

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7619730号
(P7619730)

(45)発行日 令和7年1月22日(2025.1.22)

(24)登録日 令和7年1月14日(2025.1.14)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 249/02 (2006.01)

C 0 7 C 251/24 (2006.01)

C 0 7 C 269/04 (2006.01)

C 0 7 C 271/12 (2006.01)

C 0 7 F 7/18 (2006.01)

C 0 7 C 249/02

C 0 7 C 251/24

C 0 7 C 269/04

C 0 7 C 271/12

C 0 7 F 7/18

C S P

W

請求項の数 7 (全54頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-508080(P2024-508080)	(73)特許権者	390037327
(86)(22)出願日	令和5年9月27日(2023.9.27)		積水メディカル株式会社
(86)国際出願番号	PCT/JP2023/035097		東京都中央区日本橋二丁目1番3号
(87)国際公開番号	WO2024/071178	(74)代理人	110000084
(87)国際公開日	令和6年4月4日(2024.4.4)		弁理士法人アルガ特許事務所
審査請求日	令和6年2月27日(2024.2.27)	(72)発明者	石川 奨
(31)優先権主張番号	特願2022-155408(P2022-155408)		東京都中央区日本橋二丁目1番3号 積
(32)優先日	令和4年9月28日(2022.9.28)		水メディカル株式会社内
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)	審査官	中村 政彦
早期審査対象出願			
			最終頁に続く

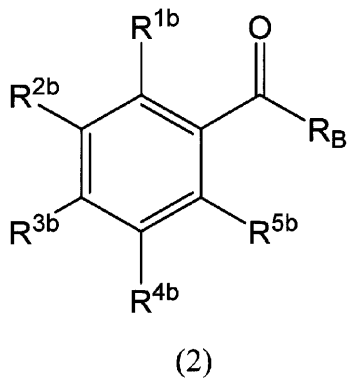
(54)【発明の名称】 アルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物の製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(2)

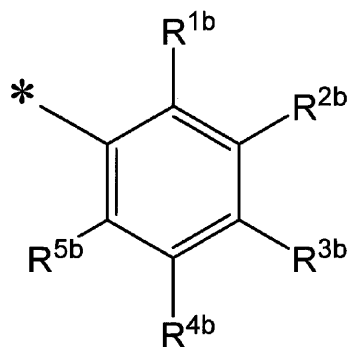
【化1】



(式中、R^{1b}～R^{5b}のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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_Bは、次式

【化 2】



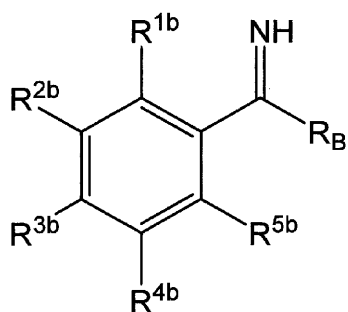
10

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(2)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合($-O-$)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す)

で表されるベンゾイル化合物に、 $Sc(OTf)_3$ 、 $Y(OTf)_3$ 、 $Sm(OTf)_3$ 、 $Eu(OTf)_3$ 、 $Gd(OTf)_3$ 、 $Er(OTf)_3$ 、 $Yb(OTf)_3$ 、 $Fe(OTf)_3$ 、 $Sn(OTf)_2$ 、 $Bi(OTf)_3$ 、 $Sc(ONf)_3$ 及びテトラブチルアンモニウムフルオリドから選ばれるルイス酸性を有する触媒の存在下、シラザン化合物を反応させ、次いで生成するヒドロキシアルキルオキシ基のヒドロキシル基にトリ置換シリル基が結合した化合物に、無機酸、無機塩基又は金属アルコキシドを反応させることを特徴とする一般式(3)

20

【化 3】



(3)

30

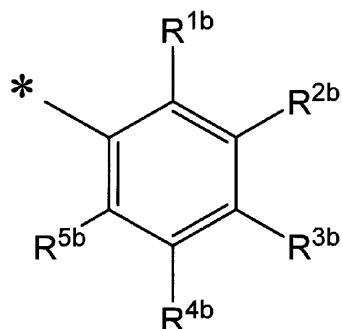
(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示し；

40

R_B は、次式

50

【化 4】



10

(R^{1b}～R^{5b}のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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すか、R_Bがこの式の構造を示すとき、R^{5b}は式(3)中のR^{5b}と一緒にエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*はR_Bとの結合部位を示す。)で表される基を示す)

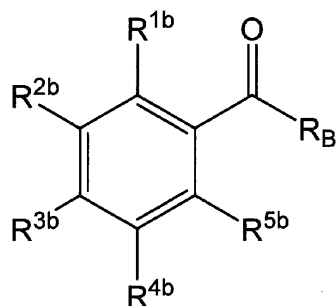
で表されるケチミン化合物の製造方法。

【請求項2】

一般式(2)

20

【化 5】



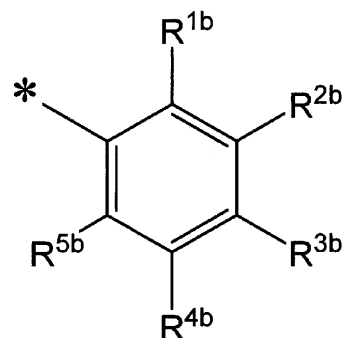
(2)

30

(式中、R^{1b}～R^{5b}のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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_Bは、次式

【化 6】



40

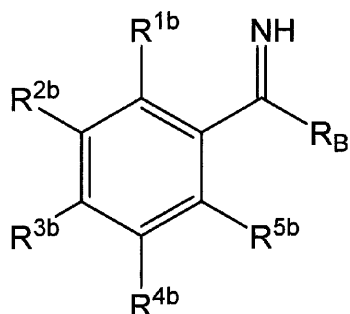
(R^{1b}～R^{5b}のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数

50

1～4のアルコキシ基を示すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(2)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合($-O-$)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す)

で表されるベンゾイル化合物に、 $Sc(OTf)_3$ 、 $Y(OTf)_3$ 、 $Sm(OTf)_3$ 、 $Eu(OTf)_3$ 、 $Gd(OTf)_3$ 、 $Er(OTf)_3$ 、 $Yb(OTf)_3$ 、 $Fe(OTf)_3$ 、 $Sn(OTf)_2$ 、 $Bi(OTf)_3$ 、 $Sc(ONf)_3$ 及びテトラブチルアンモニウムフルオリドから選ばれるルイス酸性を有する触媒の存在下、シラザン化合物を反応させ、次いで生成するヒドロキシアルキルオキシ基のヒドロキシル基にトリ置換シリル基が結合した化合物に、無機酸、無機塩基又は金属アルコキシドを反応させて一般式(3)

【化7】

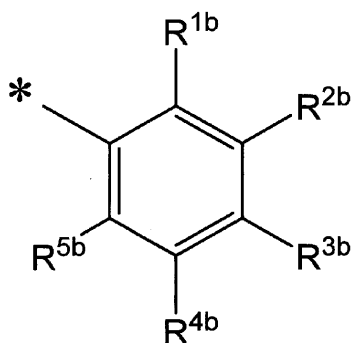


(3)

(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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_B は、次式

【化8】



($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(3)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合($-O-$)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す)

で表されるケチミン化合物を得、得られたケチミン化合物に還元剤及びFmoc化剤を反応させることを特徴とする一般式(4)

10

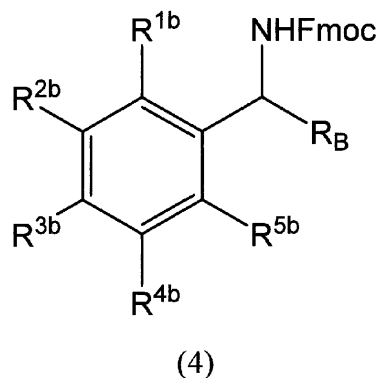
20

30

40

50

【化 9】

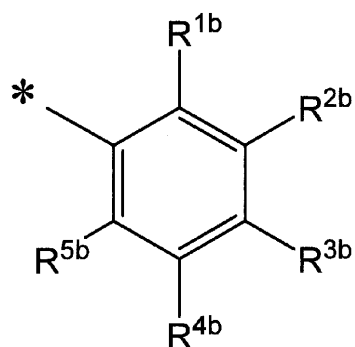


10

(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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_B は、次式

【化 10】



20

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(4)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す)

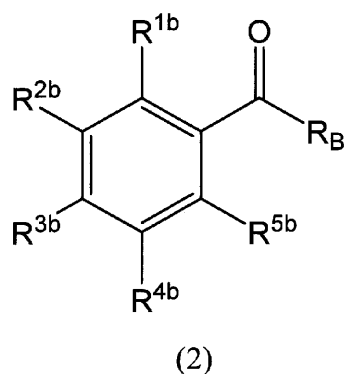
30

で表されるベンジルアミン化合物の製造方法。

【請求項 3】

一般式(2)

【化 11】



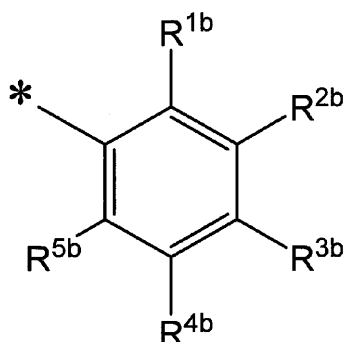
40

50

(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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_B は、次式

【化12】



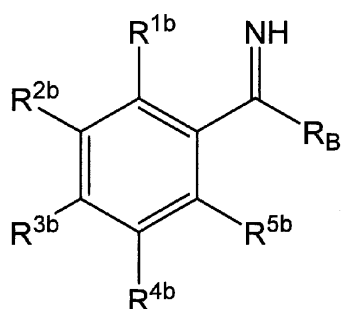
10

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(2)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合($-O-$)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す)

20

で表されるベンゾイル化合物に、 $Sc(OTf)_3$ 、 $Y(OTf)_3$ 、 $Sm(OTf)_3$ 、 $Eu(OTf)_3$ 、 $Gd(OTf)_3$ 、 $Er(OTf)_3$ 、 $Yb(OTf)_3$ 、 $Fe(OTf)_3$ 、 $Sn(OTf)_2$ 、 $Bi(OTf)_3$ 、 $Sc(ONf)_3$ 及びテトラブチルアンモニウムフルオリドから選ばれるルイス酸性を有する触媒の存在下、シラザン化合物を反応させ、次いで生成するヒドロキシアルキルオキシ基のヒドロキシル基にトリ置換シリル基が結合した化合物に、無機酸、無機塩基又は金属アルコキシドを反応させて一般式(3)

【化13】



(3)

30

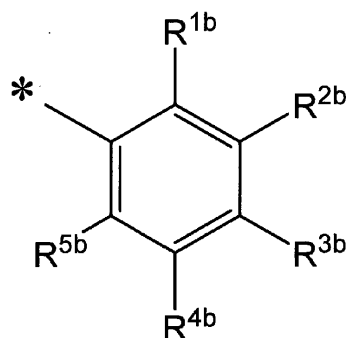
(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示し；

R_B は、次式

40

50

【化 1 4】

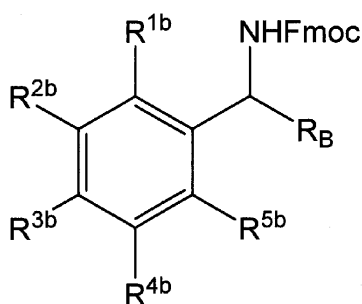


10

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(3)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す)

で表されるケチミン化合物を得、得られたケチミン化合物に還元剤及びFmoc化剤を反応させて一般式(4)

【化 1 5】



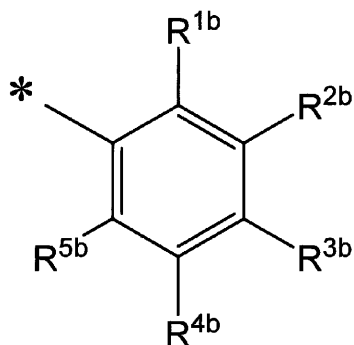
(4)

20

(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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_B は、次式

【化 1 6】



30

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(4)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を

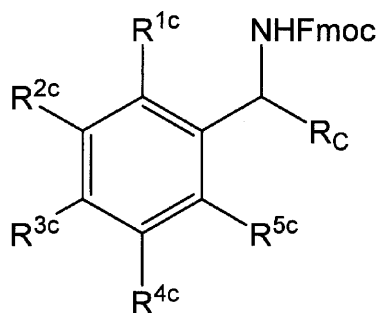
40

50

示す。)で表される基を示す)

で表されるベンジルアミン化合物を得、次いで当該ベンジルアミン化合物にアルキルシリル化剤を反応させることを特徴とする一般式(5)

【化17】

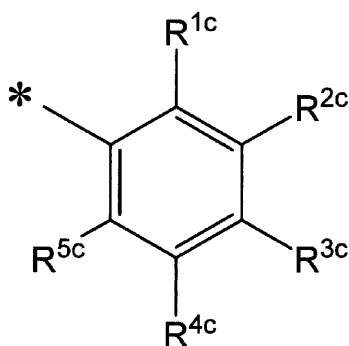


(5)

(式中、 $R^{1c} \sim R^{5c}$ のうち1～5個は、1～3個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキルオキシ基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示し；

R_c は、次式

【化18】



($R^{1c} \sim R^{5c}$ のうち1～5個は、1～3個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_c がこの式の構造を示すとき、 R^{5c} は式(5)中の R^{5c} と一緒にエーテル結合($-O-$)を形成してもよい。なお、*は R_c との結合部位を示す。)で表される基を示す)

で表されるアルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物の製造方法。

【請求項4】

前記一般式(2)で表されるベンゾイル化合物が、一般式(1)

10

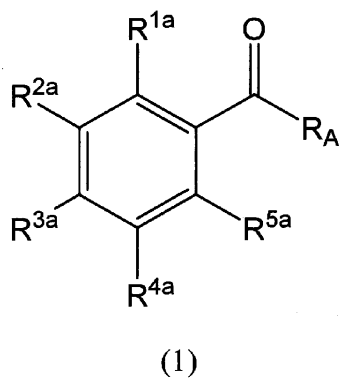
20

30

40

50

【化 19】

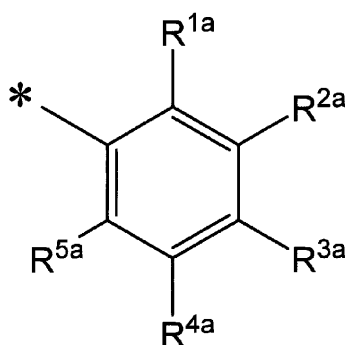


10

(式中、 $R^{1a} \sim R^{5a}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基を示し、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_A は、次式

【化 20】



20

($R^{1a} \sim R^{5a}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基を示し、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す)で表される基を示すか、 R_A がこの式の構造を示すとき、 R^{5a} は式(1)中の R^{5a} と一緒にエーテル結合($-O-$)を形成してもよい。なお、*は R_A との結合部位を示す。)

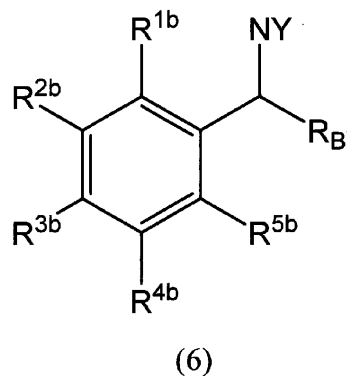
30

で表される化合物にハロゲン化アルコールを反応させて得られるものである、請求項1～3のいずれか1項記載の製造方法。

【請求項 5】

一般式(6)

【化 21】



40

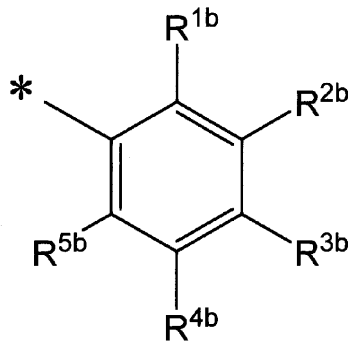
(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のア

50

ルキルオキシ基を示し、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_B は、次式

【化 2 2】



10

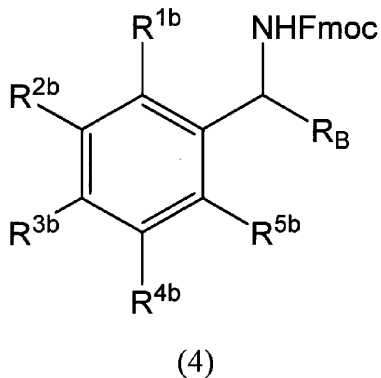
($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち 1 ～ 5 個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数 1 ～ 16 のアルキルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基を示すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式 (6) 中の R^{5b} と一緒になってエーテル結合 ($-O-$) を形成してもよい。なお、* は R_B との結合部位を示す。) で表される基を示し、 NY は、イミノ基 ($=NH$) 又は $NHFmoc$ を示す)

20

【請求項 6】

一般式 (4)

【化 2 3】



30

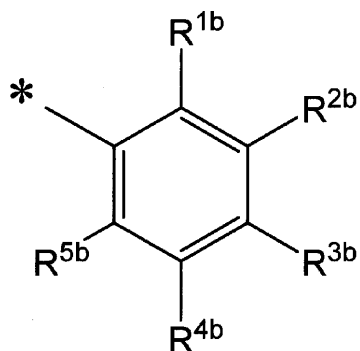
(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち 1 ～ 5 個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数 1 ～ 16 のアルキルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基を示し；

R_B は、次式

40

50

【化 2 4】



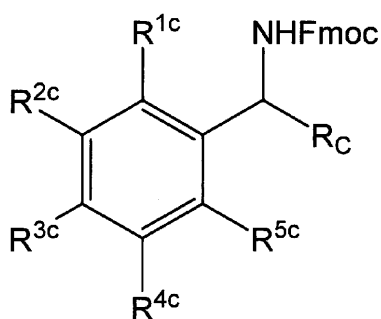
10

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(4)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す)

で表されるベンジルアミン化合物にアルキルシリル化剤を反応させることを特徴とする一般式(5)

20

【化 2 5】



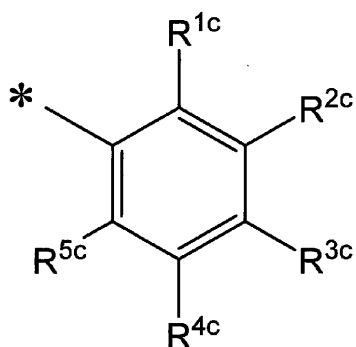
(5)

30

(式中、 $R^{1c} \sim R^{5c}$ のうち1～5個は、1～3個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキルオキシ基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示し；

R_C は、次式

【化 2 6】



40

($R^{1c} \sim R^{5c}$ のうち1～5個は、1～3個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数

50

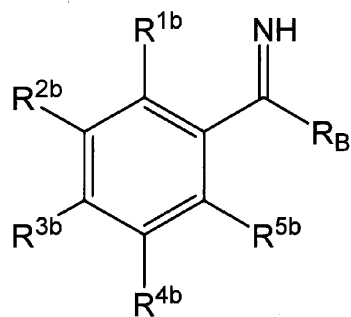
1～29のアルキルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示すか、 R_C がこの式の構造を示すとき、 R^{5c} は式(5)中の R^{5c} と一緒にエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*は R_C との結合部位を示す。)で表される基を示す)

で表されるアルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物の製造方法。

【請求項7】

一般式(3)

【化27】

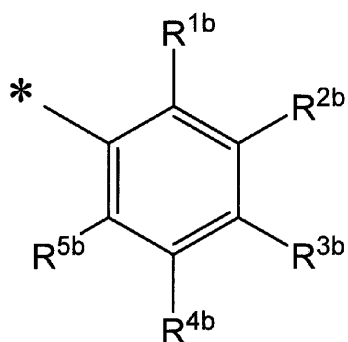


(3)

(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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_B は、次式

【化28】



($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(3)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す)

で表されるケチミン化合物に還元剤及びFmoc化剤を反応させて一般式(4)

10

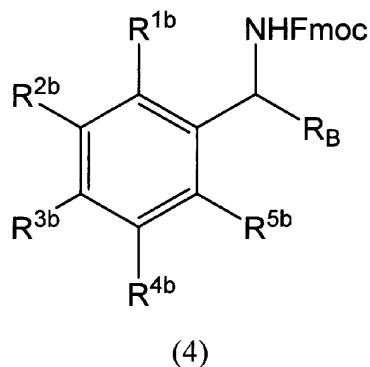
20

30

40

50

【化 2 9】

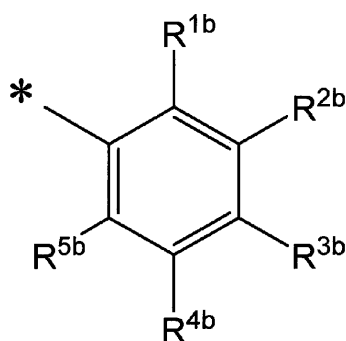


10

(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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_B は、次式

【化 3 0】



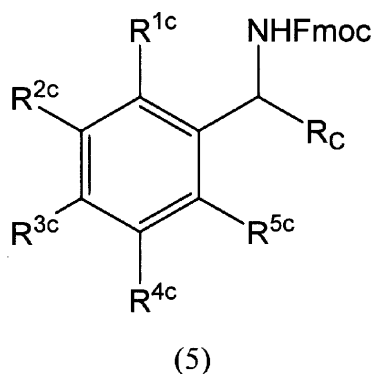
20

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基のみが置換した炭素数1～16のアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(4)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合($-O-$)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す)

30

で表されるベンジルアミン化合物を得、次いで当該ベンジルアミン化合物にアルキルシリル化剤を反応させることを特徴とする一般式(5)

【化 3 1】



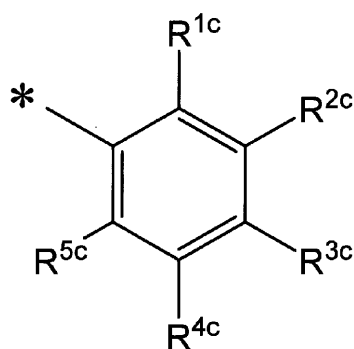
40

(式中、 $R^{1c} \sim R^{5c}$ のうち1～5個は、1～3個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキルオキシ基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示し；

50

R_Cは、次式

【化 3 2】



(R^{1c}～R^{5c}のうち1～5個は、1～3個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルオキシ基を示し、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すか、R_Cがこの式の構造を示すとき、R^{5c}は式(5)中のR^{5c}と一緒にエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*はR_Cとの結合部位を示す。)で表される基を示す)

で表されるアルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

液相ペプチド合成において、液相ペプチド合成用担体(Tag)が報告されている。液相ペプチド合成用担体(Tag)は疎水性が高い化合物であるため、親水性の高いアミノ酸、ペプチド又はアミノ酸アミド(以下、アミノ酸等ということがある)を本担体に結合することで、有機溶媒への溶解性を大きく向上させることができる。従って、本担体にアミノ酸等を結合した状態でペプチド伸長反応を実施した場合、担体に結合したアミノ酸等を有機層に溶解させ、不要成分、たとえばペプチド伸長反応に使用した余剰の原料アミノ酸や、その分解物、原料アミノ酸の保護基を脱保護した際に副生する化合物等を水層に溶解させることで、液液分離により、担体に結合したアミノ酸等を簡便に精製できるという利点がある。

【0003】

液相ペプチド合成用担体(Tag)のなかでも、特許文献1～7及び非特許文献1に示す液相ペプチド合成用担体(Tag)は、ベンジル骨格、ジフェニルメタン骨格又はキサテン骨格等の母核に対して、アルキルシリルオキシ基が結合した炭素数1～16のアルキルオキシ側鎖が1つ以上結合した構造である。これらの液相ペプチド合成用担体(Tag)は、アルキルシリルオキシ基が結合した側鎖構造によって、液相ペプチド合成用担体(Tag)全体の疎水性を絶妙にコントロールしており、液相ペプチド合成用担体(Tag)として特に有用である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【文献】特許第6116782号公報

【文献】特許第6201076号公報

【文献】特許第6283774号公報

【文献】特許第6283775号公報

【文献】特許第6322350号公報

【文献】特許第6393857号公報

【文献】特許第6531235号公報

【非特許文献】

【0005】

【文献】Molecules 2021, 26, 3497–3505.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

これらの液相ペプチド合成用担体 (Tag) の製造方法は特許文献1～7に示されている。しかし、この従来法では、製造過程の原料の1つである $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O}-\text{TIPS}$ がオイル状であり、さらに安定性が不良で取扱いにくかった。またこの原料と中間体化合物の物性がいずれもオイル状で近似しており、液液分離が困難であった。したがって原料又は原料の分解物が目的物に不純物として混入しやすく、通常の工業的な操作のみでは液相ペプチド合成用担体 (Tag) そのものの純度を向上させるにいたため、カラムクロマトグラフィーによる精密精製等の煩雑な操作が必要になるという課題があった。

さらに、先行技術文献に記載のように、アルキルシリルオキシ置換ベンジル化合物をアルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物へ変換する場合にも課題があった。中間体であるアルキルシリルオキシ置換ベンジル化合物の酸に対する安定性がやや不良であり、アルキルシリルオキシ置換ベンジル化合物の保存中、又はアミンへの変換工程において、主に2種類の副反応が進行することが、本発明者によって明らかにされた。1つ目は、ベンジル化合物の水酸基の部分が分解し、アルキルシリルオキシ置換ベンジル化合物が二量化する副反応である。この二量体は目的物であるアルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物と物性が近似しており、分離が困難であった。2つ目は、アルキルシリルオキシ基からアルキルシリル基が脱離する副反応である。脱アルキルシリル体もまた、アルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物と分離が困難であった。

従って、本発明の課題は、不純物が除去しやすく、かつ酸に対して不安定な中間体化合物であるアルキルシリルオキシ置換ベンジル化合物を経由することがない、アルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物の工業的な製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

そこで、本発明者らは、ベンゾイル骨格、ジフェニルケトン骨格 (ベンゾフェノン骨格) 又はキサントン骨格の化合物にヒドロキシルアルキルオキシ基を導入し、次いでそのヒドロキシルアルキルオキシ置換体に、ジシラザン化合物を反応させ、次いで酸又は塩基を反応させてヒドロキシル基上のトリ置換シリル基を脱離させることによって、前記ヒドロキシルアルキルオキシ置換体の各骨格に結合しているカルボニル基をイミノ基に変換した中間体化合物を得、次いで当該イミノ基を9-フルオレニルメチルオキシカルボニル保護アミノ基に変換した後に、ヒドロキシル基にアルキルシリル基を導入することによる、アルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物の工業的な製造方法を見出した。本発明の方法によれば、従来法で安定性不良や中間体化合物との分離難が問題となっていた原料である $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O}-\text{TIPS}$ を使用する必要がない。また、中間体化合物が固体であることから、原料又は原料の分解物、その他系内で発生あるいは持ち越された不純物をろ過や晶析操作などにより除去しやすくなる。さらに、酸に不安定な中間体化合物であるアルキルシリルオキシ置換ベンジル化合物を経由することがなく、目的物を高純度、高収率で得ることができる。以上により、本発明者らはアルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物が工業的に有利に得られることを見出し、本発明を完成した。

なお、本発明で「固体」とは、結晶構造を有するものと、アモルファス様の固形物の双方を示すものとする。

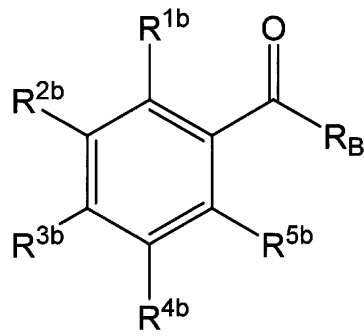
【0008】

すなわち、本発明は、次の発明 [1] ～ [7] を提供するものである。

[1] 一般式 (2)

【 0 0 0 9 】

【 化 1 】



(2)

10

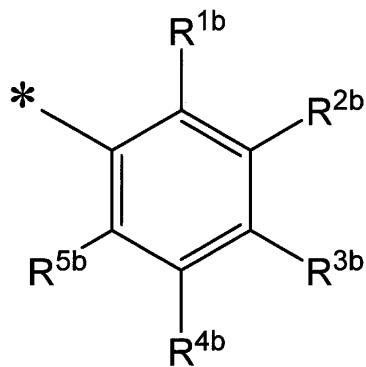
【 0 0 1 0 】

(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、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_B は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は

【 0 0 1 1 】

【 化 2 】



20

30

【 0 0 1 2 】

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(2)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合($-O-$)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)

で表される基を示す)

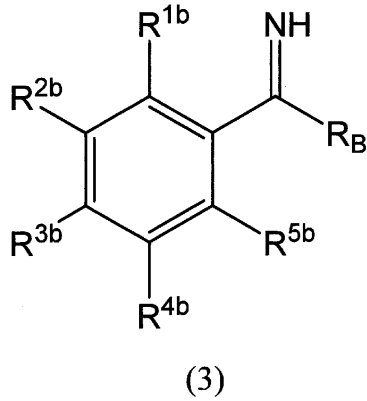
で表されるベンゾイル化合物にシラザン化合物を反応させ、次いで酸又は塩基を反応させることを特徴とする一般式(3)

【 0 0 1 3 】

40

50

【化 3】



10

【0014】

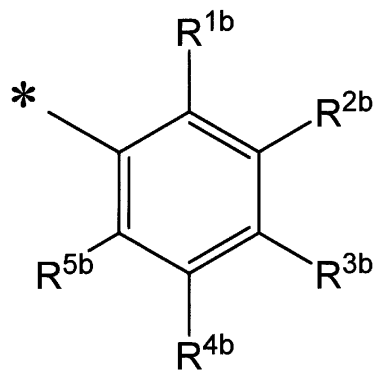
(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示し；

R_B は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は次式

【0015】

【化 4】

20



30

【0016】

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(3)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す)

で表されるケチミン化合物の製造方法。

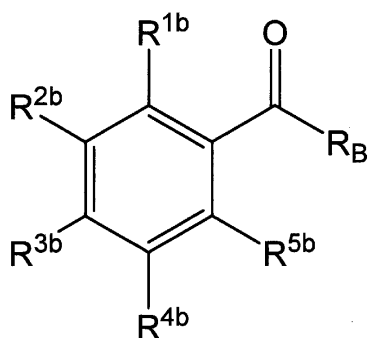
【2】一般式(2)

【0017】

40

50

【化 5】



(2)

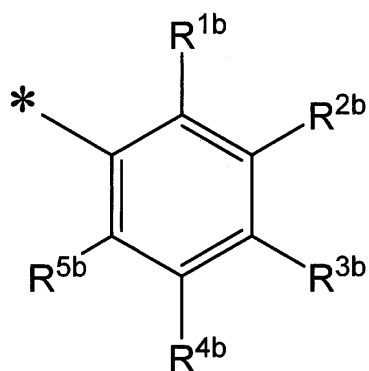
【0018】

(式中、R^{1b}～R^{5b}のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、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_Bは、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は

【0019】

【化 6】



【0020】

(R^{1b}～R^{5b}のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、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すか、R_Bがこの式の構造を示すとき、R^{5b}は式(2)中のR^{5b}と一緒にエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*はR_Bとの結合部位を示す。)

で表される基を示す)

で表されるベンゾイル化合物にシラザン化合物を反応させ、次いで酸又は塩基を反応させて一般式(3)

【0021】

10

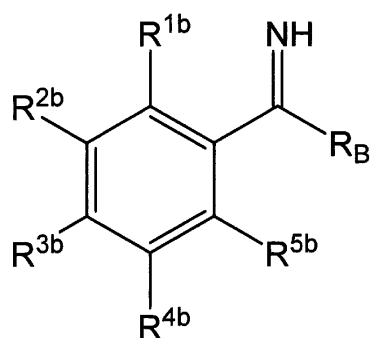
20

30

40

50

【化 7】



(3)

10

【0022】

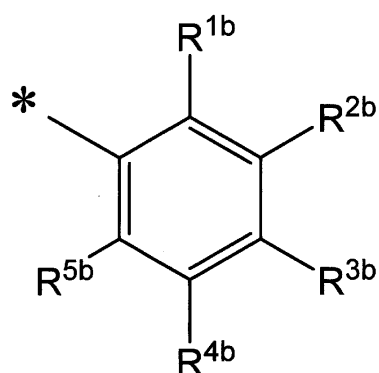
(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示し；

R_B は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は次式

【0023】

20

【化 8】



30

【0024】

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(3)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合($-O-$)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す)

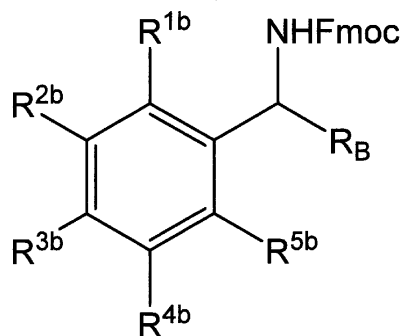
で表されるケチミン化合物を得、得られたケチミン化合物に還元剤及びFmoc化剤を反応させることを特徴とする一般式(4)

40

【0025】

50

【化 9】



(4)

10

【0026】

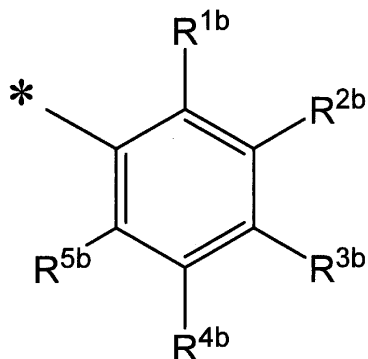
(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示し；

R_B は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は次式

【0027】

20

【化10】



30

【0028】

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(4)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合($-O-$)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す)

で表されるベンジルアミン化合物の製造方法。

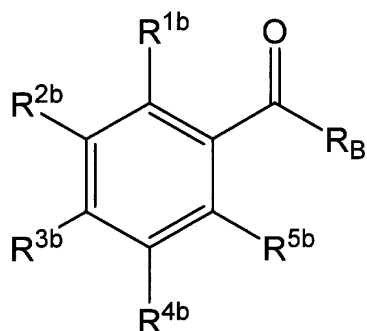
【3】一般式(2)

40

【0029】

50

【化 1 1】



(2)

10

【0 0 3 0】

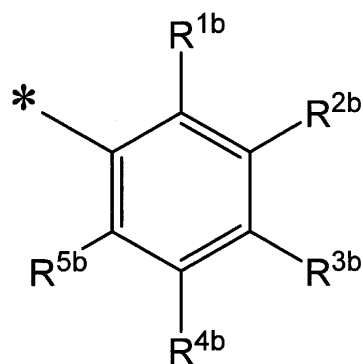
(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示し；

R_B は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は

【0 0 3 1】

【化 1 2】

20



30

【0 0 3 2】

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(2)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合($-\text{O}-$)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)

で表される基を示す)

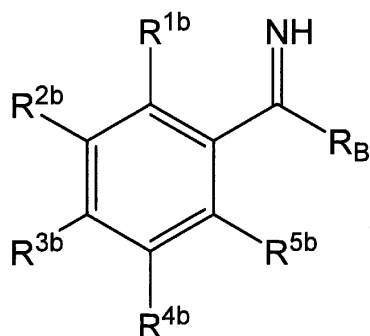
で表されるベンゾイル化合物にシラザン化合物を反応させ、次いで酸又は塩基を反応させて一般式(3)

【0 0 3 3】

40

50

【化 1 3】



(3)

10

【0034】

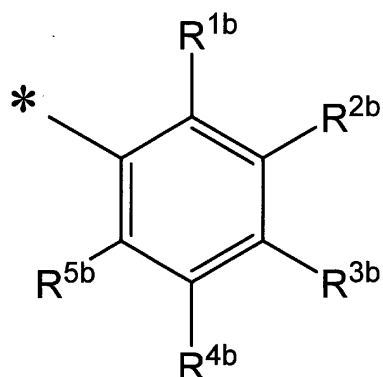
(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示し；

R_B は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は次式

【0035】

【化 1 4】

20



30

【0036】

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(3)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す)

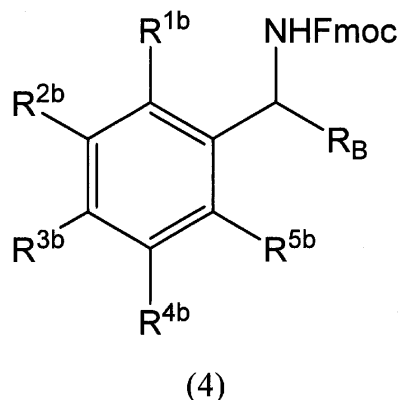
で表されるケチミン化合物を得、得られたケチミン化合物に還元剤及びFmoc化剤を反応させて一般式(4)

40

【0037】

50

【化 1 5】



10

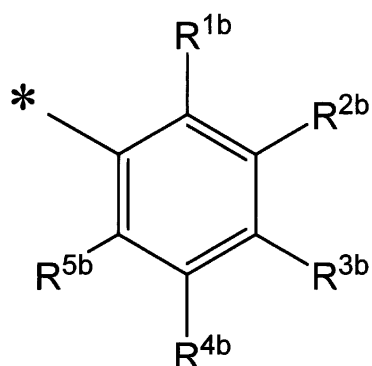
【 0 0 3 8】

(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、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_B は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は次式

【 0 0 3 9】

【化 1 6】



20

30

【 0 0 4 0】

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(4)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す)

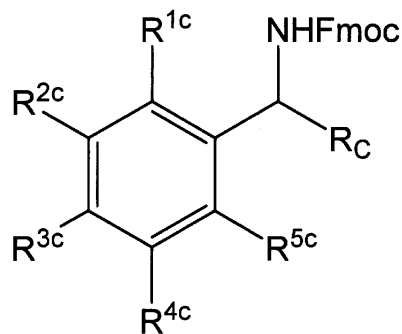
で表されるベンジルアミン化合物を得、次いで当該ベンジルアミン化合物にアルキルシリル化剤を反応させることを特徴とする一般式(5)

【 0 0 4 1】

40

50

【化 17】



(5)

10

【0042】

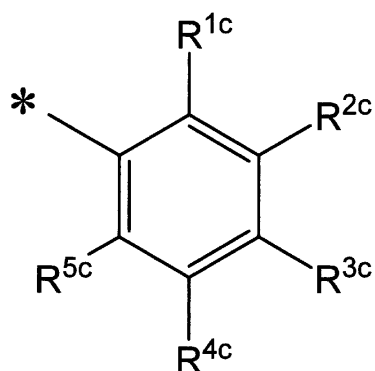
(式中、 $R^{1c} \sim R^{5c}$ のうち1～5個は、1～3個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキルオキシ基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示し；

R_c は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は次式

【0043】

20

【化 18】



30

【0044】

($R^{1c} \sim R^{5c}$ のうち1～5個は、1～3個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_c がこの式の構造を示すとき、 R^{5c} は式(5)中の R^{5c} と一緒にエーテル結合($-O-$)を形成してもよい。なお、*は R_c との結合部位を示す。)

で表される基を示す)

40

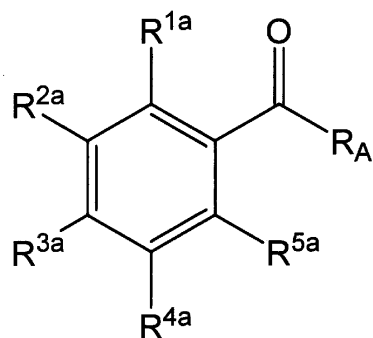
で表されるアルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物の製造方法。

〔4〕前記一般式(2)で表されるアルキルシリルオキシ置換ベンゾイル化合物が、一般式(1)

【0045】

50

【化 19】



(1)

10

【0046】

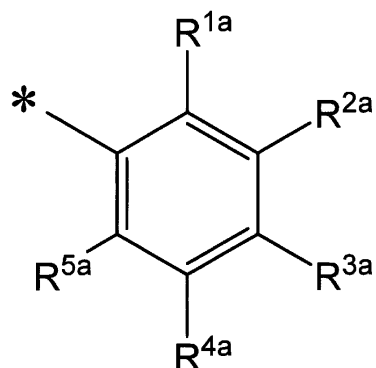
(式中、R^{1a}～R^{5a}のうち1～5個は、ヒドロキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示し；

R_Aは、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は次式

【0047】

【化 20】

20



30

【0048】

(R^{1a}～R^{5a}のうち1～5個は、ヒドロキシ基を示し、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す)

で表される基を示すか、R_Aがこの式の構造を示すとき、R^{5a}は式(1)中のR^{5a}と一緒に becoming エーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*はR_Aとの結合部位を示す。

)

で表される化合物にハロゲン化アルコールを反応させて得られるものである、[1]～[3]のいずれかに記載の製造方法。

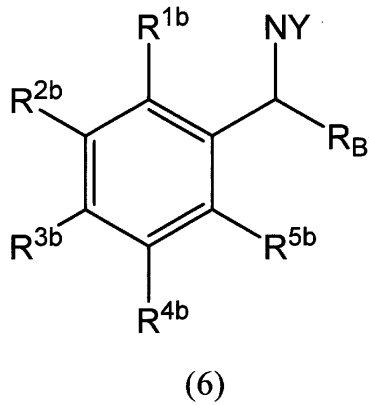
40

【5】一般式(6)

【0049】

50

【化 2 1】



10

【0 0 5 0】

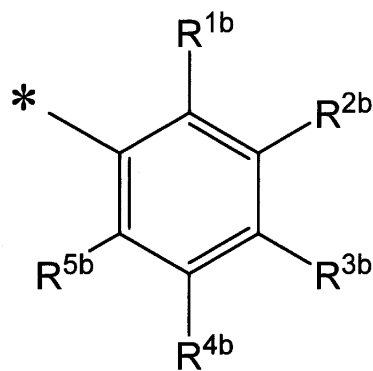
(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアルキルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示し；

R_B は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は次式

【0 0 5 1】

20

【化 2 2】



30

【0 0 5 2】

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(6)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)

で表される基を示し、

NY は、イミノ基(=NH)又は $NHFmoc$ を示す)

40

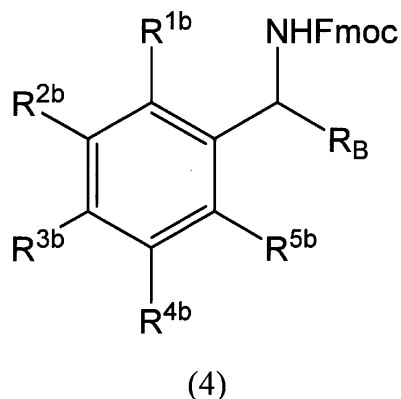
で表される化合物。

【6】一般式(4)

【0 0 5 3】

50

【化 2 3】



10

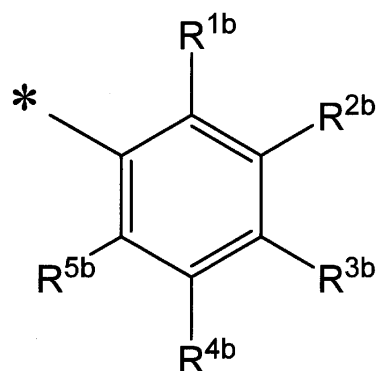
【 0 0 5 4】

(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、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_B は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は次式

【 0 0 5 5】

【化 2 4】



20

30

【 0 0 5 6】

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(4)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す)

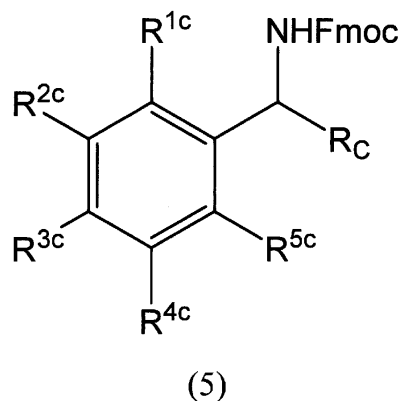
で表されるベンジルアミン化合物にアルキルシリル化剤を反応させることを特徴とする一般式(5)

【 0 0 5 7】

40

50

【化 2 5】



10

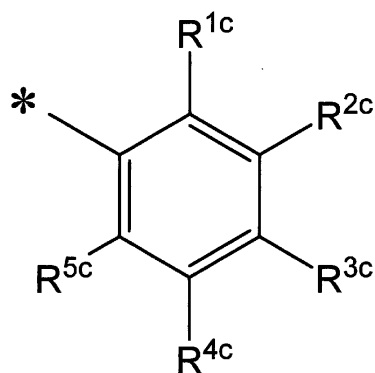
【 0 0 5 8】

(式中、 $R^{1c} \sim R^{5c}$ のうち1～5個は、1～3個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキルオキシ基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示し；

R_c は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は次式

【 0 0 5 9】

【化 2 6】



20

30

【 0 0 6 0】

($R^{1c} \sim R^{5c}$ のうち1～5個は、1～3個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_c がこの式の構造を示すとき、 R^{5c} は式(5)中の R^{5c} と一緒にエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*は R_c との結合部位を示す。)

で表される基を示す)

で表されるアルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物の製造方法。

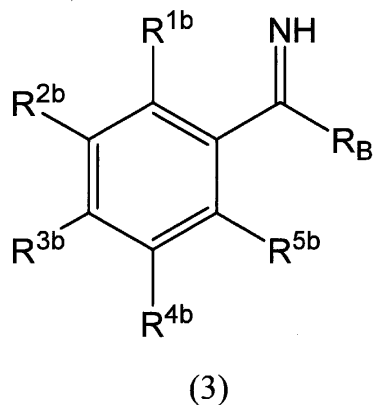
40

〔 7 〕 一般式 (3)

【 0 0 6 1】

50

【化 2 7】



10

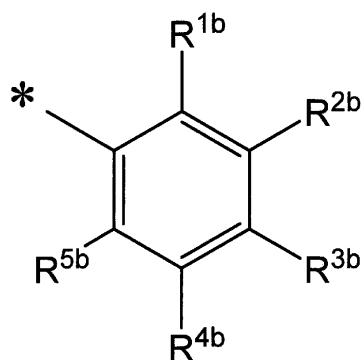
【0062】

(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、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_B は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は次式

【0063】

【化 2 8】



20

30

【0064】

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(3)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合($-O-$)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す)

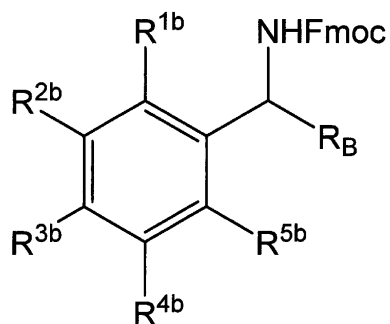
で表されるケチミン化合物に還元剤及びFmoc化剤を反応させて一般式(4)

【0065】

40

50

【化 2 9】



(4)

10

【 0 0 6 6】

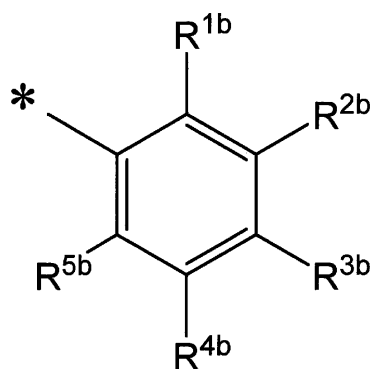
(式中、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示し；

R_B は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は次式

【 0 0 6 7】

【化 3 0】

20



30

【 0 0 6 8】

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアシルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(4)中の R^{5b} と一緒にエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す)

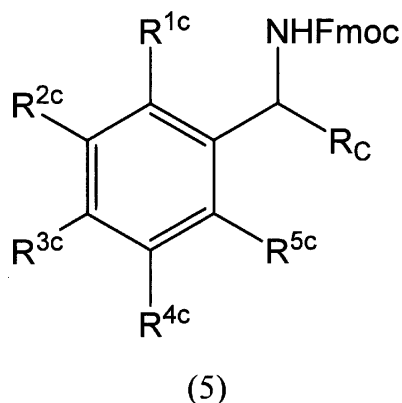
で表されるベンジルアミン化合物を得、次いで当該ベンジルアミン化合物にアルキルシリル化剤を反応させることを特徴とする一般式(5)

【 0 0 6 9】

40

50

【化 3 1】



10

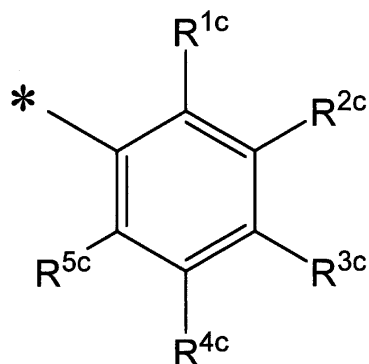
【0070】

(式中、 $R^{1c} \sim R^{5c}$ のうち1～5個は、1～3個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルオキシ基を示し、残余は水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキルオキシ基又は炭素数1～4のアルコキシ基を示し；

R_c は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は次式

【0071】

【化 3 2】



20

30

【0072】

($R^{1c} \sim R^{5c}$ のうち1～5個は、1～3個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_c がこの式の構造を示すとき、 R^{5c} は式(5)中の R^{5c} と一緒にエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*は R_c との結合部位を示す。)

で表される基を示す)

で表されるアルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物の製造方法。

40

【発明の効果】

【0073】

本発明方法によれば、従来法で安定性不良や中間体化合物との分離難が問題となっていた原料を使用する必要がない。また、中間体化合物が固体であることから、原料または原料の分解物、その他系内で発生あるいは持ち越された不純物をろ過や晶析操作などにより除去しやすくなる。さらに酸に対して不安定な中間体化合物であるアルキルシリルオキシ置換ベンジル化合物を経由することがなくなり、工業的に有利にアルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物が得られる。

【発明を実施するための形態】

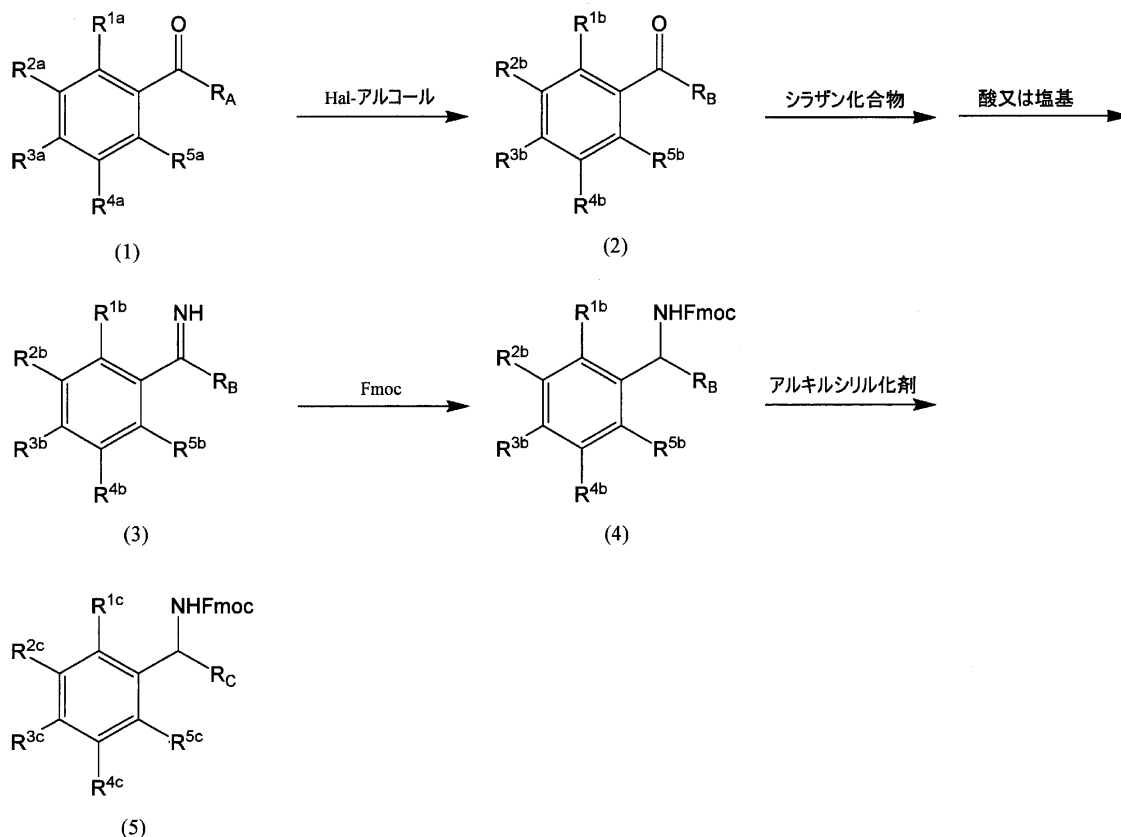
【0074】

50

本発明における一般式（１）の化合物から一般式（５）の化合物までの反応を反応式で示せば、以下の通りである。

【００７５】

【化３３】



10

20

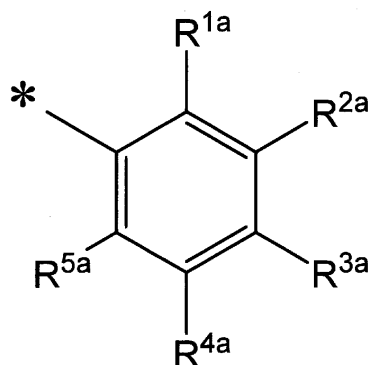
【００７６】

（式中、 $R^{1a} \sim R^{5a}$ のうち１～５個は、ヒドロキシ基を示し、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_A は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数１～６のアルコキシ基又は次式

【００７７】

【化３４】



40

【００７８】

（ $R^{1a} \sim R^{5a}$ のうち１～５個は、ヒドロキシ基を示し、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すか、 R_A がこの式の構造を示すとき、 R^{5a} は式（１）中の R^{5a} と一緒にエーテル結合（ $-O-$ ）を形成してもよい。なお、*は R_A との結合部位を示す。）

50

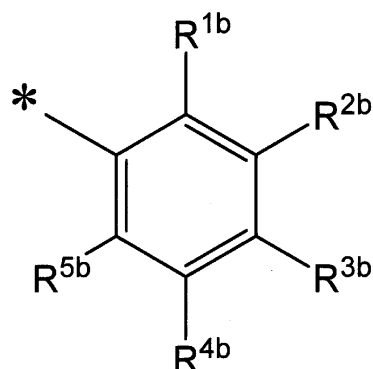
で表される基を示し；

$R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアルキルオキシ基を示し、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_B は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は次式

【0079】

【化35】



10

【0080】

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(2)～(4)中の R^{5b} と一緒になってエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)

20

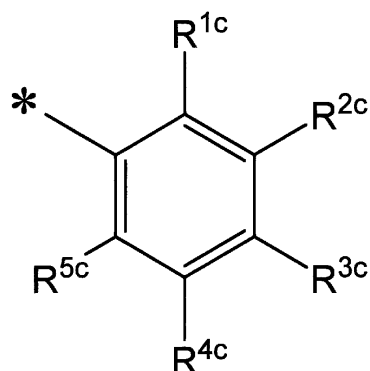
で表される基を示し；

$R^{1c} \sim R^{5c}$ のうち1～5個は、1～3個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルオキシ基を示し、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_C は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は次式

【0081】

【化36】



30

40

【0082】

($R^{1c} \sim R^{5c}$ のうち1～5個は、1～3個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_C がこの式の構造を示すとき、 R^{5c} は式(5)中の R^{5c} と一緒になってエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*は R_C との結合部位を示す。)

で表される基を示す。)

50

【0083】

本発明の一態様は、前記一般式（2）で表されるベンゾイル化合物にシラザン化合物を反応させ、次いで酸又は塩基を反応させることを特徴とする、一般式（3）で表されるケチミン化合物の製造方法である。

また、本発明の別の態様は、前記一般式（2）で表されるベンゾイル化合物にシラザン化合物を反応させ、次いで酸又は塩基を反応させて一般式（3）で表されるケチミン化合物を得、当ケチミン化合物に還元剤及び Fmoc 化剤を反応させることを特徴とする、一般式（4）で表されるベンジルアミン化合物の製造方法である。

また、本発明の別の態様は、前記一般式（2）で表されるベンゾイル化合物にシラザン化合物を反応させ、次いで酸又は塩基を反応させて一般式（3）で表されるケチミン化合物を得、当ケチミン化合物に還元剤及び Fmoc 化剤を反応させて一般式（4）で表されるベンジルアミン化合物を得、得られたベンジルアミン化合物にアルキルシリル化剤を反応させることを特徴とする、一般式（5）で表されるアルキルシリルオキシアルキルオキシベンジルアミン化合物の製造方法である。明細書中で「アルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物」と記載した場合、この構造を示すものとする。

ここで、前記一般式（2）で表されるベンゾイル化合物は、一般式（1）で表されるヒドロキシベンゾイル化合物にハロゲン化アルコールを反応させて得るのが好ましい。

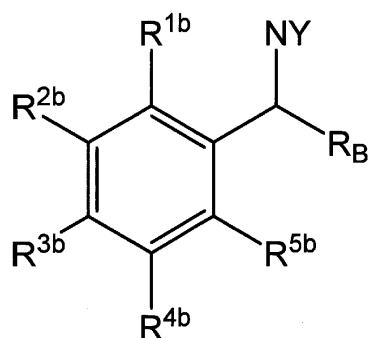
また、本発明の別の態様は、前記一般式（4）で表されるベンジルアミン化合物にアルキルシリル化剤を反応させることを特徴とする一般式（5）で表されるアルキルシリルオキシアルキルオキシベンジルアミン化合物の製造方法である。

また本発明の別の態様は、前記一般式（3）で表されるケチミン化合物に還元剤及び Fmoc 化剤を反応させて一般式（4）で表されるベンジルアミン化合物を得、得られたベンジルアミン化合物にアルキルシリル化剤を反応させることを特徴とする、一般式（5）で表されるアルキルシリルオキシアルキルオキシベンジルアミン化合物の製造方法である。

また、前記一般式（3）で表されるケチミン化合物と一般式（4）で表されるベンジルアミン化合物は新規化合物である。従って、本発明の別の態様は、次の一般式（6）

【0084】

【化37】



(6)

【0085】

（式中、R^{1b}～R^{5b}のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアルキルオキシ基を示し、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_Bは、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は次式

【0086】

10

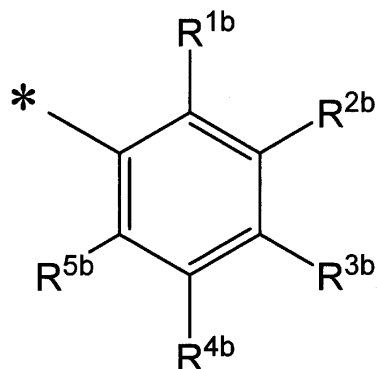
20

30

40

50

【化 3 8】



10

【0087】

(R^{1b}~R^{5b}のうち1~5個は、炭素数1~16のヒドロキシアルキルオキシ基を示し、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すか、R_Bがこの式の構造を示すとき、R^{5b}は式(6)中のR^{5b}と一緒にエーテル結合(-O-)を形成してもよい。なお、*はR_Bとの結合部位を示す。)

で表される基を示し、

NYは、イミノ基(=NH)又はNH Fmocを示す)

20

で表される化合物を提供するものである。

【0088】

まず原料化合物である、一般式(1)の化合物について説明する。

R^{1a}~R^{5a}のうち1~5個は、ヒドロキシ基を示し、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す。

当該ヒドロキシ基は、1~4個が好ましく、2~4個がより好ましく、2~3個がさらに好ましく、2個がよりさらに好ましい。

残余の基としては、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のアルコキシ基が挙げられるが、水素原子、ハロゲン原子又は炭素数1~4のアルキル基が好ましく、水素原子がより好ましい。

30

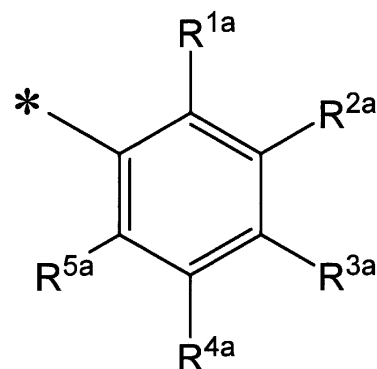
ここで、炭素数1~4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基等が挙げられる。炭素数1~4のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基などが挙げられる。ハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0089】

R_Aは、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1~6のアルコキシ基又は次式

【0090】

【化 3 9】



40

50

【0091】

($R^{1a} \sim R^{5a}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基を示し、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すか、 R_A がこの式の構造を示すとき、 R^{5a} は式(1)中の R^{5a} と一緒にエーテル結合($-O-$)を形成してもよい。なお、*は R_A との結合部位を示す。)

で表される基を示す。

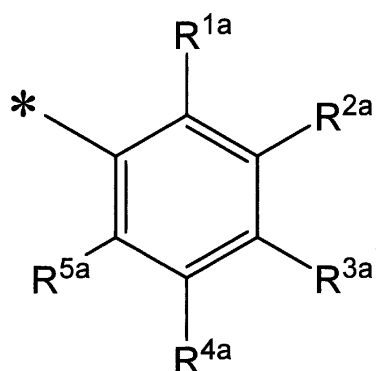
炭素数1～6のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、*tert*-ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基などが挙げられる。このうち、炭素数1～5のアルコキシ基が好ましく、炭素数1～4のアルコキシ基がより好ましい。

$R^{1a} \sim R^{5a}$ で示される基としては、前記と同様の基が好ましい。

R_A は、次式で表される基であることが好ましい。

【0092】

【化40】



【0093】

($R^{1a} \sim R^{5a}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基を示し、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す。なお、*は R_A との結合部位を示す。)

で表される基を示す。

【0094】

一般式(1)の化合物にハロゲン化アルコール(式中ではHal-アルコールと記載)を反応させることにより、一般式(2)のベンゾイル化合物が得られる。

ハロゲン化アルコールとしては、炭素数1～16のハロゲン化アルコールが挙げられ、好ましくは炭素数2～16のハロゲン化アルコールであり、より好ましくは炭素数4～16のハロゲン化アルコールであり、さらに好ましくは炭素数6～16のハロゲン化アルコールであり、さらに好ましくは炭素数8～16のハロゲン化アルコールである。ハロゲン原子としては、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子、フッ素原子が挙げられ、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子が好ましい。アルコールとしては、直鎖又は分岐鎖のアルコールが挙げられる。

【0095】

一般式(1)の化合物とハロゲン化アルコールの反応は、溶媒中塩基の存在下に行うのが好ましい。

使用される反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド(以下、DMF)、ジエチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドン(以下、NMP)、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(以下、DMI)などのウレア系溶媒、塩化メチレンなどのハロゲン化溶媒、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-プロパノール、*n*-ブ

タノールなどのアルコール系溶媒、アセトニトリルなどの極性溶媒、またこれら各種の混合溶媒が挙げられる。このうち、アミド系溶媒、ウレア系溶媒が好ましく、DMF、DMIがさらに好ましい。

塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基、並びにそれらの水和物、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシドなど金属アルコキシド、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、イミダゾールなどの有機塩基が挙げられる。好ましい塩基として、炭酸カリウム、水酸化リチウムが挙げられる。

10

反応は、0℃～200℃の温度で行えばよく、50～150℃が好ましく、70～120℃がさらに好ましい。反応は、15分～48時間行うのが好ましい。

【0096】

この反応で得られる一般式(2)のベンゾイル化合物は、固体として単離することができるため、精製が容易であり、取り扱い性が良好である。なお、単離精製は、洗浄、再結晶などの通常工業的に採用できる手段により、容易に行われる。

【0097】

一般式(2)中の $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアルキルオキシ基を示し、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す。

20

当該ヒドロキシアルキルオキシ基は、1～4個が好ましく、2～4個がより好ましく、2～3個がさらに好ましく、2個がよりさらに好ましい。

残余の基としては、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のアルコキシ基が挙げられるが、水素原子、ハロゲン原子又は炭素数1～4のアルキル基が好ましく、水素原子がより好ましい。

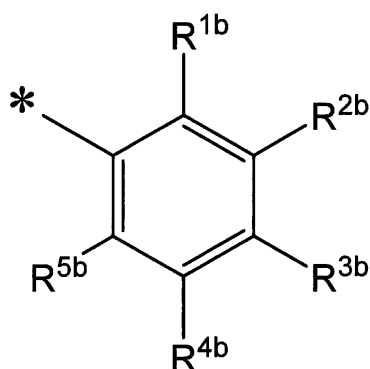
【0098】

R_B は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基又は次式

【0099】

【化41】

30



40

【0100】

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_B がこの式の構造を示すとき、 R^{5b} は式(2)中の R^{5b} と一緒になってエーテル結合(—O—)を形成してもよい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)で表される基を示す。

ここで、炭素数1～16のヒドロキシアルキルオキシ基などの基は、前記 $R^{1b} \sim R^{5b}$ と同様のものが好ましい。

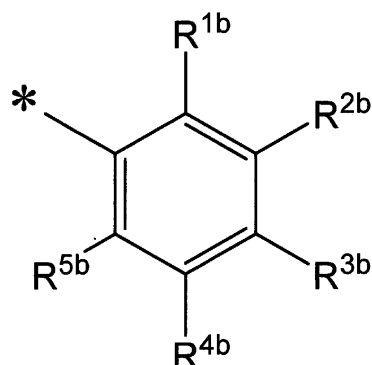
50

【0101】

前記一般式(2)で表される化合物のうち、 R_B が、次式

【0102】

【化42】



10

【0103】

($R^{1b} \sim R^{4b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアルキルオキシ基を示し、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す。なお、*は R_B との結合部位を示す。)

20

で表される基を示す化合物であることが好ましい。

【0104】

前記一般式(2)のベンゾイル化合物にシラザン化合物を反応させ、次いで酸又は塩基を反応させることにより、一般式(3)のケチミン化合物が得られる。具体的には、一般式(2)の化合物に、触媒存在下シラザン化合物を反応させると、前記のヒドロキシアルキルオキシ基のヒドロキシル基にトリ置換シリル基が結合した化合物が得られる。次いで、得られた化合物に酸又は塩基を反応させ、トリ置換シリル基を脱離させることにより、一般式(3)のケチミン化合物が得られる。

シラザン化合物を用いた反応は、式(2)中のカルボニル基をイミノ基(=NH)に変換する反応であり、同時に側鎖のヒドロキシアルキルオキシ基の末端アルコールがトリ置換シリル基で保護される。

30

【0105】

シラザン化合物は、 $Si-NH-Si$ 結合を有する化合物である。鎖状のシラザン化合物としては、ジ置換ジシラザン(1, 3-ジ置換ジシラザン)、テトラ置換ジシラザン(1, 1, 3, 3-テトラ置換ジシラザン)、ヘキサ置換ジシラザン(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサ置換ジシラザン)が挙げられる。シラザン化合物中の置換基は、直鎖状、分岐状、環状のいずれの脂肪族基でもよく、飽和、不飽和のいずれであってもよい。これらの中でも、飽和又は不飽和の炭素数1～4の直鎖状脂肪族基が好ましく、テトラメチルジシラザン(1, 1, 3, 3-テトラメチルジシラザン)、ヘキサメチルジシラザン(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン)、1, 3-ジフェニル-1, 1, 3, 3-テトラメチルジシラザン、1, 3-ジフェニルテトラメチルジシラザンが好ましく、ヘキサメチルジシラザン(1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン)が最も好ましい。

40

環状のシラザン化合物としては、2, 2, 4, 4, 6, 6-ヘキサ置換シクロトリシラザンが挙げられる。置換基は、直鎖状、分岐状、環状のいずれの脂肪族基でもよく、飽和、不飽和のいずれであってもよい。これらの中でも、飽和又は不飽和の炭素数1～4の直鎖状脂肪族基が好ましく、2, 2, 4, 4, 6, 6-ヘキサメチルシクロトリシラザン、2, 4, 6-トリメチル-2, 4, 6-トリビニルシクロトリシラザンが挙げられる。

【0106】

具体的な触媒としては、ルイス酸性を有する金属塩を含む触媒が挙げられる。金属塩は

50

、トリフラート塩、ノナフラート塩、トリフルオロメタンスルホニルイミド塩が挙げられ、具体的には $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Y}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Gd}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Er}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{In}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ 、 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 、 $\text{Sc}(\text{ONf})_3$ が挙げられる。 $\text{Sc}(\text{NO}_3)_3$ 、 BiBr_3 も挙げられ、テトラブチルアンモニウムフルオリド、テトラブチルアンモニウムジヒドロゲンフルオリドも挙げられる。金属は、特に Sc 、 Y 、 Eu 、 Er 、 Yb 、 Fe 、 Sn 及び Bi から選ばれる少なくとも1種であることが好ましく、金属塩としては特に $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ が好ましい。

【0107】

この反応は、溶媒中又は無溶媒下で $0 \sim 150^\circ\text{C}$ で、15分～48時間行うことができる。溶媒としては、クロロベンゼン、トルエン、フルオロベンゼンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランや1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒が挙げられ、特にクロロベンゼン、トルエンが好ましく、トルエンが最も好ましい。また、反応促進剤として、水、アルコール、シラノールなどを添加してもよい。

【0108】

この反応後は、酸又は塩基を反応させて、側鎖のヒドロキシルアルキルオキシ基上の末端トリ置換シリル基を脱保護し、末端アルコールへと変換する。酸としては、塩酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、フッ化水素-ピリジンなどの無機酸が挙げられる。塩基としては、テトラアルキルアンモニウムフルオリド、フッ化セシウム、フッ化カリウム、またはアルコール溶媒存在下、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基、並びにそれらの水和物、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシドなど金属アルコキシドが挙げられる。これらの中でも、塩基を用いて脱保護することが好ましく、特に、メタノール、エタノール等のC1-4アルコールの存在下、炭酸アルカリ金属又は炭酸水素アルカリ金属を作用させるのが望ましい。

トリ置換シリル基の脱保護反応は、前記のベンゾイル基をイミノ基(=NH)に変換する反応終了後に、適宜溶媒を追加して連続して行うことができる。トリ置換シリル基の脱保護剤を添加して、 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ で15分～24時間反応を行えばよい。

この反応で得られる一般式(3)のケチミン化合物は、固体として単離することができるため、精製が容易であり、取り扱い性が良好である。なお、単離精製は、洗浄、再結晶などの通常工業的に採用できる手段により、容易に行われる。

【0109】

前記一般式(3)のケチミン化合物に還元剤及びFmoc化剤を反応させることにより一般式(4)のベンジルアミン化合物が得られる。

この反応は、式(3)のイミノ基(=NH)をフルオレニルメチルオキシカルボニルアミノ基(=NH-Fmoc)に変換する反応である。

還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化トリ(sec-ブチル)ホウ素リチウム、水素化ビス(2-エトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム(以下、SBALH)、ボラン錯体、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素ニッケルなどの金属水素化物が挙げられる。また、トリアルキルシランなどのケイ素水素化物を用いた還元や、水素ガス存在下触媒としてパラジウム-炭素を作用させる反応も挙げられる。これらのうち、水素化ホウ素リチウムが最も好ましい。

還元反応は、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフラン、シクロペンチルメチルエーテルなどのエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールなどの

10

20

30

40

50

アルコール系溶媒、またはこれらの混合溶媒中で、0℃～100℃の温度で、15分～48時間行うのが好ましい。

【0110】

次にFmoc化剤を反応させる。Fmoc化剤としては、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)基を導入できる化合物であればよく、ハロゲノギ酸フルオレニルメチル、Fmoc-OSu、9-フルオレニルメチルカルバメート、9-フルオレニルメチルカルバザート、1-(Fmoc-オキシ)ベンゾトリアゾール、炭酸9-フルオレニルメチルペンタフルオロフェニルなどを用いることができるほか、Org. Process Res. Dev. 2017, 21(10), 1533-41記載のFmoc-Amoxを用いることができる。

10

Fmoc化反応は、前記の還元反応終了後に連続して行うことができ、反応溶媒などを変更する必要がない。Fmoc化剤を添加して、0～100℃で10分～3時間反応を行えばよい。

この反応で得られる一般式(4)のベンジルアミン化合物は、固体として単離することができるため、精製が容易であり、取り扱い性が良好である。なお、単離精製は、洗浄、再結晶などの通常工業的に採用できる手段により、容易に行われる。

【0111】

前記一般式(4)のベンジルアミン化合物にアルキルシリル化剤を反応させることにより、一般式(5)のアルキルシリルオキシ-アルキルオキシベンジルアミン化合物が得られる。

20

この反応に用いられるアルキルシリル化剤としては、1～3個のアルキルシリルを有するシリル化剤であり、次の式(7)～(17)で表されるアルキルシリル基を有するシリル化剤が好ましい。なお、図中*はヒドロキシ基の酸素原子との結合点を示す。

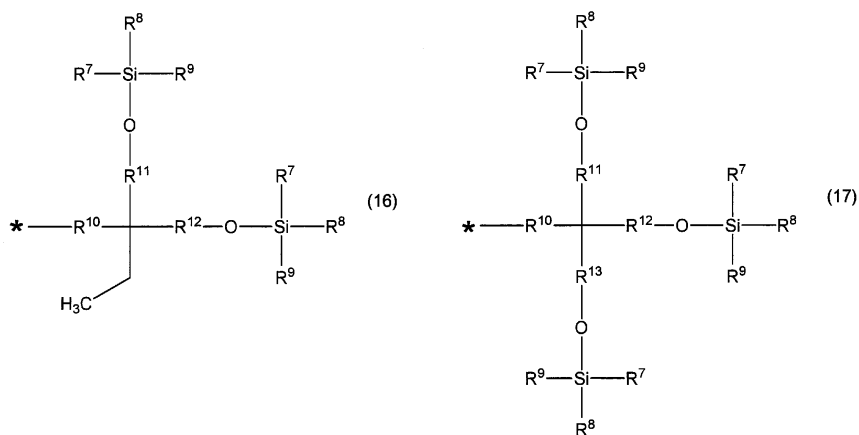
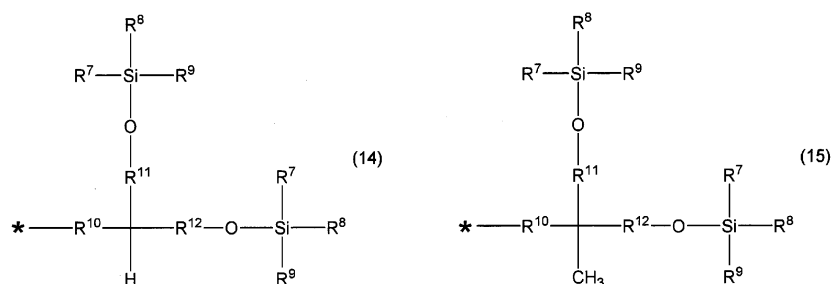
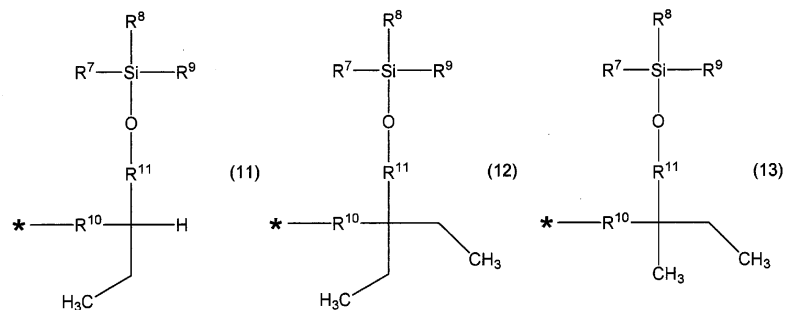
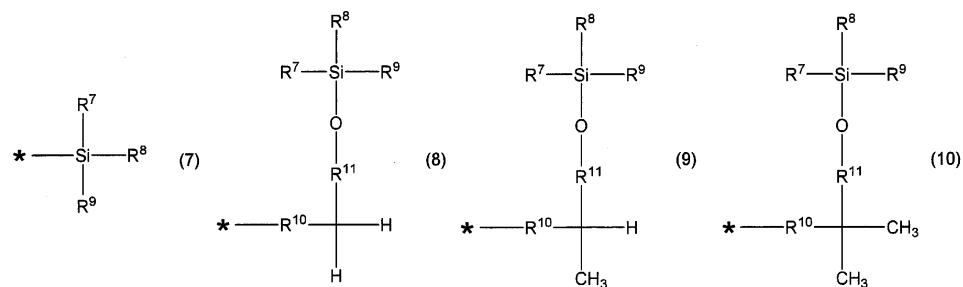
【0112】

30

40

50

【化 4 3】



【0113】

(ここで、 R^7 、 R^8 、 R^9 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良いアリール基を示し； R^{10} 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^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} 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)

【0114】

ここで炭素数1～6の直鎖又は分岐鎖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*-ブチル基、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い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。

【0115】

アルキルシリル化剤としては、アルキルシリルハライド、アルキルシリルイミダゾール、アルキルシリルベンズトリアゾール、アルキルシリルトリフルオロメタンスルホニルなどが挙げられる。ここで、ハロゲン原子としては、臭素原子、塩素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

【0116】

一般式(4)のベンジルアミン化合物とアルキルシリル化剤との反応は、溶媒中塩基の存在下に行うのが好ましい。

使用される反応溶媒としては、DMF、ジエチルホルムアミド、NMP、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、DMIなどのウレア系溶媒、塩化メチレンなどのハロゲン化溶媒、テトラヒドロフラン、2-メチルテトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンなどのケトン類、アセトニトリルなどの極性溶媒、またこれら各種の混合溶媒が挙げられる。このうち、アミド系溶媒、ウレア系溶媒が好ましく、DMF、NMP、DMIがさらに好ましい。

塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩、ならびにそれらの水和物、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシドなどの金属アルコキシド、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、イミダゾールなどの有機塩基が挙げられる。好ましい塩基としてはイミダゾールが挙げられる。

反応は、0℃～150℃の温度で行えばよく、20～100℃が好ましく、30～50℃がさらに好ましい。また反応は、15分～48時間行うのが好ましい。

この反応において、反応混合液中には、アルキルシリル化剤に由来する微量のシリル系化合物が副生していることがある。その場合には、シリル系化合物を液液分離で除去するのが好ましい。目的物であるアルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物(5)は、ヘプタンなどのアルカン系溶剤に溶解する。これに対してアセトニトリル、メタノール、DMF、ジメチルスルホキシドなどの極性溶媒を用いて液液分離をするのが好ましい。極性溶媒は水との混合溶媒を用いるのが好ましく、特にアセトニトリルと水の組み合わせが好ましい。

【0117】

一般式(5)中の $R^{1c} \sim R^{5c}$ のうち1～5個は、1～3個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルオキシ基を示し、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す。このアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルオキシ基の構造は、次式で表される。

【0118】

【化44】



(18)

【0119】

(R_E は、炭素数1～16の直鎖または分枝鎖のアルキル基を示し、Aは式(7)～(17)を示す。なお、*は母核であるベンゾイル骨格、ジフェニルケトン骨格、キサントン骨格上の炭素原子との結合部位を示す。)

アルキルオキシ基の炭素数 1 ～ 29 は、ハロゲン化アルコールに由来する炭素数 1 ～ 16 のヒドロキシアルキルオキシ鎖の炭素数と、式 (7) ～ (17) に示されるシリル化剤のうち、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} に含まれる炭素数の合計値である。

当該 1 ～ 3 個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数 1 ～ 29 のアルキルオキシ基は、1 ～ 4 個が好ましく、2 ～ 4 個がより好ましく、2 ～ 3 個がさらに好ましく、2 個がよりさらに好ましい。

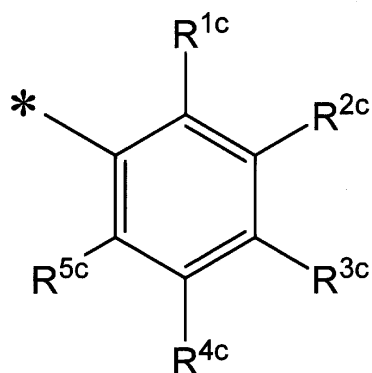
残余の基としては、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1 ～ 4 のアルキル基又は炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基が挙げられるが、水素原子、ハロゲン原子又は炭素数 1 ～ 4 のアルキル基が好ましく、水素原子がより好ましい。

【0120】

R_c は、水素原子、ヒドロキシ基、炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基又は次式

【0121】

【化 45】



【0122】

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち 1 ～ 5 個は、1 ～ 3 個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数 1 ～ 29 のアルキルオキシ基を示し、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すか、 R_c がこの式の構造を示すとき、 R^{5c} は式 (5) 中の R^{5c} と一緒になってエーテル結合 ($-O-$) を形成してもよい。なお、* は R_c との結合部位を示す。)

で表される基を示す。

ここで、1 ～ 3 個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数 1 ～ 29 のアルキルオキシ基は、前記アルキルシリル基と同じものが挙げられる。また、 $R^{1c} \sim R^{5c}$ の他の置換基は、前記 $R^{1b} \sim R^{5b}$ と同様のものが好ましい。

【0123】

前記アルキルシリルオキシ化反応により、一般式 (5) のアルキルシリルオキシアルキルオキシベンジルアミン化合物が得られる。

この反応で得られる一般式 (5) のアルキルシリルオキシアルキルオキシベンジルアミン化合物は、固体として単離することができるため、精製が容易であり、取り扱い性が良好である。なお、単離精製は、洗浄、再結晶などの通常工業的に採用できる手段により、容易に行われる。

一般式 (5) のアルキルシリルオキシアルキルオキシベンジルアミン化合物は、特許文献 1 ～ 3 に記載のように、液相ペプチド合成用担体として有用である。

【0124】

本発明の方法によると、一般式 (2) で表されるベンゾイル化合物、一般式 (3) で表されるケチミン化合物、一般式 (4) で表されるベンジルアミン化合物、一般式 (5) で表されるアルキルシリルオキシアルキルオキシベンジルアミン化合物を、すべて固体で得ることができる。本発明で「固体」とは、結晶構造を有するものと、アモルファス様の固形物の双方を示すが、それぞれの化合物が次の構造である場合、より結晶構造に近い形の固体で得られやすく、かつ液相ペプチド合成用担体 (Tag) として有用な機能を発揮

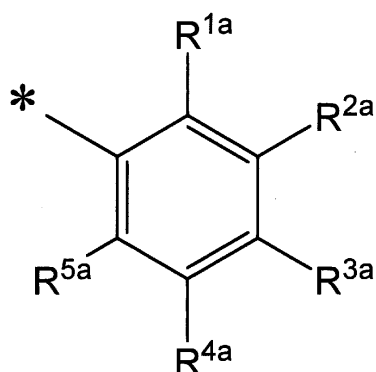
しやすい。

【0125】

一般式(1)で表される化合物において、 $R^{1a} \sim R^{5a}$ のうち1～5個はヒドロキシ基であり、残余は水素原子であることが好ましい。特に R^{3a} がヒドロキシ基であって、残余は水素原子であることが好ましい。 R_A は、次式

【0126】

【化46】



10

【0127】

($R^{1a} \sim R^{5a}$ のうち1～5個は、ヒドロキシ基であり、残余は水素原子であることが好ましい。特に R^{3a} がヒドロキシ基であって、残余は水素原子であることが好ましい(なお、*は R_A との結合部位を示す。))

20

で表される基であることが好ましい。

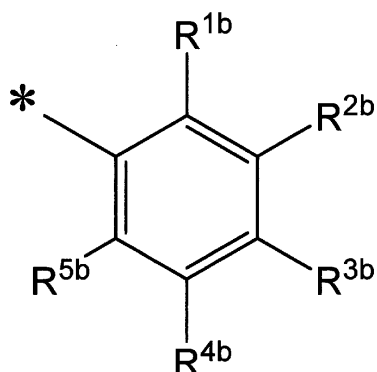
【0128】

一般式(2)、(3)又は(4)で表される化合物において、 $R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアルキルオキシ基であり、残余は水素原子であることが好ましい。特に R^{3a} が炭素数1～16のヒドロキシアルキルオキシ基であって、残余は水素原子であることが好ましい。ヒドロキシアルキルオキシ基の炭素数は、4～16がより好ましく、8～16がさらに好ましく、10～16がさらに好ましく、11～16が最も好ましい。 R_B は、次式

30

【0129】

【化47】



40

【0130】

($R^{1b} \sim R^{5b}$ のうち1～5個は、炭素数1～16のヒドロキシアルキルオキシ基であり、残余は水素原子であることが好ましい。特に R^{3b} が炭素数1～16のヒドロキシアルキルオキシ基であって、残余は水素原子であることが好ましい。ヒドロキシアルキルオキシ基の炭素数は、4～16がより好ましく、8～16がさらに好ましく、10～16がさらに好ましく、11～16が最も好ましい。なお、*は R_B との結合部位を示す。)

で表される基であることが好ましい。

50

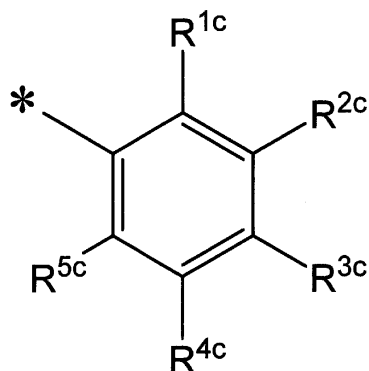
【0131】

一般式（5）で表される化合物において、 $R^{1c} \sim R^{5c}$ のうち1～5個は、1～3個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルオキシ基であり、残余は水素原子であることが好ましい。さらに、 R^{3b} が1個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルシリルオキシ基であり、残余は水素原子であることが好ましい。特に、アルキルシリルオキシ基は、式（7）で表されるアルキルシリル化剤で合成されたものが好ましい。式（7）のうち、 R^7 、 R^8 、 R^9 は、炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、又はフェニル基が好ましい；

R_c は、次式

【0132】

【化48】



【0133】

（ $R^{1c} \sim R^{5c}$ のうち1～5個は、1～3個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルオキシ基を示し、残余は水素原子であることが好ましい。さらに、 R^{3b} が1個のアルキルシリルオキシ基で置換された炭素数1～29のアルキルシリルオキシ基であり、残余は水素原子であることが好ましい。特に、アルキルシリルオキシ基は、式（7）で表されるアルキルシリル化剤で合成されたものが好ましい。式（7）のうち、 R^7 、 R^8 、 R^9 は、炭素数1～6の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、又はフェニル基が好ましい。なお、*は R_c との結合部位を示す。）

で表される基であることが好ましい。

【実施例】

【0134】

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

【0135】

比較例1 従来法によるFmoc-D2-STagの合成

【0136】

10

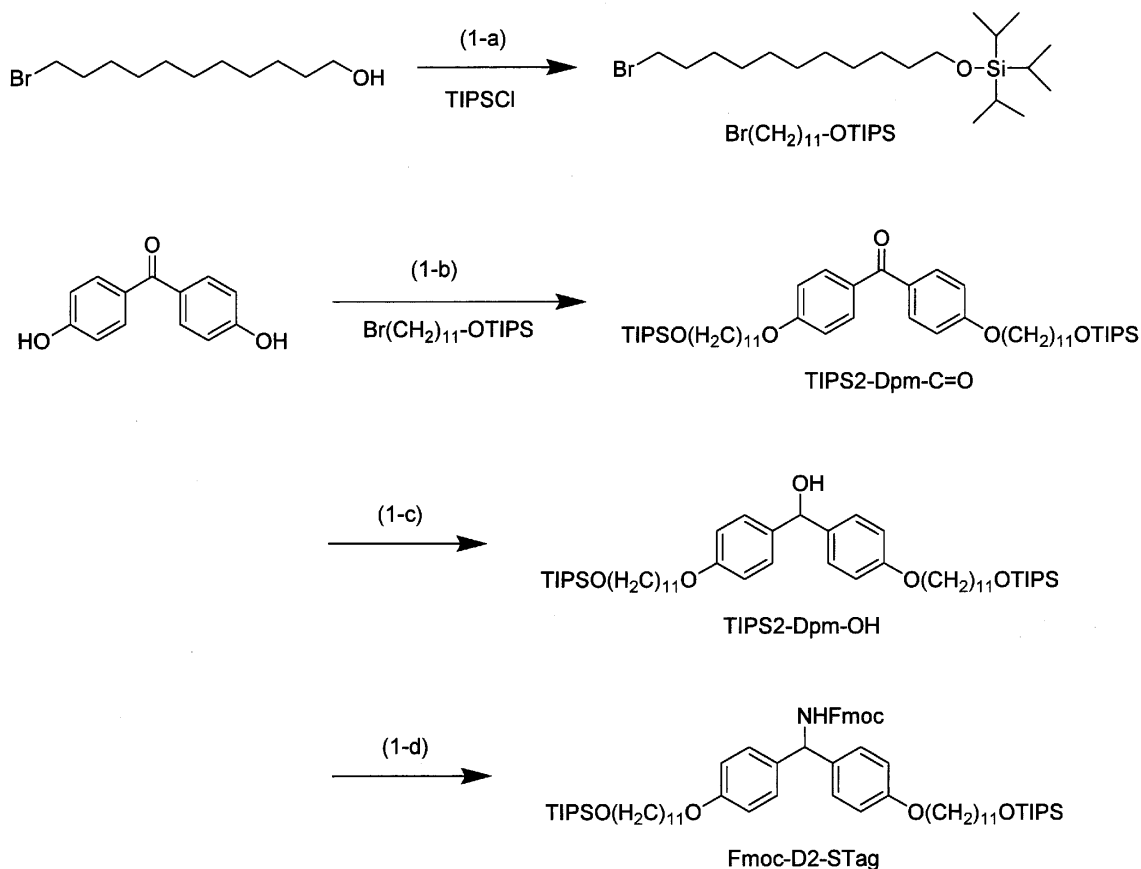
20

30

40

50

【化 49】



10

20

【0137】

(以下、 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{OTIPS}$ 、 TIPS2-Dpm-C=O 、 TIPS2-Dpm-OH 、 Fmoc-D2-STag は式中の構造を示すこととする。)

【0138】

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

11-ブromo-1-ウンデカノール 0.90 g (3.58 mmol) をジクロロメタン 12.8 mL に溶解し、イミダゾール 0.61 g (8.96 mmol) を加え、5℃に冷却し、トリイソプロピルシリルクロライド (以下、 TIPS-Cl) 0.91 mL (4.30 mmol) を滴下した。5分後、室温に戻し、2時間攪拌した。反応溶液にシクロペンチルメチルエーテル 51.2 mL を加え、蒸留水 12.8 mL で1回、1 M 塩酸水溶液 12.8 mL で1回、蒸留水 12.8 mL で3回洗浄し、有機層を留去した。残渣をヘプタン 51.2 mL に溶解し、アセトニトリル 25.6 mL で分液洗浄した。得られたヘプタン層にヘプタン 12.8 mL を加え、アセトニトリル 25.6 mL 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回行った後、溶媒を留去して、 $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O-TIPS}$ 1.45 g (収率 99.3%) を得た。得られた $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{O-TIPS}$ はオイル状であった。

30

40

【0139】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, 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)

ESI-MS MH^+ 407.1

【0140】

(1-b) TIPS2-Dpm-C=O

$\text{Br}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{OTIPS}$ 9.81 g (24.1 mmol)、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン 2.29 g (10.7 mmol)、炭酸カリウム 5.33 g (38.

50

5 mmol) を DMF 3.2 mL に懸濁し、85℃に加熱し、2時間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾物をヘプタン150 mL 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71 mL を加え、DMF 71 mL で分液洗浄した。前記のヘプタンとDMFによる分液洗浄を、さらに1回行った。得られたヘプタン層に、ヘプタン71 mL を加え、1 M 塩酸水溶液71 mL で1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液71 mL で1回、蒸留水71 mL で1回分液洗浄した。得られたヘプタン層にヘプタン71 mL を加え、DMF 71 mL で1回、アセトニトリル71 mL で1回分液洗浄した。ヘプタン層を減圧下で濃縮して、TIPS2-Dpm-C=O 10.7 g を得た。得られたTIPS2-Dpm-C=Oは粘性のあるオイル状であった。

【0141】

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

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

ESIMS $\text{MNa} + 889.8$

【0142】

(1-c) TIPS2-Dpm-OH

TIPS2-Dpm-C=O 0.81 g (0.93 mmol) を THF (無水) 7.1 mL、メタノール 0.36 mL の混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム 42 mg (1.12 mmol) を添加し、1.5時間攪拌した。反応溶液に1 M 塩酸水溶液0.89 mL を加え反応を停止し、シクロペンチルメチルエーテルを20.3 mL 加え、1 M 塩酸水溶液6.1 mL で1回、5%炭酸水素ナトリウム水溶液6.1 mL で1回、蒸留水6.1 mL で1回洗浄し、有機層を減圧下で濃縮した。得られた残渣をヘプタン20.0 mL に溶解し、DMF 10.0 mL で分液洗浄した。得られたヘプタン層にヘプタン10.0 mL を加え、アセトニトリル10.0 mL 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回行った後、ヘプタン層を減圧下で濃縮し、TIPS2-Dpm-OH 0.81 g を得た。

得られたTIPS2-Dpm-OHは粘性のあるオイル状であった。

【0143】

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

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

【0144】

TIPS2-Dpm-OHの粗精製物に不純物として含まれるHO-(CH₂)₁₁-OTIPSの割合をHPLCにて分析したところ、5.1重量%含まれていた。

分析条件 (HPLC)

カラム: YMC-Triart C18

(内径3.0 mm、長さ100 mm、粒径1.9 μm)

移動相A: 0.01 Mギ酸アンモニウム含有、アセトニトリル: 水 = 8 : 2 溶液

移動相B: 0.01 Mギ酸アンモニウム含有、イソプロパノール: 水 = 100 : 1 溶液

流速: 0.25 mL / 分

10

20

30

40

50

カラム温度：35℃

検出波長：200 nm

グラジエント条件：0% B (0分) → 0% B (5分) → 100% B (22分) → 100% B (27分) → 0% B (29分) → 0% B (31分)

【0145】

(1-d) Fmoc-D2-STag

TIPS2-Dpm-OH 1.00 g (1.15 mmol)、Fmoc-NH₂ 0.29 g (1.25 mmol) をトルエン 6.5 mL に溶解させた。シュウ酸二水和物 0.04 g (0.32 mmol) を加えたのち、85℃ に加熱し、4 時間攪拌した。ヘプタン 10 mL、90% メタノール水 10 mL を加え、分液洗浄した。得られた上層に 5% 重曹水 5 mL を加え、分液洗浄した。得られた上層に 90% メタノール水 10 mL を加え、分液洗浄する操作を 3 回行なった。得られた上層を減圧下で濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン 2 mL で溶解し、攪拌中のメタノール 20 mL にテトラヒドロフラン溶液を滴下し、滴下後 30 分攪拌した。目的物が晶析したプロセス液を濾過し、濾物をメタノールで洗浄した。減圧乾燥し、Fmoc-D2-STag 0.94 g (収率 74.9%) を得た。得られた Fmoc-D2-STag は固体であった。

【0146】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 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)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 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

ESI/MS MNa+ 1112.8

【0147】

工程 (1-c) と同一条件の HPLC で Fmoc-D2-STag の粗精製物に不純物として含まれる HO-(CH₂)₁₁-OTIPS の割合を分析したところ、TIPS2-Dpm-OH の粗精製物に不純物として含まれる HO-(CH₂)₁₁-OTIPS がそのまま持ち越されていた。さらに、工程 (1-c) 目的物である TIPS2-Dpm-OH は、微量な酸により分解し、保存中に二量化するという問題もあった。例えば、TIPS2-Dpm-OH を 30℃ で保管すると、30 日後には二量化体が 10.0% 生じた。このため、TIPS2-Dpm-OH は長期保存が難しい化合物であった。また、工程 (1-d) では、酸触媒により TIPS 基が脱離する副反応も発生し、比較例では脱アルキルシリル体が 0.2% 生じていた。双方の副反応は、Fmoc-D2-STag の収量低下を引き起こしていた。

【0148】

Fmoc-D2-STag、TIPS2-Dpm-OH の二量化体および脱アルキルシリル体の分析条件 (HPLC)

カラム：YMC-Triart C18

(内径 3.0 mm、長さ 100 mm、粒径 1.9 μm)

移動相 A：イソプロパノール：アセトニトリル：水 = 5：90：5 溶液に対し、0.1% v/v ギ酸添加

移動相 B：イソプロパノールに対し 0.1% v/v ギ酸添加

流速：0.35 mL / 分

カラム温度：35 °C

検出波長：254 nm

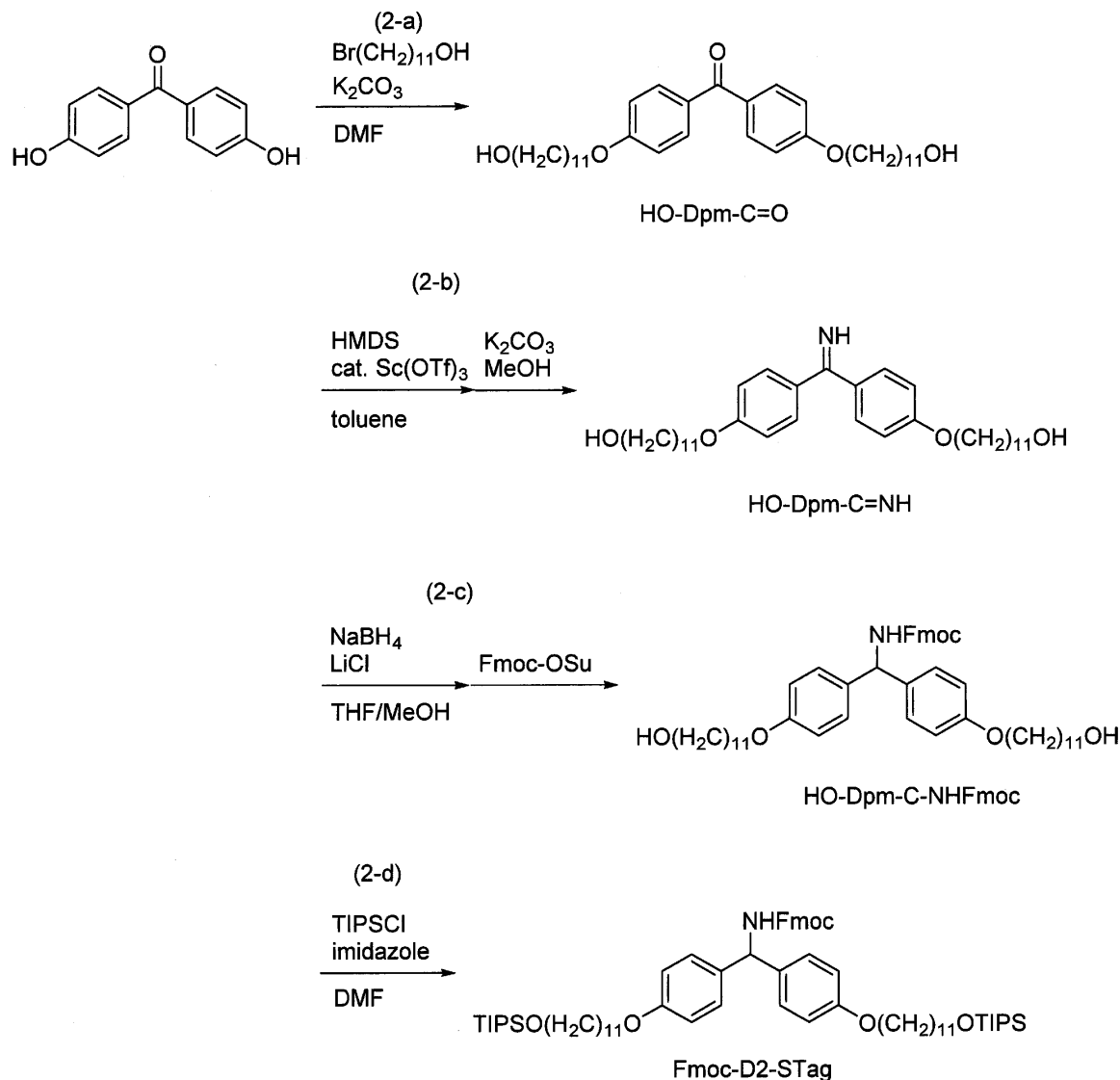
グラジエント条件：40% B (0分) → 40% B (3分) → 100% B (28分) → 100% B (40分) → 40% B (41分) → 40% B (51分)

【0149】

実施例1 本発明の方法による Fmoc-D2-STag の合成

【0150】

【化50】



【0151】

(以下、HO-Dpm-C=O、HO-Dpm-C=NH、HO-Dpm-C-NHFmoc、Fmoc-D2-STag は式中の構造を示すこととする。)

【0152】

(2-a) HO-Dpm-C=O

Br-(CH₂)₁₁-OH 484 g (1.93 mol), 4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノン187 g (875 mmol), 炭酸カリウム339 g (2.45 mol) をDMF 1.75 L に懸濁し、90 °C に加熱し、4 時間攪拌した。反応液を80 °C に調整し、水2.25 L を加え、同じ温度で1 時間攪拌した。30 °C に冷却後、スラリー液を濾過し、濾物を0.56 L の水で1 回、再度0.56 L の水で1 回洗浄した。洗浄後、濾物を回

収し、水 2.25 L を加え、80℃で1時間攪拌した。30℃に冷却後、スラリー液を濾過し、濾物を0.56 L の水で1回、再度0.56 L の水で1回洗浄した。洗浄後、濾物を回収し、メタノール 1.78 L を加え、60℃で1時間攪拌した。30℃に冷却後、スラリー液を濾過し、濾物を0.56 L のメタノールで1回、再度0.56 L のメタノールで1回洗浄した。その後、40℃で減圧乾燥し、HO-Dpm-C=O 474 g (収率 97.6%) を得た。得られたHO-Dpm-C=Oは固体であった。

【0153】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Pyridine- D_5) δ 1.20–1.39 (m, 20H), 1.39–1.59 (m, 8H), 1.70–1.84 (m, 8H), 3.90 (t, $J=6.2$ Hz, 4H), 4.04 (t, $J=6.6$ Hz, 4H), 5.93 (brs, 2H), 7.17 (d, $J=8.7$ Hz, 4H), 8.04 (d, $J=8.7$ Hz, 4H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Pyridine- D_5) δ 26.3, 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

ESIMS MNa+577.4

【0154】

(2-b) HO-Dpm-C=NH

HO-Dpm-C=O 461 g (831 mmol), トリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム 40.9 g (83.1 mmol) をトルエン 0.83 L に懸濁し、ヘキサメチルジシラザン 0.70 L を加えて90℃に加熱し、21時間攪拌した。反応液を30℃に冷却し、メタノール 0.83 L, 炭酸カリウム 345 g (2.49 mol) を加え、30℃で3時間攪拌した。水 1.84 L を加え、50℃で1時間攪拌した。30℃に冷却後、スラリー液を濾過し、濾物を0.92 L の水で1回、再度0.92 L の水で1回洗浄した。洗浄後、濾物を回収し、50%メタノール水 1.84 L を加え、50℃で1時間攪拌した。30℃に冷却後、スラリー液を濾過し、濾物を0.92 L の50%メタノール水で1回、再度0.92 L の50%メタノール水で1回洗浄した。洗浄後、濾物を回収し、アセトニトリル 1.84 L を加え、50℃で1時間攪拌した。30℃に冷却後、スラリー液を濾過し、濾物を1.84 L のアセトニトリルで1回洗浄した。その後、40℃で減圧乾燥し、HO-Dpm-C=NH 437 g (収率 94.9%) を得た。得られたHO-Dpm-C=NHは固体であった。

【0155】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Pyridine- D_5) 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 (brs, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, Pyridine- D_5) 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

ESIMS MNa+576.4

【0156】

(2-c) HO-Dpm-C-NHFmoc

塩化リチウム 104.65 g (2.47 mol), 水素化ホウ素ナトリウム 93.40 g (2.47 mmol) をテトラヒドロフラン 1.25 L に懸濁し、10℃以下で10分間攪拌した。メタノール 3.74 L, HO-Dpm-C=NH 414 g (748 mmol) を加え、40℃に昇温して2時間攪拌した。Fmoc-OSu 328 g (973 mmol) を加え、40℃で2時間攪拌した。50%メタノール水 4.97 L を加え、40℃で1時間攪拌した。30℃に冷却後、スラリー液を濾過し、濾物を2.9 L の50%メタノール水で1回洗浄した。洗浄後、濾物を回収し、50%メタノール水 4.97 L を加

え、40℃で1時間攪拌した。30℃に冷却後、スラリー液を濾過し、濾物を2.90 Lの50%メタノール水で1回、再度2.90 Lの50%メタノール水で1回洗浄した。洗浄後、濾物を回収し、アセトニトリル4.97 Lを加え、40℃で1時間攪拌した。30℃に冷却後、スラリー液を濾過し、濾物を2.90 Lのアセトニトリルで1回洗浄した。その後、40℃で減圧乾燥し、HO-Dpm-C-NHFmoc 549 g (収率94.3%)を得た。得られたHO-Dpm-C-NHFmocは固体であった。

【0157】

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

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, 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

ESIMS MK+816.5

【0158】

(2-d) Fmoc-D2-STag

HO-Dpm-C=NH 524 g (673 mmol), イミダゾール206 g (3.03 mmol)をDMF 1.68 Lに懸濁し、トリイソプロピルシリルクロリド0.51 Lを30℃下で滴下した。3時間攪拌したのち、ヘプタン5.05 L, ジイソプロピルエチルアミン0.56 L、水5.05 Lを加え、10分間攪拌した。ヘプタン0.84 Lで洗いこみ、分液洗浄した。得られた上層に50%アセトニトリル水3.37 Lを加え、分液洗浄した。得られた上層に再度50%アセトニトリル水3.37 Lを加え、分液洗浄した。ヘプタン0.84 Lで洗いこみ、得られた上層を減圧下で濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン0.84 Lを加え、再度減圧下で濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン0.42 Lで溶解し、攪拌しながらイソプロパノール6.31 Lを滴下し、滴下後1時間攪拌した。目的物が晶析したプロセス液を濾過し、濾物をイソプロパノール2.0 Lで洗浄した。40℃で減圧乾燥し、得られた残渣にアセトニトリル4.0 Lを加え、25℃で1時間攪拌した。スラリー液を濾過し、濾物をアセトニトリル2.0 Lで洗浄した。その後、40℃で減圧乾燥し、Fmoc-D2-STag 521 g (収率70.9%)を得た。得られたFmoc-D2-STagは固体であった。

【0159】

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

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, 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

E S I M S M N a + 1 1 1 2 . 8

【0160】

Fmoc-D2-STag、TIPS2-Dpm-OHの二量化体、および脱アルキルシリル体の分析条件 (HPLC)

カラム: YMC-Triart C18

(内径3.0mm、長さ100mm、粒径1.9μm)

移動相A: イソプロパノール: アセトニトリル: 水 = 5 : 90 : 5 溶液に対し、0.1% v/v ギ酸添加

移動相B: イソプロパノールに対し0.1% v/v ギ酸添加

流速: 0.35mL/分

カラム温度: 35℃

検出波長: 254nm

グラジエント条件: 40%B (0分) → 40%B (3分) → 100%B (28分) → 100%B (40分) → 40%B (41分) → 40%B (51分)

【0161】

HO-(CH₂)₁₁-OTIPSの分析条件 (HPLC)

カラム: YMC-Triart C18

(内径3.0mm、長さ100mm、粒径1.9μm)

移動相A: 0.01Mギ酸アンモニウム含有、アセトニトリル: 水 = 8 : 2 溶液

移動相B: 0.01Mギ酸アンモニウム含有、イソプロパノール: 水 = 100 : 1 溶液

流速: 0.25mL/分

カラム温度: 35℃

検出波長: 200nm

グラジエント条件: 0%B (0分) → 0%B (5分) → 100%B (22分) → 100%B (27分) → 0%B (29分) → 0%B (51分)

【0162】

比較例では、TIPS2-Dpm-OHの粗精製物に不純物として含まれるHO-(CH₂)₁₁-OTIPSがそのまま持ち越された。実施例では本成分は検出されなかった。また、比較例では、中間体であるTIPS2-Dpm-OHは、微量な酸により分解し、保存中に二量化するという問題もあった。実施例では、TIPS2-Dpm-OHを経由しない製造方法であるため、分離困難なTIPS2-Dpm-OHの二量化体は検出されなかった。

【0163】

さらに比較例1では工程(1-d)において、酸触媒によりTIPS基が脱離する副反応も生じていた。実施例1では最終工程でTIPS化を行っており、酸触媒を使用する条件を回避していることで、脱アルキルシリル体は検出されず、この問題が解消された。

【0164】

比較例1では、Br-(CH₂)₁₁-O-TIPSは、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノンに対して2.25当量添加されていた。余剰分である0.25当量分のBr-(CH₂)₁₁-O-TIPS、ならびに本化合物が分解されたHO-(CH₂)₁₁-O-TIPSは脂溶性であり、分液操作上は目的物であるTIPS2-Dpm-C=O、TIPS2-Dpm-OHと類似した物性を有し、分離することが困難であった。側鎖を伸長した中間体であるTIPS2-Dpm-C=O、TIPS2-Dpm-OHは共にオイル状の化合物であったため、TIPS2-Dpm-C=O、またはTIPS2-Dpm-OHを固化させてBr-(CH₂)₁₁-O-TIPSを特定の溶媒を用いて洗浄して除去するという操作ができなかった。このため、これらの側鎖伸長反応の原料由来の化合物は、4,4'-ジヒドロキシベンゾフェノンに対して0.25当量近くという多くの量を維持したまま、TIPS2-Dpm-OHにまで混入していた。TIPS2-Dpm-OHには、HO-(CH₂)₁₁-OTIPSが5.1重量%も含まれていた。さらにTIPS2-Dpm-OHをアミド化してFmoc-D2-STagへ変換した際も、HO-(CH₂)₁₁-

10

20

30

40

50

O-TIPSは除去されることなく混入していた。

これに対して実施例1では、11-ブロモ-1-ウンデカノールを用いて側鎖を伸長した中間体HO-Dpm-C=Oは、固体状物であった。このため、11-ブロモ-1-ウンデカノールの溶解力が高いメタノールのような有機溶媒でHO-Dpm-C=Oを洗浄することにより、11-ブロモ-1-ウンデカノールを容易に除去することができた。Fmoc-D2-STagに含まれる11-ブロモ-1-ウンデカノールに由来する化合物の含量は0.03重量%であった。さらに比較例と異なり、全ての中間体を固体で得ることができたことから、固液分離による中間体の粗精製が可能となり、最終目的物であるFmoc-D2-STagの純度を向上させることができた。

【0165】

また、比較例1では、中間体であるTIPS2-Dpm-OHは、微量な酸により分解し、保存中に二量体化するという問題もあった。実施例1ではTIPS2-Dpm-OHを経由しないことから、この問題が解消された。

【0166】

さらに比較例1では工程(1-d)において、酸触媒によりTIPS基が脱離する副反応も生じていた。実施例1では最終工程でTIPS化を行っており、酸触媒を使用する条件を回避していることでこの問題が解消された。

【0167】

以上より、本発明の製造法では分離が困難である不純物であるHO-(CH₂)₁₁-OTIPSの混入量を、従来法と比較し大幅に低減させることができた。また、工程内の全ての中間体を固体で得ることで、固液分離による粗精製が可能となった。従来法では、HO-(CH₂)₁₁-OTIPSを分離する工程を始め、カラムクロマトグラフィー等で精密精製する必要があった。このため、従来法ではアルキルシリルオキシ-アルキルオキシベンジルアミン化合物を工業スケールで大量に製造することは困難であった。これに対し、本願の製造方法ではHO-(CH₂)₁₁-OTIPSの混入量を大幅に低減させることができ、アルキルシリルオキシ置換ベンジルアミン化合物を工業的に有利に得ることができるようになった。さらに、本願の製造方法では、従来法において問題となっていた、中間体が酸触媒により分解する問題も解消された。

なお、従来法で使用していたBr-(CH₂)₁₁-O-TIPSは室温で徐々に分解するという不安定な化合物であり、本発明の方法には不安定な原料の使用を回避したという利点もある。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 B 61/00 (2006.01)

F I

C 0 7 B 61/00 3 0 0

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 9 / 2 0 8 0 4 3 (WO, A 1)

特許第 7 0 6 3 4 0 8 (JP, B 2)

米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 0 1 0 4 6 9 (US, A 1)

KONDO, Y. et al., A Convenient Preparation Method for Benzophenone Imine Catalyzed by Tetrabutylammonium Fluoride, Organic Process Research & Development, 2019年, Vol. 23, No. 8, pp. 1718-1724, DOI: 10.1021/acs.oprd.9b00226

CAS REGISTRY No. 1420067-97-5, 807308-57-2, 790602-34-5, 754129-25-4, 729550-05-4, DATABASE REGISTRY, [online], 2013年, [検索日: 2023.11.14], retrieved from: STN

CAS REGISTRY No. 2770500-65-5, 2764021-24-9, 2764016-02-4, 2764005-95-8, DATABASE REGISTRY, [online], 2022年06月05日, [検索日: 2023.11.14], retrieved from: STN

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 2 4 9 / 0 0

C 0 7 C 2 5 1 / 0 0

C 0 7 C 2 6 9 / 0 0

C 0 7 C 2 7 1 / 0 0

C 0 7 F 7 / 0 0

C 0 7 B 6 1 / 0 0

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

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