



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119948011 A

(43) 申请公布日 2025. 05. 06

(21) 申请号 202380069012.7

(22) 申请日 2023.09.27

(30) 优先权数据

2022-155408 2022.09.28 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2025.03.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2023/035097 2023.09.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/071178 JA 2024.04.04

(71) 申请人 积水医疗株式会社

地址 日本

(72) 发明人 石川奖

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

专利代理师 赵青

(51) Int.Cl.

C07C 249/02 (2006.01)

C07C 251/16 (2006.01)

C07C 269/04 (2006.01)

C07C 271/12 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

权利要求书9页 说明书27页

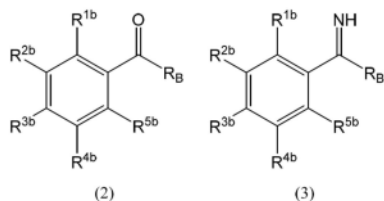
(54) 发明名称

烷基甲硅烷氧基取代苯胺化合物的制造方法

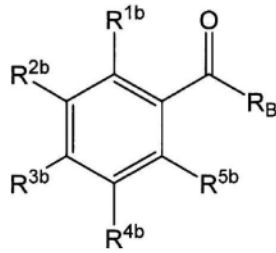
(57) 摘要

本发明提供一种容易去除杂质,且不经由对酸不稳定的作为中间化合物的烷基甲硅烷氧基取代苯基化合物,在工业上有利的烷基甲硅烷氧基取代苯胺化合物的制造方法。本发明涉及一种通式(3)表示的酮亚胺化合物的制造方法,其特征在于:使通式(2)表示的苯甲酰基化合物与硅氮烷化合物进行反应,继而与酸或碱进行反应。(式(2)中,R^{1b}~R^{5b}中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子等;R_B表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基等);(式(3)中,R^{1b}~R^{5b}及R_B与上述相同)。

CN 119948011 A



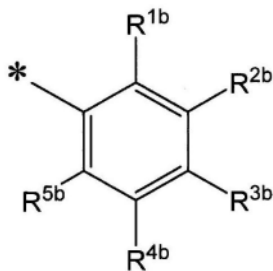
1. 一种通式 (3) 表示的酮亚胺化化合物的制造方法, 其特征在于, 使通式 (2) 表示的苯甲酰基化合物与硅氮烷化合物进行反应, 继而与酸或碱进行反应,



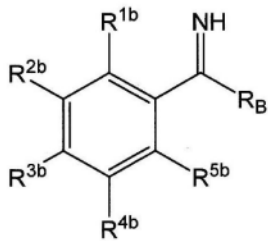
(2)

式 (2) 中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的 1 ~ 5 个表示碳原子数 1 ~ 16 的羟基烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基,

R_B 表示氢原子、羟基、碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基或下式表示的基团,



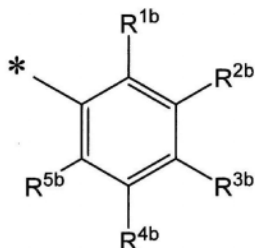
其中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的 1 ~ 5 个表示碳原子数 1 ~ 16 的羟基烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基, 或者 R_B 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式 (2) 中的 R^{5b} 一同形成醚键即 -O-, 应予说明, * 表示与 R_B 的键合部位;



(3)

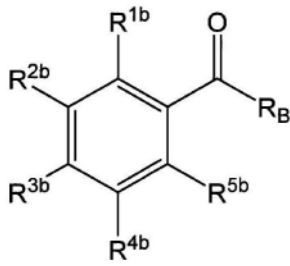
式 (3) 中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的 1 ~ 5 个表示碳原子数 1 ~ 16 的羟基烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基,

R_B 表示氢原子、羟基、碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基或下式表示的基团,



其中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的 1 ~ 5 个表示碳原子数 1 ~ 16 的羟基烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基, 或者 R_B 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式 (3) 中的 R^{5b} 一同形成醚键即 -O-, 应予说明, * 表示与 R_B 的键合部位。

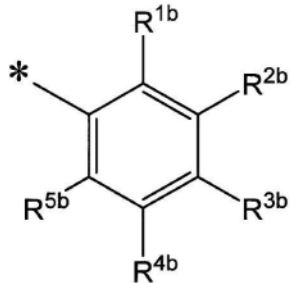
2. 一种通式(4)表示的苄胺化化合物的制造方法,其特征在于,使通式(2)表示的苯甲酰基化合物与硅氮烷化合物进行反应,继而与酸或碱进行反应而获得通式(3)表示的酮亚胺化合物,使所获得的酮亚胺化合物与还原剂及Fmoc化剂进行反应,



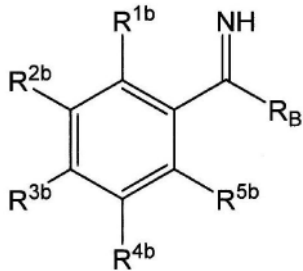
(2)

式(2)中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,

R_B 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,



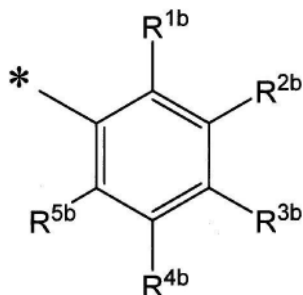
其中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_B 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式(2)中的 R^{5b} 一同形成醚键即-O-,应予说明,*表示与 R_B 的键合部位;



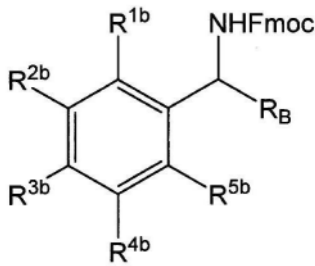
(3)

式(3)中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,

R_B 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,



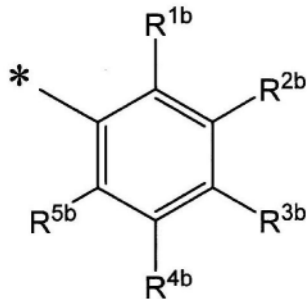
其中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的 1 ~ 5 个表示碳原子数 1 ~ 16 的羟基烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基, 或者 R_b 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式 (3) 中的 R^{5b} 一同形成醚键即 -O-, 应予说明, * 表示与 R_b 的键合部位;



(4)

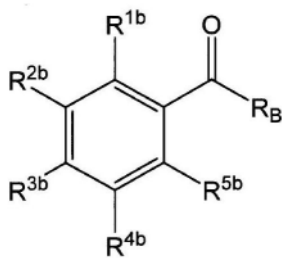
式 (4) 中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的 1 ~ 5 个表示碳原子数 1 ~ 16 的羟基烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基,

R_b 表示氢原子、羟基、碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基或下式表示的基团,



其中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的 1 ~ 5 个表示碳原子数 1 ~ 16 的羟基烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基, 或者 R_b 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式 (4) 中的 R^{5b} 一同形成醚键即 -O-, 应予说明, * 表示与 R_b 的键合部位。

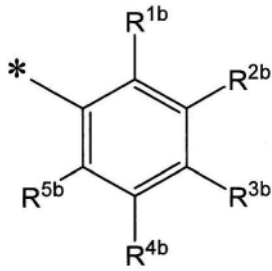
3. 一种通式 (5) 表示的烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物的制造方法, 其特征在于, 使通式 (2) 表示的苯甲酰基化合物与硅氮烷化合物进行反应, 继而与酸或碱进行反应而获得通式 (3) 表示的酮亚胺化合物, 使所获得的酮亚胺化合物与还原剂及 Fmoc 化剂进行反应而获得通式 (4) 表示的苄胺化合物, 继而使该苄胺化合物与烷基甲硅烷化剂进行反应,



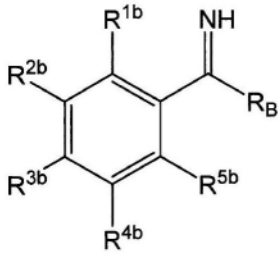
(2)

式 (2) 中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的 1 ~ 5 个表示碳原子数 1 ~ 16 的羟基烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基。

R_b 表示氢原子、羟基、碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基或下式表示的基团,



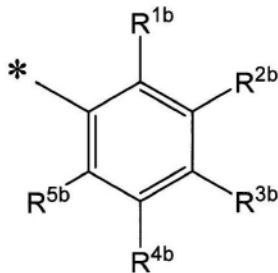
其中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的 1 ~ 5 个表示碳原子数 1 ~ 16 的羟基烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基, 或者 R_b 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式 (2) 中的 R^{5b} 一同形成醚键即 -O-, 应予说明, * 表示与 R_b 的键合部位;



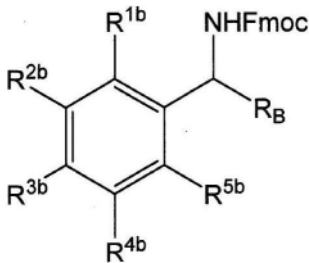
(3)

式 (3) 中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的 1 ~ 5 个表示碳原子数 1 ~ 16 的羟基烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基,

R_b 表示氢原子、羟基、碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基或下式表示的基团,



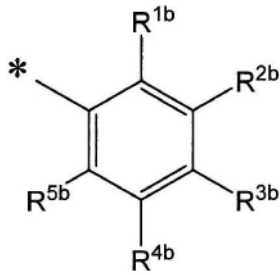
其中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的 1 ~ 5 个表示碳原子数 1 ~ 16 的羟基烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基, 或者 R_b 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式 (3) 中的 R^{5b} 一同形成醚键即 -O-, 应予说明, * 表示与 R_b 的键合部位;



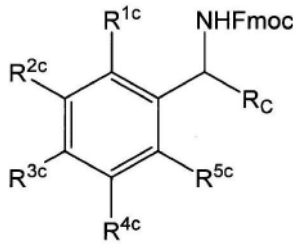
(4)

式中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的 1 ~ 5 个表示碳原子数 1 ~ 16 的羟基烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基,

R_b 表示氢原子、羟基、碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基或下式表示的基团,

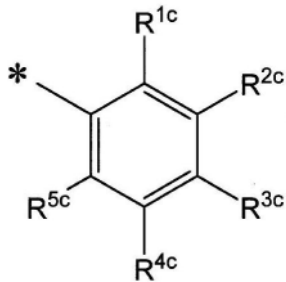


其中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的 1 ~ 5 个表示碳原子数 1 ~ 16 的羟基烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基, 或者 R_b 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式 (4) 中的 R^{5b} 一同形成醚键即 -O-, 应予说明, * 表示与 R_b 的键合部位;



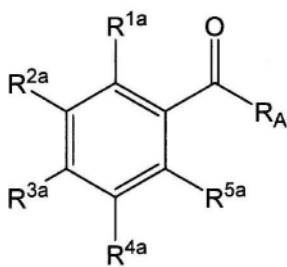
(5)

式 (5) 中, $R^{1c} \sim R^{5c}$ 中的 1 ~ 5 个表示经 1 ~ 3 个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数 1 ~ 29 的烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基, R_C 表示氢原子、羟基、碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基或下式表示的基团,



其中, $R^{1c} \sim R^{5c}$ 中的 1 ~ 5 个表示经 1 ~ 3 个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数 1 ~ 29 的烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基, 或者 R_C 表示该式的结构时, R^{5c} 可以与式 (5) 中的 R^{5c} 一同形成醚键即 -O-, 应予说明, * 表示与 R_C 的键合部位。

4. 根据权利要求 1 ~ 3 中任一项所述的制造方法, 其中, 上述通式 (2) 表示的苯甲酰基化合物是使通式 (1) 表示的化合物与卤代醇进行反应而获得的,

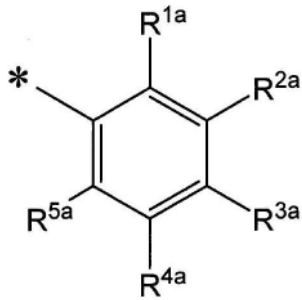


(1)

式 (1) 中, $R^{1a} \sim R^{5a}$ 中的 1 ~ 5 个表示羟基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷

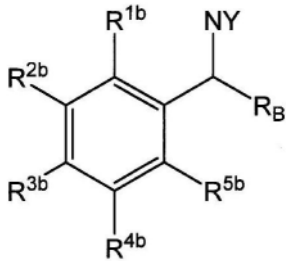
基或碳原子数1~4的烷氧基,

R_A 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,



其中, $R^{1a} \sim R^{5a}$ 中的1~5个表示羟基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_A 表示该式的结构时, R^{5a} 可以与式(1)中的 R^{5a} 一同形成醚键即-O-,应予说明,*表示与 R_A 的键合部位。

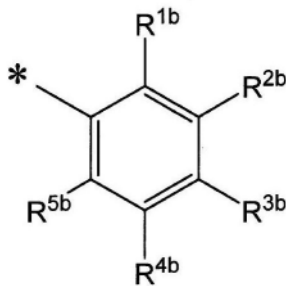
5.一种通式(6)表示的化合物,



(6)

式(6)中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,

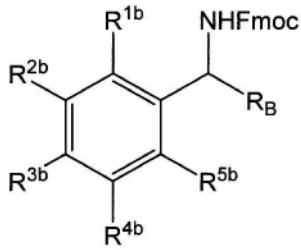
R_B 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,



其中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_B 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式(6)中的 R^{5b} 一同形成醚键即-O-,应予说明,*表示与 R_B 的键合部位,

NY表示亚氨基即=NH或NHfmoc。

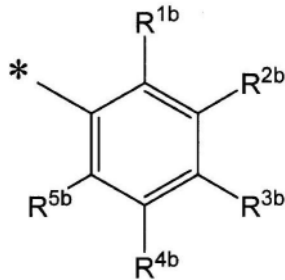
6.一种通式(5)表示的烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物的制造方法,其特征在于,使通式(4)表示的苄胺化合物与烷基甲硅烷化剂进行反应,



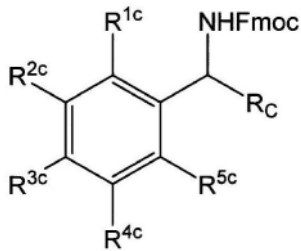
(4)

式(4)中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,

R_B 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,



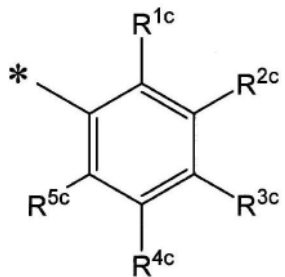
其中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_B 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式(4)中的 R^{5b} 一同形成醚键即-O-,应予说明,*表示与 R_B 的键合部位;



(5)

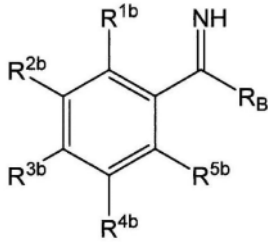
式(5)中, $R^{1c} \sim R^{5c}$ 中的1~5个表示经1~3个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数1~29的烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷氧基或碳原子数1~4的烷氧基,

R_C 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,



其中, $R^{1c} \sim R^{5c}$ 中的1~5个表示经1~3个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数1~29的烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_C 表示该式的结构时, R^{5c} 可与式(5)中的 R^{5c} 一同形成醚键即-O-,应予说明,*表示与 R_C 的键合部位。

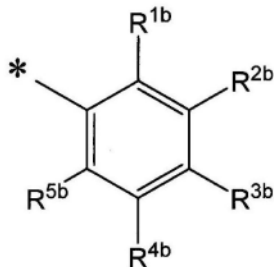
7. 一种通式(5)表示的烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物的制造方法,其特征在于,使通式(3)表示的酮亚胺化合物与还原剂及Fmoc化剂进行反应而获得通式(4)表示的苄胺化合物,继而使该苄胺化合物与烷基甲硅烷化剂进行反应,



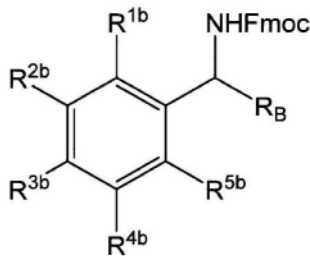
(3)

式(3)中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,

R_B 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,



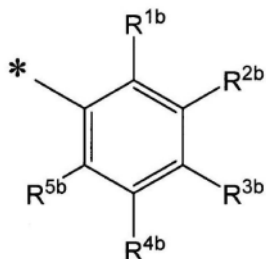
其中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_B 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式(3)中的 R^{5b} 一同形成醚键即-O-,应予说明,*表示与 R_B 的键合部位;



(4)

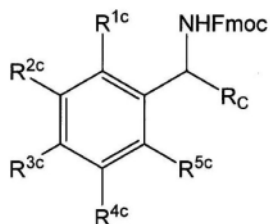
式(4)中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,

R_B 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,



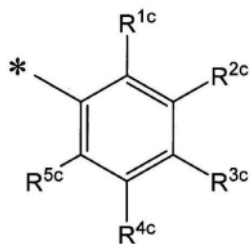
其中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_B 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式

(4) 中的 R^{5b} 一同形成醚键即-O-, 应予说明,*表示与 R_b 的键合部位;



(5)

式(5)中, $R^{1c} \sim R^{5c}$ 中的1~5个表示经1~3个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数1~29的烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷氧基或碳原子数1~4的烷氧基, R^c 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,



其中, $R^{1c} \sim R^{5c}$ 中的1~5个表示经1~3个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数1~29的烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R^c 表示该式的结构时, R^{5c} 可以与式(5)中的 R^{5c} 一同形成醚键即-O-, 应予说明,*表示与 R_c 的键合部位。

烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物的制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物的制造方法。

背景技术

[0002] 在液相肽合成中,报告了液相肽合成用载体(Tag)。液相肽合成用载体(Tag)是疏水性高的化合物,因此通过使亲水性高的氨基酸、肽或氨基酸酰胺(以下,有时称为氨基酸等)结合于本载体,能够大幅提升在有机溶剂中的溶解性。因此,具有如下优点:当在本载体上结合有氨基酸等的状态下实施肽延长反应时,通过使结合于载体的氨基酸等溶解于有机层,并使无用成分、例如肽延长反应所使用的剩余原料氨基酸、或其分解物、对原料氨基酸的保护基进行去保护时所副生成的化合物等溶解于水层,由此能够利用液液分离而简便地纯化结合于载体的氨基酸等。

[0003] 液相肽合成用载体(Tag)中,专利文献1~7及非专利文献1中所示的液相肽合成用载体(Tag)是键合有烷基甲硅烷氧基的碳原子数1~16的烷氧基侧链1个以上键合于苄基骨架、二苯基甲烷骨架或咕吨骨架等母核而成的结构。这些液相肽合成用载体(Tag)通过键合有烷基甲硅烷氧基的侧链结构而绝妙地控制液相肽合成用载体(Tag)整体的疏水性,作为液相肽合成用载体(Tag)尤其有用。

[0004] 现有技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献1:日本专利第6116782号公报

[0007] 专利文献2:日本专利第6201076号公报

[0008] 专利文献3:日本专利第6283774号公报

[0009] 专利文献4:日本专利第6283775号公报

[0010] 专利文献5:日本专利第6322350号公报

[0011] 专利文献6:日本专利第6393857号公报

[0012] 专利文献7:日本专利第6531235号公报

[0013] 非专利文献

[0014] 非专利文献1:Molecules 2021,26,3497-3505.

发明内容

[0015] 这些液相肽合成用载体(Tag)的制造方法如专利文献1~7所示。但是,此现有方法中,作为制造过程的原料之一的Br-(CH₂)₁₁-O-TIPS呈油状,进而稳定性不良而不易处理。另外,该原料与中间化合物的物性均呈油状且近似,液液分离较为困难。因此,原料或原料的分解物容易以杂质形式混入目标物中,仅凭借通常的工业操作不易提升液相肽合成用载体(Tag)其本身的纯度,因此存在需要利用柱层析法进行精密纯化等繁杂操作的课题。

[0016] 进而,如现有技术文献中所记载,在将烷基甲硅烷氧基取代苄基化合物转化为烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物时亦存在课题。本发明人已明确,作为中间物的烷基甲硅烷

氧基取代苄基化合物对于酸的稳定性略有不良,在烷基甲硅烷氧基取代苄基化合物的保存过程中或转化为胺的工序中,主要会进行2种副反应。第1个副反应是苄基化合物的羟基部分发生分解,烷基甲硅烷氧基取代苄基化合物进行二聚化的副反应。该二聚物的物性与作为目标物的烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物的物性近似,分离较为困难。第2个副反应是烷基甲硅烷基从烷基甲硅烷氧基脱离的副反应。另外,去烷基甲硅烷基体与烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物分离也较为困难。

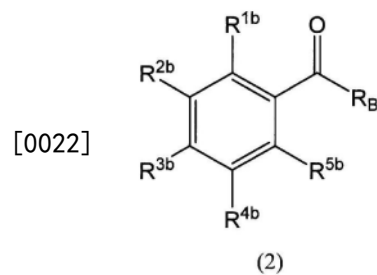
[0017] 因此,本发明的课题在于提供一种烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物的工业制造方法,其容易去除杂质,且不经由对酸不稳定的作为中间化合物的烷基甲硅烷氧基取代苄基化合物。

[0018] 因此,本发明人等发现了基于如下方式的烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物的工业制造方法:通过向苯甲酰基骨架、二苯基酮骨架(二苯甲酮骨架)或咕吨骨架的化合物导入羟基烷氧基,继而使该羟基烷氧基取代物与二硅氮烷化合物进行反应,继而与酸或碱进行反应,使羟基上的三取代甲硅烷基脱离,而获得将上述羟基烷氧基取代物的各骨架上所键合的羰基转化为亚氨基而成的中间化合物,继而,将该亚氨基转化为9-苄基甲氧基羰基保护氨基后,向羟基导入烷基甲硅烷基,由此制造烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物。根据本发明的方法,无需使用在现有方法中稳定性不良、与中间化合物的难分离成为问题的作为原料的Br-(CH₂)₁₁-O-TIPS。另外,由于中间化合物为固体,故容易将原料或原料的分解物、其他系统内所产生或遗留下来的杂质通过过滤或晶析操作等去除。进而,可不经由对酸不稳定的作为中间化合物的烷基甲硅烷氧基取代苄基化合物,以高纯度、高收率获得目标物。综上所述,本发明人等发现了烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物可工业上有利地获得,从而完成本发明。

[0019] 应予说明,在本发明中,“固体”是指具有晶体结构的固体物、及非晶状的固体物这两者。

[0020] 即,本发明提供以下的发明[1]~[7]。

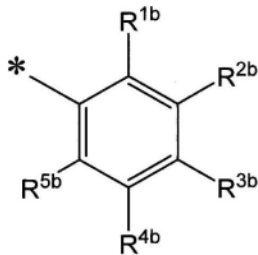
[0021] [1]一种通式(3)表示的酮亚胺化合物的制造方法,其特征在于,使通式(2)表示的苯甲酰基化合物与硅氮烷化合物进行反应,继而与酸或碱进行反应,



[0023] (式中,R^{1b}~R^{5b}中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,

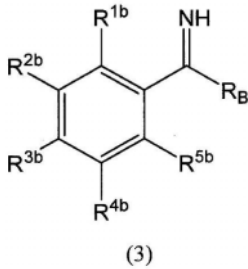
[0024] R_p表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,

[0025]



[0026] ($R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_b 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式(2)中的 R^{5b} 一同形成醚键(-O-),应予说明,*表示与 R_b 的键合部位);

[0027]

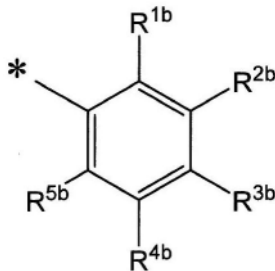


(3)

[0028] (式中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,

[0029] R_b 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,

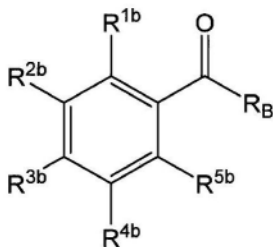
[0030]



[0031] ($R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_b 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式(3)中的 R^{5b} 一同形成醚键(-O-),应予说明,*表示与 R_b 的键合部位。))。

[0032] [2]一种通式(4)表示的苄胺化合物的制造方法,其特征在于,使通式(2)表示的苯甲酰基化合物与硅氮烷化合物进行反应,继而与酸或碱进行反应而获得通式(3)表示的酮亚胺化合物,使所获得的酮亚胺化合物与还原剂及Fmoc化剂进行反应,

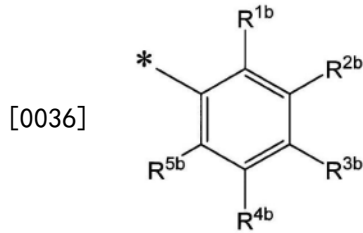
[0033]



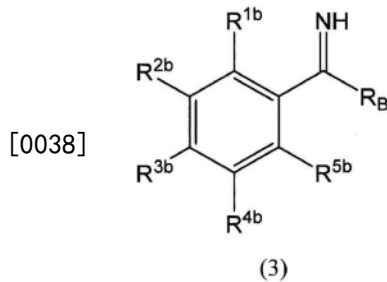
(2)

[0034] (式中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,

[0035] R_B 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团，

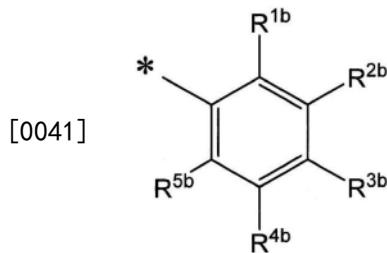


[0037] ($R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_B 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式(2)中的 R^{5b} 一同形成醚键(-O-),应予说明,*表示与 R_B 的键合部位。);

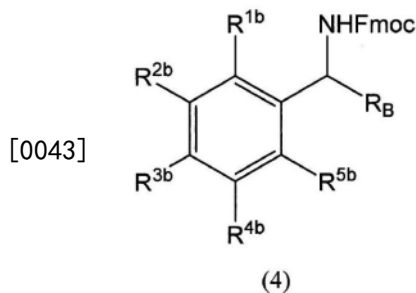


[0039] (式中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,

[0040] R_B 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团，

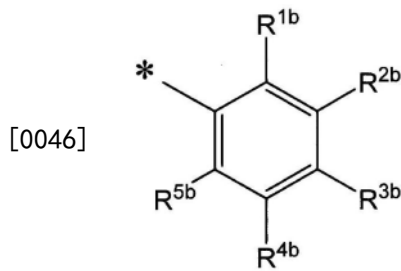


[0042] ($R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_B 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式(3)中的 R^{5b} 一同形成醚键(-O-),应予说明,*表示与 R_B 的键合部位。);



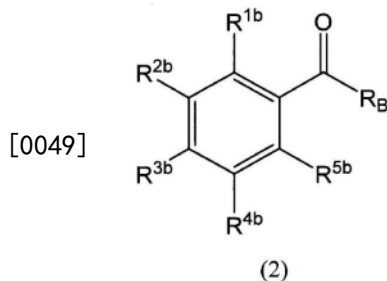
[0044] (式中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,

[0045] R_B 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团，



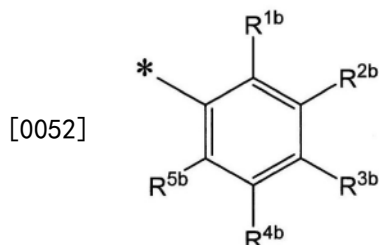
[0047] ($R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_b 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式(4)中的 R^{5b} 一同形成醚键(-O-),应予说明,*表示与 R_b 的键合部位。))。

[0048] [3]一种通式(5)表示的烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物的制造方法,其特征在于,使通式(2)表示的苯甲酰基化合物与硅氮烷化合物进行反应,继而与酸或碱进行反应而获得通式(3)表示的酮亚胺化合物,使所获得的酮亚胺化合物与还原剂及Fmoc化剂进行反应而获得通式(4)表示的苄胺化合物,继而使该苄胺化合物与烷基甲硅烷化剂进行反应,

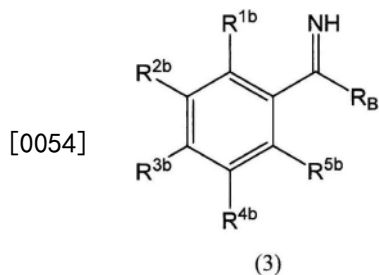


[0050] (式中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,

[0051] R_b 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,

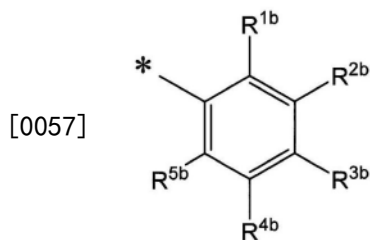


[0053] ($R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_b 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式(2)中的 R^{5b} 一同形成醚键(-O-),应予说明,*表示与 R_b 的键合部位。))；

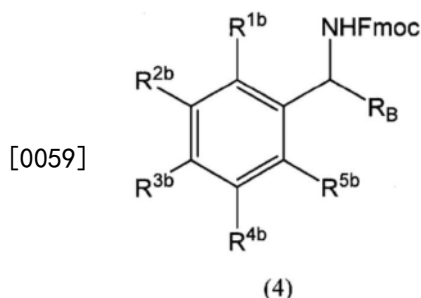


[0055] (式中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,

[0056] R_b 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团，

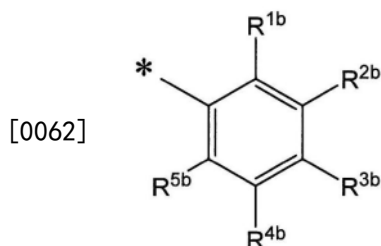


[0058] ($R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_b 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式(3)中的 R^{5b} 一同形成醚键(-O-),应予说明,*表示与 R_b 的键合部位。);

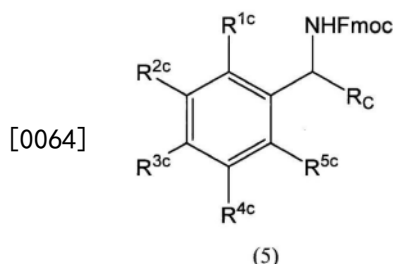


[0060] (式中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,

[0061] R_b 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团，



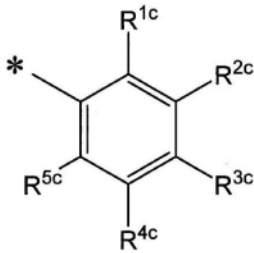
[0063] ($R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_b 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式(4)中的 R^{5b} 一同形成醚键(-O-),应予说明,*表示与 R_b 的键合部位。);



[0065] (式中, $R^{1c} \sim R^{5c}$ 中的1~5个表示经1~3个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数1~29的烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷氧基或碳原子数1~4的烷氧基,

[0066] R_c 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团，

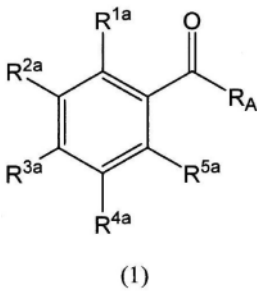
[0067]



[0068] ($R^{1c} \sim R^{5c}$ 中的1~5个表示经1~3个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数1~29的烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_c 表示该式的结构时, R^{5c} 可以与式(5)中的 R^{5c} 一同形成醚键(-O-),应予说明,*表示与 R_c 的键合部位。))。

[0069] [4]根据[1]~[3]中任一项所述的制造方法,其中,上述通式(2)表示的苯甲酰基化合物是使通式(1)表示的化合物与卤代醇进行反应而获得的,

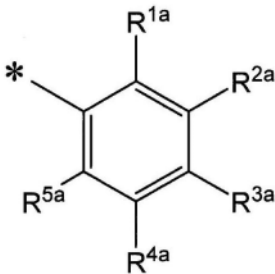
[0070]



[0071] (式中, $R^{1a} \sim R^{5a}$ 中的1~5个表示羟基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,

[0072] R_A 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,

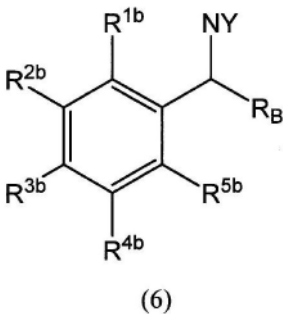
[0073]



[0074] ($R^{1a} \sim R^{5a}$ 中的1~5个表示羟基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_A 表示该式的结构时, R^{5a} 可以与式(1)中的 R^{5a} 一同形成醚键(-O-),应予说明,*表示与 R_A 的键合部位。))。

[0075] [5]一种通式(6)表示的化合物,

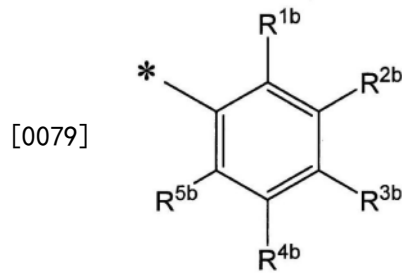
[0076]



[0077] (式中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、

卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,

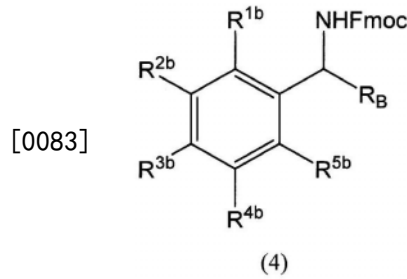
[0078] R_b 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,



[0080] ($R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_b 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式(6)中的 R^{5b} 一同形成醚键(-O-),应予说明,*表示与 R_b 的键合部位)

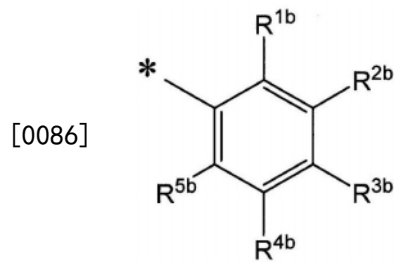
[0081] NY表示亚氨基(=NH)或NHfmoc.)。

[0082] [6]一种通式(5)表示的烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物的制造方法,其特征在于,使通式(4)表示的苄胺化合物与烷基甲硅烷化剂进行反应,

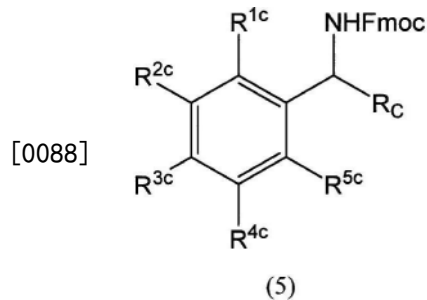


[0084] (式中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,

[0085] R_b 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,

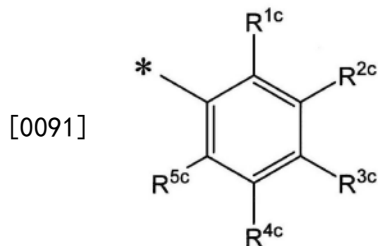


[0087] (其中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_b 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式(4)中的 R^{5b} 一同形成醚键(-O-),应予说明,*表示与 R_b 的键合部位。))；



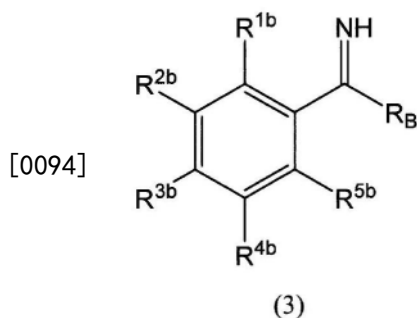
[0089] (式中, $R^{1c} \sim R^{5c}$ 中的 1 ~ 5 个表示经 1 ~ 3 个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数 1 ~ 29 的烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基,

[0090] R_c 表示氢原子、羟基、碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基或下式表示的基团,



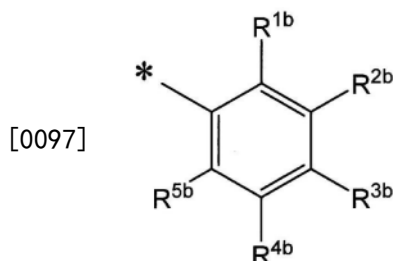
[0092] ($R^{1c} \sim R^{5c}$ 中的 1 ~ 5 个表示经 1 ~ 3 个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数 1 ~ 29 的烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基, 或者 R_c 表示该式的结构时, R^{5c} 可与式 (5) 中的 R^{5c} 一同形成醚键 (-O-), 应予说明, *表示与 R_c 的键合部位。))。

[0093] [7] 一种通式 (5) 表示的烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物的制造方法, 其特征在于, 使通式 (3) 表示的酮亚胺化合物与还原剂及 Fmoc 化剂进行反应而获得通式 (4) 表示的苄胺化合物, 继而使该苄胺化合物与烷基甲硅烷化剂进行反应,



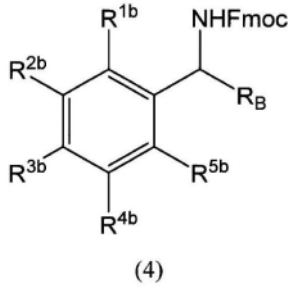
[0095] (式中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的 1 ~ 5 个表示碳原子数 1 ~ 16 的羟基烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基,

[0096] R_b 表示氢原子、羟基、碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基或下式表示的基团,



[0098] ($R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的 1 ~ 5 个表示碳原子数 1 ~ 16 的羟基烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基, 或者 R_b 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式 (3) 中的 R^{5b} 一同形成醚键 (-O-), 应予说明, *表示与 R_b 的键合部位。)) ;

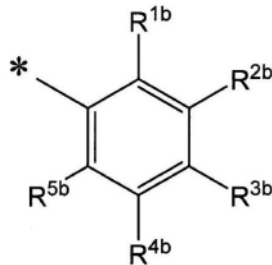
[0099]



[0100] (式中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的 1 ~ 5 个表示碳原子数 1 ~ 16 的羟基烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基,

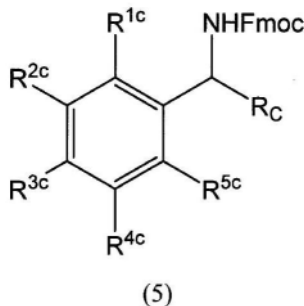
[0101] R_B 表示氢原子、羟基、碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基或下式表示的基团,

[0102]



[0103] ($R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的 1 ~ 5 个表示碳原子数 1 ~ 16 的羟基烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基, 或者 R_B 表示该式的结构时, R^{5b} 可以与式 (4) 中的 R^{5b} 一同形成醚键 (-O-), 应予说明, *表示与 R_B 的键合部位。);

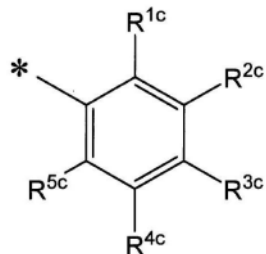
[0104]



[0105] (式中, $R^{1c} \sim R^{5c}$ 中的 1 ~ 5 个表示经 1 ~ 3 个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数 1 ~ 29 的烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基,

[0106] R_C 表示氢原子、羟基、碳原子数 1 ~ 6 的烷氧基或下式表示的基团,

[0107]



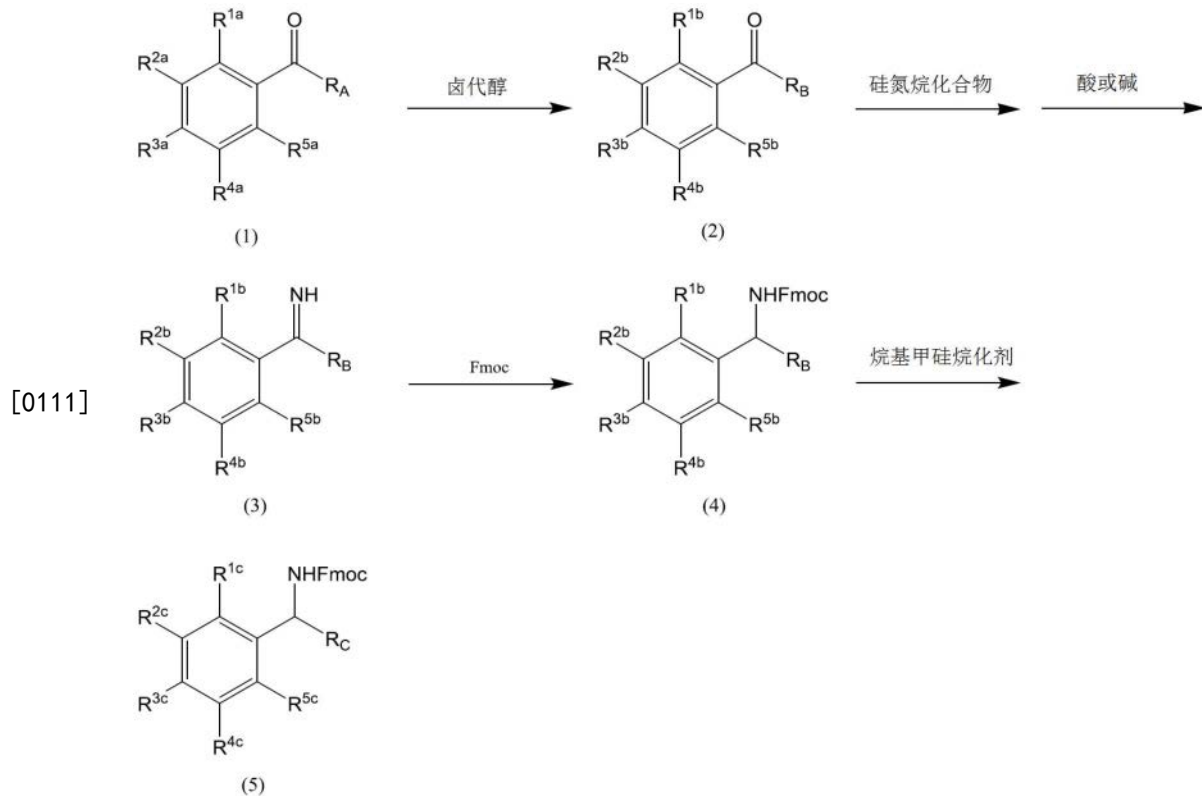
[0108] ($R^{1c} \sim R^{5c}$ 中的 1 ~ 5 个表示经 1 ~ 3 个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数 1 ~ 29 的烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数 1 ~ 4 的烷基或碳原子数 1 ~ 4 的烷氧基, 或者 R_C 表示该式的结构时, R^{5c} 可以与式 (5) 中的 R^{5c} 一同形成醚键 (-O-), 应予说明, *表示与 R_C 的键合部位。);

[0109] 根据本发明方法, 无需使用在现有方法中稳定性不良、与中间化合物的难分离成

为问题的原料。另外,由于中间化合物为固体,故容易将原料或原料的分解物、其他系统内所产生或遗留下来的杂质通过过滤或晶析操作等去除。进而,可不经由对酸不稳定的作为中间化合物的烷基甲硅烷氧基取代苄基化合物,可工业上有利地获得烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物。

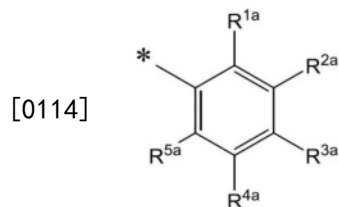
具体实施方式

[0110] 若将本发明中的从通式(1)的化合物至通式(5)的化合物为止的反应以反应式表示,则如下所示。



[0112] (式中, $R^{1a} \sim R^{5a}$ 中的1~5个表示羟基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基;

[0113] R_A 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,

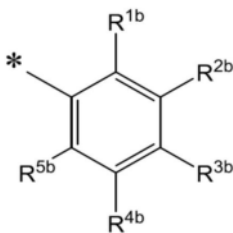


[0115] ($R^{1a} \sim R^{5a}$ 中的1~5个表示羟基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_A 表示该式的结构时, R^{5a} 可与式(1)中的 R^{5a} 一同形成醚键 (-O-); 应予说明,*表示与 R_A 的键合部位。)

[0116] $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基;

[0117] R_B 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,

[0118]

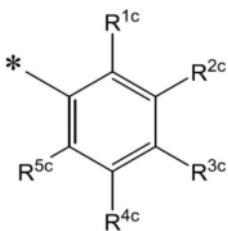


[0119] ($R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_b 表示该式的结构时, R^{5b} 可与式(2)~(4)中的 R^{5b} 一同形成醚键(-O-);应予说明,*表示与 R_b 的键合部位。)

[0120] $R^{1c} \sim R^{5c}$ 中的1~5个表示经1~3个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数1~29的烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基;

[0121] R_c 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,

[0122]



[0123] ($R^{1c} \sim R^{5c}$ 中的1~5个表示经1~3个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数1~29的烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_c 表示该式的结构时, R^{5c} 可与式(5)中的 R^{5c} 一同形成醚键(-O-);应予说明,*表示与 R_c 的键合部位。))。

[0124] 本发明的一个方式是一种通式(3)表示的酮亚胺化合物的制造方法,其特征在于:使上述通式(2)表示的苯甲酰基化合物与硅氮烷化合物进行反应,继而与酸或碱进行反应。

[0125] 另外,本发明的另一方式是一种通式(4)表示的苄胺化合物的制造方法,其特征在于:使上述通式(2)表示的苯甲酰基化合物与硅氮烷化合物进行反应,继而与酸或碱进行反应而获得通式(3)表示的酮亚胺化合物,使该酮亚胺化合物与还原剂及Fmoc化剂进行反应。

[0126] 另外,本发明的另一方式是一种通式(5)表示的烷基甲硅烷氧基-烷氧基苄胺化合物的制造方法,其特征在于:使上述通式(2)表示的苯甲酰基化合物与硅氮烷化合物进行反应,继而与酸或碱进行反应而获得通式(3)表示的酮亚胺化合物,使该酮亚胺化合物与还原剂及Fmoc化剂进行反应而获得通式(4)表示的苄胺化合物,使所获得的苄胺化合物与烷基甲硅烷化剂进行反应。在说明书中,当记载为“烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物”时,表示该结构。

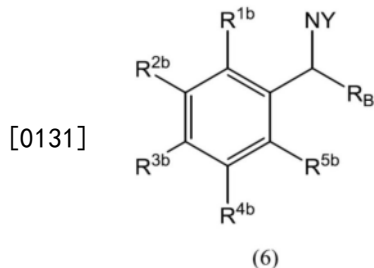
[0127] 此处,上述通式(2)表示的苯甲酰基化合物优选为使通式(1)表示的羟基苯甲酰基化合物与卤代醇进行反应而获得。

[0128] 另外,本发明的另一方式是一种通式(5)表示的烷基甲硅烷氧基-烷氧基苄胺化合物的制造方法,其特征在于:使上述通式(4)表示的苄胺化合物与烷基甲硅烷化剂进行反应。

[0129] 另外,本发明的另一方式是一种通式(5)表示的烷基甲硅烷氧基-烷氧基苄胺化合物的制造方法,其特征在于:使上述通式(3)表示的酮亚胺化合物与还原剂及Fmoc化剂进行反应而获得通式(4)表示的苄胺化合物,使所获得的苄胺化合物与烷基甲硅烷化剂进行反

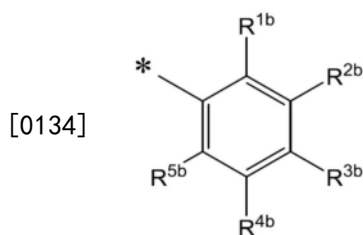
应。

[0130] 另外,上述通式(3)表示的酮亚胺化合物与通式(4)表示的苄胺化合物是新化合物。因此,本发明的另一方式是提供以下通式(6)表示的化合物,



[0132] (式中, $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基;

[0133] R_B 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,



[0135] ($R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_B 表示该式的结构时, R^{5b} 可与式(6)中的 R^{5b} 一同形成醚键(-O-);应予说明,*表示与 R_B 的键合部位。)

[0136] NY表示亚氨基(=NH)或NHFmoc)。

[0137] 首先,对作为原料化合物的通式(1)的化合物进行说明。

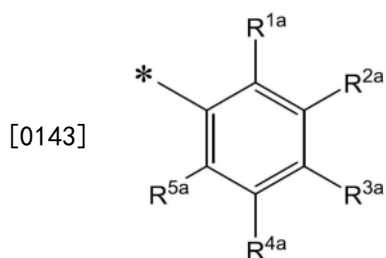
[0138] $R^{1a} \sim R^{5a}$ 中的1~5个表示羟基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基。

[0139] 该羟基优选为1~4个,更优选为2~4个,进而优选为2~3个,更进而优选为2个。

[0140] 作为其余的基团,可例举氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,优选为氢原子、卤素原子或碳原子数1~4的烷基,更优选为氢原子。

[0141] 此处,作为碳原子数1~4的烷基,可例举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基等。作为碳原子数1~4的烷氧基,可例举甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基等。作为卤素原子,可例举氯原子、溴原子、氟原子、碘原子。

[0142] R_A 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,



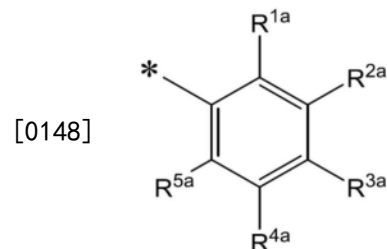
[0144] ($R^{1a} \sim R^{5a}$ 中的1~5个表示羟基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_A 表示该式的结构时, R^{5a} 可与式(1)中的 R^{5a} 一同形成醚键(-

0-); 应予说明,*表示与 R_A 的键合部位。)

[0145] 作为碳原子数1~6的烷氧基,可例举甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、正戊基、正己基等。其中,优选为碳原子数1~5的烷氧基,更优选为碳原子数1~4的烷氧基。

[0146] 作为 $R^{1a} \sim R^{5a}$ 所示的基团,优选与上述同样的基团。

[0147] R_A 优选为下式表示的基团。



[0149] ($R^{1a} \sim R^{5a}$ 中的1~5个表示羟基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基。应予说明,*表示与 R_A 的键合部位。)

[0150] 通过使通式(1)的化合物与卤代醇(式中记载为Ha1-醇)进行反应,能够获得通式(2)的苯甲酰基化合物。

[0151] 作为卤代醇,可例举碳原子数1~16的卤代醇,优选为碳原子数2~16的卤代醇,更优选为碳原子数4~16的卤代醇,进而优选为碳原子数6~16的卤代醇,更进而优选为碳原子数8~16的卤代醇。作为卤素原子,可例举溴原子、氯原子、碘原子、氟原子,优选为溴原子、氯原子、碘原子。作为醇,可例举直链或支链的醇。

[0152] 通式(1)的化合物与卤代醇的反应优选在溶剂中在碱的存在下进行。

[0153] 作为所使用的反应溶剂,可例举:二甲基甲酰胺(以下,DMF)、二乙基甲酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮(以下,NMP)、二甲基乙酰胺等酰胺系溶剂;1,3-二甲基-2-咪唑烷酮(以下,DMI)等脲系溶剂;二氯甲烷等卤化溶剂;四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃等醚类;丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮等酮类;甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇等醇系溶剂;乙腈等极性溶剂;及它们的各种混合溶剂。其中,优选酰胺系溶剂、脲系溶剂,进而优选为DMF、DMI。

[0154] 作为碱,可例举:氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氯化钠、氯化钾等无机碱;以及它们的水合物,甲醇锂、乙醇锂、甲醇钠、乙醇钠、甲醇钾、乙醇钾等金属烷氧化物,1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一烯、二异丙基乙基胺、三乙胺、二甲基苯胺、咪唑等有机碱。作为优选的碱,可例举碳酸钾、氢氧化锂。

[0155] 反应在 $0^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行即可,优选为 $50 \sim 150^{\circ}\text{C}$,进而优选为 $70 \sim 120^{\circ}\text{C}$ 。反应优选进行15分钟~48小时。

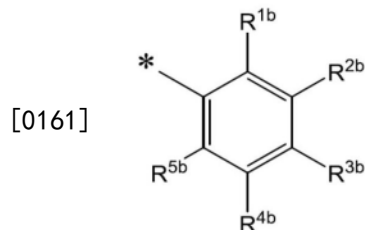
[0156] 该反应中所获得的通式(2)的苯甲酰基化合物由于可以固体的形式进行分离,故而容易纯化,处理性良好。应予说明,分离纯化可通过清洗、重结晶等通常工业上可采用的方法而容易地进行。

[0157] 通式(2)中的 $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基。

[0158] 该羟基烷氧基优选为1~4个,更优选为2~4个,进而优选为2~3个,进而更优选为2个。

[0159] 作为其余的基团,可例举氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,优选为氢原子、卤素原子或碳原子数1~4的烷基,更优选为氢原子。

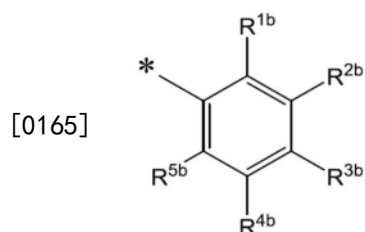
[0160] R_b 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团,



[0162] ($R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_b 表示该式的结构时, R^{5b} 可与式(2)中的 R^{5b} 一同形成醚键(-O-);应予说明,*表示与 R_b 的键合部位)。

[0163] 此处,碳原子数1~16的羟基烷氧基等基团优选与上述 $R^{1b} \sim R^{5b}$ 同样的基团。

[0164] 上述通式(2)表示的化合物中,优选为 R_b 表示下式所示的基团的化合物。



[0166] ($R^{1b} \sim R^{4b}$ 中的1~5个表示碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基。应予说明,*表示与 R_b 的键合部位)。

[0167] 通过使上述通式(2)的苯甲酰基化合物与硅氮烷化合物进行反应,继而与酸或碱进行反应,从而获得通式(3)的酮亚胺化合物。具体而言,若使通式(2)的化合物于催化剂存在下与硅氮烷化合物进行反应,则能够获得在上述羟基烷氧基的羟基上键合有三取代甲硅烷基的化合物。继而,通过使所获得的化合物与酸或碱进行反应,使三取代甲硅烷基脱离,能够获得通式(3)的酮亚胺化合物。

[0168] 使用硅氮烷化合物的反应是将式(2)中的羰基转化为亚氨基(=NH)的反应,同时侧链的羟基烷氧基的末端醇由三取代甲硅烷基保护。

[0169] 硅氮烷化合物是具有Si-NH-Si键的化合物。作为链状的硅氮烷化合物,可例举:二取代二硅氮烷(1,3-二取代二硅氮烷)、四取代二硅氮烷(1,1,3,3-四取代二硅氮烷)、六取代二硅氮烷(1,1,1,3,3,3-六取代二硅氮烷)。硅氮烷化合物中的取代基可为直链状、支链状、环状的任一脂肪族基,可为饱和、不饱和的任一者。它们中,优选为饱和或不饱和的碳原子数1~4的直链状脂肪族基,优选为四甲基二硅氮烷(1,1,3,3-四甲基二硅氮烷)、六甲基二硅氮烷(1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷)、1,3-二乙基-1,1,3,3-四甲基二硅氮烷、1,3-二苯基四甲基二硅氮烷,最优选为六甲基二硅氮烷(1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷)。

[0170] 作为环状的硅氮烷化合物,可例举2,2,4,4,6,6-六取代环三硅氮烷。取代基可为直链状、支链状、环状的任一脂肪族基,可为饱和、不饱和的任一者。它们中,优选为饱和或不饱和的碳原子数1~4的直链状脂肪族基,可例举:2,2,4,4,6,6-六甲基环三硅氮烷、2,4,6-三甲基-2,4,6-三乙基环三硅氮烷。

[0171] 作为具体的催化剂,可例举:包含具有路易斯酸性的金属盐的催化剂。金属盐可例举:三氟甲磺酸盐、九氟丁磺酸盐、三氟甲磺酰亚胺盐,具体而言,可例举: $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Y}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Gd}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Er}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{In}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Sn}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Sc}(\text{ONf})_3$ 、 $\text{Sc}(\text{ONf})_3$ 。也可例举 $\text{Sc}(\text{NO}_3)_3$ 、 BiBr_3 ,还可例举四丁基氟化铵、四丁基二氢氟化铵。金属特别优选选自Sc、Y、Eu、Er、Yb、Fe、Sn及Bi中的至少1种,作为金属盐,特别优选为 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 。

[0172] 该反应可于溶剂中或无溶剂下以 $0 \sim 150^\circ\text{C}$ 进行15分钟~48小时。作为溶剂,可例举:氯苯、甲苯、氟苯等芳香族烃系溶剂;四氢呋喃、1,4-二噁烷等醚系溶剂;1,2-二氯乙烷等卤素系溶剂;特别优选为氯苯、甲苯,最优选为甲苯。另外,也可添加水、醇、硅烷醇等作为反应促进剂。

[0173] 该反应后,与酸或碱进行反应,对侧链的羟基烷氧基上的末端三取代甲硅烷基进行去保护,而转化为末端醇。作为酸,可例举:盐酸、三氟乙酸、三氟甲磺酸、10-樟脑磺酸、氟化氢-吡啶等无机酸。作为碱,可例举:四烷基氟化铵、氟化铯、氟化钾,或在醇溶剂存在下,可例举:氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢化钠、氢化钾等无机碱、以及它们的水合物,甲醇锂、乙醇锂、甲醇钠、乙醇钠、甲醇钾、乙醇钾等金属烷氧化物。它们中,优选使用碱进行去保护,较理想是特别是在甲醇、乙醇等C1-4醇的存在下、使碳酸碱金属或碳酸氢碱金属发挥作用。

[0174] 三取代甲硅烷基的去保护反应可在将上述苯甲酰基转化为亚氨基(=NH)的反应结束后,适当追加溶剂而连续地进行。只要添加三取代甲硅烷基的去保护剂,于 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ 下进行15分钟~24小时反应即可。

[0175] 该反应中所获得的通式(3)的酮亚胺化合物由于可以固体的形式分离,故容易纯化,处理性良好。应予说明,分离纯化是通过清洗、重结晶等通常工业上可采用的方法而容易地进行。

[0176] 通过使上述通式(3)的酮亚胺化合物与还原剂及Fmoc化剂进行反应,可获得通式(4)的苄胺化合物。

[0177] 该反应是将式(3)的亚氨基(=NH)转化为苄基甲氧基羰基氨基(-NHFmoc)的反应。

[0178] 作为还原剂,可例举:氢化铝锂、硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、硼氢化锂、三乙基硼氢化锂、三(仲丁基)硼氢化锂、双(2-乙氧基乙氧基)氢化铝钠(以下,SBALH)、硼烷配合物、二异丁基氢化铝、硼氢化镍等金属氢化物。另外,也可例举:使用三烷基硅烷等硅氢化物的还原、或在氢气存在下使作为催化剂的钨-碳发挥作用的反应。它们中,最优选为硼氢化锂。

[0179] 还原反应优选在苯、甲苯等芳香族烃系溶剂;四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚等醚系溶剂;甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇等醇系溶剂或者它们的混合溶剂中,在 $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 的温度下进行15分钟~48小时。

[0180] 继而,与Fmoc化剂进行反应。作为Fmoc化剂,只要为可导入9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)的化合物即可,除可使用卤甲酸苄基甲酯、Fmoc-OSu、氨基甲酸9-苄基甲酯、胍基甲酸9-苄基甲酯、1-(Fmoc-氧基)苯并三唑、碳酸9-苄基甲基五氟苯基酯等以外,还可使用Org.Process Res.Dev.2017,21(10),1533-41记载的Fmoc-Amox。

[0181] Fmoc化反应可在上述还原反应结束后连续地进行,无需变更反应溶剂等。只要添

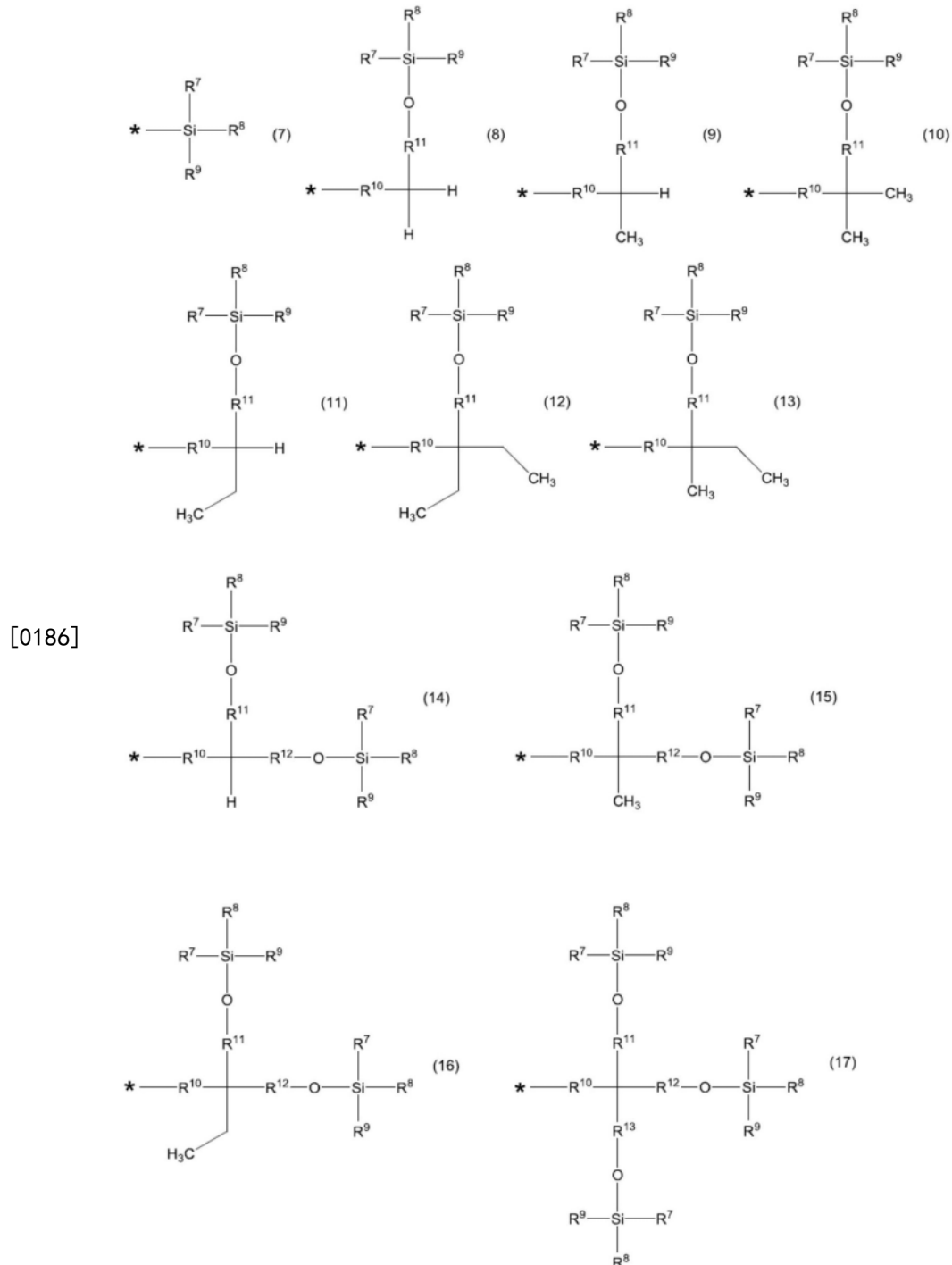
加Fmoc化剂,以0~100℃进行10分钟~3小时反应即可。

[0182] 该反应中所获得的通式(4)的苄胺化合物由于可以固体的形式分离,故容易纯化,处理性良好。应予说明,分离纯化是通过清洗、重结晶等通常工业上可采用的方法而容易地进行。

[0183] 通过使上述通式(4)的苄胺化合物与烷基甲硅烷化剂进行反应,可获得通式(5)的烷基甲硅烷氧基-烷氧基苄胺化合物。

[0184] 作为该反应所使用的烷基甲硅烷化剂,为具有1~3个烷基甲硅烷基的甲硅烷化剂,优选式(7)~(17)表示的具有烷基甲硅烷基的甲硅烷化剂。

[0185] 应予说明,图中*表示与羟基的氧原子的键合点。



[0187] (此处, R^7 、 R^8 、 R^9 相同或不同地表示碳原子数1~6的直链或支链的烷基、或可具有取代基的芳基; R^{10} 表示单键或碳原子数1~3的直链或支链的亚烷基, R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 分别表示碳原子数1~3的直链或支链的亚烷基)。

[0188] 此处, 作为碳原子数1~6的直链或支链的烷基, 可例举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。其中, 更优选为碳原子数1~4的烷基, 进而优选为甲基、叔丁基、异丙基。

[0189] 作为可具有取代基的芳基, 可例举碳原子数6~10的芳基, 具体而言, 可例举: 可经碳原子数1~3的烷基取代的苯基、萘基等。其中, 进而优选为苯基。

[0190] 作为烷基甲硅烷化剂, 可例举: 烷基甲硅烷基卤化物、烷基甲硅烷基咪唑、烷基甲硅烷基苯并三唑、烷基三氟甲磺酰基甲硅烷等。此处, 作为卤素原子, 可例举: 溴原子、氯原子、碘原子。

[0191] 通式(4)的苄胺化合物与烷基甲硅烷化剂的反应优选在溶剂中在碱的存在下进行。

[0192] 作为所使用的反应溶剂, 可例举: DMF、二乙基甲酰胺、NMP、二甲基乙酰胺等酰胺系溶剂; DMI等脲系溶剂; 二氯甲烷等卤化溶剂; 四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃等醚类; 丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮等酮类; 乙腈等极性溶剂; 及它们的各种混合溶剂。其中, 优选酰胺系溶剂、脲系溶剂, 进而优选DMF、NMP、DMI。

[0193] 作为碱, 可例举: 氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢化钠、氢化钾等无机碱; 以及它们的水合物、甲醇锂、乙醇锂、甲醇钠、乙醇钠、甲醇钾、乙醇钾等金属烷氧化物; 1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一烯、二异丙基乙基胺、三乙胺、二甲基苯胺、咪唑等有机碱。作为优选的碱, 可例举咪唑。

[0194] 反应只要在 0°C ~ 150°C 的温度下进行即可, 优选为 20°C ~ 100°C , 进而优选为 30°C ~ 50°C 。另外, 反应优选进行15分钟~48小时。

[0195] 在该反应中, 有时在反应混合液中副生成来自烷基甲硅烷化剂的微量的甲硅烷基系化合物。此时, 优选将甲硅烷基系化合物利用液液分离进行去除。作为目标物的烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物(5)溶解于庚烷等烷烃系溶剂。对此, 使用乙腈、甲醇、DMF、二甲基亚砜等极性溶剂进行液液分离。极性溶剂优选使用与水的混合溶剂, 特别优选乙腈与水的组合。

[0196] 通式(5)中的 R^{1c} ~ R^{5c} 中的1~5个表示经1~3个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数1~29的烷氧基, 其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基。经该烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数1~29的烷氧基的结构由下式表示。

[0197] $*-\text{O}-R_E-\text{O}-\text{A}$

[0198] (18)

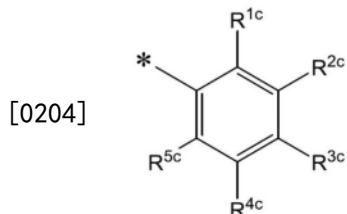
[0199] (R_E 表示碳原子数1~16的直链或支链的烷基, A 表示式(7)~(17)。应予说明, *表示与作为母核的苯甲酰基骨架、二苯基酮骨架、咕吨骨架上的碳原子的键合部位)。

[0200] 烷氧基的碳原子数1~29是来自卤代醇的碳原子数1~16的羟基烷氧基链的碳原子数、与式(7)~(17)所示的甲硅烷化剂中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及 R^{13} 所包含的碳原子数的合计值。

[0201] 该经1~3个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数1~29的烷氧基优选为1~4个, 更优选为2~4个, 进而优选为2~3个, 进而更优选为2个。

[0202] 作为其余的基团,可例举:氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,优选为氢原子、卤素原子或碳原子数1~4的烷基,更优选为氢原子。

[0203] R_c 表示氢原子、羟基、碳原子数1~6的烷氧基或下式表示的基团。



[0205] ($R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个表示经1~3个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数1~29的烷氧基,其余表示氢原子、卤素原子、碳原子数1~4的烷基或碳原子数1~4的烷氧基,或者 R_c 表示该式的结构时, R^{5c} 可与式(5)中的 R^{5c} 一同形成醚键(-O-);应予说明,*表示与 R_c 的键合部位)。

[0206] 此处,经1~3个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数1~29的烷氧基可例举与上述烷基甲硅烷基同样的基团。另外, $R^{1c} \sim R^{5c}$ 的其他取代基优选与上述 $R^{1b} \sim R^{5b}$ 同样的基团。

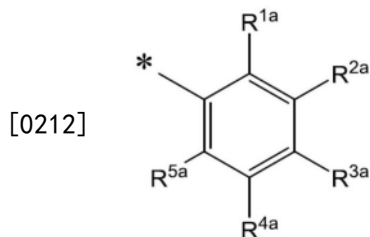
[0207] 通过上述烷基甲硅烷氧基化反应,可获得通式(5)的烷基甲硅烷氧基-烷氧基苄胺化合物。

[0208] 该反应中获得的通式(5)的烷基甲硅烷氧基-烷氧基苄胺化合物由于可以固体的形式进行分离,故而容易纯化,处理性良好。应予说明,分离纯化可通过清洗、重结晶等通常工业上可采用的方法而容易地进行。

[0209] 通式(5)的烷基甲硅烷氧基-烷氧基苄胺化合物如专利文献1~3所记载,可用作液相肽合成用载体。

[0210] 通过本发明的方法,可获取全部固体的通式(2)表示的苯甲酰基化合物、通式(3)表示的酮亚胺化合物、通式(4)表示的苄胺化合物、通式(5)表示的烷基甲硅烷氧基-烷氧基苄胺化合物。本发明中“固体”是指具有结晶结构的固体物与非晶状的固体物这两者,在各化合物为以下结构的情形时,容易以更接近结晶结构的形态的固体而获得,且容易发挥作为液相肽合成用载体(Tag)有用的功能。

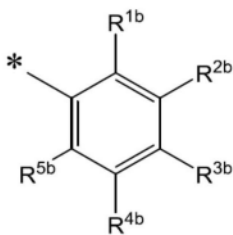
[0211] 在通式(1)表示的化合物中,优选 $R^{1a} \sim R^{5a}$ 中的1~5个为羟基,其余为氢原子。特别优选 R^{3a} 为羟基,其余为氢原子。 R_A 优选为下式表示的基团。



[0213] (优选 $R^{1a} \sim R^{5a}$ 中的1~5个为羟基,其余为氢原子。特别优选 R^{3a} 为羟基,其余为氢原子。应予说明,*表示与 R_A 的键合部位)。

[0214] 在通式(2)、(3)或(4)表示的化合物中,优选 $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个为碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余为氢原子。特别优选 R^{3a} 为碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余为氢原子。羟基烷氧基的碳原子数更优选为4~16,进而优选为8~16,进而优选为10~16,最优选为11~16。 R_b 优选为下式表示的基团。

[0215]

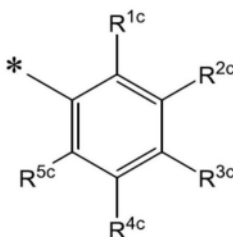


[0216] (优选 $R^{1b} \sim R^{5b}$ 中的1~5个为碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余为氢原子。特别优选 R^{3b} 为碳原子数1~16的羟基烷氧基,其余为氢原子。羟基烷氧基的碳原子数更优选为4~16,进而优选为8~16,进而优选为10~16,最优选为11~16。应予说明,*表示与 R_b 的键合部位)。

[0217] 在通式(5)表示的化合物中,优选 $R^{1c} \sim R^{5c}$ 中的1~5个为经1~3个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数1~29的烷氧基,其余为氢原子。进而优选 R^{3b} 为经1个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数1~29的烷基甲硅烷氧基,其余为氢原子。特别优选烷基甲硅烷氧基为利用式(7)表示的烷基甲硅烷化剂合成的。式(7)中, R^7 、 R^8 、 R^9 优选碳原子数1~6的直链或支链的烷基、或苯基;

[0218] R_c 优选为下式表示的基团。

[0219]

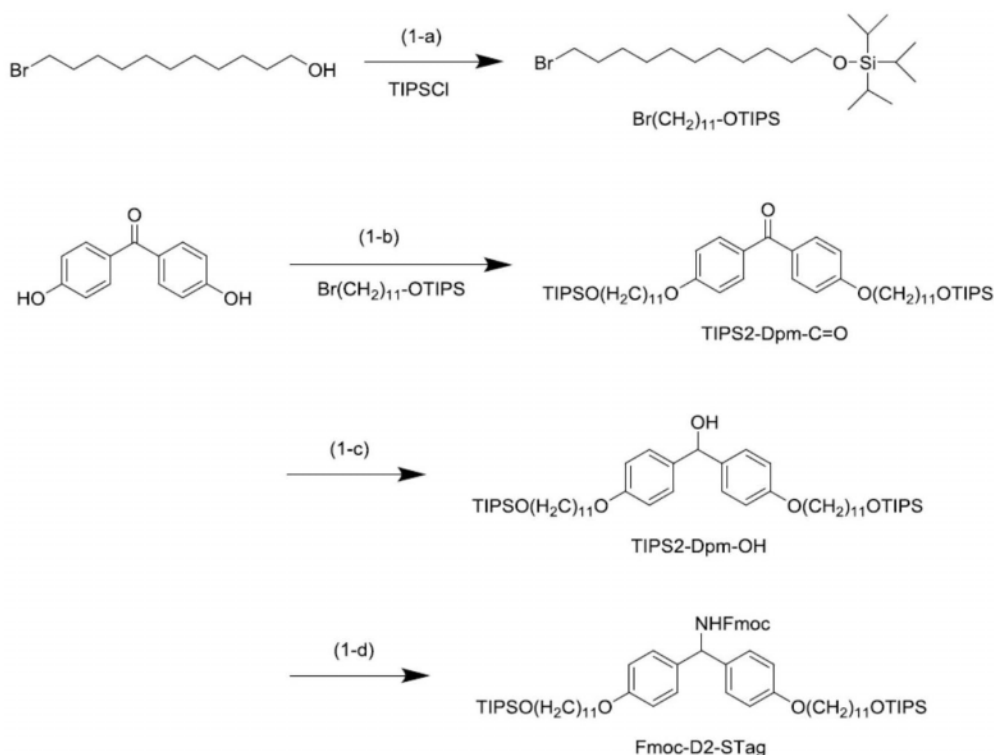


[0220] (优选 $R^{1c} \sim R^{5c}$ 中的1~5个表示经1~3个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数1~29的烷氧基,其余为氢原子。进而优选 R^{3b} 为经1个烷基甲硅烷氧基取代的碳原子数1~29的烷基甲硅烷氧基,其余为氢原子。特别优选烷基甲硅烷氧基为利用式(7)表示的烷基甲硅烷化剂合成而成的。式(7)中, R^7 、 R^8 、 R^9 优选碳原子数1~6的直链或支链的烷基、或苯基。应予说明,*表示与 R_c 的键合部位)。

[0221] 实施例

[0222] 接下来列举实施例,对本发明进一步详细地进行说明,但本发明并不受这些实施例任何限定。

[0223] 比较例1利用现有方法进行的Fmoc-D2-STag的合成



[0224]

[0225] (以下, $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{OTIPS}$ 、 TIPS2-Dpm-C=O 、 TIPS2-Dpm-OH 、 Fmoc-D2-STag 表示式中的结构)。

[0226] (1-a) $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O-TIPS}$

[0227] 使11-溴-1-十一醇0.90g (3.58mmol) 溶解于二氯甲烷12.8mL中, 添加咪唑0.61g (8.96mmol), 并冷却至5℃, 滴加三异丙基氯硅烷(以下, TIPS-Cl) 0.91mL (4.30mmol)。5分钟后, 恢复至室温并搅拌2小时。向反应溶液加入环戊基甲基醚51.2mL, 利用蒸馏水12.8mL清洗1次, 利用1M盐酸水溶液12.8mL清洗1次, 利用蒸馏水12.8mL清洗3次, 将有机层馏去。使残渣溶解于庚烷51.2mL中, 利用乙腈25.6mL进行分液清洗。向所获得的庚烷层加入庚烷12.8mL, 利用乙腈25.6mL进行分液清洗。将上述利用庚烷及乙腈的分液清洗进一步进行1次后, 将溶剂馏去, 而获得 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O-TIPS}$ 1.45g (收率99.3%)。所获得的 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O-TIPS}$ 呈油状。

[0228] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.03-1.20 (m, 21H), 1.24-1.49 (m, 14H), 1.54 (quin., 2H), 1.85 (quin., 2H), 3.41 (t, 2H), 3.66 (t, 2H)

[0229] ESIMS MH+407.1

[0230] (1-b) TIPS2-Dpm-C=O

[0231] 使 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{OTIPS}$ 9.81g (24.1mmol)、4,4'-二羟基二苯甲酮2.29g (10.7mmol)、碳酸钾5.33g (38.5mmol) 悬浮于DMF 3.2mL中, 加热至85℃并搅拌2小时。将反应溶液进行过滤, 将过滤物利用庚烷150mL清洗。对滤液进行分液, 向所获得的庚烷层加入庚烷71mL, 利用DMF 71mL进行分液清洗。将上述利用庚烷及DMF进行的分液清洗进一步进行1次。向所获得的庚烷层中加入庚烷71mL, 利用1M盐酸水溶液71mL进行1次分液清洗, 利用5%碳酸氢钠水溶液71mL进行1次分液清洗, 利用蒸馏水71mL进行1次分液清洗。向所获得的庚烷层加入庚烷71mL, 利用DMF 71mL进行1次分液清洗, 利用乙腈71mL进行1次分液清洗。将庚烷层在减压下进行浓缩, 而获得 TIPS2-Dpm-C=O 10.7g。所获得的 TIPS2-Dpm-C=O 呈有黏性的油状。

[0232] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.04-1.08 (m, 42H), 1.20-1.39 (m, 24H), 1.41-1.49 (m, 4H), 1.49-1.57 (m, 4H), 1.71-1.85 (m, 4H), 3.67 (t, 4H), 4.03 (t, 4H), 6.94 (d, 4H), 7.77 (d, 4H)

[0233] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 12.2 (6C), 18.2 (12C), 26.0 (2C), 26.2 (2C), 29.2-29.8 (12C), 33.2 (2C), 63.7 (2C), 68.4 (2C), 114.0 (4C), 130.7 (2C), 132.4 (4C), 162.6 (2C), 194.6

[0234] ESIMS $\text{MNa}+889.8$

[0235] (1-c) TIPS2-Dpm-OH

[0236] 使TIPS2-Dpm-C=O 0.81g (0.93mmol) 溶解于THF(无水) 7.1mL、甲醇0.36mL的混合溶液中, 添加硼氢化钠42mg (1.12mmol) 并搅拌1.5小时。向反应溶液加入1M盐酸水溶液0.89mL以终止反应, 加入环戊基甲基醚20.3mL, 利用1M盐酸水溶液6.1mL清洗1次, 利用5%碳酸氢钠水溶液6.1mL清洗1次, 利用蒸馏水6.1mL清洗1次, 将有机层在减压下浓缩。使所获得的残渣溶解于庚烷20.0mL中, 利用DMF 10.0mL进行分液清洗。向所获得的庚烷层加入庚烷10.0mL, 利用乙腈10.0mL进行分液清洗。将上述利用庚烷及乙腈的分液清洗进一步进行1次后, 将庚烷层在减压下进行浓缩, 获得TIPS2-Dpm-OH 0.81g。

[0237] 所获得的TIPS2-Dpm-OH呈有黏性的油状。

[0238] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, Benzene-d) δ 1.12-1.16 (m, 42H), 1.23-1.54 (m, 32H), 1.57-1.71 (m, 4H), 1.79 (s, 1H), 3.68 (t, 8H), 5.61 (s, 1H), 6.84-6.89 (m, 4H), 7.27-7.33 (m, 4H)

[0239] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, Benzene-d) δ 12.8 (6C), 18.7 (12C), 26.7 (2C), 26.8 (2C), 30.2-30.5 (12C), 33.9 (2C), 64.1 (2C), 68.3 (2C), 75.9, 114.9 (4C), 128.6 (4C), 137.8 (2C), 159.4 (2C)

[0240] 利用HPLC对以杂质形式包含于TIPS2-Dpm-OH粗纯化物中的 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{OTIPS}$ 的比率进行分析, 结果包含5.1重量%。

[0241] 分析条件 (HPLC)

[0242] 色谱柱: YMC-Triart C18

[0243] (内径3.0mm、长度100mm、粒径1.9 μm)

[0244] 流动相A: 含有0.01M甲酸铵、乙腈:水=8:2溶液

[0245] 流动相B: 含有0.01M甲酸铵、异丙醇:水=100:1溶液

[0246] 流速: 0.25mL/分

[0247] 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$

[0248] 检测波长: 200nm

[0249] 梯度条件: 0%B (0分钟) \rightarrow 0%B (5分钟) \rightarrow 100%B (22分钟) \rightarrow 100%B (27分钟) \rightarrow 0%B (29分钟) \rightarrow 0%B (31分钟)

[0250] (1-d) Fmoc-D2-STag

[0251] 使TIPS2-Dpm-OH 1.00g (1.15mmol)、Fmoc-NH₂ 0.29g (1.25mmol) 溶解于甲苯6.5mL中。加入草酸二水合物0.04g (0.32mmol) 后, 加热至85 $^{\circ}\text{C}$ 并搅拌4小时。加入庚烷10mL、90%甲醇水10mL, 进行分液清洗。向所获得的上层中加入5%碳酸氢钠水5mL, 进行分液清洗。将向所获得的上层中加入90%甲醇水10mL并进行分液清洗的操作进行3次。将所获得的上层在减压下浓缩。使所获得的残渣溶解于四氢呋喃2mL中, 向搅拌中的甲醇20mL滴加四氢

呋喃溶液,滴加后搅拌30分钟。将晶析出目标物的处理液进行过滤,将过滤物利用甲醇清洗。在减压下进行干燥,获得Fmoc-D2-STag 0.94g (收率74.9%)。所获得的Fmoc-D2-STag为固体。

[0252] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.99-1.12 (m, 6H), 1.06 (s, 36H), 1.18-1.38 (m, 24H), 1.38-1.48 (m, 4H), 1.48-1.60 (m, 4H), 1.70-1.83 (m, 4H), 3.66 (dd, 4H), 3.93 (dd, 4H), 4.21 (br, 1H), 4.44 (d, 1H), 5.00-5.13 (br, 0.18H), 5.20-5.32 (br d, 0.82H), 5.70-5.80 (br, 0.18H), 5.82-5.92 (br d, 0.82H), 6.84 (d, 4H), 7.11 (d, 4H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.34-7.47 (m, 2H), 7.55-7.65 (br d, 2H), 7.70-7.85 (br d, 2H)

[0253] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 12.0, 18.0, 25.8, 26.0, 29.3, 29.40, 29.55 (4C), 29.62, 33.0, 63.5, 68.0, 77.2, 114.5, 119.9, 125.0, 127.0, 127.6, 128.3, 133.8, 141.3, 143.9, 155.5, 158.4

[0254] ESIMS $\text{MNa}+1112.8$

[0255] 利用与工序(1-c)相同条件的HPLC,对以杂质形式包含于Fmoc-D2-STag的粗纯化物中的 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{OTIPS}$ 的比率进行分析,结果以杂质形式包含于TIPS2-Dpm-OH的粗纯化物中的 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{OTIPS}$ 直接遗留下来。进而,作为工序(1-c)目标物的TIPS2-Dpm-OH也有因微量酸而分解,在保存中进行二聚物化的问题。例如若将TIPS2-Dpm-OH在30°C下进行保管,则在30天后产生10.0%二聚化物。因此,TIPS2-Dpm-OH是难以长期保存的化合物。另外,在工序(1-d)中,也产生TIPS基因酸催化剂而脱离的副反应,比较例中产生了0.2%的脱烷基甲硅烷体。两个副反应导致了Fmoc-D2-STag的产量降低。

[0256] Fmoc-D2-STag、TIPS2-Dpm-OH的二聚化物及脱烷基甲硅烷体的分析条件(HPLC)

[0257] 色谱柱:YMC-Triart C18

[0258] (内径3.0mm、长度100mm、粒径1.9 μm)

[0259] 流动相A:对异丙醇:乙腈:水=5:90:5溶液添加0.1%v/v甲酸

[0260] 流动相B:对异丙醇添加0.1%v/v甲酸

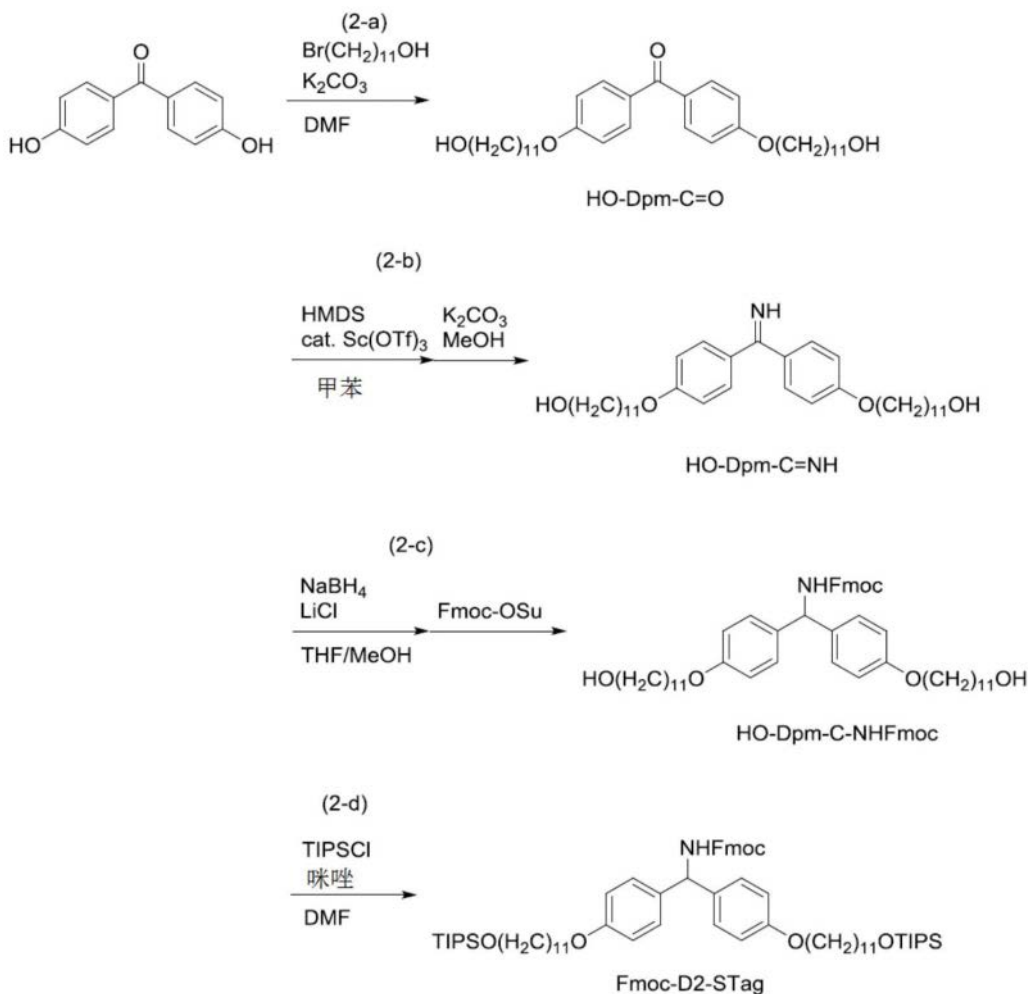
[0261] 流速:0.35mL/分

[0262] 柱温:35°C

[0263] 检测波长:254nm

[0264] 梯度条件:40%B(0分钟)→40%B(3分钟)→100%B(28分钟)→100%B(40分钟)→40%B(41分钟)→40%B(51分钟)

[0265] 实施例1利用本发明方法进行的Fmoc-D2-STag的合成



[0267] (以下,HO-Dpm-C=O、HO-Dpm-C=NH、HO-Dpm-C-NHFmoc、Fmoc-D2-STag表示式中的结构)

[0268] (2-a)HO-Dpm-C=O

[0269] 使Br-(CH₂)₁₁-OH 484g (1.93mol)、4,4'-二羟基二苯甲酮187g (875mmol)、碳酸钾339g (2.45mol) 悬浮于DMF 1.75L中,加热至90℃并搅拌4小时。将反应液调整至80℃,加入水2.25L,在相同温度下搅拌1小时。冷却至30℃后,将浆料液进行过滤,将过滤物利用0.56L的水清洗1次,再次利用0.56L的水清洗1次。清洗后,回收过滤物,加入水2.25L,在80℃下搅拌1小时。冷却至30℃后,将浆料液进行过滤,将过滤物利用0.56L的水清洗1次,再次利用0.56L的水清洗1次。清洗后,回收过滤物,加入甲醇1.78L,在60℃下搅拌1小时。冷却至30℃后,将浆料液进行过滤,将过滤物利用0.56L的甲醇清洗1次,再次利用0.56L的甲醇清洗1次。其后,在40℃下减压干燥,获得HO-Dpm-C=O 474g (收率97.6%)。所获得的HO-Dpm-C=O为固体。

[0270] ¹H-NMR (400MHz,吡啶-D₅) δ1.20-1.39(m,20H),1.39-1.59(m,8H),1.70-1.84(m,8H),3.90(t,J=6.2Hz,4H),4.04(t,J=6.6Hz,4H),5.93(brs,2H),7.17(d,J=8.7Hz,4H),8.04(d,J=8.7Hz,4H)

[0271] ¹³C-NMR (100MHz,吡啶-D₅) δ26.3,26.6,29.4,29.6,29.8,29.9,30.0,33.8,62.1,68.5,114.6,131.1,132.6,163.0,194.0

[0272] ESIMS MNa+577.4

[0273] (2-b)HO-Dpm-C=NH

[0274] 使HO-Dpm-C=O 461g (831mmol)、三氟甲磺酸铟40.9g (83.1mmol) 悬浮于甲苯0.83L中,加入六甲基二硅氮烷0.70L,加热至90℃并搅拌21小时。将反应液冷却至30℃,加入甲醇0.83L、碳酸钾345g (2.49mol),并在30℃下搅拌3小时。加入水1.84L,并在50℃下搅拌1小时。冷却至30℃后,将浆料液进行过滤,将过滤物利用0.92L的水清洗1次,再次利用0.92L的水清洗1次。清洗后,回收过滤物,加入50%甲醇水1.84L,并在50℃下搅拌1小时。冷却至30℃后,将浆料液进行过滤,将过滤物利用0.92L的50%甲醇水清洗1次,再次利用0.92L的50%甲醇水清洗1次。清洗后,回收过滤物,加入乙腈1.84L,并在50℃下搅拌1小时。冷却至30℃后,将浆料液进行过滤,将过滤物利用1.84L的乙腈清洗1次。其后,在40℃下进行减压干燥,获得HO-Dpm-C=NH 437g (收率94.9%)。所获得的HO-Dpm-C=NH为固体。

[0275] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 吡啶-D5) δ 1.18-1.37 (m, 20H), 1.37-1.45 (m, 4H), 1.45-1.55 (m, 4H), 1.70-1.82 (m, 4H), 3.88 (dd, 4H), 3.99 (dd, 4H), 5.93 (s, 4H), 7.12 (d, 4H), 7.60-8.20 (br, 4H), 10.33 (br s, 1H),

[0276] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, 吡啶-D5) δ 26.3, 26.5, 29.5, 29.6, 29.8 (2C), 29.9, 30.0, 33.8, 62.1, 68.3, 114.6, 130.7 (br, 2C), 161.3, 176.2

[0277] ESIMS MNa+576.4

[0278] (2-c)HO-Dpm-C-NHFmoc

[0279] 使氯化锂104.65g (2.47mol)、硼氢化钠93.40g (2.47mmol) 悬浮于四氢呋喃1.25L中,在10℃以下进行10分钟搅拌。加入甲醇3.74L、HO-Dpm-C=NH 414g (748mmol),升温至40℃并搅拌2小时。加入Fmoc-OSu 328g (973mmol),在40℃下搅拌2小时。加入50%甲醇水4.97L,在40℃下搅拌1小时。冷却至30℃后,将浆料液进行过滤,将过滤物利用2.9L的50%甲醇水清洗1次。清洗后,回收过滤物,加入50%甲醇水4.97L,在40℃下搅拌1小时。冷却至30℃后,将浆料液进行过滤,将过滤物利用2.90L的50%甲醇水清洗1次,再次利用2.90L的50%甲醇水清洗1次。清洗后,回收过滤物,加入乙腈4.97L,在40℃下搅拌1小时。冷却至30℃后,将浆料液进行过滤,将过滤物利用2.90L的乙腈清洗1次。其后,在40℃下进行减压干燥,获得HO-Dpm-C-NHFmoc 549g (收率94.3%)。所获得的HO-Dpm-C-NHFmoc为固体。

[0280] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.20-1.39 (m, 24H), 1.38-1.50 (m, 4H), 1.50-1.60 (m, 4H), 1.67-1.84 (m, 4H), 3.63 (ddd, 4H), 3.93 (dd, 4H), 4.21 (t, 1H), 4.44 (d, 1H), 5.00-5.20 (br, 0.18H), 5.33 (d, 0.82H), 5.62-5.70 (br, 0.18H), 5.71 (d, 0.82H), 6.84 (d, 4H), 7.11 (d, 4H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.34-7.46 (m, 2H), 7.49-7.65 (br d, 2H), 7.66-7.84 (br d, 2H)

[0281] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 25.7, 26.0, 29.2, 29.3, 29.37, 29.45 (2C), 29.49 (2C), 29.53, 32.8, 63.1, 68.0, 77.2, 114.5, 119.9, 125.0, 127.0, 127.6, 128.3, 133.8, 141.3, 143.9, 155.5, 158.4

[0282] ESIMS MK+816.5

[0283] (2-d)Fmoc-D2-STag

[0284] 使HO-Dpm-C=NH 524g (673mmol)、咪唑206g (3.03mmol) 悬浮于DMF 1.68L中,在30℃下滴加三异丙基氯硅烷0.51L。搅拌3小时后,加入庚烷5.05L、二异丙基乙基胺0.56L、水5.05L,并搅拌10分钟。利用庚烷0.84L进行冲洗,进行分液清洗。向所获得的上层加入50%乙腈水3.37L,进行分液清洗。向所获得的上层中再次加入50%乙腈水3.37L,进行分液清

洗。利用庚烷0.84L进行冲洗,将所获得的上层在减压下浓缩。向所获得的残渣加入四氢呋喃0.84L,再次在减压下浓缩。使所获得的残渣用四氢呋喃0.42L溶解,一面搅拌一面滴加异丙醇6.31L,滴加后搅拌1小时。将晶析出目标物的处理液进行过滤,将过滤物利用异丙醇2.0L清洗。在40℃下进行减压干燥,向所获得的残渣加入乙腈4.0L,在25℃下搅拌1小时。将浆料液进行过滤,将过滤物利用乙腈2.0L清洗。其后,在40℃下进行减压干燥,获得Fmoc-D2-STag 521g(收率70.9%)。所获得的Fmoc-D2-STag为固体。

[0285] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.99-1.12 (m, 6H), 1.06 (s, 36H), 1.18-1.38 (m, 24H), 1.38-1.48 (m, 4H), 1.48-1.60 (m, 4H), 1.70-1.83 (m, 4H), 3.66 (dd, 4H), 3.93 (dd, 4H), 4.21 (br, 1H), 4.44 (d, 1H), 5.00-5.13 (br, 0.18H), 5.20-5.32 (br d, 0.82H), 5.70-5.80 (br, 0.18H), 5.82-5.92 (br d, 0.82H), 6.84 (d, 4H), 7.11 (d, 4H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.34-7.47 (m, 2H), 7.55-7.65 (br d, 2H), 7.70-7.85 (br d, 2H)

[0286] $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 12.0, 18.0, 25.8, 26.0, 29.3, 29.40, 29.55 (4C), 29.62, 33.0, 63.5, 68.0, 77.2, 114.5, 119.9, 125.0, 127.0, 127.6, 128.3, 133.8, 141.3, 143.9, 155.5, 158.4

[0287] ESIMS $\text{MNa}+1112.8$

[0288] Fmoc-D2-STag、TIPS2-Dpm-OH的二聚化物、及脱烷基甲硅烷体的分析条件 (HPLC)

[0289] 色谱柱:YMC-Triart C18

[0290] (内径3.0mm、长度100mm、粒径1.9 μm)

[0291] 流动相A:对异丙醇:乙腈:水=5:90:5溶液添加0.1%v/v甲酸

[0292] 流动相B:对异丙醇添加0.1%v/v甲酸

[0293] 流速:0.35mL/分

[0294] 柱温:35℃

[0295] 检测波长:254nm

[0296] 梯度条件:40%B(0分钟)→40%B(3分钟)→100%B(28分钟)→100%B(40分钟)→40%B(41分钟)→40%B(51分钟)

[0297] HO-(CH_2)₁₁-OTIPS的分析条件 (HPLC)

[0298] 色谱柱:YMC-Triart C18

[0299] (内径3.0mm、长度100mm、粒径1.9 μm)

[0300] 流动相A:含有0.01M甲酸铵、乙腈:水=8:2溶液

[0301] 流动相B:含有0.01M甲酸铵、异丙醇:水=100:1溶液

[0302] 流速:0.25mL/分

[0303] 柱温:35℃

[0304] 检测波长:200nm

[0305] 梯度条件:0%B(0分钟)→0%B(5分钟)→100%B(22分钟)→100%B(27分钟)→0%B(29分钟)→0%B(51分钟)

[0306] 在比较例中,以杂质形式包含于TIPS2-Dpm-OH的粗纯化物中的HO-(CH_2)₁₁-OTIPS直接遗留下来。在实施例未检测出该成分。另外,在比较例中,作为中间物的TIPS2-Dpm-OH也有因微量酸而分解,在保存中进行二聚物化的问题。实施例中,由于制造方法不经由TIPS2-Dpm-OH,故分离困难的TIPS2-Dpm-OH的二聚化物未被检测到。

[0307] 进而,在比较例1中,在工序(1-d)中也产生TIPS基因酸催化剂而脱离的副反应。在实施例1中,在最终工序中进行TIPS化,避免了使用酸催化剂的条件,由此未检测出脱烷基甲硅烷体,该问题得到解决。

[0308] 在比较例1中,向4,4'-二羟基二苯甲酮添加了2.25当量的 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O}-\text{TIPS}$ 。过量的0.25当量的 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O}-\text{TIPS}$ 、以及由本化合物分解出的 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O}-\text{TIPS}$ 呈脂溶性,在分液操作上,具有与作为目标物的 TIPS2-Dpm-C=O 、 TIPS2-Dpm-OH 类似的物性,而难以分离。作为延长了侧链的中间物的 TIPS2-Dpm-C=O 、 TIPS2-Dpm-OH 均为油状的化合物,因此无法进行如下操作:使 TIPS2-Dpm-C=O 或 TIPS2-Dpm-OH 固化,使用特定溶剂将 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O}-\text{TIPS}$ 清洗而去除。因此,这些来自侧链延长反应的原料的化合物甚至混入到了 TIPS2-Dpm-OH 中,并维持较多量,相对于4,4'-二羟基二苯甲酮接近0.25当量。 TIPS2-Dpm-OH 中也包含5.1重量%的 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O}-\text{TIPS}$ 。进而,使 TIPS2-Dpm-OH 进行酰胺化而转化为 Fmoc-D2-STag 时, $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O}-\text{TIPS}$ 也混入而未被去除。

[0309] 与此相对,实施例1中,使用11-溴-1-十一醇而延长了侧链的中间物 HO-Dpm-C=O 为固体物。因此,通过利用11-溴-1-十一醇的溶解力较高的甲醇这样的有机溶剂将 HO-Dpm-C=O 清洗,而容易地去除了11-溴-1-十一醇。源自 Fmoc-D2-STag 所包含的11-溴-1-十一醇的化合物的含量为0.03重量%。进而,由于与比较例不同,以固体形式获得了全部中间物,故而利用固液分离能够实现中间物的粗纯化,使作为最终目标物的 Fmoc-D2-STag 的纯度得到提升。

[0310] 另外,在比较例1中,作为中间物的 TIPS2-Dpm-OH 也有因微量酸而分解,在保存中进行二聚物化的问题。实施例1中,由于不经由 TIPS2-Dpm-OH ,故而该问题得到解决。

[0311] 进而,在比较例1中,在工序(1-d)中,也产生TIPS基因酸催化剂而脱离的副反应。实施例1中,在最终工序中进行TIPS化,避免了使用酸催化剂的条件,由此该问题得到解决。

[0312] 综上所述,本发明的制造法相较于现有方法,大幅降低了作为分离较为困难的杂质的 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O}-\text{TIPS}$ 的混入量。另外,通过以固体形式获得工序内的全部中间物,使得利用固液分离能够实现粗纯化。现有方法需要首先进行分离 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O}-\text{TIPS}$ 的工序,再利用柱层析法等进行精密纯化。因此,现有方法中,不易以工业规模大量地制造烷基甲硅烷氧基-烷氧基苄胺化合物。与此相对,本申请的制造方法中,可大幅减少 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O}-\text{TIPS}$ 的混入量,可工业上有利地获得烷基甲硅烷氧基取代苄胺化合物。进而,本申请的制造方法中,在现有方法中成为问题的中间物因酸催化剂而分解的问题也得到解决。

[0313] 应予说明,现有方法中所使用的 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O}-\text{TIPS}$ 是会在室温下逐渐分解的不稳定化合物,本发明的方法也有避免了使用不稳定原料的优点。