

Wittig 転位反応を用いた抗腫瘍活性サポニン  
OSW-1 の合成研究

松 尾 宗 一 郎

## 目次

総論	1
第一章 アリル 2-チオフェンメチルエーテル類の Wittig 転位反応	24
第二章 Wittig 転位反応による OSW-1 並びに その誘導体の合成研究	
第一節 チオフェンメチルエーテル系の Wittig 転位反応を用いる OSW-1 の全合成	28
第二節 チアゾールを側鎖に有する OSW-1 誘導体の合成研究	37
結論	43
謝辞	45
第三章 実験の部	
第一節 第一章の実験	46
第二節 第二章第一節の実験	56
第三節 第二章第二節の実験	69
引用文献	79
論文リスト	82

## 略号表

本論文においては以下の略号を使用する。

A-498	renal carcinoma cell
A-549	lung carcinoma cell
Ac	acetyl
AIBN	2,2'-azobis(isobutyronitrile)
Bn	benzyl
Bu	butyl
CAN	cerium(IV) ammonium nitrate
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEEA	diethylethanolamine
DEG	diethyleneglycol
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMP	dimethoxypropane
DMSO	dimethylsulfoxide
Et	ethyl
Glc	glucose
HeLa	cervix cell
HL-60	promyelocytic leukemia cell
HT-29	colon cancer cell
JurKat T	T-cell leukemia
MBz	<i>p</i> -methoxybenzoyl
MCF-7	breast adenocarcinoma cell
MCF-7ADR	adriamycin resistant breast adenocarcinoma cell
MCF-7R	multidrug resistant breast adenocarcinoma cell

MCPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
MOM	methoxymethyl
MTPA	methoxytrifluoromethylphenylacetyl
PACA	pancreatic cancer cell
PC-3	lung adenocarcinoma cell
Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
TPAP	tetrapropylammonium perruthenate
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
TTBP	tri-2,4,6- <i>t</i> -butylpyrimidine

## 総論

2007年現在、がんによる死者は日本の全死者数の30%を越えており、その割合は増え続けている。医学の進歩によって、より非侵襲的な治療も可能になってきてはいるが、一部のがんにしか適用されないために化学療法を行う例が多い。しかし、化学療法には強い副作用を伴うものもあり、患者のQOLは低下してしまう。そのため、新規な作用機序を持つ安全性の高い医薬品の開発が急務となっている。

近年、ステロイドサポニンには様々な薬理作用がある事が報告されている。例を挙げると、パルテロイドの血小板凝集抑制作用、コロソニン酸に見られる血糖降下作用、そして、セファロスタチン、リッタラジンに代表される抗がん作用などである。これらは新薬の開発の観点からも注目を浴びている。

コレスタングリコシドである OSW-1 [ $3\beta,16\beta,17\alpha$ -trihydroxy-cholest-5-en-22-one 16-O-4-O-methoxybenzoyl- $\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 3)-2-O-acetyl- $\alpha$ -L-arabinopyranoside] (Fig. 1) は、ユリ科の植物である *Ornithogalum saundersiae* から指田らによって単離された<sup>1)</sup>。

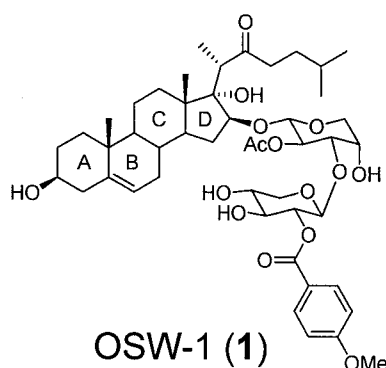
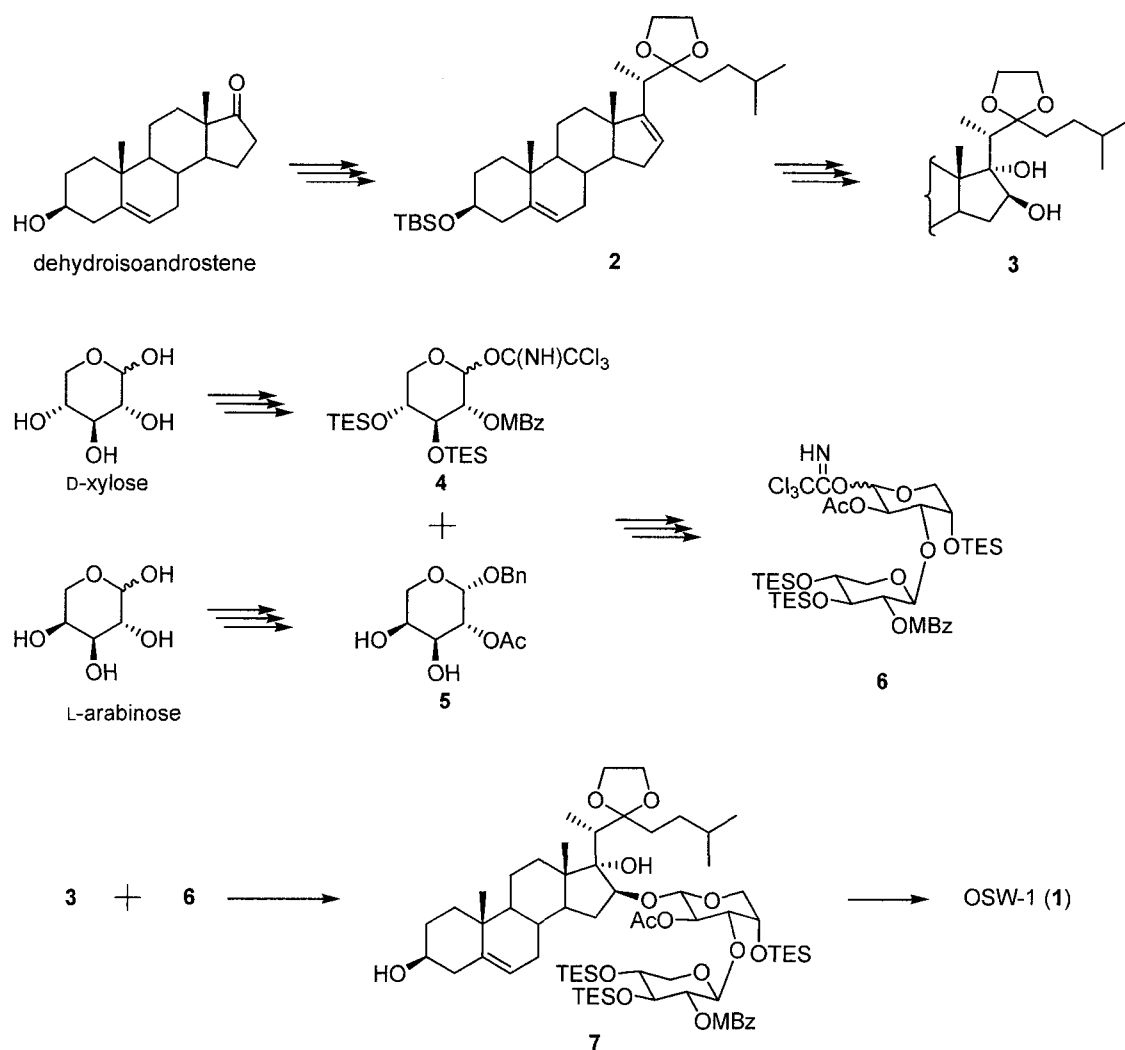


Fig. 1

OSW-1 はマイトマイシン C、シスプラチン、セファロスタチンやタキソールなどのすでに臨床で使用されている抗腫瘍薬よりも、*in vitro*

において 100 倍以上もの細胞増殖抑制作用を有しているにもかかわらず、正常細胞に対する細胞増殖抑制作用は、有効域の 10000 倍以上の濃度であるため、副作用の少ない抗がん剤として期待されている<sup>2)</sup>。さらに近年、治癒の見込める治療法が外科手術しかないすい臓がんに対して有効である事が報告されている。しかしながら、*in vivo* における正常細胞との選択性は低いため、誘導体合成研究や DDS の開発などが活発に展開されている。

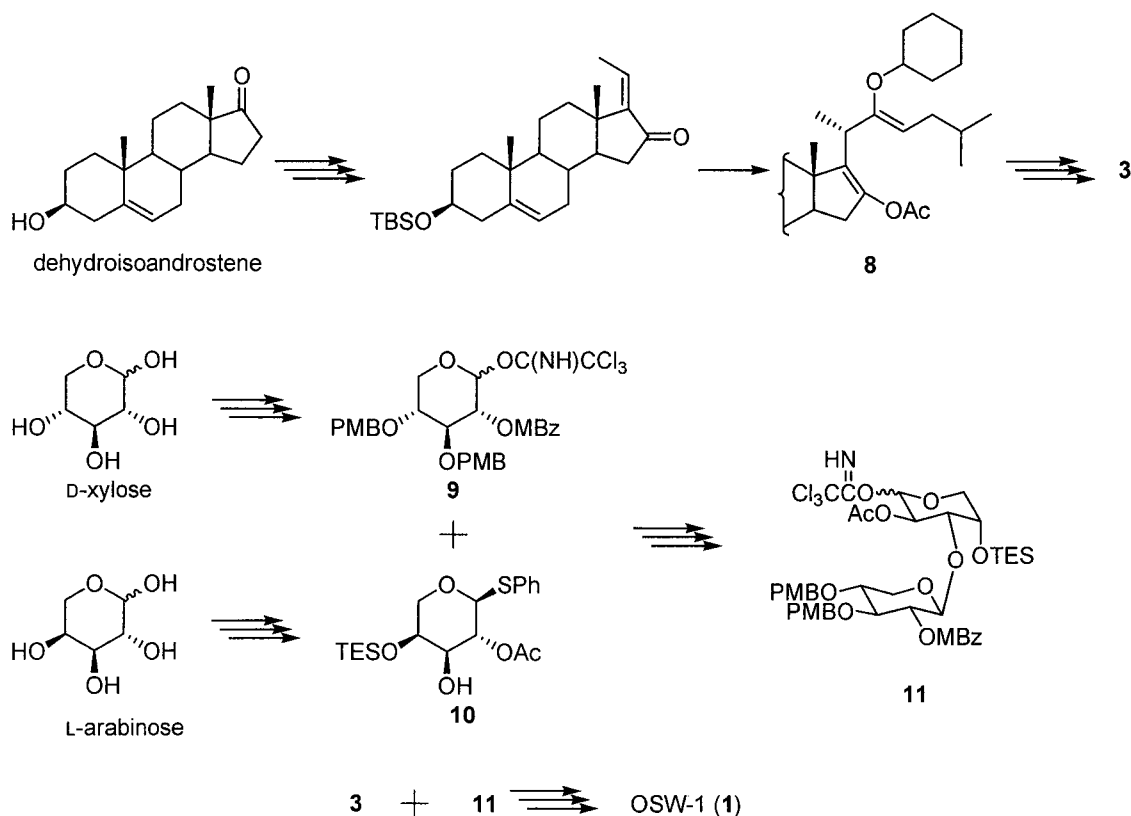
この 10 年間、OSW-1 の全合成と共に OSW-1 誘導体の合成研究が盛んに行われている。1999 年、Hui 等は OSW-1 の全合成に初めて成功した<sup>3)</sup>。その合成法は以下に示すとおりである (Scheme 1)。



Scheme 1

すなわち、dehydroisoandrosterone<sup>1</sup>を出発原料として、数工程で16-デヒドロ-22-オキソステロイド **2** に誘導した。その後、ジオール化、16位の酸化還元を経る事でトランスジオール **3** を合成し、ステロイドアグリコンとした。糖鎖は、D-xylose から保護、脱保護の工程を得てトリクロロアセトイミデート **4** に誘導した。また、L-arabinose から数工程かけてジオール **5** を誘導し、トリクロロアセトイミデート **4** とのグリコシル化を行い、官能基変換を行うことで、トリクロロアセトイミデート **6** を合成した。トランスジオール **3** とトリクロロアセトイミデート **6** によりグリコシル化した後、脱保護を行うことで、OSW-1の全合成を14工程、全収率5.7%で達成した。

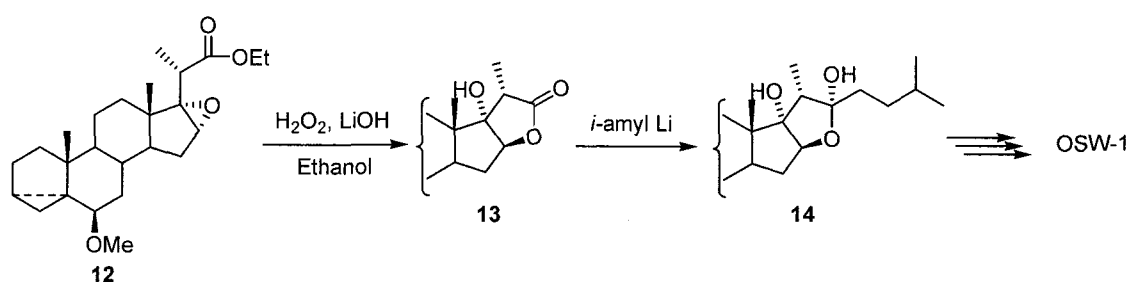
また、2001年に Jin らがより効率的な OSW-1 の合成を報告した<sup>4)</sup> (Scheme 2)。



Scheme 2

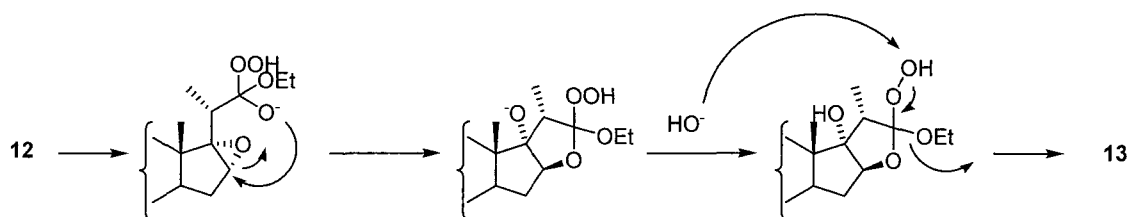
Hui らと同じく dehydroisoandrosteone を出発原料とし、数工程で  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンに誘導した。その後、 $\alpha$ -シクロヘキシルビニルアニオンを共役付加させ、ビニルアセテート **8** を合成した。さらに、 $\alpha$ -水酸化、16位のケトンの還元によってトランスジオール **3** の合成を達成し、グリコシル化、脱保護を経て OSW-1 の全合成を 13 工程、27.8% で達成した。また、糖鎖の合成も改良されている。Hui らの方法では高圧条件を要し、**4** と **5** のカップリングの際に位置選択性の問題があったが、これらの問題点が解決されると共に、収率も向上している。

2002 年、Morzycki らは、エポキシエステル **12** から塩基性条件下、過酸化水素水を用いる方法で 16,17-トランスジオール由来のラクトン **13** を構築して、イソアミルリチウムを導入することでラクツール **14** を合成し、そのままグリコシル化を行うことで OSW-1、及び数種の誘導体の全合成に成功した<sup>5)</sup> (Scheme 3)。



Scheme 3

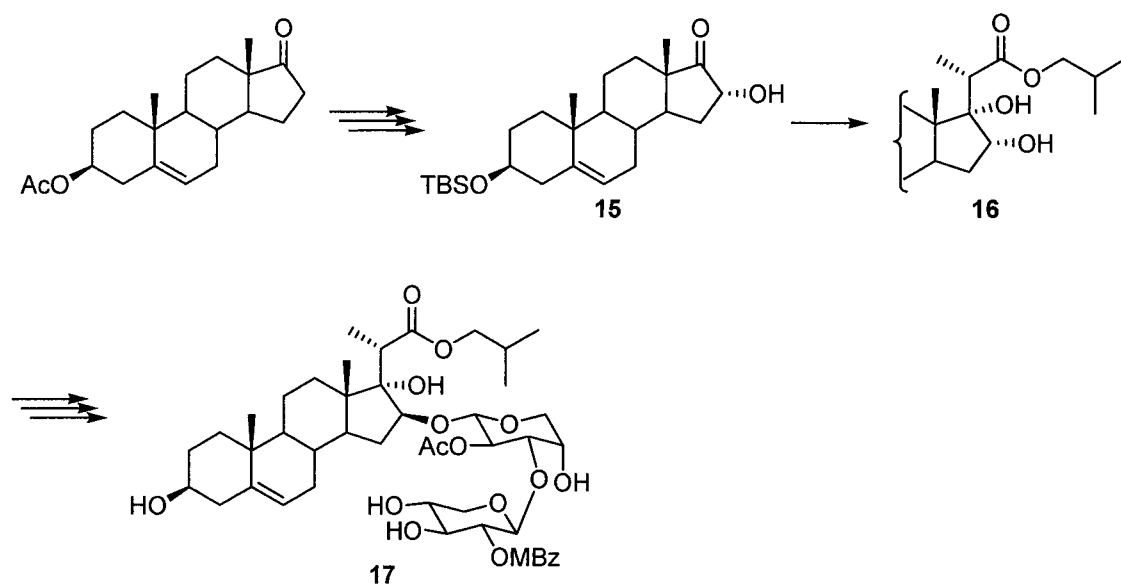
このエポキシドの開環は、以下のような反応機構が提唱されている<sup>6)</sup>(Scheme 4)。





### Scheme 4

Yuらは2004年、23-oxa-OSW-1と数種の誘導体合成に成功した<sup>7a)</sup>。すなわち、アンドロステロンアセテートより数工程で得られる $\alpha$ -ヒドロキシケトン **15** に対し、イソブチルプロピオネートをアルドール反応により縮合させて $\beta$ -ヒドロキシエステル **16** を合成し、官能基変換、グリコシル化を経て23-oxa-OSW-1 (**17**) の合成を達成した(Scheme 5)。



### Scheme 5

この際のアルドール反応の選択性であるが、Fig. 2 に示すように $\beta$ -face attackが優先し、さらに(*E*)-エノレートが優先してステロイドに攻撃するため高い選択性を発現するものと考察している。

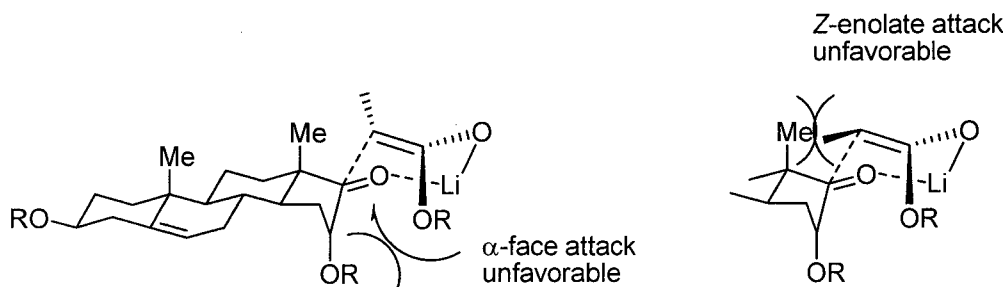
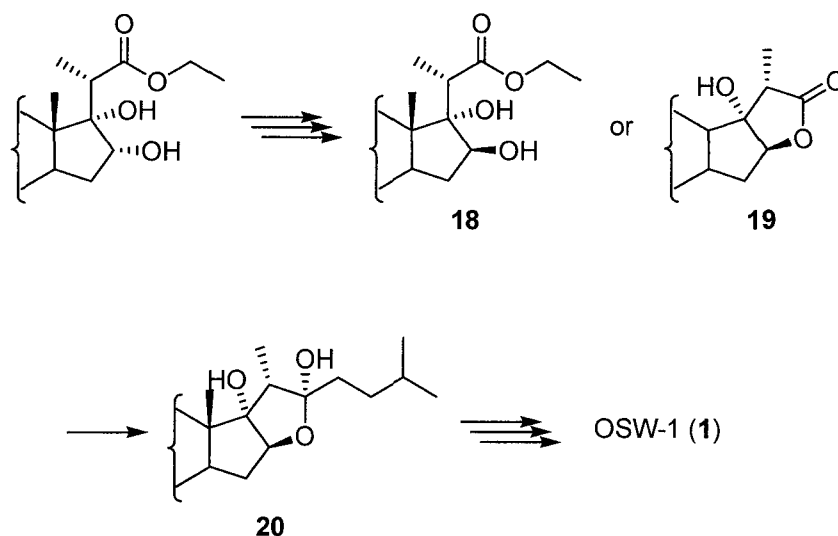


Fig. 2

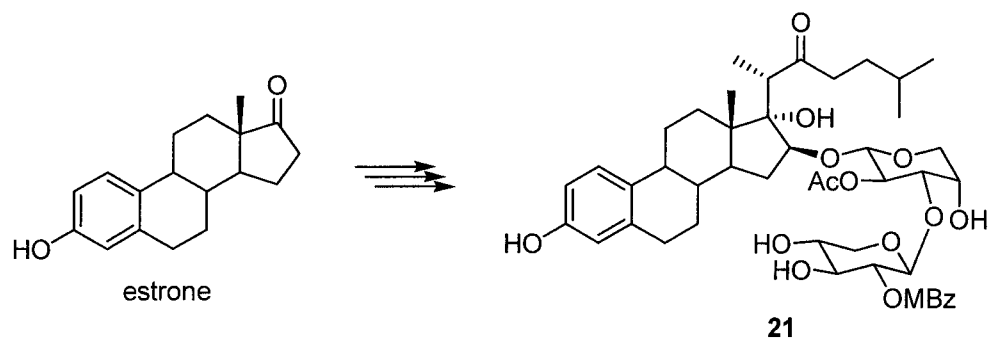
さらに Yu らは 2005 年、同様の方法により OSW-1 の合成、及び 10 種類以上の誘導体の合成にも成功した <sup>7b)</sup> (Scheme 6)。



Scheme 6

すなわち、ジヒドロキシエチルエステル **18** もしくはラクトン **19** に対してイソブチルリチウムを付加させてラクトールを合成し、還元、保護基の導入、グリコシル化、脱保護、酸化、脱保護の工程を経ることで OSW-1 の合成に成功した。また、側鎖に導入する基質として、イソアミルプロピオネート以外に、様々なエステル、チオエステル、アミドなどを導入して、多くの誘導体を合成し細胞毒性を比較した。結果は後述する。

2005 年、根本らは A 環が芳香環である OSW-1 誘導体を合成した <sup>8a)</sup>。すなわち、出発原料に estrone を用いて Hui らの方法を踏襲し、OSW-1 誘導体 **21** まで導くものである (Scheme 7)。さらに根本らは 2007 年、様々な糖鎖を有する誘導体を合成し、それらを用いて構造活性相関を検討した <sup>8b)</sup>。



Scheme 7

以上のように、OSW-1、及びその誘導体の合成研究は多くの化学者たちによって行われている。しかし、未だ側鎖に芳香環を有する OSW-1 誘導体、及び塩基性窒素を有する OSW-1 誘導体の報告例がない。そこで著者は、芳香環を有する OSW-1 として thiophene-OSW-1 を、塩基性窒素を有する OSW-1 誘導体として thiazole-OSW-1 の合成を目標とした。詳細は第二章で述べる。

続いて、OSW-1 の活性発現のメカニズムについて説明する。

Fuchs らによると、OSW-1 やセファロスタチン、リッタラジンなどの抗腫瘍性サポニンの細胞増殖抑制作用の発現には、16 位のグリコシド結合が開裂した後、22 位のケトンと脱水縮合して得られるオキシカルベニウムイオンが重要である事が示唆されている<sup>9)</sup> (Fig. 3)。

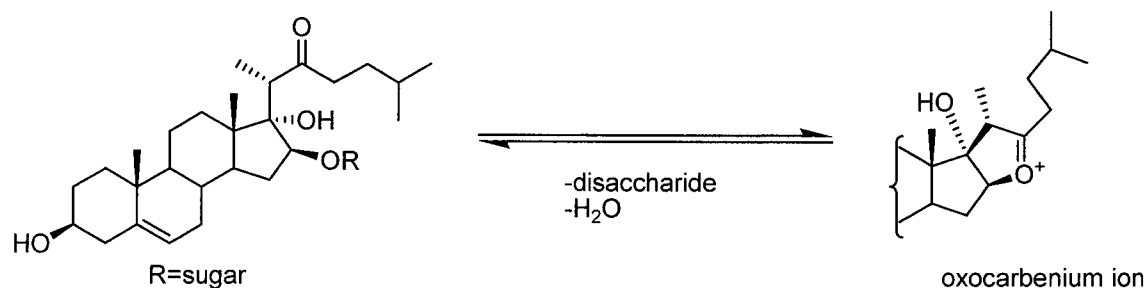


Fig. 3

これまでに、OSW-1 のステロイドアグリコンやその中間体、セファロスタチンやリッタラジンなどのステロイド、及びそれぞれのステロイド 2 量体が合成され (Fig. 4)、その活性が報告されているのでそれらの結果を Table 1 に示した。

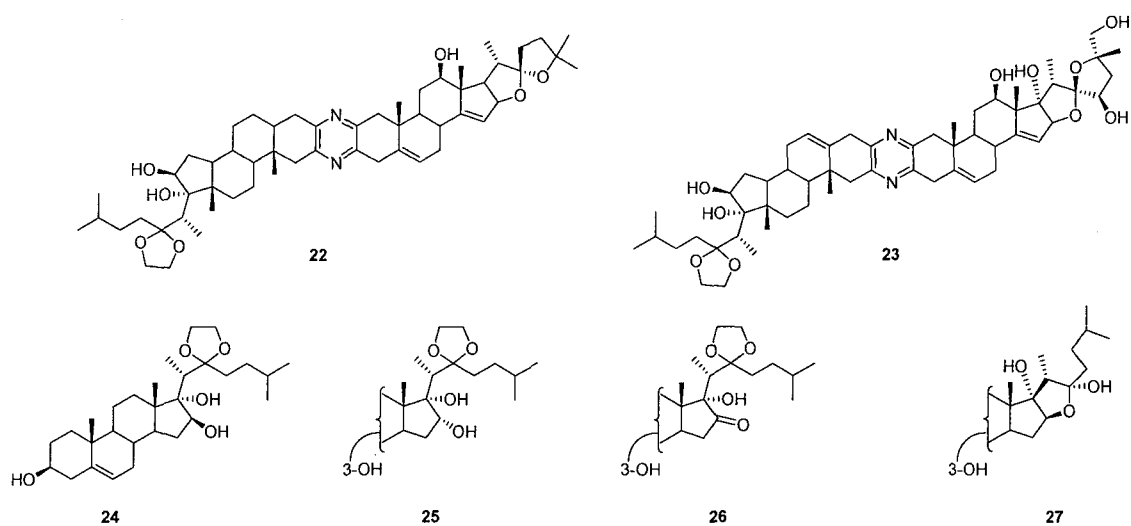


Fig. 4

Table 1 OSW-1 誘導体とその細胞毒性( $ED_{50}$   $\mu$  M)

compound	A-549	MCF-7R	HT-29	A-498	PC-3	PACA-2	MCF-7	MDF-7ADR
Adriamycin	$6.2 \times 10^{-3}$	0.60	$3.7 \times 10^{-2}$	$3.5 \times 10^{-3}$	$5.7 \times 10^{-2}$	$6.3 \times 10^{-3}$	$3.4 \times 10^{-3}$	1.5
<b>22</b>	0.10	1.0	>2.6	$3.1 \times 10^{-2}$	0.30	>2.2	NT	NT
<b>23</b>	$2.9 \times 10^{-3}$	0.62	0.22	$1.1 \times 10^{-3}$	$1.1 \times 10^{-2}$	$2.4 \times 10^{-2}$	NT	NT
<b>24</b>	0.34	1.6	0.58	$1.3 \times 10^{-2}$	0.40	1.2	NT	NT
<b>25</b>	13	71	3.0	1.7	39	6.4	2.4	28
<b>26</b>	17	6.5	2.1	2.4	43	23	5.6	13
<b>27</b>	37	140	0.44	9.2	0.24	0.75	150	45
Cephalostatin1	$2.0 \times 10^{-9}$	NT	$7.6 \times 10^{-7}$	$1.7 \times 10^{-8}$	$1.4 \times 10^{-7}$	$4.0 \times 10^{-8}$	$2.6 \times 10^{-6}$	$4.1 \times 10^{-4}$
OSW-1	$7.8 \times 10^{-10}$ <sup>3)</sup>	-	-	-	-	-	$7.0 \times 10^{-6}$ <sup>5)</sup>	-

すなわち、ステロイド 2 量体 **23** は細胞によって活性に幅があるものの、総じて Adriamycin と同程度の細胞毒性が発現した。**22** 位を保護したステロイドアグリコンであるトランスジオール **24** も、弱いながら細胞毒性が発現した。しかし、そのジアステレオマーであるシスジオール **25** は表記全ての細胞においてトランスジオール **24** よりも

作用は弱かった。また、**24** もしくは **25** の 16 位が酸化された化合物であるケトン **26** も、シスジオール **25** と同程度かやや強い細胞毒性があった。

これは、トランスジオール **24** およびケトン **26** はオキソカルベニウムイオンを形成しやすいのに対し、5,5-トランス体に縮環しなければならないシスジオール **25** はオキソカルベニウムイオンを形成しにくいいため、細胞毒性が発現できなかつたものと見られる。(Fig. 5)

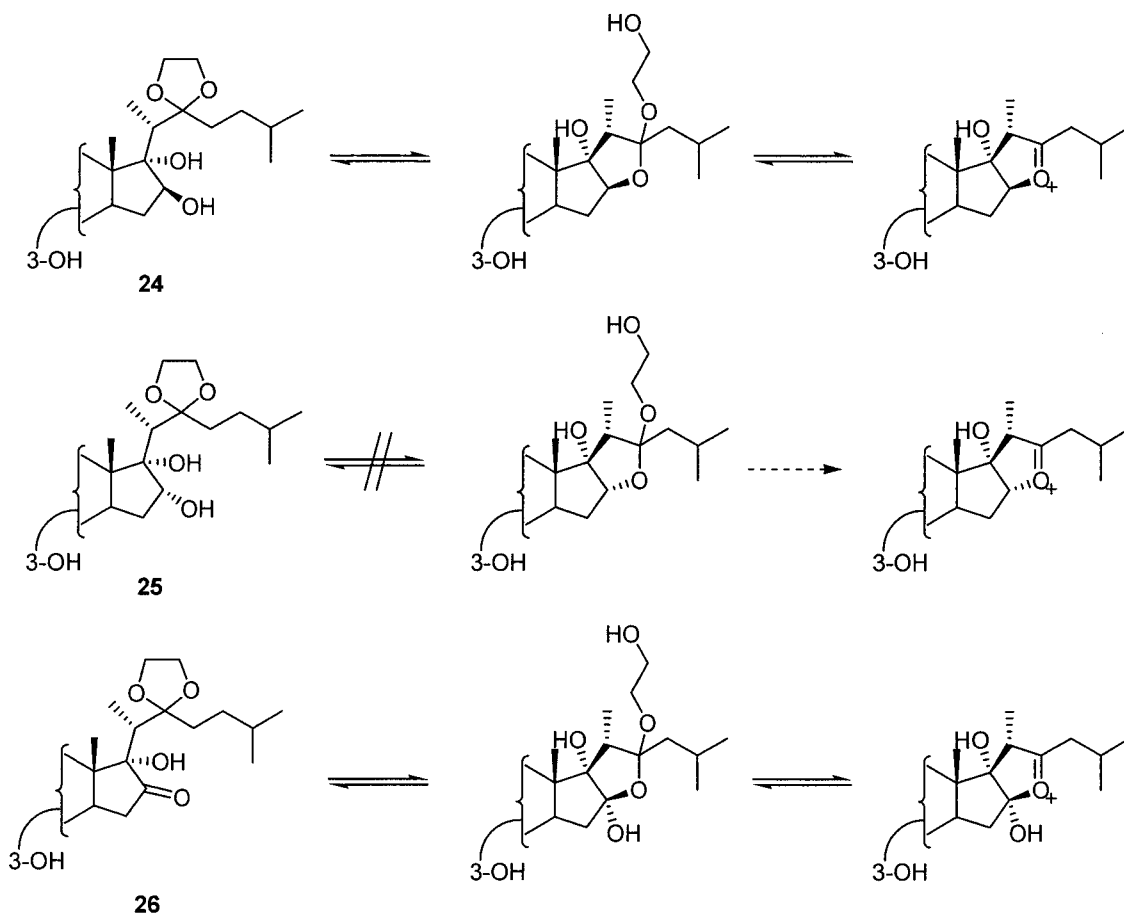


Fig. 5

ヘミケタール **27** は、OSW-1 のステロイドアグリコンであるが、オキソカルベニウムイオンを形成できるにもかかわらず、活性はシスジオール **25** と比べて同程度か低い。これは、オキソカルベニウムイオンが形成した後、Ferrier 型の脱離反応が進行し、さらにフラン環に変換されるためだと考えられる(Fig. 6)。

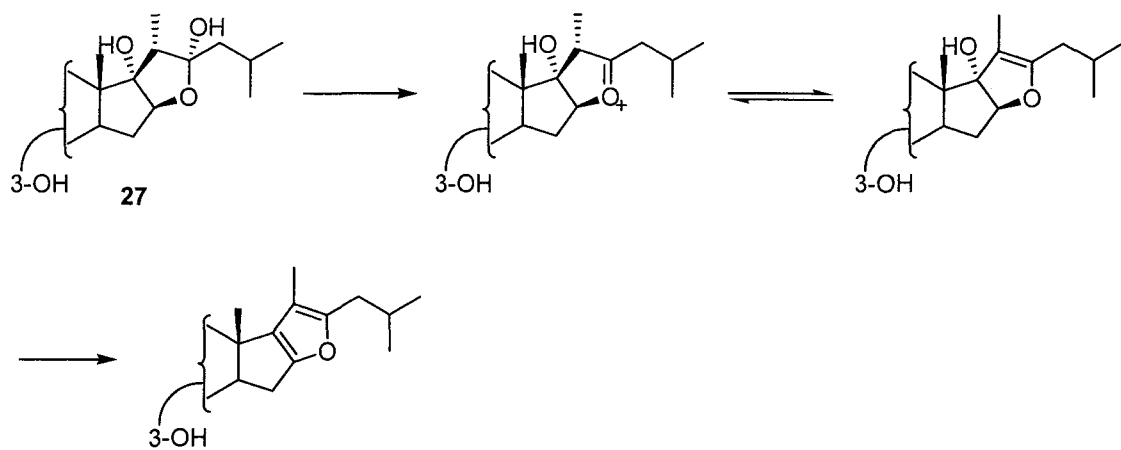


Fig. 6

3位および16位の糖鎖構造と細胞増殖抑制作用との相関研究も行われている (Fig. 7)。指田らは、HL-60細胞を用いた実験において OSW-1 の  $IC_{50}$  ( $\mu M$ ) は  $2.5 \times 10^{-4}$  であるが、糖鎖に存在する二つのアシル基を除去したヘプタオール **28** の  $IC_{50}$  ( $\mu M$ ) はそのおよそ 1000 倍の 0.19 となり、活性は減弱することを報告している<sup>10)</sup>。OSW-1 の 3 位の水酸基に glucose が結合した化合物 **29** では活性はほとんど変わらない<sup>11)</sup>。さらに、ステロイドアグリコンに対しておのこの糖を一つずつ結合させたモノサッカライド **30**, **31** においても、1000 倍以上の活性の差が見られた<sup>13)</sup>。

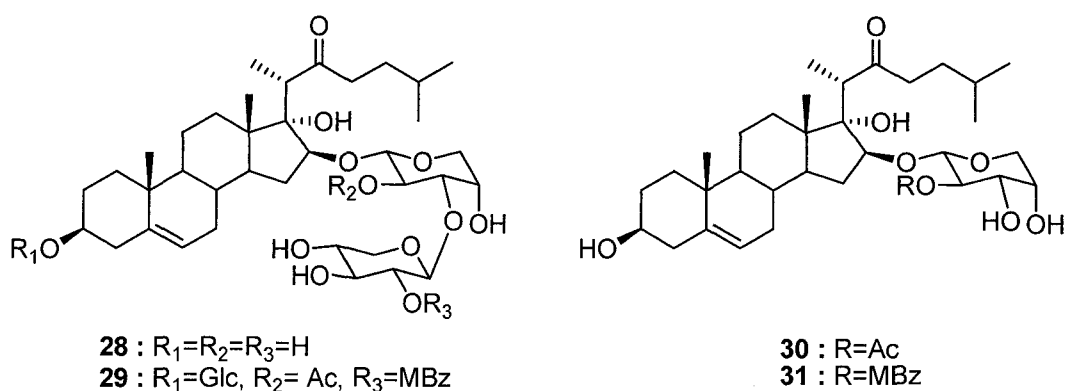


Fig. 7

Ding らは、aglycone 部分を hecogenin、androstene、digoxigenin、diosgenin、pregnene などの市販の化合物から容易に誘導できるステロイドを用いて細胞増殖抑制作用を調べた。その結果、 $10 \mu\text{M}$  以下の低濃度では細胞毒性を示さないことが明らかとなった<sup>12)</sup>。

以上のことにより、OSW-1 の細胞増殖抑制作用の発現に必要な構造単位は以下のものであると言える。すなわち、ステロイドアグリコンにおいてはカルベオキシニウムイオンを作ることのできる  $16\beta$ -アルコールと 22 位のカルボニル基、糖鎖においては、ジサッカライドであること、二つのアシル基が 2 位に結合していることが重要であるといえる。

しかし近年の研究で、様々な細胞において 22-methylene-OSW-1 (32)<sup>14)</sup> や、22-oxa-OSW-1 (17)<sup>7a)</sup> にも OSW-1 と同等以上の活性がある事が報告されている。MCF-7 細胞において、OSW-1 の  $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$  が 0.27 であるのに対して、22-methylene-OSW-1 は 0.060 と、4 倍以上の活性の差があった<sup>14)</sup>。

興味深いことに、23-thia-OSW-1 (33)<sup>7b)</sup> や 23-aza-OSW-1 (34)<sup>7b)</sup> など、23 位がヘテロ元素に置き換わっている化合物や側鎖の延長した化合物の活性が増大する (Fig. 8)。しかし、側鎖が長すぎるものは活性が減弱する (Table 2)。

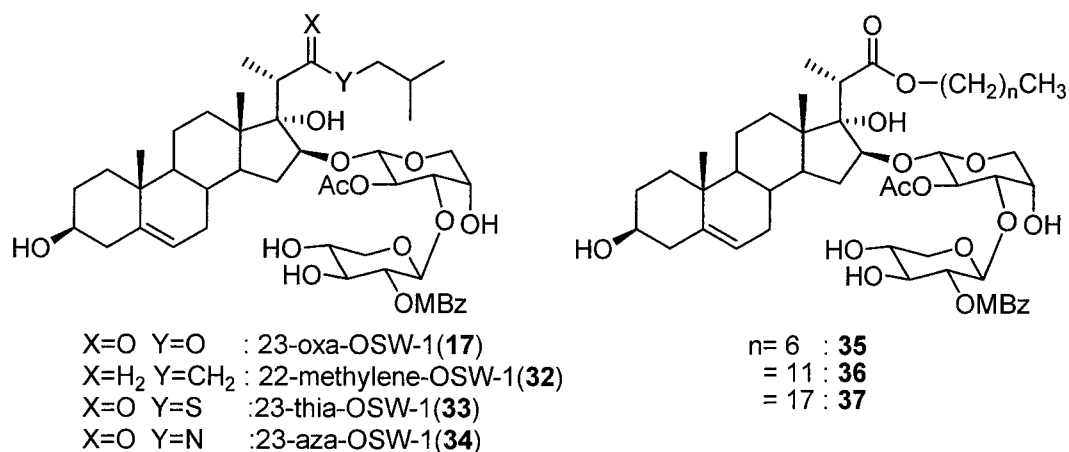


Fig. 8

Table 2 17,33~37 の細胞毒性の比較( $\mu$  M)

	17	33	34	35	36	37	OSW-1
HeLa	0.23	0.0013	0.0084	0.002	0.0033	>10	0.012
JurKat T	0.00068	0.0009	0.0053	0.0014	0.0073	>10	0.0022
MCF-7	0.9	5.2	1.8	2.6	0.14	>10	0.094

このように、OSW-1 の構造活性相関は未だはっきりせず、より詳細な研究が期待されている。

OSW-1 の構造活性相関にはまだ検討の余地があるものの、その作用機序は明確になりつつある。ヒト白血病細胞およびすい臓がん細胞において、OSW-1 は、カルシウムイオン濃度を増加させることで細胞膜電位を失活させ、また、カルシウム依存性アポトーシスを誘導することで、ミトコンドリアの膜、およびクリスタに障害を与えることで抗がん活性を発揮する<sup>15)</sup>。

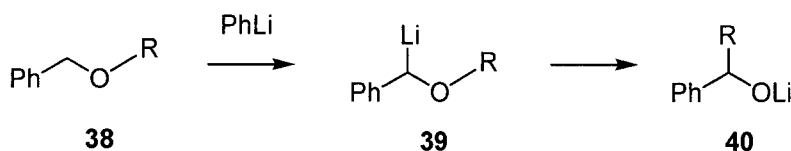
OSW-1 はまた、卵巣のステロイドを制限する酵素である P450<sub>scc</sub> を抑制する<sup>16)</sup>。したがって、卵巣における顆粒球細胞の産生を低下させ、エストラジオールの産生を低下させる。その結果、マウスにおける発情期のサイクルを抑制することも知られている。

著者は、いずれの合成においても 16-デヒドロ-22-オキシステロイドが重要中間体として用いられていること、OSW-1 誘導体としてヘテロ元素が含まれている場合に活性が増強していることに着目し、[2,3]Wittig 転位を鍵反応とする OSW-1 及びその誘導体の合成を企画した。

[2,3]Wittig 転位は、Claisen 転位と同じ、シグマトロピー転位反応のひとつである。この転位反応の特徴として、① C-O 結合から C-C 結合が形成されること、② オレフィンの幾何異性が新たに生じる不斉中心の立体選択性に反映されること、③ キラル中心が移動することなどが挙げられる。

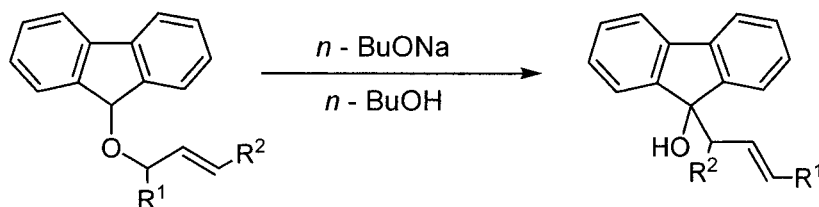


Wittig 転位反応は、 $\alpha$ -オキシカルボアニオンによる[1,2]あるいは[2,3]転位の総称である。[1,2]Wittig 転位反応は、1942年に Wittig らにより見出された  $\alpha$ -リチオ化エーテル **39** (R= Me または  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ) のリチオアルコキシド **40** への転位反応である<sup>17)</sup> (Scheme 8)。



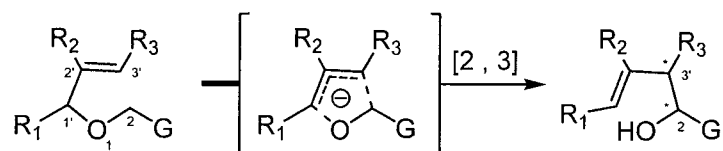
Scheme 8

[2,3]Wittig 転位反応は、1966年に Schöllkopf らによって初めて報告された反応である<sup>18)</sup> (Scheme 9)。



Scheme 9

一般に[2,3] Wittig 転位反応は、アリルエーテル体を塩基で処理することで、 $\alpha$ -オキシカルボアニオンを形成し、6電子系5員環遷移状態を経て、ホモアリルアルコールを形成する反応である<sup>19)</sup>。脱プロトン化を推進するために安定化基としてフェニル基やアルケニル基、シアノ基などが用いられる (Scheme 10)。さらに、アリルチオエーテル化合物、アリルアミノ化合物などの Wittig 転位も知られている。安定化基の種類にもよるが、Wittig 転位反応では脱プロトン化のための塩基として BuLi などの強塩基が一般に用いられる。

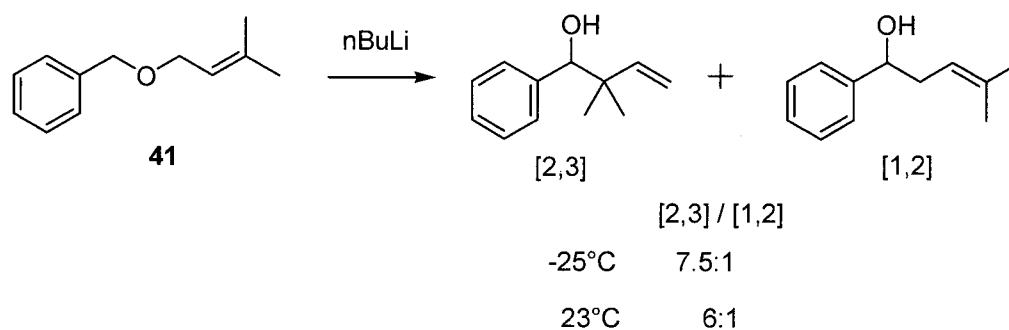


G:  $C\equiv C$ , Ph,  $CH=CH_2$ , COZ, CN etc

Scheme 10

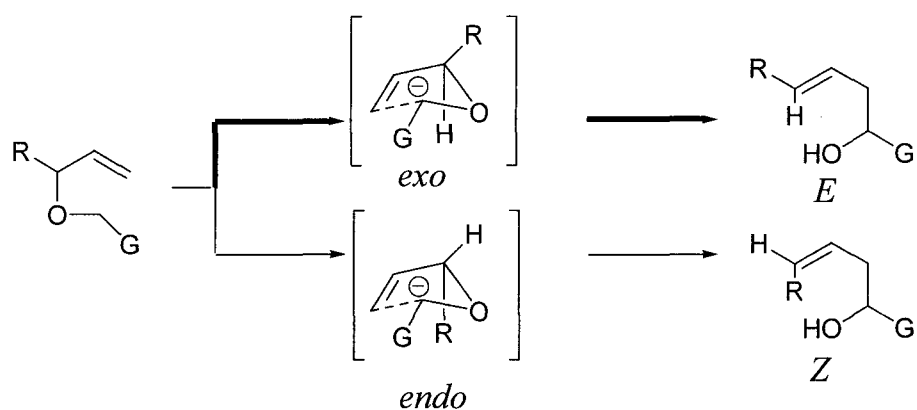
近年では、Nakai ら<sup>20a)</sup>、Marshall ら<sup>20b)</sup>によって詳しく検討され、高い立体選択性で Wittig 転位反応が進行することが明らかになり、合成価値が高まっている。以下、立体化学の選択性、幾何異性の選択性、及び天然物合成への応用について触れる。

[1,2]及び[2,3]転位は構造的要因あるいは反応温度によって競合する。例えば、ベンジルプレニルエーテル **41** の転位では、反応温度により、[1,2]及び[2,3]転位体の生成比が影響を受ける<sup>20)</sup>。このため、[2,3]転位体を主に得るのであれば、副反応である[1,2]Wittig 転位反応を最小限に抑制するために反応温度は出来る限り低温で行う必要がある (Scheme 11)。



Scheme 11

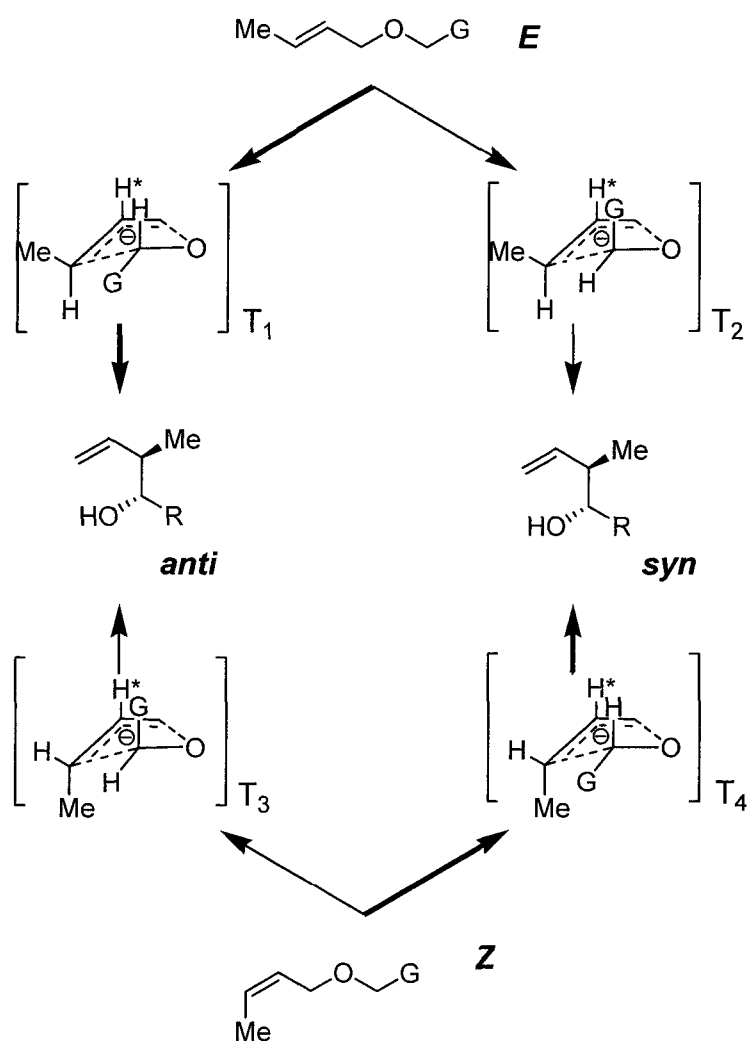
また、第二級のアリルアルコール由来のアリルエーテルの転位反応では、(*E*)及び(*Z*)のホモアリルアルコールの生成が可能となる。Scheme 12 に示したように、2つの遷移状態において、R がより立体的に優位である *exo* 配向の5員環遷移状態を経由するため、一般に(*E*)体を主生成物として得る。



Scheme 12

Wittig 転位反応での立体選択性のうち、新たに生じる隣接キラル中心のジアステレオ選択性は立体制御の観点から大変重要である。

$\gamma$  位に置換基があるアリルエーテルの転位では、2組の遷移状態が生じ、2つのジアステレオマーが得られる。つまり、(E)体においては、遷移状態  $T_1$  及び  $T_2$  を経由して Wittig 転位反応が進行し、それぞれ *anti* 及び *syn* 体が生じる。同様に (Z) 体では遷移状態  $T_3$  及び  $T_4$  を経由し、それぞれ *anti* 及び *syn* 体が生じる<sup>21)</sup> (Scheme 13)。



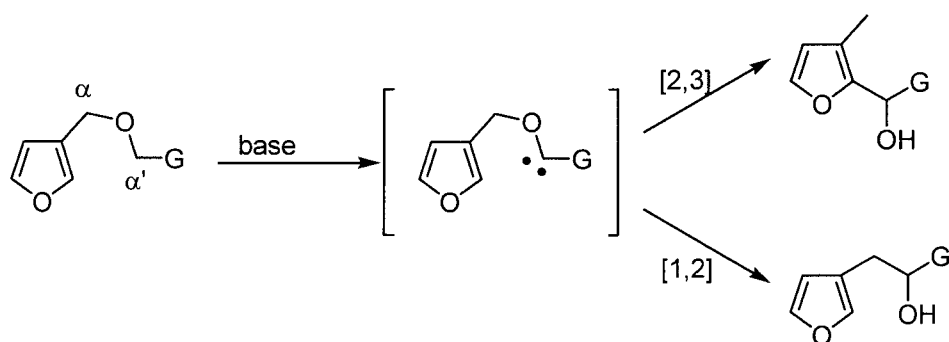
Scheme 13

異なる置換基 **R** を有するクロチルエーテルを用いた転位反応の詳細な研究により、ジアステレオ選択性の傾向が明らかになっている。

- 1) ジアステレオ選択性は基質のオレフィンの幾何異性によって決まるが、転位する側の置換基 **R** の性質も重要であり、選択性に大きな影響を与える。
- 2) 一般的に、(*E*)体からは *anti* 体、(*Z*)体からは *syn* 体が得られる。これは  $\text{T}_2$  と  $\text{T}_3$  において置換基 **R** と  $\text{H}^*$  との 1,3-立体反発のためだと考えられる。例えば、(*Z*)体では  $\text{T}_3$  よりも  $\text{T}_4$  のほうが立体的に優位であるため、*syn* 体を得られる。

- 3) (*Z*)体で得られる *syn* 選択性は、 $R=Ph(100\%) > C(CH_3)=CH_2 > CH=CH_2 > C\equiv CH(90\%)$  の順番である。一方、(*E*)体での *anti* 選択性は逆の順番である。この *syn* 選択性の順番は、1,3-立体反発で予想される順番と一致する。*Anti* 選択性に関しては、おそらく  $T_1$  において置換基  $R$  と  $Me$  の *gauche* 反発を生じるためだと説明できる。
- 4) この一般的選択性の例外として、 $R=CO_2H, CO_2R, CONR_2$  の場合が挙げられる。すなわち、(*E*)体は比較的高い比で主生成物として *syn* 体を与え、(*Z*)体に関しては、低い選択性で *anti* 体または *syn* 体が得られる。この逆の選択性は  $T_1$  での *gauche* 反発が  $T_2$  での 1,3-立体反発よりも影響が大きいことに基づいている。

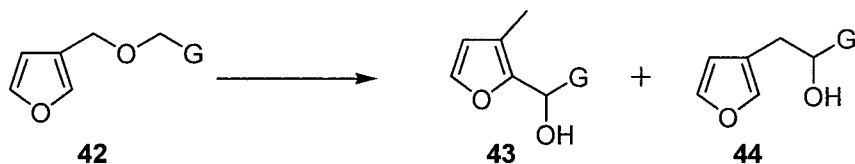
アリールメチルエーテルの Wittig 転位反応の研究として、1995 年、津吹、本多らは 3-フルフリルメチルエーテル類の Wittig 転位反応を検討すると共に、その天然物合成への一環として、フラノセスキテルペン Dendrolasin の合成を報告している<sup>22)</sup> (Scheme 14)。



Scheme 14

すなわち、様々な 3-フルフリルメチルエーテル誘導体を強塩基に付す事で Wittig 転位反応を詳細に検討した。アリル 3-フルフリルメチルエーテル **42a** を THF 中  $t\text{-BuLi}$  を用いた場合、 $\alpha'$ 位で脱プロトン化が進行

し、さらに[2,3]転位反応が進んだ成績体 **43a** がほぼ単一化合物として得られた。一方、クロチルやプレニル基をもつ 3-フリルメチルエーテル類 **42b** の転位反応を検討したところ、ほぼ全ての場合において  $\alpha'$  位で脱プロトン化し、塩基や基質に依存して[2,3] 転位もしくは[1,2] 転位が進行することを見出した(Table 3)。

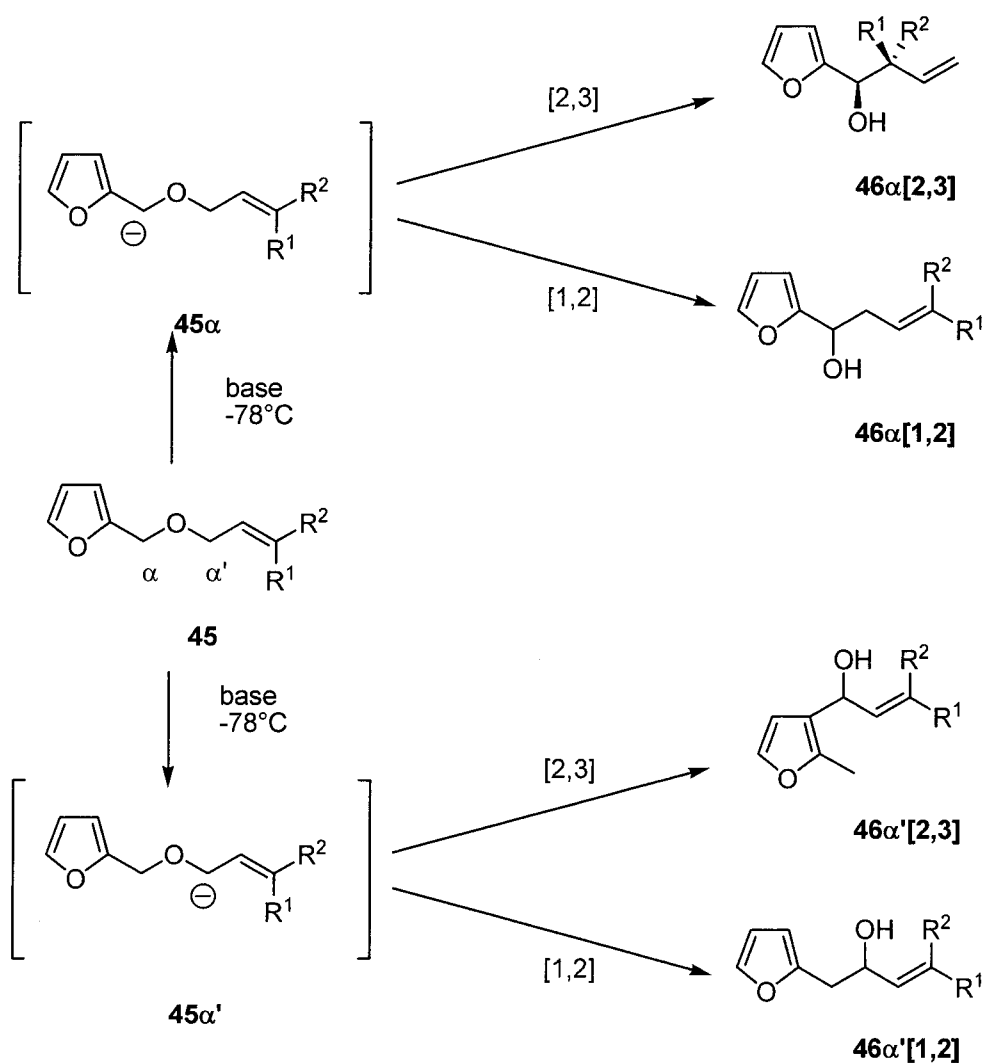


G	conditions	43	44
<b>42a</b> : CH <sub>2</sub> =CH	<i>n</i> -BuLi (5eq) -78 - 0°C	67	33
	<i>t</i> -BuLi (4eq) -78°C	>95	<5
<b>42b</b> : MeCH=CH <i>E/Z</i> = 82/18	<i>n</i> -BuLi (5eq) -78 - 0°C	<5	>95
	<i>t</i> -BuLi (4eq) -78°C	24	76
<b>42c</b> : Me <sub>2</sub> C=CH	<i>n</i> -BuLi (5eq) -78 - 0°C	<5	>95
	<i>t</i> -BuLi (4eq) -78°C	-	<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Reaction was sluggish.

Table 3

さらに津吹、本多らは 1999 年、2-フルフリルメチルエーテル類の転位を検討し、その応用として oudemansin A の形式合成にも成功している<sup>23)</sup> (Scheme 15、Table 4)。



Scheme 15

Substrate	Base	Yield (%)	46 $\alpha$ [2,3]	46 $\alpha$ [1,2]	46 $\alpha'$ [2,3]	46 $\beta'$ [2,3]
<b>45a</b> R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H	<i>n</i> -BuLi (10eq) <sup>a</sup>	52	31	-	19	50
	<i>s</i> -BuLi (3eq)	61	30	-	16	54
	<i>t</i> -BuLi (5eq)	61	63	-	17	20
<b>45b</b> R <sup>1</sup> = H R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -BuLi (10eq) <sup>a</sup>	79	74 ( 34 : 66 )	-	-	29
	<i>s</i> -BuLi (3eq)	66	45 ( 25 : 75 )	-	-	55
	<i>t</i> -BuLi (5eq)	73	93 ( 27 : 73 )	-	-	7
<b>45c</b> R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> R <sup>2</sup> = H	<i>n</i> -BuLi (10eq) <sup>a</sup>	64	82 ( 91 : 9 )	-	-	18
	<i>s</i> -BuLi (3eq)	70	52 ( 90 : 10 )	-	-	48
	<i>t</i> -BuLi (5eq)	59	90 ( 90 : 10 )	-	-	10
<b>45d</b> R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -BuLi (10eq) <sup>a</sup>	79	82	5	-	13
	<i>s</i> -BuLi (3eq)	57	56	39	-	5
	<i>t</i> -BuLi (5eq)	57	91	2	-	7

a; The reaction was allowed to warm to  $0^{\circ}\text{C}$

Table 4

一般にアリルフルフリルエーテル類の反応では、 $\alpha$ 位の脱プロトン化が優先して進行し、[2,3]転位成績体が主に生成する。さらに、(*E*)-及び(*Z*)-クロチルエーテルの[2,3] Wittig 転位成績体では、ベンジルエーテル系の場合に比べ、高い選択性をもって反応が進行する事が判明した。本転位反応は顕著な溶媒効果も示した(Table 5)。

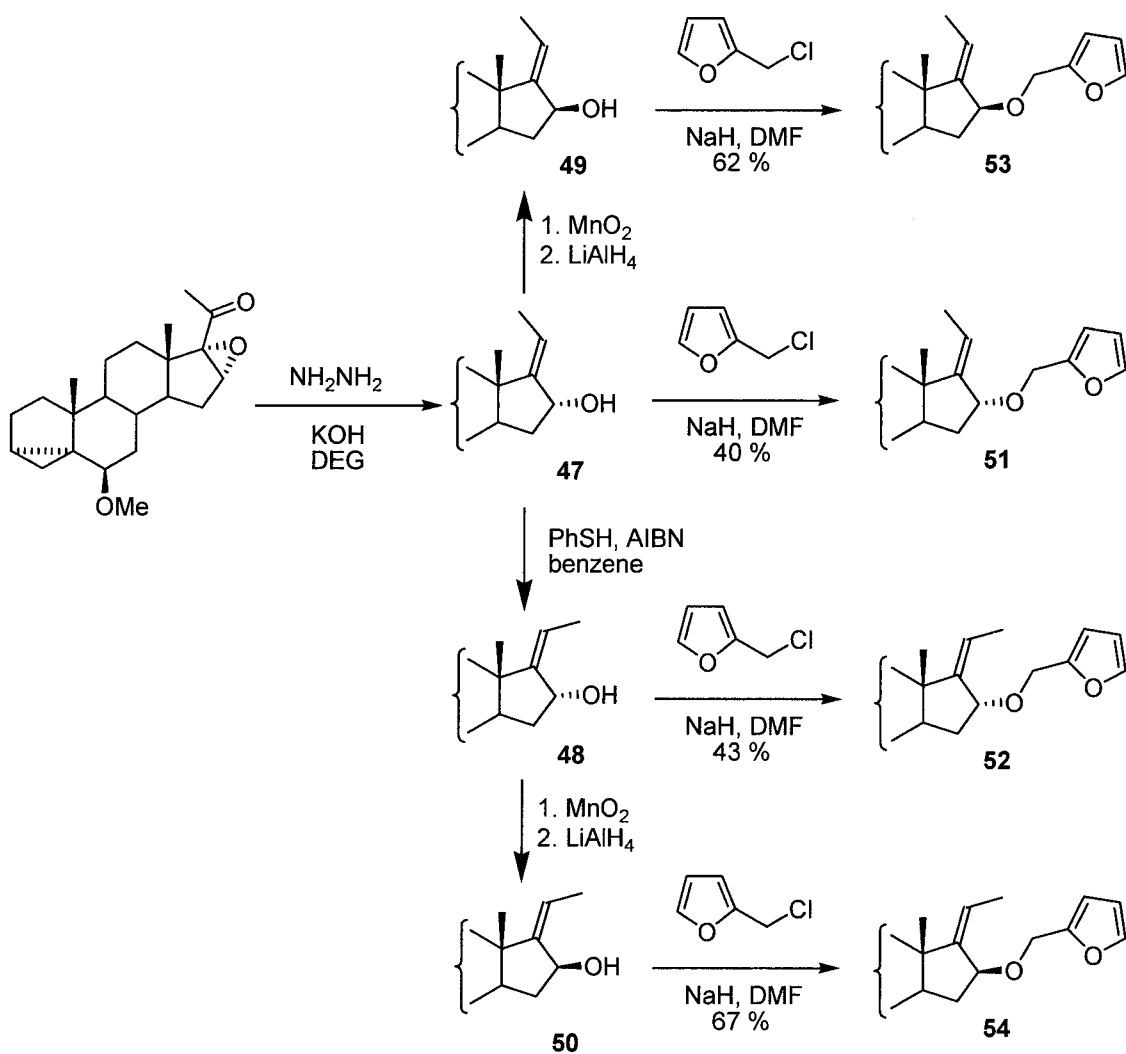
substrate	solvent	<i>syn</i> : <i>anti</i>	yield (%)
<b>45b</b>	THF	27 : 73	73
<b>45b</b>	Et <sub>2</sub> O	87 : 13	72 <sup>a</sup>
<b>45b</b>	tolulene	74 : 26	69
<b>45b</b>	hexane	78 : 22	58 <sup>a</sup>
<b>45c</b>	THF	90 : 10	64
<b>45c</b>	Et <sub>2</sub> O	94 : 6	66
<b>45c</b>	tolulene	92 : 8	51
<b>45c</b>	hexane	>99 : 1	60 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> BRSM

Table 5

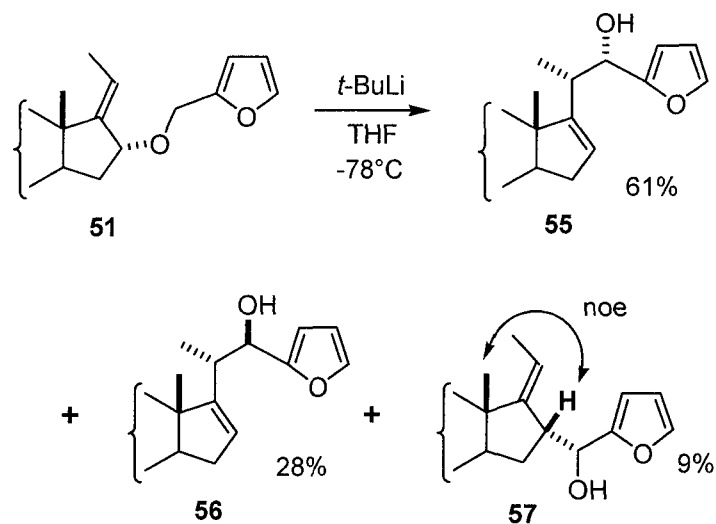
津吹、本多らは 2005 年、以上の知見を基にフルルエーテル類の[2,3]転位反応を利用するステロイドの側鎖の導入を検討した<sup>24)</sup> (Scheme 16)。





Scheme 16

既知のアリルアルコール 47 から数工程かけてフルフリルエーテル 51-54 を調製し、それらの転位反応を行った。一例として、フルフリルエーテル 51 を基質とした反応での成績体を以下に示す (Scheme 17)。



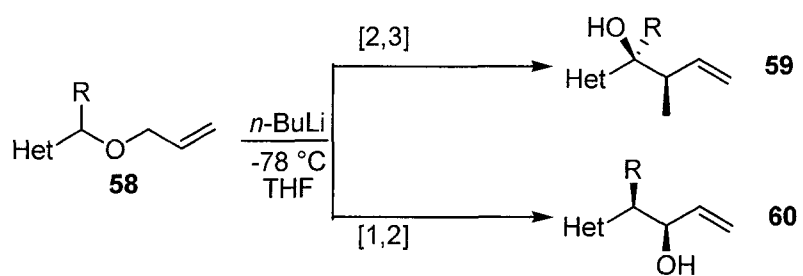
Scheme 17

$t\text{-BuLi}$  を用いた場合、[2,3] 転位成績体 **55** と **56** が 89%、*syn*:*anti* ≃ 1:3 となった。これは、(*E*)-クロチルフルフリルエーテルにみられる転位の結果とよく一致している。詳細は第二章で述べるが、著者はこの知見を基に OSW-1 の合成計画を立案した。

他のアリールメチルエーテル系の Wittig 転位反応の検討は、2002 年に Troisi らによって行われている<sup>25)</sup> (Table 6)。

Troisi らは、ベンゾチアゾール **58a** 及び **58b**、チアゾール **58c**、ピリジン **58d** 等のヘテロ環内にイミンを有する複素芳香環について Wittig 転位の反応性を検討した。イミンは電子吸引性基である為、その  $\alpha$  位は、酸性度が増している事が知られている。そのため、 $n\text{-BuLi}$  を用いても収率よく [2,3] 転位成績体 **59** を得ることに成功している。

フランやチアゾールなどについての Wittig 転位についての検討は上記のようにすでに既知である。しかし、チオフェンについての知見は未だ報告されていない。そこで著者はチオフェンメチルエーテル類の Wittig 転位を検討した。詳細については第一章で述べる。



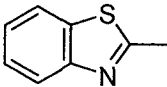
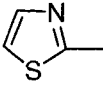
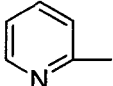
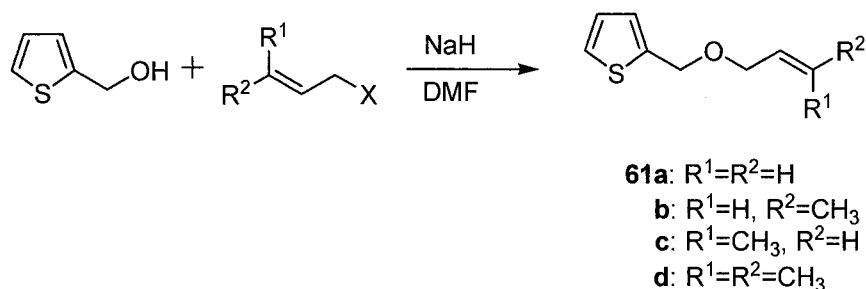
substrate	Het	R	product (% yield)	type of rearrangement
<b>58a</b>		H	<b>59a</b> (90)	[2,3]
<b>58b</b>		Ph	<b>59b</b> (79)	[2,3]
<b>58c</b>		Ph	<b>59c</b> (90)	[2,3]
<b>58d</b>		H	<b>59d</b> (91)	[2,3]

Table 6

## 第一章 アリル 2-チオフェンメチルエーテル類の Wittig 転位反応

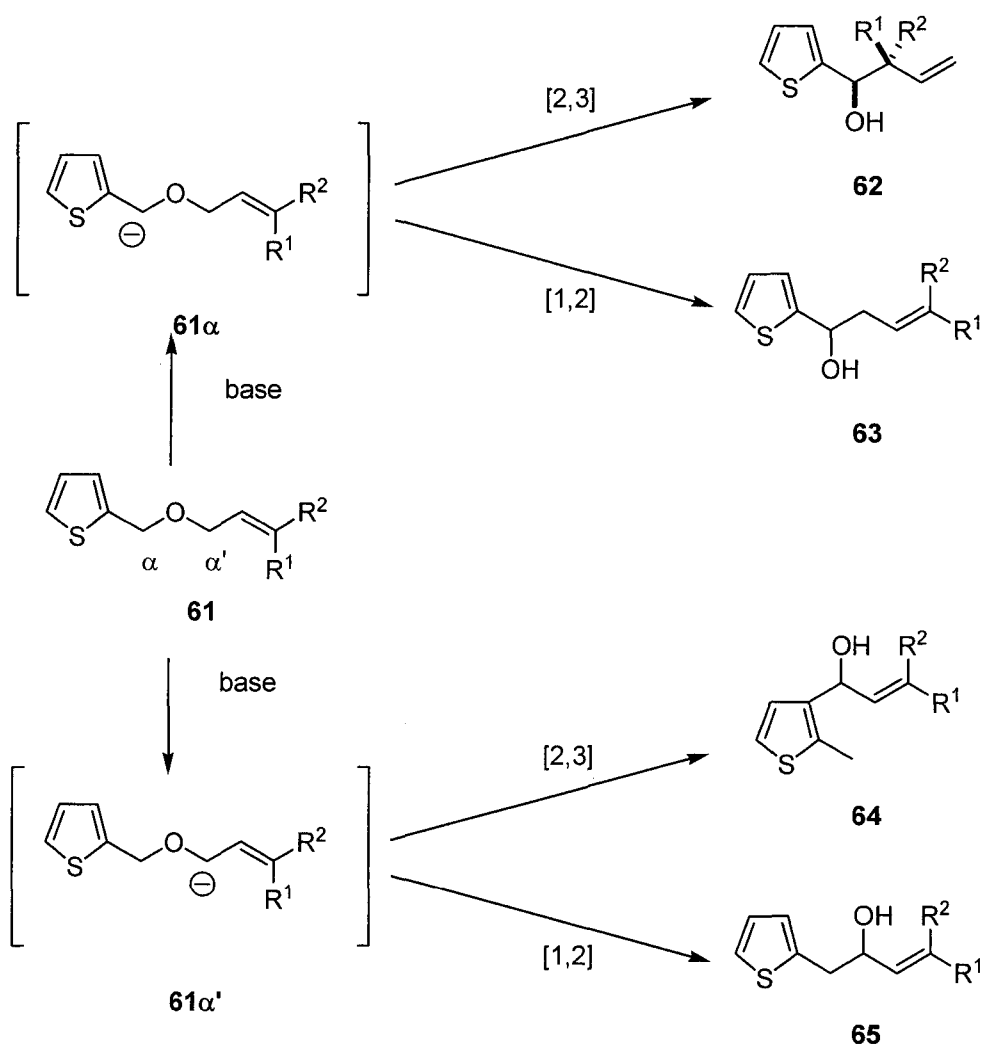
総論でも述べたように、フリルメチルエーテル類やチアゾイルメチルエーテル類の Wittig 転位は知られているものの、チオフェン類に関しては未報告である。そこで著者は、種々のアリルチオフェンメチルエーテル類の Wittig 転位について検討した。

まず、基質となるアリルチオフェンメチルエーテル **61a-d** は、2-チオフェンメタノールと 2 等量の対応するハロゲン化アリルから DMF 中、1.5 等量の NaH を用いて合成した (Scheme 18)。



Scheme 18

アリルチオフェンメチルエーテル類 **61** の転位反応における生成物は、脱プロトン化により生ずる **61α** 及び **61α'** が [2,3] 転位することで、**62** と **64** を与える。一方、**61α** 及び **61α'** が [1,2] 転位することにより **63** と **65** を生成するものと考えられる (Scheme 19)。各種 BuLi によるアリルチオフェンメチルエーテル **61a-d** の Wittig 転位反応の結果を示す (Table 7)。なお、各種塩基の等量数は、2-フリルメチルエーテル類の Wittig 転位と同様の条件を用いた<sup>23)</sup>。



アリルエーテル **61a**<sup>26)</sup> に対して *n*-BuLi 若しくは *s*-BuLi を用いた場合、 $\alpha'$  位の脱プロトン化がほぼ選択的に進行し、[2,3] 転位と [1,2] 転位がほぼ同じ割合で進行し **64a** と **65a**<sup>28)</sup> が生成した。*t*-BuLi を用いた場合には  $\alpha$  位の脱プロトン化が  $\alpha'$  位の脱プロトン化と競合して進行し、**62a**<sup>27)</sup>、**64a** 及び **65a** を 44:25:31 の割合で生成した。*(E)*-クロチルエーテル **61b** に対して *t*-BuLi を処理した場合、主生成物として  $\alpha$  [2,3] 転位成績体を得られた。この時、ジアステレオ選択性はほとんど失われてしまう。これは、*s*-BuLi、*n*-BuLi の場合も同様である。*(Z)*-クロチルエーテル **61c** を *t*-BuLi に付すと、 $\alpha$  [2,3] 転位成績体 **62c** が主生成物として得られ、ジアステレオ選択性も非常に高く、 $\alpha$  [2,3] 転位成績体に関しては単一の生成物のみを与えた。これとは対照的に、

Table 7 Wittig rearrangement of 2-thiophenemethyl ethers (61a-d)<sup>a</sup>

Substrate	Base <sup>c</sup>	Yield (%)	Products Distribution <sup>b</sup> (%)			
			62	63	64	65
61a R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H	<i>n</i> -BuLi	78	7	-	51	42
	<i>s</i> -BuLi	74	-	-	61	39
	<i>t</i> -BuLi	84	44	-	25	31
61b R <sup>1</sup> = H R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -BuLi	94	17 (47 : 53) <sup>d</sup>	6	53	24
	<i>s</i> -BuLi	96	18 (56 : 44) <sup>d</sup>	-	33	49
	<i>t</i> -BuLi	88	68 (47 : 53) <sup>d</sup>	-	10	22
61c R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> R <sup>2</sup> = H	<i>n</i> -BuLi	71	14 (100 : 0) <sup>d</sup>	28	15 (20 : 80) <sup>e</sup>	43 (33 : 67) <sup>e</sup>
	<i>s</i> -BuLi	96	-	-	39 (18 : 82) <sup>e</sup>	61 (51 : 49) <sup>e</sup>
	<i>t</i> -BuLi	82	52 (100 : 0) <sup>d</sup>	10	8 (25 : 75) <sup>e</sup>	30 (66 : 34) <sup>e</sup>
61d R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -BuLi	82	42	17	-	41
	<i>s</i> -BuLi	73	26	-	-	74
	<i>t</i> -BuLi	82	76	4	-	20

<sup>a</sup> Reactions were carried out with base in THF at -78 °C. In case of *n*-BuLi used, reaction was allowed warm to 0 °C.

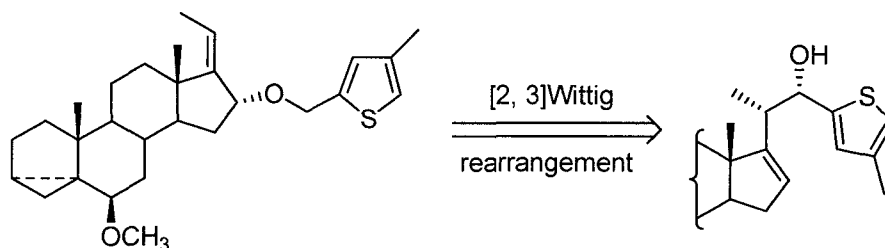
<sup>b</sup> Determined by 270 MHz NMR analysis of the crude products. <sup>c</sup> *n*-BuLi (10 eq.), *s*-BuLi (3 eq.) and *t*-BuLi (5 eq.) were employed. <sup>d</sup> In parentheses; the ratio of the *syn* to the *anti* product. <sup>e</sup> In parentheses; the ratio of the (*E*) to the (*Z*) alkene.

$\alpha'$  転位体に関してはジアステレオ混合物となる。これは、61c の  $\alpha'$  における A<sup>1,3</sup>strain 解消に伴い一部異性化が進行することで説明される。プレニルエーテル 61d に対して *t*-BuLi を付すと、 $\alpha$  [2,3] 転位体 62d が主生成物として得られた。61d の  $\alpha'$  からの転位は  $\alpha'$  [1,2] 転位のみが進行し、 $\alpha'$  [2,3] 転位は起こらなかった。これは、チオフェンとジメチル基の立体障害のため遷移状態が不安定化されるためと推測される。61a-d 全ての場合において、*s*-BuLi との反応では、 $\alpha'$  転位成績体が主生成物として得られた。さらに、オレフィンの末端にアルキル基が導入されることによって  $\alpha'$  [2,3] 転位成績体と  $\alpha'$  [1,2] 転位成績体の比率が逆転する傾向にあった。なお、*t*-BuLi を 61a-d に付すと、 $\alpha$  [2,3] 転位成績体が主生成物となるが、オレフィンの末端にアルキル基を導入すると、 $\alpha$  [2,3] 転位成績体の収率の向上がみられた。これは、電子供与性基であるメチル基が増えることで  $\alpha'$  位の酸性度が減少し、より  $\alpha$  位と  $\alpha'$  位の差が現れたためと考えられる。また、*n*-BuLi、*s*-BuLi を用いた場合には類似して  $\alpha'$  位における転位が優先した。*n*-BuLi を用いた場合、-78°C においては反応が全く進行しなかったため、0°C ま

で昇温することで反応を完結させた。

本反応の特徴として、全ての場合において、*t*-BuLi を用いたときに **61 $\alpha$**  を経由する転位反応、とりわけ[2,3]転位が主経路となる。*(E)* 及び *(Z)*-クロチルエーテル **61b-c** の *t*-BuLi による転位では、対応するベンジルエーテル系に比べて高い立体選択性を持つことが挙げられる。すなわち、基質のオレフィン部の幾何異性を制御することで *anti*-**62** 及び *syn*-**62** を作り分けることができる。*s*-BuLi を用いた場合、**61 $\alpha$ '** を経由する転位成績体を主生成物として得られる。 $\alpha'$ [2,3]転位もしくは  $\alpha'$ [1,2]転位のどちらが優先するかは基質に依存する。*n*-BuLi を用いた場合、*s*-BuLi と類似した結果を得るものの、昇温をしなければ反応は完結せず、それ故選択性の低下を伴う。

以上の知見を基に、[2,3]Wittig 転位反応を鍵反応とする thiophene-OSW-1 の全合成を検討することにした(Scheme 20)。



Scheme 20

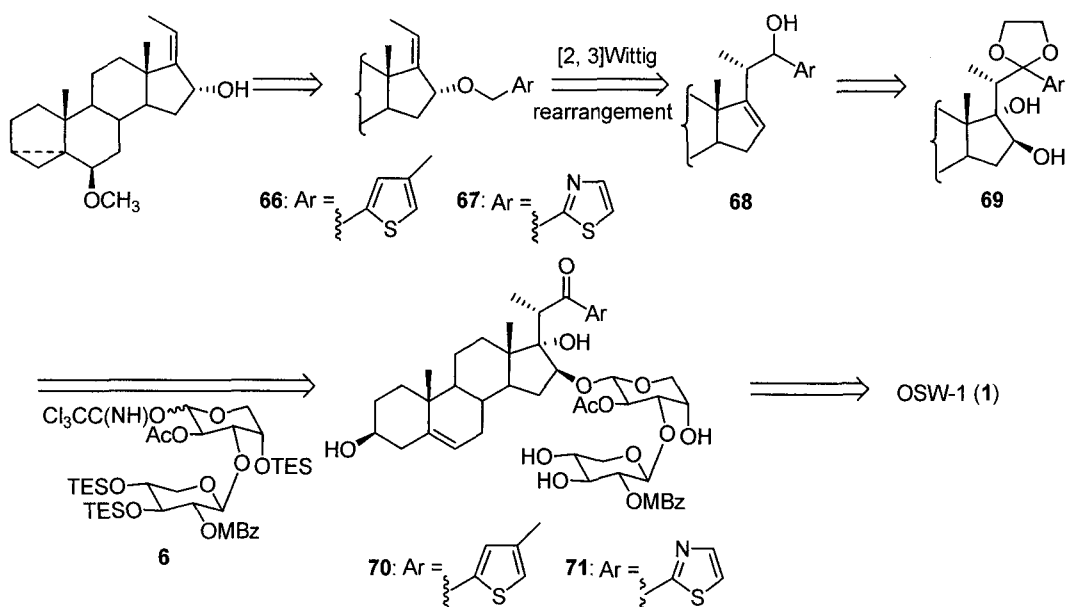
詳細は第二章で述べる。

## 第二章 Wittig 転位反応による OSW-1 並びに その誘導体の合成研究

### 第一節 チオフェンメチルエーテル系の Wittig 転位反応を 用いる OSW-1 の全合成

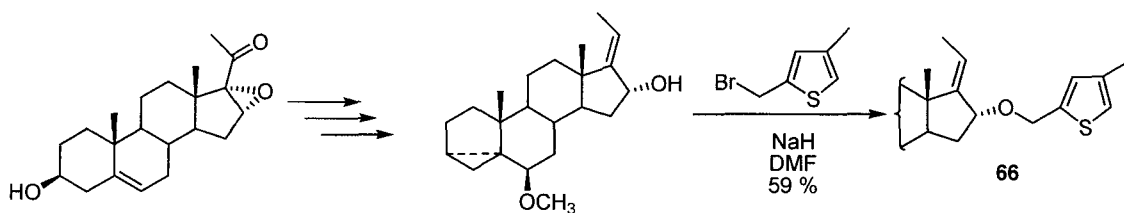
総論で述べたように、現在、OSW-1 は多岐に渡って誘導体合成がなされている。しかし、未だ報告例がないのが、側鎖に芳香環を持つ化合物である。側鎖部、特に C-22 位のカルボニル基に隣接する位置に芳香環を導入することで、オキソカルベニウムイオン形成に大きく関与するカルボニル性が著しく影響を受けるばかりでなく、作用点での  $\pi$ - $\pi$ スタッキング等の新たな相互作用も期待できる。そこで著者は、チオフェンやチアゾールのような複素芳香環を 23 位に有する OSW-1 誘導体 **70**、**71** の合成を企画した (Scheme 21)。まず、OSW-1 の全合成も可能と考えられるチオフェンを有する OSW-1 誘導体の合成を検討した。すなわち、OSW-1 誘導体 **70** の重要合成中間体として 16 $\beta$ -ヒドロキシ-22-エチレンジオキシステロイド **69** が想定される。中間体 **69** は対応する 22-ヒドロキシステロイド **68** から誘導可能である。22-ヒドロキシステロイド **68** は、既知物質であるアリルアルコールのエーテル化により調製したチオフェンメチルエーテル **66** を [2,3]Wittig 転位に付すことで、(20*S*)-16-デヒドロ-22-ヒドロキシステロイド **68** が一挙に得られるものと考えられる。





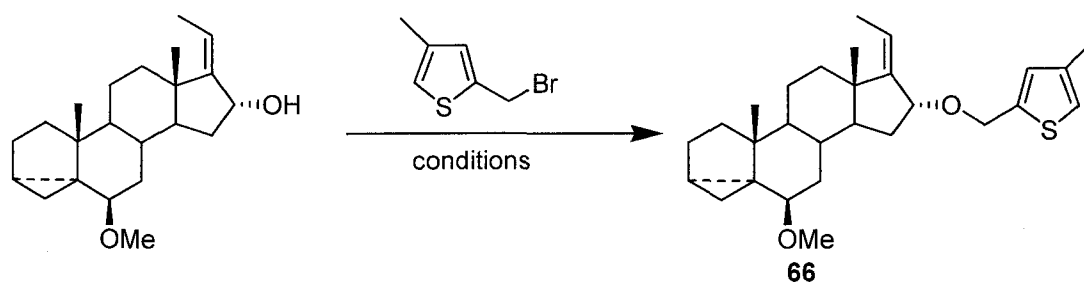
Scheme 21

そこで、第一章の知見を基に、チオフエンメチルエーテル **66** をモデル化合物として Wittig 転位反応を検討した。化合物 **66** は Scheme 22 に示すように合成した。



Scheme 22

まず、市販のエポキシケトンから文献<sup>29)</sup>に従い 17(20)-エチリデン・16 $\alpha$ -アルコール **30** を合成した。このアリルアルコールと 2-ブロモメチル・4-メチルチオフエン **31** を用いて常法に従いエーテル化を試みたところ、望む生成物は中程度の収率でしか得られなかった。

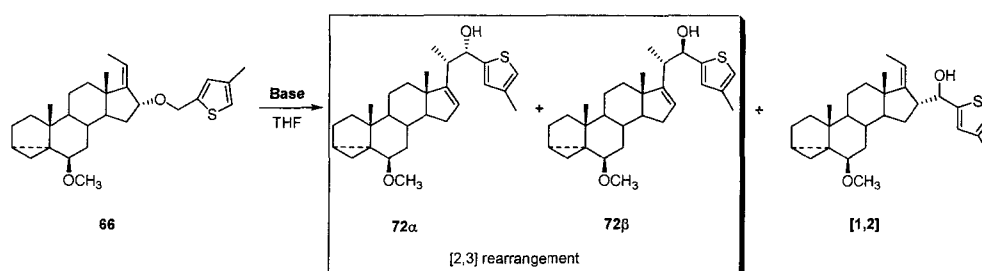


halogen	base and/or activator	solvent	temp. (°C)	yield (%)
1.5 eq	Ag <sub>2</sub> O (2 eq)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	r.t.	trace
7 eq	NaH (5 eq)	DMF	r.t.	59
2 eq	NaH (5 eq)	DMSO	r.t.	40
2 eq	NaH (5 eq)/ TBAI	DMF	r.t.	trace
2 eq	NaH (7 eq)/ 18-crown-6 (7 eq)	benzene	reflux	92

Table 8

種々条件検討を重ねた結果、水素化ナトリウムと 18-クラウン-6 の存在下に 2-ブロモメチル-4-メチルチオフェンとのエーテル化反応を行うことで、収率 92 %でチオフェンメチルオキシステロイド **66** を調製できた (Table 8)。この理由として、アルコキシドの反応性が低いために対カチオンをトラップすることで反応性を高める必要があったこと、さらに極性溶媒の場合、2-ブロモメチル-4-メチルチオフェンの分解が速いため非極性溶媒の使用によりアルキル化剤の安定化が出来たため、収率の向上が見られたものと考えられる。

次いで、鍵反応である化合物 **66** の[2,3]Wittig 転位反応を検討した (Table 9)。



base	temp. (°C)	conc. (M)	conv. y. (%)	[2,3]
				72 $\alpha$ : 72 $\beta$ : [1,2]
<i>n</i> -BuLi (10 eq)	-78 to 0	0.1	97	23 : 24 : 54
<i>s</i> -BuLi (3 eq)	-78	0.1	62	19 : 34 : 47
<i>t</i> -BuLi (5 eq)	-78	0.1	90	40 : 18 : 42
<i>t</i> -BuLi (5 eq)	-78	0.05	83	39 : 27 : 33
<i>t</i> -BuLi (5 eq)	-78	0.2	87	39 : 18 : 43

Table 9

第一章でのモデル実験と同様に各種 BuLi と処理したところ、予想通り *t*-BuLi の場合には 72 $\alpha$  を主生成物として与えた。*t*-BuLi 濃度の影響も検討したが、いずれも収率の向上は見られなかった。*t*-BuLi を用いた Wittig 転位における立体選択性はモデル実験と比較して向上したものの、[1,2]Wittig 転位体の生成が増加した。おそらく、ステロイド母核の立体的な混み合いのため立体選択性は向上したものの、反応性が低下したためと考えられる。なお、72 $\alpha$ 、72 $\beta$  それぞれの絶対配置は新 Mosher 法<sup>32)</sup>によって決定した (Fig.9)。すなわち、主生成物である 72 $\alpha$  が 22*S* 体、72 $\beta$  が 22*R* 体である事が判明した。

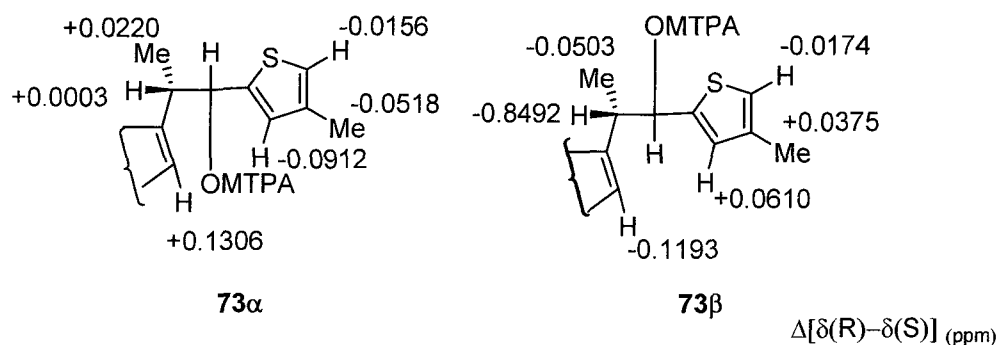
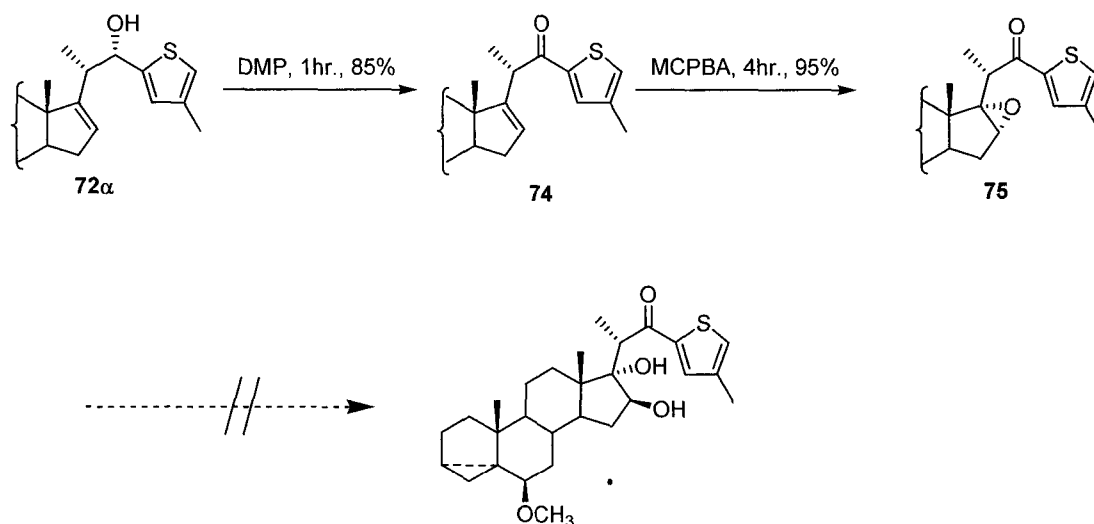


Fig. 9

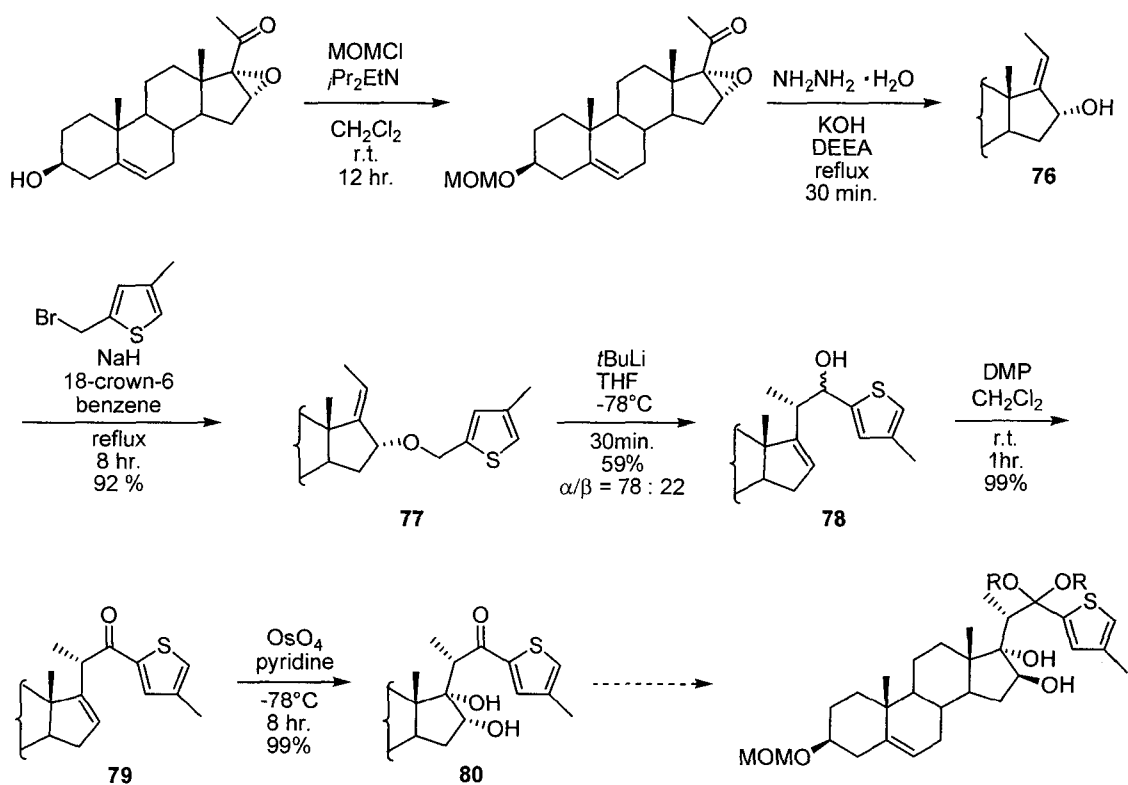
続いて  $72\alpha$  から  $16\beta, 17\alpha$ -ジオール体への変換を試みた (Scheme 23)。まず、 $72\alpha$  の Dess-Martin 酸化<sup>33)</sup>により 85 % でケトン体  $74$  に導き、オレフィン部を MCPBA によってエポキシ化することでエポキシド  $75$  が 95 % で得られた。化合物  $75$  を塩基性条件下、過酸化水素を用いたエポキシドの開環反応<sup>6)</sup>を試みたが、反応は進行しなかった。また、種々の酸を用いた開環反応を検討したものの、望むようなトランスジオール体を得ることはできなかった。



Scheme 23

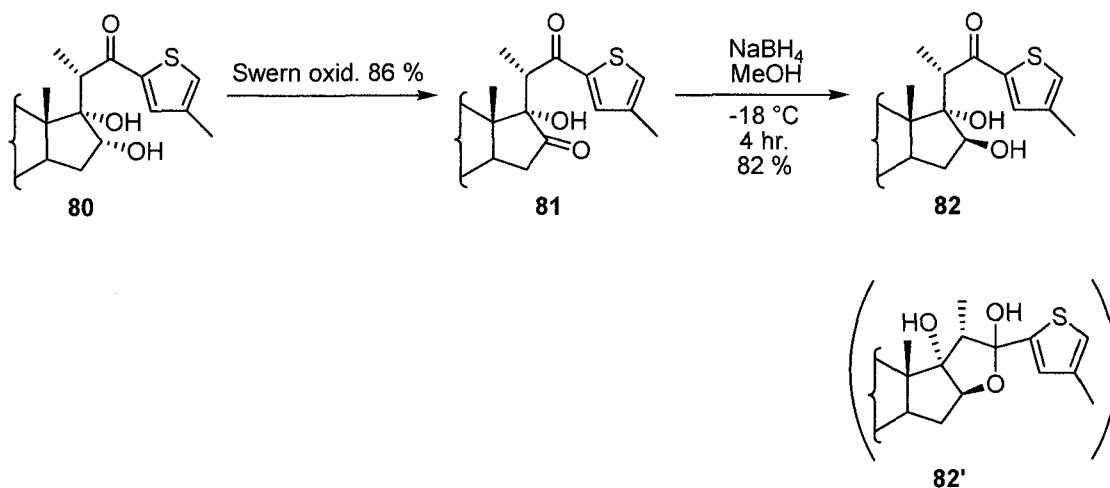
そこで、トランスジオール部の構築は既存の合成ルートを利用することとして、より短工程の合成法を検討した (Scheme 24)。まず、市販のエポキシケトンから 2 工程でアリルアルコール  $76$  に誘導し、先と同様にチオフェンメチルエーテル  $77$  を合成した。化合物  $77$  を *t*-BuLi を用いて処理すると、分離可能な [2,3] 転位成績体  $78$  が 59 % の収率で得られた。化合物  $78$  の 22 位における生成比は  $\alpha/\beta = 78:22$  であった。このアルコール  $78$  を Dess-Martin 酸化し、得られるケトン  $79$  をピリジン中  $-78^\circ\text{C}$  で  $\text{OsO}_4$  により酸化すると、ジオール体  $80$  が収率 99 % で得られた。しかし、化合物  $78$  に対して同様の条件下でジヒドロキシル化を試みたが、複雑な混合物を得てしまった。これは、ケトン  $79$  のようにチオフェンの  $\alpha$  位に電子吸引性基が結合している場合、チオフェンの電子密度が減少するのに対し、化合物  $78$  の

場合はチオフェンの電子密度が下がらず、S 原子の酸化が起こってしまい、スルホランなどの酸化数の高い化合物も生成してしまったためと推察される。



Scheme 24

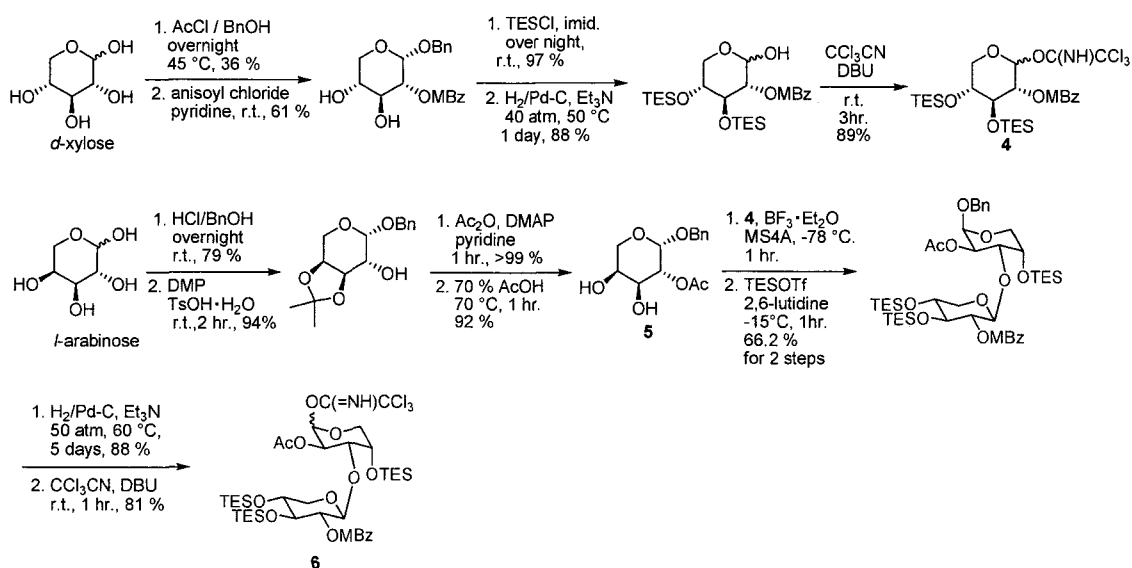
ケトン **79** 及びジヒドロキシケトン **80** に対して、古典的なエチエングリコール/TsOH から野依法まで、様々なケタール化の方法を検討したが、全ての場合において反応は進行しなかった。この理由として、チオフェンからの電子の押し出しによりケトンのカルボニル性が著しく減少したためと考えられる。したがって、ケトンを保護することなく進めた(Scheme 25)。



Scheme 25

すなわち、ジオール **80** を Swern 酸化<sup>34)</sup>に付し、ジケトン **81** とし、続く選択的還元でトランスジオール **82** へと変換した。この時、先程述べたカルボニル性の低下によりヘミケタール **82'** の存在はほとんど見られなかった。

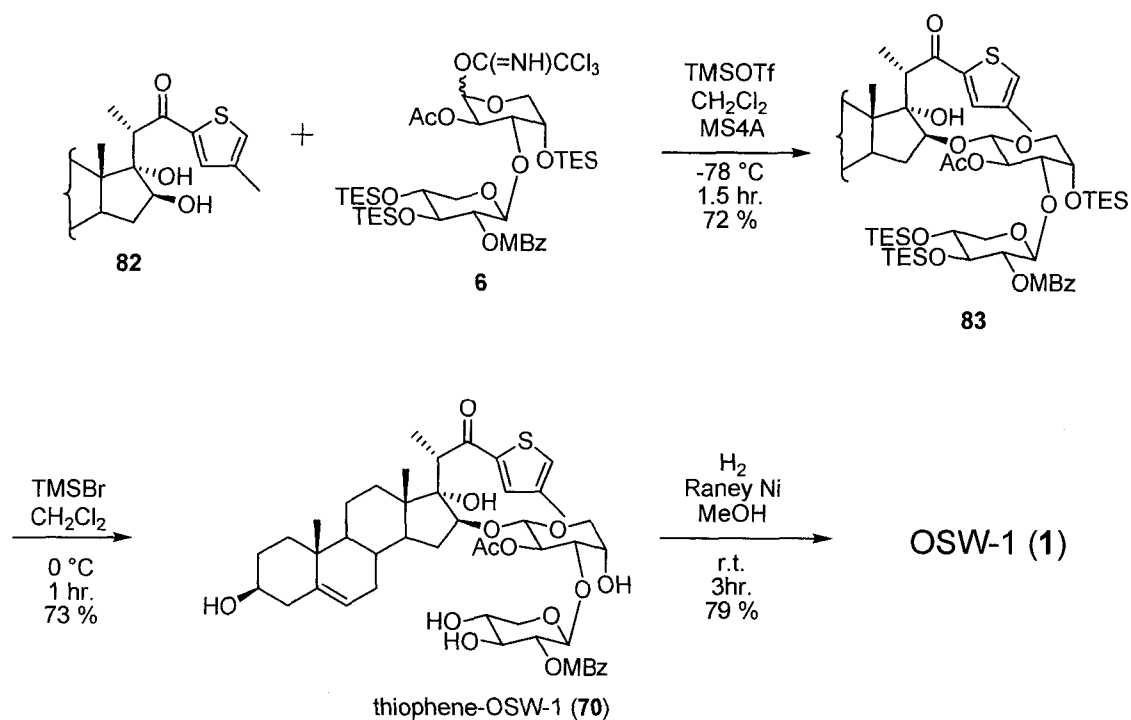
アグリコンの合成が確立されたので、次に糖鎖の合成に入った。文献既知の方法<sup>3)</sup>で糖鎖を合成した(Scheme 26)。



Scheme 26

まず、市販されている D-xylose から数工程を経て得られるトリクロロアセトイミデート **4** と、同じく市販されている L-arabinose から数工程を経て得られるジオール **5** を縮合し二糖とする。この際生じた位置異性体は分離困難であるため、次の工程のシリルエーテル化の後にカラムクロマトグラフィーにより分離した。さらにアノマー位の変換を行い、トリクロロアセトイミデート **6** を合成した。

続いて、OSW-1 及びその誘導体である thiophene-OSW-1 (**70**) の合成について述べる (Scheme 27)。



Scheme 27

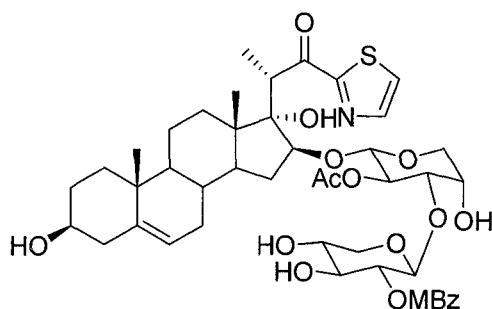
ステロイドアグリコン **82** とトリクロロアセトイミデート **6** を、TMSOTf により縮合させ、糖ステロイド **83** を 72% の収率で合成した。次いで、TMSBr<sup>35)</sup> を用いて TES 基、及び MOM 基の除去を行う事で、thiophene-OSW-1 (**70**) の合成を達成した。さらに、thiophene-OSW-1 (**70**) を Raney-Ni<sup>36)</sup> を用いて脱硫すると 79% の収率で OSW-1 の全合成にも成功した。合成品の OSW-1 の各種機器スペクトルデータは文献<sup>1), 3)</sup> のものとよく一致した。

以上のように、[2,3] Wittig 転位反応を用いた OSW-1 の全合成を 9 工程、全収率 15.6% で達成した。また、OSW-1 の誘導体である thiophene-OSW-1 (70) の全合成にも成功した。



## 第二節 チアゾールを側鎖に有する OSW-1 誘導体の合成研究

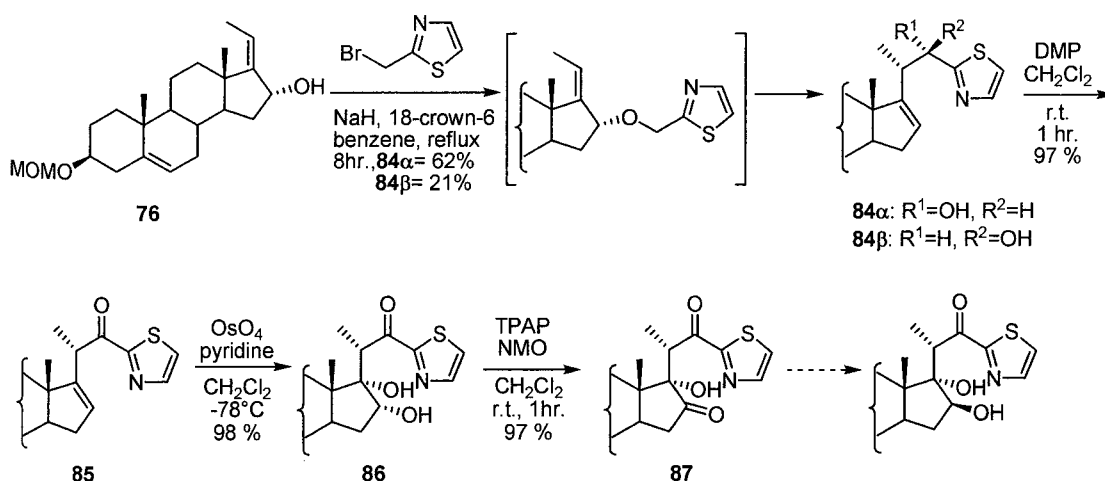
チアゾールは、最近 FDA で承認されたエポチロン B 誘導体や開発段階にあるドラスタチン 10 誘導体に含まれる複素環芳香族化合物であり、医薬品化学の見地からもきわめて重要な構成単位である。そこで、チアゾール環を 23 位に有する OSW-1 誘導体 71 の合成研究を次に検討した (Fig. 10)。チアゾールは、塩基性窒素を持つ複素芳香環であり、塩基性窒素を含有する OSW-1 誘導体も合成例がない事から、構造活性相関からも非常に興味のある化合物であると言える。



thiazole-OSW-1 (71)

Fig. 10

第一項で述べた thiophene-OSW-1 (70) の場合と同様の合成戦略で thiazole-OSW-1 (71) の合成を検討した。既知のステロイド 76 に対して 2-ブロモメチルチアゾール<sup>37)</sup>とのエーテル化を先と同様の条件で行ったところ、一挙に[2,3]Wittig 転位体である 84 $\alpha$ 、84 $\beta$  がそれぞれ 62%および 21%で得られた。先のチオフェンメチルエーテル体 77 に比べて、2-チアゾイルメチルエーテル体の Wittig 転位反応の方では目的とする[2,3]転位体の収率の向上が見られた (Scheme 28)。



Scheme 28

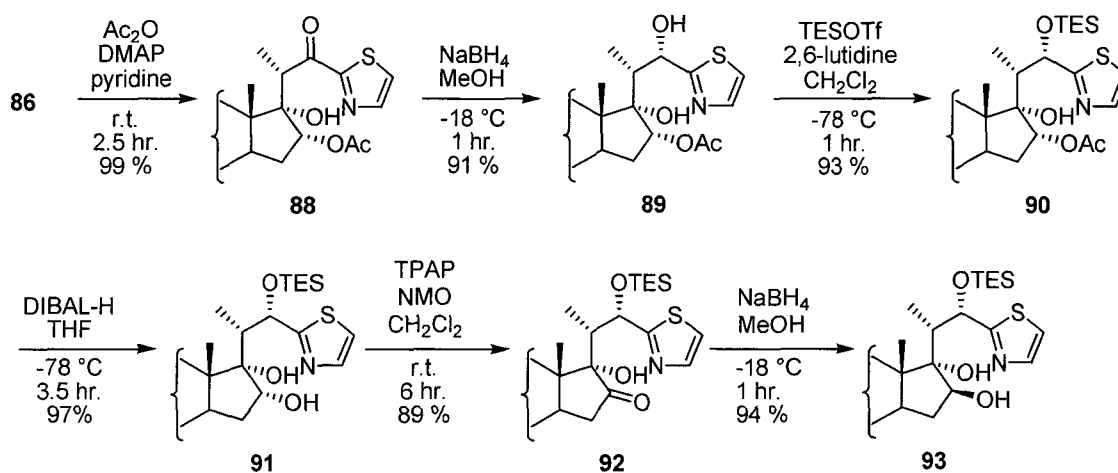
この実験結果は、通常のエーテル化が進行した後、さらに Wittig 転位が進行したことを示している。チアゾールの  $\alpha$  位、すなわちベンジル位に相当する位置は比較的酸性度が高い事が予想され、使用した NaH によりワンポットでエーテル化-Wittig 転位が進行したものと考えられる。転位成績体である **84 $\alpha$**  と **84 $\beta$**  の 20 位及び 22 位の立体化学は、類似の系の知見<sup>24)</sup>を基にして、それぞれ(20*S*, 22*S*)-トレオ、(20*S*, 22*R*)-エリスロ異性体と暫定的に同定した。トレオ体 **84 $\alpha$**  の 22 位メチンプロトンの <sup>1</sup>H-NMR のシグナルはエリスロ体 **84 $\beta$**  のそれよりも高磁場に観測されている。類似の結果は側鎖部にフラン環を有する 22-ヒドロキシステロイド<sup>24)</sup>や、第一項で述べたチオフェン環を有する 22-ヒドロキシステロイド **72 $\alpha$** 、**72 $\beta$**  でも観察されている。

続いて、得られたアルコール **84** を Dess-Martin 酸化しケトン **85** に導き、化合物 **85** を OsO<sub>4</sub> 酸化することによりケトジオール **86** を 2 工程収率 95% で得た。さらに、ジオール **86** を TPAP 酸化に付し、得られるケトン **87** を種々の条件下で還元したが、対応するトランスジオールは得られず、複雑な混合物を得るにとどまった。これはチオフェンの場合と違い、電子吸引性基であるチアゾールがケトンの  $\alpha$  位に存在するため、16 位と 22 位の両方のカルボニル基の反応性にほとんど差がなくなり、位置選択的な還元が出来なかったためと考えられる。

そこでケトン **85** とケトジオール **86** の 22 位のケトンのエチレンジオキシによる保護を試みた。この場合もチオフェンの場合と同様に様々な条件を検討したが、望む生成物は得られなかった。特にケトジオール **86** では、レトロアルドール反応が進行し、アンドロステン骨格を有すると推察される化合物が生成した。

22 位のケトンの保護が困難である事が判明したため、22 位を還元し、生じるアルコールを保護することで望むトランス 16,17-ジオールを得ることを計画した。まず、転位成績体 **84** に対して  $\text{OsO}_4$  を用いてジオール化を行ったが、複雑な混合物のみで、目的のトリオールはほとんど生成しなかった。チオフェンの場合と同様に、チアゾール環の S や N 原子の酸化が進行したものと考えられる。

次に 22-ヒドロキシ型のトランスジオール **93** の合成を検討した (Scheme 29)。

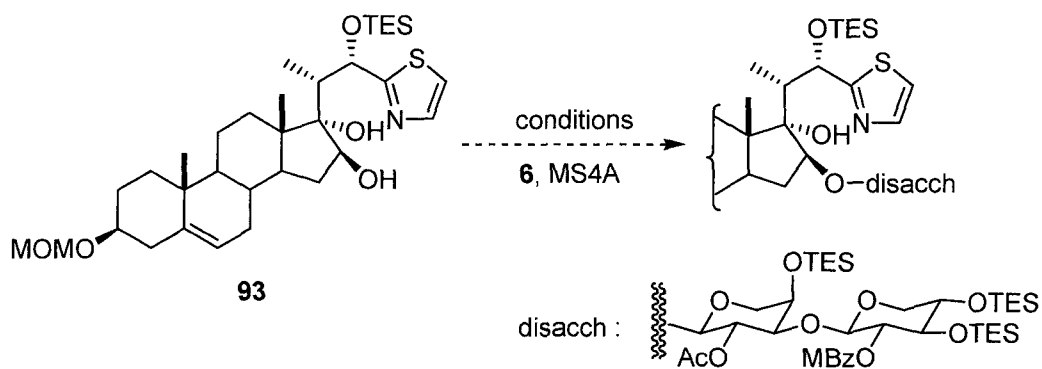


Scheme 29

ケトジオール **86** に対して無水酢酸を用いて 16 位の水酸基を選択的に保護し、アセテート **88** とした。ケトン **88** を  $\text{NaBH}_4$  で還元し、17,22-ジオール **89** とした後、22 位の水酸基を TESOTf によって、シリルエーテル **90** とした。DIBAL-H 還元によってアセチル基を除去

し、ジオール **91** とした。このとき、炭酸カリウム/MeOH、MeONa/MeOH などの条件でアセチル基を除去する方法も検討したが、良好な結果を得る事が出来なかった。ジオール **91** を TPAP 酸化に付し、得られるケトン **92** を NaBH<sub>4</sub> で還元を行うことによりトランス 16,17-ジオール **93** がシス 16,17-ジオール **86** から全収率 68%で得られた。

以上のようにチアゾールを側鎖に有するステロイドアグリコン **93** が合成できたので、化合物 **93** とトリクロロアセトイミデート **6** のグリコシル化を検討した (Table 10)。



conditions				
Entry	activator	solvent	temp. (°C)	yeild (%)
1	TMSOTf (0.2 eq)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	0
2		MeCN	-40 °C	decomposed
3		Et <sub>2</sub> O	-78 °C	0
4	TMSOTf (1.2 eq)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	0
5	TBSOTf (0.2 eq)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	0
6	TiCl <sub>4</sub> (0.4 eq)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	decomposed
7	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (0.2 eq)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	N.R.

Table 10

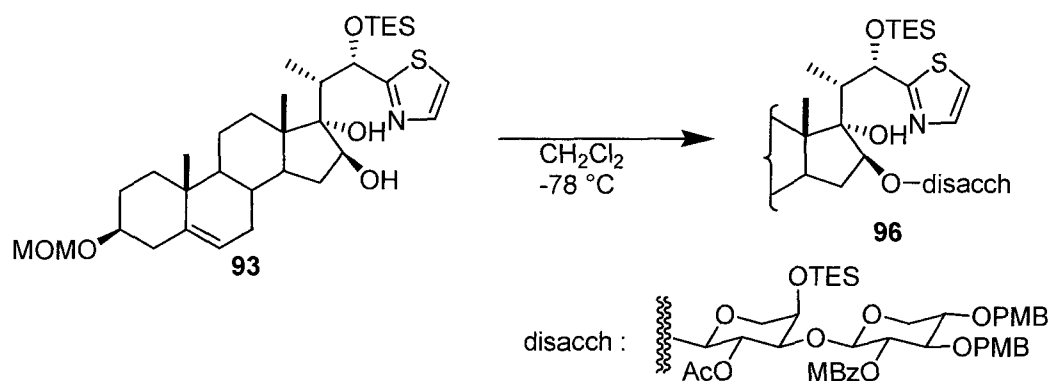
Entry 1 はチオフェンの場合と同様の条件である。しかし、16位もしくは17位のシリルエーテルを得るにとどまり、望みのグリコシドは

全く得られなかった。TMS 化が進行したことを受けて、立体障害の大きい TBSOTf を用いてみたものの、反応は全く進行しなかった(Entry 6)。溶媒 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、MeCN、Et<sub>2</sub>O) や Lewis 酸 (TMSOTf、TBSOTf、TiCl<sub>4</sub>、BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O) など様々な条件で検討したものの、全ての場合において望む反応は進行しなかった。この理由は、チアゾールの N 原子が塩基性を持っていることで、Lewis 酸が塩を形成するなど失活すると共に、化合物のコンフォメーションが変化することなどにより、反応が進行しないものと推定している。

従って、Lewis 酸を活性化剤とする Schmidt 法ではなく、塩基の存在下でも行えるチオグリコシドによるグリコシル化 (Crich 法)<sup>38)</sup> を検討した(Figure 11)。糖供与体であるスルホキシド **94**、スルフィド **95** は文献 <sup>4)</sup> に従い合成した。Crich 法によるアグリコン **93** のグリコシル化を以下のように検討した。すなわち、スルホキシド **94** を TTBP の存在下に、Ph<sub>2</sub>SO と Tf<sub>2</sub>O で活性化し、アグリコン **93** を加えたが、目的とするグリコシド **96** は得られなかった(Entry 1)。これに対してスルフィド **95** を同様の条件下でグリコシル化を行うと、β-グリコシド **96** が 31% の収率で得られた(Entry 2)。興味深いことに、反応停止に用いる試薬により収率が影響を受ける事が分かった。反応停止剤として Et<sub>3</sub>N、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液を用いるとチアゾール環での反応が進行したと思われる副生物が生じ、収率が低下した(Entry 2-4)。一方、MeOH を用いて反応を停止すると中程度の収率でグリコシド **96** が得られた(Entry 5)。また、酢酸を用い場合、副生成物こそ生成しなかったものの、非常に収率が低下した(Entry 6)。

最後に、糖ステロイド **96** の脱保護を検討すべく、TMSBr による脱保護を行ったが、望みの化合物を得ることは出来なかった。DDQ、CAN など種々の脱保護の条件を用いてペンタオール **97** を得ようと試みたが、どの条件を以ってしても望みの化合物を得る事が出来なかった。

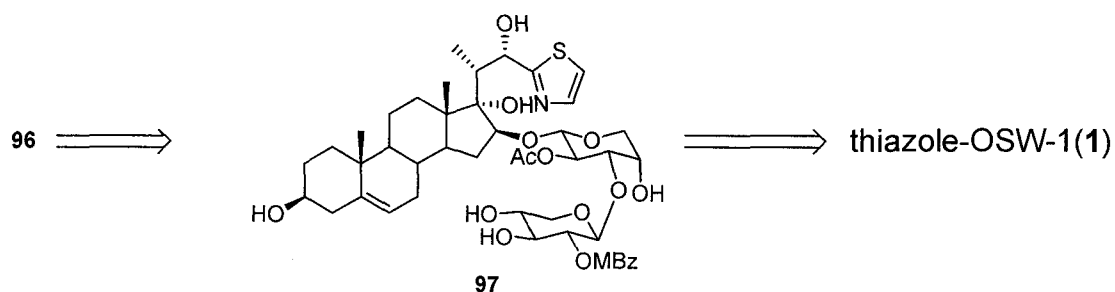
現在、糖ステロイド **96** の脱保護を検討中である。今後、ペンタオール **97** を得た後に、MnO<sub>2</sub> などを用いて 22 位の選択的酸化を行い、thiazole-OSW-1 (**71**) の合成を達成する予定である(Scheme 30)。



Entry	disaccharide	condition	yeild (%)
1	<p><b>94</b></p>	$\text{Ph}_2\text{SO}$ , TTBP, $\text{Tf}_2\text{O}$	N.R.
2	<p><b>95</b></p>	$\text{Ph}_2\text{SO}$ , TTBP, $\text{Tf}_2\text{O}^{\text{a}}$	31
3		$\text{Ph}_2\text{SO}$ , TTBP, $\text{Tf}_2\text{O}^{\text{b}}$	33
4		$\text{Ph}_2\text{SO}$ , TTBP, $\text{Tf}_2\text{O}^{\text{c}}$	37
5		$\text{Ph}_2\text{SO}$ , TTBP, $\text{Tf}_2\text{O}^{\text{d}}$	55
6		$\text{Ph}_2\text{SO}$ , TTBP, $\text{Tf}_2\text{O}^{\text{e}}$	17

<sup>a</sup> Quenched with  $\text{Et}_3\text{N}$ . <sup>b</sup> Quenched with sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$ . <sup>c</sup> Quenched with sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .  
<sup>d</sup> Quenched with MeOH. <sup>e</sup> Quenched with AcOH.

Table 11



Scheme 30

## 結論

現在、悪性新生物が死因の 3 割以上を占め、これからも増え続ける事が予測される。また、様々な化学療法以外の治療法が開発されて患者への負担が少なくなっているとは言え、抗がん薬に頼らなければならない現状には変わらない。最近では、5-FU やシスプラチン、アドリアマイシンなど、抗がん剤に耐性を持つがんも発生しており、新たな抗がん剤の開発が急務となっている。

OSW-1 はカルシウム依存性アポトーシスを誘導することで抗がん活性を発揮する、新しいタイプの抗がん活性物質である。そのため、アドリアマイシン、シスプラチン耐性細胞に対しても著効を示すうえ、*in vitro* において、既存の抗がん剤に比べて 100 倍以上の強い抗がん活性を示す。そのため、これからの研究に期待のかかる化合物である。

著者はアリルチオフェンメチルエーテル類の Wittig 転位反応を開発すると共に、これを OSW-1 の合成に応用し、その全合成並びに誘導体合成にも成功した。第一、二章は以下のようにまとめられている。

第一章ではアリルチオフェンメチルエーテル類の Wittig 転位反応について詳細に検討した。その結果、チオフェンのベンジル位に相当する  $\alpha$  位を脱プロトン化するには *t*-BuLi が適しているのに対して、アリル位に相当する  $\alpha'$  位を脱プロトン化するには *s*-BuLi が最も適している事が判明した。本反応の特徴は (*E*)-及び (*Z*)-クロチルエーテルでの *t*-BuLi による転位が、対応するベンジルクロチルエーテル系に比べて高い立体選択性を持つ事が挙げられる。すなわち、基質のオレフィンの幾何異性を制御することで *anti*-及び *syn*-2-チオフェンメタノール誘導体が作り分けられる事が出来る。とりわけ、(*Z*)-クロチルエーテル系での立体選択性は高いことから、2-チオフェンメタノール誘導体の有用な合成法を提供するものである。

続いて第二章では、第一章での知見を基に、チオフェンメチルエーテル系の Wittig 転位を OSW-1 の合成に応用した。17(20)-エチリデン-16 $\alpha$ -チオフェンメトキシステロイド 77 を *t*-BuLi と処理すると、予

想通り [2,3]転位が進行し、(20*S*)-22-ヒドロキシステロイド **78** を中程度の収率ながら得ることに成功した。化合物 **78** を 4 工程でアグリコン **82** へと変換後、Schmidt 法によるトリクロロアセトイミデート **6** とのグリコシル化、さらに保護基を除去することで、thiophene-OSW-1 **70** の合成に成功した。最後に、W-2 Raney Ni による脱硫反応に付すことで、目的とする OSW-1 (**1**) の全合成を達成した。本合成法の利点は、電子豊富なチオフェン環を利用することで 22 位のカルボニル基の保護を必要としない点であり、工程数の短縮化が可能となった。既知のアリルアルコールから 9 工程、15.6%で OSW-1 の全合成を完成した。

さらに著者は、チアゾール環を側鎖に有する OSW-1 誘導体の合成を検討した。既知のアリルアルコールと 2-ブロモメチルチアゾールを先の子オフェンメチルエーテル合成と同様の条件下で反応したところ、ワンポットでエーテル化-Wittig 転位が進行し、(20*S*)-22-ヒドロキシステロイド **84**  $\alpha, \beta$  を与えた。チアゾールのベンジル位に相当する  $\alpha$  位は相対的に酸性度が高いことから、ワンポットでエーテル化-Wittig 転位が進行したものと考えられる。22-ヒドロキシステロイド **84**  $\alpha, \beta$  は 16  $\alpha, 17 \alpha$ -ジヒドロキシ-22-ケトン体 **86** に誘導後、各官能基の保護、脱保護を含めることでアグリコン **93** を合成した。アグリコン **93** と糖供与体のグリコシル化は、Schmidt 法では進行しなかったため、Crich 法を適用することで目的とする OSW-1 誘導体 **96** の合成に成功した。

以上のように、複素環化合物の Wittig 転位反応をステロイドサポニンである OSW-1 の合成に応用し、その効率的な全合成並びに数種の新規誘導体合成にも成功した。本合成戦略はこれまでとは全く異なる新規 OSW-1 誘導体合成に有用であるものと考えられる。また、チアゾールメチルエーテル系での合成研究途上で開発されたワンポットエーテル化-Wittig 転位反応は、2-チアゾイルメタノール誘導体の効率的な合成法を提供するものである。



## 謝辞

本研究に際し、終始御懇篤な御指導、ご鞭撻を賜りました星薬科大学准教授津吹政可先生、星薬科大学教授本多利雄先生に謹んで感謝致します。

また、本研究にご助言、ご協力くださいました星薬科大学助教高橋万紀助手、菊地豊彦博士、菊池祥之博士、水谷尋丈博士、加藤美穂博士をはじめとする星薬科大学薬品製造化学教室の諸氏に深く感謝致します。

さらに、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、元素分析の労をとられました笠井博子博士をはじめとする星薬科大学機器センターの諸氏に深く感謝致します。

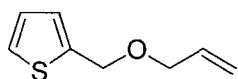
### 第三章 実験の部

本実験に際し、赤外吸収 (IR) スペクトルの測定は日本分光 FT/IR-200 型赤外分光光度計を使用し、薄膜法 (thin film) で測定した。核磁気共鳴 (NMR) スペクトルの測定は日本電子 GSX-270 型、LA-500 型及び Bruker AV400 型を使用し、特記しない限り  $\text{CDCl}_3$  溶液として測定した。化学シフトは tetramethylsilane (TMS) を内部標準とした  $\delta$  値 (ppm) を用いた。なお、singlet, doublet, triplet, quartet, multiplet 及び broad は、それぞれ s, d, t, q, m 及び br と略記した。旋光度の測定は日本分光 DIP-360 型を使用した。質量 (MS) スペクトルは日本電子 JMS-D360 型を使用し、EI 法、CI 法または FAB 法によって測定した。元素分析は Perkin-Elmer 240B 及び Yanako-MT5 を用いて測定した。

#### 第一節 第一章の実験

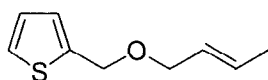
##### General procedure for etherification of thiophenemethanol

Allyl bromide (10.5 g, 87.6 mmol) と 2-thiophenemethanol (5 g, 43.8 mmol) を DMF (131.4 mL) に溶解し、 $0\text{ }^\circ\text{C}$ にて NaH (ca. 60 % purity, 2.63 g, 65.7 mmol) を加え、室温にて 30 分攪拌する。 $0\text{ }^\circ\text{C}$ まで冷却し飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、飽和食塩水 ( $\times 2$ )、飽和食塩水-水 (1 : 1, v/v) 溶液 ( $\times 2$ )、水 ( $\times 2$ )、飽和食塩水の順で洗浄後、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥する。溶媒を留去し得られる残渣物を、シリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付す事で、hexane- $\text{Et}_2\text{O}$  (19:1, v/v) 流分より allyl thiophenemethyl ether を無色油状物として得。



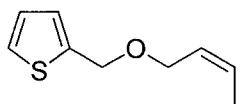
**2-Allyloxymethylthiophene (61a)**

87.0 % yield; bp 65.0 °C, (5 mmHg). IR  $\nu$  max 3080, 2870, 1080, 700  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  4.03 (2H, td,  $J=1.5$  and 5.6 Hz,  $\text{CH}_2=\text{CH}\cdot\text{CH}_2$ ), 4.68 (2H, d,  $J=0.7$  Hz, 2-thienyl- $\text{CH}_2$ ), 5.28 (1H, td,  $J=1.5$  and 10.4 Hz,  $\text{CHH}=\text{CH}$ ), 5.30 (1H, td,  $J=1.5$  and 17.3 Hz,  $\text{CHH}=\text{CH}\cdot\text{CH}_2$ ), 5.93 (1H, ddd,  $J=5.6$ , 10.4 and 17.3 Hz,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 6.95-7.00 (2H, m, 3-H and 4-H), 7.28 (1H, dd,  $J=1.5$ , 4.9 and 5-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  66.3, 70.5, 117.2, 125.6, 126.2, 126.5, 134.3, 140.9; MS (EI)  $m/z$ : 154 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_5\text{H}_5\text{OS}\cdot\text{C}_3\text{H}_5$ : 113.0061. Found: 113.0051. Anal. calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{OS}$ : C, 62.30; H, 6.54. Found: C, 62.60; H, 6.71.



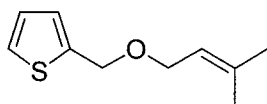
**(E)-2-Crotyloxymethylthiophene (61b)**

60.1 % yield; bp 76.0 °C, (5 mmHg). IR  $\nu$  max 2850, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  1.72 (3H, dd,  $J=1.0$  and 6.1 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 3.95 (2H, dq,  $J=1.0$  and 6.1 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 4.64 (2H, s, 2-thienyl- $\text{CH}_2$ ), 5.54-5.80 (2H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ), 6.94-7.00 (2H, m, 3-H and 4-H), 7.24-7.26 (1H, m, 5-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  17.7, 66.1, 70.4, 125.6, 126.2, 126.5, 127.2, 130.0, 141.2; MS (EI)  $m/z$ : 168 (M<sup>+</sup>); HRMS (CI) calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{OS}+\text{H}$ : 169.0687. Found: 169.0692. Anal. calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{OS}\cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ : C, 63.57; H, 7.23. Found: C, 63.27; H, 7.19.



**(Z)-2-Crotyloxymethylthiophene (61c)**

52.2 % yield; bp 75.0 °C, (5 mmHg). IR  $\nu$  max 2860, 1080  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  1.65 (3H, tdd,  $J=0.7, 1.5$  and 5.8 Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH}_2$ ), 4.09 (2H, qd,  $J=0.7$  and 5.3 Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH}_2$ ), 4.67 (2H, d,  $J=0.7$  Hz, 2-thienyl- $\text{CH}_2$ ), 5.54-5.74 (2H, m,  $\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH}$ ), 6.96-7.02 (2H, m, 3-H and 4-H), 7.29 (1H, dd,  $J=1.5$  and 5.0 Hz, 5-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  13.2, 65.0, 66.3, 125.7, 126.3, 126.5, 126.6, 128.3, 141.2; MS (EI)  $m/z$ : 168 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{OS}$ : 168.0609. Found: 168.0621. Anal. calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{OS}$ : C, 64.25; H, 7.19. Found: C, 64.40; H, 7.37.

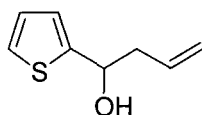


**2-Prenyloxymethylthiophene (61d)**

99 % yield; bp 80.0 °C, (5 mmHg). IR  $\nu$  max 2850, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  1.66 (3H, d,  $J=1.5$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{C=CHCH}_2$ ), 1.76 (3H, d,  $J=1.5$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{C=CHCH}_2$ ), 4.00 (2H, d,  $J=6.9$  Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{C=CHCH}_2$ ), 4.66 (2H, d,  $J=0.7$  Hz, 2-thienyl- $\text{CH}_2$ ), 5.38 (1H, t septet,  $J=1.5$  and 6.9 Hz,  $(\text{CH}_3)_2\text{C=CHCH}_2$ ), 6.87-7.01 (2H, m, 3-H and 4-H), 7.26-7.29 (1H, m, 5-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  20.0, 25.7, 66.0, 66.1, 120.7, 125.6, 156.2, 126.5, 137.5, 141.4; MS (EI)  $m/z$ : 182 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{OS}$ : 182.0765. Found: 182.0779. Anal. calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{OS}$ : C, 65.89; H, 7.74. Found: C, 65.89; H, 7.76.

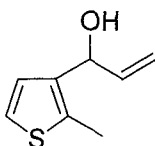
## General procedure for Wittig rearrangement of 2-thiophenemethyl ether 14

エーテル 14 (1.0 mmol) の無水 THF (10 mL) 溶液に、Ar 気流下で -78 °C にて *t*-butyllithium (1.6 M in pentane, 3.1 mL, 5.0 mmol) をゆっくりと滴下し、同温で 30 分攪拌する。同温にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、室温まで昇温する。THF を留去して得られる残留物を pentane-Et<sub>2</sub>O (1:1, v/v) 混液で抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、溶媒を留去する。得られる残留物をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィーに付し hexane-AcOEt (95:5, v/v) 流分よりそれぞれのアルコール体を無色油状物として得。



### 2-(1'-Hydroxy-3'-buten-1'-yl)thiophene (62a)

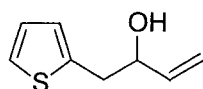
IR  $\nu$  max 3480, 2930, 2360, 700 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270 MHz)  $\delta$  2.34 (1H, s, OH), 2.61 (2H, t,  $J=6.3$  Hz, 2'-H<sub>2</sub>), 4.97 (1H, t,  $J=6.3$  Hz, CHOH), 5.22 (2H, m, CH<sub>2</sub>=CH), 5.74-5.91 (1H, m, CH<sub>2</sub>=CH), 6.86-6.97 (2H, m, 3-H and 4-H), 7.23 (1H, dd,  $J=2.1$  and 4.3 Hz, 5-H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 67.8 MHz)  $\delta$  43.7, 69.3, 118.7, 123.6, 124.5, 126.6, 133.8, 147.8; MS (EI)  $m/z$ : 154 (M<sup>+</sup>); HRMS (CI) calcd for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>OS+H: 155.0515. Found; 155.0531.



### 3-(1'-Hydroxy-2'-propen-1'-yl)-2-methylthiophene (64a)

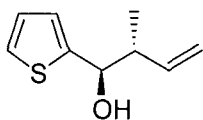
IR  $\nu$  max 3340, 2920, 1040 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270 MHz)  $\delta$

2.09 (1H, brs, OH), 2.42 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 5.16 (1H, dd,  $J=1.3$  and 10.4 Hz, CHH=CH), 5.24-5.32 (2H, m, CHH=CH-CH), 6.03 (1H, ddd,  $J=5.0$ , 10.4 and 17.0 Hz, CH<sub>2</sub>=CH), 6.95 (1H, d,  $J=5.2$  Hz, 4-H), 7.02 (1H, d,  $J=5.2$  Hz, 5-H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 67.8 MHz)  $\delta$  12.9, 69.4, 114.5, 121.8, 126.4, 135.1, 138.4, 139.3; MS (EI)  $m/z$ : 154 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) calcd for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>OS: 154.0452. Found; 154.0427.



**2-(2'-Hydroxy-3'-buten-1'-yl)thiophene (65a)**

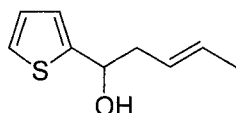
IR  $\nu$  max 3480, 3080, 2920, 2360 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270 MHz)  $\delta$  1.85 (1H, brs, OH), 3.00 (1H, dd,  $J=7.6$  and 14.8 Hz, 1'-CHH), 3.1 (1H, dd,  $J=4.9$  and 14.8 Hz, 1'-CHH), 4.36 (1H, brd,  $J=4.9$  Hz, CHOH), 5.17 (1H, td,  $J=1.3$  and 10.4 Hz, CHH=CH), 5.30 (1H, td,  $J=1.3$  and 17.1 Hz, CHH=CH), 5.94 (1H, ddd,  $J=5.8$ , 10.4 and 17.1 Hz, CH<sub>2</sub>=CH), 6.89-6.98 (2H, m, 3-H and 4-H), 7.17-7.19 (1H, m, 5-H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 67.8 MHz)  $\delta$  57.8, 73.3, 115.5, 124.3, 126.3, 126.9, 139.5, 139.6; MS (EI)  $m/z$ : 154 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) calcd for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>OS: 154.0452. Found; 154.0467.



**(1'*R*\*, 2'*R*\*)-2-(1'-Hydroxy-2'-methyl-3'-buten-1'-yl)thiophene (62b)**

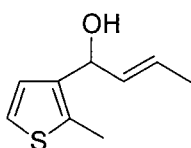
IR  $\nu$  max 3410, 2970, 1640 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270 MHz)  $\delta$  1.09 (3H, d,  $J=6.9$  Hz, 2'-CH<sub>3</sub>), 2.29 (1H, d,  $J=2.1$  Hz, OH), 2.54 (1H, distorted sextet,  $J=7.8$  Hz, CH<sub>2</sub>=CH-CH), 4.66 (1H, dd,  $J=2.1$  and 7.8 Hz, CHOH), 5.07-5.27 (2H, m, CH<sub>2</sub>=CH-CH), 5.76-5.90 (1H, m, CH<sub>2</sub>=CH-CH), 6.95-7.00 (2H, m, 3-H and 4-H), 7.23-7.29

(1H, m, 5-H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  16.5, 46.7, 73.8, 100.5, 117.3, 124.7, 124.8, 126.4, 140.1; MS (EI)  $m/z$ : 168 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{OS}$ : 168.0609. Found: 168.0607.



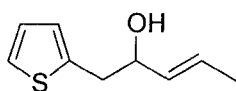
**(*E*)-2-(1'-Hydroxy-3'-penten-1'-yl)thiophene (63b)**

IR  $\nu$  max 3370, 2920, 1440  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 270MHz)  $\delta$  1.64 (3H, dd,  $J=0.8$  and 6.8 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$ ), 2.20 (1H, brs, OH), 2.56-2.68 (2H, m, 2'- $\text{H}_2$ ), 4.97 (1H, dd,  $J=6.1$  and 7.1 Hz,  $\text{CHOH}$ ), 5.39-5.49 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{-CH}=\text{CH-CH}_2$ ), 5.61-5.71 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{-CH}=\text{CH-CH}_2$ ), 6.95-6.98 (2H, m, 3-H and 4-H), 7.25 (1H, dd,  $J=1.3$  and 4.5 Hz, 5-H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8MHz)  $\delta$  13.0, 36.9, 69.9, 123.6, 124.5, 125.1, 126.6, 128.0, 148.0; MS (CI)  $m/z$ : 169 ( $\text{M}+\text{H}$ ); HRMS (CI) calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{OS}+\text{H}$ : 169.0687. Found: 169.0667.



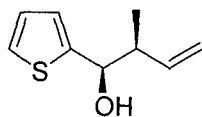
**(*E*)-3-(1'-Hydroxy-2'-buten-1'-yl)-2-methylthiophene (64b)**

IR  $\nu$  max 3460, 2920, 1440  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  1.75 (3H, dd,  $J=0.7$ , 6.0 Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}=\text{CH}$ ), 1.89 (1H, brs, OH), 2.42 (3H, s, 2- $\text{CH}_3$ ), 5.21 (1H, d,  $J=2.6$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 5.73-5.68 (2H, m,  $\text{CH}_3\text{-CH}=\text{CH-CH}$ ), 6.98-7.03 (2H, m, 4-H and 5-H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  12.9, 17.6, 69.5, 121.7, 126.3, 126.9, 132.6, 134.5, 139.2; MS (EI)  $m/z$ : 168 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{OS}$ : 168.0609. Found: 168.0603.



**(*E*)-2-(2'-Hydroxy-3'-penten-1'-yl)thiophene (65b)**

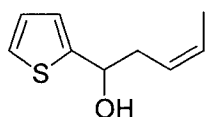
IR  $\nu$  max 3440, 2970, 2930, 1440  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  1.71 (3H, ddd,  $J=0.8$ , 1.5 and 6.3 Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH}$ ), 2.95-3.11 (2H, m, 1'- $\text{H}_2$ ), 4.29 (1H, q,  $J=6.3$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 5.55 (1H, ddd,  $J=1.5$ , 6.3 and 15.3 Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH}$ ), 5.68-5.80 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=3.5$  Hz, 3-H), 6.96 (1H, dd,  $J=3.5$  and 5.1 Hz, 4-H), 7.18 (1H, dd,  $J=1.2$  and 5.1 Hz, 5-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  17.7, 38.1, 73.2, 124.3, 126.2, 126.9, 127.8, 132.6, 140.0; MS (CI)  $m/z$ : 169 ( $\text{M}+\text{H}$ ); HRMS (CI) calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{OS}+\text{H}$ : 169.0687. Found: 169.0715.



**(1'*R*\*, 2'*S*\*)-2-(1'-Hydroxy-2'-methyl-3'-buten-1'-yl)thiophene (62c)**

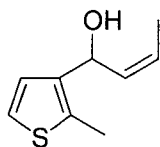
IR  $\nu$  max 2980, 1640, 1010  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  1.08 (3H, d,  $J=6.9$  Hz, 2'- $\text{CH}_3$ ), 2.18 (1H, d,  $J=4.0$  Hz, OH), 2.63 (1H, sextet,  $J=6.8$  Hz,  $\text{CH}_2=\text{CH-CH-CH}$ ), 4.83 (1H, dd,  $J=4.0$  and 6.8 Hz,  $\text{CHOH}$ ), 5.06-5.12 (2H, m,  $\text{CH}_2=\text{CH-CH-CH}$ ), 5.73-5.86 (1H, m,  $\text{CH}_2=\text{CH-CH-CH}$ ), 6.93-6.98 (2H, m, 3-H and 4-H), 7.23 (1H, dd,  $J=1.1$  and 5.0 Hz, 5-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  14.7, 45.0, 73.7, 116.0, 124.2, 124.4, 126.4, 139.6, 146.5; MS (EI)  $m/z$ : 168 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{OS}$ : 168.0609. Found: 168.0605. Anal. calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{OS}$ : C, 64.25; H, 7.19. Found: C, 64.21; H, 7.21.





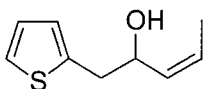
**(Z)-2-(1'-Hydroxy-3'-penten-1'-yl)thiophene (63c)**

IR  $\nu$  max 2920, 2850, 2460, 1440  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  1.64 (3H, dd,  $J=1.6$  and 6.8 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$ ), 3.01-3.04 (2H, m, 2'- $\text{H}_2$ ), 4.68 (1H, td,  $J=6.8$  and 8.2 Hz,  $\text{CHOH}$ ), 5.47 (1H, dqd,  $J=1.6$ , 6.8 and 10.9 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.56-5.68 (1H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$ ), 6.88 (1H, dd,  $J=1.1$  and 3.5 Hz, 3-H), 6.96 (1H, dd,  $J=3.5$  and 5.1 Hz, 4-H), 7.18 (1H, dd,  $J=1.1$  and 5.1 Hz, 5-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  13.3, 37.9, 68.1, 124.3, 126.1, 126.9, 127.4, 131.9, 139.8; MS (CI)  $m/z$ : 169 ( $\text{M}+\text{H}$ ); HRMS (CI) calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{OS}+\text{H}$ : 169.0687. Found: 169.0670.



**(Z)-3-(1'-Hydroxy-2'-buten-1'-yl)-2-methylthiophene (64c)**

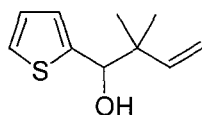
IR  $\nu$  max 3480, 3020, 2920, 1440  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  1.74 (3H, dd,  $J=1.5$  and 6.8 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$ ), 2.45 (3H, s, 2- $\text{CH}_3$ ), 5.54-5.77 (3H, m,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}$ ), 7.05 (2H, s, 4-H and 5-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  13.0, 13.2, 64.2, 100.5, 122.0, 126.0, 126.3, 132.0, 134.5, 139.5; MS (EI)  $m/z$ : 168 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{OS}$ : 168.0609. Found: 168.0601.



**(Z)-2-(2'-Hydroxy-3'-penten-1'-yl) thiophene (65c)**

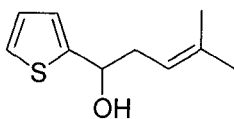
IR  $\nu$  max 3480, 2920, 1440  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  1.70 (3H, ddd,  $J=0.6$ , 0.8 and 6.6 Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}$ ), 2.94-3.10 (2H,

m, 1'-H<sub>2</sub>), 4.28 (1H, q,  $J=6.6$  Hz, CH-OH), 5.51-5.60 (1H, m, CH<sub>3</sub>CH=CH), 5.67-5.77 (1H, m, CH<sub>3</sub>CH=CH), 6.86-6.88 (1H, m, 3-H), 6.94-6.97 (1H, m, 4-H), 7.18 (1H, dd,  $J=1.2$  and 5.1 Hz, 5-H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 67.8 MHz)  $\delta$  17.7, 38.1, 73.2, 124.2, 126.1, 126.8, 127.7, 132.6, 140.0; MS (CI) m/z: 169 (M+H); HRMS (CI) calcd for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>OS+H: 169.0687. Found: 169.0674.



**2-(2',2'-Dimethyl-1'-hydroxy-3'-buten-1'-yl)thiophene (62d)**

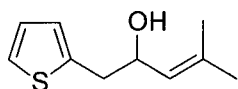
IR  $\nu$  max 3460, 2920, 700 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270 MHz)  $\delta$  1.04 and 1.06 (each 3H, each s, 2'-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.16 (1H, dd,  $J=0.5$  and 3.5 Hz, OH), 4.71 (1H, d,  $J=3.5$  Hz, CHOH), 5.12 (1H, dd,  $J=1.3$  and 17.5 Hz, CHH=CH), 5.18 (1H, dd,  $J=1.3$  and 10.9 Hz, CHH=CH), 5.97 (1H, dd,  $J=10.9$  and 17.5 Hz, CH<sub>2</sub>=CH), 6.95-6.98 (2H, m, 3-H and 4-H), 7.24 (1H, dd,  $J=1.7$  and 4.8 Hz, 5-H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 67.8 MHz)  $\delta$  21.6, 24.1, 42.1, 77.3, 114.1, 124.3, 125.3, 125.9, 144.4, 144.5; MS (CI) m/z: 183 (M+H); HRMS (CI) calcd for C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>OS+H: 183.0844. Found: 183.0801.



**2-(1'-Hydroxy-4'-methyl-3'-penten-1'-yl)thiophene (63d)**

IR  $\nu$  max 3380, 2920 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270 MHz)  $\delta$  1.64 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1.73 (3H, d,  $J=1.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 2.18 (1H, brs, OH), 2.45-2.65 (2H, m, 2'-H<sub>2</sub>), 4.93 (1H, t,  $J=6.3$  Hz, CHOH), 5.14-5.21 (1H, m, 3'-H), 6.95-6.97 (2H, m, 3-H and 4-H), 7.23-7.25 (1H, m, 5-H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 67.8 MHz)  $\delta$  18.0, 25.9, 38.2, 70.4, 119.1,

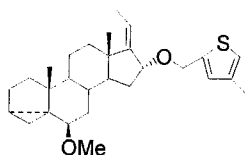
123.5, 124.4, 126.5, 136.1, 148.2; MS (EI)  $m/z$ : 182 ( $M^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $C_{10}H_{14}OS$ : 182.0765. Found: 182.0760.



**2-(2'-Hydroxy-4'-methyl-3'-penten-1'-yl)thiophene (65d)**

IR  $\nu$  max 1680, 2920, 3460  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  1.65 and 1.73 (each 3H, each s,  $C(CH_3)_2$ ), 2.98 (1H, dd,  $J=6.6$  and 14.5 Hz, 1'- $HH$ ), 3.01 (1H, dd,  $J=8.6$  and 14.5 Hz, 1'- $HH$ ), 4.55 (1H, dt,  $J=6.6$ , 8.6 Hz,  $CHOH$ ), 5.24 (1H, td,  $J=1.3$  and 8.6 Hz, 3'-H), 6.86 (1H, t,  $J=1.1$  and 3.4 Hz, 3-H), 6.95 (1H, dd,  $J=3.4$  and 5.0 Hz, 4-H), 7.17 (1H, dd,  $J=1.1$  and 5.0 Hz, 5-H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ; 67.8MHz)  $\delta$  18.3, 25.7, 38.2, 69.3, 114.2, 126.0, 126.5, 126.6, 136.3, 140.2; MS (EI)  $m/z$ : 182 ( $M^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $C_{10}H_{14}OS$ : 182.0765. Found: 182.0760.

第二節 第二章第一節の実験



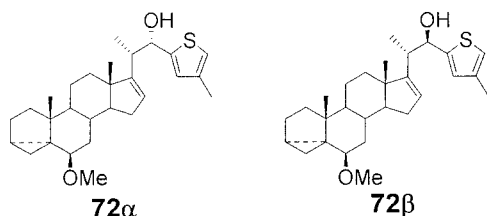
(17*E*)-6β-Methoxy-16α-[(4'-methyl-2'-thienyl)methoxy]-3α,5α-cyclo-5α-pregn-17(20)-ene (66)

16α-アルコール (1.2 g, 3.6 mmol) と 18-crown-6 (6.7 g, 25 mmol) の無水ベンゼン (514 mL) 溶液にアルゴン気流下、50%NaH (1.2 g, 25 mmol) を加える。加熱還流下 2-methyl-4-thiophenemethyl bromide (1.3 g, 7.2 mmol) の無水ベンゼン (24 mL) 溶液を 4 時間以上かけて滴下し、同温にて 8 時間攪拌する。室温にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、Et<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, v/v) 混液抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane : AcOEt (19 : 1, v/v) 流分よりエーテル 66 (1.52 g, 92 %) を黄色油状物として得。

[α]<sup>24</sup><sub>D</sub> -45.0° (*c* 0.89, CHCl<sub>3</sub>); IR *v* max 2930, 2460, 1670, 1470, 1040 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270 MHz) δ 0.45 (1H, dd, *J*=5.1 and 7.9 Hz, 4α-H), 0.67 (1H, t, *J*=5.1 Hz, 4β-H), 0.91 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 1.03 (3H, s, 19-H<sub>3</sub>), 1.73 (3H, dd, *J*=0.8 and 7.3 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 2.22 (3H, s, C=C-CH<sub>3</sub>), 2.80 (1H, s, 6-H), 3.35 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 4.22 (1H, d, *J*=5.6 Hz, 16-H), 4.54 (1H, d, *J*=12.9 Hz, 2'-thienyl-CHHO), 4.64 (2H, d, *J*=12.9 Hz, 2'-thienyl-CHHO), 5.56 (1H, dq, *J*=0.8 and 7.3 Hz, 20-H), 6.79 (1H, s, 3'-H), 6.83 (1H, s, 5'-H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 67.8 MHz) δ 13.1, 13.3, 15.7, 17.9, 19.2, 21.3, 22.7, 24.9, 29.6, 31.0, 33.3, 35.0, 35.1, 37.4, 43.4, 44.4, 47.9, 52.8, 56.6, 65.2, 80.1, 82.3, 120.3, 120.7, 128.5, 137.1, 141.8, 151.1; MS (CI) *m/z*: 441 (M+H); HRMS (CI) calcd for C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>S+H: 441.2827. Found: 441.2829.

## General procedure for Wittig rearrangement of thiophenemethyl ether **66** (Table 9)

エーテル **66** (88.0 mg, 0.2 mmol) の無水 THF (2 mL) 溶液にアルゴン気流下、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  にて塩基 (*n*-BuLi 1.6 M in hexane, 1.3 mL, 2.0 mmol; *s*-BuLi 1.0 M in cyclohexane, 0.6 mL, 0.6 mmol; *t*-BuLi 1.6 M in pentane, 0.6 mL, 1.0 mmol) を滴下する。1 時間攪拌後、同温にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加える。Et<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, v/v) 混液抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane : AcOEt (19 : 1, v/v) 流分より (20*S*)-22-ヒドロキシステロイド **72**  $\alpha$ 、**72**  $\beta$  及び [1,2]転位体を白色固体として得。収率、比率は Table 9 参照。



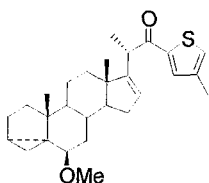
(20*S*, 22*S*, 23*Z*, 25*Z*)-23,26-Epithio-22-hydroxy-6 $\beta$ -methoxy-3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -cyclo-5 $\alpha$ -cholesta-16,23,25-triene (**72**  $\alpha$ )

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} +17.1^{\circ}$  (*c* 1.01, CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu$  max 3440, 2930, 2460, 1460, 1090 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270 MHz)  $\delta$  0.46 (1H, dd, *J*=5.1 and 8.1 Hz, 4 $\alpha$ -H), 0.68 (1H, t, *J*=5.1 Hz, 4 $\beta$ -H), 0.91 (3H, d, *J*=6.9 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 0.93 (3H, s, 18-H<sub>3</sub>), 1.07 (3H, s, 19-H<sub>3</sub>), 2.13-2.23 (4H, m, 27-H<sub>3</sub>, 15-H), 2.41-2.53 (2H, m, 15-H, 20-H), 2.81 (1H, t, *J*=2.8 Hz, 6-H), 3.36 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 4.77 (1H, d, *J*=9.7 Hz, 22-H), 5.62 (1H, s, 16-H), 6.83 (2H, brs, 24-H and 25-H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 67.8 MHz)  $\delta$  13.1, 15.7, 16.7, 18.7, 19.2, 21.3, 22.3, 24.9, 29.2, 29.7, 31.3, 33.1, 35.1, 35.3, 43.4, 43.6, 47.6, 48.6, 56.6, 57.6, 73.1, 82.2, 119.8, 124.5, 127.7, 136.8, 145.8, 158.0; MS (EI) *m/z*: 440 (M<sup>+</sup>); HRMS

(EI) calcd for C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>S: 440.2749. Found: 440.2745.

(20*S*, 22*R*, 23*Z*, 25*Z*)-23,26-Epithio-22-hydroxy-6β-methoxy-3α,5α-cyclo-5α-cholesta-16,23,25-triene (72β)

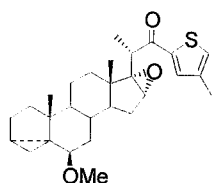
16 % yield;  $[\alpha]^{24}_{\text{D}} +35.9^{\circ}$  (*c* 0.89, CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu_{\text{max}}$  3420, 2920, 2360, 1460, 1370, 1090 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270 MHz)  $\delta$  0.45 (1H, dd, *J*=5.1 and 8.1 Hz, 4α-H), 0.66 (1H, t, *J*=5.1 Hz, 4β-H), 0.74 (3H, s, 18-H), 1.05 (3H, s, 19-H<sub>3</sub>), 1.06 (3H, d, *J*=7.4 Hz, 21-H<sub>3</sub>), 2.21 (3H, s, 27-H<sub>3</sub>), 2.58 (1H, quintet, *J*=6.3 Hz, 20-H), 2.79 (1H, t, *J*=2.8 Hz, 6-H), 3.34 (3H, d, *J*=0.8 Hz, CH<sub>3</sub>O), 5.03 (1H, d, *J*=6.3 Hz, 22-H), 5.57 (1H, s, 16-H), 6.74 (1H, s, 24-H), 6.75 (H, q, *J*=1.0 Hz, 27-H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 67.8MHz)  $\delta$  13.1, 15.2, 15.7, 16.3, 19.2, 21.4, 22.3, 24.9, 29.0, 91.2, 33.1, 35.1, 35.4, 40.5, 43.6, 47.3, 48.6, 56.6, 57.7, 72.4, 82.3, 100.5, 118.8, 124.6, 125.9, 137.0, 147.4, 157.6; MS (EI) *m/z*: 440 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) calcd for C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>S: 440.2749. Found: 440.2773.



(20*S*, 23*Z*, 25*Z*)-23,26-Epithio-6β-methoxy-3α,5α-cyclo-5α-cholesta-16,23,25-trien-22-one (74)

アルコール 72 (120 mg, 0.30 mmol)の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 溶液に、0 °C 下で、Dess-Martin reagent (184 mg, 0.45 mmol) を加え、1 時間攪拌。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、Et<sub>2</sub>O·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, v/v) 混液抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane:AcOEt (9:1, v/v) 流分よりケトン 74 (101.3 mg, 85 %)を白色個体として得。 $[\alpha]^{24}_{\text{D}} +84.4^{\circ}$  (*c* 1.07, CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu_{\text{max}}$  2940, 2460, 1660, 1420,

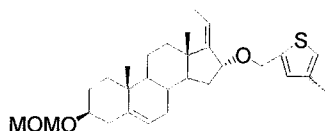
1090  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  0.45 (1H, dd,  $J=5.3$  and 7.9 Hz,  $4\alpha\text{-H}$ ), 0.66 (1H, t,  $J=5.3$  Hz,  $4\beta\text{-H}$ ), 0.91 (3H, d,  $J=6.9$  Hz,  $21\text{-H}_3$ ), 0.93 (3H, s,  $18\text{-H}_3$ ), 1.07 (3H, s,  $19\text{-H}$ ), 2.28 (3H, s,  $27\text{-H}_3$ ), 2.79 (1H, s,  $6\text{-H}$ ), 3.34 (3H, d,  $J=1.2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.95 (1H, q,  $J=6.9$  Hz,  $20\text{-H}$ ), 5.54 (1H, d,  $J=1.5$  Hz,  $16\text{-H}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=1.0$  Hz,  $24\text{-H}$ ), 7.56 (1H, s,  $26\text{-H}$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8MHz)  $\delta$  13.0, 15.6, 17.1, 17.9, 19.2, 21.3, 22.3, 24.8, 29.0, 31.1, 33.0, 34.9, 35.2, 35.5, 41.8, 43.5, 47.8, 48.4, 56.6, 57.3, 82.2, 125.9, 129.2, 133.6, 138.6, 143.4, 154.1, 194.1; MS (EI)  $m/z$ : 439 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{S}$ : 439.2671. Found: 439.2658.



(20*S*, 23*Z*, 25*Z*)-23,26-Epithio-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxy-6 $\beta$ -methoxy-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -cyclo-5 $\alpha$ -cholesta-23,25-dien-22-one (75)

ケトン 74 (100 mg, 0.23 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 溶液に 0  $^\circ\text{C}$  で MCPBA (52 mg, 0.3 mmol) をゆっくりと加え、室温で 4 時間攪拌する。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、 $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, v/v) 混液抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane:AcOEt (9:1, v/v) 流分よりエポキシド 75 (98.4 mg, 95%) を白色個体として得。 $[\alpha]^{24}_{\text{D}} +85.1^\circ$  ( $c$  0.93,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$  2930, 2360, 1660, 1420, 1090  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  0.44 (1H, dd,  $J=5.1$  and 8.1 Hz,  $4\alpha\text{-H}$ ), 0.65 (1H, t,  $J=5.1$  Hz,  $4\beta\text{-H}$ ), 0.94 (3H, s,  $18\text{-H}_3$ ), 1.02 (3H, s,  $19\text{-H}_3$ ), 1.29 (3H, d,  $J=6.9$  Hz,  $21\text{-H}_3$ ), 2.30 (3H, s,  $27\text{-H}_3$ ), 2.77 (1H, t,  $J=2.6$  Hz,  $6\text{-H}$ ), 3.31 (3H, d,  $J=0.7$  Hz,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 3.35 (1H, s,  $16\text{-H}$ ), 3.84 (1H, q,  $J=6.9$  Hz,  $20\text{-H}$ ),

7.24 (1H, d,  $J=0.5$  Hz, 24-H), 7.59 (1H, d,  $J=1.2$  Hz, 26-H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  13.1, 14.2, 15.6, 16.7, 19.2, 21.3, 22.1, 24.8, 27.1, 28.9, 32.6, 33.2, 34.9, 35.1, 39.7, 43.5, 44.0, 45.2, 48.3, 56.6, 59.5, 70.0, 82.1, 129.7, 133.8, 139.0, 143.8, 192.7; MS (EI)  $m/z$ : 454 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{S}$ : 454.2541. Found: 454.2543.

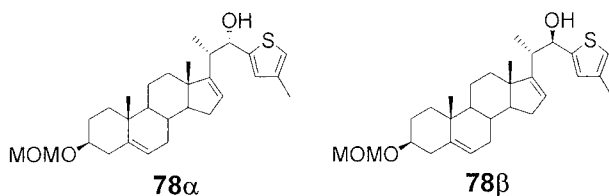


**(17*E*)-16 $\alpha$ -[(4'-Methyl-2'-thienyl)methoxy]-3 $\beta$ -methoxy-methyloxypregna-5,17(20)-diene (77)**

16 $\alpha$ -アルコール 76 (65 mg, 0.18 mmol) と 18-crown-6 (143 mg, 0.54 mmol) の無水ベンゼン (2.6 mL) 溶液にアルゴン気流下で、50% NaH (26 mg, 0.54 mmol) を加える。加熱還流下、2-methyl-4-thiophenemethyl bromide (67.0 mg, 0.36 mmol) を無水ベンゼン (1.2 mL) に溶解したものを 1 時間以上かけて滴下し、同温にて 8 時間攪拌する。室温にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、 $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, v/v) 混液抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane : AcOEt (19 : 1, v/v) 流分よりエーテル 77 (77.6 mg, 92 %) を無色 syrup として得。 $[\alpha]^{24}_{\text{D}} +101.2^\circ$  ( $c$  1.04,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu$  max 2930, 2460, 1670, 1470, 1040  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  0.87 (3H, s, 18- $\text{H}_3$ ), 1.02 (3H, s, 19- $\text{H}_3$ ), 1.74 (3H, dd,  $J=1.2$  and 7.3 Hz, 21- $\text{H}_3$ ), 2.22 (3H, d,  $J=0.8$  Hz, 27- $\text{H}_3$ ), 3.37-3.49 (4H, m,  $\text{CH}_3\text{O}$ , 3-H), 4.23 (1H, d,  $J=5.8$  Hz, 16-H), 4.54 (1H, d,  $J=12.5$  Hz, 2'-thienyl- $\text{CHH-O}$ ), 4.68 (1H, d,  $J=12.5$  Hz, 2'-thienyl- $\text{CHH-O}$ ), 4.69 (1H, s,  $-\text{O-CH}_2-\text{O}-$ ), 5.37 (1H, d,  $J=5.1$  Hz, 6-H), 5.58 (1H, dq,  $J=1.2$  and 7.3 Hz, 20-H), 6.79 (1H, s, 24-H),



6.83 (1H, t,  $J=1.2$  Hz, 26-H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  13.3, 15.7, 17.4, 19.3, 21.0, 28.9, 30.9, 31.1, 31.6, 36.8, 37.1, 39.5, 43.8, 50.0, 52.9, 55.2, 65.2, 76.9, 80.0, 94.7, 100.5, 120.5, 120.7, 121.5, 128.5, 137.1, 140.8, 141.8, 150.9; MS (EI)  $m/z$ : 470 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{S}$ : 470.2854. Found: 470.2842.



### Wittig rearrangement of thiophenemethyl ether 77

エーテル 77 (77.6 mg, 0.16 mmol) の無水 THF (1.6 mL) 溶液にアルゴン気流下、 $-78$  °Cにて  $t\text{-BuLi}$  (1.6 M in pentane, 0.56 mL, 0.82 mmol) を滴下する。30 分間攪拌後、同温にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加える。 $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, v/v) 混液抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、 $n\text{-hexane} : \text{AcOEt}$  (19 : 1, v/v) 流分より (20*S*)-22-ヒドロキシステロイド 78 ( $\alpha : \beta = 78 : 22$ ) を得。

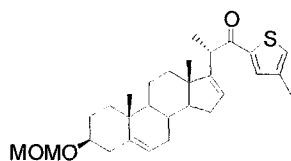
### (20*S*, 22*S*, 23*Z*, 25*Z*)-23,26-Epithio-22-hydroxy-3 $\beta$ -methoxy-methoxycholesta-5,16,23,25-tetraene (78 $\alpha$ )

35.7 mg, 46 %;  $[\alpha]^{24}_{\text{D}} -76.4^\circ$  ( $c$  0.38,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$  3450, 2930, 2460, 1460, 1040  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  0.89 (3H, s, 18- $\text{H}_3$ ), 0.90 (3H, d,  $J=5.6$  Hz, 21- $\text{H}_3$ ), 1.03 (3H, s, 19- $\text{H}_3$ ), 3.37-3.49 (4H, m,  $\text{CH}_3\text{O}$  and 3-H), 4.69 (2H, s,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 4.77 (1H, d,  $J=9.7$  Hz, 22-H), 5.38 (1H, d,  $J=5.1$  Hz, 6-H), 5.62 (1H, s, 16-H), 6.83 (2H, brs, 24-H and 26-H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  15.7, 16.2, 18.7, 19.3, 20.2, 28.9, 30.6, 31.3, 31.5, 34.8, 36.9, 37.2, 39.5, 43.1, 47.3, 50.7, 55.2, 57.4, 73.2, 76.8, 94.7, 119.9,

121.4, 124.3, 127.7, 136.8, 141.0, 145.8, 157.8; MS (EI)  $m/z$ : 470 ( $M^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $C_{29}H_{42}O_3S$ : 470.2854. Found: 470.2862.

**(20*S*, 22*R*, 23*Z*, 25*Z*)-23,26-Epithio-22-hydroxy-3 $\beta$ -methoxy-methyloxycholesta-5,16,23,25-tetraene (78  $\beta$ )**

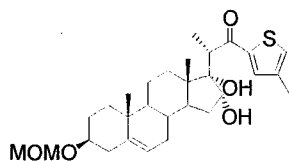
10.1mg, 13.0% yield;  $[\alpha]^{24}_D$  -37.0° ( $c$  0.72,  $CHCl_3$ ); IR  $\nu$  max 3450, 2930, 2360, 1460, 1040  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ; 270MHz)  $\delta$  0.69 (3H, s, 18- $H_3$ ), 1.03 (3H, s, 19- $H_3$ ), 1.07 (3H, d,  $J=6.4$  Hz, 21- $H_3$ ), 2.57 (1H, quintet,  $J=6.4$  Hz, 20-H), 3.36-3.48 (4H, m,  $CH_3O$ , 3-H), 4.68 (2H, s, - $OCH_2O$ -), 5.00 (1H, d,  $J=5.3$  Hz, 22-H), 5.37 (1H, d,  $J=0.9$  Hz, 6-H), 5.58 (1H, s, 16-H), 6.73-6.87 (2H, m, 24-H and 26-H);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ; 67.8MHz)  $\delta$  15.4, 15.7, 15.8, 19.2, 20.7, 28.9, 30.4, 31.2, 31.5, 34.7, 36.9, 37.1, 39.5, 40.6, 46.9, 50.7, 55.1, 57.6, 72.4, 76.8, 94.6, 118.8, 121.5, 124.6, 125.9, 137.0, 141.0, 147.4, 157.3; MS (EI)  $m/z$ : 470 ( $M^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $C_{29}H_{42}O_3S$ : 470.2854. Found: 470.2878.



**(20*S*, 23*Z*, 25*Z*)-23,26-Epithio-3 $\beta$ -methoxymethyloxycholesta-5,16,23,25-tetraen-22-one (79)**

アルコール 78 (610 mg, 1.30 mmol) の  $CH_2Cl_2$  (13 mL) の溶液に、0 °C 下で、Dess-Martin reagent (714 mg, 1.69 mmol) を加え、1 時間攪拌。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ether- $CH_2Cl_2$  (1:1, v/v) 混液抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane:AcOEt (9:1, v/v) 流分よりケトン 79 (601 mg, 99%) を白色個体として得。 $[\alpha]^{24}_D$  14.5° ( $c$  1.00,  $CHCl_3$ ); IR  $\nu$  max 2930, 1660,

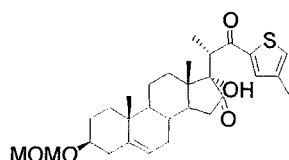
1420, 1040  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  0.83 (3H, s, 18- $\text{H}_3$ ), 1.03 (3H, s, 19- $\text{H}_3$ ), 1.29 (3H, d,  $J=6.8$  Hz, 21- $\text{H}_3$ ), 3.32-3.47 (4H, m,  $\text{CH}_3\text{O}$ , 3-H), 3.95 (1H, q,  $J=6.8$  Hz, 20-H), 4.69 (2H, s,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 5.36 (1H, d,  $J=5.1$  Hz, 6-H), 5.56 (1H, s, 16-H), 7.20 (1H, dd,  $J=0.3$  and 1.0 Hz, 24-H), 7.56 (1H, s, 26-H);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  15.6, 16.7, 17.9, 19.2, 20.7, 28.9, 30.5, 31.1, 41.5, 35.2, 36.9, 37.1, 39.5, 41.9, 47.5, 50.6, 55.1, 57.2, 76.8, 94.7, 121.5, 126.1, 129.2, 133.6, 138.7, 140.9, 143.4, 153.9, 194.2; MS (EI)  $m/z$ : 468 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{S}$ : 468.2698. Found: 468.2699.



(20*S*, 23*Z*, 25*Z*)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-23,26-epithio-3 $\beta$ -methoxy-methyloxycholesta-5,23,25-trien-22-one (80)

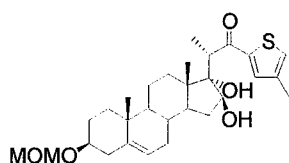
ケトン 79 (423 mg, 0.90 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) 溶液にアルゴン気流下、 $-78$   $^\circ\text{C}$  で  $\text{OsO}_4$  (390 mg, 1.5 mmol) の無水ピリジン (2 mL) 溶液を滴下する。同温にて 8 時間攪拌後、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を室温にて加え 8 時間攪拌。 $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, v/v) 混液で抽出し、1 N の塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane:AcOEt (4:1, v/v) 流分にてジオール 80 (450.7 mg, 99%) を無色 syrup として得。 $[\alpha]^{24}_{\text{D}} -1.4^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu$  max 3450, 2930, 1620, 1040  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  0.91 (3H, s, 18- $\text{H}_3$ ), 0.98 (3H, s, 19-H), 1.33 (3H, d,  $J=6.9$  Hz, 21- $\text{H}_3$ ), 2.31 (3H, s, 27- $\text{H}_3$ ), 3.37-3.49 (4H, m,  $\text{CH}_3\text{O}$ , 3-H), 3.58 (1H, q,  $J=6.9$  Hz, 20-H), 4.02 (1H, t,  $J=8.1$ , 16-H), 4.31 (1H, s, OH), 4.69 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.34 (1H, d,  $J=5.0$  Hz, 6-H), 7.31 (1H, s, 24-H), 7.58 (1H,

s, 26-H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  13.9, 14.9, 15.6, 19.3, 20.3, 28.8, 31.6, 31.7, 32.3, 35.5, 36.6, 37.1, 39.5, 45.2, 48.2, 48.4, 49.4, 55.1, 76.7, 76.8, 82.9, 94.6, 121.4, 131.3, 134.6, 139.2, 140.6, 143.2, 198.7; MS (EI)  $m/z$ : 503 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{S}$ : 502.2753. Found: 502.2768.



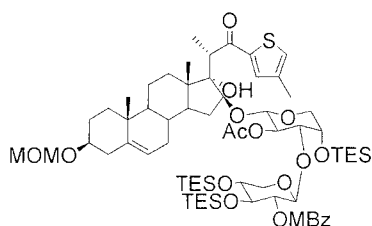
**(20*S*, 23*Z*, 25*Z*)-23,26-Epithio-17 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxy-methyloxycholesta-5,23,25-trien-16,22-dione (81)**

塩化オキザリル (53 mg, 0.42 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (0.7 mL) に、 $-78^\circ\text{C}$  下で無水 DMSO (65 mg, 0.84 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (0.8 mL) を滴下し、30 分間攪拌。さらに  $-78^\circ\text{C}$  下でジオール体 **80** (70 mg, 0.14 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (1.4 mL) を滴下し 4 時間攪拌。その後、無水  $\text{NEt}_3$  (170 mg, 1.68 mmol) を滴下し、室温まで昇温。 $\text{Et}_2\text{O}\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, v/v) 混液で抽出した後、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、 $n$ -hexane:AcOEt (9:1) 流分よりジケトン体 **81** (60.0 mg, 86 %) を無色 syrup として得。 $[\alpha]^{24}_{\text{D}} -78.4^\circ$  (c 1.20,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$  3370, 2940, 1740, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  0.89 (3H, s, 18-H), 1.06 (3H, s, 19-H), 3.38 (5H, m, 3-H, 20-H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 4.69 (2H, s,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.36 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 5.81 (1H, s, OH), 7.28 (1H, s, 24-H) 7.52 (1H, s, 26-H);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  13.1, 13.9, 15.6, 19.3, 20.1, 28.8, 30.2, 31.0, 31.7, 35.4, 36.7, 36.9, 39.4, 39.8, 45.0, 49.3, 55.1, 76.7, 85.9, 94.7, 121.0, 130.4, 134.1, 139.0, 140.8, 142.5, 200.5, 216.4; MS (EI)  $m/z$ : 500 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{S}$ : 500.2596. Found: 500.2619.



(20*S*, 23*Z*, 25*Z*)-16 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-23,26-epithio-3 $\beta$ -methoxymethoxycholesta-5,23,25-trien-22-one (82)

ジケトン体 81 (87.5 mg, 0.18 mmol) の無水 MeOH:無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) 溶液 (3.4 mL) に、-18 °C 下、NaBH<sub>4</sub> (9 mg, 0.24 mmol) を加え、4 時間攪拌。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、Et<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, v/v) 混液で抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、n-hexane:AcOEt (85:15, v/v) 流分にてジオール体 82 (72.4 mg, 82 %) を無色 syrup として得。[ $\alpha$ ]<sup>24D</sup> -18.4° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>; 3460, 2930, 2900, 2360, 1640; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270 MHz)  $\delta$  0.97 (3H, s, 18-H), 1.03 (3H, s, 19-H), 3.36 (4H, m, 3-H, CH<sub>3</sub>O), 3.76 (1H, q, *J*=7.3 Hz, 20-H), 4.02 (1H, t, *J*=7.4 Hz, 16-H), 4.47 (1H, s, OH), 4.67 (2H, s, OCH<sub>2</sub>O), 5.35 (1H, d, *J*=3.8 Hz, 6-H), 7.23 (1H, s, 24-H), 7.57 (1H, s, 26-H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 67.8 MHz)  $\delta$  13.3, 13.8, 15.6, 19.3, 20.5, 28.8, 31.7, 31.8, 32.4, 36.0, 36.6, 37.1, 39.5, 42.2, 46.2, 48.3, 49.5, 55.1, 26.8, 81.3, 86.4, 94.6, 121.5, 129.9, 134.3, 139.0, 140.6, 142.6, 201.2; MS (EI) *m/z*: 502 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>S: 502.2753. Found: 502.2762.



(20*S*, 23*Z*, 25*Z*)-16 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-23,26-epithio-3 $\beta$ -methoxy-

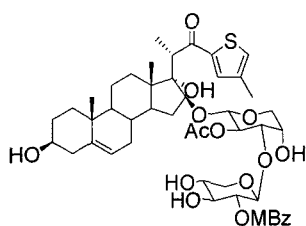
methoxycholesta-5,23,25-trien-22-one16-*O*-{*O*-[(3,4-di-*O*-(triethylsilyl)-2-*O*-(4-methoxybenzoyl)- $\beta$ -D-xylopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 3)-2-*O*-acetyl-4-*O*-(triethylsilyl)- $\alpha$ -arabino-pyranoside)} (83)

アルコール 82 (49.3 mg, 0.098mmol)、イミデート 6 (136 mg, 0.15mmol)の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (2.5 mL) にMS4A (250 mg) を加え、-78 °C下でTMSOTf (0.02 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1.0 mL, 0.02mmol) の無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液を滴下し、-78 °C下で1.5時間攪拌する。その後Et<sub>3</sub>N (0.05 mL) を加え、ろ過をした後溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane:AcOEt (95 : 5 to 90 : 10, v/v) 流分にてグリコシド 83 (91.1 mg, 72 %)を白色固体として得。

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} -4.3^{\circ}$  (c 1.08, CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu$  max 3470, 2950, 2940, 2910, 2880, 1740, 1710, 1640, 1610, 1510, 1460, 1380, 1370, 1320, 1300, 1260, 1240, 1170, 1140, 1100, 1090, 1040, 1020, 990, 970, 750 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270 MHz)  $\delta$  0.51-0.67 (18H, m), 0.88-1.07 (34H, m), 1.16 (3H, s), 1.42 (3H, d,  $J=1.3$  Hz, 21-CH<sub>3</sub>), 2.23-2.38 (3H, m, 27-CH<sub>3</sub>), 3.22-3.51 (5H, m), 3.37 (3H, s, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>-), 3.75-3.80 (6H, brd), 3.89 (3H, s, *p*-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3.95-4.16 (2H, m), 4.22 (1H, s), 4.48-4.52 (1H, brd), 4.62 (1H, s), 4.69 (2H, s, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>-), 4.74 (1H, s), 4.97 (1H, s), 5.36 (1H, d,  $J=4.0$  Hz, 5-H), 6.94 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.02 (1H, s, 24-H), 7.65 (1H, s, 26-H), 8.17 (2H, d,  $J=8.6$  Hz);

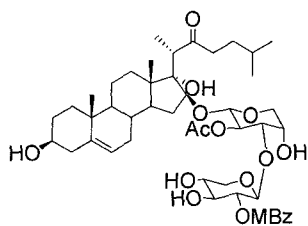
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 125.7 MHz)  $\delta$  4.7, 4.8, 5.0, 6.7, 6.9, 7.0, 13.7, 14.3, 15.2, 19.3, 20.5, 20.7, 29.0, 29.7, 31.9, 32.1, 34.7, 36.6, 37.1, 39.7, 42.3, 46.2, 48.5, 49.7, 55.2, 55.5, 59.8, 60.2, 65.1, 68.8, 69.4, 69.7, 69.8, 70.9, 77.0, 77.3, 86.9, 89.5, 94.7, 95.1, 100.1, 113.5, 113.5, 121.7, 122.6, 130.6, 132.2, 132.2, 135.0, 140.0, 140.5, 142.3, 163.7, 165.2, 168.2, 201.3; MS (FAB<sup>+</sup>) 1285 (M+1), 1308 (M+Na+1); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calcd for C<sub>67</sub>H<sub>108</sub>O<sub>16</sub>SSi<sub>3</sub>: 1284.6666. Found: 1284.6656.



(20*S*, 23*Z*, 25*Z*)-3β, 16β, 17α-Trihydroxy-23,26-epithio-3β-cholesta-5,23,25-trien-22-one 16-*O*-{*O*-[2-*O*-(4-methoxybenzoyl)-β-D-xylopyranosyl]-(1→3)-2-*O*-acetyl-α-arabinopyranoside} (70)

糖ステロイド 83 (20.0 mg, 0.016 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (0.5 mL) に、0 °C、Ar 気流下で TMSBr (9.2 mg, 0.062 mmol) を加え、0°Cで1時間攪拌。その後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加え、Et<sub>2</sub>O·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, v/v) 混液で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィに付し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH (15 : 1, v/v) 流分にて thiophene-OSW-1 (71) (10.1 mg, 73 %) を白色固体として得。

[α]<sup>24</sup><sub>D</sub> -9.12° (c 0.86, CHCl<sub>3</sub>); IR *v* max 3440, 3010, 2930, 2970, 1740, 1730, 1720, 1710, 1630, 1610, 1510, 1460, 1450, 1420, 1370, 1320, 1260, 1230, 1170, 1100, 1030, 990, 970, 770 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270 MHz) δ 1.00 (3H, s, 18-H), 1.03 (3H, s, 19-H), 1.36 (3H, d, *J*=7.3, 21-CH<sub>3</sub>), 2.05 (3H, s, CH<sub>3</sub>C(O)), 2.05-2.27 (3H, brm, 27-CH<sub>3</sub>), 2.94 (2H, brs), 3.42-3.57 (4H, m), 3.73-3.89 (12H, m), 4.25-4.30 (2H, m), 4.57 (1H, s), 4.86 (1H, d, *J*=3.1 Hz), 5.03 (1H, t, *J*=3.8 Hz), 5.34 (1H, brd, 6-H), 6.99 (2H, d, *J*=8.7 Hz), 7.11 (1H, s, 24-H), 7.56 (1H, s, 26-H), 8.06 (2H, d, *J*=8.7 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 67.8 MHz) δ 13.7, 15.4, 19.4, 20.6, 20.6, 29.7, 31.6, 31.8, 31.8, 32.2, 34.4, 36.4, 37.2, 42.3, 46.1, 48.1, 49.5, 55.6, 60.1, 61.8, 63.9, 68.6, 69.2, 70.3, 70.8, 71.7, 72.4, 77.2, 86.6, 89.1, 97.0, 99.5, 114.1, 121.4, 121.5, 130.7, 132.0, 134.6, 139.4, 140.6, 142.2, 164.1, 165.2, 168.8, 200.9 ; MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 899 (M+1), 921 (M+Na); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calcd for C<sub>47</sub>H<sub>62</sub>O<sub>15</sub>SNa: 921.3707. Found: 921.3680.



### OSW-1 (1)

Thiophene-OSW-1 (70) (29.0 mg, 0.032 mmol) の無水 MeOH 溶液 (4 mL) に Raney-Ni W2 (250 mg) を加え、水素気流下で 3 時間攪拌。その後、セライトを用いてろ過をする。溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH (15 : 1, v/v) 流分にて OSW-1 (21.8 mg, 79 %) を白色固体として得。

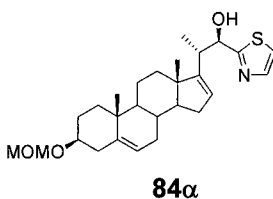
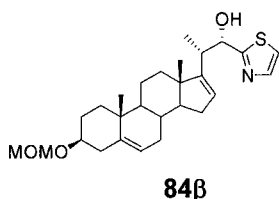
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> -42.3° (c 0.25, MeOH); IR  $\nu$  max 3450, 2970, 2920, 2870, 2850, 1730, 1690, 1610, 1580, 1550, 1510, 1460, 1370, 1260, 1230, 1170, 1050, 990, 970 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 500 MHz) 0.80 (1H, s), 0.84 (3H, d,  $J$ =6.1 Hz), 0.86 (3H, d,  $J$ =6.1 Hz), 0.97 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.24-1.27 (25H, m), 1.95 (3H, s), 3.17 (1H, q,  $J$ =7.4 Hz), 3.61-3.67 (5H, m), 3.70-3.81 (1H, brm), 4.14-4.18 (5H, m), 4.39 (1H, dt,  $J$ =4.9, 11.8 Hz), 4.38 (1H, brs), 4.56 (1H, d,  $J$ =6.1 Hz), 4.78 (1H, s), 5.10 (1H, d,  $J$ =7.6 Hz), 5.36 (1H, brd), 5.54 (1H, t,  $J$ =7.0 Hz), 5.66 (2H, m), 7.06 (2H, d,  $J$ =8.5 Hz), 8.31 (2H, d,  $J$ =8.5 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N; 67.8 MHz)  $\delta$  11.84, 13.58, 19.58, 20.88, 22.47, 22.80, 27.70, 29.96, 32.00, 32.55, 32.67, 34.56, 36.83, 37.73, 39.23, 43.48, 46.26, 46.50, 48.51, 50.12, 55.47, 65.19, 67.00, 67.90, 70.72, 71.26, 71.98, 75.09, 76.34, 80.99, 85.65, 88.28, 100.81, 103.66, 114.08, 121.90, 122.67, 123.59, 132.41, 134.76, 141.87, 149.33, 163.85, 165.44, 169.24, 218.94; MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$ : 873 (M+1), 895 (M+Na); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calcd for C<sub>47</sub>H<sub>68</sub>O<sub>15</sub>Na: 921.3707. Found: 921.3680.



### 第三節 第二章第二節の実験

#### Reaction of alcohol 76 with 2-bromomethylthiazole

アルコール 76 (2.9 g, 8.0 mmol) と 18-crown-6 (21 g, 80 mmol) の無水ベンゼン (540 mL) 溶解液にアルゴン気流下、50%NaH (3.8 g, 80 mmol) を加える。加熱還流下、2-bromomethyl thiazole (2.8 g, 16 mmol) を無水ベンゼン(110 mL) に溶解したものを 4 時間以上かけてゆっくりと滴下し、同温にて 8 時間攪拌する。室温にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、Et<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) 混液抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留居して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane : AcOEt (19 : 1, v/v) 流分より原料であるアルコール 76 (0.34 g, 11.7 %)、アルコール 84β (0.69 g, 21 %; 原料回収を考慮後の収率) 及びアルコール 84α (2.0 g, 62 %; 原料回収を考慮後の収率) をそれぞれ白色固体で得。



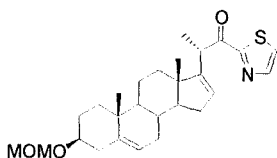
#### (20*S*, 22*R*)-22-hydroxy-3β-methoxymethoxy-22-(2-thiazolyl)-23,24-bisnor-5,16-choladiene (84β)

[α]<sup>24</sup><sub>D</sub> -46.2° (*c* 0.91, CHCl<sub>3</sub>); IR *v* max 3420, 2930, 2460, 1460, 1090 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ 0.82 (3H, s), 0.96 (3H, d, *J*=7.0 Hz), 0.99 (3H, s), 2.73 (1H, brs) 2.95 (1H, dq, *J*=5.6, 6.6 Hz), 3.38-3.48 (4H, m), 4.70 (2H, s), 5.13 (1H, d, *J*=3.3 Hz), 5.38 (1H, dd, *J*=1.7, 3.3 Hz), 5.68 (1H, t, *J*=1.6 Hz), 7.29 (1H, d, *J*=3.3 Hz), 7.66 (1H, d, *J*=3.3 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 67.8 MHz) δ 14.5, 16.1, 19.2, 20.5, 28.7, 30.3, 31.2, 31.4, 34.6, 36.8, 37.0, 39.5, 46.9, 50.5, 55.1, 57.5, 73.5, 76.5, 94.5, 118.4, 121.4, 125.4, 140.9, 142.0, 156.7,

174.3 ; MS (EI)  $m/z$ : 114, 282, 424, 442, 457 ( $M^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $C_{27}H_{39}NO_3S$ : 457.2650 Found: 457.2621.

**(20*S*, 22*S*)-22-hydroxy-3  $\beta$  -methoxymethoxy-22-(2-thiazolyl)-  
23,24-bisnor-5,16-choladiene (84  $\alpha$ )**

$[\alpha]^{24}_D -86.1^\circ$  ( $c$  0.93,  $CHCl_3$ ); IR  $\nu$  max 3360, 2930, 2460, 1460, 1090  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  0.81 (3H, s), 1.05 (3H, d,  $J=7.8$  Hz), 1.06 (3H, s), 2.64 (1H, dq,  $J=7.1, 7.8$  Hz), 2.84 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 3.38-3.48 (4H, m), 4.70 (2H, s), 4.99 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$  Hz), 5.38 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 5.69 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J=3.2$  Hz);  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  15.9, 18.2, 19.2, 20.6, 28.8, 30.4, 31.3, 31.5, 34.6, 36.8, 37.1, 39.5, 41.9, 47.1, 50.3, 55.1, 57.4, 74.6, 76.8, 94.6, 118.9, 121.4, 125.4, 140.9, 141.7, 156.4, 173.5; MS (EI)  $m/z$ : 114, 282, 442, 457 ( $M^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $C_{27}H_{39}NO_3S$ : 457.2650 Found: 457.2660.

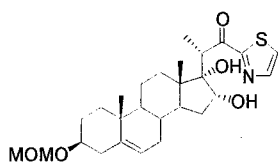


**(20*S*)- 3  $\beta$  -Methoxymethoxy-22-(2-thiazolyl)- 23,24-bisnor-5,16-  
choladien-22-one (85)**

アルコール 84 (1.3g, 2.8 mmol)の  $CH_2Cl_2$  (28 mL) 溶液に、0  $^\circ C$  下で、Dess-Martin reagent (1.4 g, 3.4 mmol) を加え、2 時間攪拌。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、 $Et_2O-CH_2Cl_2$  (1:1) 混液抽出する。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留居して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane:AcOEt (9 :1, v/v) 流分よりケトン 85 (1.2 g, 97 %) を白色個体として得。

$[\alpha]^{24}_D +74.1^\circ$  ( $c$  1.10,  $CHCl_3$ ); IR  $\nu$  max , 2970, 2930, 2900, 2850, 1690  $cm^{-1}$ ;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  0.78 (3H, s), 0.88-1.12

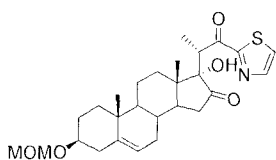
(6H, m), 1.35 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 3.37-3.47 (4H, m), 4.58 (q,  $J=6.9$  Hz), 4.69 (2H, s), 5.36 (1H, d,  $J=4.9$  Hz), 5.50 (1H, brs), 7.65 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J=3.1$  Hz);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  15.8, 17.4, 19.1, 20.6, 28.7, 30.3, 31.1, 31.3, 34.6, 36.7, 37.0, 39.4, 47.5, 50.5, 54.9, 56.9, 76.6, 94.5, 121.3, 125.6, 126.2, 140.7, 144.2, 153.5, 166.8, 194.0; MS (EI)  $m/z$ : 112, 412, 427, 440, 455 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{S}$ : 455.2494 Found: 455.2466.



**(20*S*)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-3 $\beta$ -methoxymethoxy-22-(2-thiazolyl)-23,24-bisnor-5-cholen-22-one (86)**

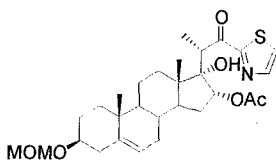
ケトン 85 (500 mg, 1.1 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 溶液にアルゴン気流下、 $-78$  °C で  $\text{OsO}_4$  (330 mg, 1.3 mmol) の無水ピリジン (1.8 mL) 溶液を滴下する。同温にて 12 時間攪拌後、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を室温にて加え 8 時間攪拌。 $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) 混液で抽出し、1 M の塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留居して得られる残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane:AcOEt (4:1) 流分にてジオール 86 (521.2 mg, 98 %) を白色固体として得。

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} -13.7^\circ$  ( $c$  0.95,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$ , 3400, 2940, 2900, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  0.95 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.34 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 3.37-3.47 (4H, m), 4.14 (1H, brd,  $J=7.4$  Hz), 4.20 (1H, q,  $J=6.9$  Hz), 4.69 (2H, s), 5.34 (1H, d,  $J=5.1$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=3.1$  Hz);  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  12.5, 14.8, 19.2, 20.2, 28.7, 31.6, 31.6, 32.2, 35.1, 36.5, 36.9, 39.3, 45.2, 48.4, 48.5, 49.4, 55.0, 75.7, 76.7, 83.2, 94.5, 121.3, 127.6, 140.5, 144.3, 167.4, 197.7; MS (EI)  $m/z$ : 69, 142, 286, 489 ( $\text{M}^+$ ); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{S}$ : 489.2549 Found: 489.2574.



**(20*S*)-17 $\alpha$ -Hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethoxy-22-(2-thiazolyl)-23,24-bisnor-5-cholene-16,22-dione (87)**

ジオール 86 (25 mg, 0.05mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 溶液に室温下、MS4A (58 mg)、TPAP (1.8 mg, 5  $\mu$  mol)、NMO (58 mg, 0.5 mmol) を加え、同温で 1 時間攪拌。ろ過を行い、溶媒を留居して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、n-hexane:AcOEt(9 :1, v/v) 流分よりジケトン 87 ( 24.2 g, 97 %) を白色個体として得。[ $\alpha$ ]<sup>24D</sup> -100.1° (*c* 0.75, CHCl<sub>3</sub>); IR *v* max 3430, 2930, 2900, 2360, 1740, 1710, 1670 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270 MHz)  $\delta$  0.92 (3H, s), 1.06-1.15 (4H, m), 1.34 (3H, d, *J*=7.2 Hz), 1.47-1.80 (6H, m), 1.88-2.18 (3H, m), 2.24-2.84 (4H, m), 3.38-3.49 (4H, m), 3.99 (1H, brs), 4.70 (2H, s), 5.35 (1H, d, *J*=4.9 Hz), 7.72 (1H, d, *J*=3.0 Hz), 7.99 (1H, d, *J*=3.0 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 67.8 MHz)  $\delta$  12.2, 14.3, 19.4, 20.1, 28.8, 30.2, 31.1, 31.8, 35.3, 36.7, 36.9, 39.4, 45.4, 45.5, 49.3, 55.1, 76.7, 77.2, 86.3, 94.7, 121.0, 126.7, 140.8, 144.4, 166.6, 200.3, 216.5; MS (EI) *m/z*: 219, 284, 381, 393, 431, 443, 455, 487 (M); HRMS (EI) calcd for C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>5</sub>S: 487.2392 Found: 487.2414.

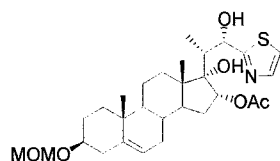


**(20*S*)-16 $\alpha$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethoxy-22-(2-thiazolyl)-23,24-bisnor-5-cholen-22-one (88)**

ジオール 86 (315 mg, 0.64 mmol)の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液(7 mL)に室温下、pyridine (0.15 mL, 1.9 mmol)、無水酢酸 (0.91 mL, 0.97 mmol)及び DMAP (78 mg, 0.64 mmol)を順次加える。2.5 時間攪拌後、飽和塩化

アンモニウム水溶液を加え、Et<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, v/v) 混液で抽出し、飽和硫酸水素カリウム水溶液、brine、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、brine、飽和塩化アンモニウム水溶液の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、n-hexane:AcOEt (5 : 2, v/v) 流分にてアセテート **88** (336 mg, 99 %)を白色固体として得。

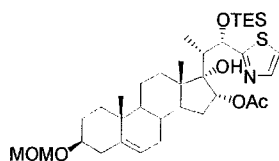
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> -40.8° (c 0.54, CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu$  max 3520, 2940, 2900, 1730, 1640 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270 MHz)  $\delta$  1.00 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.32 (3H, d,  $J$ =7.1 Hz), 1.76 (3H, s), 3.37-3.49 (4H, m), 3.79 (1H, brs), 4.69 (1H, q,  $J$ =7.1 Hz), 5.07 (1H, dd,  $J$ =3.0, 9.6 Hz), 5.33 (1H, d,  $J$ =5.1 Hz), 7.71 (1H, d,  $J$ =3.1 Hz), 8.03 (1H, d,  $J$ =3.1 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 67.8 MHz)  $\delta$  12.4, 14.9, 19.3, 20.3, 20.7, 28.8, 31.5, 31.8, 31.9, 32.8, 36.6, 37.0, 39.5, 44.9, 48.4, 48.8, 49.5, 55.2, 76.7, 78.7, 82.7, 94.6, 121.3, 127.2, 140.7, 144.9, 167.0, 169.7, 197.1; MS (EI) m/z: 142, 240, 329, 391, 435, 470, 532 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) calcd for C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>6</sub>S: 532.2732 Found: 532.2731.



**(20*S*, 22*S*)-16 $\alpha$ -Acetoxy-17 $\alpha$ ,22-dihydroxy-3 $\beta$ -methoxy-methoxy-22-(2-thiazolyl)-23,24-bisnor-5-cholene (89)**

ケトン **88** (750 mg, 1.41 mmol)の無水 MeOH : 無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 : 1)溶媒 (47 mL) に、-18 °C下、NaBH<sub>4</sub> (ca. 90 % purity, 71 mg, 1.7 mmol)を加え、1 時間攪拌。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、Et<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, v/v) 混液で抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、n-hexane:AcOEt (85 : 15, v/v) 流分にてジオール体 **89** (686 mg, 91 %)を白色固体として得。

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} -39.0^{\circ}$  ( $c$  0.40,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu$  max 3400, 2930, 2360, 1730  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  0.89-0.92 (6H, m), 1.02 (3H, s), 1.88 (3H, s), 3.37-3.48 (4H, m), 4.69 (2H, s), 5.00 (1H, brs), 5.25 (1H, dd,  $J=2.0, 9.2$  Hz), 5.35 (1H, d,  $J=4.8$  Hz), 6.88 (1H, s), 7.31 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J=3.3$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  8.2, 15.2, 19.3, 20.4, 21.2, 28.8, 31.6, 31.8, 32.1, 33.6, 36.6, 37.0, 39.4, 45.8, 48.1, 48.7, 49.5, 55.1, 73.2, 76.8, 79.3, 83.3, 94.6, 119.0, 121.4, 140.6, 141.5, 171.5, 175.4; MS (EI)  $m/z$ : 142, 340, 453, 533 (M+H); HRMS (CI) calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_6\text{S}+\text{H}$ : 534.2889 Found: 534.2888.

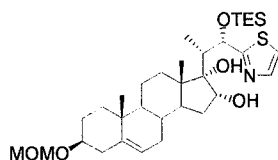


**(20*S*, 22*S*)-16 $\alpha$ -Acetoxy-17 $\alpha$ -hydroxy-3 $\beta$ -methoxymethoxy-22-(2-thiazolyl)-22-triethylsiloxy-23,24-bisnor-5-chole-90**

アルコール 89 (685 mg, 1.28 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (12.8 mL) に 2,6-lutidine (0.30 mL, 2.6 mmol) を加え攪拌する。-78 $^{\circ}\text{C}$  下、TESOTf (0.32 mL, 1.4 mmol) を滴下する。1 時間攪拌後、同温にて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、 $\text{Et}_2\text{O}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, v/v) 混液で抽出した後飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、 $n$ -hexane:AcOEt (3:1, v/v) 流分にて TES 体 90 (770 mg, 93 %) を白色固体として得。

$[\alpha]^{24}_{\text{D}} -52.4^{\circ}$  ( $c$  0.30,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu$  max 3300, 2960, 2950, 2360, 1730  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  0.68 (6H, q,  $J=7.7$  Hz), 0.83-0.87 (14H, m), 1.90 (3H, s), 3.37-3.48 (4H, m), 4.69 (2H, s), 5.25 (1H, dd,  $J=2.1, 9.2$  Hz), 5.37 (1H, brd), 6.81 (1H, s), 7.26 (1H, d,  $J=3.1$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J=3.1$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 67.8 MHz)  $\delta$  4.7, 6.7, 8.1, 15.1, 19.3, 20.4, 21.1, 28.8, 31.6, 31.9, 32.0, 33.6, 36.6,

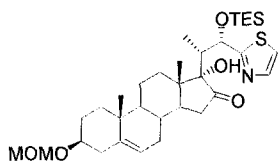
37.0, 39.5, 45.9, 48.1, 48.7, 49.5, 55.1, 73.9, 76.7, 79.2, 83.2, 94.6, 118.9, 121.5, 140.6, 141.6, 170.7, 177.1; MS (EI)  $m/z$ : 126, 229, 256, 456, 588, 619, 648 (M+H); HRMS (CI) calcd for  $C_{35}H_{58}NO_5SSi+H$ : 648.3754 Found: 648.3761.



**(20*S*, 22*S*)-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -Dihydroxy-3 $\beta$ -methoxymethoxy-22-(2-thiazolyl)-22-triethylsiloxy-23,24-bis-nor-5-cholene (91)**

アセテート **90** (770 mg, 1.2 mmol) の無水 THF 溶液 (12 mL) に  $-78^{\circ}\text{C}$  下、DIBAL-H (0.97 M in THF, 3.6 mL, 3.6 mmol) を滴下する。3.5 時間かけ室温まで昇温し、飽和酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加える。1 時間攪拌後、 $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, v/v) 混液で抽出した後飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、 $n\text{-hexane}:\text{AcOEt}$  (5 : 1, v/v) 流分にてジオール **91** (697.3 mg, 97 %)を白色固体として得。

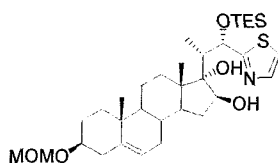
$[\alpha]^{24}_{\text{D}} -42.3^{\circ}$  ( $c$  0.56,  $\text{CHCl}_3$ ); IR  $\nu_{\text{max}}$  3200, 2950, 2930, 2880, 2360, 2340  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 270 MHz)  $\delta$  0.71 (6H, q,  $J=7.7$  Hz), 0.81 (3H, d,  $J=7.1$  Hz), 0.84(3H, s), 0.94-1.12 (14H, m), 1.34-1.66 (7H, m), 1.71-1.99 (6H, m), 2.22-2.39 (3H, m), 3.28 (1H, d,  $J=10.5$  Hz), 3.37-3.50 (4H, m), 4.18 (1H, dd,  $J=8.4, 9.1$  Hz), 4.69 (2H, s), 5.36 (1H, d,  $J=4.6$  Hz), 5.58 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J=3.3$  Hz), 7.38 (1H, brs), 7.68 (1H, d,  $J=3.3$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 125 MHz)  $\delta$  4.9, 6.8, 8.8, 14.9, 19.4, 20.5, 28.9, 31.8, 31.8, 32.5, 36.4, 36.6, 37.1, 39.5, 46.3, 48.0, 48.4, 49.6, 55.1, 73.8, 76.8, 76.8, 83.3, 94.6, 118.8, 121.6, 140.6, 141.1, 178.3; MS (EI)  $m/z$ : 126, 229, 257, 606 (M+H); HRMS (CI) calcd for  $C_{33}H_{56}NO_5SSi+H$ : 606.3648 Found: 606.3667.



**(20*S*, 22*S*)-17  $\alpha$ -Hydroxy-3  $\beta$ -methoxymethoxy-22-(2-thiazolyl)-  
22-triethylsiloxy-23,24-bisnor-5-cholen-16-one (92)**

ジオール 91 (109 mg, 0.18 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (3.6 mL) に室温下、MS4A (211 mg)、TPAP (7 mg, 0.02 mmol)、次いで NMO (211 mg, 1.8 mmol) を加え、同温で 6 時間攪拌。ろ過を行い溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、n-hexane:AcOEt (10 : 1, v/v) 流分にてケトン 92 (97.0 mg, 89 %) を白色固体として得。

[ $\alpha$ ]<sup>24</sup><sub>D</sub> -170.4° (*c* 0.61, CHCl<sub>3</sub>); IR *v* max 3180, 2950, 2880, 1740 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270 MHz)  $\delta$  0.72 (6H, q, *J*=7.7 Hz), 0.85 (3H, d, *J*=7.1 Hz), 0.87 (3H, s), 1.00 (9H, t, *J*=7.7 Hz), 1.04 (3H, s), 1.29-1.73 (6H, m), 1.79-2.05 (5H, m), 2.17-2.50 (5H, m), 3.37-3.49 (4H, m), 4.69 (2H, s), 5.37 (1H, d, *J*=5.1 Hz), 6.69 (1H, d, *J*=2.1 Hz), 7.23 (1H, d, *J*= 3.3 Hz), 7.66 (1H, d, *J*= 3.3 Hz), 7.95 (1H, s); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 125 MHz)  $\delta$  4.7, 6.8, 8.5, 14.5, 19.3, 20.4, 28.8, 30.9, 31.2, 31.9, 36.7, 36.9, 37.7, 39.5, 42.1, 44.2, 46.5, 49.4, 55.2, 71.3, 76.7, 81.3, 94.7, 118.6, 121.2, 140.8, 141.1, 178.7, 219.0; MS (EI) *m/z*: 121, 186, 229, 256, 575, 604 (M<sup>+</sup>); HRMS (EI) calcd for C<sub>33</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>5</sub>SSi+H: 603.3413 Found: 603.3389.



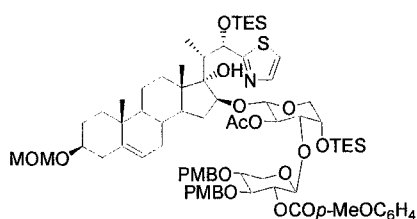
**(20*S*, 22*S*)-16  $\beta$ ,17  $\alpha$ -Dihydroxy-3  $\beta$ -methoxymethoxy-22-(2-  
thiazolyl)-22-triethylsiloxy-23,24-bis-nor-5-cholene (93)**

ケトン 92 (9.8 mg, 16  $\mu$ mol) の無水 MeOH 溶液 (1 mL) に -18 °C 下、



NaBH<sub>4</sub> (ca. 90 % purity, 0.6 mg, 17 μmol) を加え、同温で1時間攪拌する。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてEt<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1, v/v) 混液で抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、n-hexane:AcOEt (85:15, v/v) 流分にてジオール **93** (9.2 mg, 94 %) を白色固体として得。

[α]<sup>24</sup><sub>D</sub> -59.6° (c 0.20, CHCl<sub>3</sub>); IR ν max 3200, 2950, 2930, 2880, 2360, 2340 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 270 MHz) δ 0.71 (6H, q, *J*=7.7 Hz), 0.81 (3H, d, *J*=7.1 Hz), 0.84(3H, s), 0.94-1.12 (14H, m), 1.34-1.66 (7H, m), 1.71-1.99 (6H, m), 2.22-2.39 (3H, m), 3.28 (1H, d, *J*=10.5 Hz), 3.37-3.50 (4H, m), 4.18 (1H, dd, *J*=8.4, 9.1 Hz), 4.69 (2H, s), 5.36 (1H, d, *J*=4.6 Hz), 5.58 (1H, d, *J*= 1.6 Hz), 7.23 (1H, d, *J*=3.3 Hz), 7.38 (1H, brs), 7.68 (1H, d, *J*=3.3 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 125 MHz) δ 4.9, 6.8, 8.8, 14.9, 19.4, 20.5, 28.9, 31.8, 31.8, 32.5, 36.4, 36.6, 37.1, 39.5, 46.3, 48.0, 48.4, 49.6, 55.1, 73.8, 76.8, 76.8, 83.3, 94.6, 118.8, 121.6, 140.6, 141.1, 178.3; MS (EI) *m/z*: 126, 229, 257, 606 (M+H); HRMS (CI) calcd for C<sub>33</sub>H<sub>56</sub>NO<sub>5</sub>SSi+H: 606.3648 Found: 606.3667.



(20*S*, 22*S*)-16β,17α-Dihydroxy-22-(2-thiazolyl)-22-triethylsiloxy-3β-methoxymethoxy-23,24-bis-nor-5-cholene 16-*O*-{*O*-[(3,4-di-*O*-(4-methoxybenzyl)-2-*O*-(4-methoxybenzoyl)-β-D-xylopyranosyl]- (1→3)-2-*O*-acetyl-4-*O*-(triethylsilyl)-α-L-arabino-pyranoside} (96)

フェニルチオグリコシド **95** (36.0 mg, 0.040 mmol)、ジフェニルスルホキシド (6.6 mg, 0.033 mmol) 及び TTBP (20 mg, 0.080 mmol) の無

水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (0.5 mL) に MS4A (100 mg) を加え、1 時間室温にて攪拌する。-78 °C 下、Tf<sub>2</sub>O (0.005 mL, 0.033 mmol) を加え、同温にて 1 時間攪拌する。-78 °C 下、ステロイド **93** (20.0 mg, 0.033 mmol) の無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (0.5 mL) を滴下し、さらに同温にて 1 時間攪拌する。MeOH を加え、ろ過をした後溶媒を留去して得られる残留物を、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、*n*-hexane:AcOEt (90 : 10 to 80 : 20, v/v) 流分にてグリコシド **96** (25.2 mg, 55 %) を白色固体として得。

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>24</sup> +2.6° (*c* 0.40, CHCl<sub>3</sub>); IR  $\nu$  max 3360, 2950, 2940, 2880, 1720, 1610, 1590, 1610, 1560, 1540, 1520 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 500 MHz)  $\delta$  0.49-0.59 (6H, m), 0.65-0.72 (6H, m), 0.88-1.08 (30H, m), 1.19-1.26 (3H, m), 1.61 (3H, s), 1.40-1.73 (7H, m), 1.78-1.90 (4H, m), 2.26-2.49 (3H, m), 3.38 (3H, s), 3.29-3.48 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.77-3.95 (7H, m), 4.70 (2H, s), 4.53-4.72 (4H, m), 4.78 (1H, d, *J*=7.3 Hz), 5.07 (1H, t, *J*=7.9 Hz), 5.37 (1H, d, *J*=4.9 Hz), 5.78 (1H, d, *J*=3.1 Hz), 6.67 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 6.86 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 6.95 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.08 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.24 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.25 (1H, d, *J*=3.4 Hz), 7.80 (1H, d, *J*=3.4 Hz), 8.01 (2H, d, *J*=8.5 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>; 125 MHz)  $\delta$  4.62, 4.80, 6.76, 6.80, 7.70, 13.35, 19.28, 20.72, 28.10, 28.85, 31.27, 32.07, 33.07, 36.61, 37.06, 37.27, 39.54, 41.13, 47.59, 47.93, 50.05, 55.04, 55.10, 55.20, 55.36, 63.75, 65.36, 71.99, 72.58, 72.81, 73.04, 74.28, 74.51, 76.89, 77.38, 80.55, 80.73, 82.00, 84.72, 94.59, 96.60, 102.23, 113.52, 113.52, 113.83, 113.83, 113.83, 113.83, 113.83, 113.83, 118.67, 121.85, 122.04, 124.22, 129.51, 129.51, 129.60, 129.60, 130.00, 130.14, 131.64, 140.58, 141.61, 159.03, 15.36, 163.30, 164.62, 180.00; MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 162, 481.5, 673.9, 814.6, 1134.4, 1401.4 (M+1); HRMS (FAB<sup>+</sup>) calcd for C<sub>75</sub>H<sub>110</sub>NO<sub>18</sub>SSi<sub>2</sub>: 1400.6982 Found: 1400.6964.

## 引用文献

- 1) Kubo, S.; Mimaki, Y.; Terao, M.; Sashida, Y.; Nikaida, T.; Ohmato, T. *Phytochemistry*, 1992, 31, 3969.
- 2) Mimaki, Y.; Kuroda, M.; Kameyama, A.; Sashida, Y.; Hirano, T.; Oka, K.; Maekawa, R.; Wada, T.; Sugita, K.; Beutler, A.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7, 633.
- 3) Deng, S.; Yu, B.; Lou, Y.; Hui, Y. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 202.
- 4) Yu, W.; Jin, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 3369.
- 5) Morzycki, J. W.; Wojtkielewicz, A. *Carbohydr. Res.*, 2002, 337, 1269.
- 6) Morzycki, J. W.; Gryzkiewicz, A.; Jastrzębska, I., *Tetrahedron*, 2001, 57, 2185.
- 7) a) Shi, B.; Wu, H.; Yu, B.; Wu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, 43, 4324. b) Shi, B.; Tang, P.; Hu, X.; Liu, J. O.; Yu, B. *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 10354.
- 8) a) Matsuya, Y.; Masuda, S.; Ohsawa, N.; Adam, S.; Tschamber, T.; Eustache, J.; Kamoshita, K.; Sukenaga, Y.; Nemoto, H. *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 803. b) Tschamber, T.; Adam, S.; Matsuya, Y.; Masuda, S.; Ohsawa, N.; Maruyama, S.; Kamoshita, K.; Nemoto, H.; Eustache, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, 17, 5101
- 9) Guo, C.; LaCour, T. G.; Fuchs, P. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9, 419
- 10) Kuroda, M.; Mimaki, Y.; Yokosuka, A.; Sashida, Y.; Beutler, J. *A. J. Nat. Prod.*, 2001, 64, 88.
- 11) Ma, X.; Hui, Y.; Miao, Z.; Ding, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 64, 2153.
- 12) Ma, X.; Yu, B.; Hui, Y.; Miao, Z.; Ding, J. *Carbohydr. Res.*, 2001, 334, 159.
- 13) Wojtkielewicz, A.; Dugosz, M.; Maj, J.; Morzycki, J. W.;

- Nowakowski, M.; Renkiewicz, J.; Strnad, M.; Swaczynová, J.; Wilczewska, A. Z.; Wójcik, J. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 3667.
- 14) Deng, L.; Wu, H.; Yu, B.; Jiang, M.; Wu, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, 14, 2781.
- 15) Zhou, Y.; Garcia-P., G.; Carney, A. D.; Xu, R.-H.; Pelicano, H.; Kang, Y.; Yu, W.; Lou, C.; Kondo, S.; Liu, J.; Harris, M. D.; Estrov, Z.; Keating, J. M.; Jin, K.; Huang, P. *J. Nat. Can. Inst.*, 2005, 97, 1781.
- 16) Tamura, K.; Honda, H.; Mimaki, Y.; Sashida, Y.; Kogo, H. *British J. P.*, 1997, 121, 1796.
- 17) Wittig, G.; Löhman, L. *Justus Liebigs Ann.Chem.*, 1942, 550, 260.
- 18) Cast, J.; Stevens, T. S.; Holmes, J. *J. Chem. Soc.*, 1960, 3521.
- 19) Hiersemann, M.; Abraham, L.; Pollex, A. *Synlett*, 2003, 1088.
- 20) a) Nakai, T.; Mikami, K. *Chem.Rev.*, 1986, 86, 885. b) Marshall, J. A. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3; Trost, B.M.; Fleming, I., Ed.; Pergamon: New York, 1991; p 873.
- 21) Nakai, T.; Mikami, K. *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 279.
- 22) Tsubuki, M.; Okita, H.; Honda, T. *Chem. Commun.*, 1995, 2135.
- 23) Tsubuki, M.; Kamata, T.; Okita, H.; Arai, M.; Shigihara, A.; Honda, T. *Chem. Commun.*, 1999, 2263.
- 24) Tsubuki, M.; Ohinata, A.; Tanaka, T.; Takahashi, K.; Honda, T. *Tetrahedron*, 2005, 61, 1095.
- 25) Capriati, V.; Florio, S.; Ingrosso, G.; Granito, C.; Troisi, L. *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 478.
- 26) Anisimov, A.V.; Kuzntsova, S.V.; Pesina, T.O.; Kazennova, N. B.; Viktorova, E. A. *Vestnik Moskovskogo Universiteta, Seriya 2: Khimiya*, 1989, 30, 299.
- 27) Narta, Y.; Ushida, S.; Maruyama, K.; *Chemistry Lett.* 1979, 919
- 28) Gmitter, G. T.; *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 4586.

- 29) Wharton, P. S.; Bohlen, D. H.; *J. Org. Chem.*, 1961, 3615.
- 30) (a) Tanabe, M.; Hayasahi, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 862;  
(b) Koreeda, M.; Tanaka, Y.; Schwartz, A. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1172.
- 31.) (a) Collington, E. W.; Hallett, P.; Wallis, C. J.; Bradshaw, J. *Eur. Pat. Appl.* 1981, EPXXDW EP 32432 A1 19810722;(b) Detty, M. R.; Hays, D. S. *Heterocycles*, 1995, 40, 925.
- 32) (a) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 1296; (b) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 4092.
- 33) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4155.
- 34) Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2480.
- 35) Hanessian, S.; Delorme, D.; Dufresne, Y. *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 2515.
- 36) (a) Badger, G. M.; Rodda, H. J.; Sasse, W. H. F. *Chem. Ind.* 1954, 308; (b) Catoni, G.; Galli, C.; Mandolini, L. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 1906; (c) Hoeve, W.T.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 2754.
- 37) (a) Al Hariri, M.; Galley, O.; Pautet, F.; Fillion, H. *Eur. J. Org. Chem.*, 1998, 593; (b) Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P. *Tetrahedron*, 1988, 44, 2021.
- 38) Crich, D; Lim, L. B. L. *Org. React.*, 2004, 64, 115.

## 論文リスト

第一章 WITTIG REARRANGEMENT OF ALLYL 2-THIOPHENEMETHYL ETHERS: FACILE SYNTHESIS OF THIOPHENEMETHANOL AND -ETHANOL DERIVATIVES: Masayoshi Tsubuki, Sohichiro Matsuo, Toshio Honda, *Heterocycles*, 2005, 66, 535.

### 第二章

第一節 A new synthesis of potent antitumor saponin OSW-1 via Wittig rearrangement: Masayoshi Tsubuki, Sohichiro Matsuo, Toshio Honda, *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 229.

第二節 STUDIES ON SYNTHESIS OF OSW-1 ANALOGUE WITH THIAZOLE RING AT SIDE CHAIN EMPLOYING WITTIG REARRANGEMENT: Masayoshi Tsubuki, Sohichiro Matsuo, Toshio Honda, *Heterocycles*, in press.