

カウンターアニオン制御に基づく求核的アシル化触媒サイクルの  
活性化並びにポリオール類の触媒的位置選択的官能基化

2015

柳 正致



カウンターアニオン制御に基づく求核的アシル化触媒サイクルの活性化  
並びにポリオール類の触媒的位置選択的官能基化研究

目次

略語表 ..... iii

理論の部

第一章 緒言 ..... 3

第二章 カウンターアニオン制御に基づく求核的アシル化触媒サイクルの活性化及び

そのメカニズム解析 ..... 5

第一節 過去の研究概要と著者の研究方針 ..... 5

第二節 グルコース誘導体の位置選択的ベンゾイル化の最適化 ..... 9

第三節 位置選択的ベンゾイル化における触媒量低減化 ..... 11

第四節 パラ置換ベンゾイル基の導入と従来法との比較 ..... 13

第五節 メカニズム解析 ..... 14

第一項 カウンターアニオンの違いによるアシルピリジニウムイオンの活性評価 ..... 14

第二項 混合酸無水物経由のアシル化速度の検証 ..... 16

第三項 添加剤及び塩基の効果の検証 ..... 16

第四項 求核的アシル化触媒サイクル活性化の想定メカニズム ..... 17

第六節  $\sigma$ -対称ジオールの選択的モノアシル化 ..... 19

第七節 グルコース誘導体の位置選択的次亜リン酸化への応用 ..... 20

第三章 糖類の触媒的位置選択的脱酸素官能基化 ..... 22

第一節 研究背景と著者の研究方針 ..... 22

第二節 4-アシル化グルコース誘導体の直接的脱アシロキシ化とそのメカニズム ..... 24

第三節 グルコース誘導体への触媒的位置選択的パラトルオイル化の最適化 ..... 26

第四節 基質適用範囲 ..... 27

第四章 10-Deacetylbaccatin III の触媒的位置選択的アシル化 .....	29
第一節 研究背景と著者の研究方針 .....	29
第二節 10-Deacetylbaccatin III の位置選択的アシル化の最適化 .....	31
第三節 種々の酸無水物を用いる位置選択的アシル化 .....	33
第四節 10-Deacetylbaccatin III の位置選択的アシル化の位置選択性発現の想定メカニズム ..	35
第五章 結論 .....	37

#### 実験の部

実験項 .....	41
第二章に関する実験 .....	42
第三章に関する実験 .....	49
第四章に関する実験 .....	57
引用文献 .....	63
謝辞 .....	67

## 略語表

Ac	acetyl
AIBN	azobisisobutyronitrile
aq.	aqueous
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-1-hydroxy-4-toluene
Bn	benzyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
Bz	benzoyl
conc.	concentrated
DCM	dichloromethane
DIPEA	<i>N</i> -ethyl-diisopropylamine
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate
DMAP	<i>N,N</i> -dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
ee	enantiomeric excess
Glc	glucose
HF	Hartree-Fock
HMPA	high performance liquid chromatography
HPLC	hexamethylphosphoric triamide
HR	high resolution
IR	infrared spectroscopy
MCMM	Monte Carlo Multiple Minimum
Me	methyl
m.p.	melting point
MS	mass spectrometry
NMR	nuclear magnetic resonance
<i>p</i>	para
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl
PPY	4-pyrrolidinopyridine
<i>i</i> -Pr	isopropyl
Rf	retention factor in chromatography

rt	room temperature
sat.	saturated
S.M.	starting material
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TEA	Triethylamine
THF	tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
Tol	Toluyl
UDP	uridine diphosphate
VT-NMR	Variable Temperature nuclear magnetic resonance

## 理論の部





## 第一章 緒言

近年、持続可能な社会の実現に向け、より環境負荷の少ない反応の開発が課題となっている。

<sup>1,2</sup> 本課題に対する解決策の一つとして、有機触媒を用いる反応があげられる。<sup>3</sup> 有機触媒は金属触媒に比べて比較的取り扱いが容易であること、また廃棄物の毒性が低く環境負荷が小さいこと等、近年注目を集めるグリーンケミストリーの観点から、その潜在的利用価値は高いといえる。これら有機触媒は酸・塩基触媒、生体触媒、金属触媒に継ぐ第四の触媒として 2000 年代初頭の List, Barbas 等によるプロリンを用いた直接的不斉アルドール反応の報告を皮切りに、<sup>4</sup> 現在までに数多くの研究が成されてきた (Figure 1-1)。<sup>5</sup>

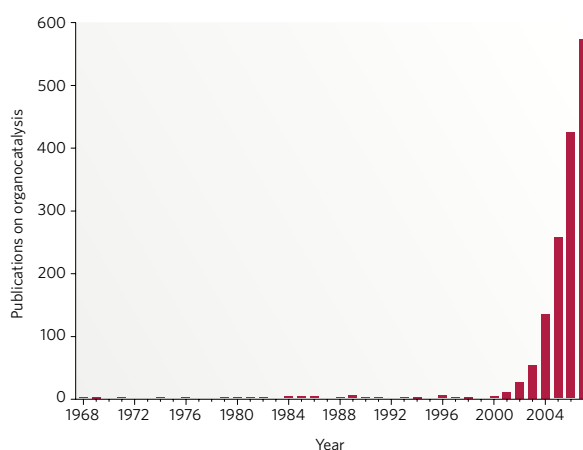
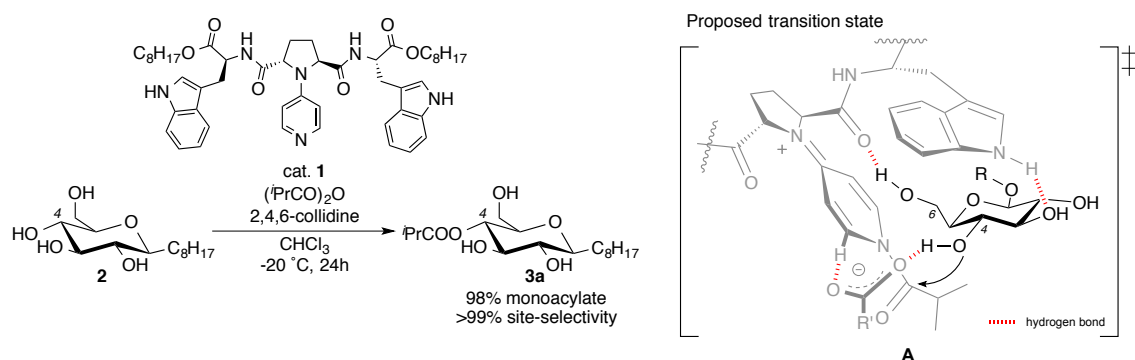


Figure 1-1. 有機触媒関連論文の年次推移 (文献 5 から引用)

基質と配位結合により相互作用する金属触媒に比べ、有機触媒は基質との相互作用が弱いという特性を持つ。そのため、有機触媒は官能基寛容性に優れ様々な官能基共存下でも意図した触媒活性を発揮出来るため、多官能基性化合物の分子変換にも適用が可能である。

著者の所属研究室では、独自の触媒設計により、有機触媒による多官能基性化合物の位置選択的官能基化研究を行っている。<sup>6</sup> その中で、触媒 **1** によるグルコース誘導体 **2** の位置選択的アシル化を報告している (Scheme 1-1)。<sup>6a</sup> 本反応では、**2** の本来反応性の高い 6 位第一級水酸基存在下、4 位第二級水酸基の高選択的なアシル化が進行する。遷移状態において、**A** に示すように触媒 **1** が基質を多点水素結合で認識する結果、触媒制御での位置選択性が発現すると想定されている。基質-触媒間には多様な水素結合様式が想定されるが、それらが可逆性相互作用であるために、**A** を経由した場合にのみ選択的にアシル化が進行すると考察される。これは、触媒-基質間の相互作用が弱い有機触媒の特性を存分に生かした分子変換といえる。著者は有機触媒による位置選択的分子変換の更なる展開を目指し、次の三つの研究課題に取り組んだ。



**Scheme 1-1.** 触媒 **1** による糖類の位置選択的アシル化

(1) カウンターアニオン制御に基づく求核的アシル化触媒サイクルの活性化並びにそのメカニズム解析

触媒 **1** を用いた位置選択的アシル化は、これまで触媒量を 1-10 mol% 用いる必要があり、また安息香酸無水物等反応性の低い芳香族アシルドナーを用いた場合、反応に長時間を要していた。本課題に対して、系中でのイオン交換によって活性中間体アシルピリジニウムカルボキシラートを効率的に発生させることで、触媒 **1** の最大触媒回転数を 6700 回にまで向上することに成功した。

(2) 糖類の位置選択的脱酸素官能基化

従来、ピラノース類の 4 位水酸基の直接的な脱酸素化法は報告例がなく、保護-脱保護に依存した多段階合成により行われてきた。触媒 **1** による位置選択的アシル化を足がかりとした官能基変換が行えれば、二段階効率的分子変換が可能になると考えた。その結果、グルコース誘導体、グルコサミン誘導体、二糖類を含む様々な糖類の直接的脱酸素化法を開発した。

(3) 10-Deacetylbaccatin III の位置選択的アシル化

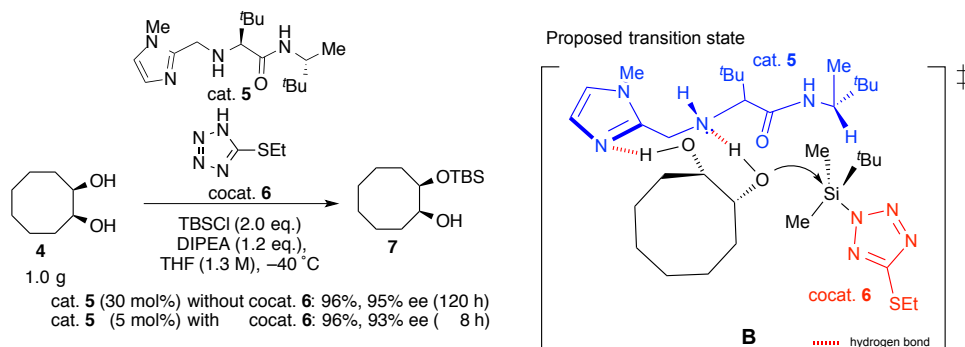
生理活性天然物の多くは多官能基性で複雑な構造を示すため、その直接的且つ選択的な官能基変換は困難である。多官能基性天然物の直接的分子変換を目指し、Taxol<sup>®</sup> や Taxotere<sup>®</sup> の合成上重要な中間体である 10-deacetylbaccatin III の位置選択的アシル化に取り組んだ。その結果、触媒 **1** 存在下、4 つの遊離水酸基の内 10 位水酸基への位置選択的アシル化が進行することを見出した。

## 第二章 カウンターアニオン制御に基づく求核的アシル化触媒サイクルの活性化及びそのメカニズム解析

### 第一節 過去の研究概要と著者の研究方針

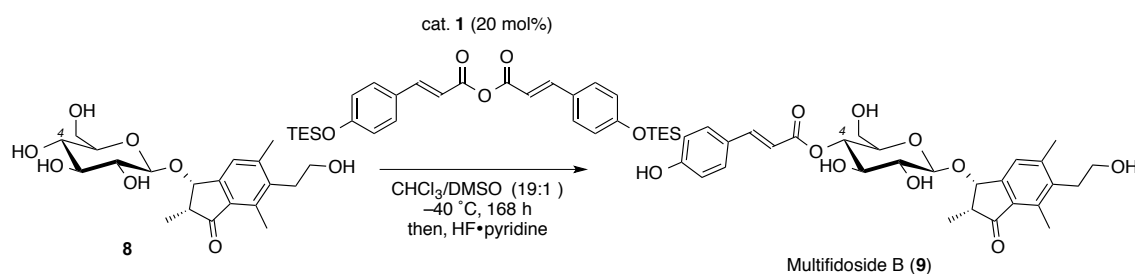
有機触媒は金属触媒に比べて安定で取り扱いが容易である一方で、その安定性のため、比較的触媒活性が低いことが多い。環境負荷の小さいプロセス化学等への実用化に向け、触媒回転数 (Turnover number : TON) を向上させる取り組みが成されてきた。<sup>7</sup> 有機触媒の活性を向上させる手段として、触媒構造<sup>8</sup> (特に触媒活性部位) の化学変換により高活性な触媒に改良する手法が用いられてきた。本アプローチのもと様々な有機触媒の活性向上が達成され、<sup>9</sup> プロセス化学へ適用される触媒系も開発されてきた。<sup>9f</sup> 一方、触媒構造の変換が選択性に影響を与える場合、この手法を適用することが出来ない。特に、水素結合やファンデルワールス力の様な弱い結合を介した分子認識により、選択性が発現する場合、触媒構造の変換が選択性の大幅な低下を引き起こすことも少なくない。また、精密な分子認識には、エントロピー項の寄与が大きく、低温条件が高選択性発現の鍵となるため、さらに触媒活性の低下が問題となる。このような背景のもと、触媒構造の変換に依らない、触媒サイクルの活性化法の開発が望まれる。

Hoveyda 等はペプチド触媒 **5** を用いてアルコールのシリル化による速度論的光学分割及び、不斉非対称化を報告している (Scheme 2-1)。<sup>10</sup> 触媒 **5** は基質の水酸基を認識することで選択性を発現する分子認識型触媒であり、触媒 30 mol% 存在下、 $-40^{\circ}\text{C}$  で反応完結に 120 時間を要していた。<sup>10a</sup> 本触媒系では共触媒としてテトラゾール **6** を添加することで触媒構造を変換すること無く触媒量の低減化及び、反応時間の短縮を実現している。<sup>10b</sup> このことは **5** が求核触媒としての機能が弱く、一般塩基触媒としての機能しか果たせてなかったため、シリル化剤の活性化を行えなかったことに起因する。即ち、改良法では **6** が求核触媒としてシリル化剤を活性化することで、シリル化速度の向上を可能にしている (Scheme 2-1: **B**)。

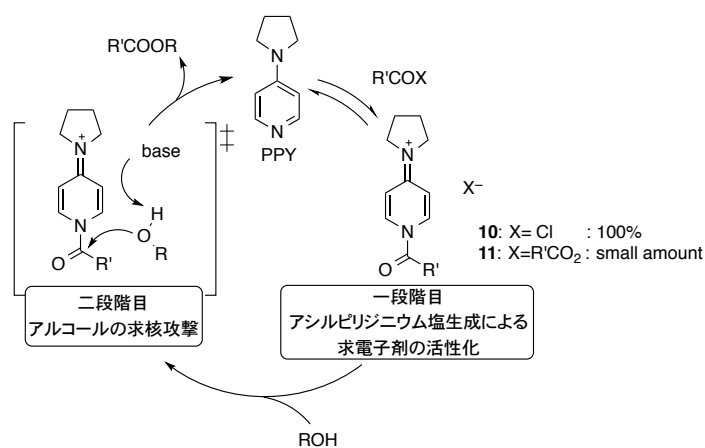


Scheme 2-1. 不斉シリル化触媒の共触媒添加による触媒活性化

Scheme 1-1 の A に示すように触媒 **1** は多点水素結合により糖誘導体 **2** を認識し、糖水酸基の本来の反応性を凌駕した触媒制御での位置選択性を発現させる。**1** のグルコース認識能は非常に高く、糖水酸基の他にも第一級水酸基を有する無保護糖 **8** に対しても 4 位選択的アシル化を進行させる (Scheme 2-2)。<sup>11</sup>本反応は他に類を見ない分子変換であるが、シンナモイル基やベンゾイル基の様な求電子性の乏しいアシル基の導入に際し、触媒 20 mol% 存在下、反応完結に一週間を要する。更なる天然物合成への応用に向けて触媒サイクルの活性化が望まれるが、**1** の構造の変換が大きく選択性に影響を与えることが報告されている。<sup>6a,6d</sup>このような背景のもと、本研究では触媒構造の変換を伴わない触媒サイクルの活性化法の開発に取り組むこととした。この実現に向け、**1** の母骨格である 4-pyrrolidinopyridine (PPY) を用いるアルコールのアシル化における触媒サイクルに関して以下のように考察した。



Scheme 2-2. Multifidoside B (**9**) の全合成における無保護糖 **8** の位置選択的分子変換



Scheme 2-3. PPY のアシル化メカニズム

PPY によるアルコールのアシル化は二段階を経て進行することが知られている (Scheme 2-3)。一段階目は PPY と求電子剤とから活性中間体アシルピリジニウム塩が生成する段階であり、この段階は平衡過程である。二段階目はアシルピリジニウム塩の活性アシル基に対するアルコールの求核攻撃であり、この段階が律速であると考えられている。<sup>12</sup> 一段階目において、アシルドナーによりアシルピリジニウム塩の生成量が大きく異なることが知られており、酸クロリドでは 100% アシルピリジニウム塩が生成するのに対し、酸無水物ではごく少量しかアシルピリジニウム塩が生成しない。<sup>13</sup> 一方、アシルピリジニウム塩の生成量に反して、アシルドナーとして酸無水物を用いる方がアシル化速度が大きいと報告されている。<sup>14</sup> これはアシルピリジニウムクロリド **10** よりもアシルピリジニウムカルボキシラート **11** の方がアルコールのエステル化において遥かに高活性であることを示している。

カウンターアニオンによるアシルピリジニウムイオンの活性の違いについて、計算化学及び実験的検証が為されてきた。Zipse 等は DFT 計算に基づき、二段階目の遷移状態においてカウンターアニオンであるカルボキシラートの一般塩基触媒作用が重要であると提唱している (Figure 2-1)。<sup>15</sup> 即ち、中間体の活性の差は、クロリドとカルボキシラートの塩基性の差及び、

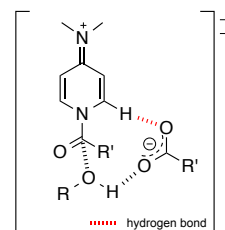
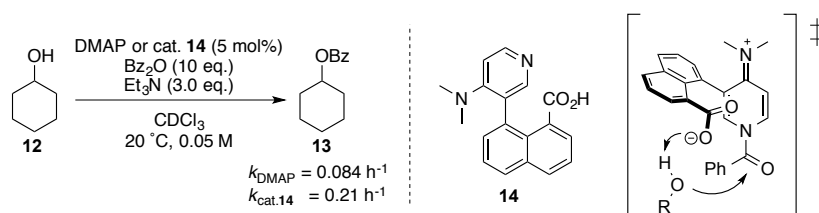


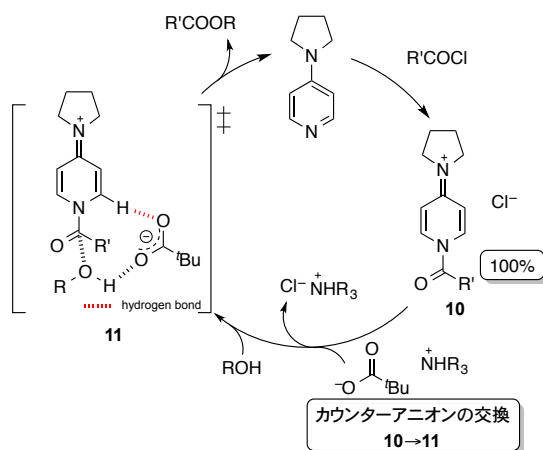
Figure 2-1

カルボキシラートの基質水酸基への近接効果に起因するというものである。所属研究室ではこの効果を検証するため、分子内の様々な位置にカルボキシル基を有する DMAP 型触媒を合成し、そのアシル化における活性を評価することで、近接するカルボキシラートの重要性を実験的に証明している (Scheme 2-4)。<sup>16</sup>



Scheme 2-4. 分子内カルボキシル基による触媒活性向上

以上の知見より、著者は酸クロリドを用いてアシルピリジニウムクロリド **10** を高濃度に生成した後、系中でのカウンターアニオン交換によりアシルピリジニウムカルボキシラート **11** へと変換させることで、両段階がスムーズに進行すると考えた (Scheme 2-5)。さらに、本カウンターアニオン交換法では従来法と同じ遷移状態を経てアシル化が進行すると考えられ、最も重要なファクターである位置選択性を損なうことなく、触媒サイクルの活性化が可能と期待した。

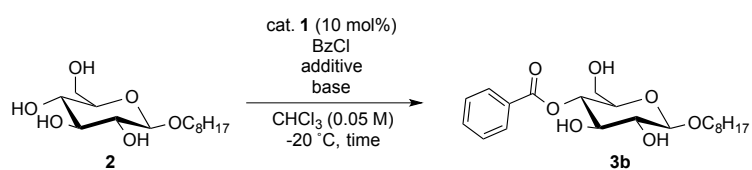


Scheme 2-5. 触媒サイクル活性化の作業仮説

## 第二節 グルコース誘導体の位置選択的ベンゾイル化の最適化

Scheme 2-5 に示した作業仮説に従い、安息香酸クロリド (BzCl) をアシルドナーとし、カウンターアニオン源の添加効果を精査した (Table 2-1)。まず触媒 **1** (10 mol%) 存在下、**2** の CHCl<sub>3</sub> 溶液に塩基として collidine (1.5 eq.) を添加し、-20 °C で BzCl を作用させると、モノアシル化体が 75% で得られ、85% の位置選択性で 6 位第一級水酸基にアシル化が進行した (entry 1)。これは、生成するアシルピリジニウムクロリドの低反応性及び系中で発生する塩酸による触媒の不活性化のため、触媒経由の位置選択性が発現せず、基質本来の反応性に従った結果と考察した。次にピバル酸銀 (PivOAg) を添加したところ、低収率ながら 79% の 4 位選択性で反応が進行した (entry 2)。また、塩基を DIPEA に変えたところ 4 位選択性が 89% に上昇した (entry 3)。カウンターアニオン源としてピバル酸 (PivOH) を用いると、66% 収率、95% の位置選択性で 4 位アシル化体 **3b** が得られた (entry 4)。これらの検討段階では、すべて途中で反応が停止することが判明した。これは、PivOH と BzCl が反応し、混合酸無水物 (PivOBz) となる経路が存在し、これにより BzCl が消費されるためと考察した。そこで、BzCl 及び PivOH を 2.2 当量、DIPEA を 3.3 当量添加したところ反応は僅か 5 分で完結し、85% 収率、94% の位置選択性で 4 位アシル化体 **3b** を得た (entry 5)。また添加剤を dibutylhydroxytoluene (BHT) に変更すると、添加剤との反応による BzCl のクエンチが抑えられ BzCl 及び添加剤の量を低減化できたが、収率及び選択性は低下した (entry 6)。そこで、entry 5 の条件を最適とし、以後検討を行うこととした。なお、従来法である安息香酸無水物 (Bz<sub>2</sub>O) によるアシル化では 5 分で反応を停止させた場合、**3b** の収率は僅か 5% であった (entry 7)。このことから、本手法は従来法に比べて顕著に反応速度を向上させることが示された。

**Table 2-1.** 位置選択的ベンズイル化条件の最適化



Entry	BzCl (eq.)	Time (min.)	Additive (eq.)	Base (eq.)	Monoacylates (%)	Site-selectivity (6-O : <b>4-O</b> : 3-O)
1	1.1	2880	None	collidine (1.5)	75	<b>85</b> : 8 : 7
2	1.1	90	PivOAg (1.1)	collidine (1.5)	35	12 : <b>79</b> : 9
3	1.1	90	PivOAg (1.1)	DIPEA (1.5)	48	6 : <b>89</b> : 4
4	1.2	90	PivOH (1.0)	DIPEA (2.0)	66	- : <b>95</b> : 5
5	2.2	5	PivOH (2.0)	DIPEA (3.2)	85	- : <b>94</b> : 6
6	1.1	30	BHT (0.2)	DIPEA (1.4)	70	9 : <b>83</b> : 9
7 <sup>[a]</sup>	1.1	5	None	collidine (1.5)	5	- : <b>95</b> : 5

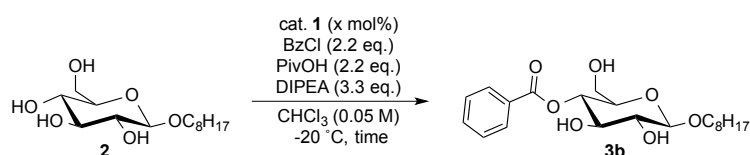
[a] Bz<sub>2</sub>O was used instead of BzCl.



### 第三節 グルコース誘導体の位置選択的アシル化における触媒量低減化

第二節で導いた最適条件下では、反応速度が大幅に向上したため、触媒量の削減が可能と考え検討を行った (Table 2-2)。その結果、触媒量を 1 mol% あるいは 0.1 mol% に削減しても反応は僅か 15 分で完結し、触媒量を 10 mol% 用いた場合と同程度の収率及び選択性で **3b** を得た (entries 2 and 3)。さらに触媒量を 0.01 mol% まで低減した場合、触媒回転数は限界を迎え、収率及び選択性から本反応における最大触媒回転数は約 6500 回と見積もられた (entry 4)。

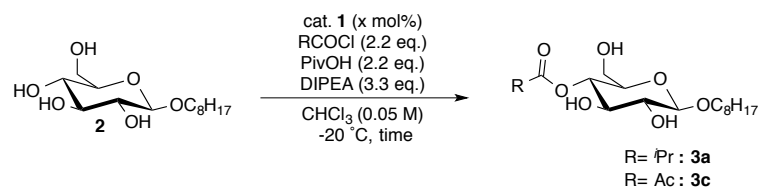
**Table 2-2.** 位置選択的ベンズイル化における触媒量低減化



Entry	Cat. <b>1</b> (mol%)	Time (min.)	Monoacylates (%)	Site-selectivity (6-O : <b>4-O</b> : 3-O)	TON
1	10	5	85	– : <b>94</b> : 6	8
2	1	15	88	3 : <b>91</b> : 6	80
3	0.1	15	87	1 : <b>95</b> : 3	830
4	0.01	1440	69	– : <b>94</b> : 6	6500

次に脂肪族アシル基の導入に関しても同様にカウンターアニオン交換法による触媒サイクルの活性化及び、触媒量の低減化を試みた (Table 2-3)。触媒 **1** (0.1 mol%) 存在下、イソ酪酸クロリドを作用させると、僅か 5 分でほぼ定量的にモノアシル化体が得られ、4 位選択性は 98% であった。同様に、触媒量の低減化を試みた結果、触媒量を 0.02 mol% まで削減しても反応は僅か 25 分で完結した。さらに触媒量を 0.01 mol% まで削減した場合、触媒回転数は限界を迎え、収率及び選択性から本系による最大触媒回転数は約 6700 回と見積もられた (entry 3)。また、本手法はグラムスケールでも適用可能であった (entry 4)。アセチル化の場合も、触媒 0.1 mol% 存在下、わずか 15 分で反応は完結した (entry 5)。以上の結果より、脂肪族アシル基の導入に関しても、本手法は従来法に比べ優位に触媒サイクルを活性化することが可能であった (entry 1 vs 6)。

**Table 2-3.** 脂肪族アシル化における触媒量低減化

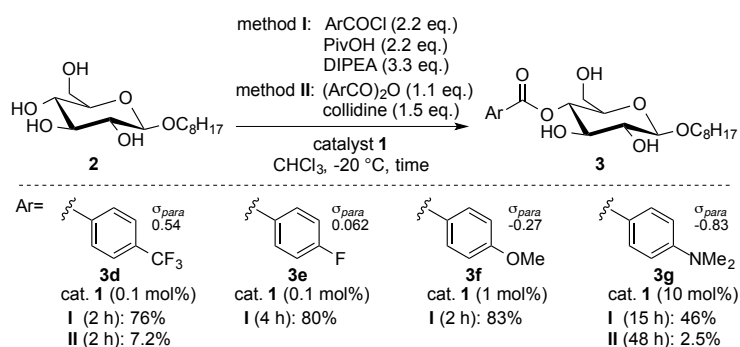


Entry	R	Cat. <b>1</b> (mol%)	Time (min.)	Monoacylates (%)	Site-selectivity (6-O : <b>4-O</b> : 3-O)	TON
1	<i>i</i> -Pr	0.1	5	>99	– : <b>98</b> : 2	980
2	<i>i</i> -Pr	0.02	25	97	<1 : <b>96</b> : 4	4600
3	<i>i</i> -Pr	0.01	1440	73	4 : <b>92</b> : 4	6700
4 <sup>[a]</sup>	<i>i</i> -Pr	0.02	60	89	– : <b>94</b> : 6	4200
5	CH <sub>3</sub>	0.1	15	>99	0 : <b>95</b> : 5	950
6 <sup>[b]</sup>	<i>i</i> -Pr	0.1	5	<1	Not determined	

[a] 5 g-scale reaction. [b] (<sup>*i*</sup>PrCO)<sub>2</sub>O (1.1 eq.) and collidine (1.5 eq.) were used instead of <sup>*i*</sup>PrCOCl and DIPEA.

#### 第四節 パラ置換ベンゾイル基の導入と従来法との比較

パラ位に電子供与基あるいは電子求引基を有するベンゾイル基の導入を検討し、本法の優位性を従来法と比較した (Scheme 2-6)。トリフルオロメチル及びフルオロ置換ベンゾイル基の導入に関しては、いずれも触媒 0.1 mol% 存在下、数時間で 80% 程度の収率で、4 位アシル化体 **3d** 及び **3e** が得られた。従来の酸無水物を用いる方法では同条件で収率は僅か 7.2% であった。また、メトキシ置換ベンゾイル基では触媒 1 mol% 存在下、83% 収率で 4 位アシル化体 **3f** を得た。4-ジメチルアミノベンゾイル基の導入には触媒 10 mol% を要し、15 時間攪拌後も 46% 収率にとどまった (**3g**)。一方、従来法では同条件で 48 時間攪拌してもほとんど反応は進行しなかった。以上の結果は、電子求引基及び電子供与基いずれの置換基を有するベンゾイル基の導入においても、本カウンターアニオン交換法の優位性を示している。



Scheme 2-6. パラ置換ベンゾイル基の導入

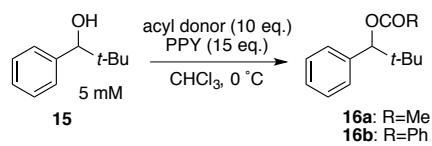
## 第五節 メカニズム解析

### 第一項 カウンターアニオンの違いによるアシルピリジニウムイオンの活性評価

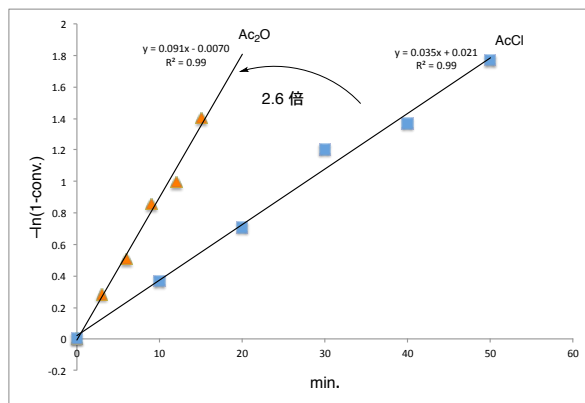
カウンターアニオンの違いによって、アシルピリジニウムイオンの活性が異なることが報告されているが、定量解析した報告例は見られない。著者の作業仮説通り (Scheme 2-5)、カウンターアニオン交換が触媒活性向上に寄与しているか検証するため、アルコールのアシル化における速度論実験を行うこととした。

各種アシルドナー (AcCl, BzCl, Ac<sub>2</sub>O, Bz<sub>2</sub>O) 及び、PPY を大過剰量用いた擬 1 次反応条件下、アルキルアリアルカルビノール **15** のアシル化における速度解析を行った (Figure 2-2)。その結果、Ac<sub>2</sub>O と AcCl では Ac<sub>2</sub>O の方が約 2.6 倍早くアセチル化が進行した (Figure 2-2 (a);  $k_{Ac_2O} > k_{AcCl}$ ;  $k_{Ac_2O} = 9.1 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ ,  $k_{AcCl} = 3.5 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ ;  $k_{Ac_2O}/k_{AcCl} = 2.6$ )。一方、ベンゾイル化においてはアセチル化の結果とは逆に、Bz<sub>2</sub>O より BzCl の方が早く反応が進行した (Figure 2-2 (b);  $k_{Bz_2O} < k_{BzCl}$ ;  $k_{Bz_2O} = 2.7 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ ,  $k_{BzCl} = 1.7 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ ;  $k_{Bz_2O}/k_{BzCl} = 0.16$ )。これは、アシルピリジニウム塩の生成比と関連づけることで説明出来る。所属研究室の今吉により、各種アシル化剤を用いた際のアシルピリジニウム塩の生成量が NMR 実験により解析されている (Scheme 2-7)。酸クロリドを用いた場合、アシル基の構造によらず、アシルピリジニウム塩へと 100% 変換されるのに対し、酸無水物を用いた場合、アシルピリジニウム塩はごく少量しか生成しない。この平衡反応における  $\Delta H$  及び  $\Delta S$  は VT-NMR 実験により、それぞれ  $\Delta H_{Ac_2O} = -7.5 \text{ kcal/mol}$ ,  $\Delta S_{Ac_2O} = 34 \text{ au}$ 、 $\Delta H_{Bz_2O} = -8.9 \text{ kcal/mol}$ ,  $\Delta S_{Bz_2O} = 45 \text{ au}$  と求められ (今吉 垂由 美学位論文より)、各条件におけるアシルピリジニウム塩の生成量を計算すると、アセチルピリジニウムアセテート **11a** は 0.12%、ベンゾイルピリジニウムベンゾエート **11b** は  $8.0 \times 10^{-3}\%$  であった。即ち、アシルピリジニウムカルボキシラート **11** はアシルピリジニウムクロリド **10** より高活性であるが、Bz<sub>2</sub>O を用いた場合、**11b** の生成量が極端に小さいため、BzCl を用いた方が早く反応が進行したと考察出来る。

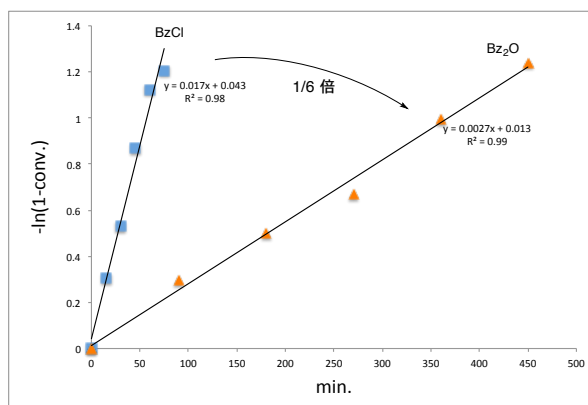
さらに、アシルピリジニウム塩の生成量及び反応速度解析の結果から、カウンターアニオンの違いによるアシルピリジニウムイオンの活性の差を評価した。**11a** は **10a** に対し約 1200 倍、**11b** は **10b** に対し約 2000 倍高活性であると算出された。これは、カウンターアニオンによるアシルピリジニウムイオンの活性の違いを初めて定量的に示したものである。



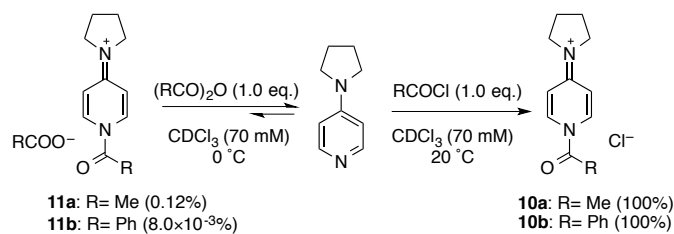
(a)



(b)



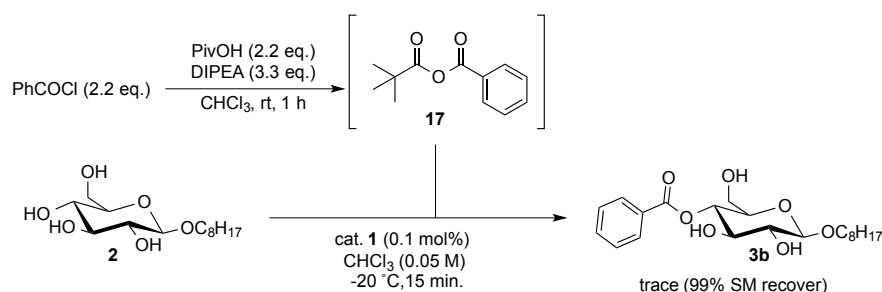
**Figure 2-2.** アルキルアリアルカルビノール **15** のアシル化速度解析  
 (a) アセチル化の速度比較、(b) ベンゾイル化の速度比較



**Scheme 2-7.** アシルピリジニウム塩の生成比

## 第二項 混合酸無水物経由のアシル化速度の検証

本反応系中には BzCl 及び PivOH から混合酸無水物 **17** が副生する。**17** もアシルドナーとなり得るため、**17** 経由のアシル化速度を検証した。BzCl のクロロホルム溶液に PivOH, DIPEA を作用させ、**17** を調製した後、触媒 **1** (0.1 mol%) 及び **2** のクロロホルム溶液に **17** を  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  で加え、15 分攪拌した (Scheme 2-8)。その結果、**3b** はほとんど得られず、99% の原料が回収された。Table 2-2, entry 3 の結果と比較すると、位置選択的ベンズイル化の反応速度向上に **17** は関与しておらず、アシルピリジニウムのカウンターアニオン交換によるものと考えられる。

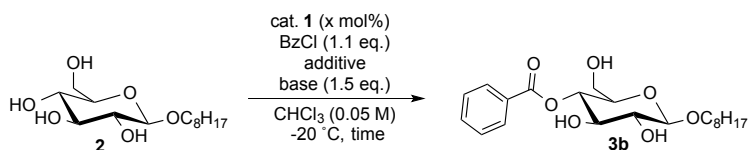


Scheme 2-8. 混合酸無水物 **17** をアシルドナーとするベンズイル化

## 第三項 添加剤及び塩基の効果の検証

次に、添加剤及び塩基が反応速度及び、位置選択性に与える影響を検証した (Table 2-4)。まず entry 1 に示す最適条件にピバル酸を添加せずに反応を行った (entry 2)。その結果、収率及び、選択性いずれも低下した。また、塩基を DIPEA から collidine へと変更すると、反応が非常に遅くなることが分かった (entry 3)。触媒 10mol% 存在下 24 時間攪拌して、75% 収率で得られたモノアシル化体のうち主生成物は 6 位アシル化体であった。無触媒下では高い選択性で 6 位第一級水酸基上にアシル化が進行した (entry 4)。Entry 4 との比較により entry 3 の条件では、collidine の塩基性が十分ではなく、生じる塩酸により触媒が失活していると示唆された。比較的強い塩基である DIPEA を用いると触媒経由の反応は進行するが、高選択性の実現にはピバル酸の添加が必須であることが示された。第二項に示す結果からピバル酸添加による触媒活性向上はアシルピリジニウムイオンのカウンターアニオンの交換によるものと推定される。本法では従来法と同程度の位置選択性を示すことから、両者でほぼ同じ遷移状態を経てアシル化が進行していると考えられ、これは系中でのアシルピリジニウムイオンのカウンターアニオン交換を支持するものである。

**Table 2-4.** カウンターアニオン交換法の添加剤及び塩基の効果

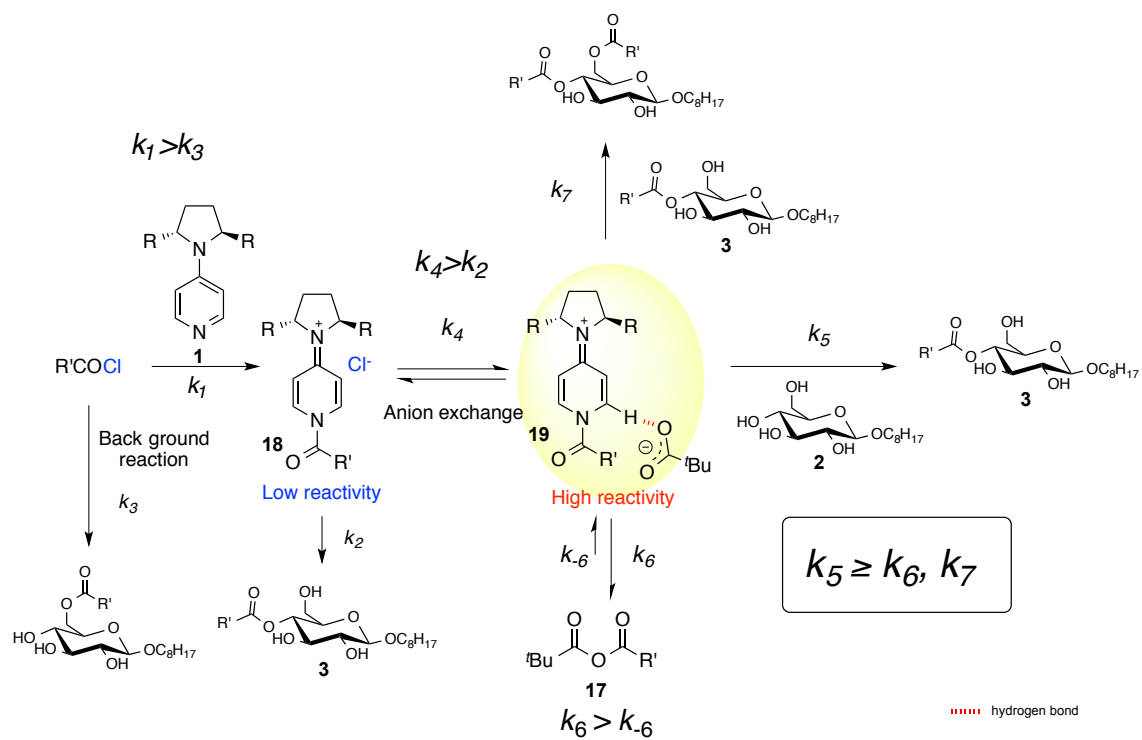


Entry	Cat. <b>1</b> (mol%)	Time (min.)	Additive (eq.)	Base	Monoacylates (%)	Site-selectivity (6-O : <b>4-O</b> : 3-O)
1 <sup>[a]</sup>	0.1	15	PivOH (2.2)	DIPEA	87	1 : <b>95</b> : 3
2 <sup>[a]</sup>	0.1	15	<b>None</b>	DIPEA	41	19 : <b>70</b> : 11
3	10	2880	<b>None</b>	collidine	75	<b>85</b> : 8 : 7
4	None	2880	<b>None</b>	collidine	51	<b>96</b> : 1 : 3

[a] BzCl (2.2 eq.) and DIPEA (3.3 eq.) were used.

#### 第四項 求核的アシル化触媒サイクル活性化の想定メカニズム

第一～三項のメカニズム解析から想定される反応経路を Scheme 2-9 に示す。まず、酸クロリドと触媒 **1** からアシルピリジニウムクロリド **18** が生成する。この際、PivOH を添加しない場合、反応性が低く、非触媒経由の反応が競合するため位置選択性は低下する (Table 2-4, entry 2)。PivOH を添加した場合、カウンターアニオン交換が起こり、高活性なアシルピリジニウムカルボキシラート **19** が生成する。**19** のカルボキシラートに基質 **2** の水酸基が接近することで、従来法と同じ遷移状態を経て 4 位水酸基選択的アシル化が進行する。**19** から混合酸無水物 **17** を生成する経路が競合するためアシル化剤を過剰量用いる必要があった。以上から 1) 酸クロリドと **1** による **18** の生成 2) アシルピリジニウムイオンのカウンターアニオン交換による **19** の生成 3) 基質 **1** の **19** への求核付加、のいずれの段階も競合する経路と比較して速く進行するため ( $k_1 > k_3$ ,  $k_4 > k_2$ ,  $k_5 > k_6$ ,  $k_7$ ,  $k_6 > k_{-6}$ )、作業仮説に示す触媒サイクル活性化を実現出来たと考察した。



Scheme 2-9. 求核的アシル化触媒活性化に関する想定メカニズム

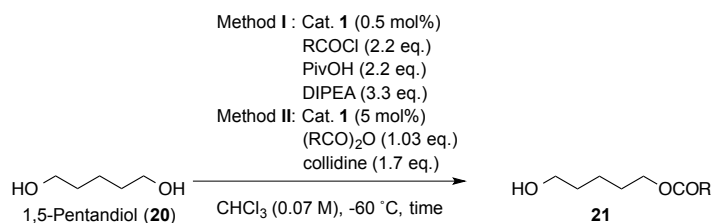


## 第六節 $\sigma$ 対称ジオールの選択的モノアシル化

鎖状 1,*n*-ジオールの選択的モノアシル化は単純な分子変換であるが、鎖長が長くなると立体障害による反応制御が困難なため、過剰アシル化が問題となる。所属研究室では触媒 **1** による 1,5-ペンタンジオール (**20**) の選択的モノアシル化を報告している。<sup>6c</sup> 本系においても **1** による基質官能基の認識が選択的モノアシル化に重要である。そのため、糖の位置選択的アシル化同様、芳香族アシル基の導入に関しては触媒活性の低さが問題となっていた。著者の開発した触媒サイクル活性化法は求核触媒によるアシル化に一般に適用可能であると考えられる。そこで、**20** の選択的モノアシル化への適用を検討した (Table 2-5)。

従来法に基づくベンゾイル化では、触媒 5 mol% 存在下、2 週間攪拌してもモノアシル化体収率は 64% にとどまる (entry 2)。一方、カウンターアニオン交換法では触媒を 0.5 mol% に低減化させても 1.5 時間で 78% 収率でモノアシル化体を得た (entry 1)。また、シンナモイル化に関しても従来法に比べ、カウンターアニオン交換法では触媒量の削減および反応時間の短縮が可能であった (entry 3 vs 4)。以上の結果から、他の求核触媒系に関しても、本触媒サイクル活性化の適用可能性が示された。

**Table 2-5.** 1,5-Pentandiol (**20**) の選択的モノアシル化

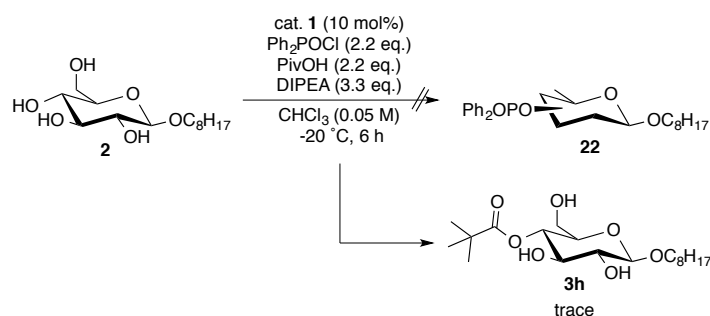


Entry	R	Method	Time (h)	Monoacylate (%)	S. M. recover (Diacylate)
1	Ph	<b>I</b>	1.5	78	10% ( 5%)
2 <sup>6c</sup>	Ph	<b>II</b>	336	64	32% ( 0%)
3	PhCH=CH	<b>I</b>	1.5	50	30% (10%)
4 <sup>6c</sup>	PhCH=CH	<b>II</b>	168	65	32% ( 0%)

## 第七節 グルコース誘導体の位置選択的次亜リン酸化への応用

前節までに、アシルピリジニウムイオンのカウンターアニオンを添加剤により系中で交換可能であることを示した。これにより、アシルピリジニウム塩の生成に有利な酸クロリドの利用が可能となり、触媒 **1** による選択的アシル化の大幅な触媒活性向上を実現した。これはアシル化以外の官能基化においても適用可能な方法論であると考えられる。即ち、他の酸ハライドを求電子剤とし、**1** の求核付加により生じるピリジニウムイオンの活性を添加剤により調整すれば、これまで困難であった糖類の位置選択的官能基化が可能と考えた。そこで、本節では次亜リン酸クロリドを求電子剤とする糖の触媒的位置選択的官能基化を試みた。

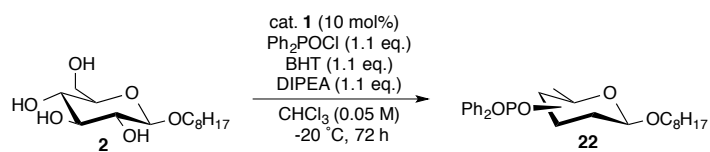
まず、触媒 **1** 存在下、次亜リン酸クロリド及び PivOH をともに 2.2 当量用いて反応を行った。しかし、所望の次亜リン酸化体 **22** は得られず、ピバロイル化体 **3h** が痕跡量得られるのみであった (Scheme 2-10)。これは、まずピバル酸と次亜リン酸の混合酸無水物が生成した後、次亜リン酸がよい脱離基としてピバロイル基を活性化したためであると考えられる。



**Scheme 2-10.** グルコース誘導体の位置選択的次亜リン酸化の初期検討

そこで、混合酸無水物を生成しにくい添加剤として BHT を用い、条件検討を行った (Table 2-6)。その結果、次亜リン酸化体 **22** が中程度の収率で得られた。DMAP を用いた場合や触媒を添加しなかった場合、6 位優先的に次亜リン酸化が進行するのに対し、触媒 **1** 存在下では 3 位次亜リン酸化体が主生成物として得られた (entry 1 vs 2,3)。本検討に関しては未だ萌芽段階であるものの、アシル化以外の官能基化の実現可能性を示唆する重要な知見であると考えている。

**Table 2-6.** 次亜リン酸クロリド・BHT 系による位置選択性プロファイル

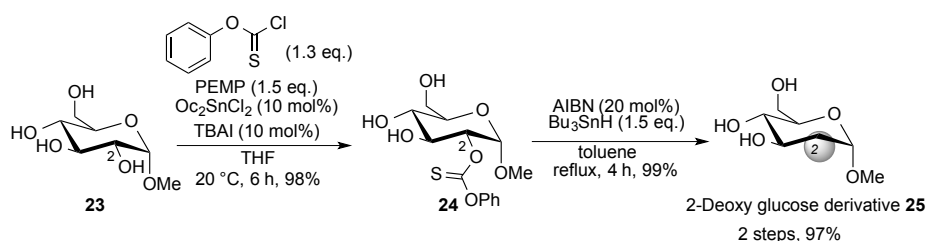


Entry	Catalyst	Monophosphorylates (%)	Site-selectivity (6-O : 4-O : 3-O)	Diphosphorylate (%)
1	Cat. <b>1</b>	47	34 : 17 : <b>49</b>	10
2	DMAP	48	<b>80</b> : 7 : 13	20
3	None	16	<b>62</b> : 19 : 19	–

### 第三章 糖類の触媒的位置選択的脱酸素官能基化

#### 第一節 研究背景と著者の研究方針

デオキシ糖は糖の一つの水酸基が水素に還元された希少糖であり、天然物や医薬品の重要な構成要素の一つである。<sup>17</sup>そのため、豊富に存在する糖類からデオキシ糖への変換法が盛んに検討されている。保護-脱保護操作を駆使するものがほとんどであるが、<sup>18</sup>一部豊富に存在する糖類からの直接的且つ位置選択的脱酸素化に向けた積極的な試みも報告されている。<sup>19</sup>例えば、村松、尾野村等は有機スズ触媒による位置選択的チオカルボニル化に続く還元により、2-デオキシグルコース誘導体 **25** の高収率短段階合成を実現している (Scheme 3-1)。<sup>19b</sup>



Scheme 3-1. 直接的グルコース誘導体の 2 位水酸基脱酸素化

4-デオキシピラノース類は *Pseudomonas fluorescens* より単離される O 抗原多糖部位にみられるポリサッカライド **29** の構成糖として報告されている (Figure 3-1)。<sup>20</sup>また T. H. van Kuppevelt らにより 4-deoxy-N-acetyl-D-glucosamine (**30**) が血管新生阻害活性に由来する抗腫瘍活性を有することが報告された (Figure 3-2)。<sup>21</sup>このように糖類 4 位水酸基はグリコシド結合を介する多糖構築に、重要な官能基であるため、そのデオキシ体はチェーンターミネーターとしての役割が期待出来る。そのため、4-デオキシ糖は糖関連物質に関する構造活性相関研究<sup>22</sup>の重要なツールとなり得るが、一方ピラノース 4 位水酸基の直接的脱酸素化法は未だ報告例は限られており、酵素法<sup>23</sup>以外の合成例は保護・脱保護操作に準拠している (Scheme 3-2)。<sup>24</sup>

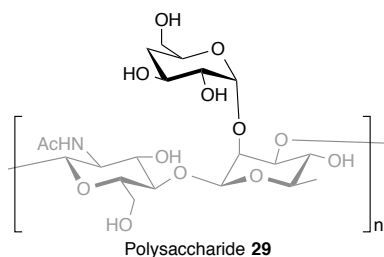


Figure 3-1. 天然に存在する 4-デオキシ糖

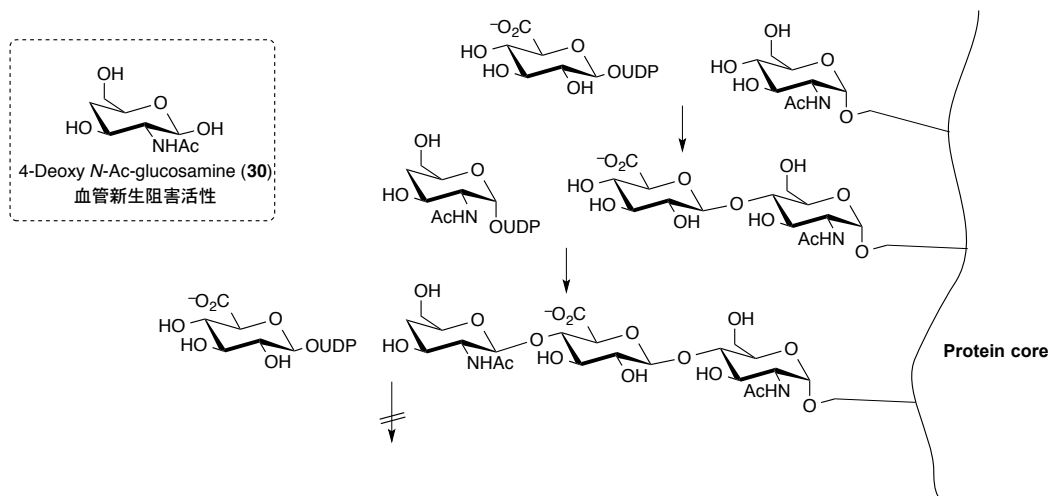
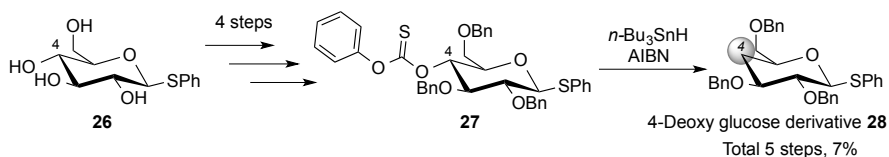
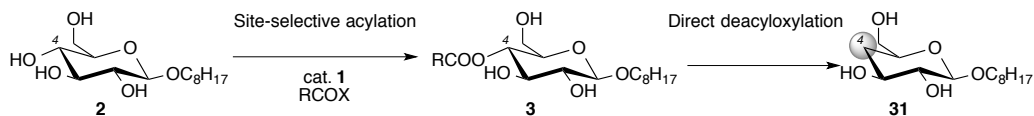


Figure 3-2. 4-デオキシ糖のチェーンターミネーターとしての働き



Scheme 3-2. 保護・脱保護法による 4 位脱酸素化

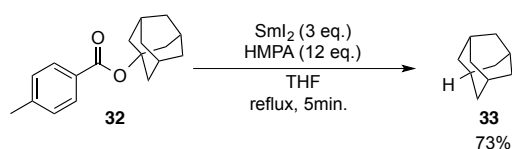
このような背景のもと、4-デオキシ糖の短段階且つ直接的合成法の確立を目指し、保護・脱保護操作を経ない糖類の 4 位水酸基選択的な脱酸素化法の開発に着手した。即ち、触媒 **1** によりグルコース誘導体 **2** の 4 位水酸基にアシル基を導入後、還元的脱アシロキシ化により直接的で位置選択的な脱酸素官能基化が可能と考え検討を行った (Scheme 3-3)。



Scheme 3-3. 触媒的位置選択的脱酸素化の作業仮説

## 第二節 4-アシル化グルコース誘導体の直接的脱アシロキシ化とそのメカニズム

4位水酸基選択的アシル化後の還元的脱アシロキシ化は、多数の遊離水酸基共存化で進行する必要がある。そこで、連続する一電子還元により脱アシロキシ化を行う Marko 等の条件を採用し (Scheme 3-4)、脱アシロキシ化条件におけるアシル基の最適化を行った (Table 3-1)。最も高収率且つ位置選択的に導入が可能なイソブチリル基を有する基質の場合、目的の4位デオキシ体 **31** が 17% 収率で得られたが、脱アシル化やアシル基転位等の副反応が主に進行した (entry 1)。そこで、カルボニル基の求電子性が低く、アシル基転位反応が進行しにくいと考えられる芳香族アシル基に関して置換基効果を検討した。その結果、Marko 等の報告通りにパラトルオイル基を導入した基質 **3i** の場合に最も収率よく **31** が得られた。



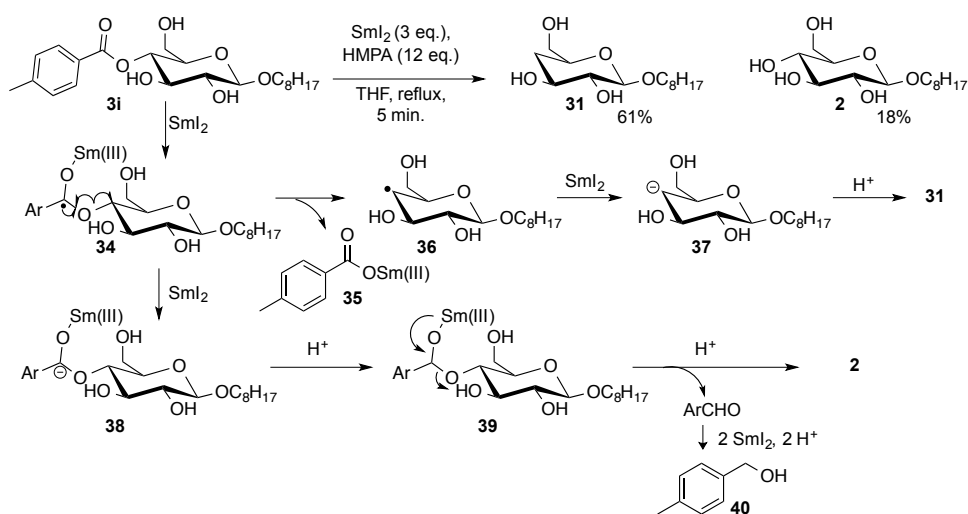
**Scheme 3-4.**  $\text{SmI}_2$  による脱トルオイルオキシ化

**Table 3-1.** 脱アシロキシ化のアシル基効果

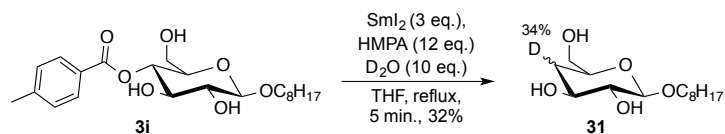
Entry	R	Yield of <b>31</b>	Yield of <b>2</b>	Entry	R	Yield of <b>31</b>	Yield of <b>2</b>
1		17%	29%	5		45%	31%
2		34%	42%	6		50%	39%
3		61%	18%	7a		59%	34%
4		59%	17%	8		35%	48%

[a]  $\text{SmI}_2$  (12 eq.) and HMPA (48 eq.) were used.

本脱アシロキシ化反応のメカニズムを Scheme 3-5 に示す。まず  $\text{SmI}_2$  によるエステルカルボニルの一電子還元によってケチルラジカル **34** が生成する。続く C-O 均等解裂により脱アシロキシ化が起こり、更なる一電子還元及びプロトン化により脱酸素化体 **31** が得られる。一方、ケチルラジカル **34** が更なる一電子還元を受けることで脱アシル化体 **2** が副生すると考えられる。*p*-Toluic acid (**35** のプロトン化体) 及び対応するアルコール **40** を単離・同定していることから本反応機構が裏付けられる。また、 $\text{D}_2\text{O}$  を添加し反応を行ったところ、重水素化率 34% で脱酸素化体 **31** を得た (Scheme 3-6)。本結果は水素化がアニオン **37** のプロトン化により進行することを示唆している。



Scheme 3-5.  $\text{SmI}_2$  による還元的脱アシロキシ化の想定メカニズム

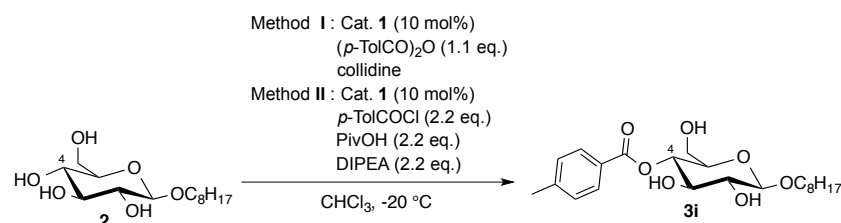


Scheme 3-6.  $\text{D}_2\text{O}$  存在下での脱アシロキシ化反応

### 第三節 グルコース誘導体への触媒的位置選択的パラトルオイル化の最適化

脱アシロキシ化に最適なパラトルオイル基の位置選択的導入に関する最適化を行った (Table 3-2)。脂肪族アシル基の導入に最適化された条件下、パラトルオイル酸無水物による 4 位水酸基選択的アシル化は非常に遅く、24 時間攪拌しても **3i** は 17% 収率でしか得られなかった (entry 1)。芳香族アシル基の導入に際し、塩基 collidine を過剰量用いると反応速度が向上することが、所属研究室の竹内氏により見出された。アシル化の進行に伴い生成するカルボン酸により触媒 **1** がプロトン化を受け失活するが、触媒 **1** ( $pK_a = 9.2$ ) より塩基性の低い collidine ( $pK_a = 7.6$ ) でも過剰量用いることでプロトンフリーの **1** の存在比が増し、反応速度が向上すると考えられる。塩基の添加量及び基質濃度を検討することで 93% 収率、97% の位置選択性で **3i** が得られた (entry 4)。また、著者により開発されたカウンターアニオン交換法では、収率及び選択性が若干劣るものの、わずか 15 分で 90% 収率、93% の位置選択性で **3i** が得られた (entry 5)。以降の検討では、entry 4 及び entry 5 の条件を用い、より収率及び選択性が高い条件を採用することとした。

**Table 3-2.** 触媒的位置選択的パラトルオイル化の最適化

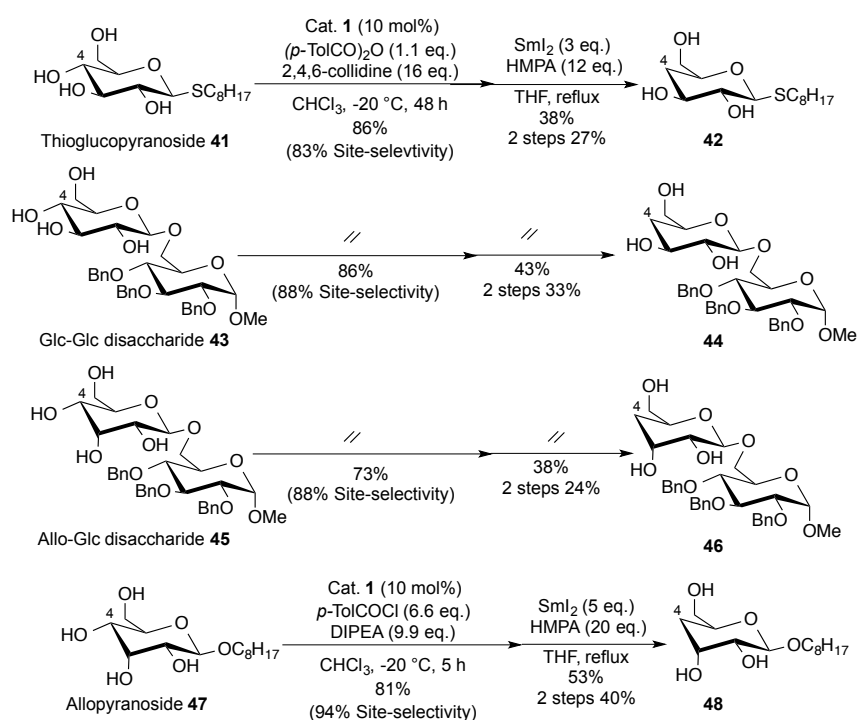


Entry	Method	Base (eq.)	Conc. (M)	Time (min.)	Monoacylate (%)	Site-selectivity (%)
1	<b>I</b>	Collidine (1.5)	0.02	1440	17	ND
2	<b>I</b>	Collidine (40)	0.02	1440	75	96
3	<b>I</b>	Collidine (16)	0.05	1440	78	98
4	<b>I</b>	Collidine (16)	0.05	2880	93	97
5	<b>II</b>	DIPEA (2.2)	0.05	15	90	93



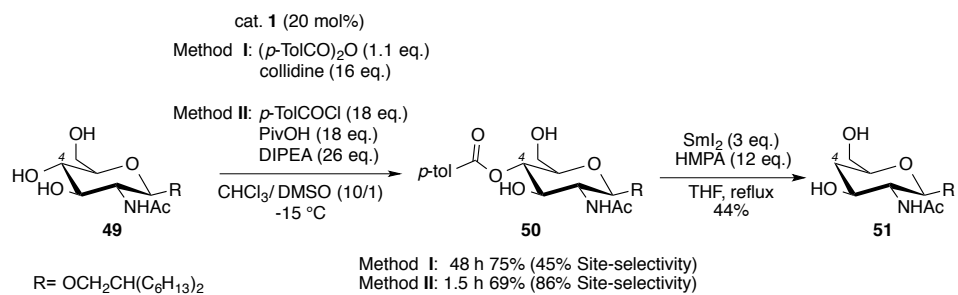
#### 第四節 基質適用範囲

他の糖を基質とする本位置選択的脱酸素化法を試みた (Scheme 3-7)。グリコシルドナーとして有用なチオグリコシド誘導体 **41**<sup>25</sup> に適用したところ、二段階 27% 収率で脱酸素化体 **42** を得た。本法はアロース誘導体 **47** にも適用可能であり、二段階 39% で脱酸素化体 **48** を得た。さらに末端にグルコピラノシドあるいはアロピラノシド構造を有する二糖 **43, 45** に対しても、本二段階位置選択的脱酸素化法は有効であった。



Scheme 3-7. 種々の単糖及び二糖の位置選択的脱酸素化

次に本法を血管新生阻害活性を示す 4-デオキシグルコサミン誘導体 **51** の合成へ展開した (Scheme 3-8)。49 に対するトルイル酸無水物によるアシル化は予想に反し、4 位選択性は低かったが (Method I)、カウンターアニオン交換法では期待通り、4 位水酸基アシル化体 **50** が良好な収率で得られた (Method II)。続く  $\text{SmI}_2$  処理により、所望の脱酸素化体 **51** を得た。アミノ糖に対しても本位置選択的脱酸素化が有効であることが示された。



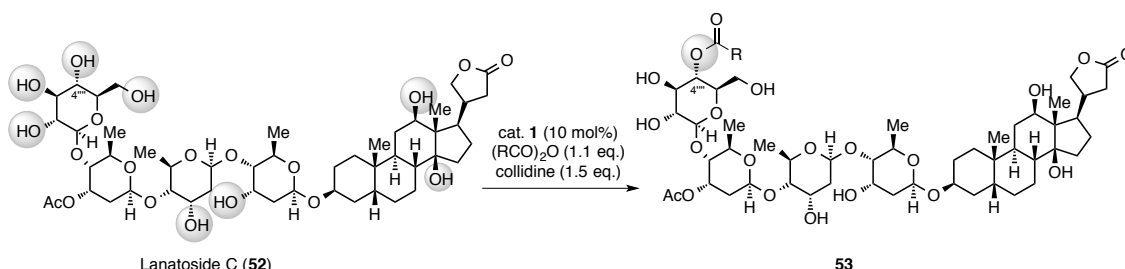
**Scheme 3-8.** グルコサミン誘導体の位置選択的脱酸素化

## 第四章 10-Deacetylbaccatin III の触媒的位置選択的アシル化

### 第一節 研究背景と著者の研究方針

天然には魅力的な生理活性を示す化合物が多く存在するため、現在でも新規天然物探索及びその全合成が精力的に行われている。<sup>26</sup> また、医薬品開発段階においては高活性を示す天然物を誘導化することで、活性や特異性を向上させる手法は常法として利用されてきた。<sup>27</sup> 一方で、生理活性天然物の多くは多官能基性化合物であり、狙った位置の官能基の選択的変換は通常困難である。酵素法による直接的な天然物の誘導化が報告されているものの、<sup>28</sup> 多様な誘導化の観点からは人工触媒による選択的官能基変換法の開発が望まれる。

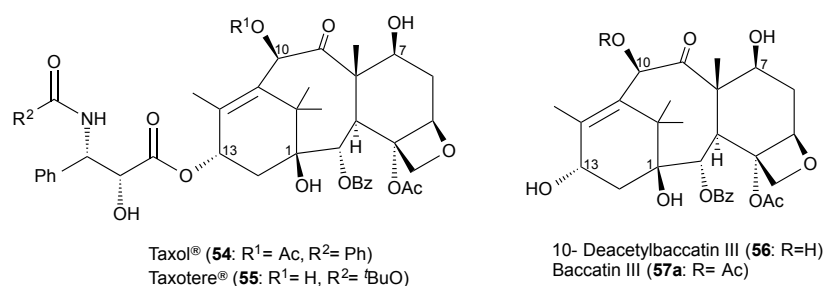
このような背景のもと、近年低分子有機触媒を用いる天然物の位置選択的官能基化研究が開発されてきた。<sup>29</sup> 特に、**late-stage functionalization** は標的天然物本来の生物活性を保持したまま、多様な誘導体を得ることが可能なため近年注目を集めているが、合成化学的な困難さが常に付随する。<sup>29d</sup> このような現状のもと、所属研究室でもこれまで触媒 **1** による強心配糖体 lanatoside C (**52**) の位置選択的アシル化を報告してきた (Schemes 4-1)。<sup>30</sup> 触媒 **1** は 8 つの遊離水酸基存在下、**52** 糖鎖末端グルコース部位を認識し、4''' 位水酸基選択的アシル化を進行させる。これは、触媒 **1** による分子認識型アシル化が高い官能基寛容性を有していることを示している。



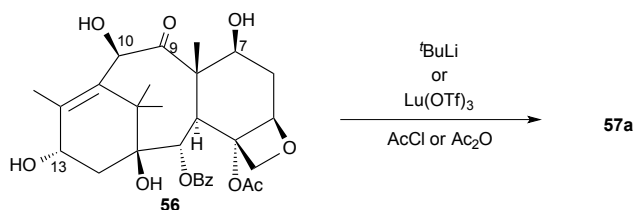
**Scheme 4-1.** Lanatoside C (**52**) の触媒的位置選択的アシル化

一方で、触媒 **1** は適切な水酸基間距離を持つジオール構造の認識も可能である (Table 2-5)。<sup>6c,31</sup> これは適切なジオール構造の認識により、糖以外のポリオール天然物群の選択的分子変換にも適用できる可能性を示している。そこで、著者は抗腫瘍化合物として医療現場で広く利用される Taxol<sup>®</sup> (**54**) 及び Taxotere<sup>®</sup> (**55**) に代表される taxane 骨格を有する 10-deacetylbaccatin III (**56**) の構造に着目した (Figure 4-1)。**54** は微小管重合阻害による他に類例のない抗腫瘍活性を有する。<sup>32</sup> 一方で、天然由来の **54** の供給量は限られており、成人一人の治療に年間 3 g 必要であるにもかかわらず、樹齢 100 年の太平洋イチイ (*Taxus breciforia*) から僅か 0.3 g しか取れない。<sup>33</sup> そのため、人工的手法による **54** の大量供給を目的としたこれら化合物群の合成研究は

数多くの報告がなされてきた。<sup>34</sup>しかし、どの全合成研究も未だ実用段階には至っておらず、現在は細胞培養法<sup>35</sup>もしくは天然から比較的入手容易な **56** から **57a** への誘導を経て半合成する手法が一般的である。<sup>36</sup>**56** から **57a** への誘導は強塩基条件若しくはルイス酸条件下、9 位カルボニル基を足がかりとすることで達成されてきた (Scheme 4-2)。<sup>37,38</sup>このように、**56** は taxoid 類の重要な合成中間体であり、本化合物の有する多数の水酸基の反応性を触媒により制御し、位置選択的に官能基化することが出来れば、新たな taxoid 類の合成法を提示出来ると考え、研究に着手した。



**Figure 4-2.** Taxane 骨格を有する天然物及びその誘導体

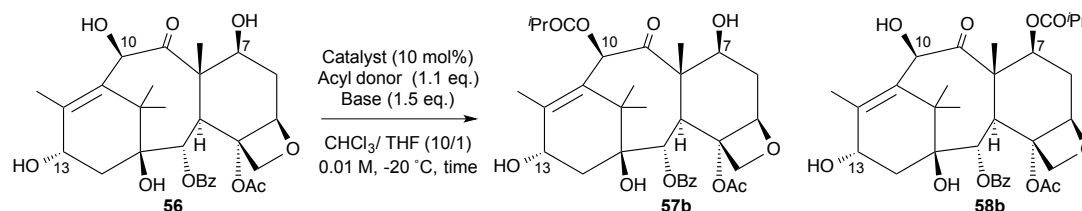


**Scheme 4-2.** 強塩基条件およびルイス酸条件による **56** から **57a** への変換

## 第二節 10-Deacetylbaaccatin III (**58**) の触媒的位置選択的アシル化の最適化

Table 4-1 に DMAP あるいは触媒 **1** 存在下、酸クロリド及び酸無水物を用いる **56** のアシル化の位置選択性を示す。DMAP 存在下、イソ酪酸クロリドを作用させると中程度の収率でアシル化が進行し、64% の位置選択性で 10 位アシル化体 **57b** を得た。次に DMAP 存在下、イソ酪酸無水物を用いると entry 1 と同様の選択性で高収率にモノアシル化体を得られた (entry 2)。触媒 **1** を用いて **56** の位置選択的アシル化の検討を行った (entries 3,4)。触媒 **1** 存在下、酸クロリドによるアシル化は、DMAP と同様の位置選択性を与えたが (entry 3)、酸無水物を用いると、10 位選択性が著しく向上し **57b** が 87% (93% Site-selectivity) で得られた (entry 4)。

Table 4-1. 10-Deacetylbaaccatin III (**58**) の位置選択的アシル化

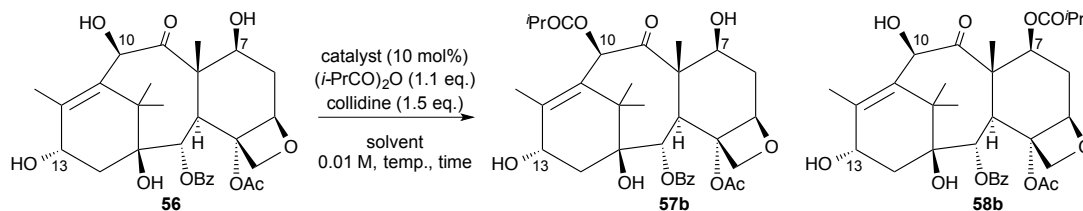


Entry	Catalyst	Base	Acyl donor	Time (h)	Monoacylates (%)	Site-selectivity (7-O : 10-O : 13-O)
1	DMAP	DIPEA	<i>i</i> -PrCOCl	48	45	36 : <b>64</b> : 0
2	DMAP	Collidine	( <i>i</i> -PrCO) <sub>2</sub> O	48	95	38 : <b>62</b> : 0
3	Cat. <b>1</b>	DIPEA	<i>i</i> -PrCOCl	72	29	38 : <b>62</b> : 0
4	Cat. <b>1</b>	Collidine	( <i>i</i> -PrCO) <sub>2</sub> O	33	87	7 : <b>93</b> : 0

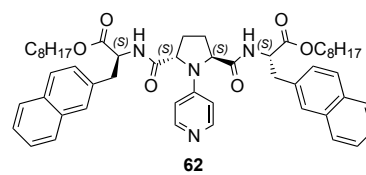
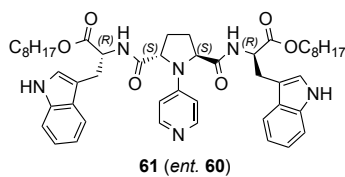
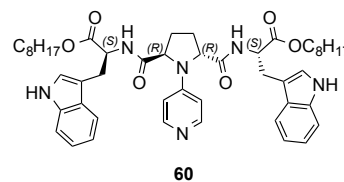
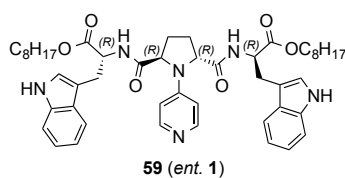
次に、触媒 **1** のエナンチオマー **59** とジアステレオマー **60**, **61** 及びその誘導体 **62** を用いて反応条件を精査した (Table 4-2)。その結果、触媒 **1** の場合と比べて、他の触媒を用いた場合では収率、選択性ともに低下した (entry 1 vs 2-5)。触媒のピロリジン環上の絶対立体配置、および側鎖構造ともに選択性発現に重要であることが分かった。

次に、触媒 **1** による **56** のアシル化における温度効果を検討した (entries 1, 6-8)。その結果、温度の低下に伴い位置選択性が若干向上した。また、極性溶媒である THF や DMF を用いて反応を行ったところ、いずれの場合も収率及び選択性が低下した (entries 9 and 10)。以上の結果から、触媒 **1** による **56** の位置選択的アシル化には水素結合を介した分子認識が関与していると想定される。

**Table 4-2.** 10-Deacetylbaccatin III (**56**) の位置選択的アシル化の最適化



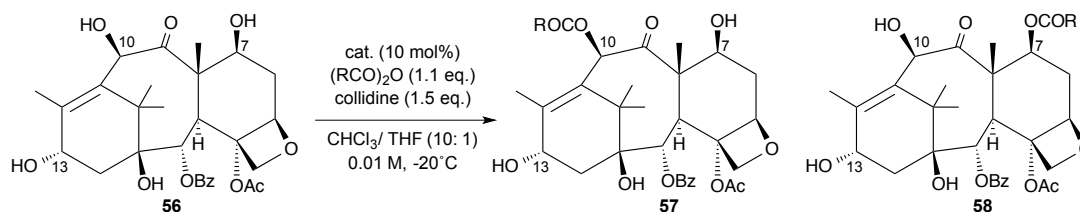
Entry	Catalyst	Temp. (°C)	Solvent	Time (h)	Monoacylates (%)	Site-selectivity (7- <i>O</i> : 10- <i>O</i> : 13- <i>O</i> )
1	Cat. <b>1</b>	-20	CHCl <sub>3</sub> /THF (10/1)	33	87	7 : <b>93</b> : 0
2	Cat. <b>59</b>	-20	CHCl <sub>3</sub> /THF (10/1)	192	35	11 : <b>89</b> : 0
3	Cat. <b>60</b>	-20	CHCl <sub>3</sub> /THF (10/1)	240	52	38 : <b>62</b> : 0
4	Cat. <b>61</b>	-20	CHCl <sub>3</sub> /THF (10/1)	192	56	9 : <b>91</b> : 0
5	Cat. <b>62</b>	-20	CHCl <sub>3</sub> /THF (10/1)	240	39	38 : <b>62</b> : 0
6	Cat. <b>1</b>	20	CHCl <sub>3</sub> /THF (10/1)	48	90	12 : <b>88</b> : 0
7	Cat. <b>1</b>	0	CHCl <sub>3</sub> /THF (10/1)	48	89	9 : <b>91</b> : 0
8	Cat. <b>1</b>	-40	CHCl <sub>3</sub> /THF (10/1)	48	89	5 : <b>95</b> : 0
9	Cat. <b>1</b>	-20	THF	48	78	10 : <b>90</b> : 0
10	Cat. <b>1</b>	-20	DMF	48	9	38 : <b>62</b> : 0



### 第三節 種々の酸無水物を用いる位置選択的アシル化

触媒 **1** による **56** の位置選択的アシル化においてアシル化剤の適用範囲を精査した (Table 4-3)。アシル化剤として無水酢酸を用いた場合、これまで同様 10 位選択的にアシル化が進行し、90% 収率で baccatin III (**57a**) を得た (entry 1)。また、長鎖脂肪鎖ラウリル基も 10 位選択的に導入でき、**56** の脂質化が可能となった (entry 2)。またベンゾイル基やシンナモイル基等の芳香族アシル基の選択的導入にも本触媒的アシル化は適用可能であった (entries 3-6)。一方、トリクロロ酢酸無水物を用いるアシル化は予想に反し、完璧な 7 位選択性で進行した (entry 7)。DMAP 触媒によるトリクロロアセチル化も同様に 7 位選択的に進行した。**56** のトリクロロアセチル化は 7 位選択的に進行することが知られており、<sup>39</sup>これはトリクロロアセチル基の高い反応性のため、**56** 本来の反応性に基づいた位置選択性が発現したと考えられる。以上の結果から、特殊なアシル基の導入に際しては位置選択性が変化するものの、様々なアシル基の 10 位水酸基選択的アシル化が可能であることが分かった。これまで、ルイス酸や強塩基を用いなければ達成出来なかった **56** の 10 位水酸基選択的アシル化法に対し新たな方法論を提示することが出来た。

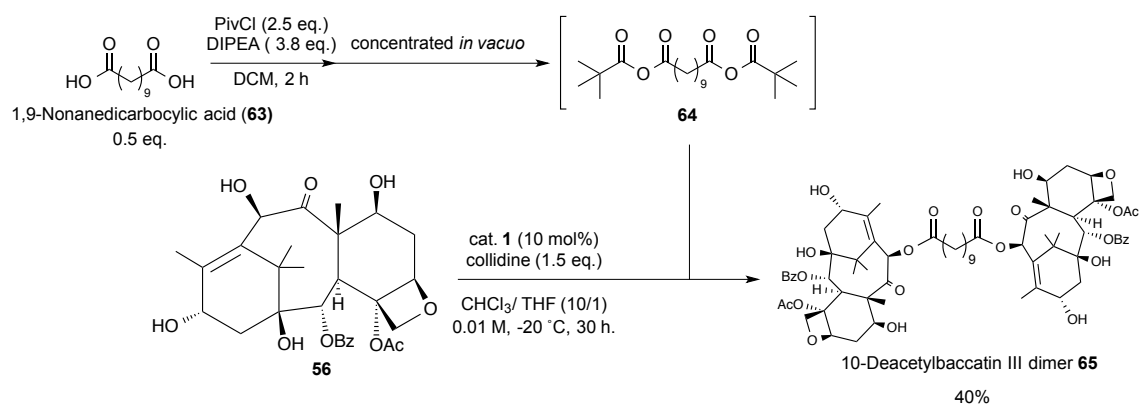
**Table 4-3.** 種々の酸無水物を用いる 10-deacetylbaccatin III (**56**) の位置選択的アシル化



Entry	Catalyst	R	Time (h)	Monoacylates (%)	Site-selectivity (7-O : 10-O : 13-O)
1	cat. <b>1</b>	Ac	168	99	10 : <b>90</b> : 0
2	cat. <b>1</b>	C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	120	93	8 : <b>92</b> : 0
3 <sup>[a]</sup>	cat. <b>1</b>	Ph	168	84	5 : <b>95</b> : 0
4	cat. <b>1</b>	PhCH=CH	72	93	3 : <b>97</b> : 0
5	cat. <b>1</b>	3-Thiophenyl	120	75	3 : <b>97</b> : 0
6	cat. <b>1</b>	2-Furyl	120	85	6 : <b>94</b> : 0
7 <sup>[b][c]</sup>	cat. <b>1</b>	CCl <sub>3</sub>	1	52	> <b>99</b> : <1 : 0
8 <sup>[b][d]</sup>	DMAP	CCl <sub>3</sub>	0.25	98	> <b>99</b> : <1 : 0

[a] Bz<sub>2</sub>O (5.0 eq.) and collidine (7.5 eq.) were used. [b] THF/CHCl<sub>3</sub> (5/1). [c] (CCl<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (3.0 eq.) and collidine (5.0 eq.) were used. [d] (CCl<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O (4.0 eq.) and collidine (6.0 eq.) were used.

本法は様々なアシル基導入に適用が可能であったことから、ジカルボン酸をリンカーとした **56** の位置選択的二量化に取り組んだ。1,9-Nonanedicarboxylic acid (**63**) にピバル酸を作用させることで混合酸無水物 **64** を生成させた後、<sup>6c</sup>**56** 及び触媒 **1** の混合溶液に **64** を作用させることで、10-deacetylbaccatin III dimer **65** を 40% 収率で得ることが出来た (Scheme 4-3)。天然物の二量化体は親化合物に対して耐性を獲得した菌や腫瘍に対しても活性を示すことが報告されている。<sup>40</sup> 位置選択的な官能基化に基づく二量化は構造の定まった二量化体を選択的に得ることが出来るため、新たな創薬シーズ探索の手法として意義のあるものと考えられる。



Scheme 4-3. **56** のアシル化による二量化



#### 第四節 10-Deacetylbaccatin III (56) の位置選択的アシル化の位置選択性発現想定メカニズム

第一節の結果より、56 が水素結合を介して触媒 1 により認識されて 10 位水酸基へとアシル化が進行することが分かった。そこで触媒 1 と 56 がどのような相互作用をすることで、位置選択性が発現するのか調べるべく、56 の  $\text{CHCl}_3$  中での最安定構造を計算化学的手法により解析した。分子力場計算 (Figure 4-2: OLPS2005/ MCMM/ Macromodel V. 9.0) 及び 分子軌道計算 {Figure 4-3: HF/ 6- 31 G (d, p)} により 56 の最安定構造を算出した。両計算結果より、13 位水酸基は concave 面にあり、反応性が低いことが予測された。また、HF 法による解析では Figure 4-3 に示す様な 4 位のアセトキシ基と 13 位水酸基との水素結合が観測され、13 位水酸基のさらなる反応性の低下が示唆された。一方、10 位水酸基は隣の 9 位カルボニル基と水素結合を形成することで安定化しており、触媒認識に関与しないことが示唆された。また、両計算結果ともに 10 位水酸基酸素原子と 7 位水酸基酸素原子との距離は  $4.2 \text{ \AA}$  であり、これに水素結合長を加味すると触媒 1 より生成するアシルピリジニウム塩のアミドカルボニル基と活性アシル基との距離<sup>30b</sup>に合致する。以上の結果より、本反応では 7 位水酸基が触媒 1 のアミドカルボニルと水素結合することで認識され、10 位水酸基が反応点近傍に近づき、加速性を伴ってアシル化が進行することで選択性が発現するものと考えられる (Figure 4-4)。

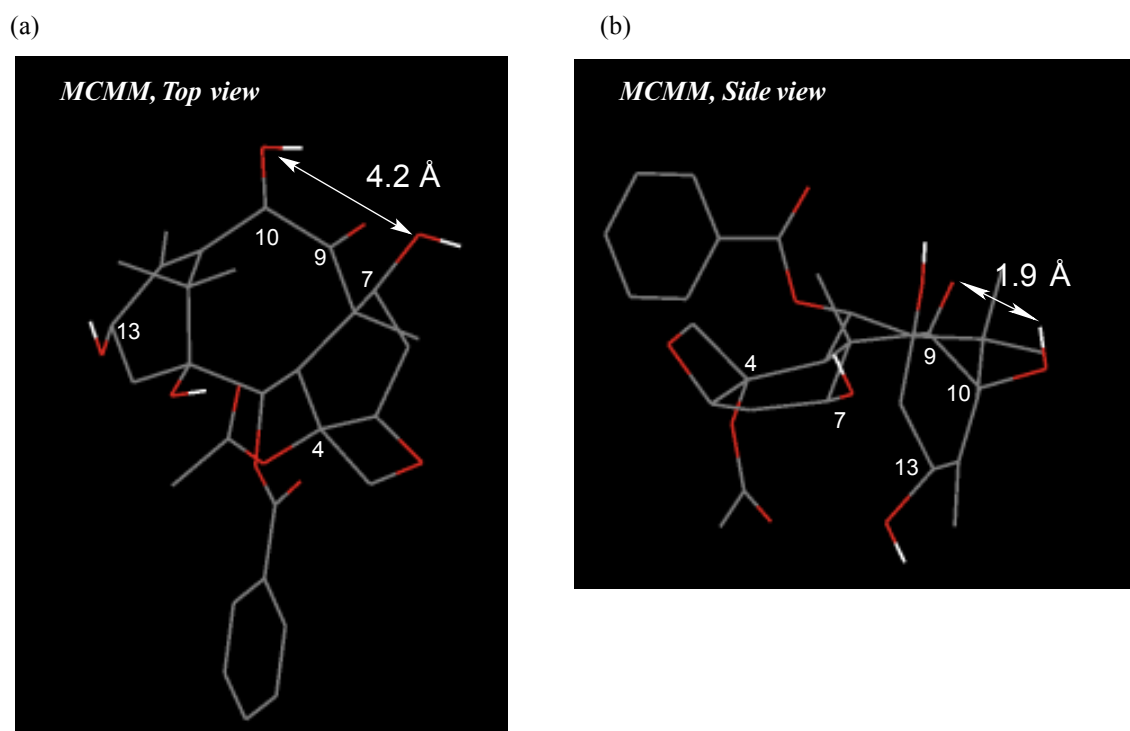
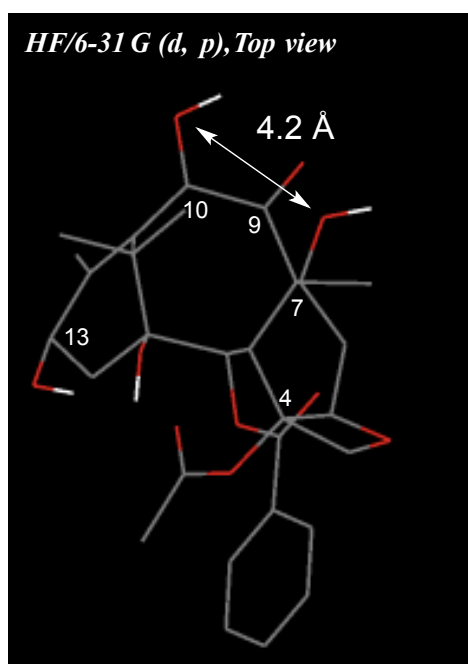


Figure 4-2. 56 の分子力場計算による最安定構造 (OLPS2005/ MCMM/ Macromodel V. 9.0)  
(a) Top view (b) Side view

(a)



(b)

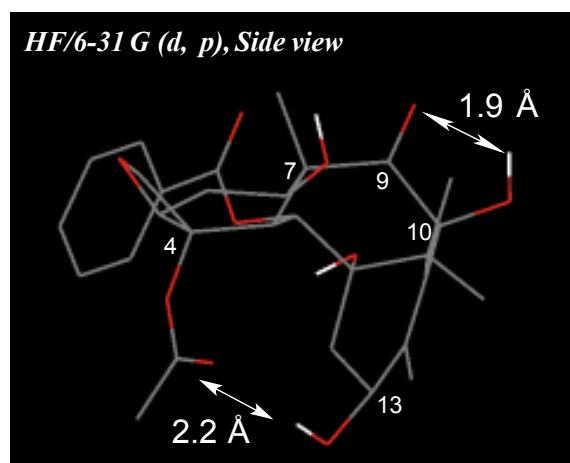


Figure 4-3. 56 の分子軌道計算による最安定構造 {HF/6-31 G (d, p)} (a) Top view (b) Side view

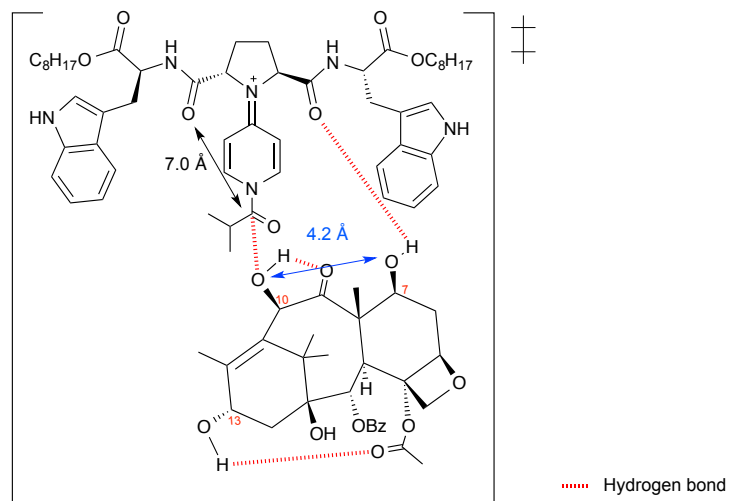


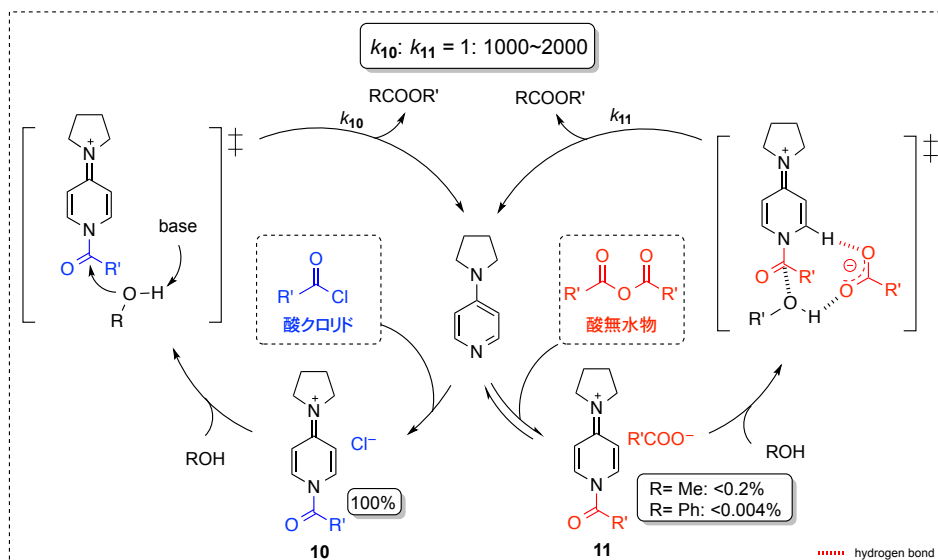
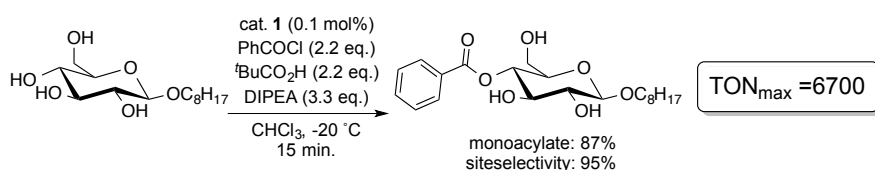
Figure 4-4. 想定遷移状態

## 第五章 結論

著者は有機触媒による位置選択的分子変換の更なる展開を目指し、所属研究室で開発された触媒 **1** による位置選択的分子変換の効率化、糖類の脱酸素化への展開、新たなポリオール天然物への適用拡大を行った。以下、本研究の成果を要約する。

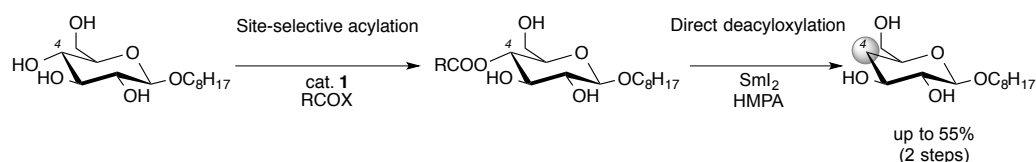
### 1. カウンターアニオン制御に基づく求核的アシル化触媒サイクルの活性化

触媒 **1** による糖類の位置選択的アシル化における新規触媒サイクル活性化法を見出だした。即ち、触媒 **1** に添加剤としてピバル酸を加えることによりアシル化剤として酸クロライドを用いた位置選択的アシル化を可能にした。本条件では、酸無水物法に比べ触媒能が格段に向上しており本反応における最大触媒回転数は約 6700 回であった。また、求核的アシル化触媒サイクルのメカニズム解析の結果から、アシルピリジニウムクロリド **10** とアシルピリジニウムカルボキシレート **11** の定量的な活性評価を行うことができた。その結果、**10** の活性が **11** よりも 1000-2000 倍活性が高いことが分かった。



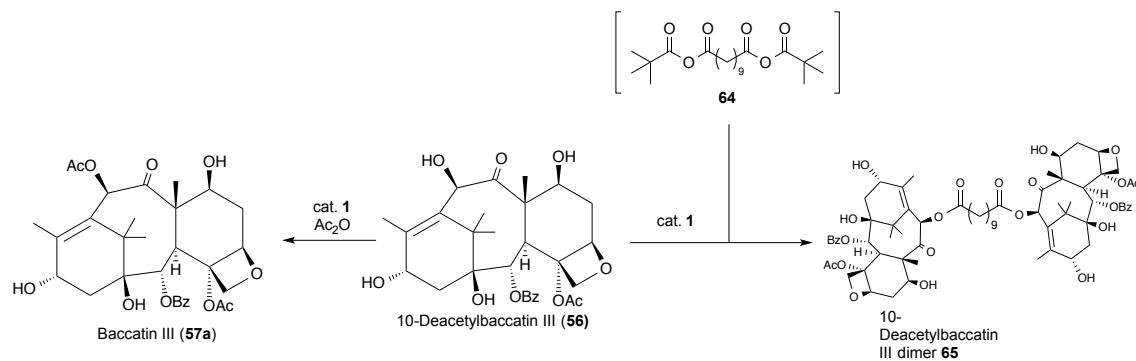
## 2. 糖類の触媒的位置選択的脱酸素官能基化

触媒 **1** を用いた位置選択的アシル化を足がかりとし、続く  $\text{SmI}_2$  による脱アシロキシ化反応条件に付すことで糖類の直接的且つ位置選択的な脱酸素官能基化を 2 段階で達成した。本反応はグルコース誘導体、アロース誘導体、グルコサミン誘導体及び二糖類において広く適応可能であった。



## 3. 10-Deacetylbaccatin III の触媒的位置選択的アシル化

触媒 **1** を用い、10-deacetylbaccatin III (**56**) の 10 位水酸基選択的アシル化を達成した。本手法の汎用性は広く、様々なアシル基の導入が可能であった。また本手法を用いることで、**56** の位置選択的二量化にも成功した。このことから、本法が多官能基性の抗腫瘍性化合物の late-stage functionalization に有効であることを明らかにした。



## 実験の部



## 実験項

**General.**  $^1\text{H}$  NMR spectra were measured in  $\text{CDCl}_3$  solution (TMS: 0.00 ppm or  $\text{CHCl}_3$ : 7.26 ppm) and  $\text{C}_6\text{H}_6$  solution ( $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$ : 7.15 ppm) using JEOL ECX-400 (400 MHz) and JEOL ECA-600 (600 MHz) spectrophotometer, unless otherwise stated.  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were measured in  $\text{CDCl}_3$  solution and referenced to  $\text{CDCl}_3$  (77.0 ppm) using ECX-400 (100 MHz) and JEOL ECA-600 spectrophotometer, unless otherwise noted. Chemical shifts are reported in ppm. When peak multiplicities are reported, the following abbreviations are used: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet; br, broadened. IR spectra were recorded on JASCO FT/IR-4200 spectrometer. Mass spectra were obtained on JEOL JMS-700 mass spectrometer. Optical rotations were measured on HORIBA SEPA-200. Purification of the reaction products was carried out by flash chromatography using Silica Gel (SilicaFlash® F60). Thin layer chromatography was performed on precoated plates (0.25 mm, silica gel Merck Kieselgel 60F245), and compounds were visualized with UV light and *p*-anisaldehyde stain. Preparative thin layer chromatography was performed on precoated plates (0.5 mm, silica gel Merck Kieselgel 60F245) and visualized with UV light. Preparative HPLC was performed with recycling HPLC system, which was equipped with COSMOSIL 5SL-II column (20 × 250 mm) (flow: 4 mL/min, detection: 254 nm). Melting points were measured with Yanaco MICRO MELTING POINT APPARATUS.  $\text{CHCl}_3$  was purchased from Kanto Kagaku and pre-treated with neutral alumina for more than one day.

For kinetic studies, acetic anhydride, acetyl chloride and benzoyl chloride were purified by distillation. 2,2-Dimethyl-1-phenylpropanol, benzoic anhydride and PPY obtained from commercial suppliers were used without further purification.  $\text{CHCl}_3$  was purchased from Kanto Kagaku and pre-treated with neutral alumina for more than one day.

## 第二章に関する実験

### **General procedure for catalytic site-selective acylation of octyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (**2**) with acid anhydrides**

**2** (1.0 equiv.), **1** (10 mol%) and 2,4,6-collidine (1.5 equiv.) were dissolved in  $\text{CHCl}_3$  at 20 °C. After the mixture was cooled to -20 °C, an acid anhydride (1.1 equiv.) was added to the mixture. After stirred at the same temperature, the reaction was quenched with MeOH. The mixture was diluted with AcOEt and washed with 1M HCl, saturated aq.  $\text{NaHCO}_3$ , and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. To the crude mixture was added 1,3-dinitrobenzene (1.0 equiv.) as an internal standard. The yield and site-selectivity of the reaction were determined by  $^1\text{H}$  NMR integration. The residue was purified by preparative TLC (AcOEt/Hexane = 50/50) to give a mixture of 3-*O* and 4-*O* acylated products. This mixture was further purified by preparative HPLC (AcOEt/Hexane = 40/60) to give the 4-*O* acylated product.

### **General procedure for catalytic site-selective acylation of **2** with acyl chlorides (Table 2-2, 2-3)**

To a solution of **2** (10 mg, 0.034 mmol, 1.0 equiv.), **1** (0.02-10 mol%), DIPEA (20  $\mu\text{L}$ , 0.11 mmol, 3.3 equiv.), and pivalic acid (7.7 mg, 0.075 mmol, 2.2 equiv.) in  $\text{CHCl}_3$  (0.68 mL, 0.05 M) was added a pre-cooled (-60 °C) solution of an acyl chloride in  $\text{CHCl}_3$  (10 v/v%, 0.075 mmol, 2.2 equiv.) at -20 °C. After the resulting mixture was stirred at the same temperature, the reaction was quenched with MeOH (2.0 mL). The mixture was diluted with AcOEt (50 ml) and washed with 1M HCl, saturated aq.  $\text{NaHCO}_3$ , brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to give the residue. To the crude mixture was added 1,3-dinitrobenzene (5.8 mg 0.034 mmol, 1.0 equiv.) as an internal standard. The yield and site-selectivity of the reaction were determined by  $^1\text{H}$  NMR integration. The residue was purified by preparative TLC (AcOEt/Hexane = 50/50) to give a mixture of 3-*O* and 4-*O* acylated products. This mixture was further purified by preparative HPLC (AcOEt/Hexane = 40/60) to give the 4-*O* acylated product.

### **Procedure for gram-scale catalytic site-selective acylation of **2** (Table 2-3, entry 4)**

To a solution of **2** (5.0 g, 17 mmol, 1.0 equiv.), **1** (2.9 mg, 3.4  $\mu\text{mol}$ , 0.02 mol%), DIPEA (9.8 mL, 56 mmol, 3.3 equiv.), and pivalic acid (3.8 g, 38 mmol, 2.2 equiv.) in  $\text{CHCl}_3$  (300 mL, 0.05 M) was added a pre-cooled (-60 °C) solution of isobutyryl chloride in  $\text{CHCl}_3$  (10 v/v%, 40 mL, 38 mmol, 2.2 equiv.) at -20 °C. After the resulting mixture was stirred at the same temperature for 30 min, the reaction was



quenched with MeOH (50 mL) and concentrated *in vacuo* to give the residue. The residue was extracted with AcOEt (300 mL) and the organic layer was washed with 1M HCl, saturated aq. NaHCO<sub>3</sub>, brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give the residue. The residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, AcOEt/Hexane = 20/80 to 50/50) to give octyl 4-*O*-isobutyryl- $\beta$ -D-glucopyranoside (5.4 g, 87%) as colorless plates.

#### General procedure for evaluation of the pseudo-first order kinetics of acylation (Figure 2-2)

To a solution of PPY (222 mg, 1.5 mmol) in CDCl<sub>3</sub> (19 mL) was added acyl donor (2.0 M in CDCl<sub>3</sub>, 500  $\mu$ L, 1.0 mmol) and stirred at 0 °C for 10 min. The reaction mixture was added 2,2-dimethyl-1-phenylpropanol (0.2 M in CDCl<sub>3</sub>, 500  $\mu$ L, 0.1 mmol) dropwise for 10 sec., and dibenzyl ether (0.05 M in CDCl<sub>3</sub>, 500  $\mu$ L, 0.25 mmol) as an internal standard. (final concentration of 2,2-dimethyl-1-phenylpropanol: 0.005 M) and well mixed to start the reaction at same temperature. After the indicated periods in Tables S1–S4, the reaction mixture was added MeOH (5 mL). Then the mixture was dilute with CHCl<sub>3</sub>, and washed with 1M HCl, saturated aq. NaHCO<sub>3</sub> dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give the residue. The conversion was calculated by the <sup>1</sup>H NMR integration (*I*) of the remaining 2,2-dimethyl-1-phenylpropanol and its acylate according to the following equation {Conversion =  $I_{acylate}/(I_{acylate} + I_{SMrecover})$ }. The kinetic experiments were performed twice and the averaged data was used to determine the kinetic constant (*k*).

**Table S1.** Kinetic data for acetylation of 2,2-dimethyl-1-phenylpropanol with PPY and acetic anhydride as an acyl donor.

Time (min.)	3	6	9	12	15
Conversion (1st)	0.26	0.41	0.57	0.64	0.74
Conversion (2st)	0.23	0.38	0.62	0.58	0.77
–ln(1-conv.) (averaged)	0.281	0.503	0.994	0.856	1.406
Kinetic constant ( <i>k</i> , min <sup>-1</sup> )	0.091				

**Table S2.** Kinetic data for acetylation of 2,2-dimethyl-1-phenylpropanol with PPY and acetylchloride as an acyl donor.

Time (min.)	10	20	30	40	50
Conversion (1st)	0.29	0.48	0.69	0.74	0.81
Conversion (2st)	0.33	0.53	0.71	0.75	0.85
$-\ln(1-\text{conv.})$ (averaged)	0.371	0.703	1.204	1.366	1.772
Kinetic constant ( $k$ , $\text{min}^{-1}$ )	0.035				

**Table S3.** Kinetic data for acetylation of 2,2-dimethyl-1-phenylpropanol with PPY and benzoic anhydride as an acyl donor.

Time (min.)	90	180	270	360	450
Conversion (1st)	0.23	0.37	0.51	0.59	0.63
Conversion (2st)	0.28	0.42	0.47	0.66	0.78
$-\ln(1-\text{conv.})$ (averaged)	0.294	0.503	0.673	0.994	1.238
Kinetic constant ( $k$ , $\text{min}^{-1}$ )	0.0027				

**Table S4.** Kinetic data for acetylation of 2,2-dimethyl-1-phenylpropanol with PPY and benzoylchloride as an acyl donor.

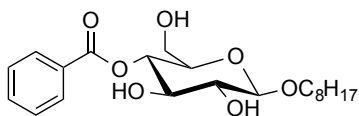
Time (min.)	15	30	45	60	75
Conversion (1st)	0.28	0.45	0.60	0.68	0.66
Conversion (2st)	0.25	0.38	0.56	0.67	0.74
$-\ln(1-\text{conv.})$ (averaged)	0.305	0.529	0.872	1.121	1.204
Kinetic constant ( $k$ , $\text{min}^{-1}$ )	0.0017				

#### Procedure for catalytic monoacylation of 1,5-pentanediol **20** with acyl chlorides (Table 2-5)

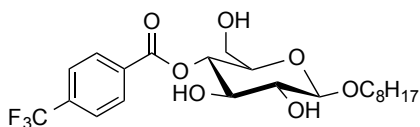
To a solution of **20** (20 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.), **2** (0.79 mg, 1.0  $\mu$ mol, 0.5 mol%), pivalic acid (43 mg, 0.42 mmol, 2.2 equiv.) and DIPEA (109  $\mu$ L, 0.63 mmol, 3.3 equiv) in  $\text{CHCl}_3$  (2.3 mL) was added a pre-cooled ( $-60\text{ }^\circ\text{C}$ ) solution of benzoyl chloride in  $\text{CHCl}_3$  (10 v/v%, 490  $\mu$ L, 0.42 mmol, 2.2 equiv.) at  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  and well mixed to start the reaction at same temperature. After the indicated periods in Table S3, the reaction mixture was added MeOH (5 mL). Then the mixture was dilute with AcOEt, and washed with 1M HCl, saturated aq.  $\text{NaHCO}_3$  dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated *in vacuo* to give the residue. To the crude mixture was added 1,3-dinitrobenzene (5.8 mg, 0.034 mmol, 1.0 equiv.) as an internal standard. The yields of the reaction were determined by  $^1\text{H}$  NMR integration.

#### Procedure for Control reaction with the mixed anhydride (PivOBz) (Scheme 2-8)

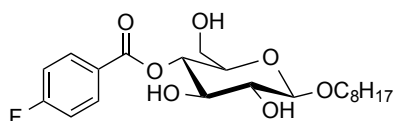
To a solution of benzoyl chloride (43  $\mu$ l, 38  $\mu$ mol, 2.2 equiv.) and DIPEA (98  $\mu$ l, 56  $\mu$ mol, 3.3 equiv.) in  $\text{CHCl}_3$  (1.0 ml) was added pivalic acid (39 mg, 38  $\mu$ mol, 2.2 equiv.) at room temperature under Ar atmosphere, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. The resulting mixture was added to a precooled solution of **2** (50 mg, 171  $\mu$ mol, 1.0 equiv.), **1** (0.14 mg, 0.17  $\mu$ mol,  $1.0 \times 10^{-3}$  equiv.) in  $\text{CHCl}_3$  (2.4 mL, total 3.4 ml) at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . (final concentration of **1**: 0.05 M) After stirred at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  for 15 min., the reaction mixture was quenched with methanol (5.0 ml) and DMAP (4.2 mg, 0.034 mmol, 1.0 equiv.) and stired at room temperature for 12 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* to give the residue. To the crude mixture was added 1,3-dinitrobenzene (5.8 mg, 0.034 mmol, 1.0 equiv.) as an internal standard. The yield of the product was determined by  $^1\text{H}$  NMR integration (99% SM recover).



**Octyl 4-*O*-benzoyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (3b):** Colorless oil.  $[\alpha]_D^{20} = -30$  (*c* 2.1, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.05 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1.4 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.13 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.96–3.89 (m, 2H), 3.81–3.77 (m, 1H), 3.70–3.66 (m, 1H), 3.61–3.52 (m, 3H), 2.78 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J* = 5.5 Hz, 3.42 Hz, 1H), 1.66–1.63 (m, 2H), 1.39–1.22 (m, 10H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$  166.7, 133.7, 129.9, 129.0, 128.5, 102.5, 74.4, 74.3, 74.2, 71.4, 70.4, 61.5, 31.8, 29.6, 29.4, 29.2, 25.9, 22.6, 14.1. IR (neat) 3443, 2926, 2857, 1722, 1453 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB) *m/z* (rel intensity) 419 (M+Na<sup>+</sup>, 100), 397 (M+H<sup>+</sup>, 5), 267 (40), 105 (60), HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 419.2046, found 419.2058.

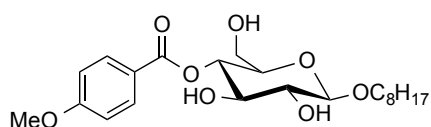


**Octyl 4-*O*-*p*-trifluoromethylbenzoyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (3d):** Colorless oil.  $[\alpha]_D^{20} = -24$  (*c* 0.85, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.18 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.92 (dt, *J* = 9.7 Hz, 6.8 Hz, 1H), 3.90 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.80–3.75 (m, 1H), 3.68–3.63 (m, 1H), 3.62–3.59 (m, 1H), 3.57–3.52 (m, 2H), 2.96 (br s, 1H), 2.85 (br s, 1H), 2.40 (br s, 1H), 1.67–1.61 (m, 2H), 1.38–1.22 (m, 10H), 0.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz)  $\delta$  165.3, 135.0 (q, *J* = 33 Hz), 132.4, 130.3, 125.5, 123.4 (q, *J* = 271 Hz), 102.5, 74.3, 74.2, 74.1, 71.6, 70.5, 61.4, 31.8, 29.5, 29.4, 29.2, 25.9, 22.6, 14.1. IR (neat) 3443, 2925, 2856, 1726, 1326, 1275 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB) *m/z* (rel intensity) 487 (M+Na<sup>+</sup>, 80), 465 (M+H<sup>+</sup>, 5), 335 (M, 55), HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (M+H)<sup>+</sup> 465.2100, found 465.2116.

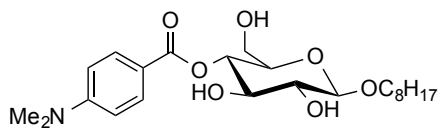


**Octyl 4-*O*-*p*-fluorobenzoyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (3e):** Colorless oil.  $[\alpha]_D^{20} = -27$  (*c* 0.68, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.09–8.05 (m, 2H), 7.13 (t, 8.3 Hz, 2H), 5.12 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* =

7.6 Hz, 1H), 3.93 (dt,  $J = 9.7$  Hz, 6.8 Hz, 1H), 3.89 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.80–3.75 (m, 1H), 3.68–3.63 (m, 1H), 3.60–3.51 (m, 3H), 2.85 (br s, 1H), 2.69 (br s, 1H), 2.41 (br s, 1H), 1.68–1.61 (m, 1H), 1.38–1.22 (m, 10H), 0.88 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  166.1 (254 Hz), 165.7, 132.6 (d,  $J = 10$  Hz), 125.3, 115.7 (d,  $J = 22$  Hz), 102.5, 74.33, 74.25, 74.2, 71.4, 70.5, 61.4, 31.8, 29.6, 29.4, 29.2, 25.9, 22.6, 14.1. IR (neat) 3416, 2926, 1720, 1603, 1508, 1274  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 437 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 100), 285 (40), 123 (80), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) $^+$  437.1952, found 437.1970.



**Octyl 4-*O*-*p*-anisoyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (3f):** Colorless oil.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24$  ( $c$  1.3,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  8.00 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H),  $\delta$  6.94 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 5.08 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.95–3.87 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80–3.77 (m, 1H), 3.69–3.65 (m, 1H), 3.59–3.52 (m,  $J = 3$  Hz, 3H), 2.88 (br s, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.48 (br s, 1H), 1.67–1.61 (m, 2H), 1.38–1.22 (m, 10H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  166.6, 164.0, 132.1, 121.2, 113.8, 102.5, 74.4, 74.3, 74.1, 71.2, 70.4, 61.3, 55.5, 31.8, 29.6, 29.4, 29.2, 25.9, 22.6, 14.1. IR (neat) 3444, 2927, 2856, 1713, 1605, 1511  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 449 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 20), 297 (5), 135 (40), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{O}_8$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) $^+$  427.2332, found 427.2342.



**Octyl 4-*O*-*p*-*N,N*-dimethylaminobenzoyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (3g):** Colorless powder. m.p.118 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -21$  (*c* 0.55, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  7.90 (dd, *J* = 6.8 Hz, 2.1 Hz, 2H), 6.64 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2.1 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.93 (dt, *J* = 6.9 Hz, 6.8 Hz, 1H), 3.88 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H),  $\delta$  3.56–3.52 (m, 3H), 3.10 (br s, 1H), 3.06 (s, 6H), 2.70–2.60 (br, 2H), 1.69–1.62 (m, 2H), 1.38–1.22 (m, 10H), 0.88 (t, *J* = 6.9Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub> 150 MHz)  $\delta$  167.5, 153.8, 131.8, 115.1, 110.7, 102.5, 74.5, 74.4, 74.1, 70.9, 70.3, 61.3, 40.0, 31.8, 29.6, 29.4, 29.2, 25.9, 22.6, 14.1. IR (neat) 3418, 2928, 2858, 1698, 1618 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB) *m/z* (rel intensity) 462 (M+Na<sup>+</sup>, 50), 439 (M<sup>+</sup>, 10), 310 (10), 271 (10), 148 (50), HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>7</sub> (M)<sup>+</sup> 439.2570, found 439.2576.

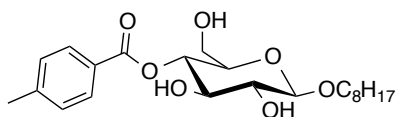
### 第三章に関する研究

#### General procedure for catalytic regioselective acylation of **1** with acid anhydride (Table 3-2, entry 4)

**2** (1.0 equiv.), **1** (10 mol%) and collidine (16 equiv.) were dissolved in CHCl<sub>3</sub> (0.05 M) at 20 °C. After the mixture was cooled to -20 °C, an acid anhydride (1.1 equiv.) was added to the mixture. After stirred at the same temperature, the reaction was quenched with MeOH. The mixture was diluted with AcOEt and washed with 1M HCl, saturated aq. NaHCO<sub>3</sub>, and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated in *vacuo*. To the crude mixture was added 1,3-dinitrobenzene (5.8 mg 0.034 mmol, 1.0 equiv.) as an internal standard. The yield and the regioselectivity of the reaction were determined by <sup>1</sup>H NMR integration. The residue was purified by preparative TLC (AcOEt/Hexane = 50/50) to give a mixture of 3-*O* and 4-*O* acylated products. This mixture was further purified by preparative HPLC (AcOEt/Hexane = 40/60) to give the 4-*O* acylated product.

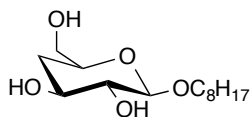
#### General procedure for deacyloxylation of octyl 4-*O*-acyl-β-D-pyranoside with SmI<sub>2</sub>

HMPA were added to SmI<sub>2</sub> (0.1 M in THF). The solution turned immediately into a purple color. The solution was then heated at reflux and was quickly added to 4-*O*-acyl-β-D-pyranoside, dissolved in a minimum of THF. The reaction was followed by TLC (the reaction is usually finished within 10 s to 5 min). Then, the reaction was quenched by the addition of 10 mL of a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution. The aqueous layer was extracted three times with 10 mL of CHCl<sub>3</sub> and the organic phases were pooled, washed twice with a saturated solution of sodium carbonate and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by silica gel column chromatography using CHCl<sub>3</sub>/ MeOH (10/1) as eluent.

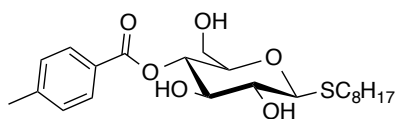


**Octyl 4-*O*-*p*-toluoyl-β-D-glucopyranoside (**3i**):** Colorless oil.  $[\alpha]_D^{22} = -28$  (*c* 2.00, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.09 (t, 9.6 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.96–3.83 (m, 2H), 3.80 (br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 12.4 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.60–3.48 (m, 3H), 3.04 (br s, 1H), 2.86 (br s, 1H), 2.53 (br s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.74 (br s, 1H), 1.64 (quintet, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.40–1.19 (m, 10H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.9, 144.6, 130.0, 129.2, 126.2, 102.5, 74.4, 74.3, 74.2, 71.3, 70.4, 61.5, 31.8, 29.6, 29.4, 29.2, 25.9, 22.6, 21.7, 14.1.

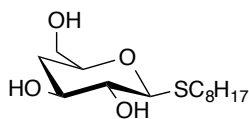
IR (neat) 3449, 2925, 2856, 1720, 1273  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 433 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 100), 411 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 3) HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  433.2202, found 433.2206.



**Octyl 4-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranoside (31)**: Colorless oil.  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -31$  ( $c$  0.9,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.22 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.89 (dt,  $J = 9.6$  Hz, 6.8 Hz, 1H), 3.79-3.54 (br, 4H), 3.51 (dt, 9.6 Hz,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.25 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 2.79 (br s, 1H), 2.70 (br s, 1H), 2.13 (br s, 1H), 1.90 (ddd, 12.8 Hz,  $J = 5.2$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 1.62 (quintet,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.51 (q,  $J = 12.8$  Hz, 1H). 1.40-1.18 (m, 10H), 0.87 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H),  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  102.8, 76.0, 72.5, 70.6, 70.3, 64.9, 33.8, 31.8, 29.6, 29.4, 29.2, 25.9, 22.6, 14.1. IR (neat) 3390, 2925, 2856, 1065  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 299 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 100), 277 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 7), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  299.1834 found 299.1836.



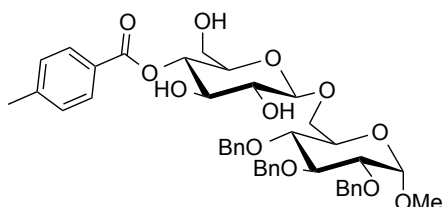
**Octyl 4-*O*-*p*-toluoyl- $\beta$ -D-thioglucopyranoside** Colorless oil.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19$  ( $c$  1.17,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.10 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.89 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.53 (dd,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.92 (br s, 1H), 2.73 (dt,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 2.66 (br s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (br s, 1H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.48-1.21 (m, 10H), 0.89 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 144.6, 130.0, 129.3, 126.4, 86.1, 78.7, 76.2, 73.2, 71.3, 61.9, 31.8, 30.3, 30.2, 29.1, 28.9, 22.6, 21.7, 14.0. IR (neat) 3422, 2925, 2854, 1718, 1611, 1408, 1272  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 449 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 60), 427 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 10), 154 (100), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{SNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  449.1974, found 449.1974.



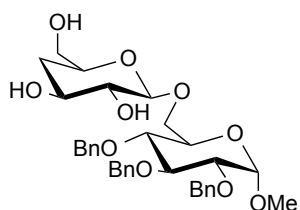
**Octyl 4-deoxy- $\beta$ -D-thioglucopyranoside (42)** Colorless oil.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26$  ( $c$  0.500,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$ ) 4.28 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 3H), 3.26 (t,  $J = 8.9$  Hz,



1H), 2.70 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.97–1.91 (m, 1H), 1.68–1.51(m, 3H), 1.44–1.21(m, 10H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  86.5, 76.9, 74.5, 72.1, 65.2, 33.8, 31.8, 30.5, 30.3, 29.1, 28.8, 22.6, 14.0. IR (neat) 3374, 2925, 2854, 1066  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 293 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 30), 129 (100), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )<sup>+</sup> 294.1787, found 294.1787.



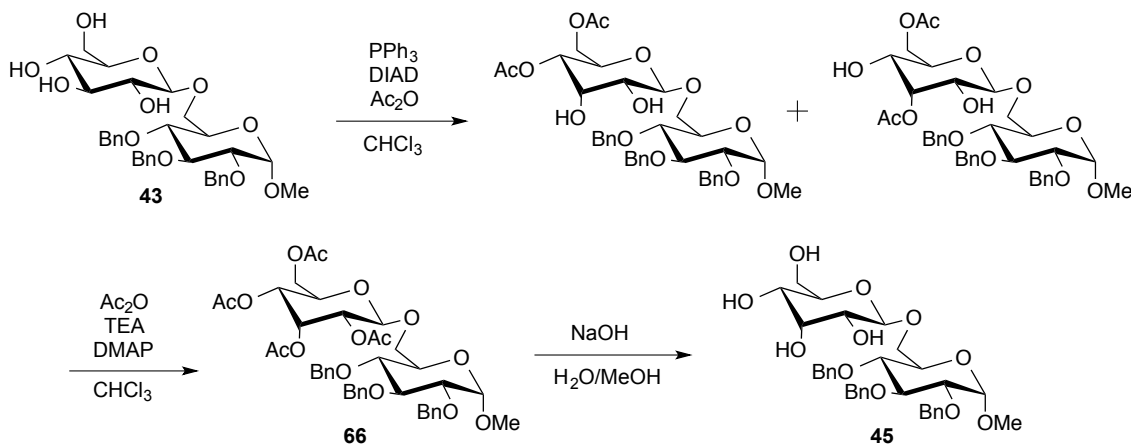
**Methyl 6-*O*-(4-*O*-*p*-toluoyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2,3,4-tri-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside:** Colorless oil.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.7$  ( $c$  1.27,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR {400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ }  $\delta$  7.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.44–7.22 (m, 17H), 5.00 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 4.95 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.88 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.84 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.79 (dd,  $J = 10.8$  Hz,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 4.74 (s, 3H), 4.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.88 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.82–3.66 (m, 4H), 3.66–3.48 (m, 4H), 3.44–3.40 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.8, 144.6, 138.6, 138.2, 138.0, 130.0, 129.3, 128.48, 128.46, 128.41, 128.1, 128.00, 128.798, 127.82, 127.79, 127.66, 126.2, 103.1, 98.2, 82.0, 79.7, 77.7, 75.8, 75.0, 74.6, 74.5, 73.9, 73.4, 71.3, 69.9, 68.7, 61.6, 55.4, 21.7. IR (neat) 3504, 2926, 1726, 1272, 1069  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 767 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 20), 154(100), 91 (40), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{O}_{12}\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )<sup>+</sup> 767.3043, found 767.3043.



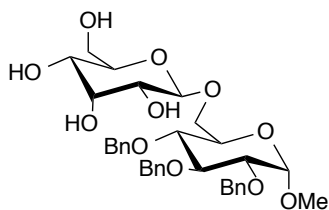
**Methyl 6-*O*-(4-deoxy- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-2,3,4-tri-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (44):** White solid. m.p. 137–139 °C  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.0$  ( $c$  0.53,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39–7.27 (m, 15H), 4.99 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.81 (dd,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.69–4.58 (m, 3H), 4.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.08 (dd,  $J = 11.4$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 4.00 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 4.84–3.77 (m, 1H), 3.75–3.48 (m, 7H), 3.38 (s, 3H), 3.28 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.02 (br s, 1H), 1.88 (dd,  $J = 12.2$  Hz,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 1.49 (q,  $J = 11.7$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.5, 138.1, 138.0, 128.5, 128.4, 128.1, 128.04, 128.00, 127.85, 127.80, 127.7, 103.4, 98.2, 81.9, 79.6, 77.7, 75.85, 75.81, 75.0, 73.4, 72.7, 70.7, 69.8, 68.6, 65.0, 55.4, 33.5. IR (neat) 3417, 2925, 1067  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 633 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 30), 154 (50), 91 (100). HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for

$C_{34}H_{42}O_{10}Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> 633.2676, found 633.2674.

#### Synthesis of **45**<sup>41</sup>

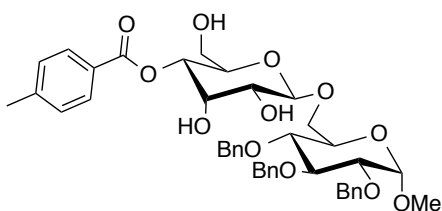


To a solution of **43** (300 mg, 0.80 mmol, 1.0 equiv.),  $PPh_3$  (376 mg, 2.4 mmol, 3.0 equiv.) and AcOH (80  $\mu$ l, 2.4 mmol, 3.0 equiv.) in THF was added DIAD (280  $\mu$ l, 2.4 mmol, 3.0 equiv.) at room temperature. The reaction mixture was stirred at 60 °C. After 24 h, the mixture was cooled to rt and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by  $SiO_2$  column (AcOEt: Hexane = 1:1~1:0) to give a mixture of Methyl 6-*O*-(3,6-*O*-diacetyl- $\beta$ -D-allopyranosyl)-2,3,4-tri-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside, Methyl 6-*O*-(4,6-*O*-diacetyl- $\beta$ -D-allopyranosyl)-2,3,4-tri-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside and small amount of other impurity. The mixture was dissolved in  $CHCl_3$  and added TEA (450  $\mu$ l, 3.2 mmol, 4.0 equiv.), DMAP (48 mg, 0.4 mmol, 0.5 equiv.),  $Ac_2O$  (240  $\mu$ l, 2.4 mmol, 3.0 equiv.). After 12 h, the reaction mixture was quenched with MeOH and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by  $SiO_2$  column (AcOEt: Hexane = 1:1) to give **66**. Then, **66** was dissolved in MeOH and stirred at rt. The mixture was added 1N NaOH aq. solution. After 1 h, The mixture was diluted with AcOEt and washed with 1M HCl, saturated aq.  $NaHCO_3$ , and brine, dried over  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by  $SiO_2$  column (EtOAc: MeOH = 10:1) to give **45** as a colorless oil (200 mg, 66%).

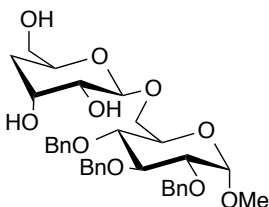


**Methyl 6-*O*-( $\beta$ -D-allopyranosyl)-2,3,4-tri-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**45**):** Colorless oil.  $[\alpha]_D^{20} = -1.4$  (*c* 1.33,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.41–7.22 (m, 15H), 4.94 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.88

(d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 4.70–4.50 (m, 4H), 4.12 (br t, 1H), 4.07 (dd,  $J = 11.2$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.99 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 3.88–3.38 (m, 12H), 3.36 (s, 3H), 2.67 (br s, 1H), 2.24 (br s, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.5, 138.1, 138.0, 128.5, 128.4, 128.1, 128.01, 127.96, 127.82, 127.78, 127.7, 101.1, 98.1, 81.9, 79.6, 77.6, 75.8, 74.9, 73.7, 73.3, 70.8, 70.5, 69.7, 68.7, 67.8, 62.7, 55.3. IR (neat) 3443, 2920, 1069  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 649 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 15), 307 (40), 176 (50), 154 (100), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_{11}\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) $^+$  649.2625, found 649.2626.

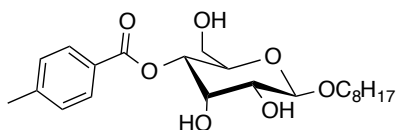


**Methyl 6-*O*-(4-*O*-*p*-toluoyl- $\beta$ -D-allopyranosyl)-2,3,4-tri-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside:** Colorless oil.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11$  ( $c$  0.85,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.41–7.20 (m, 17H), 5.02 (dd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.90 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.75–4.58 (m, 4H), 4.46 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.16–4.07 (m, 2H), 4.00 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 3.86–3.75 (m, 2H), 3.70 (dd,  $J = 11.0$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.66–3.48 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.6, 144.5, 138.5, 138.1, 138.0, 129.9, 129.2, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 126.4, 101.1, 98.1, 81.9, 79.6, 77.7, 75.8, 75.0, 73.4, 71.9, 70.5, 69.7, 69.0, 68.9, 68.8, 61.7, 55.4, 21.7. IR (neat) 3462, 2925, 1717, 1276, 1069  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 767 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 20), 154(50), 91 (100), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{O}_{12}\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) $^+$  767.3043, found 767.3057.

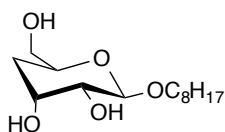


**Methyl 6-*O*-(4-deoxy- $\beta$ -D-allopyranosyl)-2,3,4-tri-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (46):** Colorless oil.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.5$  ( $c$  0.42,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41–7.22 (m, 15H), 4.99 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.90 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.80 (dd,  $J = 15.4$ ,  $J = 11.4$  Hz, 2H), 4.66 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 4.61–4.59 (m, 3H), 4.19 (q,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J = 11.0$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.02–3.98 (m, 2H), 3.84–3.79 (m, 1H), 3.70–3.63 (m, 2H), 3.56–3.50 (m, 2H), 3.48 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.42 (dd,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 2.7$  Hz,

1H), 3.39 (s, 3H), 2.70 (br s, 1H), 2.48 (br s, 1H), 1.98 (br s, 1H) 1.77 (dt, 14.2 Hz,  $J = 2.7$  Hz), 1.64 (t,  $J = 12.7$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.5, 138.0, 128.5, 128.4, 128.1, 128.03, 128.00, 127.9, 127.8, 127.7, 101.4, 98.1, 81.9, 79.6, 77.8, 77.6, 75.8, 75.0, 73.4, 71.5, 71.3, 69.8, 69.0, 67.2, 65.1, 55.4, 32.1. IR (neat) 3428, 2963, 1585, 1261, 1025, 799  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 633 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 20), 154 (70), 91 (100), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{O}_{10}\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )<sup>+</sup> 633.2676, found 633.2656.

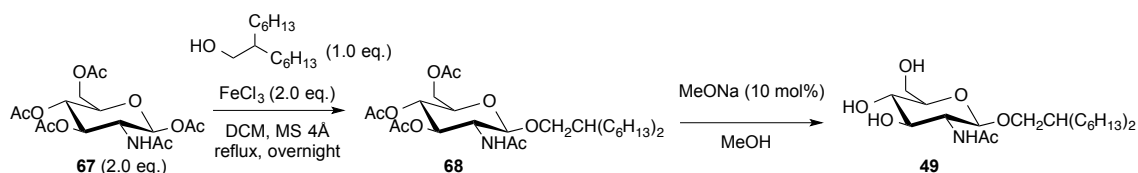


**Octyl 4-*O*-*p*-toluoyl- $\beta$ -D-allopyranoside** : Colorless solid. m.p. 143 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12$  ( $c$  0.24,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 5.07 (dd, 10.0 Hz,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.52 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.94 (dt,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.84 (dd,  $J = 12.2$  Hz,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 3.66 (dd,  $J = 12.4$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.60-3.52 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.71-1.50 (m, 2H), 1.41-1.21 (m, 10H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9, 144.7, 130.1, 129.4, 126.6, 100.5, 72.0, 71.1, 70.5, 69.2, 69.1, 62.0, 32.0, 29.8, 29.5, 29.4, 26.1, 22.8, 21.9, 14.2. IR (neat) 3371, 2926, 2851, 1721, 1608, 1402, 1272  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 433 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 20), 411 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 3), 154 (100), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )<sup>+</sup> 433.2202, found 433.2194.

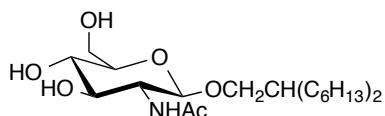


**Octyl 4-deoxy- $\beta$ -D-allopyranoside (48):** Colorless solid. m.p. 51 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -39.9$  (*c* 0.25, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O)  $\delta$  4.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.07–3.97 (m, 1H), 3.91 (dt, *J* = *J* = 9.6 Hz, 6.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 11.8 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.59–3.47 (m, 2H), 3.39 (dd, *J* = 8.6 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 1.80 (dt, *J* = 3.0 Hz, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.72–1.49 (m, 3H), 1.39–1.21 (m, 10H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  100.3, 71.6, 71.1, 70.1, 66.9, 65.0, 32.3, 31.8, 29.7, 29.4, 29.2, 26.0, 22.6, 14.1. IR (neat) 3357, 2925, 1036 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB) *m/z* (rel intensity) 277 (M+H, 30), 147 (100), HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 277.2015, found 277.2014.

#### Synthesis of 49

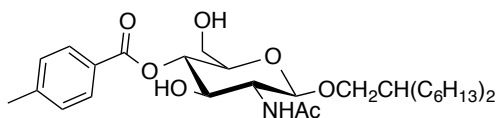


A mixture of **67** (2.2 g, 5.7 mmol, 2.0 equiv.), hexyl octanol<sup>6c</sup> (0.70 g, 3.2 mmol, 1.0 equiv.), MS4Å (3.0 g) and FeCl<sub>3</sub> (1.5 g, 5.7 mmol, 2.0 equiv.) in DCM was stirred at 40 °C under Ar atmosphere. After 12 h, the mixture was cooled at rt and filtrated. The filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by SiO<sub>2</sub> column (AcOEt: Hexane = 1:1) to give **68**. Then, **68** was dissolved in MeOH and stirred at rt. The mixture was added MeONa (0.10 equiv.). After 12 h, The mixture was diluted with AcOEt and washed with 1M HCl, saturated aq. NaHCO<sub>3</sub>, and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo* to give **49** as colorless oil without more purification (310 mg, 22%).

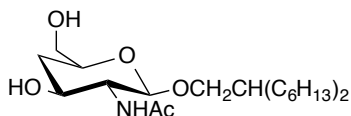


**2-Hexyl-1-octyl- $\beta$ -D-N-acetyl glucosamine (49):** Colorless prisms. m.p. 170 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -15$  (*c* 0.83, THF). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.89–3.75 (m, 2H), 3.70–3.54 (m, 2H), 3.40 (dt, *J* = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.33–3.17 (m, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.48 (br, 1H), 1.25 (br, 20H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  173.4, 103.2, 77.9, 76.0, 73.5, 72.1, 62.8, 57.4, 39.5, 33.1, 32.4, 32.2, 31.0, 30.9, 28.0, 27.8, 23.8, 23.1, 14.5. IR (KBr) 3458, 3366, 2929, 2856, 1669,

1642, 1539, 1463  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 418 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 30), 204 (100), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}_6$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )<sup>+</sup> 418.3169, found 418.3168.



**2-Hexyl-1-octyl (4-*O*-*p*-toluoyl)  $\beta$ -D-N-acetyl glucosamine (50):** Colorless oil.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -41.6$  ( $c$  0.50,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.09 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.23 (t,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J = 12.8$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J = 12.6$  Hz,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.45 (dd,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.32 (dd,  $J = 8.8$  Hz,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.59 (br s, 1H), 1.27 (m, 20H), 0.88 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.2, 167.1, 144.6, 130.2, 129.4, 126.5, 100.5, 74.5, 73.1, 72.5, 72.4, 61.6, 59.3, 38.2, 32.0, 31.5, 31.2, 29.93, 29.88, 27.0, 26.8, 23.7, 22.8, 21.9, 14.3. IR (neat) 3284, 2925, 1722, 1655, 1564, 1274  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 558 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 100), 536 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 5), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{NO}_7$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )<sup>+</sup> 536.3587, found 536.3588.



**2-Hexyl-1-octyl 4-deoxy- $\beta$ -D-N-acetyl glucosamine (51):** Colorless oil.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.5$  ( $c$  0.33,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4.28 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.74-3.54 (m, 4H), 3.34-3.20 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (dd,  $J = 11.6$  Hz,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 1.75-1.48 (m, 4H), 1.50 (q, 11.6 Hz, 1H), 1.34-1.10 (m, 20H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H),  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  172.6, 101.1, 73.0, 72.6, 70.0, 65.0, 60.7, 38.1, 34.6, 31.8, 31.4, 31.2, 29.75, 29.70, 26.8, 26.7, 23.6, 22.7. IR (KBr) 3290, 2925, 2854, 1646, 1552, 1463, 1374  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 424 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 100), 402 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 15), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )<sup>+</sup> 424.3039, found 424.3039.

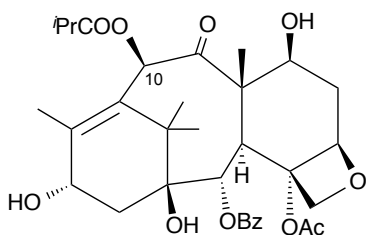
## 第四章に関する実験

### General procedure for catalytic site-selective acylation of **56** (Table 4-1, 4-2)

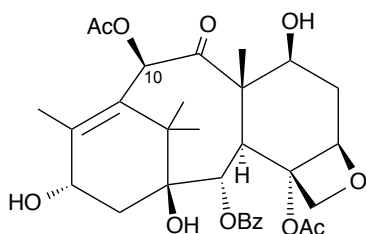
**56** (1.0 equiv.), **1** (10 mol%) and collidine (1.5 equiv.) were dissolved in CHCl<sub>3</sub> at 20 °C. After the mixture was cooled to -20 °C, an acid anhydride (1.1 equiv.) was added to the mixture. After stirred at the same temperature for the period indicated in Table 1 and 2, the reaction was quenched with MeOH. The mixture was diluted with AcOEt and washed with 1M HCl, saturated aq. NaHCO<sub>3</sub>, and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (MeOH/CHCl<sub>3</sub> = 5/95) to give a mixture of 7-*O* and 10-*O* acylated products. The site-selectivity of the reaction was determined by <sup>1</sup>H NMR integration. This mixture was further purified by preparative TLC (AcOEt/Hexane = 80/20) to give the 10-*O* acylated product.

### Procedure for catalytic site-selective dimeric acylation of **56** (Scheme 4-2)

To a solution of pivaloyl chloride (28 μl, 230 μmol, 2.5 equiv.) was added 1,9-nonaethylenedicarboxylic acid (**64**) (10 mg, 46 μmol, 0.5 equiv.) and DIPEA (47 μl, 347 μmol, 3.8 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 ml) dropwise at room temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The resulting mixture was concentrated *in vacuo* and dilute with CHCl<sub>3</sub> (1.0 ml). The resulting mixture was added to a precooled solution of **56** (50 mg, 92 μmol, 1.0 equiv.), **1** (7.6 mg, 9.2 μmol, 0.1 equiv.) and collidine (37 μg, 280 μmol, 3.0 equiv.) in CHCl<sub>3</sub> (8.0 mL, total 9.0 ml) at -20 °C. (final concentration of **1**: 0.01 M) After stirred at -20 °C for 30 h, the reaction mixture was quenched with methanol (5.0 ml) and stirred at room temperature for 1 h. The mixture was diluted with AcOEt and washed with 1M HCl, saturated aq. NaHCO<sub>3</sub>, and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative TLC (AcOEt/Hexane = 80/20) to give a 10-deacetylbaecatins III dimer **65** (23 mg, 40% yield as a single isomer).

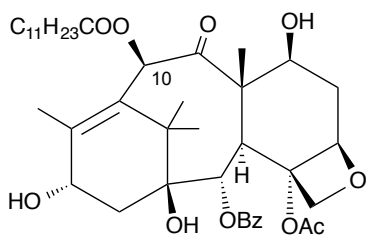


**10-Isobutyloyl 10-deacetylbaccatin III 57b** : Colorless oil.  $[\alpha]_D^{20} = -89$  (*c* 0.64,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 2H), 7.61(t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.62 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.98 (dd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.88 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.88 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 2.73 (heptet,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.66–2.50 (m, 2H), 2.32–2.26 (m, 5H), 2.20 (br s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.91–1.80 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.32 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.24 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.10 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.2, 177.2, 170.6, 167.0, 146.2, 133.7, 131.9, 130.1, 129.2, 128.6, 84.4, 80.7, 79.1, 76.4, 75.8, 74.9, 72.3, 67.9, 58.6, 46.1, 42.6, 38.5, 35.5, 34.0, 26.9, 22.6, 20.9, 19.2, 18.6, 15.6, 9.4 IR (neat) 3485, 2976, 2941, 1715, 1452  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 615 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 2), 252 (60), 73 (100). HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{O}_{11}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )<sup>+</sup> 615.2805, found 615.2800.

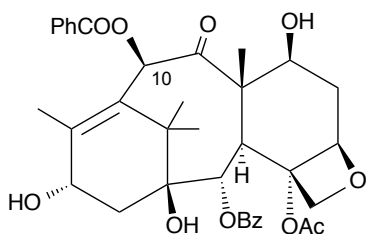


**Baccatin III (57a)**: Colorless amorphous.  $[\alpha]_D^{20} = -77$  (*c* 0.36,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (dd,  $J = 8.8$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 7.61 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.62 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.98 (dd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 4.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.47 (dd,  $J = 11.2$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.61–2.51 (m, 1H), 2.30–2.27 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.91–1.81 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.10 (s, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.2, 171.4, 170.6, 167.0, 146.4, 133.7, 131.8, 130.1, 129.2, 128.6, 84.4, 80.7, 79.1, 76.4, 76.2, 74.8, 72.3, 67.9, 58.7, 46.1, 42.7, 38.5, 35.6, 26.9, 22.6, 20.9, 15.6, 9.4 IR (neat) 3515, 2943, 1716, 1241, 1071, 756  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 609 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 10), 587 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 2), 154 (100), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_{11}\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ )<sup>+</sup> 609.2312, found 609.2315.

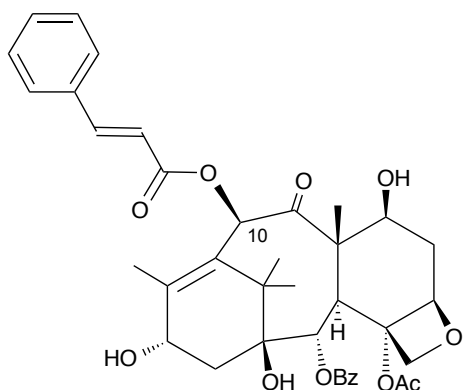




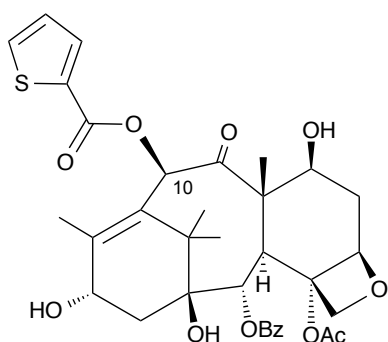
**10-*O*-Lauryl-10-deacetylbaecatin III:** Colorless amorphous.  $[\alpha]_D^{20} = -54$  ( $c$  0.75,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (dd,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 7.61 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.48 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.62 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.98 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.89 (br t, 1H), 4.50–4.44 (m, 1H), 4.31 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.62–2.40 (m, 4H), 2.34–2.22 (m, 5H) 2.14 (br d, 1H), 2.04 (s, 3H) 1.91–1.81 (m, 1H), 1.71 (quint,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.44–1.18 (br, 16H), 1.10 (s, 6H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.2, 174.1, 170.6, 167.0, 146.2, 133.7, 131.9, 130.1, 129.3, 128.6, 84.5, 80.8, 79.1, 76.4, 75.9, 74.9, 72.3, 68.0, 58.7, 46.1, 42.7, 38.5, 35.5, 34.2, 31.9, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 29.1, 27.0, 24.8, 22.7, 22.6, 20.9, 15.6, 14.1, 9.4. IR (neat) 3505, 2925, 1715, 1240  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 749 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 60), 727 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 3), 176 (100), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{O}_{11}\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) $^+$  749.3877, found 749.3878.



**10-*O*-Benzoyl-10-deacetylbaecatin III:** Colorless powder. m.p. 179–181 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -63$  ( $c$  1.3, THF).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13–8.07 (m, 4H), 7.62 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.49 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.67 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.93 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.60–4.52 (m, 1H), 4.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.96 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.71–2.55 (m, 2H), 2.39–2.26 (m, 5H), 2.16 (br s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.95–1.84 (m, 1H), 1.693 (s, 3H), 1.690 (br s, 1H), 1.23 (s, 3H) 1.19 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.0, 170.7, 167.1, 166.4, 146.6, 133.7, 133.6, 131.8, 130.1, 130.0, 129.25, 129.17, 128.6, 128.5, 84.5, 80.8, 79.1, 76.6, 76.4, 74.9, 72.4, 68.0, 58.7, 46.2, 42.7, 38.5, 35.7, 27.2, 22.6, 21.2, 15.7, 9.4. IR (neat) 3483, 2942, 1717, 1451, 1270  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 671 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 2), 154 (100), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{O}_{11}\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) $^+$  671.2468, found 671.2462.

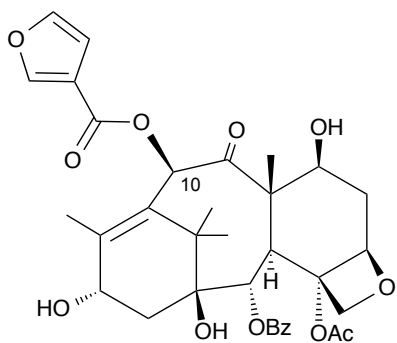


**10-O-Cinnamoyl-10-deacetylbaccatin III:** Colorless microcrystals. m.p. 152–157 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -79$  (*c* 0.70, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.65–7.53 (m, 3H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.44–7.37 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.92 (br t, 1H), 4.56–4.50 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.73 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.65–2.53 (m, 1H), 2.34–2.25 (m, 5H), 2.18 (br d, 1H), 2.09 (s, 3H) 1.94–1.83 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.67 (s, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204.2, 170.7, 167.1, 166.9, 146.7, 146.6, 134.1, 133.7, 131.9, 130.7, 130.1, 129.3, 128.9, 128.6, 128.3, 116.9, 84.5, 80.8, 79.1, 76.4, 76.2, 74.9, 72.4, 68.0, 58.7, 46.1, 42.7, 38.5, 35.6, 27.1, 22.6, 21.1, 15.7, 9.4. IR (neat) 3523, 2942, 1715, 1633, 1452 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB) *m/z* (rel intensity) 697 (M+Na<sup>+</sup>, 2), 676 (M+H, 1), 154 (100), HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>38</sub>H<sub>42</sub>O<sub>11</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 697.2625, found 697.2632.

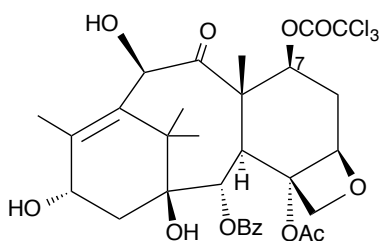


**10-O-2-Thiophenyl-10-deacetylbaccatin III:** Colorless microcrystals. m.p. 175–179 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -60$  (*c* 0.55, THF). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.89 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.65–7.57 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 5.0 Hz, 3.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.92 (br t, 1H), 4.55–4.48 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.67–2.54 (m, 1H), 2.50 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.39–2.25 (m, 5H), 2.20–2.08 (m, 4H), 1.93–1.82 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.66 (s, 1H), 1.20 (s, 3H) 1.17 (s, 3H). <sup>13</sup>C

NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  203.9, 170.7, 167.1, 161.9, 146.5, 134.5, 133.7, 133.4, 132.5, 131.6, 130.1, 129.2, 128.6, 128.0, 84.4, 80.8, 79.1, 76.5, 76.4, 74.8, 72.3, 68.0, 58.7, 46.2, 42.7, 38.5, 35.7, 27.0, 22.6, 21.0, 15.7, 9.4 IR (neat) 3477, 2937, 1715, 1259 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB) *m/z* (rel intensity) 677 (M+Na<sup>+</sup>, 5), 154 (100), HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>O<sub>11</sub>SNa (M+Na)<sup>+</sup> 677.2033, found 677.2032.

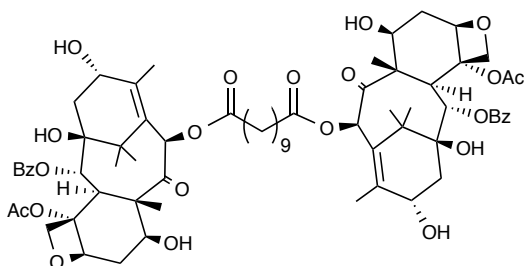


**10-*O*-3-Furyl-10-deacetylbaccatin III:** Colorless microcrystals. m.p. 155–160 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -83$  (*c* 0.75, THF). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.14–8.08 (m, 3H), 7.62 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.52–7.46 (m, 3H), 6.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.92 (br q, 1H), 4.57–4.47 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.65–2.52 (m, 2H), 2.36–2.26 (m, 5H), 2.11 (br s, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.94–1.82 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.65 (s, 1H), 1.17 (s, 3H) 1.15 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  204.0, 170.7, 167.1, 162.8, 148.5, 146.5, 144.0, 133.7, 131.7, 130.1, 129.2, 128.6, 118.5, 109.9, 84.4, 80.8, 79.1, 76.4, 76.1, 74.8, 72.3, 68.0, 58.7, 46.2, 42.7, 38.5, 35.7, 27.1, 22.6, 21.1, 15.7, 9.4. IR (neat) 3505, 2943, 1714, 1272 cm<sup>-1</sup>. MS (FAB) *m/z* (rel intensity) 661 (M+Na<sup>+</sup>, 10), 639 (M+H<sup>+</sup>, 1) 154 (100), HRMS (FAB) *m/z* calcd for C<sub>34</sub>H<sub>38</sub>O<sub>12</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 661.2261, found 661.2264.



**7-*O*-Trichloroacetyl-10-deacetylbaccatin III :** Colorless needles. m.p. 218 °C (dec.).  $[\alpha]_D^{20} = -27$  (*c* 0.50, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.10 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.56 (dd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H),

4.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.88 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.10 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.99 (br s, 1H), 2.78–2.65 (m, 1H), 2.34–2.23 (m, 5H) 2.12 (s, 3H), 2.10–2.00 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.9, 170.9, 166.9, 161.0, 142.8, 134.3, 133.8, 130.1, 129.1, 128.7, 83.3, 80.1, 78.7, 77.9, 76.4, 74.9, 74.3, 67.8, 56.1, 46.7, 42.5, 38.5, 32.5, 26.6, 22.5, 19.4, 15.0, 10.8, IR (neat) 3466, 2949, 1767, 1715, 1452, 1244  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 689 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 2), 185 (60), 105 (100), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_{11}\text{Cl}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 689.1323, found 689.1310.



**10-Deacetylbaccatin III dimer 65:** Colorless amorphous.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -75$  ( $c$  1.0, THF).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 4H), 7.58 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.45 (t,  $J = 7.8$  Hz, 4H), 6.31 (s, 2H), 5.60 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.98 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.88 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.47 (dd,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.29 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.87 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.68 (br s, 2H), 2.59–2.41 (m, 6H), 2.32–2.26 (m, 10H) 2.04 (s, 6H), 1.90–1.76 (m, 4H), 1.71 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 1.65 (s, 6H), 1.45–1.30 (m, 10H), 1.12 (s, 6H), 1.10 (s, 6H)  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  204.2, 174.1, 170.6, 167.0, 146.5, 133.6, 131.8, 130.1, 129.3, 128.6, 84.4, 80.7, 79.0, 76.4, 76.0, 74.9, 72.3, 67.8, 58.6, 46.1, 42.6, 38.7, 35.5, 34.2, 29.0, 28.8, 27.0, 24.8, 22.6, 21.0, 15.6, 9.4. IR (neat) 3503, 2932, 1716, 1242, 1070  $\text{cm}^{-1}$ . MS (FAB)  $m/z$  (rel intensity) 1292 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ , 2), 154 (100), HRMS (FAB)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{69}\text{H}_{88}\text{O}_{22}\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 1291.5665, found 1291.5660.

## 引用文献

1. J. H. Clark, *Green Chem.* **1999**, 1-8.
2. R.A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437-1451.
3. 丸岡啓二編、「進化を続ける有機触媒」、*化学同人*、2009年
4. B. List, R. A. Lerner, C.F. Barbas, III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
5. D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304-308.
6. a) T. Kawabata, W. Muramatsu, T. Nishio, T. Shibata, H. Schedel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890.  
b) T. Kawabata, T. Furuta, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 640-647.  
c) Y. Ueda, W. Muramatsu, K. Mishiro, T. Furuta, T. Kawabata, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8802-8805.  
d) T. Kawabata, W. Muramatsu, T. Nishio, T. Shibata, Y. Uruno, R. Stragies, *Synthesis* **2008**, 747-753.  
e) K. Yoshida, T. Furuta, T. Kawabata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4888-4892.
7. F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406-2447.
8. 本論文における「触媒構造」はコンフォメーションの意味を含まず、構造式の違いのみを指す。
9. a) S. Mukherjee, J. Woon Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569.  
b) T. Kano, O. Tokuda, K. Maruoka *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7423-7426.  
c) M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254-2257.  
d) M. Terada, *Synthesis*, **2010**, *12*, 1929-1982.  
e) T. Ooi, M. Takeuchi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228-5229.  
f) M. Kitamura, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549-1551.
10. a) Y. Zhao, J. Rodrigo, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Nature* **2006**, *443*, 67-70.  
b) N. Manville, H. Alite, F. Haeffner, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Nature Chem.* **2013**, *5*, 768-773.  
c) Y. Zhao, A. W. Mitra, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8471-8474.
11. Y. Ueda, T. Furuta, T. Kawabata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11966-11970.
12. S. Xu, I. Held, B. Kempf, H. Mayr, W. Steglich, H. Zipse *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4751-4757.
13. G. Hofle, W. Steglich, H. Vorbruggen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 569-583.
14. E. Kattnig, M. Albert, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 945-948.
15. E. Larinov, H. Zipse, *WIREs Comp. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 601-619.

16. R. Nishino, T. Furuta, K. Kan, M. Sato, M. Yamanaka, T. Sasamori, N. Tokitoh, T. Kawabata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6445–644.
17. a) J. B. Thoden, H. M. Holden, *Biochemistry* **2014**, *53*, 1105–1107.  
b) J. A. Salas, C. Mendez *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *9*, 77–85.  
c) P. T. Daniel, U. Koert, J. Schuppan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 872–893.
18. 脱酸素化糖の保護脱保護合成法  
a) Y. Zou, W. Wang, L. Cai, L. Chen, M. Xue, X. Zhang, J. Shen, M. Chen, *Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3540–3543.  
b) M. Berube, M. Dowlut, D. G. Hall, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6471–6479.  
c) A. H. Daranas, H. Shimizu, S. W. Homans, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11870–11876.
19. a) W. Muramatsu, S. Tanigawa, Y. Takemoto, H. Yoshimatsu, and O. Onomura *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4850–4853.  
b) M. E. Haque, T. Kikuchi, K. Kanemitsu, Y. Tsuda *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *3*, 1016.
20. O. A. Valueve, D. Rakhuba, A.S. Shashkov, E. L. Zdotovenko, E. Kiseleva, G. Novik, Y. A. Knirel, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2161–2167.
21. X. M.R. van Wijka, A. Oosterhofs, S. A.M.W. van den Broekb, A. W. Griffioen, G. B. ten Dama, F. P.J.T. Rutjesb, F. L. van Delftb, T. H. van Kuppevelt, *Exp. Cell. Res.* **2010**, *316*, 2504–2512.
22. デオキシ糖の構造活性相関  
a) D. G. Pellicci, A. P. Uldrich, J. L. Nours, F. Ross, E. Chabrol, S. B.G. Eckle, R. de Boer, R. T. Lim, K. McPherson, G. Besra, A. R. Howell, L. Moretta, J. McCluskey, M. H.M. Heemskerck, S. Gras, J. Rossjohn, D. I. Godfrey, *J. Exp. Med.* **2014**, *211*, 2599–2615.  
b) K. S. Wun, G. Cameron, O. Patel, S. S. Pang, D. G. Pellicci, L. C. Sullivan, S. Keshipeddy, M. H. Young, A. P. Uldrich, M. S. Thakur, S. K. Richardson, A. R. Howell, P. A. Illarionov, A. G. Brooks, G. S. Besra, J. McCluskey, L. Gapin, S. A. Porcelli, D. I. Godfrey, J. Rossjohn, *Immunity* **2011**, *34*, 327–339.
23. R. Schoevaart, T. Kieboom, *Topics Catal.* **2004**, *27*, 1–4.
24. R. Raju, B. F. Castillo, S. K. Richardson, M. Thakur, R. Severins, M. Kronenberg, A. R. Howell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4122–4125.
25. チオグリコシドのグリコシルドナーとしての利用  
P. Fugedi, P. J. Garegg, H. Lonn, T. Norberg, *Glycoconjugate J* **1987**, *4*, 97–108.
26. D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335.
27. a) M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141–2153.  
b) K. S. Lam, *2007*, *15*, 279–289.

28. J. G. Ibez-Sabi, R. Mora'n-Ramallal, F. Rebolledo, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5321–5335.
29. a) B. S. Fowler, K. M. Laemmerhold, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9755–9761.  
 b) S. Han, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12414–12421.  
 c) T. P. Pathak, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8415–8422.  
 d) D. A. DiRocco, K. Dykstra, S. Krska, P. Vachal, D. V. Conway, M. Tudge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4802 – 4806.
30. Y. Ueda, K. Mishiro, K. Yoshida, T. Kawabata, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7850–7857.
31. a) K. Yoshida, T. Shigeta, T. Furuta, T. Kawabata, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6981–6983.  
 b) K. Yoshida, K. Mishiro, Y. Ueda, T. Shigeta, T. Furuta, T. Kawabata, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3291 – 3298.
32. a) P.B. Schiff, J. Fant, S. B. Horwitz, *Nature* **1979**, *277*, 666–667.  
 b) M. H. El-Dakdouki, P.W. Erhardt, *Pure Appl. Chem.*, **2012**, *84*, 1479–1542.
33. T. Ishino, T. Terada, M. Samejima, S. Kamoda, *東京大学農学部演習林報告*, **2011**, *126*, 45–58.
34. Taxol の全合成研究  
 a) K. C. Nicolaou, H. Ueno, J. J. Liu, P. G. Nantermet, Z. Yang, J. Renaud, K. Paulvannan, R. Chadha, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 653–659.  
 b) R. A. Holton, H. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599–1600.  
 c) S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843–2859.  
 d) I. Shiina, H. Iwadare, H. Sakoh, M. Hasegawa, Y. Tani, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1998**, 1–2.  
 e) K. Morihira, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, N. Nakamura, H. Kusama, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980–12981.  
 f) H. Kusama, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, H. Kashima, N. Nakamura, K. Morihira, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3811–3820.  
 g) T. Doi, S. Fuse, S. Miyamoto, K. Nakai, D. Sasuga, T. Takahashi, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 370–383.
35. Taxol の細胞培養法に関して  
 a) D.M. Gibson, R.E.B. Ketchum, N.C. Vance, A.A. Christen, *Plant Cell Reports*, **1993**, *12*, 479–482.  
 b) R. E. B. Ketchum, D. M. Gibson, R. B. Croteau, M. L. Shuler, *Biotechnol. Bioeng.* **1999**, *62*,

- 97–105.
36. a) R. N. Patel, *Annu. Rev. Microbiol.* **1998**, *98*, 361–935.  
b) I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, M. Zucco, Y. H. Park, C. M. Sun, T. Brigaud, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6985–7012.
37. a) R. A. Holton, Z. Zhang, P. A. Clarke, H. Nadizadeh, D. J. Procter, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2883–2886.  
b) E. W.P. Damen, L. Braamer and H. W. Scheeren, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6081–6082.
38. N. J. Sisti, J. Pa, *U. S. Patent* **1998**, 5,750,736.
39. a) D. Lee, K-C. Kim, M-J. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9039–9042.  
b) K.S. Kim, K.B. Chai, Y. H. Moon, K. O. Lee, N. D. Kim, T. H. Ha, J. A. Shin, G. S. Lee, W. J. Kim, *U.S. Patent* **2000**, 6,130,336.
40. a) J. Lu, O. Yoshida, S. Hayashic, H. Arimoto, *Chem. Commun.* **2007**, 251–253.  
b) U. N. Sundram, J. H. Griffin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13107–13108.  
c) S. Kumar, D. P. Arya, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4788–4792.  
d) M. M. Paz, G. S. Kumar, M. Glover, M. J. Waring, M. Tomasz, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 3308–3319.
41. A. M. Gomez, M.D. Company, A. Agocs, C. Uriel, S. Valverd, J. C. Lopez, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1872–1875.



## 謝辞

本論文の終わりに臨み、本研究を行うに際し、終始数多くのご指導、ご鞭撻を賜りました京都大学化学研究所 川端 猛夫教授に衷心より感謝の意を表します。川端先生の研究はいつも独創性にあふれ、他に類の無いチャレンジングなものばかりでした。このような独自の研究テーマを通して、刺激あふれる研究生活を送れたことは私にとって大きな糧となりました。重ねて深謝致します。

本研究を進めるにあたり、様々なご助言、ご指導を賜りました京都大学化学研究所 古田 巧准教授に深く感謝致します。古田先生は研究、発表に関していつも丁寧且つ的確なご指導頂きましたこと深謝致します。

本研究への有益なご助言、ご指導を賜りました金沢大学 吉村 智之准教授に厚く御礼申し上げます。吉村先生におかれましては、私が研究において行き詰まったとき、いつもの的確な指導を頂きましたこと深く感謝致します。

本研究の大部分において直接指導賜りました京都大学化学研究所 上田 善弘助教に深く感謝致します。上田先生におかれましては、私が博士1年生の一年間、直接研究の基礎及び研究者としての心得をご指導頂きました。また、第二章、第三章における研究の基礎を築き上げて下さいましたこと、心より感謝致します。

本論文を御精読頂きました京都大学大学院薬学研究科 竹本 佳司教授、高須 清誠教授に深く感謝致します。

本研究において質量分析を行って頂きました藤橋 明子氏、犬塚 真弓氏、核磁気共鳴スペクトルを測定して頂きました大嶺 恭子氏、前野 綾香氏に深謝致します。

学部時代、有機化学及び実験の基礎をご教授賜り、私に有機化学者としての道を示して下さいました神戸学院大学薬学部 佐々木 秀明教授、瀧本 竜哉助教に深く感謝致します。

本研究に関して多大なるご助言、ご指摘を頂きました三代 憲司博士、繁田 堯博士、竹内裕紀氏、津田 亜由美氏、百武 龍一氏、平田 篤志氏、笠松 幸司氏、二宮 良氏並びに関連する研究テーマに取り組む共同研究者として、本研究に多大なるご協力及び有益な知見をご提供頂きました和田 佳之氏、西島 秀幸氏、藤森 悠介氏、芝山 啓允氏に深謝致します。

博士課程の実り多き四年間をともに過ごして頂きました京都大学化学研究所 精密有機合成化学分野川端研究室の卒業生、並びに在学生の皆様に心より感謝致します。特に同期として、神戸学院時代から真剣に将来について語り合い、博士課程進学後もともに励まし合ってきた馬場 智明君には心より感謝致します。

最後に大学入学以来、10年間にわたる学業生活を容認し、経済的にも精神的にも支え続け、終始暖かく見守って頂きました両親、兄に心より感謝致します。



