

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3844977号

(P3844977)

(45) 発行日 平成18年11月15日(2006.11.15)

(24) 登録日 平成18年8月25日(2006.8.25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 J 41/00 (2006.01)

C O 7 J 41/00

C O 7 C 303/24 (2006.01)

C O 7 C 303/24

C O 7 C 41/26 (2006.01)

C O 7 C 41/26

C O 7 C 43/168 (2006.01)

C O 7 C 43/168

C O 7 C 45/39 (2006.01)

C O 7 C 45/39

請求項の数 15 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-139056 (P2001-139056)
 (22) 出願日 平成13年5月9日(2001.5.9)
 (65) 公開番号 特開2002-332274 (P2002-332274A)
 (43) 公開日 平成14年11月22日(2002.11.22)
 審査請求日 平成14年12月20日(2002.12.20)

特許法第30条第1項適用 平成13年3月15日 社
 団法人日本化学会発行の「日本化学会第79春季年会2
 001年講演予稿集▲11▼」に発表

(73) 特許権者 391034422
 日誠マリン工業株式会社
 東京都渋谷区幡ヶ谷1丁目1番1号
 (74) 代理人 100065385
 弁理士 山下 穰平
 (72) 発明者 池川 信夫
 東京都武蔵野市吉祥寺東町2-21-5
 (72) 発明者 武内 征司
 新潟県新潟市寺尾東2-21-6
 (72) 発明者 中村 豊
 新潟県新潟市寺尾北1-12-50 フィ
 ールドA-202
 (72) 発明者 奥村 一雄
 新潟県新潟市寺尾北2-9-20 アップ
 ルフレンド寺尾北2丁目103号
 最終頁に続く

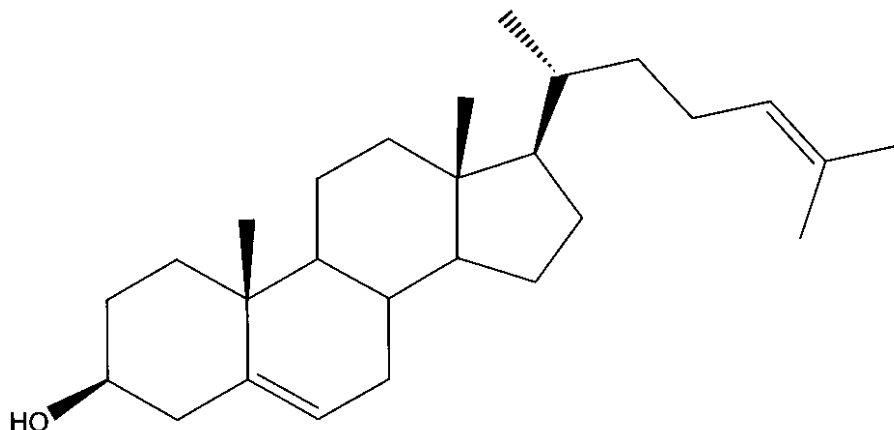
(54) 【発明の名称】 スクアラミンの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

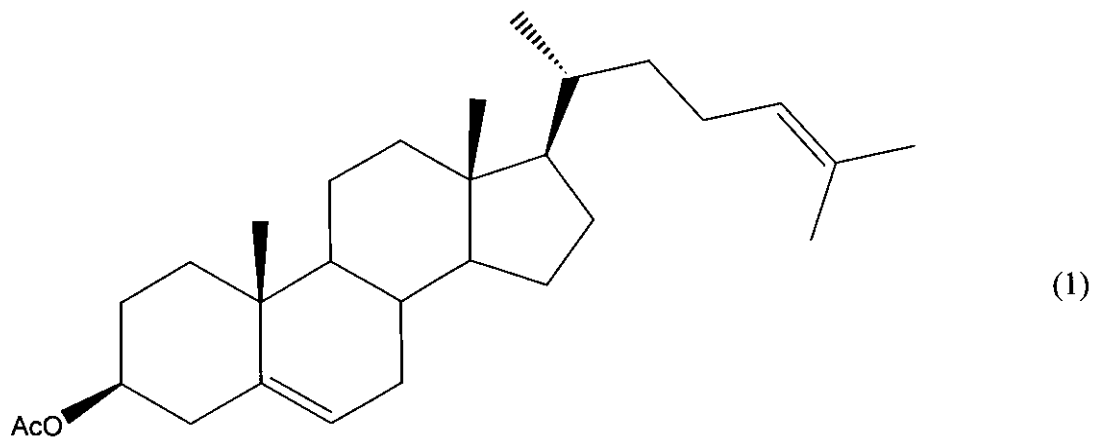
(1) 無水酢酸を用いて下記構造式

【化1】



に示すデスモステロールをアセチル化し下記構造式(1)

【化 2】



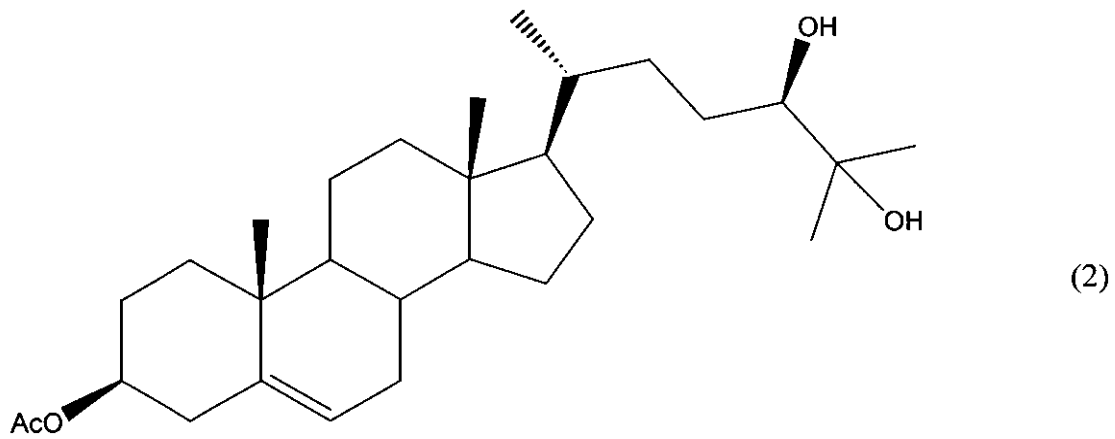
10

に示す化合物を合成する工程、

(2) 不斉ジオール化に用いる酸化反応触媒を用いて前記構造式(1)の化合物を酸化し下記構造式(2)

【化 3】

20

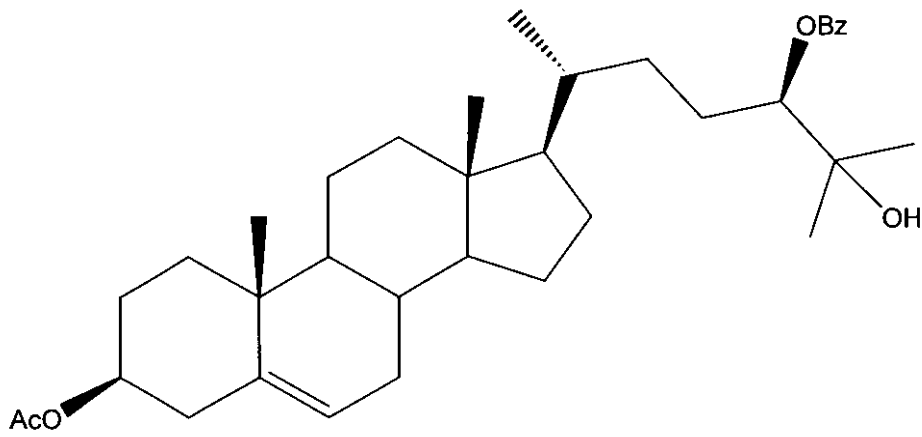


30

に示す化合物を合成する工程、

(3) 塩化ベンゾイルを用いて前記構造式(2)に示す化合物から下記構造式(3)

【化 4】



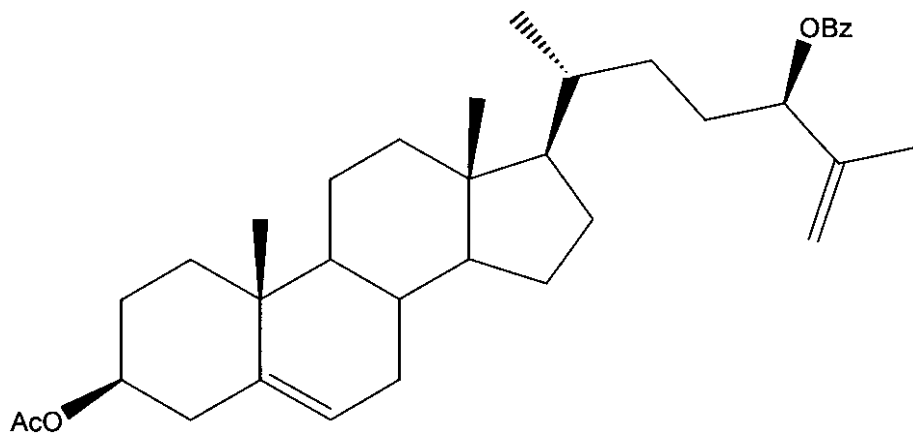
(3)

10

に示す化合物を合成する工程、

(4) オキシ塩化リンを用いて前記構造式(3)に示す化合物から下記構造式(4)

【化 5】



(4)

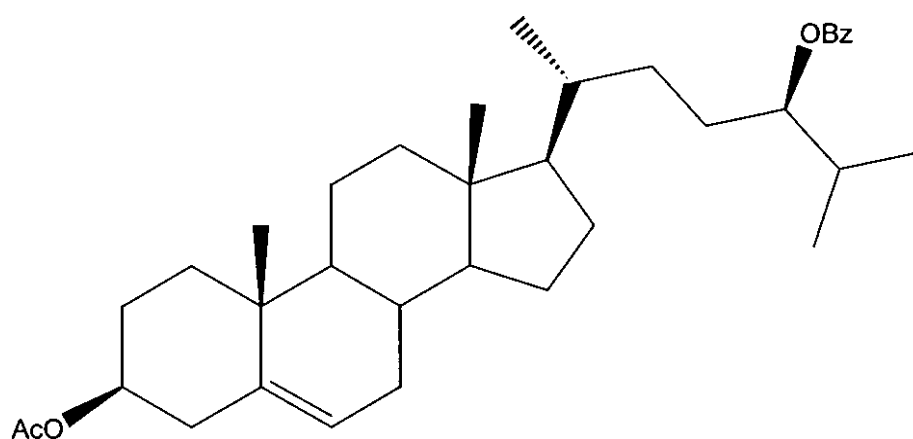
20

30

に示す化合物を合成する工程、

(5) 前記構造式(4)に示す化合物を水素で還元して下記構造式(5)

【化 6】



(5)

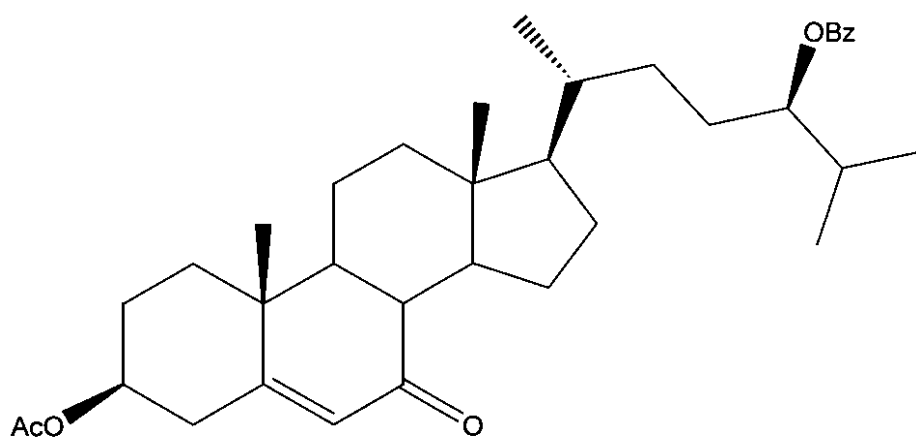
10

に示す化合物を合成する工程、

(6) N-ヒドロキシフタルイミドと過酸化ベンゾイルを用いて前記構造式 (5) に示す化合物を酸化して下記構造式 (6)

20

【化 7】



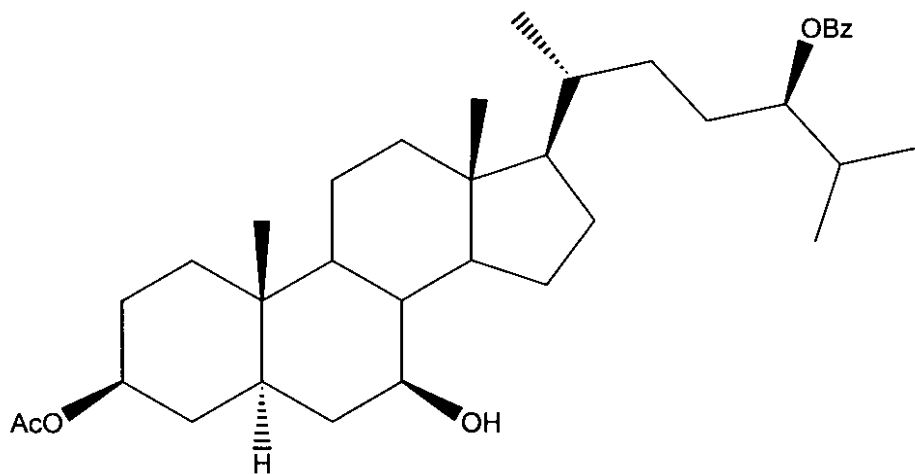
(6)

30

に示す化合物を合成する工程、

(7) 酸化白金触媒を用いて前記構造式 (6) に示す化合物を水素で還元して下記構造式 (7)

【化 8】

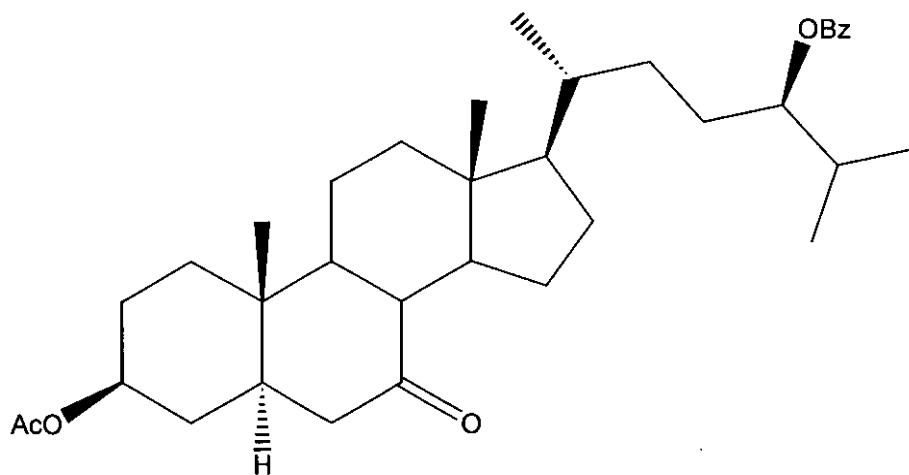


(7)

10

に示す化合物と下記構造式 (8)

【化 9】



(8)

20

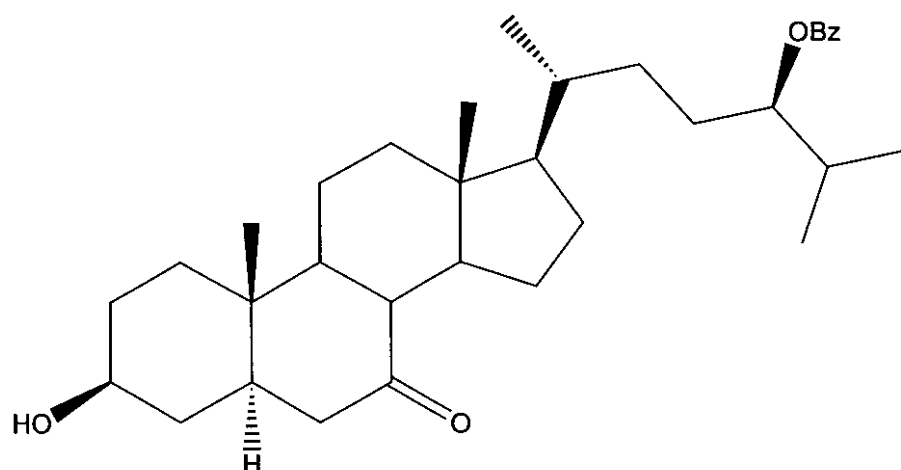
30

に示す化合物を合成する工程、

(8) ピリジニウムクロロメートとセライトを用いて前記構造式 (7) に示す化合物を前記構造式 (8) に示す化合物に変換する工程、

(9) 炭酸カリウムを用いて前記構造式 (8) に示す化合物から下記構造式 (9)

【化 1 0】



(9)

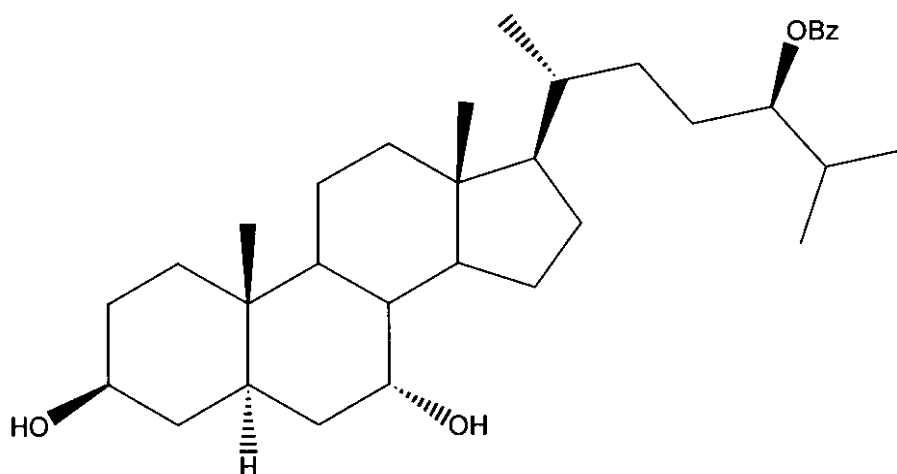
10

に示す化合物を合成する工程、

(10) K-Selectride 触媒を用いて前記構造式 (9) に示す化合物から下記構造式 (10)

20

【化 1 1】



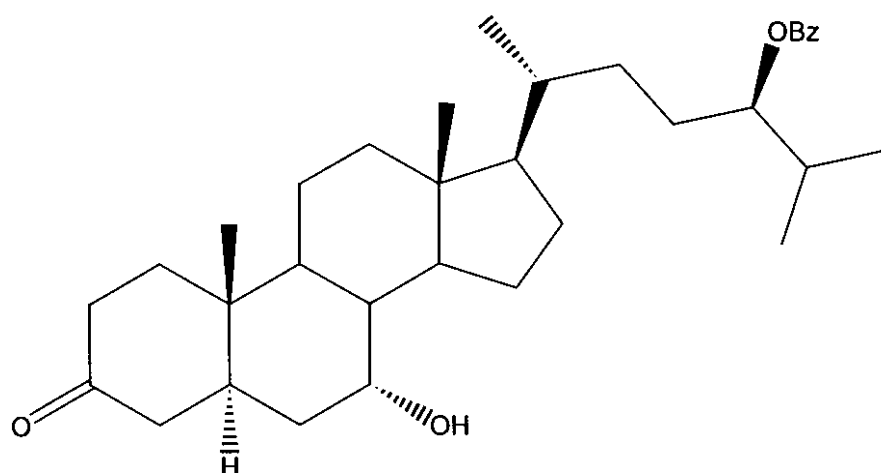
(10)

30

に示す化合物を合成する工程、

(11) 炭酸銀-セライト触媒を用いて前記構造式 (10) に示す化合物から下記構造式 (11)

【化 1 2】



(11)

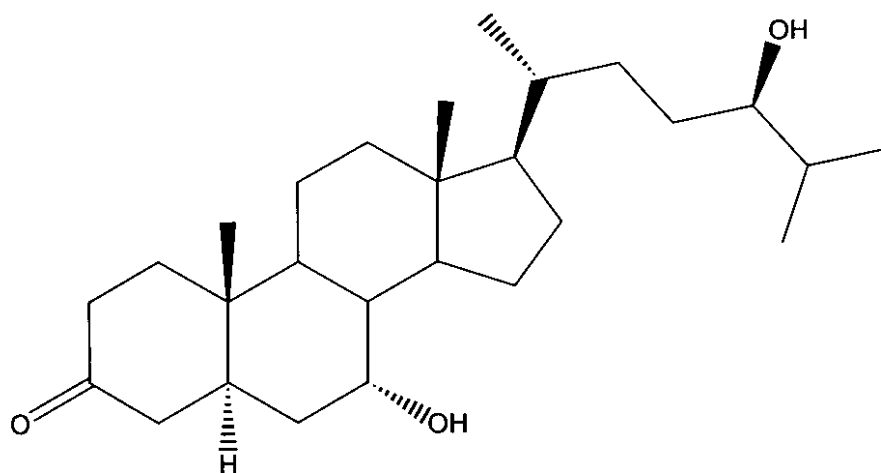
10

に示す化合物を合成する工程、及び

(1 2) 水酸化カリウムが存在下、前記構造式 (1 1) に示す化合物から下記構造式 (1 2)

20

【化 1 3】



(12)

30

に示す化合物を合成する工程

からなることを特徴とするスクアラミンの製造方法。

【請求項 2】

前記デスモステロールが羊毛脂の一成分である請求項 1 に記載のスクアラミンの製造方法。

40

【請求項 3】

前記アセチル化がピリジン溶媒中で行われる請求項 1 又は 2 に記載のスクアラミンの製造方法。

【請求項 4】

前記酸化が t-BuOH と水の混合溶媒中で行われる請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載のスクアラミンの製造方法。

【請求項 5】

前記構造式 (3) に示す化合物の合成がピリジン溶媒中で行われる請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載のスクアラミンの製造方法。

【請求項 6】

50

前記構造式（４）に示す化合物の合成がピリジン溶媒中で行われる請求項１乃至５のいずれか一項に記載のスクアラミンの製造方法。

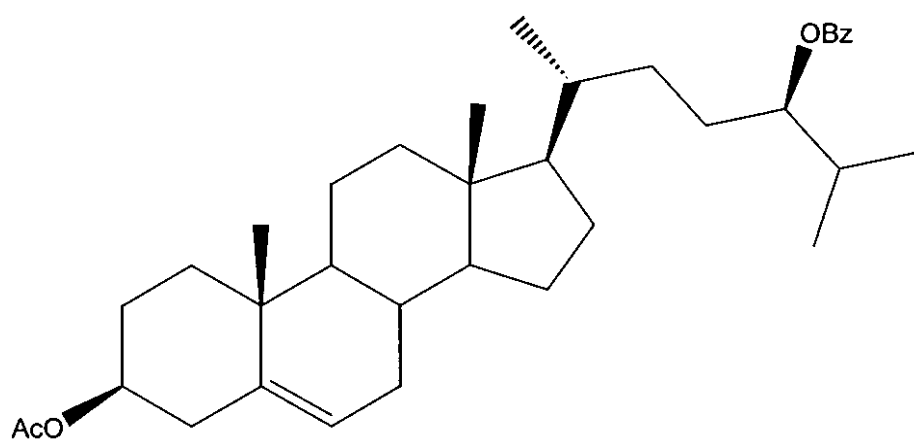
【請求項７】

前記の工程（５）における還元が酢酸エチル溶媒中で行われる請求項１乃至６のいずれか一項に記載のスクアラミンの製造方法。

【請求項８】

（６）N-ヒドロキシフタルイミドと過酸化ベンゾイルを用いて下記構造式（５）

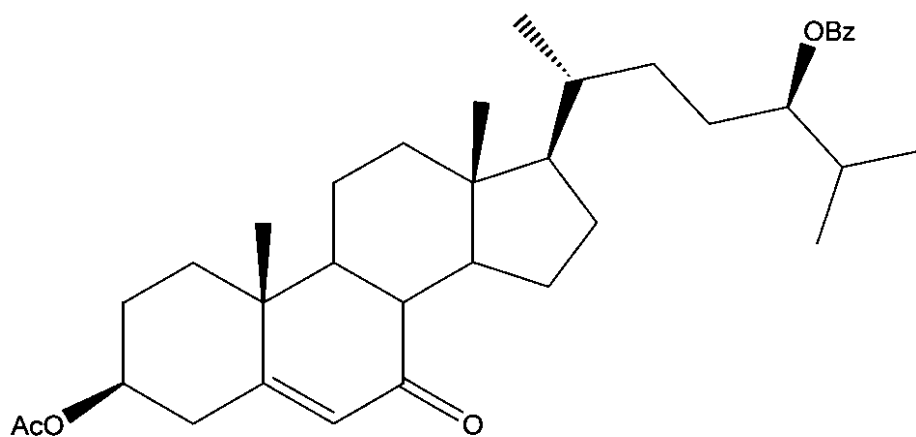
【化１４】



(5)

に示す化合物を酸化して下記構造式（６）

【化１５】

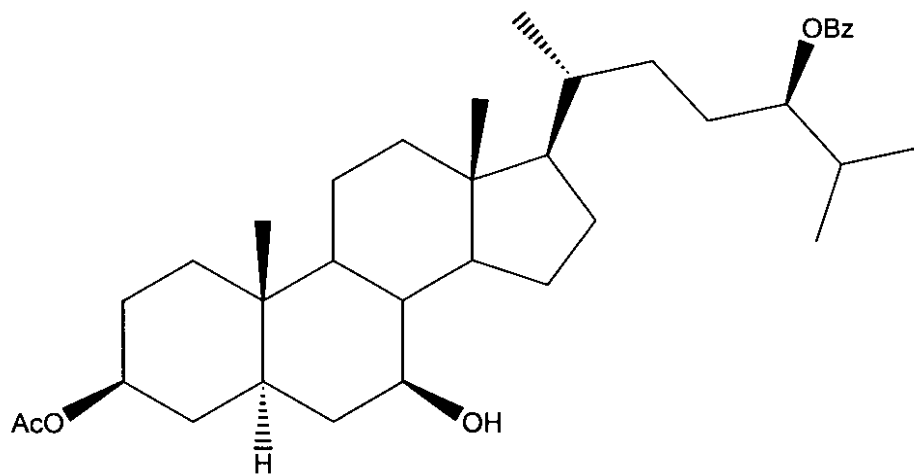


(6)

に示す化合物を合成する工程、

（７）酸化白金触媒を用いて前記構造式（６）に示す化合物を水素で還元して下記構造式（７）

【化 1 6】

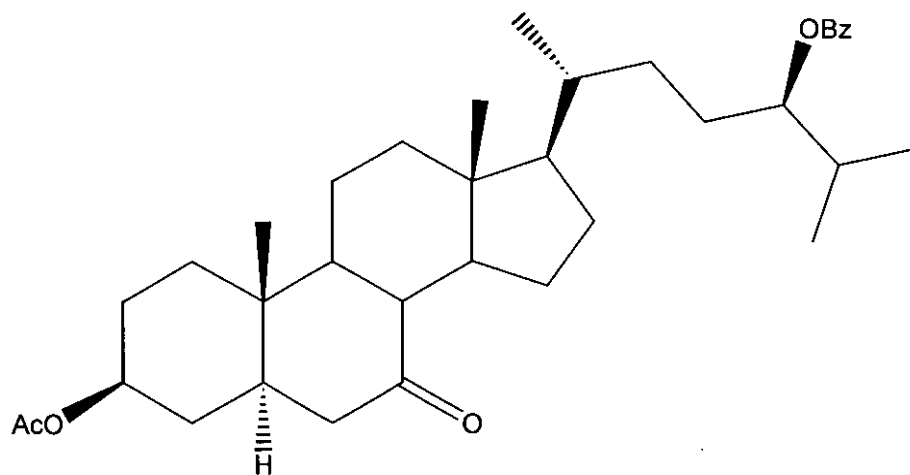


(7)

10

に示す化合物と下記構造式 (8)

【化 1 7】



(8)

20

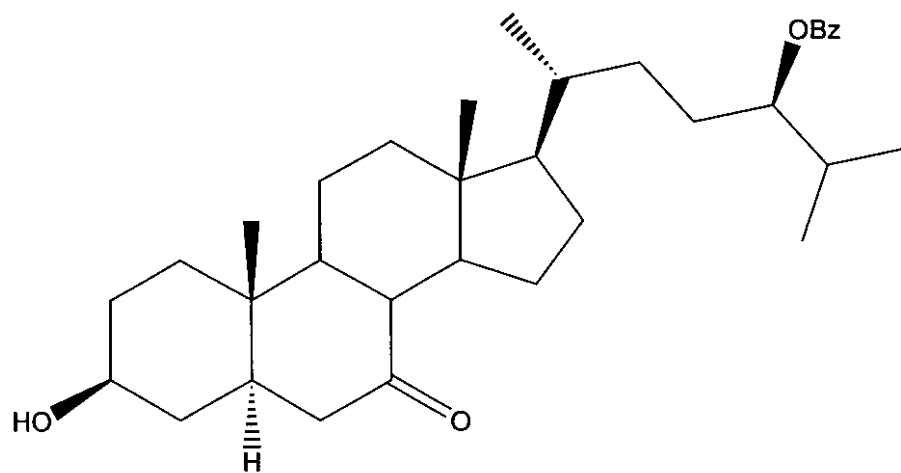
30

に示す化合物を合成する工程、

(8) ピリジニウムクロロメートとセライトを用いて前記構造式 (7) に示す化合物を前記構造式 (8) に示す化合物に変換する工程、

(9) 炭酸カリウムを用いて前記構造式 (8) に示す化合物から下記構造式 (9)

【化 1 8】



(9)

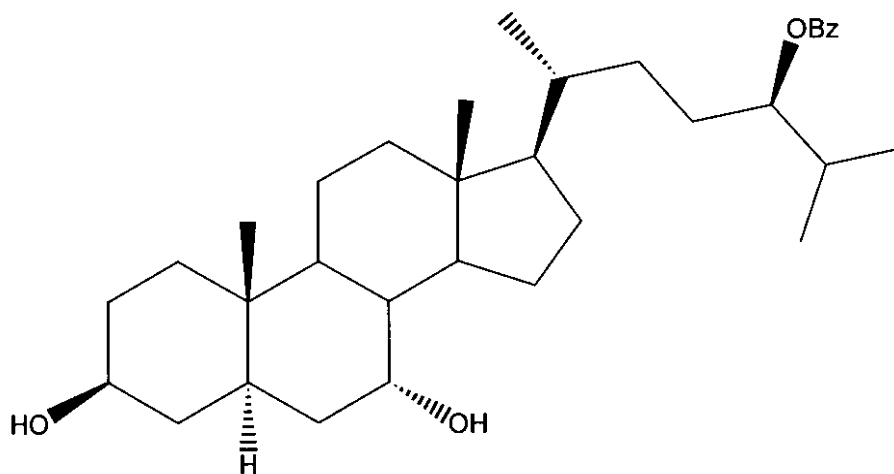
10

に示す化合物を合成する工程、

(10) K-Selectride 触媒を用いて前記構造式 (9) に示す化合物から下記構造式 (10)

20

【化 1 9】



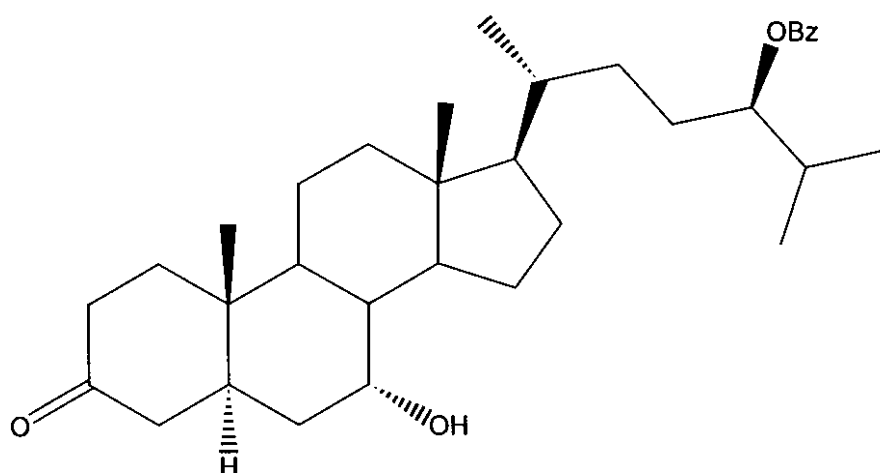
(10)

30

に示す化合物を合成する工程、

(11) 炭酸銀-セライト触媒を用いて前記構造式 (10) に示す化合物から下記構造式 (11)

【化 2 0】



(11)

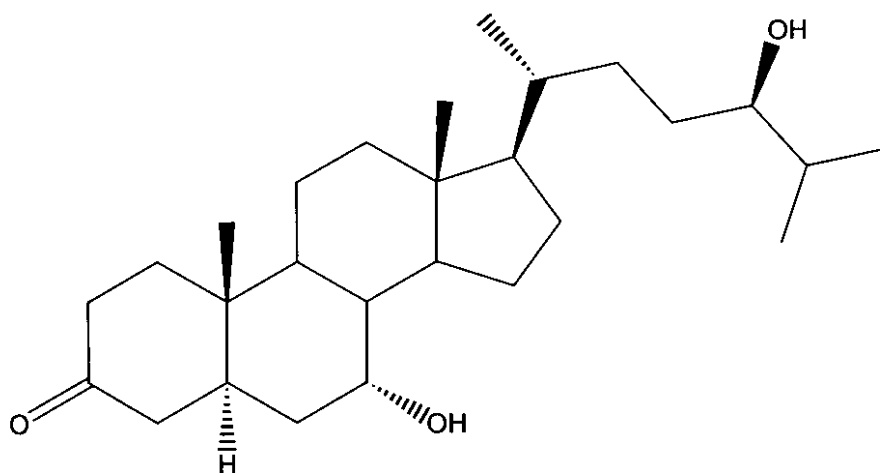
10

に示す化合物を合成する工程、及び

(12) 水酸化カリウムの存在下、前記構造式(11)に示す化合物から下記構造式(12)

20

【化 2 1】



(12)

30

に示す化合物を合成する工程

からなることを特徴とするスクアラミンの製造方法。

【請求項 9】

前記構造式(6)に示す化合物の合成が酢酸エチルとアセトンの混合溶媒中で行われる請求項 8 に記載のスクアラミンの製造方法。

40

【請求項 10】

前記構造式(6)に示す化合物の水素による還元が酢酸エチル中で行われる請求項 8 又は 9 に記載のスクアラミンの製造方法。

【請求項 11】

前記構造式(7)に示す化合物の前記構造式(8)に示す化合物への変換が塩化メチレン溶媒中で行われる請求項 8 乃至 10 のいずれか一項に記載のスクアラミンの製造方法。

【請求項 12】

前記構造式(9)に示す化合物の合成がメタノールとクロロホルムの混合溶媒中で行われる請求項 8 乃至 11 のいずれか一項に記載のスクアラミンの製造方法。

【請求項 13】

50

前記構造式(10)に示す化合物の合成がテトラヒドロフラン中で行われる請求項8乃至12のいずれか一項に記載のスクアラミンの製造方法。

【請求項14】

前記構造式(11)に示す化合物の合成がトルエン溶媒中で行われる請求項8乃至13のいずれか一項に記載のスクアラミンの製造方法。

【請求項15】

前記構造式(12)の合成がエチレングリコール溶媒中で行われる請求項8乃至14のいずれか一項に記載のスクアラミンの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

10

【発明の属する技術分野】

本発明は、スクアラミンの製造方法に関し、詳しくは羊毛脂の一成分であるデスモステロールを用いてスクアラミンを合成する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

抗生物質スクアラミン(squalamine)は、従来の抗癌剤と異なり、血管新生を抑制する抗癌剤であり、副作用がほとんどないことから、近年、非常に興味を持たれている化学物質である。

【0003】

例えば、これまでにサメの肝臓からスクアラミンを回収する方法が開示されている(ムーアら、USP5, 192, 756号公報、Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 90, 1354(1993))。このスクアラミンの血管新生阻害作用はシルスによって発表されている(Cancer Research, 58, 2784(1998))。しかしながらサメから得られる量は微量である。

20

【0004】

そこでスクアラミンを化学的に合成する方法の開発が望まれた。一つの方法として、大豆から得られるスチグマステロール(stigmasterol)を出発原料としてスクアラミンを合成する例が開示されている(R. S. Jones, B. S. Selinsky, M. N. Rao, X. Zhang, W. A. Kinney, F. S. Tham, J. Org. Chem., 63, 3786(1998))。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

30

本発明の目的は、天然に存在するデスモステロールを出発原料にして3 β -アセチル体、さらには3-ケト-7, 24(R)-ジオール体を得て、最終製品であるスクアラミンを合成する方法を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

従って、本発明は、

- (1) 無水酢酸を用いてデスモステロールをアセチル化しデスモステロールのアセチル体(化合物1)を合成する工程、
- (2) AD-mixer- β を用いて前記アセチル体を酸化しデスモステロールの24(R), 25-ジオール体(化合物2)を合成する工程、
- (3) 塩化ベンゾイルを用いて前記24(R), 25-ジオール体からデスモステロールのモノベンゾイル体(化合物3)を合成する工程、
- (4) オキシ塩化リンを用いて前記モノベンゾイル体からデスモステロールの25-エキソメチレン体(化合物4)を合成する工程および、
- (5) 前記25-エキソメチレン体を水素で還元して3 β -アセチル体(化合物5)を合成する工程からなることとする。

40

【0007】

さらに本発明は、

- (6) N-ヒドロキシフタルイミドと過酸化ベンゾイルを用いて前記3 β -アセチル体を酸化して7-ケト体(化合物6)を合成する工程、

50

(7) 酸化白金触媒を用いて前記7-ケトン体を水素で還元して5 α -ヒドロ-7 β -ヒドロキシ体(化合物7)と5 α -ヒドロ-7-ケトン体(化合物8)を合成する工程、

(8) ピリジニウムクロロメートとセライトを用いて前記5 α -ヒドロ-7 β -ヒドロキシ体を5 α -ヒドロ-7-ケトン体に変換する工程、

(9) 炭酸カリウムを用いて前記工程7または8の前記5 α -ヒドロ-7-ケトン体から3 β -ヒドロキシ体(化合物9)を合成する工程、

(10) K-Selectride触媒を用いて前記3 β -ヒドロキシ体から3 β , 7 α -ジオール体(化合物10)を合成する工程、

(11) 炭酸銀-セライト触媒を用いて前記3 β , 7 α -ジオール体から3-ケトン-7 α -ヒドロキシ体(化合物11)を合成する工程、および

(12) 水酸化カリウムの存在下、前記3-ケトン-7 α -ヒドロキシ体から3-ケトン-7, 24(R)-ジオール体(化合物12)を合成する工程からなることとする。

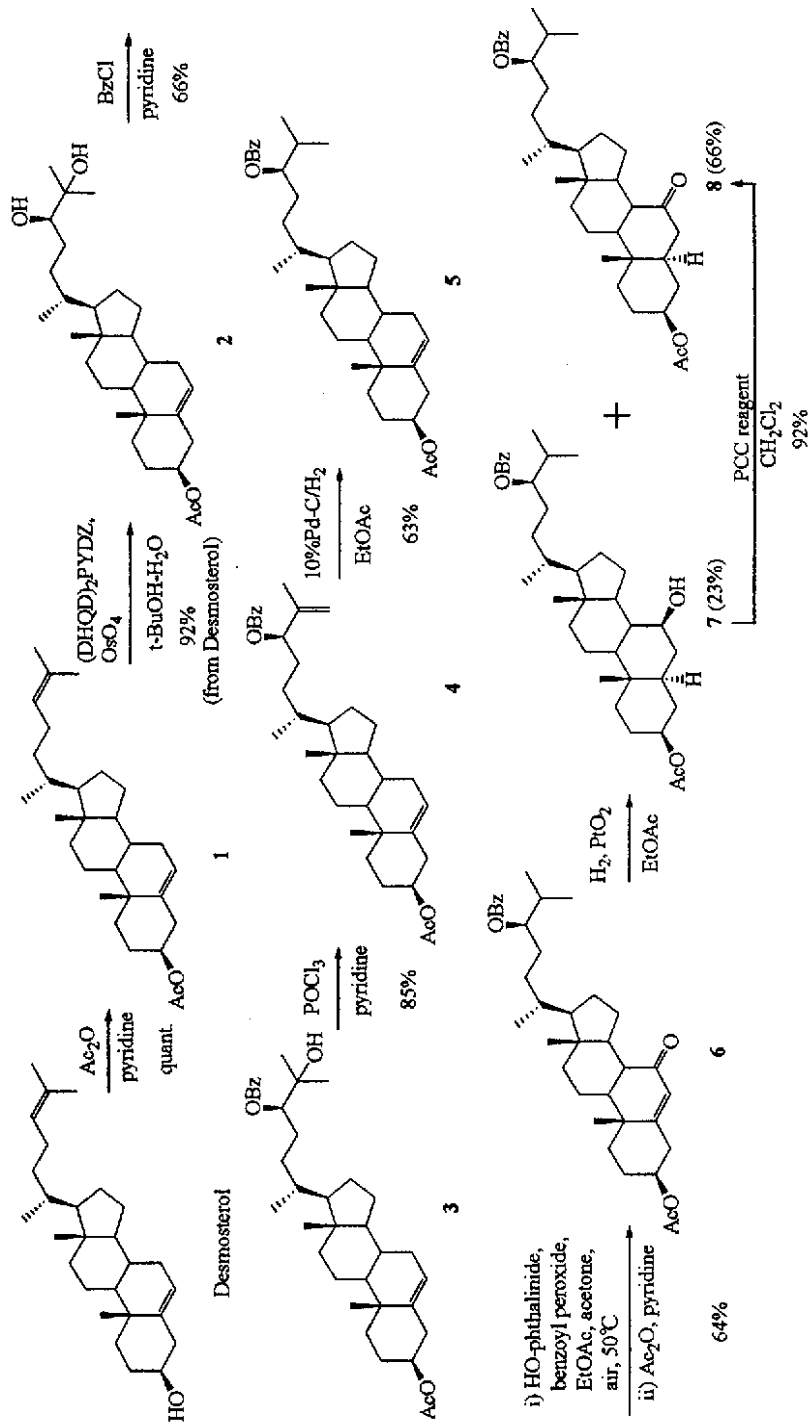
【0008】

【発明の実施の形態】

デスモステロールからスクアラミン前駆体を合成するまでのルートの概略を以下に示す。

【0009】

【化1】



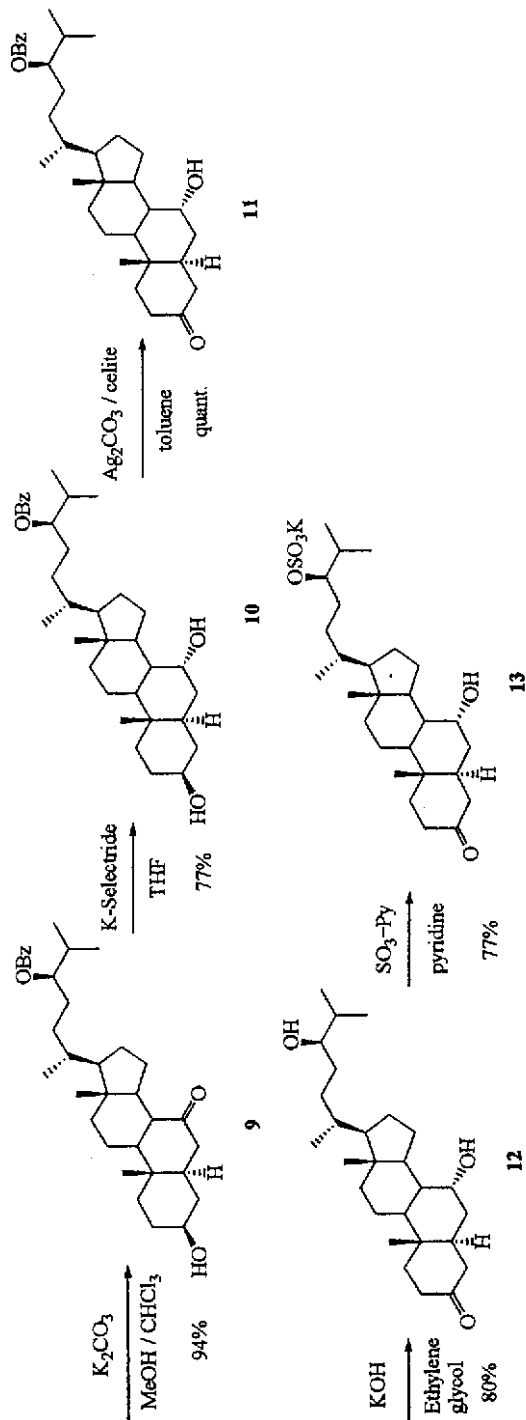
【 0 0 1 0 】
【 化 2 】

10

20

30

40



【0011】

羊毛を洗浄した際に羊毛脂が得られる。本発明のデスモステロールは、その羊毛脂の中に存在するステロール成分の一部である。即ち、そのステロール成分のうち、大部分はコレステロールであるが、残りの15%前後はデスモステロールである。このデスモステロールが本発明の出発原料となる。

【0012】

(1) 無水酢酸を用いてデスモステロールをアセチル化しデスモステロールのアセチル体(化合物1)を合成する工程

先ず、ピリジン溶媒中で無水酢酸を用いて羊毛脂の一成分であるデスモステロールをアセチル化し、デスモステロールの3位の水酸基がアセチル基で保護されたアセチル体を合成する。アセチル化反応の温度は25～30℃である。使用される無水酢酸とデスモステロ

ールのモル比は40 : 1 ~ 50 : 1である。

【0013】

(2) AD-mix- β を用いて前記アセチル体を酸化しデスモステロールの24 (R), 25-ジオール体(化合物2)を合成する工程

t-BuOH-H₂O混合溶媒中で、前記アセチル体をAD-mix- β 触媒(米国、アルドリッチ社製)で酸化すると、前記アセチル体の側鎖の二重結合が開いてジオール体となる。この酸化反応はシャープレス(Sharpless)の触媒的不斉ジオール化であり、これにより24 (R), 25-ジオール体を得られる。酸化反応の温度は0 ~ 30℃である。AD-mix- β の添加量は、前記アセチル体1モルに対して、5721 gである。

【0014】

10

(3) 塩化ベンゾイルを用いて前記24 (R), 25-ジオール体からデスモステロールのモノベンゾイル体(化合物3)を合成する工程

ピリジン溶媒中で塩化ベンゾイルを用いて前記ジオール体の24 (R) 位の水酸基のみをベンゾイル化する。このようにしてモノベンゾイル体を得られる。このベンゾイル化反応の温度は0 ~ 25℃である。使用される塩化ベンゾイルと前記ジオール体のモル比は3 : 2である。

【0015】

(4) オキシ塩化リンを用いて前記モノベンゾイル体からデスモステロールの25-エキソメチレン体(化合物4)を合成する工程

ピリジン溶媒中でオキシ塩化リンを用いて前記モノベンゾイル体に環外二重結合の一種、即ち、エキソメチレン結合を形成して、25-エキソメチレン体とする。このエキソメチレン結合を形成する反応の温度は0 ~ 25℃である。オキシ塩化リンの添加量は、前記モノベンゾイル体1モルに対して、644 gである。

20

【0016】

(5) 前記25-エキソメチレン体を水素で還元して3 β -アセチル体(化合物5)を合成する工程

酢酸エチル溶媒中で、10%パラジウム触媒の存在下、前記25-エキソメチレン体を水素で還元して3 β -アセチル体を合成する。前記3 β -アセチル体を合成する反応温度は、20 ~ 25℃である。10%パラジウム触媒として担体が炭素である10%Pd-Cが挙げられる。この触媒の代わりに白金系の触媒を用いてもよい。反応圧力は常圧(101 kPa)である。

30

【0017】

この3 β -アセチル体(化合物5)を用いて目的とするスクアラミンを合成する反応をさらに述べる。

【0018】

酢酸エチルとアセトンの混合溶媒中、N-ヒドロキシフタルイミドと過酸化ベンゾイルの存在下、前記3 β -アセチル体(化合物5)を50 ~ 55℃で空気により酸化すると、収率64モル%で7-ケト体(化合物6)を得られる。N-ヒドロキシフタルイミドと過酸化ベンゾイルの使用量は、前記3 β -アセチル体1モルに対して、それぞれ163.13 g及び0.24 gである。この反応液を減圧濃縮して黄色シラップ残渣を得る。得られた残渣は無水酢酸を含むピリジン溶媒に溶解させてシリカゲルカラムで精製する。

40

【0019】

酢酸エチル溶媒中、白金触媒(PtO₂)の存在下、20 ~ 25℃でこの7-ケト体を水素により還元すると、5 α -ヒドロ-7 β -ヒドロキシ体(化合物7)と5 α -ヒドロ-7-ケト体(化合物8)がそれぞれ23モル%と66モル%の収率で得られる。白金触媒の使用量は、前記7-ケト体1モルに対して、5489 gである。

【0020】

この5 α -ヒドロ-7 β -ヒドロキシ体は、塩化メチレン溶媒中、PCC試薬(東京化成社製)により定量的に5 α -ヒドロ-7-ケト体に変換される。変換のための温度は20 ~ 25℃である。PCC試薬の使用量は、前記5 α -ヒドロ-7 β -ヒドロキシ体1モル

50

に対して、323.33 gである。

【0021】

メタノールとクロロホルムの混合溶媒中、この5 α -ヒドロ-7-ケト体を炭酸カリウム K_2CO_3 で加水分解して3 β -ヒドロキシ体（化合物9）が収率94モル%で得られる。加水分解温度は20～25℃である。炭酸カリウムの使用量は、前記5 α -ヒドロ-7-ケト体1モルに対して、552.92 gである。

【0022】

テトラヒドロフラン中、触媒（K-Selectride、アルドリッチ社製）を用いてこの3 β -ヒドロキシ体（化合物9）を還元すると、3 β , 7 α -ジオール体（化合物10）が収率77モル%で得られる。還元温度は-20℃である。前記テトラヒドロフランの使用量は、前記3 β -ヒドロキシ体（化合物9）1モルに対して、2200 mlである。

10

【0023】

つぎにトルエン溶媒中、この3 β , 7 α -ジオール体（化合物10）をセライトに担持した炭酸銀 Ag_2CO_3 触媒で酸化すると、3位の水酸基が酸化された3-ケト-7 α -ヒドロキシ体（化合物11）が得られる。酸化反応温度は120～130℃である。炭酸銀触媒の使用量は、3 β , 7 α -ジオール体1モルに対して、510.887 gである。

【0024】

この化合物7をエチレングリコール溶媒中、KOHの存在下、加熱して加水分解すると、24位に水酸基を持つ3-ケト-7, 24(R)-ジオール体（化合物12）が収率80モル%で得られる。加水分解温度は140～150℃である。エチレングリコール溶媒中のKOHの濃度は0.15～0.20モル/lである。

20

【0025】

この3-ケト-7, 24(R)-ジオール体（化合物12）は、公知の方法に従って、ピリジン溶媒中、三酸化イオン・ピリジン錯体により硫酸エステル（化合物13）となる（キニニらの方法、W. A. Kinney, X. Zhang, J. I. Williams, S. Johnston, R. S. Michalak, M. Deshpande, L. Dostal, and J. P. N. Rosazza, Org. Lett., 2, 2921(2000)）。

【0026】

一方、アジドスペルミジン(Azido Spermidine)の公知の合成反応により、ジアミン化合物からスペルミジンのアジド体を合成する。合成反応を以下に記載する。この方法はA. L. Weis, T. Bakos, L. Alferiev, X. Zhang, B. Shao, W. A. Kinney, Tetrahedron Lett., 40, 4863(1999)に開示されている。

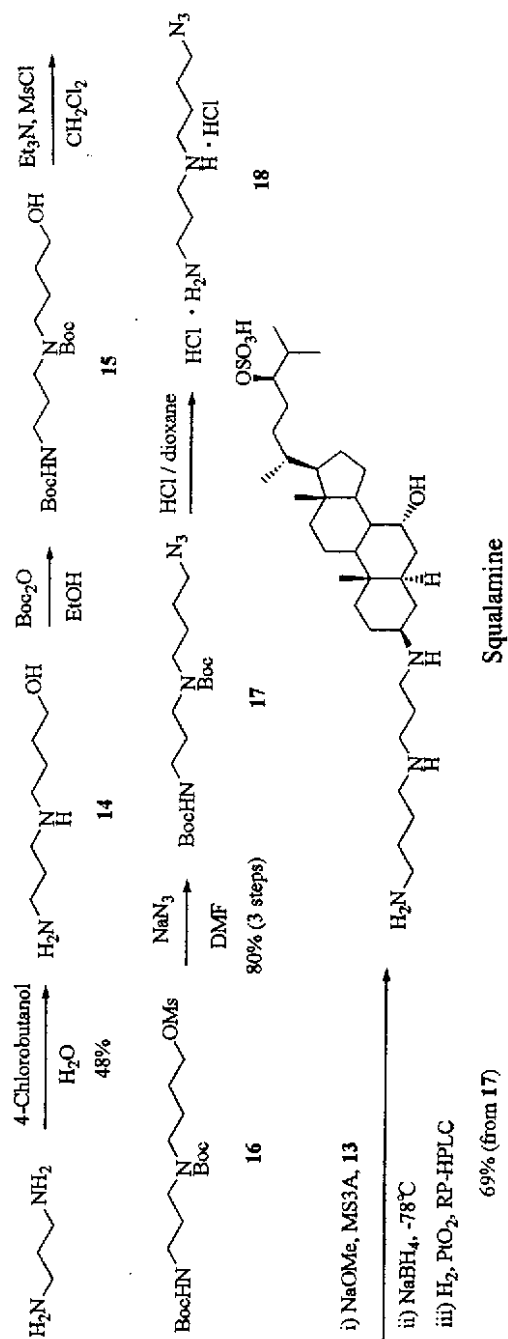
30

【0027】

前記硫酸エステル（化合物13）をスペルミジンのアジド体と反応させ、イミンとし、つぎに低温下シアノボロヒドリドで還元する。さらにこの反応液を白金触媒またはラネーニッケルで水素化することによりスクアラミンが得られる。

【0028】

【化3】



10

20

30

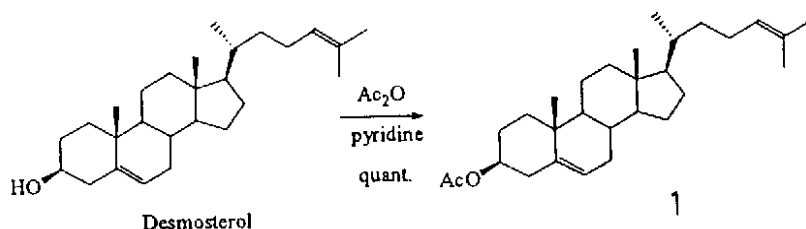
【0029】

【実施例】

先ず無水酢酸を用いてピリジン溶媒中でデスモステロールを25℃、12時間の条件でアセチル化してデスモステロールのアセチル体（化合物1）を得た。

【0030】

【化4】



【0031】

アセチル体（化合物1）（10.2 g、23.46 mmol）を室温で *t*-BuOH（100 ml）と水（20 ml）の混合溶媒中に溶解させ、この液にAD-mix-β触媒（35.5 g）、メタンスルホンアミド（10 g、105.1 mmol）を加え攪拌した。6日間放置してから、反応系内を0℃にして亜硫酸ナトリウム（400 g、3.174 mol）を加え、1時間攪拌した。つづいてこの反応液をエーテル（1,000 ml×4回）で抽出した。得られたエーテル溶液を1 M水酸化カリウム水溶液（1,000 ml×2回）、飽和食塩水（1,000 ml）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール中で再結晶させ、その結晶を含むスラリーをろ過して、白色粉末結晶（24（R）、25-ジオール体、24（R）、25-ジヒドロキシコレステリル-3β-アセテート）（化合物2）（101.29 g、92%）を得た。

【0032】

この24（R）、25-ジオール体（化合物2）の分析値は以下のとおりであった。

$[\alpha]_D^{26} -36^\circ$ (*c* 0.01 in CHCl₃)

m.p. 158–159℃（文献値 mp 164–165℃）

¹H NMR 5.31 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.27 (dd, *J*=6.2, 6.0 Hz, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.93–0.89 (m, 25H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (d, *J*=6.5 Hz, 3H), 0.62 (s, 3H);

¹³C NMR 170.6, 139.7, 122.6, 78.8, 77.2, 74.0, 73.2, 56.6, 56.0, 50.0, 42.3, 39.7, 38.1, 37.0, 36.6, 35.6, 32.8, 31.9, 28.3, 28.1, 27.8, 26.6, 24.3, 23.2, 21.5, 21.0, 19.3, 18.6, 11.9;

C₂₉H₄₉O₄のFAB-HRMS (MH⁺): 計算値 461.3628

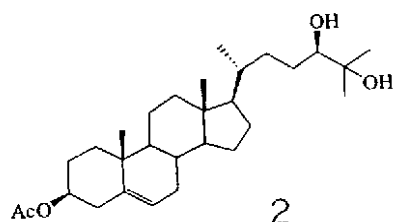
実測値 461.3628

C₂₉H₄₉O₄の組成 (計算値): C 75.61% H 10.50%

(実測値): C 75.09% H 10.48%

【0033】

【化5】



【0034】

10

20

30

40

50

前記ジオール体（化合物 2）（11.600 g、25.340 mmol）をピリジン（35 ml）に溶解させ氷冷した。次に、塩化ベンゾイル（9.343 ml、81.086 mmol）を加え攪拌した。次に一晩放置してから、酢酸エチル（50 ml）を加えしばらく攪拌した。1 M 塩酸水溶液（15 ml × 2 回）、飽和重曹水（15 ml × 2 回）、飽和食塩水（15 ml × 2 回）でこの反応液を洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮し、黄色シラップ残渣を得た。ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒（3 : 1 v/v）を展開溶媒とするシリカゲルカラムで前記黄色シラップ残渣を精製し、無色シラップ（モノベンゾイル体）（化合物 3）（14.300 g、93%）を得た。

【0035】

このモノベンゾイル体（化合物 3）の分析値は以下のとおりであった。

$[\alpha]_D^{26} -22.2^\circ$ (c 1.08 in CHCl_3)

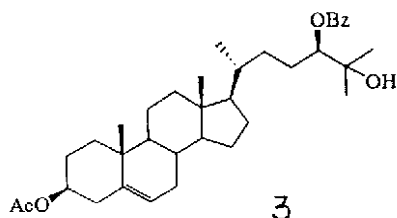
syruap

IR 3475, 2941, 1718, 1451 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 0.66$ (s, 3H), 0.93 (d, 3H $J = 6.8 \text{ Hz}$), 1.00 (s, 3H), 1.27 (s, 6H), 2.02 (s, 3H, Ac's CH_3), 0.89–2.16 (m, 24H), 2.30–2.32 (m, 2H), 4.58–4.60 (m, 1H, C–3H), 5.04–5.07 (m, 1H, C–24H), 5.36 (d, 1H, olefin–H $J = 5.1 \text{ Hz}$), 7.43–7.59 (m, 3H, Bz's 3H), 8.05–8.07 (m, 2H, Bz's 2H)

【0036】

【化 6】



【0037】

モノベンゾイル体（化合物 3）（7.800 g、13.808 mmol）をピリジン（130 ml）に溶解させ氷冷した。その後オキシ塩化リン（5.200 ml、55.232 mmol）を加え攪拌した。次に一晩放置してから、酢酸エチル（50 ml）と水（20 ml）を加えしばらく攪拌した。1 M 塩酸水溶液（15 ml × 2 回）、飽和重曹水（15 ml × 2 回）、飽和食塩水（15 ml × 2 回）でこの反応液を洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮した。得られた白色粗結晶をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒中で再結晶させ、その結晶を含むスラリーをろ過して白色粉末結晶（25-エキソメチレン体）（化合物 4）（6.500 g、86%）を得た。

【0038】

この 25-エキソメチレン体（化合物 4）の分析値は以下のとおりであった。

$[\alpha]_D^{26} -53.0^\circ$ (c 1.00 in CHCl_3)

m. p 137–143°C

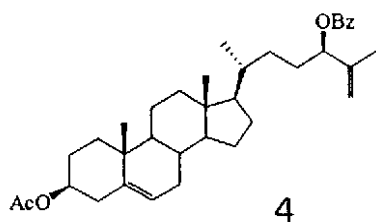
IR 3434, 2936, 2871, 1733, 1708, 1654, 1602, 1453 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 0.66$ (s, 3H), 0.95 (d, 3H $J = 6.3 \text{ Hz}$), 1.00 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.01 (s, 3H, Ac's CH_3), 0.90–2.02 (m, 24H), 2.30–2.33 (m, 2H), 4.58–4.60 (m, 1H, C–3H), 4.90 and 5.02 (s x 2, 1H x 2, vinyl–H x 2), 5.35–5.3

9 (m, 2H, olefin-H and C-24H), 7.42 (t, 2H, Bz's $J=7.8\text{ Hz}$), 7.53 (t, 1H, Bz's $J=6.8\text{ Hz}$), 8.05 (d, 2H, Bz's $J=8.3\text{ Hz}$)

【0039】

【化7】



10

【0040】

25-エキソメチレン体 (化合物4) (3.700 g、6.766 mmol) を酢酸エチル (100 ml) に溶解させ、室温で触媒として10% Pd-C (370 mg) を加え、水素ガス雰囲気下で攪拌した。3時間の攪拌を行い、触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮し、無色シラップを得た。ヘキサンと酢酸エチル (8:1 v/v) の混合溶媒を展開溶媒とするシリカゲルカラムで前記無色シラップを精製し、白色粉末結晶3β-アセチル体 (化合物5) (2.400 g、64%) を得た。

20

【0041】

この3β-アセチル体 (化合物5) の分析値は以下のとおりであった。

$[\alpha]_D^{26} -30.0^\circ$ (c 1.02 in CHCl_3)

m.p. 114–121°C

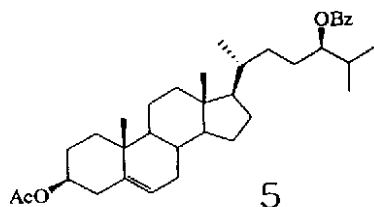
IR 3444, 3068, 2934, 2872, 1735, 1708, 1601, 1584, 1467, 1452 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) $\delta=0.66$ (s, 3H), 0.92 (d, 3H $J=6.8\text{ Hz}$), 0.96 (d, 3H $J=6.8\text{ Hz}$), 0.98 (d, 3H $J=6.8\text{ Hz}$), 1.01 (s, 3H), 2.02 (s, 3H, Ac's CH_3), 0.93–2.04 (m, 24H), 2.30–2.32 (m, 2H), 4.58–4.61 (m, 1H, C-3H), 4.95–4.99 (m, 1H, C-24H), 7.44 (t, 2H, Bz's $J=7.8\text{ Hz}$), 7.55 (t, 1H, Bz's $J=7.3\text{ Hz}$), 8.05 (d, 2H, Bz's $J=8.3\text{ Hz}$)

30

【0042】

【化8】



40

【0043】

3β-アセチル体 (化合物5) (3.000 g、5.466 mmol) を酢酸エチルとアセトンの混合溶媒 (1:1 v/v) (300 ml) に溶解させ、N-ヒドロキシフタルイミド (893 mg、5.575 mmol) を加え、50–60°C に温度を調節した。この溶液に過酸化ベンゾイル (300 mg) を加えて、空気を48時間吹き込みつけた。つづいてこの反応液を濃縮し、得られた黄色シラップ残渣に四塩化炭素 (200 ml) を

50

加えて懸濁状態で攪拌した。10分間攪拌してからその懸濁液をろ過し、得られたろ液を減圧濃縮した。得られた濃縮液をピリジン（50ml）に溶かして氷冷した。氷冷下、さらに無水酢酸（5ml）を加え、攪拌した。次に一晩放置してから、この反応液を減圧濃縮し、赤褐色シラップを得た。ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒（4：1 v/v）を展開溶媒とするシリカゲルカラムで前記赤褐色シラップを精製し、得られた精製品をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒で再結晶し、白色粉末結晶として7-ケト体（化合物6）（1.963g、64%）を得た。

【0044】

この7-ケト体（化合物6）の分析値は以下のとおりであった。

$[\alpha]_D^{26} -86.2^\circ$ (c 1.04 in CHCl_3)

10

m. p 137–140°C

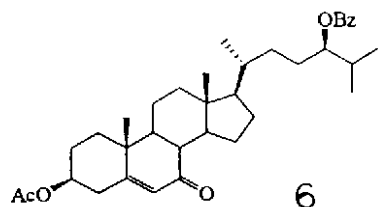
IR 3456, 2960, 2866, 1736, 1709, 1665, 1632, 1605, 1587, 1454 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) $\delta=0.66$ (s, 3H), 0.93 (d, 3H $J=6.3\text{Hz}$), 0.97 (d, 3H $J=6.3\text{Hz}$), 0.97 (d, 3H $J=6.3\text{Hz}$), 1.20 (s, 3H), 2.05 (s, 3H, $\text{Ac}'\text{s}$ CH_3), 0.93–2.56 (m, 24H), 4.68–4.74 (m, 1H, C–3H), 4.95–4.99 (m, 1H, C–24H), 7.44 (t, 2H, $\text{Bz}'\text{s}$ $J=7.3\text{Hz}$), 7.55 (t, 1H, $\text{Bz}'\text{s}$ $J=7.3\text{Hz}$), 8.05 (d, 2H, $\text{Bz}'\text{s}$ $J=7.3\text{Hz}$)

20

【0045】

【化9】



30

【0046】

7-ケト体（化合物6）（2.522g、4.594mmol）を酢酸エチル（200ml）に溶解させ、室温で触媒として酸化白金（126mg）を加え、水素ガス雰囲気下で攪拌した。3時間の攪拌後、触媒をろ別し、得られたろ液を減圧濃縮し、無色シラップを得た。ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒（3：1 v/v）を展開溶媒とするシリカゲルカラムで前記無色シラップを精製し、無色シラップ（化合物7）（5 α -ヒドロ-7 β -ヒドロキシ体、585mg、23%）と無色シラップ（化合物8）（5 α -ヒドロ-7-ケト体、1.6593g、66%）を得た。

【0047】

無色シラップ（化合物7）の分析値は以下のとおりであった。

40

$[\alpha]_D^{26} +29.6^\circ$ (c 1.04 in CHCl_3)

syrup

IR 3452, 2947, 2869, 1718, 1603, 1470, 1452 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) $\delta=0.66$ (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.92 (d, 3H $J=6.4\text{Hz}$), 0.96 (d, 3H $J=6.3\text{Hz}$), 0.97 (d, 3H $J=6.8\text{Hz}$), 2.02 (s, 3H, $\text{Ac}'\text{s}$ CH_3), 0.91–2.35 (m, 28H), 3.35 (m, 1H, C–7H), 4.67 (m, 1H, C–3H), 4.96 (m, 1H, C–24H), 7.44 (t, 2H, $\text{Bz}'\text{s}$ $J=7.8\text{Hz}$), 7.55 (t, 1H,

50

Bz's $J=6.8\text{ Hz}$), $8.05\text{ (d, 2H, Bz's } J=7.3\text{ Hz)}$
 無色シラップ (化合物7) (5α -ヒドロ-7 β -ヒドロキシ体、 150 mg 、 0.271 mmol) を塩化メチレン (30 ml) に溶かし、ピリジニウムクロロメート (PCC reagent) (87.713 mg 、 0.407 mmol) とセライト (150 mg) を加え、室温で攪拌した。次に一晩放置してから、ろ過し、さらに減圧濃縮し褐色シラップ残渣を得た。ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 ($3:1\text{ v/v}$) を展開溶媒とするシリカゲルカラムで前記褐色シラップ残渣を精製し、無色シラップ (化合物8) (5α -ヒドロ-7-ケト体、 137 mg 、 92%) を得た。

【0048】

無色シラップ (化合物8) の分析値は以下のとおりであった。

10

$[\alpha]_D^{26} -28.5^\circ$ ($c\ 0.96$ in CHCl_3)

syrup

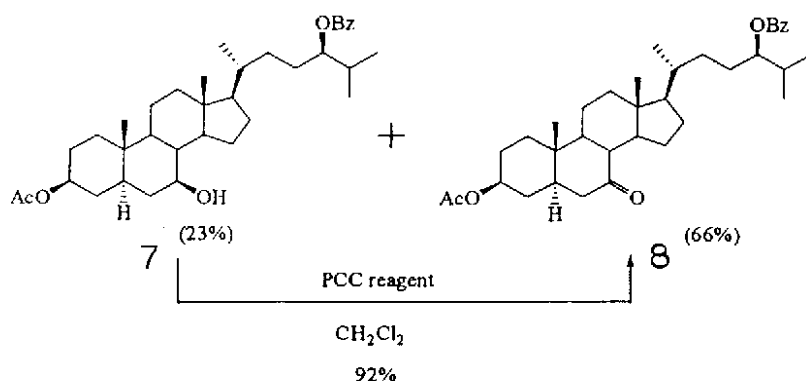
IR 3417 , 2950 , 2873 , 1737 , 1713 , 1603 , 1451 cm^{-1}

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ $\delta=0.63\text{ (s, 3H)}$, $0.91\text{ (d, 3H } J=6.8\text{ Hz)}$, $0.96\text{ (d, 3H } J=6.4\text{ Hz)}$, $0.97\text{ (d, 3H } J=6.4\text{ Hz)}$, 1.08 (s, 3H) , $2.02\text{ (s, 3H, Ac's CH}_3)$, $0.87-2.35\text{ (m, 24H)}$, $4.67\text{ (m, 1H, C-3H)}$, $4.96\text{ (m, 1H, C-24H)}$, $7.44\text{ (t, 2H, Bz's } J=7.8\text{ Hz)}$, $7.55\text{ (t, 1H, Bz's } J=7.3\text{ Hz)}$, $8.05\text{ (d, 2H, Bz's } J=7.3\text{ Hz)}$

20

【0049】

【化10】



30

【0050】

無色シラップ体 (化合物8) (5α -ヒドロ-7-ケト体、 424 mg 、 0.770 mmol) をクロロホルムとメタノールの混合溶媒 ($1:1\text{ v/v}$) (100 ml) に溶解させ、室温で炭酸カリウム (424 mg) を加え攪拌した。次に一晩放置してから、水 (50 ml) を加え、10分間攪拌した。得られたクロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧濃縮し、無色シラップを得た。ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 ($1:1\text{ v/v}$) を展開溶媒とするシリカゲルカラムで前記無色シラップ残渣を精製し、無色シラップとしてアルコール体 (化合物9) (3β -ヒドロキシ体、 367 mg 、 94%) を得た。

40

【0051】

この 3β -ヒドロキシ体 (化合物9) の分析値は以下のとおりであった。

$[\alpha]_D^{26} -28.4^\circ$ ($c\ 1.03$ in CHCl_3)

syrup

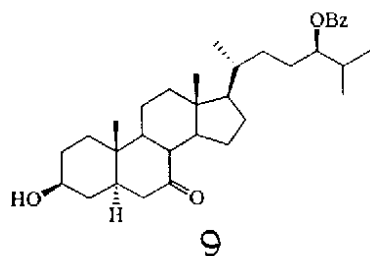
IR 3416 , 2942 , 2871 , 1713 , 1602 , 1451 cm^{-1}

50

^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 0.63$ (s, 3H), 0.91 (d, 3H $J = 6.8$ Hz), 0.96 (d, 3H $J = 6.8$ Hz), 0.97 (d, 3H $J = 6.3$ Hz), 1.07 (s, 3H), $0.90 - 2.17$ (m, 24H), $2.30 - 2.37$ (m, 2H), 3.60 (m, 1H, C-3H), 4.96 (m, 1H, C-24H), 7.44 (t, 2H, Bz's $J = 7.3$ Hz), 7.55 (t, 1H, Bz's $J = 7.3$ Hz), 8.05 (d, 2H, Bz's $J = 6.8$ Hz)

【0052】

【化11】



【0053】

アルコール体（化合物9）（3 β -ヒドロキシ体、1.249 g、2.454 mmol）を無水テトラヒドロフラン（120 ml）に溶かし、アルゴン雰囲気下、 -20°C においてK-Selectride（5.400 ml、5.400 mmol）を滴下した。滴下3時間後、この反応液を氷冷した。氷冷下、30%過酸化水素水を反応液の発泡がなくなるまで加えた。つぎにこの反応液をトルエン（30 ml $\times$ 3回）で抽出した。得られた抽質を1 M HCl水溶液（20 ml $\times$ 2回）、飽和重曹水（20 ml $\times$ 2回）、飽和食塩水（20 ml $\times$ 2回）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して黄色シラップを得た。ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒（2:3 v/v）を展開溶媒とするシリカゲルカラムで前記黄色シラップを精製し、精製品をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒中で再結晶し、白色粉末結晶であるジオール体（化合物10）（3 β , 7 α -ジオール体、690 mg、77%）を得た。

【0054】

この3 β , 7 α -ジオール体（化合物10）の分析値は以下のとおりであった。

$[\alpha]_D^{26} + 5.3^\circ$ (c 0.99 in CHCl_3)

m. p $97 - 101^\circ\text{C}$

IR 3396, 2932, 2869, 2361, 1718, 1603, 1586, 1451 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 0.62$ (s, 3H), 0.64 (s, 3H), 0.91 (d, 3H $J = 6.3$ Hz), 0.96 (d, 3H $J = 6.8$ Hz), 0.97 (d, 3H $J = 6.3$ Hz), $0.91 - 1.98$ (m, 28H), 3.62 (m, 1H, C-3H), 3.81 (br s, 1H, C-7H), $4.94 - 4.98$ (m, 1H, C-24H), 7.44 (t, 2H, Bz's $J = 7.8$ Hz), 7.55 (t, 1H, Bz's $J = 7.3$ Hz), 8.05 (d, 2H, Bz's $J = 7.3$ Hz)

【0055】

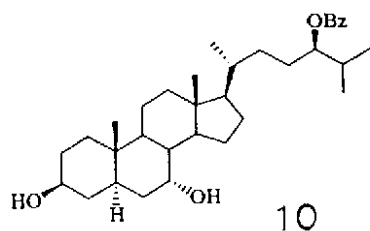
【化12】

10

20

30

40



【0056】

ジオール体（化合物10）（3β, 7α-ジオール体、495mg、0.969mmol）をトルエン（100ml）に溶かし、この溶液に炭酸銀-セライト（495mg）を加え、加熱還流した。8時間の加熱還流後、ろ過し、さらに減圧濃縮し赤褐色シラップ残渣を得た。ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒（2：1 v/v）を展開溶媒とするシリカゲルカラムで前記赤褐色シラップ残渣を精製し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒中で再結晶し、白色粉末結晶である3-ケト体（化合物11）（3-ケト-7α-ヒドロキシ体、490mg、quant.）を得た。

【0057】

この3-ケト-7α-ヒドロキシ体（化合物11）の分析値は以下のとおりであった。

$[\alpha]_D^{26} + 20.6^\circ$ (c 1.03 in CHCl_3)

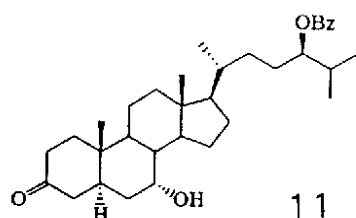
m. p 152–154°C

IR 3433, 2938, 2860, 2361, 1716, 1601, 1451 cm^{-1}

^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.67 (s, 3H), 0.92 (d, 3H J = 6.3 Hz), 0.96 (d, 3H J = 6.8 Hz), 0.97 (d, 3H J = 6.8 Hz), 0.99 (s, 3H), 2.37 (m, 27H), 3.84 (br s, 1H, C-7H), 4.94–4.99 (m, 1H, C-24H), 7.44 (t, 2H, Bz's J = 7.8 Hz), 7.55 (t, 1H, Bz's J = 7.8 Hz), 8.05 (d, 2H, Bz's J = 7.3 Hz)

【0058】

【化13】



【0059】

3-ケト体（化合物11）（3-ケト-7α-ヒドロキシ体、400mg、0.786mmol）をエチレングリコール（100ml）に溶かし、水酸化カリウム（265mg、4.716mmol）を加え、120°Cで加熱攪拌した。3時間の加熱攪拌後、水（50ml）を加え、クロロホルム（30ml × 3回）で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、淡黄色シラップ残渣を得た。ヘキサンと酢酸エチル（1：1 v/v）の混合溶媒を展開溶媒とするシリカゲルカラムで前記淡黄色シラップ残渣を精製し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒中で再結晶し、白色粉末結晶であるジオール体（化合物12）（3-ケト-7, 24(R)-ジオール体、254mg、80%）を得た。

【0060】

この3-ケト-7, 24(R)-ジオール体（化合物12）の分析値は以下のとおりであ

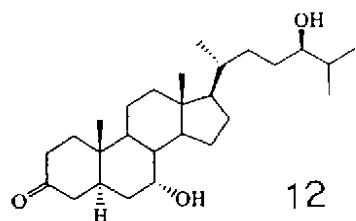
った。

m. p 151–153 °C

^1H NMR (CDCl_3) δ = 0.71 (s, 3H), 0.94 (m, 9H), 1.02 (s, 3H), 1.1–2.5 (m, 29H), 3.33 (br s, 1H), 3.88 (br s, 1H)

【0061】

【化14】



10

【0062】

さらにピリジン溶媒中で三酸化イオウ・ピリジン錯体を用いて25 °C、4時間の条件下でジオール体（化合物12）（3-ケト-7, 24 (R)-ジオール体）を硫酸エステル（化合物13）に変えた。

【0063】

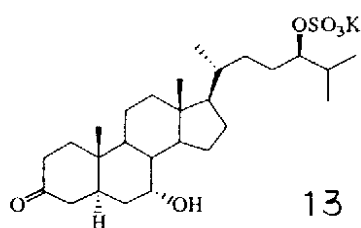
この硫酸エステル（化合物13）の分析値は以下のとおりであった。

m. p 153–158 °C

^1H NMR (DMSO) δ = 0.63 (s, 3H), 0.79 (d, 3H J = 7 Hz), 0.81 (d, 3H J = 7 Hz), 0.86 (d, 3H J = 7 Hz), 0.94 (s, 3H), 1.0–2.5 (m, 27H), 3.61 (m, 1H), 3.78 (br q, 1H J = 5 Hz), 4.16 (m, 1H)

【0064】

【化15】



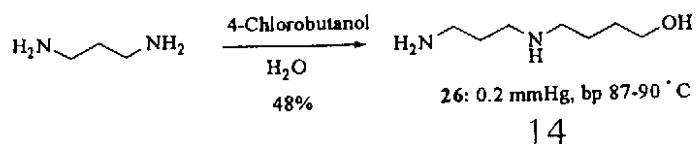
30

【0065】

一方、1, 3-ジアミノプロパン（5 g、67.450 mmol）を水（50 ml）に溶かした後、これに4-クロロブタノール（2.49 ml、24.956 mmol）を加え、140–150 °Cで24時間加熱還流を行った。つづいてこの反応液を減圧蒸留（27 Pa（0.2 mmHg）、bp: 87–90 °C）してアミノ体（化合物14）（1.609 g、48%）を得た。

【0066】

【化16】



40

50

【0067】

アミノ体（化合物14）（1.609 g、11.006 mmol）をエタノールに溶かした後、室温で二炭酸ジ-*t*-ブチル（5.28 g、24.213 mmol）を加え攪拌した。次に48時間放置してから、反応液を減圧濃縮し、淡黄色シラップを得た。ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒（1：1 v/v）を展開溶媒とするシリカゲルカラムで前記淡黄色シラップを精製し、無色シラップ（Boc体）（化合物15）（3.812 g、quant.）を得た。

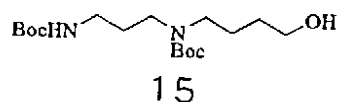
【0068】

このBoc体（化合物15）の分析値は以下のとおりであった。

^1H NMR (CDCl₃) δ = 1.43–1.67 (m, 7H), 1.44 and 1.46 (s x 2, 9H x 2, Boc's Bu^t x 2), 3.09–3.25 (m, 6H), 3.6 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 4.68 (br s, 1H)

【0069】

【化17】



【0070】

Boc体（化合物15）（1.671 g、4.825 mmol）をピリジン（30 ml）に溶かした。この溶液を氷冷し、氷冷下、メタンスルホニルクロライド（0.411 ml、5.307 mmol）を加え、攪拌した。次に一晩放置してから、この反応液に酢酸エチル（30 ml）を加え、5分間攪拌した。さらに1 M塩酸水溶液（10 ml × 2回）、飽和重曹水（10 ml × 2回）、飽和食塩水（10 ml × 2回）でこの反応液を洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次に減圧濃縮し黄色シラップ残渣を得た。ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒（2：1 v/v）を展開溶媒とするシリカゲルカラムで前記黄色シラップ残渣を精製し、無色シラップ（メシル体）（化合物16）（1.686 g、82%）を得た。

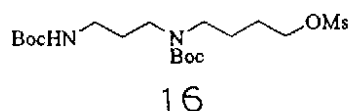
【0071】

このメシル体の分析値は以下のとおりであった。

^1H NMR (CDCl₃) δ = 1.44–1.77 (m, 6H), 1.44 and 1.46 (s x 2, 9H x 2, Boc's Bu^t x 2), 3.01 (s, 3H, Ms's CH₃), 2.98–3.21 (m, 6H), 4.25 (t, 2H, J = 4.0 Hz), 4.70 (br s, 1H)

【0072】

【化18】



【0073】

メシル体（化合物16）（1.686 g、3.973 mmol）をジメチルホルムアミド（30 ml）に溶かした後、室温でアジ化ナトリウム（1.291 g、19.864 mmol）を加え攪拌した。次に一晩放置してから、この反応液をろ過した。得られたろ液に水（20 ml）を加えた。酢酸エチル（20 ml × 3回）でこのろ液を抽出し、つぎに得られた抽出液を飽和食塩水（10 ml × 2回）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、さらに減圧濃縮し黄色シラップ残渣を得た。ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒（3：1

v/v)を展開溶媒とするシリカゲルカラムで前記黄色シラップ残渣を精製し、無色シラップ(アジド体)(化合物17)(1.204g、92%)を得た。

【0074】

このアジド体の分析値は以下のとおりであった。

^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 1.41-1.66$ (m, 6H), 1.44 and 1.47 (s x 2, 9H x 2, Boc's Bu^t x 2), 3.10-3.31 (m, 6H), 3.30 (t, 2H, $J = 6.3\text{ Hz}$), 4.69 (br s, 1H)

【0075】

【化19】

10



17

【0076】

アジド体(化合物17)(149mg、0.401mmol)に室温で4M HCl/ジオキサン(5ml)を加え攪拌した。16時間放置してから、この反応液を減圧濃縮し、得られた塩酸塩をメタノール(10ml)に溶かして、室温でナトリウムメチラート(44mg、0.802mmol)を加え、しばらく攪拌した。さらに硫酸エステル(化合物13)(24-O-硫酸エステル、108mg、0.201mmol)を加え攪拌した。次に24時間放置してから、反応液を-78℃に冷却し、ナトリウムボロハイドライド(23mg、0.602mmol)を加え攪拌した。3.5時間の攪拌後、反応液を室温に戻してろ過し、得られたろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をエタノール(10ml)に溶かした後、トリフルオロ酢酸でpHを1~2に調整した。つぎに酸化白金(50mg)を加え、水素雰囲気下でこの反応液を攪拌した。薄層クロマトグラフィーで反応終了を確認してから、この反応液をろ過し、得られたろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相-HPLCで精製し、スクアラミン(125mg、69%)を得た。

【0077】

前記塩酸塩の分析値は以下のとおりであった。

^1H NMR (CD_3OD) $\delta = 3.38$ (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.65 (m, 2H);

^{13}C NMR (CD_3OD) $\delta = 52.0$, 48.8, 46.0, 38.1, 27.1, 25.5, 24.8

また、スクアラミンの分析値は以下のとおりであった。

^1H NMR (CD_3OD) $\delta = 0.67$ (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.90-0.94 (m, 9H), 1.0-2.1 (m, 33H), 2.9-3.2 (m, 9H), 3.76 (br s, 1H), 4.12 (br q, 1H);

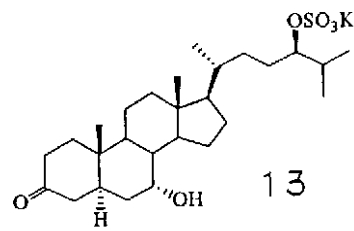
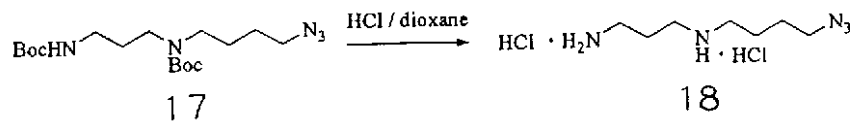
^{13}C NMR (CD_3OD) $\delta = 11.7$, 12.6, 18.3, 18.6, 19.6, 22.3, 24.3, 24.6, 24.7, 25.7, 26.1, 28.3, 29.5, 32.1, 32.2, 32.7, 37.0, 37.5, 37.8, 38.0, 38.7, 40.1, 41.2, 43.0, 43.9, 46.0, 46.8, 51.8, 57.7, 59.2, 68.4, 86.7

【0078】

【化20】

30

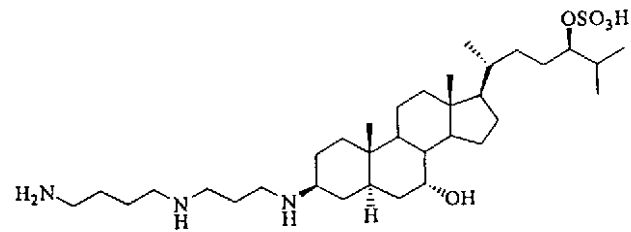
40



i) NaOMe, MS3A

ii) NaBH₄, -78°Ciii) H₂, RaNi, RP-HPLC

69%



10

【 0 0 7 9 】

【 発 明 の 効 果 】

本発明によれば、天然に存在するデスモステロール、具体的には羊毛脂の中に含まれるデ
 スモステロールからスクアラミンが得られる。 20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 C 45/64 (2006.01)	C 0 7 C 45/64	
C 0 7 C 49/517 (2006.01)	C 0 7 C 49/517	
C 0 7 C 67/08 (2006.01)	C 0 7 C 67/08	
C 0 7 C 69/013 (2006.01)	C 0 7 C 69/013	B
C 0 7 C 69/145 (2006.01)	C 0 7 C 69/145	
C 0 7 C 69/16 (2006.01)	C 0 7 C 69/16	
C 0 7 C 305/12 (2006.01)	C 0 7 C 305/12	
C 0 7 B 53/00 (2006.01)	C 0 7 B 53/00	F
A 6 1 K 31/575 (2006.01)	A 6 1 K 31/575	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0
	C 0 7 M 7:00	

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 特開平08-113592 (JP, A)

Tetrahedron Lett., Vol.36, No.29, p.5139-5142(1995)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07J

CA(STN)

REGISTRY(STN)