(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6204223号
(P6204223)
(45)発行日　平成29年9月27日(2017.9.27)　(24)登録日　平成29年9月8日(2017.9.8)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 335/02 (2006.01)　C07D 335/02
C07H 13/06 (2006.01)　C07H 13/06
C07H 13/08 (2006.01)　C07H 13/08

請求項の数 22　(全 57 頁)

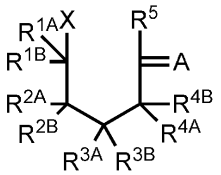
(21)出願番号　特願2014-29978(P2014-29978)
(22)出願日　平成26年2月19日(2014.2.19)
(65)公開番号　特開2015-155380(P2015-155380A)
(43)公開日　平成27年8月27日(2015.8.27)
審査請求日　平成28年3月8日(2016.3.8)

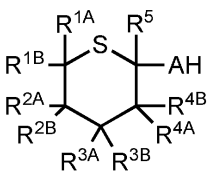
(73)特許権者　306037311
富士フイルム株式会社
東京都港区西麻布２丁目２６番３０号
(74)代理人　100076439
弁理士　飯田　敏三
(74)代理人　100161469
弁理士　赤羽　修一
(74)代理人　100131288
弁理士　宮前　尚祐
(72)発明者　武田　玲
神奈川県足柄上郡開成町牛島５７７番地
富士フイルム株式会社内
(72)発明者　渡辺　徹
神奈川県足柄上郡開成町牛島５７７番地
富士フイルム株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】チオピラノース化合物等の製造方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記式（１）で表される化合物と硫黄化合物とを反応させる下記式（２）で表される化合物の製造方法。
【化１】


（１）


（２）

Ｘは脱離基を表す。
Ａは、酸素原子または硫黄原子を表す。
R^{1A}およびR^{1B}は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-20}アリール基、またはC_{2-20}複素環式基を示す。
R^{5}は水素原子を表す。
R^{2A}～R^{4A}およびR^{2B}～R^{4B}は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、シアノ基、アジド基、アミノ基、カルボキシル基、－OR^{OH}、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{1-6}アルコキシ

基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{6-20}アリール基、C_{6-20}アリールオキシ基、C_{6-20}アリールチオ基、C_{1-20}アシルオキシ基、C_{1-20}アシルイミノ基、C_{3-20}シリルオキシ基、C_{2-20}複素環式基、C_{2-20}複素環式オキシ基またはC_{2-20}複素環式チオ基を示す。

R^{2A}およびR^{2B}、R^{3A}およびR^{3B}、R^{4A}およびR^{4B}は、一緒になって、C_{1-6}アルキリデン基を形成してもよい。

R^{1A}～R^{4A}およびR^{1B}～R^{4B}は、その中の２つが一緒になって、－Ｏ－Y^1－Ｏ－で表される基を形成してもよい。

R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}は、置換基または保護基をともなっていてもよい。

R^{OH}は、ヒドロキシル保護基を示す。

Y^1は、C_{1-6}アルキレン基またはC_{2-20}シリレン基を示す。

【請求項２】

上記式中のR^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、R^5、およびＸが下記のリストから選定される請求項１に記載の化合物の製造方法。

【表１】

R^{1A} R^{1B}	水素原子、 C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{6-20}アリール基、C_{2-20}複素環式基、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、C_{6-20}アリールオキシC_{1-6}アルキル基、C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルカノイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{7-20}アロイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{3-20}シリルオキシC_{1-6}アルキル基
R^{2A} R^{2B} R^{3A} R^{3B} R^{4A} R^{4B}	水素原子、ヒドロキシル基、 C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{6-20}アリール基、C_{2-20}複素環式基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、C_{6-20}アリールオキシ基、C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキルオキシ基、C_{2-6}アルカノイルオキシ基、C_{7-20}アロイルオキシ基、C_{3-20}シリルオキシ、アジド基、ハロゲン原子、C_{1-20}アシルイミノ基
R^5	水素原子
X	ハロゲン原子、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基、C_{6-20}アリールスルホニルオキシ基

R^{1A}～R^{4A}の隣接する２つのアルコキシ基はつながって－Ｏ－Y^1－Ｏ－を形成していてもよい。R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}は、置換基群ＡおよびＢから選ばれる置換基をともなっていてもよい。

置換基群Ａ：ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、スルファモイル基、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{6-20}アリール基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{6-20}アリールオキシ基、C_{1-20}アシル基、C_{1-20}アシルオキシ基、C_{1-20}アシルアミノ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、C_{6-20}アリールオキシカルボニル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルオキシ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{6-20}アリールスルホニル基、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基、C_{6-20}アリールスルホニルオキシ基、C_{1-18}シリル基、C_{2-20}複素環式基、オキソ基。

上記の置換基Ａは下記置換基群Ｂの基を置換していてもよい。

置換基群Ａのヒドロキシル基、アミノ基、カルボキシル基は保護されていてもよい。

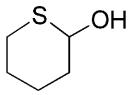
置換基群Ｂ：ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C_{1-6}アルキル基、C_{6-20}アリール基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-20}複素環式基、オキソ基。

上記の置換基はさらに置換基群Ｂの基を置換していてもよい。

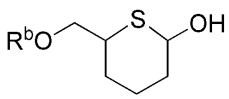
【請求項３】

上記式中のＡが酸素原子である請求項１または２に記載の化合物の製造方法。

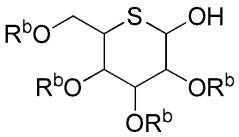
【請求項４】
上記式中のR^{2A}～R^{4A}およびR^{2B}～R^{4B}が、それぞれ独立に、水素原子またはOR^{OH}である請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物の製造方法。
【請求項５】
上記式中のR^{1B}、R^{2B}、R^{3B}、およびR^{4B}が水素原子である請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物の製造方法。
【請求項６】
上記硫黄化合物が硫化水素ナトリウムである請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物の製造方法。
【請求項７】
上記式中のR^{2A}、R^{3A}、およびR^{4A}がOR^{OH}である請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物の製造方法。
【請求項８】
上記式中のR^{2A}が水素原子である請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物の製造方法。
【請求項９】
上記式中のR^{1A}が水素原子、メチル基、またはCH_2OR^{OH}である請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物の製造方法。
【請求項１０】
上記式中のXがC_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基またはC_{6-20}アリールスルホニルオキシ基である請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物の製造方法。
【請求項１１】
上記式中のXがハロゲン原子である請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物の製造方法。
【請求項１２】
上記式（１）で表される化合物と硫黄化合物との反応を非プロトン性極性溶媒中で行う請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物の製造方法。
【請求項１３】
上記式（１）で表される化合物と硫黄化合物との反応をプロトン性極性溶媒中で行う請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物の製造方法。
【請求項１４】
上記式（２）で表される化合物が、下記式（２－１）及び（２－３）～（２－６）のいずれかで表される化合物である請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物の製造方法。
【化２】



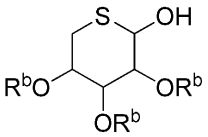
(2-1)



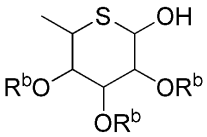
(2-3)



(2-4)



(2-5)



(2-6)

R^bは、C_{2-6}アルカノイル基、C_{7-20}アロイル基、またはC_{6-20}アリールC_{1-6}アルキル基を表す。
【請求項１５】

上記式（２－４）～（２－６）のR^{b}がC$_{2-6}$アルカノイル基またはC$_{7-20}$アロイル基である請求項１４に記載の化合物の製造方法。

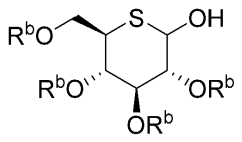
【請求項１６】

上記式（２－４）～（２－６）のR^{b}がアセチル基またはベンゾイル基である請求項１５に記載の化合物の製造方法。

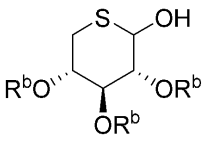
【請求項１７】

上記式（２）で表される化合物が、下記式（３－１）～（３－５）のいずれかで表される化合物である請求項１～１６のいずれか１項に記載の化合物の製造方法。

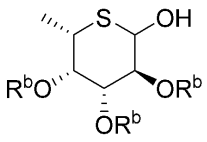
【化３】



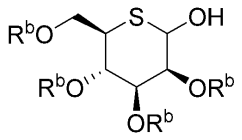
(3-1)



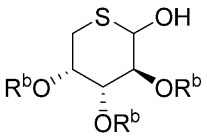
(3-2)



(3-3)



(3-4)



(3-5)

上記R^{b}は、ベンゾイル基を表す。

【請求項１８】

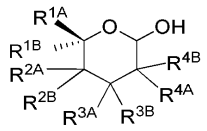
上記ヒドロキシル保護基R^{OH}の分子量が１０６以上のC$_{7-20}$アロイル基である請求項１～１７のいずれか１項に記載の化合物の製造方法。

【請求項１９】

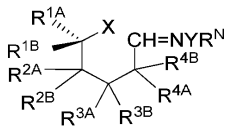
上記式（２）で表される化合物を下記（ｉ）の合成ルートで合成する請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物の製造方法。

（ｉ）下記式（Ａ）で表される化合物から下記（Ｃ）で表される化合物を経由して上記式（１）の化合物を合成することにより、式（２）の化合物として式（Ｅ）の化合物を得る

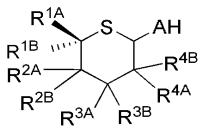
【化４】



(A)



(C)



(E)

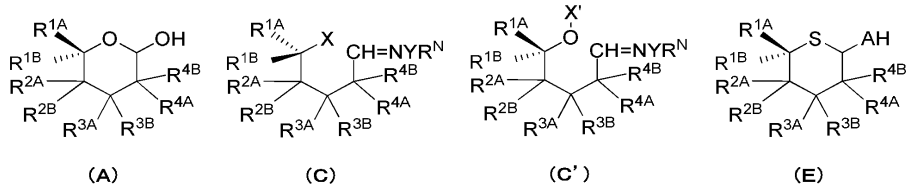
R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、Ａは式（１）と同義である。ここでのＸはハロゲン原子である。Ｙは酸素原子もしくはNR^{N}を表す。R^{N}は同一または異なって、水素原子、C$_{1-6}$アルキル基、C$_{6-20}$アリールC$_{1-6}$アルキル基、またはC$_{6-20}$アリール基を表す。

【請求項２０】

上記式（２）で表される化合物を下記（ｉｉ）の合成ルートで合成する請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物の製造方法。

（ｉｉ）下記式（Ａ）で表される化合物から下記（Ｃ’）で表される化合物を経由し、さらに下記（Ｃ）で表される化合物を経由して上記式（１）の化合物を合成することにより、式（２）の化合物として式（Ｅ）の化合物を得る

【化５】



(A) (C) (C') (E)

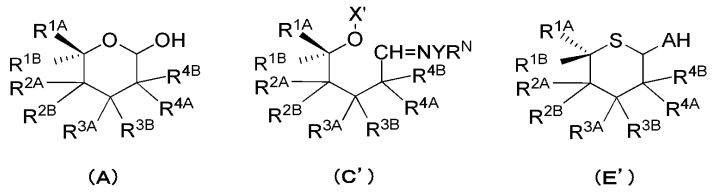
R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、Ａは式（１）と同義である。ここでのＸはハロゲン原子である。Ｘ’は、C_{1-6}アルキルスルホニル基またはC_{6-20}アリールスルホニル基である。Ｙは酸素原子もしくはNR^Nを表す。R^Nは同一または異なって、水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキル基、またはC_{6-20}アリール基を表す。

【請求項２１】

上記式（２）で表される化合物を下記（ｉｉｉ）の合成ルートで合成する請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物の製造方法。

（ｉｉｉ）下記式（Ａ）で表される化合物から下記（Ｃ’）で表される化合物を経由して上記式（１）の化合物を合成することにより、式（２）の化合物として式（Ｅ’）の化合物を得る

【化６】



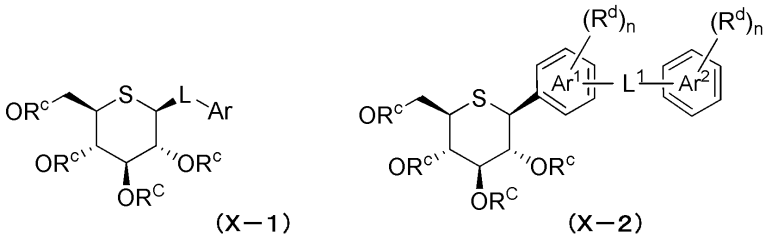
(A) (C') (E')

R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、Ａは式（１）と同義である。Ｘ’は、C_{1-6}アルキルスルホニル基またはC_{6-20}アリールスルホニル基である。Ｙは酸素原子もしくはNR^Nを表す。R^Nは同一または異なって、水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキル基、またはC_{6-20}アリール基を表す。

【請求項２２】

請求項１～２１のいずれか１項に記載の方法を介して、前記R^{1A}がCH_2OR^C、前記R^{2A}～R^{4A}がOR^C、前記R^{1B}～R^{4B}が水素原子である、前記式（２）で表される化合物を合成し、さらに該式（２）で表される化合物から下記式（Ｘ－１）または（Ｘ－２）で表される化合物を合成する、式（Ｘ－１）または（Ｘ－２）で表される化合物の製造方法。

【化７】



(X−1) (X−2)

R^cは水素原子またはヒドロキシル保護基である。Ｌは酸素原子または硫黄原子である。ＡｒはC_{6-20}アリール基である。

L^1は単結合または連結基である。R^dは置換基である。ｎは０以上の整数である。

Ar^1、Ar^2はC_{6-20}アリール基である。

【発明の詳細な説明】

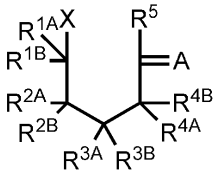
【技術分野】

【０００１】
本発明は、チオピラノース化合物等の製造方法に関する。

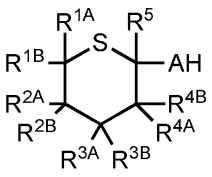
【背景技術】
【０００２】
ピラノース化合物は、５つの炭素と１つの酸素を頂点として６員環を構成した炭水化物の総称である。その中には、グルコース構造を有するグルコピラノースやマンノース構造を有するマンノピラノースなどが含まれる。このピラノース化合物の環構造に含まれる酸素原子を硫黄原子に置換したチオピラノース化合物を合成した例があり、樹脂材料としての有用性が知られている（特許文献１参照）。最近では、５－チオ－β－グルコピラノシド化合物が糖尿病治療薬の有効成分として期待され、開発が進められている（特許文献２参照）。
【０００３】
チオピラノース化合物の合成方法については、上記特許文献１や２に開示がある他、例えば下記非特許文献１～４などの例が挙げられる。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００４】
【特許文献１】米国特許第３，２４３，４２５号明細書
【特許文献２】国際公開第２００４／０１４９３１号パンフレット
【特許文献３】国際公開第２００４／１０６３５２号パンフレット
【特許文献４】特開２０１０－０５９１７３号公報
【非特許文献】
【０００５】
【非特許文献１】Journal of the Serbian Chemical Society, Volume: 55, Issue: 6, Pages: 359-61, Journal, 1990(An improved synthesis of methyl 5-thio-D-arabino-pyranosides)
【非特許文献２】Carbohydrate Research Volume 282, Issue 2, 23 February 1996, Pages 207-221
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００６】
しかし、上記特許文献および非特許文献に記載された製造方法は、必ずしも効率的とは言えず改善の余地があった。具体的には、酸化されやすい中間体を取り扱う必要があったり、工程数が多く煩雑であったりするなどの点が挙げられる。また、ピラノース化合物はキラリティを有するが、上記特許文献および非特許文献においては、その合成制御については特に考慮されていない。上述のような医薬としての利用などを考慮すると、できれば、所望の生成物を安定的に得ることが望まれる。
以上の点に鑑み、本発明は、不安定な合成中間体や、煩雑な反応操作によらずにチオピラノース化合物等を合成することができる新規なチオピラノース化合物等の製造方法の提供を目的とする。
また、必要により、生成物の特定の置換基の立体配座を制御して得ることができるチオピラノース化合物等の製造方法の提供を目的とする。

【課題を解決するための手段】
【０００７】
上記の課題は下記の手段により解決された。
〔１〕下記式（１）で表される化合物と硫黄化合物とを反応させる下記式（２）で表される化合物の製造方法。

【化１】



（１）



（２）

Ｘは脱離基を表す。

Ａは、酸素原子または硫黄原子を表す。

R^{1A}およびR^{1B}は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-20}アリール基、またはC_{2-20}複素環式基を示す。

R^{5}は水素原子を表す。

R^{2A}～R^{4A}およびR^{2B}～R^{4B}は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、シアノ基、アジド基、アミノ基、カルボキシル基、－OR^{OH}、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{6-20}アリール基、C_{6-20}アリールオキシ基、C_{6-20}アリールチオ基、C_{1-20}アシルオキシ基、C_{1-20}アシルイミノ基、C_{3-20}シリルオキシ基、C_{2-20}複素環式基、C_{2-20}複素環式オキシ基またはC_{2-20}複素環式チオ基を示す。

R^{2A}およびR^{2B}、R^{3A}およびR^{3B}、R^{4A}およびR^{4B}は、一緒になって、C_{1-6}アルキリデン基を形成してもよい。

R^{1A}～R^{4A}およびR^{1B}～R^{4B}は、その中の２つが一緒になって、－Ｏ－Y^{1}－Ｏ－で表される基を形成してもよい。

R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}は、置換基または保護基をともなっていてもよい。

R^{OH}は、ヒドロキシル保護基を示す。

Y^{1}は、C_{1-6}アルキレン基またはC_{2-20}シリレン基を示す。

〔２〕上記式中のR^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、R^{5}、およびＸが下記のリストから選定される〔１〕に記載の化合物の製造方法。

【表１】

R^{1A} R^{1B}	水素原子、 C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{6-20}アリール基、C_{2-20}複素環式基、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、C_{6-20}アリールオキシC_{1-6}アルキル基、C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルカノイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{7-20}アロイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{3-20}シリルオキシC_{1-6}アルキル基
R^{2A} R^{2B} R^{3A} R^{3B} R^{4A} R^{4B}	水素原子、ヒドロキシル基、 C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{6-20}アリール基、C_{2-20}複素環式基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、C_{6-20}アリールオキシ基、C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキルオキシ基、C_{2-6}アルカノイルオキシ基、C_{7-20}アロイルオキシ基、C_{3-20}シリルオキシ、アジド基、ハロゲン原子、C_{1-20}アシルイミノ基
R^{5}	水素原子
X	ハロゲン原子、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基、C_{6-20}アリールスルホニルオキシ基

R^{1A}～R^{4A}の隣接する２つのアルコキシ基はつながって－Ｏ－Y^{1}－Ｏ－を形成していてもよい。R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}は、置換基群ＡおよびＢから選ばれる置換基をともなっていてもよい。

置換基群Ａ：ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、スルファモイル基、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{6-20}アリール基、C_{1}

$_{-6}$アルコキシ基、C_{6-20}アリールオキシ基、C_{1-20}アシル基、C_{1-20}アシルオキシ基、C_{1-20}アシルアミノ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、C_{6-20}アリールオキシカルボニル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルオキシ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{6-20}アリールスルホニル基、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基、C_{6-20}アリールスルホニルオキシ基、C_{1-18}シリル基、C_{2-20}複素環式基、オキソ基。

上記の置換基Ａは下記置換基群Ｂの基を置換していてもよい。

置換基群Ａのヒドロキシル基、アミノ基、カルボキシル基は保護されていてもよい。

置換基群Ｂ：ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C_{1-6}アルキル基、C_{6-20}アリール基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-20}複素環式基、オキソ基。

上記の置換基はさらに置換基群Ｂの基を置換していてもよい。

〔３〕上記式中のＡが酸素原子である〔１〕または〔２〕に記載の化合物の製造方法。

〔４〕上記式中のR^{2A}～R^{4A}およびR^{2B}～R^{4B}が、それぞれ独立に、水素原子またはOR^{OH}である〔１〕～〔３〕のいずれか１つに記載の化合物の製造方法。

〔５〕上記式中のR^{1B}、R^{2B}、R^{3B}、およびR^{4B}が水素原子である〔１〕～〔４〕のいずれか１つに記載の化合物の製造方法。

〔６〕上記硫黄化合物が硫化水素ナトリウムである〔１〕～〔５〕のいずれか１つに記載の化合物の製造方法。

〔７〕上記式中のR^{2A}、R^{3A}、およびR^{4A}がOR^{OH}である〔１〕～〔６〕のいずれか１つに記載の化合物の製造方法。

〔８〕上記式中のR^{2A}が水素原子である〔１〕～〔６〕のいずれか１つに記載の化合物の製造方法。

〔９〕上記式中のR^{1A}が水素原子、メチル基、またはCH_2OR^{OH}である〔１〕～〔８〕のいずれか１つに記載の化合物の製造方法。

〔１０〕上記式中のＸがC_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基またはC_{6-20}アリールスルホニルオキシ基である〔１〕～〔９〕のいずれか１つに記載の化合物の製造方法。

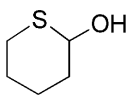
〔１１〕上記式中のＸがハロゲン原子である〔１〕～〔９〕のいずれか１つに記載の化合物の製造方法。

〔１２〕上記式（１）で表される化合物と硫黄化合物との反応を非プロトン性極性溶媒中で行う〔１〕～〔１１〕のいずれか１つに記載の化合物の製造方法。

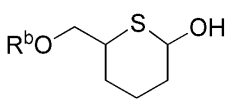
〔１３〕上記式（１）で表される化合物と硫黄化合物との反応をプロトン性極性溶媒中で行う〔１〕～〔１１〕のいずれか１つに記載の化合物の製造方法。

〔１４〕上記式（２）で表される化合物が、下記式（２－１）及び（２－３）～（２－６）のいずれかで表される化合物である〔１〕～〔１３〕のいずれか１つに記載の化合物の製造方法。

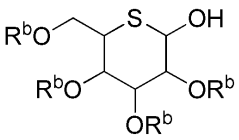
【化２】



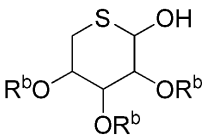
(2-1)



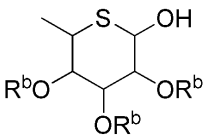
(2-3)



(2-4)

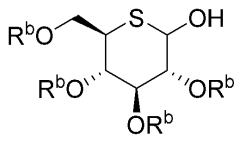


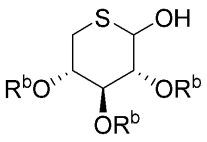
(2-5)

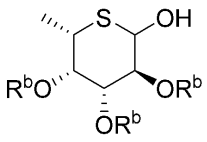


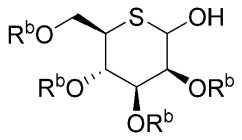
(2-6)

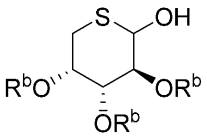
R^bは、C_{2-6}アルカノイル基、C_{7-20}アロイル基、またはC_{6-20}アリールC_{1-6}アルキル基を表す。
〔１５〕上記式（２－４）～（２－６）のR^bがC_{2-6}アルカノイル基またはC_{7-20}アロイル基である〔１４〕に記載の化合物の製造方法。
〔１６〕上記式（２－４）～（２－６）のR^bがアセチル基またはベンゾイル基である〔１５〕に記載の化合物の製造方法。
〔１７〕上記式（２）で表される化合物が、下記式（３－１）～（３－５）のいずれかで表される化合物である〔１〕～〔１６〕のいずれか１つに記載の化合物の製造方法。
【化３】


(3-1)

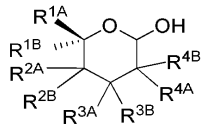

(3-2)

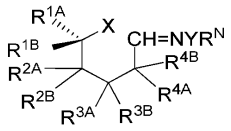

(3-3)

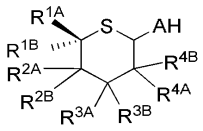

(3-4)


(3-5)

上記R^bは、ベンゾイル基を表す。
〔１８〕上記ヒドロキシル保護基R^{OH}の分子量が１０６以上のC_{7-20}アロイル基である〔１〕～〔１７〕のいずれか１つに記載の化合物の製造方法。
〔１９〕上記式（２）で表される化合物を下記（ｉ）の合成ルートで合成する〔１〕～〔１８〕のいずれか１つに記載の化合物の製造方法。
（ｉ）下記式（Ａ）で表される化合物から下記（Ｃ）で表される化合物を経由して上記式（１）の化合物を合成することにより、式（２）の化合物として式（Ｅ）の化合物を得る
【化４】

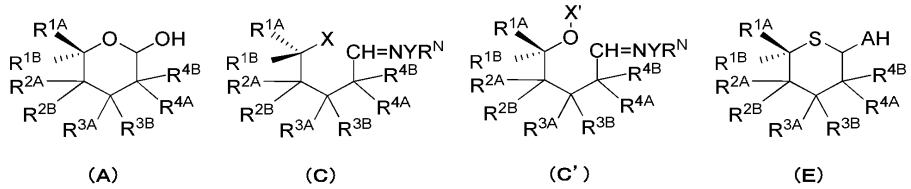

(A)


(C)


(E)

R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、Ａは式（１）と同義である。ここでのＸはハロゲン原子である。Ｙは酸素原子もしくはNR^Nを表す。R^Nは同一または異なって、水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキル基、またはC_{6-20}アリール基を表す。
〔２０〕
上記式（２）で表される化合物を下記（ｉｉ）の合成ルートで合成する〔１〕～〔１８〕のいずれか１つに記載の化合物の製造方法。
（ｉｉ）下記式（Ａ）で表される化合物から下記（Ｃ’）で表される化合物を経由し、さらに下記（Ｃ）で表される化合物を経由して上記式（１）の化合物を合成することにより、式（２）の化合物として式（Ｅ）の化合物を得る

【化５】



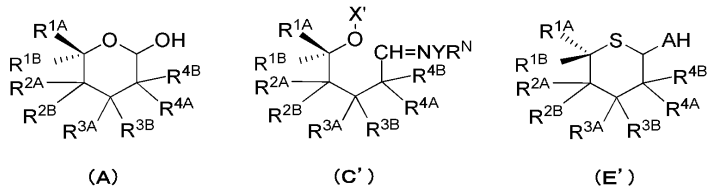
Ｒ１Ａ～Ｒ４Ａ、Ｒ１Ｂ～Ｒ４Ｂ、Ａは式（１）と同義である。ここでのＸはハロゲン原子である。Ｘ’は、Ｃ１－６アルキルスルホニル基またはＣ６－２０アリールスルホニル基である。Ｙは酸素原子もしくはＮＲＮを表す。ＲＮは同一または異なって、水素原子、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ６－２０アリールＣ１－６アルキル基、またはＣ６－２０アリール基を表す。

〔２１〕

上記式（２）で表される化合物を下記（ｉｉｉ）の合成ルートで合成する〔１〕～〔１８〕のいずれか１つに記載の化合物の製造方法。

（ｉｉｉ）下記式（Ａ）で表される化合物から下記（Ｃ’）で表される化合物を経由して上記式（１）の化合物を合成することにより、式（２）の化合物として式（Ｅ’）の化合物を得る

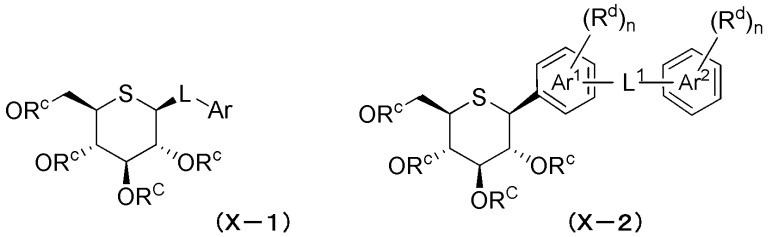
【化６】



Ｒ１Ａ～Ｒ４Ａ、Ｒ１Ｂ～Ｒ４Ｂ、Ａは式（１）と同義である。Ｘ’は、Ｃ１－６アルキルスルホニル基またはＣ６－２０アリールスルホニル基である。Ｙは酸素原子もしくはＮＲＮを表す。ＲＮは同一または異なって、水素原子、Ｃ１－６アルキル基、Ｃ６－２０アリールＣ１－６アルキル基、またはＣ６－２０アリール基を表す。

〔２２〕〔１〕～〔２１〕のいずれか１つに記載の方法を介して、上記Ｒ１ＡがＣＨ２ＯＲＣ、上記Ｒ２Ａ～Ｒ４ＡがＯＲＣ、上記Ｒ１Ｂ～Ｒ４Ｂが水素原子である、上記式（２）で表される化合物を合成し、さらにこの式（２）で表される化合物から下記式（Ｘ－１）または（Ｘ－２）で表される化合物を合成する、式（Ｘ－１）または（Ｘ－２）で表される化合物の製造方法。

【化７】



Ｒｃは水素原子またはヒドロキシル保護基である。Ｌは酸素原子または硫黄原子である。ＡｒはＣ６－２０アリール基である。

Ｌ１は単結合または連結基である。Ｒｄは置換基である。ｎは０以上の整数である。

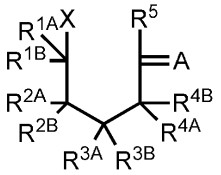
Ａｒ１、Ａｒ２はＣ６－２０アリール基である。

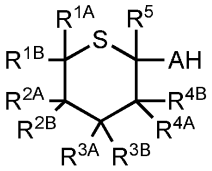
【０００８】

本発明においてチオピラノース化合物等とは５つの炭素原子と１つの硫黄原子とが頂点をなす６員環の炭水化物を意味するが、具体的には、式（２）で表される化合物を表す。

【発明の効果】
【０００９】
本発明によれば、不安定な合成中間体や、煩雑な反応操作によらずにチオピラノース化合物等を合成することができる。また、必要により、チオピラノース化合物等について、その生成物の特定の置換基の立体配座を制御して得ることができる。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
本発明の製造方法においては、下記式（１）で表される化合物と硫黄化合物とを反応させて下記式（２）で表される化合物を得る。

【００１１】
【化９】


（１）


（２）

【００１２】
Ｘは脱離基を表す。
Ａは、酸素原子または硫黄原子を表す。
R^{1A}、R^{1B}およびR^{5}は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{6-20}アリール基、またはC_{2-20}複素環式基を示す。
R^{2A}～R^{4A}およびR^{2B}～R^{4B}は、同一または異なって、水素原子、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、シアノ基、アジド基、アミノ基、カルボキシル基、－OR^{OH}、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{6-20}アリール基、C_{6-20}アリールオキシ基、C_{6-20}アリールチオ基、C_{1-20}アシルオキシ基、C_{1-20}アシルイミノ基、C_{3-20}シリルオキシ基、C_{2-20}複素環式基、C_{2-20}複素環式オキシ基またはC_{2-20}複素環式チオ基を示す。
R^{2A}およびR^{2B}、R^{3A}およびR^{3B}、R^{4A}およびR^{4B}は、一緒になって、C_{1-6}アルキリデン基を形成してもよい。
R^{1A}～R^{4A}およびR^{1B}～R^{4B}は、その中の２つが一緒になって、－Ｏ－Y^{1}－Ｏ－で表される基を形成してもよい。
R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、R^{5}は、置換基または保護基をともなっていてもよい。
R^{OH}は、ヒドロキシル保護基を示す。
Y^{1}は、C_{1-6}アルキレン基またはC_{2-20}シリレン基を示す。
【００１３】
本発明の製造方法では、式（１）で表される化合物の（Ｃ＝Ａ）R^{5}基に硫黄化合物が付加した後、求核置換反応（S_{N2}反応）が進行し閉環するため、反応の高反応性・高選択性が実現できると推定できる。また、水酸基等の官能基のあるペントースないしヘキソース誘導体であっても、その官能基を効果的に保護して、高い合成収率を実現できることも本発明において見い出された新たな知見の１つである。なお、式（１）で表される化合物は糖類の開環反応等によって製造したものであってもよいし、他の方法で製造したものであってもよい。
【００１４】
上記式中の各置換基及び水素原子は下記のリストから選定されることが好ましい。

【００１５】
【表２】

R^{1A} R^{1B}	水素原子、 C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{6-20}アリール基、C_{2-20}複素環式基、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、C_{6-20}アリールオキシC_{1-6}アルキル基、C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルカノイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{7-20}アロイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{3-20}シリルオキシC_{1-6}アルキル基
R^{2A} R^{2B} R^{3A} R^{3B} R^{4A} R^{4B}	水素原子、ヒドロキシル基、 C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{6-20}アリール基、C_{2-20}複素環式基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-6}アルケニルオキシ基、C_{6-20}アリールオキシ基、C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキルオキシ基、C_{2-6}アルカノイルオキシ基、C_{7-20}アロイルオキシ基、C_{3-20}シリルオキシ、アジド基、ハロゲン原子、C_{1-20}アシルイミノ基
R^{5}	水素原子、 C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{6-20}アリール基、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、C_{6-20}アリールオキシC_{1-6}アルキル基、C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルカノイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{7-20}アロイルオキシC_{1-6}アルキル基
X	ハロゲン原子、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基、C_{6-20}アリールスルホニルオキシ基

R^{1A}～R^{4A}の隣接する２つのアルコキシ基はつながって－Ｏ－Y^{1}－Ｏ－を形成していてもよい。R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、R^{5}は、後記置換基Ａまたは置換基Ｂをともなっていてもよい。

【００１６】
前記の各置換基は下記表２－１で選定されることがより好ましい。

【００１７】
【表２－１】

R^{1A} R^{1B}	水素原子、 C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、 C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルカノイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{7-20}アロイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{3-20}シリルオキシC_{1-6}アルキル基
R^{2A} R^{2B} R^{3A} R^{3B} R^{4A} R^{4B}	水素原子 C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、 C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキルオキシ基、C_{2-6}アルカノイルオキシ基、C_{7-20}アロイルオキシ基、C_{3-20}シリルオキシ、アジド基、ハロゲン原子、C_{1-20}アシルイミノ基
R^{5}	水素原子、 C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルカノイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{7-20}アロイルオキシC_{1-6}アルキル基
X	ハロゲン原子、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基、C_{6-20}アリールスルホニルオキシ基

【００１８】
前記の各置換基は下記表２－２で選定されることが特に好ましい。

【００１９】

【表２－２】

R^{1A}	C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、 C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルカノイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{7-20}アロイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{3-20}シリルオキシC_{1-6}アルキル基
R^{1B}	水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、 C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルカノイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{7-20}アロイルオキシC_{1-6}アルキル基、C_{3-20}シリルオキシC_{1-6}アルキル基
R^{2A} R^{3A} R^{4A}	C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基、 C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキルオキシ基、C_{2-6}アルカノイルオキシ基、C_{7-20}アロイルオキシ基、C_{3-20}シリルオキシ、アジド基、ハロゲン原子、C_{1-20}アシルイミノ基
R^{2B} R^{3B} R^{4B}	水素原子、C_{1-6}アルキル基、アジド基、ハロゲン原子、C_{1-20}アシルイミノ基
R^{5}	水素原子
X	ハロゲン原子、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基、C_{6-20}アリールスルホニルオキシ基

【００２０】

さらに各基について個別に規定すると、下記のものが好ましい。

上記式中のＡは酸素原子であることが好ましい。

上記式中のR^{5}は水素原子であることが好ましい。

R^{2A}～R^{4A}およびR^{2B}～R^{4B}がそれぞれ独立に水素原子またはOR^{OH}であることが好ましい。

R^{1B}、R^{2B}、R^{3B}、およびR^{4B}は、水素原子であることが好ましい。

R^{2A}、R^{3A}、およびR^{4A}はOR^{OH}であることが好ましい。

R^{1A}は水素原子、メチル基、またはCH_2OR^{OH}であることが好ましい。

ＸはC_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基またはC_{6-20}アリールスルホニルオキシ基であることが好ましい。これらの基は、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、置換基群Ａから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

例えば、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基としては、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ノナフルオロブタンスルホニルオキシ基が好ましく、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基がより好ましく、メタンスルホニルオキシ基が特に好ましい。

C_{6-20}アリールスルホニルオキシ基としては、ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、クロロベンゼンスルホニルオキシ基、ジクロロベンゼンスルホニルオキシ基、トリクロロベンゼンスルホニルオキシ基、ペンタフルオロベンゼンスルホニルオキシ基が好ましく、２－ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、３－ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、４－ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、４－クロロベンゼンスルホニルオキシ基、２－クロロベンゼンスルホニルオキシ基、２，４－ジクロロベンゼンスルホニルオキシ基、３，５－ジクロロベンゼンスルホニルオキシ基、２，４，６－トリクロロベンゼンスルホニルオキシ基、２，４，５－トリクロロベンゼンスルホニルオキシ基、またはペンタフルオロベンゼンスルホニルオキシ基であることがより好ましく、４－クロロベンゼンスルホニルオキシ基、２，４，５－トリクロロベンゼンスルホニルオキシ基が特に好ましい。

あるいは、Ｘはハロゲン原子であることが好ましい。ハロゲン原子のなかでは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が好ましい。反応性の点では、臭素原子、ヨウ素原子が好ましく、安定性の点では、塩素原子、臭素原子が好ましい。

R^{1A}が水素原子、メチル基、またはCH_2OR^{OH}であり、R^{2A}が水素原子であることが好ましい。

本発明においては前記R^{OH}としてC_{6-20}アリール基を有する保護基を用いることが好ましい。式（１）、（２）との関係で言うと、上記式中のR^{1B}およびR^{1A}～R^{4A}のいずれかがC_{6-20}アリール基含有基であることが好ましい。これにより化合物の

結晶化を促すことができ、目的化合物の製造適性が高まるため好ましい。具体的には、C_{6-20}アリール基、C_{6-20}アリールオキシC_{1-6}アルキル基、C_{7-20}アロイル基、C_{6-20}アリールスルホニル基、C_{6-20}アリールC_{1-20}シリル基が挙げられ、特にC_{7-20}アロイル基が好ましい。C_{7-20}アロイル基は分子量１０６以上であることが好ましい。上限は特にないが１，０００以下であることが実際的である。

R^{OH}に含まれるC_{6-20}アリール基としては、２つ以上の芳香環が連結もしくは縮環しているものが好ましく、具体的には、１－ナフチル基、２－ナフチル基、９－アントラセニル基、４－ｐ－ビフェニル基などが挙げられる。

【００２１】

・反応溶媒

上記の反応に使用される溶媒としては、たとえば、脂肪族炭化水素化合物、ハロゲン化炭化水素化合物、アルコール化合物、エーテル化合物、エステル化合物、ケトン化合物、ニトリル化合物、アミド化合物、スルホキシド化合物、芳香族炭化水素化合物、尿素化合物および水が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。それぞれの具体例は後記置換基等の略称の項に示した。好ましい溶媒としては、アルコール化合物、エーテル化合物、エステル化合物、ニトリル化合物、アミド化合物および尿素化合物が挙げられ、より好ましくは、アルコール化合物、ニトリル化合物、アミド化合物および尿素化合物が挙げられ、特に好ましくは、アルコール化合物、アミド化合物が挙げられる。

溶媒の使用量は、特に限定されないが、式（１）で表される化合物に対して、１倍量（ｖ／ｗ）以上であることが好ましい。上限としては、５０倍量（ｖ／ｗ）以下であることが好ましく、１５倍量（ｖ／ｗ）以下であることがより好ましい。

【００２２】

・硫黄化合物

硫黄化合物としては、硫化水素またはその塩が挙げられる。硫化水素の塩としては、硫化リチウム、硫化ナトリウム、硫化カリウム、硫化水素ナトリウム、硫化水素カリウム、硫化水素カルシウムおよび硫化水素マグネシウムなどが挙げられ、硫化水素ナトリウム、硫化水素カリウムが好ましく、硫化水素リチウムがとくに好ましい。硫黄化合物の使用量は、式（１）で表される化合物に対して、０．５倍モル以上であることが好ましく、０．８倍モル以上であることがより好ましく、１．０倍モル以上であることが特に好ましい。上限としては、５倍モル以下であることが好ましく、２倍モル以下であることがより好ましく、１．５倍モル以下であることが特に好ましい。硫化水素の塩の形態は、固体であっても、溶液であってもよく、適当な溶剤と組み合わせて使用してもよい。また、硫化水素の塩は水和物であっても無水物であってもよい。

【００２３】

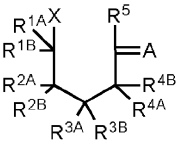
・反応温度

反応温度は、－２０℃以上であることが好ましく、－１０℃以上であることがより好ましく、－５℃以上であることが特に好ましい。上限としては、５０℃以下であることが好ましく、３０℃以下であることがより好ましく、１０℃以下であることが特に好ましい。反応時間は、５分間以上であることが好ましい。上限としては、５０時間以内であることが好ましく、３時間以内であることがより好ましく、１時間以内であることが特に好ましい。

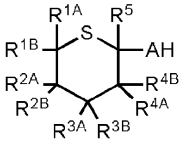
【００２４】

以下に式（１）または（２）で表される化合物の例を示すが、本発明がこれにより限定して解釈されるものではない。なお、表は下記式１～４に対応する化合物としてリストしている。

【表３】



式1



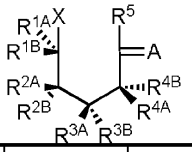
式2

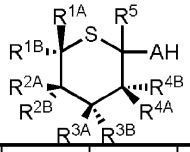
式1	式2	R1A	R1B	R2A	R2B	R3A	R3B	R4A	R4B	R5	A	X
1-1	2-1	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	Cl
1-2	2-2	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	Br
1-3	2-3	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	I
1-4	2-4	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	OMs
1-5	2-5	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	OTs
1-6	2-6	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	OCBS
1-7	2-7	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	OTCBS
1-8	2-8	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	OTf
1-9	2-9	H	H	H	H	H	H	H	H	H	O	ONf
1-10	2-10	H	H	H	H	H	H	H	H	H	S	Br
1-11	2-11	H	H	H	H	H	H	H	H	H	S	OMs
1-12	2-12	H	H	H	H	H	H	H	H	H	S	OTs
1-13	2-13	H	H	H	H	H	H	H	H	H	S	OTCBS
1-14	2-14	$BzOCH_2$	H	H	H	H	H	H	H	H	O	OTCBS
1-15	2-15	Me	H	H	H	H	H	H	H	Ph	O	Br
1-16	2-16	Ph	H	H	H	H	H	H	H	Ph	O	Cl
1-17	2-17	H	H	H	H	H	H	H	H	Me	O	Cl
1-18	2-18	H	H	H	H	H	H	H	H	Ph	O	OMs
1-19	2-19	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	Br
1-20	2-20	H	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
1-21	2-21	H	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	$BzOCH_2$	O	OTs
1-22	2-22	Me	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	Cl
1-23	2-23	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	Br
1-24	2-24	H	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
1-25	2-25	H	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	$BzOCH_2$	O	OTs
1-26	2-26	Me	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	Cl
1-27	2-27	$AcOCH_2$	H	AcO	H	AcO	H	AcO	H	H	O	Br
1-28	2-28	H	H	AcO	H	AcO	H	AcO	H	H	O	OMs
1-29	2-29	H	H	AcO	H	AcO	H	AcO	H	$AcOCH_2$	O	OTs
1-30	2-30	Me	H	AcO	H	AcO	H	AcO	H	H	O	Cl
1-31	2-31	$MeOCH_2$	H	MeO	H	MeO	H	MeO	H	H	O	Br
1-32	2-32	$MeOBnOCH_2$	H	MeOBnO	H	MeOBnO	H	MeOBnO	H	H	O	Cl
1-33	2-33	Me_2COCH_2	H	$(R^{1A})O$	H	Me_2CO	H	$(R^{3A})O$	H	H	O	Br
1-34	2-34	$PivOCH_2$	H	PivO	H	PivO	H	PivO	H	H	O	Br
1-35	2-35	$iPrCO_2CH_2$	H	$iPrCO_2$	H	$iPrCO_2$	H	$iPrCO_2$	H	H	O	Br
1-36	2-36	$BzOCH_2$	H	Me_2CO	H	$(R^{2A})O$	H	$MeOCH_2O$	H	H	O	Br
1-37	2-37	$BzOCH_2$	H	Me_2CO	H	$(R^{2A})O$	H	BzO	H	H	O	Br
1-38	2-38	$TrOCH_2$	H	MeOBnO	H	MeOBnO	H	MeOBnO	H	H	O	Br
1-39	2-39	$MeOBnOCH_2$	H	AcO	H	MeOBnO	H	MeOBnO	H	H	O	Br
1-40	2-40	$TBDPSOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	Br
1-41	2-41	$AcOCH_2$	H	AcO	H	AcO	H	N3	H	H	O	Br
1-42	2-42	$BnOCH_2$	H	BnO	H	BnO	H	BnO	H	Ph	O	Cl
1-43	2-43	$BzOCH_2$	H	BzO	H	F	H	BzO	H	H	O	Br
1-44	2-44	$AcOCH_2$	H	AcO	H	F	H	AcO	H	H	O	Br
1-45	2-45	$AcOCH_2$	H	AcO	H	AcO	H	AcNH	H	H	O	Br
1-46	2-46	H	H	BzO	H	Me_2CO	H	$(R^{3A})O$	H	H	O	OMs
1-47	2-47	H	H	N3	H	AcO	H	AcO	H	H	O	OTs
1-48	2-48	H	H	N3	H	Me_2CO	H	$(R^{3A})O$	H	H	O	OMs
1-49	2-49	H	H	BzO	H	F	H	BzO	H	H	O	OTs
1-50	2-50	H	H	BzO	H	Br	H	H	H	H	O	OMs
1-51	2-51	H	H	AcO	H	F	H	AcO	H	H	O	OTs
1-52	2-52	H	H	AcO	H	F	H	BzO	H	H	O	OMs
1-53	2-53	H	H	BzO	H	F	H	AcO	H	H	O	OTs
1-55	2-55	H	H	Me_2CO	H	$(R^{2A})O$	H	AcO	H	$BzOCH_2$	O	OTs
1-56	2-56	Me	H	AcO	H	AllylO	H	AcO	H	H	O	Br

【００２５】

式（１）および式（２）で表される化合物は、以下の式（３）および式（４）の化合物として表すことができる。

【表４－１】

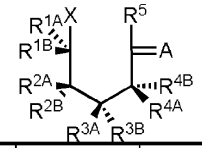
式3 

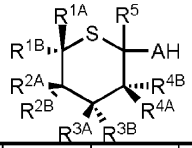
式4 

式3	式4	R1A	R1B	R2A	R2B	R3A	R3B	R4A	R4B	R5	A	X
3-1	4-1	H	H	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	O	OMs
3-2	4-2	H	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
3-3	4-3	H	H	H	BzO	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs
3-4	4-4	H	H	BzO	H	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-5	4-5	H	H	H	BzO	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-6	4-6	H	H	BzO	H	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs
3-7	4-7	H	H	H	BzO	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
3-8	4-8	H	H	BzO	H	H	BzO	H	BzO	H	O	OMs
3-9	4-9	$BzOCH_2$	H	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	O	Br
3-10	4-10	H	$BzOCH_2$	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
3-11	4-11	$BzOCH_2$	H	H	BzO	H	BzO	BzO	H	H	O	Br
3-12	4-12	H	$BzOCH_2$	BzO	H	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-13	4-13	$BzOCH_2$	H	H	BzO	BzO	H	H	BzO	H	O	Br
3-14	4-14	H	$BzOCH_2$	BzO	H	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs
3-15	4-15	$BzOCH_2$	H	H	BzO	BzO	H	BzO	H	H	O	Br
3-16	4-16	H	$BzOCH_2$	BzO	H	H	BzO	H	BzO	H	O	OMs
3-17	4-17	$BzOCH_2$	H	BzO	H	H	BzO	H	BzO	H	O	Br
3-18	4-18	H	$BzOCH_2$	H	BzO	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
3-19	4-19	$BzOCH_2$	H	BzO	H	H	BzO	BzO	H	H	O	Br
3-20	4-20	H	$BzOCH_2$	H	BzO	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-21	4-21	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	H	BzO	H	O	Br
3-22	4-22	H	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs
3-23	4-23	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	Br
3-24	4-24	H	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	O	OMs
3-25	4-25	H	H	H	BzO	H	BzO	BzO	H	$BzOCH_2$	O	OMs
3-26	4-26	H	H	BzO	H	BzO	H	H	BzO	$BzOCH_2$	O	OMs
3-27	4-27	H	Me	H	BzO	BzO	H	H	BzO	H	O	Br
3-28	4-28	Me	H	BzO	H	H	BzO	BzO	H	H	O	Br
3-29	4-29	H	H	H	AcO	H	AcO	H	AcO	H	O	OMs
3-30	4-30	H	H	H	AcO	AcO	H	H	AcO	H	O	OMs
3-31	4-31	$AcOCH_2$	H	H	AcO	AcO	H	H	AcO	H	O	Br
3-32	4-32	$AcOCH_2$	H	H	AcO	AcO	H	AcO	H	H	O	Br
3-33	4-33	H	H	H	AcO	H	AcO	AcO	H	$AcOCH_2$	O	OMs
3-34	4-34	H	Me	H	AcO	AcO	H	H	AcO	H	O	Br
3-35	4-35	H	H	H	TolO	H	TolO	H	TolO	H	O	OMs
3-36	4-36	H	H	H	TolO	TolO	H	H	TolO	H	O	OMs
3-37	4-37	$TolOCH_2$	H	H	TolO	TolO	H	H	TolO	H	O	Br
3-38	4-38	$TolOCH_2$	H	H	TolO	TolO	H	TolO	H	H	O	Br
3-39	4-39	H	H	H	TolO	H	TolO	TolO	H	$TolOCH_2$	O	OMs
3-40	4-40	H	Me	H	TolO	TolO	H	H	TolO	H	O	Br
3-41	4-41	H	H	H	PhBzO	H	PhBzO	H	PhBzO	H	O	OMs
3-42	4-42	H	H	H	PhBzO	PhBzO	H	H	PhBzO	H	O	OMs
3-43	4-43	$PhBzOCH_2$	H	H	PhBzO	PhBzO	H	H	PhBzO	H	O	Br
3-44	4-44	$PhBzOCH_2$	H	H	PhBzO	PhBzO	H	PhBzO	H	H	O	Br
3-45	4-45	H	H	H	PhBzO	H	PhBzO	PhBzO	H	$PhBzOCH_2$	O	OMs
3-46	4-46	H	Me	H	PhBzO	PhBzO	H	H	PhBzO	H	O	Br

【００２６】

【表４－２】

式3 

式4 

式3	式4	R1A	R1B	R2A	R2B	R3A	R3B	R4A	R4B	R5	A	X
3-47	4-47	H	H	H	BnO	H	BnO	H	BnO	H	O	OMs
3-48	4-48	H	H	BnO	H	BnO	H	BnO	H	H	O	OMs
3-49	4-49	H	H	H	BnO	BnO	H	H	BnO	H	O	OMs
3-50	4-50	H	H	BnO	H	H	BnO	BnO	H	H	O	OMs
3-51	4-51	$BzOCH_2$	H	H	BnO	BnO	H	H	BnO	H	O	Cl
3-52	4-52	H	$BzOCH_2$	BnO	H	H	BnO	BnO	H	H	O	Cl
3-53	4-53	$BzOCH_2$	H	H	BnO	BnO	H	BnO	H	H	O	Cl
3-54	4-54	H	$BzOCH_2$	BnO	H	H	BnO	H	BnO	H	O	Cl
3-55	4-55	H	H	H	BnO	H	BnO	BnO	H	$BnOCH_2$	O	OMs
3-56	4-56	H	H	BnO	H	BnO	H	H	BnO	$BnOCH_2$	O	OMs
3-57	4-57	H	Me	H	BnO	BnO	H	H	BnO	H	O	Br
3-58	4-58	Me	H	BnO	H	H	BnO	BnO	H	H	O	Br
3-59	4-59	H	H	H	ClBnO	H	ClBnO	H	ClBnO	H	O	OMs
3-60	4-60	H	H	H	ClBnO	ClBnO	H	H	ClBnO	H	O	OMs
3-61	4-61	$ClBzOCH_2$	H	H	ClBnO	ClBnO	H	H	ClBnO	H	O	Cl
3-62	4-62	$ClBzOCH_2$	H	H	ClBnO	ClBnO	H	ClBnO	H	H	O	Cl
3-63	4-63	H	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	O	OMs
3-64	4-64	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
3-65	4-65	H	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs
3-66	4-66	$BzOCH_2$	H	BzO	H	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-67	4-67	H	$BzOCH_2$	H	BzO	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-68	4-68	$BzOCH_2$	H	BzO	H	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs
3-69	4-69	H	$BzOCH_2$	H	BzO	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
3-70	4-70	$BzOCH_2$	H	BzO	H	H	BzO	H	BzO	H	O	OMs
3-71	4-71	H	$BzOCH_2$	BzO	H	H	BzO	H	BzO	H	O	OMs
3-72	4-72	$BzOCH_2$	H	H	BzO	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
3-73	4-73	H	$BzOCH_2$	BzO	H	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs
3-74	4-74	$BzOCH_2$	H	H	BzO	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-75	4-75	H	$BzOCH_2$	BzO	H	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-76	4-76	$BzOCH_2$	H	H	BzO	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs
3-77	4-77	H	$BzOCH_2$	BzO	H	BzO	H	BzO	H	H	O	OMs
3-78	4-78	$BzOCH_2$	H	H	BzO	H	BzO	H	BzO	H	O	OMs
3-79	4-79	Me	H	H	BzO	BzO	H	H	BzO	H	O	OMs
3-80	4-80	H	Me	BzO	H	H	BzO	BzO	H	H	O	OMs

【００２７】

個別の置換基の略号は以下の意味を有する。

Ａｃ：アセチル

Ｂｎ：ベンジル

Ｂｚ：ベンゾイル

Ｅｔ：エチル

Ｍｅ：メチル

Ｍｓ：メチルスルホニルまたはメシル

Ｐｈ：フェニル

^{i}Ｐｒ：イソプロピル

ＴＢＤＰＳ：ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル

ＴＩＰＳ：トリス（プロパン－２－イル）シリル

Ｔｏｌ：（４－メチルフェニル）カルボニルまたはトルオイル

ＲＴ（ｍｉｎ）：保持時間（分）

Ｔｓ：（４－メチルフェニル）スルホニルまたはトシル

Ｐｉｖ：ピバロイル

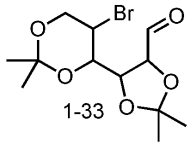
Ｔｒ：トリチル　Ph_3C

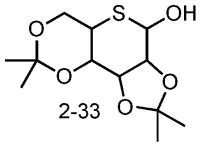
Ｎｆ：ノナフルオロブタンスルホニル

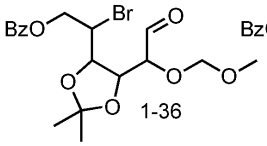
ＣＢＳ：４－クロロベンゼンスルホニル

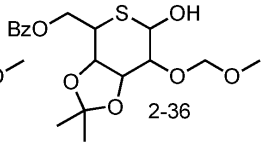
ＴＣＢＳ：２，４，５－トリクロロベンゼンスルホニル

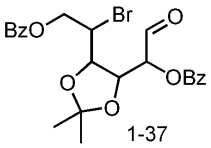
Ｔｆ：トリフルオロメタンスルホニル
Ｎ３：アジド
ＣｌＢｎ：４－クロロベンジル
【００２８】
化合物１－３３、２－３３、１－３６、２－３６、１－３７、２－３７、１－４６、２－４６、１－４８、２－４８、１－５５、２－５５はアセトナイド保護基を有する化合物を意味する。その化学構造はそれぞれ、下記のとおりである。
【００２９】
【化１０】

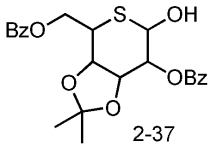


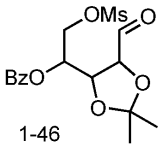


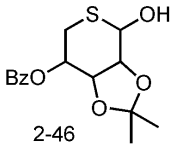


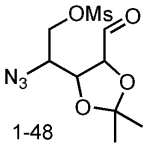


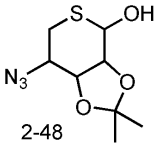


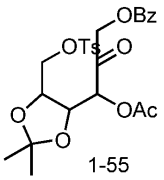


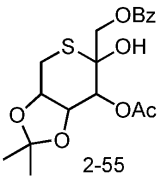




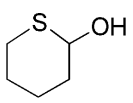




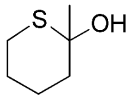




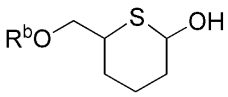
【００３０】
式（２）で表される化合物は、なかでも、本発明においては、下記の各式の化合物が好ましい。
【化１１】



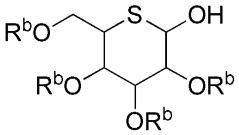
(2-1)



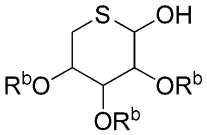
(2-2)



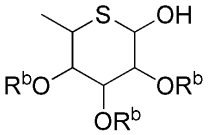
(2-3)



(2-4)



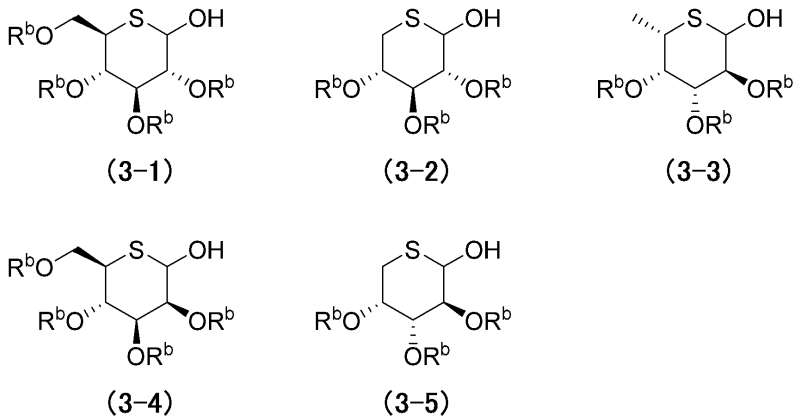
(2-5)



(2-6)

Ｒ^{b}は、Ｃ$_{2-6}$アルカノイル基、Ｃ$_{7-20}$アロイル基、またはＣ$_{6-20}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル基を表す。
【００３１】
さらに、本発明においては、下記の各式の化合物がより好ましい。

【化１２】



上記Ｒ^{b}は、ベンゾイル基を表す。

なお、ピラノースのアノマー位に相当する１位のＯＨ基はチオピラノース骨格に対して手前側に位置する配座であっても、奥側に位置する配座であってもよく、この二つを任意の比率で含む混合物であってもよい。

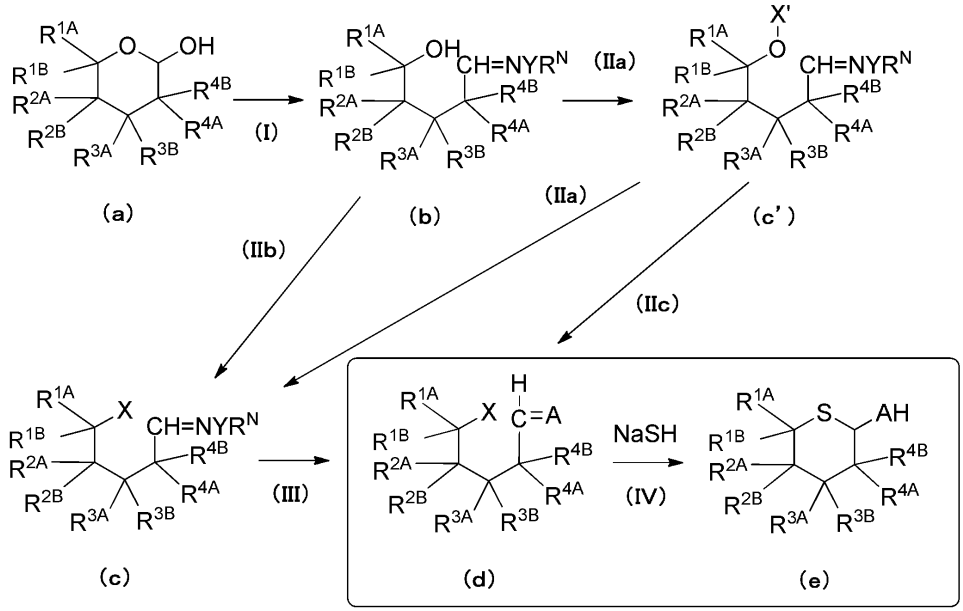
【００３２】

本発明の製造方法の好ましい実施態様として、ピラノース化合物等からチオピラノース化合物等を誘導する過程についてその例を以下に説明する。ただし、本発明がこの例に限定して解釈されるものではない。

【００３３】

【化１３】

スキームA



なお、上記のスキームＡ中の各置換基は式（１）及び（２）と同義である。Ｒ^{N}は水素原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、またはＣ$_{6-20}$アリール基である。Ｘ’はＸと同義の基であるが、Ｘとは異なるものを意味する。本実施例においては、Ｘはハロゲン原子であり、Ｘ’はＲ^{S}ＳＯ$_{2}$である。Ｒ^{S}は置換基群Ａから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基またはＣ$_{6-20}$アリール基である。Ｙは酸素原子もしくはＮＲ^{N}を表す。Ｒ^{N}は同一または異なって、水素原子、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{6-20}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル基、またはＣ$_{6-20}$アリール基を表す。

【００３４】

・工程（Ｉ）

（ａ）で表される化合物としては、たとえば、常用されるピラノース化合物を用いることができる。そこから、化合物（ｂ）を得るために用いる反応物質としては、ヒドロキシルアミン化合物が挙げられる。ヒドロキシルアミン化合物としては、H_2NOR^Aまたはその塩が好ましい。R^AはC_{1-6}アルキル基、C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキル基、C_{6-20}アリール基が好ましい。具体的には、たとえば、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン、Ｏ－トリチルヒドロキシルアミンおよびＯ－ベンジルヒドロキシルアミンなどを用いることができる。H_2NOR^Aの塩としては、例えば塩酸塩などが挙げられる。この反応を通じて化合物（ａ）の環内の酸素原子の位置で開環し、１位の水酸基を置換したオキシム化合物（ｂ、Ｙ＝Ｏ）が得られる。本発明においては、このオキシム化合物を用いてアルデヒド化合物（ｄ）を誘導し、これを原料として用いることが、後続の反応条件に対して安定であり、また、温和な条件でアルデヒド化合物（ｃ）を得ることが可能であるという観点で好ましい。

この反応に使用される溶媒としては、たとえば、脂肪族炭化水素化合物、ハロゲン化炭化水素化合物、アルコール化合物、エーテル化合物、エステル化合物、ニトリル化合物、アミド化合物、スルホキシド化合物、芳香族炭化水素化合物、ヘテロ芳香族化合物および水が挙げられる。これらの溶媒は混合して使用してもよい。溶媒の使用量は、特に限定されないが、化合物（ａ）に対して、１～５０倍量（ｖ／ｗ）であればよく、１～１５倍量（ｖ／ｗ）が好ましい。

【００３５】

この反応に使用される反応基質（ヒドロキシルアミン化合物）の使用量は、化合物（ａ）に対して、０．５倍モル以上であることが好ましく、０．８倍モル以上であることがより好ましく、１倍モル以上であることが特に好ましい。上限としては、１０倍モル以下であることが好ましく、５倍モル以下であることがより好ましく、２倍モル以下であることが特に好ましい。反応基質であるヒドロキシルアミン化合物の塩を用いる場合、塩基を添加することが好ましい。塩基としては、有機塩基および無機塩基が挙げられ、トリエチルアミンおよび炭酸水素ナトリウムが好ましい。塩基の使用量は、ヒドロキシルアミン化合物に対して、０．１倍モル以上であることが好ましく、０．２倍モル以上であることがより好ましく、０．５倍モル以上であることが特に好ましい。上限としては、１０倍モル以下であることが好ましく、２倍モル以下であることがより好ましく、１．５倍モル以下であることが特に好ましい。

【００３６】

反応温度は、－１０℃以上であることが好ましく、－５℃以上であることがより好ましく、０℃以上であることが特に好ましい。上限としては、１００℃以下であることが好ましく、８０℃以下であることがより好ましく、６０℃以下であることが特に好ましい。反応時間は、５分間以上であることが好ましい。上限としては、５０時間以内であることが好ましく、２４時間以内であることがより好ましく、６時間以内であることが特に好ましい。

【００３７】

ヒドロキシルアミン化合物以外の使用可能な反応基質としては、１級アミン化合物、ヒドラジン化合物が挙げられ、それぞれイミン化合物、ヒドラゾン化合物を与える。

【００３８】

・工程（ＩＩ）

本工程では化合物（ｂ）の５位のヒドロキシル基をＸ（またはＯＸ’）に変換する。この反応には、下記の$R^SSO_2X^S$、アルカリ金属のハロゲン化物、ハロゲン化剤などが用いられる。この工程は一段階で行われても、多段階で行われてもよい。下記では、ハロゲン化を二段階で行う工程（ＩＩａ）と一段階で行う工程（ＩＩｂ）を示している。R^SSO_2を導入し、そのままアルデヒド化合物（ｄ）に誘導する工程は（ＩＩｃ）として示している。

【００３９】

ところで、５位の炭素原子の置換基R^{1A}とR^{1B}が異なる化合物は、その部分が不斉

炭素となる。その化合物について、上記の合成スキームＡのＩＩａおよびＩＩｂの工程を経由することで原料となるピラノース化合物等と同じ立体配座を５位の炭素原子上に有するチオピラノース化合物等を得ることができる。一方、ＩＩｃを経由することによって、原料とは異なる立体配座のチオピラノース化合物等を得ることができる。このように、合成ルートを適宜に使い分けることにより、所望の異性体を制御して合成することができる。

【００４０】

・工程（ＩＩａ）

化合物（ｃ’）は、塩基の存在下、化合物（ｂ）を$X'X^S$（好ましくは$R^SSO_2X^S$）で表される化合物と反応させることにより、製造することができる。X^Sは臭素原子、塩素原子、フッ素原子である。この反応に使用される溶媒としては、たとえば、脂肪族炭化水素化合物、ハロゲン化炭化水素化合物、エーテル化合物、エステル化合物、ケトン化合物、ニトリル化合物、アミド化合物、スルホキシド化合物および芳香族炭化水素化合物が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。溶媒の使用量は、特に限定されないが、化合物（ｂ）に対して、１～５０倍量（ｖ／ｗ）であればよく、１～１５倍量（ｖ／ｗ）が好ましい。

Ｘ’の好ましいものとしては、C_{1-6}アルキルスルホニル基またはC_{6-20}アリールスルホニル基である。さらに、メチルスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、２－ニトロベンゼンスルホニル基、３－ニトロベンゼンスルホニル基、４－ニトロベンゼンスルホニル基、２，４，５－トリクロロベンゼンスルホニル基、またはペンタフルオロベンゼンスルホニル基であることがより好ましく、メチルスルホニル基、または２，４，５－トリクロロベンゼンスルホニル基であることがさらに好ましい。これらの基は、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、置換基群Ａから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

【００４１】

この反応に使用される塩基としては、有機塩基および無機塩基が挙げられ、トリエチルアミン、ピリジンおよびＮ－メチルイミダゾールが好ましい。塩基の使用量は、化合物（ｂ）に対して、０．５～１０倍モルであればよく、０．８～４．０倍モルが好ましく、１．０～３．０倍モルがより好ましい。この反応に使用される$R^SSO_2X^1$で表される化合物の使用量は、化合物（ｂ）に対して、０．５倍モル以上であることが好ましく、０．８倍モル以上であることがより好ましく、１倍モル以上であることが特に好ましい。上限としては、１０倍モル以下であることが好ましく、４倍モル以下であることがより好ましく、２倍モル以下であることが特に好ましい。

【００４２】

反応温度は、－１０℃以上であることが好ましく、－５℃以上であることがより好ましく、０℃以上であることが特に好ましい。上限としては、１００℃以下であることが好ましく、８０℃以下であることがより好ましく、６０℃以下であることが特に好ましい。反応時間は、５分間以上であることが好ましい。上限としては、５０時間以内であることが好ましく、２４時間以内であることがより好ましく、６時間以内であることが特に好ましい。

【００４３】

Ｘをハロゲンとする化合物（ｃ）は、化合物（ｃ’）をアルカリ金属のハロゲン化物と反応させることにより、製造することができる。この反応に使用される溶媒としては、たとえば、脂肪族炭化水素化合物、ハロゲン化炭化水素化合物、エーテル化合物、エステル化合物、ケトン化合物、ニトリル化合物、アミド化合物、スルホキシド化合物、芳香族炭化水素化合物および尿素化合物が挙げられる。これらの溶媒は混合して使用してもよい。溶媒の使用量は、特に限定されないが、化合物（ｃ）に対して、１～５０倍量（ｖ／ｗ）であればよく、１～１５倍量（ｖ／ｗ）が好ましい。

【００４４】

この反応に使用されるアルカリ金属のハロゲン化物としては、フッ化リチウム、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、臭化リチウム、臭化ナトリウム、臭化カリウム、塩化リチウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化ナトリウムおよびヨウ化カリウムが挙げられ、臭化リチウムが好ましい。アルカリ金属のハロゲン化物の使用量は、化合物（ｃ）に対して、０．５倍モル以上であることが好ましく、０．８倍モル以上であることがより好ましく、１倍モル以上であることが特に好ましい。上限としては、２０倍モル以下であることが好ましく、８倍モル以下であることがより好ましく、５倍モル以下であることが特に好ましい。

【００４５】

反応温度は、－１０℃以上であることが好ましく、０℃以上であることがより好ましく、２０℃以上であることが特に好ましい。上限としては、１５０℃以下であることが好ましく、１００℃以下であることがより好ましく、８０℃以下であることが特に好ましい。反応時間は、５分間以上であることが好ましい。上限としては、５０時間以内であることが好ましく、２４時間以内であることがより好ましく、６時間以内であることが特に好ましい。

【００４６】

・工程（ＩＩｂ）

化合物（ｂ）からＸをハロゲンとする化合物（ｃ）とするには、塩基の存在下、化合物（ｂ）をハロゲン化剤と反応させる。この反応に使用される溶媒としては、たとえば、脂肪族炭化水素化合物、ハロゲン化炭化水素化合物、エーテル化合物、エステル化合物、ケトン化合物、ニトリル化合物、アミド化合物、スルホキシド化合物、芳香族炭化水素化合物、尿素化合物および水が挙げられ、これらの溶媒は混合して使用してもよい。溶媒の使用量は、特に限定されないが、化合物（ｂ）に対して、１～５０倍量（ｖ／ｗ）であればよく、１～１５倍量（ｖ／ｗ）が好ましい。

【００４７】

ハロゲン化剤としては、塩素化剤および臭素化剤が挙げられる。塩素化剤としては、塩化ホスホリル、三塩化リン、五塩化リン、Ｖｉｌｓｍｅｉｅｒ試薬（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド－五塩化リン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド－オキシ塩化リン等）、Ｒｙｄｏｎ試薬（Ph_3PCl_2、トリフェニルホスフィン－四塩化炭素）、塩化チオニルおよび塩化スルフリルなどが挙げられ、塩化スルフリルが好ましい。臭素化剤としては、三臭化リン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド－三臭化リン、トリフェニルホスフィン－四臭化炭素およびトリフェニルホスフィンジブロミドなどが挙げられる。ハロゲン化剤の使用量は、化合物（ｂ）に対して、０．１倍モル以上であることが好ましく、０．８倍モル以上であることがより好ましく、１倍モル以上であることが特に好ましい。上限としては、１０倍モル以下であることが好ましく、５倍モル以下であることがより好ましく、２倍モル以下であることが特に好ましい。

【００４８】

この反応に使用される塩基としては、有機塩基および無機塩基が挙げられ、トリエチルアミンおよびピリジンが好ましい。塩基の使用量は、化合物（ｂ）に対して、０．５倍モル以上であることが好ましく、０．８倍モル以上であることがより好ましく、１倍モル以上であることが特に好ましい。上限としては、５０倍モル以下であることが好ましく、２０倍モル以下であることがより好ましく、１０倍モル以下であることが特に好ましい。

【００４９】

この反応では、塩を添加することが好ましい。塩としては、塩化リチウム、臭化リチウム、臭化ナトリウム、臭化カルシウム、およびピリジン塩酸塩などが挙げられる。このハロゲン化反応においては、通常、エピマー混合物が得られる。化合物（ｃ）の純度を向上させるために、塩化スルフリルおよび塩化リチウムを併用することが好ましい。塩の使用量は、化合物（ｂ）に対して、０．５倍モル以上であることが好ましく、０．８倍モル以上であることがより好ましく、１倍モル以上であることが特に好ましい。上限としては、２０倍モル以下であることが好ましく、５倍モル以下であることがより好ましく、３倍モ

ル以下であることが特に好ましい。
【００５０】
反応温度は、－５０℃以上であることが好ましく、－４０℃以上であることがより好ましく、－３０℃以上であることが特に好ましい。上限としては、８０℃以下であることが好ましく、６０℃以下であることがより好ましく、４０℃以下であることが特に好ましい。反応時間は、５分間以上であることが好ましい。上限としては、５０時間以内であることが好ましく、２４時間以内であることがより好ましく、６時間以内であることが特に好ましい。
【００５１】
・工程（ＩＩｃ）
工程ＩＩｃでは化合物（ｃ’）から化合物（ｄ）を直接合成する。この反応条件及び手順は下記の工程（ＩＩＩ）と同じである。上記のスキームＡでは、化合物（ｄ）の５位の官能基がＸであるが、この工程ＩＩｃを経た場合には、ＯＸ’となる。つまり、次工程では、６位にＯＸ’を有する化合物と後記硫黄化合物とを反応させて、化合物（ｅ）を得ることとなる。
【００５２】
・工程（ＩＩＩ）
化合物（ｄ）は、酸の存在下、化合物（ｃ）を加水分解することにより、製造することができる。この反応に使用される溶媒としては、たとえば、脂肪族炭化水素化合物、ハロゲン化炭化水素化合物、アルコール化合物、エーテル化合物、エステル化合物、ケトン化合物、ニトリル化合物、アミド化合物、スルホキシド化合物、芳香族炭化水素化合物、尿素化合物および水が挙げられる。これらの溶媒は混合して使用してもよい。溶媒の使用量は、特に限定されないが、化合物（ｃ）に対して、１～５０倍量（ｖ／ｗ）であればよく、１～１５倍量（ｖ／ｗ）が好ましい。
【００５３】
この反応に使用される酸としては塩酸、硫酸、トルエンスルホン酸、酢酸、グリオキシル酸およびリン酸が挙げられ、グリオキシル酸が好ましい。酸の使用量は、化合物（ｃ）に対して、０．５倍モル以上であることが好ましく、１倍モル以上であることがより好ましく、１．５倍モル以上であることが特に好ましい。上限としては、１００倍モル以下であることが好ましく、６０倍モル以下であることがより好ましく、４０倍モル以下であることが特に好ましい。
【００５４】
この反応では、カルボニル化合物を添加することが好ましい。カルボニル化合物としては、アセトンおよび２－ブタノンなどのケトン類ならびにホルムアルデヒド、ベンズアルデヒド、グリオキサールおよびグリオキシル酸などのアルデヒド類が挙げられ、アルデヒド類が好ましく、グリオキシル酸がより好ましい。カルボニル化合物の使用量は、化合物（ｃ）に対して、０．５倍モル以上であることが好ましく、１倍モル以上であることがより好ましく、１．５倍モル以上であることが特に好ましい。上限としては、１００倍モル以下であることが好ましく、６０倍モル以下であることがより好ましく、４０倍モル以下であることが特に好ましい。
【００５５】
反応温度は、－１０℃以上であることが好ましく、０℃以上であることがより好ましく、２０℃以上であることが特に好ましい。上限としては、１２０℃以下であることが好ましく、１００℃以下であることがより好ましく、８０℃以下であることが特に好ましい。反応時間は、５分間以上であることが好ましい。上限としては、５０時間以内であることが好ましく、２４時間以内であることがより好ましく、６時間以内であることが特に好ましい。
【００５６】
・工程（ＩＶ）
化合物（ｅ）は、化合物（ｄ）を硫黄化合物と反応させることにより、製造することが

できる。この反応は、先に記載の方法に準じて行えばよい。その他、化合物（ｄ）のＸが塩素である基質からの反応は、特開２００６－３３５７３７号公報を参照できる。ただし、同公報に開示された基質はトルエンの誘導体であり、反応性の置換基やそのキラリティとの関係は考慮されていない。

【００５７】

上記のような反応ルートの相違を利用して、式（２）で表される化合物を下記（ｉ）～（ｉｉｉ）のいずれかの合成ルートで合成し、所定の異性体を得ることができる。

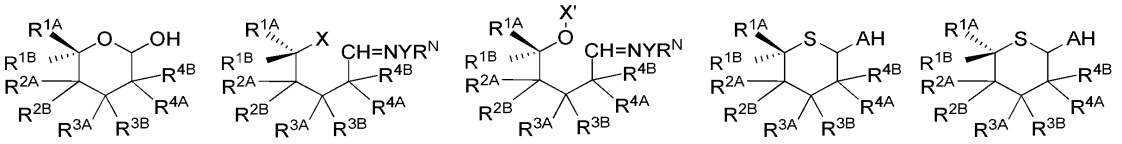
（ｉ）下記式（Ａ）で表される化合物から下記（Ｃ）で表される化合物を経由して上記式（１）の化合物を合成することにより、式（２）の化合物として式（Ｅ）の化合物を得る

（ｉｉ）下記式（Ａ）で表される化合物から下記（Ｃ’）で表される化合物を経由し、さらに下記（Ｃ）で表される化合物を経由して上記式（１）の化合物を合成することにより、式（２）の化合物として式（Ｅ）の化合物を得る

（ｉｉｉ）下記式（Ａ）で表される化合物から下記（Ｃ’）で表される化合物を経由して上記式（１）の化合物を合成することにより、式（２）の化合物として式（Ｅ’）の化合物を得る。

【００５８】

【化１４】



R^{1A}～R^{4A}、R^{1B}～R^{4B}、Ａは式（１）と同義である。ここでのＸはハロゲン原子である。Ｘ’は、C_{1-6}アルキルスルホニル基またはC_{6-20}アリールスルホニル基である。Ｙは酸素原子もしくは窒素原子を表す。R^Nは水素原子、C_{1-6}アルキル基、C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキル基、またはC_{6-20}アリール基を表す。

【００５９】

化合物（ｅ）のＡＨの水素原子を任意の置換基に置換するには、通常の基質を用いることができる。たとえば、アセチルクロリド、ベンゾイルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリドおよびメタンスルホニルクロリドなどを用いることができる。あるいは、たとえば、無水酢酸および無水プロオン酸などを用いることができる。

この反応に使用される溶媒としては、たとえば、脂肪族炭化水素化合物、ハロゲン化炭化水素化合物、エーテル化合物、エステル化合物、ケトン化合物、ニトリル化合物、アミド化合物、スルホキシド化合物および芳香族炭化水素化合物が挙げられる。これらの溶媒は混合して使用してもよい。溶媒の使用量は、特に限定されないが、化合物（ｅ）に対して、１～５０倍量（ｖ／ｗ）であればよく、１～１５倍量（ｖ／ｗ）が好ましい。

【００６０】

この反応に使用される置換化合物の使用量は、化合物（ｅ）に対して、０．５倍モル以上であることが好ましく、０．８倍モル以上であることがより好ましく、１倍モル以上であることが特に好ましい。上限としては、５０倍モル以下であることが好ましく、２０倍モル以下であることがより好ましく、１０倍モル以下であることが特に好ましい。

【００６１】

この反応は、塩基を添加することが好ましい。塩基としては、有機塩基および無機塩基が挙げられ、トリエチルアミンが好ましい。塩基の使用量は、化合物（ｅ）に対して、０．５倍モル以上であることが好ましく、０．８倍モル以上であることがより好ましく、１倍モル以上であることが特に好ましい。上限としては、５０倍モル以下であることが好ましく、２０倍モル以下であることがより好ましく、１５倍モル以下であることが特に好ましい。

【００６２】

反応温度は、－１０℃以上であることが好ましく、－５℃以上であることがより好ましく、０℃以上であることが特に好ましい。上限としては、１００℃以下であることが好ましく、８０℃以下であることがより好ましく、６０℃以下であることが特に好ましい。反応時間は、５分間以上であることが好ましい。上限としては、５０時間以内であることが好ましく、２４時間以内であることがより好ましく、６時間以内であることが特に好ましい。

【００６３】

上記の他、上記式（１）で表される化合物（スキーム中の化合物（ｄ））は適宜常法で合成することができる。例えば１位にヒドロキシル基（もしくはチオール基）を有する炭素数４または５の直鎖アルコール化合物を準備する。そのヒドロキシル基と逆側の末端に置換基Ｘを導入する。あるいはこのような化合物を調達してもよい。上記ヒドロキシル基の部位を常法により酸化することで式（１）に該当する（チオ）アルデヒド化合物を得ることができる。

【００６４】

さらに別の方法として、末端にビニル基を有する不飽和脂肪酸を準備する。これを常法により環化してヒドロキシメチル基を有するラクトン体とする。このヒドロキシル基（もしくはチオール基）をさらに常法により保護基で置換する。次いでラクトン環を開環してジオール体とする。その後、一方のヒドロキシル基をＸで装飾し、残された末端のヒドロキシル基を酸化してアルデヒド化合物を得ることができる。

【００６５】

上記の製造方法によって得られる化合物は、抽出、晶出、蒸留またはカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法によって、単離精製することができる。また、上記の製造方法によって得られる化合物は、単離せずにそのまま次の反応に使用してもよい。

【００６６】

上記の製造方法によって得られるホルミル基（もしくはチオホルミル基）を有する化合物には、水和物またはアルコール付加体が存在する場合がある。本発明は、それらのすべてを包含する。また、互変異性体または鏡像異性体が存在する場合、それらの異性体を包含する。さらに、結晶多形、塩、水和物または溶媒和物が存在する場合、そのすべての結晶形、塩、水和物または溶媒和物を包含する。

【００６７】

・用途

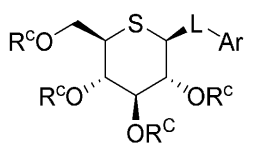
本発明の製造方法で得られるチオピラノース化合物等は様々な用途に適用することができる。例えば上記特許文献１に記載のように樹脂の原料や添加剤として有用である。また、最近の報告によれば、上記特許文献２～４のように糖尿病治療薬の基質としても有用である。

【００６８】

医薬の有効成分としての利用についてさらに具体的に述べると、例えば、上記特許文献２の国際公開第２００４／０１４９３１号パンフレットに開示された下記式Ｘ－１の化合物が挙げられる。

【００６９】

【化１５】



(X−1)

Ｒ^{c}は水素原子またはヒドロキシル保護基である。Ｌは酸素原子または硫黄原子である。ＡｒはＣ$_{6-20}$アリール基である。

【００７０】

この化合物は、例えば、上記特許文献２の国際公開第２００４／０１４９３１号パンフレットの３４－３６頁の記載にしたがって合成することができる。

【００７１】

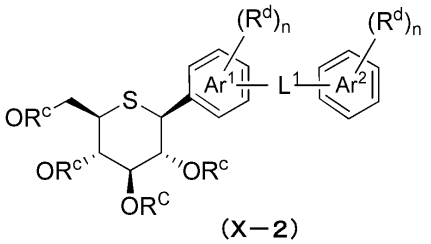
上記の公報による方法では、アグリコンとなるビスアリール化合物は、例えばフェノール化合物とベンジルアルコール化合物とを酸性条件下にて縮合することで合成する。１位にヒドロキシル基を有するチオピラノース化合物は、ペンタアセチルチオグルコースから合成する。次に、１位にヒドロキシル基を有するチオピラノース化合物と、上記のヒドロキシル基を有するビスアリール化合物とをアゾ試薬およびホスフィン類を用いる光延反応条件により縮合して、式（Ｘ－１）の化合物を得ることができる。

【００７２】

あるいは、下記式（Ｘ－２）で表される化合物を上記特許文献４の特開２０１０－０５９１７３号公報の段落［０１６５］～［０１７６］の手順で合成することも好ましい。

【００７３】

【化１６】



(X－2)

Ｒ^{c}は水素原子またはヒドロキシル保護基である。Ｌ^{1}は単結合または連結基である。Ｒ^{d}は置換基である。ｎは０以上の整数である。

Ａｒ^{1}、Ａｒ^{2}はＣ$_{6-20}$アリール基である。

【００７４】

概略を示すと、チオピラノース化合物に導入する置換基部分（アグリコン）については、所定のビスアリール化合物（ヘテロアリール化合物を含む）を用いる例が挙げられる。原料となるアリール化合物がアルコキシ基を有する場合、ハロゲン化を第一ステップに行ってから、Ｆｒｉｅｄｅｌ－Ｃｒａｆｔｓ反応、還元の順で実施して、ハロゲン化されたビスアリール化合物を得ることができる。

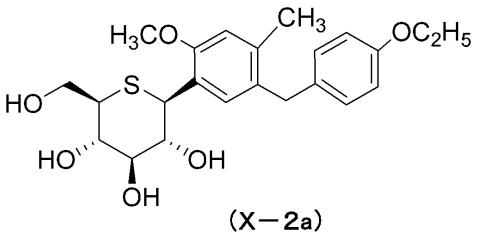
一方、式（２）のＡが酸素原子、Ｒ^{5}が水素原子、ヒドロキシ保護基がベンジル基などのアラルキル基である場合、この化合物を、適当な酸化剤で処理しチオラクトン化合物を製造する。１位のヒドロキシル基がアセチル基などにより保護されているときには、例えば、上記特許文献４に開示された方法などにより、ペンタアセチルチオグルコースの１位選択的脱アセチル化を含む複数の工程を経て、所望の化合物を得ることができる。上記の、ハロゲン化されたビスアリール化合物とマグネシウムから調製したＧｒｉｇｎａｒｄ試薬に、上記の１位にヒドロキシル基を有するチオラクトン化合物を反応させて、上記式Ｘ－２の化合物を得ることができる。

【００７５】

式（Ｘ－２）の化合物は、下記（Ｘ－２ａ）で表される化合物であることがより好ましい。

【００７６】

【化１７】



(X－2a)

【００７７】
＜化合物および置換基の定義等＞
本明細書においては特に断らなくても、各化合物の置換基は後記の置換基群Ａの基を有していてもよい。また、ヒドロキシル基、アミノ基、カルボキシル基は、後記置換基等の略称に挙げた保護基により保護されていてもよい。このことは、後記置換基の略称に挙げたすべての置換基や化合物について同様である。
本明細書において、特定の符号で表示された置換基や連結基が複数あるとき、あるいは複数の置換基等（置換基数の規定も同様）を同時もしくは択一的に規定するときには、それぞれの置換基等は互いに同一でも異なっていてもよい。また、複数の置換基等が隣接するときにはそれらが互いに結合したり縮合したりして環を形成していてもよい。
各置換基に含まれるアルキル基・アルキレン基、アルケニル基・アルケニレン基、アルキニル基・アルキニレン基は、分岐でも直鎖でもよく、環状でもよい。またＣ$_{6-20}$アリール基、ヘテロ環基等を含むとき、それらは単環でも縮環でもよい。
本明細書において、化合物の置換基や連結基の選択肢を始め、温度、厚さといった各技術事項は、そのリストがそれぞれ独立に記載されていても、相互に組み合わせることを妨げない。
【００７８】
＜置換基等の略称＞
Ｃ$_{X-Y}$と表記するとき、その置換基はＸ個以上Ｙ個以下の炭素原子を有することを意味する。
ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。
Ｃ$_{1-6}$アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などを意味する。
Ｃ$_{2-6}$アルケニル基とは、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、１，３－ブタジエニル、ペンテニルおよびヘキセニル基などを意味する。
Ｃ$_{2-6}$アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニル基などを意味する。
【００７９】
Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基などを意味する。
Ｃ$_{6-20}$アリール基とは、フェニルまたはナフチル基などを意味する。
Ｃ$_{6-20}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル基とは、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチルおよびナフチルメチル基などを意味する。また、置換基を有していてもよいアリールＣ$_{1-6}$アルキル基としては、メチルベンジル基、クロロベンジル基、メトキシベンジル基などを意味する。
Ｃ$_{1-3}$アルキレン基とは、メチレン、エチレンまたはプロピレン基などを意味する。
Ｃ$_{1-6}$アルキリデン基とは、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデンおよびヘキシルデンなどを意味する。
【００８０】
Ｃ$_{1-6}$アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシ基などを意味する。
Ｃ$_{6-20}$アリールオキシ基とは、フェノキシまたはナフチルオキシ基などを意味する。
Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル基とは、メトキシメチルおよび１－エトキシエチル基などを意味する。
【００８１】
Ｃ$_{2-6}$アルカノイル基とは、アセチル、プロピオニル、バレリル、イソバレリルおよびピバロイル基などを意味する。

C_{7-20}アロイル基とは、ベンゾイル、ｐ－トルオイル基、４－フェニルベンゾイル基またはナフトイル基などを意味する。

C_{2-20}複素環式カルボニル基とは、ニコチノイル、テノイル、ピロリジノカルボニルまたはフロイル基などを意味する。

（α－置換）アミノアセチル基とは、アミノ酸（グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、アルギニン、リジン、ヒスチジン、ヒドロキシリジン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリンおよびヒドロキシプロリンなどのアミノ酸が挙げられる。）から誘導されるＮ末端が保護されていてもよい（α－置換）アミノアセチル基を意味する。

C_{1-20}アシル基とは、ホルミル基、スクシニル基、グルタリル基、マレオイル基、フタロイル基、C_{2-6}アルカノイル基、C_{7-20}アロイル基、C_{2-20}複素環式カルボニル基または（α－置換）アミノアセチル基などを意味する。

【００８２】

C_{2-6}アルカノイルオキシ基とは、アセチルオキシおよびプロピオニルオキシ基などを意味する。

C_{7-20}アロイルオキシ基とは、ベンゾイルオキシ、ｐ－トルオイルオキシ基、４－フェニルベンゾイルオキシ基またはナフトイルオキシ基などを意味する。

C_{1-20}アシルオキシ基とは、C_{2-6}アルカノイルオキシ基またはC_{7-20}アロイルオキシ基を意味する。

C_{1-6}アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルおよび１，１－ジメチルプロポキシカルボニル基などを意味する。

C_{6-20}アリールオキシカルボニル基とは、フェニルオキシカルボニルまたはナフチルオキシカルボニル基などを意味する。

C_{6-20}アリールC_{1-6}アルコキシカルボニル基とは、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルおよびナフチルメチルオキシカルボニル基などを意味する。

C_{1-6}アルコキシカルボニルオキシ基とは、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルオキシおよび１，１－ジメチルプロポキシカルボニルオキシ基などを意味する。

【００８３】

C_{1-6}アルキルアミノ基とは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ｓｅｃ－ブチルアミノ、ｔｅｒｔ－ブチルアミノ、ペンチルアミノおよびヘキシルアミノ基などを意味する。

ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基とは、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジ（ｔｅｒｔ－ブチル）アミノ、ジペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、（エチル）（メチル）アミノおよび（メチル）（プロピル）アミノ基などを意味する。

C_{2-6}アルカノイルアミノ基とは、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基などを表す。

C_{7-20}アロイルアミノ基とは、ベンゾイルアミノ基などを意味する。

C_{1-20}アシルアミノ基とは、C_{2-6}アルカノイルアミノ基、C_{7-20}アロイルアミノ基の総称である。

【００８４】

C_{1-6}アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオおよびプロピルチオ基などを意味する。

C_{1-6}アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニルおよびプロピルスルホニル基などを意味する。

C_{6-20}アリールスルホニル基とは、ベンゼンスルホニル、ｐ－トルエンスルホニル

またはナフタレンスルホニル基などを意味する。
C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基とは、メタンスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシおよびプロピルスルホニルオキシ基などを意味する。
C_{6-20}アリールスルホニルオキシ基とは、フェニルスルホニルオキシまたはナフチルスルホミルオキシ基などを意味する。
芳香環とはベンゼン環、ナフタレン環などを意味する。
シロキサン基とは、ジシロキサン基、トリシロキサン基などを意味する。
【００８５】
単環の含窒素C_{2-20}複素環式基とは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、ピペリジル、テトラヒドロピリジル、ピリジル、ホモピペリジニル、オクタヒドロアゾシニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピペラジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ホモピペラジニル、トリアゾリルおよびテトラゾリル基などを意味する。
単環の含酸素C_{2-20}複素環式基とは、テトラヒドロフラニル、フラニル、テトラヒドロピラニルまたはピラニル基などを意味する。
単環の含硫黄C_{2-20}複素環式基とは、チエニル基などを意味する。
単環の含窒素・酸素C_{2-20}複素環式基とは、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリルおよびモルホリニル基などを意味する。
単環の含窒素・硫黄C_{2-20}複素環式基とは、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、チオモルホリニル、１－オキシドチオモルホリニルおよび１，１－ジオキシドチオモルホリニル基などを意味する。
単環のC_{2-20}複素環式基とは、単環の含窒素C_{2-20}複素環式基、単環の含酸素C_{2-20}複素環式基、単環の含硫黄C_{2-20}複素環式基、単環の含窒素・酸素C_{2-20}複素環式基または単環の含窒素・硫黄C_{2-20}複素環式基などを意味する。
【００８６】
二環式の含窒素C_{2-20}複素環式基とは、インドリニル、インドリル、イソインドリニル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリニル、キノリル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、キノリジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ジヒドロキノキサリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニルおよびキヌクリジニル基などを意味する。
二環式の含酸素C_{2-20}複素環式基とは、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロマニル、クロメニル、イソクロマニル、１，３－ベンゾジオキソリル、１，３－ベンゾジオキサニルおよび１，４－ベンゾジオキサニル基などを意味する。
二環式の含硫黄C_{2-20}複素環式基とは、２，３－ジヒドロベンゾチエニルおよびベンゾチエニル基などを意味する。
二環式の含窒素・酸素C_{2-20}複素環式基とは、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾモルホリニル、ジヒドロピラノピリジル、ジヒドロジオキシノピリジルおよびジヒドロピリドオキサジニル基などを意味する。
二環式の含窒素・硫黄C_{2-20}複素環式基とは、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリルおよびベンゾチアジアゾリル基などを意味する。
二環式のC_{2-20}複素環式基とは、二環式の含窒素C_{2-20}複素環式基、二環式の含酸素C_{2-20}複素環式基、二環式の含硫黄C_{2-20}複素環式基、二環式の含窒素・酸素C_{2-20}複素環式基または二環式の含窒素・硫黄C_{2-20}複素環式基などを意味する。
C_{2-20}複素環式基とは、単環のC_{2-20}複素環式基または二環式のC_{2-20}複素環式基を意味する。
【００８７】
C_{2-20}複素環式オキシ基とは、C_{2-20}複素環式基の環を形成する炭素原子に結

合する水素原子（－Ｈ）が酸素原子（－Ｏ－）に置換された基を意味する。
【００８８】
Ｃ$_{2-20}$複素環式チオ基とは、Ｃ$_{2-20}$複素環式基の環を形成する炭素原子に結合する水素原子（－Ｈ）が硫黄原子（－Ｓ－）に置換された基を意味する。
【００８９】
Ｃ$_{1-18}$シリル基とは、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、トリブチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルまたはｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル基などを意味する。
シリル化とは、ヒドロキシル基、アミノ基、カルボキシル基、アミド基またはメルカプト基などの水素原子をシリル基に置換することを意味する。
【００９０】
Ｎ^4－アシルシトシンとは、Ｎ^4－ホルミルシトシン、Ｎ^4－アセチルシトシン、Ｎ^4－プロピオニルシトシン、Ｎ^4－ピバロイルシトシン、Ｎ^4－ベンゾイルシトシン、Ｎ^4－（４－メチルベンゾイル）シトシン、Ｎ^4－（４－ブロモベンゾイル）シトシン、Ｎ^4－（４－ニトロベンゾイル）シトシンおよびＮ^4－（４－メトキシベンゾイル）シトシンなどのアミノ基が置換されてもよいＣ$_{1-20}$アシル基で保護されたシトシンを意味する。
保護されたシトシンとは、Ｎ^4，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）－４－アミノ－２－ヒドロキシピリミジンおよびＮ^4，Ｏ－ビス（トリエチルシリル）－４－アミノ－２－ヒドロキシピリミジンなどのシリル基で保護されたシトシンを意味する。
保護されたＮ^4－アシルシトシンとは、２－トリメチルシリルオキシ－４－アセチルアミノピリミジン、Ｎ^4，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）－４－アセチルアミノ－２－ヒドロキシピリミジン、２－トリエチルシリルオキシ－４－アセチルアミノピリミジン、Ｎ^4，Ｏ－ビス（トリエチルシリル）－４－アセチルアミノ－２－ヒドロキシピリミジン、２－トリメチルシリルオキシ－４－ベンゾイルアミノピリミジンおよびＮ^4，Ｏ－ビス（トリメチルシリル）－４－ベンゾイルアミノ－２－ヒドロキシピリミジンなどのシリル基で保護されたＮ^4－アシルシトシンを意味する。
【００９１】
核酸塩基とは、置換されてもよいアデニン、置換されてもよいグアニン、置換されてもよいシトシン、置換されてもよいチミンまたは置換されてもよいウラシルを意味する。
保護された核酸塩基とは、アミノ基および／またはヒドロキシル基がシリル基で保護された核酸塩基を意味する。
【００９２】
脱離基とは、ハロゲン原子、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルオキシ基またはＣ$_{6-20}$アリールスルホニルオキシ基を意味する。Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニルオキシ基およびＣ$_{6-20}$アリールスルホニルオキシ基は、置換基群Ａから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。
【００９３】
ヒドロキシル保護基Ｒ^{OH}としては、通常のヒドロキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、Ｗ．グリーン（Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ）ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ）第４版、１６～３６６頁、２００７年、ジョン・ウィリイ・アンド・サンズ社（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＩＮＣ．）に記載されている基が挙げられる。
具体例としては、Ｃ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{2-6}$アルケニル基、Ｃ$_{6-20}$アリールＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシＣ$_{1-6}$アルキル基、Ｃ$_{1-20}$アシル基、Ｃ$_{1-6}$アルコキシカルボニル基、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル基、Ｃ$_{6-20}$アリールスルホニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基またはシリル基などが挙げられる。これらの基は、置換基群Ａから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。
【００９４】

アミノ保護基R^{AM}としては、通常のアミノ基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、W．グリーン（W．Ｇｒｅｅｎｅ）ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ）第４版、６９６～９２６頁、２００７年、ジョン・ウィリイ・アンド・サンズ社（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＩＮＣ．）に記載されている基が挙げられる。

具体例としては、C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基、C_{1-20}アシル基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、C_{6-20}アリールオキシカルボニル基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{6-20}アリールスルホニル基またはシリル基などが挙げられる。これらの基は、置換基群Ａから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

【００９５】

カルボキシル保護基R^{CA}としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、W．グリーン（W．Ｇｒｅｅｎｅ）ら、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ）第４版、５３３～６４６頁、２００７年、ジョン・ウィリイ・アンド・サンズ社（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＩＮＣ．）に記載されている基が挙げられる。

具体例としては、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{6-20}アリール基、C_{6-20}アリールC_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシC_{1-6}アルキル基またはシリル基などが挙げられる。これらの基は、置換基群Ａから選ばれる一つ以上の基で置換されてもよい。

【００９６】

置換基群Ａ：ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、カルバモイル基、スルファモイル基、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{6-20}アリール基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{6-20}アリールオキシ基、C_{1-20}アシル基、C_{1-20}アシルオキシ基、C_{1-20}アシルアミノ基、C_{1-6}アルコキシカルボニル基、C_{6-20}アリールオキシカルボニル基、C_{1-6}アルコキシカルボニルオキシ基、C_{1-6}アルキルアミノ基、ジ（C_{1-6}アルキル）アミノ基、C_{1-6}アルキルチオ基、C_{1-6}アルキルスルホニル基、C_{6-20}アリールスルホニル基、C_{1-6}アルキルスルホニルオキシ基、C_{6-20}アリールスルホニルオキシ基、C_{1-18}シリル基、C_{2-20}複素環式基、オキソ基。

上記の置換基Ａは下記置換基群Ｂの基を置換していてもよい。

置換基群Ａのヒドロキシル基、アミノ基、カルボキシル基は保護されていてもよい。

【００９７】

置換基群Ｂ：ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、C_{1-6}アルキル基、C_{6-20}アリール基、C_{1-6}アルコキシ基、C_{2-20}複素環式基、オキソ基。

上記の置換基はさらに置換基群Ｂの基を置換していてもよい。

置換基群Ａのヒドロキシル基、アミノ基、カルボキシル基は保護されていてもよい。

【００９８】

脂肪族炭化水素化合物としては、ペンタン、ヘキサンまたはシクロヘキサンなどが挙げられる。

ハロゲン化炭化水素化合物としては、塩化メチレン、クロロホルムまたは１，２－ジクロロエタンなどが挙げられる。

アルコール化合物としては、メタノール、エタノール、プロパノール、２－プロパノール、ブタノールまたは２－メチル－２－プロパノールなどが挙げられる。

エーテル化合物としては、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレング

リコールジメチルエーテルまたはジエチレングリコールジエチルエーテルなどが挙げられる。
エステル化合物としては、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸イソプロピルまたは酢酸ブチルなどが挙げられる。
ケトン化合物としては、アセトン、２－ブタノンまたは４－メチル－２－ペンタノンなどが挙げられる。
ニトリル化合物としては、アセトニトリルなどが挙げられる。
アミド化合物としては、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミドまたはＮ－メチルピロリドンなどが挙げられる。
スルホキシド化合物としては、ジメチルスルホキシド、スルホランなどが挙げられる。
カルボン酸としては、酢酸などが挙げられる。
芳香族炭化水素化合物としては、ベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ニトロベンゼン、トルエンまたはキシレンなどが挙げられる。
尿素化合物としては、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノンなどが挙げられる。

【００９９】

有機塩基としては、トリエチルアミン、ピリジンまたはＮ－メチルイミダゾールなどが挙げられる。
無機塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムまたはリン酸ナトリウムなどが挙げられる。

【０１００】

個別の置換基の略号は以下の意味を有する。
Ａｃ：アセチル
Ｂｎ：ベンジル
Ｂｚ：ベンゾイル
Ｅｔ：エチル
Ｍｅ：メチル
Ｍｓ：メチルスルホニルまたはメシル
Ｐｈ：フェニル
^{i}Ｐｒ：イソプロピル
ＴＢＤＰＳ：ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル
ＴＩＰＳ：トリス（プロパン－２－イル）シリル
Ｔｏｌ：（４－メチルフェニル）カルボニルまたはトルオイル
ＲＴ（ｍｉｎ）：保持時間（分）
Ｔｓ：（４－メチルフェニル）スルホニルまたはトシル
Ｐｉｖ：ピバロイル
Ｔｒ：トリチル　Ph_3C
Ｎｆ：ノナフルオロブタンスルホニル
ＣＢＳ：４－クロロベンゼンスルホニル
ＴＣＢＳ：２，４，５－トリクロロベンゼンスルホニル
Ｔｆ：トリフルオロメタンスルホニル
Ｎ３：アジド
ＣｌＢｎ：４－クロロベンジル
ＤＭＩ：１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン
ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

【実施例】

【０１０１】

特に記載のない場合、シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、バイオタージ・ジャパン社、ＳＮＡＰ　ＫＰ－Ｓｉｌ　Ｃａｒｔｒｉｄｇｅまたは、ＹＡＭＡＺＥＮ社、ＦＲ－２６０　Ｈｉ－Ｆｌａｓｈ^{TM}　Ｃｏｌｕｍｎまたは、Ｗａｋｏｇｅｌ　Ｃ－２００を用いた。溶離液における混合比は、容量比である。たとえば、「ヘキサン／酢酸エチル＝

９０／１０～５０／５０」は、「ヘキサン：酢酸エチル＝９０：１０」の溶離液を「ヘキサン：酢酸エチル＝５０：５０」の溶離液へ変化させたことを意味する。

【０１０２】

^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用い、Ｂｒｕｋｅｒ ＡＶ４００Ｎ（Ｂｒｕｋｅｒ社）またはＢｒｕｋｅｒ ＡＶ３００（Ｂｒｕｋｅｒ社）を用いて測定し、全δ値をｐｐｍで示した。

^{19}Ｆ－ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ ＡＶ４００Ｎ（Ｂｒｕｋｅｒ社）を用いて測定し、全δ値をｐｐｍで示した。

【０１０３】

ＬＣ／ＭＳ分析は、以下の条件で実施した。

測定機器：ウオーターズ社 ＳＱＤ

カラム：ウオーターズ社 ＢＥＨＣ １８ １．７μｍ, ２．１ｘ３０ ｍｍ

溶媒：Ａ液：０．１％ギ酸／水

Ｂ液：０．１％ギ酸／アセトニトリル

グラジエントサイクル：０．００ｍｉｎ（Ａ液／Ｂ液＝９５／５）、２．００ｍｉｎ（Ａ液／Ｂ液＝５／９５）、３．００ｍｉｎ（Ａ液／Ｂ液＝５／９５）、３．０１ｍｉｎ（Ａ液／Ｂ液＝１００／０）、３．８０ｍｉｎ（Ａ液／Ｂ液＝１００／０）

流速：０．５ｍＬ／ｍｉｎ

カラム温度：室温

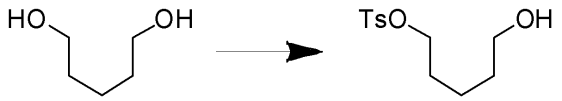
イオン化法：電子スプレーイオン化法（Ｅｌｅｃｔｒｏｎ Ｓｐｒａｙ Ｉｏｎｉｚａｔｉｏｎ：ＥＳＩポジティブおよびネガティブイオンピークを検出）

検出波長：２５４ｎｍ

【０１０４】

（実施例１）

【化１８】



【０１０５】

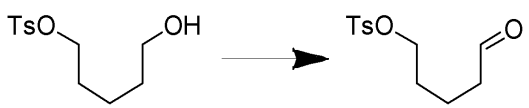
ペンタン－１，５－ジオール９．４ｇの酢酸エチル１００ｍＬ溶液に０～１０℃でｐ－トルエンスルホニルクロリド５．７ｇを加え、トリエチルアミン８．４ｍＬを滴下した。反応混合物を室温で１００分間攪拌した後、酢酸エチルおよび水で有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１／４→４／１）で精製し、無色油状物の５－（（（４－メチルフェニル）スルホニル）オキシ）ペンタン－１－オール３．８ｇを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値:

7.79(2H,d,J=8.4Hz),7.35(2H,d,J=8.4Hz),4.04(2H,t,J=6.5Hz),3.60(2H,t,J=6.3Hz),2.45(3H,s),1.73-1.33(7H,m).

【０１０６】

【化１９】



【０１０７】

５－（（（４－メチルフェニル）スルホニル）オキシ）ペンタン－１－オール１．５５ｇのジクロロメタン１５ｍＬ溶液に０～１０℃で１，１，１－トリアセトキシ－１，１－ジヒドロ－１，２－ベンズヨードキソール－３（１Ｈ）－オン（デス・マーチン・ペルヨ

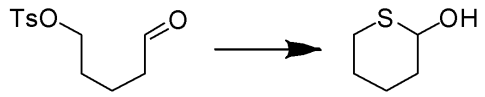
ージナン）３．０５ｇを添加し、１時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で１０分間攪拌した。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とチオ硫酸ナトリウム水溶液、純水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、無色油状物の５－（（（４－メチルフェニル）スルホニル）オキシ）ペンタナール１．３０ｇを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値:

9.73(1H,t,J=1.4Hz),7.78(2H,d,J=8.4Hz),7.35(2H,d,J=8.4Hz),4.09-3.99(2H,m),2.46-2.41(5H,m),1.72-1.30(4H,m).

【０１０８】

【化２０】



【０１０９】

５－（（（４－メチルフェニル）スルホニル）オキシ）ペンタナール１．３０ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１５ｍＬ溶液に０～１０℃で硫化水素ナトリウムｎ水和物２４０ｍｇを添加し、０～１０℃で１時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分取した。飽和塩化ナトリウム水溶液で３回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１／１９→酢酸エチル）で精製し、無色油状物のチアン－２－オール０．１８ｇを得た。

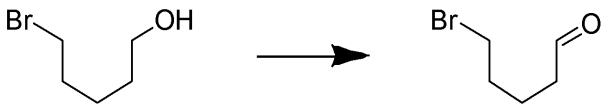
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値:

4.97(1H,m),3.07-2.98(1H,m),2.48-2.39(1H,m),2.10-1.52(7H,m).

【０１１０】

（実施例２）

【化２１】



【０１１１】

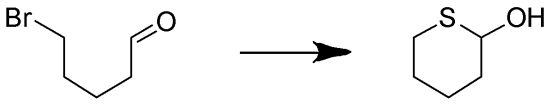
５－ブロモペンタン－１－オール０．５０ｇのジクロロメタン１０ｍＬ溶液に０～１０℃で１，１，１－トリアセトキシ－１，１－ジヒドロ－１，２－ベンズヨードキソール－３（１Ｈ）－オン（デス・マーチン・ペルヨージナン）１．９０ｇを添加し、室温で３間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で１０分間攪拌した。有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とチオ硫酸ナトリウム水溶液、純水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、無色油状物の５－ブロモペンタナール０．３４ｇを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値:

9.79(1H,s),3.45-3.36(2H,m),2.52-2.43(2H,m),1.97-1.72(4H,m).

【０１１２】

【化２２】



【０１１３】

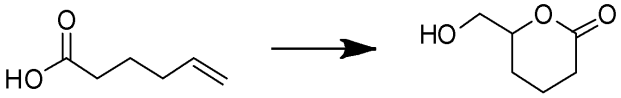
５－ブロモペンタナール０．２０ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド２ｍＬ溶液に０～

１０℃で硫化水素ナトリウムｎ水和物０．２９ｇを添加し、０～１０℃で１時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分取した。飽和塩化ナトリウム水溶液で３回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１／１９→酢酸エチル）で精製し、無色油状物のチアン－２－オール２７ｍｇを得た。

【０１１４】

（実施例３）

【化２３】



【０１１５】

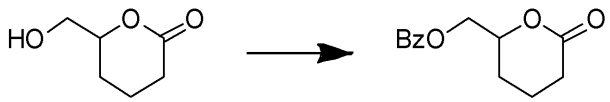
５－ヘキセン酸１８．３ｇのジクロロメタン３２０ｍＬ溶液に室温で３－クロロ過安息香酸４７．４ｇを加え、室温で１２時間攪拌した。析出した白色沈殿をセライトろ過で除き、ろ過溶液に０～１０℃で１０－カンファースルホン酸３．７ｇを加え、室温で１時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム２０ｇを加え、溶媒２００ｍＬ減圧留去した後、沈殿物をろ別し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物の６－（ヒドロキシメチル）－オキサン－２－オン１４．４ｇを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値:

4.45-4.38(1H,m),3.84-3.61(2H,m),2.70-2.39(2H,m),2.05-1.40(5H,m).

【０１１６】

【化２４】



【０１１７】

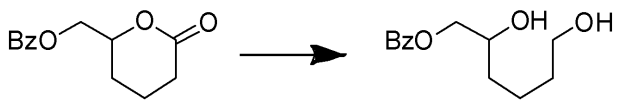
６－（ヒドロキシメチル）－オキサン－２－オン７．２ｇのピリジン５０ｍＬ溶液に０～１０℃でベンゾイルクロライド７．７ｍＬを加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分取した。希塩酸で２回および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物を同様に合成した組成生物と合わせてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体の（６－オキサン－２－イル）メチル　ベンゾエート１５．７ｇを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値:

8.08-8.00(2H,m),7.60-7.53(1H,m),7.49-7.41(2H,m),4.72-4.62(1H,m),4.53-4.41(2H,m),2.72-2.44(2H,m),2.09-1.65(4H,m).

【０１１８】

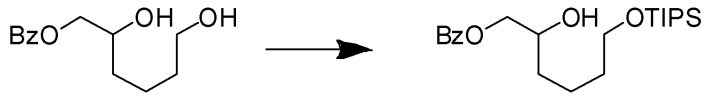
【化２５】



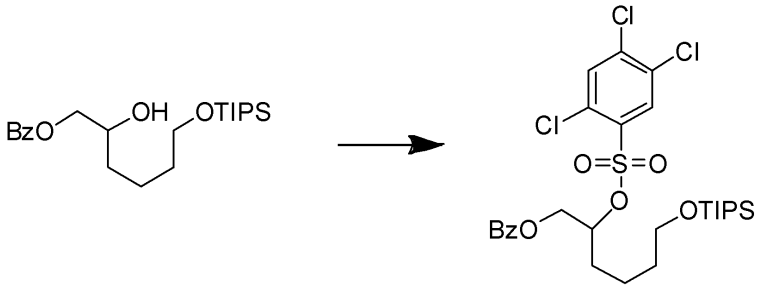
【０１１９】

（６－オキサン－２－イル）メチル　ベンゾエート８．０ｇのメタノール３４ｍＬおよびテトラヒドロフラン６８ｍＬ溶液に、窒素雰囲気下、－１０～０℃でテトラヒドロホウ酸ナトリウム１．５５ｇを加え１５分撹拌した後、テトラヒドロホウ酸ナトリウム０．１ｇを加え１０分間撹拌した。反応混合物に氷、塩化アンモニウム、酢酸エチルを加え、有機層を分取した。水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、無色油状物の２，６－ジヒドロキシル　ベンゾエート

７．８ｇを得た。
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値:
8.08-8.03(2H,m),7.62-7.54(1H,m),7.49-7.41(2H,m),4.40(1H,dd,J=3.3,11.4Hz),4.24(1H,dd,J=7.1,11.6Hz),4.01(1H,m),3.73-3.62(2H,m),1.71-1.40(8H,m).
【０１２０】
【化２６】

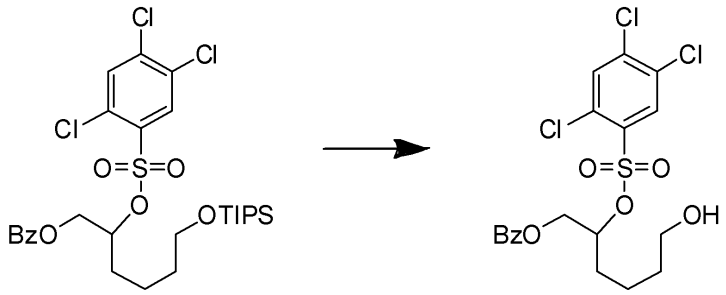


【０１２１】
２，６－ジヒドロキシル　ベンゾエート７．８ｇ、イミダゾール２．９２ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１００ｍＬ溶液に、窒素雰囲気下、５～１０℃でトリイソプロピルシリルクロリド７．７ｍＬを滴下した。反応混合物を室温で１４時間攪拌した後、酢酸エチルおよび水で有機層を分取し、水で４回と飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物の２－ヒドロキシ－６－（（トリス（プロパン－２－イル）シリル）オキシ）ヘキシル　ベンゾエート１０．３ｇを得た。
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値:
8.08-8.02(2H,m),7.61-7.53(1H,m),7.49-7.40(2H,m),4.43-4.36(1H,m),4.28-4.19(1H,m),4.08-3.98(1H,m),3.75-3.67(2H,m),2.17-2.12(1H,m),1.65-1.45(6H,m),1.16-0.98(21H,m).
【０１２２】
【化２７】



【０１２３】
２－ヒドロキシ－６－（（トリス（プロパン－２－イル）シリル）オキシ）ヘキシルベンゾエート０．５９ｇのアセトニトリル１０ｍＬ溶液に０～１０℃で２，４，５－トリクロロベンゼンスルホニルクロリド０．４６ｇ、Ｎ－メチルイミダゾール０．１８ｍＬを加え、室温で２０時間攪拌した。次いで、Ｎ－メチルイミダゾール０．０９ｍＬ、２，４，５－トリクロロベンゼンスルホニルクロリド０．２３ｇを加え、１０５分間攪拌した。次いで、Ｎ－メチルイミダゾール０．０９ｍＬ、２，４，５－トリクロロベンゼンスルホニルクロリド０．２０ｇを加え、７５分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物の２－（（（２，４，５－トリクロロフェニル）スルホニル）オキシ）－６－（（トリス（プロパン－２－イル）シリル）オキシ）ヘキシル　ベンゾエート０．６６ｇを得た。
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値:
8.08(1H,s),7.87-7.81(2H,m),7.60-7.54(1H,m),7.47-7.39(3H,m),5.10-5.00(1H,m),4.49-4.32(2H,m),3.72-3.62(2H,m),1.97-1.74(2H,m),1.63-1.49(4H,m),1.13-0.98(21H,m).
【０１２４】

【化２８】



【０１２５】

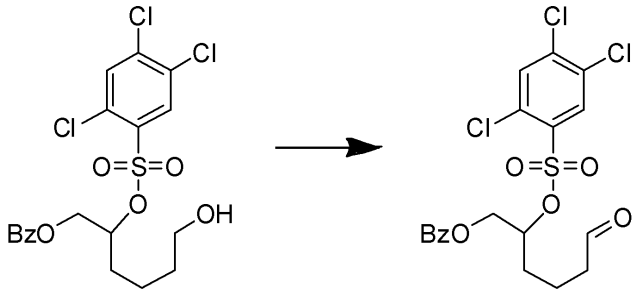
２－（（（２，４，５－トリクロロフェニル）スルホニル）オキシ）－６－（（トリス（プロパン－２－イル）シリル）オキシ）ヘキシル　ベンゾエート０．６６ｇのメタノール１０ｍＬ、テトラヒドロフラン５ｍＬ溶液にｐ－トルエンスルホン酸一水和物０．１ｇを添加し、室温で２時間攪拌した。次いで、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物０．１ｇを加え、室温で１時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、無色油状物の６－ヒドロキシ－２－（（（２，４，５－トリクロロフェニル）スルホニル）オキシ）ヘキシル　ベンゾエート０．４８ｇを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値:

8.08(1H,s),7.87-7.80(2H,m),7.60-7.53(1H,m),7.44-7.36(3H,m),5.10-5.00(1H,m),4.48-4.34(2H,m),3.70-3.61(2H,m),1.98-1.79(2H,m),1.68-1.51(4H,m).

【０１２６】

【化２９】



【０１２７】

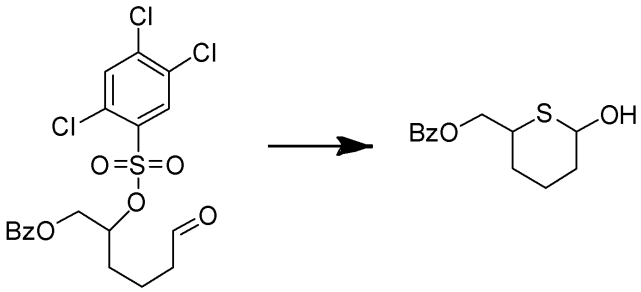
６－ヒドロキシ－２－（（（２，４，５－トリクロロフェニル）スルホニル）オキシ）ヘキシル　ベンゾエート０．４８ｇのジクロロメタン１０ｍＬ溶液に、０～１０℃で１，１，１－トリアセトキシ－１，１－ジヒドロ－１，２－ベンズヨードキソール－３（１Ｈ）－オン（デス・マーチン・ペルヨージナン）０．６４ｇを添加し、室温で１時間攪拌した。次いで、１，１，１－トリアセトキシ－１，１－ジヒドロ－１，２－ベンズヨードキソール－３（１Ｈ）－オン（デス・マーチン・ペルヨージナン）０．２１ｇを添加し、室温で３０分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で１０分間撹拌した。有機層を分取し、チオ硫酸ナトリウム、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物の６－オキソ－２－（（（２，４，５－トリクロロフェニル）スルホニル）オキシ）ヘキシル　ベンゾエート０．２６ｇを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値:

9.73(1H,t,J=1.4Hz),8.08(1H,s),7.86-7.80(2H,m),7.62-7.54(1H,m),7.46-7.37(3H,m),5.10-5.00(1H,m),4.48-4.36(2H,m),2.60-2.51(2H,m),1.95-1.73(4H,m).

【０１２８】

【化３０】



【０１２９】

６－オキソ－２－（（（２，４，５－トリクロロフェニル）スルホニル）オキシ）ヘキシル　ベンゾエート０．２６ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド５ｍＬ溶液に無水硫化水素ナトリウム４５ｍｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド０．５ｍＬ溶液を添加し、室温（約２５℃）で３時間攪拌した。次いで、無水硫化水素ナトリウム３０ｍｇを添加し、室温で１時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取した。飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物の（６－ヒドロキシチアン－２－イル）メチル　ベンゾエート２６ｍｇを得た。

^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=2：1であった。

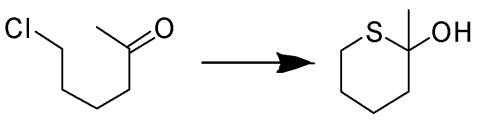
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値:

8.09-8.02(2H,m),7.60-7.53(1H,m),7.48-7.40(2H,m),5.16-5.06(0.67H,m),4.99-4.91(0.33H,m),4.74-4.57(0.66H,m),4.40-4.24(1.34H,m),3.70-3.59(0.67H,m),3.23-3.13(0.33H,m),2.27-1.42(6H,m).

【０１３０】

（実施例４）

【化３１】



【０１３１】

６－クロロヘキサン－２－オン４．０４ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１００ｍＬ溶液に０～１０℃で硫化水素ｎ水和物７．２１ｇを添加し、０～１０℃で４時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、有機層を分取した。水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物の２－メチルチアン－２－オール０．５４ｇを得た。

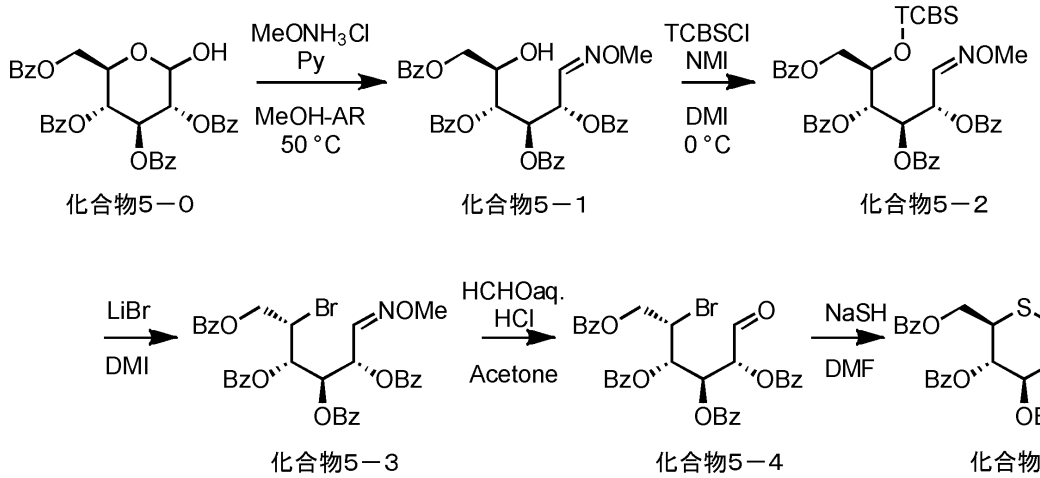
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値:

3.06-2.95(1H,m),2.53-2.41(1H,m),2.02-1.49(10H,m).

【０１３２】

（実施例５）

【化３２】



化合物５－０　　化合物５－１　　化合物５－２

化合物５－３　　化合物５－４　　化合物５－５

（１）

化合物５－０ 2.1ｇのメタノール20mL、アセトニトリル4mL、ピリジン1.4mL溶液に、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩21.4gを加え、50℃で1.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル20mLおよび1mol/L塩酸20mLを加え、水層を除去した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物５－１を2.38g得た。

^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=3:1であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.10-7.82(8H+8H,m,A+B), 7.63-7.30(13H+12H,m,A+B), 6.71(d,1H, J=6.0Hz,B), 6.58(t,1H,J=5.9Hz,B), 6.21(dd,1H,J=2.1Hz, 7.5Hz,A), 6.23-6.19(m,1H, B), 6.02(dd,1H,J=5.7Hz, 7.5Hz,A), 5.76(dd,1H,J=2.4Hz, 9.0Hz,A), 5.71(dd,1H,J=3.3 Hz, 8.4Hz,B), 4.57-4.53(1H+1H,m,A+B), 4.42-4.34(1H+1H,m,A+B), 4.26-4.15(1H+1H,m, A+B), 3.77(3H,s,A), 3.76(3H,s,B), 3.60(d,1H,J=5.1Hz,A), 3.42(d,1H,J=5.7Hz,B),

（２）

化合物５－１ 2.17gおよび２，４，５－トリクロロベンゼンスルホニルクロリド1.07gのアセトニトリル20mL溶液に、0～4℃で、１－メチルイミダゾール0.55mLを滴下し、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物５－２を2.77g得た。

^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=3:1であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.10-7.82(8H+8H,m,A+B), 7.63-7.30(14H+13H,m,A+B), 7.19(1H,s,A), 7.14(1H,s,B), 6.70(d,1H,J=5.7Hz,B), 6.54(t,1H,J=5.7Hz,B) , 6.17(dd,1H,J=3.1Hz , 7.3 Hz,A), 6.13(dd,1H,J=3.4Hz,5.4 Hz,B), 6.06-6.01(m,2H,A), 5.94(t,1H,J=4.1 Hz ,B), 5.50-5.43(1H+1H,m,A+B), 4.82-4.66(2H+2H,m,A+B), 3.76(3H,s,A), 3.75(3H,s,B),

（３）

化合物５－２ 2.69gの１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン15mL溶液に、臭化リチウム0.54gを加え、50℃で9時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=87/13～66/34）で精製し、白色固体の化合物５－３ 0.91gを得た。

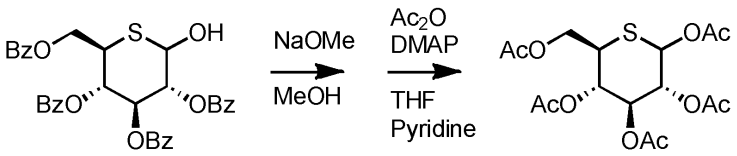
^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=3:1であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.10-7.85(8H+8H,m,A+B), 7.60-7.44(5H+4H,m,A+B), 7.40-7.23(8H+ 8H,m,A+B), 6.70(d,1H,J=4.8Hz,B), 6.49(dd,1H,J=2.4Hz,4.8Hz,B), 6.44(dd,1H,J=2.5Hz , 8.1Hz,B), 6.21(dd,1H,J=3.9Hz,7.2 Hz,A), 6.07-6.03(m,2H,A), 6.00(dd,1H,J=1.9Hz, 8.4Hz,A), 4.80-4.70(2H+2H,m,A+B), 4.49-4.37(1H+1H,m,A+B), 3.97(3H,s,B), 3.76(3H ,s,A)

（４）

化合物５－３ 1.22g、36％ホルマリン水溶液1.4mLおよびアセトン12mLの混合物に1mol/

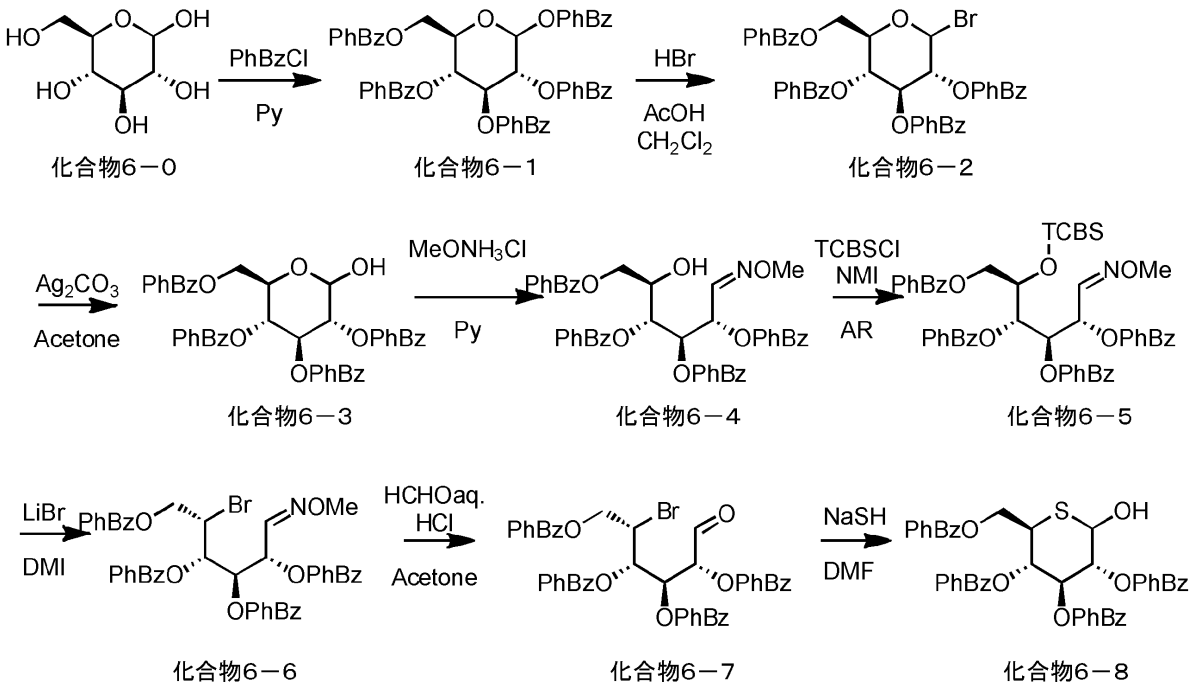
L塩酸0.35mLを加え、50℃で3時間攪拌した後、1mol/L塩酸0.35mLを加え、50℃で1時間攪拌した。酢酸エチル40mLを加え、有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、化合物５－４を 1.27g得た。
^{1}H-NMR($CDCl_3$、解読可能シグナルのみ）δ値：9.68(1H,s), 8.07-7.85(8H,m), 7.60-7.44(4H,m), 7.40-7.28(8H,m), 6.39(dd,1H,J=2.4Hz,7.8Hz), 6.13(dd,1H,J=2.4Hz, 7.8Hz), 5.79(d,1H,J=2.7Hz,B)
（５）
化合物５－４ 1.27gのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド8.8mL溶液に、0～10℃で、15%硫化水素ナトリウム水溶液0.2gを加え、20分間攪拌をした。反応混合物に酢酸エチル30mLおよび水10mLを加え、水層を除去した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=80/20～59/41）で精製し、白色固体の化合物５－５ 0.52gを得た。
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.07-7.75(8H,m), 7.60-7.18(12H,m), 6.39(dd,1H,J=2.4Hz,7.8Hz), 6.25(t,1H,J=9.9Hz), 5.97(t,1H,J=10.2Hz), 5.62(dd,1H,J=2.6Hz,9.9Hz), 5.47(t,1H,J=2.7Hz), 4.63(dd,1H,J=3.9Hz,12Hz), 4.55(dd,1H,J=5.1Hz,12Hz), 4.17-4.08(m,1H) , 2.55(d,1H,J=1.8Hz)
【０１３３】
【化３３】



化合物5－5　　化合物5－6

（６）
化合物５－５ 0.12gのメタノール6 mL溶液に、28％ナトリウムメトキシドメタノール溶液１滴を加え、室温で1時間攪拌をした。反応混合物に酢酸エチル20mLを加え、溶媒を減圧留去した。さらにテトラヒドロフラン20mLを加え、溶媒を減圧留去し、テトラヒドロフラン3 mL、無水酢酸 0.5 mL、ピリジン 1.0 mLを加え、4時間攪拌をした後、N,N-ジメチルアミノピリジン 3mgを加えて、２時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、有機層を希塩酸、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=60/40～39/61）で精製し、油状の化合物５－６ 0.06gを得た。
^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=1:0.22であった。
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：6.16(1H,d,J=3.3Hz,A), 5.89(1H,d,J=8.7Hz,B), 5.45(1H,t,J=9.8Hz,A), 5.33(1H,t,J=10.1Hz,A), 5.42-5.35(2H,m,B), 5.25(1H,dd,J=3.3Hz,10.2Hz,A), 5.12(1H,t,J=9.0Hz,B), 4.39(1H,dd,J=4.8Hz,12.0Hz,A), 4.32(1H,dd,J=5.7Hz,12.3Hz,B), 4.17(1H,dd,J=3.9Hz,12.3Hz,B), 4.07(1H,dd,J=3.0Hz,12.3Hz,A), 3.59(1H,ddd,J=3.0Hz,4.8Hz,10.8Hz,A), 3.32(1H,ddd,J=3.9Hz,5.7Hz,9.9Hz,B), 2.19(3H,s,A), 2.09(3H,s,B), 2.08(3H,s,A), 2.08(3H,s,B), 2.05(3H,s,A), 2.04(3H,s,B), 2.03(3H,s,B), 2.02(3H,s,A), 2.01(3H,s,B), 2.00(3H,s,A)
化合物５－６を出発物質として、特許文献２～４に記載の方法で、医薬品として有効な化合物を合成することが出来る。
【０１３４】
（実施例６）

【化３４】



化合物6－0　化合物6－1　化合物6－2

化合物6－3　化合物6－4　化合物6－5

化合物6－6　化合物6－7　化合物6－8

（１）

化合物６－０ 3.6 g、N,N－ジメチルアミノピリジン0.12gのピリジン200mL溶液に、４－フェニルベンゾイルクロリド23.87gを内温を-5℃に保って10分間かけて加え、室温で21時間反応したのち、45℃で1時間加熱した。反応混合物に水200mL 、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mLを加えて、析出した白色固体を濾取し、炭酸水素ナトリウム水溶液、希塩酸、水で洗浄し、風乾して、17.07ｇの白色固体を得た。得られた白色個体11.2gのピリジン100mL溶液に、４－フェニルベンゾイルクロリド4.77gを加えて、同様の操作を繰り返して、白色固体の化合物６－１ 10.8gを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.20-7.95(10H,m), 7.70-7.30(35H,m), 6.93(1H,d,J=3.9Hz), 6.41(1H,t,J=9.9Hz), 5.94(1H,t,J=9.9Hz), 5.76(1H,dt,J=3.9Hz,10.2Hz), 4.75-4.64(2H,m), 4.62-4.53(1H,m)

（２）

化合物６－１ 5.40ｇの塩化メチレン 50mLおよび、酢酸50mL溶液に、30％臭化水素／酢酸溶液2mLを加え、50℃で3時間撹拌した。30％臭化水素／酢酸溶液2mLを追加し、50℃で6.5時間撹拌した。反応混合物に水50mLを加え、水層を除去し、酢酸エチル100mLを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、水、飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧留去し、白色固体の化合物６－２を4.47g得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値： 8.15-7.87(8H,m), 7.65-7.30(28H,m), 6.92(1H,d,J=3.9Hz), 6.34(1H,t,J=9.9Hz), 5.90(1H,t,J=10.1Hz), 5.40(1H,dd,J=3.9Hz,9.9Hz), 4.84-4.68(2H,m), 4.58(1H,dd,J=4.2Hz,12.3Hz)

（３）

化合物６－２ 3.42gのアセトン150mL溶液に、水0.8mlおよび炭酸銀1.62gを加え、50℃で1時間撹拌した。反応混合物から炭酸銀を濾別し溶媒を減圧留去した。得られた残留物を酢酸エチルとヘキサンで洗浄し、白色固体の化合物６－３ 2.84gを得た。

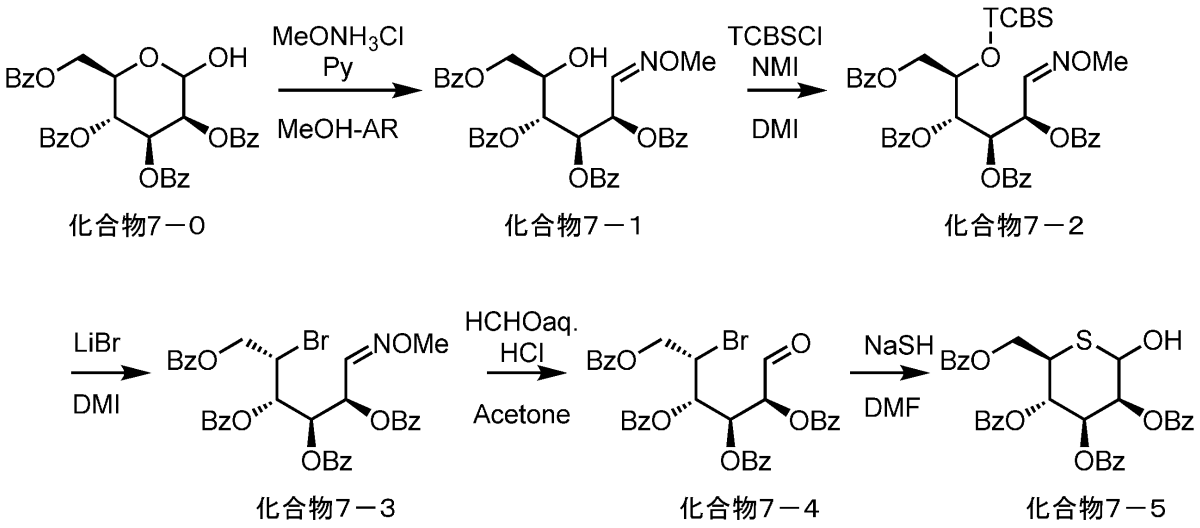
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値： 8.18-7.96(8H,m), 7.60-7.35(28H,m), 6.33(1H,t,J=9.9Hz), 5.86-5.76(2H,m), 5.39(1H,dd,J=3.6Hz,6.6Hz), 4.80-4.50(3H,m)

（４）

化合物６－３ 2.74ｇにピリジン27mLおよびＯ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩0.50gを加え、50℃で4時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル 50mLを加え、有機層を食塩水、1mol/L塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し得ら

れた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガラス状固体の化合物６－４を2.61g得た。
^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=2.5:1であった。^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.22-7.96(8H+8H,m,A+B), 7.70-7.35(29H+28H,m,A+B), 6.75(1H,d,J=5.7Hz,B), 6.61(1H,dd,J=4.5Hz,6.0Hz,B), 6.20-6.25(1H,m,B), 6.26(1H,dd,J=2.1Hz,6.6Hz,A), 6.15(1H,dd,J=5.4Hz,6.6Hz,A), 5.87-5.78(1H+1H,m,A+B), 4.67-4.58(1H+1H,m,A+B), 4.47-4.40(1H+1H,m,A+B), 4.30-4.20(1H+1H,m,A+B), 3.88(3H,s,B), 3.80(3H,s,A)
（５）
化合物６－４ 0.93gおよび２，４，５－トリクロロベンゼンスルホニルクロリド0.31gのアセトニトリル10mL溶液に、0～5℃で、１－メチルイミダゾール0.16mLを滴下し、室温で5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル30mlを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。洗浄時に析出した白色固体を濾別後、有機層をを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガラス状固体の化合物６－５を1.00g得た。
^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=2.5:1であった。^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.17-7.87(9H+9H,m,A+B), 7.69-7.35(29H+28H,m,A+B), 6.77(1H,d,J=5.4Hz,B), 6.61(1H,t,J=5.3Hz,B), 6.25-6.17(1H+1H,m,A+B), 6.14-6.08(2H,m,A), 6.03(1H,t,J=4.1Hz,B), 5.58-5.50(1H+1H,m,A+B), 4.81(1H,brs,A) 4.79(3H,brs,B), 3.82(3H,s,B), 3.81(3H,s,A)
（６）
化合物６－５ 0.59gの１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン2.5mL溶液に、臭化リチウム87mgを加え、50℃で11時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル50mlを加え、水と飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガラス状固体の化合物６－６を0.31g得た。
^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=2:1であった。^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.10-7.90(8H+8H,m,A+B), 7.69-7.30(29H+28H,m,A+B), 6.76(1H,d,J=4.8Hz,B), 6.56(1H,dd,J=2.4Hz,4.5Hz,B), 6.52(1H,dd,J=2.1Hz,8.4Hz,B), 6.26(1H,dd,J=2.4Hz,4.5Hz,A), 6.17-6.06(2H+1H,m,A+B), 4.87-4.78(2H+2H,m,A+B), 4.49-4.34(1H+1H,m,A+B), 4.03(3H,s,B), 3.80(3H,s,A)
（７）
化合物６－６ 0.23g、37％ホルマリン水溶液0.18mLおよびアセトン10mLの混合物に1mol/L塩酸0.092mLを加え、室温で24時間反応した。反応混合物に酢酸エチル50mlと水を加え、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガラス状の化合物６－７ 0.20gを得た。
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：9.73(1H,s), 8.14-7.90(8H,m), 7.58-7.30(28H,m), 6.46(1H,dd,J=2.4Hz,8.1Hz), 6.22(1H,dd,J=2.4Hz,8.1Hz), 5.86(1H,d,J=2.7Hz), 4.83(1H,dd,J=5.1Hz,11.1Hz), 4.76-4.67(1H,m), 4.45(1H,dd,J=9.0Hz,11.1Hz),
（８）
化合物６－７ 0.067gのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド5mL溶液に、1～2℃で、15%硫化水素ナトリウム水溶液0.032mLを加え、20分間攪拌をした。反応混合物に酢酸エチル50mLを加え、有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧留去した得られた残留物をトルエンとメタノールで洗浄し、白色固体の化合物６－８ 0.010gを得た。
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.10-7.86(8H,m), 7.60-7.30(28H,m), 6.34(1H,t,J=9.9Hz), 6.03(1H,t,J=10.2Hz), 5.68(1H,dd,J=2.7Hz,10.2Hz), 5.54(1H,t,J=2.7Hz), 4.68(1H,dd,J=4.5Hz,12.0Hz), 4.61(1H,dd,J=4.8Hz,12.0Hz), 4.20(1H,ddd,J=4.5Hz,4.8Hz,10.8Hz), 2.81(1H,d,J=2.1Hz)
【０１３５】
（実施例７）

【化３５】



化合物7－0　化合物7－1　化合物7－2

化合物7－3　化合物7－4　化合物7－5

（１）

化合物７－０ 10.6ｇのメタノール50mL、アセトニトリル10mL、ピリジン7.2mL溶液に、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩3.0gを加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル100mLおよび1mol/L塩酸100ｍLを加え、水層を除去した。有機層を25質量％食塩水の順で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物７－１を11.07g得た。^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=3：1であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.14-7.95(m,8H+8H,A+B), 7.42-7.42(m,13H+13H,A+B), 6.94(d,1H,J=6.0Hz,B), 6.52(t,1H,J=6.0Hz,B), 6.22-6.17(m,2H+1H,A+B), 5.93-5.76(m,2H+1H,A+B), 4.59-4.54(m,1H+1H,A+B), 4.37-4.31(m,1H+1H,A+B), 4.20-4.13(m,1H+1H,A+B), 3.84(S,1H,B), 3.67(d,1HJ=5.1Hz,A), 3.58(S,1H,A), 3.51(d,1H,J=5.4Hz,B)

（２）

化合物７－１ 11.07gおよび２，４，５－トリクロロベンゼンスルホニルクロリド7.41gのアセトニトリル110mL溶液に、0～5℃で、１－メチルイミダゾール3.48mLを滴下し、室温で6時間攪拌した。室温で９時間静置後、反応混合物に酢酸エチル200mlおよび濃塩酸5ml、10質量％食塩水150mlで洗浄した。洗浄時に析出した白色固体を濾別後、有機層を10質量％食塩水150mlで4回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=75/25）で精製し、化合物７－２を10.66g得た。^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=3：1であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.06-7.80(m,9H+9H,A+B), 7.62-7.23(m,14H+14H,A+B), 6.94(d,1H,J=6.0Hz,B), 6.52(t,1H,J=6.0Hz,B), 6.15-5.92(m,2H+1H,A+B), 5.50-5.45(m,1H+1H,A+B), 4.86-4.78(m,1H+1H,A+B), 4.86-4.78(m,1H+1H,A+B), 3.85(s,1H,B), 3.68(s,1H,A)

（３）

化合物７－２ 10.60gの１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン80mL溶液に、臭化リチウム2.12gを加え、50℃で5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル200mlおよび水180mlと25質量％食塩水20mlを加え洗浄した。さらに有機層を25t%食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=80/20）で精製し、化合物７－３ 5.29gを得た。^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=3：1であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.08-7.91(m,8H+8H,A+B), 7.62-7.29(m,13H+12H,A+B), 6.91(d,1H,J=6.0Hz,B), 6.46-6.21(m,6H+6H,A+B), 4.82-4.74(m,2H+2H,A+B), 4.55-4.46(m,1H+1H,A+B), 3.87(s,1H,B), 3.69(s,1H,A),

（４）

化合物７－３ 1.9g、37％ホルマリン水溶液2.08mLおよびアセトン17mLの混合物に2mol/

L塩酸0.35mLを加え、50℃で2.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル40mLを加え、有機層を25質量％食塩水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=75/25）で精製し、化合物７－４ 1.62gを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：9.79(s,1H), 8.11-7.91(m,8H), 7.60-7.28(m,12H), 6.33-6.25(m,2H), 5.70(dd,1H,J=0.6Hz,3.3Hz), 4.82-4.68(m,2H), 4.56-4.50(m,1H)

（５）

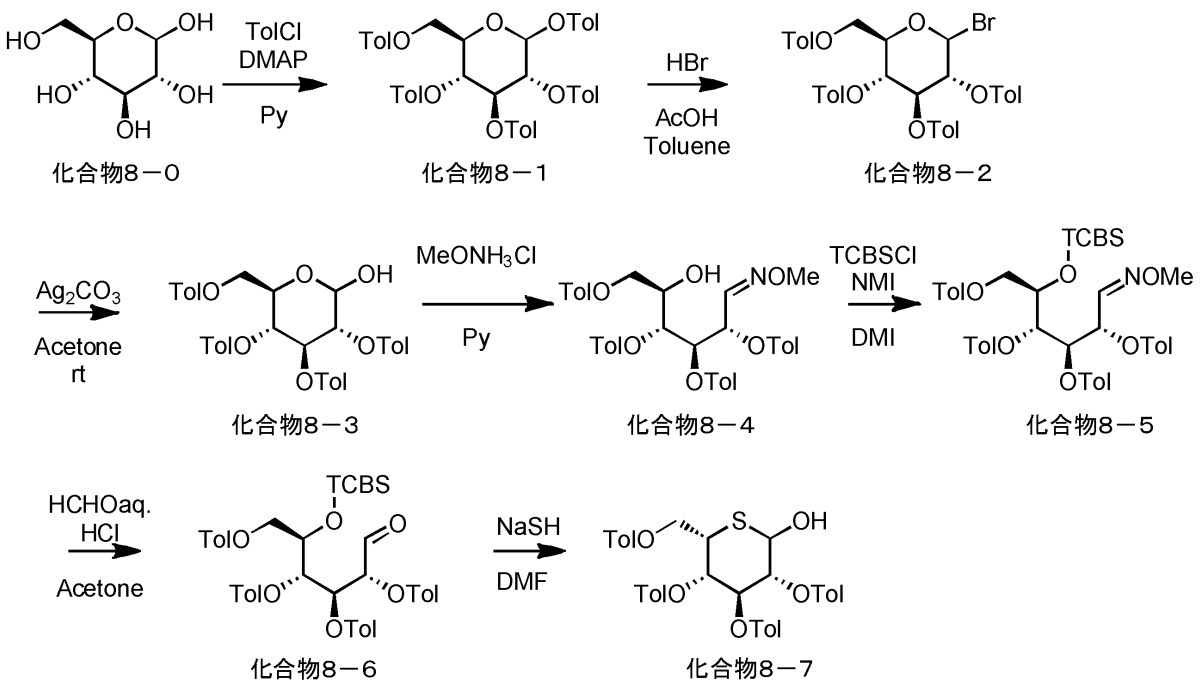
化合物７－４ 1.62gのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド20mL溶液に、0～10℃で、15%硫化水素ナトリウム水溶液4.13gを加え、1時間攪拌をした。反応混合物に酢酸エチル100mL、水50mLおよび25質量％食塩水50mlを加え有機層を洗浄した。さらに有機層を7.5質量％炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄し、25質量％食塩水で1回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=75/25）で精製し、化合物７－５ 0.75gを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.15-7.78(m,8H), 7.62-7.20(m,12H), 6.29(t,1HJ=10.5Hz), 6.02(dd,1H,J=3.0Hz,10.5Hz), 5.89(dd,1HJ=3.0Hz,4.2Hz), 5.29(t,1H,J=3.6Hz), 4.67(dd,1H,J=3.9Hz,12.0Hz), 4.57(dd,1H,J=4.8Hz,12.0Hz), 4.16(m,1H), 3.12(d,1HJ=3.3Hz)

【０１３６】

（実施例８）・・・スキームＡの合成ルート［ＩＩｃ］

【化３６】



（１）

化合物８－０ 15.0ｇのピリジン200mL溶液に、４－ジメチルアミノピリジン0.1gを加え、0～10℃で４－メチルベンゾイルクロライド90.69gを滴下し、室温で12時間攪拌した。室温で9時間静置後、反応混合物にトルエン400ml加え混合した。水400mlで有機層を2回洗浄後、有機層を6mol/Ｌ塩酸400mlで1回洗浄、10質量％食塩水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=75/25）で精製し、化合物８－１ 60.0gを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.07-7.73(m,10H), 7.39-7.09(m,10H), 6.58(d,1H,J=1.8Hz), 6.22(t,1H,J=10.2Hz), 6.02(dd,1H,J=3.3Hz,6.3Hz), 5.86(dd,1H,J=2.1Hz,3.0Hz), 4.66(dd,1H,J=2.4Hz,12.3Hz), 4.55-4.50(m,1H), 4.45(dd,1H,J=3.9Hz,12.0Hz), 2.48(s,3H), 2.45(s,3H), 2.35(s,3H)

（２）
化合物８－１ 13.8ｇの酢酸60mL溶液に、30％臭化水素／酢酸溶液8mLを加え、室温で3時間攪拌した後、40℃で2時間撹拌し、30％臭化水素／酢酸溶液8mLを加え、50℃で1時間撹拌した。反応混合物に水70mLを加え、トルエン100mLを加え、水層を除去し、有機層を水で洗浄し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧留去し、ガラス状の化合物８－２を12.0g得た。
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：7.98(d,2H,J=8.1Hz), 7.90(d,2H,J=8.2Hz), 7.87(d,2H,J=8.3Hz), 7.73(d,2H,J=8.2Hz), 7.26-7.15(m,6H), 7.07(d,2H,J=8.0Hz), 6.57(d,1H,J=1.0Hz), 6.25(dd,1H,J=3.0Hz,10.1Hz), 6.19(t,1H,J=10.2Hz), 5.86(dd,1H,J=1.8Hz,2.7Hz), 4.72(dd,1H,J=2.3Hz,12.4Hz), 4.62(dt,1H,J=3.4Hz,9.3Hz), 4.46(dd,1H,J=3.9Hz,12.4Hz), 2.43(s,6H), 2.36(s,3H), 2.30(s,3H)
（３）
化合物８－２ 11.0gのアセトン77mL溶液に、炭酸銀6.36gを加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物から炭酸銀を濾別し溶媒を減圧留去し、ガラス状の化合物８－３ 10.24gを得た。
^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=0.55：0.45であった。
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.01-7.68(m,8H+8H,A+B), 7.23-7.05(m,8H+8H,A+B), 6.13(t,1H,J=10.1Hz,B), 5.99(t,1H,J=10.0Hz,A), 5.96(dd,1H,J=3.2Hz,10.1Hz,B), 5.83(d,1H,J=2.8Hz,A), 5.69(dd,1H,J=2.0Hz,3.1Hz,B), 5.61(dd,1H,J=3.1Hz,10.1Hz,A), 5.50(dd,1H,J=1.7Hz,4.0Hz,B), 5.27(d,1H,J=10.1Hz,A), 4.75(dd,1H,J=2.6Hz,6.0Hz,B), 4.71(dd,1H,J=2.6Hz,6.0Hz,B), 4.63(dt,1H,J=3.2Hz,9.9Hz,B), 4.46(dd,1H,J=4.8Hz,12.2Hz,A), 4.40(dd,1H,J=4.0Hz,12.2Hz,B), 4.15(ddd,1H,J=2.7Hz,4.7Hz,9.9Hz,A), 3.95-3.85(m,1H,A), 3.50(brs,1H,B), 2.42(s,6H+6H,A+B), 2.34(s,3H+3H,A+B), 2.29(s,3H+3H,A+B)
（４）
化合物８－３ 9.13ｇにピリジン18mLおよびＯ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩2.34gを加え、50℃で5時間攪拌した。反応混合物にトルエン 45mLを加え、有機層を水、1mol/L塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガラス状の化合物８－４を8.88g得た。
^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=4：1であった。
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.05-7.82(m,8H+6H,A+B), 7.74 (d,2H,J=8.2Hz,B), 7.49(d,1H,J=6.7Hz,A), 7.32-7.10(m,8H+6H,A+B), 7.04 (d,2H,J=8.0Hz,B), 6.90(d,1H,J=6.1Hz,B), 6.47(t,1H,J=10.1Hz,B), 6.17-6.15(m,1H,B), 6.12(dd,1H,J=1.9Hz,6.8Hz,A), 5.86(t,1H,J=6.9Hz,A), 5.81(dd,1H,J=1.9Hz,9.1Hz,A), 5.72(dd,1H,J=2.3Hz,8.6Hz,B), 4.51(dd,1H+1H,J=2.7Hz,11.8Hz,A+B), 4.37-4.22(m,1H+1H,A+B), 4.12-4.08(m,1H+1H,A+B), 3.83(s,1H,B), 3.69(d,1H,J=5.1Hz,A), 3.58(s,1H,A), 3.51(d,1H,J=5.4Hz,B), 2.46-2.30(m,12H+12H,A+B)
（５）
化合物８－４ 3.41gおよび２，４，５－トリクロロベンゼンスルホニルクロリド1.68gのアセトニトリル34mL溶液に、0～5℃で、１－メチルイミダゾール0.8mLを滴下し、室温で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル68mlを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。洗浄時に析出した白色固体を濾別後、有機層をを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、ガラス状固体の化合物８－５を4.63g得た。
^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=4：1であった。
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：7.95-7.70(m,8H+8H,A+B), 7.88 (s,1H+1H,A+B), 7.48(d,1H,J=6.7Hz,A), 7.26 (s,1H+1H,A+B), 7.24-7.00(m,8H+8H,A+B), 6.87 (d,2H,J=5.9Hz,B), 6.47(t,1H,J=5.4Hz,B), 6.21-6.07(m,1H,B), 6.08(dd,1H,J=3.1Hz,5.7Hz,A), 6.01(t,1H,J=3.5Hz,A), 5.94(t,1H,J=3.6Hz,B), 5.89(t,1H,J=6.2Hz,A), 5.47-5.40(m,1H+1H,A+B), 4.80-4.65(m,2H+2H,A+B), 3.82(s,1H,B), 3.68(s,1H,A), 2.43-2.35(m,12H+12H,A+B)
（６）

化合物８－５ 0.46g、37%ホルマリン水溶液0.40mLおよびアセトン9.2mLの混合物に1mol/L塩酸0.25mLを加え、室温で29時間反応した。反応混合物に酢酸エチル50mlと水を加え、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、ガラス状の化合物８－６ 0.42gを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：9.67(s,1H), 7.95-7.70(m,8H), 7.91(s,1H), 7.30 (s,1H), 7.26-7.07(m,8H), 6.09(dd,1H,J=3.1Hz,6.3Hz), 6.02(dd,1H,J=3.1Hz,4.5Hz), 5.59(d,1H,J=6.2Hz), 5.50-5.42(m,1H), 4.77(dd,1H,J=3.4Hz,12.6Hz), 4.65(dd,1H,J=6.7Hz,12.7Hz), 2.42-2.35(m,12H)

（７）

化合物８－６ 0.18gのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド9mL溶液に、1～2℃で、15%硫化水素ナトリウム水溶液0.09mLを加え、30分間攪拌をした。反応混合物に酢酸エチル50mLを加え、有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色油状の化合物８－７ 0.04gを得た。

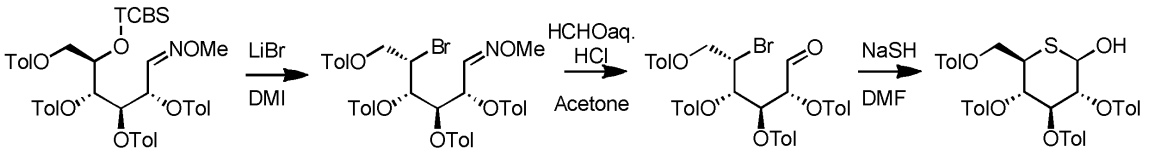
^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=7：1であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値(異性体A)： 8.13(d,2H,J=8.1Hz), 7.84(d,2H,J=8.2Hz), 7.83(d,2H,J=8.2Hz), 7.56(d,2H,J=8.2Hz), 7.24(d,2H,J=9.6Hz), 7.15(d,2H,J=7.6Hz), 7.13(d,2H,J=7.9Hz), 7.08(d,2H,J=8.1Hz), 6.25(dd,1H,J=2.7Hz,10.1Hz), 6.10(dd,1H,J=4.9Hz,10.1Hz), 5.90(dd,1H,J=2.9Hz,4.5Hz), 5.34(t,1H,J=10.2Hz), 5.17(brs,1H), 4.69-4.61(m,1H), 4.20-4.10(m,1H), 3.91-3.83(m,1H), 2.43(s,3H), 2.38(s,3H), 2.34(s,3H), 2.31(s,3H)

【０１３７】

（実施例９）

【化３７】



化合物9－1（化合物8－5）　化合物9－2　化合物9－3　化合物9－4

（１）

化合物９－１ 0.93gの１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン5.0mL溶液に、臭化リチウム0.17gを加え、50℃で6時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル50mlを加え、水と飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ガラス状固体の化合物９－２を0.85g得た。

^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=3：1であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：7.97-7.76(m,9H+9H,A+B), 7.53(d,1H,J=7.1Hz,A), 7.26-7.07(m,9H+9H,A+B), 6.88 (d,2H,J=6.2Hz,B), 6.40(dd,1H,J=3.0Hz,6.2Hz,B), 6.29(dd,1H,J=3.0Hz,7.6Hz,B), 6.18(dd,1H,J=4.0Hz,6.7Hz,A), 5.98(dd,1H,J=2.8Hz,6.7Hz,A), 6.18(dd,1H,J=4.0Hz,7.1Hz,A), 5.90-5.86(m,1H,B), 4.78-4.69(m,2H+2H,A+B), 4.50-4.41(m,1H+1H,A+B), 3.85(s,1H,B), 3.69(s,1H,A), 2.42(s,3H+3H,A+B), 2.37(s,3H+3H,A+B), 2.36(s,6H+6H,A+B)

（２）

化合物９－２ 0.22g、37%ホルマリン水溶液0.24mLおよびアセトン4mLの混合物に1mol/L塩酸0.15mLを加え、室温で15時間反応した後、50℃で2時間反応した。反応混合物に酢酸エチル30mlと水を加え、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、ガラス状の化合物９－３ 0.21gを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：9.75(s,1H), 7.99(d,2H,J=8.2Hz), 7.89(d,2H,J=8.3Hz), 7.86(d,2H

,J=8.2Hz), 7.82(d,2H,J=8.2Hz), 7.25(d,2H,J=7.3Hz), 7.18(d,2H,J=7.9Hz), 7.16(d,2H,J=7.9Hz), 7.05(d,2H,J=8.0Hz), 6.25(dd,1H,J=3.2Hz,7.1Hz), 6.20(dd,1H,J=2.7Hz,7.0Hz), 5.64(d,1H,J=3.3Hz), 4.76(dd,1H,J=5.5Hz,11.2Hz), 4.66(ddd,1H,J=2.8Hz,5.7Hz,7.5Hz), 4.48(dd,1H,J=7.5Hz,11.2Hz), 2.43(s,3H), 2.37(s,3H), 2.36(s,6H)

（３）

化合物９－３ 0.11gのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド5.5mL溶液に、1～2℃で、15%硫化水素ナトリウム水溶液0.07mLを加え、45分間攪拌をした。反応混合物に酢酸エチル50mLを加え、有機層を水と炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、黄色油状の化合物９－４ 0.07gを得た。

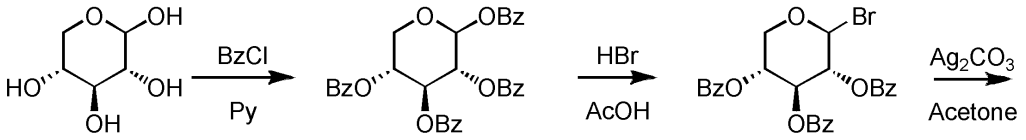
^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=7：1であった。

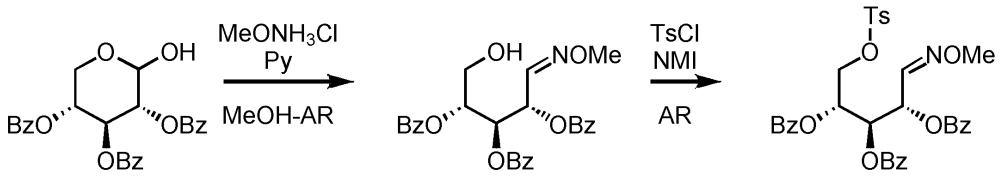
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値(異性体A)： 8.01(d,2H,J=8.2Hz), 7.94(d,2H,J=8.1Hz), 7.79(d,2H,J=8.2Hz), 7.69(d,2H,J=8.2Hz), 7.21(d,2H,J=8.7Hz), 7.18(d,2H,J=8.6Hz), 7.08(d,2H,J=8.1Hz), 7.01(d,2H,J=8.1Hz), 6.24(t,1H,J=10.4Hz), 5.99(dd,1H,J=1.6Hz,10.1Hz), 5.86(t,1H,J=2.9Hz), 5.26(t,1H,J=3.5Hz), 4.65(dd,1H,J=3.8Hz,11.9Hz), 4.52(dd,1H,J=4.9Hz,11.9Hz), 4.14-4.06(m,1H), 3.60(brs,1H), 2.43(s,3H), 2.41(s,3H), 2.30(s,3H), 2.25(s,3H)

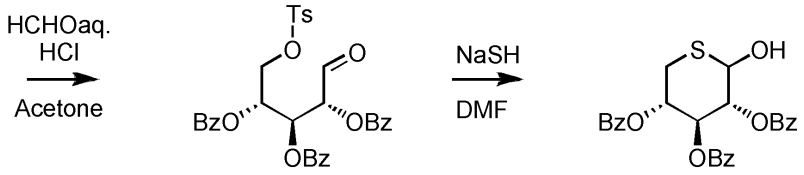
【０１３８】

（実施例１０）

【化３８】







（１）

化合物１０－０ 25gのピリジン100mL、および、テトラヒドロフラン100mL溶液に、塩化ベンゾイル97.1mLを内温を15～35℃に保って45分間かけて加え、室温で15分間攪拌したのち、13時間静置した。反応混合物に水100mL、濃塩酸40mL、酢酸エチル150mLを加え、水層を除去し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた油状物にメタノール200mLを加えて激しく攪拌し、析出した固体を濾取し、メタノールとヘキサンで洗浄後、乾燥し、化合物１０－１を65.4g得た。

^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=2:1であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.20-7.88(8H+8H,m,A+B), 7.77-7.29(12H+12H,m,A+B), 6.76(d,1H,J=3.6Hz,B), 6.36(d,1H,J=4.5Hz,A), 6.28(t,1H,J=9.8Hz,B), 5.83 (t,1H,J=6.0Hz,A), 5.66-5.60(1H+1H,m,A+B), 5.54(dt,1H,J=5.7Hz,10.5Hz,B), 5.40(dt,1H,J=3.9Hz,5.7Hz,B),

4.57(dd,1H,J=3.6Hz,12.6Hz,A), 4.30(dd,1H,J=5.7Hz,11.1Hz,B), 4.08-3.98(1H+1H,m,A+B)

（２）

化合物１０－１ 5.67gのトルエン 10mLおよび、酢酸50mL溶液に、30％臭化水素／酢酸溶液4mLを加え、3時間撹拌した。反応混合物に水20mL、トルエン20mL、酢酸エチル10mLを加え、水層を除去し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧留去し、白色固体の化合物１０－２を4.85g得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：

8.25-7.90(8H,m), 7.67-7.29(12H,m), 6.82(d,1H,J=4.2Hz), 6.24(t,1H,J=9.9Hz), 5.49(ddd,1H,J=6.0Hz,9.9Hz,10.8Hz), 5.28(dd,1H,J=4.2Hz,9.9Hz), 5.35(dd,1H,J=5.8Hz,11.3Hz), 4.13 (t,1H,J=11.1Hz),

（３）

化合物１０－２ 4.68gのテトラヒドロフラン10mLおよび、アセトニトリル10mL溶液に、炭酸水素ナトリウム0.82ｇと水18.2gを加え、40℃で30分間撹拌した。反応混合物に水50mL、トルエン50mLを加え、水層を除去し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、白色固体の化合物１０－３を3.05g得た。

^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=1:0.3であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.20-7.92(6H+6H,m,A+B), 7.57-7.30(9H+9H,m,A+B), 6.20(t,1H,J=9.6Hz,A), 5.92 (t,1H,J=8.5Hz,B), 5.68(t,1H,J=3.8Hz,A), 5.46-5.36(1H+1H,m,A+B), 5.34-5.26(1H+1H,m,A+B), 4.99(dd,1H,J=7.2Hz,8.1Hz,B), 4.46(dd,1H,J=5.4Hz,11.7Hz,B), 4.13(d,2H,J=3.9Hz,A), 3.77(d,1H,J=8.4Hz,B), 3.65 (dd,1H,J=9.3Hz,11.7Hz,B), 3.02(d,1H,J=8.4Hz,B),

（４）

化合物１０－３ 2.94ｇのアセトニトリル40mL溶液に、ピリジン2.56mL、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩1.06gを加え、50℃で1時間撹拌した。反応混合物にトルエン 40mLを加え、有機層を1mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物１０－４を3.26g得た。^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=4:1であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.20-7.92(6H+6H,m,A+B), 7.60-7.34(10H+9H,m,A+B), 6.74(d,1H,J=6.0Hz,B), 6.61(t,1H,J=9.6Hz,B), 6.14(dd,1H,J=6.0Hz, 7.2Hz,A), 6.09-6.03(1H,m, B), 6.05(dd,1H,J=3.3Hz, 6.9Hz,A), 5.59(dt,1H,J=3.3Hz, 6.3Hz,A), 5.47(dt,1H,J=3.9Hz, 5.7Hz,B), 4.00-3.79(2H+2H,m,A+B), 3.78(s,3H,A), 3.76(s,3H,B), 2.60(dd,1H,J=5.7Hz, 8.1Hz,A), 2.52(dd,1H,J=6.0Hz, 7.8Hz,B)

（５）

化合物１０－４ 0.94gおよびp-トルエンスルホニルクロリド0.40gのアセトニトリル20mL溶液に、6～8℃で、１－メチルイミダゾール0.30mLを滴下し、室温で3時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル 30mLを加え、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物１０－５を1.25g得た。

^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=0.7:0.3であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.20-7.92(6H+6H,m,A+B), 7.70-7.66(2H+2H,m,A+B), 7.60-7.51(3H+3H,m,A+B), 7.46-7.36(7H+6H,m,A+B), 7.16-7.10(2H+2H,m,A+B), 6.65(1H,d, J=5.4Hz,B), 6.41(1H,t, J=5.4Hz,B), 6.05(1H,t, J=5.4Hz,B), 6.00-5.92(2H,m,A), 5.71(1H,dd, J=5.4Hz, 9.3Hz,A), 5.60(1H,q, J=5.1Hz,B), 4.45-4.26(2H+2H,m,A+B), 3.77(3H, s,B), 3.76(3H,s,A), 2.29(3H+3H,s,A+B)

（６）

化合物１０－５ 1.26g、36％ホルマリン水溶液1.55mLおよびアセトン20mLの混合物に1mol/L塩酸0.39mLを加え、50℃で0.5時間撹拌した後、1mol/L塩酸0.50mLを加え、50℃で2時間撹拌した。36％ホルマリン水溶液1.55mLを加え、1時間撹拌した後、溶媒を減圧留去して、酢酸エチルと水を加え、有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=80/20～50/50）で精製し、泡状の化合物１０－６ 0.78gを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：9.61(1H,s), 8.07-7.84(6H,m), 7.69(2H,d,J=8.4Hz), 7.65-7.50(3H,m), 7.59-7.34(6H,m), 7.14(2H,d,J=8.1Hz), 6.07(1H, dd,J=3.6Hz, 5.4Hz), 5.79(1H, dd,J=4.8Hz, 10.2Hz), 5.64(1H,d,J=3.6Hz), 4.40(2H, dt,J=4.8Hz, 11.7Hz), 2.30(3H,s)

（７）

化合物１０－６ 0.36gのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド3.5mL溶液に、1～6℃で、15%硫化水素ナトリウム水溶液0.32gを加え、20分間攪拌をした。反応混合物に酢酸エチル20mLおよび水10mLを加え、水層を除去した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=75/25～54/46）で精製し、白色固体の化合物１０－７ 0.20gを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：7.98-7.84(6H,m), 7.54-7.46(3H,m), 7.44-7.24(6H,m), 6.22(1H,t,J=9.9Hz), 5.62-5.50(2H,m), 5.39(1H,t,J=2.3Hz), 3.35(1H, dd,J=11.4Hz, 12.9Hz), 3.02(1H, ddd,J=0.9Hz, 4.5Hz, 12.9Hz), 2.43(1H, dd,J=1.0Hz, 2.5Hz)

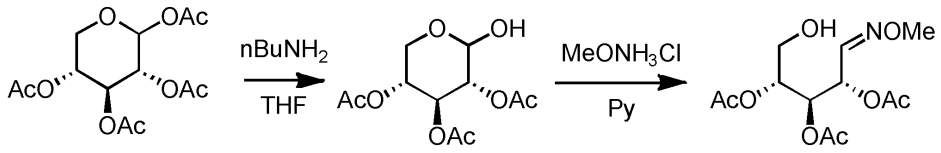
【０１３９】

なお、上記実施例１０のベンゾイル基を用いた合成反応は、アセチル基を用いた反応に比べ、保護基が外れにくくより安定した合成が可能であった。

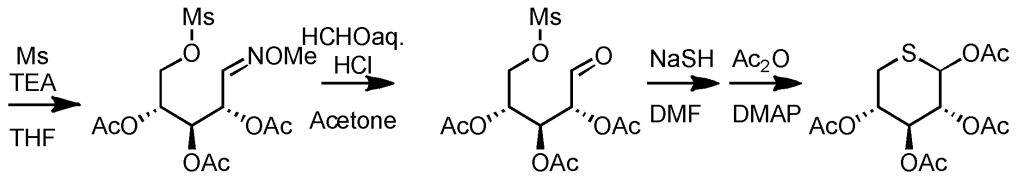
【０１４０】

（実施例１１）SXyl(Ac)

【化３９】



化合物11－0　　化合物11－1　　化合物11－2



化合物11－3　　化合物11－4　　化合物11－5

（１）

化合物１１－０ 1.0ｇのテトラヒドロフラン6mL溶液に、ｎ-ブチルアミン0.47mLを加え、室温で1時間攪拌し、12時間静置した。得られた化合物１１－１は、精製を行わずに、そのまま次の工程に使用した。

（２）

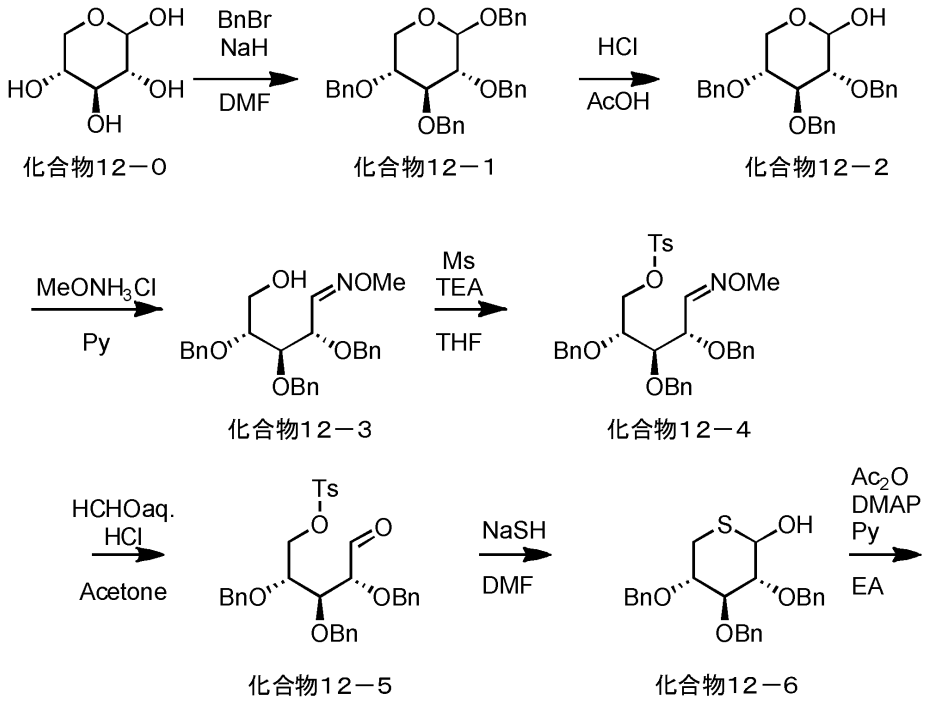
化合物１１－１を含む反応混合物に、ピリジン1.21mL、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩0.50gを加え、50℃で1.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル50mLを加え、有機層を1mol/L塩酸、水、飽和食塩水の順で洗浄し、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物１１－２を0.60g得た。

^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=3.7:1であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：7.25(d,1H,J=5.4Hz,A), 6.53(d,1H,J=5.7Hz,B), 6.08(t,1H,J=5.7Hz,B), 5.62(dd,1H,J=6.3Hz, 7.2Hz,A), 5.56(dd,1H,J=4.8Hz, 5.7Hz,B), 5.49(dd,1H,J=3.3Hz, 7.2Hz,A), 5.09(dt,1H,J=3.6Hz, 6.3Hz,A), 5.02(dd,1H,J=5.4Hz, 10.2Hz,B), 3.90(3H,s,B), 3.85(3H,s,A), 3.74-3.53(2H+2H,m,A+B),2.32(dd,1H,J=5.4Hz, 7.8Hz,A), 2.27-2.20(1H,m,B), 2.15(3H,s,A), 2.12(3H+6H,s,A+B), 2.10(3H+3H,s,A+B)

（３）
化合物１１－２　0.60gのテトラヒドロフラン4mL溶液に、トリエチルアミン0.53mLを加え、0～10℃で、メタンスルホニルクロリド0.16mLを加えた後、5℃以下で30分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加え、水層を除去した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、溶媒を減圧留去した。得られた化合物１１－３は、そのまま次の工程に使用した。
^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=4:1であった。
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：7.26(1H,d, J=5.7Hz,A), 6.53(1H,d, J=5.7Hz,B), 6.03(1H,dd,J=4.8Hz, 5.4Hz,B), 5.57(1H,dd, J=6.0Hz, 6.9Hz,A), 5.60-5.55(1H,m,B), 5.45(1H,dd, J=3.9Hz, 6.9Hz,A), 5.33(1H,ddd,J=3.9Hz,4.2Hz,4.8Hz,A), 5.25(1H,dt,J=4.5Hz,5.7Hz,B), 4.40-4.22(2H+2H,m,A+B), 3.92(3H,s,B), 3.86(3H,s,A), 3.05(3H,s,B), 3.04(3H,s,A), 2.15(3H,s,B), 2.13(6H,s,A), 2.11(6H,s,B), 2.10(3H,s,A)
（４）
得られた化合物１１－３ と、36％ホルマリン水溶液1.59mLおよびアセトン20mLの混合物に1mol/L塩酸0.20mLを加え、50℃で1時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、化合物１１－４を 0.47g得た。
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：9.52(1H,s), 5.59(1H,t,J=4.5Hz), 5.39(1H,q,J=5.1Hz), 5.32(1H,d,J=4.5Hz), 4.40(1H, dd,J=4.8Hz, 11.1Hz), 4.28(1H, dd,J=4.8Hz, 11.1Hz), 3.06(3H,s), 2.23(3H,s), 2.16(3H,s), 2.09(3H,s)
（５）
化合物１１－４ 0.47gのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド5mL溶液に、0～10℃で、無水硫化水素ナトリウム0.11gを加え、2.5時間攪拌をした。反応混合物に無水酢酸1.22mL、N,N-ジメチルアミノピリジン 5mgを加え、0.5時間攪拌し、酢酸エチルおよび水を加え、水層を除去した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物１１－５を 0.15g得た。
^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：6.09(1H, dd,J=0.9Hz,3.0Hz),5.44(1H,t,J=10.1Hz), 5.21(1H, dd,J=3.0Hz,10.2Hz), 5.12(1H, ddd,J=4.5Hz,9.9Hz,11.4Hz), 3.01(1H, dd,J=9.9Hz,13.2Hz), 2.79(1H, ddd,J=1.2Hz,4.5Hz,13.2Hz),2.18(3H,s), 2.05(3H,s), 2.04(3H,s), 2.00(3H,s)
【０１４１】
（実施例１２）

【化４０】



（１）

化合物１２－１は、Eur.J.Org.Chem. 2013,1258-83に記載の方法で合成できる。

（２）

化合物１２－２は、Eur.J.Org.Chem. 2013,1258-83に記載の方法で合成できる。

（３）

化合物１２－２ 1.65ｇのピリジン5mL溶液に、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩0.56gを加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル50mLおよび水20ｍLを加え、水層を除去した。有機層を2mol/L塩酸、水、飽和食塩水の順で洗浄し、溶媒を減圧留去し、化合物１３－３を1.3ｇ得た。得られた化合物１２－３は、精製を行わずに、そのまま次の工程に使用した。

（４）

化合物１２－３ １．３ｇのアセトニトリル１３ｍＬ溶液に、２５℃で、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド０．８３ｇを加えた後、０～１０℃で、Ｎ－メチルイミダゾール０．５９ｍＬを滴下し、２５℃で２時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル５０ｍＬおよび１Ｎ塩酸水５０ｍＬを加え、水層を除去した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、カラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／４→１／３）で精製することにより、無色油状の化合物１２－４ １．４５ｇを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲを測定した結果、約８５：１５のオキシム異性体混合物であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値:2.40(3H,s), 3.62(0.85H,t,J=4.8Hz), 3.81(0.45H,s), 3.85(2.55H,s), 3.86-3.88(0.15H,m), 4.02-4.37(5H,m), 4.47-4.59(4.85H,m), 4.84(0.15H,dd,J=4.3,7.3Hz), 6.80(0.15H,d,J=4.3Hz), 7.16-7.33(17.85H,m), 7.68(2H,d,J=8.3Hz)

（５）

化合物１２－４ ０．１８ｇのアセトン３ｍＬ溶液に30％ホルマリン水溶液１．８ｍｌ及び２Ｎ塩酸水０．０６５mlを加え、２５℃で９時間および３０℃で４時間攪拌した。酢酸エチル３０mLおよび炭酸水素ナトリウム水溶液３０mLを加え、水層を除去した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／３→１／２）で精製することにより、化合物１２－５ ０．１７ｇを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値:2.42(3H,s), 3.85-3.92(3H,m), 4.02(1H,dd,J=6.3,10.3), 4.18(1H,dd,J=4.7,9.9), 4.46-4.50(5H,m), 4.73(1H,d,J=11.7Hz), 7.29-7.38(17H,m), 7.68(2H,d,J=8.3Hz), 9.61(1H,s)

（６）

化合物１２－５　０．２３ｇのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド４．３ｍＬ溶液に、１０℃以下で、１５％硫化水素ナトリウム水溶液０．１４ｍＬを滴下し、２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル３０ｍＬおよび飽和塩化ナトリウム水溶液３０ｍＬを加え、水層を除去した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で３回、飽和塩化ナトリウム水溶液で１回順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／３）で精製することにより、化合物１２－６　４０ｍｇを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲを測定した結果、ほぼ単一のアノマーであった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値:

ほぼ単一のアノマー

2.57(1H,dd,J=3.9,13.7Hz), 2.83(1H,brs), 2.97(1H,dd,J=11.1,13.7Hz), 3.66-3.83(3H,m), 4.63-4.73(4H,m), 4.81-4.90(3H,m), 7.25-7.36(15H,m)

（７）

化合物１２－６　４０ｍｇの酢酸エチル１０mL溶液にＮ，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン１３ｍｇを加えた後、１０℃以下で、ピリジン０．２ｍＬおよび無水酢酸０．２５ｍＬを加え、室温で１時間撹拌後、一晩静置した。反応混合物に酢酸エチル１０mLおよび０．５Ｎ塩酸水２０ｍＬを加え、水層を除去した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で４回、飽和塩化ナトリウム水溶液で１回順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝１／３）で精製することにより、無色油状の化合物１２－７　２８ｍｇを得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲを測定した結果、ほぼ単一のアノマーであった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値:

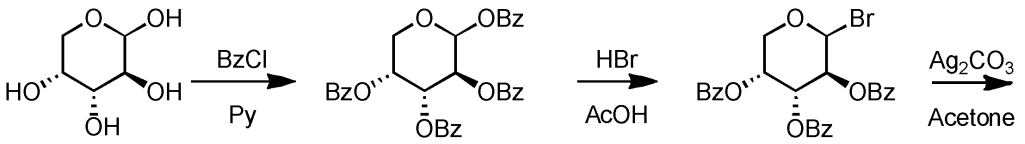
ほぼ単一のアノマー

2.15(3H,s), 2.63-2.68(1H,m), 2.85-2.96(1H,m), 3.67-3.82(3H,m), 4.58-4.77(4H,m), 4.85(2H,s), 6.09(1H,d,J=0.9Hz), 7.27-7.35(15H,m)

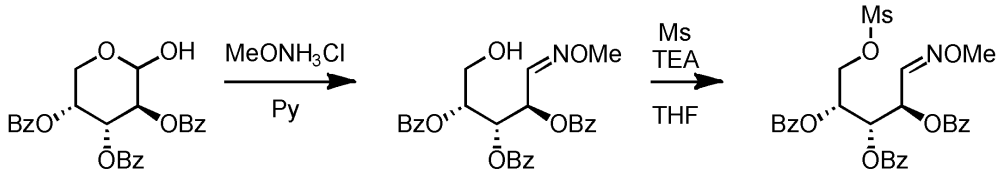
【０１４２】

（実施例１３）

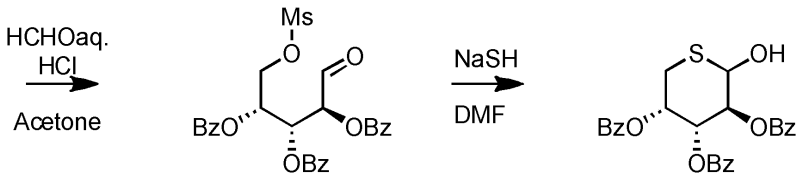
【化４１】



化合物13－0　化合物13－1　化合物13－2



化合物13－3　化合物13－4　化合物13－5



化合物13－6　化合物13－7

（１）～（３）

化合物１３－１、化合物１３－２、化合物１３－３は、Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2006 , vol. 14, # 19 p. 6713 - 6725に記載の方法で合成することが出来る。

（４）

化合物１３－３ 0.6gのメタノール6mL、アセトニトリル1.5mL、ピリジン0.52mL溶液に、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩0.22gを加え、50℃で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルおよび1mol/L塩酸10mLを加え、水層を除去した。有機層を1mol/L塩酸、水、飽和食塩水の順で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物１３－４を0.52g得た。

^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=3:1であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.12-7.97(6H+6H,m,A+B), 7.66-7.38(10H+9H,m,A+B), 6.74(1H,d, J=5.1Hz,B), 6.45(1H,dd,J=3.3Hz, 5.1Hz,B), 6.15(1H,dd,J=3.3Hz, 8.1Hz,B), 6.09(dd,1H,J=4.2Hz, 5.7Hz,A), 6.02(dd,1H,J=4.2Hz, 7.5Hz,A), 5.54-5.45(1H+1H,m, A+B), 4.15-3.80(2H+2H,m,A+B), 3.98(3H,s,B), 3.75(3H,s,A), 2.62-2.54(1H+1H,m, A+B)

（５）

化合物１３－４ 0.50gのテトラヒドロフラン2mL溶液に、トリエチルアミン0.28mLを加え、0～10℃で、メタンスルホニルクロリド0.085mLを加えた後、5℃以下で20分間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル、ｎ－ヘキサンおよび水を加え、水層を除去した。有機層をの溶媒を減圧留去し、得られた化合物１３－５は、そのまま次の工程に使用した。

^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=3:1であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.08-7.94(6H+6H,m,A+B), 7.64-7.52(3H+3H,m,A+B), 7.50-7.36(7H+6H,m,A+B), 6.75(1H,d, J=5.7Hz,B), 6.44(1H,dd,J=4.5Hz, 5.4Hz,B), 6.13(1H,dd,J=4.2Hz, 6.9Hz,B), 6.08-6.00(2H,m,A), 5.81-5.70(1H+1H,m,A+B), 4.69(dd,1H,J=2.7Hz,11.7Hz,B), 4.67(dd,1H,J=3.0Hz,11.4Hz,A), 4.55(dd,1H,J=5.7Hz,11.7Hz,B), 4.54(dd,1H,J=5.1Hz,11.7Hz,A),3.98(3H,s,B), 3.77(3H,s,A), 3.00(3H,s,B), 2.98(3H,s,A)

（６）

得られた化合物１３－５ と、36％ホルマリン水溶液0.79mLおよびアセトン10mLの混合物に1mol/L塩酸0.10mLを加え、50℃で2時間攪拌した後、酢酸エチル40ｍＬを加え、有機

層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、化合物１３－６を 0.53g得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：9.68(1H,s), 8.09-7.97(6H,m), 7.67-7.55(3H,m), 7.53-7.34(6H,m), 6.17(1H, dd,J=2.4Hz, 8.1Hz), 5.83(1H, ddd,J=2.7Hz, 4.2Hz,7.2Hz), 5.72(1H,d,J=2.4Hz), 4.69(1H, dd,J=2.7Hz,11.7Hz), 4.56(1H, dd,J=4.2Hz,11.7Hz), 3.00(3H,s)

（７）

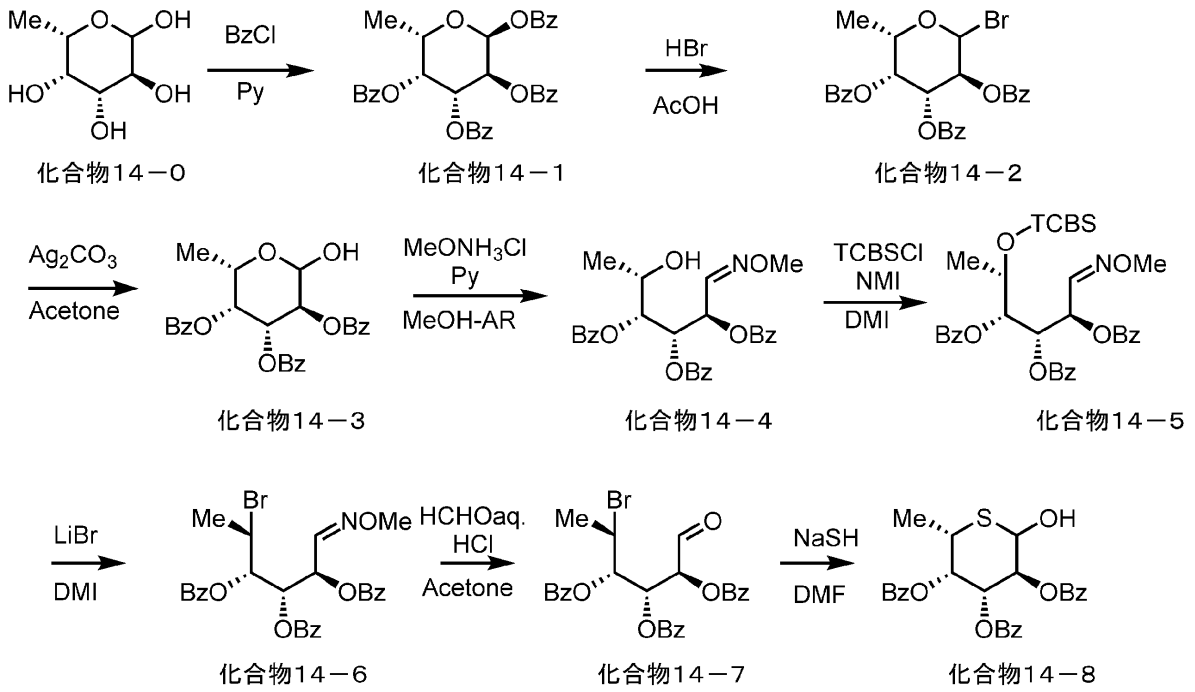
化合物１３－６ 0.53gのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド5mL溶液に、0～10℃で、無水硫化水素ナトリウム0.056gを加え、40分間攪拌をした後、酢酸エチルおよび水を加え、水層を除去した。有機層を水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物１３－７を 0.23g得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.17-7.82(6H,m), 7.65-7.23(9H,m), 6.22(1H,t,J=9.9Hz), 6.03-6.00(2H,m), 5.96-5.91(1H,m), 5.44(1H,brs), 3.62(1H,dd,J=1.5Hz,14.7Hz), 3.01(1H, ddd,J=1.8Hz,4.5Hz,14.7Hz), 2.43(1H,brs)

【０１４３】

（実施例１４）

【化４２】



化合物14－0　化合物14－1　化合物14－2

化合物14－3　化合物14－4　化合物14－5

化合物14－6　化合物14－7　化合物14－8

（１）

化合物１４－０ 9.16ｇのピリジン90mL溶液に、４－ジメチルアミノピリジン0.07gを加え、0～10℃でベンゾイルクロライド39.22gを滴下し、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル250mlおよび水50mlを加え混合した。25質量％食塩水100mlおよび濃塩酸70ml加え有機層を洗浄後、さらに有機層を25質量％食塩水150mlで2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=75/25）で精製し、化合物１４－１ 31gを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.15-7.24(m,18H), 6.88(d,1H,J=3.6Hz), 6.08(dd,1HJ=3.0Hz,10.8Hz), 6.02(dd,1H,J=6.0Hz,10.8Hz), 5.91(dd,1H,J=1.2Hz,3.0Hz), 5.91(dd,1H,J=1.2Hz,3.0Hz), 4.64(q,1H,J=6.3Hz), 1.32(d,1H,J=6.6Hz)

（２）

化合物１４－１ 15.12gの酢酸15mL溶液に、30％臭化水素／酢酸溶液15.3mLを加え、1.5時間撹拌した。反応混合物にトルエン300mL加え、0～10℃で36質量％水酸化ナトリウム

水溶液211gを滴下した。冷水300mlを加え、7.5質量％炭酸水素ナトリウム水溶液200mlを滴下し攪拌後、水層を除去した。有機層を7.5質量％炭酸水素ナトリウム水溶液300mlで洗浄し、さらに25質量％食塩水300mlで洗浄した。溶媒を減圧留去し、化合物１４－２を13.46g得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.10-7.19(m,15H), 6.94(d,1H,J=3.9Hz), 6.01(dd,1H,J=3.3Hz,10.5Hz), 5.84(dd,1H,J=0.9Hz,3.3Hz), 5.62(dd,1H,J=3.9Hz,10.5Hz), 4.69(q,1H,J=6.6Hz), 1.36(d,1H,J=6.6Hz)

（３）

化合物１４－２ 13.46gのアセトン140mL溶液に、水5.6mlおよび炭酸銀11.34gを加え、室温で1.5時間撹拌した。反応混合物から炭酸銀を濾別し溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=67/33）で精製した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=4:1であった。化合物１４－３6.83gを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.13-7.22(m,15H+15H,A+B), 6.02(dd,1H,J=303Hz,105Hz), 5.79-5.65(m,3H+4H,A+B), 4.99(t,1H,J=8.4Hz,B), 4.68(q,1H,J=7.2Hz,A), 3.89(d,1H,J=8.7Hz,B), 2.99(dd,1H,J=1.2Hz,3.3Hz,A), 1.37(d,3H,J=6.3Hz,B), 1.37(d,3H,J=6.3Hz,B), 1.28(d,3H,J=6.6Hz,A),

（４）

化合物１４－３ 6.83ｇのメタノール35mlにアセトニトリル7mL、ピリジン5.80mLおよびＯ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩2.40gを加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル 100mLを加え、有機層を6mol/L塩酸10ml、25質量％食塩水90mlで洗浄し、さらに25質量％食塩水100mlで2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物１４－４を7.25g得た。^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=3:1であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.13-7.21(m,16H,15H,A+B), 6.68(d,1H,J=4.8Hz,B), 6.35-5.49(m,3H+3H,A+B), 4.15-4.03(m,1H+1H,A+B), 3.94(s,1H,B), 3.67(s,1H,A), 1.35(d,1H,J=6.6Hz,B), 1.20(d,1H,J=6.3Hz,A)

（５）

化合物１４－４ 7.25gおよび２，４，５－トリクロロベンゼンスルホニルクロリド5.62gのアセトニトリル70mL溶液に、0～5℃で、１－メチルイミダゾール2.83mLを滴下し、室温で4時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル200mlおよび濃塩酸5ml、10質量％食塩水200mlで洗浄した。洗浄時に析出した白色固体を濾別後、有機層を10質量％食塩水150mlで3回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=80/20）で精製し、化合物１４－５を7.73g得た。^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=2：1であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.01-7.21(m,18H+17H,A+B), 6.71(d,1H,J=3.0Hz,B), 6.43-6.40(m,1H,B), 5.98-5.27(m,4H+3H,A+B), 3.91(s,3H,B), 3.37(s,3H,A), 1.63(d,3H,J=6.3Hz,B), 1.56(d,3H,J=6.6Hz,A)

（６）

化合物１４－５ 7.73gの１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン50mL溶液に、臭化リチウム1.85gを加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル200mlおよび水200mlと25質量％食塩水10mlを加え洗浄した。さらに有機層を25t%食塩水200mlで洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し化合物１４－６ 5.49gを得た。^{1}H-NMRを測定した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=3：1であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.06-7.34(m,16H+15H,A+B), 6.72(d,1H,J=5.4Hz,B), 6.47-5.32(m,3H+3H,A+B), 4.55-4.45(m,1H+1H,A+B), 3.97(s,3H,B), 3.75(s,3H,A), 1.86(d,3H,J=6.6Hz,A), 1.71(d,3H,J=6.9Hz,B)

（７）

化合物１４－６ 4.99g、37％ホルマリン水溶液6.60mLおよびアセトン45mLの混合物に2m

ol/L塩酸1.10mLを加え、50℃で2.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル150mlと25質量％食塩水150ml加え、有機層を洗浄し、さらに25質量％食塩水150mlで2回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物１４－７ 4.7gを得た。得られた残留物の一部をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=67/33）で精製した結果、異性体Aと異性体Bの混合物で、比率はA:B=2:1であった。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：9.68(s,1H,B), 9.66(s,1H,A), 9.68-7.93(m,6H+6H,A+B), 7.65-7.4(m,9H+9H,A+B), 6.23(dd,1H,J=2.1Hz,6.6Hz,A), 6.15(dd,1H,J=1.5Hz,8.4Hz,B), 5.98-5.94(m,1H+1H,A+B), 5.72(d,1H,J=2.1Hz,A), 5.64(d,1H,J=1.8Hz,B), 5.71-4.44(m,1H+1H,A+B), 1.85(d,1H,J=6.9Hz,A), 1.75(d,1H,J=7.2Hz,B)

（８）

化合物１４－７ 2.35gのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド25mL溶液に、-5～0℃で、15%硫化水素ナトリウム水溶液7.33gを加え、1時間攪拌をした。反応混合物に酢酸エチル150mLおよび10質量％食塩水100mLを加え攪拌後、水層を除去した。有機層を7.5質量％炭酸水素ナトリウム水溶液100mlで3回洗浄し、さらに25質量％食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=75/25）で精製し、化合物１４－８ 0.78gを得た。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ値：8.16-7.76(m,6H), 7.63-7.20(m,9H), 6.05(dd,1H,J=1.8Hz,10.5Hz), 5.98(dd,1H,J=1.5Hz,2.7Hz), 5.76(dd,1H,J=2.7Hz,10.5Hz), 5.40(t,1H,J=2.1Hz), 4.00(dq,1H,J=1.2Hz,7.2Hz)2.57(d,1H,J=1.5Hz), 1.29(d,3H,J=7.2Hz)

フロントページの続き

(72)発明者　勝又　泰司
神奈川県足柄上郡開成町牛島５７７番地　富士フイルム株式会社内
(72)発明者　伊藤　孝之
神奈川県足柄上郡開成町牛島５７７番地　富士フイルム株式会社内
(72)発明者　澤田　敏彦
神奈川県足柄上郡開成町牛島５７７番地　富士フイルム株式会社内

審査官　清水　紀子

(56)参考文献　国際公開第２００４／０１４９３０（WO，Ａ１）
国際公開第２００４／０１４９３１（WO，Ａ１）
国際公開第１９９９／０２８３１２（WO，Ａ１）
特開２００６－３３５７３７（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１４／０２７６５８（WO，Ａ１）
FUJITA J. et al., Synthesis of thio-saccharides employing the Pummerer rearrangement of tetrahydro-thiopyran oxides, Tetrahedron, ２００４年, Vol.60, No.32, p.6829-51
BOZO, E. et al., Carbohydrate Research, １９９８年, Vol.311, p.191-202
DRIGUEZ, H. et al., Tetrahedron Letters, １９８１年, Vol.22, No.50, p.5061-2
TSOUKALA E. et al., Carbohydrate Research, ２００８年, Vol.343, p.1099-1103
YOSHIMURA Y. et al., Tetrahedron Letters, ２００６年, Vol.47, p.591-4
FANTON, J. et al., Euro. J. Org. Chem., ２０１２年, p.203-10

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ｃ０７Ｈ
ＣＡｐｌｕｓ／ＣＡＳＲＥＡＣＴ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）