

フランを合成素子として活用する  
生理活性ステロイド、withanolide及び  
brassinolideの合成

慶野 勝幸

## 略号表

本論文においては以下の略号を使用する。

### 試薬及び溶媒

AIBN	Azoisobutyronitrile
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIBAL	Diisobutylaluminium hydride
DMSO	Dimethyl sulfoxide
LDA	Lithium diisopropylamide
L-Selectride	Lithium tri- <i>sec</i> -butylborohydride
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
PCC	Pyridinium chlorochromate
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluenesulfonic acid
Red-Al	Sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminium hydride
TFAA	Trifluoroacetic anhydride
THF	Tetrahydrofuran

### 官能基

Ac	Acetyl
Bu	Butyl
EE	Ethoxyethyl
Et	Ethyl
Me	Methyl
MOM	Methoxymethyl
Ms	Methanesulfonyl
Ph	Phenyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl

# 目次

総論		1
第1章	Withanolideステロイド側鎖の簡易合成法の開発とminabeolide-3の合成	20
第2章	Brassinolide及びその類縁体の立体選択的合成	
第1節	ラクトール誘導体を経由するbrassinolide側鎖の合成法の開発	27
第2節	ピラノン誘導体を用いるcastasterone及びbrassinolideの全合成	32
第3節	非天然型brassinosteroidの合成	38
結論		42
謝辞		44
第3章	実験の部	
第1節	第1章の実験	45
第2節	第2章第1節の実験	61
第3節	第2章第2節の実験	71
第4節	第2章第3節の実験	80
引用文献		89
論文リスト		92

## 総論

ステロイド類には、性ホルモンや副腎皮質ホルモンに代表されるように、微量で顕著な生理活性を示す化合物が数多く知られており、その化学的研究も20世紀初頭より活発かつ系統的に行われている。最近の急速な機器類の発展に伴い従来困難とされてきた微量物質の単離、構造決定、また高度に酸化された化合物の立体配置の解明も含めた構造解析が可能となってきたが、単に構造に関する物理学的発展のみでなく、またそれらの生物学的意義も飛躍的に解明されつつある。物理学的諸性質の解明及び生物学的意義が明らかになるにつれて、その応用面では天然型ステロイド自身より有用な誘導体の探索研究も注目を集めているが、そのためにはそれら化合物の効率的な新規合成法の確立が依然として重要な意義を持つものと考えられる。

ステロイドの合成に関しては、母核の合成と側鎖部の合成に大別することができる。母核の合成については、分子内Diels-Alder反応を用いる方法やポリエン閉環法など興味ある合成法が開発されており、いくつかの総説も発表されている<sup>2)</sup>。一方、側鎖部の構築はとりもなおさず鎖状化合物の立体制御反応を主として含み、効率的な方法論の展開が母核の合成と並び望まれている現状である<sup>3)</sup>。また側鎖の立体化学はステロイド類の生理活性に大きく影響することも知られており、その高立体選択的な合成法が必須のものとなっている。

複雑な化合物を効果的に合成する方法の一つとして、機能的な合成素子を活用する方法があげられる。このような合成素子としてグリセロール、酒石酸、ブテノリド等の誘導体が開発されるとともに、その合成的有用性を巧みに活かした天然物合成がなされている<sup>4,5)</sup>。グルコースに代表されるピラノース類は光学活性原料物質として古くから天然物合成に用いられ、その有用性は広く認められている<sup>6)</sup>。これらは容易にその不斉中心を含めた炭素単位を標的化合物に導入できる点で優れているものの、官能基の変換あるいは不必要な置換基の除去等に多段階を要する弱点もある。

機能的な合成素子の要件として、入手の容易さ、化学修飾の簡便性更に広範囲な化合物への適用性が求められ、多くの機能性合成素子の開発が進められて

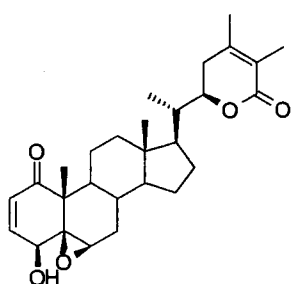
このようなフランの潜在的な1,4-ジカルボニル化合物との等価性を効率よく発揮する方法として、フリルアルコールの酸化によるピラノンへの変換があげられる。すなわちフランはその2位メタル体(1)とカルボニル化合物との反応により容易に導入され、得られるフリルアルコール(2)を過酸等で酸化するとラクトール(3)に誘導できる。ラクトール(3)は求核剤ならびに求電子剤により種々の置換基をさまざまな位置に導入することが可能であり、ラクトール(3)を官能基変換しピラノン(4)へと誘導することによりそのバリエーションが広がる。これらの化学修飾はピラン環上の2位の立体化学に依存して立体選択的に進行するので、環内の複数の立体中心を制御することが可能となる。フリルアルコール(2)からラクトール(3)への変換は立体保持で進行することから、フリルアルコール(2)のエナンチオ選択的合成ができれば、フランを用いる種々の天然物のキラル合成が達成できるものと考えられる(Scheme 1)。



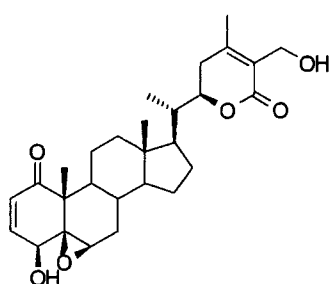
ステロイド側鎖部の高立体選択的構築法の開発を目指すうえで合成対象である生理活性ステロイドとして高度に酸化された側鎖を有する **withanolide** 及び **brassinolide** を選択した。

**Withanolide** は側鎖部に  $\delta$ -ラクトン環を有する高度に酸化された **ergostane** 型ステロイドの一群であり、主にナス科植物 (**Solanaceae**)<sup>8)</sup> から単離されるが、最近では海洋性の **withanolide** も発見されている<sup>9)</sup>。以下、天然界より単離された主な **withanolide** 類を示す (Figure 1)。

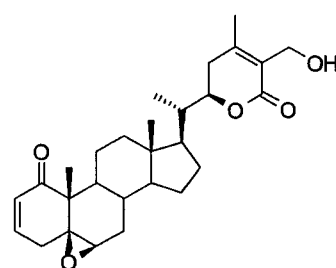
【20-Deoxy型】



27-Deoxywithaferin A (5)

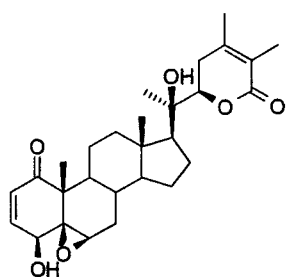


Withaferin A (6)

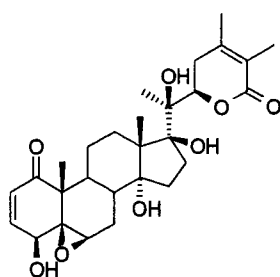


Jaborosalactone A (7)

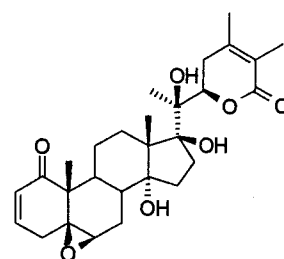
【20-Hydroxy型】



Withanolide D (8)



48-Hydroxywithanolide E (9)

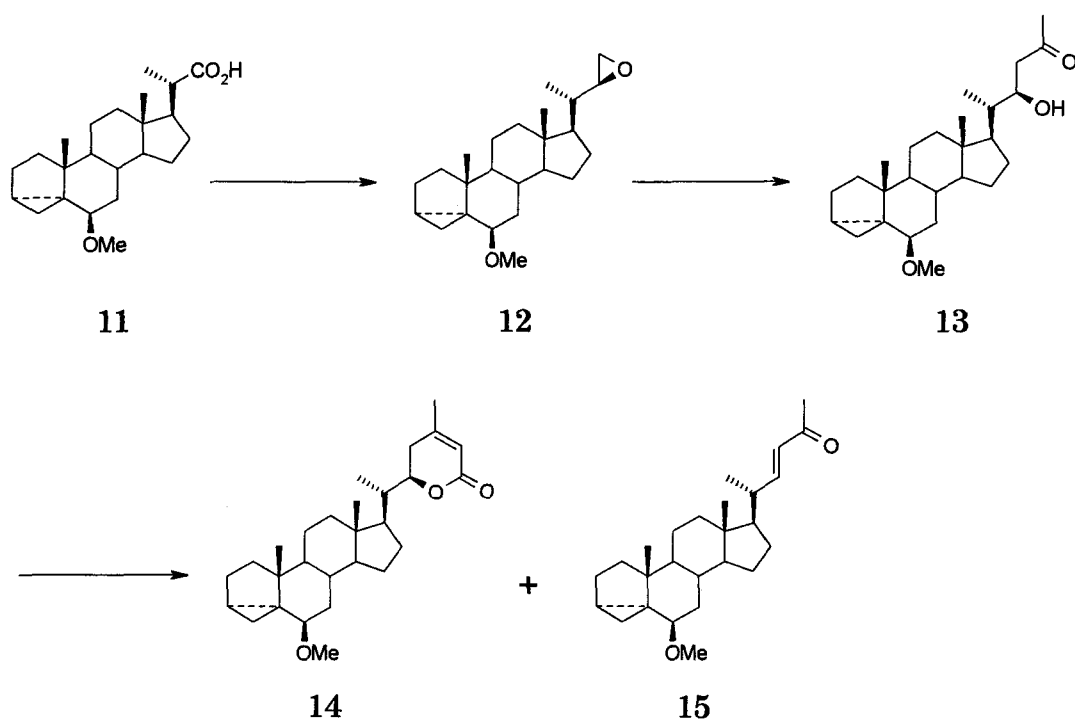


Withanolide E (10)

Figure 1

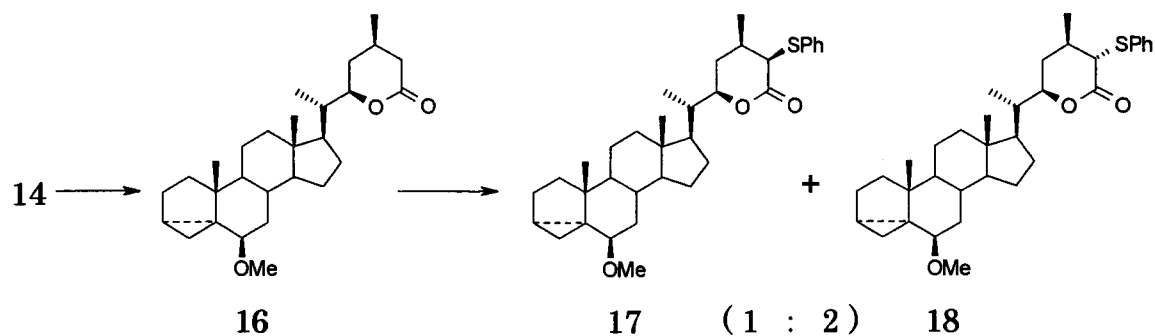
これらは構造の新規性及び抗腫瘍や昆虫節食阻害作用等の興味ある生理活性の両面から注目を集め、格好の合成標的化合物となっている。

**Withanolide**の合成はこれまでに数例報告されている。池川等<sup>10)</sup>はカルボン酸(11)から得られるキラルなエポキシド(12)を用いて**withaferin A**型側鎖を有する化合物(20)を合成している。エポキシド(12)から2工程で得られるβケトアルコール(13)をブロモアセチルブロミドで処理し70%の収率でラクトン(14)を得ているが、このとき脱離体(15)の副生(13%)を伴う(Scheme 2)。



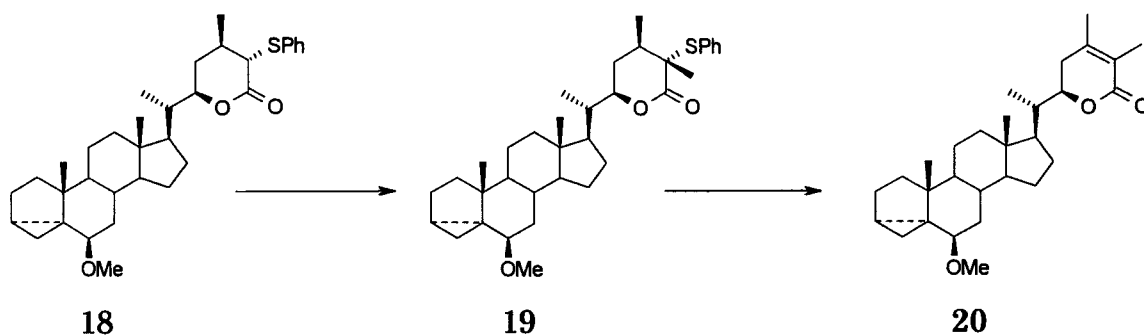
Scheme 2

ラクトン(14)の接触還元反応は定量的に進行するが、チオフェニル基を導入する反応では立体選択性が低く、収率も43%と低い<sup>10)</sup>(Scheme 3)。



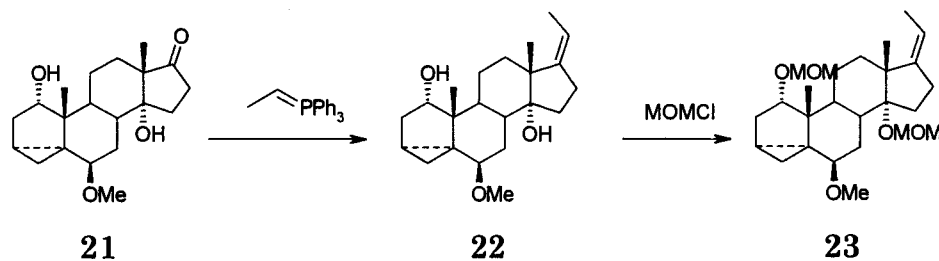
Scheme 3

その後、化合物(18)から2工程でwithaferin A型側鎖を有する化合物(20)を合成している(Scheme 4)。



Scheme 4

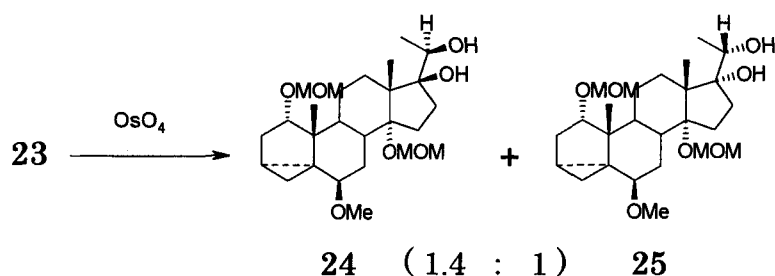
また、Grieco等はケトン(21)をWittig反応に付した後、アルコールを保護しオレフィン(23)へと変換している<sup>11)</sup>(Scheme 5)。



Scheme 5

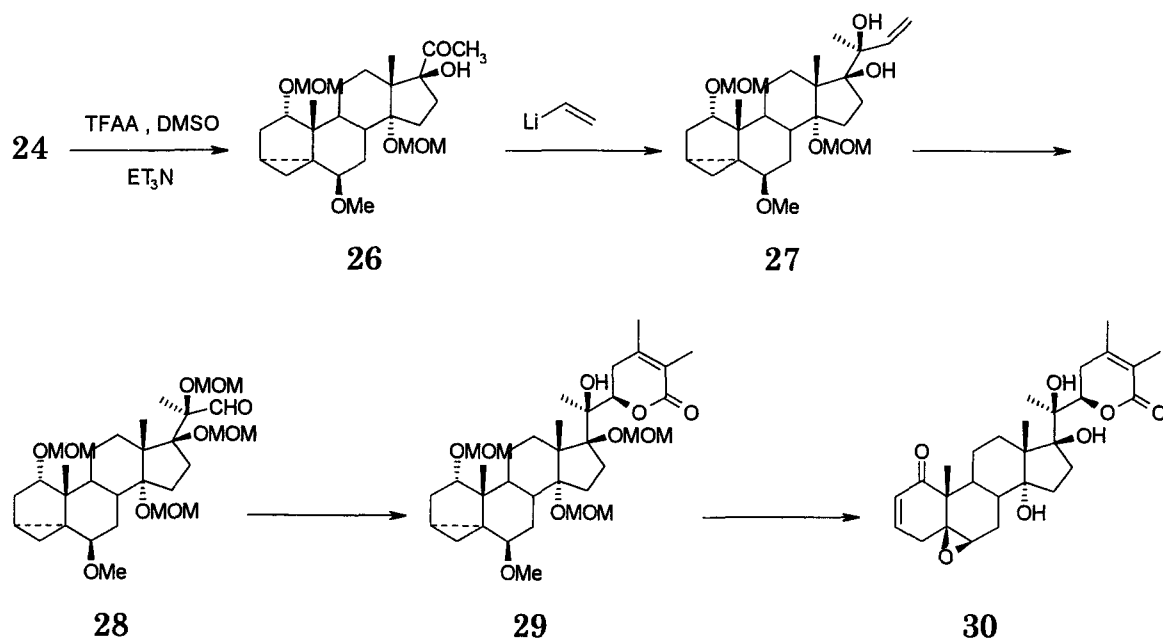


このオレフィン(**23**)を四酸化オスミウムでジオール化する反応では1.4:1と選択性が低い(Scheme 6)。



Scheme 6

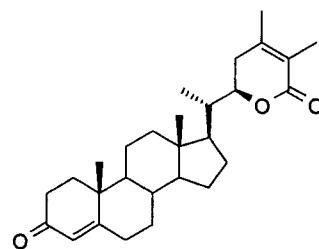
ジオール(**24**)を酸化し $\alpha$ -ケトール(**26**)とした後、ビニルリチウムで処理する反応ではキレーションコントロール下、立体選択的に付加体(**27**)を得ている。更にオゾン酸化、 $\alpha, \beta$ -ジメチルクロトン酸処理によりラクトン(**29**)を経由して withanolide E (**30**)を得ているが、側鎖部の構築に多くの工程数を必要としており、効率的な合成法の確立が望まれる(Scheme 7)。



Scheme 7

そこで著者は効率的な合成方法を確立するために、機能的な合成素子としてフランを利用するステロイド側鎖の立体選択的合成法の検討を行い、立体制御方法を明らかにした。

その知見に基づき、**withanolide** R型及び**27-deoxy-withaferin** A型側鎖の立体選択的簡易合成法を開発した。更に、本合成法を応用し、軟サンゴ *Minabea* sp.より単離された**minabeolide-3(31)**<sup>9)</sup> (**Figure 2**)の合成を行った。これらの詳細については第1章で述べる。



**Minabeolide-3 (31)**

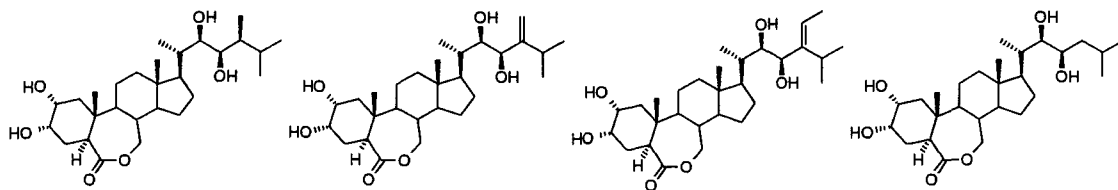
**Figure 2**

Brassinolideは、1970年にアメリカ農務省のMandava等によりセイヨウアブラナの花粉中からインゲン豆の第2節間の伸長を促進する新しい生長物質として単離された化合物であり<sup>12)</sup>、その後1979年同農務省のGrove等によるX線解析等によりその構造式が決定された。その後、brassinolideには数多くの類縁体があることが明らかとなり、それらを総称してブラシノステロイドと呼んでいる。ブラシノステロイドは高等植物である被子植物、裸子植物から藻類のような下等植物に至るまで幅広く分布しており<sup>13)</sup>、このことよりブラシノステロイドは植物界に普遍的な成分であると考えられ、植物ホルモンであることがほぼ確定的になったといわれている。ブラシノステロイドは既知の植物ホルモンであるオーキシン様作用やジベレリン様作用を示すばかりではなく、発芽や茎葉部根部の生長促進、結実や稔実の向上、実の肥大の促進、耐冷・耐病・耐塩性等の増強、花成や性分化への影響等の成長調節作用を有し、農薬として実用化が期待されている<sup>14)</sup>。

ブラシノステロイドの生理活性に関してはそれらに特異的な検定法であるイネ葉身屈曲試験（ラミナジョイントテスト）及びインゲン（Pinto bean）の第2節間伸長試験により確認されるが、活性発現に必要な部分構造として、AB環はトランスであること、A環においては2位及び3位の隣接水酸基または単一水酸基（前者のほうが高活性）、B環においては7-oxa-lactone環又は6位カルボニル基（前者のほうが高活性）、24位のアルキル基（メチル基、エチル基、メチレン基、メチリデン基）等があげられる。

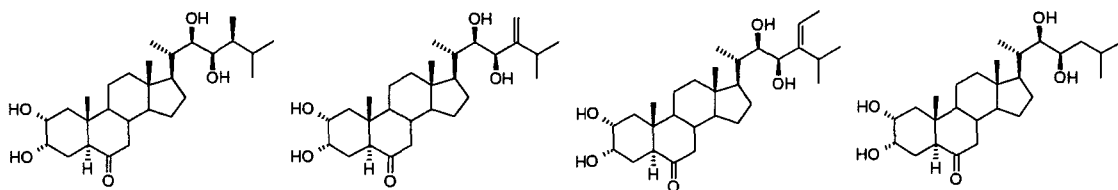
以下、天然界より単離された主なブラシノステロイドを示す(Figure 3)。

【7-oxa-lactone型】



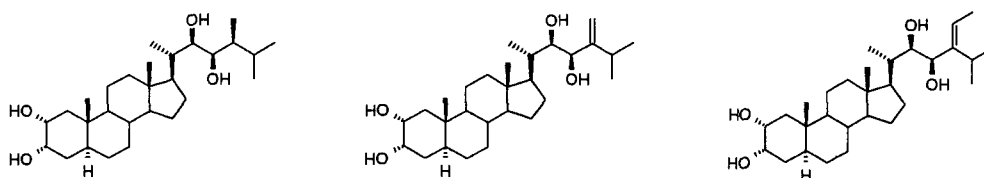
Brassinolide(32) Dolicholide(33) Homodolicholide(34) 28-Norbrassinolide(35)

【6-ketone型】



Castasterone(36) Dolichosterone(37) Homodolichosterone(38) Brassinone(39)

【非酸化型】



6-Deoxocastasterone (40) 6-Deoxodolichosterone(41) 6-Deoxohomodolichosterone(42)

Figure 3

その他に25位にメチル基が導入され、更に *tert*-ブチル基を有する25-methyldolichosterone(43)や水溶性の25-methylcastasterone-23-*O* β-D-glucopyranoside(44)等も知られている<sup>13)</sup>(Figure 4)。

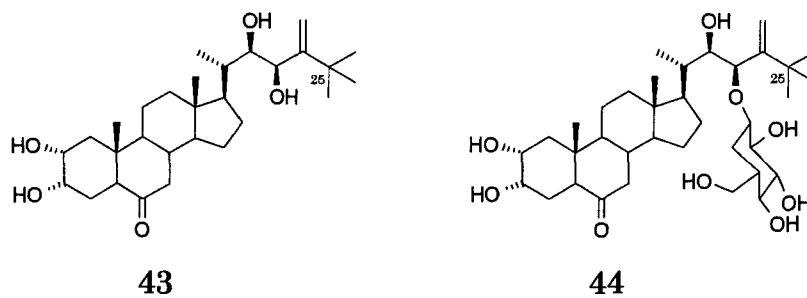
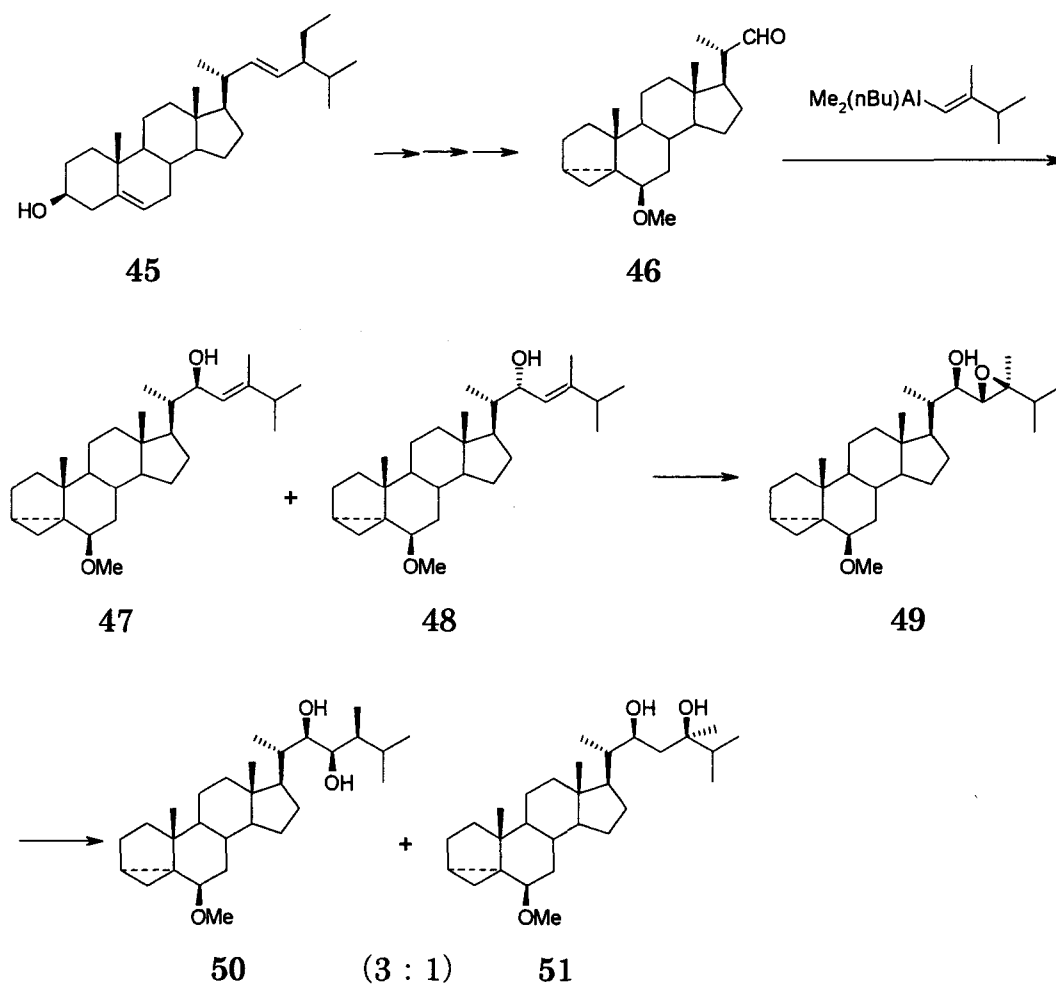


Figure 4

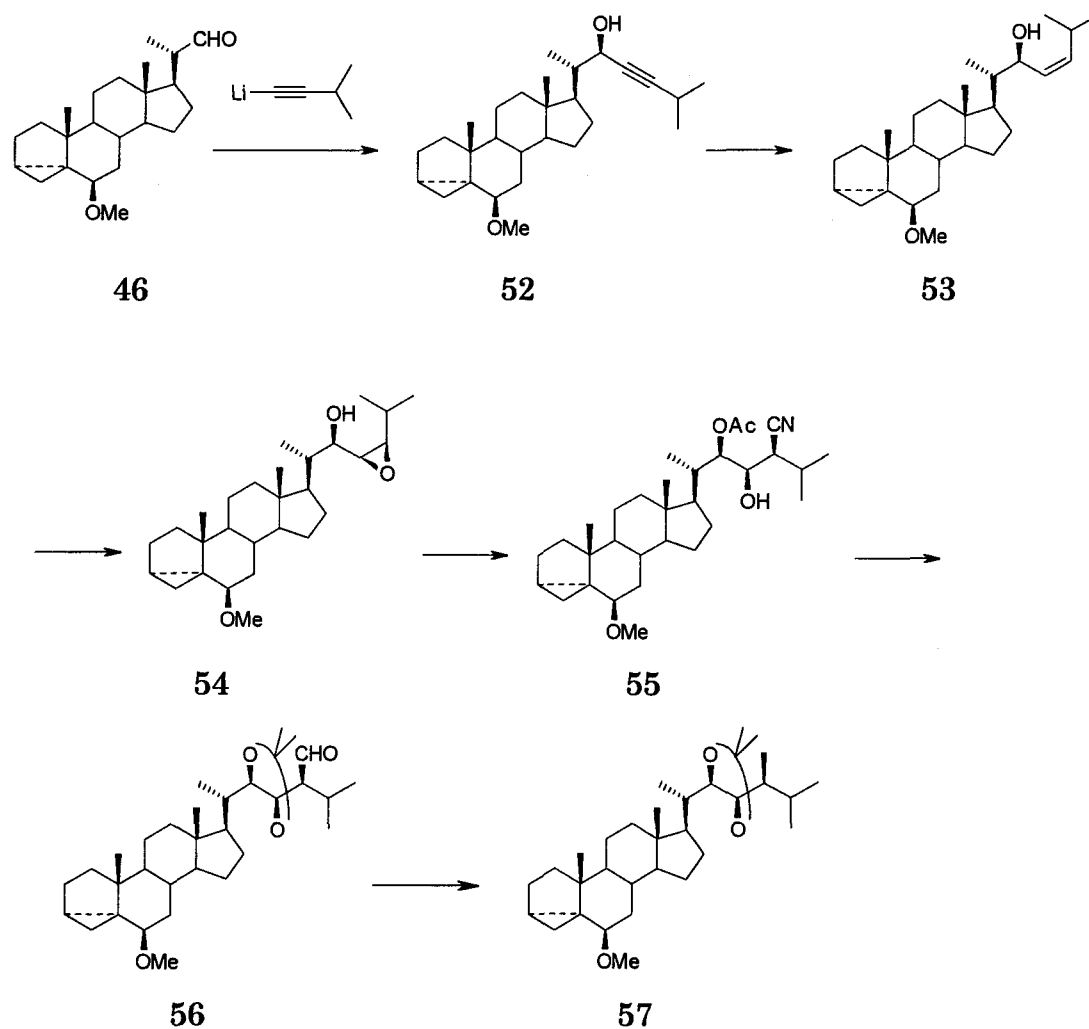
Brassinolideはその興味ある生理活性と特異な構造から以下に示すように多くのグループによる合成例が報告されている。

1980年、Siddall等<sup>15)</sup>はstigmasterol(45)から数工程で得られるアルデヒド(46)<sup>16)</sup>へ根岸法に従って有機アルミニウム試薬<sup>17)</sup>を付加させ、生じたアリルアルコール(47)をSharpless酸化に付し、オキシラン(49)の還元的環開裂反応により、brassinolide側鎖へと変換しているが立体異性体(48)及び位置異性体(51)の副生を伴う (Scheme 8)。



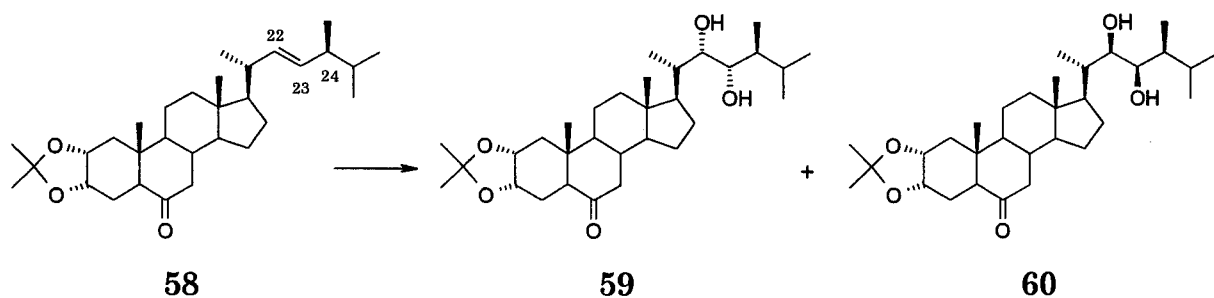
Scheme 8

また同年、池川等<sup>18)</sup>は、アルデヒド(46)にlithium acetylideを付加させ、Lindlar還元、Sharpless酸化を順次行うことによりオキシラン(54)へと導き、これをシアニド(55)へと変換した後、シアノ基をメチル基へと変換している(Scheme 9)。



Scheme 9

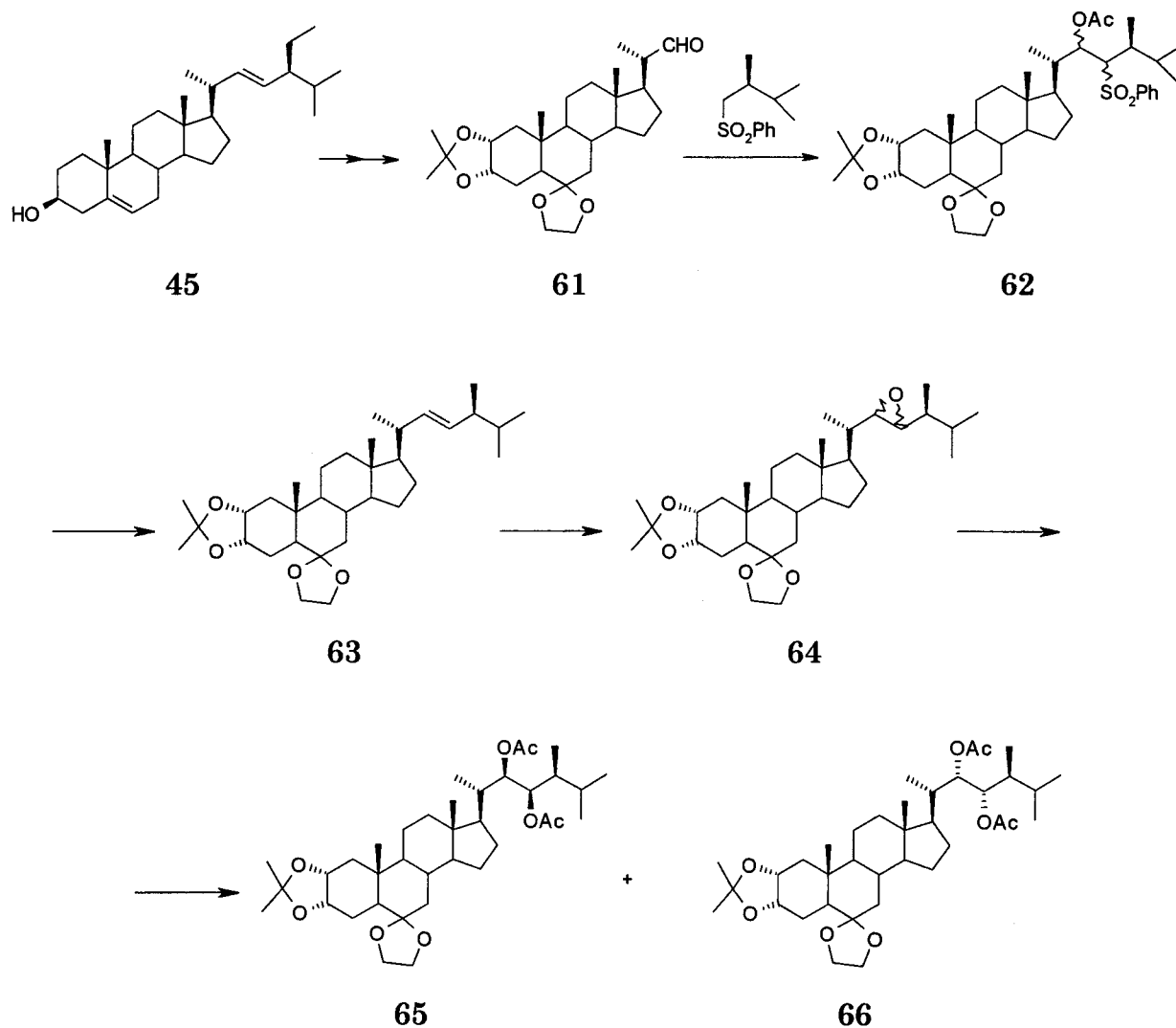
また1981年にThompson等<sup>19)</sup>は、側鎖に初めから(24*S*)-メチル基を有するオレフィン(58)の四酸化オスミウム酸化により水酸基を導入しているが、(22*S*,23*S*)体(59)が主成績体として得られ、目的とする(22*R*,23*R*)体(60)の生成は10～15%と少ない(Scheme 10)。



Scheme 10

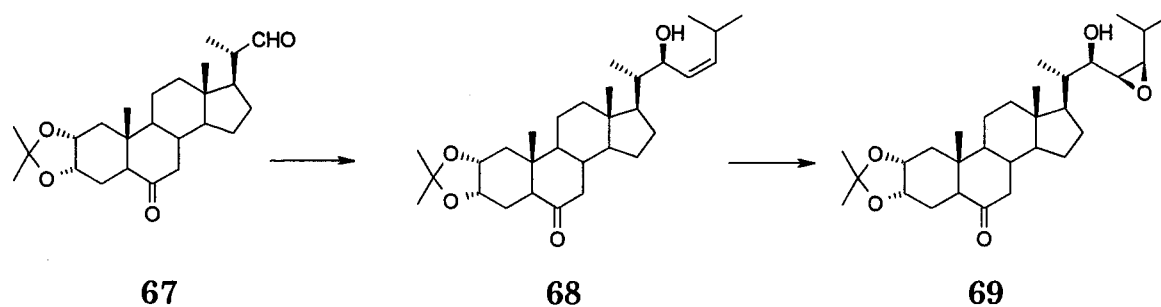


1982年、森等<sup>20)</sup>は、stigmasterol(45)から8工程で得られるアルデヒド(61)を原料として、光学活性なスルホンを付加させオレフィン体(63)、オキシラン(64)そしてジアセテート(65)を経てbrassinolideへと変換している(Scheme 11)。



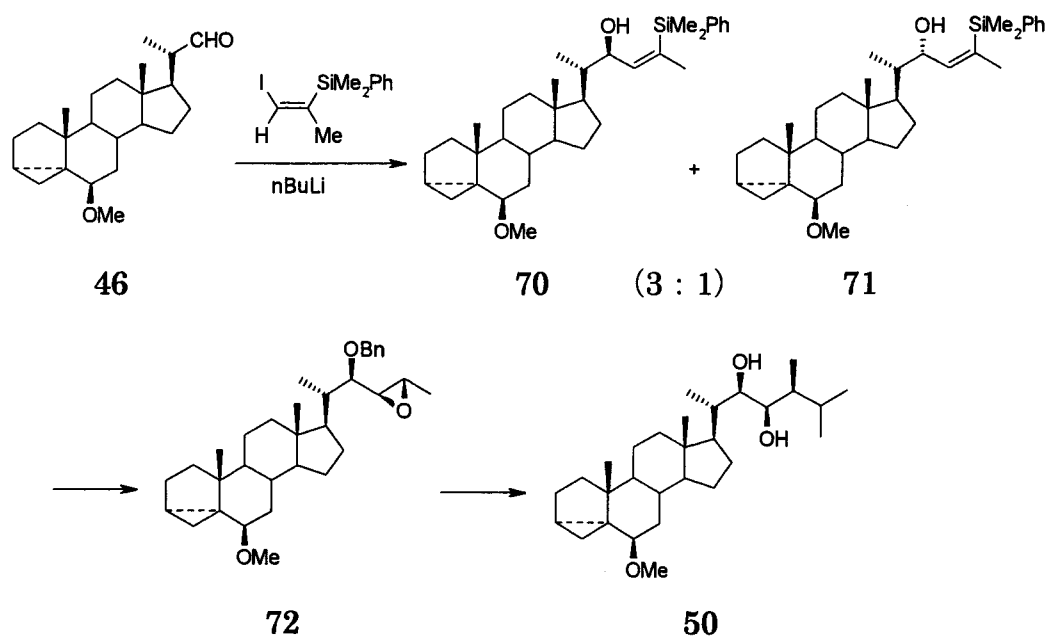
Scheme 11

1983年、森等<sup>21)</sup>は、上記の改良合成法を報告している。すなわちアルデヒド(67)を出発原料として、池川等の報告に準じオキシラン(69)へと導き、これをStill等<sup>22)</sup>のメチル化試薬で処理することによりbrassinolideへと変換している(Scheme 12)。



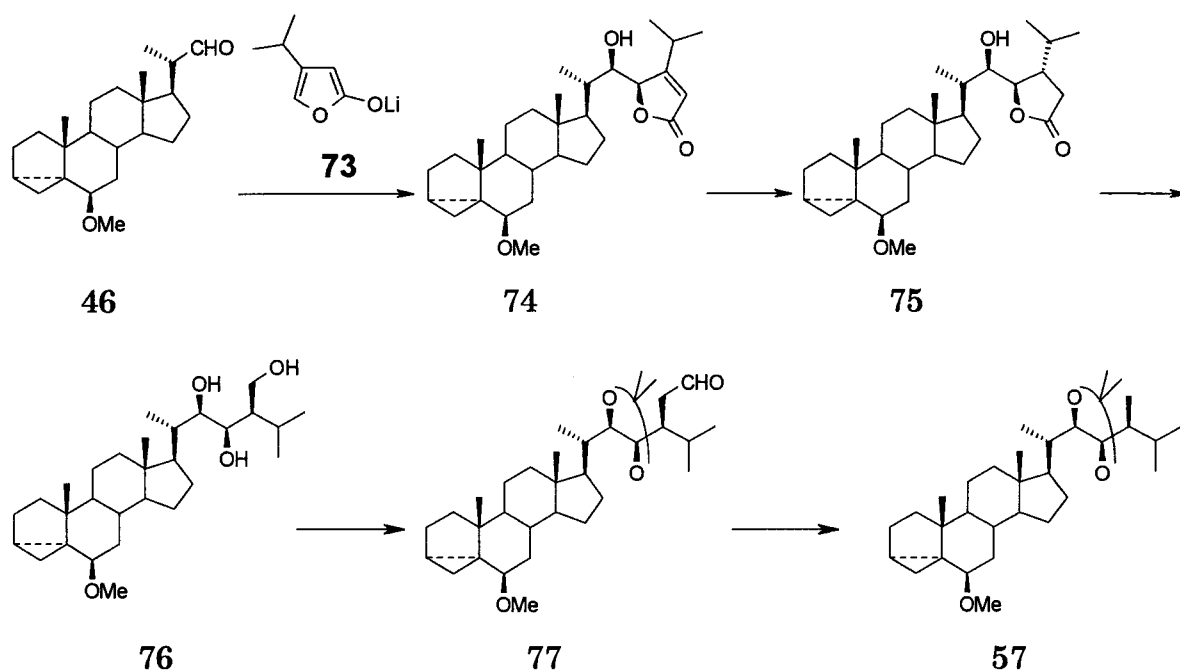
Scheme 12

また同年、野崎等<sup>23)</sup>は、アルデヒド(46)にvinylsilaneを付加させSharpless酸化後イソプロピル基を導入し、brassinolide側鎖を構築している(Scheme 13)。



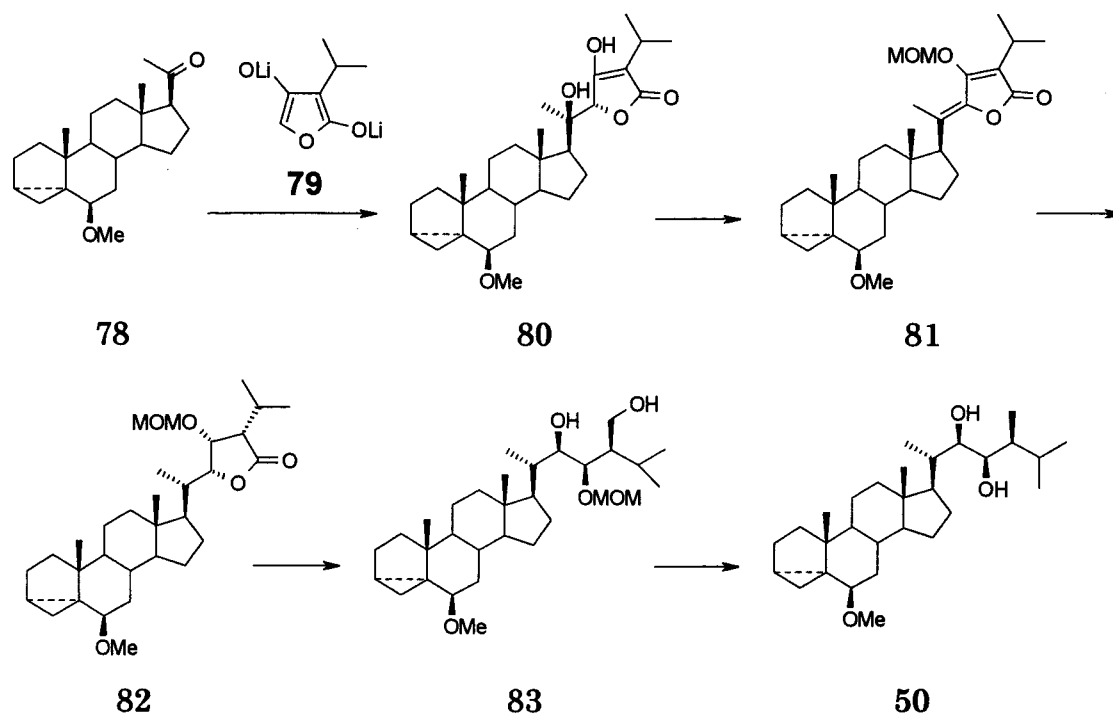
Scheme 13

1984年McMorris等<sup>24)</sup>は、アルデヒド(46)を出発原料として、(73)をAldol縮合させブテノリド(74)へと導き、接触還元によりラクトン(75)へ、更にトリオール(76)を経てアルデヒド(77)とし、**decarbonylation**を行うことにより、brassinolide側鎖へと変換している(Scheme 14)。



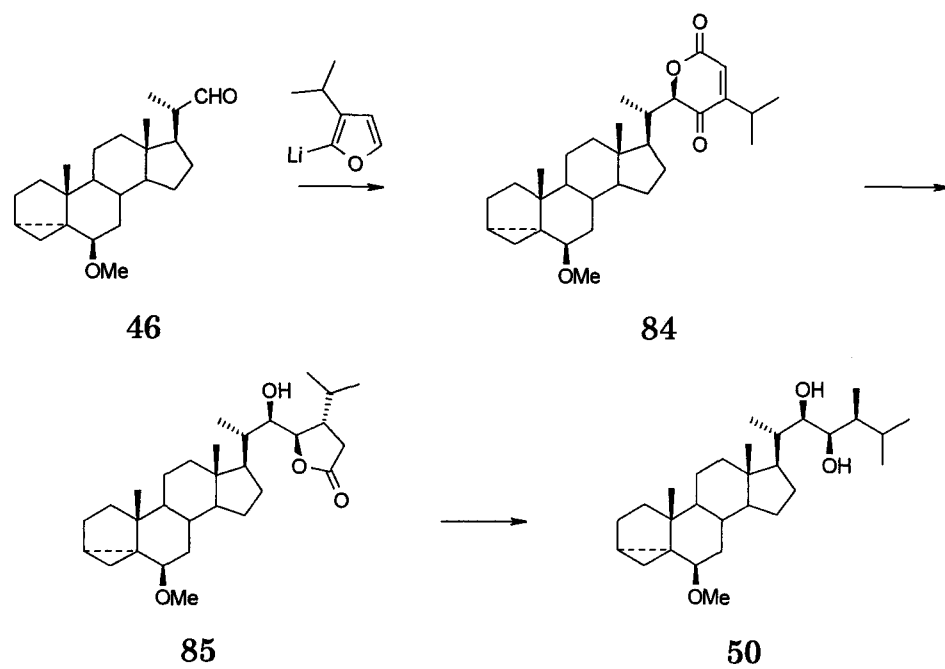
Scheme 14

1986年亀谷等<sup>25)</sup>は、20-オキソステロイド(78)にテトロン酸誘導体(79)を付加させた後、脱水して得られる5-イリデンテトロネート(81)を接触還元反応に付すことにより、一段階でbrassinolide側鎖の4つの連続した不斉中心(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*)を構築し、更にこのラクトン(82)の還元等を行うことにより、brassinolide側鎖へと変換している(Scheme 15)。



Scheme 15

更に亀谷等<sup>26)</sup>は、アルデヒド(46)と2-lithio-3-isopropylfuranより得られるピラノン(84)の立体選択的な接触還元反応により、brassinolide側鎖合成における重要中間体である $\gamma$ -ラクトン(85)への変換に成功している (Scheme 16)。



Scheme 16

上記したようにbrassinolideの合成は多くのグループにより活発に研究がなされ、母核部分の2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ -ジオール並びに7-オキシラクトン部分の合成法は確立されており、側鎖部分の4つの連続する不斉炭素をいかに立体選択的に構築するかが最重要課題である。

著者は第1章で開発したステロイド側鎖の立体選択的合成法を応用し、ラクトール誘導体を経由するbrassinolide側鎖の合成法を開発した。この詳細については第2章第1節で述べる。

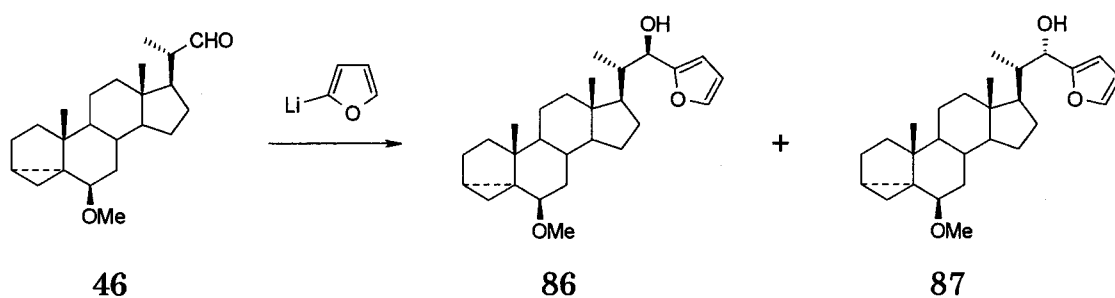
また、フランの合成素子としてのバリエーションを広げるためにピラノン誘導体を経由するbrassinolide側鎖の合成法も開発し、本法を用いてcastasterone及びbrassinolideの全合成を行った。この詳細については第2章第2節で述べる。

更に上記の方法を応用し、非天然型brassinolideの合成を行っており、その詳細については第2章第3節で述べる。

# 第 1 章

## Withanolideステロイド側鎖の簡易合成法の開発と minabeolide-3の合成

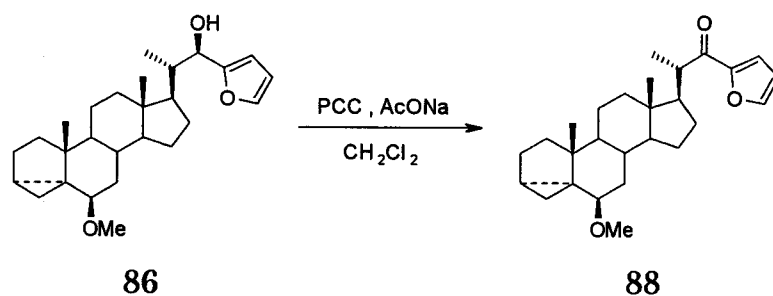
総論でも述べたように、withanorideの合成では22位の立体化学を含めた $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ラクトン環の構築が課題となる。まずモデル化合物を用いて22位での立体制御を検討した。Stigmasterolより容易に得られるアルデヒド(46)を出発原料として用い、2-リチオフランによる付加反応を行うと22*R*-フリルアルコール(86)と22*S*-フリルアルコール(87)が2.3 : 1の比で得られた(Scheme 17)。



Scheme 17

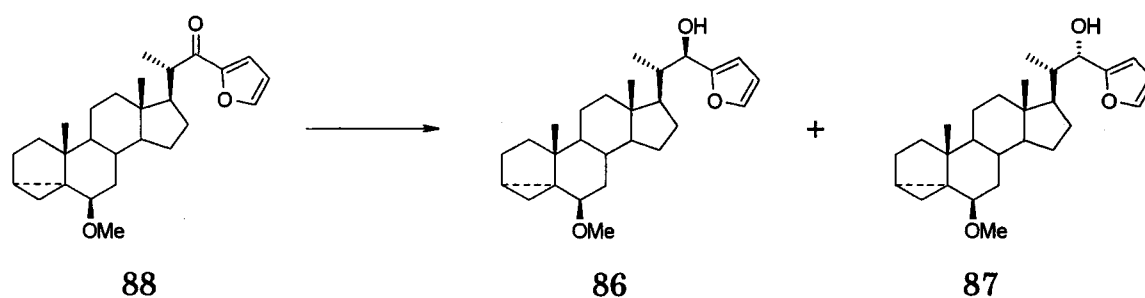
側鎖構築には22*S*-体(87)が必要であるので、既に山本等<sup>27)</sup>により報告されている *anti*-Cram 選択的なアルキル化反応に従い、MAT[メチルアルミニウムビス(2,4,6-トリ-*tert*-ブチルフェノキシド)]の存在下に上記付加反応を試みたが、選択性の改善は見られなかった。MATとsp<sup>2</sup>炭素の求核剤との組み合わせによるアルデヒドへの付加反応では立体選択性が得られておらず<sup>27)</sup>、本反応もその一例と考えられる。

そこで22*R*-体(86)から22*S*-体(87)への変換を以下のように行った。22*R*-体(86)の光延反応による立体反転では複雑な混合物を与えたので、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC)酸化によりケトン(88)へと変換し(Scheme 18)その還元反応を検討した。



Scheme 18

一般に、飽和の側鎖をもつ22-ケトステロイドの還元反応では*anti*-Cram生成物を優先的に与えることが知られているが<sup>28)</sup>、ケトン(88)の還元反応はCram選択的に進行し、L-セレクトリド等のアート試薬を用いると1 : >3の比で目的とする22*S*体(87)が得られた (Scheme 19 , Table 1)。



Scheme 19

Table 1

還元試薬	収率 (%)	生成比 (86 : 87)
DIBAL	91	1 : 1.8
Zn(BH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	87	1 : 2.2
L-Selectride	89	1 : 3.2
LiAlH <sub>4</sub>	91	1 : 3.6
NaBH <sub>4</sub>	90	1 : 3.7
Red-Al	93	1 : 3.8



この立体選択性の違いは、飽和の22-ケトステロイドの還元ではFelkin-AnhモデルAにおいて側鎖（R=アルキル）と18位メチル基との立体反発が生じるためconformation Bで進行するのに対し、ケトン(88)では側鎖Rが平面構造のフランであるためにその反発が軽減されconformation Aで反応するものと考えられる<sup>29)</sup>(Figure 5)。

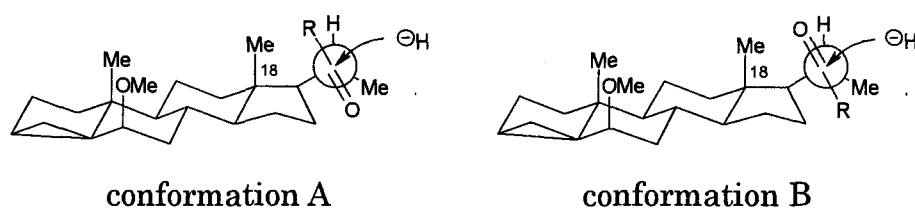
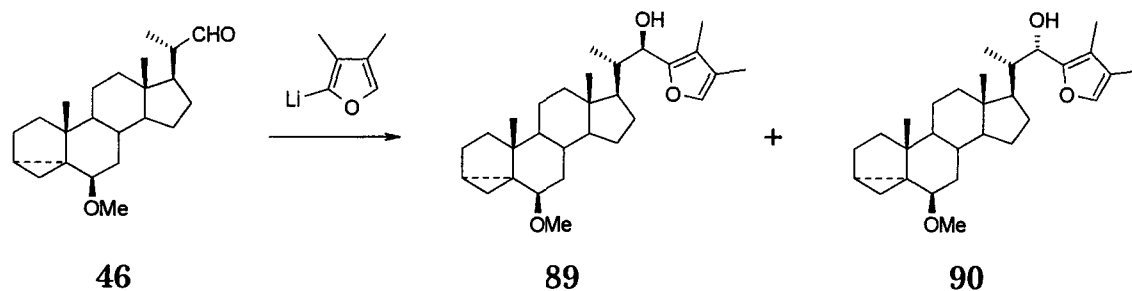


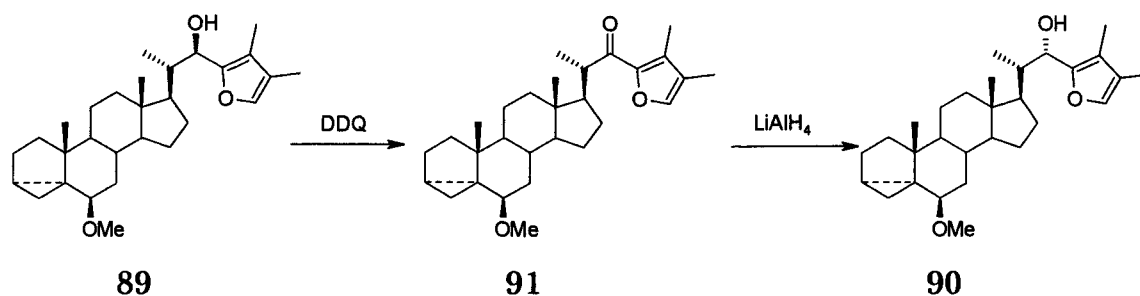
Figure 5

以上のように22位での立体制御が可能になったので、withanolide側鎖の合成を以下のように行った。Withanolide R及び27-deoxywithaferin Aは27,28位にメチル基を有しているので3,4-ジメチルフラン<sup>30)</sup>を出発原料とした。アルデヒド(46)に2-リチオ-3,4-ジメチルフランを付加すると22*R*-フリルアルコール(89)と22*S*-フリルアルコール(90)が3.2 : 1の比で得られた(Scheme 20)。



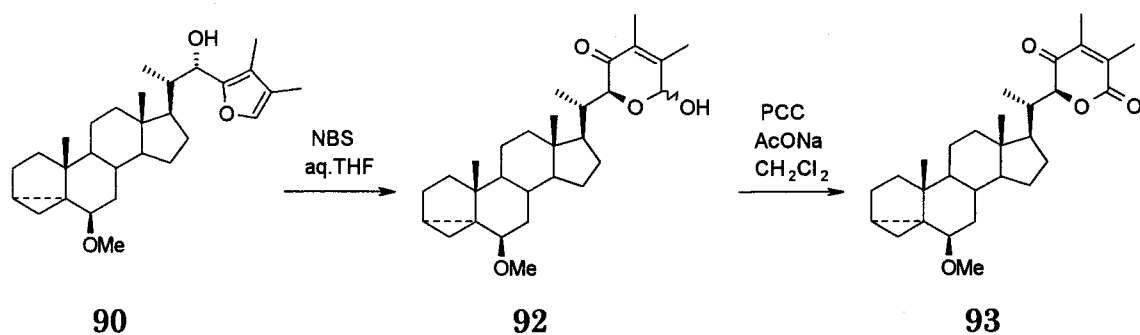
Scheme 20

22*R*-体(89)はDDQ酸化<sup>31)</sup>後、得られるケトン(91)を水素化アルミニウムリチウム(LiAlH<sub>4</sub>)で還元し目的とする22*S*-体(90)に変換した(Scheme 21)。



Scheme 21

以上のようにして得られた22*S*-体(90)を*N*-ブロモコハク酸イミド(NBS)<sup>32)</sup>により酸化シラクトール(92)とし、次いでこれをPCC酸化シラクトン(93)へと導いた(Scheme 22)。



Scheme 22

ラクトン(**93**)を水素化ホウ素ナトリウム( $\text{NaBH}_4$ )にて還元するとwithanolide R側鎖を有するアルコール(**94**)が単一物として得られた。このアセテート(**95**)の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルはwithanolide R monoacetate<sup>33)</sup>のそれとよく一致している(Scheme 23)。本反応における立体選択性の発現はconformation Cにおいて、還元がステロイド母核と逆側の空いている方(convex 面)から進行した結果と説明できる (Figure 6)。

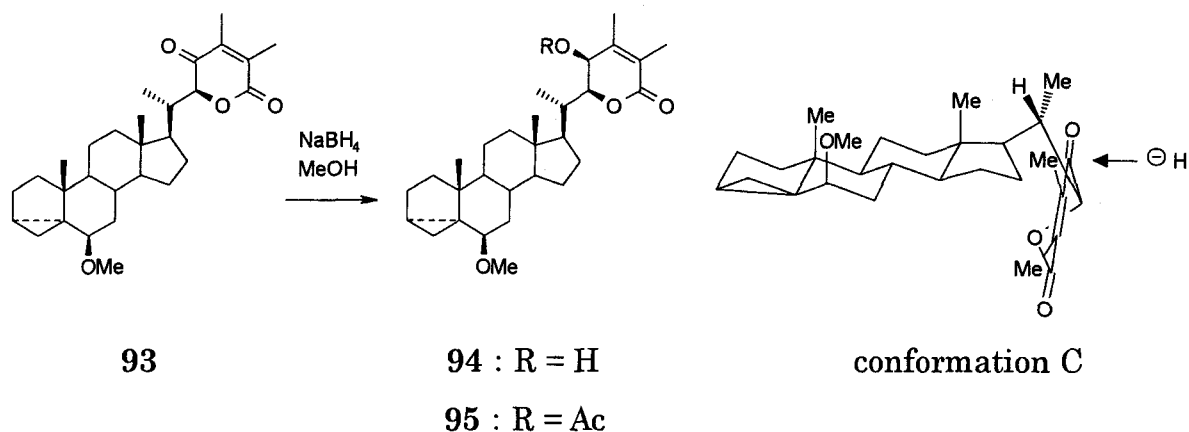
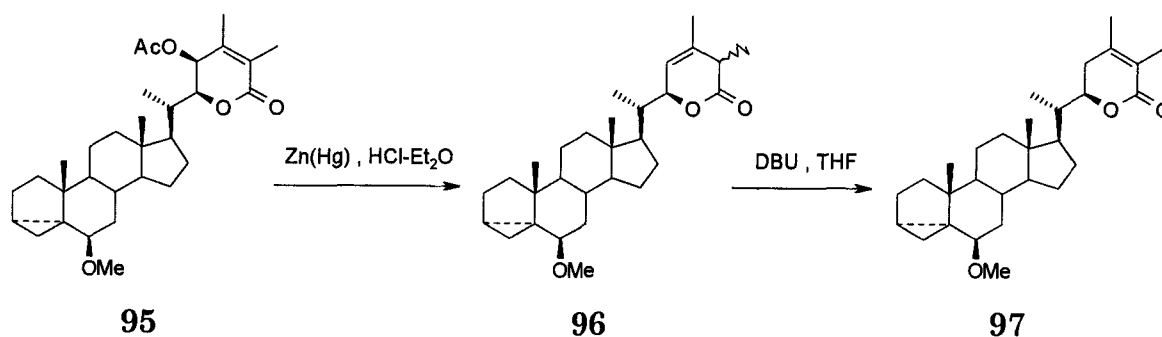


Figure 6

Scheme 23

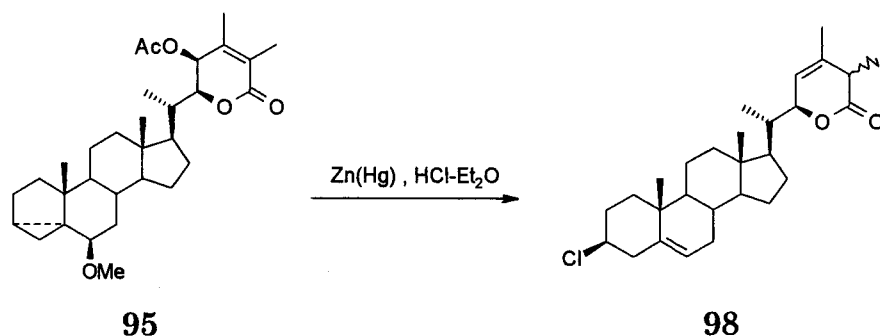
次いでアセテート(**95**)を亜鉛-アマルガム<sup>34)</sup>による還元的脱アセトキシル化反応により $\beta, \gamma$ -不飽和ラクトン(**96**)に変換後、更にオレフィンの異性化により目的とするラクトン(**97**)に導いた(Scheme 24)。



Scheme 24

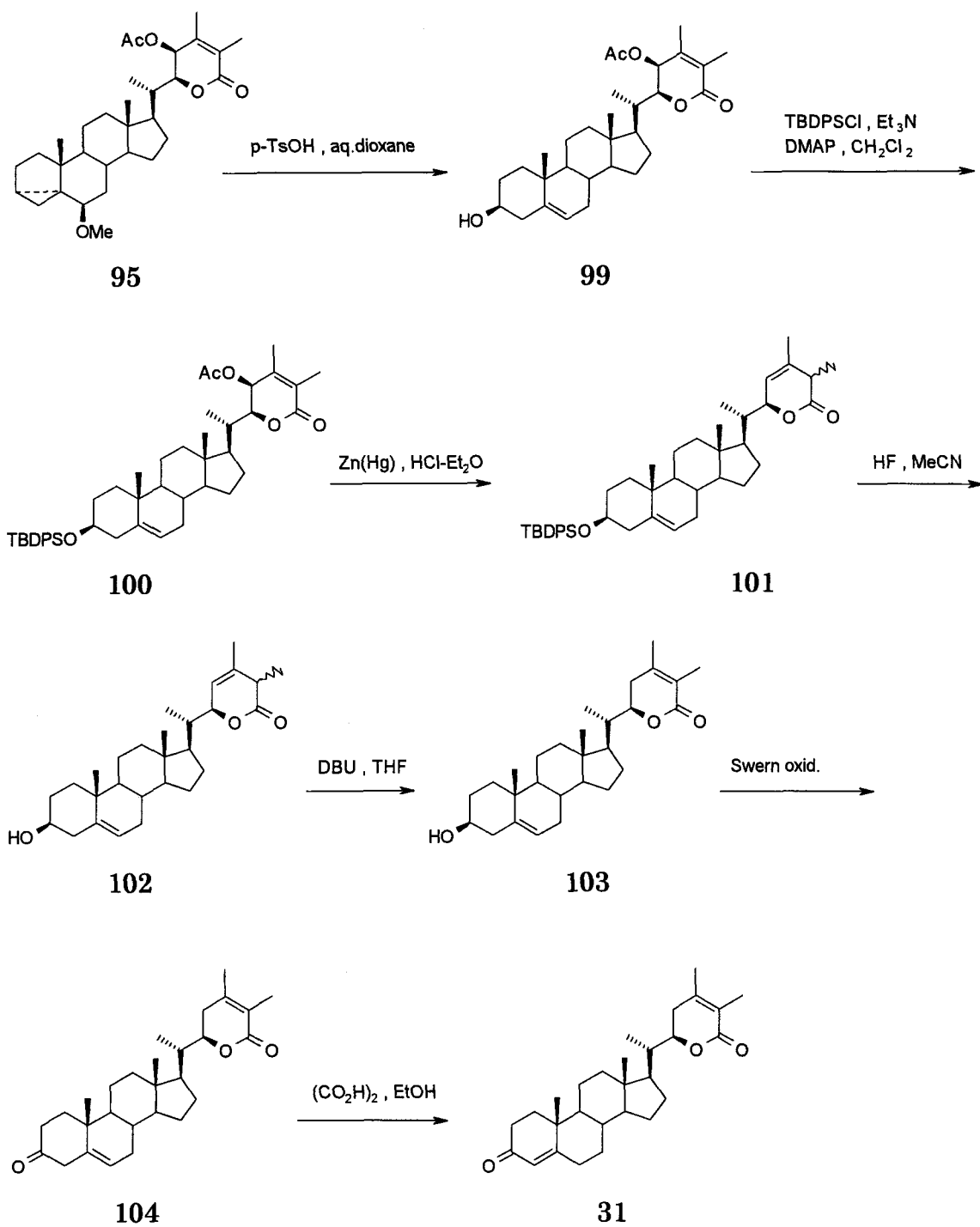
本化合物の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは既知化合物と完全に一致しており<sup>10)</sup>、ここにwithaferin A型側鎖の高選択的構築が可能となった。

次に海産性withanolideであるminabeolide-3の合成を行った。アセテート(95)の還元的脱アセトキシ化反応では、塩化水素によりシクロプロパン環が開裂し副生成物であるクロル体(98)が得られた(Scheme 25)。



Scheme 25

クロル体の生成を防ぐ目的で、シクロプロパン環を開裂してアルコール(99)とし、得られた水酸基を保護しシリルエーテル(100)とした。これを先と同様に脱アセトキシ化しオレフィン(101)、次いで3位のシリル基を除去しアルコール(102)、オレフィンの異性化によりエノン(103)に導いた。最後にエノン(103)をSwern酸化<sup>35)</sup>後、シュウ酸処理することによりminabeolide-3(31)の合成に成功した (Scheme 26)。



Scheme 26

本法はwithanolide側鎖の簡易合成法を提供するものであり、ラクトン環上に種々の置換様式を有するwithanolideの合成に広く応用できるものと考えられる。

## 第2章

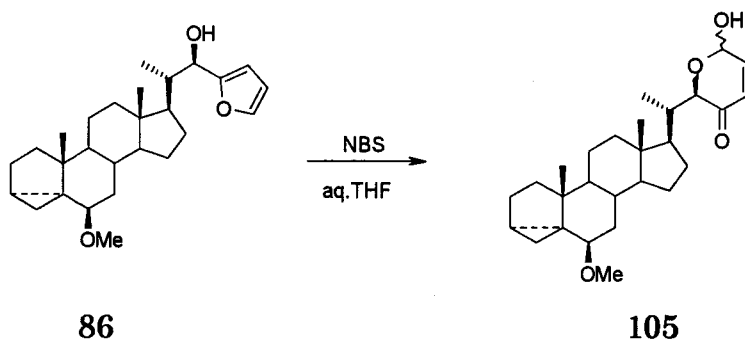
### Brassinolide及びその類縁体の立体選択的合成

#### 第2章第1節

#### ラクトール誘導体を経由する brassinolide側鎖の合成法の開発

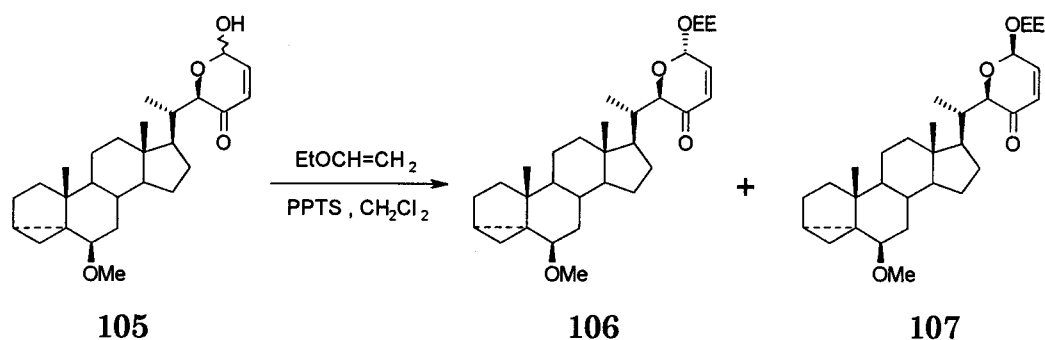
Brassinolide側鎖は(22*R*,23*R*)-22,23-diolをもつ24-epi ergostane型側鎖であり、その連続する4つの不斉炭素の立体化学制御が問題となる。第1章で述べたように、アルデヒド(46)への2-リチオフランの付加反応ではbrassinolide型側鎖構築に必要な22*R*-フリルアルコール(86)が主成績体として得られることがわかっていてる。そこで、22*R*-体(86)から誘導し得るラクトール(105)を用いるbrassinolide型側鎖の立体選択的合成法の確立に着手することとした。

すなわち、22*R*-体(86)を出発原料として用い、THF-H<sub>2</sub>O中氷冷下、NBSを用いる酸化反応に付すことによりラクトール(105)へと変換した(Scheme 27)。



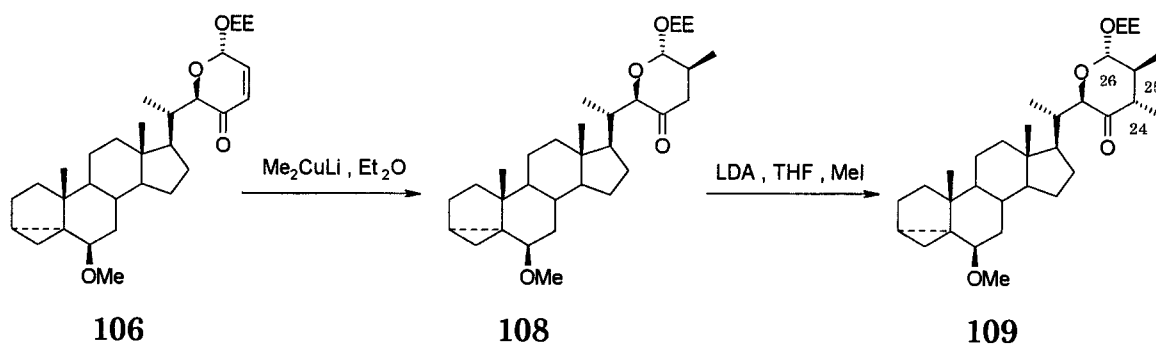
Scheme 27

更にラクトール(105)を無水ジクロロメタン中氷冷下、エチルビニルエーテル及び触媒量のPPTSで処理することにより $\alpha$ -エトキシエチルエーテル(106)と $\beta$ -エトキシエチルエーテル(107)を3:1の生成比で得た。この生成比はアノメリック効果によるものと考えられる(Scheme 28)。



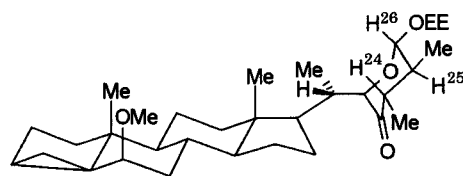
Scheme 28

この $\alpha$ -エトキシエチルエーテル(**106**)に対して $\text{Me}_2\text{CuLi}$ を用いる1,4-付加反応の検討を行ったところ望む1,4-付加体(**108**)が収率良く得られた。この反応は立体障害の少ないピラン環の $\beta$ 面、すなわち26位のエトキシエチル基と反対の面から求核攻撃が進行したため、期待した立体選択性が現れたものと考えられる。更に化合物(**108**)を無水THF中LDA存在下、ヨウ化メチルで処理することによりメチル基の導入を行い、ケトン(**109**)へと導いた(Scheme 29)。



Scheme 29

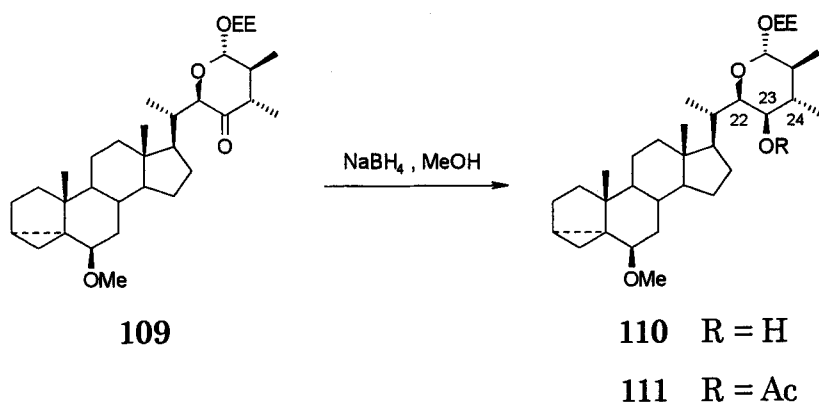
本化合物の立体化学はその $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおける結合定数が $J_{24,25} = 6.1\text{Hz}$ 、 $J_{25,26} = 6.1\text{Hz}$ であり、24位、25位、26位の水素原子はすべてaxial配置と推定できることから conformation Dをとるものと結論付けた(Figure 7)。



conformation D

Figure 7

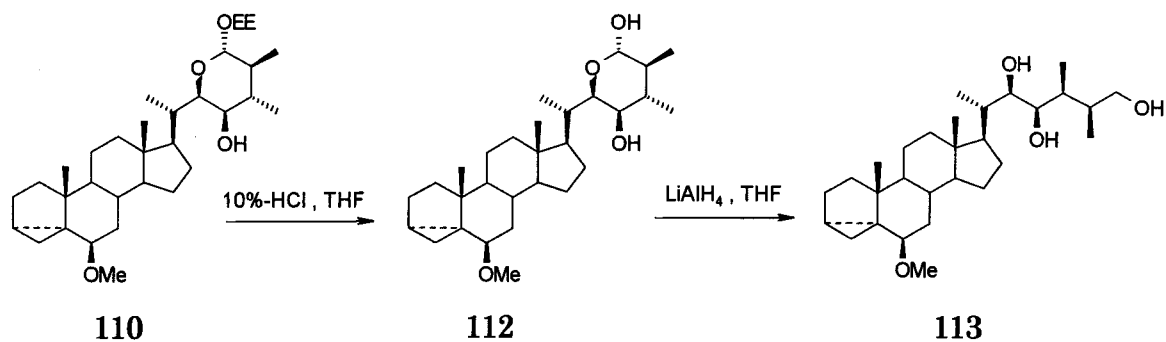
ケトン(109)の $\text{NaBH}_4$ による還元反応は予想した通り、アルコール(110)のみが得られた。23位の立体化学は、そのアセテート(111)における結合定数が $J_{22,23} = 4.9\text{Hz}$ 、 $J_{23,24} = 6.7\text{Hz}$ であり、22位の水素原子はequatorial、23位、24位の水素原子はaxial配置と考えられることにより、23位の立体化学は*R*-配置と決定した(Scheme 30)。



Scheme 30

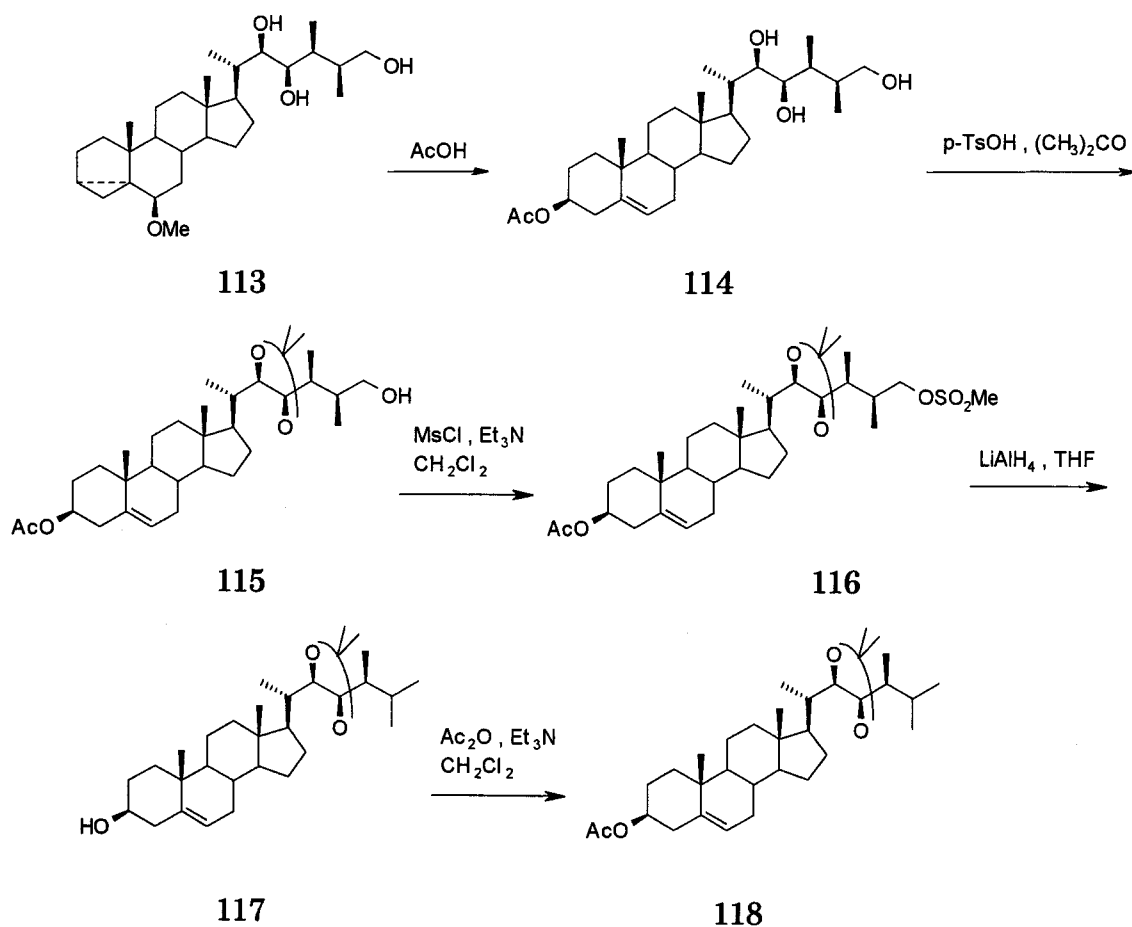
次にヘミアセタール水酸基の保護基であるエトキシエチル基をTHF溶媒中氷冷下、10%塩酸で処理しジオール(112)とした後、 $\text{LiAlH}_4$ 還元が付すことによりトリオール(113)へと変換した(Scheme 31)。





**Scheme 31**

トリオール(113)を酢酸中50～60℃で処理することにより、シクロプロパン環の開裂したアセテート(114)へと導き、次いで22、23位のジオールを保護しアセトナイド(115)とし、更に26位の第一級アルコールをメシレート(116)に変換後、 $\text{LiAlH}_4$ 還元を付すことによりアルコール(117)を合成した(Scheme 32)。



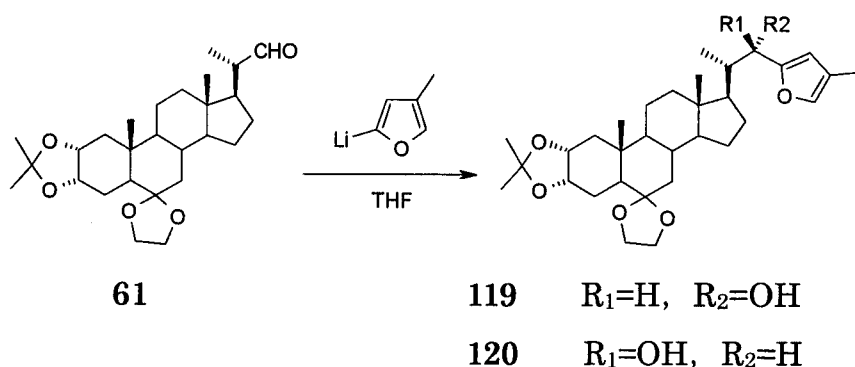
**Scheme 32**

アルコール(117)のアセチル化により得られるアセテート(118)は既に brassinolide(32)へ変換されており<sup>36)</sup>、ここにその立体選択的形式合成が達成されたことになる。

## 第2章第2節

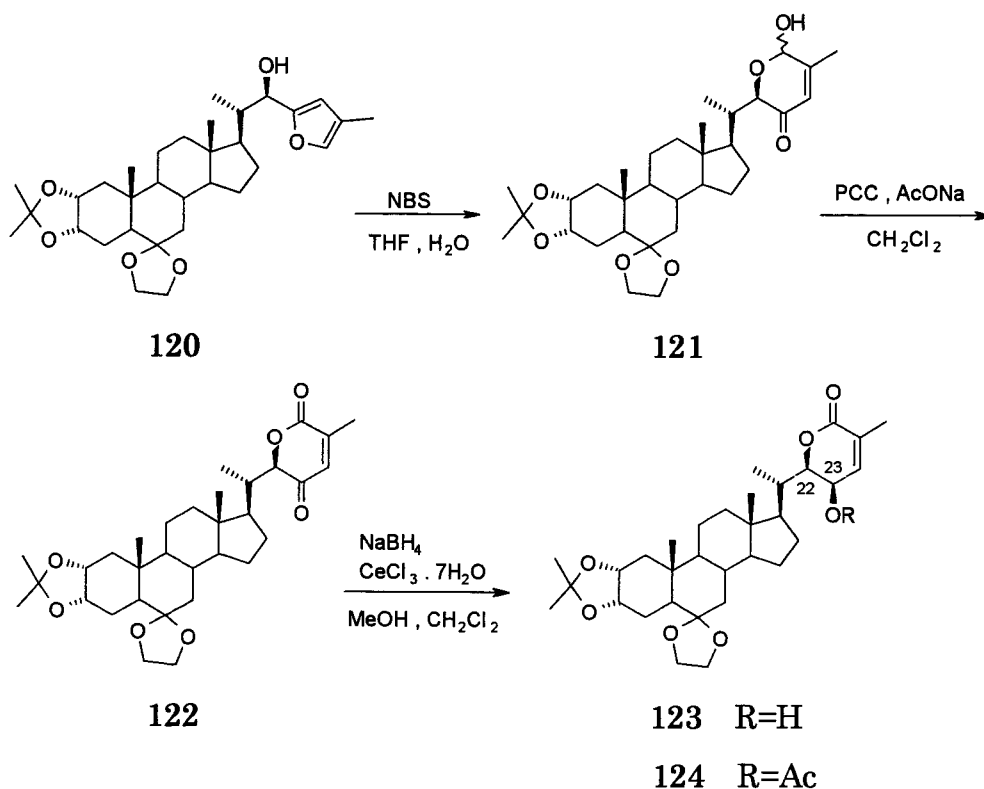
### ピラノン誘導体を用いる castasterone及びbrassinolideの全合成

第2章 第1節において、ラクトール誘導体(106)を経由するbrassinolide側鎖部の立体選択的合成に成功したが、26位でのアノマーの分離等に問題が残されていた。そこで著者は側鎖部とりわけ24及び25位での化学修飾を柔軟に行うことができる合成法の確立を目指して、ピラノンを経由する共通中間体として用いる brassinosteroid 側鎖の高選択的構築法を検討した。出発原料として stigmasterol(45)より8工程で得られるアルデヒド(61)<sup>37)</sup>を用いた。まず2-ブロモ-4-メチルフラン<sup>38)</sup>を無水THF中-78℃にて攪拌下、*n*-BuLiにて2-リチオ-4-メチルフランとし、これをアルデヒド(61)と同温度にて処理することにより、液体クロマトグラフィーで分離可能な22*S*-フリルアルコール(119)と22*R*-フリルアルコール(120)を、それぞれ1:2.8で得た(Scheme 33)。この付加反応に見られる立体選択性は、第1章の場合と同様に考えられる。



Scheme 33

22*R*-体(120)をTHF-H<sub>2</sub>O中氷冷下、NBSを用いる酸化反応に付し、ラクトール(121)へと変換し、更に無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中AcONa存在下、PCCで処理することにより、ケトラクトン(122)へと変換した(Scheme 34)。



**Scheme 34**

ケトラクトン(**122**)のようなほぼ平面である不飽和oxo-lactoneにおけるケトンの還元では**23**β-アルコールが得られることが既に亀谷等<sup>26)</sup>により報告されており、著者はこれらを利用しCeCl<sub>3</sub>存在下、NaBH<sub>4</sub>で処理することによりアルコール(**123**)を得た。ここにおける**23**位の立体化学はアルコール(**123**)をアセテート(**124**)に導き、その<sup>1</sup>H-NMRスペクトルにおける**22**位及び**23**位の結合定数が $J_{22,23} = 3.1\text{Hz}$ であることにより推定した(Scheme 34)。

またケトラクトン(122)の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいてその結合定数が $J_{20,22} = 1.8\text{Hz}$ であることから、Karplusの式より20位及び22位の水素の二面体角は約 $60^\circ$ 又は $105^\circ$ の角度をとっていると推定され、本反応における立体選択性の発現はconformation Eにおいて、還元がステロイド母核と逆側の空いている方(convex 面)から進行した結果と説明できる(Figure 8)。

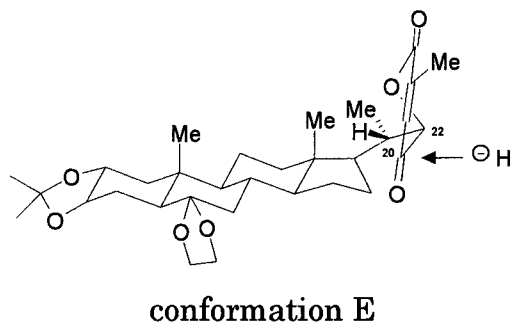
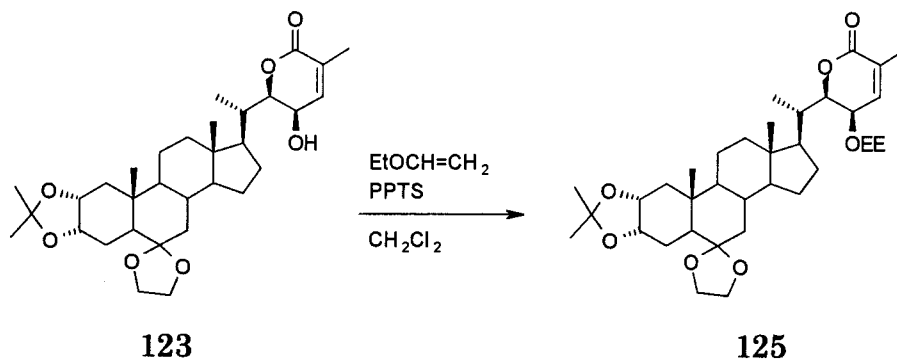


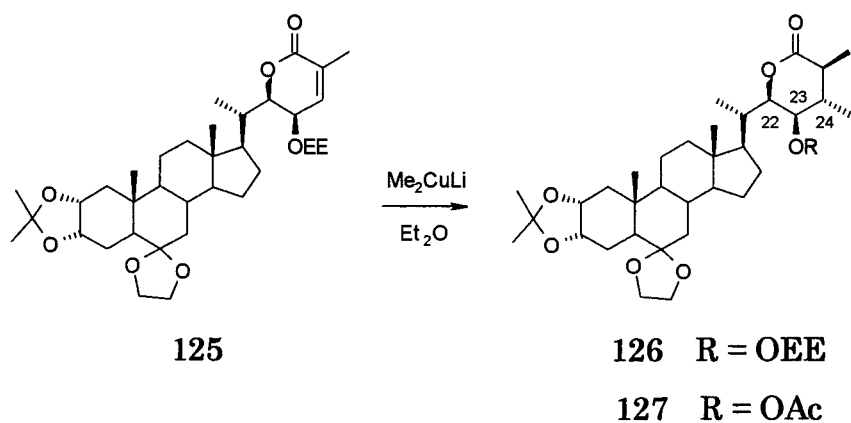
Figure 8

ここで、化合物(123)の水酸基をTBS基で保護することを試みたが、反応が進行しなかったため、エトキシエチル基で保護し不飽和ラクトン(125)を得た(Scheme 35)。

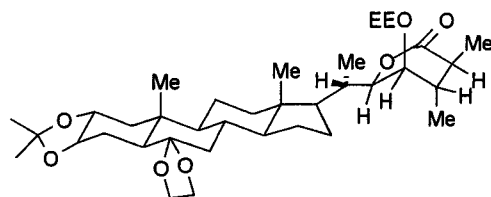


Scheme 35

1,4-付加反応を用いる24位のメチル基の導入反応は、より立体障害の少ないピラノン環の $\alpha$ 面からの求核攻撃が進行すると考えられ、実際 $\text{Me}_2\text{CuLi}$ を用いてメチル化を行ったところ予想どおりの立体化学を有する1,4-付加体(126)のみを与えた。本化合物の立体化学はアセテート(127)へ導き(Scheme 36)、その $^1\text{H}$ -NMRスペクトルより、22位,23位,24位の結合定数が $J_{22,23} = 1.8\text{Hz}$ 、 $J_{23,24} = 1.8\text{Hz}$ であることを考慮し、conformation Fをとっているものと推定した(Figure9)。



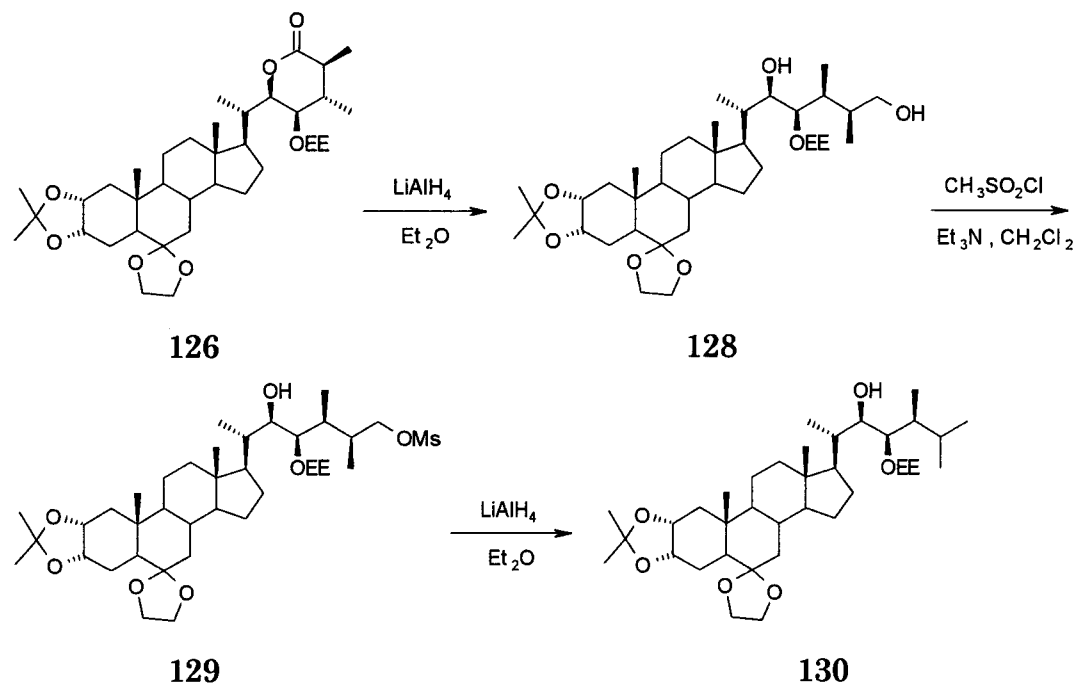
Scheme 36



conformation F

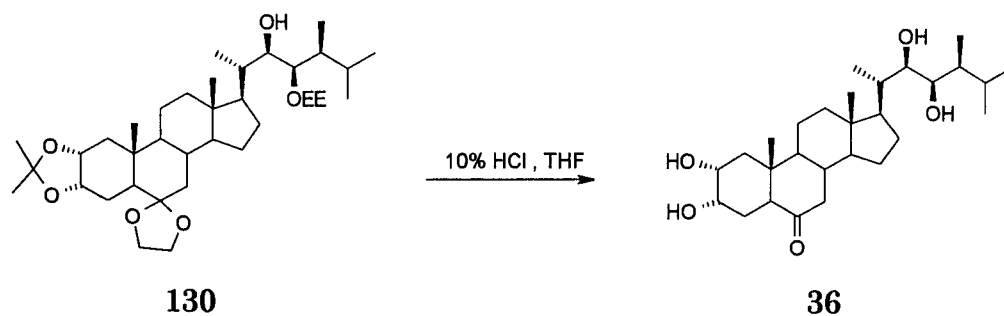
Figure 9

次に化合物(126)を $\text{LiAlH}_4$ 還元によりジオール(128)に導き、この第1級アルコールのみをメシル化、更に $\text{LiAlH}_4$ 還元に伴うことによりアルコール(130)を得た(Scheme 37)。



Scheme 37

次にアルコールの保護基であるエトキシエチル基、アセチル基、またケトン  
の保護基であるケタールを除去すべく、THF中10%塩酸を加え還流すること  
により castasterone(36)を得た(Scheme 38)。



Scheme 38

Castasterone(**36**)の構造及びその立体化学は、直接標品と同定することにより決定した。既にcastasteroneからbrassinolideへの変換はなされており<sup>15)17)</sup>ここにbrassinolideの立体選択的合成法を確立することができた。



## 第2章第3節

### 非天然型brassinosteroidの合成

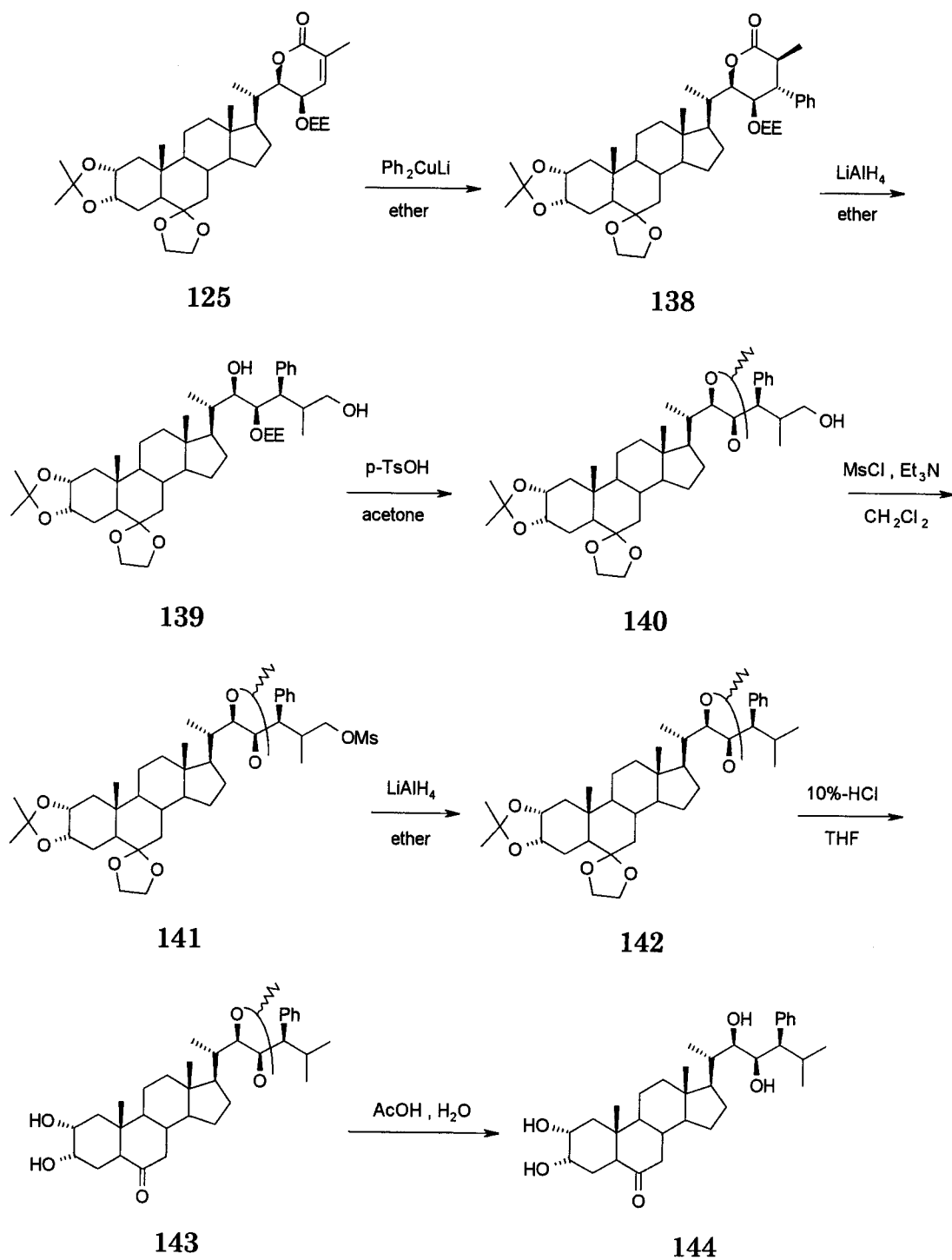
ブラシノステロイド類の生理活性作用とその構造活性相関については総論でも述べたが、brassinolideは天然には含有量が極めて微量であり、その興味ある生理作用の発現機構や構造活性相関の研究を進めるには十分量を供給できる合成法の確立が必須である。それゆえbrassinolideの合成研究は発見当初より活発になされ、これまでにbrassinolideのみならず数多くの天然及び人工類縁体が合成されるとともにそれらの活性評価も行われている<sup>39)</sup>。森等は24位に *tert*-ブチル基を有する25-methyldolichosteroneと25-methylbrassinolideがbrassinolide自身より高い活性を示すことを見出した<sup>40)</sup>。そこで、第2章第2節で構築したbrassinolide側鎖の高立体選択的合成法の知見を基に22,23-*syn* ジオール系を含むピラノン合成し、24位及び25位に官能基を導入後、連続する不斉中心を有する鎖状の側鎖に誘導することにより、非天然型brassinolideの合成を試みた。まず、第2章第2節の合成中間体である化合物(126)を用いて25-methylbrassinolideの合成を行った。

化合物(126)をLDAで処理後、ヨウ化メチルで捕捉し $\alpha,\alpha$ -ジメチルラクトン(131)とし、 $\text{LiAlH}_4$ 還元後、酸処理しアセタール(133)に導き、次いで第一級水酸基をBarton法<sup>41)</sup>に準じてデオキシ化しメチル基に誘導後、再び酸処理により保護基を除去することにより25-methylcastasterone(137)を得た。本化合物(137)は既に森等により25-methylbrassinolideに変換されている<sup>40)</sup>(Scheme 39)。



24-phenylbrassinoneの合成を行った。

不飽和ラクトン(125)に $\text{Ph}_2\text{CuLi}$ を用いてフェニル基を導入すると、単一物としてラクトン(138)が得られた(Scheme 40)。



Scheme 40

ラクトン(138)を $\text{LiAlH}_4$ 還元後、酸処理しアセタール(140)に導き、次いで第一級水酸基を除去しアセタール(142)に誘導後、再び酸処理することにより保護基を除去し24-phenylbrassinone(144)を得た(Scheme 40)。以上のように本合成法は機能性に富むピラノンを経る共通中間体として用いることにより24位及び25位への種々の官能基の導入を可能とするものであり、多様なbrassinosteroidの合成に応用できるものと考えられる。

## 結論

生理活性ステロイド類には、**withanolide**、**brassinolide**や**cephalostatin**類に見られるように数多くの不斉炭素を母核のみならず側鎖部に有しているものが知られている。生理活性を発現するためには、母核や側鎖部における官能基及びその立体構造が大きく影響するため、それらをいかに効率良く、立体選択的に合成するかが重要な課題であると言える。

複雑な化合物を効率的に合成する有力な方法として、機能的な合成素子を活用する手法があげられる。その中で著者が注目したフランは $\pi$ 過剰系複素環であり、電子密度が高いためプロトンのような求電子試薬や酸化剤により容易に攻撃を受けてピラノンへと変換される。ピラノンは1,4-ジカルボニル等価体であり、位置及び立体選択的な官能基導入が可能であると考えられる。著者はピラノンを経由する種々のステロイドホルモンのキラル合成についての検討に着手した。

まず、著者は**stigmasterol**より容易に得られるアルデヒド(**46**)への2-リチオフランの付加反応により生成する、フリルアルコールの**22**位における立体制御法を開発し、その反応機構を明らかにした。そして、**22S**-フリルアルコール(**90**)を用いて**withaferin A**型側鎖の高選択的合成法を構築した。また、海産性**withanolide**である**minabeolide-3**の合成にも成功し、ラクトン環上に種々の置換様式を有する**withanolide**の合成に広く応用できる手法を確立した。

続いて著者は、ステロイドホルモンである**brassinolide**の側鎖合成法の研究を行った。**Withanolide**型側鎖の合成研究において、2-リチオフランの**22**-カルボキサアルデヒドへの求核付加は $si$ 面からの攻撃が優先することが判明したので、**brassinolide**の**22**位と同様の立体化学を有する**22R**-フリルアルコールを利用する2つの合成経路を検討した。第1番目として、**22R**-フリルアルコール(**86**)から得られるラクトール誘導体(**106**)への立体選択的な化学修飾による合成法を確立した。すなわち、化合物(**106**)への立体選択的な1,4-付加反応、alkyl化反応、還元反応を順次行うことにより、**brassinolide**型側鎖の合成に成功した。第2番目として、**22R**-フリルアルコールを(**22R, 23R**)-**23**-ヒドロキシ不飽和ラク

トンに誘導後、この不飽和ラクトンへの立体選択的な官能基の導入により **brassinolide** 型側鎖の合成法を開発するものである。すなわち、**22*R*-フリルアルコール(120)**をラクトン(**122**)へと誘導し、還元反応、1,4-付加反応を順次行うことにより **castasterone(36)**の合成に成功した。**Castasterone**は既に **brassinolide**へと変換されており、ここに**brassinolide**の立体選択的合成を確立することができた。

著者が開発した、フリルアルコールから誘導されるピラノール及びピラノンを経由する **brassinolide** 型側鎖の合成法を応用することにより、非天然型 **brassinolide** 合成や、より高活性化合物探索を目的とした **brassinolide** 類縁体合成が可能である。著者は **25-methylcastasterone(137)** 及び **24-phenylbrassinone(144)** の合成に成功し、本合成法の有用性を証明することができた。

以上のように、著者はフランの潜在機能である1,4-ジカルボニル化合物との等価性に着目し、これをラクトールやピラノンに誘導することにより潜在機能を引き出し、合成素子としてのフランの有用性を証明した。更に、その多機能性を応用して **withanolide** 及び **brassinolide** 等の生理活性ステロイドの立体選択的合成に成功した。

## 謝辞

本研究に際し、終始御懇篤な指導、ご鞭撻を賜りました星薬科大学教授本多利雄先生に謹んで感謝いたします。

また、本研究に御指導、御助言くださいました星薬科大学助教授津吹政可先生に感謝いたします。

更に、本研究に御助言、御指導くださいました加藤正博士、木川雅晴修士、金井一夫博士をはじめ星薬科大学薬品製造化学教室の諸氏に感謝いたします。

また、核磁気共鳴スペクトル、質量スペクトル、元素分析測定の労をとられました星薬科大学機器センターの諸氏に感謝いたします。

本研究に御助言、御協力くださいました、あすか製薬株式会社 白岩雅文博士、内田裕博士に感謝いたします。

本研究に御理解くださいました、あすか製薬株式会社 堀内敏川崎研究所所長、蓮見幸市創薬研究部部長、宮崎宏一特別主席研究員に感謝いたします。

## 第3章

### 実験の部

本研究に際し、融点は柳本微量融点測定装置を使用し、すべて未補正である。赤外線吸収(IR)スペクトルは日立260-10型赤外線分光光度計を使用した。また、核磁気共鳴(NMR)スペクトルは日本電子GSX-270型を使用し、内部標準として tetramethylsilane を用いた。質量スペクトルは日本電子JMS-D300を用いて測定した。

## 第3章第1節

### 第1章の実験

(20*S*,22*R*,23*E*,25*Z*)-23,26-Epoxy-22-hydroxy-27-nor-6 $\beta$ -methoxy-3 $\alpha$ ,5-cyclo-5 $\alpha$ -cholesta-23,25-diene(86) and (20*S*,22*S*,23*E*,25*Z*)-23,26-Epoxy-22-hydroxy-27-nor-6 $\beta$ -methoxy-3 $\alpha$ ,5-cyclo-5 $\alpha$ -cholesta-23,25-diene(87)

Furan 2.4g(0.04mol)を無水THF 20mlに溶解させ、N<sub>2</sub>気流下 -20℃にて *n*-BuLi 20ml(1.6M solution in hexane,0.03mol)をゆっくり滴下し、同温にて約2時間攪拌し続ける。次いで -78℃にてアルデヒド(46) 3.5g(0.01mol)を無水THF 15mlに溶解した溶液を加え、室温になるまで攪拌し続ける。反応混合液にNH<sub>4</sub>Cl水を加え、AcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、hexane-AcOEt (19:1v/v) 流分により、まず22*R*-フリルアルコール(86)を得。本品をhexane-AcOEtにより再結晶を行うことにより、mp134～136℃の無色針状晶2.8g(6.75mmol,67%)を得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3360(OH).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.77(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.88(3H,d,*J* = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>),



1.03(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 2.78(1H,t, $J$  = 3.0Hz,6-H), 3.33(3H,s,OCH<sub>3</sub>), 4.86(1H,brs,22-H), 6.21(1H,d, $J$  = 3.1Hz,24-H), 6.33(1H,dd, $J$  = 1.8Hz and 3.1Hz,25-H), 7.35 (1H,d, $J$  = 1.8Hz,26-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub> : 412.2993(M<sup>+</sup>). Found : 412.2997(M<sup>+</sup>).

Anal.calcd. C,78.59;H,9.77. Found : C,78.59;H,9.92.

次いで22*S*-フリルアルコール(87)を得。本品をhexane-AcOEtにより再結晶を行うことにより、mp139~141℃の無色針状晶1.2g(2.96mmol,29%)を得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3350(OH).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.76(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 1.01(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.02(3H,d, $J$  = 6.1Hz,21-H<sub>3</sub>), 2.76(1H,t, $J$  = 2.7Hz,6-H), 3.32(3H,s,OCH<sub>3</sub>), 4.81(1H,d, $J$  = 3.7Hz,22-H), 6.21(1H,d, $J$  = 3.1Hz,24-H), 6.33(1H,dd, $J$  = 1.8Hz and 3.1Hz,25-H), 7.35(1H,d, $J$  = 1.8Hz,26-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub> : 412.2993(M<sup>+</sup>). Found : 412.2975(M<sup>+</sup>).

Anal.calcd. C,78.59;H,9.77. Found : C,78.46;H,9.91.

(20*S*,23*E*,25*Z*)-23,26-Epoxy-27-nor-6 $\beta$ -methoxy-3 $\alpha$ ,5-cyclo-5 $\alpha$ -cholesta-23,25-diene-22-one(88)

22*R*-フリルアルコール(86) 35mg(0.09mmol)の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.4ml溶液を、AcONa 22mg(0.26mmol)、セライト60mg、PCC 56mg(0.26mmol)の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.2ml溶液に加え、約1時間攪拌し続ける。次いで反応混合液に無水etherを加える。次に無機物を濾過し、溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt (20:1v/v)流分により、ケトン(88) 25mg(0.06mmol,71%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 1660(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.83(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 1.04(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.22(3H,d,

$J = 6.7\text{Hz}$ ,  $21\text{-H}_3$ ),  $2.77(1\text{H}, t, J = 2.7\text{Hz}, 6\text{-H})$ ,  $3.26(1\text{H}, dq, J = 6.7\text{Hz and } 10.4\text{Hz}, 20\text{-H})$ ,  $3.32(3\text{H}, s, \text{OCH}_3)$ ,  $6.53(1\text{H}, dd, J = 1.8\text{Hz and } 3.7\text{Hz}, 25\text{-H})$ ,  $7.20(1\text{H}, d, J = 3.7\text{Hz}, 26\text{-H})$ ,  $7.60(1\text{H}, d, J = 1.8\text{Hz}, 24\text{-H})$ .

MS  $m/z$  calcd.  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_3$  :  $410.2821(\text{M}^+)$ . Found :  $410.2822(\text{M}^+)$ .

#### DIBALによるケトン(88)の還元

ケトン(88)  $88\text{mg}(0.43\text{mmol})$ を無水toluene  $5\text{ml}$ に溶解させ、 $\text{N}_2$ 気流下  $-78^\circ\text{C}$ にて DIBAL  $0.4\text{ml}(0.43\text{mmol})$ をゆっくり滴下し、室温になるまで攪拌し続ける。次にMeOHを加え約1時間攪拌した後、無機物を濾過し、溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt( $10:1\text{v/v}$ )流分により、 $22R$ -フリルアルコール(86)及び $22S$ -フリルアルコール(87) $81\text{mg}(0.39\text{mmol}, 91\%)$ を得。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz})$ により、(86) : (87) =  $1 : 1.8$ と決定した。

#### $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ によるケトン(88)の還元

ケトン(88)  $50\text{mg}(0.12\text{mmol})$ を無水ether  $5\text{ml}$ に溶解させ、 $\text{N}_2$ 気流下  $-78^\circ\text{C}$ にて  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$   $2.7\text{ml}(0.38\text{mmol})$ をゆっくり滴下し、室温になるまで攪拌し続ける。その後 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水を加えAcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt( $10:1\text{v/v}$ )流分により、 $22R$ -フリルアルコール(86)及び $22S$ -フリルアルコール(87) $33\text{mg}(0.11\text{mmol}, 87\%)$ を得。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz})$ により、(86) : (87) =  $1 : 2.2$ と決定した。

### L-Selectrideによるケトン(88)の還元

ケトン(88) 50mg(0.12mmol)を無水THF 5mlに溶解させ、N<sub>2</sub>気流下 -78℃にて L-selectride 0.2ml(0.24mmol)をゆっくり滴下し、室温になるまで攪拌し続ける。その後NaOH水、次いで30%・H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>水を加えAcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane・AcOEt(10:1v/v)流分により、22*R*-フリルアルコール(86)及び22*S*-フリルアルコール(87) 45mg(0.11mmol, 89%)を得。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)により、(86) : (87) = 1 : 3.2と決定した。

### LiAlH<sub>4</sub>によるケトン(88)の還元

ケトン(88) 50mg(0.12mmol)を無水THF 2mlに溶解させ、N<sub>2</sub>気流下 -78℃にて LiAlH<sub>4</sub> 7mg(0.18mmol)をゆっくり加え、室温になるまで攪拌し続ける。反応混合物にetherを加え、20%-NaOH水 1mlをゆっくり滴下し、20分間攪拌後無機物を濾過しAcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane・AcOEt(10:1v/v)流分により、22*R*-フリルアルコール(86)と22*S*-フリルアルコール(87) 46mg(0.11mmol, 91%)を得。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)により、(86) : (87) = 1 : 3.6と決定した。

### NaBH<sub>4</sub>によるケトン(88)の還元

ケトン(88) 50mg(0.12mmol)をMeOH 5mlに溶解させ、0℃にてNaBH<sub>4</sub> 7mg(0.18mmol)をゆっくり加え、同温にて約30分間攪拌し続ける。反応混合物にNH<sub>4</sub>Cl水を加えAcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

に付し、hexane-AcOEt(10:1v/v)流分により、22*R*-フリルアルコール(86)と22*S*-フリルアルコール(87) 45mg(0.11mmol,90%)を得。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)により、(86) : (87) = 1 : 3.7と決定した。

#### Red-Alによるケトン(88)の還元

ケトン(88) 50mg(0.12mmol)を無水toluene 2mlに溶解させ、N<sub>2</sub>気流下 -78℃にてRed-Al 0.04ml(0.12mmol)をゆっくり滴下し、室温になるまで攪拌し続ける。反応混合物に水を加え無機物を濾過する。濾液をAcOEt抽出し、溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(10:1v/v)流分により、22*R*-フリルアルコール(86)と22*S*-フリルアルコール(87) 47mg(0.11mmol,93%)を得。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)により、(86) : (87) = 1 : 3.8と決定した。

(20*S*,22*R*,23*E*,25*Z*)-24,25-Dimethyl-23,26-epoxy-22-hydroxy-27-nor-6β-methoxy-3α,5-cyclo-5α-cholesta-23,25-diene(89) and (20*S*,22*S*,23*E*,25*Z*)-24,25-Dimethyl-23,26-epoxy-22-hydroxy-27-nor-6β-methoxy-3α,5-cyclo-5α-cholesta-23,25-diene(90)

3,4-Dimethylfuran 3.2g(0.03mol)を無水THF 40mlに溶解させ、N<sub>2</sub>気流下 -20℃にて*n*-BuLi 18ml(1.6M solution in hexane,0.03mol)をゆっくり滴下し、同温にて約2時間攪拌し続ける。次いで -78℃にてアルデヒド(46) 5.6g(0.02mol)を無水THF 40mlに溶解した溶解を加え、室温になるまで攪拌し続ける。反応混合液にNH<sub>4</sub>Cl水を加え、AcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt (16:1v/v) 流分により、まず22*R*-フリルアルコール(89)4.4g (0.01mol, 61%)を無色粘性油状物として得。

$[\alpha]_D^{24} +32.2^\circ$  ( $c$  1.20,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3370(OH).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz})$   $\delta$  : 0.73(3H,s,18- $\text{H}_3$ ), 0.98(3H,d, $J$  = 6.7Hz,21- $\text{H}_3$ ), 1.02(3H,s,19- $\text{H}_3$ ), 1.92 and 1.93 (6H,s, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CCH}_3$ ), 2.78(1H,t, $J$  = 3.1Hz, 6-H), 3.33(3H,s, $\text{OCH}_3$ ), 4.83(1H,d, $J$  = 2.4Hz,22-H), 7.08 (1H,brs,C=CH) .

MS  $m/z$  calcd.  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_3$  : 440.3289( $\text{M}^+$ ). Found : 440.3287( $\text{M}^+$ ).

次いで22*S*-フリルアルコール(90)を得。本品をhexane-AcOEtにより再結晶を行うことにより、mp128~129℃の無色針状晶1.4g (3.18mmol,19%)を得。

$[\alpha]_D^{24} +43.6^\circ$  ( $c$  1.05,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3450(OH).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz})$   $\delta$  : 0.77(3H,s,18- $\text{H}_3$ ), 1.01(3H,s,19- $\text{H}_3$ ), 1.13(3H,d, $J$  = 6.7Hz,21- $\text{H}_3$ ), 1.92 (3H,d, $J$  = 1.8Hz,C=C $\text{CH}_3$ ), 1.96 (3H,s,C=C $\text{CH}_3$ ), 2.76(1H,t, $J$  = 3.1Hz,6-H), 3.32(3H,s, $\text{OCH}_3$ ), 4.72(1H,d, $J$  = 4.3Hz,22-H), 7.09 (1H,d, $J$  = 1.8Hz,C=CH) .

MS  $m/z$  calcd.  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_3$  : 440.3289( $\text{M}^+$ ). Found : 440.3289( $\text{M}^+$ ).

#### DDQによる22*R*-フリルアルコール(89)の酸化

DDQ 13mg(0.05mmol)をdioxane 0.3mLに懸濁させ、Ar気流下22*R*-フリルアルコール(89) 20mg(0.05mmol)をdioxane 0.5mlに溶解した溶液を滴下し、室温にて約30分間攪拌し続ける。反応溶液を減圧濃縮し得られた残留物に $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を加え析出した不溶物を濾過する。濾液を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に付し、hexane-AcOEt(20:1v/v)流分により、mp161~161.5℃のケトン(91) 12mg(0.03mmol,61%)を無色板状晶として得。

$[\alpha]_D^{21} +57.6^\circ$  ( $c$  1.47,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1660(CO).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz}) \delta$  : 0.82(3H,s,18- $\text{H}_3$ ), 1.03(3H,s,19- $\text{H}_3$ ), 1.17(3H,d, $J=6.7\text{Hz}$ ,21- $\text{H}_3$ ), 1.97 (3H,d, $J=1.2\text{Hz}$ , $\text{C}=\text{CCH}_3$ ), 2.30 (3H,s, $\text{C}=\text{CCH}_3$ ), 2.77(1H,t, $J=3.1\text{Hz}$ ,6-H), 3.32(3H,s, $\text{OCH}_3$ ), 3.41(1H,dq, $J=6.7\text{Hz}$  and 10.4Hz,20-H), 7.72 (1H,brs, $\text{C}=\text{CH}$ ) .

MS  $m/z$  calcd.  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_3$  : 438.3132( $\text{M}^+$ ). Found : 438.3130( $\text{M}^+$ ).

Anal.calcd:C,79.40:H,9.65. Found:C,79.15:H,9.83.

#### LiAlH<sub>4</sub>によるケトン(91)の還元

ケトン(91) 1.8g(4.04mmol)を無水THF 40mlに溶解させ、Ar気流下  $-78^\circ\text{C}$ にて LiAlH<sub>4</sub> 768mg(0.02mol)の無水THF 20ml溶液をゆっくり加え、室温になるまで攪拌し続ける。反応混合物に1M-NaOH水 1mlをゆっくり滴下し、無機物を濾過し、濾液を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に付し、hexane-AcOEt(10:1v/v)流分により、22*R*-フリルアルコール(89) 104mg(0.24mmol)及び22*S*-フリルアルコール(90) 1.7g(3.80mmol,94%)を得。

#### NBSによる22*S*-フリルアルコール(90)の酸化

22*S*-フリルアルコール(90)1.2g(2.61mmol)及び無水酢酸ナトリウム235mg(2.87mmol)をTHF 12ml及び水3mlに溶解させ、氷冷下NBS 512mg(2.87mmol)をゆっくり加え、同温にて約30分間攪拌し続ける。反応混合液に10%KI水、次いで飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水を加えた後、AcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(20:1v/v)流分によりラクトール(92) 1.0g(2.20mmol,84%)を得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3380(OH),1670(CO).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz}) \delta$  : 0.73(3H,s,18- $\text{H}_3$ ), 1.02(3H,s,19- $\text{H}_3$ ), 1.02(3H,d,

$J = 6.7\text{Hz}$ , 21-H<sub>3</sub>), 1.77 and 1.96(6H, brs, CH<sub>3</sub>C=CCH<sub>3</sub>), 2.77(1H, t,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 6-H), 3.20(1H, brs, OH), 3.32(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.90-4.45(1H, m, 22-H), 5.44(1H, brs, CHOH).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub> : 456.3240(M<sup>+</sup>). Found : 456.3245(M<sup>+</sup>).

Anal. calcd: C, 76.27; H, 9.71. Found: C, 76.52; H, 9.74.

#### (20*S*,22*S*,23*S*)-23-Hydroxy-6β-methoxy-3α,5-cyclo-5α-with-24-enolide (94)

ラクトール(92) 980mg(2.15mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 7mlに溶解させ、Ar気流下室温にて無水AcONa 530mg(6.45mmol)、PCC 1.39g(6.45mmol)、セライト1gをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5mLに溶解した溶液を加え約2時間攪拌し続ける。次いで反応混合液にetherを加える。溶媒層を分取し、溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(20:1v/v)流分により、crudeのラクトン(93)を得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 1715, 1680(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.71(3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.96(3H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 21-H<sub>3</sub>), 0.99(3H, s, 19-H<sub>3</sub>), 1.96 and 2.15(6H, brs, 24-CH<sub>3</sub> and 25-CH<sub>3</sub>), 2.75(1H, t,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 6-H), 3.30(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.85(1H, d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 22-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub> : 454.3082(M<sup>+</sup>). Found : 454.3077(M<sup>+</sup>).

Crudeのラクトン(93)をMeOH 8mlに溶解させ、0℃にてNaBH<sub>4</sub> 205mg(5.38mmol)をゆっくり加え、同温にて約30分間攪拌し続ける。反応混合物にNH<sub>4</sub>Cl水を加え溶媒を留去した後、AcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(4:1v/v)流分により、アルコール(94)723mg(1.58mmol, 73% from(92))を無色粘性油状物として得。

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +71.2^\circ$  ( $c$  0.13, CHCl<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3400(OH), 1700(CO).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz})$   $\delta$  : 0.78(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 1.02(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.21(3H,d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 21-H<sub>3</sub>), 1.90 and 2.04(6H,brs,24-CH<sub>3</sub> and 25-CH<sub>3</sub>), 2.78(1H,t,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 6-H), 3.33(3H,s,OCH<sub>3</sub>), 3.97(1H,brs,23-H), 4.20(1H,dd,  $J = 1.8\text{Hz}$  and 6.1Hz, 22-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub> : 456.3240(M<sup>+</sup>). Found : 456.3243(M<sup>+</sup>).

Anal.calcd:C,76.27;H,9.71. Found:C,75.78;H,9.71.

#### (20*S*,22*S*,23*S*)-23-Acetoxy-6 $\beta$ -methoxy-3 $\alpha$ ,5-cyclo-5 $\alpha$ -with-24-enolide(**95**)

アルコール(**94**) 120mg(0.26mmol)をpyridine 0.09ml及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2mlに溶解させ、Ac<sub>2</sub>O 0.08ml(0.79mmol)及びDMAP 3.2mg(0.03mmol)を加え、0°Cにて約1時間攪拌し続ける。反応混合液を水にあげ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(7:1v/v)流分により、アセテート(**95**)を得。本品をhexane-AcOEtにより再結晶を行うことにより、mp 194-195°Cの無色板状晶125mg(0.25mmol,95%)を得。

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +179.5^\circ$  ( $c$  2.72,CHCl<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1730,1715(CO).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz})$   $\delta$  : 0.75(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 1.02(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.06(3H,d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 21-H<sub>3</sub>), 1.94 and 1.95(6H,brs,24-CH<sub>3</sub> and 25-CH<sub>3</sub>), 2.09(3H,s, OCOCH<sub>3</sub>), 2.77(1H,t,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 6-H), 3.32(3H,s,OCH<sub>3</sub>), 4.36(1H,dd,  $J = 1.8\text{Hz}$  and 5.5Hz, 22-H), 5.47(1H,d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 23-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>O<sub>5</sub> : 498.3344(M<sup>+</sup>). Found : 498.3339(M<sup>+</sup>).

Anal.calcd:C,74.66;H,9.30. Found:C,74.84;H,9.50.



**(20*S*,22*R*,25  $\epsilon$ )-6 $\beta$ -Methoxy-3 $\alpha$ ,5-cyclo-5 $\alpha$ -with-23-enolide(96)**

アセテート(95) 30mg(0.06mmol)及びzinc amalgam 79mg(1.20mmol)を ether 2mlに懸濁させ、2.5M-HCl/ether 0.05ml(0.12mmol)をAr気流下・15℃にて15分以上かけて加え、室温になるまで攪拌し続ける。無機物をろ過し、ろ液をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(7:1v/v)流分により、オレフィン (96) 6mg(0.01mmol,21%)を無色粘性油状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 1725(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.76(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.86(3H,d, $J$ = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.03(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.41(3H,d, $J$ = 7.3Hz,25-CH<sub>3</sub>), 1.59(3H,s,24-CH<sub>3</sub>), 2.78(1H,t, $J$ = 2.4Hz,6-H), 2.85-3.0(1H,m,25-H), 3.33(3H,s,OCH<sub>3</sub>), 4.91(1H,brs,22-H), 5.50(1H,brs,23-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub> : 440.3291(M<sup>+</sup>). Found : 440.3292(M<sup>+</sup>).

**(20*S*,22*R*)-6 $\beta$ -Methoxy-3 $\alpha$ ,5-cyclo-5 $\alpha$ -with-24-enolide(97)**

オレフィン(96) 6mg(0.01mmol)をTHF 0.1mlに溶解させ、DBU 1 $\mu$ l(0.006mmol)を加え、室温にて約2時間攪拌し続ける。反応混合液を水にあげ、AcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt (7:1v/v)流分により、ラクトン(97) 5mg(0.009mmol,91%)を無色粘性油状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 1700(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.75(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 1.01(3H,d, $J$ = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.03(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.88 and 1.94(6H,s,24-CH<sub>3</sub> and 25-CH<sub>3</sub>), 2.35-2.55(2H,m,23-H<sub>2</sub>), 2.77(1H,t, $J$ = 3.1Hz,6-H), 3.32(3H,s,OCH<sub>3</sub>), 4.38(1H,dt,  $J$ = 3.7Hz

and 13.4Hz, 22-H).

MS  $m/z$  calcd.  $C_{29}H_{44}O_3$  : 440.3291( $M^+$ ). Found : 440.3293( $M^+$ ).

**(20*S*,22*R*,25*ε*)-3β-Chlorowitha-5,23-dienolide(98)**

アセテート(95) 30mg(0.06mmol) 及び zinc amalgam 79mg(1.20mmol)を ether 2mlに懸濁させ、3.5M-HCl/ether 0.04ml(0.12mmol)をAr気流下-15℃にて15分以上かけて加え、室温になるまで攪拌し続ける。無機物をろ過し、ろ液をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(7:1v/v)流分により、クロル体(98)25mg(0.06mmol,95%)を無色粘性油状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1720(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.72(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.86(3H,d, $J$ = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.03(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.41(3H,d, $J$ = 7.3Hz,25-CH<sub>3</sub>), 1.79(3H,s,24-CH<sub>3</sub>), 2.85-3.0(2H, m,7-H<sub>2</sub>), 3.7-3.85(1H,m,3-H), 4.91(1H,brs,22-H), 5.37(1H,d, $J$ = 5.5Hz,6-H), 5.51(1H,brs,23-H).

MS  $m/z$  calcd.  $C_{28}H_{41}O_2Cl$  : 444.2793( $M^+$ ). Found : 444.2787( $M^+$ ).

Anal.calcd:C,75.56;H,9.29. Found:C,75.97;H,9.65.

**(20*S*,22*S*,23*S*)-23-Acetoxy-3β-hydroxywitha-5,24-dienolide(99)**

アセテート(95) 50mg(0.10mmol)をdioxane 0.75ml及び水0.25mlに溶解させ、触媒量の*p*-TsOHを加え、80℃にて約1時間攪拌し続ける。反応混合液を水にあけ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出を行う。溶媒層をNaHCO<sub>3</sub>水及びNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(2:1v/v)流分により、アルコール(99)を得。本品をhexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>により再結晶を行うことにより、mp 251-252℃の無色無晶形

化合物49mg (0.10 mmol,100%)を得。

$[\alpha]_D^{21} +129.1^\circ$  ( $c$  0.32, CHCl<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3450(OH),1745(CO),1720(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.71(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 1.01(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.07(3H,d,  $J$  = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.93 and 1.94(6H,brs,24-CH<sub>3</sub> and 25-CH<sub>3</sub>), 2.09(3H,s,OCO CH<sub>3</sub>), 3.45-3.6(1H,m,3-H), 4.35(1H,dd,  $J$  = 2.4Hz and 5.5 Hz,22-H), 5.34 (1H,d, $J$  = 5.5Hz,6-H), 5.46(1H,d, $J$  = 2.4Hz,23-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub> : 484.3187(M<sup>+</sup>). Found : 484.3192(M<sup>+</sup>).

Anal.calcd:C,74.34:H,9.15. Found:C,74.23;H,9.36.

**(20*S*,22*S*,23*S*)-23-Acetoxy-3 $\beta$ -[(*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy]witha-5,24-dienolide(100)**

アルコール(99) 49mg(0.10mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1mlに溶解させ、TBDPSCl 53  $\mu$ l (0.20mmol)、Et<sub>3</sub>N 35  $\mu$ l及びDMAP 1.3mg(0.01mmol)を加え、約6時間加熱還流し続ける。反応混合液を水にあげ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(15:1v/v)流分により、シリルエーテル(100) 73mg(0.10mmol,99%)を無色粘性油状物として得。

$[\alpha]_D^{23} +65.6^\circ$  ( $c$  0.38, CHCl<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 1730(CO),1700(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.68(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.98(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.04(3H,d,  $J$  = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.06(9H,s,t-Bu), 1.92 and 1.93(6H,brs,24-CH<sub>3</sub> and 25-CH<sub>3</sub>), 2.06(3H,s,OCOCH<sub>3</sub>), 3.45-3.6(1H,m,3-H), 4.33(1H,dd,  $J$  = 1.8Hz and 5.5Hz,22-H), 5.11(1H,d, $J$  = 4.9Hz,6-H), 5.43(1H,d, $J$  = 1.8Hz,23-H), 7.3-7.45 (6H,m,Ph), 7.65-7.7(4H,m,Ph).

Anal.calcd : C,76.41:H,8.64. Found:C,76.40;H,8.76.

**(20*S*,22*R*,25  $\epsilon$ )-3 $\beta$ -[(*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy]witha-5,23-dienolide(101)**

シリルエーテル(100) 73mg(0.10mmol)及びzinc amalgam 132mg(2.0mmol)をether 3mlに懸濁させ、2.5M-HCl/ether 0.08ml(0.20mmol)をAr気流下・15℃にて15分以上かけて加え、室温になるまで攪拌し続ける。無機物をろ過し、ろ液をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(7:1v/v)流分により、オレフィン(101) 53mg(0.08mmol,80%)を無色粘性油状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 1720(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.69(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.83 and 0.84(3H,d,*J* = 6.7 Hz,21-H<sub>3</sub>), 0.99(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.06(9H,s,t-Bu), 1.34 and 1.40(3H,,d,*J* = 7.3 Hz,25-CH<sub>3</sub>), 1.77(3H,s,24-CH<sub>3</sub>), 2.85-3.0(1H,m,25-H), 3.45-3.6(1H,m,3-H), 4.85-5.0 (1H,m,22-H), 5.12(1H,d,*J* = 4.9Hz,6-H), 5.4-5.5(1H,m,23-H), 7.3-7.45 (6H,m,Ph), 7.65-7.7(4H,m,Ph).

Anal.calcd : C,79.47;H,9.09. Found:C,79.48;H,9.28.

**(20*S*,22*R*,25  $\epsilon$ )-3 $\beta$ -Hydroxywitha-5,23-dienolide(102)**

オレフィン(101) 60mg(0.09mmol)をCH<sub>3</sub>CN 1mlに溶解させ、50%HF 100  $\mu$ l (2.5mmol)を加え、室温にて約4時間攪拌し続ける。反応混合液を水にあげ、CHCl<sub>3</sub>抽出を行う。溶媒層をNaHCO<sub>3</sub>水及びNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(3:1v/v)流分により、アルコール(102) 70mg(0.08mmol, 93%)を無色粘性油状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3350(OH),1720(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.72(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.85 and 0.86(3H,d,*J* = 6.7 Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.01(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.35 and 1.41(3H,d,*J* = 7.3Hz,25-CH<sub>3</sub>), 1.79

(3H,s,24-CH<sub>3</sub>), 2.2-2.35(1H,m,7-H), 2.85-3.0(1H,m,25-H), 3.45-3.6(1H,m,3-H), 4.85-5.0(1H,m,22-H), 5.35(1H,d, $J$  = 4.9Hz,6-H), 5.45-5.55 (1H,m,23-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub> : 426.3134(M<sup>+</sup>). Found : 426.3139(M<sup>+</sup>).

Anal.calcd : C,78.82;H,9.92. Found:C,78.52;H,10.09.

#### (20*S*,22*R*)-3β-Hydroxywitha-5,24-dienolide(103)

アルコール(102) 70mg(0.08mmol)をTHF 0.8mlに溶解させ、DBU 8 μl (0.03mmol)を加え、室温にて約2時間攪拌し続ける。反応混合液を水にあげ、AcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt (7:1v/v)流分により、エノン(103)を得。本品をhexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>により再結晶を行うことにより、mp 222-223℃の無色板状晶34mg(0.08mmol,98%)を得。

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> +39.2° ( $c$  0.28,CHCl<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3480(OH),1690(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.72(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 1.01(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.02(3H,d, $J$  = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.88 and 1.94(6H,s,24-CH<sub>3</sub> and 25-CH<sub>3</sub>), 3.45-3.60(1H,m,3-H), 4.38(1H,dt, $J$  = 3.7Hz and 13.4Hz,22-H), 5.35(1H,d, $J$  = 4.9Hz,6-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub> : 426.3134(M<sup>+</sup>). Found : 426.3137(M<sup>+</sup>).

Anal.calcd : C,78.82;H,9.92. Found:C,78.76;H,10.09.

#### (20*S*,22*R*)-3-Oxowitha-5,24-dienolide(104)

Oxalyl chloride 15 μl(0.17mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.2ml溶液に、Ar気流下・50℃にてDMSO 15 μl(0.21mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.2ml溶液を加え同温にて約15分間攪拌し

続ける。エノン(103) 29mg(0.07mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.4ml溶液を加え同温にて約30分間攪拌し続ける。Et<sub>3</sub>N 47 μl(0.34mmol)を加え同温にて約15分間以上攪拌し続ける。反応混合液にNH<sub>4</sub>Cl水を加えCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(4:1v/v)流分により、ケトン(104) 26mg(0.06mmol,88%)を無色粉末として得。

$[\alpha]_D^{25} +63.0^\circ$  (*c* 0.18, CHCl<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 1690(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.75(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 1.03(3H,d,*J* = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.20(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.89 and 1.94(6H,s,24-CH<sub>3</sub> and 25-CH<sub>3</sub>), 2.83(1H,dd,*J* = 2.5Hz and 16.5Hz,4-H), 3.2-3.35(1H,m,4-H), 4.38(1H,dt,*J* = 3.7Hz and 13.4Hz,22-H), 5.3-5.4(1H,m,6-H).

MS *m/z* calcd. C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub> : 424.2978(M<sup>+</sup>). Found : 424.2979(M<sup>+</sup>).

### Minabeolide-3(31)

ケトン(104) 9mg(0.02mmol)をEtOH 0.5mlに溶解させ、oxalic acid 0.8mg(0.01mmol)を加え、40℃にて約3時間攪拌し続ける。反応混合液を水にあげ、AcOEt抽出を行う。溶媒層をNaHCO<sub>3</sub>水及びNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(3:1v/v)流分により、minabeolide-3(31)を得。本品をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEtにより再結晶を行うことにより、mp 229-230℃の無色針状晶 9mg (0.02mmol,100%)を得。

$[\alpha]_D^{23} +131.6^\circ$  (*c* 0.59, CHCl<sub>3</sub>).

IR  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 1695(CO),1660(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.75(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 1.01(3H,d,*J* = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.19(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.89 and 1.94(6H,s,24-CH<sub>3</sub> and 25-CH<sub>3</sub>), 2.2-2.6(4H,m,

6-H<sub>2</sub> and 23-H<sub>2</sub>), 4.37(1H,dt, $J$  = 3.7Hz and 13.4Hz,22-H), 5.73(1H,brs,4-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub> : 424.2978(M<sup>+</sup>). Found : 424.2981(M<sup>+</sup>).

## 第3章第2節

### 第2章第1節の実験

(20*S*,22*R*,24*Z*)-22,26-Epoxy-26-hydroxy-6 $\beta$ -methoxy-27-nor-3 $\alpha$ ,5-cyclo-5 $\alpha$ -cholest-24(25)-en-23-one(105)

22*R*-フリルアルコール(86)1.0g(2.43mmol)をTHF 24ml及び水 6mlに溶解させ、氷冷下NBS 432mg(2.43mmol)をゆっくり加え、同温にて約30分間攪拌し続ける。反応混合液にKI水、次いでNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水を加えた後、AcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(7:1v/v)流分により、ラクトール(105)を得。本品をhexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>により再結晶を行うことにより、mp 97~98℃の無色針状晶870mg(2.03mmol,94%)を得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3360(OH),1690(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.78(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.86(3H,d, $J$  = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.03(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 2.79(1H,brs,6-H), 3.33(3H,s,OCH<sub>3</sub>), 4.59(1H, d, $J$ =1.8Hz, 22-H), 5.65(1H,brs,26-H), 6.10(1H,d, $J$ = 10.4Hz,24-H) , 6.90(1H,dd, $J$ = 3.7Hz and 10.4Hz,25-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub> : 428.2913(M<sup>+</sup>). Found : 428.2925(M<sup>+</sup>).

Anal.calcd:C,75.66;H,9.41. Found:C,75.50;H,9.41.



**(20*S*,22*R*,24*Z*,26*R*)-22,26-Epoxy-26-(1-ethoxyethoxy)-6 $\beta$ -methoxy-27-nor-3 $\alpha$ ,5-cyclo-5 $\alpha$ -cholest-24(25)-en-23-one(106) and (20*S*,22*R*,24*Z*,26*S*)-22,26-Epoxy-26-(1-ethoxyethoxy)-6 $\beta$ -methoxy-27-nor-3 $\alpha$ ,5-cyclo-5 $\alpha$ -cholest-24(25)-en-23-one(107)**

ラクトール(105) 200mg(0.47mmol)を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5mlに溶解させ、氷冷下 ethyl vinyl ether 0.5ml(4.67mmol)、PPTS 20mgを加え、室温にて2時間攪拌し続ける。反応混合液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出し、NaHCO<sub>3</sub>水及びNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(10:1v/v)流分により、まず $\alpha$ -エトキシエチルエーテル(106) 166mg(0.33mmol,72%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 1680(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.77(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.84(1.5H,d, $J$  = 6.7Hz, 21-H<sub>3</sub>), 0.86(1.5H,d, $J$  = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.02(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.22(1.5H,t, $J$  = 7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.24(1.5H,t, $J$  = 7.0Hz,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.38(1.5H,d, $J$  = 4.9Hz, OCHCH<sub>3</sub>O), 1.44(1.5H,d, $J$  = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O), 2.77(1H,s,6-H), 3.32(3H,s, OCH<sub>3</sub>), 3.4-3.9(2H,m,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.41(0.5H, d, $J$  = 1.2Hz,22-H), 4.47(0.5H,d, $J$  = 1.2Hz,22-H), 4.95(0.5H,q, $J$  = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O), 5.08(0.5H,q, $J$  = 4.9Hz, OCHCH<sub>3</sub>O), 5.56(0.5H,d, $J$  = 3.7Hz,26-H), 5.58(0.5H,d, $J$  = 3.7Hz,26-H), 6.09(0.5H,d, $J$  = 10.4Hz,24-H), 6.10(0.5H,d, $J$  = 10.4Hz,24-H), 6.78(0.5H,dd, $J$  = 3.7Hz and 10.4Hz,25-H), 6.84(0.5H,dd, $J$  = 3.7Hz and 10.4Hz,25-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub> : 500.3502(M<sup>+</sup>). Found : 500.3503(M<sup>+</sup>).

次いで、 $\beta$ -エトキシエチルエーテル(107) 57mg(0.11mmol,24%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 1680(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.78(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.92(3H,d, $J$  = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.03(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.24(1.5H,t, $J$  = 7.0Hz,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.25(1.5H,t, $J$  =

7.0Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.44(3H, d,  $J = 5.5$ Hz, OCHCH<sub>3</sub>O), 2.78(1H, brs, 6-H), 3.33(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.5-3.9(2H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.04(1H, s, 22-H), 5.00(0.5H, q,  $J = 5.5$ Hz, OCHCH<sub>3</sub>O), 5.08(0.5H, q,  $J = 5.5$ Hz, OCHCH<sub>3</sub>O), 5.52(0.5H, d,  $J = 1.8$ Hz, 26-H), 5.57(0.5H, d,  $J = 1.8$ Hz, 26-H), 6.14(0.5H, d,  $J = 11.0$ Hz, 24-H), 6.15(0.5H, d,  $J = 11.0$ Hz, 24-H), 6.87(0.5H, dd,  $J = 1.8$ Hz and 11.0Hz, 25-H), 6.90(0.5H, dd,  $J = 1.8$ Hz and 11.0Hz, 25-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub> : 500.3502(M<sup>+</sup>). Found : 500.3503(M<sup>+</sup>).

**(20*S*,22*R*,25*S*,26*R*)-22,26-Epoxy-26-(1-ethoxyethoxy)-6β-methoxy-3α,5-cyclo-5α-cholestan-23-one(108)**

CuI 3.9g(20.48mmol)を無水ether 39mlに懸濁させ、N<sub>2</sub>気流下-20℃にて MeLi 27ml(1.4M solution in diethyl ether, 37.80mmol)をゆっくり滴下し、同温にて1時間攪拌後 α-エトキシエチルエーテル(106) 3.8g(7.60mmol)を無水 ether 20mlに溶解した溶液を加える。徐々に0℃まで温度を上げ、更に同温にて2時間攪拌した後、NH<sub>4</sub>Cl水を加えether抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(10:1v/v)流分により、1,4-付加体(108) 3.5g(6.81mmol, 90%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 1720(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.68(3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.77(1.5H, d,  $J = 6.7$ Hz, 21-H<sub>3</sub>), 0.78(1.5H, d,  $J = 6.7$ Hz, 21-H<sub>3</sub>), 0.95(3H, s, 19-H<sub>3</sub>), 1.03(1.5H, d,  $J = 7.3$ Hz, 25-CH<sub>3</sub>), 1.05(1.5H, d,  $J = 6.7$ Hz, 25-CH<sub>3</sub>), 1.15(3H, t,  $J = 7.0$ Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29(1.5H, d,  $J = 5.5$ Hz, OCHCH<sub>3</sub>O), 1.33(1.5H, d,  $J = 5.5$ Hz, OCHCH<sub>3</sub>O), 2.13(0.5H, dd,  $J = 2.4$ Hz and 15.3Hz, 24-H), 2.17(0.5H, dd,  $J = 2.4$ Hz and 15.3Hz, 24-H), 2.29(0.5H, d,  $J = 3.7$ Hz, 24-H), 2.35(0.5H, d,  $J = 3.7$ Hz, 24-H), 2.69(1H, s, 6-H), 3.24(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.4-3.9(2H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.98(0.5H, s, 22-H), 4.07(0.5H, s, 22-H), 4.83(0.5H, q,  $J = 5.5$ Hz, OCHCH<sub>3</sub>O), 4.84(0.5H, d,  $J = 5.5$ Hz,

26-H), 4.90(0.5H,d, $J$  = 5.5Hz,26-H), 4.99(0.5H,q, $J$  = 5.5Hz, OCHCH<sub>3</sub>O).  
MS  $m/z$  calcd. C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>O<sub>5</sub> : 516.3813(M<sup>+</sup>). Found : 516.3812(M<sup>+</sup>).

**(20*S*,22*R*,24*S*,25*S*,26*R*)-22,26-Epoxy-26-(1-ethoxyethoxy)-6β-methoxy-  
3α,5-cyclo-5α-ergostan-23-one(109)**

Diisopropylamine 0.4ml(2.91mmol)を無水THF 10mlに溶解させ、N<sub>2</sub>気流下氷冷下にて *n*-BuLi 1.5ml(1.6M solution in hexane,2.42mmol)をゆっくり滴下し、同温にて約20分間攪拌する。次に1,4-付加体(108) 500mg(0.97mol)を無水THF 10mlに溶かした溶液を -78℃にて滴下した後、ゆっくりと温度を-20℃まで上げる。再び-78℃にし、MeI 0.2ml(1.45mmol)をゆっくり滴下し徐々に室温に戻す。反応混合液にNH<sub>4</sub>Cl水を加え、AcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt (10:1v/v) 流分により、ケトン(109) 480mg(0.91mmol, 84%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 1710(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.75(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.83(3H,d, $J$  = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.02(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.03(3H,d, $J$  = 6.7Hz,25-CH<sub>3</sub>), 1.09(1.5H,d, $J$  = 6.7Hz,24-CH<sub>3</sub>), 1.14(1.5H,d, $J$  = 6.7Hz,24-CH<sub>3</sub>), 1.23(3H,t, $J$  = 6.7Hz and 7.3Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35(1.5H,d, $J$  = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O), 1.40(1.5H,d, $J$  = 5.5Hz, OCHCH<sub>3</sub>O), 2.26(1H,dq, $J$  = 6.1 and 6.7Hz,24-H), 2.77(1H,s,6-H), 3.32(3H,s, OCH<sub>3</sub>), 3.4-3.9(2H,m,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.10 (0.5H,d, $J$  = 1.8Hz,22-H), 4.18(0.5H,d, $J$  = 1.8Hz,22-H), 4.87(0.5H,d, $J$  = 6.1 Hz,26-H), 4.88(0.5H,q, $J$  = 5.5Hz, OCHCH<sub>3</sub>O), 4.95(0.5H,d, $J$  = 6.1Hz,26-H), 5.05 (0.5H,q, $J$  = 5.5Hz, OCHCH<sub>3</sub>O).  
MS  $m/z$  calcd. C<sub>33</sub>H<sub>54</sub>O<sub>5</sub> : 530.3972(M<sup>+</sup>). Found : 530.3971(M<sup>+</sup>).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*,25*S*,26*R*)-22,26-Epoxy-26-(1-ethoxyethoxy)-23-hydroxy-6β-methoxy-3α,5-cyclo-5α-ergostane(110)**

ケトン(109) 900mg(1.70mmol)をMeOH 10mlに溶解させ、氷冷下NaBH<sub>4</sub> 77mg(2.04mmol)を加え、同温にて約2時間攪拌し続ける。反応混合液にNH<sub>4</sub>Cl水を加えAcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(10:1v/v)流分により、アルコール(110) 828mg(1.56mmol,92%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3400(OH).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.77(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.97(3H,d, $J$ = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.02(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.02(1.5H,d, $J$ = 6.7Hz, 25-CH<sub>3</sub>), 1.07(1.5H,d, $J$ = 6.7Hz, 25-CH<sub>3</sub>), 1.09(1.5H, d, $J$ = 6.7Hz,24-CH<sub>3</sub>), 1.10(1.5H,d, $J$ = 6.7Hz,24-CH<sub>3</sub>), 1.21(1.5H,t, $J$ = 7.0Hz,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.23(1.5H,t, $J$ = 7.0Hz,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35 (3H,d, $J$ = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O), 2.77(1H,brs,6-H), 3.32(3H,s,OCH<sub>3</sub>), 3.5-3.7 and 3.9-4.0(3H,m,23-H and OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.77(0.5H,dd, $J$ = 2.4Hz and 3.7Hz,22-H), 3.85(0.5H,dd, $J$ = 2.4Hz and 3.7Hz,22-H), 4.55(0.5H,d, $J$ = 6.7Hz,26-H), 4.70(0.5H,d, $J$ = 6.7Hz,26-H), 4.84(0.5H,q, $J$ = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O), 5.01(0.5H,q, $J$ = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>33</sub>H<sub>56</sub>O<sub>5</sub> : 532.2336(M<sup>+</sup>). Found : 532.2340(M<sup>+</sup>).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*,25*S*,26*R*)-23-Acetoxy-22,26-epoxy-26-(1-ethoxyethoxy)-6β-methoxy-3α,5-cyclo-5α-ergostane(111)**

アルコール(110) 20mg(0.04mmol)をpyridine 1mlに溶解させ、Ac<sub>2</sub>O 0.5mlを加え、室温にて一晚攪拌し続ける。反応混合液にNaHCO<sub>3</sub>水を加えAcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt

(10:1v/v)流分により、アセテート(111) 17mg(0.03mmol,79%)を無色飴状物として得。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz}) \delta$  : 0.70(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.97-1.10(12H,m,19-H<sub>3</sub>, 21-H<sub>3</sub>,24-CH<sub>3</sub> and 25-CH<sub>3</sub>), 1.21(1.5H,t, $J$  = 6.7Hz,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.22(1.5H,t, $J$  = 6.7Hz,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35(1.5H,d, $J$  = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O), 1.38(1.5H,d, $J$  = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O), 2.08(3H,s,COCH<sub>3</sub>), 2.76(1H,brs,6-H), 3.32(3H,s,OCH<sub>3</sub>), 3.45-3.92(2H,m,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.94(0.5H,d, $J$  = 4.9Hz,22-H), 4.02(0.5H,d, $J$  = 4.9Hz,22-H), 4.63(0.5H,d, $J$  = 6.7Hz,26-H), 4.71(0.5H,dd, $J$  = 4.9Hz and 6.7Hz,23-H), 4.74(0.5H,dd, $J$  = 4.9Hz and 6.7Hz,23-H), 4.75(0.5H,d, $J$  = 6.7Hz,26-H) , 4.84(0.5H,q, $J$  = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O) , 4.99(0.5H,q, $J$  = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O).

(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*,25*S*)-22,26-Epoxy-23,26-dihydroxy-6β-methoxy-3α,5-cyclo-5α-ergostane(112)

アルコール(110) 300mg(0.56mmol)をTHF 14mlに溶解させ、氷冷下10%HCl水2.8mlを滴下し、同温にて約30分間攪拌し続ける。反応混合液にNaHCO<sub>3</sub>水を加えAcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(6:1v/v)流分により、ジオール(112) 212mg(0.46mmol,92%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3370(OH).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz}) \delta$  : 0.73(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 1.01(3H,d, $J$  = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.02(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.03(3H,d, $J$  = 6.7Hz, 25-CH<sub>3</sub>), 1.07(3H,d, $J$  = 6.7Hz,24-CH<sub>3</sub>), 2.77(1H, t, $J$  = 2.7Hz,6-H), 3.33(3H,s,OCH<sub>3</sub>), 3.99(1H,dd, $J$  = 4.6Hz and 6.5Hz,22-H or 23-H), 4.1-4.2(1H,m,22-H or 23-H), 5.03(1H,brs,26-H).  
MS  $m/z$  calcd. C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub> : 443.3524(M<sup>+</sup>-OH). Found : 443.3539(M<sup>+</sup>-OH).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*,25*S*)-22,23,26-Trihydroxy-6 $\beta$ -methoxy-3 $\alpha$ ,5-cyclo-5 $\alpha$ -ergostane(113)**

ジオール(112) 453mg(0.99mmol)を無水THF 50mlに溶解させ、N<sub>2</sub>気流下 LiAlH<sub>4</sub> 150mg(3.94mmol)を加え、室温にて約1時間攪拌し続ける。反応混合液にetherを加え、20% NaOH水 10mlをゆっくり滴下し、約30分間攪拌後、無機物を濾過し、溶媒層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(1:1v/v)流分により、トリオール(113)を得。本品をCHCl<sub>3</sub>-AcOEtにより再結晶を行うことにより、mp 157~159℃の無定形結晶405mg(0.88mmol,89%)を得。

IR  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3400(OH).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.74(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.92(3H,d, $J$  = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 0.94(3H,d, $J$  = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 1.03(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.04(3H,d, $J$  = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 2.78(1H, t, $J$  = 2.7Hz,6-H), 3.33(3H,s,OCH<sub>3</sub>), 3.52(1H,dd, $J$  = 5.5Hz and 11.0Hz,26-H), 3.61(1H,d, $J$  = 9.2Hz,22-H or 23-H), 3.77(1H,d, $J$  = 9.2Hz, 22-H or 23-H), 3.78(1H,dd, $J$  = 3.1Hz and 11.0Hz,26-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub> : 462.3709(M<sup>+</sup>). Found : 462.3710(M<sup>+</sup>).

Anal.calcd:C,75.28;H,10.89. Found:C,74.55;H,10.97.

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*,25*S*)-3 $\beta$ -Acetoxy-22,23,26-trihydroxyergost-5-ene(114)**

トリオール(113) 67mg(0.15mmol)をAcOH 3mlに溶解させ、50~60℃にて約3時間攪拌し続ける。室温に戻しNaHCO<sub>3</sub>水をゆっくり加えた後AcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(2:1v/v)流分によりアセテート(114) 68mg(0.14mmol,96%)を無定形結晶として得。

IR  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3300(OH).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz}) \delta$  : 0.70(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.92(3H,d, $J$  = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 0.94(3H,d, $J$  = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 1.03(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.04(3H,d, $J$  = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 2.03(3H,s,COCH<sub>3</sub>), 3.53(1H,dd, $J$  = 5.5Hz and 11.0Hz,26-H), 3.61(1H,d, $J$  = 8.5Hz,22-H or 23-H), 3.77(1H,d, $J$  = 8.5Hz,22-H or 23-H), 3.78(1H,dd, $J$  = 2.4Hz and 11.0Hz,26-H), 4.5-4.7(1H,m,3-H), 5.38(1H,d, $J$  = 3.7Hz,6-H).  
MS  $m/z$  calcd. C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub> : 430.3447(M<sup>+</sup>-AcOH). Found : 430.3450(M<sup>+</sup>-AcOH).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*,25*S*)-3β-Acetoxy-26-hydroxy-22,23-isopropylidenedioxy-ergost-5-ene(115)**

アセテート(114) 78mg(0.16mmol)をacetone 4mlに溶解させ、氷冷下触媒量のp-TsOHを加え、同温にて約30分間攪拌し続けた後、多量のAcOEtで抽出する。溶媒層をNaHCO<sub>3</sub>水、次いでNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(8:1v/v) 流分によりアセトナイド(115)を得。本品をhexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>により再結晶を行うことにより、mp 179~180℃の針状晶76mg(0.14mmol,90%)を得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3350(OH),1710(CO).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz}) \delta$  : 0.69(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.97(3H,d, $J$  = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 0.98(3H,d, $J$  = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 0.99(3H,d, $J$  = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 1.02(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.35(3H,s,acetonide-CH<sub>3</sub>), 1.38(3H,s,acetonide-CH<sub>3</sub>), 2.03(3H,s,COCH<sub>3</sub>), 3.4-3.6(1H,m,26-H), 3.6-3.8(1H,m,22-H or 23-H), 3.87(2H,brs,22-H or 23-H and 26-H), 4.5-4.7(1H,m,3-H), 5.37(1H,d, $J$  = 3.7Hz,6-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub> : 470.3760(M<sup>+</sup>-AcOH). Found : 470.3762(M<sup>+</sup>-AcOH).  
Anal.calcd:C,74.67;H,10.26. Found:C,74.38;H,10.54.

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*,25*S*)-3 $\beta$ -Acetoxy-22,23-isopropylidenedioxy-26-methyl-sulfonyloxyergost-5-ene(116)**

アセトナイド(115) 11mg(0.02mmol)を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1mlに溶解させ、Et<sub>3</sub>N 0.003mlを加える。氷冷下MsCl 0.002ml(0.15mmol)を加え、同温にて約30分間攪拌し続けた後、NaHCO<sub>3</sub>水を加えCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去することによりcrudeのメシレート(116)を得。本品は不安定なため一部をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt (8:1v/v)流分によりメシレート(116)を得。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.69(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.94(3H,d, $J$  = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 0.99(3H,d, $J$  = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 1.01(3H,d, $J$  = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 1.02(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.32(3H,s,acetonide-CH<sub>3</sub>), 1.36(3H,s,acetonideCH<sub>3</sub>), 2.03(3H,s,COCH<sub>3</sub>), 3.74(1H,dd, $J$  = 3.7Hz and 8.5Hz,22-H or 23-H), 3.84(1H,d, $J$  = 8.5Hz,22-H or 23-H), 4.0-4.3(2H,m,CH<sub>2</sub>OMs), 4.5-4.7(1H,m,3-H), 5.37(1H,d, $J$  = 5.57Hz 6-H).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*)-3 $\beta$ -Hydroxy-22,23-isopropylidenedioxyergost-5-ene (117)**

上記のメシレート(116)を無水THF 1mlに溶解させ、LiAlH<sub>4</sub> 0.8mgを加え、約1時間還流しながら攪拌し続ける。室温まで戻した後、etherを加え、20%-NaOH水 0.1mlをゆっくり滴下する。約30分間攪拌後、無機物を濾過し、溶媒層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(6:1v/v)流分により、アルコール(117) 7mg(0.02mmol,72% from(115))を得。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.69(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.86(3H,d, $J$  = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 0.89(3H,d, $J$  = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 0.94(3H,d, $J$  = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 0.98(3H,d, $J$  = 6.7Hz,



CH<sub>3</sub>), 1.01(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.34(3H,s,acetonide-CH<sub>3</sub>), 1.36(3H,s,acetonide-CH<sub>3</sub>), 3.4-3.7(1H,m,3-H), 3.73(1H,dd, $J$  = 3.7Hz and 8.5Hz,22-H or 23-H), 3.85 (1H,d, $J$  = 8.5Hz,22-H or 23-H), 5.3-5.4(1H,m,6-H).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*)-3 $\beta$ -Acetoxy-22,23-isopropylidenedioxyergost-5-ene(118)**

アルコール(117) 2mg(0.004mmol)を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.5mlに溶解させ、Et<sub>3</sub>N 0.002ml(0.02mmol)次いでAc<sub>2</sub>O 0.002ml(0.02mmol)を滴下し、室温にて約3時間攪拌し続けた後、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出を行う。溶媒層をNaHCO<sub>3</sub>水、次いでNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(10:1v/v)流分により、アセテート(118)を定量的に得。本品の各種機器データは、文献<sup>36)</sup>のそれと完全に一致したことによりその構造及び立体化学を決定した。

### 第3章第3節

#### 第2章第2節の実験

(20*S*,22*S*,23*E*,25*Z*)-23,26-Epoxy-6-ethylenedioxy-22-hydroxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-5 $\alpha$ -cholesta-23,25-diene(119) and (20*S*,22*R*,23*E*,25*Z*)-23,26-Epoxy-6-ethylenedioxy-22-hydroxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-5 $\alpha$ -cholesta-23,25-diene(120)

2-Bromo-4-methylfuran 1.3g(8.08mmol)を無水THF 3.9mlに溶解させ、Ar気流下  $-78^{\circ}\text{C}$ にてn-BuLi 3.9ml(1.6M solution in hexane,6.24mmol)をゆっくり滴下し、同温にて約10分間攪拌し続ける。次いで同温にてアルデヒド(61) 1.0g(2.24mmol)を無水THF 1.0mlに溶解した溶液を加え、室温になるまで攪拌し続ける。反応混合液にNH<sub>4</sub>Cl水を加え、AcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt (7:1v/v) 流分により、まず22*S*-フリルアルコール(119) 242mg (0.46mmol,21%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3400(OH).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.71(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.82(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.01(3H,d,  $J$ = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.32(3H,s,acetone-CH<sub>3</sub>), 1.45(3H,s,acetone-CH<sub>3</sub>), 2.01(3H,d,  $J$  = 1.2Hz,25-CH<sub>3</sub>), 3.73-3.95(4H,m,OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.07-4.13 (1H,m, 2-H), 4.26-4.72(1H,m,3-H), 4.72(1H,s,22-H), 6.08(1H,s,24-H), 7.11(1H,t,  $J$ = 1.2Hz,26-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub> : 528.3450(M<sup>+</sup>). Found : 528.3450(M<sup>+</sup>).

次いで22*R*-フリルアルコール(120) 686mg (1.30mmol,57%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3400(OH).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz}) \delta$  : 0.71(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.84(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 0.88(3H,d, $J$  = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.32(3H,s,acetone-CH<sub>3</sub>), 1.48(3H,s,acetone-CH<sub>3</sub>), 2.00(3H,d, $J$  = 1.2Hz,25-CH<sub>3</sub>), 3.73-3.97(4H,m,OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.08-4.13(1H,m,2-H), 4.27(1H,brd, $J$  = 4.3Hz,3-H), 4.78(1H,d, $J$  = 3.7Hz,22-H), 6.07(1H,s,24-H), 7.10(1H,d, $J$  = 1.2Hz,26-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub> : 528.3451(M<sup>+</sup>). Found : 528.3457(M<sup>+</sup>).

**(20*S*,22*R*,24*Z*)-22,26-Epoxy-6-ethylenedioxy-26-hydroxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-5 $\alpha$ -cholest-24(25)-en-23-one(121)**

22*R*-フリルアルコール(120) 4.0g(7.58mmol)をTHF 80ml及び水20mlに溶解させ、氷冷下NBS 1.6g(8.99mmol)をゆっくり加え、同温にて約30分間攪拌し続ける。反応混合液にKI水、次いでNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水、NaHCO<sub>3</sub>水を加えた後、AcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt (5:1v/v)流分により、ラクトール(121) 3.8g(6.93mmol,92%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3260(OH), 1660(CO).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz}) \delta$  : 0.72(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.83(3H,d, $J$  = 6.1Hz,21-H<sub>3</sub>), 0.84(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.33(3H,s,acetone-CH<sub>3</sub>), 1.47(3H,s,acetone-CH<sub>3</sub>), 2.02(3H,d, $J$  = 1.2Hz,25-CH<sub>3</sub>), 3.73-3.96(4H,m,OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.81(1H,d, $J$  = 4.9Hz, OH), 4.08-4.16(1H,m,2-H), 4.28(1H,brs,3-H), 4.45(1H,d, $J$  = 1.8Hz,22-H), 5.46(1H,d, $J$  = 4.9Hz,26-H), 5.91(1H,d, $J$  = 1.2Hz,24-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>7</sub> : 544.3398(M<sup>+</sup>). Found : 544.3397(M<sup>+</sup>).

**(20*S*,22*R*,24*Z*)-6-Ethylenedioxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-23-oxo-5 $\alpha$ -cholest-24(25)-eno-26,22-lactone(122)**

ラクトール(121) 1.0g(1.84mmol)を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10mlに溶解させ、Ar気流下室温にてAcONa 151mg(1.84mmol)、PCC 1.6g(7.35mmol)を加え約1時間攪拌し続ける。次いで反応混合液に無水etherを加え、約10分間攪拌し続ける。次に無機物を濾過し、溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(5:1v/v)流分により、ケトラクトン(122) 884mg(1.63mmol,89%)を白色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 1680(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.71(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.83(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 0.89(3H,d,  $J$  = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.33(3H,s,acetonide-CH<sub>3</sub>), 1.49(3H,s,acetonide-CH<sub>3</sub>), 2.20(3H,d,  $J$  = 1.8Hz,25-CH<sub>3</sub>), 3.74-3.97(4H,m,OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.08-4.13(1H,m, 2-H), 4.27(1H,brd,  $J$  = 4.9Hz,3-H), 4.95(1H,d,  $J$  = 1.8Hz,22-H), 6.65(1H,d,  $J$  = 1.8Hz,24-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>O<sub>7</sub> : 542.3233(M<sup>+</sup>). Found : 542.3232(M<sup>+</sup>).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*Z*)-6-Ethylenedioxy-23-hydroxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-5 $\alpha$ -cholest-24(25)-eno-26,22-lactone(123)**

ケトラクトン(122) 884mg(1.63mmol)をMeOH 9ml及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1mlに溶解させ、氷冷下Cerium(III)chloride·7H<sub>2</sub>O 668mg(1.79mmol)次いでNaBH<sub>4</sub> 62mg(1.63mmol)を加え、同温にて約10分間攪拌する。反応混合液にNH<sub>4</sub>Cl水を加えAcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(5:1v/v)流分により、アルコール(123)を得。本品をhexane-AcOEtにより再結晶を行うことにより mp 278 ~ 280 °C の白色無定形結晶 861mg(1.58mmol,97%)を得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3350(OH), 1700(CO).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz})$   $\delta$  : 0.72(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.83(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.25(3H,d,  $J=6.7\text{Hz}$ ,21-H<sub>3</sub>), 1.32(3H,s,acetone-CH<sub>3</sub>), 1.48(3H,s,acetone-CH<sub>3</sub>), 1.95(3H,d,  $J=1.2\text{Hz}$ ,25-CH<sub>3</sub>), 3.72-3.95(4H,m,OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.08-4.13(2H,m,2-H,23-H), 4.26(1H,brd,  $J=4.3\text{Hz}$ ,3-H), 4.29(1H,d,  $J=1.8\text{Hz}$ ,22-H), 6.67(1H,dd,  $J=1.2\text{Hz}$  and 6.1Hz,24-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>32</sub>H<sub>48</sub>O<sub>7</sub> : 544.3399(M<sup>+</sup>). Found : 544.3404(M<sup>+</sup>).

Anal.calcd:C,70.56;H,8.88. Found:C,70.86;H,9.17.

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*Z*)-23-Acetoxy-6-ethylenedioxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-5 $\alpha$ -cholest-24(25)-eno-26,22-lactone(124)**

アルコール(123) 20mg(0.03mmol)をpyridine 1mlに溶解させ、Ac<sub>2</sub>O 0.5mlを加え、室温にて一晩攪拌し続ける。反応混合液にNaHCO<sub>3</sub>水を加えAcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt (4:1v/v)流分により、アセテート(124) 17mg(0.03mmol,79%)を無色飴状物として得。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz})$   $\delta$  : 0.69(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.83(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.18(3H,d,  $J=6.7\text{Hz}$ ,21-H<sub>3</sub>), 1.33(3H,s,acetone-CH<sub>3</sub>), 1.48(3H,s,acetone-CH<sub>3</sub>), 1.97(3H,d,  $J=1.2\text{Hz}$ ,25-CH<sub>3</sub>), 2.09(3H,s,COCH<sub>3</sub>), 3.74-3.97(4H,m,OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.08-4.13(1H,m,2-H), 4.27(1H,brd,  $J=4.3\text{Hz}$ ,3-H), 4.48(1H,dd,  $J=1.2\text{Hz}$  and 3.1Hz,22-H), 5.19(1H,dd,  $J=3.1\text{Hz}$  and 6.1Hz,23-H), 6.62(1H,dd,  $J=1.2\text{Hz}$  and 6.1Hz,24-H).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*Z*)-23-(1-Ethoxyethoxy)-6-ethylenedioxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-5 $\alpha$ -cholest-24(25)-eno-26,22-lactone(125)**

アルコール(123) 102mg(0.19mmol)を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1mlに溶解させ、氷冷下 ethyl vinyl ether 0.2ml(1.88mmol)、次いでPPTS を触媒量加え、室温にて2時間攪拌し続ける。反応混合液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出し、NaHCO<sub>3</sub>水及びNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(3:1v/v)流分により、不飽和ラクトン(125) 106mg(0.17mmol,94%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 1700(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.70(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.83(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.19(1.5H,t, $J$ = 6.7Hz,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.20(1.5H,t, $J$ = 6.7Hz,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.20(1.5H,d, $J$ = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.21(1.5H,d, $J$ = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>), 1.31(3H,s,acetone-CH<sub>3</sub>), 1.31(1.5H,d, $J$ = 5.5Hz, OCH CH<sub>3</sub>O), 1.32(1.5H,d, $J$ = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O), 1.48(3H,s,acetone-CH<sub>3</sub>), 1.95 (3H,d, $J$ = 1.2Hz,25-CH<sub>3</sub>), 3.44-3.61(2H,m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.72-3.95(4H,m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.02-4.18(2H,m,2-H,23-H), 4.26(1H,brd, $J$ = 4.3Hz,3-H), 4.37(0.5H,d,  $J$ = 3.7Hz,22-H), 4.40(0.5H,d, $J$ = 3.7Hz,22-H), 4.81(1H,q, $J$ = 5.5Hz, OCH CH<sub>3</sub>O), 6.61(0.5H,dd, $J$ = 1.8Hz and 5.5Hz,24-H), 6.66(0.5H,dd, $J$ = 1.8Hz and 5.5Hz,24-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>36</sub>H<sub>56</sub>O<sub>8</sub> : 616.3975(M<sup>+</sup>). Found : 616.3976(M<sup>+</sup>).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*,25*S*)-23-(1-Ethoxyethoxy)-6-ethylenedioxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-5 $\alpha$ -ergostano-26,22-lactone(126)**

CuI 167mg(0.88mmol)を無水ether 3mlに懸濁させ、Ar気流下・10℃にて MeLi 1.1ml(1.4M solution in diethyl ether,1.65mmol)をゆっくり滴下し、同温にて約1時間攪拌後不飽和ラクトン(125) 200mg(0.33mmol)を無水etherに溶解した溶液を加える。更に同温にて1時間攪拌した後、NH<sub>4</sub>Cl水を加えether抽出

を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt (3:1v/v)流分により、1,4-付加体(126) 174mg(0.28mmol,85%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 1700(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.70(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.83(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.15-1.27 (12H,m,21-H<sub>3</sub>,24-CH<sub>3</sub>,25-CH<sub>3</sub>,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29(1.5H,d, $J$  = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O), 1.30(1.5H,d, $J$  = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O), 1.33(3H,s,acetone-CH<sub>3</sub>), 1.48 (3H,s,acetone-CH<sub>3</sub>), 3.44-3.57(2H,m,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.47(0.5H,s,23-H), 3.70 (0.5H,s,23-H), 3.72-3.95(4H,m,OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.05-4.15(1H,m,2-H), 4.15 (0.5H,s,22-H), 4.21(0.5H,s,22-H), 4.26(1H,d, $J$  = 4.3Hz,3-H), 4.72(0.5H,q, $J$  = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O), 4.76(0.5H,q, $J$  = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>37</sub>H<sub>60</sub>O<sub>8</sub> : 632.4282(M<sup>+</sup>). Found : 632.4295(M<sup>+</sup>).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*,25*S*)-23-Acetoxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-6-oxo-5 $\alpha$ -ergostano-26,22-lactone(127)**

1,4-付加体(126) 30mg(0.05mmol)をacetone 3mlに溶解させ、氷冷下p-TsOH 9mg(0.05mmol)を加え、同温にて約1時間攪拌し続けた後、NaHCO<sub>3</sub>水を加え多量のAcOEtで抽出する。溶媒層を留去して得られる残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2mlに溶解させ、氷冷下Et<sub>3</sub>N 0.007ml及びAc<sub>2</sub>O 0.008mmlを加え同温にて約30分間攪拌した後、NaHCO<sub>3</sub>水を加えAcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(3:1v/v)流分によりアセテート(127) 19mg (0.03mmol,70%) を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 1730(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.68(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.83(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.11(3H,d,

$J = 6.7\text{Hz}$ , 21-H<sub>3</sub>), 1.20(3H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , CH<sub>3</sub>), 1.24(3H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , CH<sub>3</sub>), 1.33(3H, s, acetonide-CH<sub>3</sub>), 1.48(3H, s, acetonide-CH<sub>3</sub>), 2.07(3H, s, COCH<sub>3</sub>), 3.70-4.00 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.00-4.20(1H, m, 2-H), 4.27(2H, brs, 3-H and 22-H), 4.81(1H, t,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 23-H).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>35</sub>H<sub>54</sub>O<sub>8</sub> : 602.3817(M<sup>+</sup>). Found : 602.3817(M<sup>+</sup>).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*,25*S*)-23-(1-Ethoxyethoxy)-6-ethylenedioxy-22,26-dihydroxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-5 $\alpha$ -ergostane(128)**

1,4-付加体(126) 1.2g(1.90mmol)を無水ether 12mlに溶解させ、Ar気流下 LiAlH<sub>4</sub> 144mg(3.80mmol)をゆっくり加え、室温にて約3時間攪拌し続ける。反応混合液にetherを加え、20%-NaOH水 0.3mlをゆっくり滴下し、約30分間攪拌後、無機物を濾過し、溶媒層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(3:1v/v)流分により、ジオール(128) 1.2g(1.84mmol, 97%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3400(OH).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.67(3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 0.83(3H, s, 19-H<sub>3</sub>), 0.86(1.5H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , CH<sub>3</sub>), 0.88(1.5H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , CH<sub>3</sub>), 0.89(1.5H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , CH<sub>3</sub>), 0.91(1.5H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , CH<sub>3</sub>), 0.97(3H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 21-H<sub>3</sub>), 1.24(1.5H, t,  $J = 6.7\text{Hz}$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26(1.5H, t,  $J = 6.7\text{Hz}$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33(3H, s, acetonide-CH<sub>3</sub>), 1.34(1.5H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , OCHCH<sub>3</sub>O), 1.36(1.5H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , OCHCH<sub>3</sub>O), 1.48(3H, s, acetonide-CH<sub>3</sub>), 3.40-4.00(10H, m, 22-H, 23-H, 26-H<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> and OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.03-4.20(1H, m, 2-H), 4.27(1H, brd,  $J = 3.7\text{Hz}$ , 3-H), 4.58(0.5H, q,  $J = 5.5\text{Hz}$ , OCHCH<sub>3</sub>O), 4.88(0.5H, q,  $J = 5.5\text{Hz}$ , OCHCH<sub>3</sub>O)

MS  $m/z$  calcd. C<sub>37</sub>H<sub>64</sub>O<sub>8</sub> : 621.4365(M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>). Found : 621.4365(M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>).



**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*,25*S*)-23-(1-Ethoxyethoxy)-6-ethylenedioxy-22-hydroxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-26-methylsulfonyloxy-5 $\alpha$ -ergostane(129)**

ジオール(128) 60mg(0.09mmol)を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.6mlに溶解させ、Et<sub>3</sub>N 11mg(0.10mmol)を加える。氷冷下MsCl 12mg(0.10mmol)を加え、同温にて約10分間攪拌し続けた後、NaHCO<sub>3</sub>水を加えCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去することによりcrudeのメシレート(129)を得。本品は不安定なため一部をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(4:1v/v)流分によりメシレートを得。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.66(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.83(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 0.94(3H,d,  $J$  = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 1.01(6H,d, $J$  = 6.7Hz, CH<sub>3</sub> and CH<sub>3</sub>), 1.26(3H,t,  $J$  = 6.7Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.30(3H,d,  $J$  = 4.9Hz, OCHCH<sub>3</sub>O), 1.33(3H,s,acetone-CH<sub>3</sub>), 1.48(3H,s,acetone-CH<sub>3</sub>), 3.01(3H,s,SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.70-4.03(8H,m,22-H, 23-H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> and OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.05-4.25(3H,m,2-H and 26-H<sub>2</sub>), 4.27(1H, brs, 3-H), 5.05(0.5H,q, $J$  = 4.9Hz,OCHCH<sub>3</sub>O), 5.13(0.5H,q, $J$  = 4.9Hz,OCHCH<sub>3</sub>O).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*)-23-(1-Ethoxyethoxy)-6-ethylenedioxy-22-hydroxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-5 $\alpha$ -ergostane(130)**

上記のメシレート(129)を無水ether 12mlに溶解させ、Ar気流下LiAlH<sub>4</sub> 6mg(0.16mmol)を加える。約3時間攪拌した後、応混合液にetherを加え、20%-NaOH水 0.03mlをゆっくり滴下する。約30分間攪拌後、無機物を濾過し、溶媒層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt (4:1v/v)流分により、アルコール(130) 46mg(0.07mmol,83% from(128))を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3400(OH).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.66(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.83(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 0.87(3H,d,

$J = 6.7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 0.90(3H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 0.95(3H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.01(3H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.26(3H, t,  $J = 6.7\text{Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.31(3H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ,  $\text{OCHCH}_3\text{O}$ ), 1.33(3H, s, acetonide- $\text{CH}_3$ ), 1.48(3H, s, acetonide- $\text{CH}_3$ ), 3.70-4.03(8H, m, 22-H, 23-H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  and  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.05-4.17(1H, m, 2-H), 4.27(1H, brd,  $J = 4.3\text{Hz}$ , 3-H), 5.03(0.5H, q,  $J = 4.9\text{Hz}$ ,  $\text{OCHCH}_3\text{O}$ ), 5.12(0.5H, q,  $J = 4.9\text{Hz}$ ,  $\text{OCHCH}_3\text{O}$ ).

MS  $m/z$  calcd.  $\text{C}_{37}\text{H}_{64}\text{O}_7$  : 560.4438( $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ). Found : 560.4432( $\text{M}^+ - \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*)-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,22,23-Tetrahydroxy-5 $\alpha$ -ergostan-6-one  
(castasterone)(36)**

アルコール(130) 124mg(0.20mmol)をTHF 2mlに溶解させ、10%-HCl水1mlを滴下し、約3時間還流する。反応混合液にNaCl水を加え $\text{CHCl}_3$ 抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt流分により、結晶を得。本品を $\text{CHCl}_3$ -MeOHにより再結晶を行うことにより、mp 259~260°C [lit.<sup>42)</sup>258-260°C ; lit.<sup>43)</sup>259-261°C ; lit.<sup>44)</sup>252-255°C ; の無色針状晶として castasterone (36) 87mg(0.19mmol, 94%)を得。  
本品の各種機器データは文献の値と完全に一致したことにより、その構造及び立体化学を決定した。

## 第3章第4節

### 第2章第3節の実験

(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*)-23-(1-Ethoxyethoxy)-6-ethylenedioxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-25-methyl-5 $\alpha$ -ergostano-26,22-lactone(131)

Diisopropylamine 0.2ml(1.46mmol)を無水THF 1mlに溶解させ、N<sub>2</sub>気流下氷冷下にて*n*-BuLi 0.8ml(1.6M solution in hexane,1.2mmol)をゆっくり滴下し、同温にて約20分間攪拌し続ける。次に1,4-付加体(126) 308mg(0.49mmol)を無水THF 1mlに溶かした溶液を -78℃にて滴下した後、ゆっくりと温度を -20℃まで上げる。再び-78℃にし、MeI 0.05ml(0.73mmol)をゆっくり滴下し徐々に0℃に戻す。反応混合液にNaCl水を加え、AcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt (3:1v/v) 流分により、 $\alpha,\alpha$ -ジメチルラクトン(131) 292mg(0.45mmol,93%)を無色油状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 1710(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.69 (3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.83(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.03(3H,d,*J* = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 1.12(3H,d,*J* = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 1.16 and 1.32(6H,s,COC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.2(3H,t,*J* = 6.7Hz,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.31(3H,d,*J* = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O), 1.32 and 1.48(6H,s,C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.4-4(7H,m,23-H,OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> and OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.4-4.2(1H,m,2-H), 4.26(1H,brd,*J* = 4.3Hz,3-H), 4.5 and 4.56(1H,d, *J* = 4.3Hz,22-H), 4.71 and 4.73(1H,q,*J* = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O).

MS *m/z* calcd. C<sub>38</sub>H<sub>62</sub>O<sub>8</sub> : 646.4445(M<sup>+</sup>). Found : 646.4447(M<sup>+</sup>).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*)-23-(1-Ethoxyethoxy)-6-ethylenedioxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-25-methyl-5 $\alpha$ -ergostane-22,26-diol(132)**

$\alpha,\alpha$ -ジメチルラクトン(131) 67mg(0.10mmol)を無水ether 6mlに溶解させ、Ar気流下LiAlH<sub>4</sub> 8mg(0.20mmol)を加え、室温にて約3時間攪拌し続ける。反応混合液にetherを加え、20%-NaOH水 0.3mlをゆっくり滴下し、約30分間攪拌後、無機物を濾過し、溶媒層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(3:1v/v)流分により、ジオール(132) 57mg(0.08mmol,84%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3400(OH).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.67 and 0.68(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.84(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 0.85-1.3(15H,m,4 $\times$ CH<sub>3</sub> and OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33 and 1.48(6H,s,C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.36 and 1.43(3H,d, $J$  = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O) , 3.2-4(10H,m,22-H,23-H,26-H<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> and OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.04-4.2(1H,m,2-H), 4.27(1H,brd, $J$  = 3.7Hz, 3-H), 4.71 and 5.02(1H,q, $J$  = 5.5Hz,OCHCH<sub>3</sub>O).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>38</sub>H<sub>66</sub>O<sub>8</sub> : 635.4521(M<sup>+</sup>·CH<sub>3</sub>). Found : 635.4520(M<sup>+</sup>·CH<sub>3</sub>).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*)-6-Ethylenedioxy-22,23-ethylidenedioxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-25-methyl-5 $\alpha$ -ergostan-26-ol(133)**

ジオール(132) 32mg(0.05mmol)をacetone 2mlに溶解させ、p-TsOH 3mgを加え、室温にて約1時間攪拌し続けた後、NaCl水を加えAcOEtで抽出する。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(4:1v/v)流分によりアセタール(133) 23mg(0.04mmol,80%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3450(OH).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.67(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.78 and 0.89(3H,s,CH<sub>3</sub>),

0.83 and 0.93(3H,d, $J = 6.7\text{Hz}$ ,CH<sub>3</sub>), 0.84(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 0.89 and 1.01(3H,d, $J = 6.7\text{Hz}$ ,CH<sub>3</sub>), 1.03 and 1.08(3H,s,CH<sub>3</sub>), 1.28 and 1.32(3H,d, $J = 4.9\text{Hz}$ ,OCHCH<sub>3</sub>O), 1.33 and 1.48(6H,s,C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-4.2(9H,m,2-H,22-H,23-H,26-H<sub>2</sub>, and OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.27(1H,brd, $J = 3.7\text{Hz}$ ,3-H), 4.99 and 5.17(1H,q, $J = 4.9\text{Hz}$ ,OCHCH<sub>3</sub>O).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>36</sub>H<sub>60</sub>O<sub>7</sub> : 604.4339(M<sup>+</sup>). Found : 604.4339(M<sup>+</sup>).

***O*-(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*)-6-Ethylenedioxy-22,23-ethylidenedioxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-25-methyl-5 $\alpha$ -ergostan-26-yl *S*-methyl dithiocarbonate(134)**

アセタール(133) 150mg(0.25mmol)をDMF 1mlに溶解させ、CS<sub>2</sub> 2ml (0.03mol)及びDBN 0.12ml(0.99mmol)を加え室温にて約1時間攪拌し続ける。室温にてMeI 2ml(0.03mol)を加え室温にて約1時間攪拌し続けた後、水に注ぎAcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(4:1v/v)流分によりエステル(134) 99mg(0.22mmol,89%)を無色油状物として得。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.66(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.83(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 0.93(3H,d, $J = 6.7\text{Hz}$  CH<sub>3</sub>), 0.96(3H,d, $J = 6.7\text{Hz}$ ,CH<sub>3</sub>), 1.02(3H,s,CH<sub>3</sub>), 1.06(3H,s,CH<sub>3</sub>), 1.3(3H,d, $J = 4.9\text{Hz}$ ,OCHCH<sub>3</sub>O), 1.33 and 1.48(6H,s,C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.6-4 (6H,m,22-H,23-H, and OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4-4.2(1H,m,2-H), 4.27(1H,brs,3-H), 4.29 and 4.56(2H,d, $J = 11\text{ Hz}$ ,CH<sub>2</sub>OC(S)), 5.11(1H,q, $J = 4.9\text{Hz}$ ,OCHCH<sub>3</sub>O). MS  $m/z$  calcd. C<sub>38</sub>H<sub>62</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> : 694.3937(M<sup>+</sup>). Found : 694.3944(M<sup>+</sup>).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*)-6-Ethylenedioxy-22,23-ethylidenedioxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-25-methyl-5 $\alpha$ -ergostane(135)**

エステル(134) 200mg(0.29mmol)をtoluene 16mlに溶解させ、触媒量のAIBN及びtributyltin hydride 0.16ml(0.58mmol)を加え約30分間還流しながら攪拌し続ける。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(5:1v/v)流分によりアセタール(135) 126mg(0.21mmol,74%)を無色油状物として得。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz}) \delta$  : 0.67 and 0.74(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.84(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 0.84 and 0.88(3H,d, $J$ = 6.7Hz CH<sub>3</sub>), 0.91 and 0.93(9H,s,(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.92 (3H,d, $J$ = 6.1Hz,CH<sub>3</sub>), 1.3 and 1.34(3H,d, $J$ = 4.9Hz,OCHCH<sub>3</sub>O), 1.32 and 1.48 (6H,s,C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.6-4.2(7H,m,2-H,22-H,23-H and OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.27(1H,brd, $J$ = 3.7Hz,3-H), 4.72 and 5.12(1H,q, $J$ = 4.9Hz,OCHCH<sub>3</sub>O).

MS  $m/z$  calcd. C<sub>36</sub>H<sub>60</sub>O<sub>6</sub> : 588.4387(M<sup>+</sup>). Found : 588.4385(M<sup>+</sup>).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*)-22,23-Ethylidenedioxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihydroxy-25-methyl-5 $\alpha$ -ergostan-6-one(136)**

アセタール(135) 90mg(0.15mmol)をTHF 5mlに溶解させ、10%-HCl水 1mlを滴下し、約10分間攪拌し続ける。反応混合液にNaCl水を加えAcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(1:1v/v)流分により、ジオール(136) 62mg(0.12mmol,80%)を無色飴状物として得。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz}) \delta$  : 0.67(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.74 and 0.76(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 0.85 and 0.89(3H,d, $J$ = 6.7Hz CH<sub>3</sub>), 0.91 and 0.93(9H,s,(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.93 and 1.02(3H,d, $J$ = 6.1Hz,CH<sub>3</sub>), 1.31 and 1.35(3H,d, $J$ = 4.9Hz,OCHCH<sub>3</sub>O), 3.68 and 4.02(2H,d, $J$ = 8.5Hz,22-H,23-H), 3.7-3.9(1H,m,2-H), 4.06(1H,brs,3-H)

FABMS  $m/z$  505( $M^{++1}$ ).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*S*)-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,22,23-Tetrahydroxy-25-methyl-5 $\alpha$ -ergostan-6-one (25-Methylcastasterone)(137)**

ジオール(136) 20mg(0.04mmol)をAcOH 4ml及び水 1mlに溶解させ、約1時間還流する。放冷後AcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt 流分により 25-methylcastasterone(137) 16mg(0.03mmol,84%)を得。本品をMeOHにより再結晶を行うことにより、mp 249~250°C [lit.<sup>40)</sup>251-253°C] ; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>29</sup> +13.4(*C*0.24,MeOH) [lit.<sup>40)</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> +14.3(*C*0.11,MeOH)] の結晶として得。本品の各種機器データは文献<sup>40)</sup>のそれと一致したことにより、その構造及び立体化学を決定した。

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*)-23-(1-Ethoxyethoxy)-6-ethylenedioxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-24-phenyl-5 $\alpha$ -cholestano-26,22-lactone(138)**

CuI 417mg(2.19mmol)を無水ether 5mlに懸濁させ、Ar気流下・10°CにてPhLi 2.3ml(4.06mmol)をゆっくり滴下し、同温にて約1時間攪拌後不飽和ラクトン(125) 500mg(0.81mmol)を無水ether 5mlに溶解した溶液を加える。更に同温にて1時間攪拌した後、NaCl水を加えAcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(5:1v/v)流分により、ラクトン(138) 442mg(0.64mmol,79%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu$ <sub>max</sub><sup>CHCl<sub>3</sub></sup> cm<sup>-1</sup> : 1700(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.57(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.8(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 1.2 and 1.22(6H,d, $J$  = 6.7Hz,21-H<sub>3</sub>,25-CH<sub>3</sub>), 1.3 and 1.32(3H,t, $J$  = 6.7Hz, OCH<sub>2</sub>

$\text{CH}_3$ ), 1.32 and 1.48(6H,s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.41 and 1.42(3H,d, $J=4.9\text{Hz}$ ,  $\text{OCHCH}_3$ ), 3.2-4.0(8H,m,23-H,24-H, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.0-4.2(1H,m, 2-H), 4.25(1H, brd, $J=4.3\text{Hz}$ ,3-H), 4.35 and 4.39(1H,d, $J=2.4\text{Hz}$ ,22-H), 4.85 and 5.02(1H,q, $J=4.9\text{Hz}$ , $\text{OCHCH}_3\text{O}$ ), 7.1-7.4(5H,m,Ph).

MS  $m/z$  calcd.  $\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{O}_8$  : 694.4442( $\text{M}^+$ ). Found : 694.4435( $\text{M}^+$ ).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*)-23-(1-Ethoxyethoxy)-6-ethylenedioxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-24-phenyl-5 $\alpha$ -cholestane-22,26-diol(139)**

ラクトン(138) 282mg(0.41mmol)を無水ether 2mlに溶解させ、Ar気流下  $\text{LiAlH}_4$  31mg(0.82mmol)を加え、室温にて約3時間攪拌し続ける。反応混合液にetherを加え、20%-NaOH水 0.1mlをゆっくり滴下し、約30分間攪拌後、無機物を濾過し、溶媒層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(3:1v/v)流分により、ジオール(139) 256mg(0.37mmol,90%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3400(OH).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz})$   $\delta$  : 0.61 and 0.66(3H,s,18- $\text{H}_3$ ), 0.82 and 0.83(3H,s,19- $\text{H}_3$ ), 0.92 and 0.94(3H,d, $J=6.7\text{Hz}$ , $\text{CH}_3$ ), 1.18 and 1.19(3H,d, $J=6.7\text{Hz}$ , $\text{CH}_3$ ), 1.25 and 1.26(3H,t, $J=6.7\text{Hz}$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.32 and 1.47(6H,s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.43 and 1.49(3H,d, $J=5.5\text{Hz}$ , $\text{OCHCH}_3\text{O}$ ), 3-4(10H,m,22-H, 23-H,26- $\text{H}_2$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4-4.2(1H,m,2-H), 4.26(1H,brs,3-H), 4.75 and 5.01(1H,q, $J=5.5\text{Hz}$ , $\text{OCHCH}_3\text{O}$ ), 7.1-7.4(5H,m,Ph).

MS  $m/z$  calcd.  $\text{C}_{42}\text{H}_{66}\text{O}_8$  : 683.4521( $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ). Found : 683.4519( $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ).



**(20*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*)-6-Ethylenedioxy-22,23-ethylidenedioxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-24-phenyl-5 $\alpha$ -cholestan-26-ol(140)**

ジオール(139) 190mg(0.27mmol)をacetone 10mlに溶解させ、*p*-TsOH 15mgを加え、室温にて約1時間攪拌し続けた後、NaCl水を加えAcOEtで抽出する。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(4:1v/v)流分によりアセタール(140) 126mg(0.19mmol,71%)を無色飴状物として得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3420(OH).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.66(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.82(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 0.99(3H,d, *J* = 5.5Hz,CH<sub>3</sub>), 1.15(3H,d,*J* = 7.3Hz,CH<sub>3</sub>), 1.24(3H,d,*J* = 4.9Hz,OCHCH<sub>3</sub>O), 1.31 and 1.46(6H,s,C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.2 and 3.44(2H,dd,*J* = 4.3 and 11 Hz,CH<sub>2</sub>OH), 3.36(1H,d,*J* = 7.9Hz,22-H), 3.6-4(4H,m,OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4-4.2 (1H,m,2-H), 4.2(1H, *J* = 2.4Hz and 7.9Hz,23-H), 4.26(1H,brs,3-H), 5.14 (1H,q,*J* = 4.9Hz,OCHCH<sub>3</sub>O), 7.25-7.3(5H,m,Ph).

MS *m/z* calcd. C<sub>40</sub>H<sub>60</sub>O<sub>7</sub> : 637.4102(M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>). Found : 637.4096(M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*R*)-6-Ethylenedioxy-22,23-ethylidenedioxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-24-phenyl-5 $\alpha$ -cholestane(142)**

アセタール(140) 112mg(0.17mmol)を無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.2mlに溶解させ、Et<sub>3</sub>N 23mg(0.19mmol)を加える。氷冷下MsCl 20mg(0.10mmol)を加え、同温にて約10分間攪拌し続けた後、NaCl水を加えCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去することによりメシレート(141)を得。これを無水ether 36mlに溶解させ、LiAlH<sub>4</sub> 17 mg(0.46mmol)を加え、約1時間還流しながら攪拌し続ける。約3時間攪拌した後、応混合液にetherを加え、20%-NaOH水 0.03mlをゆっくり滴下する。約30分間攪拌後、無機物を濾過し、溶媒層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(4:1v/v)流分により、アセタール(142) 79mg(0.12mmol, 72% from(140))を得。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz}) \delta$  : 0.67(3H,s,18- $\text{H}_3$ ), 0.71(3H,d, $J=6.1\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 0.83(3H,s,19- $\text{H}_3$ ), 1.0(3H,d, $J=6.7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.11(3H,d, $J=6.7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.22(3H,d, $J=4.9\text{Hz}$ ,  $\text{OCHCH}_3\text{O}$ ), 1.32 and 1.47(6H,s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.38(1H,d, $J=7.9\text{Hz}$ , 22-H), 3.6-4.0(4H,m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.0-4.2(1H,m, 2-H), 4.2-4.3(2H,m, 3-H and 23-H), 5.12(1H,q, $J=4.9\text{Hz}$ ,  $\text{OCHCH}_3\text{O}$ ), 7.1-7.3(5H,m, Ph).

MS  $m/z$  calcd.  $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{O}_6$  : 636.4390( $\text{M}^+$ ). Found : 636.4393( $\text{M}^+$ ).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*R*)-22,23-Ethylidenedioxy-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -dihydroxy-24-phenyl-5 $\alpha$ -cholestan-6-one(143)**

アセタール(142) 75mg(0.12mmol)をTHF 4mlに溶解させ、氷冷下10%-HCl水1mlを滴下し、同温にて約30分間攪拌し続ける。反応混合液に $\text{NaHCO}_3$ 水を加えAcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt(1:1v/v)流分により、ジオール(143) 58mg(0.11mmol, 89%)を無色飴状物として得。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)(270\text{MHz}) \delta$  : 0.67(3H,s,18- $\text{H}_3$ ), 0.71(3H,d, $J=6.1\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 0.71(3H,s,19- $\text{H}_3$ ), 1.02(3H,d, $J=6.7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.11(3H,d, $J=6.7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.23(3H,d, $J=4.9\text{Hz}$ ,  $\text{OCHCH}_3\text{O}$ ), 2.66(1H,dd, $J=3.1$  and  $9.8\text{Hz}$ , 5-H), 3.38(1H,d, $J=7.9\text{Hz}$ , 22-H), 3.6-3.8(1H,m, 2-H), 4.03(1H,brd, $J=2.5\text{Hz}$ , 3-H), 4.22(1H,dd, $J=2.5\text{Hz}$  and  $7.9\text{Hz}$ , 23-H), 5.13(1H,q, $J=4.9\text{Hz}$ ,  $\text{OCHCH}_3\text{O}$ ), 7.2-7.3(5H,m, Ph).

MS  $m/z$  calcd.  $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_5$  : 552.3814( $\text{M}^+$ ). Found : 552.3814( $\text{M}^+$ ).

**(20*S*,22*R*,23*R*,24*R*)-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,22,23-Tetrahydroxy-24-phenyl-5 $\alpha$ -cholestan-6-one (24-Phenylbrassinone)(144)**

ジオール(143) 39mg(0.07mmol)をAcOEt 8ml及び水 2mlに溶解させ、約1時間還流する。放冷後AcOEt抽出を行う。溶媒層をNaCl水で洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、AcOEt流分により24-phenylbrassinone(144) 29mg(0.05mmol, 78%)を得。本品をetherにより再結晶を行うことにより、mp 134~135℃の板状晶として得。

$[\alpha]_D^{28} +4.32(c\ 0.53, CHCl_3)$ .

IR  $\nu_{max}^{CHCl_3}$  cm<sup>-1</sup> : 3580(OH) and 1705(CO).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)(270MHz)  $\delta$  : 0.67(3H,s,18-H<sub>3</sub>), 0.68(3H,d, $J$ = 6.1Hz, CH<sub>3</sub>), 0.75(3H,s,19-H<sub>3</sub>), 0.94(3H,d, $J$ = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 1.13(3H,d, $J$ = 6.7Hz,CH<sub>3</sub>), 2.65(1H,dd, $J$ = 2.4 and 12.2Hz,5-H), 3.09(1H,d, $J$ = 7.9Hz,22-H), 3.6-3.8(1H,m, 2-H), 4.02(1H,dd, $J$ = 2.4Hz and 7.9Hz,23-H), 4.04(1H,d, $J$ = 2.4Hz,3-H), 7.2-7.3 (5H,m,Ph).

FABMS  $m/z$  527(M<sup>++1</sup>).

## 引用文献

- 1) L. F. Fieser, M. Fieser, "*Steroids*", Reinhold Publishing Corp, New York, 1959
- 2) K. Nakanishi, T. Goto, S. Ito, S. Natori, S. Nozoe,  
"*Natural Products Chemistry*", Kodansya/Academic Press, Tokyo/  
New York, vol.1, chapter6, 421(1974); vol.3, chapter4, 223 (1983);  
T. Kametani, H. Nemoto, *Tetrahedron*, 37, 3 (1981);  
D. Taub, "*The Total Synthesis of Natural Product*", ed. by J. ApSimon,  
John Wiley and sons, New york, 1, (1984)
- 3) C. H. Heathcock, "*Asymmetric Synthesis*", ed. by J.D.Morrison, Academic  
Press Inc., vol3, chapter 2, 111 (1984)  
D. M. Piatak, J. Wicha, *Chem. Rev.*, 78, 199 (1978);  
J. Redpath, F. J. Zeelen, *Chem. Soc. Rev.*, 12, 75 (1983)
- 4) S.Hanessian, "*Total Synthesis of Natural Products: The Chiron  
Approach*", Pergamon Press, Oxford (1983)  
J. W. Scott, "*Asymmetric Synthesis*", vol.4, chapter1, eds.by  
J. D. Morrison, J. D. Scott, Academic Press, Orlando (1984)
- 5) S. Takano, K. Ogasawara, 有機合成化学協会誌, 40, 1037 (1982)  
J. Jurczak, S. Pikul, T. Baeur, *Tetrahedron*, 42, 447 (1986)  
C. Kibayashi, 有機合成化学協会誌, 48, 304 (1990)  
R. M.Hanson. *Chem. Rev.*, 91, 438 (1991)
- 6) B. Fraser-Reid, R. C. Anderson, "*Fortschritteder Chemie Organischer  
Naturstoffe*", vol.39, eds.by W. Herz, H.Griesbach, G. W. Kirby, Spriger  
Verlag, Wien, 1980  
A.Vasella, "*Modern Synthetic Methods*" vol.2, ed. by R.Schefford, Verlag,  
Frankfurt, 173(1980)  
T. Dinch, *Tetrahedron*, 40, 3161 (1984)
- 7) B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.*, 86, 795 (1986)

- 8) E. Glotter, *Nat. Prod. Rep.*, **8**, 415 (1991)
- 9) M. B. Ksebati, F. J. Schmitz, *J. Org. Chem.*, **53**, 3926 (1988)
- 10) M. Hirayama, K. Gamoh, N. Ikekawa *Chem. Lett.*, 491 (1982)
- 11) A. Perez-Medrano, P. Grieco, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 1057 (1991)
- 12) J. W. Mitchell, N. Mandava, J. F. Worlery, J. R. Plimmer, M. V. Smith, *Nature*, **225**, 1066 (1970)
- 13) T. Yokota, 植物の化学調節, **22**, 142 (1987)
- 14) Y. Kamuro, S. Takatsuto, 植物の化学調節, **23**, 142 (1988)
- 15) S. Fung, J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6580 (1980)
- 16) R. F. N. Hutchins, M. J. Thompson, J. A. Svoboda, *Steroids*, **15**, 113 (1970)
- 17) M. Okukado, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.*, 962 (1978)
- 18) M. Ishiguro, S. Takatsuto, M. Morisaki, N. Ikekawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 962 (1980)
- 19) M. J. Thompson, N. B. Mondava, W. J. Meudt, W. R. Lusby, D. W. Spauling, *Steroids*, **38**, 567 (1981)
- 20) K. Mori, M. Sakakibara, Y. Ikekawa, H. Ueda, K. Okada, T. Uemura, G. Yabuta, S. Kuwahara, M. Kondou, M. Minobe, S. Sogabe, *Tetrahedron*, **38**, 2099 (1982)
- 21) M. Sakakibara, K. Mori, *Argic. Biol. Chem.*, **47**, 663 (1983)
- 22) W. C. Still, H. Ohmizu, *J. Org. Chem.*, **46**, 5244 (1981)
- 23) H. Hayami, M. Sato, S. Kanemoto, Y. Morigawa, K. Oshima, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4491 (1983)
- 24) J. R. Donaubauer, A. M. Greavens, T. C. McMorris, *J. Org. Chem.*, **49**, 2833 (1984)
- 25) T. Kametani, T. Kato, M. Tsubuki, T. Honda *J. Am. Cem. Soc.*, **108**, 7055 (1986)
- 26) T. Kametani, M. Kigawa, M. Tsubuki, T. Honda *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1503 (1988)
- 27) K. Karuoka, T. Itoh, M. Sakurai, K. Nonoshita, H. Yamamoto,

- J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 3588 (1988)
- 28) D. M. Piatak, J. Wicha, *Chem. Rev.*, **78**, 199 (1978)
- 29) T. Takahashi, A. Ootake, H. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 69 (1984)
- 30) D. I. Rawson, B. K. Carpenter, H. M. R. Hoffmann,  
*J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1786 (1979)
- 31) H. D. Becker, A. Bjorg, E. Alder, *J. Org. Chem.*, **45**, 1596 (1980)
- 32) M. P. Georgiadis, E. A. Couladours, *J. Org. Chem.*, **51**, 2725 (1986)
- 33) I. Kirson, A. Cohen, A. Abraham  
*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2136 (1975)
- 34) E. J. Corey, S. G. Pyne, W.-G. Su, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4883 (1983)
- 35) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis*, 165 (1981)
- 36) S. Takatsuto, N. Yazawa, M. Ishiguro, M. Morizaki, N. Ikekawa,  
*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 139 (1984)
- 37) M. Aburatani, T. Takeuchi, K. Mori, *Synthesis*, 181 (1987)
- 38) D. W. Knight, D. C. Rustidge, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 679 (1981)
- 39) K. Mori, 有機合成化学協会誌, **43**, 849 (1985)  
T. Yokota, 植物の化学調節, **22**, 10 (1987)
- 40) K. Mori, T. Takeuchi, *Liebigs Ann. Chem.*, 815 (1988)
- 41) D. H. R. Barton, W. B. Motherwell, A. Stange, *Synthesis*, 743 (1981)
- 42) K. Mori, M. Sakakibara, K. Okada, *Tetrahedron*, **40**, 1767 (1984)
- 43) T. Yokota, M. Arima, N. Takahashi, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1275 (1982)
- 44) M. Anastasia, P. Ciuffreda, M. Del Puppo, A. Fiecchi,  
*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 383 (1983)

# 論文リスト

本論文は、学術雑誌に掲載された次の論文を基礎とするものである。

## 第 1 章

### A Facile Construction of Withanolide Side Chains: Synthesis of Minabeolide-3

Masayoshi Tsubuki, Kazuo Kanai, Katsuyuki Keino, Naoto Kakinuma,  
and Toshio Honda

*J. Org. Chem.*, **57**, 2930 (1992)

## 第 2 章第 1 節

### Stereocontrolled Synthesis of the Brassinolide Side Chain via a Pyranone Derivative

Tetsuji Kametani, Katsuyuki Keino, Masaharu Kigawa, Masayoshi  
Tsubuki, and Toshio Honda

*Tetrahedron Lett.*, **30**, 3141 (1989)

## 第 2 章第 2 節

### A Concise Stereoselective Synthesis of Castasterone

Toshio Honda, Katsuyuki Keino, and Masayoshi Tsubuki

*J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 650 (1990)

## 第 2 章第 3 節

### Stereoselective Synthesis of Plant-Growth-Regulating Steroids: Brassinolide, Castasterone, and Their 24, 25-Substituted Analogues

Masayoshi Tsubuki, Katsuyuki Keino, and Toshio Honda

*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2643 (1992)

参考論文

An Enantiocontrolled Synthesis of (-)-Malyngolide

Toshio Honda, Minako Imai, Katsuyuki Keino, and Masayoshi Tsubuki  
*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2677 (1990)

Total Assignment of the  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -NMR Spectra for TZT-1027 and Related Compounds

Hiroshi Uchida, Takashi Nishiyama, Katsuyuki Keino, Toshimi Seki,  
Koichi Miyazaki, Masafumi Shiraiwa  
*Chem. Pharm. Bull.*, 53 1190 (2005)