(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年5月17日(17.05.2018)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2018/088527 A1

(51) 国際特許分類:
C07F 7/18 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2017/040598

(22) 国際出願日： 2017年11月10日(10.11.2017)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2016-220173 2016年11月11日(11.11.2016) JP
特願 2017-185936 2017年9月27日(27.09.2017) JP

(71) 出願人: 積水メディカル株式会社(SEKISUI MEDICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1030027 東京都中央区日本橋二丁目１番３号 Tokyo (JP).

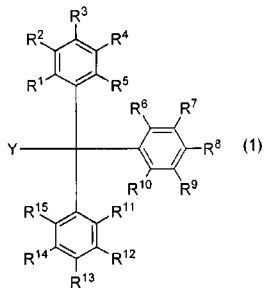
(72) 発明者: 矢野 真也(YANO, Shinya); 〒1030027 東京都中央区日本橋二丁目１番３号 積水メディカル株式会社内 Tokyo (JP). 窪田 秀樹(KUBOTA, Hideki); 〒1030027 東京都中央区日本橋二丁目１番３号 積水メディカル株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所(THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町１丁目３番８号 沢の鶴人形町ビル Tokyo (JP).

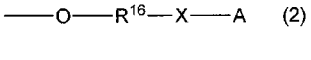
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

(54) **Title:** NOVEL TRITYL PROTECTING AGENT

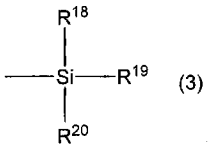
(54) 発明の名称： 新規トリチル保護剤



(1)



(2)



(3)

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to develop a protecting group that does not immobilize or insolubilize a compound in which a functional group is protected, and that allows easy separation and purification after a reaction. Provided is a trityl compound represented by general formula (1) (in the formula: Y is a hydroxy group or a halogen atom; at least one of R^1 to R^{15} is a group represented by formula (2), and the remainder is a hydrogen atom, a halogen atom, a C_1-C_4 alkyl group, or a C_1-C_4 alkoxy group; R^{16} is a straight-chain or branched-chain C_1-C_{16} alkylene group; X is O or $CONR^{17}$ (where R^{17} is a hydrogen atom or a C_1-C_4 alkyl group); and A is a group represented by formula (3) or the like (where R^{18}, R^{19}, and R^{20} are, being the same or different, a straight-chain or branched-chain C_1-C_6 alkyl group, or an aryl group which may have a substituent group).

(57) 要約：官能基を保護した化合物を固体化又は不溶化させず、反応後の分離、精製を容易ならしめる保護基を開発することにある。一般式（１）（式中、Ｙはヒドロキシ基又はハロゲン原子を示し、R^1～R^{15}のうちの少なくとも１個は式（２）で表される基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数１～４のアルキル基又は炭素数１～４のアルコキシ基を示し；R^{16}は炭素数１～１６の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基を示し；ＸはＯ又はＣＯＮＲ^{17}（ここでR^{17}は水素原子又は炭素数１～４のアルキル基を示す）を示し；Ａは式（３）等（ここで、R^{18}、R^{19}及びR^{20}は、同一又は異なって、炭素数１～６の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基を示す）で表される基を示す）で表されるトリチル化合物。

WO 2018/088527 A1

［続葉有］

CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

明　細　書

発明の名称 ： 新規トリチル保護剤

技術分野

[0001]　本発明は、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アミド基、メルカプト基等の保護剤として有用な新規トリチル化合物に関する。

背景技術

[0002]　ペプチド合成や種々の化合物の合成において、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アミド基やメルカプト基等の官能基を保護して反応させる必要が生じることがある。そのような保護基としては、簡便な方法により保護ができ、かつ穏和な条件で脱離できるものが望まれる。例えば、カルボキシ基の保護基としては、ベンジルエステル（Ｂｎ）、ｔｅｒｔ－ブチルエステル等が知られている。また、最近、ベンジルアルコール系化合物、トリチル系化合物、フルオレン系化合物が保護基として有用であることが報告されている（特許文献１、２、３）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特許第５９２９７５６号公報

特許文献2：特許第５１１３１１８号公報

特許文献3：国際公開第２０１０／１０４１６９号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004]　しかしながら、従来の保護基で官能基を保護した化合物は、析出しやすい欠点があった。特にペプチド合成においては有機溶媒にも不溶になってしまうため、反応後の化合物の分離、精製が困難になることがしばしばであった。この分離、精製の困難性は、縮合反応が連続して行なわれるペプチド合成においては大きな問題であった。

[0005]　従って、本発明の課題は、官能基を保護した化合物を固体化又は不溶化さ

せずに有機溶媒に溶解させることにより、反応後の分離、精製を容易ならしめる保護基を提供することにある。

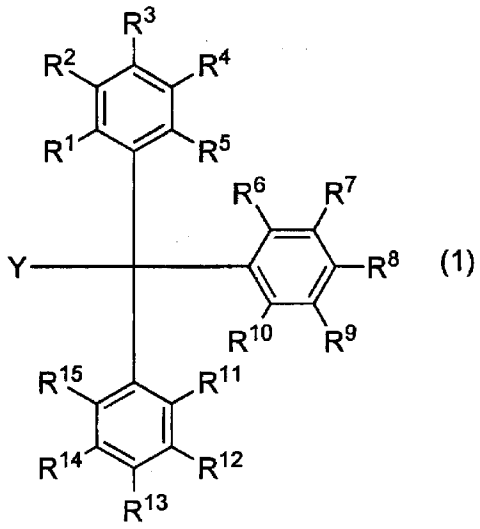
課題を解決するための手段

[0006] そこで本発明者は、トリチル化合物の置換基について種々検討した結果、ベンゼン環上にオキシアルキレン基を介し末端に置換シリルオキシ基を有するトリチル化合物を開発した。このトリチル化合物はヘテロ原子の保護剤として有用であり、このトリチル化合物を用いて官能基を保護したペプチド等の有機化合物は有機溶媒中で析出しにくく、液－液相分離の操作により分離精製が容易となる特徴を有することを見出し、本発明を完成した。

[0007] すなわち、本発明は、次の〔１〕～〔８〕を提供するものである。

[0008] 〔１〕一般式（１）

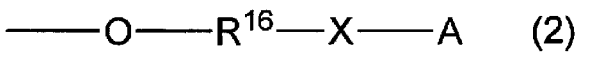
[0009] [化1]



(1)

[0010] （式中、Ｙはヒドロキシ基又はハロゲン原子を示し、R^{1}～R^{15}のうちの少なくとも１個は式（２）

[0011] [化2]



(2)

[0012] で表される基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数１～４のアルキル基又は炭素数１～４のアルコキシ基を示し；

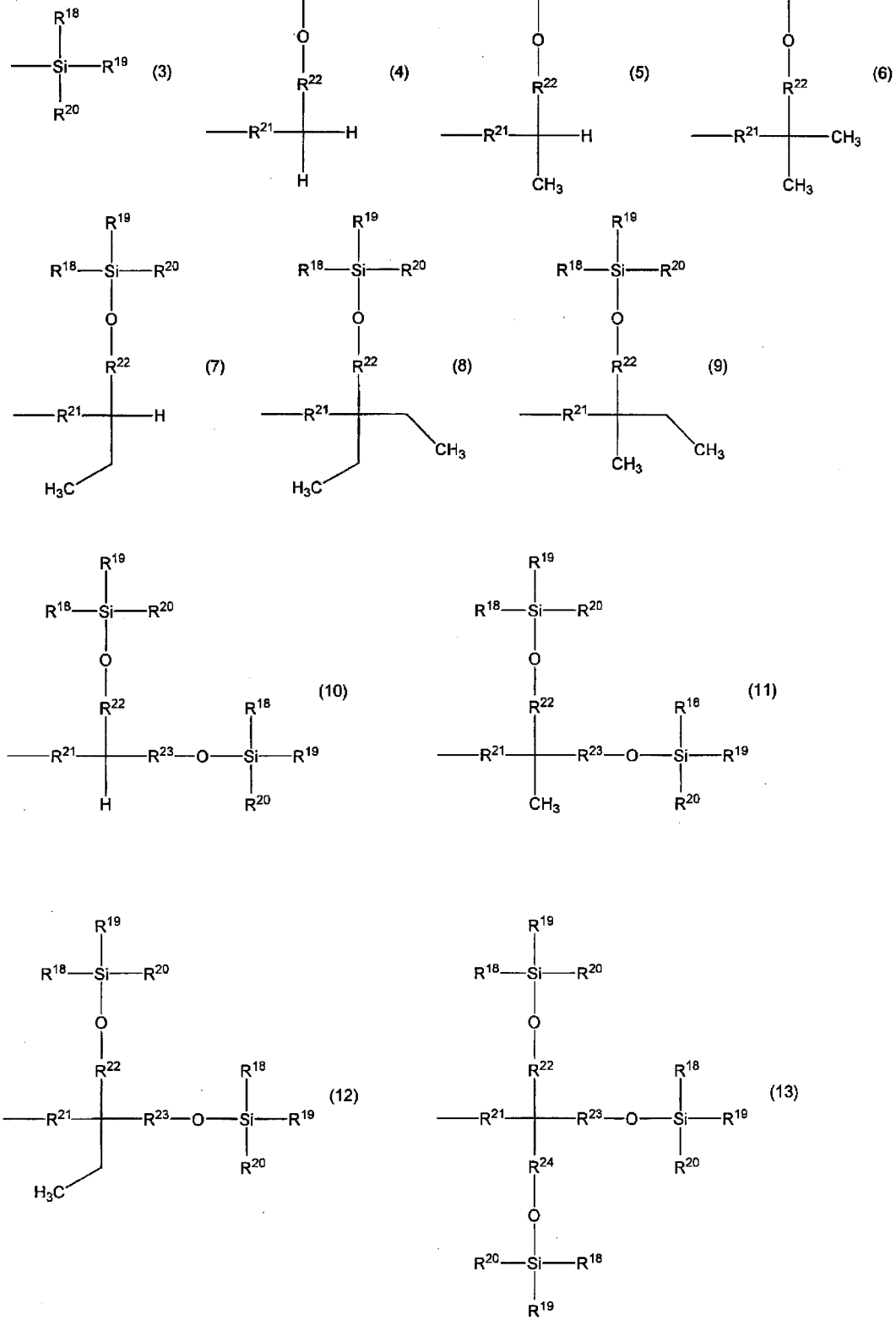
R^{16}は炭素数１～１６の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基を示し；

ＸはＯ又はＣＯＮＲ^{17}（ここでR^{17}は水素原子又は炭素数１～４のアルキル基を示す）を示し；

Ａは式（３）、（４）、（５）、（６）、（７）、（８）、（９）、（１０）、（１１）、（１２）又は（１３）

[0013]

[化3]



[0014] （ここで、R^{18}、R^{19}及びR^{20}は、同一又は異なって、炭素数１～６の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基を示し；R^{21}は単結合又は炭素数１～３の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基を示し、R^{22}、R^{23}及びR^{24}はそれぞれ、炭素数１～３の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基を示す）

で表される基を示す）

で表されるトリチル化合物。

〔２〕Ｙがヒドロキシ基、塩素原子、又は臭素原子である〔１〕記載のトリチル化合物。

〔３〕R^{1}～R^{15}のうち少なくとも１個が式（２）で表される基であり、残余が水素原子又はハロゲン原子である〔１〕又は〔２〕記載のトリチル化合物。

〔４〕R^{16}が炭素数２～１６の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基である〔１〕～〔３〕のいずれかに記載のトリチル化合物。

〔５〕式（２）で表される基が２－ｔ－ブチルジメチルシリルオキシエトキシ基又は３－ｔ－ブチルジメチルシリルオキシプロポキシ基である場合を除く〔１〕～〔４〕のいずれかに記載のトリメチル化合物。

〔６〕R^{16}が炭素数６～１６の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基である〔１〕～〔５〕のいずれかに記載のトリチル化合物。

〔７〕R^{21}が単結合又はメチレン基であり、R^{22}、R^{23}及びR^{24}がメチレン基である〔１〕～〔６〕のいずれかに記載のトリチル化合物。

〔８〕〔１〕～〔７〕のいずれかに記載のトリチル化合物からなるカルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アミド基又はメルカプト基の保護剤。

発明の効果

[0015] 本発明のトリチル化合物（１）を用いて官能基を保護した化合物は、液状になりやすく、また溶媒への溶解性が向上するため、縮合反応後の分離、精製が容易である。

医薬、農薬等様々な化学物質の製造工程において、原料や中間体の不溶化、固化が支障となっている場合、原料や中間体化合物に本発明のトリチル化

合物（１）を結合させることで、これらの液状性、溶解性を向上させ、これらの問題点を解決することができる。

発明を実施するための形態

[0016] 一般式（１）で表される本発明のトリチル化合物は、R^1～R^{15}の少なくとも１個が式（２）の構造を有する点に特徴がある。かかる構造を有することにより、このトリチル化合物（１）を用いて保護した化合物が液状になりやすく、また溶媒への溶解性が顕著に向上する。

[0017] 一般式（１）中、Ｙはヒドロキシ基又はハロゲン原子を示す。ここで、ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子が挙げられる。

[0018] Ｙとしては、ヒドロキシ基、塩素原子又は臭素原子が好ましい。

[0019] 本発明のトリチル化合物は、R^1～R^{15}のうち、少なくとも１個が式（２）で示される基を示すが、このうち１～２個が式（２）で示される基であることが、保護基導入化合物の溶解性、また保護基の脱離性の点で好ましい。

[0020] 残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数１～４のアルキル基又は炭素数１～４のアルコキシ基である。ここで、R^1～R^{15}で示される残余のハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、このうち塩素原子、フッ素原子が好ましい。さらに置換位置としては、オルト位が好ましい。残余の炭素数１～４のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ｎ－ブチルオキシ基等が挙げられ、このうちメトキシ基が好ましい。また、炭素数１～４のアルキル基としては、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基等が挙げられ、このうちメチル基、エチル基がより好ましい。

[0021] R^{16}は炭素数１～１６の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基を示す。当該アルキレン基のうち、炭素数２以上１６以下の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基が好ましく、炭素数６以上１６以下の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基がより好ましく、炭素数８以上１４以下の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基がさらに好ま

しく、炭素数８以上１２以下の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基がさらに好ましい。当該アルキレン基の具体例としては、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、ヘプタメチレン基、オクタメチレン基、ナノメチレン基、デカメチレン基、ウンデカメチレン基、ドデカメチレン基、テトラデカメチレン基等が挙げられる。

[0022] ＸはＯ又はＣＯＮＲ^{17}を示す。

ここでＲ^{17}は水素原子又は炭素数１～４のアルキル基を示し、水素原子が好ましい。

[0023] Ａは、式（３）、（４）、（５）、（６）、（７）、（８）、（９）、（１０）、（１１）、（１２）又は（１３）で示される基を示す。Ｒ^{18}、Ｒ^{19}及びＲ^{20}は、同一又は異なって、炭素数１～６の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基を示す。ここで炭素数１～６のアルキル基としては、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ｎ－ペンチル基、ｎ－ヘキシル基等が挙げられる。このうち、炭素数１～４のアルキル基がより好ましく、メチル基、ｔｅｒｔ－ブチル、イソプロピル基がさらに好ましい。

置換基を有していてもよいアリール基としては、炭素数６～１０のアリール基が挙げられ、具体的には炭素数１～３のアルキル基が置換してもよいフェニル基、ナフチル基等が挙げられる。このうち、フェニル基がさらに好ましい。

[0024] Ｒ^{21}は、単結合又は炭素数１～３の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基を示す。炭素数１～３の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基が挙げられるが、このうち単結合が特に好ましい。

[0025] Ｒ^{22}、Ｒ^{23}及びＲ^{24}は、それぞれ炭素数１～３の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基を示す。炭素数１～３の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基としては、メチレ

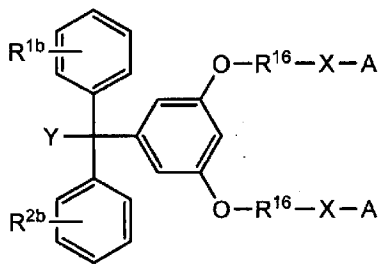
ン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基が挙げられるが、メチレン基が特に好ましい。

[0026] 一般式（１）において、Ｙがヒドロキシ基、塩素原子又は臭素原子であり；Ｒ[1]～Ｒ[15]のうち少なくとも１個、好ましくは１～２個が式（２）で示される基であり、残余が水素原子、塩素原子又はフッ素原子であり；Ｒ[16]が炭素数２～１６の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基であり；Ｒ[21]が単結合又はメチレン基であり；Ｒ[22]、Ｒ[23]及びＲ[24]がメチレン基である化合物がより好ましい。

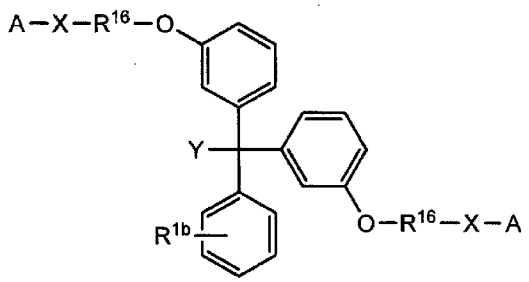
また、一般式（２）において、Ｒ[16]が炭素数６～１６の直鎖又は分岐鎖のアルキル基であり；ＸはＯ又はＣＯＮＨであり；Ａは、式（３）又は（１３）で示される基であり；Ｒ[18]、Ｒ[19]及びＲ[20]は、同一又は異なって、炭素数１～４のアルキル基であり；Ｒ[21]は単結合であり；Ｒ[22]、Ｒ[23]及びＲ[24]はメチレン基である化合物がより好ましい。

[0027] ここで、式（２）で示される基が結合した状態の好ましい具体例を次に示す。式（２）で示される基としては、２－ｔ－ブチルジメチルシリルオキシエトキシ基又は３－ｔ－ブチルジメチルシリルオキシプロポキシ基は除かれるのが好ましい。

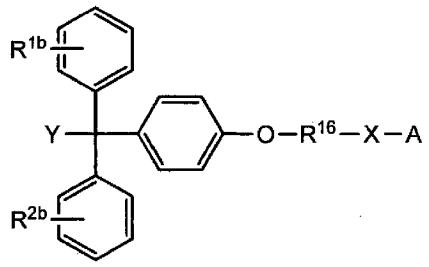
[0028] [化4]



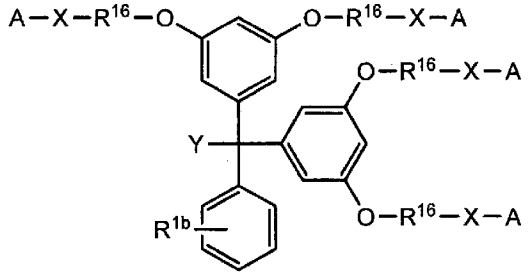
(1-1)



(1-3)



(1-2)



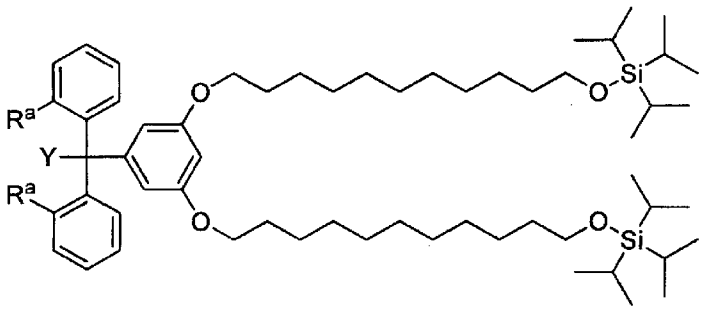
(1-4)

[0029] （式中、R^{1b}及びR^{2b}は水素原子、ハロゲン原子を示し、Ｙ、Ａ、Ｘ及びR^{16}は前記と同じ）

[0030] 本発明のトリチル化合物（１）の具体例としては、次の（ａ）～（ｅ）が挙げられる。（ａ）～（ｅ）中、Ｙはヒドロキシ基又はハロゲン原子を示す。

[0031] （ａ）ＴＩＰＳ２型－（ＭＭ）－ＯＯ保護剤

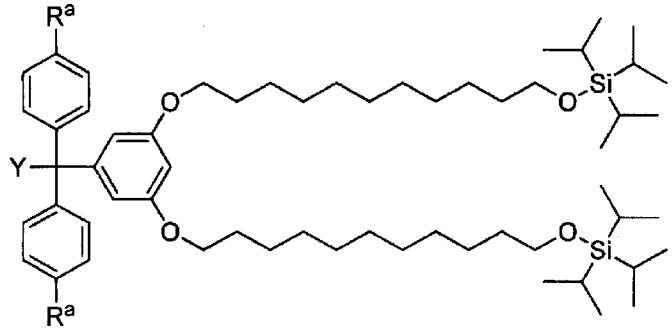
[0032] [化5]



[0033] （式中、R^aは水素原子又はハロゲン原子を示す。）

[0034] （ｂ）ＴＩＰＳ２型－（ＭＭ）－ＰＰ保護剤

[0035] [化6]

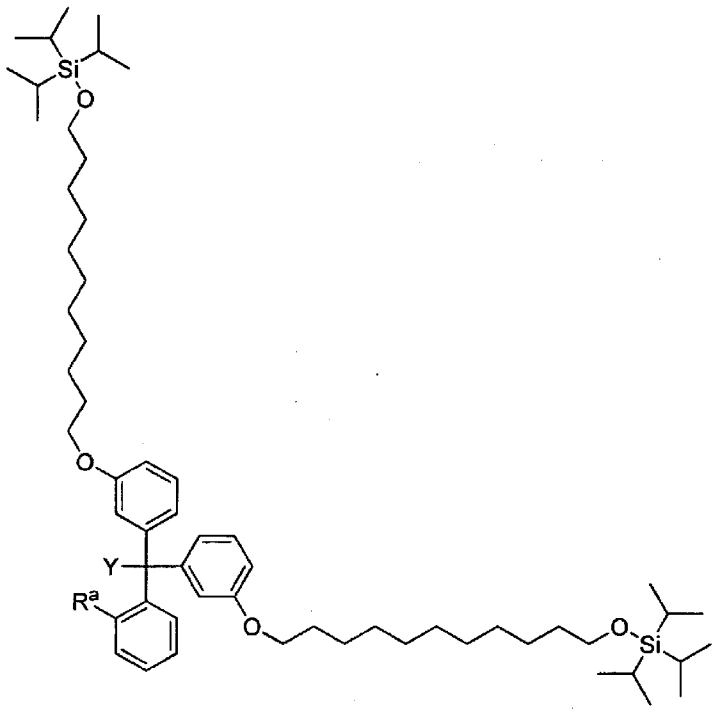


[0036] （式中、R^aは水素原子又はハロゲン原子を示す。）

[0037] （ｃ）ＴＩＰＳ２型－（Ｍ）（Ｍ）－Ｏ保護剤

[0038]

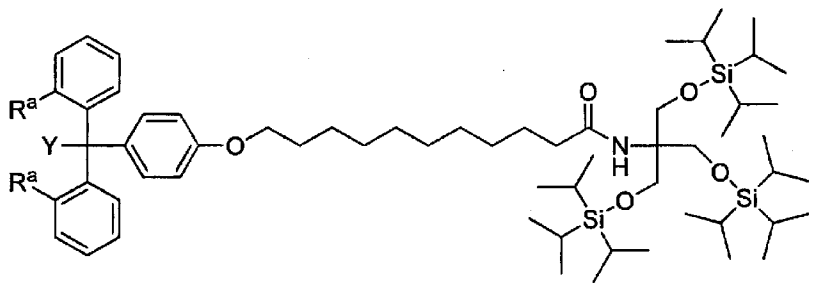
[化7]



[0039] （式中、R^aは水素原子又はハロゲン原子を示す。）

[0040] （ｄ）ＴＩＰＳ３型－（Ｐ）－ＯＯ保護剤

[0041] [化8]

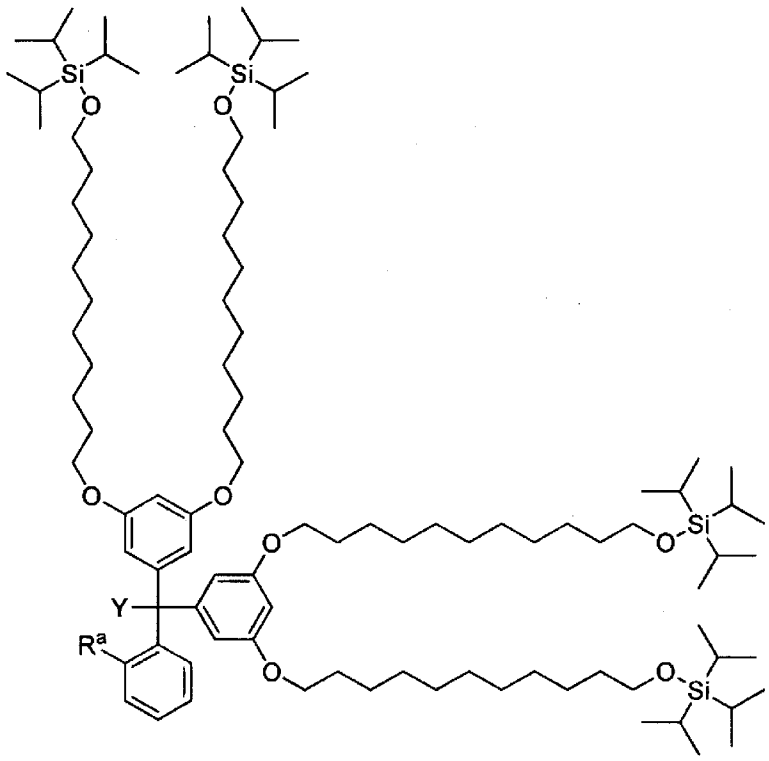


[0042] （式中、R^aは水素原子又はハロゲン原子を示す。）

[0043] （ｅ）ＴＩＰＳ４型－（ＭＭ）（ＭＭ）－Ｏ保護剤

[0044]

[化9]

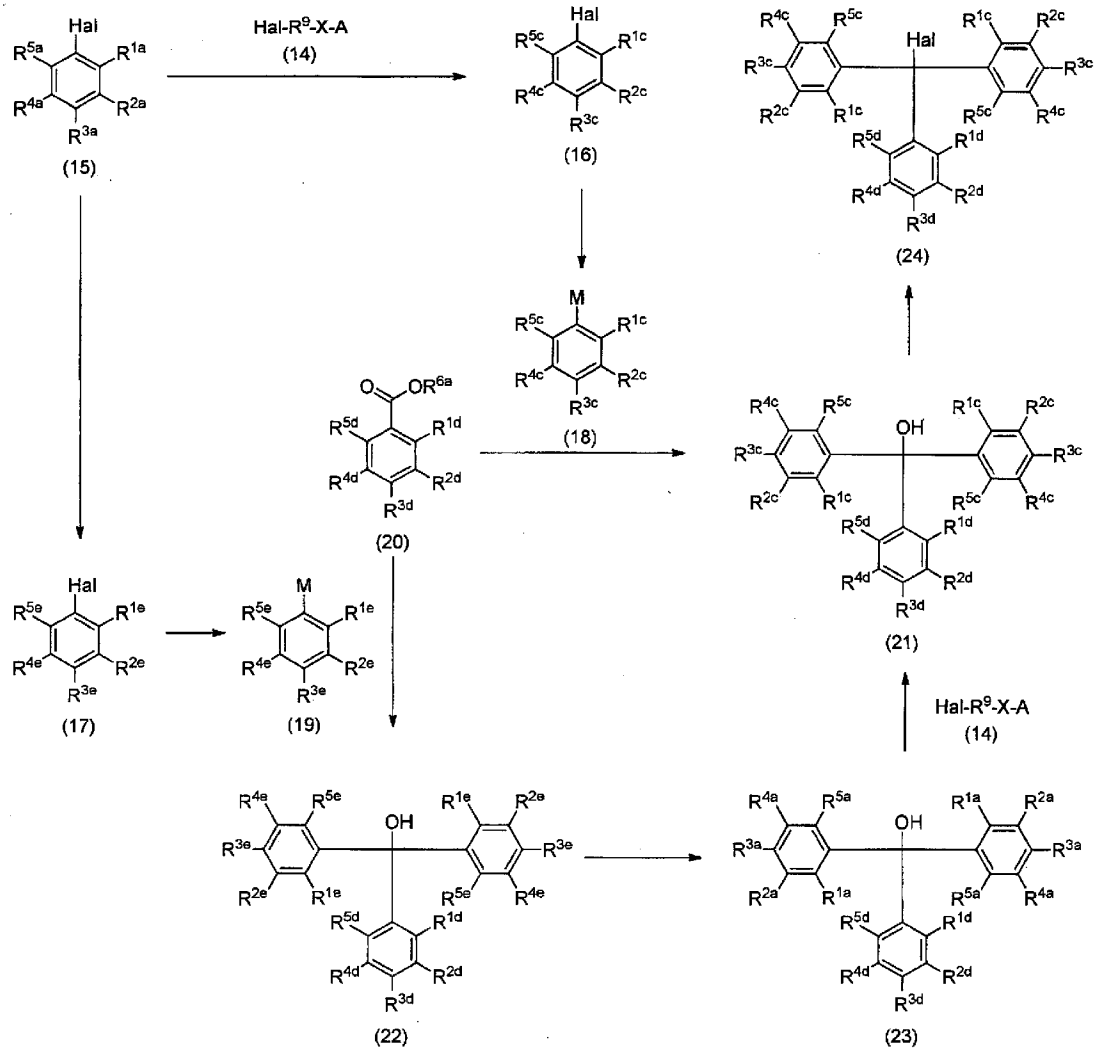


[0045] （式中、R^aは水素原子又はハロゲン原子を示す。）

[0046] 本発明のトリチル化合物（１）は、例えば以下に示す反応式に従って製造することができる。

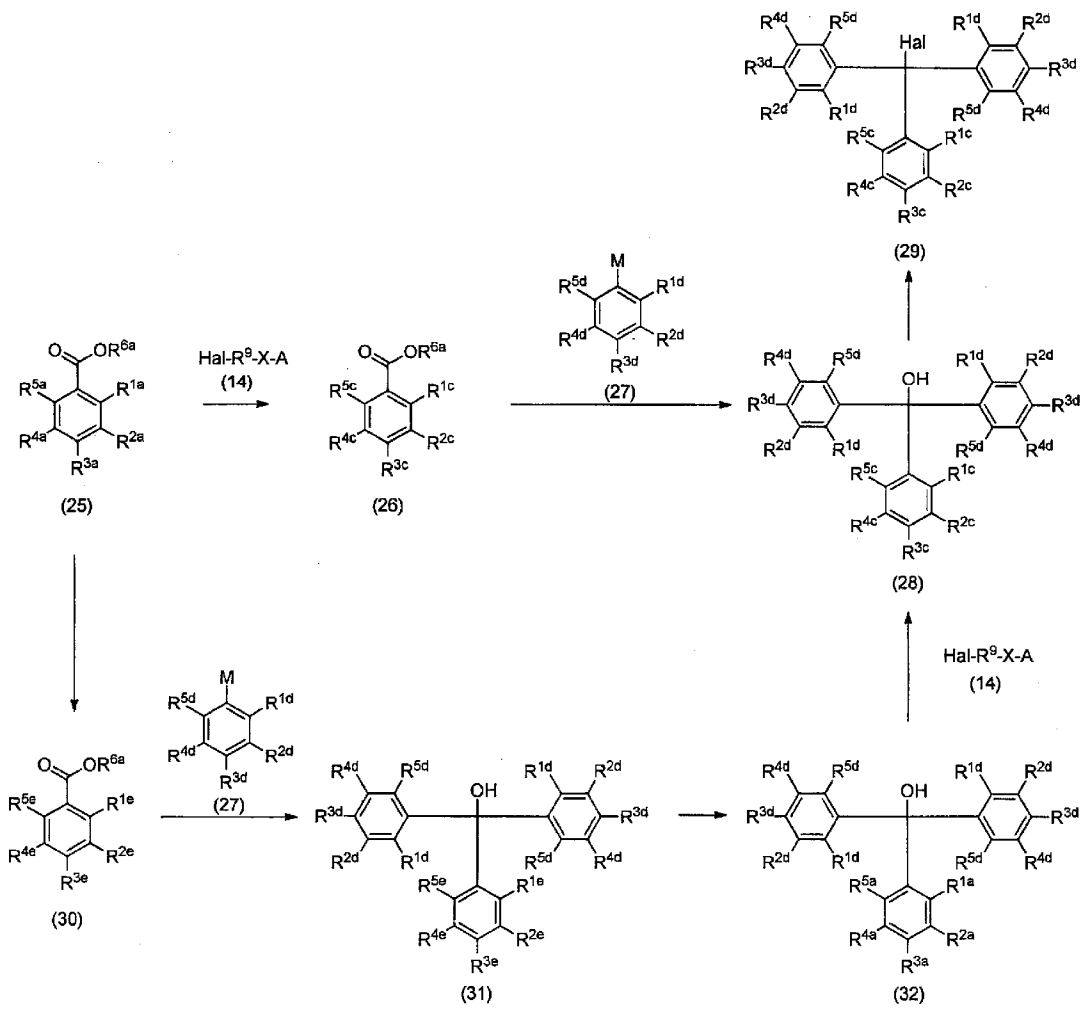
[0047]

[化10]



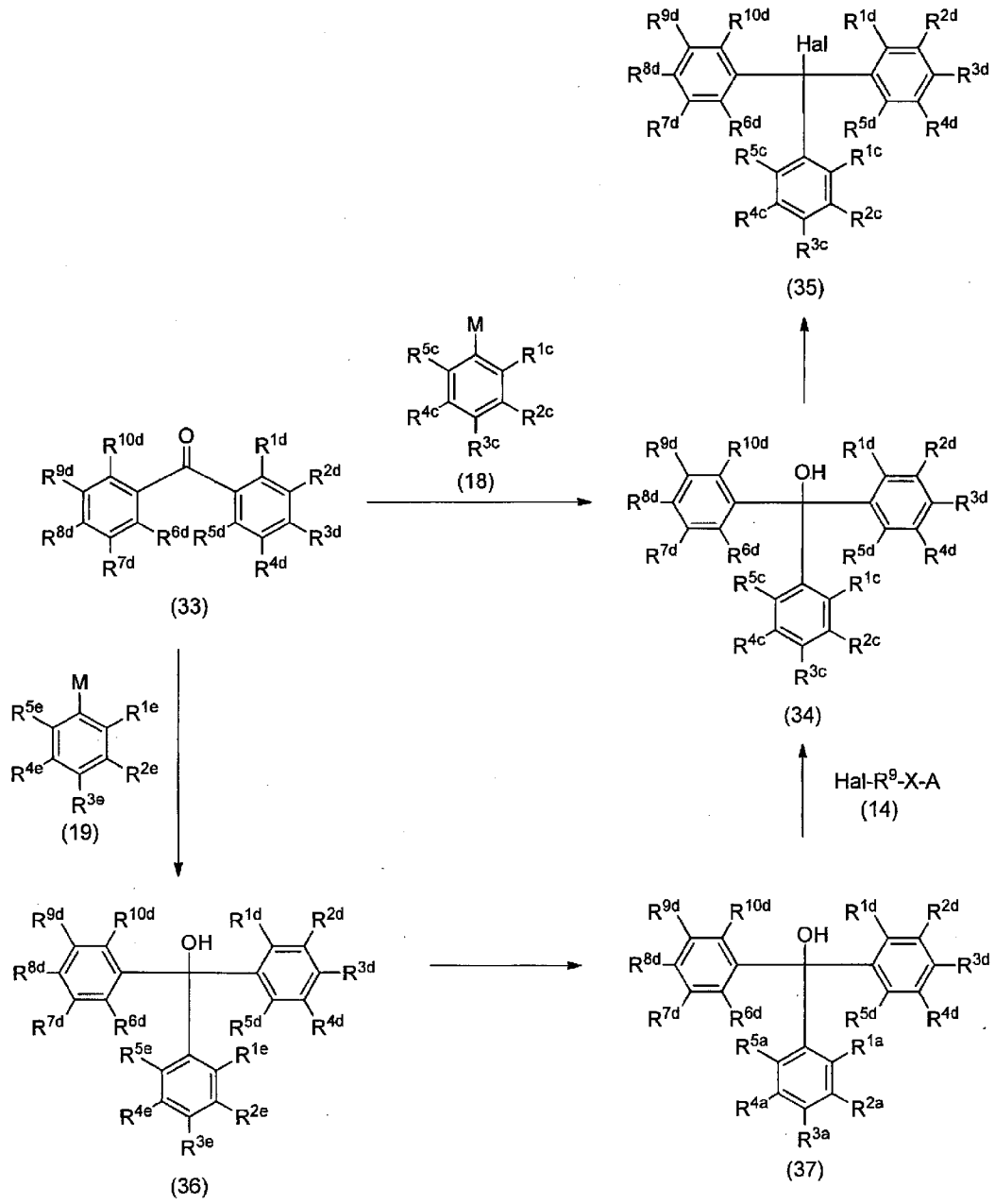
[0048]

[化11]



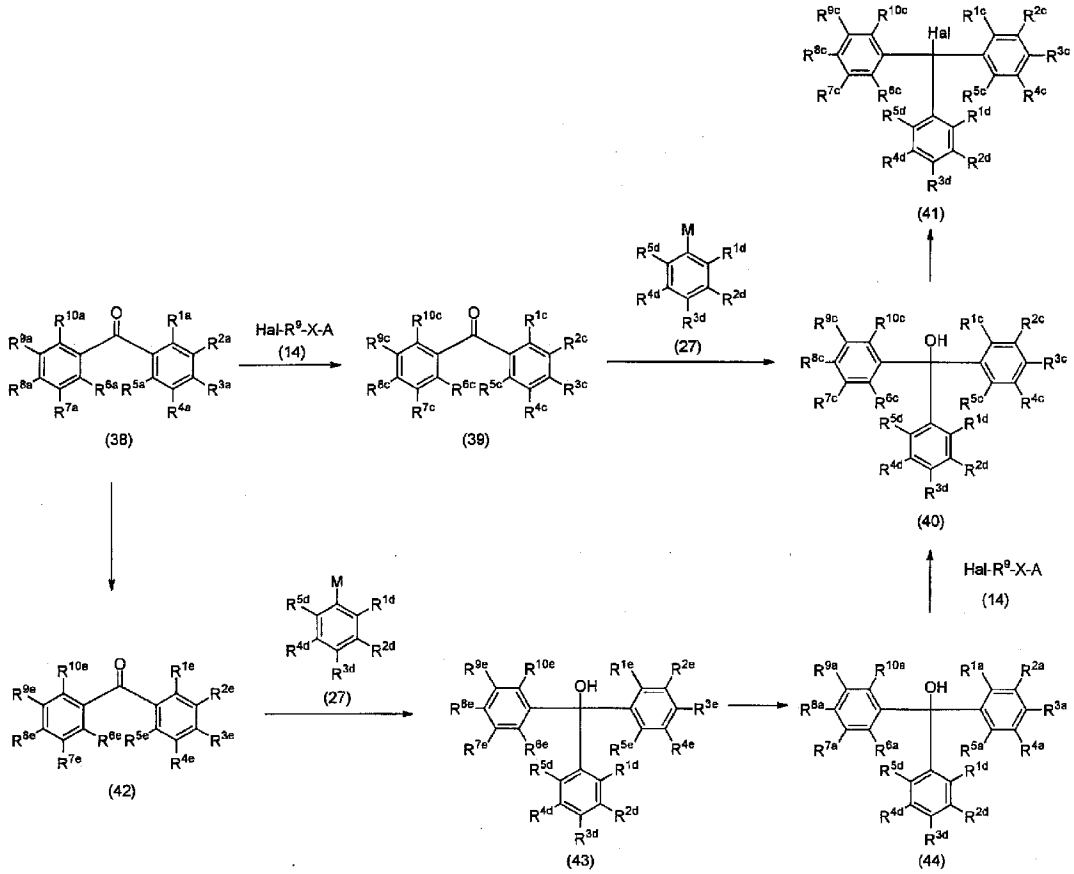
[0049]

[化12]



[0050]

[化13]



[0051] （式中、Ｈａｌはハロゲン原子を示し、Ｒ^{1a}～Ｒ^{10a}のうち少なくとも１個は水酸基を示し、残余は水素原子、炭素数１～４のアルキル基又は炭素数１～４のアルコキシ基を示し、Ｒ^{6a}は炭素数１～３のアルキル基を示し、Ｒ^{1c}～Ｒ^{10c}のうち少なくとも１個は式（２）で表わされる基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数１～４のアルキル基又は炭素数１～４のアルコキシ基を示し、Ｒ^{1d}～Ｒ^{10d}は水素原子、ハロゲン原子、炭素数１～４のアルキル基又は炭素数１～４のアルコキシ基を示し、Ｒ^{1e}～Ｒ^{10e}のうち少なくとも１個は－ＯＴＢＳ、－ＯＴＩＰＳ、又は－ＯＴＢＤＰＳを示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数１～４のアルキル基又は炭素数１～４のアルコキシ基を示し、ＭはＭｇＢｒ又はＬｉを示す。）

[0052] シリルオキシ化アルキルハライド（１４）とハロゲン化アリール化合物（１５）とを反応させて、シリルオキシ化アリール化合物（１６）を得、次い

で金属試薬と反応させて有機金属試薬（１８）が得られる。有機金属試薬（１８）とエステル化合物（２０）を反応させ、水酸基を有するトリチル化合物（２１）が得られる。さらに、これをハロゲン化することにより、式（２４）の化合物が得られる。或いは、ハロゲン化アリール化合物（１５）の水酸基をシリルエーテルで保護した後、金属試薬と反応させて有機金属試薬（１９）を得、エステル化合物（２０）と反応させ、式（２２）の化合物が得られる。次いで式（２２）の化合物の保護基を脱保護して式（２３）の化合物を得、シリルオキシ化アルキルハライド（１４）と反応させ、式（２１）の化合物を得ることもできる。

シリルオキシ化アルキルハライド（１４）とエステル化合物（２５）とを反応させて、シリルオキシ化エステル化合物（２６）を得、次いで有機金属試薬（２７）と反応させて、水酸基を有するトリチル化合物（２８）の化合物が得られる。さらに、これをハロゲン化することにより、式（２９）の化合物が得られる。また、エステル化合物（２５）の水酸基をシリルエーテルで保護した後、有機金属試薬（２７）と反応させて、式（３１）の化合物が得られる。次いで式（３１）の化合物の保護基を脱保護して式（３２）の化合物を得、シリルオキシ化アルキルハライド（１４）と反応させ、式（２８）の化合物が得られる。

ケトン化合物（３３）を有機金属試薬（１８）と反応させ、式（３４）の化合物を得、水酸基を有するトリチル化合物（３４）をハロゲン化することにより、式（３５）の化合物が得られる。或いは、ケトン化合物（３３）を有機金属試薬（１９）と反応させ、式（３６）の化合物を得、次いで式（３６）の化合物の保護基を脱保護して式（３７）の化合物を得、シリルオキシ化アルキルハライド（１４）と反応させ、式（３４）の化合物を得ることもできる。

ケトン化合物（３８）とシリルオキシ化アルキルハライド（１４）とを反応させて、シリルオキシ化ケトン化合物（３９）を得、次いで有機金属試薬（２７）と反応させて、水酸基を有するトリチル化合物（４０）の化合物が

得られる。さらに、これをハロゲン化することにより、式（４１）の化合物が得られる。或いは、ケトン化合物（３８）の水酸基をシリルエーテルで保護した後、有機金属試薬（２７）と反応させ、式（４３）の化合物が得られる。次いで式（４３）の化合物の保護基を脱保護して式（４４）の化合物を得、シリルオキシ化アルキルハライド（１４）と反応させ、式（４０）の化合物を得ることもできる。

[0053] 原料であるシリルオキシ化アルキルハライド（１４）は、例えばハロゲン化アルコールとシリル化剤とを塩基の存在下に反応させることにより製造することができる。化合物（１４）中のハロゲン原子としては、臭素原子等が挙げられる。

また、式（１５）の化合物から式（１７）の化合物、式（２５）の化合物から式（３０）の化合物、及び、式（３８）の化合物から式（４２）の化合物を得る反応も、上記と同様に、アルコールとシリル化剤とを塩基の存在下に反応させることにより製造することができる。

[0054] 上記反応に用いられるシリル化剤としては、塩化トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳＣＩ）、臭化トリイソプロピルシリル、ヨウ化トリイソプロピルシリル、メタンスルホニルトリイソプロピルシリル、トリフルオロメタンスルホニルイソプロピルシリル、ｐ－トルエンスルホニルトリイソプロピルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルクロロシラン（ＴＢＤＰＳＣＩ）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルクロロシラン（ＴＢＳＣＩ）等が挙げられる。

塩基としては、ＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ、ＤＢＵ、ジアザビシクロノネン（ＤＢＮ）、ＤＡＢＣＯ、イミダゾール、Ｎ－メチルイミダゾール、Ｎ、Ｎ－ジメチルアニリン、ピリジン、２、６－ルチジン、ＤＭＡＰ、ＬＤＡ、ＮａＯＡｃ、ＭｅＯＮａ、ＭｅＯＫ、リチウムヘキサメチルジシラジド（ＬＨＭＤＳ）、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（ＮａＨＭＤＳ）等の有機塩基、Na_2CO_3、$NaHCO_3$、ＮａＨ、$NaNH_2$、K_2CO_3、Cs_2CO_3等の無機塩基が挙げられる。

溶媒としては、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、ジエチルエーテル、

ジイソプロピルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル（ＣＰＭＥ）、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル等のニトリル類、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、Ｎ－メチルピロリドン等のラクタム類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化水素類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

反応は、例えば０℃～１００℃で１時間～２４時間行えばよい。

[0055] シリルオキシ化アルキルハライド（１４）と式（１５）の化合物との反応、シリルオキシ化アルキルハライド（１４）と式（２３）の化合物との反応、シリルオキシ化アルキルハライド（１４）と式（２５）の化合物との反応、シリルオキシ化アルキルハライド（１４）と式（３２）の化合物との反応、シリルオキシ化アルキルハライド（１４）と式（３７）の化合物との反応、シリルオキシ化アルキルハライド（１４）と式（３８）の化合物との反応、及び、シリルオキシ化アルキルハライド（１４）と式（４４）の化合物との反応は、塩基の存在下に反応させることにより合成できる。

[0056] 上記反応に用いられる塩基としては、ＴＥＡ、ＤＩＰＥＡ、ＤＢＵ、ＤＢＮ、ＤＡＢＣＯ、イミダゾール、Ｎ－メチルイミダゾール、Ｎ、Ｎ－ジメチルアニリン、ピリジン、２、６－ルチジン、ＤＭＡＰ、ＬＤＡ、ＮａＯＡｃ、ＭｅＯＮａ、ＭｅＯＫ、リチウムヘキサメチルジシラジド（ＬＨＭＤＳ）、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（ＮａＨＭＤＳ）等の有機塩基、Na_2CO_3、$NaHCO_3$、ＮａＨ、K_2CO_3、Cs_2CO_3等の無機塩基が挙げられる。

溶媒としては、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ＣＰＭＥ、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル等のニトリル類、ＤＭＦ、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、Ｎ－メチルピロリドン等のラクタム類、クロロホルム、ジ

クロロメタンなどのハロゲン化水素類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

反応は、例えば４０℃～１５０℃で１時間～２４時間行えばよい。

[0057] 式（２０）の化合物から式（２１）の化合物、式（２０）の化合物から式（２２）の化合物、式（２６）の化合物から式（２８）の化合物、式（３０）の化合物から式（３１）の化合物、式（３３）の化合物から式（３４）の化合物、式（３３）の化合物から式（３６）の化合物、式（３９）の化合物から式（４０）の化合物、及び、式（４２）の化合物から式（４３）の化合物を得るには、有機金属試薬（１８）、（１９）又は（２７）と反応させる手段が挙げられる。

有機金属試薬としては、ハロゲン化アリールから調製できるグリニャール試薬、若しくはリチウム試薬等が挙げられる。溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ＣＰＭＥ、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類またはこれらの混合溶媒が挙げられる。反応は、例えば－４８℃～１００℃で０．５時間～４８時間行うのが好ましい。

[0058] 式（２２）の化合物から式（２３）の化合物、式（３１）の化合物から式（３２）の化合物、式（３６）の化合物から式（３７）の化合物、及び、式（４３）から式（４４）の化合物を得るには、脱保護剤を反応させる手段が挙げられる。

脱保護剤としては、ＴＢＡＦ（テトラブチルアンモニウムフルオリド）、フッ化ピリジン錯体、フッ化水素トリエチルアミン錯体、フッ化アンモニウム等が挙げられる。溶媒としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ＣＰＭＥ、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化水素類またはこれらの混合溶媒が挙げられる。反応は、例えば０℃～８０℃で１時間～２４時間行うのが好ましい。

[0059] 式（２１）の化合物から式（２４）の化合物、式（２８）の化合物から式

（２９）の化合物、式（３４）の化合物から式（３５）の化合物、及び、式（４０）の化合物から式（４１）の化合物を得るには、例えばハロゲン化剤を反応させることにより製造することができる。式（２４）、（２９）、（３５）、及び（４１）中のハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子等が挙げられる。

ハロゲン化剤としては、塩化チオニル／ピリジン、塩化アセチル、PCl_3、ＮＣＳ、ＨＣｌ、臭化アセチル、PBr_3、ＮＢＳ、ＨＢｒ等が挙げられる。

溶媒としては、ヘキサン、ヘプタン等の炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ＣＰＭＥ、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化水素類、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）またはこれらの混合溶媒が挙げられる。反応は、例えば０℃～１００℃で０．５時間～４８時間行えばよい。

[0060] 本発明のトリチル化合物（１）は、カルボキシ基、水酸基、アミノ基、アミド基又はメルカプト基等の官能基の保護剤として使用できる。本発明のトリチル化合物（１）でカルボキシ基、水酸基、アミノ基、アミド基又はメルカプト基を保護された化合物は、液状性、溶媒に対する溶解性が高いという特徴を有する。従って、本発明のトリチル化合物（１）を保護剤として用いて官能基を保護した化合物は、液状となり、液－液相分離等の操作により分離精製可能である。また、本発明化合物で使用された保護基は、酸により容易に脱離することができる。

[0061] 本発明のトリチル化合物（１）で保護できる化合物としては、カルボキシ基、水酸基、アミノ基、アミド基又はメルカプト基を有する化合物であればよく、例えばアミノ酸、ペプチド、糖化合物、タンパク質、核酸化合物、その他種々の医薬品化合物、農薬化合物、その他、種々のポリマー、デンドリマー化合物等が挙げられる。

[0062] 本発明のトリチル化合物（１）を保護剤として用いるペプチドの合成法は

、例えば次の工程（１）～（４）を含む製法である。

（１）本発明のトリチル化合物（１）を、可溶性溶媒中、Ｎ－保護アミノ酸又はＮ－保護ペプチドのＣ末端カルボキシル基と縮合させて、本発明のトリチル化合物（１）でＣ末端が保護されたＮ－保護Ｃ保護アミノ酸又はＮ－保護Ｃ－保護ペプチドを得る。若しくは、本発明のトリチル化合物（１）を、可溶性溶媒中、Ｎ－保護アミノ酸又はＮ－保護ペプチドのＣ末端アミド基と反応させて、本発明のトリチル化合物（１）でＣ末端が保護されたＮ－保護Ｃ保護アミノ酸又はＮ－保護Ｃ－保護ペプチドを得る。

（２）得られたＮ－保護Ｃ保護アミノ酸又はＮ－保護Ｃ－保護ペプチドのＮ末端の保護基を除去して、Ｃ－保護アミノ酸又はＣ－保護ペプチドを得る。

（３）得られたＣ－保護アミノ酸又はＣ－保護ペプチドのＮ末端に、Ｎ保護アミノ酸又はＮ－保護ペプチドを縮合させて、Ｎ－保護Ｃ－保護ペプチドを得る。

（４）得られたＮ－保護Ｃ－保護ペプチドのＮ末端の保護基及びＣ末端の保護基を除去して、目的のペプチドを得る。

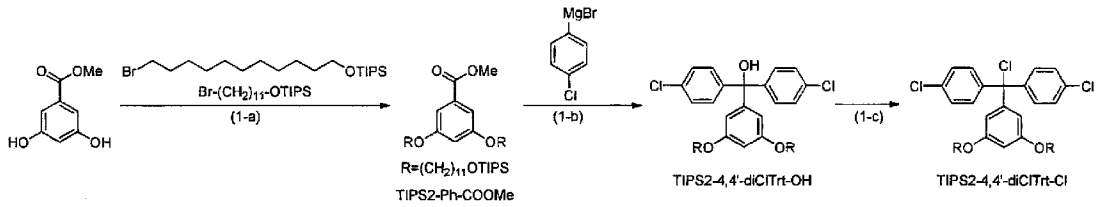
実施例

[0063] 次に実施例を挙げて、本発明を詳細に説明するが、本発明は何らこれに限定されるものではない。

[0064] 実施例１

ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣｌＴｒｔ－Ｃｌの合成

[0065] [化14]



[0066] （以下、Ｂｒ－（CH_2）$_{11}$－ＯＴＩＰＳ、ＴＩＰＳ２－Ｐｈ－ＣＯＯＭｅ、ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣｌＴｒｔ－ＯＨ、ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣｌＴｒｔ－Ｃｌは図中の構造を示す。）

[0067] 実施例（１－ａ）：ＴＩＰＳ２－Ｐｈ－ＣＯＯＭｅ

Ｂｒ－（CH_2）$_{11}$－ＯＴＩＰＳ　８．６６ｇ（２１．３ｍｍｏｌ）、３，５－ジヒドロキシ安息香酸メチル１．５９ｇ（９．５ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム４．７０ｇ（３４．０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ３７．８ｍＬに懸濁し、８５℃に加熱し、３時間撹拌した後、１００℃に昇温し、３時間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾物をヘプタン７９ｍＬで洗浄した。濾液を分液し、得られたヘプタン層にヘプタン３８ｍＬを加え、ＤＭＦ３８ｍＬで分液洗浄した。得られたヘプタン層に、ヘプタン３８ｍＬを加え、１Ｎ塩酸３８ｍＬで１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液３８ｍＬで１回、水３８ｍＬで１回分液洗浄した。ヘプタン層にヘプタン３８ｍＬを加え、アセトニトリル３８ｍＬで２回分液洗浄した。ヘプタン層を減圧下で濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝２００：１→０：１００）で精製し、ＴＩＰＳ２－Ｐｈ－ＣＯＯＭｅ　９．７６ｇを得た。

[0068] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ１．０４－１．０８（ｍ，４２Ｈ），１．２３－１．３９（ｍ，２４Ｈ），１．４４（ｑｕｉｎ．，４Ｈ），１．５４（ｑｕｉｎ．，４Ｈ），１．７７（ｑｕｉｎ．，４Ｈ），３．６７（ｔ，４Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．９６（ｔ，４Ｈ），６．６４（ｔ，１Ｈ），７．１６（ｄ，２Ｈ）

ＥＳＩＭＳ　ＭＮａ＋　８４３．６

[0069] 実施例（１－ｂ）：ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣｌＴｒｔ－ＯＨ

ＴＩＰＳ２－Ｐｈ－ＣＯＯＭｅ０．８２ｇ（１．００ｍｍｏｌ）をＴＨＦ１０．０ｍＬに溶解し、４－クロロマグネシウムブロミドジエチルエーテル溶液９．００ｍＬ（９．００ｍｍｏｌ）を添加し、７５℃に加熱し、３時間撹拌した。反応溶液を５℃に冷却し、１Ｎ塩酸３０ｍＬで反応を停止し、ヘキサン８０ｍＬを添加し、１Ｎ塩酸４５ｍＬで１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液４５ｍＬで１回、水４５ｍＬで１回分液洗浄した。ヘプタン層にヘプタン２０ｍＬを加え、アセトニトリル５０ｍＬで分液洗浄した。前記のヘプタンとアセトニトリルによる分液洗浄をさらに１回行った。ヘプタン層に

、ヘプタン３０ｍＬを加え、ＤＭＦ１５ｍＬで分液洗浄した。ヘプタン層にヘプタン１５ｍＬを加え、ＤＭＦ１５ｍＬで分液洗浄した。前記のヘプタンとアセトニトリルによる分液洗浄をさらに２回行い、ヘプタン層を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝７０：１→１５：１）で精製し、ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣＩＴｒｔ－ＯＨ　０．５０ｇを得た。

[0070] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．０４－１．０８（ｍ，４２Ｈ），１．２３－１．４４（ｍ，２８Ｈ），１．５３（ｑｕｉｎ．，４Ｈ），１．７０（ｑｕｉｎ．，４Ｈ），２．７２（ｓ，１Ｈ），３．６６（ｔ，４Ｈ），３．８４（ｔ，４Ｈ），６．３２（ｄ，２Ｈ），６．３７（ｔ，１Ｈ），７．１９－７．２９（ｍ，８Ｈ）

^{13}Ｃ－ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１２．２（６Ｃ），１８．２（１２Ｃ），２６．０（２Ｃ），２６．２（２Ｃ），２９．３－２９．８（１２Ｃ），３３．２（２Ｃ），６３．７（２Ｃ），６８．３（２Ｃ），８１．５，１００．２，１０６．９（２Ｃ），１２８．３（４Ｃ），１２９．４（４Ｃ），１３３．５（２Ｃ），１４４．９（２Ｃ），１４８．４，１６０．２（２Ｃ）

ＥＳＩＭＳ　ＭＮａ＋　１０３５．９

[0071] 実施例（１－ｃ）：ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣＩＴｒｔ－ＣＩ

ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣＩＴｒｔ－ＯＨ　３０ｍｇ（０．０３ｍｍｏｌ）をクロロホルム０．４９ｍＬに溶解し、塩化アセチル９７μＬ（１．３７ｍｍｏｌ）を添加し、４５℃に加熱し、１時間３０分撹拌した。さらに塩化アセチル９７μＬ（１．３７ｍｍｏｌ）添加し、４５℃で１５時間攪拌した。反応溶液にヘキサン５．０ｍＬを加え、アセトニトリル３．０ｍＬで分液洗浄した。ヘプタン層にヘプタン２．０ｍＬを加え、アセトニトリル３．０ｍＬで分液洗浄した。前記のヘプタンとアセトニトリルによる分液洗浄をさらに１回行い、ヘプタン層を減圧下で濃縮して、ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣＩＴｒｔ－ＣＩ　２１ｍｇを得た。

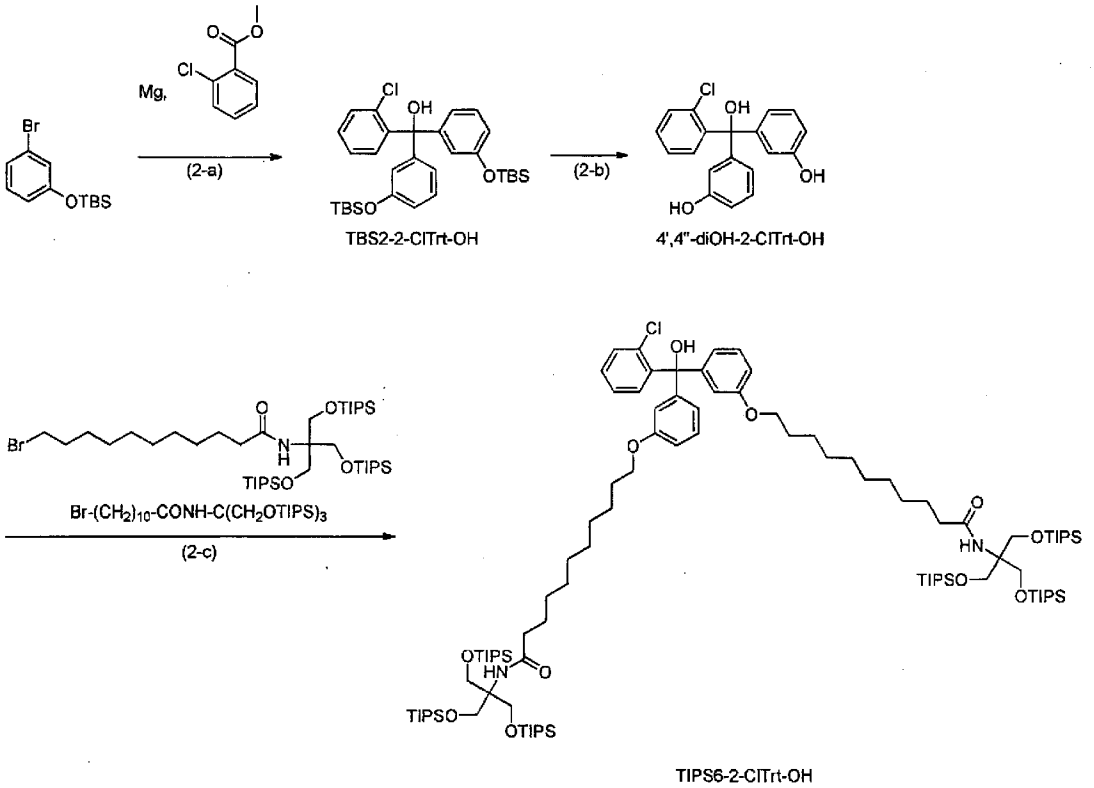
^{1}H－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．０４－１．０８（ｍ，４２Ｈ），１．２３－１．４４（ｍ，２８Ｈ），１．５３（ｑｕｉｎ．，４Ｈ），１．７１（ｑｕｉｎ．，４Ｈ），３．６７（ｔ，４Ｈ），３．８５（ｔ，４Ｈ），６．３２（ｄ，２Ｈ），６．４０（ｔ，１Ｈ），７．１５－７．３０（ｍ，８Ｈ）

^{13}Ｃ－ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１２．２（６Ｃ），１８．２（１２Ｃ），２６．０（２Ｃ），２６．２（２Ｃ），２９．３－２９．８（１２Ｃ），３３．２（２Ｃ），６３．７（２Ｃ），６８．３（２Ｃ），８０．１，１００．７，１０８．９（２Ｃ），１２８．１（４Ｃ），１３１．１（４Ｃ），１３４．２（２Ｃ），１４３．５（２Ｃ），１４６．５，１５９．９（２Ｃ）

[0072] 実施例２

ＴＩＰＳ６－２－ＣＩＴｒｔ－ＯＨの合成

[0073] [化15]



[0074] （以下、ＴＢＳ２－２－ＣＩＴｒｔ－ＯＨ、４’，４’’－ｄｉＯＨ－２－

ＣｌＴｒｔ－ＯＨ、Ｂｒ－（CH_2）$_{10}$－ＣＯＮＨ－Ｃ（CH_2ＯＴＩＰＳ）$_3$、ＴＩＰＳ６－２－ＣｌＴｒｔ－ＯＨは図中の構造を示す。）

[0075] 実施例（２－ａ）：ＴＢＳ２－２－ＣｌＴｒｔ－ＯＨ

１－ｂｒｏｍｏ－３－[[（1,1－ｄｉｍｅｔｈｙｌｅｔｈｙｌ）ｄｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｌ]ｏｘｙ]－ｂｅｎｚｅｎｅ　４．４８ｇ（１５．６ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ３１．２ｍＬに溶解し、マグネシウム４５５ｍｇ（１８．７ｍｍｏｌ）を添加し、反応容器内を窒素置換した後、１，２－ジブロモエタン　７μＬ（０．０８ｍｍｏｌ）を添加し、２時間還流した。反応溶液を５０℃に冷却し、無水ＴＨＦ　７．８ｍＬに溶解したｍｅｔｈｙｌ　２－Ｃｈｌｏｒｏｂｅｎｚｏａｔｅ　１．００ｇ（５．９ｍｍｏｌ）を添加し、５０分間還流した。反応溶液を５℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液　７９ｍＬで反応を停止し、ヘプタン　２２４ｍＬを加え、分液洗浄した。得られた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液　７９ｍＬで１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液　１１６ｍＬで１回分液洗浄した。有機層を減圧下で濃縮して、ＴＢＳ２－２－ＣｌＴｒｔ－ＯＨを含む混合物を得た。

[0076] 実施例（２－ｂ）：４’，４”－ｄｉＯＨ－２－ＣｌＴｒｔ－ＯＨ

前工程で得た混合物をＴＨＦ　１７．７ｍＬに溶解し、テトラブチルアンモニウムフロリド　１．０ＭＴＨＦ溶液　１３．３ｍＬ（１３．３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２０分間撹拌した。反応溶液を５℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液　１４７ｍＬで反応を停止し、酢酸エチル１４７ｍＬを加え、分液洗浄した。得られた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液　１４７ｍＬで１回、５％炭酸水素ナトリウム水溶液　１４７ｍＬで１回分液洗浄した。有機層を減圧下で濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝１０：１→４：１→２：１→１：１）で精製し、４’，４”－ｄｉＯＨ－２－ＣｌＴｒｔ－ＯＨ　０．４５ｇを得た。

[0077] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ６．２１（ｓ，１Ｈ），６．６０－６．６９（ｍ，６Ｈ），６．９９（ｄｄ，１Ｈ），７．０８（ｔ，２

H），７．２３（ｔｄ，１Ｈ），７．２９（ｔｄ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，１Ｈ），９．２６（ｓ，２Ｈ）

^{13}Ｃ－ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ８０．７，１１３．６（２Ｃ），１１４．９（２Ｃ），１１８．５（２Ｃ），１２６．１，１２８．４（２Ｃ），１２８．９，１３０．６，１３１．３，１３３．７，１４４．３，１４７．８（２Ｃ），１５６．７（２Ｃ）

ＥＳＩＭＳ　ＭＨ＋　３２７．１

[0078] 実施例（２－ｃ）：ＴＩＰＳ６－２－ＣＩＴｒｔ－ＯＨ

Ｂｒ－（ＣＨ$_2$）$_{10}$－ＣＯＮＨ－Ｃ（ＣＨ$_2$ＯＴＩＰＳ）$_3$　０．９１ｇ（１．０９ｍｍｏｌ）、４’，４”－ｄｉＯＨ－２－ＣＩＴｒｔ－ＯＨ　０．１４ｇ（０．４３ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム　０．１９ｇ（１．３７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ　２．８ｍＬに懸濁し、１２０℃に加熱し、２時間１５分撹拌した。さらにＢｒ－（ＣＨ$_2$）$_{10}$－ＣＯＮＨ－Ｃ（ＣＨ$_2$ＯＴＩＰＳ）$_3$　０．１６ｇ（０．１９ｍｍｏｌ）を添加し、１２０℃で、２時間３０分撹拌した。室温まで冷却し、反応溶液を濾過し、ヘプタン６．０ｍＬで洗浄した。濾液を分液し、得られたヘプタン層にヘプタン　２．８ｍＬを加え、ＤＭＦ　２．８ｍＬで分液洗浄した。得られたヘプタン層に、ヘプタン　２．８ｍＬを加え、水　２．８ｍＬで分液洗浄した。得られたヘプタン層にヘプタン　２．８ｍＬを加え、アセトニトリル　２．８ｍＬで２回分液洗浄した。ヘプタン層を減圧下で濃縮して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル＝５０：１→１５：１）で精製し、ＴＩＰＳ６－２－ＣＩＴｒｔ－ＯＨ　０．３１ｇを得た。

[0079] ^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｂｅｎｚｅｎｅ－ｄ$_6$）δ１．１４－１．１８（ｍ，１２６Ｈ），１．１８－１．３６（ｍ，２４Ｈ），１．５６（ｑｕｉｎ．，４Ｈ），１．７４（ｑｕｉｎ．，４Ｈ），２．１９（ｔ，４Ｈ），３．５９－３．７０（ｍ，４Ｈ），４．４２（ｓ，１２Ｈ），４．５８（ｓ，１Ｈ），５．９１（ｓ，２Ｈ），６．６５－６．７５（ｍ，２Ｈ），６．８４（ｄｄ，２Ｈ），６．９６－７．０２（ｍ，３Ｈ），７．０５－７．１２（

m，３H），７．４３（t，２H）

^{13}Ｃ－ＮＭＲ（１００ＭＨｚ，Ｂｅｎｚｅｎｅ－d_6）δ１２．７（１８Ｃ），１８．７（３６Ｃ），２６．６（２Ｃ），２６．８（２Ｃ），２９．８－３０．３（１２Ｃ），３８．３（２Ｃ），６２．２（６Ｃ），６２．８（２Ｃ），６８．２（２Ｃ），８３．３，１１４．３（２Ｃ），１１４．７（２Ｃ），１２１．１（２Ｃ），１２６．９，１２９．５（３Ｃ），１３１．８，１３２．３，１３４．１，１４４．９，１４８．３（２Ｃ），１６０．２（２Ｃ），１７２．４（２Ｃ）

ＥＳＩＭＳ　ＭＮａ＋　１８６０．２

[0080] 実施例３

ペプチド化合物に対する溶解度向上性能の確認

本発明におけるトリチル保護剤で保護した化合物の溶解度を測定した。

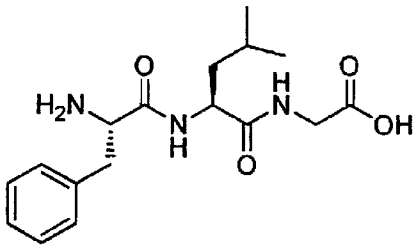
モデルとして使用したペプチド：Ｈ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－ＯＨ

Ｈ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－ＯＨ、Ｈ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣｌＴｒｔ）を合成し、２５℃でＣＰＭＥ（シクロペンチルメチルエーテル）にそれぞれの化合物を飽和させ、その溶解度を測定した。

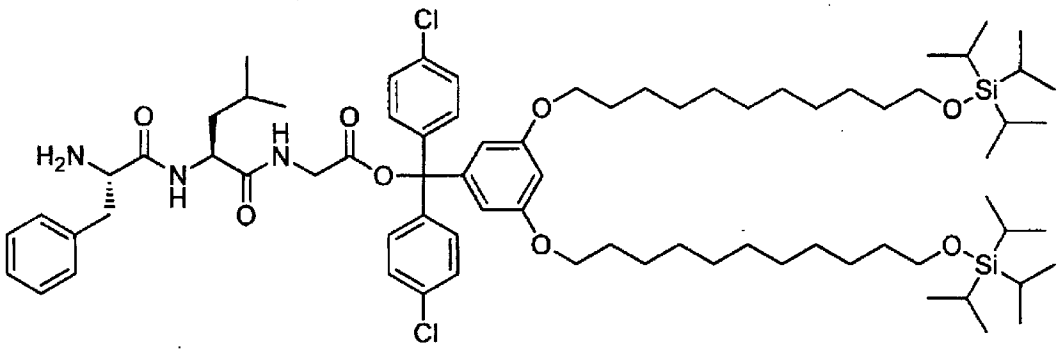
その結果、トリチル保護剤の結合していないＨ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－ＯＨがＣＰＭＥにわずか０．９ｍＭしか溶解しないのに比べ、ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣｌＴｒｔ－Ｃｌを結合した場合、１０３０ｍＭ以上と約１１００倍以上溶解度が向上した。この結果から、トリチル保護剤で誘導体化することで、ペプチドの溶解度が著しく向上することが確認できた。なお、Ｈ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－ＯＨとＨ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣｌＴｒｔ）は以下に示す通り合成した。また下記の構造を示す。

[0081]

[化16]



H-Phe-Leu-Gly-OH



H-Phe-Leu-Gly-O-(TIPS2-4,4'-diClTrt)

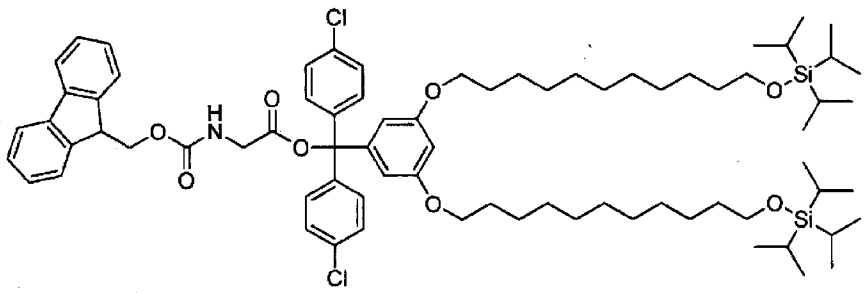
[0082] 実施例（３－ａ）

Ｈ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣＩＴｒｔ）の合成

[0083] ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣＩＴｒｔ－Ｃｌ　１０．１８ｇ（９．８６ｍｍｏｌ）をジクロロメタン　１０．２ｍＬに溶解し、ジクロロメタン　８６．５ｍＬにＤＩＰＥＡ　８．５９ｍＬ(４９．３ｍｍｏｌ)とＦｍｏｃ－Ｇｌｙ－ＯＨ　５．８６ｇ（１９．７ｍｍｏｌ）を溶解させた溶液を添加し、ジクロロメタン　５．１ｍＬを添加し、室温で１時間３０分撹拌した。溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をヘプタン４０７ｍＬに溶解し、アセトニトリル４０７ｍＬで３回分液洗浄した。ヘプタン層を減圧下で濃縮して、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣＩＴｒｔ）　を含む混合物を得た。なお、Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣＩＴｒｔ）は下記の構造を示す。

[0084]

[化17]

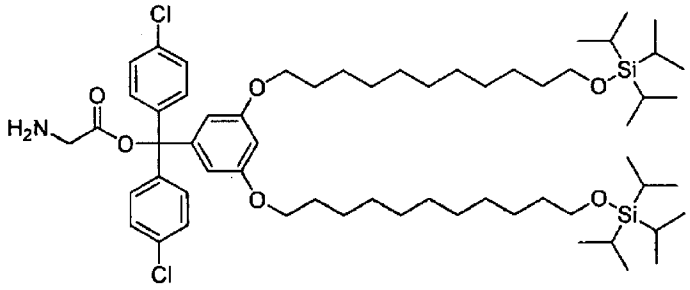


Fmoc-Gly-O-(TIPS2-4,4'-diClTrt)

[0085] 得られた混合物をＴＨＦ　９１．９ｍＬに溶解し、ＤＢＵ　２．７５ｍＬ（１８．４ｍｍｏｌ）を加え、５℃に冷却し、３０分撹拌した。Ｆｍｏｃ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣｌＴｒｔ）の消失を確認後、４Ｍ　ＣＰＭＥ／ＨＣｌ　４．３７ｍＬ（１７．５ｍｍｏｌ）を滴下し、溶液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をヘプタン５００ｍＬに溶解し、アセトニトリル５００ｍＬで２回分液洗浄した。得られたヘプタン層にＣＰＭＥ　１０ｍＬを添加し、アセトニトリル　５００ｍＬで分液洗浄した。ヘプタン層を減圧下で濃縮し、得られた残渣にアセトニトリル　１００ｍＬを添加し、充分撹拌した後、デカンテーションにより上精を除去することで油状物を得た。このアセトニトリルによる洗浄、デカンテーションをさらに１回行い、油状物を得、減圧下で乾燥した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン：酢酸エチル：トリエチルアミン＝２５：１：１．３→０：２０：１）で粗精製し、Ｈ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣｌＴｒｔ）を含む混合物　６．１６ｇを得た。なお、Ｈ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣｌＴｒｔ）は下記の構造を示す。

[0086]

[化18]



H-Gly-O-(TIPS2-4,4'-diClTrt)

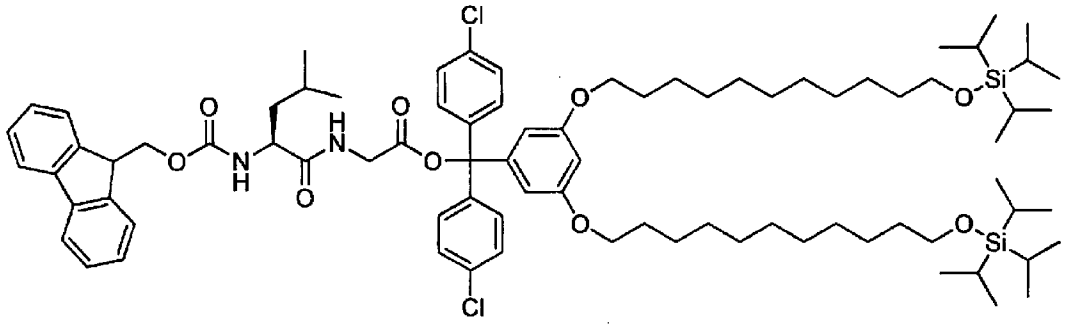
[0087] 得られた混合物　６．１６ｇをＣＰＭＥ　５３．７ｍＬに溶解し、ＤＭＦ　２３．０ｍＬ、ＤＩＰＥＡ　４．０１ｍＬ（２３．０ｍｍｏｌ）、Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－ＯＨ　３．０５ｇ（８．６２ｍｍｏｌ）、(ヒドロキシイミノ)シアノ酢酸エチル（Ｏｘｙｍａ）　１．２３ｇ(８．６２ｍｍｏｌ)、(１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ－モルホリノ－カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩(ＣＯＭＵ)

３．６９ｇ（８．６２ｍｍｏｌ）を加え、室温で５０分撹拌した。Ｈ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣｌＴｒｔ）の消失を確認後、２－（２－アミノエトキシ）エタノール　３４２μＬ（３．４５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５分撹拌した。反応溶液にＤＭＳＯ　５７．５ｍＬに溶解した３－メルカプト－１－プロパンスルホン酸ナトリウム１２．２９ｇ（６９．０ｍｍｏｌ）を添加し、５℃に冷却した後、ＤＭＳＯ　５．８ｍＬ、ＤＢＵ　６．８８ｍＬ（４６．０ｍｍｏｌ）を加え、３０分撹拌した。Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣｌＴｒｔ）の消失を確認後、４Ｍ　ＣＰＭＥ／ＨＣｌ　１２．１ｍＬ（４８．３ｍｍｏｌ）を滴下し、室温まで昇温し、ＣＰＭＥ　３．１ｍＬ、２０％食塩水　１８６ｍＬ、１０％炭酸ナトリウム水溶液　１５９ｍＬを加え、分液洗浄した。得られた有機相にＤＭＳＯ　１．９ｍＬ、ＤＭＦ　１．９ｍＬ、５０％リン酸水素二カリウム水溶液　６９ｍＬを加え、分液洗浄し、Ｈ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣｌＴｒｔ）を含む混合液を得た。

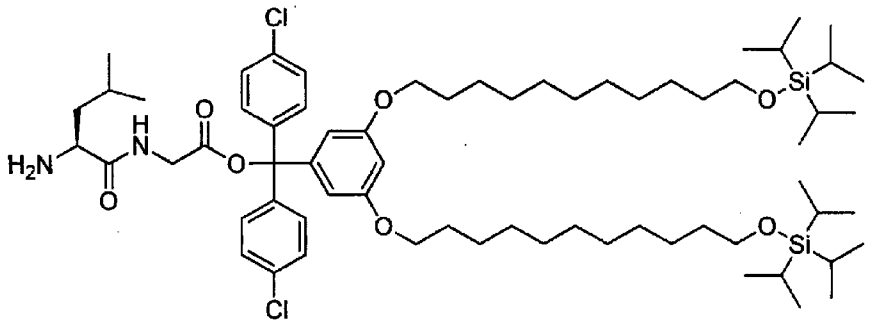
なお、Ｆｍｏｃ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣ

ＩＴｒｔ）とＨ－Ｌｅｕ－ＧＩｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣＩＴｒｔ）は下記の構造を示す。

[0088] [化19]



Fmoc-Leu-Gly-O-(TIPS2-4,4'-diClTrt)



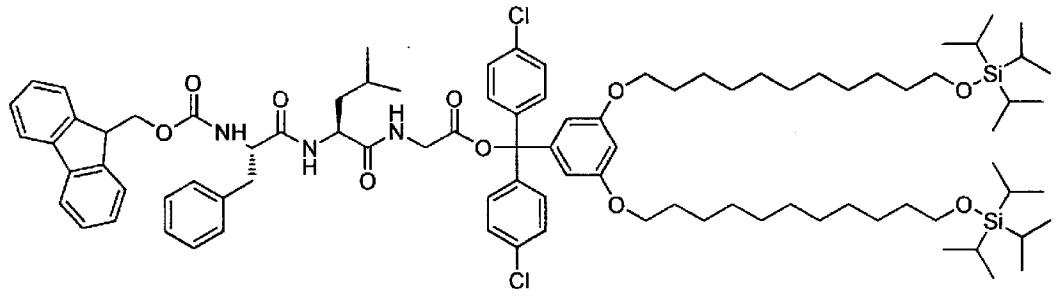
H-Leu-Gly-O-(TIPS2-4,4'-diClTrt)

[0089] 得られた混合液に対し、ＣＰＭＥ ２．０ｍＬ、ＤＭＦ ３１．７ｍＬ、ＤＩＰＥＡ ４．０１ｍＬ（２３．０ｍｍｏｌ）、Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－ＯＨ ３．３４ｇ（８．６２ｍｍｏｌ）、Ｏｘｙｍａ １．２３ｇ(８．６２ｍｍｏｌ)、ＣＯＭＵ ３．６９ｇ（８．６２ｍｍｏｌ）を加え、室温で４０分撹拌した。Ｈ－Ｌｅｕ－ＧＩｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣＩＴｒｔ）の消失を確認後、溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をヘプタン ２０４ｍＬに溶解し、アセトニトリル １０２ｍＬで４回分液洗浄した。ヘプタン層を減圧下で濃縮し、得られた残渣を減圧下で乾燥し、Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－ＧＩｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣＩＴｒｔ） ７．３７ｇを得た。

ＥＳＩＭＳ ＭＮａ＋ １５７４．７

なお、Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣＩＴｒｔ）は下記の構造を示す。

[0090] [化20]



Fmoc-Phe-Leu-Gly-O-(TIPS2-4,4'-diClTrt)

[0091] Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣＩＴｒｔ）４．４３ｇ（２．８５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ　２８．５ｍＬに溶解し、ＤＢＵ　０．８５ｍＬ（５．７０ｍｍｏｌ）を加え、５℃に冷却し、２５分撹拌した。Ｆｍｏｃ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣＩＴｒｔ）の消失を確認後、４Ｍ　ＣＰＭＥ／ＨＣｌ　１．３５ｍＬ（５．４２ｍｍｏｌ）を滴下し、溶液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をヘプタン　２００ｍＬに溶解し、アセトニトリル　２００ｍＬで分液洗浄した。ヘプタン層を減圧下で濃縮し、得られた残渣にアセトニトリル　２２ｍＬを添加し、充分撹拌した後、デカンテーションにより上精を除去することで油状物を得た。このアセトニトリルによる洗浄、デカンテーションをさらに５回行い、油状物を得た。油状物をＴＨＦに溶解させ、減圧下で濃縮し、得られた残渣を減圧下で乾燥し、Ｈ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣＩＴｒｔ）３．０４ｇを得た。

ＥＳＩＭＳ　ＭＮａ＋　１３５３．０

[0092] 実施例（３－ｂ）

Ｈ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－ＯＨの合成

[0093] Ｈ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣＩＴｒｔ）　１０２ｍｇ（０．０７７ｍｍｏｌ）をジクロロメタン　１．５２ｍＬに溶解し、トリフルオロ酢酸　１５μＬ（０．２０ｍｍｏｌ）を添加し、

室温で４５分撹拌した。Ｈ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－Ｏ－（ＴＩＰＳ２－４，４’－ｄｉＣｌＴｒｔ）の消失を確認後、溶液を減圧下で濃縮し、残渣にジイソプロピルエーテル１０ｍＬを滴下し、５℃に冷却し、充分撹拌した後、５℃、３０００ｒｐｍで５分間遠心分離し、デカンテーションにより上精を除去することで沈殿物を得た。このジイソプロピルエーテルによるスラリー洗浄、遠心分離、デカンテーションをさらに３回行い、沈殿物を得た。沈澱物を減圧下で乾燥し、Ｈ－Ｐｈｅ－Ｌｅｕ－Ｇｌｙ－ＯＨ　２４ｍｇを得た。

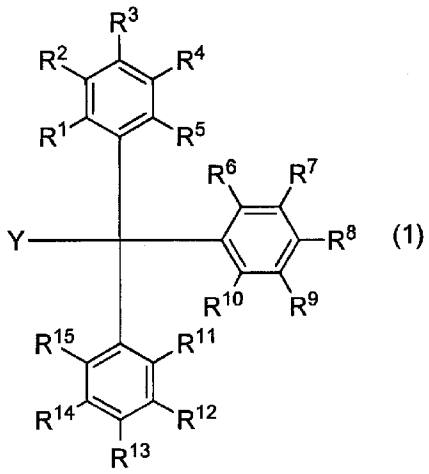
ＥＳＩＭＳ　ＭＨ＋　３３６．１

[0094] 以上の結果から、本発明のトリチル保護剤を用いて官能基を保護された化合物は、有機溶媒に対する溶解度が大幅に向上することがわかった。

請求の範囲

[請求項1] 一般式（１）

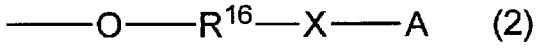
[化1]



(1)

（式中、Ｙはヒドロキシ基又はハロゲン原子を示し、Ｒ[1]～Ｒ[15]のうちの少なくとも１個は式（２）

[化2]



(2)

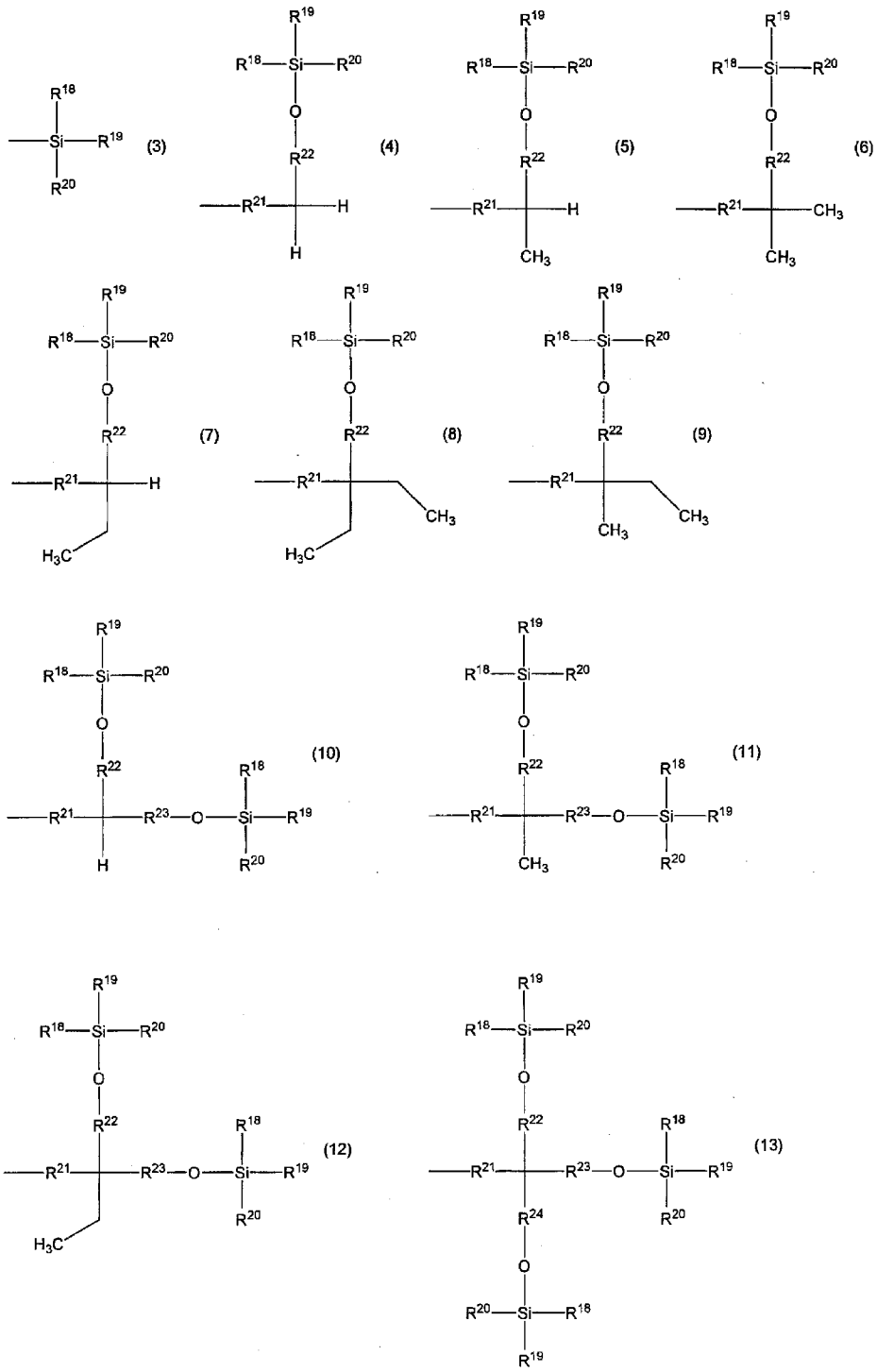
で表される基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数１～４のアルキル基又は炭素数１～４のアルコキシ基を示し；

Ｒ[16]は炭素数１～１６の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基を示し；

ＸはＯ又はＣＯＮＲ[17]（ここでＲ[17]は水素原子又は炭素数１～４のアルキル基を示す）を示し；

Ａは式（３）、（４）、（５）、（６）、（７）、（８）、（９）、（１０）、（１１）、（１２）又は（１３）

[化3]



（ここで、R^{18}、R^{19}及びR^{20}は、同一又は異なって、炭素数１～６の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、又は置換基を有していてもよいアリール基を示し；R^{21}は単結合又は炭素数１～３の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基を示し、R^{22}、R^{23}及びR^{24}はそれぞれ、炭素数１～３の

直鎖又は分岐鎖のアルキレン基を示す）

で表される基を示す）

で表されるトリチル化合物。

[請求項2] Ｙがヒドロキシ基、塩素原子又は臭素原子である請求項１記載のトリチル化合物。

[請求項3] R^{1}～R^{15}のうち少なくとも１個が式（２）で表される基であり、残余が水素原子又はハロゲン原子である請求項１又は２記載のトリチル化合物。

[請求項4] R^{16}が炭素数２～１６の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基である請求項１～３のいずれか１項記載のトリチル化合物。

[請求項5] 式（２）で表される基が２－ｔ－ブチルジメチルシリルオキシエトキシ基又は３－ｔ－ブチルジメチルシリルオキシプロポキシ基である場合を除く請求項１～４のいずれか１項記載のトリメチル化合物。

[請求項6] R^{16}が炭素数６～１６の直鎖又は分岐鎖のアルキレン基である請求項１～５のいずれか１項記載のトリチル化合物。

[請求項7] R^{21}が単結合又はメチレン基であり、R^{22}、R^{23}及びR^{24}がメチレン基である請求項１～６のいずれか１項記載のトリチル化合物。

[請求項8] 請求項１～７のいずれか１項記載のトリチル化合物からなるカルボキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アミド基又はメルカプト基の保護剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/040598

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. C07F7/18(2006.01)i

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)
Int.Cl. C07F7/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2017
Registered utility model specifications of Japan	1996-2017
Published registered utility model applications of Japan	1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/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 2000-500740 A (PROLIGO LLC) 25 January 2000, example 15, compound 67 & US 6001966 A, columns 71.L57-72.L42, compound 67 & US 6262251 B1 & US 2004/0116685 A1 & US 6737236 B1 & US 2003/0215801 A1 & WO 1997/014706 A1 & EP 863910 A1 & AU 7451896 A & NZ 321250 A & AU 712779 B & CA 2234159 A	1-5, 7 6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 November 2017 (27.11.2017)	12 December 2017 (12.12.2017)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/040598

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-520660 A (PROLIGO LLC) 30 October 2001, example 15, compound 67 & WO 1998/047910 A1, example 15, compound 67 & EP 979233 A1 & AU 7152098 A & IL 132377 D & CA 2286320 A	1-5, 7
X	JP 2002-511840 A (PROLIGO LLC) 16 April 2002, example 15, compound 67 & US 6001966 A, columns 71.L57-72.L42, compound 67 & US 5874532 A & US 6737236 B1 & US 2003/0215801 A1 & WO 1998/030578 A1 & EP 996627 A1 & AU 6022398 A & AU 737213 B & CA 2277415 A	1-5, 7
X	US 2005/0048496 A1 (DELLINGER, Douglas J.) 03 March 2005, paragraphs [0224-[0249], compounds 7, 8 & EP 1510522 A1	1-2, 4-5, 7-8

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１７／０４０５９８

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07F7/18(2006.01)i

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.　C07F7/18

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	１９７１－２０１７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１７年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X A	JP 2000-500740 A (プロリゴ・エルエルシー) 2000.01.25, 実施例１５、化合物６７ & US 6001966 A, Column 71.L57 - Column 72.L42, Compound 67 & US 6262251 B1 & US 2004/0116685 A1 & US 6737236 B1 & US 2003/0215801 A1 & WO 1997/014706 A1 & EP 863910 A1 & AU 7451896 A & NZ 321250 A & AU 712779 B & CA 2234159 A	1-5, 7 6

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　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
「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
「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
「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）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「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
「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
「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
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
２７．１１．２０１７	１２．１２．２０１７

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
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）　４Ｈ　３７７１
桜田　政美
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	JP 2001-520660 A (プロリゴ・エルエルシー) 2001.10.30, 実施例１５、化合物６７ & WO 1998/047910 A1, Example 15, Compound 67 & EP 979233 A1 & AU 7152098 A & IL 132377 D & CA 2286320 A	1-5, 7
X	JP 2002-511840 A (プロリゴ・エルエルシー) 2002.04.16, 実施例１５、化合物６７ & US 6001966 A, Column 71.L57 - Column 72.L42, Compound 67 & US 5874532 A & US 6737236 B1 & US 2003/0215801 A1 & WO 1998/030578 A1 & EP 996627 A1 & AU 6022398 A & AU 737213 B & CA 2277415 A	1-5, 7
X	US 2005/0048496 A1 (Dellinger Douglas J.) 2005.03.03, Paragraphs 224-249, Compounds [7], [8] & EP 1510522 A1	1-2, 4-5, 7-8