐山漏斗で再度吸引濾過し目的の化合物3を4.7g得た。収率は85%であった。化合物3；2,4-ビス(ドコシロキシ)ベンズアルデヒド

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0100

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0100】

<参考例2；疎水性保持基を有するイソシアネートの合成>

3, 4, 5 - トリス(オクタデシロキシ)安息香酸 371 mg (0.4 mmol) をトルエン 5 ml に溶解し、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA) 412 mg (1.50 mmol)、トリエチルアミン 30 mg (0.4 mmol) と混合した。これを室温で3時間攪拌した後、90 °C まで加温し、更に3.5時間反応させた。反応終了後、アセトニトリルを加えて、結晶を析出させた後、桐山漏斗で吸引濾過し化合物6を333 mg 得た。収率は90%であった。化合物6；5 - イソシアネート - 1, 2, 3 - トリス(オクタデシロオキシ)ベンゼン。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0111

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0111】

<参考例5；疎水性保持基を有する臭素化合物の合成>

乾燥させたナスフラスコに、3, 4, 5 - トリスオクタデシロキシベンジルアルコール 915.0 mg (1 mmol) を入れ、ジクロロメタン 10 ml に溶解させた。そこに、3臭化リン 406.3 mg (1.5 mmol) を加え、室温で3時間攪拌させた。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、水 1 ml を加え試薬を失活させた。その後、ヘキサンで液液抽出を行い、次いで飽和食塩水で洗浄して有機相を得た。この有機相から溶媒を減圧下で留去し、桐山漏斗を用いて吸引濾過を行って、化合物10を988.1 mg 得た。収率は99%であった。化合物10；3, 4, 5 - トリスオクタデシロキシベンジルプロマイド。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0115

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0115】

<参考例6；疎水性保持基を有する塩基性化合物の合成>

乾燥させたナスフラスコに、参考例5で合成した化合物10を1.46 g (1.5 mmol) 分取し、N, N - ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解した。これに、炭酸カリウム 443.1 mg (2 当量)、テトラブチルアンモニウムヨウダイド 369.4 mg (1 当量)、1, 5, 7 - トリアザピシクロ[4, 4, 0]デカ - 5 - エン 1.05 g (5 当量) を加え、80 °C で4時間攪拌させた。反応の終了を薄層クロマトグラフィーで確認した後、ヘキサン、次いで飽和食塩水で液液抽出を行い、有機相を得た。この有機相を減圧下で留去し、メタノールを加えて結晶化させ桐山漏斗を用いて吸引濾過を行い、化合物11を1.3 g 得た。収率は84%であった。化合物11；1 - (3, 4, 5 - トリス(オクタデシロキシ)ベンジル) - 2, 3, 4, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロ - 1H - ピリミド [1, 2 - a] ピリミジン。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0126

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0126】

<参考例9；疎水性保持基を有するイソシアネートを用いた4-クロロベンジルアミンのスカベンジ>

4-クロロベンジルアミン141mg(1.0mmol)とN-(4-クロロベンジル)アセトアミド183mg(1.0mmol)をジクロロメタン20mlに溶解させた。溶液に参考例2で合成した化合物6を1.0g(1.1mmol)加え10分間攪拌した後、アセトニトリル50mlを加えた。室温で減圧下ジクロロメタンを留去させた後、桐山漏斗で結晶を濾過した。濾液を減圧留去すると、N-(4-クロロベンジル)アセトアミドが定量的に回収され、結晶は化合物15であった。化合物15；1-(4-クロロベンジル)-3-(3,4,5-トリス(オクタデシロキシ)フェニル)尿素。

## 【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0129

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0129】

<参考例10；疎水性保持基を有する塩基を用いたジケトピペラジン合成反応>

3,4,5-トリス(オクタデシロキシ)ベンジル-1-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-フェニルプロパノイル)ピロリジン-2-カルボキシレート278mg(0.2mmol)をジクロロメタン20mlに溶解させた。これに参考例6で合成した化合物11を205mg(0.2mmol)添加し、7時間攪拌させた。反応液にアセトニトリル50mlを加えた。室温で減圧下ジクロロメタンを留去させた後、桐山漏斗で結晶を濾過した。濾液を減圧留去し、ジケトピペラジンを35.1mg得た。収率は72%であった。

## 【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0132

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0132】

参考例10、比較例1、及び比較例2の反応を以下に示した。

## 【化43】



3,4,5-トリス(オクタデシロキシ)ベンジル-1-(2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ)-3-フェニルプロパノイル)ピロリジン-2-カルボキシレート

ジクロロメタン

ジケトピペラジン

## 【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0133

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0133】

参考例10、比較例1、及び比較例2の収率の比較を表1に示した。

【表 1】

	参考例 10	比較例 1	比較例 2
塩基試薬量 (当量)	1	6	6
反応時間 (時間)	7	21	21
収率 (%)	72	38	15

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2007/052996
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07B61/00, C07C41/22, C07C41/26, C07C43/225, C07C43/23, C07C67/08, C07C69/734, C07C217/84, C07C265/12, C07C273/18, C07C275/34, C07C281/20, C07D233/60, C07D487/04, C07F9/50		
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 1996-2007 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2001-122889 A (The Noguchi Institute), 08 May, 2001 (08.05.01), Claims; Par. Nos. [0020] to [0054] (Family: none)	1,6 2-5
X A	JP 2000-44493 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 15 February, 2000 (15.02.00), Claims; Par. Nos. [0015] to [0024] (Family: none)	1,6 2-5
X A	HAYASHI K. et al., Microwave-promoted Suzuki- Miyaura coupling reactions in a cycloalkane- based thermomorphic biphasic system, Tetrahedron Letters, 47, 2006.01.09, p.171-174	1,6 2-5
<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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 23 April, 2007 (23.04.07)	Date of mailing of the international search report 15 May, 2007 (15.05.07)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/052996

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	AZEFU Y. et al., Facile synthesis of stable lipid analogues processing a range of alkyl groups: application to artificial glycolipids, <i>Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry</i> , 10, 2002, p.4013-4022	1,6 2-5
X A	SATO R. et al., Synthesis of 3,4,5-tris (alkyloxy)benzyl glycosides as glycolipid analogues, <i>Journal of Carbohydrate Chemistry</i> , 23(6&7), 2004, p.375-388	1,6 2-5
X A	MARTINEZ-PALAU M. et al., Synthesis of luminescent N-arylcarbazoles by copper bronze-mediated reaction, <i>Letters in Organic Chemistry</i> , 1, 2004, p.231-237	1,2,6 3-5
X A	TAMIAKI H. et al., A novel protecting group for constructing combinatorial peptide libraries, <i>Bull. Chem. Soc. Jpn.</i> , 74, 2001, p.733-738	1,6 2-5
A	WO 03/018188 A1 (Japan Science and Technology Corp.), 06 March, 2003 (06.03.03), Claims & EP 1426101 A1 & US 2004/214989 A1	1-6
A	JP 2003-183298 A (Japan Science and Technology Corp.), 03 July, 2003 (03.07.03), Claims & EP 1426101 A1 & US 2004/214989 A1	1-6
A	CHIBA K. et al., A liquid-phase peptide synthesis in cyclohexane-based biphasic thermomorphic systems, <i>Chem. Commun.</i> , 2002, p.1766-1767	1-6
A	YAMAGUCHI T. et al., Macroscopic spinning chirality memorized in spin-coated films of spatially designed dendritic zinc porphyrin J-aggregates, <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> , 43, 2004, p.6350-6355	1-6
A	KISHIMURA A. et al., Phosphorescent organogels via "Metallophilic" interactions for reversible RGB-Color Switching, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 127(1), 2005, p.179-183	1-6

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/052996

**Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

(International Patent Classification (IPC))

*C07B61/00(2006.01)i, C07C41/22(2006.01)i, C07C41/26(2006.01)i,  
C07C43/225(2006.01)i, C07C43/23(2006.01)i, C07C67/08(2006.01)i,  
C07C69/734(2006.01)i, C07C217/84(2006.01)i, C07C265/12(2006.01)i,  
C07C273/18(2006.01)i, C07C275/34(2006.01)i, C07C281/20(2006.01)i,  
C07D233/60(2006.01)i, C07D487/04(2006.01)i, C07F9/50(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 7 / 0 5 2 9 9 6	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照			
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. C07B61/00, C07C41/22, C07C41/26, C07C43/225, C07C43/23, C07C67/08, C07C69/734, C07C217/84, C07C265/12, C07C273/18, C07C275/34, C07C281/20, C07D233/60, C07D487/04, C07F9/50			
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 1971-2007年 日本国実用新案登録公報 1996-2007年 日本国登録実用新案公報 1994-2007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 (STN), 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 請求の範囲の番号	
X A	JP 2001-122889 A (財団法人野口研究所) 2001.05.08, 特許請求の 範囲、段落【0020】～【0054】 (ファミリーなし)	1,6 2-5	
X A	JP 2000-44493 A (旭化成工業株式会社) 2000.02.15, 特許請求の範 囲、段落【0015】～【0024】 (ファミリーなし)	1,6 2-5	
X A	HAYASHI K. et al., Microwave-promoted Suzuki-Miyaura coupling reactions in a cycloalkane-based thermomorphic biphasic system, Tetrahedron Letters, 47, 2006.01.09, p.171-174	1,6 2-5	
<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 23.04.2007		国際調査報告の発送日 15.05.2007	
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) 品川 陽子	4H 3554
		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 0 7 / 0 5 2 9 9 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 請求の範囲の番号
X A	AZEFU Y. et al., Facile synthesis of stable lipid analogues processing a range of alkyl groups: application to artificial glycolipids, Bioorganic & Medicinal Chemistry , 10, 2002, p.4013-4022	1,6 2-5
X A	SATO R. et al., Synthesis of 3,4,5-tris(alkyloxy)benzyl glycosides as glycolipid analogues, Journal of Carbohydrate Chemistry, 23(6&7), 2004, p.375-388	1,6 2-5
X A	MARTINEZ-PALAU M. et al., Synthesis of luminescent N-arylcarbazoles by copper bronze-mediated reaction, Letters in Organic Chemistry, 1, 2004, p.231-237	1,2,6 3-5
X A	TAMIAKI H. et al., A novel protecting group for constructing combinatorial peptide libraries, Bull. Chem. Soc. Jpn., 74, 2001, p.733-738	1,6 2-5
A	WO 03/018188 A1 (科学技術振興事業団) 2003.03.06, 特許請求の範囲 & EP 1426101 A1 & US 2004/214989 A1	1-6
A	JP 2003-183298 A (科学技術振興事業団) 2003.07.03, 特許請求の範囲 & EP 1426101 A1 & US 2004/214989 A1	1-6
A	CHIBA K. et al., A liquid-phase peptide synthesis in cyclohexane-based biphasic thermomorphic systems, Chem. Commun., 2002, p.1766-1767	1-6
A	YAMAGUCHI T. et al., Macroscopic spinning chirality memorized in spin-coated films of spatially designed dendritic zinc porphyrin J-aggregates, Angew. Chem. Int. Ed., 43, 2004, p.6350-6355	1-6
A	KISHIMURA A. et al., Phosphorescent organogels via "Metallophilic" interactions for reversible RGB-Color Switching, J. Am. Chem. Soc., 127(1), 2005, p.179-183	1-6

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2007/052996

## 発明の属する分野の分類

C07B61/00(2006.01)i, C07C41/22(2006.01)i, C07C41/26(2006.01)i, C07C43/225(2006.01)i,  
C07C43/23(2006.01)i, C07C67/08(2006.01)i, C07C69/734(2006.01)i,  
C07C217/84(2006.01)i, C07C265/12(2006.01)i, C07C273/18(2006.01)i,  
C07C275/34(2006.01)i, C07C281/20(2006.01)i, C07D233/60(2006.01)i,  
C07D487/04(2006.01)i, C07F9/50(2006.01)i

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 C 281/20	(2006.01)	C 0 7 C	281/20	
C 0 7 C 273/18	(2006.01)	C 0 7 C	43/23	C
C 0 7 C 275/34	(2006.01)	C 0 7 C	273/18	
C 0 7 C 227/18	(2006.01)	C 0 7 C	275/34	
C 0 7 C 229/22	(2006.01)	C 0 7 C	227/18	
C 0 7 F 9/50	(2006.01)	C 0 7 C	229/22	
C 0 7 D 233/60	(2006.01)	C 0 7 F	9/50	
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D	233/60	1 0 4
		C 0 7 D	487/04	1 4 8
		C 0 7 D	487/04	1 4 0

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

(72) 発明者 河野 悠介

東京都小金井市中町2 - 2 4 - 1 6 J I T S U B O株式会社内

Fターム(参考) 4C050 AA01 BB04 BB08 CC08 EE03 FF05 GG01 GG03 HH01  
 4H006 AA01 AA02 AA03 AB40 AB81 AC30 AC41 AC48 AC52 AC55  
 AC57 AC59 BD70 BJ50 BN10 BP30 BT12 BT50 BU38 GP20  
 GP22 KA52  
 4H050 AA03 AB81

(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。