

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 808**

51 Int. Cl.:

C07B 61/00	(2006.01)	C07C 275/34	(2006.01)
C07C 41/22	(2006.01)	C07D 233/60	(2006.01)
C07C 41/26	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
C07C 43/225	(2006.01)	C07F 9/50	(2006.01)
C07C 43/23	(2006.01)		
C07C 67/08	(2006.01)		
C07C 69/734	(2006.01)		
C07C 217/84	(2006.01)		
C07C 265/12	(2006.01)		
C07C 273/18	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2007 E 07714522 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 2003104**

54 Título: **Reactivo para síntesis orgánica y método de reacción de síntesis orgánica con dicho reactivo**

30 Prioridad:

24.03.2006 JP 2006084019

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.09.2015

73 Titular/es:

**JITSUBO CO., LTD. (100.0%)
2-24-16, NAKACHO
KOGANEI-SHI, TOKYO 184-8588, JP**

72 Inventor/es:

**CHIBA, KAZUHIRO;
KIM, SHOKAKU y
KONO, YUSUKE**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 546 808 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Reactivo para síntesis orgánica y método de reacción de síntesis orgánica con dicho reactivo

5 **Campo técnico**

10 [0001] La presente invención se refiere a un reactivo para síntesis orgánica y a un método de reacción de síntesis orgánica que hace uso de este reactivo, y se refiere más detalladamente a un reactivo para síntesis orgánica el cual es un compuesto que cambia rápidamente de un estado en fase líquida a un estado en fase sólida debido a un cambio en la composición de la solución y/o la temperatura de la solución, el cual se proporciona en forma de un compuesto que actúa como sustrato de la reacción o catalizador en una reacción de síntesis orgánica, o el cual se proporciona como compuesto que se une a compuestos que no han reaccionado o subproductos en una reacción de síntesis orgánica, y el cual se puede eliminar fácilmente del sistema de la reacción después de la misma; y se refiere también a un método de síntesis orgánica que hace uso de este reactivo.

15 **Antecedentes de la técnica**

20 [0002] En procesos de reacciones químicas, se usan ampliamente métodos de separación, en forma de sólido, de un componente especificado disuelto en un líquido. Esto es debido a que, solidificando (cristalizando) solamente el componente especificado, se simplifican la separación y/o la purificación después de la reacción. En particular, recientemente, en síntesis de múltiples fases sucesivas, tales como la síntesis de quimiotecas y similares, usadas en la investigación y el desarrollo de productos farmacéuticos, después de completar cada una de las reacciones, solidificando (cristalizando) los compuestos innecesarios, se facilita la eliminación de las sustancias solidificadas (cristalizadas), y es posible evitar que los procesos lleguen a complicarse.

25 [0003] La solidificación (cristalización) de componentes especificados disueltos en una solución de esta manera se implementa cumpliendo condiciones definidas en la relación con propiedades químicas y propiedades físicas de los compuestos, y con el disolvente.

30 [0004] No obstante, en muchos casos las condiciones para la solidificación (cristalización) se deben hallar por experimentación sobre la base del ensayo y error. Especialmente, en síntesis de múltiples fases sucesivas, debido a que es necesario considerar las condiciones de solidificación (cristalización) sobre la base de las propiedades características de los compuestos sintetizados en cada una de las fases, el desarrollo del proceso es muy caro y consume mucho tiempo.

35 [0005] Para resolver dichos problemas, en la técnica anterior se conocían unos medios de uso de un reactivo modificado químicamente, sobre poliestireno o sílice, y de separación del líquido que incluye los productos, y los reactivos, mediante filtración después de la reacción. Con estos reactivos, es posible separar fácilmente compuestos sin reaccionar que se han adicionado en exceso, subproductos, y catalizadores, en una reacción de síntesis orgánica o similares, sin procesos de separación complicados.

45 [0006] Además, el Documento de Patente 1 da a conocer un método para llevar a la práctica una reacción de sustitución nucleófila (reacción de Mitsunobu) de un alcohol para producir un producto deseado, que incluye una etapa de hacer reaccionar un alcohol y un reactivo nucleófilo con un azodicarboxilato y una fosfina, en donde por lo menos uno del azodicarboxilato y la fosfina incluye por lo menos una etiqueta fluorosa (un grupo de retención de un grupo alquilo altamente fluorado o similares). En este caso, por ejemplo, habrá presentes disolventes fluorosos que incluyen perfluorocarbono o similares, como tercera fase sin mezclar con disolventes orgánicos o agua, y los mismos presentan la característica de disolver compuestos que tienen una etiqueta fluorosa. Debido a esto, mediante la adición de un disolvente fluoroso a una fase de reacción uniforme, es posible separar fácilmente un compuesto que se debe separar del producto, y el cual tiene una etiqueta fluorosa.

50 [0007] Además, usando un portador fluoroso que se une selectivamente a una etiqueta fluorosa, es posible separar fácilmente un compuesto que tiene una etiqueta fluorosa mediante extracción sólido-líquido.

55 [0008] Documento de Patente 1: Publicación Japonesa n.º 2005-508890 de la Solicitud PCT.

60 [0009] El documento EP 1 426 101 describe un sistema de disolvente que comprende dos o más disolventes orgánicos individuales o dos o más disolventes orgánicos mezclados, caracterizado porque el estado del sistema de disolventes se puede cambiar de manera reversible, con condiciones de temperatura variables, desde un estado el cual es un sistema de disolventes mezclados compatibilizado homogéneamente en el cual los disolventes orgánicos que constituyen el sistema de disolventes se han compatibilizado homogéneamente y se han mezclado, al otro estado el cual es un sistema de disolventes separados constituido por dos o más fases separadas que están compuestas principalmente de forma respectiva por los dos o más disolventes orgánicos individuales o mezclados que constituyen el sistema de disolventes, y que, cuando el sistema de disolventes es el sistema de disolventes mezclados homogéneamente, un

componente químico que es soluble en solamente uno de los disolventes orgánicos individuales o mezclados se puede disolver incluso en el sistema.

Exposición de la invención

5

Problemas que resuelve la invención

[0010] No obstante, en el caso de utilizar una reacción que haga uso de un reactivo modificado químicamente sobre poliestireno o sílice, para el reactivo portado sobre el poliestireno o sílice, el punto de reacción se encuentra solamente en la interfase sólido-líquido, con lo que la reactividad es normalmente baja. Además, se producía el problema de que no resultaba posible usar este método en muchas reacciones de síntesis en las que se produce un producto mediante la reacción a partir de direcciones estéricamente diversas, dos o más reactivos, ya que la reacción se llevaba a cabo sobre una superficie sólida.

[0011] Además, en el método dado a conocer en el Documento de Patente 1, en el caso de usar un disolvente fluoroso cuando se separa un compuesto que tiene una etiqueta fluorosa, se producía el problema de que los costes de la reacción no se podían mantener a un nivel bajo debido a que los disolventes fluorosos son caros. Además, en el caso de usar un portador fluoroso en la separación de un compuesto que tiene una etiqueta fluorosa, además de utilizar un gel de sílice fluorado caro o similar, la operación de separación es compleja y no se puede llevar a la práctica fácilmente.

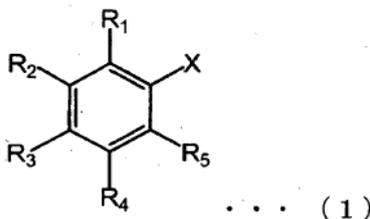
[0012] La presente invención se materializó teniendo en cuenta los anteriores problemas, y tiene el objetivo de proporcionar un reactivo para síntesis orgánica y un método de reacción de síntesis orgánica que haga uso del reactivo, con lo cual se puede llevar a cabo una reacción química en una fase líquida, y además, la separación de los compuestos innecesarios con respecto a la fase líquida después de completar la reacción se puede llevar a cabo fácilmente y también con unos costes bajos.

Medios para resolver los problemas

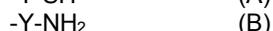
[0013] Los presentes inventores han llevado a cabo una laboriosa investigación con el fin de resolver los problemas anteriores. Como consecuencia, han llegado a la presente invención y han completado la misma, descubriendo que, usando un reactivo para síntesis orgánica que incluye un grupo aromático que tiene un grupo hidrófobo especificado, y que tiene la propiedad de cambiar de manera reversible desde un estado de fase líquida a un estado de fase sólida de acuerdo con los cambios de la composición de la solución y/o la temperatura de la solución, es posible llevar a cabo la separación de compuestos innecesarios de la fase líquida después de completar la reacción, de manera sencilla y además con unos costes bajos.

[0014] Específicamente, la presente invención aporta lo siguiente.

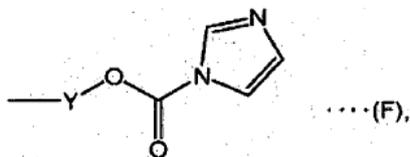
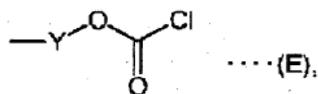
[0015] El primer aspecto de la invención proporciona un reactivo para síntesis orgánica el cual se puede usar para reacciones de síntesis orgánica, mostrado en la siguiente Fórmula Química (1), que tiene la propiedad de cambiar de manera reversible desde un estado de fase líquida a un estado de fase sólida de acuerdo con los cambios en la composición de la solución y/o la temperatura de la solución.



en donde R_2 y R_4 son un grupo docosiloxi ($C_{22}H_{45}O-$), R_1 , R_3 y R_5 son hidrógeno y X representa un sitio activo para reactivo que se muestra mediante las siguientes fórmulas (A), (B), (E), (F), (G), (K), (L), (M) o (M'):

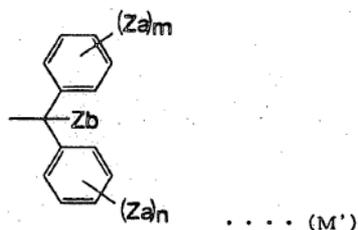
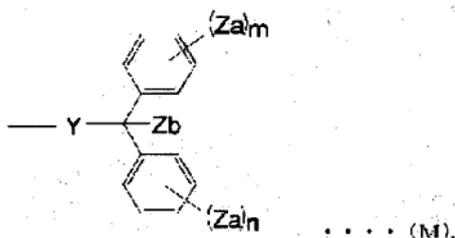
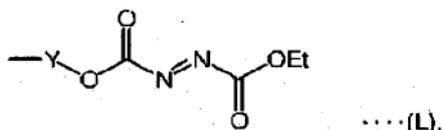
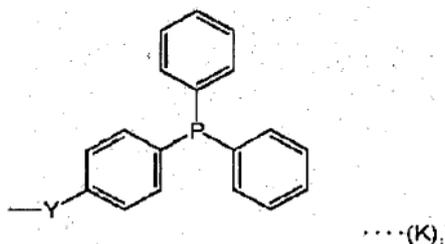


50



-Y-Br

(G),



5

en donde Y es un grupo alquileo con un número de carbonos de 1 a 10, m y n son independientemente 0 ó 1, Za es un átomo de cloro o un átomo de bromo, y Zb es un grupo hidroxilo, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

10

[0016] El reactivo para síntesis orgánica de acuerdo con el primer aspecto se puede disolver uniformemente con una alta concentración en muchos disolventes orgánicos, y puede reaccionar con un alto grado de reactividad con otros compuestos en muchos disolventes orgánicos.

15

[0017] Además, el reactivo para síntesis orgánica de acuerdo con el primer aspecto también se puede usar principalmente como captador (*scavenger*) nucleófilo, captador electrófilo, bloque de construcción de síntesis, acelerador de reacciones, agente de condensación, o ligando de metales. Concretamente, se puede usar en una amplia gama de aplicaciones, como sustancia de reacción para sustancias innecesarias tales como subproductos, catalizadores, y un sustrato de reacción que no haya reaccionado y similares, como sustrato de reacción en una reacción de síntesis orgánica, y como catalizador o acelerador de reacciones en una reacción de síntesis orgánica, y adicionalmente, presenta la propiedad de cambiar reversiblemente desde un estado de fase líquida a un estado de fase

sólida de acuerdo con los cambios en la composición de la solución y/o la temperatura de la solución, y por lo tanto se puede separar fácilmente del sistema de reacción mediante solidificación después de la reacción.

5 [0018] De esta manera, cualesquiera compuestos adicionados a un sistema de reacción, y subproductos generados en el sistema de reacción, se pueden separar fácilmente del sistema de reacción, o se puede adicionar un sustrato de reacción o acelerador de reacciones especificado al sistema de reacción como compuesto que se puede separar posteriormente de manera sencilla, y el mismo se puede separar fácilmente del sistema de reacción después de completar la reacción.

10 [0019] Además, en una reacción que hace uso del reactivo para síntesis orgánica de primer aspecto, la reacción de síntesis orgánica se puede llevar a cabo con unos costes bajos sin usar reactivos particularmente caros.

15 [0020] En este caso, el “reactivo para síntesis orgánica” indica todos los reactivos utilizados para llevar a cabo reacciones de síntesis orgánica, o procesos después de la reacción, e incluye sustratos de reacción, aceleradores de reacciones, y bloques de construcción de síntesis, y similares. El reactivo para síntesis orgánica de acuerdo con la presente invención no está limitado particularmente en términos de la cantidad utilizada, y se puede usar en cualquier situación tal como el caso en el que se utilicen grandes cantidades industriales, o el caso en el que se utilicen cantidades pequeñas para ensayos, investigación o similares. En la presente invención, en particular, el compuesto tiene una estructura tal como la que se muestra en la Fórmula Química (1).

20 [0021] Además, el “reactivo para síntesis orgánica” de la presente invención tiene un “grupo portador hidrófobo” como parte del mismo. En la presente invención, “grupo portador hidrófobo” indica, en el compuesto (1), un sitio que tiene un grupo hidrófobo, y específicamente, en la Fórmula Química (1), indica una parte que excluye la parte activa de reactivo y la cual es X.

25 [0022] Además, “captador nucleófilo” indica un compuesto que se puede unir a reactivos electrófilos en exceso que permanecen sin reaccionar con otras sustancias del sustrato de reacción entre reactivos electrófilos usados en una reacción química, y a compuestos que presentan electrofilia y que se producen como subproductos de reacción, y además a un sustrato de reacción que no ha reaccionado.

30 [0023] La expresión “captador electrófilo” indica un compuesto que se puede unir a reactivos nucleófilos en exceso que permanecen sin reaccionar con otras sustancias del sustrato de reacción entre reactivos nucleófilos utilizados en una reacción química, y a compuestos que presentan nucleofilia y los cuales se generan como subproductos de reacción, y además a un sustrato de reacción que no ha reaccionado.

35 [0024] La expresión “bloque de construcción de síntesis” indica un intermedio proporcionado para la reacción de síntesis orgánica del compuesto deseado en la presente invención, e indica una expresión general para un compuesto que puede comunicar una actividad de reactivo arbitraria a un sustrato de reacción introduciendo un grupo funcional especificado, por medio de enlace químico en un sustrato de reacción arbitrario.

40 [0025] La expresión “agente de condensación” indica un compuesto que actúa para acelerar una reacción de condensación por deshidratación mediante la aceleración de la eliminación de grupos hidroxilo e hidrógeno activos de un sustrato de reacción en una reacción de condensación por deshidratación tal como una reacción de síntesis de éster, reacción de síntesis de amida, reacción de síntesis de éter o similares.

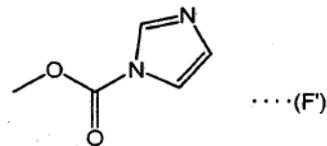
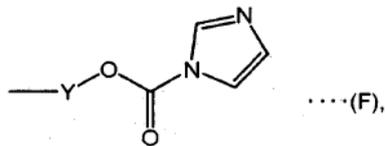
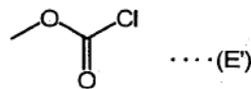
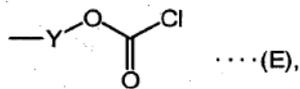
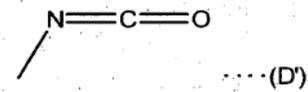
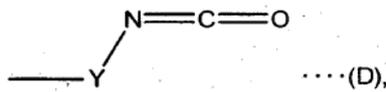
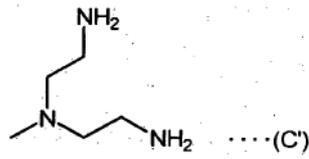
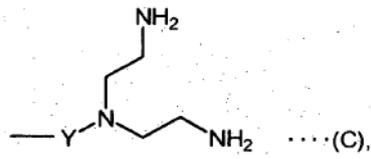
45 [0026] La expresión “ligando de metales” indica un compuesto que tiene un grupo atómico el cual se puede coordinar y unir a un ion metálico adicionado como catalizador o acelerador de la reacción en una reacción de síntesis orgánica.

50 [0027] Además, “acelerador de reacciones” indica un compuesto que puede acelerar una reacción de síntesis orgánica mediante adición a un sistema de reacción, y pueden mencionarse por ejemplo, ácidos, bases, catalizadores y similares.

55 [0028] En la presente memoria descriptiva se describe también un reactivo para síntesis orgánica de acuerdo con el primer aspecto, caracterizado por que, en la Fórmula Química (1), X es un grupo funcional mostrado con (A) a (M), o (A') a (M') a continuación.

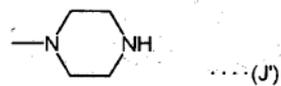
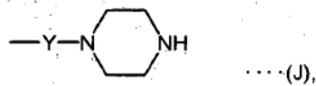
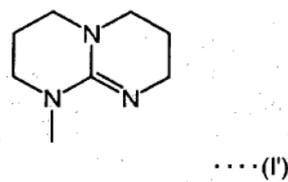
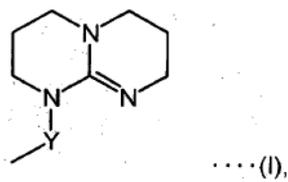
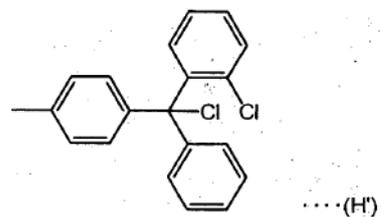
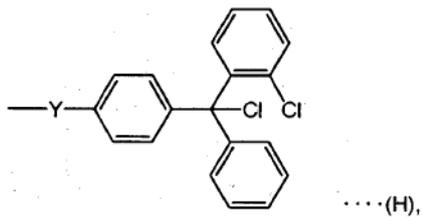
60

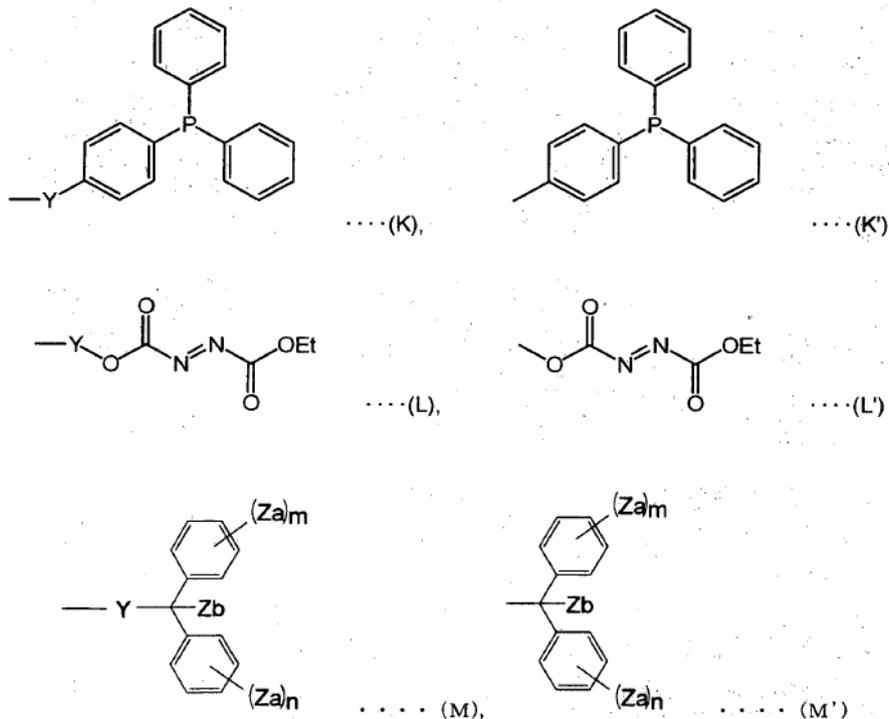
-Y-SH	(A),
-SH	(A')
-Y-NH ₂	(B),
-NH ₂	(B')



-Y-Br
-Br (G),
(G')

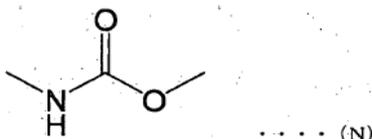
5



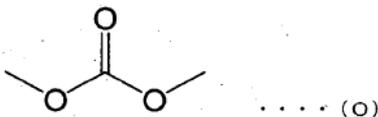


(en las fórmulas (A) a (M), Y es un enlace éster, un enlace éter, un enlace amida, un enlace tioéster, un enlace sulfuro, un enlace urea, un enlace carbamato, o un enlace carbonato, o un grupo alquileo con un número de carbonos de 1 a 10 que puede presentar dichos enlaces. Además, en las fórmulas (M) y (M'), m y n son independientemente 0 ó 1, Za es un átomo de cloro o un átomo de bromo, Zb es un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, o un átomo de bromo).

[0029] En este caso, un “enlace carbamato” es el enlace químico que se muestra en la Fórmula Química (N).



[0030] Además, un “enlace carbonato” es el enlace químico que se muestra en la Fórmula Química (O).



[0031] El reactivo para síntesis orgánica se puede usar para las siguientes aplicaciones. A saber, en el caso que entre los compuestos (1) indicados en el segundo aspecto, X es el sitio activo del reactivo, mostrado mediante Fórmula Química (A) a (C) o (A') a (C'), puesto que presenta un centro de reacción que tiene nucleofilia, tal como un grupo tiol, un grupo amino, o similares, el mismo se puede usar como captador nucleófilo.

[0032] Además, en el caso de que entre los compuestos (1) que se muestran en el segundo aspecto, X sea un sitio activo del reactivo, indicado mediante las Fórmulas Químicas (D) a (H), o (D') a (H'), puesto que tiene un centro de reacción que presenta electrofilia, tal como un átomo de carbono de carbonilo, o similar, el mismo se puede usar como captador electrófilo, además, también en el caso de que entre los compuestos (1), X sea un sitio activo para reactivo, que se muestra mediante las Fórmulas Químicas (M), o (M'), puesto que el átomo de carbono al cual está unido un grupo hidroxilo, y el átomo de carbono al cual está unido un átomo de halógeno, no unido directamente a un anillo benceno, presentan electrofilia, el mismo se puede usar como captador electrófilo.

[0033] Por otra parte, en el caso de que entre los compuestos (1) antes descritos, X sea un sitio activo para reactivo mostrado mediante las Fórmulas Químicas (A) a (H), o (A') a (H'), puesto que los cambios estructurales para un compuesto que presenta actividad de reactivo arbitraria son posibles por medio de un enlace sulfuro, un enlace tioéster, un enlace amino, un enlace amida, un enlace carbamato, un enlace urea, un enlace carbonato, un enlace éter, o un enlace éster, el mismo también se puede usar como bloque de construcción de síntesis.

5 [0034] En el caso de que entre los compuestos (1) descritos anteriormente, X sea un sitio activo para reactivo mostrado mediante las Fórmulas Químicas (I), (J), (I') o (J'), puesto que un grupo amino o similar presenta una fuerte basicidad, el mismo se puede usar como acelerador de reacciones en calidad de base fuerte. A saber, estos compuestos, como bases fuertes, capturando hidrógeno activo de una parte del sustrato de reacción, se pueden usar como aceleradores de la reacción para reacciones nucleófilas, reacciones de desprotección, reacciones de esterificación de ácidos carboxílicos, reacciones de alquilación de metilenos activos, reacciones de alquilación de aminas, reacciones de alquilación de fenoles, reacciones de alquilación de tioles, y similares.

10 [0035] En el caso de que entre los compuestos (1) antes descritos, X sea un sitio activo para reactivo mostrado mediante las Fórmulas Químicas (K), o (K'), el par de electrones, que no se han unido, del átomo de fósforo es donado a un átomo de metal, y adicionalmente, un par de electrones se vuelve a donar desde el átomo de metal al orbital n de la fosfina terciaria. Debido a esto, dichos compuestos pueden formar enlaces de coordinación fuertes con átomos metálicos.

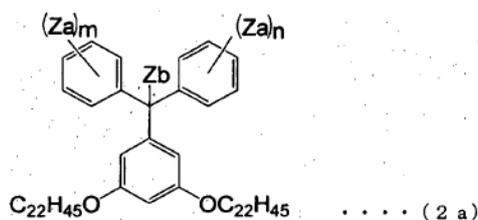
15 [0036] Además, en el caso de que entre los compuestos (1) antes descritos, X sea un sitio activo para reactivo mostrado mediante las Fórmulas Químicas (K), (L), (K') o (L'), puesto que (K) o (K') actúan de la misma manera que la trifenilfosfina, y además, puesto que (L) o (L') actúan de la misma manera que el azodicarboxilato de dietilo, estos se pueden usar como agentes de condensación para muchas reacciones de condensación conocidas públicamente como reacciones de Mitsunobu.

20 [0037] La presente invención proporciona un reactivo para síntesis orgánica, en donde en la Fórmula Química (1), R₂ y R₄ son un grupo docosiloxi (C₂₂H₄₅O-), y R₁, R₃ y R₅ son hidrógeno.

25 [0038] Puesto que el reactivo para síntesis orgánica de acuerdo con la presente invención tiene dos grupos docosiloxi, el mismo se puede disolver uniformemente con una alta concentración en muchos disolventes orgánicos, y puede reaccionar con un alto grado de reactividad con otros compuestos en muchos disolventes orgánicos.

30 [0039] En una realización, la invención proporciona un reactivo para síntesis orgánica de acuerdo con el tercer aspecto, en donde en la Fórmula Química (1), el sitio activo para reactivo (X) es un grupo funcional que se muestra mediante la fórmula (M) o (M').

[0040] El reactivo para síntesis orgánica de acuerdo con esta realización es específicamente el compuesto que se muestra mediante la Fórmula Química (2a).

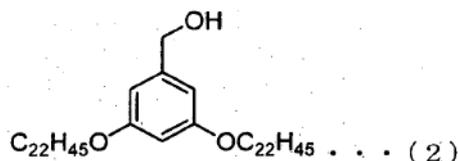


35 (En la Fórmula (2a), m y n son independientemente 0 ó 1, Za es un átomo de cloro, o un átomo de bromo, Zb es un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, o un átomo de bromo).

40 [0041] Puesto que el reactivo para síntesis orgánica según esta realización tiene un grupo hidroxilo, un átomo de cloro, o un átomo de bromo, el mismo se puede usar como captador electrófilo. Además, puesto que el reactivo para síntesis orgánica según esta realización tiene dos grupos docosiloxi, el mismo se puede disolver uniformemente con una alta concentración en muchos disolventes orgánicos, y puede reaccionar con un alto grado de reactividad con otros compuestos en muchos disolventes orgánicos.

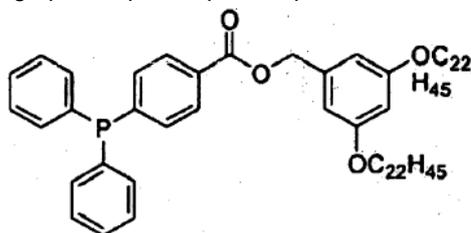
45 [0042] En otra realización, la invención proporciona un reactivo para síntesis orgánica de acuerdo con el primer aspecto, en donde en la Fórmula Química (1), el sitio activo para reactivo X es un grupo hidroximetilo, y R₂ y R₄ son un grupo docosiloxi (C₂₂H₄₅O-), y R₁, R₃ y R₅ son hidrógeno.

50 [0043] En otras palabras, la invención según esta realización es un reactivo para síntesis orgánica mostrado mediante la siguiente Fórmula Química (2) el cual se puede usar para síntesis orgánica.



[0044] Puesto que el reactivo para síntesis orgánica de acuerdo con esta realización tiene un grupo hidroxilo, el mismo se puede usar como captador nucleófilo. Además, puesto que el reactivo para síntesis orgánica según esta realización tiene dos grupos docosiloxi, el mismo se puede disolver uniformemente con una alta concentración en muchos disolventes orgánicos, y puede reaccionar con un alto grado de reactividad con otros compuestos en muchos disolventes orgánicos.

[0045] En otra realización, la presente invención proporciona un reactivo para síntesis orgánica el cual se puede usar para reacciones de síntesis orgánica, y que se muestra en la Fórmula Química (10), y que presenta la propiedad de cambiar reversiblemente desde un estado de fase líquida a un estado de fase sólida de acuerdo con cambios en por lo menos una opción seleccionada del grupo compuesto por composición de la solución y temperatura de la solución.



(10)

[0046] En otra realización, la invención proporciona un método de reacción de síntesis orgánica que hace uso del reactivo para síntesis orgánica que se ha descrito anteriormente, y que comprende una etapa de reacción en la que se lleva a cabo una reacción en donde el reactivo para síntesis orgánica se disuelve en un sistema de reacción donde el sitio activo para reactivo X de Fórmula Química (1), el hidroximetilo de Fórmula Química (2) o el sitio activo para reactivo de Fórmula Química (10) participa en la reacción, y después de esto, una etapa de separación en la que se separan el reactivo para síntesis orgánica y el reactivo para síntesis orgánica que ha reaccionado.

[0047] Prestando atención al reactivo para síntesis orgánica dado a conocer en la anterior Fórmula Química (2), la invención es un método de reacción de síntesis orgánica que hace uso del reactivo para síntesis orgánica de Fórmula Química (2), y que comprende una etapa de reacción en la que se lleva a cabo una reacción donde el reactivo para síntesis orgánica se disuelve en un sistema de reacción donde el grupo hidroxilo de la Fórmula Química (2) participa en la reacción, y después de esto, una etapa de separación en la que se separan el reactivo para síntesis orgánica y el reactivo para síntesis orgánica que no ha reaccionado.

[0048] En el método de reacción de síntesis orgánica de acuerdo con la presente invención, en la etapa de reacción, es posible llevar a cabo una reacción química para producir el compuesto deseado, usando el reactivo para síntesis orgánica que se ha descrito anteriormente. Además, puesto que es posible separar, mediante la etapa de separación, subproductos que tienen un grupo portador hidrófobo del reactivo para síntesis orgánica entre los subproductos producidos mediante la reacción química, y el reactivo para síntesis orgánica adicionado al sistema de reacción en exceso y que permanece sin reaccionar, es posible llevar a cabo fácilmente un procedimiento de separación de otros componentes con respecto al compuesto deseado.

[0049] Además, en la etapa de reacción del método de reacción de síntesis orgánica de acuerdo con la presente invención, también es posible adicionar un reactivo para síntesis orgánica además de cualquier reacción química para obtener el compuesto deseado, y hacer reaccionar el reactivo para síntesis orgánica con sustrato de reacción en exceso adicionado en exceso al sistema de reacción y subproductos.

[0050] En este caso, "método de reacción de síntesis orgánica" indica un método para producir, mediante una reacción de síntesis orgánica, un compuesto deseado, y en la presente invención, en particular, indica un método que usa el reactivo para síntesis orgánica dado a conocer anteriormente. El método de reacción de síntesis orgánica de la presente invención no se limita particularmente en cuanto a la cantidad usada del reactivo para síntesis orgánica, y se puede llevar a cabo con cualquier cantidad, tal como la situación en la que se usa el reactivo para síntesis orgánica en grandes cantidades industriales, o en la situación en la que se usan cantidades pequeñas en ensayos e investigación.

[0051] Además, la etapa de separación en el método de reacción de síntesis orgánica de acuerdo con la sexta realización incluye una etapa de cristalización y separación del reactivo para síntesis orgánica, y el reactivo para síntesis orgánica que no ha reaccionado, por medio del cambio de la composición de la solución y/o por medio del cambio de la temperatura de la solución. Concretamente, puesto que el reactivo para síntesis orgánica dado a conocer anteriormente

reacciona rápidamente a los cambios de la composición del disolvente y/o la temperatura del disolvente, usando unos medios para cambiar la composición y/o la temperatura del disolvente, el reactivo para síntesis orgánica o el reactivo para síntesis orgánica que no ha reaccionado se puede cristalizar, y el reactivo para síntesis orgánica y el reactivo para síntesis orgánica después de la reacción se pueden cristalizar y separar fácilmente en un estado en el que el compuesto deseado de la síntesis permanece en la solución.

[0052] Como medios para cambiar la composición de la solución, por ejemplo, se pueden mencionar los medios de adición de otro disolvente al sistema de reacción, tal como un disolvente pobre con respecto al reactivo para síntesis orgánica, o los medios de concentración del disolvente. Como medios para cambiar la temperatura de la solución, se pueden mencionar por ejemplo los medios de enfriamiento de la solución.

Efectos de la invención

[0053] De acuerdo con la presente invención, el reactivo para síntesis orgánica se puede disolver uniformemente en muchos disolventes orgánicos, y por lo tanto se puede hacer reaccionar con un alto grado de reactividad con otros compuestos. Además, después de la reacción, es posible realizar una elección de entre muchos métodos de separación, tales como un método de separación sólido-líquido cristalizando el reactivo para síntesis orgánica, y el reactivo para síntesis orgánica que no ha reaccionado, o un método de extracción líquido-líquido adicionando un disolvente de separación el cual sea inmisible con el disolvente de reacción, y fraccionando el reactivo para síntesis orgánica y el reactivo para síntesis orgánica que no ha reaccionado, en el disolvente de separación. Puesto que las condiciones de separación de estos métodos de separación se pueden determinar uniformemente basándose en las propiedades del reactivo para síntesis orgánica, no es necesario considerar las condiciones de separación basándose en las propiedades características o similares de cada reacción de síntesis orgánica. Esto no solamente simplifica el desarrollo del proceso, sino que también posibilita, por ejemplo, la aceleración de la investigación y el desarrollo de productos farmacéuticos y similares mediante síntesis de quimiotecas y similares, y esto a su vez puede contribuir a innovaciones técnicas en la industria bioquímica y la industria química.

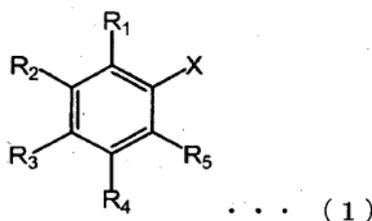
[0054] Además, las reacciones de síntesis orgánica que utilizan el reactivo de síntesis orgánica de la presente invención no usan compuestos especialmente caros, y por lo tanto la reacción de síntesis orgánica se puede llevar a cabo con unos costes bajos.

Modo preferido para llevar a cabo la invención

[0055] A continuación se describen detalladamente realizaciones de la invención. Estas realizaciones no limitan en modo alguno el reactivo para síntesis orgánica o el método de reacción de síntesis orgánica que hace uso de este reactivo de la presente invención, y se pueden realizar modificaciones apropiadas dentro del alcance de los objetivos de la presente invención.

Reactivo para síntesis orgánica

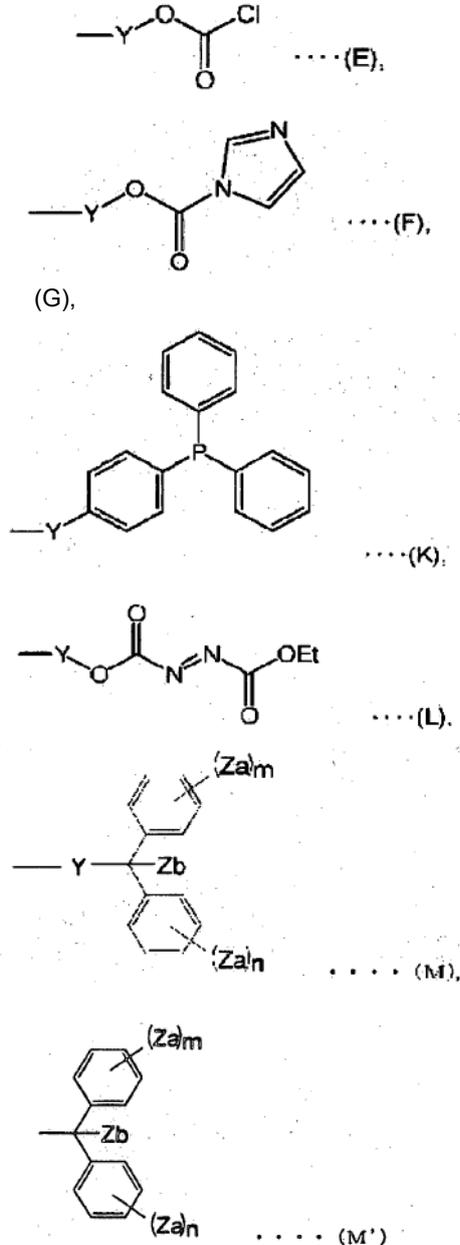
[0056] El reactivo para síntesis orgánica de acuerdo con la presente realización se muestra mediante la Fórmula Química (1):



en donde R_2 y R_4 son un grupo dicosiloxi ($C_{22}H_{45}O-$), R_1 , R_3 y R_5 son hidrógeno y X representa un sitio activo para reactivo que se muestra mediante las siguientes fórmulas (A), (B), (E), (F), (G), (K), (L), (M) o (M'):

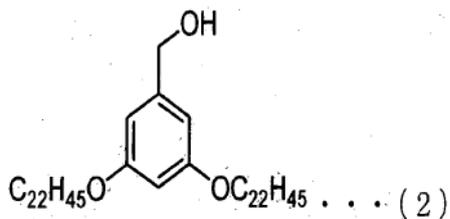


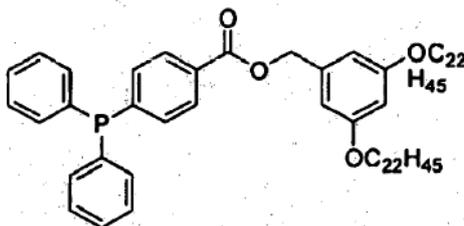
-Y-Br



5 en donde Y es un grupo alquileo con un número de carbonos de 1 a 10, m y n son independientemente 0 ó 1, Za es un átomo de cloro o un átomo de bromo, y Zb es un grupo hidroxilo, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

[0057] En otra realización, el reactivo para síntesis orgánica según la presente invención se muestra en la siguiente Fórmula Química 2 ó Fórmula Química 10:





(10)

[0058] Puesto que los anteriores compuestos tienen por lo menos dos grupos hidrófobos, los mismos pueden presentar una hidrofobicidad suficiente, y se pueden disolver en una amplia gama de disolventes orgánicos, y además, debido a que la posición 3 y la posición 5 con respecto a X (R_2 y R_4) de los compuestos se sustituyen por un grupo alcoxilo los mismos también son estables con respecto al tratamiento con ácidos, y resultan especialmente adecuados para el reactivo para síntesis orgánica de la presente invención.

Sitio activo del reactivo

[0059] En la Fórmula Química (1), X indica un sitio activo para reactivo según se ha definido.

[0060] Concretamente, el compuesto mostrado mediante la anterior Fórmula Química (2) es un reactivo para síntesis orgánica, en donde en la Fórmula Química (1), X es un grupo hidroximetilo, R_2 y R_4 son docosiloxi ($C_{22}H_{45}O-$), R_1 , R_3 y R_5 son hidrógeno.

[0061] En este caso, el compuesto mostrado con la Fórmula Química (2) tiene un grupo hidroxilo, y puesto que presenta nucleofilia, el mismo se puede usar como captador nucleófilo.

Método de elaboración del reactivo para síntesis orgánica

[0062] El método de elaboración del reactivo para síntesis orgánica indicado en las fórmulas anteriores no está particularmente limitado, sino que se puede sintetizar en general mediante diversas reacciones, tales como la siguiente.

[0063] Un compuesto que tiene una pluralidad de grupos hidroxilo fenólicos, tales como ácido metil gálico, y un alquilo bromado de cadena larga se hacen reaccionar en N,N-dimetilformamida, bajo condiciones básicas, para producir un compuesto aromático que tiene un grupo alcoxilo. A continuación, un sitio éster se convierte en el otro grupo de sustitución para inducir el compuesto deseado mediante una sustitución del grupo funcional a través de unos medios conocidos públicamente, o el compuesto aromático se combina en un sitio activo para reactivo preparado especialmente en un formato arbitrario con enlaces para elaborar el reactivo de la presente realización.

Método de reacción de síntesis orgánica

[0064] El reactivo para síntesis orgánica de la presente realización se puede usar con el mismo método de utilización que el reactivo usado en las reacciones de síntesis orgánica de fase líquida de la técnica anterior que no presentan un grupo portador hidrófobo. Concretamente, en un estado en el que el sustrato de reacción que se va hacer reaccionar se disuelve o dispersa en un disolvente, se adiciona un reactivo para síntesis orgánica que tiene un grupo portador hidrófobo, y se lleva a cabo una reacción. En este caso, como disolvente utilizado en el sistema de reacción, es posible usar un disolvente orgánico general en la reacción, aunque debido a que la reactividad se incrementa a medida que aumenta la solubilidad del reactivo para síntesis orgánica en el disolvente, es preferible seleccionar un disolvente para el cual la solubilidad del reactivo para síntesis orgánica es alta. Específicamente, son preferibles tetrahidrofurano, diclorometano, dietiléter, hexano, ciclohexano, N,N-dimetilformamida y similares, aunque no hay una limitación particular a ellos. Para confirmar la progresión de la reacción, se pueden aplicar los mismos métodos utilizados para reacciones de síntesis orgánica generales de fase líquida. Concretamente, para realizar un seguimiento de la reacción se pueden usar cromatografía con gel de sílice de capa fina, cromatografía líquida de alta velocidad, y similares.

Etapas de reacción

[0065] En la etapa de reacción, haciendo reaccionar un sustrato de reacción especificado y el reactivo para síntesis orgánica, o utilizando el reactivo para síntesis orgánica como acelerador de reacciones en una reacción química especificada, es posible obtener el compuesto deseado. Además, es posible llevar a cabo una reacción química arbitraria con el fin de obtener el compuesto deseado, y hacer reaccionar sustrato de reacción residual que se ha adicionado en exceso en el sistema de reacción, y subproductos, con el reactivo para síntesis orgánica.

Uso del reactivo para síntesis orgánica como bloque de construcción de síntesis

5 **[0066]** En el caso de utilizar el reactivo para síntesis orgánica como bloque de construcción de síntesis, por ejemplo, se puede considerar el uso del reactivo para síntesis orgánica como sustrato de reacción en una reacción de adición nucleófila, una reacción de sustitución nucleófila, una reacción de condensación por deshidratación, y similares. Como reactivo para reacción de síntesis orgánica que se puede usar en una reacción del tipo mencionado, no existe ninguna limitación particular, y por ejemplo, en el reactivo para síntesis orgánica mostrado en la Fórmula Química (1), se puede mencionar un reactivo para síntesis orgánica en el que X sea un sitio activo para reactivo mostrado mediante (A), (B), (E), (G), (K), (L), (M), o (M'). Como disolvente utilizado para la reacción, se puede usar cualquier disolvente que se pueda utilizar comúnmente para estas reacciones, y en la presente realización, desde el punto de vista de la solubilidad del reactivo para síntesis orgánica que tiene un grupo portador hidrófobo, es posible utilizar tetrahidrofurano, diclorometano, un disolvente mixto de ciclohexano/N,N-dimetilformamida y similares.

Uso del reactivo para síntesis orgánica como acelerador de reacciones

15 **[0067]** El reactivo para síntesis orgánica de la presente realización se puede usar como acelerador de reacciones. El efecto como acelerador de reacciones depende de las propiedades del sitio activo para reactivo, correspondiente al reactivo para síntesis orgánica, por ejemplo, el grado de acidez y basicidad, la actividad catalítica y similares. Un sitio activo para reactivo que presente dichas propiedades se puede introducir sobre un grupo portador hidrófobo utilizando un bloque de construcción de síntesis.

20 **[0068]** No existe ninguna limitación particular sobre el reactivo para síntesis orgánica que se puede utilizar como acelerador de reacciones. Por ejemplo, la presente descripción describe un reactivo para síntesis orgánica presentado mediante la Fórmula Química (1), donde X es un sitio activo para reactivo que se muestra con (I), (J), (I') o (J'). Estos reactivos para síntesis orgánicas presentan una fuerte basicidad, y captando hidrógenos activos del sustrato de reacción, pueden acelerar reacciones nucleófilas, reacciones de desprotección, reacción de esterificación de ácidos carboxílicos, reacciones de alquilación de metilo activo, reacciones de alquilación de aminas secundarias, reacciones de alquilación de fenoles, y reacciones de alquilación de tioles.

Aceleración de reacciones de desprotección

30 **[0069]** Se puede usar un reactivo para síntesis orgánica que tenga una fuerte basicidad, por ejemplo, para la reacción de desprotección de un grupo Fmoc (grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo), conocido como grupo protector de grupos amino, y similares, aunque dicho reactivo no se limita particularmente a estas reacciones. Como disolvente usado para la reacción, se puede utilizar cualquiera que se pueda usar comúnmente para dichas reacciones, y en la presente realización, desde el punto de vista de la solubilidad del reactivo para síntesis orgánica que tiene un grupo portador hidrófobo, es posible utilizar tetrahidrofurano, diclorometano, un disolvente listo de ciclohexano/N,N-dimetilformamida y similares.

40 **[0070]** La cantidad adicionada del reactivo para síntesis orgánica usado en la reacción puede ser fijada apropiadamente por aquellos versados en la materia teniendo en cuenta la solubilidad del reactivo para síntesis orgánica en el disolvente utilizado, la constante de equilibrio correspondiente al equilibrio ácido-base de los grupos básicos, la estequiometría de la reacción, y similares, y en general, es preferible adicionar entre uno y cinco veces la cantidad requerida teóricamente.

45 **[0071]** Además, un reactivo para síntesis orgánica con una fuerte basicidad, de la misma manera que su uso como acelerador de una reacción de desprotección, se puede utilizar como acelerador de una reacción nucleófila, una reacción de desprotección, una reacción de esterificación de un ácido carboxílico, una reacción de alquilación de un metileno activo, una reacción de alquilación de una amina, una reacción de alquilación de un fenol, una reacción de alquilación de un tiol, y similares. En estos casos, es posible utilizar el mismo disolvente como el disolvente utilizado para una reacción de desprotección, y además, es posible acelerar la reacción adicionando el reactivo para síntesis orgánica en una cantidad que sea igual a la correspondiente del reactivo para síntesis orgánica utilizado con el fin de acelerar reacciones de desprotección.

Uso del reactivo para síntesis orgánica como agente de condensación

55 **[0072]** El reactivo para síntesis orgánica de la presente realización se puede usar como agente de condensación. Por ejemplo, el reactivo para síntesis orgánica se puede usar como agente de condensación sustituyendo la trifenilfosfina y el azodicarboxilato de dietilo requeridos en la reacción de condensación por deshidratación, conocida públicamente como reacción de Mitsunobu. En calidad de dicho reactivo para síntesis orgánica, la presente memoria descriptiva describe por ejemplo, en el reactivo para síntesis orgánica mostrado en la Fórmula Química (1), un reactivo para síntesis orgánica donde X es un sitio activo para reactivo mostrado con (K), (L), (K') o (L').

60 **[0073]** La reacción de condensación por deshidratación que se puede utilizar en la presente realización no está limitada particularmente, y se pueden mencionar, por ejemplo, reacciones de síntesis de éster, reacciones de síntesis de amida y reacciones de síntesis de éter. El disolvente usado para la reacción no está limitado en particular si el mismo es un disolvente que se puede usar comúnmente para dichas reacciones, y en la presente realización, desde el punto de vista

de la solubilidad del reactivo para síntesis orgánica que tiene un grupo portador hidrófobo, es posible utilizar tetrahidrofurano, diclorometano, disolvente mixto de ciclohexano/N,N-dimetilformamida y similares.

5 [0074] La cantidad adicionada del reactivo para síntesis orgánica utilizado en la reacción puede ser fijada apropiadamente por los versados en la materia teniendo en cuenta, por ejemplo, en el caso de una reacción de Mitsunobu, la solubilidad del reactivo para síntesis orgánica con respecto al disolvente utilizado, la estequiometría de la reacción de Mitsunobu, y similares, y en caso de que se adicione el reactivo para síntesis orgánica como sustancia sustituta de trifenilfosfina, es preferible adicionar entre 1 y 5 equivalentes con respecto a un equivalente del grupo hidroxilo deshidratado, y en caso de una adición como sustancia sustituta para azodicarboxilato de dietilo, es preferible
10 adicionar entre 1 y 5 equivalentes con respecto a un equivalente del grupo hidroxilo deshidratado.

Uso del reactivo para síntesis orgánica como captador nucleófilo y captador electrófilo

15 [0075] Usando el reactivo para síntesis orgánica para la presente realización como captador nucleófilo y captador electrófilo, es posible capturar reactivos electrófilos o reactivos nucleófilos adicionados en exceso y que permanecen sin reaccionar en el líquido de reacción, y compuestos que presentan electrofilia y nucleofilia producidos en forma de subproductos en la reacción química. Alternativamente, en el caso en el que el reactivo para síntesis orgánica para la presente realización se use como captador nucleófilo, y captador electrófilo, también es posible unirlo al sustrato de reacción que no ha reaccionado, y hacer que la reacción prosiga sobre el reactivo para síntesis orgánica. El reactivo
20 para síntesis orgánica que se puede utilizar en tales reacciones no está limitado en particular, y por ejemplo, en el reactivo para síntesis orgánica mostrado en la Fórmula Química (1), se puede mencionar un reactivo para síntesis orgánica en el que el sitio activo para reactivo X se muestra mediante (A) y (B) si se trata de un captador nucleófilo, o en el que el sitio activo para reactivo X se muestra con (E), (F), (G) y (M), o (M') si se trata de un captador electrófilo.

25 [0076] La cantidad adicionada del reactivo para síntesis orgánica usado en la reacción puede ser fijada apropiadamente por aquellos versados en la materia teniendo en cuenta la solubilidad del reactivo para síntesis orgánica con respecto al disolvente utilizado, y la electrofilia y nucleofilia del compuesto a capturar y similares, y es preferible adicionar entre 1 y 5 equivalentes del reactivo para síntesis orgánica con respecto a un equivalente de la cantidad residual esperada del sustrato de reacción nucleófilo o electrófilo.
30

[0077] Para el caso en el que el reactivo para síntesis orgánica de la presente realización se use como captador nucleófilo, por ejemplo, se puede mencionar una forma de uso tal como la siguiente.

35 [0078] Concretamente, en caso de llevar a cabo una reacción de síntesis peptídica utilizando un aminoácido activo en un disolvente mixto de N,N-dimetilformamida/propionitrilo, se forma un enlace peptídico cuando se adiciona una cantidad en exceso del aminoácido activado, con respecto al grupo amino N terminal del péptido. Debido a que el aminoácido activo en exceso, que queda en el sistema de reacción, presenta electrofilia, resulta sencillo formar un enlace éster con el mismo adicionando el compuesto que se muestra en la Fórmula Química (2). Después de la reacción, adicionando un disolvente tal como ciclohexano o similares, es posible recuperar el captador nucleófilo unido
40 al aminoácido activo de la capa de amida, y en el sistema de reacción queda un péptido al cual está fijado 1 residuo de aminoácido, en el terminal N del péptido antes de la reacción.

Uso del reactivo para síntesis orgánica como reactivo de síntesis peptídica

45 [0079] Entre los reactivos para síntesis orgánica de la presente realización, aquellos que se muestran con la Fórmula Química (1) en donde X indica (M) o (M') se pueden usar como captadores electrófilos, y especialmente se pueden usar como reactivos para síntesis peptídica. En el caso de su uso como reactivo de síntesis peptídica, en el sitio activo para reactivo mostrado con las Fórmulas Químicas (M) y (M'), un átomo de carbono unido al grupo hidroxilo en el sitio activo para reactivo, así como un átomo de carbono unido al átomo de halógeno que no está unido directamente al anillo benceno, presentan electrofilia, y por lo tanto se pueden unir con el grupo carboxilo del aminoácido, y de esta manera la reacción de síntesis peptídica se puede llevar a cabo secuencialmente formando enlaces a un aminoácido activado, en el estado en el que el grupo carboxilo está unido al reactivo para síntesis orgánica.
50

55 [0080] Al completarse la reacción de síntesis peptídica, mediante la adición de ácido al reactivo para síntesis orgánica separado del sistema de reacción, es posible separar de manera sencilla solamente el péptido. En este caso, el reactivo para síntesis orgánica que tiene un sitio activo para reactivo (M) o (M') no activa el grupo carbonilo cuando el aminoácido está unido al reactivo para síntesis orgánica, y por lo tanto no se produce una generación de intermedios que tengan una estructura de oxazolona lo cual conduciría a la racemización del carbono α , y por lo tanto en el proceso de síntesis peptídica, no se produce una racemización del péptido.
60

[0081] Además, las aplicaciones del reactivo para síntesis orgánica que presenta un sitio activo para reactivo (M) o (M') no se limitan a aplicaciones como reactivo para síntesis peptídica. Específicamente, por ejemplo, se pueden mencionar aplicaciones como grupo portador hidrófobo, haciendo reaccionar el reactivo para síntesis orgánica que tiene un sitio

activo para reactivo con el compuesto deseado. Dichos reactivos para síntesis orgánica utilizados como grupo portador hidrófobo quedan incluidos también dentro del alcance de la presente invención.

Uso del reactivo para síntesis orgánica como ligando de metales

5

[0082] Usando el reactivo para síntesis orgánica como ligando de metales, el reactivo para síntesis orgánica puede coordinarse con y capturar iones metálicos adicionados al sistema de reacción como catalizadores o similares. El reactivo para síntesis orgánica que se puede usar para una reacción del tipo mencionado no está limitado en particular, y se puede mencionar, por ejemplo, en el reactivo para síntesis orgánica mostrado en la Fórmula Química (1), un reactivo para síntesis orgánica en el que X es un sitio activo para reactivo mostrado con (K).

10

[0083] La cantidad adicionada del reactivo para síntesis orgánica utilizado en la reacción puede ser fijada apropiadamente por alguien versado en la materia teniendo en cuenta la solubilidad del reactivo para síntesis orgánica con respecto al disolvente, y el número de coordinación normal del ion metálico y similares, y es preferible adicionar entre 1 y 5 equivalentes del reactivo para síntesis orgánica con respecto a un equivalente del ion metálico adicionado.

15

[0084] Para el caso en el que el reactivo para síntesis orgánica se use como captador nucleófilo, captador electrófilo, o ligando de iones metálicos, en la reacción química que precede a la reacción para atrapar los compuestos en exceso y similares, es posible usar un disolvente que se utilice comúnmente en esta reacción, y en la presente realización, desde el punto de vista de la solubilidad del reactivo para síntesis orgánica que tiene un grupo portador hidrófobo, es preferible usar tetrahidrofurano, diclorometano, un disolvente mixto de ciclohexano/N,N-dimetilformamida o similares como disolvente.

20

Etapas de separación

25

[0085] El reactivo para síntesis orgánica de la presente realización reacciona rápidamente a cambios en la composición de la solución y/o la temperatura, y cristaliza. Debido a esto, es posible cristalizar el reactivo para síntesis orgánica utilizando los medios de cambio de la composición y/o la temperatura de la solución. Además, la etapa de separación del reactivo para síntesis orgánica se puede llevar a cabo mediante separación con extracción líquido-líquido, adicionando un disolvente de separación el cual sea inmiscible con el disolvente de reacción utilizado en la etapa de reacción, pero que pueda resolver fácilmente el reactivo para síntesis orgánica.

30

Separación cambiando la composición de la solución

35

[0086] Como medios preferidos para cambiar la composición de la solución, por ejemplo, se pueden mencionar los medios de adición de un disolvente pobre para el reactivo para síntesis orgánica a la solución de la reacción. En este caso, al adicionar un disolvente con una alta afinidad para el disolvente de la reacción, no se produce una separación de fases correspondiente a la fase líquida, y por lo tanto es posible cambiar fácilmente la composición de la solución. Como disolvente pobre, es posible usar cualquier disolvente, y es posible utilizar el mismo disolvente utilizado como disolvente de la reacción, y un disolvente que sea diferente con respecto al disolvente de la reacción. Por ejemplo, en el caso de usar diclorometano, tetrahidrofurano y dietiléter o similares como disolvente de la reacción, es posible usar acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y metanol y similares como disolvente pobre. Adicionando el disolvente pobre al disolvente de la reacción, la polaridad de la solución aumenta, y el reactivo para síntesis orgánica, y el reactivo para síntesis orgánica que no ha reaccionado pueden cristalizar y resulta posible la separación sólido-líquido. Cuando se lleva a cabo la separación sólido-líquido, resulta posible utilizar un filtro de succión tal como, por ejemplo, un embudo de separación, y para completar la separación de los productos con respecto a un reactivo que tiene un grupo portador hidrófobo, se puede usar un filtro de gel de sílice octadecilsililado (ODS) o una columna corta de ODS.

40

45

Separación con concentración de la solución

50

[0087] Como otros medios preferibles para cambiar la composición de la solución, se pueden mencionar por ejemplo los medios de concentración del disolvente de la solución en el cual se disuelven el reactivo para síntesis orgánica y el reactivo para síntesis orgánica que ha reaccionado. En este caso, concentración se refiere a destilar una parte del disolvente. Cuando se destila una parte del disolvente, es preferible llevar a cabo la destilación dentro de un intervalo en el que el reactivo para síntesis orgánica y el reactivo para síntesis orgánica que ha reaccionado, cristalicen, mientras que el compuesto deseado sintetizado no cristaliza. Estas condiciones pueden ser fijadas apropiadamente por alguien versado en la materia teniendo en cuenta la cantidad adicionada del reactivo para síntesis orgánica, la estimación de la cantidad producida del compuesto deseado, la solubilidad de cada compuesto y similares.

55

Separación cambiando la temperatura de la solución

60

[0088] En la etapa de separación, cambiando la temperatura de la solución, es posible cristalizar y separar el reactivo para síntesis orgánica y el reactivo para síntesis orgánica que ha reaccionado. En la presente realización, como medios usados preferentemente para cambiar la temperatura de la solución, no existe ninguna limitación particular siempre que

sean unos medios para cambiar la temperatura de la solución en los cuales se disuelvan el reactivo para síntesis orgánica y el reactivo para síntesis orgánica que ha reaccionado. Específicamente, se pueden mencionar los medios de enfriamiento de la solución. Por ejemplo, en el caso de usar ciclohexano como disolvente de la reacción, mediante enfriamiento a 5 °C o menos, es posible cristalizar el agente para síntesis orgánica y el reactivo para síntesis orgánica que ha reaccionado. Además, en caso de usar N,N-dimetilformamida como disolvente de la reacción, por calentamiento en la etapa de reacción, aumenta la solubilidad del reactivo para síntesis orgánica, y mediante enfriamiento después de la reacción, se pueden cristalizar el reactivo para síntesis orgánica y el reactivo para síntesis orgánica que ha reaccionado.

[0089] En el caso de cristalizar el reactivo para síntesis orgánica cambiando la composición de la solución y la temperatura de la solución, adicionando gel de sílice octadecilsililado, perlas de cristal o similares como semillas de la cristalización, es posible formar fácilmente los cristales.

Separación mediante extracción líquido-líquido

[0090] En la etapa de separación, adicionando un disolvente de separación que no se mezcla con el disolvente de reacción en el cual se disuelve el reactivo para síntesis orgánica en la etapa de reacción, y para el cual la solubilidad del reactivo para síntesis orgánica es mayor que la solubilidad del reactivo para síntesis orgánica en el disolvente de reacción, es posible disolver el reactivo para síntesis orgánica y el reactivo para síntesis orgánica que ha reaccionado, en el disolvente de separación. Separando con un embudo de separación el disolvente de separación en el cual se disuelven el reactivo para síntesis orgánica, y el reactivo para síntesis orgánica que ha reaccionado, es posible separar fácilmente el reactivo para síntesis orgánica, y el reactivo para síntesis orgánica que ha reaccionado, con respecto al disolvente de reacción.

[0091] En la presente realización, el disolvente de separación que se puede usar no está limitado particularmente, y en caso de usar acetonitrilo, propionitrilo y N,N-dimetilformamida o similares como disolvente de la reacción, se pueden usar por ejemplo ciclohexano y decalina o similares.

[0092] Concretamente, por ejemplo, en caso de usar N,N-dimetilformamida como disolvente de la reacción, adicionando ciclohexano como disolvente de separación al sistema de reacción después de completar la reacción química, calentando, y a continuación enfriando, el reactivo para síntesis orgánica, y el reactivo para síntesis orgánica que ha reaccionado se distribuyen selectivamente en la fase de ciclohexano. Separando la fase de ciclohexano con un embudo de separación, es posible obtener una solución de N,N-dimetilformamida de la cual se han eliminado el reactivo para síntesis orgánica, y el reactivo para síntesis orgánica que ha reaccionado.

[0093] En el método de reacción de síntesis orgánica de la presente realización, después de separar el reactivo para síntesis orgánica, es posible llevar a cabo adicionalmente un proceso para separar el reactivo para síntesis orgánica y un grupo atómico unido al sitio activo de reacción, y aislar el grupo atómico separado. En un caso de este tipo, como reactivo que se puede utilizar cuando se separan el reactivo para síntesis orgánica y el grupo atómico unido al sitio activo de reacción, se pueden mencionar trifluoroacetato, y ácidos tales como ácido clorhídrico y similares; bases tales como hidróxido de sodio; así como catalizadores de hidrogenación tales como paladio y similares. Entre ellos, se puede usar preferentemente trifluoroacetato.

Ejemplos

[0094] La presente invención se explica a continuación en referencia a los siguientes Ejemplos, aunque la misma no queda limitada en modo alguno por estos ejemplos.

Ejemplo 1: síntesis de una amina que tiene un grupo portador hidrófobo (ejemplo de referencia)

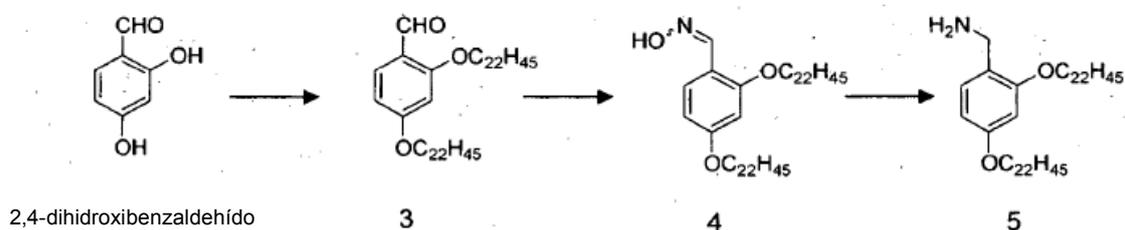
[0095] Un gramo de 2,4-dihidroxibenzaldehído, 8,4 g de 1-bromodocosano, y 6 g de carbonato de potasio se disolvieron en 20 ml de N,N-dimetilformamida, y reaccionaron durante 8 horas bajo un flujo de gas nitrógeno a 80°C. Después de confirmarse que se había completado la reacción mediante cromatografía de capa fina, se adicionaron 20 ml de tolueno y 10 ml de agua al líquido de reacción y los mismos se agitaron durante 5 minutos a 80°C. La capa de tolueno se separó con un embudo de separación y después de una eliminación por destilación del disolvente, se adicionaron 50 ml de metanol y precipitaron cristales. Esta solución se sometió a filtración por succión con un embudo de separación y se mantuvieron 6,97 g de cristales crudos. Después de disolver los cristales crudos en 200 ml de hexano a 70°C y a recristalización a temperatura ambiente, se llevó a cabo nuevamente una filtración por succión con un embudo de separación, y se obtuvieron 4,7 g del compuesto 3 deseado. El rendimiento fue del 85%. Compuesto 3; 2,4-bis(docosilo)benzaldehído.

[0096] A continuación, se separaron 1,9 g de compuesto 3 y los mismos se disolvieron en diclorometano, y se adicionaron y se hicieron reaccionar durante 6 horas a temperatura ambiente 500 mg de clorhidrato de hidroxiamina, y una cantidad en exceso de trietilamina. Después de completarse la reacción, la solución se concentró, y se adicionaron

50 ml de acetonitrilo y el producto cristalizó. Esta solución se filtró por succión con un embudo de separación y se obtuvieron 1,9 g del compuesto 4. El rendimiento fue del 98%. Compuesto 4; oxima de 2,4-bis(docosiloxi)benzaldehído.

5 [0097] Seguidamente, se separaron 770 mg del compuesto 4 y los mismos se disolvieron en tetrahidrofurano, se adicionaron 150 mg de hidruro de litio y aluminio a temperatura ambiente y los mismos se agitaron, y después de esto, se llevó a cabo un calentamiento y un reflujo. Después de confirmarse que se había completado la reacción mediante cromatografía de capa fina, se adicionaron 5 ml de metanol y 50 ml de tolueno y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico, y se lavó con una solución salina saturada. La capa orgánica se separó y se extrajo por destilación al vacío, y después de esto, se
10 se adicionaron 50 ml de metanol y precipitaron cristales. Esta solución se filtró por succión con un embudo de separación y se obtuvieron 719 mg del compuesto 5. El rendimiento fue del 95%. Compuesto 5; amina de (2,4-bis(docosiloxi)fenil)metano.

15 [0098] Las reacciones anteriores se muestran a continuación.



Análisis estructural del compuesto 3

20 [0099] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 10,32 (1H, s), 7,78 (1H, d J=8,62 Hz), 6,50 (1H, dd J=8,62, 2,20 Hz), 6,41 (1H, d, J=2,20 Hz), 4,04 (1H, d, J=6,60 Hz), 3,99 (1H, d, J=6,60 Hz), 1,81 (4H, m), 1,51-1,18 (76H, m), 0,88 (6H, t, J=6,60 Hz)
Análisis estructural del compuesto 4

25 [0100] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,45 (1H, s), 7,65 (1H, d, J=8,40), 6,46 (1H, dd J=8,40, 2,20 Hz), 3,96 (2H, t, J=6,42 Hz), 3,95 (2H, t, J=6,42 Hz), 1,78 (4H, m), 1,50-1,15 (76H, m), 0,88 (6H, t, J=6,80 Hz)

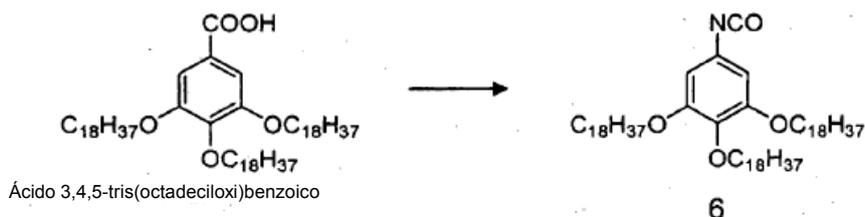
Análisis estructural del compuesto 5

30 [0101] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,45 (1H, s), 7,65 (1H, d, J=8,40), 6,46 (1H, dd J=8,40, 2,20 Hz), 3,96 (2H, t, J=6,42 Hz), 3,95 (2H, t, J=6,42 Hz), 1,78 (4H, m), 1,50-1,15 (76H, m), 0,88 (6H, t, J=6,80 Hz)

Ejemplo 2: síntesis de un isocianato que tiene un grupo portador hidrófobo (ejemplo de referencia)

35 [0102] Una cantidad de 371 mg (0,4 mmol) de ácido 3,4,5-tris(octadeciloxi)benzoico se disolvió en 5 ml de tolueno, y se mezcló con 412 mg (1,50 mmol) de difenilfosforil azida (DPPA) y 30 mg (0,4 mmol) de trietilamina. Esto se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, y a continuación, se calentó a 90°C, y se hizo reaccionar adicionalmente durante 3,5 horas. Después de completarse la reacción, se adicionó acetonitrilo, y después de la precipitación de cristales, se llevó a cabo una filtración por succión con un embudo de separación, y se obtuvieron 333 mg del compuesto 6. El rendimiento fue del 90%. Compuesto 6; 5-isocianato-1,2,3-tris(octadeciloxi)benzoceno.

40 [0103] Las reacciones anteriores se muestran a continuación.



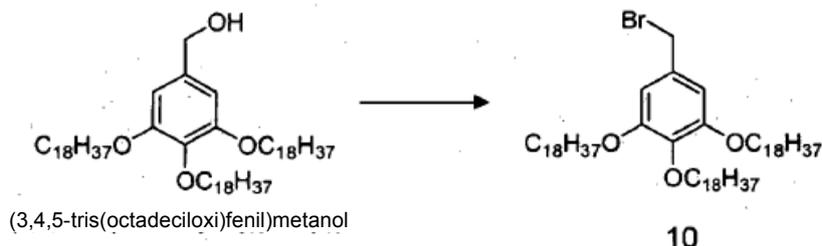
Análisis estructural del compuesto 6

45 [0104] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,20 (2H, s), 3,98-3,92 (6H, m), 1,82-1,69 (6H, m), 1,49-1,23 (84H, m), 0,88 (9H, t, J=6,60 Hz)
Ejemplo 3: síntesis de un cloroformiato que tiene un grupo portador hidrófobo

[0105] Una cantidad de 4,43 g de 3,5-bis(docosiloxi)benzoato de metilo se disolvió en 100 ml de tetrahidrofurano, y se introdujeron 240 mg de hidruro de litio y aluminio y los mismos se agitaron a temperatura ambiente. Después de

un lavado con una solución salina saturada, y se obtuvo una fase orgánica. El disolvente se destiló al vacío con respecto a esta fase orgánica, y se llevó a cabo una filtración por succión utilizando un embudo de separación, y se obtuvieron 988,1 g del compuesto 10. El rendimiento fue del 99%. Compuesto 10; bromuro de 3,4,5-tris(octadeciloxi)bencilo

5 [0114] Las anteriores reacciones se muestran a continuación.



Análisis estructural del compuesto 10

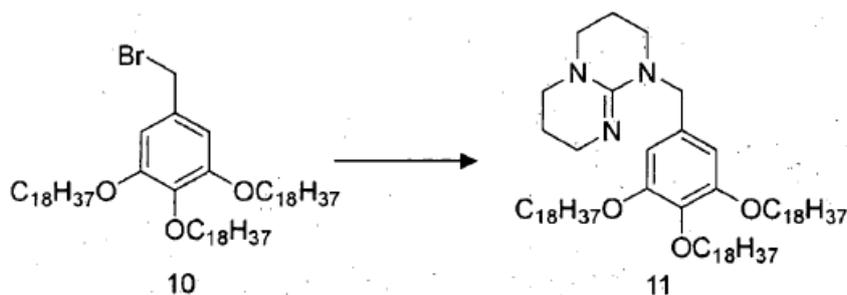
10 [0115] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,57 (2H, s), 4,43 (2H, s), 3,98-3,92 (6H, m), 1,82-1,69 (6H, m), 1,50-1,42 (6H, m), 1,33-1,23 (84H, m), 0,88 (9H, t, $J=7,0$ Hz)

[0116] Espectro de absorción de infrarrojos (KBr) δ 2954, 2920, 2848, 1591, 1504, 1466, 1441, 1394, 1246, 1213, 1115 (unidades: cm^{-1})

15 **Ejemplo 6: síntesis de un compuesto básico que tiene un grupo portador hidrófobo (ejemplo de referencia)**

[0117] En un matraz de recuperación seco, se separaron 1,46 g (1,5 mmol) del compuesto 10 sintetizado en el Ejemplo 5 y los mismos se disolvieron en 20 ml de N,N-dimetilformamida. A continuación, se adicionaron 443,1 mg (2 equivalentes) de carbonato de potasio, 369,4 mg (1 equivalente) de yoduro de tetrabutilamonio, y 1,05 g (5 equivalentes) de 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]deca-5-eno, y los mismos se agitaron durante 4 horas a 80°C. Después de confirmarse que se ha completado la reacción mediante cromatografía de capa fina, se llevaron a cabo extracciones líquido-líquido con hexano, y a continuación con una solución salina saturada, y se obtuvo una fase orgánica. Esta fase orgánica se destiló al vacío, se adicionó metanol y se produjo la cristalización, y a continuación se llevó a cabo una filtración por succión con un embudo de separación, y se obtuvieron 1,3 g de compuesto 11. El rendimiento fue del 84%. Compuesto 11; 1-(3,4,5-tris(octadeciloxi)bencil)-2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-pirrido[1,2a]pirimidina.

[0118] Las reacciones anteriores se muestran a continuación.



Análisis estructural del compuesto 11

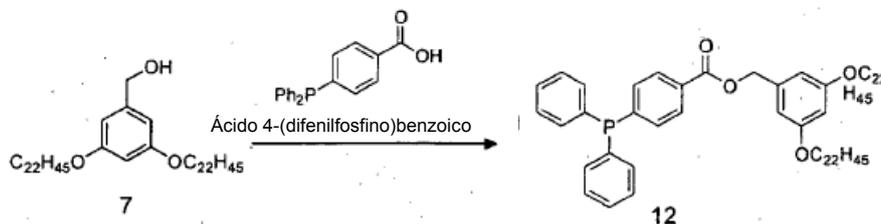
30 [0119] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz) δ 6,46 (2H, s), 4,49 (2H, s), 3,94 (4H, t, $J=6,6$), 3,91 (2H, t, $J=6,6$), 3,41 (2H, t, $J=5,5$), 3,18 (2H, t, $J=5,9$), 3,13 (2H, t, $J=5,9$), 3,03 (2H, t, $J=5,9$), 1,89 (4H, m), 1,79-1,70 (6H, m), 1,48-1,43 (6H, m), 1,35-1,21 (84H, m), 0,87 (9H, t, $J=7$)

35 [0120] Espectro de Absorción Infrarroja (KBr): 2954, 2916, 2850, 1593, 1504, 1468, 1435, 1381, 1228, 1115, 835 (unidades: cm^{-1}) Ejemplo 7: síntesis de una trifenilfosfina que tiene un grupo portador hidrófobo

[0121] Una cantidad de 756 mg (1,0 mmol) del compuesto 7 sintetizado en el Ejemplo 3 se separó y se disolvió en 20 ml de diclorometano. A continuación, se adicionaron 612 mg (2,0 mmol) de ácido 4-(difenilfosfino) benzoico, 25 mg (0,2 mmol) de dimetilaminopiridina, 631 mg (5,0 mol) de dicitlohexilcarbodiimida, y los mismos se agitaron durante 4 horas a temperatura ambiente. Después de confirmarse que se había completado la reacción mediante cromatografía de capa fina, el disolvente se destiló al vacío, y se adicionó acetonitrilo y se produjo una cristalización, y se llevó a cabo una filtración por succión utilizando un embudo de separación, y se obtuvo 1,0 g del compuesto 12. El rendimiento fue del 96%. Compuesto 12; ácido 3,5-bis(docosiloxi)bencil-4-(difenilfosfino)benzoico.

45

[0122] Las reacciones anteriores se muestran a continuación.



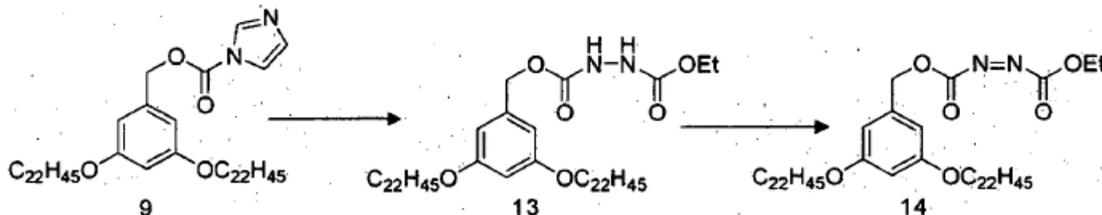
Análisis estructural del compuesto 12

5 [0123] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,00, (2H, dd, $J=1,28$ Hz), 7,39-7,27 (12H, m), 6,53 (2H, d, $J=2,01$ Hz), 6,41 (1H, t, $J=2,01$ Hz), 5,26 (2H, s), 3,92 (4H, m), 1,75 (4H, m), 1,49-1,14 (76H, m), 0,88 (6H, t, $J=6,97$ Hz)

Ejemplo 8: síntesis de un éster de azodicarboxilato que tiene un grupo portador hidrófobo

10 [0124] Se separó una cantidad de 850 mg (1,0 mmol) del compuesto 9 sintetizado en el Ejemplo 4, y la misma se
 disolvió en 10 ml de tolueno. A continuación, se adicionaron 312 mg (3,0 mmol) de carbazato de etilo, y 303 mg (3,0
 mmol) de trietilamina, y los mismos se agitaron durante 18 horas a 120°C . Después de completarse la reacción, el
 disolvente se destiló, y se adicionaron 100 ml de acetonitrilo, y los cristales precipitados se filtraron por succión, y se
 15 obtuvieron 798 mg del compuesto 13. El rendimiento fue del 90%. A continuación, 888 mg (1,0 mmol)
 se separaron y después de disolverse en 10 ml de diclorometano, se adicionaron 644 mg (2,0 mmol) de acetato de
 yodobenceno, y los mismos se agitaron durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de confirmarse que se había
 completado la reacción mediante cromatografía de capa fina, el disolvente se destiló al vacío, y se adicionaron 10 ml de
 acetonitrilo y se produjo una cristalización. Se llevó a cabo una filtración por succión utilizando un embudo de
 separación y los cristales se separaron, y se obtuvieron 620 mg del compuesto 14. El rendimiento fue del 70%.
 20 Compuesto 13; 1-(3,5-bis(docosiloxi)encil)-2-etilhidracina-1,2-dicarboxilato. Compuesto 14; 1-(3,5-
 bis(docosiloxi)encil)-2-etildiaxina-1,2-dicarboxilato.

[0125] Las reacciones anteriores se muestran a continuación.



25 Análisis estructural del compuesto 13

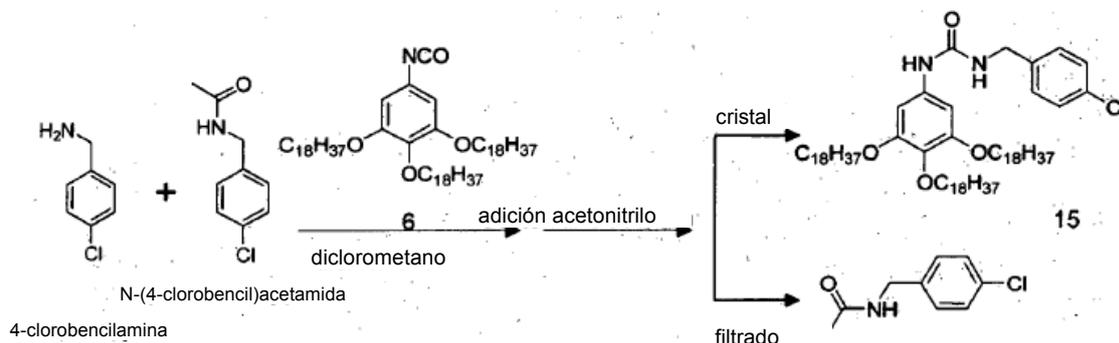
[0126] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,45, (2H, d, $J=2,20$ Hz), 6,37 (1H, t, $J=2,20$ Hz), 5,07 (2H, s), 4,19 (2H, q, $J=7,34$ Hz), 3,89 (4H, t, $J=6,60$ Hz), 1,73 (4H, m), 1,46-1,14 (76H, m), 0,86 (6H, t, $J=6,60$ Hz)

30 Análisis estructural del compuesto 14

[0127] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,52 (2H, d, $J=2,20$ Hz), 6,39 (1H, t, $J=2,20$ Hz), 5,32 (2H, s), 4,49 (2H, m), 3,89
 (4H, m), 1,73 (4H, m), 1,46-1,14 (76H, m), 0,86 (6H, t, $J=6,60$ Hz) Ejemplo 9: Captación de 4-clorobencilamina utilizando
 un isocianato que tiene un grupo portador hidrófobo (ejemplo de referencia)

35 [0128] Se disolvieron en 20 ml de diclorometano las cantidades de 141 mg (1,0 mmol) de 4-clorobencilamina y 183 mg
 (1,0 mmol) de N-(4-clorobencil)acetamida. Se adicionó en la solución 1,0 g (1,1 mmol) del compuesto 6 sintetizado en el
 Ejemplo 2, y después de agitarlo durante 10 minutos, se adicionaron 50 ml de acetonitrilo. Después de destilar el
 diclorometano al vacío a temperatura ambiente, los cristales se filtraron con un embudo de separación. En la destilación
 40 del filtrado, se recuperó cuantitativamente acetamida de N-(4-clorobencil), y los cristales resultaron ser el compuesto
 15. Compuesto 15; 1-(4-clorobencil)-3-(3,4,5-tris(octadeciloxi)fenil)urea

[0129] Las anteriores reacciones se muestran a continuación.



Análisis estructural del compuesto 15

5 [0130] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,10 (4H, m), 6,45 (2H, s), 6,39 (2H, m), 3,90 (6H, m), 1,77 (6H, m), 1,53-1,17 (90H, m), 0,86 (6H, t, $J=6,60$ Hz)

Ejemplo 10: reacción de síntesis de dicetopiperacina utilizando una base que tiene un grupo portador hidrófobo (ejemplo de referencia)

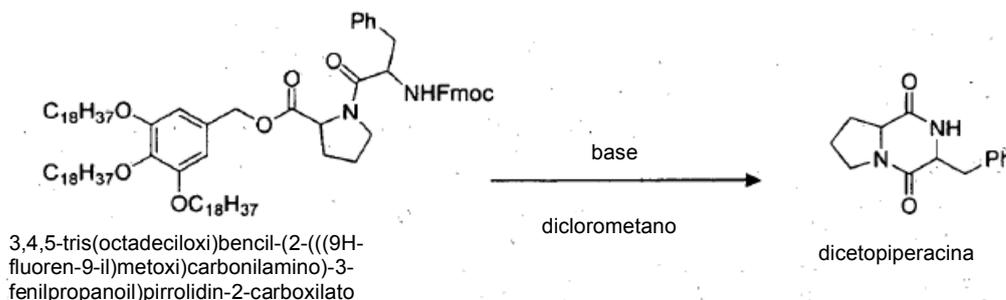
10 [0131] Una cantidad de 278 mg (0,2 mmol) de 3,4,5-tris(octadeciloxi)encil-1-(2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-fenilpropanoil)pirrolidin-2-carboxilato se disolvió en 20 ml de diclorometano. A esto se le adicionaron 205 mg (0,2 mmol) del compuesto 11 sintetizado en el Ejemplo 6, y los mismos se agitaron durante 7 horas. Después de la reacción, se adicionaron 50 ml de acetonitrilo. Después de destilar el diclorometano al vacío a temperatura ambiente, los cristales se filtraron con un embudo de separación. El filtrado se destiló al vacío, y se obtuvieron 35,1 mg de dicetopiperacina. El
15 rendimiento fue del 72%.

Ejemplo comparativo 1: reacción de síntesis de dicetopiperacina utilizando una base portada en un poliestireno

20 [0132] Una cantidad de 278 mg (0,2 mmol) de 3,4,5-tris(octadeciloxi)encil-1-(2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-fenilpropanoil)pirrolidin-2-carboxilato se disolvió en 20 ml de diclorometano. A esto se le adicionaron 600 mg (equivalente de grupos amino 1,2 mmol) de "TBD-metil poliestireno" (fabricado por Novabiochem) y los mismos se agitaron durante 21 horas. El líquido de la reacción se filtró, y después de destilar el disolvente, se adicionaron 50 ml de acetonitrilo. Después de filtrar los cristales en un embudo de separación, el filtrado se destiló al vacío, y se obtuvieron
25 18,5 mg de dicetopiperacina. El rendimiento fue del 38%. Ejemplo Comparativo 2: reacción de síntesis de dicetopiperacina utilizando una base portada en un gel de sílice.

[0133] Una cantidad de 278 mg (0,2 mmol) de 3,4,5-tris(octadeciloxi)encil-1-(2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-fenilpropanoil)pirrolidin-2-carboxilato se disolvió en 20 ml de diclorometano. A esto se le adicionaron 1.200 mg (equivalente de grupos amino 1,2 mmol) de "Si-TBD" (fabricado por Sigma Aldrich) y los mismos se agitaron durante 21
30 horas. El líquido de la reacción se filtró, y después de la destilación del disolvente, se adicionaron 50 ml de acetonitrilo. Después de la filtración de los cristales con un embudo de separación, el filtrado se destiló al vacío, y se obtuvieron 7,3 mg de dicetopiperacina. El rendimiento fue del 15%.

[0134] Las reacciones del Ejemplo 10, y los Ejemplos Comparativos 1 y 2 se muestran a continuación.



35 [0135] En la Tabla 1 se muestra una comparación de los rendimientos del Ejemplo 10, y los Ejemplos Comparativos 1 y 2.

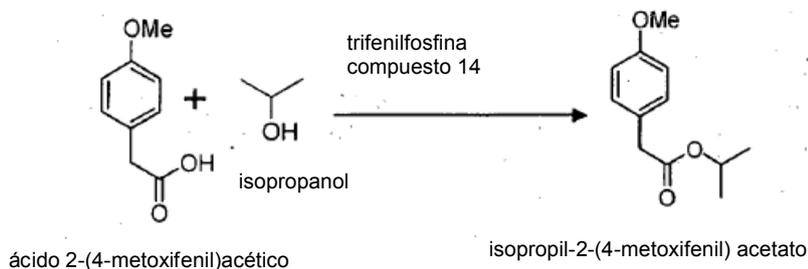
[Tabla 1]

	Ejemplo 10	Ejemplo Comparativo 1	Ejemplo Comparativo 2
Cantidad de base (equivalente)	1	6	6
Tiempo de reacción (h)	7	21	21
Rendimiento (%)	72	38	15

Ejemplo 11: reacción de Mitsunobu utilizando un éster de azodicarboxilato que tiene un grupo portador hidrófobo

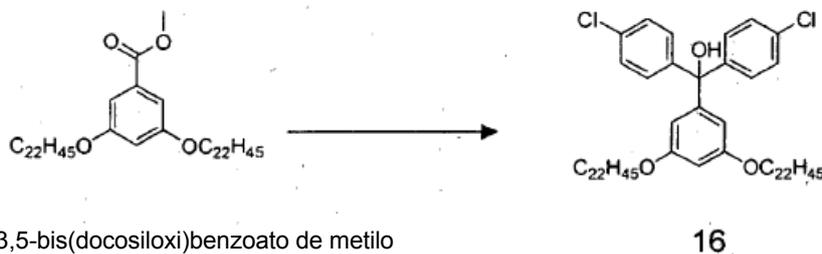
5 **[0136]** En un matraz de recuperación se adicionaron 16 mg (0,1 mmol) de ácido 2-(4-metoxifenil)acético, y 7 mg (0,1 mmol) de isopropanol, y los mismos se disolvieron en 5 ml de tetrahidrofurano. A esto se le adicionaron 52 mg (0,2 mmol) de trifenilfosfina, y 177 mg (0,2 mmol) del compuesto 14 del Ejemplo 8, y se agitaron durante 24 horas a temperatura ambiente. El disolvente se destiló al vacío, se adicionó acetonitrilo, y se llevó a cabo una filtración con una jeringa rellena con sílice con octadecilsililo, y a partir del filtrado se obtuvieron 16,7 mg de isopropil-2-(4-metoxifenil)acetato. El rendimiento fue del 70%.

10 **[0137]** Las reacciones anteriores se muestran a continuación.



Ejemplo 12: reacción de síntesis peptídica

15 **[0138]** Una cantidad de 785 mg (1,0 mmol) de 3,5-bis(docosiloxi)benzoato de metilo se disolvió en 20 ml de tetrahidrofurano, y se adicionaron 18 ml (9 equivalentes) de solución de tetrahidrofurano de 4-clorofenilmagnesiobromuro, y se llevó a cabo una agitación durante 2 horas a 76°C. Después de confirmar que se había completado la reacción mediante cromatografía de capa fina, se adicionaron 30 ml de ácido clorhídrico 1 N y la reacción se interrumpió. Después de esto, se llevó a cabo una extracción 3 veces con 30 ml de hexano, y la fase orgánica obtenida se lavó adicionalmente una vez con 30 ml de ácido clorhídrico 1 N, una vez con bicarbonato sódico saturado, y una vez con solución salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio. Después de la destilación del disolvente al vacío, se adicionaron 100 ml de metanol y se precipitaron cristales, y se llevó a cabo una filtración por succión con un embudo de separación para obtener 780 mg de compuesto 16. El rendimiento fue del 80%. Compuesto 16; alcohol 3,5-bis(docosiloxi)fenil-4,4-diclorofenílico.



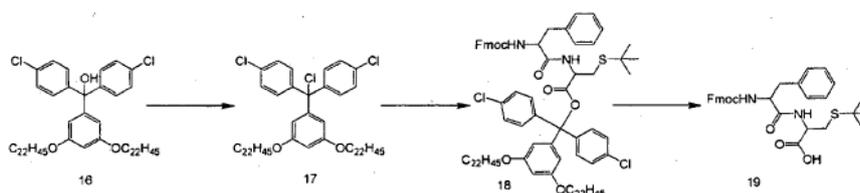
Análisis estructural del compuesto 16

30 **[0139]** $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,30-7,26 (4H, m), 7,23-7,17 (4H, m), 6,44-6,32 (2H, m), 6,32-6,30 (1H, m), 3,84 (4H, t, J=6,6 Hz), 1,67-1,63 (4H, m), 1,27-1,24 (76H, m), 0,88 (6H, t, J=7,0 Hz)

35 **[0140]** Una cantidad de 294 mg (0,3 mmol) del compuesto 16 se disolvió en 5 ml de diclorometano, y se adicionó 1 ml de cloruro de acetilo y se hizo reaccionar durante 1 hora a 45°C. Después de confirmar que se había completado la reacción mediante la cromatografía de capa fina, se llevó a cabo una destilación al vacío y se destiló el disolvente, y se obtuvo una sustancia cristalina (compuesto 17). Los cristales así obtenidos se disolvieron en 10 ml de diclorometano, y se adicionaron 180 mg (1,5 equivalente) de Fmoc-Cis(tBu)-OH, y 262 μl (5 equivalentes) de diisopropiletamina y los mismos se hicieron reaccionar durante 30 minutos a 0°C. Después de confirmarse por cromatografía de capa fina que se había completado la reacción, se adicionaron 500 μl de diazabicycloundeceno, y se hicieron reaccionar adicionalmente durante 10 minutos. Después de confirmar nuevamente que se había completado la reacción mediante cromatografía de capa fina, se adicionaron 100 ml de acetonitrilo, y la solución se filtró gradualmente al vacío y se

precipitaron cristales, a continuación se llevó a cabo una filtración por succión utilizando un embudo de separación y se obtuvo una sustancia cristalina.

5 **[0141]** La sustancia cristalina así obtenida se disolvió en 10 ml de diclorometano, y se adicionaron 175 mg (1,5 equivalente) de Fmoc-Fe-OH, 188 μ l (4 equivalentes) de diisopropilcarbodiimida, y 162 mg (4 equivalentes) de 1-hidroxibenzotriazol, y los mismos se hicieron reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de confirmar que se ha completado la reacción mediante cromatografía de capa fina, se adicionaron 100 ml de acetonitrilo, y el disolvente se destiló gradualmente al vacío y se precipitaron cristales, a continuación se llevó a cabo una filtración por succión utilizando un embudo de separación y se obtuvieron 371 mg del compuesto 18. El rendimiento fue del 83%. La sustancia cristalina así obtenida se disolvió en 10 ml de una solución de diclorometano/ácido trifluoroacético al 0,1% ajustada previamente y se hizo reaccionar durante 1 hora. Después de confirmar que se había completado la reacción mediante cromatografía de capa fina, se adicionaron 100 ml de acetonitrilo, y la solución se destiló gradualmente al vacío y se precipitaron cristales, a continuación se llevó a cabo una filtración por succión utilizando un embudo de separación. Mediante la destilación al vacío de la solución obtenida, se obtuvo el compuesto deseado Fmoc-Fe-Cis(tBu)-OH (compuesto 19). Además, se obtuvo una confirmación del producto deseado en un espectrógrafo de masas. Compuesto 17; cloro-3,5-bis(docosiloxi)fenil-4,4-diclorofenilmetano



Análisis estructural del compuesto 17

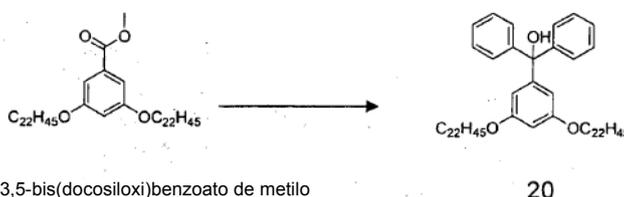
20 **[0142]** $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,36-7,06 (8H, m), 6,45-6,20 (3H, m), 4,01-3,59 (4H, m), 1,83-1,49 (4H, m), 1,40-1,10 (76H, m), 0,88 (6H, t, J=6,6 Hz)

Análisis estructural del compuesto 19

25 **[0143]** HRMS m/z (ESI) calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ 547,2267; hallada 547,2274

Ejemplo 13: síntesis de reactivo para síntesis orgánica con un grupo trilito

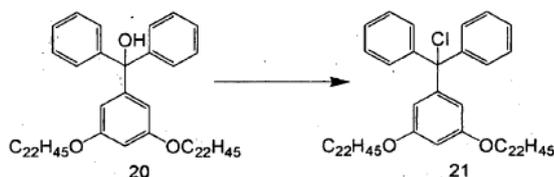
30 **[0144]** Una cantidad de 1.570 mg (2,0 mmol) de ácido 3,5 bis(docosiloxi)metilbenzoico se disolvió en 30 ml de tetrahidrofurano, y se adicionaron 9 ml de una solución de tetrahidrofurano de fenilmagnesiobromuro, y se llevó a cabo una agitación durante 2 horas a 76°C. Después de confirmarse que se había completado la reacción mediante cromatografía de capa fina, se adicionaron 40 ml de ácido clorhídrico 1 N y la reacción se interrumpió. Después de esto, se llevó a cabo una extracción 3 veces con 30 ml de hexano, y la fase orgánica extraída se lavó una vez con 30 ml de ácido clorhídrico 1 N, una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y una vez con una solución salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio. Después de que parte de la solución se hubiera destilado al vacío, se adicionaron 100 ml de metanol a la solución y precipitaron cristales, a continuación se llevó a cabo una filtración por succión con un embudo de separación, y se obtuvieron 1.456 mg del compuesto 20. El rendimiento fue del 80%. Compuesto 20; alcohol 3,5-bis(docosiloxi)fenil-difenílico



40 Análisis estructural del compuesto 20

[0145] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,70-6,80 (10H, m), 6,45-3,38 (2H, m), 6,38-6,34 (1H, m), 3,84 (4H, t, J=6,6 Hz), 1,74-1,56 (4H, m), 1,50-1,10 (76H, m), 0,88 (6H, t, J=6,6 Hz)

45 **[0146]** Una cantidad de 1.000 mg (1,1 mmol) del compuesto 20 se disolvió en 30 ml de diclorometano, y se adicionaron 234 μ l (3,3 mmol) de cloruro de tionilo, y los mismos se hicieron reaccionar durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de confirmarse que se había completado la reacción mediante cromatografía de capa fina, el disolvente se destiló al vacío, y se obtuvo cuantitativamente una sustancia cristalina (compuesto 21). Compuesto 21; cloro-3,5-bis(docosiloxi)fenil-difenilmetano



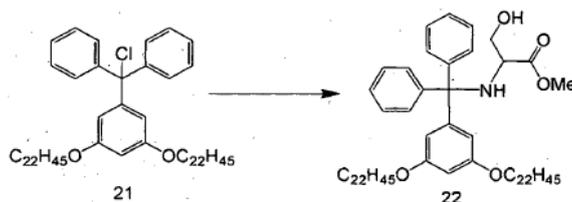
Análisis estructural del compuesto 21

5 [0147] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,33-7,22 (10H, m), 6,40-6,30 (3H, m), 3,83 (4H, t, J=6,6 Hz), 1,80-1,60 (4H, m), 1,50-1,10 (76H, m), 0,88 (6H, t, J= 6,6 Hz)

Ejemplo 14: reacción del reactivo para síntesis orgánica que tiene un grupo tritilo y aminoácido

10 [0148] Una cantidad de 513 mg (3,3 mmol) de H-Ser-OMe se disolvió en 20 ml de diclorometano. A continuación, se adicionaron 1.150 μl (6,6 mmol) de diisopropiltilamina, y además se adicionó la cantidad total del compuesto 21 sintetizado en el Ejemplo 13 y se llevó a cabo una agitación durante 30 minutos. Después de haberse confirmado que se había completado la reacción mediante cromatografía de capa fina, se adicionaron 100 ml de acetonitrilo, y el diclorometano se destiló al vacío a temperatura ambiente. Llevando a cabo una filtración por succión sobre este con un embudo de separación, se obtuvo cuantitativamente una sustancia cristalina (compuesto 22). Compuesto 22; éster etílico de 2-(3,5-bis(docosiloxi)fenil)-difenilamino-3-hidroxiopropano

15



Análisis estructural del compuesto 22

20 [0149] ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,60-7,10 (10H, m), 6,64-6,60 (2H, m), 6,29-6,25 (1H, m), 3,82 (4H, t, J=6,6 Hz), 3,78-3,60 (2H, m), 3,60-3,50 (1H, m), 3,32 (3H, s), 1,74-1,56 (4H, m), 1,50-1,10 (76H, m), 0,88 (6H, t, J=6,6 Hz)

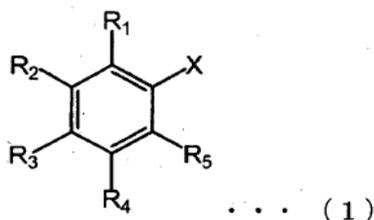
Aplicabilidad industrial

25 [0150] El reactivo para síntesis orgánica y el método de reacción de síntesis orgánica de la presente invención hacen posible que se aceleren la investigación y el desarrollo de productos farmacéuticos y similares mediante quimiotecas, y contribuyen además a la innovación técnica en las industrias bioquímica y química. Gracias a que el reactivo se puede utilizar y recuperar eficientemente, el mismo proporciona una tecnología innovadora que contribuye al desarrollo de la "química verde".

30

REIVINDICACIONES

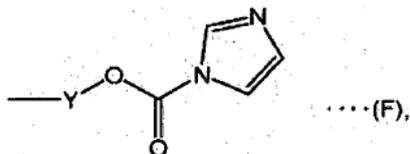
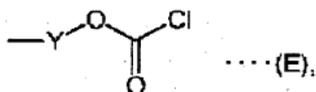
1. Reactivo para síntesis orgánica que se puede usar para reacciones de síntesis orgánica, mostrado en la siguiente Fórmula Química (1), y que tiene la propiedad de cambiar de manera reversible desde un estado de fase líquida a un estado de fase sólida de acuerdo con cambios en por lo menos una seleccionada del grupo compuesto por la composición de la solución y la temperatura de la solución:



en donde R_2 y R_4 son un grupo docosiloxi ($C_{22}H_{45}O-$), R_1 , R_3 y R_5 son hidrógeno y X representa un sitio activo para reactivo que se muestra mediante las siguientes fórmulas (A), (B), (E), (F), (G), (K), (L), (M) o (M'):

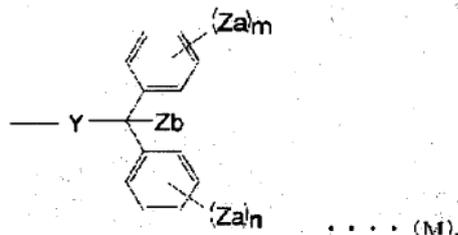
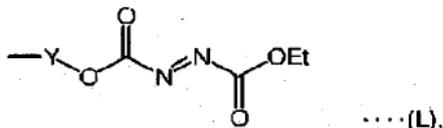
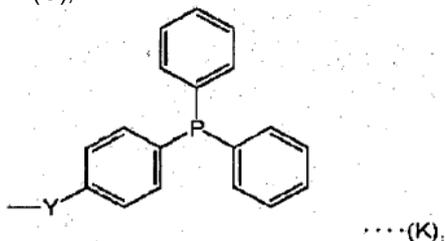
-Y-SH
-Y-NH₂

(A)
(B)

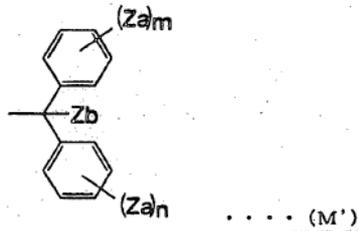


-Y-Br

(G),

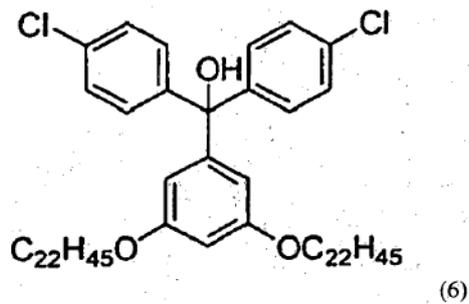
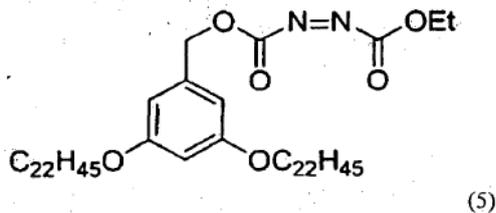
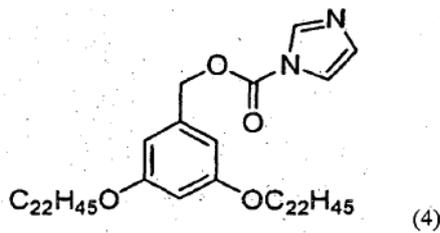
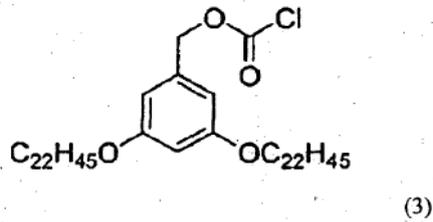


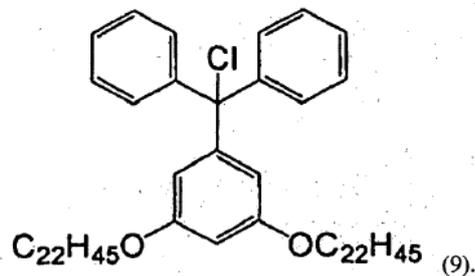
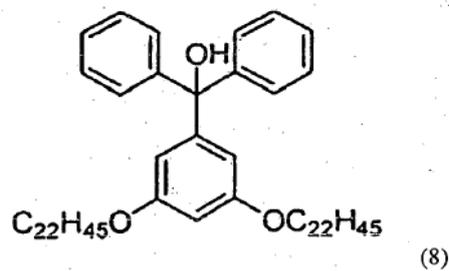
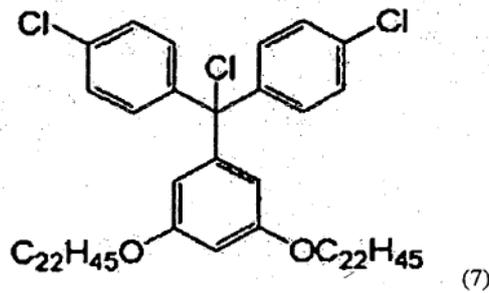
15



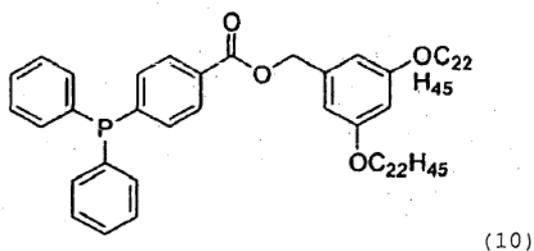
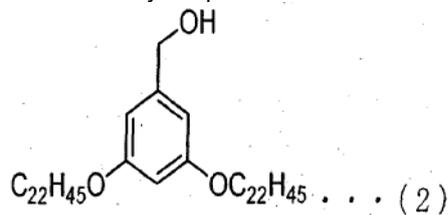
en donde Y es un grupo alquileo con un número de carbonos de 1 a 10, m y n son independientemente 0 ó 1, Za es un átomo de cloro o un átomo de bromo, y Zb es un grupo hidroxilo, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

- 5 2. Reactivo para síntesis orgánica según la reivindicación 1, seleccionado del grupo compuesto por las siguientes fórmulas químicas (3), (4), (5), (6), (7), (8) y (9):





3. Reactivo para síntesis orgánica que se puede usar para reacciones de síntesis orgánica, mostrado en la siguiente Fórmula Química 2 ó Fórmula Química 10, y que tiene la propiedad de cambiar de manera reversible desde un estado de fase líquida a un estado de fase sólida de acuerdo con cambios en por lo menos una seleccionada del grupo compuesto por composición de la solución y temperatura de la solución.



- 5
4. Método de reacción de síntesis orgánica que hace uso del reactivo para síntesis orgánica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende una etapa de reacción en la que se lleva a cabo una reacción en donde dicho reactivo para síntesis orgánica se disuelve en un sistema de reacción donde el sitio activo para reactivo X de Fórmula Química (1), el grupo hidroximetilo de Fórmula Química (2) o el sitio activo para reactivo de Fórmulas Químicas (3) a (10) participa en la reacción, y después de esto, una etapa de separación en la que se separan el reactivo para síntesis orgánica y un reactivo para síntesis orgánica que ha reaccionado.
 5. Uso del reactivo para síntesis orgánica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para una reacción de síntesis orgánica.