

無保護グルコースの連続的位置選択的官能基化に基づく
エラジタンニン類の包括的全合成研究

2019

芝山 啓允

目次

略語表	i
理論の部	
第一章 序論	1
第二章 二量体エラジタンニン coriariin A の全合成	5
第一節 研究背景と著者の研究方針	5
第二節 両方向同時官能基化戦略に基づく連続的位置選択的官能基化法の開発	10
第三節 Coriariin A の全合成	17
第三章 3,4-HHDP 型エラジタンニン cercidin A の全合成	19
第一節 研究背景と著者の研究方針	19
第二節 1,4-ジアシルグリコシドの 3 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化法の開発	22
第三節 Cercidin A の全合成	25
第四節 接触水素化条件における MOM 基の除去	27
第四章 3,6-HHDP 型エラジタンニン punicafolin 及び macaranganin の全合成	28
第一節 研究背景と著者の研究方針	28
第二節 触媒的 2 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化法の開発	33
第三節 ピラノース環の環反転を伴ったジアステレオ選択的酸化的カップリング法の開発	35
第四節 Punicafolin 及び macaranganin の全合成及びコンフォメーション解析	39
第五章 結語及び要約	41

実験の部

実験及び測定に関する一般事項	43
第二章に関する実験	44
第三章に関する実験	72
第四章に関する実験	82
合成した天然物の NMR チャート	102
引用文献一覧	106
謝辞	109

略語表

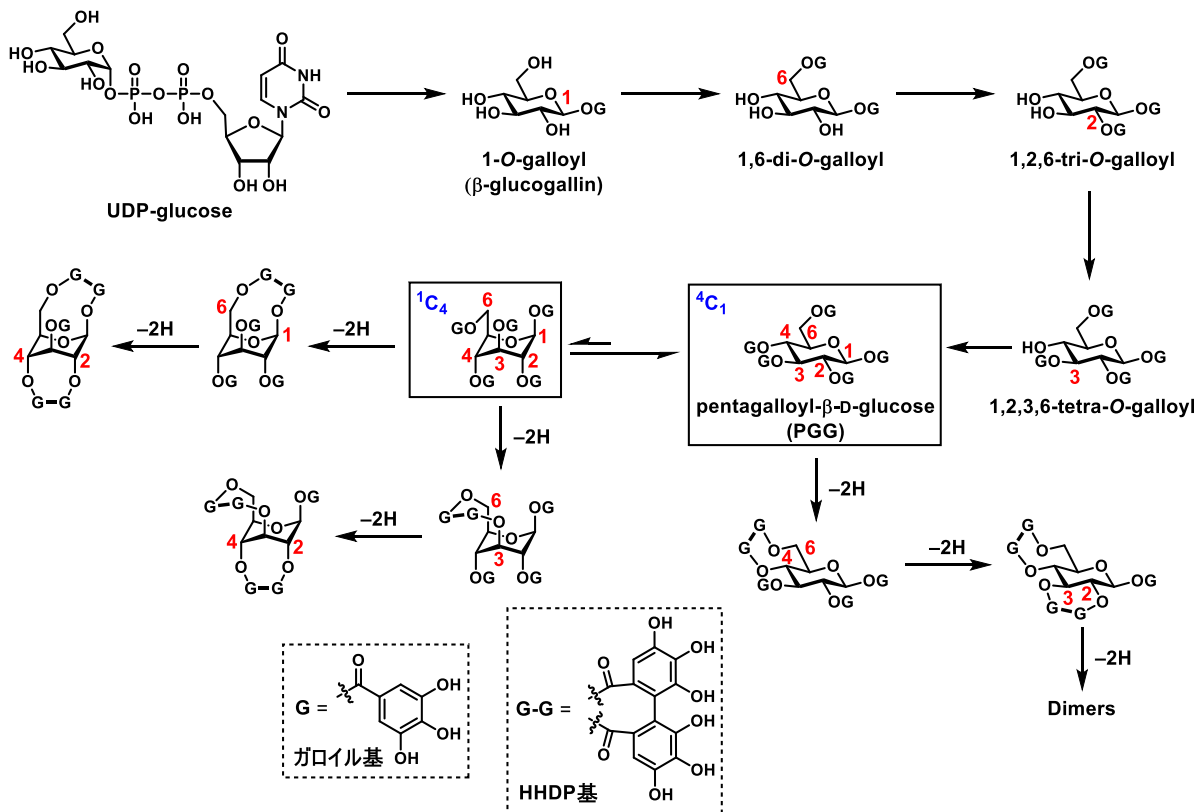
Ac	acetyl
ADDP	1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine
Ben	β -(3-benzo[b]thienyl)alanine
Bn	benzyl
cat.	catalyst
conc.	Concentrated
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DHDG	dehydrodigalloyl
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N</i> -dimethylamino-4-pyridine
DMC	2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMPU	<i>N,N'</i> -dimethylpropyleneurea
DMSO	dimethylsulfoxide
EDCI•HCl	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
<i>ent</i>	enantiomer
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
FAB	fast-atom ionization
HFIP	hexafluoro isopropanol
HHDP	hexahydroxydiphenoyl
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	high-performance liquid chromatography
HRMS	high-performance mass spectrometry
<i>i</i> -Pr	isopropyl
IR	infrared
m.p.	melting point
Me	methyl
MEM	methoxyethoxymethyl
MOM	methoxymethyl
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyl
N.D.	not detected

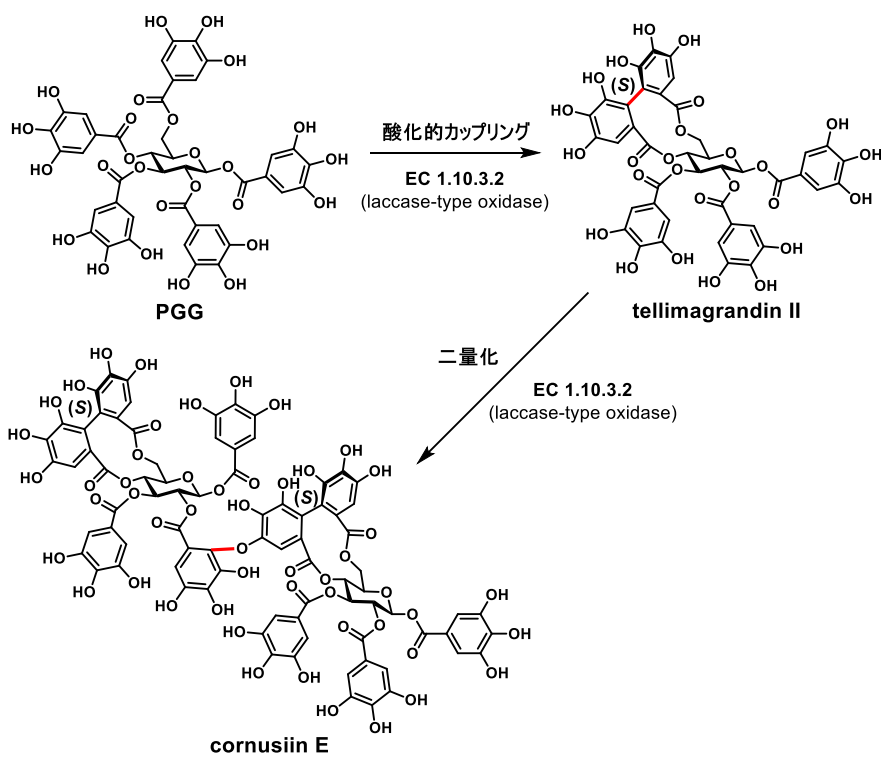
N.R.	no reaction
Nap	naphthylalanine
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NHTP	nonahydroxytriphenoyl
NMI	<i>N</i> -methylimidazole
NMM	<i>N</i> -methylmorpholine
NMR	nuclear magnetic resonance
PEMP	1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine
PG	protecting group
PGG	pentagalloyl β -D-glucose
Ph	phenyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl
PPY	4-pyrrolidinopyridine
r.t.	room temperature
SET	single electron transfer
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBAI	tetrabutylammonium iodide
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethane sulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
THP	2-tetrahydropyranyl
TIPDS	1,1,3,3-tetraisopropylidisilyl
TLC	thin-layer chromatography
TMAD	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylazodicarboxamide
Trp	tryptophane
TS	transition state
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
UDP	uridine diphosphate
UV	ultraviolet
Val	valine

理論の部

第一章 序論

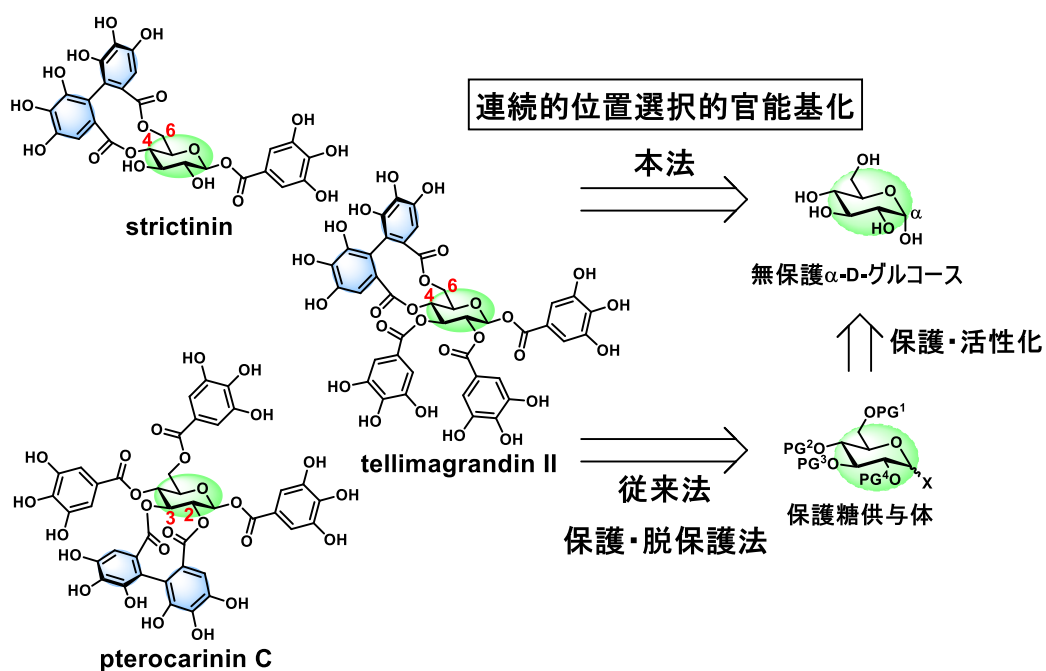
エラジタンニン類は 1910 年代から知られている植物二次代謝産物であり¹、加水分解性タンニンに分類される天然ポリフェノール化合物群の一種である^{1b,2}。エラジタンニン類は D-グルコースのヒドロキシ基と没食子酸 (3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸) がエステル結合し、更に没食子酸ユニット (ガロイル基) 同士が酸化的 C-C、C-O カップリングしたヘキサヒドロキシジフェノイル (HHDP) 基やデヒドロジガロイル (DHDG) 基からなる基本構造を有する。これまでに Schmidt や Mayer、奥田、吉田、西岡、河野らにより、糖ヒドロキシ基上のガロイル基の位置や、ガロイル基間の酸化的 C-C、C-O カップリングの位置、多量化によって千種を超える化合物が単離、構造決定されてきた^{1,2,3}。エラジタンニン類の生合成では、先ず UDP-グルコース⁴ に対してアノマー位選択的にガロイル基が導入されることで β -グルコガリンが生成した後、四つのヒドロキシ基に対し酵素により順次ガロイル基が導入されることでペンタガロイルグルコース (PGG) が生成する (Scheme 1-1)^{1a,5}。次に、特定のガロイル基間で酸化的カップリングが進行することによって様々な構造を有するエラジタンニン類が生じると推定されている。特に、PGG の 1,6 位或いは 3,6 位ヒドロキシ基上ガロイル基間での酸化的カップリングにおいては、ピラノース環上の置換基が全てエクソトリアル配置である 4C_1 配座 (Scheme 1-1, 右四角囲み) から置換基が全てアキシャル配置である 1C_4 配座 (Scheme 1-1, 左四角囲み) に環反転してカップリングが進行する。また、分子間で酸化的カップリングすることにより多量化するエラジタンニン類も存在する。Cornusiin E は laccase-type oxidase である EC 1.10.3.2 によって PGG が tellimagrandin II へ変換された後、同じ酵素が tellimagrandin II 二分子間の酸化的カップリングを進行させることによって生合成されることが知られており (Scheme 1-2)^{5c,6}、他にも様々な多量体エラジタンニン類が単離、構造決定されている。





Scheme 1-2. エラジタンニン類の二量化

エラジタンニン類はその抗腫瘍活性や抗ウイルス活性が再注目され、近年活発な研究対象となっており、これまでに Feldman⁷、山田⁸らを筆頭に様々な合成研究がなされてきた。配糖体天然物を合成するには、糖が有する反応性の類似した多数のヒドロキシ基の区別が必須であり、糖ヒドロキシ基に対し適切な保護基及び活性化基を導入した糖供与体を経由する多段階の保護・脱保護法が一般的に用いられる。一



Scheme 1-3. エラジタンニン類の合成戦略

方、所属研究室では糖類の直接的な位置選択的官能基変換法の開発に取り組んでおり、独自に開発した反応を用いて Scheme 1-3 に示す三種類のエラジタンニン類の短工程全合成を達成している⁹。本合成戦略の主軸となるのは、グルコース上のヒドロキシ基を一切保護することなく、それぞれを識別して順次官能基化する連続的位置選択的官能基化であり、本手法により従来の逆合成解析に依らない効率的な合成が可能となる。しかし、本法はグルコース 4,6 位或いは 2,3 位ヒドロキシ基上に HHDP 基を有する単量体エラジタンニン類にのみ適用可能であり、展開可能な天然物に限りがあった。このような背景のもと、著者はエラジタンニン類の包括的合成手法の開発を研究課題とした。

第二章：二量体エラジタンニン coriariin A¹⁰ の全合成

Coriariin A は同一の単量体エラジタンニン二分子が酸化的 C-O カップリングした擬対称性の二量体天然物であり、抗単純ヘルペスウイルス活性¹¹や poly (ADP ribose) glycohydrolase 阻害活性¹²を有している。著者は coriariin A の擬対称構造に着目し、所属研究室で開発された連続的位置選択的官能基化を両方向同時官能基化へと展開することで、糖ヒドロキシ基を一切保護することなく全合成を達成した。二量体基質特有の分子内会合によって単量体エラジタンニン合成の条件がそのままでは適用できないという問題点を克服することで、従来単糖ユニットのみに適用可能であった連続的位置選択的官能基化が二量体エラジタンニン類の短工程全合成にも展開可能であることを示した。

第三章：3,4-HHDP 型エラジタンニン cercidin A¹³ の全合成

3,4-HHDP 型エラジタンニン cercidin A の全合成に連続的位置選択的官能基化を適用し、短工程全合成を達成した。分子内水素結合ネットワークによる 1,4-ジアシルグリコシドの特異な反応性に着目することで 3 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化条件を見出し、グルコース 4,6 位或いは 2,3 位ヒドロキシ基上に HHDP 基を有するエラジタンニン類にのみ適用可能であった連続的位置選択的官能基化が 3,4-HHDP 型エラジタンニン類の短工程全合成にも展開可能であることを示した。

第四章：3,6-HHDP 型エラジタンニン punicafolin¹⁴ 及び macaranganin¹⁵ の全合成

3,6-HHDP 型エラジタンニンである punicafolin 及び macaranganin の初の全合成を達成した。本全合成に際して、1,4-ジアシルグリコシドの触媒的 2 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化法及びピラノース環の環反転を伴ったガロイル基間の酸化的カップリングによる HHDP 基の立体選択的構築法を開発することで、連続的位置選択的官能基化による直線的な 3,6-HHDP 型エラジタンニン類の合成手法を確立した。また、酸化的カップリングによるエラジタンニン類の HHDP 基の構築において、キラルアミン配位子を用いることでステレオダイバージェントな立体制御に初めて成功し、軸性不斉の異性化が立体制御の鍵であることを明らかにした。

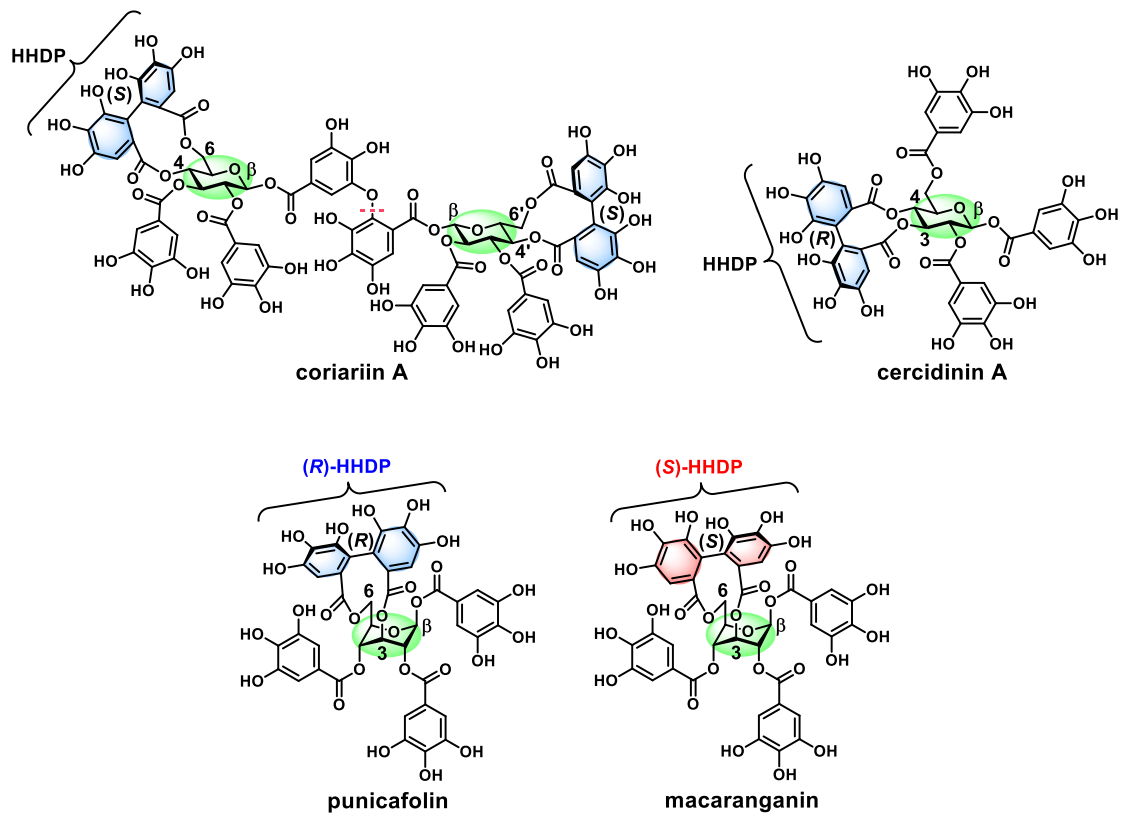


Figure 1-1. 標的天然物の化学構造

以下、これらの研究について詳述する。

第二章 二量体エラジタンニン coriariin A の全合成

第一節 研究背景と著者の研究方針

Coriariin A (**1**) は 1986 年に奥田らによってドクウツギ (学名: *Coriaria japonica* A. GRAY) の葉から単離されたポリフェノール配糖体で¹⁰、その分子量は 1874.19、分子サイズは約 3 nm に及び、グルコース 4,6 位ヒドロキシ基上に (S)-HHDP 基を有する同一の単量体エラジタンニン二分子が C-O 結合した擬対称構造を有している (Figure 2-1)。生物活性としては、抗単純ヘルペスウイルス活性 (ED_{50} : 0.038 $\mu\text{g/mL}$)¹¹ や poly (ADP ribose) glycohydrolase 阻害活性 (IC_{50} : 8.5 μM)¹² を有することが知られており、その免疫賦活作用による抗腫瘍活性は他の二量体エラジタンニン類よりも高いことが報告されている¹⁶。

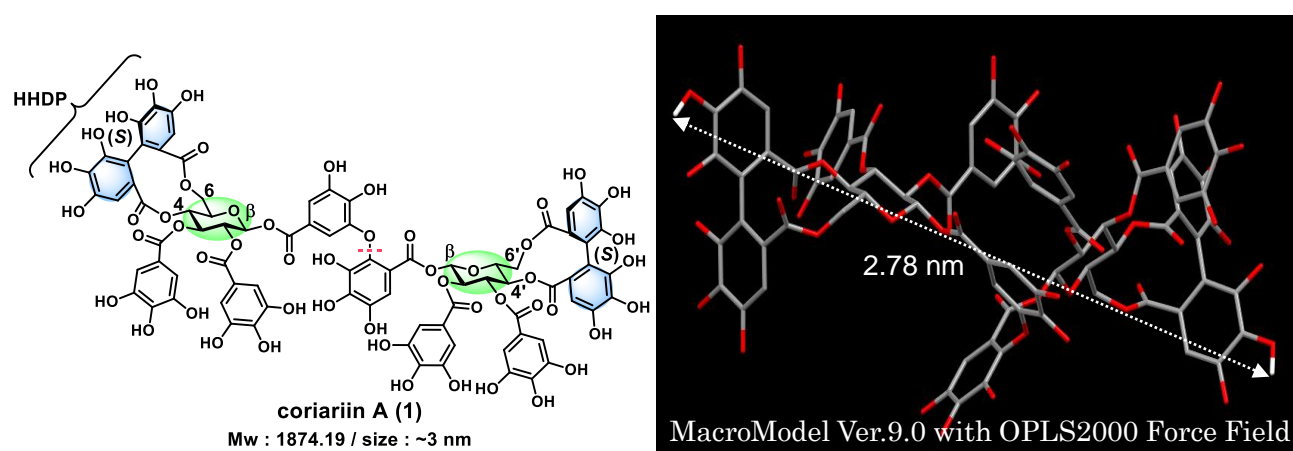
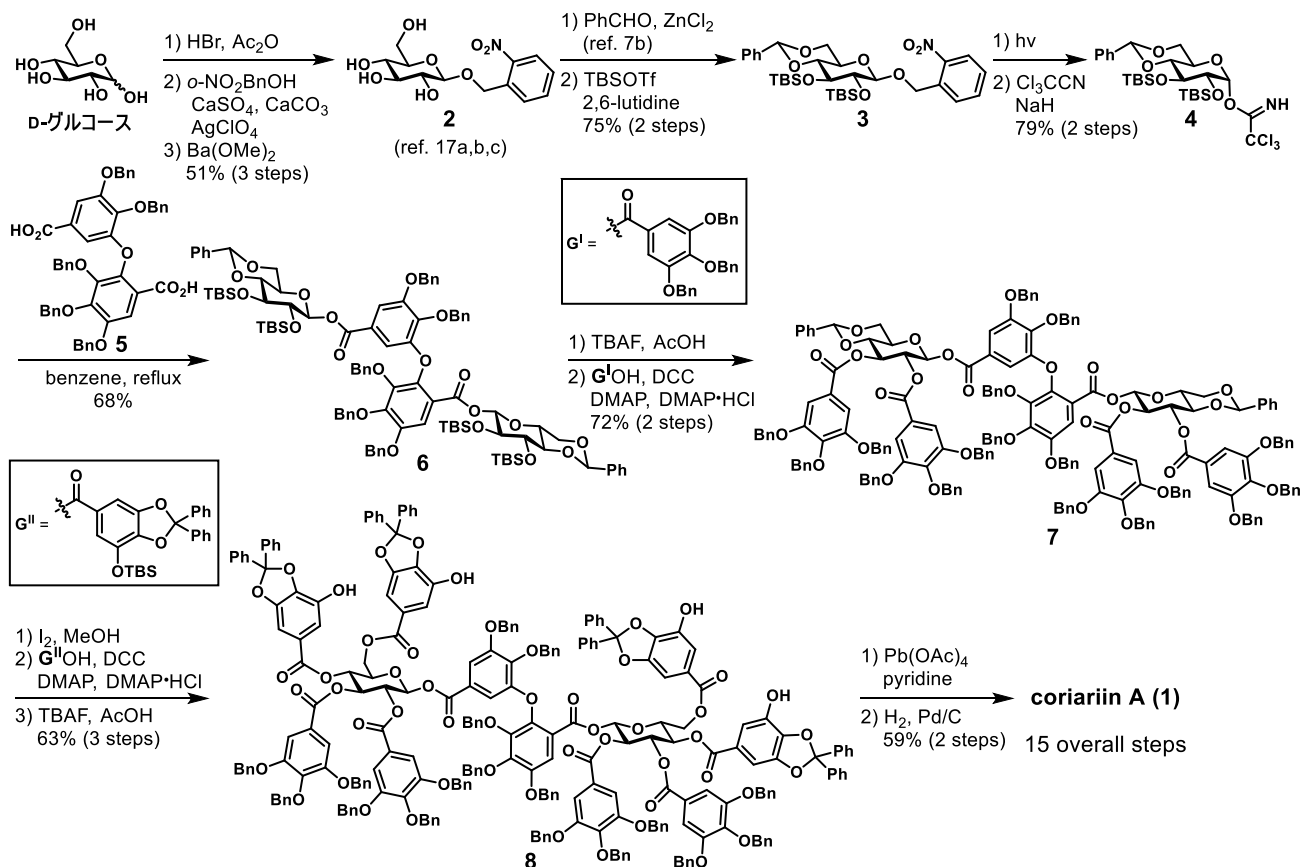


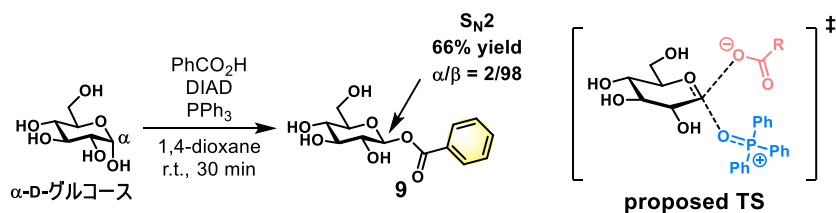
Figure 2-1. Coriariin A (**1**) の化学構造と計算構造

Coriariin A (**1**) の全合成は 2000 年に Feldman らによって初めて報告され、これが唯一の報告例である (Scheme 2-1)^{7c,f}。Feldman らによる全合成では、無保護グルコースに対して適切な保護基及び活性化基を導入した糖供与体 **4** を 7 工程で得た後、ジカルボン酸 **5** との β -選択的ダブルグリコシル化により鍵中間体であるジグリコシド **6** へと導き、更に 7 工程で保護基の除去と所望のガロイル基 (G^I , G^{II}) の導入を順次行うことで **1** を得ている。Feldman らの全合成では、全 15 行程中約半数の 7 工程をグルコースへの保護・活性化基の導入に要している点が合成経路を煩雑化していると著者は考え、より直線的な経路での全合成に取り組むこととした。



Scheme 2-1. Feldman らによる coriariin A (1) の全合成

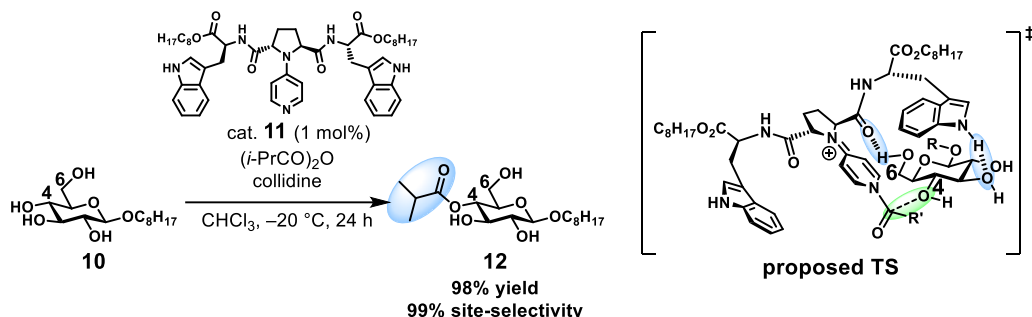
所属研究室では糖類の直接的位置選択的官能基変換法の開発に取り組んでおり、これまでに以下の二つの反応を開発している。一つ目は無保護グルコースを用いた光延条件 β-選択的グリコシル化法である (Scheme 2-2)。光延反応を用いた無保護グルコースのグリコシル化法は既に報告例があったものの、その立体選択性に問題があった¹⁸。一方、所属研究室では市販の D-グルコースが単一の α 体であることを見出し、光延条件下溶媒として 1,4-dioxane を用いることで S_N2 型求核置換反応が α-D-グルコースのアノマー位選択的に進行し、β-グリコシド **9** が高立体選択的に得られることを見出した^{9b}。



Scheme 2-2. 無保護グルコースを用いた β-選択的グリコシル化

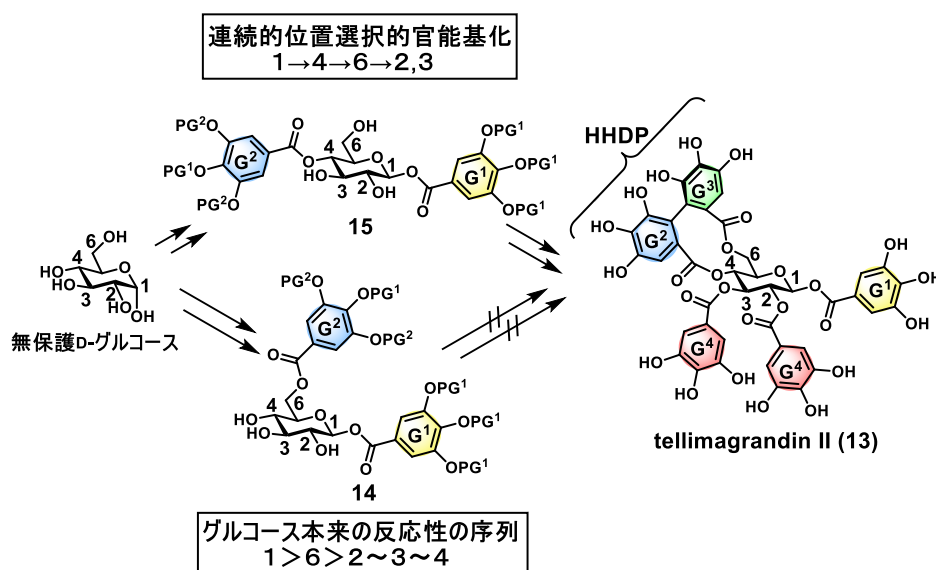
二つ目はアノマー位のみが保護されたグルコピラノシド **10** の触媒的 4 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化法であり、触媒 **11** による分子認識により基質中最も酸性度の高い 6 位第一級ヒドロキシ基が触媒 **11** のアミドカルボニル基と水素結合を形成することで、本来反応性の低い 4 位第二級ヒドロキシ基が反

応点に近づき、位置選択的にアシル化が進行する (Scheme 2-3)¹⁹。本アシル化法の特徴は、6位第一級ヒドロキシ基共存下で基質本来の反応性の逆転を伴い、4位第二級ヒドロキシ基を完全な位置選択性でアシル化できる点であり、他に類を見ない反応と言える²⁰。



Scheme 2-3. 触媒的4位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化

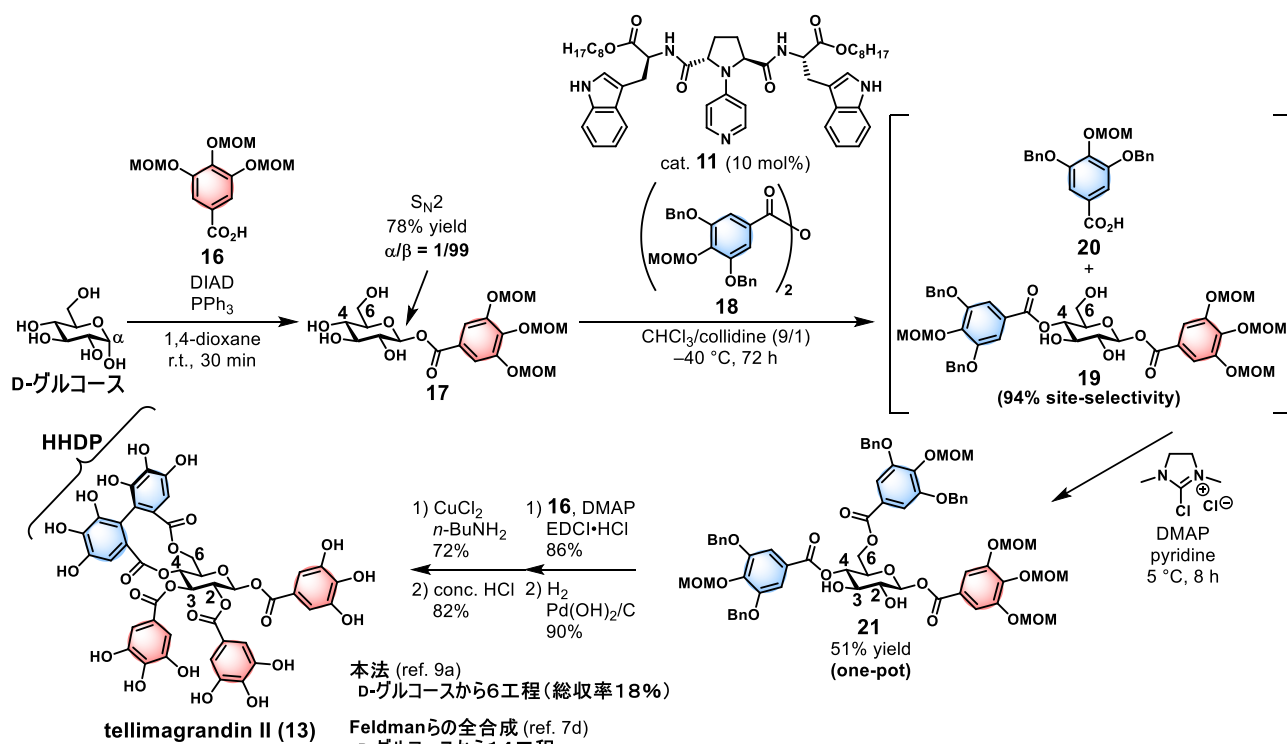
所属研究室では上記の位置選択的官能基化法 (Scheme 2-2, 2-3) を使い、2015年にエラジタンニン類の一つである tellimagrandin II (**13**) の短工程全合成を達成した^{9a}。**13**はグルコース4,6位にガロイル基同士が酸化的C-CカップリングしたHHDP基を有しており、無保護グルコースから合成するには1,2,3位と4,6位に互いに異なる保護基を有するガロイル基を導入する必要がある。本全合成を、無保護グルコースのヒドロキシ基を一切保護せずに行うことを想定した場合、最も容易と考えられるのは基質本来の反応性に準拠し、1位ヘミアセタール性ヒドロキシ基、6位第一級ヒドロキシ基、2,3,4位第二級ヒドロキシ基という順にアシル化していく手法であり、1,6位がアシル化された中間体**14**が想定される (Scheme 2-4)。しかし、**14**は反応性の類似した三つの第二級ヒドロキシ基を有するため、**14**から**13**を合成するのは困難である。一方、所属研究室で開発された二つの鍵反応を用いる場合、1,4位がアシル化された中間体**15**が想定される。**15**は6位第一級ヒドロキシ基と2,3位第二級ヒドロキシ基を有しており、第二級ヒドロキシ基共存下で6位第一級ヒドロキシ基を位置選択的にアシル化することは比較的容易と考えられる。



Scheme 2-4. Tellimagrandin II (**13**) の合成戦略

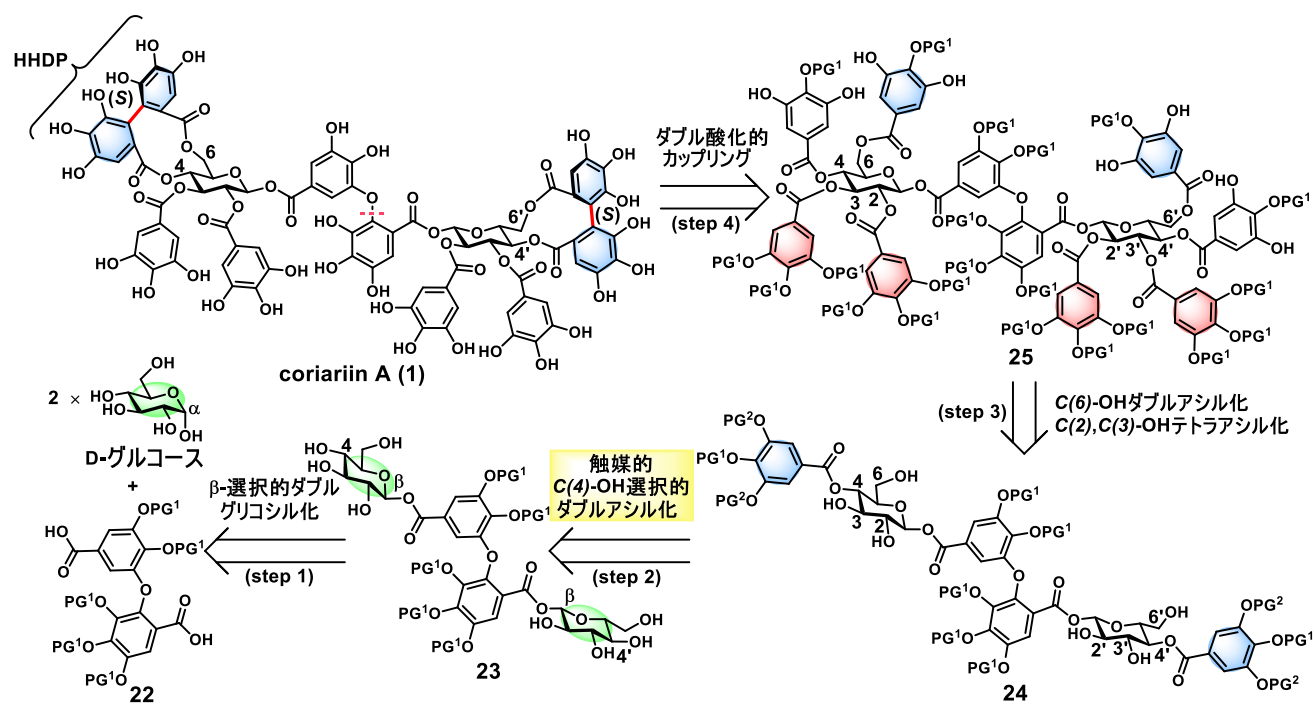
つまり、無保護グルコースの1位をグリコシル化した後、基質本来の反応性の逆転を伴い反応性の低い4位第二級ヒドロキシ基を先にアシル化することで、以降のヒドロキシ基の区別が容易となり、糖ヒドロキシ基に一切の保護基を用いることなく **13** を合成することが可能となる。

連続的位置選択的官能基化による tellimagrandin II (**13**) の全合成経路を Scheme 2-5 に示す^{9a}。まず、無保護グルコースを用いた光延条件 β -選択的グリコシル化法により、所望の β -グリコシド **17** を 78%収率、99%の立体選択性で得ている。二工程目はアノマー位のみが保護されたグルコピラノシドの触媒的 4 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化であり、触媒 **11** による分子認識により 6 位第一級ヒドロキシ基存在下、本来反応性の低い 4 位第二級ヒドロキシ基選択的にアシル化が進行し、反応系中で鍵中間体 **19** がカルボン酸 **20** と共に生じる。そこに縮合剤を加えることで、6 位第一級ヒドロキシ基が位置選択的にアシル化され、one-pot で中間体 **21** を得ている。その後、縮合反応による 2,3 位第二級ヒドロキシ基のアシル化及びベンジル基の除去、ジアステレオ選択的酸化的カップリングによる HHDP 基の構築、全保護基の除去を経て、グルコースから僅か 6 工程で **13** の全合成が達成された。糖ヒドロキシ基に保護基を用いない直線的な合成法のため、過去の 14 工程での報告^{7d}の半数以下の工程数で全合成が達成されている。



Scheme 2-5. Tellimagrandin II (**13**) の全合成

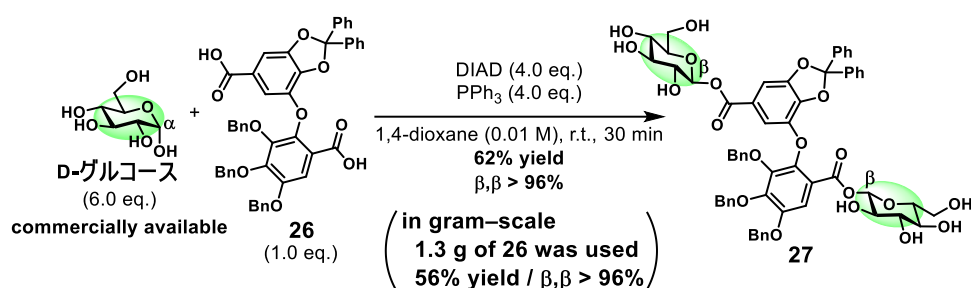
著者は tellimagrandin II (13) 二分子が C-O 結合した構造を有する coriariin A (1) の擬対称性に着目し、13 と同様の合成戦略を両方向同時官能基化へと適用することで、糖ヒドロキシ基に一切保護基を用いることのない直線的な経路での 1 の全合成が可能と考え、本全合成研究に着手した。Scheme 2-6 に逆合成解析を示す。先ず、無保護グルコースとジカルボン酸 22 との光延条件 β -選択的ダブルグリコシル化により所望の β,β -ジグリコシド 23 を得ることを計画した (step 1)。次に、得られたジグリコシド 23 を触媒的 4,4'位第二級ヒドロキシ基選択的ダブルアシル化条件に付すことで鍵中間体である 4,4'-ジアシル化体 24 が得られると想定した (step 2)。4,4'-ジアシル化体からカップリング前駆体への変換は、6,6'位第一級ヒドロキシ基選択的ダブルアシル化により、4,4'位に導入したガロイル基と同じガロイル基を 6,6'位へと導入した後、2,2',3,3'位第二級ヒドロキシ基に 4,4',6,6'に導入したガロイル基とは保護基の異なるガロイル基を導入することで行うこととし (step 3)、二つの HHDP 基は山田らの銅-アミン錯体を用いたカップリング条件^{8,21}を、遊離したフェノール性ヒドロキシ基を有するガロイル基間のジアステレオ選択的ダブル酸化的カップリングに適用することで構築できるものとした (step 4)。



Scheme 2-6. Coriariin A (1) の逆合成解析

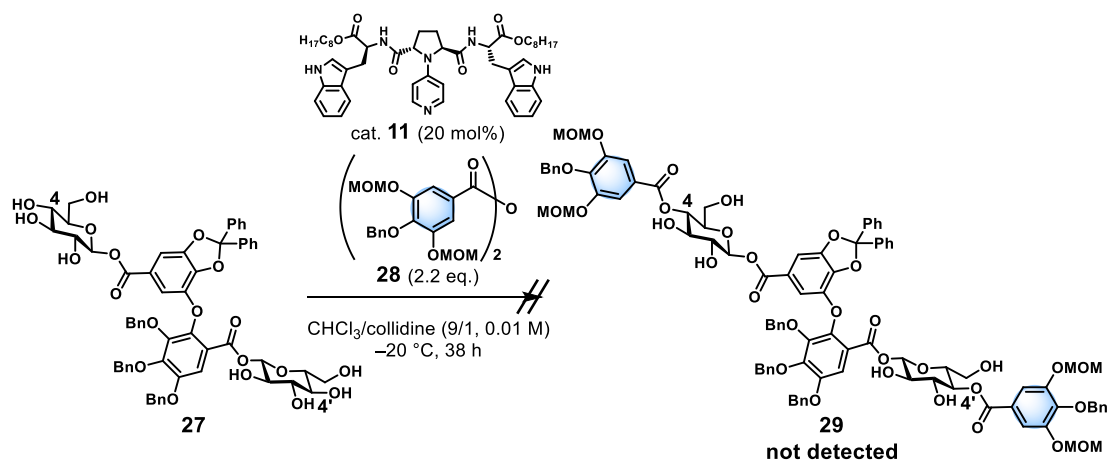
第二節 両方向同時官能基化戦略に基づく連続的位置選択的官能基化法の開発

第一節に示した逆合成解析 (Scheme 2-6) に基づき、ジカルボン酸 **26** に対し二つの D-グルコースを一挙に導入する光延条件 β -選択的ダブルグリコシル化を行った (Scheme 2-7)。ダブルグリコシル化は単量体エラジタンニン tellimagrandin II (**13**) 合成の際と同様の条件⁹を適用することで円滑に進行し、所望のジグリコシド **27** を 62%収率、96%以上の立体選択性で与えた。本反応ではグルコースが 1,4-dioxane に難溶であるため、反応前に粉碎することが重要である。市販のグルコースを乳鉢で粉碎した後、1,4-dioxane を加えて超音波処理することで粉碎前は 1 mm ほどの粒径だった結晶が微粉末となり収率が向上する^{9b}。また、本ダブルグリコシル化はグラムスケールでも再現性良く進行し、収率、立体選択性を損なうことなく所望のジグリコシド **27** を与えた。



Scheme 2-7. 無保護 D-グルコースを用いた β -選択的ダブルグリコシル化①

次に、得られたジグリコシド **27** の二つの 4 位第二級ヒドロキシ基を一挙にアシル化する触媒的 4,4' 位ヒドロキシ基選択的ダブルアシル化を試みたが、単量体エラジタンニン **13** の全合成における最適条件の CHCl₃/collidine (9/1)⁹ では所望のジアシル化体 **29** は殆ど得られなかった (Scheme 2-8)。本結果より、単量体グリコシド **17** と二量体ジグリコシド **27** では 4 位ヒドロキシ基選択的アシル化に対する反応性に大きな差があることが分かった。



Scheme 2-8. 触媒的 4,4' 位第二級ヒドロキシ基選択的ダブルアシル化①

著者は、この原因が二量体基質特有のコンフォメーションに由来すると考え、基質 **27** の分子力場計算を行った。**27** の CHCl_3 溶媒中での最安定配座は、二つのグルコース部位が分子内水素結合により会合した配座となっていることに加え、アグリコン上保護基の芳香環がピラノース環アキシアル C-H 結合との C-H/ π 相互作用²²によりグルコース部位を覆う配座を取っていた (Figure 2-2)。これにより、グルコース部位が立体的に保護されたため目的とする反応が進行しなかったと考え、アグリコン部の保護基を変更することとした。

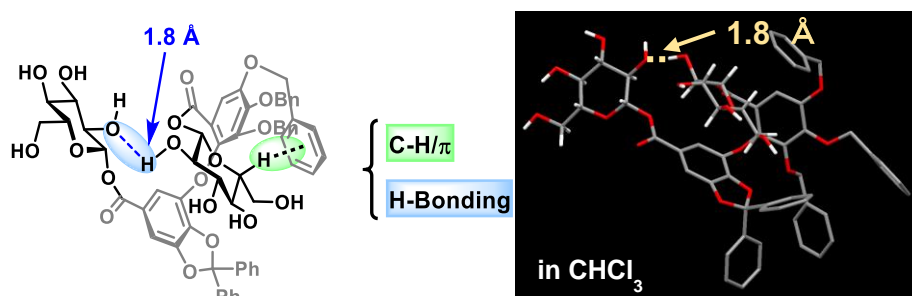
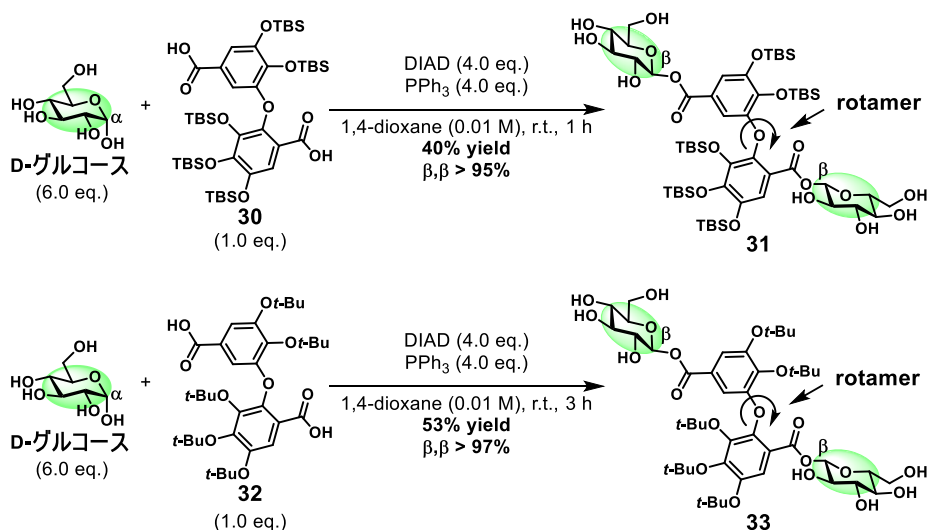


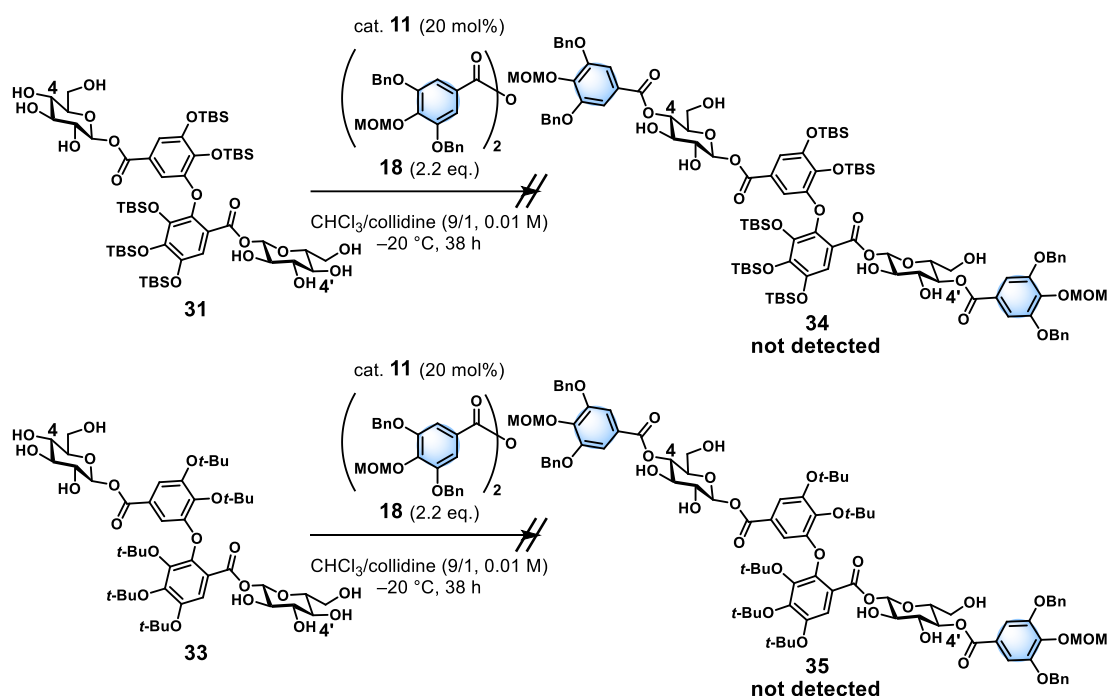
Figure 2-2. ジグリコシド **27** の最安定配座 (MacroModel Ver.9.0 with OPLS2000 Force Field)

先ず、アグリコン部に嵩高い保護基を導入することでグルコース部位同士の分子内会合を阻害する目的で、TBS 基及び *t*-Bu 基を導入したジグリコシド **31** 及び **33** をそれぞれ合成することとした。ジカルボン酸 **30** 及び **32** のダブルグリコシル化は Scheme 2-7 と同様の条件で円滑に進行し、所望のジグリコシド **31** 及び **33** を主生成物として与えたが、興味深いことに両ジグリコシドにおいて回転異性体の存在が確認された (Scheme 2-9)。ジフェニルエーテル構造において C-O 結合の回転異性体が存在する化合物は既に報告例があり²³、**31** 及び **33** の場合はアグリコン部に嵩高い保護基を導入したために対応する C-O 結合周りの回転が抑制されたと考えられる。



Scheme 2-9. 無保護 D-グルコースを用いた β -選択的ダブルグリコシル化②

合成したそれぞれの基質に対して Scheme 2-8 と同様の条件下、触媒的 4,4'位ヒドロキシ基選択的ダブルアシル化の検討を行った (Scheme 2-10)。アグリコン部に TBS 基を有する基質 **31** を用いた場合、アシル化は進行したが位置選択性は発現せず複雑な混合物を与えた。また、アグリコン部に *t*-Bu 基を有する基質 **33** を用いた場合アシル化は進行しなかった。この原因が、アグリコン部の嵩高い保護基により基質への触媒の接近や相互作用が阻害されている点にあると考え、芳香環を持たず、立体的に小さい保護基へ変更することとした。



Scheme 2-10. 触媒的 4,4'位第二級ヒドロキシ基選択的ダブルアシル化②

単量体エラジタンニン合成⁹においてはアグリコン部保護基に MOM 基を利用していたため、同様に MOM 基を有するジグリコシドの合成を検討した (Table 2-1)。Scheme 2-7、2-9 と同様の条件下、ダブルグリコシル化を行うと所望の β,β -ジグリコシド **37** は得られたものの 27% と低収率だった (entry 1)。次に、PPh₃ よりも求核性の高い P(*n*-Bu)₃ を用いアゾ試薬の検討を行ったが、収率の改善は見られなかった (entries 2~4)。反応条件を精査していく内に、アゾ試薬の滴下速度によって収率にばらつきが生じることに気が付き、一滴毎に DIAD の色が完全に消失することを確認しながら滴下することで、62% 収率、95% 以上の立体選択性で所望の β,β -ジグリコシド **37** を再現性良く得ることに成功した (entry 5)。

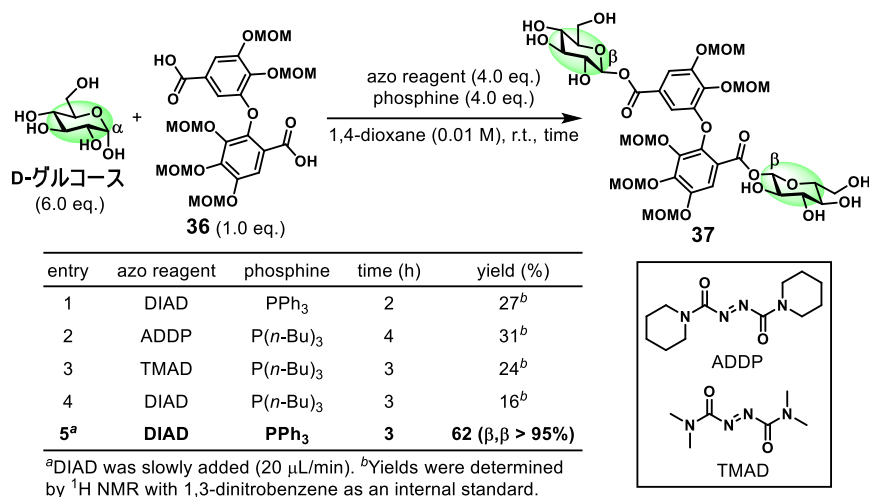
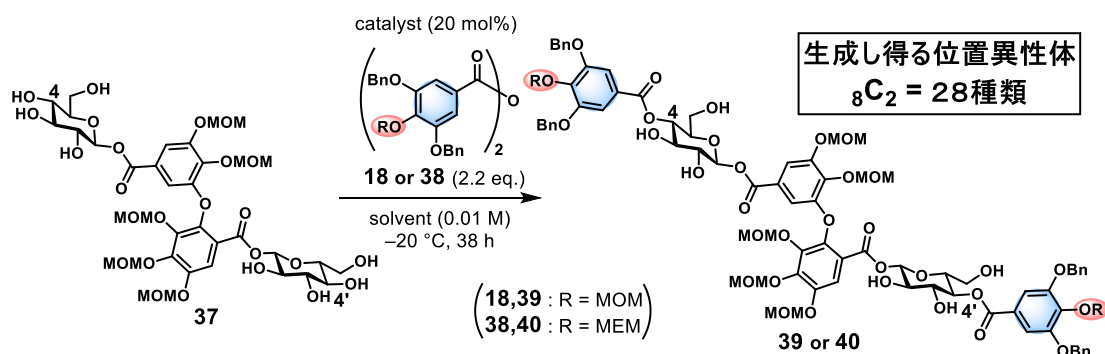


Table 2-1. 無保護 D-グルコースを用いた β-選択的ダブルグリコシル化③

次に、得られたジグリコシド **37** を用いて触媒的 4,4'位ヒドロキシ基選択的ダブルアシル化の検討を行った (Table 2-2)。まず、単量体エラジタンニン合成の際の最適条件⁹を用いたところ、3%と低収率ながら所望の 4,4'-ジアシル化体 **39** を得ることに成功した (entry 1)。所望の化合物が得られたことからアグリコン部の保護基の変更により基質のグルコース部位周りの立体障害が緩和されたと考えられる。一方で、低収率となった原因としては、グルコース部位同士の分子内会合が要因として想定される。**37** の CHCl₃ 溶



entry	R	catalyst	solvent	yield (%)
1	MOM	11	CHCl ₃ /collidine (9/1)	3
2	MOM	11	CHCl ₃ /DMSO/collidine (18/1/1)	14
3	MOM	11	CHCl ₃ /DMF/collidine (18/1/1)	trace
4	MOM	11	CHCl ₃ /DMPU/collidine (18/1/1)	N.D. ^a
5	MOM	11	CHCl ₃ /HMPA/collidine (18/1/1)	<7
6	MOM	11	CHCl ₃ /THF/collidine (18/1/1)	7
7	MOM	11	CHCl ₃ /CH ₃ CN/collidine (18/1/1)	<11
8	MOM	11	CHCl ₃ /HFIP/collidine (18/1/1)	N.D. ^a
9	MOM	11	CH ₂ Cl ₂ /DMSO/collidine (18/1/1)	<12
10	MOM	11	toluene/DMSO/collidine (18/1/1)	N.R. ^b
11	MOM	DMAP	CHCl ₃ /DMSO/collidine (18/1/1)	N.D. ^a
12	MEM	11	CHCl₃/DMSO/collidine (18/1/1)	28

^aNot detected. ^bNo reaction.

Table 2-2. 触媒的 4,4'位第二級ヒドロキシ基選択的ダブルアシル化③

媒中での最安定配座においては、二つのグルコース部位が分子内水素結合により会合した配座となっており、触媒による基質認識を阻害していることが示唆された (Figure 2-3, 左)。一方、高極性溶媒である水中での最安定配座においては、二つのグルコース部位が会合しておらず、二量体でありながら触媒による認識が可能な単量体二分子の様に存在していることが分かった (Figure 2-3, 右)。計算結果より高極性溶媒中では基質の会合は抑制されると考えられるが、本ダブルアシル化では基質-触媒間の多点水素結合が位置選択性発現に重要であるため、低極性溶媒の使用が必須である。所属研究室では CHCl_3 に対する溶解性の低い基質を触媒的位置選択的アシル化に用いる際に、高極性溶媒を溶媒量の 10%程度添加しても位置選択性を大きく損なうことなくアシル化が進行することを報告しており^{20b,c,24}、本ダブルアシル化においても高極性溶媒の添加が問題解決に繋がると考えた。実際に溶媒検討を行った結果、高極性溶媒である DMSO を溶媒量の 5%添加した系において 14%まで収率が向上することが分かった (entry 2)。次に DMSO と同程度の極性を有する溶媒の添加を検討したところ、DMF や DMPU を添加した場合は所望のジアシル化体 **39** が得られず、HMPA を添加した場合も 7%以下に収率が低下した (entries 3~5)。DMSO よりも低極性である THF や CH_3CN を添加した場合、DMSO を用いた場合に比べると収率は低下したものの、それぞれ 7%、11%以下の収率で所望のジアシル化体 **39** を与えた (entries 6,7)。また、アルコール系溶媒として HFIP を添加した場合、目的物 **39** は得られなかった (entry 8)。高極性溶媒を DMSO に固定し、主溶媒を CH_2Cl_2 や toluene に変えた場合も収率の改善は見られず (entries 9,10)、 $\text{CHCl}_3/\text{DMSO}/\text{collidine}$ 系が最適溶媒系であることが分かった (entry 2)。また、entry 2 と同様の条件下 DMAP を触媒として用いると目的物は得られず (entry 11)、触媒 **11** の分子認識によって所望のジアシル化体 **39** が得られることを確認した (entry 2)。更に反応条件を精査した結果、酸無水物上の MOM 基を MEM 基へと変更することで、28%収率でジアシル化体 **40** を得ることに成功し、本条件を最適とした (entry 12)。本ダブルアシル化においては統計学的に位置異性体が 28 種類生成する可能性があり、モノアシル化体や過剰アシル化体を含めると考え得る生成物は無数に存在する。その中から 1 つの生成し難いジアシル化体が位置選択的に得られた点を考慮すると、28%という収率は優れた結果であるといえる。

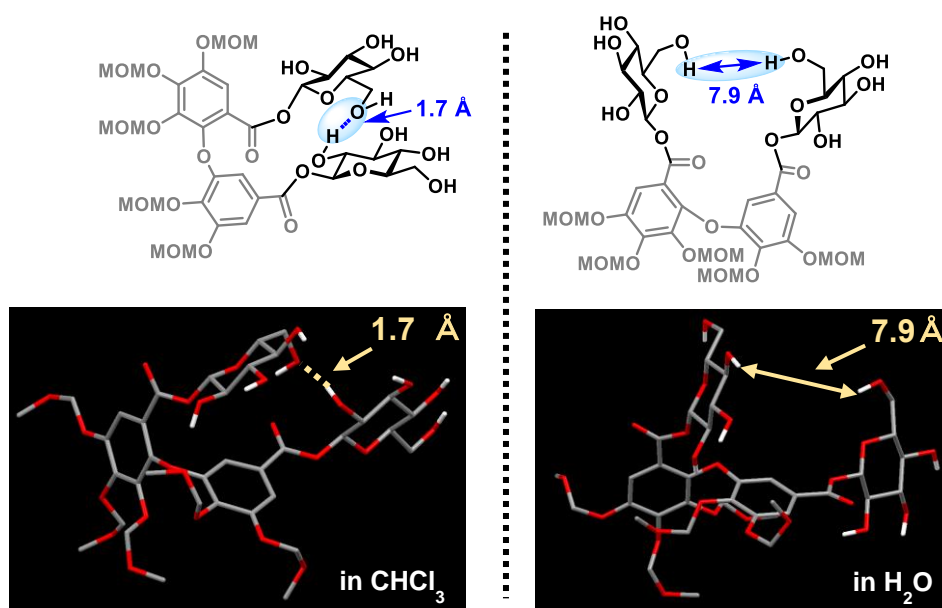
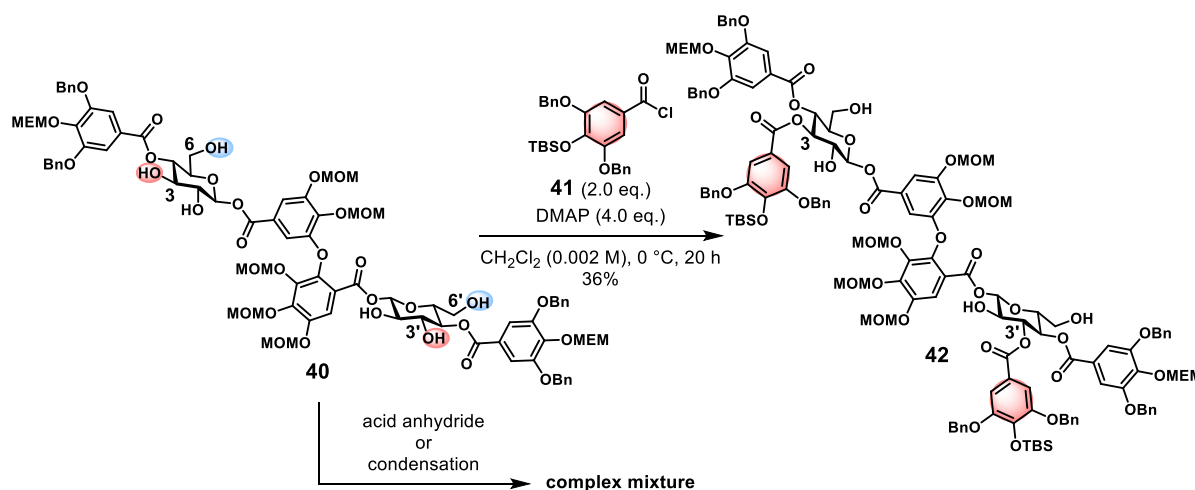


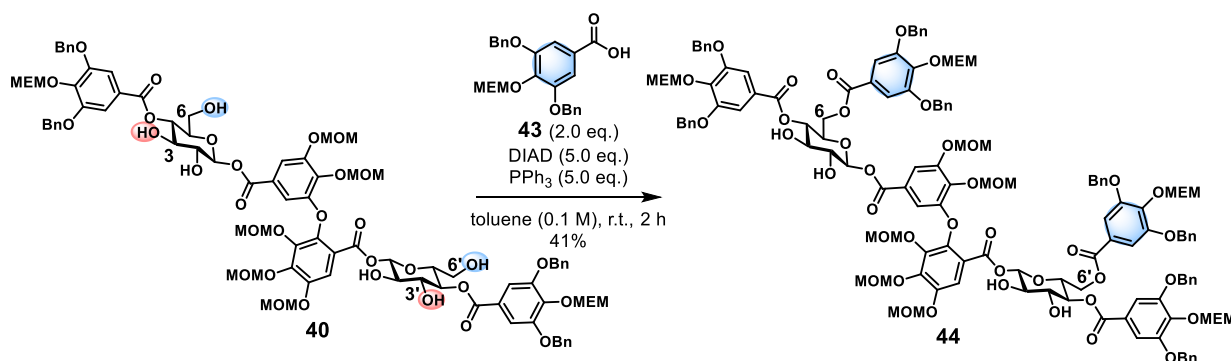
Figure 2-3. ジグリコシド **37** の最安定配座 (MacroModel Ver.9.0 with OPLS2000 Force Field)

次に、得られた 4,4'-ジアシル化体 **40** を用いて二つの 6 位第一級ヒドロキシ基を一挙にアシル化する 6,6'位ヒドロキシ基選択的ダブルアシル化の検討を行った。配糖体の 6 位第一級ヒドロキシ基選択的アシル化法は数多く報告されており²⁵、Albert らは酸クロリドを用いることでオクチル-β-D-グルコースの 6 位第一級ヒドロキシ基選択的アシル化が進行することを報告している^{25d}。そこで、酸クロリド **41** を用い 6,6'位ヒドロキシ基選択的ダブルアシル化を試みたところ、予想に反し 3,3'-ジアシル化体 **42** が主生成物として得られた (Scheme 2-11)。これは、基質特有の特異な分子内水素結合ネットワーク²⁶によりヒドロキシ基の反応性が変化し、3 位第二級ヒドロキシ基の求核性が 6 位第一級ヒドロキシ基よりも高くなったためと考えられる。本来反応性の高い 6,6'位第一級ヒドロキシ基に優先して 3,3'位第二級ヒドロキシ基がアシル化されたことは興味深いのが、coriariin A (**1**) の全合成中間体として 3,3'-ジアシル化体 **42** は不適切であるため、6,6'-ジアシル化体を得るべく酸無水物を用いる条件や縮合条件を検討したが複雑な混合物を与えるのみであった。



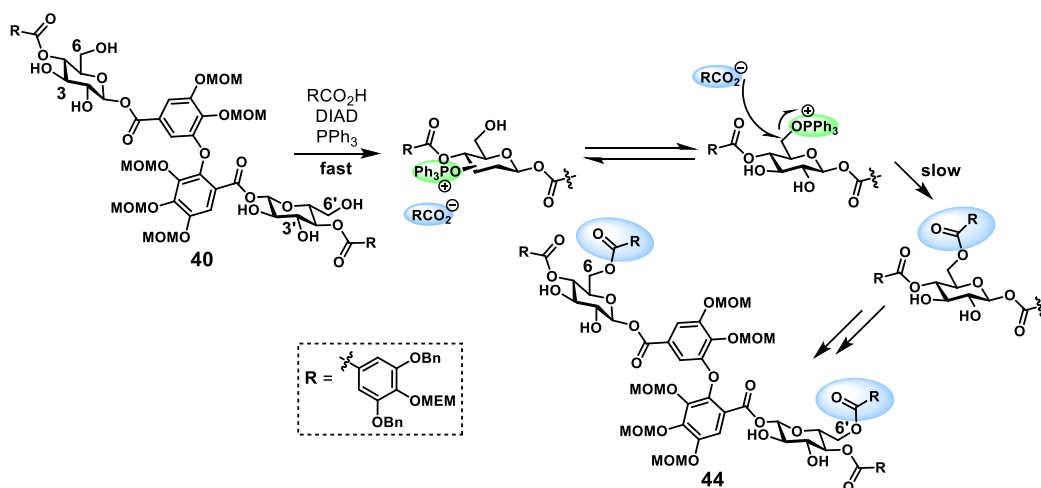
Scheme 2-11. 3,3'位第二級ヒドロキシ基選択的ダブルアシル化

そこで、ヒドロキシ基を求核種ではなく脱離基として利用する光延反応によって問題の解決を図った²⁷。期待通り、6,6'位第一級ヒドロキシ基選択的に反応が進行し、目的物 **44** を主生成物として 41%収率で得ることに成功した (Scheme 2-12)。本ダブルアシル化のメカニズムの概略を Scheme 2-13 に示す^{27a,28}。



Scheme 2-12. 6,6'位第一級ヒドロキシ基選択的ダブルアシル化

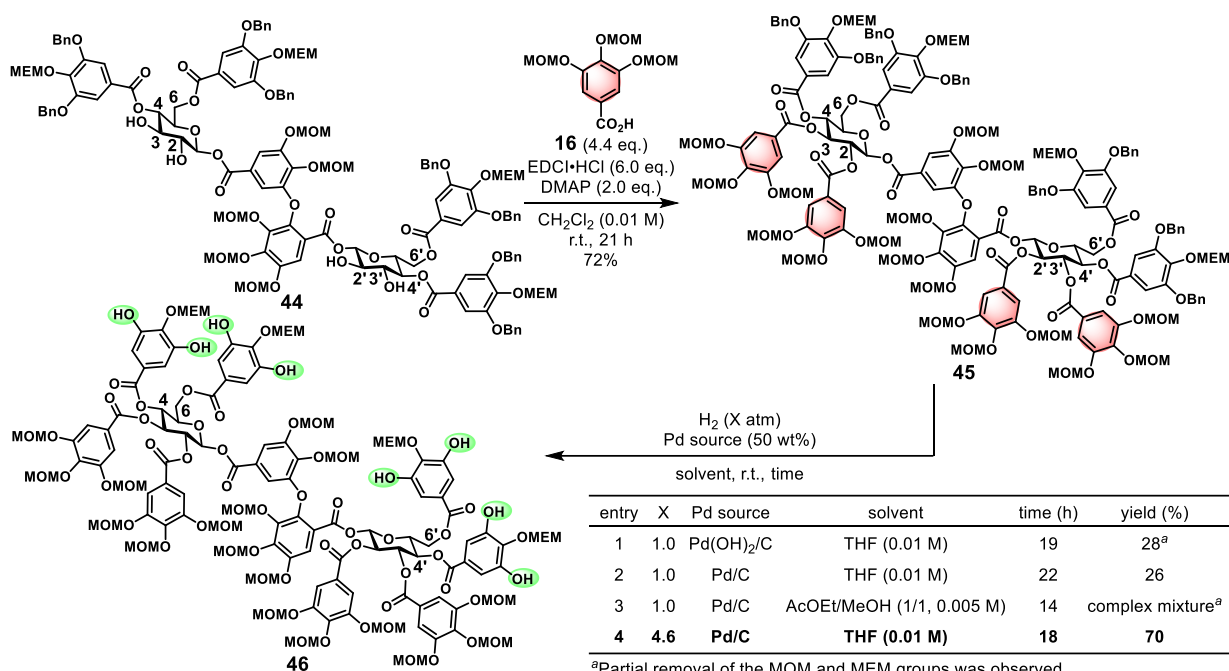
光延反応では、先ずアルコールがオキサホスホニウム中間体に変換されるが、本過程は非常に速いため生じるオキサホスホニウム中間体は位置異性体の平衡混合物になると考えられる。その中で、6位第一級ヒドロキシ基由来のオキサホスホニウム中間体へのカルボキシレート求核攻撃が第二級ヒドロキシ基由来のオキサホスホニウム中間体への求核攻撃より速いため、6,6'位選択性が発現したと考えられる。



Scheme 2-13. 6,6'位第一級ヒドロキシ基選択的ダブルアシル化の推定機構

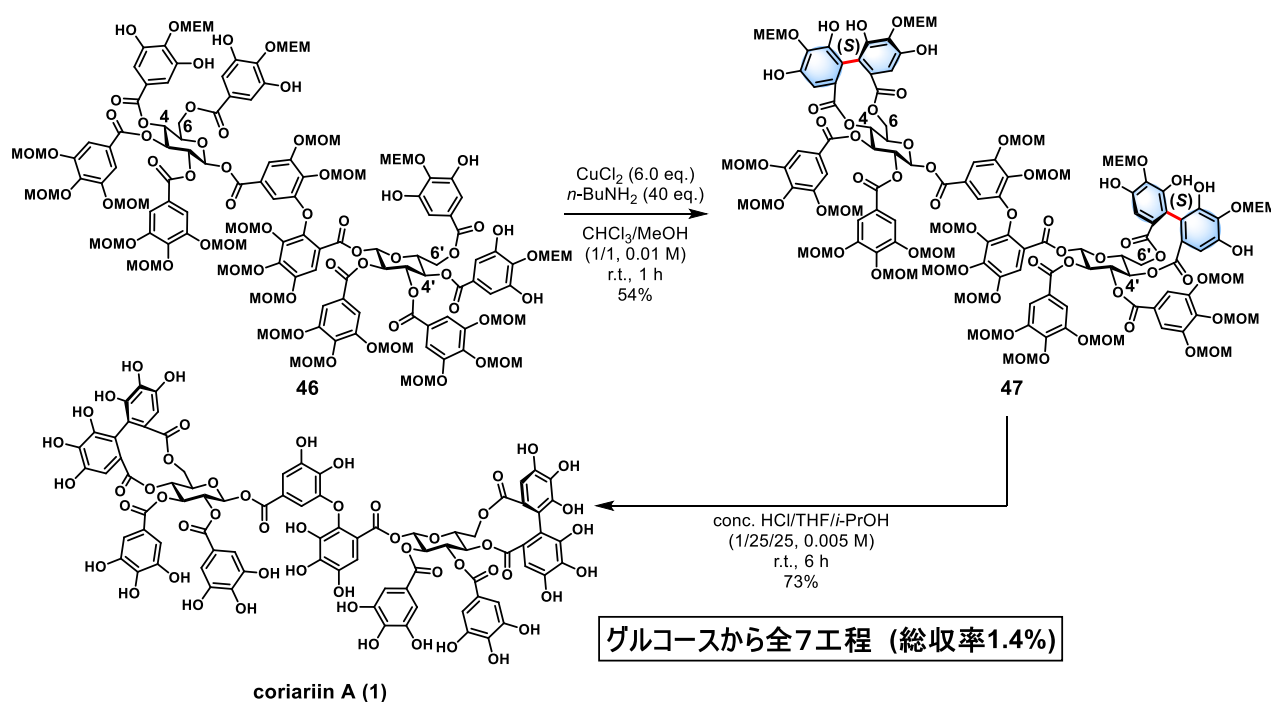
第三節 Coriariin A の全合成

得られた 4,4',6,6'-テトラアシル化体 **44** の全ての遊離ヒドロキシ基に対し、縮合条件により 4,6 位に導入したガロイル基とは異なる保護基を有するガロイル基を導入することで、所望のオクタアシル化体 **45** を 72%収率で得た (Scheme 2-14)。次に、接触水素化条件による Bn 基の除去を検討した。先ず、THF 溶媒中 Pd(OH)₂/C を用いて接触水素化を行ったところ、所望のダブルカップリング前駆体 **46** が 28%収率で得られたが、MOM 基又は MEM 基の分解が併発した (Scheme 2-14, entry 1)。より温和な条件として Pd/C を用いたところ、MOM 基及び MEM 基の分解は進行せず、目的物 **46** が 26%収率で得られた (entry 2)。そこで Pd/C を用い、溶媒検討を行ったところ AcOEt/MeOH 溶媒系では予想に反して目的物は得られず、MOM 基及び MEM 基の分解により複雑な混合物を与えた (entry 3)。MOM 基及び MEM 基の分解が起こらない entry 2 の条件を加圧条件下で行うと、保護基の分解を併発することなく Bn 基の除去が加速され、70%収率で所望のダブルカップリング前駆体 **46** を得ることに成功した (entry 4)。



Scheme 2-14. ダブルカップリング前駆体 **46** の合成

得られたダブルカップリング前駆体 **46** に対し、山田らの報告^{8,21}を参考に $\text{CuCl}_2-n\text{-BuNH}_2$ を作用させるとフェノールの酸化的カップリングが望みの位置で進行し、ダブルカップリング体 **47** を 54%収率で単一のジアステレオマーとして得た (Scheme 2-15)。ジアステレオ選択性においては糖のキラリティが軸性不斉に転写され、より熱力学的に安定な異性体が生じたと考えられる^{8a,b,d,e}。最後に、塩酸を用いて全ての MOM 基及び MEM 基を除去することでグルコースから全 7 工程、総収率 1.4%で coriariin A (**1**) の全合成を達成した。



Scheme 2-15. Coriariin A (**1**) の全合成

第三章 3,4-HHDP 型エラジタンニン cercidinin A の全合成

第一節 研究背景と著者の研究方針

Cercidinin A は 1989 年に西岡らによってカツラ (学名: *Cercidiphyllum japonicum* SIEB. et ZUCC.) の樹皮から単離されたエラジタンニンで、単離、構造決定が報告された当初は D-グルコースの 2,3 位ヒドロキシ基上に (R)-HHDP 基を有する 1,4,6-tri-O-galloyl-2,3-(R)-HHDP-β-D-glucose (**48**) であるとされていた (Figure 3-1)^{13a}。しかし、1998 年に Khanbabaee らが提唱構造 **48** の合成を行ったところ、合成した化合物のスペクトルデータ等が報告された天然物のデータと一致せず、cercidinin A の構造訂正が必要であると報告した²⁹。Khanbabaee らの報告を受けて 2001 年に河野、西岡らは cercidinin A の構造を D-グルコースの 3,4 位ヒドロキシ基上に (R)-HHDP 基を有する 1,2,6-tri-O-galloyl-3,4-(R)-HHDP-β-D-glucose (**49**) に訂正した (Figure 3-1)^{13b}。3,4-HHDP 基を有するエラジタンニンが単離されたのは、cercidinin A が初めてである³⁰。2013 年に山田らが提唱構造 **49** の全合成を達成し、cercidinin A の構造が確定した^{8e}。

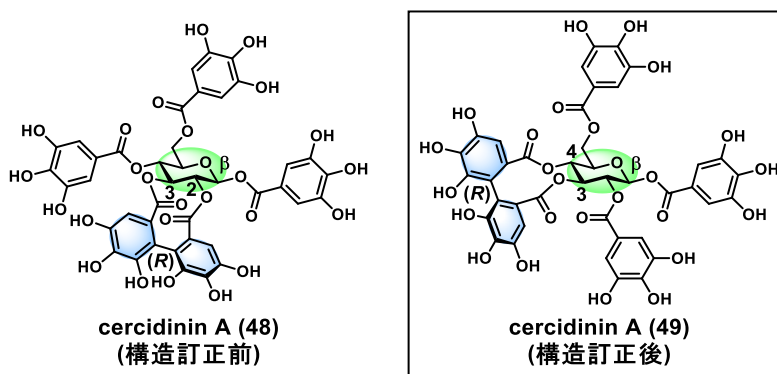
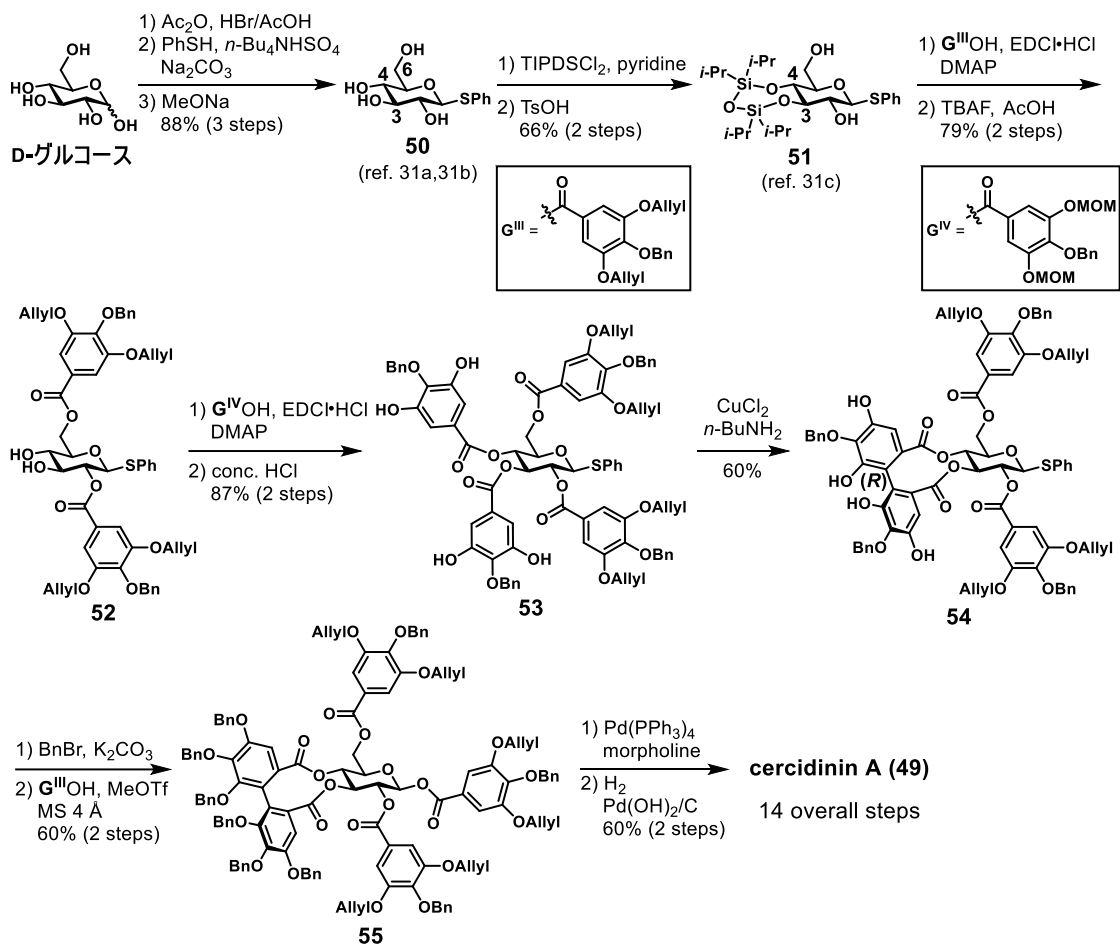
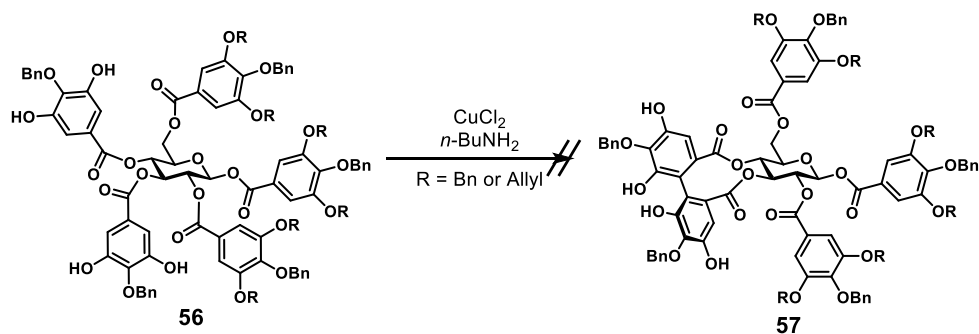


Figure 3-1. Cercidinin A の化学構造

山田らによる全合成 (Scheme 3-1) では、先ず 3 工程で無保護グルコースのアノマー位に活性化基を導入した **50** へと導き^{31a,b}、TIPDS 基で 4,6 位ヒドロキシ基を保護した後 3,4 位ヒドロキシ基へと分子内転位させることで **51** とした^{31c}。次に 4 工程をかけて保護基の除去と所望のガロイル基 (G^{III} , G^{IV}) の導入を順次行うことで酸化的カップリング前駆体 **53** へと導いた後、3,4-HHDP 基の構築及び立体選択的グリコシル化によるアノマー位へのガロイル基の導入により、全 14 工程で **49** の全合成が達成された。著者の所属研究室での全合成を含め、殆どのエラジタンニン類の全合成ではグルコース上のヒドロキシ基に必要なガロイル基をすべて導入した後に HHDP 基の構築を行うが、山田らによる **49** の全合成ではアノマー位のガロイル基を HHDP 基の構築後に導入している。これは D-グルコース上の全てのヒドロキシ基がガロイル基で置換された PGG 誘導体 **56** に対する酸化的カップリングが進行しなかったためと記載されている (Scheme 3-2)^{8e}。一方、PGG はエラジタンニン類の重要な生合成中間体であり^{1a,5}、生合成的観点からみて PGG 誘導体に対して酸化的カップリングが進行する条件は存在し得ると考えられる。著者は、無保護グルコースの連続的位置選択的官能基化戦略に基づき、PGG 誘導体を経由する経路により短段階且つ直線的な **49** の全合成が可能と考え、本全合成研究に取り組むこととした。

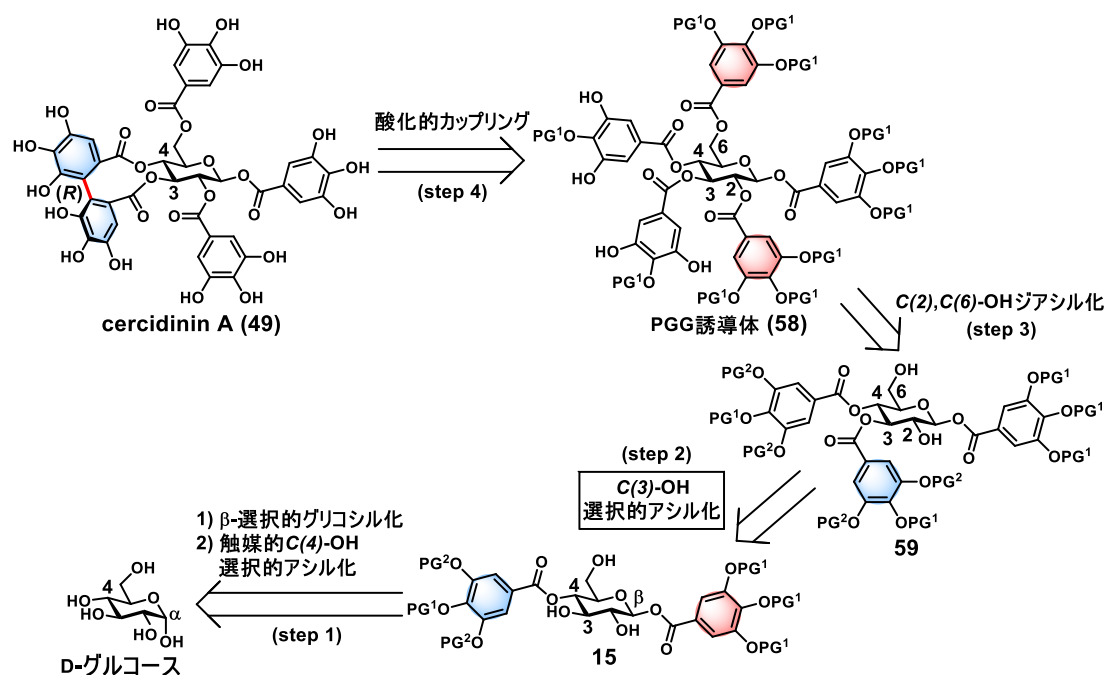


Scheme 3-1. 山田らによる cercidin A (49) の全合成



Scheme 3-2. 山田らによる 3,4-HHDP 基構築の予備的実験

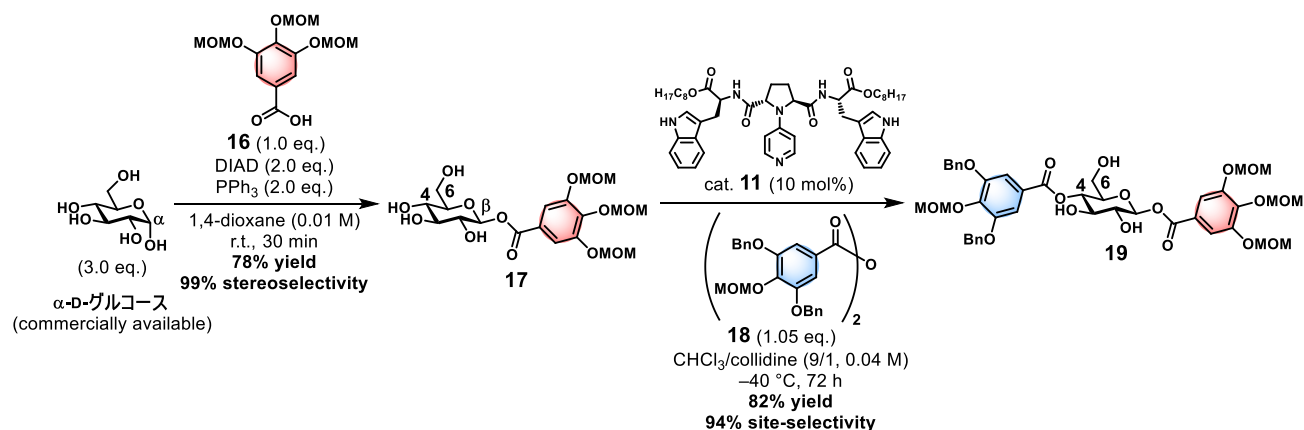
著者は、無保護 D-グルコースのヒドロキシ基を一切保護することなく順次位置選択的に官能基化することで、PGG 誘導体 **58** へと導いた後、酸化のカップリングによって HHDP 基を構築することで cercidin A (**49**) の全合成が可能と考え、本全合成研究に着手した。Scheme 3-3 に逆合成解析を示す。まず、所属研究室で既に報告している手法⁹により、1,4-ジアシルグリコシド **15** を得る (step 1)。**15** から **58** への変換は、新たに 3 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化法を開発することで、4 位ヒドロキシ基に導入したガロイル基と同じガロイル基を 3 位ヒドロキシ基へと導入した後 (step 2)、2,6 位ヒドロキシ基に 3,4 位ヒドロキシ基に導入したガロイル基とは保護基の異なるガロイル基を導入することで行うこととし (step 3)、HHDP 基は遊離したフェノール性ヒドロキシ基を有するガロイル基間のジアステレオ選択的酸化のカップリングにより構築できるものとした (step 4)。



Scheme 3-3. Cercidin A (**49**) の逆合成解析

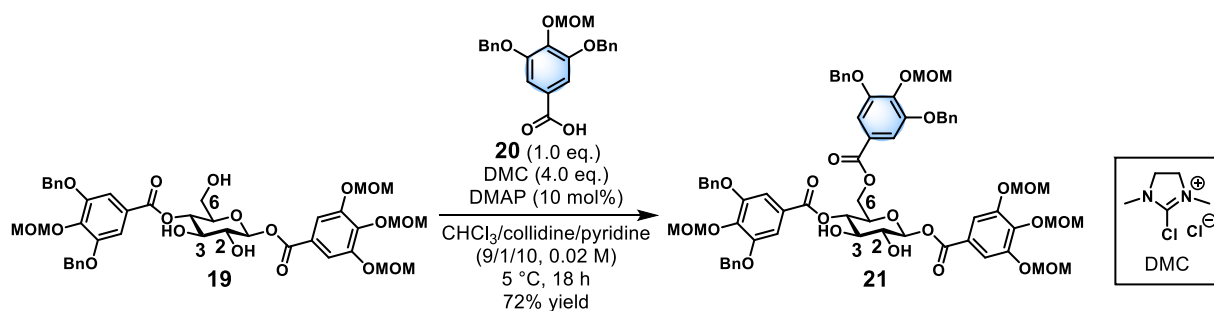
第二節 1,4-ジアシルグリコシドの3位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化法の開発

第一節に示した逆合成解析 (Scheme 3-3) に基づき、無保護 D-グルコースを用いた光延条件 β -選択的グリコシル化により β -グリコシド **17** を 78%収率、99%の立体選択性で得た後、触媒の4位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化により所望の1,4-ジアシルグリコシド **19** を 82%収率で得た (Scheme 3-4)⁹。



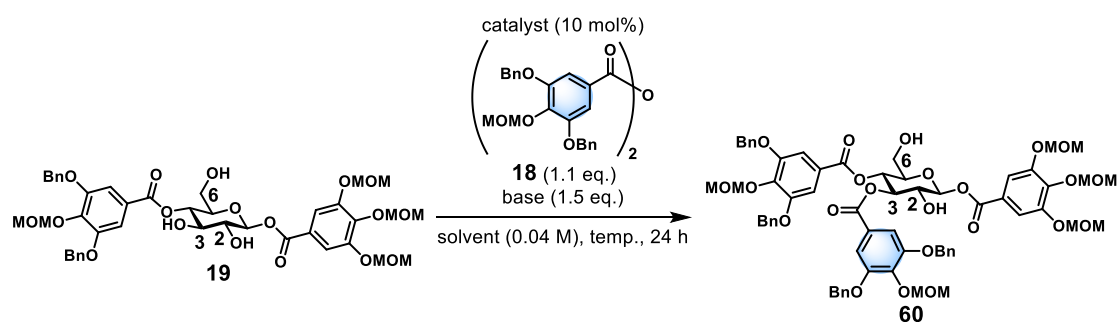
Scheme 3-4. 1,4-ジアシルグリコシド **19** の合成

所属研究室では、これまでに tellimagranidin II (**13**) などのグルコース 4,6 位或いは 2,3 位ヒドロキシ基上に HHDP 基を有するエラジタンニン類のみを合成ターゲットとしてきた⁹。これは 1,4-ジアシルグリコシド **19** が有する三つの遊離ヒドロキシ基のうち、6 位第一級ヒドロキシ基を他の第二級ヒドロキシ基と区別し、位置選択的にアシル化することが比較的容易と考えたからである。実際、DMC を用いた縮合条件により 1,4-ジアシルグリコシドの 6 位第一級ヒドロキシ基選択的アシル化が可能であることを所属研究室で既に報告している (Scheme 3-5)⁹。



Scheme 3-5. 1,4-ジアシルグリコシド **19** の 6 位第一級ヒドロキシ基選択的アシル化

一方、著者はアシル化剤として酸無水物 **18**、求核触媒として DMAP、塩基として collidine を用い、CHCl₃ 溶媒中、-20 °C でアシル化を行うことで低選択性ながら所望の 3-アシル化体 **60** が主生成物として 37% 収率で得られることを見出した (Table 3-1, entry 1)。他の求核触媒として NMI³² を用いた場合、アシル化は殆ど進行しなかった (entry 2)。また、DBU³³、TBD³⁴ を求核触媒として用いた場合もアシル化は進行せず、原料の分解が見られるのみであった (entries 3,4)。グリコシド **17** の触媒的 4 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化で用いた触媒 **11** を使用した場合、2-アシル化体が主生成物として 25% 収率で得られ、3 位選択性は 30% であった (entry 5)。そこで DMAP を最適触媒とし、塩基の検討を行った。塩基を芳香族アミンの collidine から脂肪族アミンの DIPEA、PEMP、NMM に変えた場合、収率及び位置選択性はほとんど変化しなかった (entries 6~8)。一方、DMAP を求核触媒且つ塩基として用いた場合、64% に位置選択性が向上した (entry 9)。次に DMAP を求核触媒且つ塩基として用い、溶媒効果を確認したところ CH₂Cl₂ や



entry	catalyst	base	solvent	temp. (°C)	yield (%) ^a					3-O-selectivity (%)
					site-2	site-3 (60)	site-6	recovery	others	
1	DMAP	collidine	CHCl ₃	-20	27	37	0	30	5	58
2	NMI	collidine	CHCl ₃	-20	<1	<1	0	98	0	—
3	DBU	collidine	CHCl ₃	-20	0	0	0	87	12	—
4	TBD	collidine	CHCl ₃	-20	0	0	0	52	29	—
5	11	collidine	CHCl ₃	-20	25	12	3	58	0	30
6	DMAP	DIPEA	CHCl ₃	-20	27	39	0	11	23	59
7	DMAP	PEMP	CHCl ₃	-20	26	39	0	13	20	60
8	DMAP	NMM	CHCl ₃	-20	28	41	0	10	13	59
9	—	DMAP	CHCl ₃	-20	22	41	1	18	17	64
10	—	DMAP	CH ₂ Cl ₂	-20	24	20	5	24	23	41
11	—	DMAP	toluene	-20	21	23	<1	32	23	52
12	—	DMAP	THF	-20	15	18	2	26	29	51
13	—	DMAP	DMF	-20	11	3	10	40	30	13
14	—	DMAP	pyridine	-20	13	7	9	39	31	24
15	—	DMAP	CHCl ₃	-40	20	40	1	16	23	66
16	—	DMAP	CHCl₃	-60	16^b	41^c	1	19	20	71
17	—	PPY	CHCl ₃	-60	15	36	3	22	21	67

^aYields were determined by ¹H NMR with 1,3-dinitrobenzene as an internal standard. ^bThe isolated yield was 14%.

^cThe isolated yield was 38%.

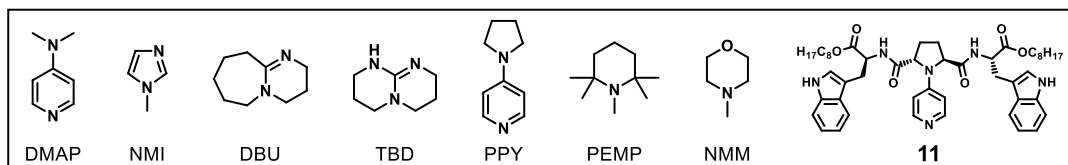
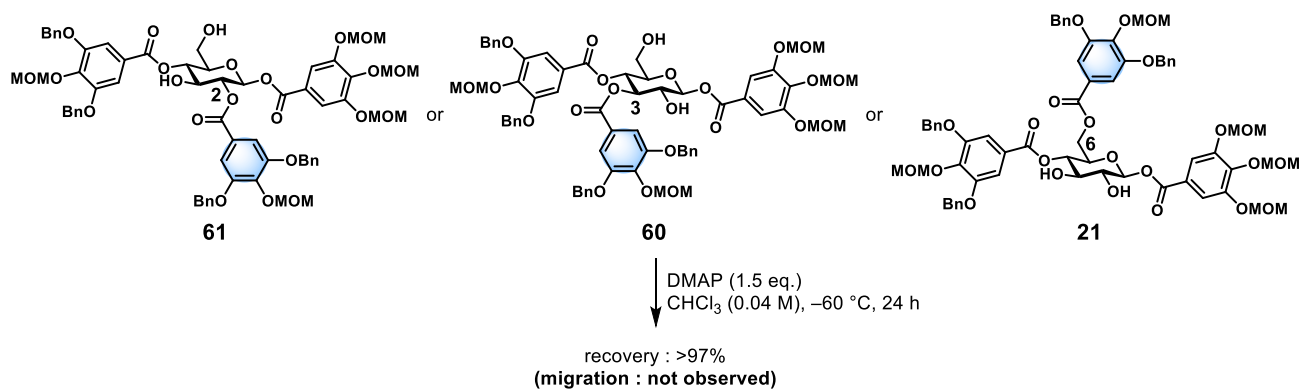


Table 3-1. 1,4-ジアシルグリコシド **19** の 3 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化

toluene、THF 等の比較的低極性の溶媒を用いた場合、CHCl₃ の場合と比べて収率及び位置選択性は低下したが 6 位第一級ヒドロキシ基でのアシル化は殆ど観測されなかった (entries 10~12)。一方、DMF や pyridine 等の高極性溶媒を用いた場合は CHCl₃ の場合と比べて収率及び位置選択性が大きく低下し、6-アシル化体 **21** の生成も確認された (entries 13,14)。上記の検討で最も良い結果を与えた entry 9 の条件において、温度を下げることで位置選択性が向上し (entries 15,16)、-60 °C では 41% 収率、71% の位置選択性で所望の 3-アシル化体 **60** を得ることに成功した (entry 16)。また、アシル化において DMAP よりも高活性であることが知られている PPY³⁵ を用いた場合、予想に反して収率及び位置選択性の改善は見られなかった (entry 17)。

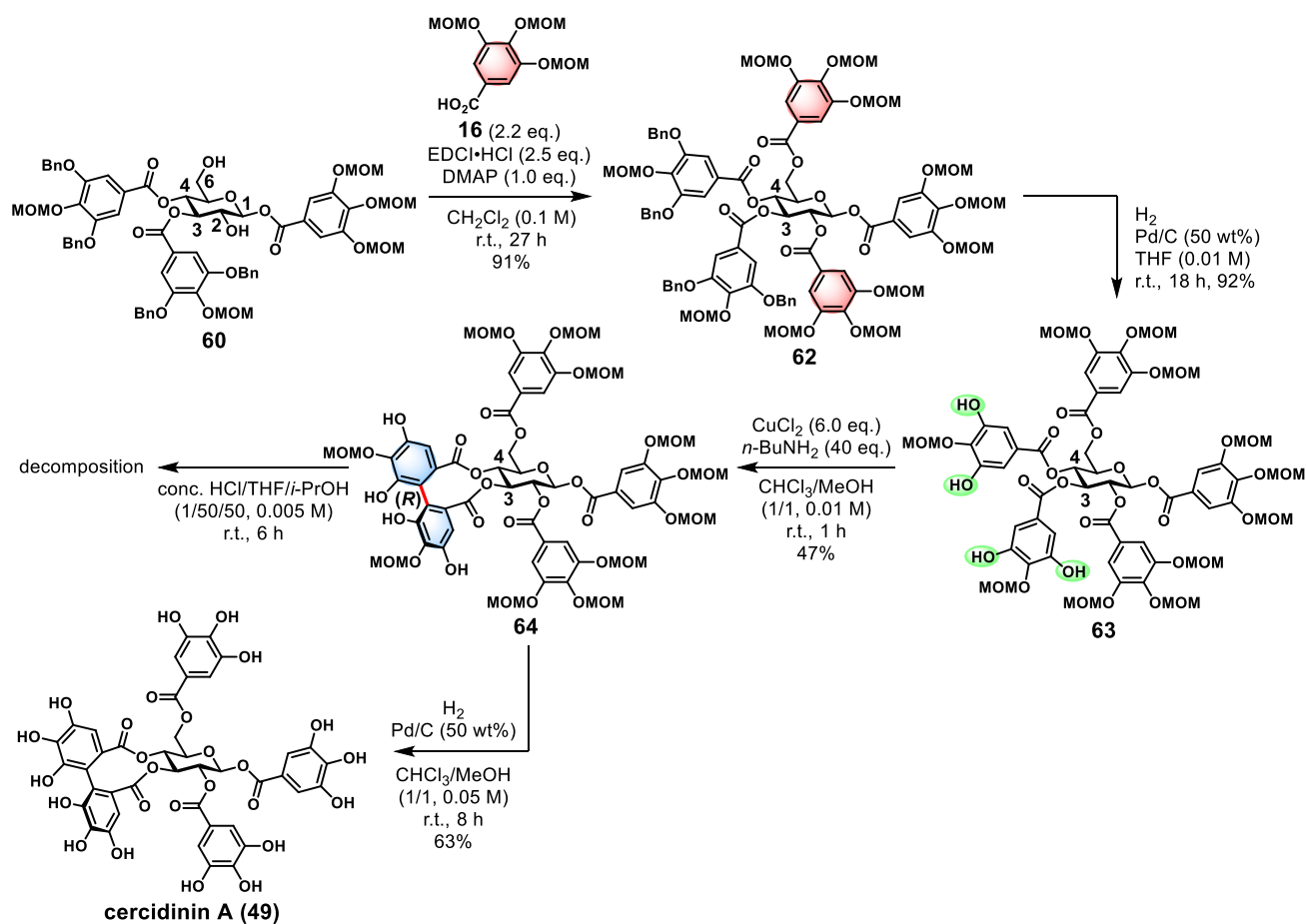
次に、本アシル化における生成物が速度論的生成物か熱力学的生成物かを明らかにすべく、アシル化反応条件下における各生成物の分子内アシル転位³⁶の有無を確認した。本反応におけるモノアシル化体三種類を単離精製後、酸無水物を除いた 3 位ヒドロキシ基選択的アシル化条件にそれぞれのモノアシル化体 **21**、**60**、**61** を付したところ、全ての場合において 97% 以上の原料が回収され、分子内アシル転位は観測されなかった (Scheme 3-6)。本結果より、3 位ヒドロキシ基選択的アシル化における生成物は速度論的生成物であることが示された。Table 3-1 の溶媒検討の結果 (entries 9~14) と合わせて考えると本アシル化において、第一級ヒドロキシ基よりも第二級ヒドロキシ基でのアシル化の方が有利という予想外の結果が観察されたのは、グリコシド **19** の 4 位ヒドロキシ基がアシル基によって保護されていることにより基質の分子内水素結合ネットワークが変化したためと考えられる²⁶。



Scheme 3-6. 3 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化における分子内アシル転位の有無

第三節 Cercidin A の全合成

連続的位置選択的官能基化により、グルコース上の 3,4 位ヒドロキシ基を他のヒドロキシ基と区別し、所望のアシル化体 **60** を得ることができたため、全合成の検討を進めた。1,3,4-トリアシルグリコシド **60** の二つの遊離ヒドロキシ基に対し、アノマー位に導入したガロイル基と同じ保護基を有するガロイル基を縮合条件により導入した後、THF 溶媒中 Pd/C を用いた接触水素化反応によって Bn 基を除去し、酸化的カップリング前駆体である PGG 誘導体 **63** へと導いた (Scheme 3-7)。山田らは PGG 誘導体 **56** に対する CuCl_2 -*n*-BuNH₂ 錯体を用いた酸化的カップリングは進行しないと報告しているが (Scheme 3-2)^{8e}、PGG 誘導体 **63** を CuCl_2 -*n*-BuNH₂ 錯体で処理すると、所望のカップリング体 **64** が 47%収率且つ単一のジアステレオマーとして得られた。著者が合成した PGG 誘導体 **63** と山田らが合成した PGG 誘導体 **56** において、異なるのはガロイル基上の保護基のみである。MOM 基は Bn 基よりも立体的に小さく、酸化的カップリング時の立体障害は著者が合成した PGG 誘導体 **63** の方が **56** の場合に比べて小さくなるため、**63** に対する酸化的カップリング反応がスムーズに進行したと推察される。また、ジアステレオ選択性に関しては他のエラジタンニン類の全合成の際と同様、糖のキラリティが効率的に軸性不斉に転写されたと考えられる^{8a,b,d,e}。



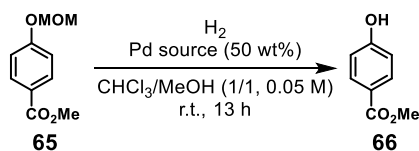
グルコースから全7工程 (総収率6.0%)

Scheme 3-7. Cercidin A (49) の全合成

最後の MOM 基の除去においては基質 **64** が酸性条件に不安定であったため、検討を要した。これまでに所属研究室で合成されてきたエラジタンニン類の最終脱保護では、ガロイルエステルが加水分解されることなくフェノール性ヒドロキシ基上 MOM 基を除去するために、*conc.* HCl/THF/*i*-PrOH (1/50/50) という温和な条件が用いられてきた⁹。しかし、**cercidin A (49)** を得るための最終脱保護に本条件を適用すると、予想に反して目的物は得られず、複雑な混合物を与えるのみであった。本条件よりも更に温和な脱保護条件を検討する際に、**coriarin A (1)** の全合成における接触水素化反応で Bn 基と共に MOM 基の除去が進行する条件があったことに着目した (Scheme 2-14)。MOM 基の除去が最も速かったのは、水素雰囲気下、AcOEt/MeOH 溶媒中で Pd/C を用いた場合であったため、水素雰囲気下、CHCl₃/MeOH (1/1) 溶媒中で Pd/C を用いたところ、ガロイルエステルの加水分解は観測されず、**49** を 63%収率で得ることに成功した。これにより、グルコースから全 7 工程、総収率 6.0%で **49** の全合成を達成した³⁷。

第四節 接触水素化条件における MOM 基の除去

Cercidin A (49) の最終脱保護では、接触水素化条件で MOM 基の除去を行ったが、接触水素化条件での Bn 系保護基以外の除去は、以前にいくつか報告されている。2001 年に Kaisalo らは、接触水素化条件で THP 基が除去されることを報告しており、Pd/C 中に微量に含まれる HCl が反応活性種であると述べている³⁸。また、2003 年に佐治木、廣田らは接触水素化条件で Pd/C の製造会社及び H₂ の有無によって溶液中の pH が異なることを報告しており、H₂ 存在下で溶媒の pH が低下することで酸触媒による TES 基の除去が進行することを報告している³⁹。著者は、今回の MOM 基の除去法においても製造会社による Pd 源依存性があるか、また H₂ の必要性があるかを確認すべく、MOM 保護体 65 を用いてモデル実験を行った。その結果、H₂ 雰囲気下では用いる Pd 源や製造会社によって収率にばらつきが生じるものの、どの Pd 源を用いても MOM 基の除去が進行することが分かった (Table 3-2, entries 1~3)。一方、H₂ を用いない条件では MOM 基の除去が進行せず、H₂ が必須であることが分かった (entry 4)。以上の結果より、本反応も Kaisalo、佐治木らの報告と同様の傾向があるものの、Kaisalo らはフェノール性ヒドロキシ基上 MOM 基の除去が THP 基の除去と同様の条件下では進行しないことを報告しており³⁸、今回初めて MOM 基を除去する接触水素化条件を見出すことができた。



entry	Pd source	supplier	Product No.	yield (%) ^b	recovery (%) ^b
1	Pd/C, type PE (Pd 10%)	N. E. CHEMCAT	163-27041	19	73
2	Pd/C (Pd 10%)	Wako	163-15272	42	53
3	Pd(OH) ₂ /C (Pd 20%)	Sigma-Aldrich	212911-10G	38	54
4 ^a	Pd/C, type PE (Pd 10%)	N. E. CHEMCAT	163-27041	0	93

^aWithout H₂. ^bYields were determined by ¹H NMR with 1,3-dinitrobenzene as an internal standard.

Table 3-2. 接触水素化条件における MOM 基の除去に関するモデル実験

第四章 3,6-HHDP 型エラジタンニン punicafolin 及び macaranganin の全合成

第一節 研究背景と著者の研究方針

Punicafolin (**67**) は 1985 年に西岡らによってザクロ (学名: *Punica granatum*) の葉から単離された¹⁴、HT1080 細胞の侵襲阻害活性 (IC_{50} : 4.2 μ M)⁴⁰ を有するエラジタンニンで、グルコース 3,6 位ヒドロキシ基上に (*R*)-HHDP 基を有している (Figure 4-1)。また、天然には **67** と HHDP 基の立体化学のみが異なる macaranganin (**68**) というエラジタンニンも存在し、1990 年に同じく西岡らによってオオバギ [学名: *Macaranga tanarius* (L.) MUELL. et ARG.] の葉から単離、構造決定され¹⁵、プロリルエンドペプチダーゼ阻害活性 (IC_{50} : 43 nM)⁴¹ を有していることが知られている。これらの天然物はグルコース 3,6 位ヒドロキシ基上に HHDP 基を有しており、HHDP 基を構成しているガロイル基同士がピラノース環の隣接するヒドロキシ基上にないため、ピラノース環上の置換基が全てエカトリアル配置の ⁴C₁ 配座 (Scheme 1-1, 右四角囲み) を取れず、アキシャルリッチな ¹C₄ 配座 (Scheme 1-1, 左四角囲み) 或いは舟型配座を取っている^{5a}。

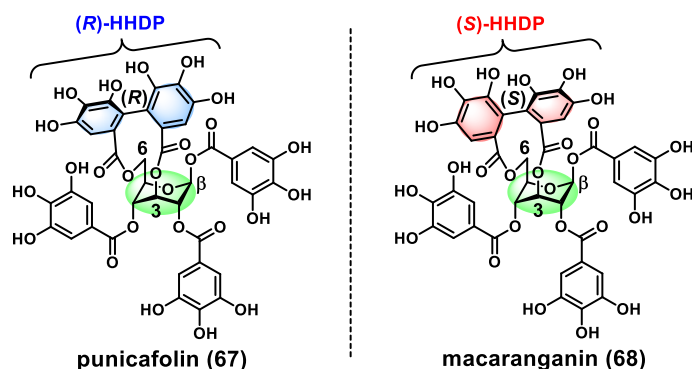
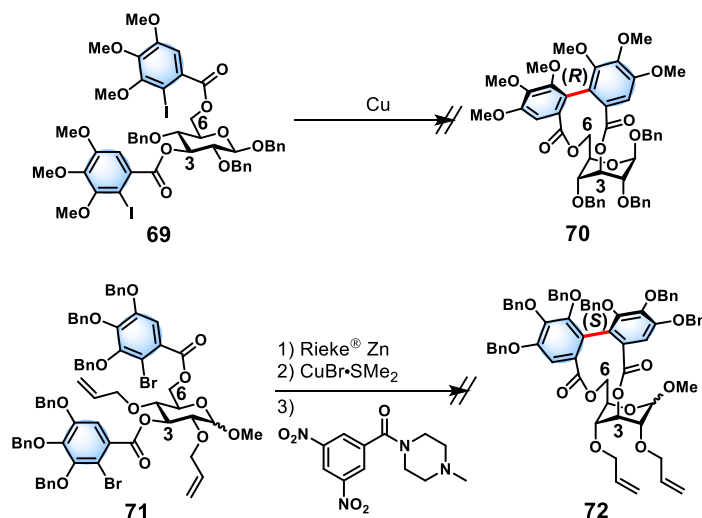


Figure 4-1. Punicafolin (**67**) 及び macaranganin (**68**) の化学構造

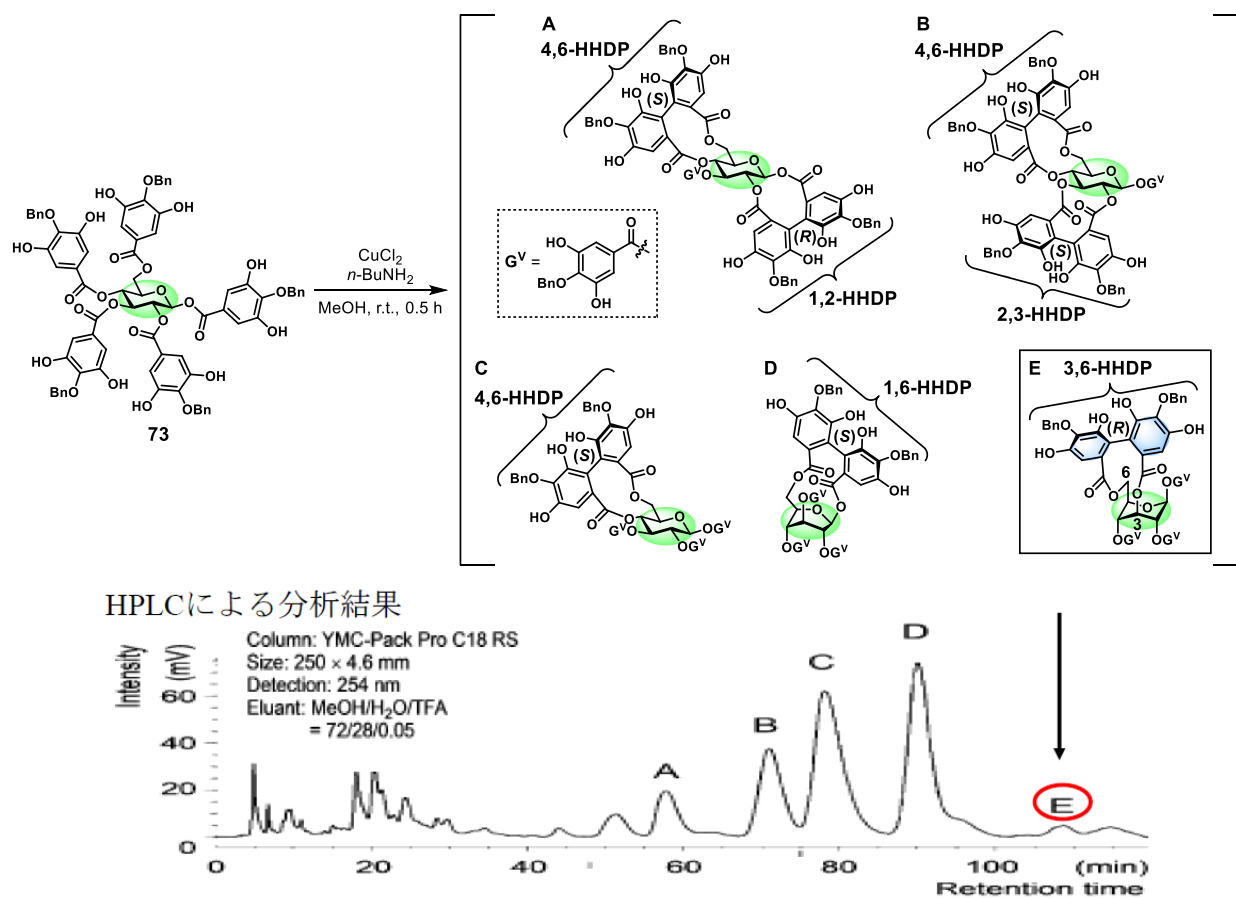
¹C₄/B 配座 (¹C₄ 配座或いは舟型配座を有する化合物の配座の総称) を取っている 3,6-HHDP 型エラジタンニン類の全合成には、ピラノース環の環反転を伴ったガロイル基間のカップリングによる HHDP 基の



Scheme 4-1. 3,6-HHDP 基構築への試み

構築が必要と考えられるが、環反転を伴ったカップリングは環反転によって生じる配座異性体の存在比率が極めて少ないために困難と予想される。Reilly らは、様々なアルドピラノース類における各配座異性体間のエネルギー差を DFT 計算により算出している⁴²。Reilly らの報告によると、β-D-グルコースの最安定配座である⁴C₁配座と準安定配座であるねじれ舟型配座のエネルギー差は 6.51 kcal/mol で、⁴C₁配座と¹C₄配座のエネルギー差は 8.58 kcal/mol である。以上の計算結果を考慮すると、3,6-HHDP 基の構築には反応系中に殆ど存在しない配座異性体からのカップリングを進行させる必要がある。実際に 3,6-HHDP 基の構築に挑戦し、カップリングが進行しないことを確認したという報告例もある。2004 年に山田らは、ベンゼン環上カルボニル基のオルト位にヨウ素を導入したガロイル基をグルコース 3,6 位ヒドロキシ基上に有する基質 **69** に対する Ullmann カップリングを試みたが、所望のカップリング反応は進行しなかったと報告している (Scheme 4-1, 上)⁴³。また、2009 年に Spring らは、ベンゼン環上カルボニル基のオルト位に臭素を導入したガロイル基をグルコース 3,6 位ヒドロキシ基上に有する基質 **71** に対して亜鉛、臭化銅、酸化剤を用いる段階的なカップリングを試みたが、カップリング体 **72** は得られず臭素から水素への還元が進行するのみと報告している (Scheme 4-1, 下)⁴⁴。

ピラノース環の環反転を伴った酸化のカップリングに唯一成功した例として、2017 年に山田らが報告した PGG 誘導体に対するランダムな酸化のカップリング反応があげられる (Figure 4-2)⁴⁵。山田らはベン

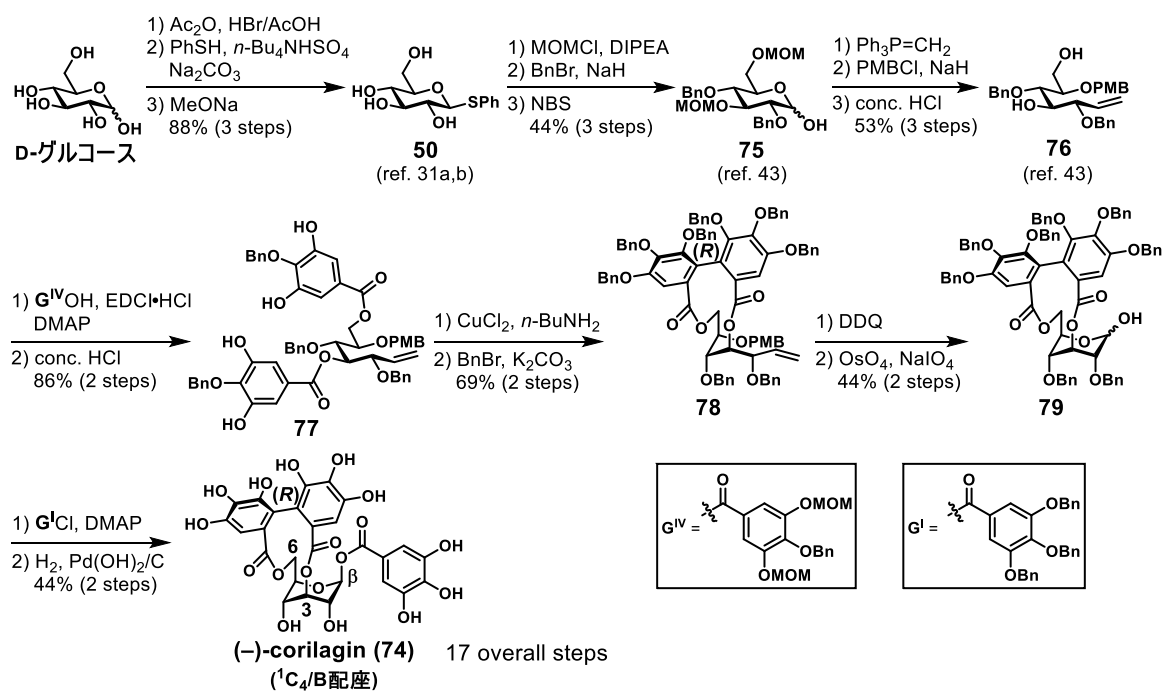


Yamada, H. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15402–15406.

Figure 4-2. PGG 誘導体 **73** の酸化のカップリングに対する反応性

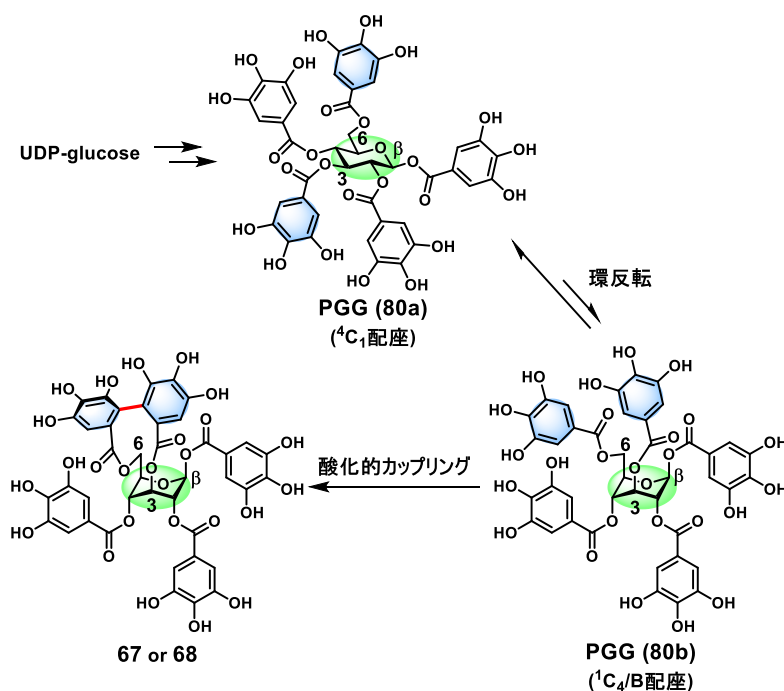
ゼン環上カルボニル基のパラ位フェノール性ヒドロキシ基を Bn 保護したガロイル基 G^V を β -D-グルコース上の全てのヒドロキシ基に導入した PGG 誘導体 **73** を合成し、これに対して $CuCl_2-n-BuNH_2$ 錯体を作作用させることで、どの位置での酸化的カップリングが進行し易いかを調査した。その際、痕跡量ながら 3,6-(*R*)-HHDP 基を有する化合物 **E** の生成を確認している。しかし、**73** に対する酸化的カップリングは実際の 3,6-HHDP 型エラジタンニン類の全合成に用いるには収率、精製の面から見て非効率的であり、実用的な手法とは言い難い。

上述した通り、ピラノース環の環反転を伴った酸化的カップリングは非常に困難である。唯一実用的な 3,6-HHDP 基の構築法として、2008 年に山田らが報告した 3,6-HHDP 型エラジタンニン (*-*)-corilagin (**74**) の全合成が挙げられる (Scheme 4-2)^{8a}。山田らは、ピラノース環の反転を伴ったガロイル基間のカップリングが進行しづらいという結果を受けて、D-グルコースのピラノース環を一度開環してカップリング前駆体 **77** へと導いた後、ガロイル基間の酸化的カップリングを行い、ピラノース環を再構築する合成戦略を取ることで、**74** の全合成を達成している。山田らによる **74** の合成は、3,6-HHDP 型エラジタンニン類の唯一の全合成である。



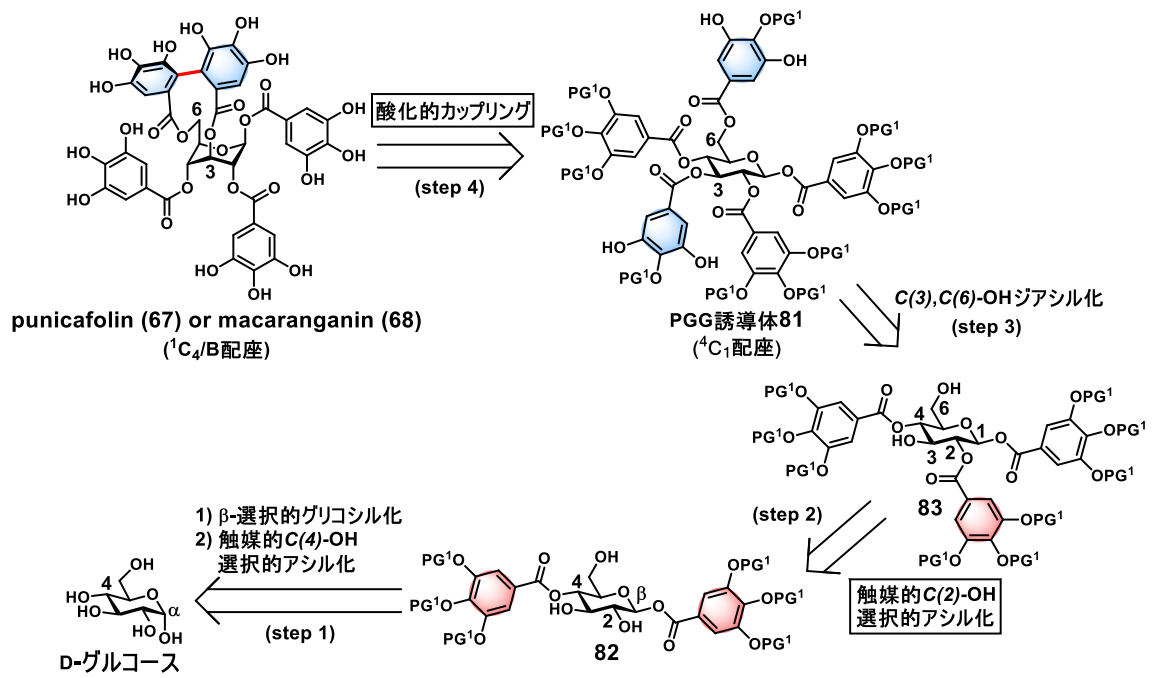
Scheme 4-2. 山田らによる (*-*)-corilagin (**74**) の全合成

一方、3,6-HHDP 型エラジタンニン類の生合成経路としては、ピラノース環の開環・閉環を必要とせず、PGG (80a) の 3,6 位ヒドロキシ基上のガロイル基同士がピラノース環の環反転を伴って酸化的カップリングする経路が古くから提唱されている (Scheme 4-3)^{1a,5a}。また、Figure 4-2 に示した酸化的カップリング反応において 3,6-HHDP 基を有するカップリング体が痕跡量ながら得られていることから⁴⁵、ピラノース環の環反転を伴った酸化的カップリングは実現不可能な反応ではないと考えた。そこで著者は、生合成経路に基づき、短工程での punicafolin (67) 及び macaranginin (68) の全合成に取り組むこととした。



Scheme 4-3. 3,6-HHDP 型エラジタンニン類の推定生合成経路

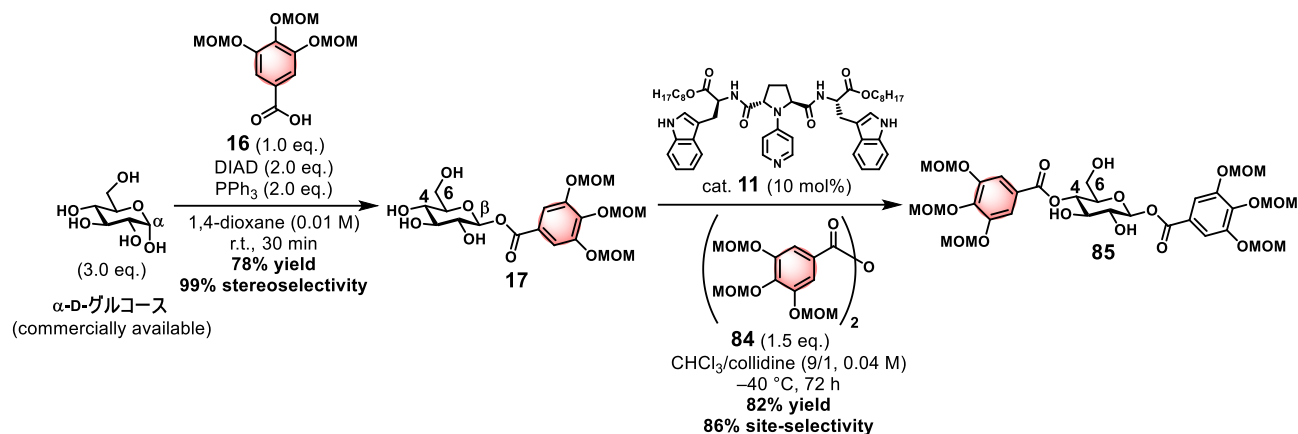
著者は無保護 D-グルコースのヒドロキシ基を一切保護することなく順次位置選択的に官能基化することで PGG 誘導体 **81** へと導いた後、ピラノース環の環反転を伴った酸化的カップリングによる HHDP 基の構築を計画した (Scheme 4-4)。まず、所属研究室で既に報告している手法により、1,4-ジアシルグリコシド **82** を得る (step 1)⁹。**82** から PGG 誘導体 **81** への変換は、新たに触媒的 2 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化法を開発することで、1,4 位ヒドロキシ基に導入したガロイル基と同じガロイル基を 2 位ヒドロキシ基へと導入した後 (step 2)、3,6 位ヒドロキシ基に 1,2,4 位ヒドロキシ基に導入したガロイル基とは保護基の異なるガロイル基を導入することで行うこととし (step 3)、HHDP 基はピラノース環の環反転を伴ったガロイル基間のジアステレオ選択的酸化的カップリングにより構築できると考えた (step 4)。



Scheme 4-4. Punicafolin (67) 及び macaranganin (68) の逆合成解析

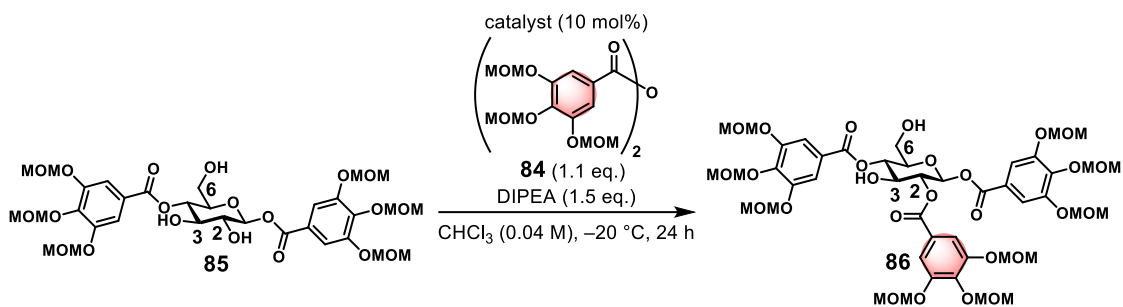
第二節 触媒的 2 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化法の開発

第一節に示した逆合成解析に基づき、無保護 D-グルコースを用いた光延条件 β -選択的グリコシル化により β -グリコシド **17** を 78%収率、99%の立体選択性で得た後、触媒的 4 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化により所望の 1,4-ジアシルグリコシド **85** を 82%収率で得た (Scheme 4-5)^{9c}。



Scheme 4-5. 1,4-ジアシルグリコシド **85** の合成

次に、得られた 1,4-ジアシルグリコシド **85** を用いて触媒的 2 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化の検討を行った (Table 4-1)。まず、基質本来の反応性を確認するために触媒として DMAP、塩基として DIPEA を使い、 CHCl_3 中 -20°C でアシル化を行ったところ、6 位第一級ヒドロキシ基でのアシル化は進行せず、所望の 2-アシル化体 **86** が主生成物として 44%収率、55%の位置選択性で得られた (entry 1)。同様の条件下、酸無水物 **18** を用いてアシル化を行うと 3-アシル化体 **60** が主生成物として 39%収率、59%の位置選択性で得られたことから (Table 3-1, entry 6)、1,4-ジアシルグリコシド **19**、**85** は互いに異なる反応性を有していることが示唆された。MOM 基は Bn 基よりも電子求引性であるため、三つの MOM 基を有するガロイル基と、一つの MOM 基と二つの Bn 基を有するガロイル基では MOM 基を三つ有するガロイル基の方がより電子求引性と考えられる。**19** に比べて **85** は、より電子求引性のガロイル基を 4 位ヒドロキシ基上に有しているため、隣接する 3 位ヒドロキシ基の求核性が低く、**19** を基質とした場合と位置選択性が逆転したと推察される。次に、グリコシド **17** の触媒的 4 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化で用いた触媒 **11** を使用したところ、DMAP を用いた際と同程度の位置選択性にとどまった (entry 2)。触媒 **11** と異なる立体化学を有する触媒 **87**、*ent*-**87**、*ent*-**11** を検討したところ、触媒 **11** と側鎖アミノ酸部位の立体化学が逆の触媒 **87** を用いた場合に最も高い位置選択性で 2-アシル化体 **86** を与えることが分かった (entries 3~5)。触媒 **87** と同様の立体化学を有し、側鎖アミノ酸部位が β -ナフチルアラニン誘導体である触媒 **88** を用いた場合、entry 3 と同程度の収率で 79%に 2 位選択性が向上した (entry 6)。ベンゾチオフェニルアラニン型の触媒 **89** を用いると、entry 6 と同程度の 2 位選択性で 42%に収率が向上した (entry 7)。一方、バリン型の触媒 **90** を用いると収率及び 2 位選択性が大きく低下した (entry 8)。そこで、触媒 **89** を最適触媒として反応条件の精査を行ったところ、酸無水物及び塩基の当量を 2 倍にすることで、51%収率、78%の位置選択性で所望の 2 位アシル化体 **86** を得ることに成功し、本条件を最適とした (entry 9)。



entry	catalyst	yield (%) ^a					2-O-selectivity (%)
		site-2 (86)	site-3	site-6	recovery	others	
1	DMAP	44	36	0	10	7	55
2	11	32	20	4	24	6	57
3	87	23	9	1	48	3	70
4	<i>ent</i> -87	21	19	3	36	4	49
5	<i>ent</i> -11	37	37	3	13	0	48
6	88	22	5	1	49	2	79
7	89	42	10	4	30	0	75
8	90	13	7	4	37	1	54
9 ^b	89	51 ^c	13 ^d	1	10	17	78

^aYields were determined by ¹H NMR with 1,3-dinitrobenzene as an internal standard.

^bAcid anhydride (2.2 eq.), base (3.0 eq.). ^cThe isolated yield was 49%. ^dThe isolated yield was 14%.

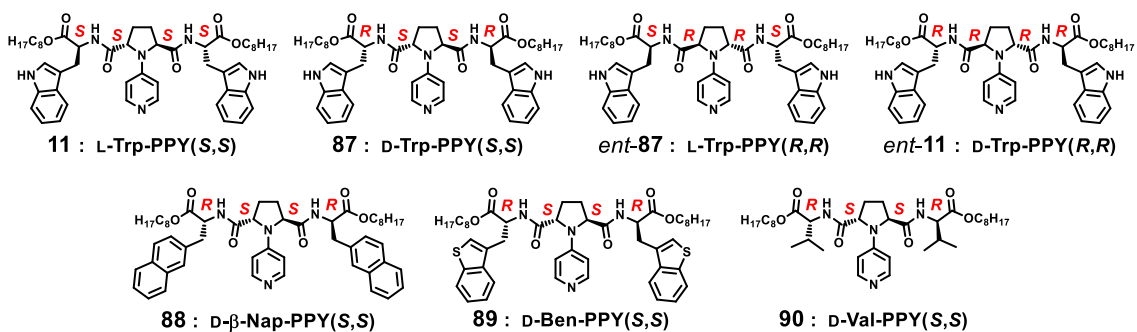
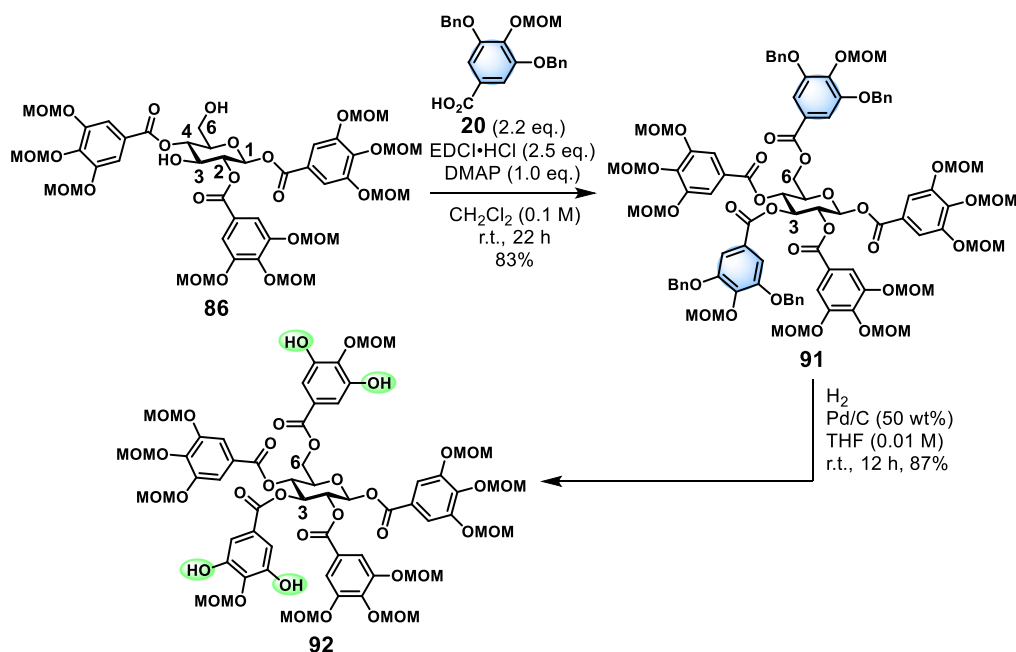


Table 4-1. 1,4-ジアシルグリコシド **85** の触媒的 2 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化

第三節 ピラノース環の環反転を伴ったジアステレオ選択的酸化的カップリング法の開発

触媒的2位ヒドロキシ基選択的アシル化により得られた2-アシル化体 **86** の3,6位ヒドロキシ基に対し、縮合反応により1,2,4位とは異なる保護基を有するガロイル基を導入した後、3,6位ヒドロキシ基上ガロイル基の Bn 基を接触水素化により除去することで、所望のカップリング前駆体 **92** を得た (Scheme 4-6)。



Scheme 4-6. カップリング前駆体 **92** の合成

得られたカップリング前駆体 **92** に対し、山田らの条件^{8,21,43,45}を参考に酸化的カップリングを行ったところ、これまでに報告されている結果⁴³と同様、常法とされる $\text{CuCl}_2-n\text{-BuNH}_2$ 錯体を用いた条件では所望のカップリング体 **93** 及び **94** は得られなかった (Table 4-2, entry 1)。Quideau らは三つのガロイル基が酸化的 C-C カップリングした NHTP (ノナヒドロキシトリフェノイル) 基を構築する際に、アミン配位子として $n\text{-BuNH}_2$ を用いた場合は所望のカップリングが進行せず副反応が起こるのみであったのに対し、(-)-sparteine を用いると目的物 **97** が得られることを報告している (Scheme 4-7)⁴⁶。Quideau らの報告を参考に $\text{CuCl}_2-(+)\text{-sparteine}$ 錯体を用いると、期待通り従来困難とされてきたピラノース環の環反転を伴った酸化的カップリングが進行し、所望の *R* 体のカップリング体 **93** を 60%収率で単一のジアステレオマーとして得ることに成功した (entry 2)。一方、アミン配位子として (-)-sparteine を用いると、予想に反し **93** は得られず *S* 体のカップリング体 **94** が 26%収率で得られた (entry 3)。これにより、合成ターゲットであった punicafolin (**67**) と macaranganin (**68**) の両方の合成中間体を得ることに成功した。従来、酸化的カップリングによるエラジタンニン類の HHDP 基の構築においては、生成物の軸性不斉の立体化学はアミン配位子のキラリティによらず、糖のキラリティに基づき、より熱力学的に安定な軸性不斉が生じると考えられてきたが^{8a,b,d,e}、今回キラルアミン配位子を用いることでエラジタンニン類の HHDP 基の立体制御を初めて達成した。

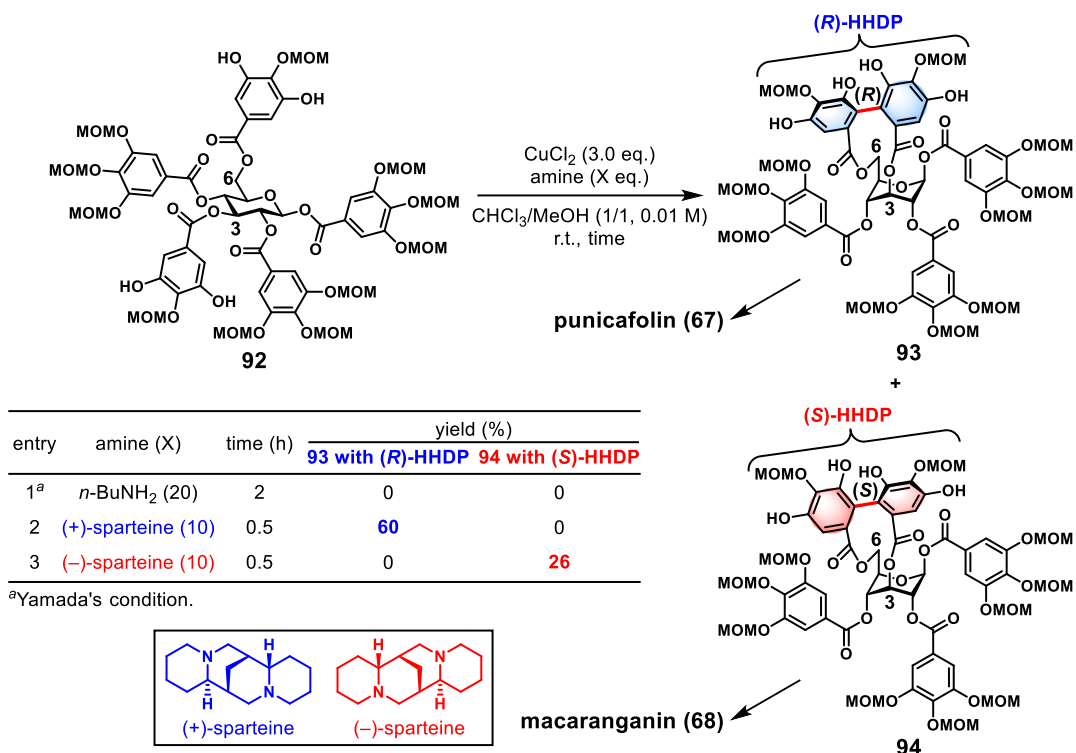
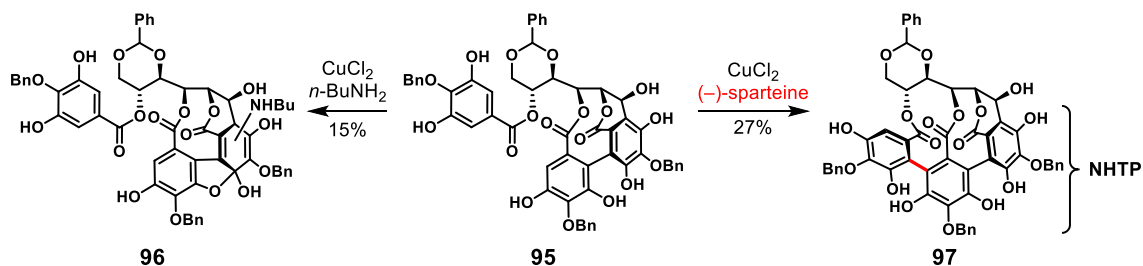
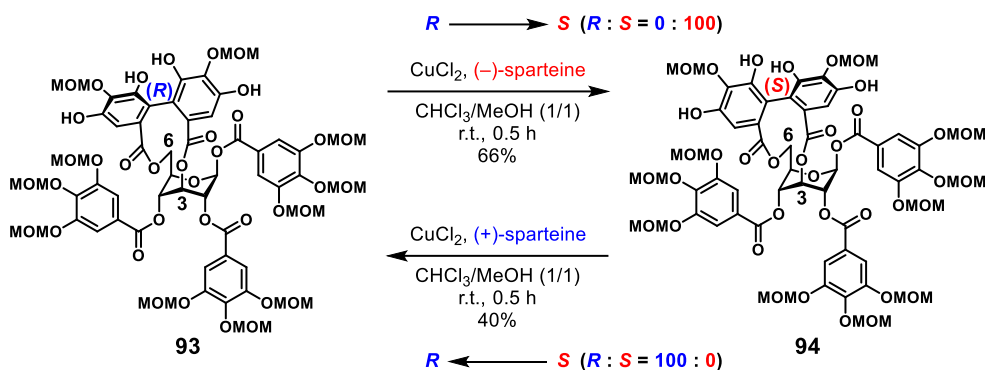


Table 4-2. ピラノース環の環反転を伴ったジアステレオ選択的酸化的カップリング



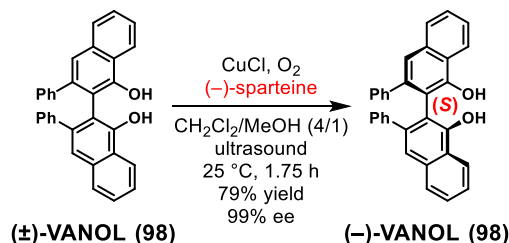
Scheme 4-7. Quideau らによる CuCl_2 -sparteine 錯体を用いた酸化的カップリング

次に、sparteine のキラリティに応じて単一のジアステレオマーとして得られたそれぞれのカップリング体 **93** 及び **94** が速度論的生成物か熱力学的生成物かを確かめるべく、各カップリング体を単離後、それぞれの相互変換を検討した。まず、*R* 体のカップリング体 **93** を CuCl_2 及び (-)-sparteine で処理すると *S* 体のカップリング体 **94** を単一のジアステレオマーとして 66% 収率で与えた (Scheme 4-8)。次に、*S* 体 **94** を CuCl_2 及び (+)-sparteine で処理すると、*R* 体 **93** が単一のジアステレオマーとして 40% 収率で得られた。一方で、C-C 結合が開裂したカップリング前駆体 **92** は検出されなかったことから、酸化的カップリング反応には可逆性はないと考えられる。



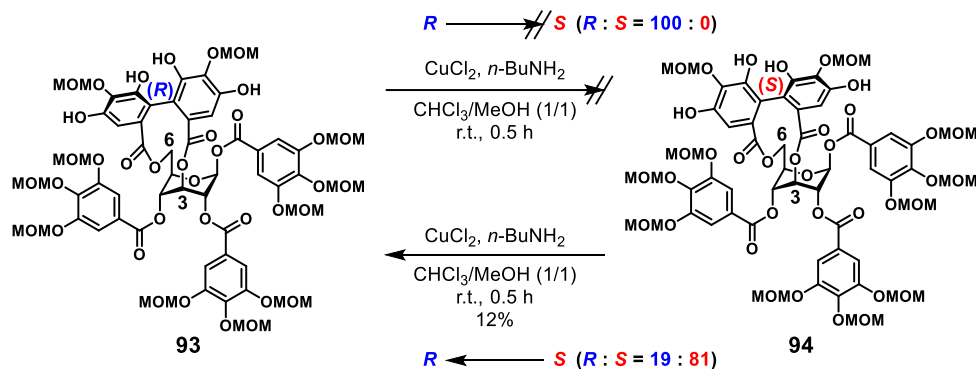
Scheme 4-8. CuCl_2 –sparteine 錯体による軸性不斉異性体の相互変換

Wulffらは、ラセミ体 VANOL (98) を銅–sparteine 錯体で処理することで脱ラセミ化が進行することを報告しており (Scheme 4-9)⁴⁷、93 或いは 94 を与える酸化的カップリングにおいても銅–sparteine 錯体はカップリング後に生じる不斉軸の回転を促進し、アミンのキラリティに応じて R 体 93 及び S 体 94 を熱力学的生成物として与えることが示唆された。



Scheme 4-9. Wulff らによる銅–sparteine 錯体を用いた軸性不斉の脱ラセミ化反応

Scheme 4-8 と同様の実験を配位子として *n*-BuNH₂ を用いて行くと、R 体 93 から S 体 94 へのエピメリ化は進行しなかったのに対し、S 体 94 から R 体 93 への異性化は低収率ながら進行した (Scheme 4-10)。Sparteine を用いた場合に比べると反応速度は遅いものの、*n*-BuNH₂ を用いた場合においても S 体 94 から R 体 93 へのエピメリ化が進行したことから、用いるアミン配位子がアキラルであっても熱力学的に不安定なジアステレオマーから安定なジアステレオマーへの異性化は進行することが示唆された。



Scheme 4-10. CuCl_2 –*n*-BuNH₂ 錯体による軸性不斉異性体の相互変換

Figure 4-3 に CuCl_2 -sparteine 錯体による軸性不斉異性体のエピメリ化の推定メカニズムを示す。本エピメリ化においては CuCl_2 -sparteine 錯体による一電子酸化によってラジカル種が生じることで、不斉軸となる C-C 結合の回転が可能となり、再芳香化することによって熱力学的に安定な生成物へと平衡が移動すると想定される⁴⁸。また、 CuCl_2 -sparteine 錯体と基質の complex において、sparteine との立体反発を避けるように平衡が移動していくと考えられる⁴⁷。

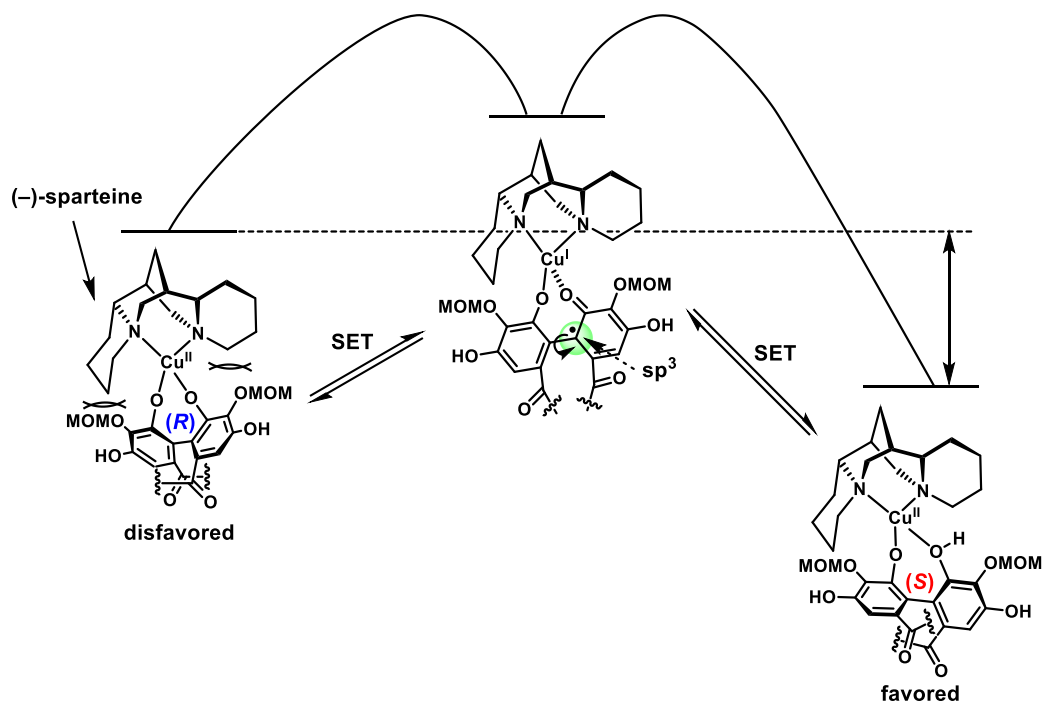
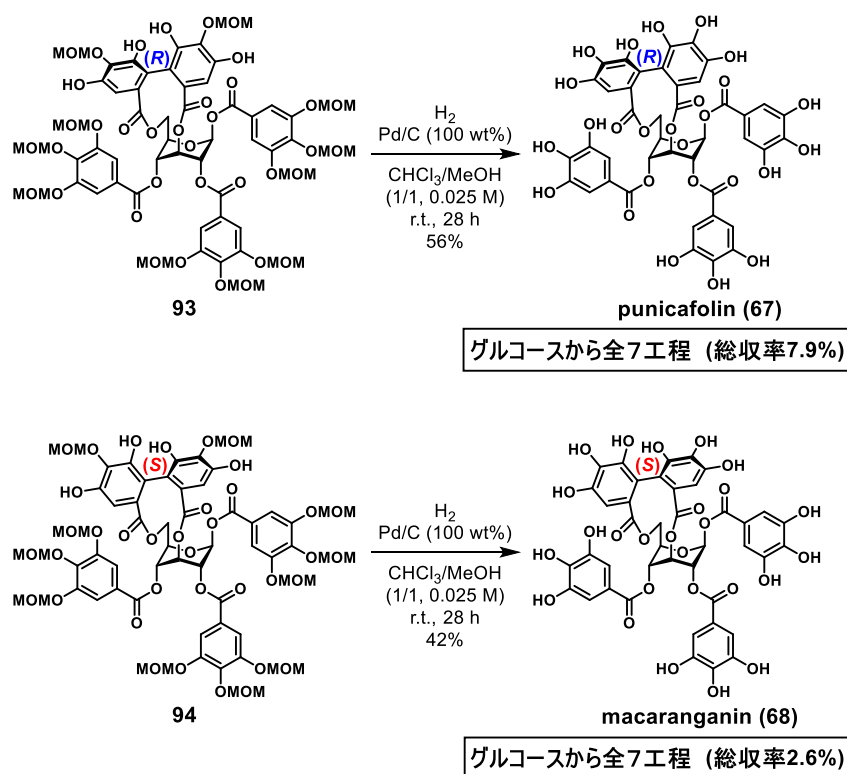


Figure 4-3. 軸性不斉異性体のエピメリ化の推定メカニズム

第四節 Punicafolin 及び macaranganin の全合成及びコンフォメーション解析

最後に、*R* 体のカップリング体 **93** に対し、接触水素化条件で全ての MOM 基を除去することでグルコースから全 7 工程、総収率 7.9% で punicafolin (**67**) の初の全合成を達成した (Scheme 4-11)。また、*S* 体のカップリング体 **94** に対しても MOM 基の除去を行うことで、グルコースから全 7 工程、総収率 2.6% で macaranganin (**68**) の初の全合成を達成することにも成功した。



Scheme 4-11. Punicafolin (**67**) 及び macaranganin (**68**) の全合成

得られた両天然物は、HHDP 基の立体化学のみが異なるジアステレオマーの関係にあるが、その重アセトン/重水中の $^1\text{H NMR}$ スペクトルを比較するとピラノース環上の水素のカップリング定数 ($J_{1,2}$ 値) に大きな違いが見られた。そこで、これらのスペクトルの違いの原因を明らかにすべく、計算化学的手法により両天然物の最安定構造を導出したところ、punicafolin (**67**) が $^1\text{C}_4$ 配座を取っているのに対して、macaranganin (**68**) はねじれ舟型配座を取っていることが示唆された (Figure 4-4)。

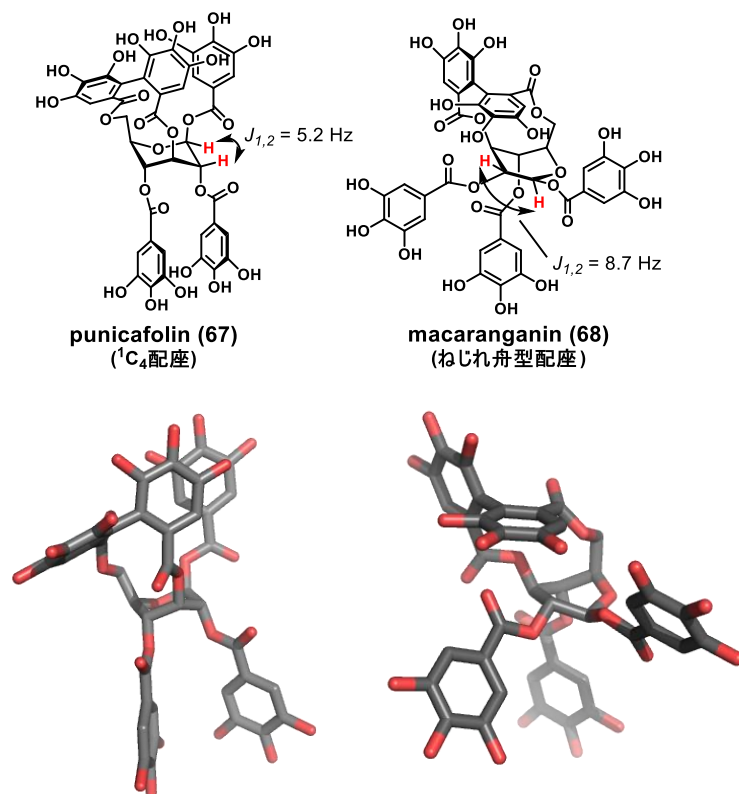


Figure 4-4. Punicafolin (67) 及び macaranganin (68) の最安定配座 [M06-2X/6-31G(d) (solvent : acetone)]

第五章 結語及び要約

エラジタンニン類は D-グルコース上のヒドロキシ基とエステル結合したガロイル基の位置や、ガロイル基間の酸化的カップリングの位置、多量化によって千種を超える多様性を獲得している配糖体天然物であり、保護・脱保護法に基づく多段階合成によって様々な全合成研究がなされてきた。一方、所属研究室ではエラジタンニン類の連続的位置選択的官能基化による短段階合成法を見出している。本法は、エラジタンニン類の合成を格段に効率化する手法であるが、グルコース 4,6 位或いは 2,3 位ヒドロキシ基上に HHDP 基を有する単量体エラジタンニン類にのみ適用可能であり、展開可能な天然物に限りがあった。本課題の解決を念頭に置き、以下の研究課題に取り組むことで二量体エラジタンニン類や、3,4-HHDP 基、3,6-HHDP 基を有するエラジタンニン類に適用可能な包括的合成手法を確立することに成功した。ここに本研究の成果を要約する。

1. 二量体エラジタンニン coriariin A の全合成

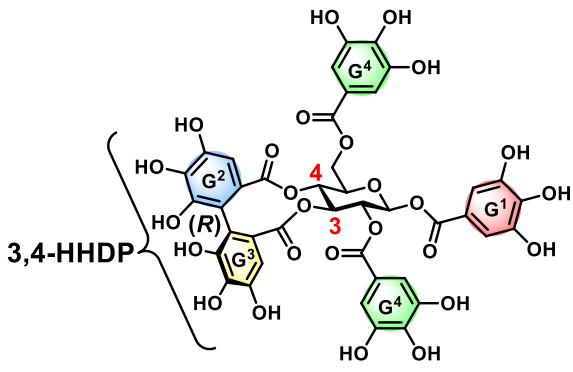
巨大二量体エラジタンニン coriariin A の擬対称構造に着目することで、連続的位置選択的官能基化を両方向同時官能基化戦略へと展開し、その短工程全合成を達成した。二量体基質特有の分子内会合によって単量体エラジタンニン合成の条件がそのままでは適用できないという問題点を克服することで、従来単糖ユニットのみに適用可能であった連続的位置選択的官能基化が二量体エラジタンニン類の短工程全合成にも展開可能であることを示し、本全合成経路の一般性の拡大に成功した。

2. 3,4-HHDP 型エラジタンニン cercidin A の全合成

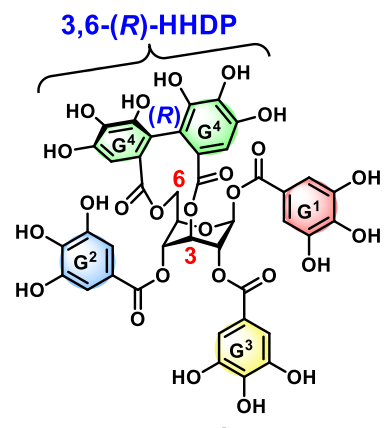
3,4-HHDP 型エラジタンニン cercidin A の全合成に連続的位置選択的官能基化を適用し、短工程全合成を達成した。分子内水素結合ネットワークによる 1,4-ジアシルグリコシドの特異な反応性に着目することで 3 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化条件を見出し、グルコース 4,6 位或いは 2,3 位ヒドロキシ基上に HHDP 基を有するエラジタンニン類にのみ適用可能であった連続的位置選択的官能基化が 3,4-HHDP 型エラジタンニン類の短工程全合成にも展開可能であることを示した。

3. 3,6-HHDP 型エラジタンニン punicafolin 及び macaranganin の全合成

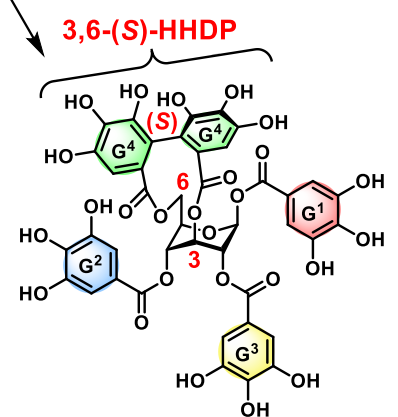
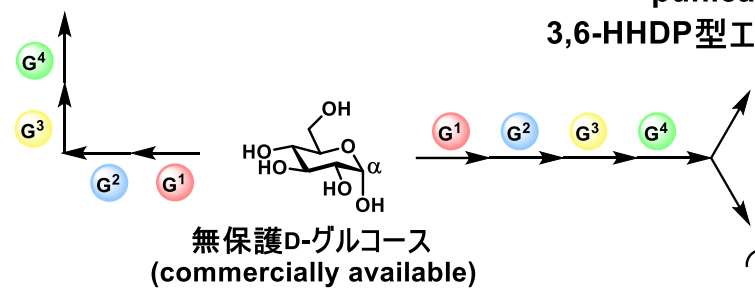
生合成経路に基づき、糖ヒドロキシ基を一切保護することなく、3,6-(*R*)-HHDP 基を有する punicafolin 及び 3,6-(*S*)-HHDP 基を有する macaranganin の初の全合成を達成した。本全合成に際して、1,4-ジアシルグリコシドの触媒的 2 位第二級ヒドロキシ基選択的アシル化法の開発及びピラノース環の環反転を伴ったジアステレオ選択的酸化的カップリング法の開発を行うことで、連続的位置選択的官能基化による直線的な 3,6-HHDP 型エラジタンニン類の合成手法を確立し、本法の一般性拡大に成功した。また、酸化的カップリングによるエラジタンニン類の HHDP 基の構築において、キラルアミン配位子を用いることでステレオダイバージェントな立体制御に初めて成功し、軸性不斉の異性化が立体制御の鍵であることを明らかにした。



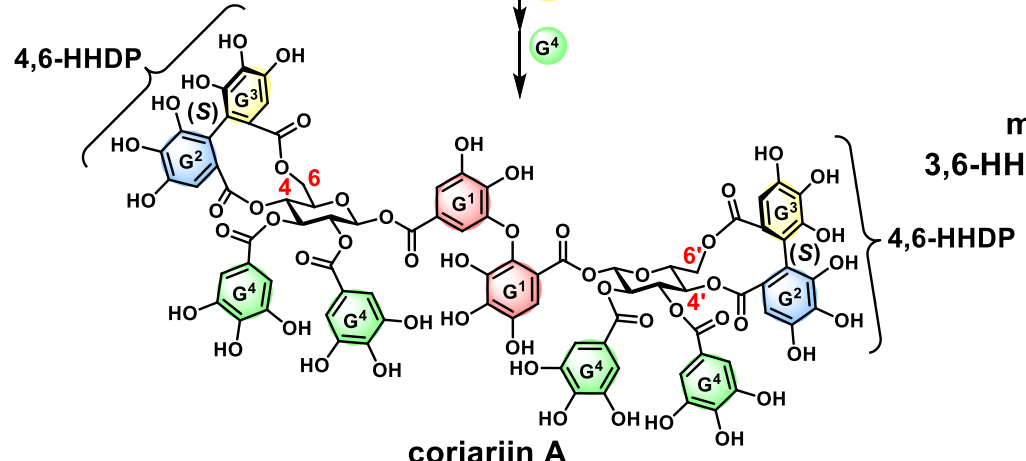
3,4-HHDP型エラジタンニン



3,6-HHDP型エラジタンニン



3,6-HHDP型エラジタンニン



4,6-HHDP型二量体エラジタンニン

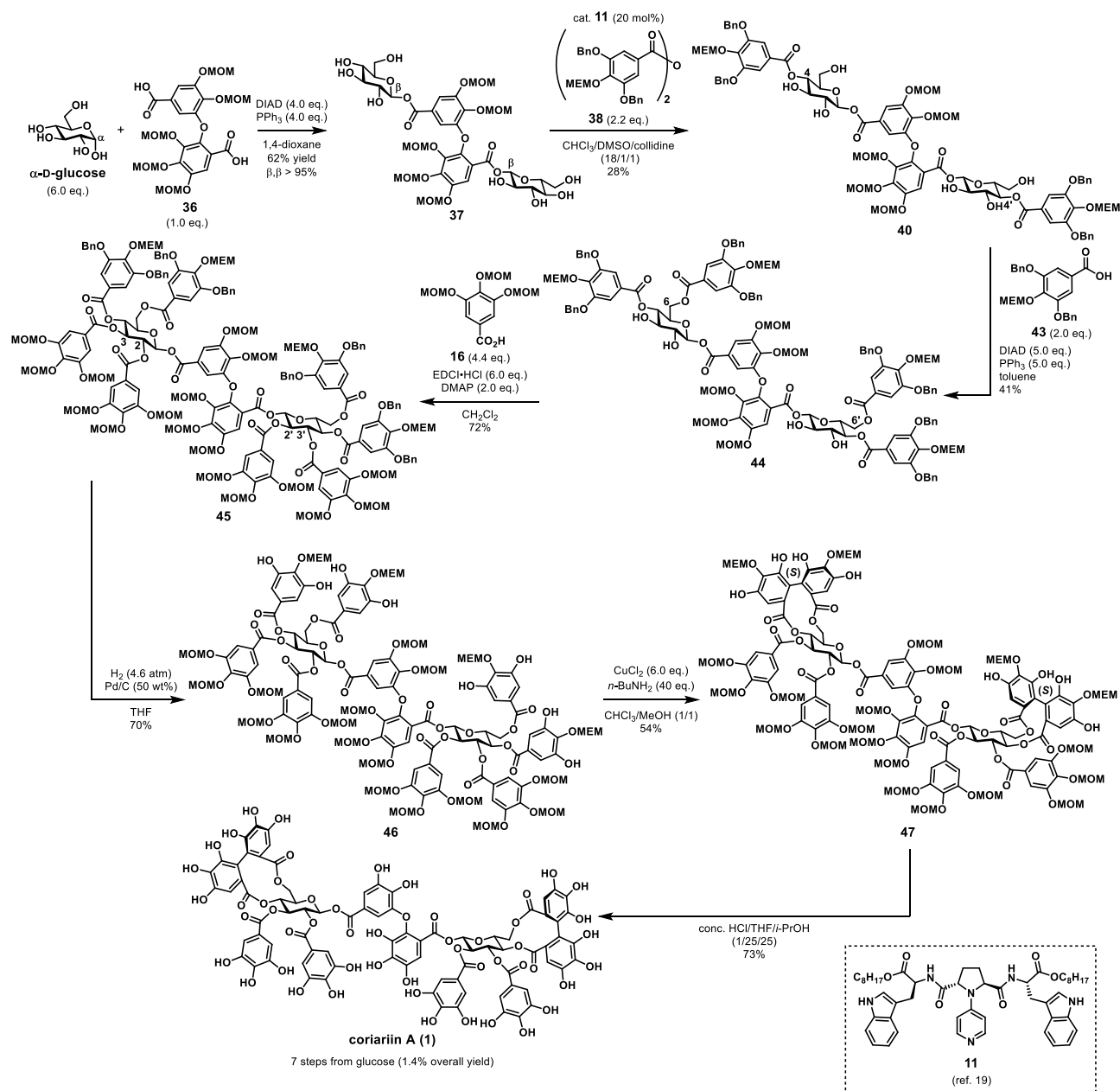
実験の部

実験及び測定に関する一般事項

Anhydrous solvents (toluene, THF, DMF, MeOH, CH₂Cl₂, 1,4-dioxane, DMSO, CH₃CN and CHCl₃) were purchased from commercial suppliers. Anhydrous toluene, DMF, MeOH, 1,4-dioxane, DMSO, CH₃CN and CHCl₃ (amylene-stabilized) were stored over activated molecular sieves. 2,4,6-Collidine was distilled from calcium hydride prior to use. All other solvents and reagents were used as received unless otherwise noted. CuCl₂ (purity : 99.999%), Pd(OH)₂/C and (+)-sparteine were purchased from Sigma-Aldrich. Pd/C (type PE, Pd 10%) were purchased from Wako unless otherwise noted. (–)-sparteine was purchased from Nacalai Tesque. Yields were referred to isolated yield of analytically pure material unless otherwise noted. Reactions were magnetically stirred and monitored by TLC using Silica gel 60 F₂₅₄ precoated plates (0.25 mm, Merck). Visualization was accomplished with UV light and *p*-anisaldehyde stain followed by heating. Purification of the reaction products was carried out by flash column chromatography using Ultra Pure Silica Gel (230–400 mesh) or Aluminum oxide (activated, basic, Brockmann I), preparative TLC using PLC Silica gel 60 F₂₅₄ precoated plates (0.5 mm, Merck), or preparative HPLC unless otherwise noted. Preparative HPLC was run on Waters 1525 Binary HPLC Pump, equipped with Waters 2998 Photodiode Array Detector. IR spectra were recorded using a JASCO FT-IR 4200 spectrometer and are reported in frequency of absorption (cm⁻¹). ¹H NMR spectra were recorded on JEOL ECX-400 (400 MHz) and JEOL ECA-600 (600 MHz), and are reported in ppm using solvent resonance as the internal standard (chloroform-*d* at 7.26 ppm, acetone-*d*₆ at 2.05 ppm, methanol-*d*₄ at 3.31 ppm unless otherwise noted). ¹H NMR data are reported as follows: chemical shift; multiplicity; coupling constants (Hz); number of hydrogen. Multiplicity is abbreviated as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, dd = double doublet, dt = double triplet, td = triple doublet, ddd = double double doublet, m = multiplet, br = broad. Proton-decoupled ¹³C NMR spectra were recorded on JEOL ECX-400 (100 MHz), JEOL ECA-600 (150 MHz), and Bruker Avance III 600US Plus (150 MHz), and are reported in ppm using solvent resonance as the internal standard (chloroform-*d* at 77.16 ppm, acetone-*d*₆ at 29.84 ppm, methanol-*d*₄ at 49.00 ppm unless otherwise noted). “Acetone-*d*₆ + D₂O” means a few drops of D₂O were added to acetone-*d*₆. “Chloroform-*d* + methanol-*d*₄” means a few drops of methanol-*d*₄ were added to chloroform-*d*. HRMS were obtained using JEOL-DX 700 mass spectrometer for FAB, Bruker timsTOF mass spectrometer (IMS-QTOF) for ESI or Bruker Impact HD mass spectrometer for ESI. Specific rotations were measured with JASCO P-2200 digital polarimeter using the sodium D line and are reported as follows: $[\alpha]_D^t$ (*c* = 10 mg/mL, solvent).

第二章に関する実験

Scheme S1. Synthetic route to coriariin A (1).



General procedure A for β -selective double glycosylation (Scheme 2-7, Scheme 2-9, Table 2-1: entry 5).

To a round bottom flask containing powdered α -D-glucose (6.0 equiv.) was added 1,4-dioxane under argon atmosphere (Note 1). After ultrasound irradiation of the suspension for 15 minutes, glycosyl acceptor (1.0 equiv.) and PPh_3 (4.0 equiv.) were added. DIAD (4.0 equiv.) was added (Note 2) and the resulting mixture was stirred vigorously at room temperature. The resulting mixture was quenched with MeOH, stirred for 5 minutes, concentrated under reduced pressure at 40 °C, and purified by flash chromatography on silica gel to give the corresponding β,β -diglycoside.

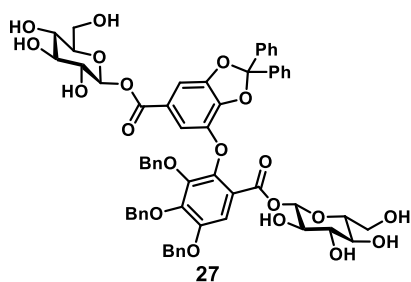
General procedure B for β -selective double glycosylation (Table 2-1: entries 1~4).

To a round bottom flask containing powdered α -D-glucose (19.1 mg, 0.106 mmol, 6.0 equiv.) was added 1,4-dioxane (1.8 mL) under argon atmosphere (Note 1). After ultrasound irradiation of the suspension for 15 minutes, glycosyl acceptor **36** (9.8 mg, 0.0176 mmol, 1.0 equiv.) and phosphine (0.0704 mmol, 4.0 equiv.) were added. Azo reagent (0.0704 mmol, 4.0 equiv.) was added (Note 2) and the resulting mixture was stirred vigorously at room temperature for 2~4 hours. The resulting mixture was quenched with MeOH, stirred for 5 minutes, concentrated under reduced pressure at 40 °C, and analyzed by ^1H NMR spectroscopy (NMR yield was determined by crude ^1H NMR using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard).

Notes

1. Reagent-grade D-glucose from Becton Dickinson Inc. was used after grinding for 5 minutes with mortar. ^{9b}
2. DIAD should be added dropwise (ca. 1 drop / 3 seconds). ADDP or TMAD should be added slowly in some portions.

β,β -Diglycoside (27).



Prepared according to General Procedure A from α -D-glucose (139 mg, 0.772 mmol, 6.0 equiv.), glycosyl acceptor **26** (100 mg, 0.129 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (0.10 mL, 0.516 mmol, 4.0 equiv.) and PPh_3 (135 mg, 0.515 mmol, 4.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 30 minutes in 1,4-dioxane (4.3 mL). **27** was obtained as a white amorphous powder (87.5 mg, 62%, $\beta,\beta > 96\%$) after purification by flash chromatography on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1 to 5:1 v/v).

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆ + D₂O) δ (ppm): 7.67–7.08 (m, 28H), 5.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.92–4.89 (m, 2H), 3.80–3.34 (m, 12H).

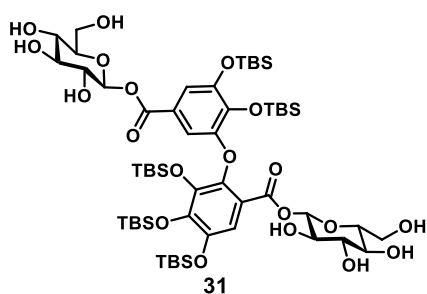
¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆ + D₂O) δ (ppm): 164.7, 163.2, 151.0, 149.6, 147.9, 147.6, 144.0, 143.1, 140.6, 140.5, 139.9, 138.0, 137.65, 137.57, 130.2, 129.4, 129.3, 129.1, 129.01, 128.97, 128.8, 126.9, 124.6, 120.1, 119.6, 114.2, 111.8, 104.9, 96.0, 95.9, 79.2, 78.5, 78.3, 77.8, 77.7, 76.3, 76.1, 73.7, 72.0, 71.0, 70.9, 62.4, 62.3.

IR (KBr, cm⁻¹): 3331, 1715, 1631, 1502, 1436, 1380, 1312, 1205, 1077, 1015, 741, 697.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₆₀H₅₆O₂₀Na [(M + Na)⁺]: 1119.3257 Found: 1119.3263.

[α]_D²¹ +5.4 (*c* 0.5, MeOH)

β,β-Diglycoside (31).



Prepared according to General Procedure A from α-D-glucose (69.9 mg, 0.388 mmol, 6.0 equiv.), glycosyl acceptor **30** (79.7 mg, 0.0647 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (51.0 μL, 0.259 mmol, 4.0 equiv.) and PPh₃ (67.9 mg, 0.259 mmol, 4.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 1 hour in 1,4-dioxane (6.5 mL). **31** was obtained as a white powder (31.7 mg, 40%, β,β > 95%) after purification by flash chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH 10:1 to 5:1 v/v).

¹H NMR (600 MHz, methanol-*d*₄) δ (ppm): 7.45 (s, 0.4H), 7.36–7.34 (m, 1H), 7.33 (s, 0.6H), 6.73 (d, *J* = 2.1 Hz, 0.6H), 6.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 0.4H), 5.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.6H), 5.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.6H), 5.54 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.4H), 5.52 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.4H), 3.85–3.72 (m, 3H), 3.68–3.56 (m, 2H), 3.50–3.33 (m, 6.4H), 3.23 (t, *J* = 9.4 Hz, 0.6H), 1.07–0.96 (m, 36H), 0.85–0.78 (m, 9H), 0.42–0.37 (m, 6H), 0.28–0.23 (m, 15H), 0.22–0.11 (m, 9H) [Two kinds of rotamer (3 : 2) were observed in the spectrum.].

¹³C NMR (150 MHz, methanol-*d*₄) δ (ppm): 166.3, 166.1, 163.7, 162.9, 153.3, 153.1, 149.7, 149.5, 147.2, 147.1, 146.7, 146.6, 144.3, 144.0, 142.9, 142.8, 141.9, 141.8, 122.13, 122.07, 118.4, 117.8, 117.5, 116.4, 116.3, 109.1, 96.0, 95.6, 79.1, 78.9, 78.8, 78.6, 78.4, 78.3, 78.2, 78.1, 74.3, 74.2, 74.0, 73.9, 71.7, 71.6, 71.4, 71.14, 71.10, 70.7, 62.7, 62.3, 61.9, 27.0, 26.96, 26.93, 26.90, 26.88, 26.8, 26.7,

19.93, 19.87, 19.8, 19.7, 19.64, 19.57, 19.2, 19.1, -2.0, -2.1, -2.7, -2.8, -2.85, -2.92, -3.0, -3.1, -3.2, -3.3, -3.4, -3.5, -3.59, -3.64, -3.7, -3.8, -3.9.

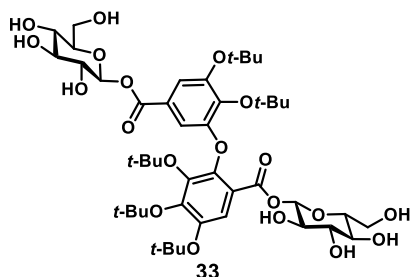
IR (KBr, cm^{-1}): 3427, 2932, 1730, 1473, 1432, 1348, 1258, 1216, 1074, 841.

HRMS (ESI⁺, m/z): calculated for $\text{C}_{56}\text{H}_{100}\text{O}_{20}\text{Si}_5\text{Na}$ [(M + Na)⁺]: 1255.5546 Found: 1255.5571.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ -7.4 (*c* 1.3, MeOH)

m.p. 146–148 °C

β,β -Diglycoside (33).



Prepared according to General Procedure A from α -D-glucose (81.6 mg, 0.453 mmol, 6.0 equiv.), glycosyl acceptor **32** (46.7 mg, 0.0755 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (59.5 μL , 0.302 mmol, 4.0 equiv.) and PPh_3 (79.2 mg, 0.302 mmol, 4.0 equiv.). The reaction mixture was stirred for 3 hours in 1,4-dioxane (7.6 mL). The mixture containing **33** was obtained after purification by flash chromatography on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 to 3:1 v/v). It was washed by Et_2O to give **33** as a white powder (37.6 mg, 53%, $\beta,\beta > 97\%$).

^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6 + D_2O , 50 °C) δ (ppm): 7.51 (s, 1H), 7.42–7.40 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.81–3.73 (m, 2H), 3.68–3.59 (m, 3H), 3.52–3.32 (m, 7H), 1.47 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.28 (s, 9H).

^{13}C NMR (100 MHz, methanol- d_4) δ (ppm): 166.3, 156.0, 154.2, 153.1, 150.1, 148.3, 147.3, 146.1, 124.4, 123.8, 120.6, 120.5, 112.0, 96.2, 96.1, 85.8, 85.1, 84.6, 82.2, 82.0, 78.9, 78.8, 78.2, 74.1, 71.3, 71.2, 62.6, 62.5, 30.2, 30.1, 29.5, 29.4, 29.2.

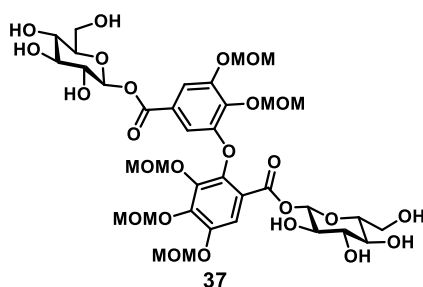
IR (KBr, cm^{-1}): 3411, 2976, 1733, 1421, 1367, 1331, 1217, 1151, 1058.

HRMS (ESI⁺, m/z): calculated for $\text{C}_{46}\text{H}_{70}\text{O}_{20}\text{Na}$ [(M + Na)⁺]: 965.4353 Found: 965.4364.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ -7.3 (*c* 1.1, MeOH)

m.p. 155–157 °C

β,β -Diglycoside (37).



Prepared according to General Procedure A from α -D-glucose (1.42 g, 7.92 mmol, 6.0 equiv.), glycosyl acceptor **36** (736 mg, 1.32 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (1.0 mL, 5.28 mmol, 4.0 equiv.), and PPh_3 (1.38 g, 5.28 mmol, 4.0 equiv.). DIAD was added dropwise (20 $\mu\text{L}/\text{min}$). The reaction mixture was stirred for 3 hours in 1,4-dioxane (132 mL). **37** was obtained as a white amorphous powder (722 mg, 62%, $\beta,\beta > 95\%$) after purification by flash chromatography on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 to 3:1 v/v).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ (ppm): 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.36–5.30 (m, 6H), 5.29–5.22 (m, 2H), 5.12–5.07 (m, 2H), 3.79–3.71 (m, 2H), 3.63–3.56 (m, 5H), 3.52–3.28 (m, 19H), 3.22 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ (ppm): 165.1, 163.4, 152.9, 152.0, 149.1, 146.3, 145.3, 143.0, 140.7, 125.4, 120.5, 114.2, 111.9, 110.0, 99.7, 99.44, 99.38, 96.1, 95.9, 95.7, 78.3, 78.2, 77.3, 77.2, 73.2, 70.5, 70.3, 61.9, 57.7, 57.5, 57.4, 56.7, 56.6.

IR (KBr, cm^{-1}): 3416, 2930, 1732, 1594, 1435, 1336, 1157, 1073, 1043.

HRMS (ESI^+ , m/z): calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{O}_{25}\text{Na}$ [(M + Na) $^+$]: 905.2533 Found: 905.2537.

$[\alpha]_{\text{D}}^{19} +3.9$ (c 1.0, CHCl_3)

General procedure A for 4,4'-*O*-selective double acylation (Scheme 2-8, Scheme 2-10, Table 2-2: entry 1).

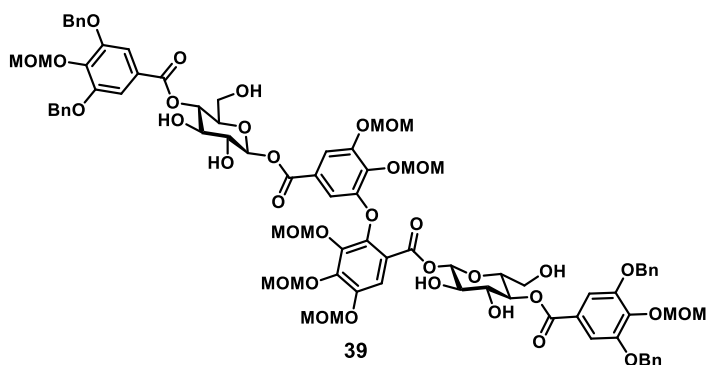
To a screwtop test tube containing diglycoside (4.53 μmol , 1.0 equiv.) were added catalyst **11** (0.8 mg, 0.906 μmol , 20 mol%), CHCl_3 (0.45 mL) and 2,4,6-collidine (0.05 mL). The reaction mixture was cooled to -20 °C and acid anhydride (9.97 μmol , 2.2 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at -20 °C for 38 hours and then, the mixture was quenched with MeOH. To the mixture was added 1N HCl aq. and the resulting solution was extracted with AcOEt. The combined

organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by preparative TLC on silica gel (CHCl₃/MeOH 10 : 1 v/v) to give 4,4'-diacylate.

General procedure B for 4,4'-*O*-selective double acylation (Table 2-2: entries 2~12).

To a screwtop test tube containing diglycoside **37** (4.0 mg, 4.53 μmol, 1.0 equiv.) were added catalyst (0.906 μmol, 20 mol%), CHCl₃ (0.45 mL), solvent (25.0 μL) and 2,4,6-collidine (25.0 μL). The reaction mixture was cooled to -20 °C and acid anhydride (9.97 μmol, 2.2 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at -20 °C for 38 hours and then, the mixture was quenched with MeOH. To the mixture was added 1N HCl aq. and the resulting solution was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by preparative TLC on silica gel (CHCl₃/MeOH 10 : 1 v/v) to give 4,4'-diacylate.

4,4'-Diacylate (**39**).



Prepared according to General Procedure B (entry 2) from **37** (4.0 mg, 4.53 μmol, 1.0 equiv.), catalyst **11** (0.8 mg, 0.906 μmol, 20 mol%), DMSO (25.0 μL) and acid anhydride **18** (5.8 mg, 9.97 μmol, 2.2 equiv.). **39** was obtained as a white amorphous powder (1.0 mg, 14%) after preparative TLC on silica gel (CHCl₃/MeOH 10 : 1 v/v).

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆ + D₂O) δ (ppm): 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.54–7.49 (m, 8H), 7.47 (s, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.42–7.36 (m, 8H), 7.35–7.29 (m, 4H), 6.94 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.42–5.34 (m, 6H), 5.33–5.26 (m, 2H), 5.19 (s, 8H), 5.16–5.10 (m, 6H), 5.03 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.86 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.82–3.72 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.62–3.51 (m, 12H), 3.44 (s, 3H), 3.43–3.41 (m, 7H). (2H signals missing due to signal overlaps with HOD.)

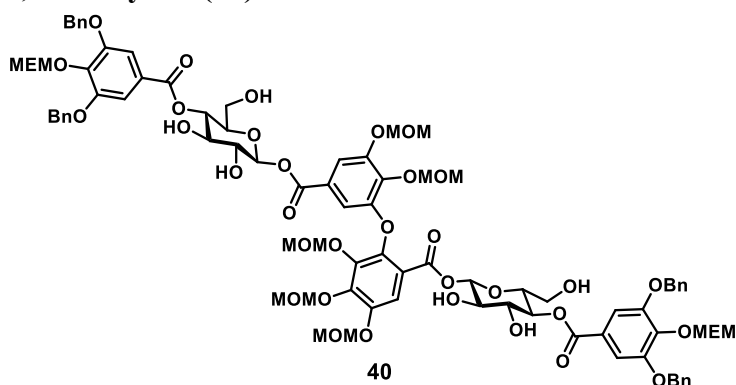
¹³C NMR (150 MHz, acetone-*d*₆ + D₂O) δ (ppm): 166.0, 165.9, 165.1, 163.4, 153.1, 153.0, 152.1, 149.1, 146.4, 145.4, 143.1, 140.8, 140.72, 140.70, 137.6, 129.3, 128.8, 128.6, 126.01, 125.99, 125.3, 120.3, 114.3, 112.0, 109.4, 99.8, 99.5, 99.4, 98.7, 96.1, 95.9, 95.7, 95.6, 76.3, 76.2, 74.9, 73.39, 73.37, 72.3, 72.1, 71.5, 57.7, 57.5, 57.4, 57.2, 56.8, 56.6.

IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 2922, 1725, 1591, 1431, 1335, 1219, 1191, 1157, 1102, 1077, 1045, 929.

HRMS (ESI^+ , m/z): calculated for $\text{C}_{82}\text{H}_{90}\text{O}_{35}\text{Na}$ $[(\text{M} + \text{Na})^+]$: 1657.5155 Found: 1657.5156.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +11.5$ (c 0.5, CHCl_3)

4,4'-Diacylate (40).



Prepared according to General Procedure B (entry 12) from **37** (4.0 mg, 4.53 μmol , 1.0 equiv.), catalyst **11** (0.8 mg, 0.906 μmol , 20 mol%), DMSO (25.0 μL) and acid anhydride **38** (8.6 mg, 9.97 μmol , 2.2 equiv.). **40** was obtained as a white amorphous powder (2.2 mg, 28%) after preparative TLC on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10 : 1 v/v).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ (ppm): 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.54–7.44 (m, 12H), 7.42–7.36 (m, 8H), 7.35–7.29 (m, 4H), 6.93 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.42–5.33 (m, 6H), 5.32–5.25 (m, 2H), 5.22–5.16 (m, 12H), 5.14–5.10 (m, 2H), 5.02 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.01 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.94–3.72 (m, 9H), 3.61–3.41 (m, 16H), 3.35–3.28 (m, 4H), 3.17 (s, 6H). (4H signals missing due to signal overlaps with HOD.)

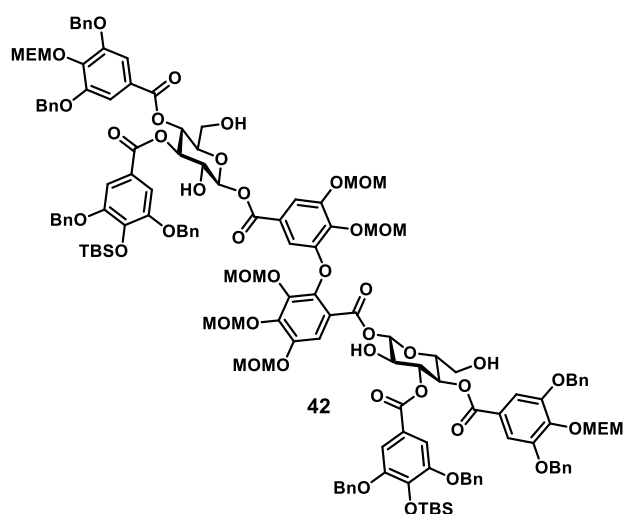
$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ (ppm): 165.93, 165.89, 165.1, 163.4, 153.2, 153.0, 152.1, 149.2, 146.5, 145.4, 143.1, 140.9, 140.7, 140.6, 137.7, 129.3, 128.8, 128.7, 126.1, 125.4, 120.3, 114.4, 112.1, 110.0, 109.4, 99.8, 99.5, 99.4, 97.5, 96.2, 95.9, 95.7, 95.6, 76.4, 76.3, 75.02, 75.00, 73.50, 73.47, 72.3, 72.2, 72.1, 71.5, 69.1, 61.6, 58.6, 57.7, 57.5, 57.4, 56.8, 56.6, 55.5.

IR (KBr, cm^{-1}): 3479, 2930, 2315, 1730, 1592, 1336, 1209, 1103, 958.

HRMS (ESI^+ , m/z): calculated for $\text{C}_{86}\text{H}_{98}\text{O}_{37}\text{Na}$ $[(\text{M} + \text{Na})^+]$: 1745.5679 Found: 1745.5692.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +15.3$ (c 0.7, CHCl_3)

4,4',3,3'-Tetraacylate (**42**).



To a round bottom flask containing **40** (4.6 mg, 2.67 μmol , 1.0 equiv.) were added DMAP (1.3 mg, 0.0107 mmol, 4.0 equiv.), and CH_2Cl_2 (1.3 mL). The resulting solution was cooled to 0 $^\circ\text{C}$ and **41** (2.6 mg, 5.34 μmol , 2.0 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at 0 $^\circ\text{C}$ for 20 hours. The resulting solution was quenched with H_2O and then extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by preparative TLC on silica gel (hexane/AcOEt 1:2 v/v) to give **42** as a colorless amorphous powder (2.5 mg, 36%).

^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ (ppm): 7.70 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.51–7.42 (m, 21H), 7.39–7.27 (m, $J = 7.1, 3.8$ Hz, 27H), 6.96 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.63 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.61 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.47–5.42 (m, 1H), 5.38–5.25 (m, 8H), 5.17–4.97 (m, 23H), 4.03–3.97 (m, 2H), 3.93 (dd, $J = 9.4, 8.2$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.77–3.71 (m, 3H), 3.61–3.57 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.28–3.24 (m, 4H), 3.14–3.11 (m, 6H), 0.80–0.76 (m, 18H), $-0.06 - -0.11$ (m, 12H). (7H signals missing due to signal overlaps with HOD.)

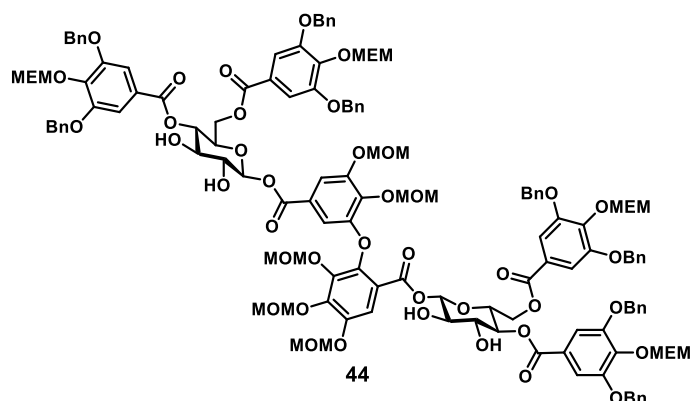
^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ (ppm): 166.4, 165.9, 164.8, 163.2, 153.3, 153.1, 152.3, 151.4, 149.3, 146.7, 145.5, 143.3, 141.0, 140.9, 140.1, 137.6, 137.5, 129.33, 129.28, 129.2, 129.0, 128.9, 128.7, 125.5, 125.2, 122.83, 122.81, 120.1, 114.6, 112.3, 109.3, 109.01, 108.99, 99.9, 99.6, 99.5, 97.6, 96.2, 96.0, 95.7, 95.6, 76.50, 76.46, 76.2, 76.1, 72.2, 71.8, 71.7, 71.6, 70.6, 70.5, 70.4, 69.1, 61.5, 59.6, 58.6, 57.9, 57.7, 57.6, 57.5, 56.8, 56.6, 26.0, 19.1, -4.2 .

IR (KBr, cm^{-1}): 3437, 2928, 1726, 1589, 1502, 1431, 1337, 1211, 1106.

HRMS (ESI $^+$, m/z): calculated for $\text{C}_{140}\text{H}_{158}\text{O}_{45}\text{Si}_2\text{Na}$ [(M + Na) $^+$]: 2637.9506 Found: 2637.9512.

$[\alpha]_D^{22} -40.6$ (*c* 0.5, CHCl₃)

4,4',6,6'-Tetraacylate (44).



To a screwtop test tube containing **40** (5.6 mg, 3.25 μ mol, 1.0 equiv.) were added **43** (2.8 mg, 6.50 μ mol, 2.0 equiv.), PPh₃ (4.3 mg, 0.0163 mmol, 5.0 equiv.) and toluene (32.5 μ L). The resulting solution was cooled to 0 °C and DIAD (3.2 μ L, 0.0163 mmol, 5.0 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The resulting solution was quenched with MeOH, stirred for 5 minutes, concentrated under reduced pressure, and purified by preparative TLC on silica gel (hexane/AcOEt 1:4 v/v) to give **44** as a colorless amorphous powder (3.4 mg, 41%).

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆ + D₂O) δ (ppm): 7.59 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.53–7.26 (m, 48H), 6.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.775 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.771 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.38–5.06 (m, 36H), 4.63 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 4.22–4.10 (m, 5H), 3.96 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.82–3.77 (m, 9H), 3.67 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57–3.49 (m, 5H), 3.48 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.19–3.16 (m, 12H). (5H signals missing due to signal overlaps with HOD.)

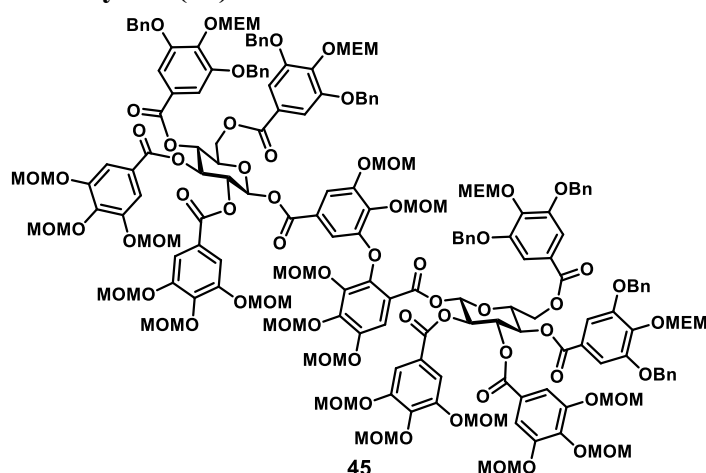
¹³C NMR (150 MHz, acetone-*d*₆ + D₂O) δ (ppm): 166.0, 165.9, 165.79, 165.77, 165.0, 163.6, 153.3, 153.2, 153.0, 152.2, 149.2, 146.5, 145.4, 143.2, 141.0, 140.8, 140.7, 140.6, 140.5, 137.8, 137.7, 129.34, 129.32, 128.9, 128.8, 128.74, 128.69, 126.1, 126.02, 125.98, 125.3, 120.3, 114.3, 112.2, 110.2, 109.44, 109.42, 109.1, 99.8, 99.5, 97.7, 96.1, 96.0, 95.9, 95.8, 75.12, 75.09, 73.6, 73.5, 73.4, 73.3, 72.4, 72.3, 72.2, 72.1, 71.6, 71.5, 71.4, 69.2, 69.1, 64.0, 63.9, 58.6, 57.7, 57.5, 57.4, 56.7, 56.6.

IR (KBr, cm⁻¹): 3452, 2925, 1724, 1591, 1431, 1335, 1207, 1157, 1108, 955.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₁₃₆H₁₄₆O₄₉Na [(M + Na)⁺]: 2585.8825 Found: 2585.8834.

$[\alpha]_D^{22} +43.0$ (*c* 1.2, CHCl₃)

Octaacylate (45).



To a screwtop test tube containing **44** (9.5 mg, 3.71 μmol , 1.0 equiv.) were added DMAP (0.9 mg, 7.42 μmol , 2.0 equiv.), **16** (4.9 mg, 0.0163 mmol, 4.4 equiv.) and CH_2Cl_2 (0.37 mL). The resulting solution was cooled to 0 $^\circ\text{C}$ and EDCI $\cdot\text{HCl}$ (4.3 mg, 0.0223 mmol, 6.0 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 21 hours. The resulting solution was quenched with saturated NH_4Cl aq. and then extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by preparative TLC on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 40:1 v/v) to give **45** as a white amorphous powder (9.9 mg, 72%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 7.60 (s, 1H), 7.56–7.29 (m, 57H), 6.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.85–5.75 (m, 3H), 5.66 (dd, $J = 9.9, 8.2$ Hz, 1H), 5.39–5.01 (m, 58H), 4.87–4.76 (m, 2H), 4.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.29 (dd, $J = 12.5, 4.3$ Hz, 1H), 4.21–4.15 (m, 1H), 3.86–3.82 (m, 4H), 3.77–3.73 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.52–3.50 (m, 6H), 3.49 (s, 6H), 3.43 (s, 6H), 3.41 (s, 9H), 3.39–3.37 (m, 12H), 3.36–3.33 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.29–3.26 (m, 4H), 3.20 (s, 6H), 3.15 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, acetone- d_6) δ (ppm) : 165.8, 165.7, 165.6, 165.20, 165.16, 164.2, 162.5, 153.42, 153.38, 153.30, 153.26, 153.2, 152.3, 151.84, 151.82, 151.79, 151.77, 149.3, 147.1, 145.6, 143.7, 142.4, 141.5, 141.2, 141.1, 140.71, 140.67, 137.99, 137.96, 137.9, 137.7, 137.6, 129.44, 129.40, 129.37, 129.3, 129.0, 128.92, 128.88, 128.85, 128.8, 128.71, 128.68, 128.66, 125.90, 125.88, 125.3, 125.24, 125.19, 125.1, 124.4, 112.48, 112.45, 112.4, 109.5, 109.4, 109.21, 109.18, 99.9, 99.7, 99.4, 99.11, 99.08, 99.05, 99.0, 97.8, 97.73, 97.71, 97.67, 96.2, 96.03, 95.98, 93.7, 93.5, 74.4, 74.1, 73.5, 73.4, 72.5, 72.34, 72.31, 72.26, 72.2, 71.7, 71.4, 70.4, 70.2, 69.3, 69.2, 63.5, 63.4, 58.7, 58.6, 57.6, 57.42, 57.36, 57.23, 57.21, 57.16, 56.7, 56.59, 56.56, 56.5.

IR (KBr, cm^{-1}): 2927, 1733, 1592, 1499, 1432, 1334, 1193, 1158, 1109, 1048, 954.

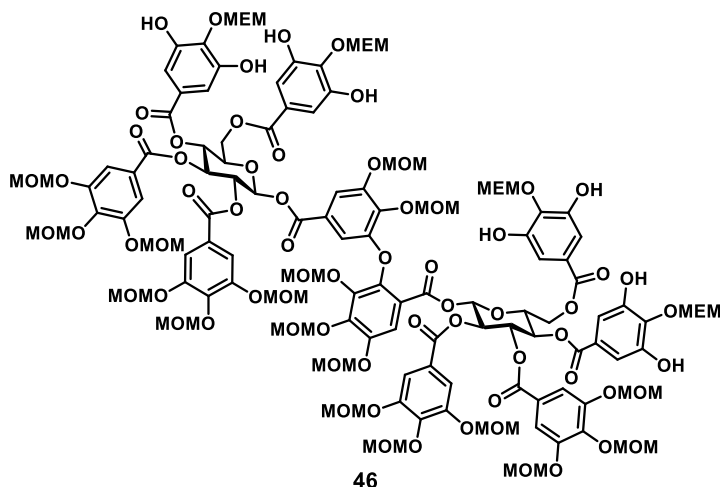
HRMS (ESI^+ , m/z): calculated for $\text{C}_{188}\text{H}_{210}\text{O}_{77}\text{Na}$ [(M + Na) $^+$]: 3722.2409 Found: 3722.2403.

$[\alpha]_D^{21} +21.4$ (*c* 1.3, CHCl_3)

General procedure A for removal of Bn groups (Scheme 2-14: entries 1~4).

To a round bottom flask containing **45** (8.0 mg, 2.16 μmol , 1.0 equiv.) were added solvent and Pd source (50 wt%), and the atmosphere was replaced by H_2 . The reaction mixture was stirred at room temperature and then, filtered through a Celite pad and washed with AcOEt. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by preparative TLC on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1 v/v) to give **46**.

Tetraresorcinol (46).



Prepared according to General Procedure A (entry 4) from **45** (8.0 mg, 2.16 μmol , 1.0 equiv.), THF (0.2 mL) and Pd/C (4.0 mg, 50 wt%). The reaction mixture was stirred for 18 hours (4.6 atm). **46** was obtained as a white amorphous powder (4.5 mg, 28%) after preparative TLC on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10 : 1 v/v).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 8.43 (br s, 8H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.33 (s, 4H), 7.11 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.80 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.03 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.97 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.78–5.69 (m, 3H), 5.60 (dd, $J = 9.9, 8.2$ Hz, 1H), 5.38–5.08 (m, 40H), 5.05–4.99 (m, 2H), 4.62–4.55 (m, 2H), 4.54–4.41 (m, 4H), 3.99–3.95 (m, 4H), 3.93–3.89 (m, 4H), 3.64–3.56 (m, 14H), 3.56–3.53 (m, 6H), 3.51 (s, 3H), 3.50 (s, 6H), 3.46 (s, 6H), 3.44–3.36 (m, 27H), 3.34–3.32 (m, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 166.1, 165.71, 165.66, 165.3, 165.10, 165.06, 164.0, 162.5, 153.1, 152.4, 151.74, 151.71, 151.3, 149.4, 147.2, 145.5, 143.7, 142.5, 142.4, 142.3, 141.2, 138.9, 138.8, 138.5, 126.7, 125.9, 125.4, 125.33, 125.25, 125.1, 124.4, 119.1, 114.7, 112.42, 112.36, 110.3, 110.2, 110.1, 110.0, 99.8, 99.7, 99.3, 99.2, 99.12, 99.07, 99.0, 96.2, 96.01, 95.95, 93.6, 93.4, 74.3, 74.1, 73.6, 72.5, 72.34, 72.26, 72.2, 70.42, 70.38, 69.4, 63.2, 63.1, 58.8, 58.7, 57.6, 57.4, 57.3, 57.22, 57.21,

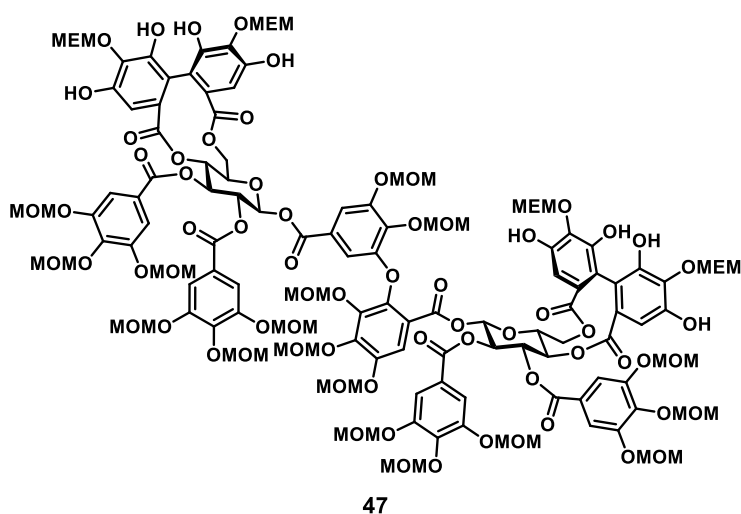
57.1, 56.6, 56.5.

IR (KBr, cm^{-1}): 3420, 2923, 1735, 1593, 1334, 1190, 1158, 1049, 926.

HRMS (ESI⁺, m/z): calculated for $\text{C}_{132}\text{H}_{162}\text{O}_{77}\text{Na}$ [(M + Na)⁺]: 3001.8653 Found: 3001.8678.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +33.5$ (c 1.0, acetone)

Diglycoside with bis-(*S*)-HHDP (**47**).



A solution of CuCl_2 (2.2 mg, 0.0163 mmol, 6.0 equiv.) and $n\text{-BuNH}_2$ (10.8 μL , 0.109 mmol, 40 equiv.) in MeOH (0.14 mL) was stirred for 30 minutes at room temperature to prepare a blue solution of $\text{CuCl}_2/n\text{-BuNH}_2$ complex under argon atmosphere. To a round bottom flask containing **46** (8.1 mg, 2.72 μmol , 1.0 equiv.) were added CHCl_3 (0.14 mL) and then the blue solution of $\text{CuCl}_2/n\text{-BuNH}_2$ complex in one portion. The reaction mixture was stirred at room temperature in the argon atmosphere for 1 hour. The resulting solution was quenched with 1N HCl aq., extracted with AcOEt, and washed with saturated NaHCO_3 aq.. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by preparative TLC on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1 v/v) to give **47** as a white amorphous powder (4.4 mg, 54%).

¹H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 8.47 (br s, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.411 (s, 2H), 7.406 (s, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 6.82 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.85 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.79 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.72–5.63 (m, 2H), 5.43–5.40 (m, 1H), 5.37–5.12 (m, 37H), 5.10 (s, 4H), 5.06 (s, 2H), 4.58 (dd, $J = 10.1, 6.4$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 9.8, 6.9$ Hz, 1H), 3.98–3.92 (m, 10H), 3.63–3.57 (m, 13H), 3.55–3.52 (m, 9H), 3.51 (s, 3H), 3.50–3.48 (m, 6H), 3.45–3.40 (m, 27H), 3.36 (s, 3H), 3.339 (s, 6H), 3.335 (s, 6H).

¹³C NMR (150 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 167.89, 167.86, 167.5, 165.82, 165.80, 165.04, 164.98,

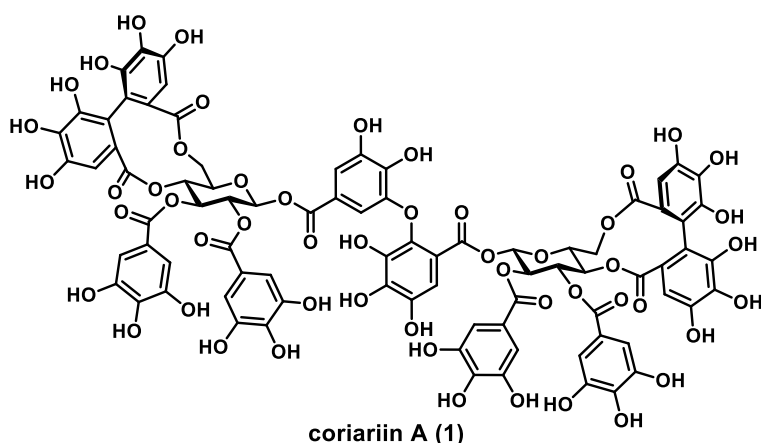
164.2, 162.5, 153.1, 152.4, 151.8, 151.7, 150.6, 150.5, 150.22, 150.21, 150.16, 150.1, 149.5, 147.3, 145.7, 143.6, 142.5, 142.4, 141.5, 136.5, 136.42, 136.37, 131.4, 130.92, 130.87, 125.4, 125.3, 125.2, 124.5, 119.0, 115.2, 115.1, 114.8, 112.8, 112.5, 112.4, 110.2, 107.7, 107.6, 107.2, 99.9, 99.5, 99.4, 99.09, 99.05, 96.4, 96.2, 96.13, 96.12, 96.0, 93.7, 93.6, 74.5, 74.2, 72.8, 72.7, 72.44, 72.36, 72.1, 70.9, 70.8, 70.5, 63.32, 63.26, 58.8, 58.7, 57.7, 57.44, 57.38, 57.2, 57.1, 56.7, 56.60, 56.56, 56.5.

IR (KBr, cm^{-1}): 3421, 2924, 1748, 1589, 1497, 1437, 1333, 1186, 1158, 1048, 956, 927.

HRMS (ESI⁺, m/z): calculated for $\text{C}_{132}\text{H}_{158}\text{O}_{77}\text{Na}$ [(M + Na)⁺]: 2997.8340 Found: 2997.8360.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} +19.4$ (c 0.5, acetone)

Coriariin A (1).



To a screwtop test tube containing **47** (7.8 mg, 2.62 μmol , 1.0 equiv.) were added THF (0.26 mL) and *i*-PrOH (0.26 mL). Conc. HCl (10.5 μL) was added and the solution was stirred at room temperature for 6 hours. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and washed by Et_2O to give **1** as a purple amorphous powder (3.6 mg, 73%).

¹H NMR (400 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ (ppm): 7.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.463 (s, 1H), 6.461 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.80 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.77 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.56 (dd, $J = 8.3, 6.0$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J = 8.3, 6.0$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 8.4, 6.6$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 8.5, 6.4$ Hz, 1H), 5.18 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 10.3, 6.4$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 10.4, 6.4$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H).

¹³C NMR (150 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ (ppm): 168.1, 168.0, 167.6, 166.4, 165.9, 165.6, 164.7, 162.1, 147.9, 146.3, 145.81, 145.78, 145.7, 145.1, 145.0, 144.2, 143.2, 141.0, 140.7, 140.3, 139.3,

139.2, 139.0, 137.5, 136.4, 136.21, 136.19, 126.2, 125.59, 125.56, 120.2, 120.0, 119.9, 119.1, 115.70, 115.67, 115.52, 115.50, 112.7, 112.1, 110.0, 109.8, 108.04, 107.96, 107.7, 93.5, 93.0, 73.2, 73.1, 72.8, 72.7, 71.6, 71.5, 70.52, 70.47, 62.92, 62.88.

IR (KBr, cm^{-1}): 3371, 1729, 1614, 1349, 1205, 1032, 740.

HRMS (ESI⁺, m/z): calculated for $\text{C}_{82}\text{H}_{58}\text{O}_{52}\text{Na}$ [(M + Na)⁺]: 1897.1786 Found: 1897.1785.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +80.0 (c 0.1, acetone)

Comparison of ¹H NMR data of synthetic coriariin A (1) with the literature data.

Synthetic 400 MHz acetone- d_6 / D ₂ O	Reported-1 (isolated) ¹⁰ 200 MHz acetone- d_6 / D ₂ O	Reported-2 (synthetic) ^{7e,f} 400 MHz acetone- d_6 / D ₂ O
7.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)	7.27 (d, $J = 2$ Hz, 1H)	7.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)
7.17 (s, 1H)	7.18 (s, 1H)	7.16 (s, 1H)
7.01 (s, 2H)	7.039 (s, 2H)	7.00 (s, 2H)
7.00 (s, 2H)	7.036 (s, 2H)	6.99 (s, 2H)
6.96 (s, 2H)	6.991 (s, 2H)	6.95 (s, 2H)
6.95 (s, 2H)	6.985 (s, 2H)	6.95 (s, 2H)
6.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)	6.70 (d, $J = 2$ Hz, 1H)	6.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)
6.66 (s, 1H)	6.68 (s, 1H)	6.65 (s, 1H)
6.63 (s, 1H)	– ^a	6.62 (s, 1H)
6.463 (s, 1H)	6.51 (s, 2H)	6.46 (s, 2H)
6.461 (s, 1H)		
6.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)	6.12 (d, $J = 8$ Hz, 1H)	6.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)
6.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)	6.06 (d, $J = 8$ Hz, 1H)	6.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)
5.80 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H)	5.83 (t, $J = 10$ Hz, 1H)	5.79 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H)
5.77 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H)	5.81 (t, $J = 10$ Hz, 1H)	5.76 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H)
5.56 (dd, $J = 8.3, 6.0$ Hz, 1H)	5.61 (dd, $J = 10, 8$ Hz, 1H)	5.55 (dd, $J = 8.4, 6.0$ Hz, 1H)
5.54 (dd, $J = 8.3, 6.0$ Hz, 1H)	5.59 (dd, $J = 10, 8$ Hz, 1H)	5.53 (dd, $J = 8.5, 6.0$ Hz, 1H)
5.31 (dd, $J = 8.4, 6.6$ Hz, 1H)	5.37 (dd, $J = 14, 6$ Hz, 1H)	5.32–5.25 (m, 2H)
5.28 (dd, $J = 8.5, 6.4$ Hz, 1H)	5.35 (dd, $J = 14, 6$ Hz, 1H)	
5.18 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H)	5.26 (t, $J = 10$ Hz, 1H)	5.17 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H)
5.16 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H)	5.21 (t, $J = 10$ Hz, 1H)	5.15 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H)
4.48 (dd, $J = 10.3, 6.4$ Hz, 1H)	4.51 (dd, $J = 10, 6$ Hz, 1H)	4.50–4.41 (m, 2H)
4.44 (dd, $J = 10.4, 6.4$ Hz, 1H)	4.47 (dd, $J = 10, 6$ Hz, 1H)	

3.82 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H)	<i>ca.</i> 3.8 (2H) ^b	3.81 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H)
3.76 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H)		3.76 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H)

^aThe signal (Reported-1) corresponds to 6.63 ppm (synthetic **1**) and 6.62 ppm (Reported-2) was not assigned. ^bThe signals (Reported-1) corresponds to 3.82 ppm, 3.76 ppm (synthetic **1**) and 3.81 ppm, 3.76 ppm (Reported-2) was overlapped with HOD.

Comparison of ¹³C NMR data of synthetic coriariin A (**1**) with the literature data.

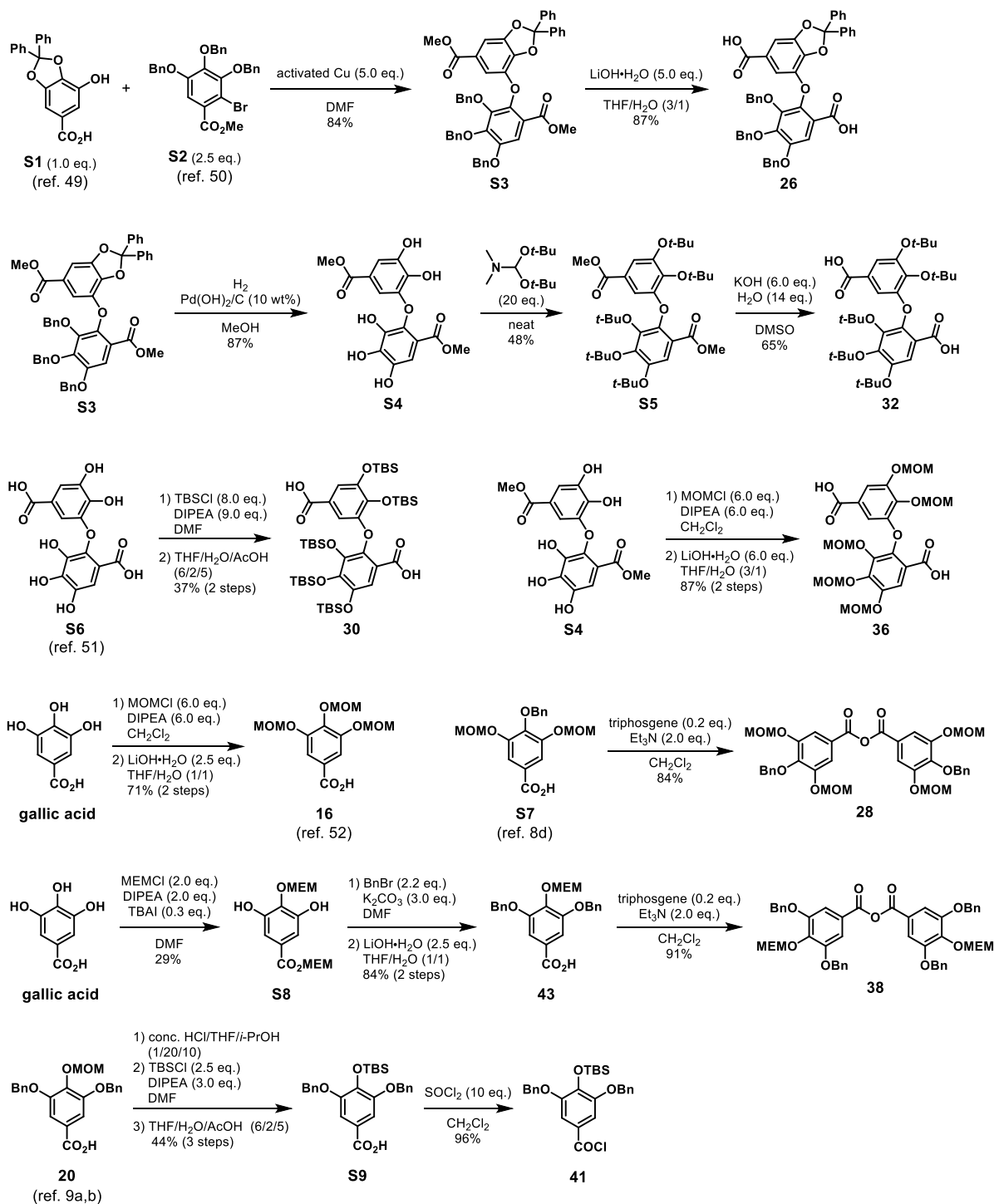
Synthetic 150 MHz acetone- <i>d</i> ₆ / D ₂ O ^a	Reported-1 (isolated) ¹⁰ 50 MHz acetone- <i>d</i> ₆ / D ₂ O ^a	Reported-2 (synthetic) ^{7e,f} 100 MHz acetone- <i>d</i> ₆ / D ₂ O ^a
168.1	168.8 (2C)	168.0
168.0		167.9
167.6	168.0 (2C)	167.5
166.4	167.0 (2C)	166.2
165.9	165.5 (2C)	165.6
165.6		
164.7	165.1	164.7
162.1	162.6	162.0
		161.6
147.9	148.1	147.8
146.3	145.9	146.3
145.81	145.9 (8C)	145.7
145.78		145.7
145.7		145.6
145.1	145.2 (4C)	145.0
145.0		145.0
144.2	144.6 (4C)	144.3
143.2	143.3	143.2
141.0	141.8	141.0
140.7	141.3	140.7
140.3	140.4	140.3
139.3	139.8 (2C)	139.2
139.2		139.1
139.0	139.6 (2C)	139.1
137.5	138.0	138.9
136.5	136.8 (2C)	136.3

136.21	136.5 (2C)	136.2
136.19		
		129.5 ^b
		129.1 ^b
		129.1 ^b
		129.0 ^b
		126.6 ^b
126.2	125.9 (2C)	126.3
125.59	125.4 (2C)	125.7
125.56		125.7
120.2	119.8 (4C)	120.3
		120.2
120.0		120.2
119.9		120.1
119.1	118.7	– ^c
115.70	116.1 (4C)	115.6
115.67		
115.52		115.5
115.50		
112.7	115.8	112.2
112.1	112.5	112.1
110.0	110.3 (8C)	110.1
		110.0
109.8	110.3	109.9
108.04	108.2 (4C)	108.1
107.96		108.0
107.7	107.8	107.6
93.5	93.6	93.5
93.0	93.1	93.1
73.2	73.5 (2C)	73.1
73.1		73.0
72.8	72.8 (2C)	72.8
72.7		72.8
71.6	71.7 (2C)	71.5
71.5		71.5
70.52	70.8 (2C)	70.5
70.47		70.5

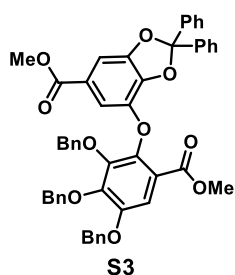
63.92	63.3 (2C)	62.9
62.88		62.8

^a1,4-Dioxane (67.4 ppm) was used as an internal standard. ^bThe signal (Reported-2) corresponds to 119.1 ppm (synthetic **1**) and 118.7 ppm (Reported-1) was not assigned. ^cThese signals (Reported-2) might come from the impurity (diphenylmethane) from the final deprotection step.

Scheme S2. Preparation of gallic acid derivatives.



Diester (S3).



To a round bottom flask containing **S1**⁴⁹ (2.00 g, 5.74 mmol, 1.0 equiv.) were added **S2**⁵⁰ (7.66 g, 14.3 mmol, 2.5 equiv.), DMF (82 mL) and activated Cu (1.82 g, 28.6 mmol, 5.0 equiv.). The resulting suspension was stirred under reflux for 12 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through a Celite pad. The filtrate was diluted with hexane/AcOEt (1/1) and washed with H₂O and brine. The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by flash chromatography on silica gel (hexane/AcOEt 10:1 to 1:1 v/v) to give **S3** as a yellow powder (3.87 g, 84%).

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 7.56–7.06 (m, 27H), 7.01 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (s, 3H).

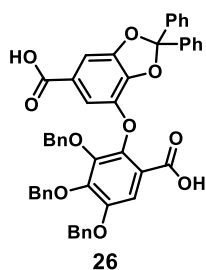
¹³C NMR (100 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 166.3, 165.4, 150.1, 148.7, 147.0, 146.8, 142.7, 142.1, 139.7, 138.9, 136.9, 136.8, 136.3, 129.4, 128.72, 128.69, 128.43, 128.39, 128.32, 128.29, 128.1, 128.0, 127.8, 126.3, 124.3, 119.8, 118.8, 112.4, 110.9, 104.4, 75.9, 75.7, 71.4, 52.3, 52.2.

IR (KBr, cm⁻¹): 3033, 2949, 1712, 1631, 1504, 1434, 1203, 1078, 752, 697.

HRMS (FAB⁺, m/z): calculated for C₅₀H₄₀O₁₀Na [(M + Na)⁺]: 823.2519 Found: 823.2518.

m.p. 121–123 °C

Dicarboxylic acid (26).



To a round bottom flask containing **S3** (2.94 g, 3.67 mmol, 1.0 equiv.) were added THF (30 mL), H₂O (10 mL) and LiOH·H₂O (770 mg, 18.4 mmol, 5.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 21 hours and then, the mixture was quenched with 1N HCl aq.. The resulting solution was extracted

with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by flash chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH 40:1 to 10:1 v/v) to give **26** as a pale yellow amorphous powder (2.34 g, 87%).

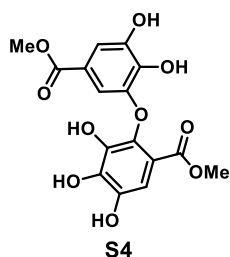
¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆ + D₂O) δ (ppm): 7.60–7.06 (m, 28H), 5.29 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.92 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆ + D₂O) δ (ppm): 166.6, 165.7, 151.0, 149.5, 147.4, 147.3, 143.3, 143.2, 140.8, 139.5, 138.1, 137.79, 137.76, 130.2, 129.4, 129.3, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 126.8, 125.5, 121.2, 119.3, 113.5, 111.6, 104.6, 76.2, 76.0, 71.8.

IR (KBr, cm⁻¹): 3032, 2945, 2873, 1690, 1631, 1439, 1205, 1091, 1016, 743, 695.

HRMS (FAB⁺, *m/z*): calculated for C₄₈H₃₇O₁₀ [(M + H)⁺]: 773.2387 Found: 773.2387.

Diester (**S4**).



To a round bottom flask containing **S3** (1.03 g, 1.29 mmol, 1.0 equiv.) were added MeOH (22 mL) and Pd(OH)₂/C (103 mg, 10 wt%), and the atmosphere was replaced by H₂ (balloon). The reaction mixture was stirred at room temperature for 25 hours and then filtered through a Celite pad and washed with MeOH. The filtrate was concentrated under reduced pressure and washed by Et₂O to give **S4** as a pale gray powder (411 mg, 87%).

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 8.33 (br s, 5H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).

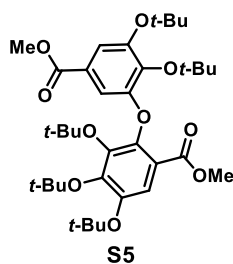
¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 166.9, 165.7, 148.0, 146.4, 143.3, 140.5, 139.9, 139.6, 137.0, 121.3, 115.1, 111.9, 109.7, 107.4, 52.0, 51.9.

IR (KBr, cm⁻¹): 3415, 1698, 1612, 1519, 1440, 1368, 1323, 1247, 1182.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₁₆H₁₄O₁₀Na [(M + Na)⁺]: 389.0479 Found: 389.0512.

m.p. 205–207 °C

Diester (S5).



To a round bottom flask containing **S4** (51.9 mg, 0.142 mmol, 1.0 equiv.) was added DMF-di-*tert*-butyl acetal (0.68 mL, 2.84 mmol, 20 equiv.) at room temperature under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred at 160 °C for 25 minutes and then, diluted with Et₂O and washed by H₂O. The resulting solution was dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by flash chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt 10:1 v/v) to give **S5** as a white powder (44.1 mg, 48%).

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d* + methanol-*d*₄) δ (ppm): 7.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 1.22 (s, 9H).

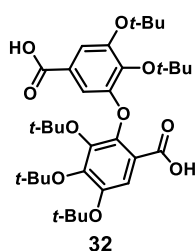
¹³C NMR (100 MHz, chloroform-*d* + methanol-*d*₄) δ (ppm): 166.8, 166.4, 154.4, 152.4, 151.6, 148.7, 146.2, 145.8, 144.2, 123.9, 122.4, 120.4, 119.3, 110.9, 84.3, 83.9, 82.8, 80.9, 80.8, 52.3, 51.8.

IR (KBr, cm⁻¹): 2977, 1726, 1580, 1420, 1331, 1223, 1154, 1059.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₃₆H₅₄O₁₀Na [(M + Na)⁺]: 669.3609 Found: 669.3590.

m.p. 152–154 °C

Dicarboxylic acid (32).



To a round bottom flask containing **S5** (12.0 mg, 0.0186 mmol, 1.0 equiv.) was added DMSO (0.12 mL), H₂O (4.7 μL, 0.260 mmol, 14 equiv.) and KOH (6.3 mg, 0.112 mmol, 6.0 equiv.) at room

temperature. The resulting mixture was stirred at 50 °C for 20 hours and then, quenched with saturated NH₄Cl aq.. The mixture was acidified with 1N HCl aq., and extracted with Et₂O. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and washed by Et₂O to give **32** as a white powder (7.5 mg, 65%).

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 7.45 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.34 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).

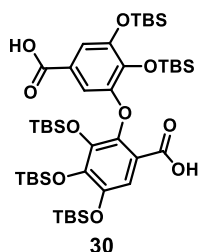
¹³C NMR (100 MHz, chloroform-*d* + methanol-*d*₄) δ (ppm): 168.5, 167.4, 154.1, 152.3, 151.2, 148.5, 146.3, 145.8, 144.1, 124.0, 122.5, 120.1, 119.4, 111.2, 84.3, 83.8, 83.0, 80.9, 29.5, 29.4, 28.9, 28.8, 28.6.

IR (KBr, cm⁻¹): 3434, 2978, 1692, 1421, 1366, 1329, 1156.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₃₄H₅₀O₁₀Na [(M + Na)⁺]: 641.3296 Found: 641.3275.

m.p. 264–266 °C (decomp.)

Dicarboxylic acid (**30**).



To a round bottom flask containing **S6**⁵¹ (81.3 mg, 0.241 mmol, 1.0 equiv.) were added DMF (0.60 mL), TBSCl (290.9 mg, 1.93 mmol, 8.0 equiv.) under argon atmosphere. The resulting mixture was cooled to 0 °C and DIPEA (0.38 mL, 2.17 mmol, 9.0 equiv.) was added. The suspension was stirred at room temperature for 21 hours and then, poured into saturated citric acid aq.. The resulting solution was extracted with hexane and washed by H₂O. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a white amorphous powder. The crude product was used in the next step without further purification.

To a round bottom flask containing the crude material were added THF (0.60 mL), H₂O (0.16 mL), and AcOH (0.48 mL). The resulting suspension was stirred at room temperature for 34 hours and then, quenched with saturated NaHCO₃ aq.. The resulting solution was extracted with AcOEt and washed by 1N HCl aq.. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by flash chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt 17:3 to 4:1 v/v) to give **30** as a white powder (82.0 mg, 37%).

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 7.31–7.25 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.07 (s, 9H), 1.03 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.40 (s, 3H), 0.38 (s, 3H), 0.29 (s, 3H), 0.27 (s, 3H), 0.25 (s, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.21–0.17 (m, 12H).

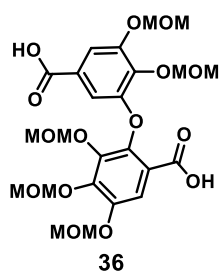
¹³C NMR (100 MHz, chloroform-*d* + methanol-*d*₄) δ (ppm): 168.7, 167.6, 151.2, 148.0, 145.7, 144.9, 142.3, 140.8, 140.0, 121.4, 118.0, 116.3, 115.0, 108.5, 26.3, 26.2, 26.11, 26.05, 18.9, 18.8, 18.7, 18.5, 18.1, -2.5, -3.3, -3.4, -3.7, -3.8, -3.9, -4.2.

IR (KBr, cm⁻¹): 2956, 2860, 1691, 1429, 1340, 1256, 1074, 839, 785.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₄₄H₈₀O₁₀Si₅Na [(M + Na)⁺]: 931.4490 Found: 931.4509.

m.p. 258–260 °C

Dicarboxylic acid (**36**).



To a round bottom flask containing **S4** (1.43 g, 2.44 mmol, 1.0 equiv.) were added CH₂Cl₂ (23 mL) and DIPEA (2.4 mL, 13.8 mmol, 6.0 equiv.) under argon atmosphere and then MOMCl (1.0 mL, 13.8 mmol, 6.0 equiv.) was added to the mixture at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 22 hours. The resulting solution was quenched with 1N HCl aq. and extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give yellow oil. The crude product was used in the next step without further purification.

To a round bottom flask containing the crude oil were added THF (24 mL), H₂O (8.1 mL) and LiOH•H₂O (613 mg, 14.6 mmol, 6.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 15 hours and then, the mixture was quenched with 1N HCl aq.. The resulting solution was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give **36** as a white powder (1.19 g, 87%).

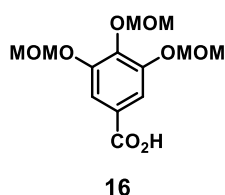
¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 7.64 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.43 (s, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 166.8, 165.5, 153.1, 152.2, 149.2, 145.9, 145.4, 143.0, 140.6, 126.4, 121.4, 114.3, 111.9, 109.7, 99.8, 99.5, 99.4, 96.3, 96.1, 57.52, 57.47, 57.3, 56.6, 56.5.
IR (KBr, cm^{-1}): 2963, 2637, 1691, 1591, 1433, 1333, 1224, 1158, 1046.

HRMS (ESI $^+$, m/z): calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_{15}\text{Na}$ [(M + Na) $^+$]: 581.1477 Found: 581.1488.

m.p. 142–144 °C (decomp.)

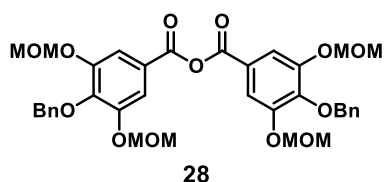
3,4,5-Tris(methoxymethoxy)benzoic acid (**16**).



To a round bottom flask containing gallic acid hydrate (3.06 g, 18.0 mmol, 1.0 equiv.) were added CH_2Cl_2 (90 mL) and DIPEA (19 mL, 108 mmol, 6.0 equiv.) under argon atmosphere and then MOMCl (8.2 mL, 108 mmol, 6.0 equiv.) was added to the mixture at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The resulting solution was quenched with 1N HCl aq. and extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give yellow oil. The crude product was used in the next step without further purification.

To a round bottom flask containing the crude oil were added THF (90 mL), H_2O (90 mL) and $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.89 g, 45.0 mmol, 2.5 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 17 hours and then, the mixture was quenched with 1N HCl aq.. The resulting solution was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and recrystallized from hexane/AcOEt to give **16** as a colorless crystal (3.83 g, 71%). Spectral features are in agreement with those previously reported.⁵²

3,5-Bis(methoxymethoxy)-4-benzyloxybenzoic anhydride (**28**).



To a round bottom flask containing **S7**^{8d} (50.8 mg, 0.146 mmol, 1.0 equiv.) were added CH_2Cl_2 (1.5 mL) and Et_3N (40.6 μL , 0.292 mmol, 2.0 equiv.) under argon atmosphere. The resulting solution was cooled to 0 °C and triphosgene (8.7 mg, 0.0292 mmol, 0.2 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The resulting solution was quenched with 1N HCl aq. and then, extracted with CHCl_3 . The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered,

concentrated under reduced pressure, and purified by flash chromatography on a short pad of silica gel (Hexane/AcOEt 1:1 v/v) to give **28** as a white powder (41.8 mg, 84%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 7.66 (s, 4H), 7.57–7.51 (m, 4H), 7.41–7.30 (m, 6H), 5.32 (s, 8H), 5.22 (s, 4H), 3.49 (s, 12H).

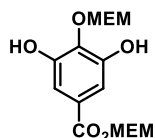
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 162.3, 152.3, 145.5, 138.6, 129.1, 128.8, 124.6, 113.3, 96.2, 75.6, 56.6.

IR (KBr, cm^{-1}): 2955, 1787, 1720, 1589, 1496, 1323, 1140, 1048, 926.

HRMS (ESI $^+$, m/z): calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_{13}\text{Na}$ [(M + Na) $^+$]: 701.2205 Found: 701.2208.

m.p. 72–74 °C

Methoxyethoxymethyl 3,5-dihydroxy-4-(methoxyethoxymethoxy)benzoate (S8).



S8

To a round bottom flask containing gallic acid hydrate (509 mg, 2.99 mmol, 1.0 equiv.) were added TBAI (331 mg, 0.897 mmol, 0.3 equiv.), DMF (10 mL) and DIPEA (1.0 mL, 5.98 mmol, 2.0 equiv.) under argon atmosphere and then, MEMCl (0.68 mL, 5.98 mmol, 2.0 equiv.) was added to the mixture at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The resulting solution was quenched with 1N HCl aq. and extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed by H₂O, dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by flash chromatography on silica gel (Hexane/AcOEt 1:1 v/v) to give **S8** as pale yellow oil (295 mg, 29%).

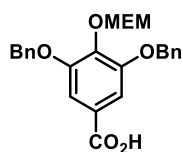
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, chloroform- d) δ (ppm): 7.24 (s, 2H), 6.79 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.07–4.01 (m, 2H), 3.90–3.82 (m, 2H), 3.70–3.67 (m, 2H), 3.61–3.54 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, chloroform- d) δ (ppm): 165.7, 149.3, 138.0, 126.6, 110.1, 99.2, 90.1, 71.6, 71.4, 70.2, 69.6, 59.2, 59.1.

IR (neat, cm^{-1}): 3310, 2933, 1717, 1594, 1453 1361, 955.

HRMS (ESI $^+$, m/z): calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_9\text{Na}$ [(M + Na) $^+$]: 369.1156 Found: 369.1186.

3,5-Dibenzoyloxy-4-(methoxyethoxymethoxy)benzoic acid (**43**).



43

To a round bottom flask containing **S8** (272 mg, 0.784 mmol, 1.0 equiv.) were added DMF (3.9 mL) and K_2CO_3 (325 mg, 2.35 mmol, 3.0 equiv.) under argon atmosphere and then, BnBr (0.20 mL, 1.72 mmol, 2.2 equiv.) was added to the mixture. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The resulting solution was diluted with hexane/AcOEt (1:1) and washed by H_2O . The organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give colorless oil. The crude product was used in the next step without further purification.

To a round bottom flask containing the crude oil were added THF (3.9 mL), H_2O (3.9 mL) and $LiOH \cdot H_2O$ (82.2 mg, 1.96 mmol, 2.5 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 hours and then, the mixture was quenched with 1N HCl aq.. The resulting solution was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and reprecipitated from hexane/AcOEt to give **43** as a white powder (287 mg, 84%).

1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 7.57–7.52 (m, 4H), 7.46–7.38 (m, 6H), 7.37–7.32 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.21 (s, 4H), 3.86–3.81 (m, 2H), 3.37–3.33 (m, 2H), 3.20 (s, 3H).

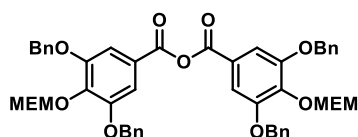
^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 167.1, 153.4, 140.6, 137.9, 129.3, 128.8, 128.6, 126.7, 109.3, 97.6, 72.3, 71.5, 69.2, 58.7.

IR (KBr, cm^{-1}): 3523, 2874, 1690, 1593, 1431, 1327, 1099, 964.

HRMS (ESI $^+$, m/z): calculated for $C_{25}H_{26}O_7Na$ [(M + Na) $^+$]: 461.1571 Found: 461.1607.

m.p. 130–132 $^{\circ}C$

3,5-Dibenzoyloxy-4-(methoxyethoxymethoxy)benzoic anhydride (**38**).



38

To a round bottom flask containing **43** (581 mg, 1.33 mmol, 1.0 equiv.) were added CH_2Cl_2 (13 mL) and Et_3N (0.37 mL, 2.66 mmol, 2.0 equiv.) under argon atmosphere. The resulting solution was cooled

to 0 °C and triphosgene (78.9 mg, 0.266 mmol, 0.2 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The resulting solution was concentrated under reduced pressure and filtered with AcOEt. The filtrate was concentrated under reduced pressure and washed by Et₂O to give **38** as a white powder (518 mg, 91%).

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 7.45–7.28 (m, 24H), 5.34 (s, 4H), 5.12 (s, 8H), 3.91–3.85 (m, 4H), 3.37–3.33 (m, 4H), 3.29 (s, 6H).

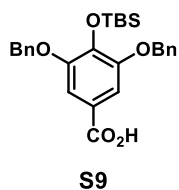
¹³C NMR (100 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 162.3, 152.8, 141.6, 136.2, 128.8, 128.4, 127.8, 124.0, 109.7, 97.3, 71.6, 71.4, 68.7, 59.1.

IR (KBr, cm⁻¹): 2881, 1760, 1713, 1593, 1499, 1432, 1330, 1113, 1080.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₅₀H₅₀O₁₃Na [(M + Na)⁺]: 881.3144 Found: 881.3156.

m.p. 112–114 °C (decomp.)

3,5-Dibenzyloxy-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzoic acid (**S9**).



To a round bottom flask containing **20**^{9a,b} (302 mg, 0.767 mmol, 1.0 equiv.) were added THF (3.6 mL) and *i*-PrOH (1.8 mL). Conc. HCl (0.18 mL) was added and the solution was stirred at room temperature for 14 hours. The resulting mixture was concentrated under reduced pressure to give a white powder. The crude product was used in the next step without further purification.

To a round bottom flask containing the crude material were added DMF (1.9 mL), TBSCl (289 mg, 1.92 mmol, 2.5 equiv.) under argon atmosphere. The resulting mixture was cooled to 0 °C and DIPEA (0.39 mL, 2.30 mmol, 3.0 equiv.) was added. The solution was stirred at room temperature for 80 hours and then, poured into saturated citric acid aq.. The resulting solution was extracted with hexane/AcOEt (6:1) and washed by H₂O. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give pale yellow oil. The crude product was used in the next step without further purification.

To a round bottom flask containing the crude oil were added THF (1.9 mL), H₂O (0.51 mL) and AcOH (1.5 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 11 hours and then, quenched with saturated NaHCO₃ aq.. The resulting solution was extracted with AcOEt and washed by 1N HCl aq.. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and reprecipitated from MeOH to give **S9** as a white powder (157 mg, 44%).

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 7.47–7.33 (m, 12H), 5.09 (s, 4H), 0.86 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

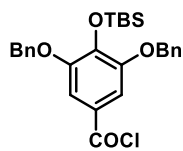
¹³C NMR (100 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 172.4, 150.8, 140.5, 136.5, 128.6, 128.33, 128.27, 121.3, 108.9, 71.2, 25.7, 18.8, –4.3.

IR (KBr, cm⁻¹): 2930, 2854, 1681, 1585, 1510, 1431, 1335, 1253, 1115, 905.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₂₇H₃₂O₅SiNa [(M + Na)⁺]: 487.1911 Found: 487.1930.

m.p. 146–148 °C

3,5-Dibenzyloxy-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzoyl chloride (41).



To a round bottom flask containing **S9** (124 mg, 0.266 mmol, 1.0 equiv.) was added CH₂Cl₂ (0.53 mL) and then, the resulting mixture was cooled to 0 °C and SOCl₂ (0.19 mL, 2.66 mmol, 10 equiv.) was added. The resulting solution was stirred at room temperature for 13 hours. The mixture was concentrated under reduced pressure to give **41** as a white powder (123 mg, 96%). The crude product was used in the next step without further purification.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 7.49–7.32 (m, 12H), 5.10 (s, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

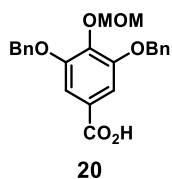
¹³C NMR (100 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 167.6, 150.8, 142.4, 136.0, 128.7, 128.5, 128.4, 124.8, 110.5, 71.3, 25.6, 18.8, –4.3.

IR (KBr, cm⁻¹): 2928, 2854, 1743, 1582, 1505, 1430, 1334, 1140, 1119, 909.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₂₇H₃₁O₄SiClNa [(M + Na)⁺]: 505.1572 Found: 505.1596.

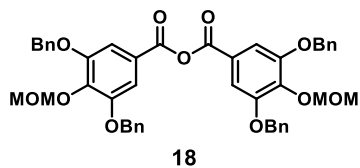
m.p. 75–77 °C (decomp.)

3,5-Dibenzoyloxy-4-(methoxymethoxy)benzoic acid (20).



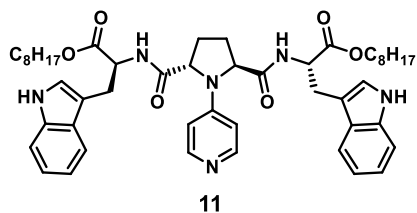
Prepared as previously reported.^{9a,b}

3,5-Dibenzoyloxy-4-(methoxymethoxy)benzoic anhydride (18).



Prepared as previously reported.^{9a,b}

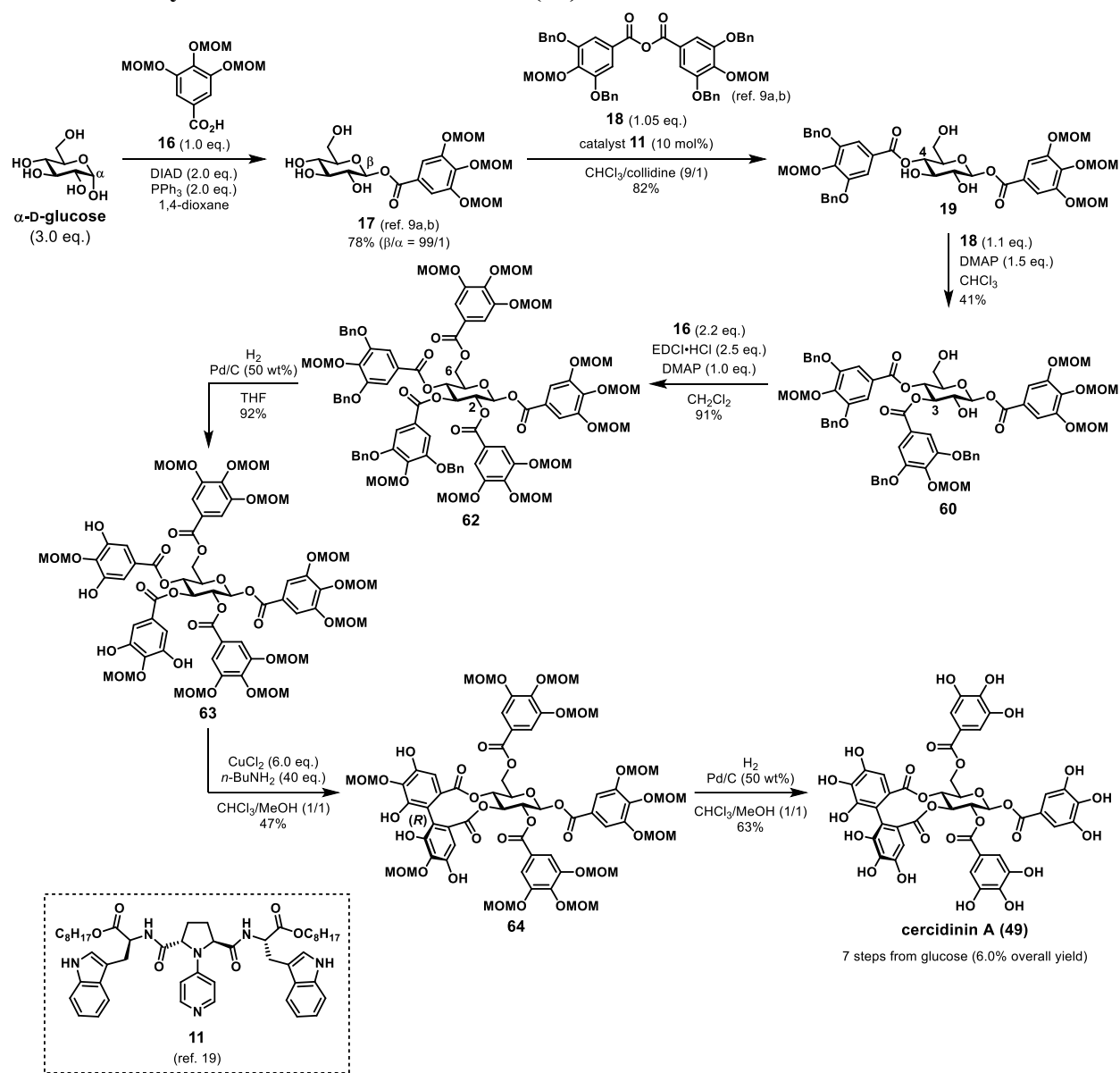
(2*S*,5*S*)-2,5-Bis[(2*S*)-3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octyloxy)-1-oxopropan-2-ylaminocarbonyl]-1-(pyridin-4-yl)pyrrolidine (11).



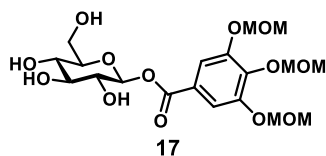
Prepared as previously reported.¹⁹

第三章に関する実験

Scheme S3. Synthetic route to cercidin A (49).

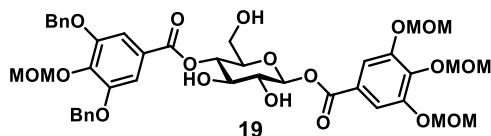


1-O-[3,4,5-Tris(methoxymethoxy)benzoyl]- β -D-glucopyranoside (**17**).



Prepared as previously reported.^{9a,b}

1-*O*-[3,4,5-Tris(methoxymethoxy)benzoyl]-4-*O*-[3,5-dibenzyloxy-4-(methoxymethoxy)benzoyl]- β -D-glucopyranoside (19**).**



Prepared from the modified procedure of our previous report.^{9a,b} To a round bottom flask containing **17** (107 mg, 0.229 mmol, 1.0 equiv.) were added catalyst **11** (19.1 mg, 0.0229 mmol, 10 mol%), CHCl₃ (5.2 mL) and 2,4,6-collidine (0.58 mL). The reaction mixture was sonicated and heated at 60 °C until **17** completely dissolved in the solvent. The resulting solution was cooled to -40 °C and **18** (185 mg, 0.240 mmol, 1.05 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at -40 °C for 72 hours and then, the mixture was quenched with MeOH. To the mixture was added 1N HCl aq. and the resulting solution was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by flash chromatography on silica gel (hexane/AcOEt 1:1 to 1:4 v/v) to give **19** with a small amount of regioisomers. The mixture was reprecipitated from hexane/AcOEt to give pure **19** as a white solid (157 mg, 82%). Spectral features are in agreement with those previously reported.^{9a,b}

Acylation of *C*(3)-OH of 1,4-*O*-digallate **19.**

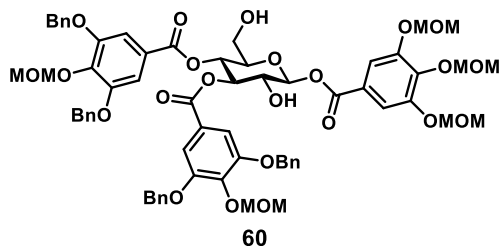
General procedure A for regioselective acylation of **19 (Table 3-1: entries 1~8).**

To a screwtop test tube containing **19** (10.0 mg, 0.0119 mmol, 1.0 equiv.) were added a solution of catalyst in CHCl₃ (12 μ M, 0.10 mL), CHCl₃ (0.20 mL) and base (0.0179 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was cooled to -20 °C and **18** (10.1 mg, 0.0131 mmol, 1.1 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at -20 °C for 24 hours and then, the mixture was quenched with MeOH. To the mixture was added 1N HCl aq. and the resulting solution was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and analyzed by ¹H NMR spectroscopy (NMR yield was determined by crude ¹H NMR using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard).

General procedure B for regioselective acylation of **19 (Table 1: entries 9~17).**

To a screwtop test tube containing **19** (10.0 mg, 0.0119 mmol, 1.0 equiv.) were added base (0.0179 mmol, 1.5 equiv.) and solvent (0.30 mL). The reaction mixture was cooled to -20 °C (entry 15 : -40 °C, entries 16,17 : -60 °C) and **18** (10.1 mg, 0.0131 mmol, 1.1 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at -20 °C (entry 15 : -40 °C, entries 16,17 : -60 °C) for 24 hours and then, the mixture was quenched with MeOH. To the mixture was added 1N HCl aq. and the resulting solution was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and analyzed by ¹H NMR spectroscopy (NMR yield was determined by crude ¹H NMR using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard).

1-*O*-[3,4,5-Tris(methoxymethoxy)benzoyl]-3,4-bis-*O*-[3,5-dibenzyloxy-4-(methoxymethoxy)benzoyl]- β -D-glucopyranoside (60).



Prepared according to General Procedure B (entry 16) from **19** (10.0 mg, 0.0119 mmol, 1.0 equiv.). **60** was obtained as a colorless amorphous powder (5.5 mg, 38%) after preparative TLC on silica gel (CHCl₃/MeOH 60 : 1 v/v) along with **61** as a colorless amorphous powder (2.0 mg, 14%).

¹H NMR (600 MHz, acetone-*d*₆ + D₂O) δ (ppm): 7.62 (s, 2H), 7.51–7.47 (m, 8H), 7.44 (s, 2H), 7.42–7.35 (m, 10H), 7.34–7.28 (m, 4H), 6.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.73 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.42 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.34–5.27 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 5.19–5.06 (m, 12H), 4.13–4.06 (m, 2H), 3.75 (dd, *J* = 12.6, 2.4 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.49 (s, 6H), 3.381 (s, 3H), 3.376 (s, 3H).

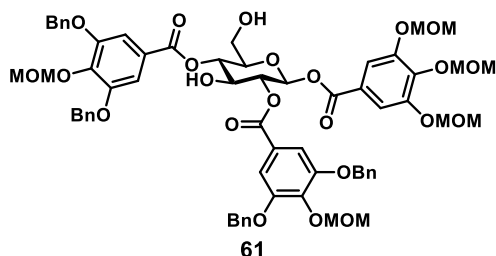
¹³C NMR (150 MHz, acetone-*d*₆ + D₂O) δ (ppm): 166.2, 165.9, 165.1, 153.22, 153.20, 151.8, 142.4, 141.0, 140.8, 137.60, 137.58, 129.31, 129.28, 128.9, 128.8, 128.7, 126.0, 125.41, 125.37, 112.4, 109.43, 109.38, 99.0, 98.7, 95.9, 95.8, 76.7, 76.1, 71.7, 71.6, 70.6, 61.4, 57.3, 57.2, 56.5.

IR (KBr, cm⁻¹): 3474, 2929, 1727, 1590, 1499, 1451, 1431, 1334, 1219, 1190, 1157, 1109, 954.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₆₅H₆₈O₂₃Na [(M + Na)⁺]: 1239.4044 Found: 1239.4035.

$[\alpha]_D^{22}$ -23.4 (*c* 1.2, CHCl₃)

1-*O*-[3,4,5-Tris(methoxymethoxy)benzoyl]-2,4-bis-*O*-[3,5-dibenzyloxy-4-(methoxymethoxy)benzoyl]- β -D-glucopyranoside (61).



¹H NMR (600 MHz, acetone-*d*₆ + D₂O) δ (ppm): 7.54–7.44 (m, 14H), 7.41–7.28 (m, 12H), 6.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 9.2, 8.7 Hz, 1H), 5.32–5.23 (m, 5H), 5.21 (s, 4H), 5.17 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.13 (s, 4H), 5.09 (s, 2H), 4.42 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.03 (ddd, *J* = 10.1, 5.4, 2.5 Hz, 1H), 3.71 (dd,

$J = 12.5, 2.4$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 12.5, 5.4$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45 (s, 6H), 3.43 (s, 3H), 3.37 (s, 3H).

^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ (ppm): 165.8, 165.7, 164.8, 153.3, 153.2, 151.8, 142.7, 141.0, 137.7, 137.6, 129.34, 129.30, 128.9, 128.7, 125.9, 125.8, 124.8, 112.6, 109.6, 109.5, 99.0, 98.8, 98.7, 95.9, 94.0, 76.8, 74.5, 72.8, 72.5, 71.63, 71.59, 61.6, 57.24, 57.22, 57.17, 56.5.

IR (KBr, cm^{-1}): 3452, 2908, 1728, 1590, 1499, 1431, 1375, 1334, 1217, 1190, 1157, 1109, 954.

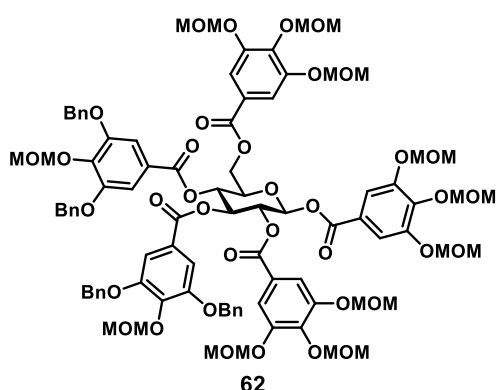
HRMS (ESI $^+$, m/z): calculated for $\text{C}_{65}\text{H}_{68}\text{O}_{23}\text{Na}$ [(M + Na) $^+$]: 1239.4044 Found: 1239.4039.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} -13.4$ (c 1.6, CHCl_3)

General procedure A for intramolecular acyl transfer of **21**, **60** and **61** (Scheme 3-6).

To a screwtop test tube containing **21**, **60** or **61** (14.5 mg, 0.0119 mmol, 1.0 equiv.) was added CHCl_3 (0.30 mL). The reaction mixture was cooled to -60 °C and DMAP (2.2 mg, 0.0179 mmol, 1.5 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at -60 °C for 24 hours. The mixture was quenched with 1N HCl aq. and the resulting solution was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and analyzed by ^1H NMR spectroscopy (NMR yield was determined by crude ^1H NMR using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard).

1,2,6-Tris-*O*-[3,4,5-tris(methoxymethoxy)benzoyl]-3,4-bis-*O*-[3,5-dibenzyloxy-4-(methoxymethoxy)benzoyl]- β -D-glucopyranoside (**62**).



To a screwtop test tube containing **60** (42.4 mg, 0.0348 mmol, 1.0 equiv.) were added DMAP (4.3 mg, 0.0348 mmol, 1.0 equiv.), **16** (23.2 mg, 0.0766 mmol, 2.2 equiv.) and CH_2Cl_2 (0.35 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C and EDCI \cdot HCl (16.7 mg, 0.0870 mmol, 2.5 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 27 hours. The resulting solution was quenched with saturated NH_4Cl aq. and then extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over

sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by flash chromatography on alumina (hexane/AcOEt 3:7 v/v) to give **62** as a colorless amorphous powder (56.4 mg, 91%).

¹H NMR (600 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 7.61 (s, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.54–7.48 (m, 10H), 7.46 (s, 2H), 7.42–7.36 (m, 10H), 7.36–7.29 (m, 4H), 6.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.89 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 9.9, 8.3 Hz, 1H), 5.31–5.25 (m, 8H), 5.23–5.16 (m, 8H), 5.15–5.10 (m, 8H), 5.09–5.06 (m, 6H), 4.84 (dd, *J* = 12.4, 2.6 Hz, 1H), 4.76 (ddd, *J* = 10.0, 5.1, 2.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 12.4, 5.1 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.48 (s, 6H), 3.47 (s, 6H), 3.43 (s, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.34 (s, 3H).

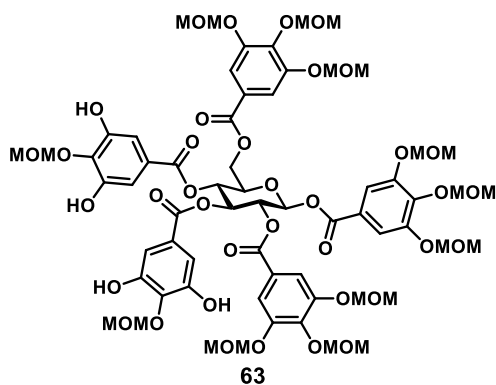
¹³C NMR (150 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 166.0, 165.8, 165.7, 165.4, 164.5, 153.42, 153.38, 152.0, 151.9, 151.8, 142.9, 142.7, 142.3, 141.4, 141.3, 137.7, 137.6, 129.39, 129.35, 128.94, 128.88, 128.8, 126.1, 125.23, 125.19, 124.7, 112.7, 112.6, 112.5, 109.7, 109.4, 99.13, 99.10, 99.07, 98.9, 98.8, 96.10, 96.06, 96.0, 93.7, 74.1, 73.8, 72.5, 71.74, 71.69, 70.6, 63.6, 57.24, 57.21, 57.18, 56.53, 56.51, 56.50.

IR (KBr, cm⁻¹): 2957, 1733, 1591, 1498, 1432, 1393, 1332, 1188, 1157, 1110, 1048, 954, 926.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₉₁H₁₀₀O₃₇Na [(M + Na)⁺]: 1807.5836 Found: 1807.5838.

[α]_D²² -2.2 (*c* 1.3, CHCl₃)

1,2,6-Tris-*O*-[3,4,5-tris(methoxymethoxy)benzoyl]-3,4-bis-*O*-[3,5-dihydroxy-4-(methoxymethoxy)benzoyl]-β-D-glucopyranoside (63**).**



To a round bottom flask containing **62** (56.4 mg, 0.0316 mmol, 1.0 equiv.) were added THF (3.2 mL) and Pd/C (28.2 mg, 50 wt%), and the atmosphere was replaced by H₂ (balloon). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours and then filtered through a Celite pad and washed with AcOEt. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH 30:1 v/v) to give **63** as a colorless amorphous powder (41.3 mg, 92%).

¹H NMR (600 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 8.38 (br s, 2H), 8.34 (br s, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.07 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.17 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.80 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 9.9, 8.3 Hz, 1H), 5.34–5.29 (m, 6H), 5.27–5.18 (m, 10H), 5.17 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.75–4.68 (m, 2H), 4.44 (dd, *J* = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.51 (s, 6H), 3.50 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.48 (s, 6H), 3.43 (s, 6H).

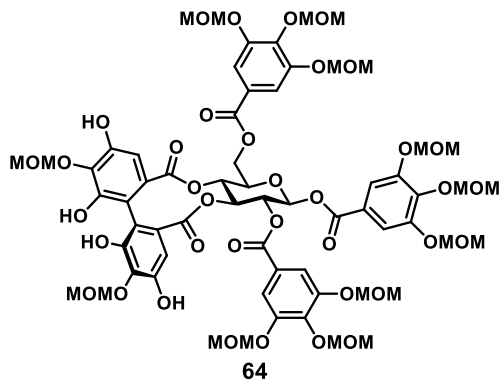
¹³C NMR (150 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 165.73, 165.69, 165.5, 165.3, 164.5, 151.93, 151.85, 151.8, 151.2, 151.1, 142.8, 142.5, 142.3, 138.3, 138.2, 126.2, 125.61, 125.55, 125.2, 124.7, 112.61, 112.59, 112.4, 110.4, 110.2, 99.12, 99.10, 99.05, 99.02, 98.95, 96.2, 96.0, 93.7, 73.8, 73.2, 72.5, 69.9, 63.5, 57.5, 57.4, 57.21, 57.15, 56.6, 56.5.

IR (KBr, cm⁻¹): 3343, 2959, 1734, 1594, 1437, 1331, 1219, 1188, 1157, 1109, 1049, 925, 926.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₆₃H₇₆O₃₇Na [(M + Na)⁺]: 1447.3958 Found: 1447.3960.

[α]_D²² +4.9 (*c* 1.2, acetone)

1,2,6-Tris-*O*-[3,4,5-tris(methoxymethoxy)benzoyl]-3,4-*O*-(*R*)-[4,4',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-bis(methoxymethoxy)diphenyl]-β-D-glucopyranoside (64).



A solution of CuCl₂ (4.2 mg, 0.0311 mmol, 6.0 equiv.) and *n*-BuNH₂ (20.6 μL, 0.208 mmol, 40 equiv.) in MeOH (0.26 mL) was stirred for 30 minutes at room temperature to prepare a blue solution of CuCl₂/*n*-BuNH₂ complex under argon atmosphere. To a round bottom flask containing **63** (7.4 mg, 5.19 μmol, 1.0 equiv.) were added CHCl₃ (0.26 mL) and then, the blue solution of CuCl₂/*n*-BuNH₂ complex in one portion. The reaction mixture was stirred at room temperature in the argon atmosphere for 1 hour. The resulting solution was diluted with Et₂O and quenched with 1N HCl aq.. The resulting solution was extracted with AcOEt and washed with saturated NaHCO₃ aq.. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by preparative TLC on silica gel (CH₂Cl₂/acetone 5:1 v/v) to give **64** as a pale brown amorphous powder (3.5 mg, 47%).

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 7.58 (s, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.2, 8.9 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 10.2, 7.9 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 10.2, 8.9 Hz, 1H), 5.28–5.22 (m, 8H), 5.21–5.18 (m, 8H), 5.17 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.80 (dd, *J* = 12.2, 1.8 Hz, 1H), 4.65 (ddd, *J* = 10.1, 5.0, 1.9 Hz, 1H), 4.58 (dd, *J* = 12.3, 5.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.45 (s, 6H), 3.42 (s, 6H).

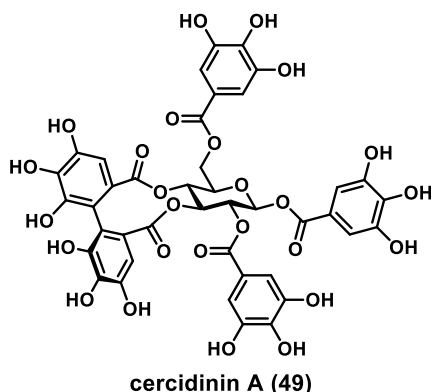
¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 168.7, 168.3, 165.8, 165.3, 164.4, 151.9, 151.90, 151.8, 150.2, 150.1, 142.8, 142.6, 142.4, 135.8, 135.7, 131.02, 130.95, 126.1, 125.3, 124.6, 114.2, 114.1, 112.7, 112.6, 112.5, 106.9, 106.7, 99.7, 99.6, 99.09, 99.06, 99.0, 96.2, 96.00, 95.98, 94.0, 76.7, 73.0, 72.8, 71.2, 63.2, 57.8, 57.7, 57.2, 56.5.

IR (KBr, cm⁻¹): 3425, 2958, 1758, 1734, 1590, 1497, 1437, 1393, 1332, 1157, 1110, 1048, 925.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₆₃H₇₄O₃₇Na [(M + Na)⁺]: 1445.3801 Found: 1445.3808.

[α]_D²² –16.0 (*c* 1.2, acetone)

Cercidin A (49).



To a round bottom flask containing **64** (22.0 mg, 0.0155 mmol, 1.0 equiv.) were added CHCl₃ (0.16 mL), MeOH (0.16 mL) and Pd/C (11.0 mg, 50 wt%), and the atmosphere was replaced by H₂ (balloon). The reaction mixture was stirred at room temperature for 8 hours and then filtered through a Celite pad and washed with acetone. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by HPLC (column, cosmosil 5C₁₈-AR-II, 10ID×250 mm; eluent, H₂O/CH₃CN/TFA 80:20:0.05; flow rate, 1.0 mL/min; detection, 254 nm) to give **49** as a purple amorphous powder (9.1 mg, 63%).

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆ / D₂O, 9 : 1, v/v) δ (ppm): 7.16 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.11 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 10.1, 7.9 Hz, 2H), 5.61 (dd, *J* = 10.1, 7.8 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 9.9, 7.9 Hz, 1H), 4.72 (br d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 10.5, 3.4 Hz, 1H), 4.52 (br dd, *J* = 9.9, 3.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆ / D₂O, 9 : 1, v/v) δ (ppm): 169.3, 168.9, 166.8, 166.3, 165.3, 146.1 (for two carbons), 146.0 (for two carbons), 145.9 (for two carbons), 145.22, 145.18, 144.5, 144.4, 140.0, 139.6, 139.2, 136.4 (for two carbons), 125.9, 125.8, 120.6, 119.8, 119.2, 114.7, 114.6, 110.1 (for two carbons), 110.0 (for two carbons), 109.9 (for two carbons), 107.4, 107.2, 93.5, 77.0, 72.6 (for two carbons), 70.5, 62.5.

IR (KBr, cm⁻¹): 3392, 1708, 1616, 1535, 1449, 1351, 1320, 1203, 1035.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₄₁H₃₀O₂₆Na [(M + Na)⁺]: 961.0918 Found: 961.0927.

[α]_D²² -51.7 (*c* 0.9, acetone)

Comparison of ¹H NMR data of synthetic cercidin A (49) with the literature data.

Synthetic 400 MHz acetone- <i>d</i> ₆ / D ₂ O (9/1)	Reported-1 (isolated) ^{8e} 400 MHz acetone- <i>d</i> ₆ / D ₂ O (9/1)	Reported-2 (synthetic) ^{13b} 500 MHz acetone- <i>d</i> ₆ / D ₂ O (9/1)
7.16 (s, 2H)	7.16 (s, 2H)	7.15 (s, 2H)
7.13 (s, 2H)	7.13 (s, 2H)	7.11 (s, 4H)
7.11 (s, 2H)	7.11 (s, 2H)	
6.72 (s, 1H)	6.71 (s, 1H)	6.71 (s, 1H)
6.49 (s, 1H)	6.48 (s, 1H)	6.47 (s, 1H)
6.29 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H)	6.28 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H)	6.28 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H)
5.65 (dd, <i>J</i> = 10.1, 7.9 Hz, 1H)	5.65 (dd, <i>J</i> = 10.1, 8.9 Hz, 1H)	5.63 (dd, <i>J</i> = 10.1, 8.8 Hz, 1H)
5.61 (dd, <i>J</i> = 10.1, 7.8 Hz, 1H)	5.61 (dd, <i>J</i> = 10.1, 7.6 Hz, 1H)	5.58 (dd, <i>J</i> = 10.1, 8.1 Hz, 1H)
5.39 (dd, <i>J</i> = 9.9, 7.9 Hz, 1H)	5.40 (dd, <i>J</i> = 10.1, 8.9 Hz, 1H)	5.36 (dd, <i>J</i> = 10.1, 8.8 Hz, 1H)
4.72 (br d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H)	4.72 (br d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H)	4.69 (br d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H)
4.56 (dd, <i>J</i> = 10.5, 3.4 Hz, 1H)	4.56 (dd, <i>J</i> = 11.0, 4.1 Hz, 1H)	4.54 (dd, <i>J</i> = 10.8, 4.2 Hz, 1H)
4.52 (br dd, <i>J</i> = 9.9, 3.4 Hz, 1H)	4.53 (br dd, <i>J</i> = 10.1, 4.1 Hz, 1H)	4.51 (br dd, <i>J</i> = 10.1, 4.2 Hz, 1H)

Comparison of ¹³C NMR data of synthetic cercidin A (49) with the literature data.

Synthetic 150 MHz acetone- <i>d</i> ₆ / D ₂ O (9/1)	Reported-1 (isolated) ^{8e} 100 MHz acetone- <i>d</i> ₆ / D ₂ O (9/1)	Reported-2 (synthetic) ^{13b} 125 MHz acetone- <i>d</i> ₆ / D ₂ O (9/1)
169.3	169.4	169.1
168.9	169.0	168.7
166.8	166.9	166.5
166.3	166.3	165.9

165.3	165.3	165.0
146.1 (2C)	146.0 (2C)	146.1 (2C)
146.0 (2C)	146.0 (2C)	146.0 (2C)
145.9 (2C)	145.9 (2C)	145.9 (2C)
145.2	145.2	145.2
145.2	145.1	145.1
144.5	144.5	144.4
144.4	144.4	144.3
140.0	140.0	139.8
139.6	139.6	139.5
139.2	139.2	139.0
136.4 (2C)	136.5	136.4
	136.4	136.4
125.9	125.8	126.1
125.8	125.7	126.0
120.6	120.6	120.9
119.8	119.7	120.2
119.2	119.1	119.5
114.7	114.7	114.6
114.6	114.6	114.5
110.1 (2C)	110.1 (2C)	110.2 (2C)
110.0 (2C)	110.0 (2C)	110.0 (2C)
109.9 (2C)	109.9 (2C)	109.9 (2C)
107.4	107.3	107.5
107.2	107.2	107.3
93.5	93.5	93.5
77.0	77.0	77.0
72.6 (2C)	72.6	72.7
	72.6	72.6
70.5	70.5	70.5
62.5	62.5	62.5

General procedure A for removal of MOM group on 65 (Table 3-2: entries 1~3).

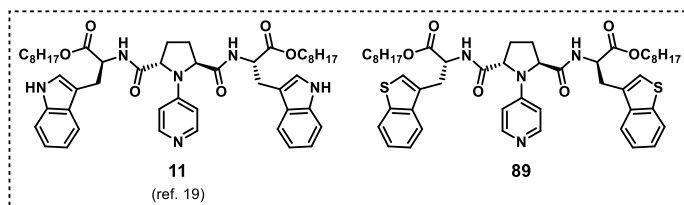
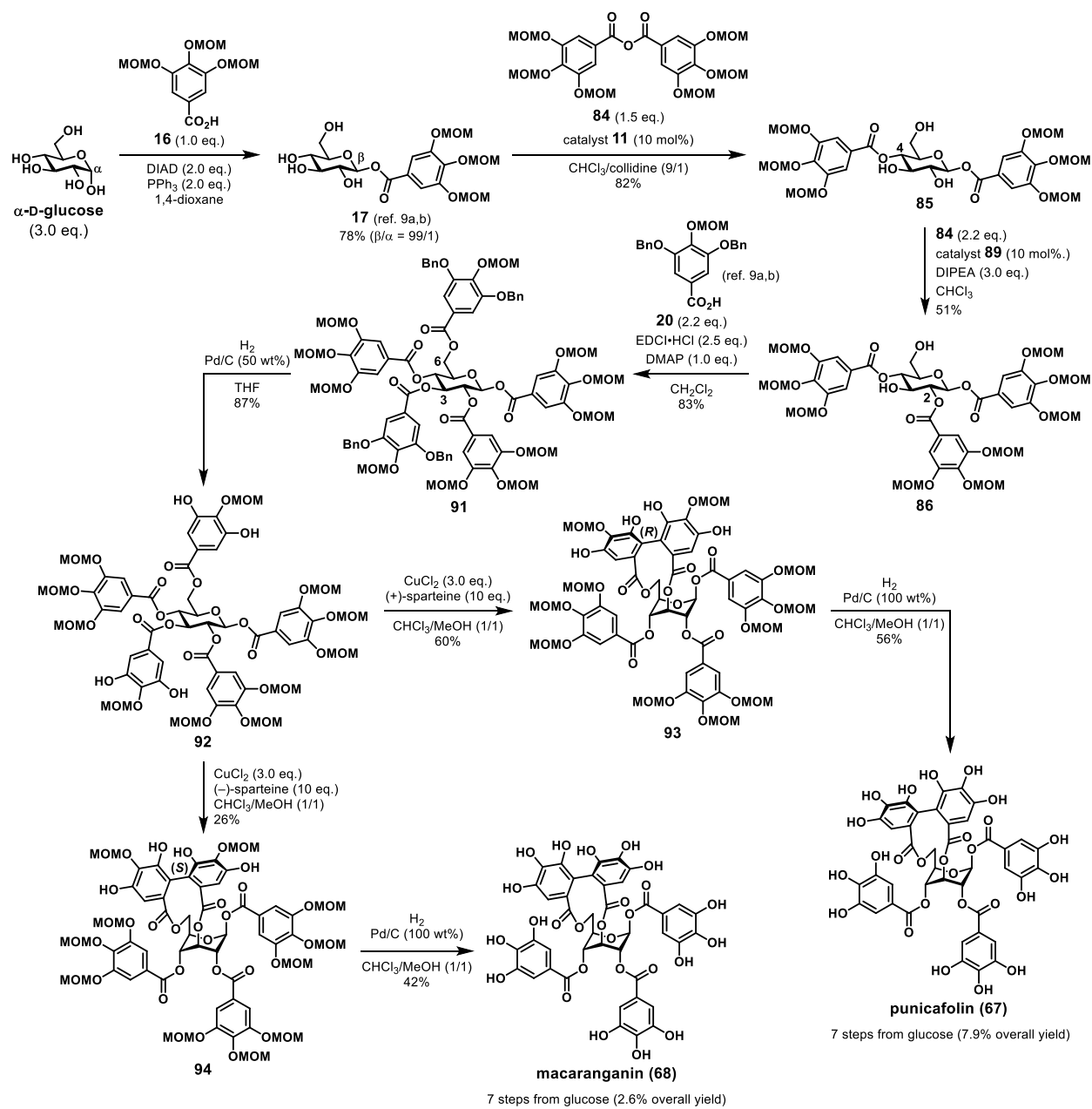
To a round bottom flask containing **65**⁵³ (20.0 mg, 0.102 mmol, 1.0 equiv.) were added CHCl₃ (1.0 mL), MeOH (1.0 mL) and Pd source (50 wt%), and the atmosphere was replaced by H₂ (balloon). The reaction mixture was stirred at room temperature for 13 hours and then filtered and washed with AcOEt. The filtrate was concentrated under reduced pressure and analyzed by ¹H NMR spectroscopy (NMR yield was determined by crude ¹H NMR using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard).

General procedure B for removal of MOM group on 65 (Table 3-2: entry 4).

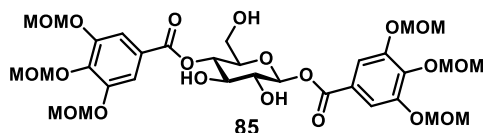
To a round bottom flask containing **65**⁵³ (20.0 mg, 0.102 mmol, 1.0 equiv.) were added CHCl₃ (1.0 mL), MeOH (1.0 mL) and Pd/C (10.0 mg, 50 wt%). The reaction mixture was stirred at room temperature for 13 hours and then filtered and washed with AcOEt. The filtrate was concentrated under reduced pressure and analyzed by ¹H NMR spectroscopy (NMR yield was determined by crude ¹H NMR using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard).

第四章に関する実験

Scheme S4. Synthetic route to punicafolin (67) and macaranginanin (68).



1,4-Bis-*O*-[3,4,5-tris(methoxymethoxy)benzoyl]- β -D-glucopyranoside (**85**).



Prepared from the modified procedure of our previous report.^{9b,c} To a round bottom flask containing **17** (10.1 mg, 0.0218 mmol, 1.0 equiv.) were added catalyst **11** (1.8 mg, 2.18 μ mol, 10 mol%), CHCl_3 (0.54 mL), and 2,4,6-collidine (60.0 μ L). The reaction mixture was sonicated and heated at 60 $^\circ\text{C}$ until **17** completely dissolved in the solvent. The resulting solution was cooled to -40 $^\circ\text{C}$ and **84** (19.2 mg, 0.0327 mmol, 1.5 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at -40 $^\circ\text{C}$ for 72 hours and then, the mixture was quenched with MeOH. To the mixture was added 1N HCl aq. and the resulting solution was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by preparative TLC on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1 v/v) to give **85** as a white amorphous powder (13.4 mg, 82%).

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 7.58 (s, 2H), 7.54 (s, 2H), 5.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.29–5.11 (m, 13H), 4.03 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 9.3, 8.2$ Hz, 1H), 3.82–3.74 (m, 2H), 3.67–3.57 (m, 7H), 3.49 (s, 12H).

^{13}C NMR (100 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 166.4, 164.6, 150.9, 150.8, 141.4, 124.7, 124.6, 112.0, 111.9, 98.6, 95.2, 94.6, 75.3, 74.5, 73.0, 71.4, 61.1, 57.4, 56.5.

IR (KBr, cm^{-1}): 3448, 2916, 1726, 1592, 1498, 1436, 1395, 1332, 1156, 1048, 924.

HRMS (ESI⁺, m/z): calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{O}_{20}\text{Na}$ [(M + Na)⁺]: 771.2318 Found: 771.2310.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +13.3$ (c 1.2, CHCl_3)

Acylation of *C*(2)-OH of 1,4-*O*-digallate **85**.

General procedure A for regioselective acylation of **85** (Table 4-1: entry 1).

To a screwtop test tube containing **85** (17.2 mg, 0.0230 mmol, 1.0 equiv.) were added DMAP in CHCl_3 (0.046 M, 0.05 mL), CHCl_3 (0.53 mL) and DIPEA (6.0 μ L, 0.0345 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was cooled to -20 $^\circ\text{C}$ and **84** (14.8 mg, 0.0253 mmol, 1.1 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at -20 $^\circ\text{C}$ for 24 hours and then, the mixture was quenched with MeOH. To the mixture was added 1N HCl aq. and the resulting solution was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and partially purified by flash chromatography on alumina ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1 v/v) to remove **84** and carboxylic acid **16**. The mixture was partially purified by preparative TLC on silica gel (toluene/AcOEt 1:2 v/v) to give **86** with regioisomers, a mixture of triacylate and diacylates, and **85**

respectively. Each of them were analyzed by ^1H NMR spectroscopy (NMR yield was determined by ^1H NMR using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard).

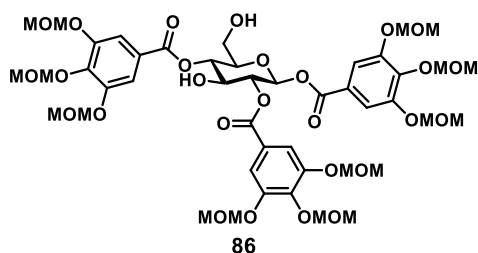
General procedure B for regioselective acylation of **85** (Table 4-1: entries 2~8).

To a screwtop test tube containing **85** (17.2 mg, 0.0230 mmol, 1.0 equiv.) were added catalyst (2.30 μmol , 10 mol%), CHCl_3 (0.58 mL) and DIPEA (6.0 μL , 0.0345 mmol, 1.5 equiv.). The reaction mixture was cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$ and **84** (14.8 mg, 0.0253 mmol, 1.1 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 24 hours and then, the mixture was quenched with MeOH. To the mixture was added 1N HCl aq. and the resulting solution was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and partially purified by flash chromatography on alumina ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1 v/v) to remove **84** and carboxylic acid **16**. The mixture was partially purified by preparative TLC on silica gel (toluene/AcOEt 1:2 v/v) to give **86** with regioisomers, a mixture of triacylate and diacylates, and **85** respectively. Each of them were analyzed by ^1H NMR spectroscopy (NMR yield was determined by ^1H NMR using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard).

General procedure C for regioselective acylation of **85** (Table 4-1: entry 9).

To a screwtop test tube containing **85** (17.2 mg, 0.0230 mmol, 1.0 equiv.) were added catalyst **89** (2.0 mg, 2.30 μmol , 10 mol%), CHCl_3 (0.58 mL), and DIPEA (12.0 μL , 0.0690 mmol, 3.0 equiv.). The reaction mixture was cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$ and **84** (29.7 mg, 0.0506 mmol, 2.2 equiv.) was added in one portion. The reaction mixture was stirred at $-20\text{ }^\circ\text{C}$ for 24 hours and then, the mixture was quenched with MeOH. To the mixture was added 1N HCl aq. and the resulting solution was extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and partially purified by flash chromatography on alumina ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1 v/v) to remove **84** and carboxylic acid **16**. The mixture was partially purified by preparative TLC on silica gel (toluene/AcOEt 1:2 v/v) to give **86** with regioisomers, a mixture of triacylate and diacylates, and **85** respectively. Each of them were analyzed by ^1H NMR spectroscopy (NMR yield was determined by ^1H NMR using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard).

1,2,4-Tris-*O*-[3,4,5-tris(methoxymethoxy)benzoyl]- β -D-glucopyranoside (**86**).



Prepared according to General Procedure C from **85** (17.6 mg, 0.0235 mmol, 1.0 equiv.). **86** was obtained as a colorless amorphous powder (12.0 mg, 49%) after preparative TLC on silica gel

(CHCl₃/MeOH 30:1 v/v) along with **S10** as a colorless amorphous powder (3.5 mg, 14%).

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 7.56 (s, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 6.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J* = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 5.30 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.27–5.21 (m, 12H), 5.20 (s, 4H), 5.18 (s, 2H), 4.32 (td, *J* = 9.3, 5.0 Hz, 1H), 3.91–3.82 (m, 2H), 3.75–3.65 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.59–3.56 (m, 6H), 3.52 (s, 6H), 3.49 (s, 6H), 3.47 (s, 6H), 2.98 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 1H).

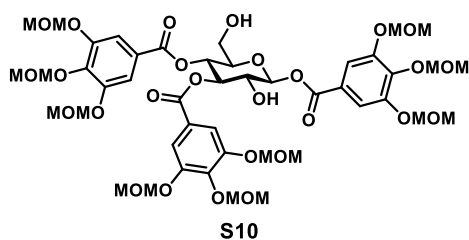
¹³C NMR (100 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 165.9, 165.0, 164.2, 150.7, 150.6, 141.5, 141.3, 141.0, 124.8, 124.5, 124.1, 112.0, 111.8, 111.7, 98.44, 98.41, 95.2, 95.1, 92.8, 75.4, 73.7, 72.9, 71.6, 61.0, 57.2, 57.1, 56.4, 56.31, 56.29.

IR (KBr, cm⁻¹): 3503, 2959, 1731, 1593, 1498, 1436, 1395, 1333, 1189, 1157, 1048, 924.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₄₅H₆₀O₂₇Na [(M + Na)⁺]: 1055.3214 Found: 1055.3224.

[α]_D²¹ -27.3 (*c* 1.1, CHCl₃)

1,3,4-Tris-*O*-[3,4,5-tris(methoxymethoxy)benzoyl]-β-D-glucopyranoside (**S10**).



¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 7.59 (s, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.47 (s, 2H), 5.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.64 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.44 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.29–5.14 (m, 18H), 4.13 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.92–3.80 (m, 2H), 3.70–3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.58–3.56 (m, 6H), 3.51 (s, 6H), 3.48 (s, 5H), 3.47 (s, 6H), 3.25 (br s, 1H), 2.73 (br s, 1H).

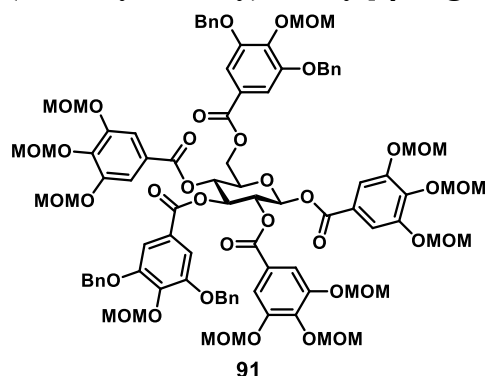
¹³C NMR (150 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 166.2, 165.9, 164.4, 150.93, 150.89, 150.8, 141.61, 141.56, 141.4, 124.74, 124.68, 124.2, 112.2, 112.1, 112.0, 98.7, 98.6, 95.5, 95.4, 94.9, 76.2, 75.2, 71.9, 69.1, 61.0, 57.4, 57.3, 56.6, 56.54, 56.50.

IR (KBr, cm⁻¹): 3372, 2958, 1729, 1592, 1497, 1436, 1395, 1331, 1188, 1157, 1048, 924.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₄₅H₆₀O₂₇Na [(M + Na)⁺]: 1055.3214 Found: 1055.3212.

[α]_D²³ -36.6 (*c* 1.8, CHCl₃)

1,2,4-Tris-*O*-[3,4,5-tris(methoxymethoxy)benzoyl]-3,6-bis-*O*-[3,5-dibenzyloxy-4-(methoxymethoxy)benzoyl]- β -D-glucopyranoside (91**).**



To a round bottom flask containing **86** (159 mg, 0.154 mmol, 1.0 equiv.) were added DMAP (18.8 mg, 0.154 mmol, 1.0 equiv.), **20** (134 mg, 0.339 mmol, 2.2 equiv.) and CH₂Cl₂ (1.5 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C and EDCI•HCl (73.8 mg, 0.385 mmol, 2.5 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 22 hours. The resulting solution was quenched with saturated NH₄Cl aq. and then extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by flash chromatography on alumina (hexane/AcOEt 3:7 v/v) to give **91** as a colorless amorphous powder (228 mg, 83%).

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 7.63–7.28 (m, 30H), 6.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.21 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.96 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.84 (dd, *J* = 9.8, 8.2 Hz, 1H), 5.31–5.15 (m, 22H), 5.12 (s, 2H), 5.06 (s, 6H), 4.89 (dd, *J* = 12.6, 2.2 Hz, 1H), 4.78 (ddd, *J* = 10.1, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 12.5, 4.6 Hz, 1H), 3.55–3.53 (m, *J* = 1.2 Hz, 6H), 3.50 (s, 3H), 3.48–3.41 (m, 21H), 3.34 (s, 3H).

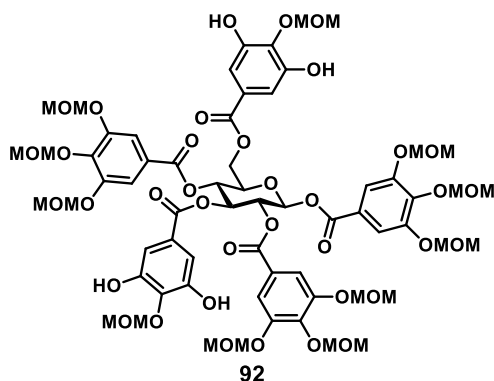
¹³C NMR (150 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 165.84, 165.78, 165.6, 165.5, 164.5, 153.3, 153.2, 151.87, 151.85, 151.8, 142.8, 142.64, 142.59, 141.1, 140.9, 137.9, 137.5, 129.4, 129.3, 128.9, 128.82, 128.79, 128.5, 125.8, 125.2, 125.13, 125.10, 124.6, 112.60, 112.57, 112.5, 109.3, 99.1, 99.03, 99.00, 98.9, 98.7, 96.02, 95.99, 95.9, 93.7, 74.0, 73.6, 72.5, 71.6, 71.3, 70.3, 57.24, 57.22, 57.20, 57.15, 56.6, 56.5.

IR (KBr, cm⁻¹): 2905, 1734, 1591, 1499, 1432, 1393, 1333, 1188, 1157, 1110, 1048, 926.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₉₁H₁₀₀O₃₇Na [(M + Na)⁺]: 1807.5836 Found: 1807.5827.

$[\alpha]_D^{22}$ +4.8 (*c* 0.9, CHCl₃)

1,2,4-Tris-*O*-[3,4,5-tris(methoxymethoxy)benzoyl]-3,6-bis-*O*-[3,5-dihydroxy-4-(methoxymethoxy)benzoyl]- β -D-glucopyranoside (92**).**



To a round bottom flask containing **91** (149 mg, 0.0836 mmol, 1.0 equiv.) were added THF (8.4 mL) and Pd/C (74.7 mg, 50 wt%), and the atmosphere was replaced by H₂ (balloon). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 hours and then, filtered through a Celite pad and washed with AcOEt. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography on silica gel (CHCl₃/MeOH 30:1 v/v) to give **92** as a colorless amorphous powder (103 mg, 87%).

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 8.40 (br s, 4H), 7.53 (s, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.19 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.81–5.67 (m, 2H), 5.32–5.20 (m, 12H), 5.17 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.71 (ddd, *J* = 9.9, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 12.5, 2.8 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 12.5, 4.5 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.54 (s, 6H), 3.49 (s, 3H), 3.48 (s, 9H), 3.46 (s, 6H), 3.43 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 166.0, 165.7, 165.4, 165.3, 164.4, 151.9, 151.8, 151.1, 142.8, 142.5, 138.1, 137.9, 126.4, 125.5, 125.3, 125.1, 124.6, 112.5, 112.44, 112.39, 110.2, 110.1, 99.1, 99.0, 98.8, 96.0, 95.9, 93.7, 73.6, 73.1, 72.4, 70.4, 63.3, 57.5, 57.4, 57.2, 57.1, 56.52, 56.48, 56.46.

IR (KBr, cm⁻¹): 3425, 2959, 1735, 1594, 1502, 1437, 1333, 1157, 1049, 925.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₆₃H₇₆O₃₇Na [(M + Na)⁺]: 1447.3958 Found: 1447.3964.

$[\alpha]_D^{22}$ +8.1 (*c* 1.2, acetone)

General procedure A for diastereoselective oxidative coupling of **92 (Table 4-2: entry 1).**

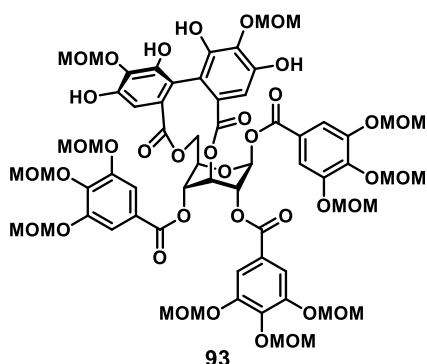
A solution of CuCl₂ (1.3 mg, 9.48 μ mol, 3.0 equiv.) and *n*-BuNH₂ (6.3 μ L, 0.0632 mmol, 20 equiv.) in MeOH (0.16 mL) was stirred for 30 minutes at room temperature to prepare a blue solution of CuCl₂/*n*-BuNH₂ complex under argon atmosphere. To a round bottom flask containing **92** (4.5 mg, 3.16 μ mol, 1.0 equiv.) were added CHCl₃ (0.16 mL) and then the blue solution of CuCl₂/*n*-BuNH₂ complex in one

portion. The reaction mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 2 hours. The resulting solution was diluted with Et₂O and quenched with 1N HCl aq.. The resulting solution was extracted with AcOEt and washed with saturated NaHCO₃ aq.. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and analyzed by ¹H NMR spectroscopy (NMR yield was determined by ¹H NMR using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard).

General procedure B for diastereoselective oxidative coupling of **92 (Table 4-2: entries 2 and 3).**

A solution of CuCl₂ (3.0 equiv.) and sparteine (10 equiv.) in MeOH was stirred for 30 minutes at room temperature to prepare a green suspension of CuCl₂/sparteine complex under argon atmosphere. To a round bottom flask containing **92** (1.0 equiv.) were added CHCl₃ and then the green suspension of CuCl₂/sparteine complex in one portion. The reaction mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 30 minutes. The resulting solution was diluted with Et₂O and quenched with 1N HCl aq.. The resulting solution was extracted with AcOEt and washed with saturated NaHCO₃ aq.. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by preparative TLC on silica gel (CHCl₃/MeOH 10:1 v/v) to give **93** or **94**.

1,2,4-Tris-*O*-[3,4,5-tris(methoxymethoxy)benzoyl]-3,6-*O*-(*R*)-[4,4',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-bis(methoxymethoxy)diphenyl]-β-D-glucopyranoside (93**).**



Prepared according to General Procedure B from **92** (12.0 mg, 8.42 μmol, 1.0 equiv.), CuCl₂ (3.4 mg, 0.0253 mmol, 3.0 equiv.) and (+)-sparteine (19.3 μL, 0.0842 mmol, 10 equiv.). The reaction mixture was stirred for 30 minutes in CHCl₃ (0.42 mL) and MeOH (0.42 mL). **93** was obtained as a colorless amorphous powder (7.2 mg, 60%) after purification by preparative TLC on silica gel (CHCl₃/MeOH 10:1 v/v).

¹H NMR (600 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 8.37 (br s, 2H), 7.524 (s, 2H), 7.519 (s, 2H), 7.46 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.49 (dt, *J* = 2.6, 1.2 Hz, 1H), 5.29–5.26 (m, 3H), 5.24–5.21 (m, 6H), 5.19–5.14 (m, 6H), 5.07–4.97 (m, 9H), 4.83 (dd, *J* = 9.7, 8.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 11.0, 7.8 Hz, 1H), 3.64–3.54 (m, 15H), 3.46 (s, 6H), 3.35 (d, *J* = 0.9 Hz, 12H).

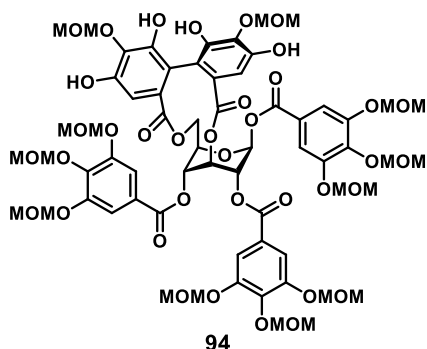
^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6) δ (ppm) : 167.1, 165.7, 164.8, 164.2, 163.7, 151.2, 151.1, 149.54, 149.45, 149.4, 149.3, 142.4, 141.91, 141.85, 135.8, 135.4, 129.7, 129.1, 125.0, 124.6, 124.4, 115.2, 114.6, 111.92, 111.89, 111.7, 108.4, 107.0, 98.9, 98.7, 98.4, 98.32, 98.30, 95.6, 95.1, 95.0, 91.3, 72.6, 70.3, 68.5, 63.4, 63.3, 56.9, 56.8, 56.44, 56.40, 55.9, 55.6.

IR (KBr, cm^{-1}): 3430, 2959, 1728, 1589, 1498, 1437, 1393, 1334, 1158, 1049.

HRMS (ESI $^+$, m/z): calculated for $\text{C}_{63}\text{H}_{74}\text{O}_{37}\text{Na}$ [(M + Na) $^+$]: 1445.3801 Found: 1445.3796.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -48.0 (c 1.0, acetone)

1,2,4-Tris-*O*-[3,4,5-tris(methoxymethoxy)benzoyl]-3,6-*O*-(*S*)-[4,4',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-bis(methoxymethoxy)diphenyl]- β -D-glucopyranoside (94**).**



Prepared according to General Procedure B from **92** (9.3 mg, 6.53 μmol , 1.0 equiv.), CuCl_2 (2.6 mg, 0.0196 mmol, 3.0 equiv.) and (–)-sparteine (15.0 μL , 0.0653 mmol, 10 equiv.). The reaction mixture was stirred for 30 minutes in CHCl_3 (0.33 mL) and MeOH (0.33 mL). **94** was obtained as a colorless amorphous powder (2.4 mg, 26%) after purification by preparative TLC on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1 v/v).

^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 8.38 (br s, 2H), 7.66 (s, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.63 (dd, $J = 9.0, 5.6$ Hz, 1H), 5.53 (dt, $J = 5.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.37–5.13 (m, 22H), 5.09 (s, 2H), 4.61 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 12.7, 3.7$ Hz, 1H), 3.60–3.59 (m, 6H), 3.57 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.51 (s, 6H), 3.50–3.48 (m, 9H), 3.38 (s, 6H).

^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ (ppm): 167.2, 166.8, 164.8, 164.6, 164.1, 152.0, 151.9, 151.7, 150.6, 150.3, 149.8, 149.5, 142.8, 142.4, 137.23, 137.20, 131.1, 126.5, 125.4, 125.3, 125.1, 117.3, 115.8, 112.7, 112.3, 111.1, 109.2, 100.7, 99.5, 99.14, 99.10, 99.0, 96.21, 96.16, 95.9, 90.8, 77.5, 75.4, 74.6, 72.2, 63.1, 57.8, 57.7, 57.3, 57.2, 57.1, 56.6, 56.54, 56.48.

IR (KBr, cm^{-1}): 3431, 2959, 1734, 1591, 1497, 1437, 1394, 1333, 1157, 1049, 925.

HRMS (ESI⁺, m/z): calculated for $\text{C}_{63}\text{H}_{74}\text{O}_{37}\text{Na}$ [(M + Na)⁺]: 1445.3801 Found: 1445.3796.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -53.8 (c 1.0, acetone)

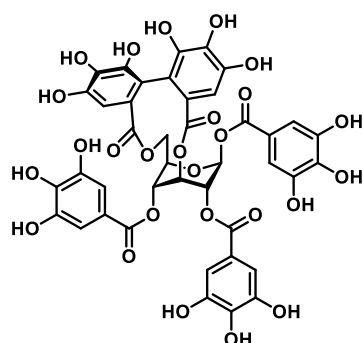
General procedure A for interconversion between **93** and **94** (Scheme 4-8).

A solution of CuCl_2 (3.0 equiv.) and sparteine (10 equiv.) in MeOH was stirred for 30 minutes at room temperature to prepare a green suspension of CuCl_2 /sparteine complex under argon atmosphere. To a round bottom flask containing **93** or **94** (1.0 equiv.) were added CHCl_3 and then the green suspension of CuCl_2 /sparteine complex in one portion. The reaction mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 30 minutes. The resulting solution was diluted with Et_2O and quenched with 1N HCl aq.. The resulting solution was extracted with AcOEt and washed with saturated NaHCO_3 aq.. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by preparative TLC on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1 v/v) to give **93** or **94**.

General procedure B for interconversion between **93** and **94** (Scheme 4-10).

A solution of CuCl_2 (3.0 equiv.) and $n\text{-BuNH}_2$ (20 equiv.) in MeOH was stirred for 30 minutes at room temperature to prepare a blue solution of $\text{CuCl}_2/n\text{-BuNH}_2$ complex under argon atmosphere. To a round bottom flask containing **93** or **94** (1.0 equiv.) were added CHCl_3 and then the blue solution of $\text{CuCl}_2/n\text{-BuNH}_2$ complex in one portion. The reaction mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere for 30 minutes. The resulting solution was diluted with Et_2O and quenched with 1N HCl aq.. The resulting solution was extracted with AcOEt and washed with saturated NaHCO_3 aq.. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by preparative TLC on silica gel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1 v/v) to give **93** or **94**.

Punicafolin (**67**).



punicafolin (**67**)

To a round bottom flask containing **93** (12.8 mg, 8.99 μmol , 1.0 equiv.) were added CHCl_3 (0.18 mL), MeOH (0.18 mL) and Pd/C (6.4 mg, 50 wt%), and the atmosphere was replaced by H_2 (balloon). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 hours. Since TLC analysis indicated the

remaining partially deprotected compounds, additional Pd/C (6.4 mg, 50 wt%) was added. After the mixture was stirred at the same temperature for 8 hours, the resulting suspension was filtered through a Celite pad and washed with acetone. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by HPLC (column, cosmosil 5C₁₈-AR-II, 10ID×250 mm; eluent, H₂O/CH₃CN/TFA 80:20:0.05; flow rate, 1.0 mL/min; detection, 254 nm) to give **67** as a pale purple powder (4.7 mg, 56%).

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆ + D₂O) δ (ppm): 7.22 (s, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.14 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 11.7, 6.9 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 11.6, 8.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 168.0, 166.3, 165.7, 165.1, 164.8, 145.9, 145.84, 145.76, 145.1, 144.9, 144.8, 144.7, 139.5, 139.3, 137.0, 136.4, 125.3, 125.1, 120.6, 120.2, 120.1, 116.0, 115.1, 110.4, 110.3, 110.2, 109.5, 108.5, 91.6, 75.8, 71.9, 71.0, 64.4.

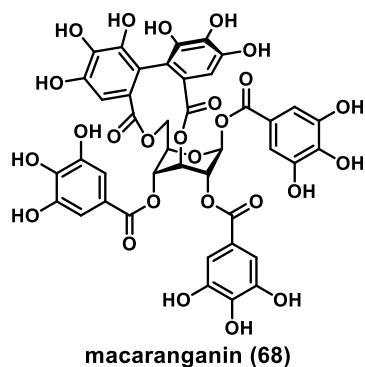
IR (KBr, cm⁻¹): 3430, 1712, 1616, 1448, 1352, 1207, 1032.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₄₁H₃₀O₂₆Na [(M + Na)⁺]: 961.0918 Found: 961.0918.

[α]_D²¹ -50.8 (*c* 0.4, MeOH)

m.p. 232–234 °C (decomp.)

Macaranganin (68).



To a round bottom flask containing **94** (8.0 mg, 5.62 μmol, 1.0 equiv.) were added CHCl₃ (0.11 mL), MeOH (0.11 mL) and Pd/C (4.0 mg, 50 wt%), and the atmosphere was replaced by H₂ (balloon). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 hours. Since TLC analysis indicated the remaining partially deprotected compounds, additional Pd/C (4.0 mg, 50 wt%) was added. After the mixture was stirred at the same temperature for 8 hours, the resulting suspension was filtered through a Celite pad and washed with acetone. The filtrate was concentrated under reduced pressure and

purified by HPLC (column, cosmosil 5C₁₈-AR-II, 10ID×250 mm; eluent, H₂O/CH₃CN/TFA 80:20:0.05; flow rate, 1.0 mL/min; detection, 254 nm) to give **68** as a pale yellow amorphous powder (2.2 mg, 42%).

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆ + D₂O) δ (ppm): 7.26 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.47 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.11 (dd, *J* = 12.7, 2.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (150 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 167.9, 167.5, 165.5, 164.9, 164.8, 146.3, 146.2, 145.9, 145.2, 144.9, 144.7, 139.7, 139.6, 138.9, 138.3, 137.1, 125.9, 121.4, 120.9, 120.6, 120.4, 117.3, 116.0, 112.4, 110.4, 110.3, 110.1, 109.6, 90.3, 78.5, 76.3, 74.5, 71.4, 63.4.

IR (KBr, cm⁻¹): 3407, 1712, 1616, 1449, 1350, 1203, 1036.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₄₁H₃₀O₂₆Na [(M + Na)⁺]: 961.0918 Found: 961.0916.

[α]_D²¹ -75.4 (*c* 0.2, MeOH)

Comparison of ¹H NMR data of synthetic punicafolin (**67**) with the literature data.

Synthetic 400 MHz acetone- <i>d</i> ₆ + D ₂ O	Reported-1 (isolated) ¹⁴ 100 MHz acetone- <i>d</i> ₆	Reported-2 (isolated) ^a 400 MHz acetone- <i>d</i> ₆ + D ₂ O
7.22 (s, 2H)	7.27 (s, 2H)	7.23 (s, 2H)
7.15 (s, 2H)	7.19 (s, 2H)	7.154 (s, 2H)
7.14 (s, 2H)	7.18 (s, 2H)	7.146 (s, 2H)
6.98 (s, 1H)	7.01 (s, 1H)	6.98 (s, 1H)
6.76 (s, 1H)	6.79 (s, 1H)	6.76 (s, 1H)
6.52 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H)	6.54 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1H)	6.53 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H)
5.82 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H)	5.87 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H)	5.83 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H)
5.51 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H)	5.55 (d, <i>J</i> = 5 Hz, 1H)	5.52 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H)
5.07 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H)	5.11 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H)	5.07 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H)
4.70 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H)	4.82–4.42 (m, 3H)	4.70 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H)
4.54 (dd, <i>J</i> = 11.7, 6.9 Hz, 1H)		4.55 (dd, <i>J</i> = 11.6, 7.0 Hz, 1H)
4.46 (dd, <i>J</i> = 11.6, 8.0 Hz, 1H)		4.46 (dd, <i>J</i> = 11.6 Hz, 8.0 Hz, 1H)

^aThe isolated sample was provided by Prof. Tanaka, T. and ¹H NMR spectrum was measured by the author.

Comparison of ^{13}C NMR data of synthetic punicafolin (67) with the literature data.

Synthetic 100 MHz acetone- d_6	Reported-1 (isolated) ¹⁴ 25 MHz acetone- d_6	Reported-2 (isolated) ^a 100 MHz acetone- d_6
168.0	168.7	168.0
166.3	166.8	166.3
165.7	166.4	165.8
165.1	165.7	165.1
164.8		164.8
145.9	146.0	145.9
145.84	145.4	145.84
145.76		145.77
145.1	145.0	145.1
144.9		144.9
144.78		144.8
144.76		144.75
144.75		
139.5	139.9	139.53
		139.51
139.3		139.3
137.0	137.2	137.0
136.4	136.7	136.4
		129.4 ^b
125.3	125.0	125.3
125.1	124.9	125.2
120.6	120.3	120.6
120.2	119.8	120.2
120.1		120.1
116.1	116.7	116.1
115.1	115.7	115.1
110.4	110.5	110.4
110.3		110.3
110.2		110.2
		109.9 ^b
109.5	109.8	109.5
108.5	108.6	108.5
91.6	91.9	91.6
75.8	75.8	75.8

71.9	72.2	71.9
71.0	71.1	71.1
64.4	64.7	64.5
		64.4

^aThe isolated sample was provided by Prof. Tanaka, T. and ¹³C NMR spectrum was measured by the author. ^bThis signal (Reported-2) might come from some impurities.

Comparison of ¹H NMR data of synthetic macaranganin (68) with the literature data.

Synthetic 400 MHz acetone- <i>d</i> ₆ + D ₂ O ^a	Reported (isolated) ¹⁵ 100 MHz acetone- <i>d</i> ₆ + D ₂ O ^a
7.26 (s, 2H)	7.26 (s, 2H)
7.19 (s, 1H)	7.20 (s, 1H)
7.18 (s, 1H)	7.18 (s, 1H)
7.14 (s, 2H)	7.14 (s, 2H)
7.00 (s, 2H)	7.00 (s, 2H)
6.47 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H)	6.48 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H)
5.61 (dd, <i>J</i> = 8.9, 6.1 Hz, 1H)	5.68–5.46 (m, 2H)
5.50 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H)	
5.12 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H)	5.19 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H)
5.07 (br s, 1H)	5.07 (br s, 1H)
4.48 (br s, 1H)	4.48 (br s, <i>J</i> _{1/2w} = 4 Hz, 1H)
4.13 (dd, <i>J</i> = 12.7, 2.9 Hz, 1H)	4.13 (dd, <i>J</i> = 12, 4 Hz, 1H)

^aTetramethylsilane (0.00 ppm) was used as an internal standard.

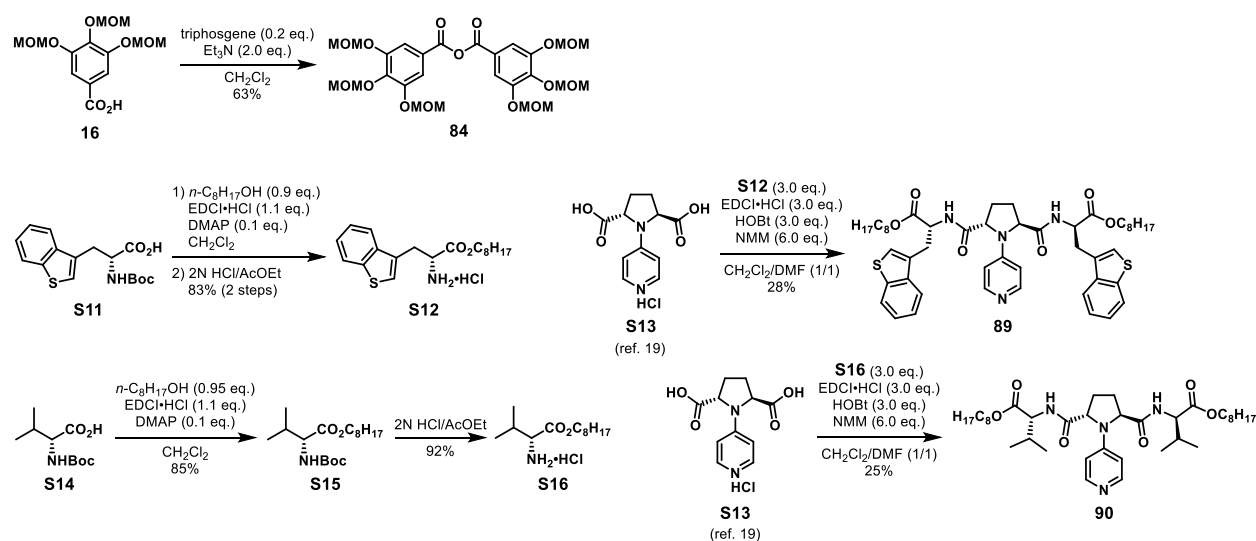
Comparison of ¹³C NMR data of synthetic macaranganin (68) with the literature data.

Synthetic 150 MHz acetone- <i>d</i> ₆ ^a	Reported (isolated) ¹⁵ 25 MHz acetone- <i>d</i> ₆ ^a
167.9	167.8
167.5	167.4
165.5	165.6
164.9	165.2
164.8	164.9
146.3	146.3
146.2	146.0

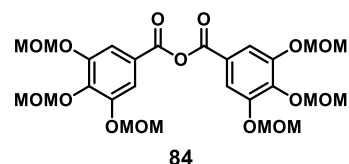
145.9	145.8
145.2	145.0 (2C)
144.9	
144.7 (2C)	144.7 (2C)
139.7	139.8
139.6	139.7
138.9	139.1
138.3	138.4
137.1	137.1
125.9	125.8
121.4	121.2
120.9	120.6
120.6	120.3
120.4	120.1
117.3	117.2
116.0	116.2
112.4	112.3
110.4 (2C)	110.2 (4C)
110.3 (2C)	
110.1 (2C)	110.1 (2C)
109.6	109.5
90.3	90.3
78.5	78.4
76.3	76.1
74.5	74.3
71.4	71.4
63.4	63.3

^aTetramethylsilane (0.00 ppm) was used as an internal standard.

Scheme S5. Preparation of gallic acid derivatives and catalysts.



3,4,5-Tris(methoxymethoxy)benzoic anhydride (**84**).



To a round bottom flask containing **16** (3.02 g, 10.0 mmol, 1.0 equiv.) were added CH₂Cl₂ (100 mL) and Et₃N (2.8 mL, 20.0 mmol, 2.0 equiv.) under argon atmosphere. The resulting solution was cooled to 0 °C and triphosgene (594 mg, 2.00 mmol, 0.2 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The resulting solution was quenched with 1N HCl aq. and then extracted with CHCl₃. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the crude material, which was washed by Et₂O to give **84** as a white powder (1.85 g, 63%).

¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 7.66 (s, 4H), 5.34 (s, 8H), 5.25 (s, 4H), 3.59 (s, 6H), 3.49 (s, 12H).

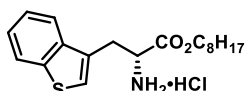
¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆) δ (ppm): 162.3, 152.2, 143.3, 124.8, 112.9, 99.1, 96.1, 57.3, 56.6.

IR (KBr, cm⁻¹): 2940, 2909, 1784, 1590, 1496, 1435, 1395, 1329, 1157, 1082, 1042, 925.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₂₆H₃₄O₁₅Na [(M + Na)⁺]: 609.1790 Found: 609.1790.

m.p. 60–62 °C

β -(3-Benzo[b]thienyl)-D-alanine *n*-octyl ester hydrochloride (S12).



S12

To a round bottom flask containing **S11** (401 mg, 1.25 mmol, 1.0 equiv.) were added *n*-octanol (0.18 mL, 1.13 mmol, 0.9 equiv.), DMAP (15.3 mg, 0.125 mmol, 0.1 equiv.) and CH₂Cl₂ (4.2 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C and EDCI•HCl (265 mg, 1.38 mmol, 1.1 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The resulting solution was quenched with saturated NH₄Cl aq. and then extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and partially purified by flash chromatography on silica gel (hexane/AcOEt 2:1 v/v) to give a yellow oil. The crude product was used in the next step without further purification.

To a round bottom flask containing the crude oil were added AcOEt (2.1 mL) and 4N HCl/AcOEt (2.1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The resulting suspension was concentrated under reduced pressure to give the crude material, which was washed by Et₂O to give **S12** as a white powder (383 mg, 83%).

¹H NMR (400 MHz, methanol-*d*₄) δ (ppm): 7.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49–7.36 (m, 2H), 4.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.13–3.97 (m, *J* = 23.8, 10.7, 6.6 Hz, 2H), 3.56–3.43 (m, 2H), 1.47–1.15 (m, 10H), 1.09 (dd, *J* = 10.2, 4.7 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, methanol-*d*₄) δ (ppm): 170.3, 142.0, 139.6, 129.9, 126.9, 125.8, 125.5, 124.1, 122.3, 67.7, 53.9, 32.9, 30.5, 30.3, 30.2, 29.2, 26.7, 23.7, 14.4.

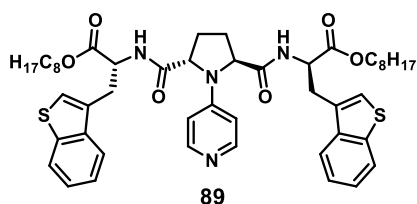
IR (KBr, cm⁻¹): 2922, 2854, 1754, 1492, 1221.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₁₉H₂₉NO₂S [(M – Cl)⁺]: 334.1835 Found: 334.1836.

$[\alpha]_D^{23}$ –24.6 (*c* 1.0, MeOH)

m.p. 118–120 °C

(2*S*,5*S*)-2,5-Bis[(2*R*)-3-(benzo[*b*]thien-3-yl)-1-(octyloxy)-1-oxopropan-2-ylaminocarbonyl]-1-(pyridin-4-yl)pyrrolidine (89**).**



To a screwtop test tube containing **S13**¹⁹ (11.5 mg, 0.0423 mmol, 1.0 equiv.) were added **S12** (46.8 mg, 0.127 mmol, 3.0 equiv.), DMF (0.85 mL), CH₂Cl₂ (0.85 mL), NMM (27.9 μL, 0.254 mmol, 6.0 equiv.), HOBT (17.2 mg, 0.127 mmol, 3.0 equiv.), and EDCI•HCl (24.3 mg, 0.127 mmol, 3.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 hours. The resulting suspension was quenched with 1N HCl aq. and then extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed with saturated NaHCO₃ aq., dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by preparative TLC on silica gel (CHCl₃/MeOH 30:1 v/v) to give **89** as a white powder (10.4 mg, 28%).

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 8.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.82–7.80 (m, 1H), 7.62–7.60 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.42–7.26 (m, 4H), 6.74 (s, 2H), 6.23–6.14 (m, 4H), 4.90 (dt, *J* = 8.2, 6.2 Hz, 2H), 4.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.04 (td, *J* = 6.8, 2.6 Hz, 4H), 3.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 4H), 2.27–2.20 (m, 2H), 1.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.57–1.48 (m, 4H), 1.33–1.16 (m, 20H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H).

¹³C NMR (150 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 171.6, 171.1, 150.2, 149.7, 140.5, 138.6, 130.0, 124.7, 124.4, 124.1, 123.2, 121.3, 108.5, 66.3, 62.6, 51.9, 31.9, 30.5, 29.32, 29.27, 29.25, 28.5, 25.9, 22.8, 14.2.

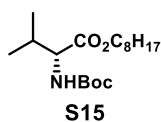
IR (KBr, cm⁻¹): 3314, 2926, 2855, 1739, 1659, 1599, 1515, 1392, 1193.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₄₉H₆₃N₄O₆S₂ [(*M* + *H*)⁺]: 867.4184 Found: 867.4182.

[α]_D²² –73.8 (*c* 1.0, CHCl₃)

m.p. 167–169 °C

***N*-Boc-D-valine *n*-octyl ester (**S15**).**



To a round bottom flask containing **S14** (199 mg, 0.915 mmol, 1.0 equiv.) were added *n*-octanol (0.13 mL, 0.869 mmol, 0.95 equiv.), DMAP (11.2 mg, 0.0915 mmol, 0.1 equiv.) and CH₂Cl₂ (3.1 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C and EDCI•HCl (194 mg, 1.01 mmol, 1.1 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 14 hours. The resulting solution was quenched with saturated NH₄Cl aq. and then extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and partially purified by flash chromatography on silica gel (hexane/AcOEt 17:3 v/v) to give **S15** as colorless oil (255 mg, 85%).

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 5.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 4.16–4.05 (m, 2H), 2.17–2.06 (m, 1H), 1.68–1.56 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.36–1.20 (m, 10H), 0.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90–0.82 (m, 6H).

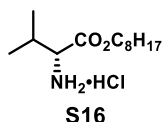
¹³C NMR (100 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 172.6, 155.8, 79.8, 65.4, 58.6, 31.9, 31.5, 29.3, 28.7, 28.4, 26.0, 22.7, 19.1, 17.7, 14.2.

IR (neat, cm⁻¹): 3373, 2962, 2857, 1720, 1499, 1366, 1247, 1161.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₁₈H₃₅NO₄Na [(M + Na)⁺]: 352.2458 Found: 352.2431.

[α]_D²¹ -9.9 (*c* 1.0, CHCl₃)

D-Valine *n*-octyl ester hydrochloride (**S16**).



To a round bottom flask containing **S15** (445 mg, 1.35 mmol, 1.0 equiv.) were added AcOEt (2.3 mL) and 4N HCl/AcOEt (2.3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The resulting solution was concentrated under reduced pressure to give **S16** as a white powder (330 mg, 92%).

¹H NMR (400 MHz, methanol-*d*₄) δ (ppm): 4.33–4.19 (m, 2H), 3.93 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.35–2.25 (m, 1H), 1.75–1.66 (m, 2H), 1.45–1.27 (m, 11H), 1.11–1.04 (m, 6H), 0.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

¹³C NMR (150 MHz, methanol-*d*₄) δ (ppm): 170.1, 67.5, 59.4, 32.9, 31.0, 30.3, 30.2, 29.6, 26.9, 23.7, 18.4, 18.2, 14.4.

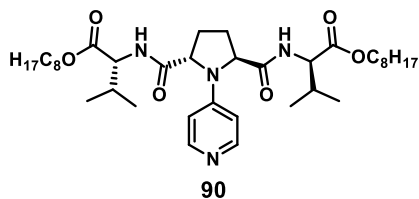
IR (KBr, cm⁻¹): 2927, 2857, 1737, 1588, 1511, 1467, 1288, 1228, 1041.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₁₃H₂₈NO₂ [(M – Cl)⁺]: 230.2115 Found: 230.2115.

[α]_D²⁰ –7.6 (*c* 0.9, MeOH)

m.p. 65–67 °C

(2*S*,5*S*)-2,5-Bis[(2*R*)-3,3-dimethyl-1-(octyloxy)-1-oxopropan-2-ylaminocarbonyl]-1-(pyridin-4-yl)pyrrolidine (90).



To a screwtop test tube containing **S13**¹⁹ (11.4 mg, 0.0418 mmol, 1.0 equiv.) were added **S16** (33.2 mg, 0.125 mmol, 3.0 equiv.), DMF (0.84 mL), CH₂Cl₂ (0.84 mL), NMM (27.6 μL, 0.251 mmol, 6.0 equiv.), HOBT (16.9 mg, 0.125 mmol, 3.0 equiv.) and EDCI•HCl (24.0 mg, 0.125 mmol, 3.0 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 55 hours. The resulting suspension was quenched with 1N HCl aq. and then extracted with AcOEt. The combined organic extracts were washed with saturated NaHCO₃ aq., dried over sodium sulfate, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by preparative TLC on silica gel (CHCl₃/MeOH 30:1 v/v) to give **90** as a colorless amorphous powder (6.9 mg, 25%).

¹H NMR (600 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 8.34–8.29 (m, 2H), 6.54–6.49 (m, 2H), 6.19 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.52 (dd, *J* = 9.2, 4.2 Hz, 2H), 4.16–4.05 (m, 4H), 2.56–2.47 (m, 2H), 2.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.16–2.09 (m, 2H), 1.67–1.57 (m, 4H), 1.35–1.21 (m, 20H), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

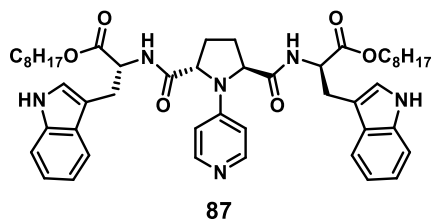
¹³C NMR (150 MHz, chloroform-*d*) δ (ppm): 171.9, 170.9, 150.5, 149.9, 108.8, 65.9, 62.9, 56.9, 31.9, 31.2, 29.6, 29.3, 29.2, 28.6, 26.0, 22.8, 19.2, 17.2, 14.2.

IR (KBr, cm⁻¹): 3293, 2959, 2928, 2858, 1738, 1658, 1600, 1549, 1392, 1254, 1231, 1198, 999.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): calculated for C₃₇H₆₂N₄O₆ [(M + H)⁺]: 659.4742 Found: 659.4742.

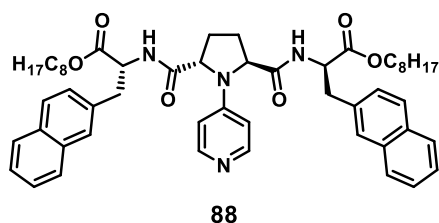
[α]_D²¹ –72.2 (*c* 0.6, CHCl₃)

(2*S*,5*S*)-2,5-Bis[(2*R*)-3-(1*H*-indol-3-yl)-1-(octyloxy)-1-oxopropan-2-ylaminocarbonyl]-1-(pyridin-4-yl)pyrrolidine (87).



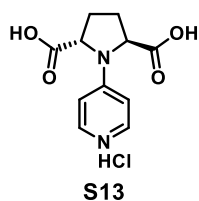
Prepared as previously reported.¹⁹

(2*S*,5*S*)-2,5-Bis[(2*R*)-3-(naphthyl-2-yl)-1-(octyloxy)-1-oxopropan-2-ylaminocarbonyl]-1-(pyridin-4-yl)pyrrolidine (88).

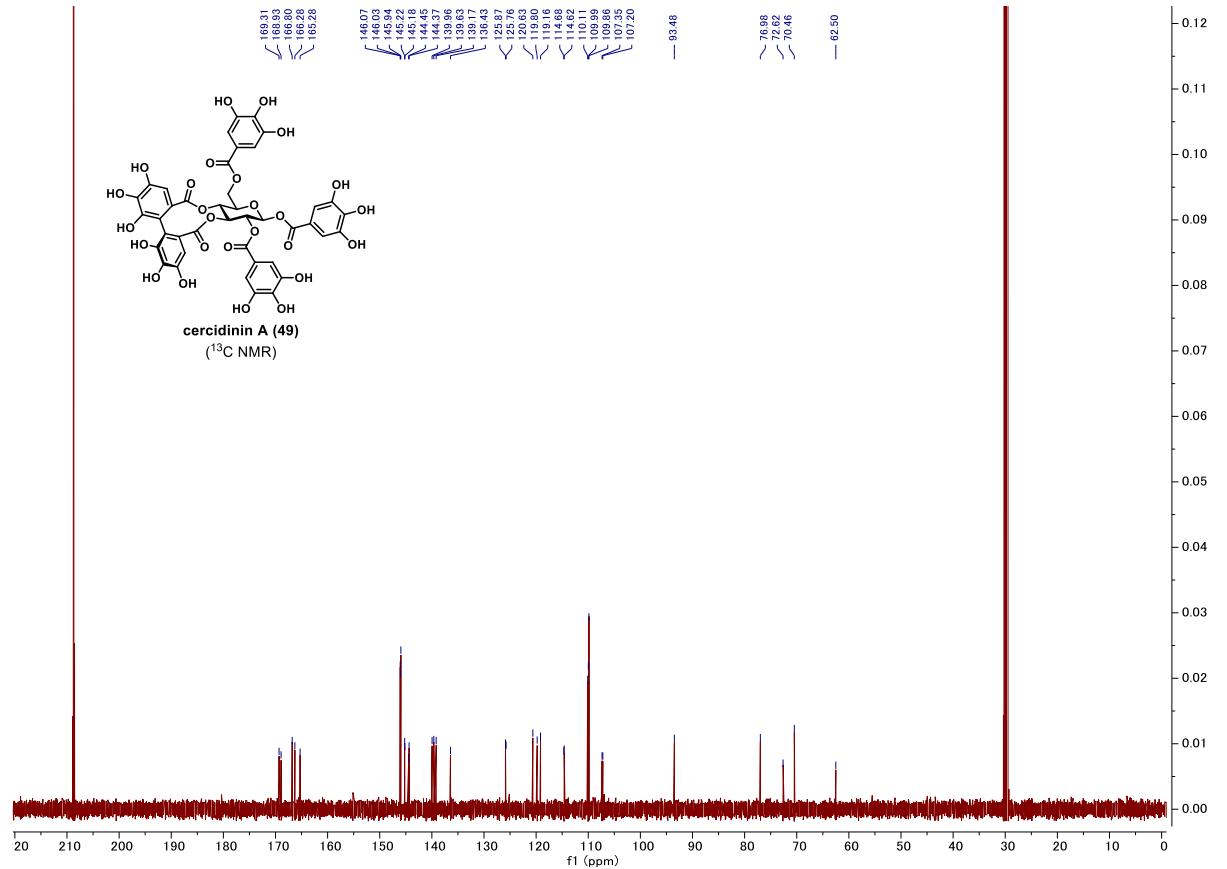
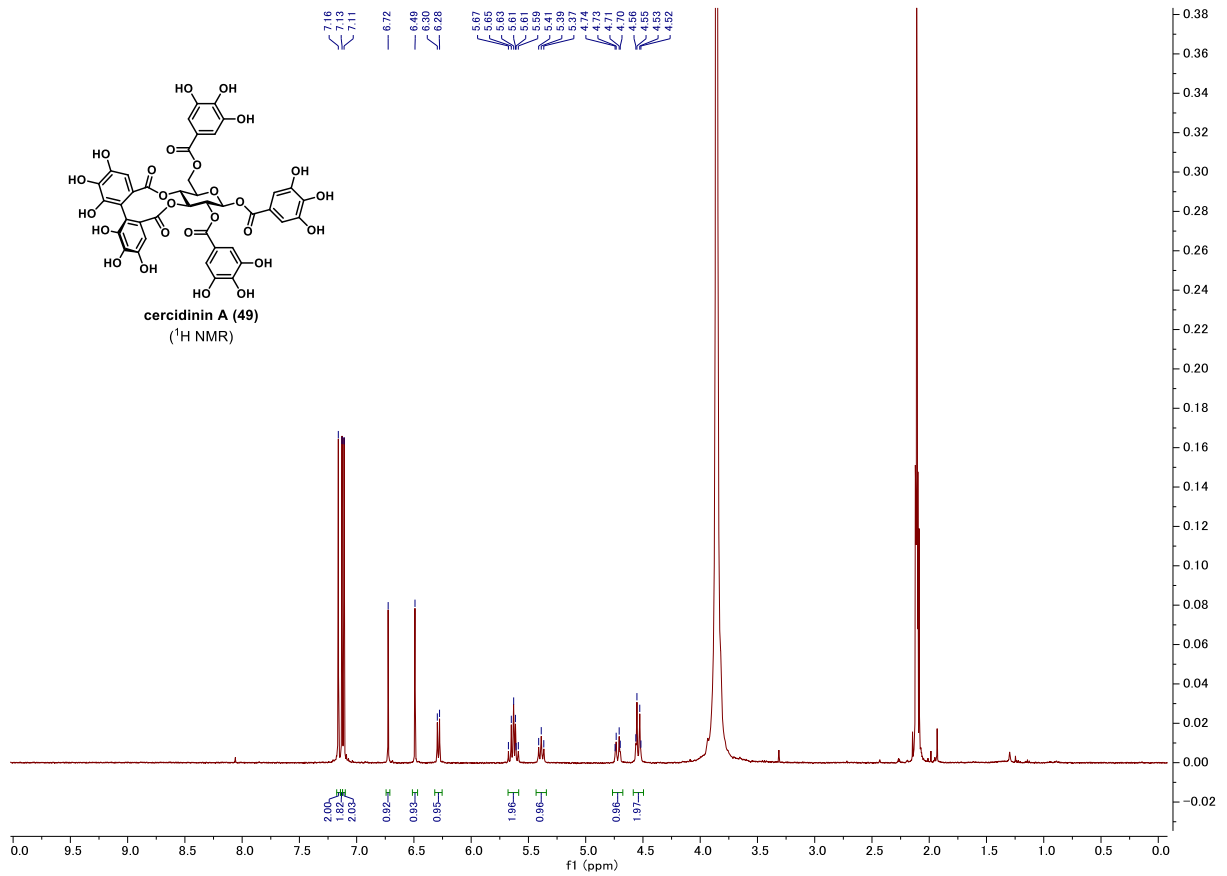


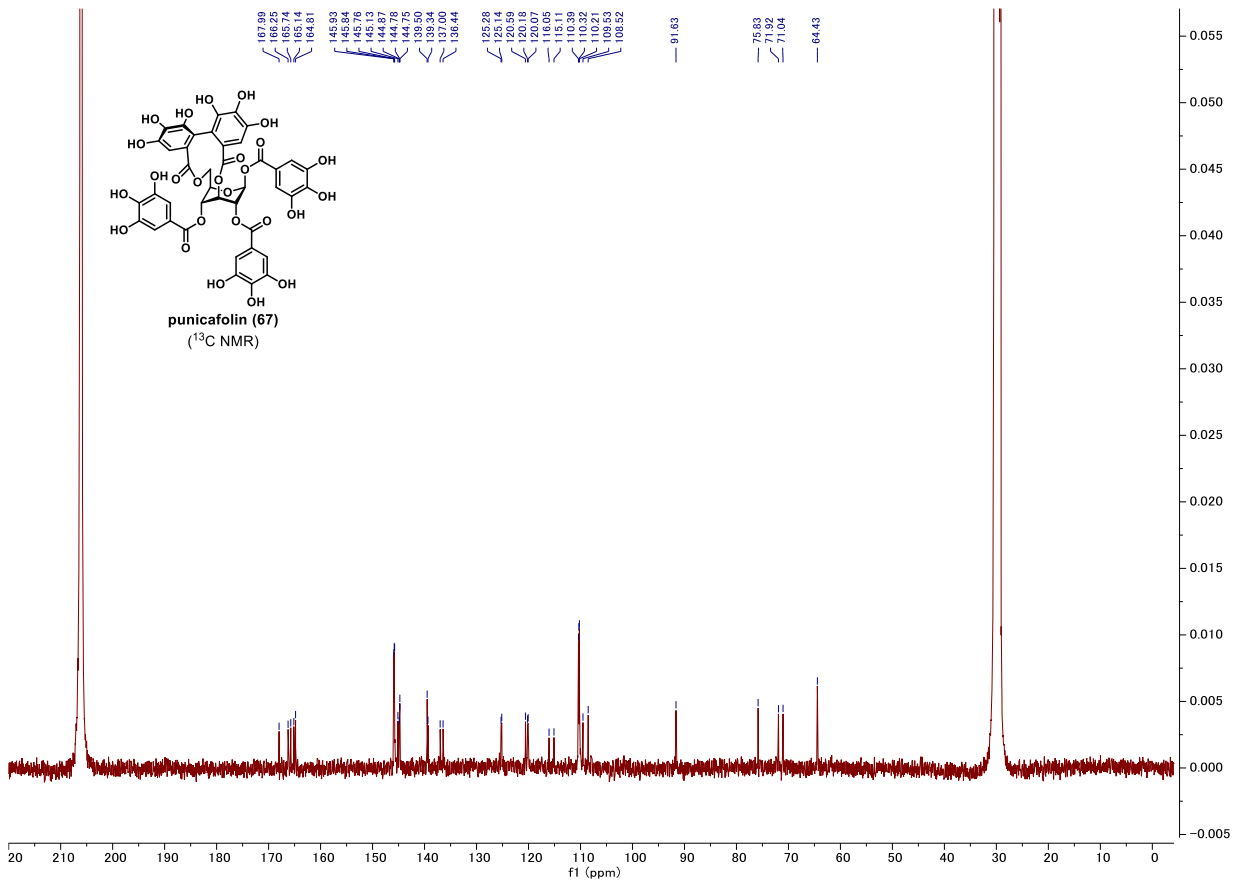
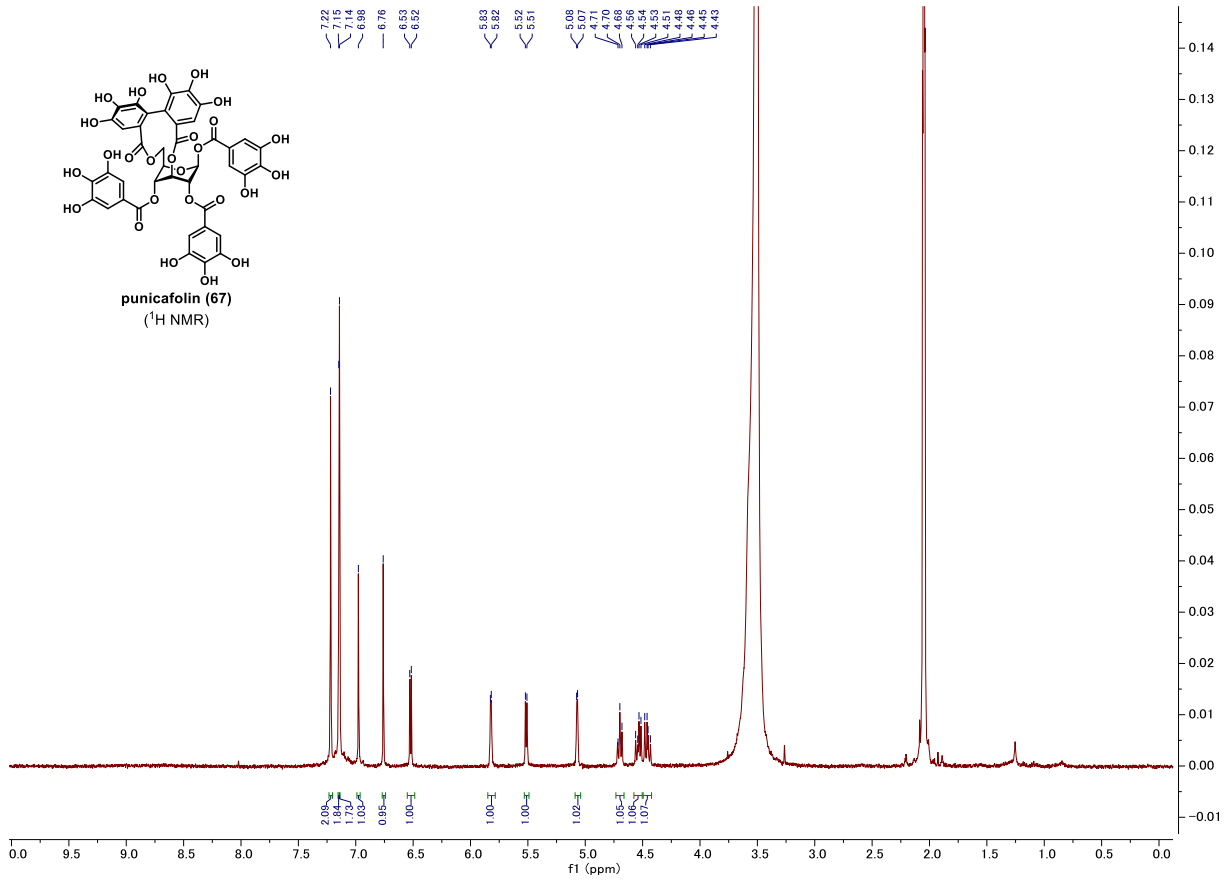
Prepared as previously reported.⁵⁴

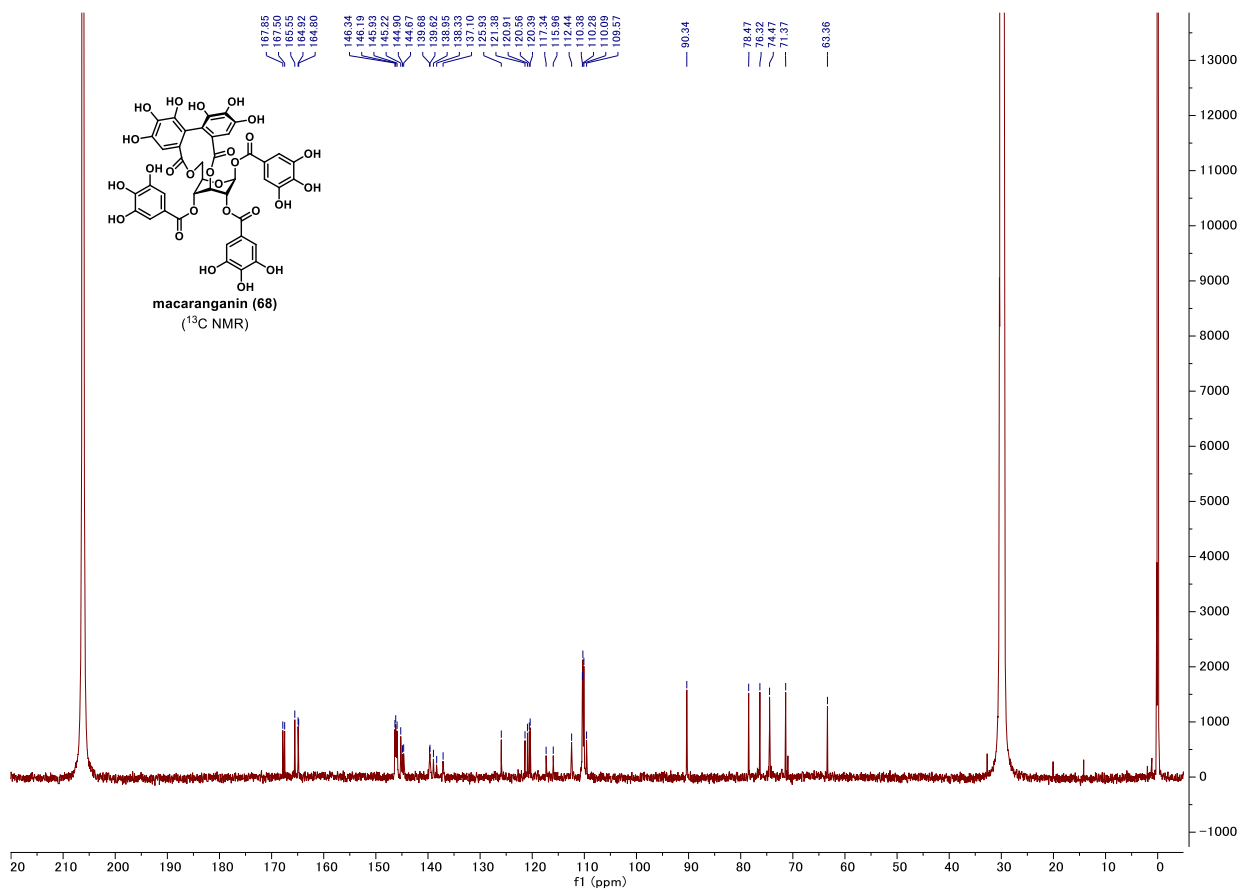
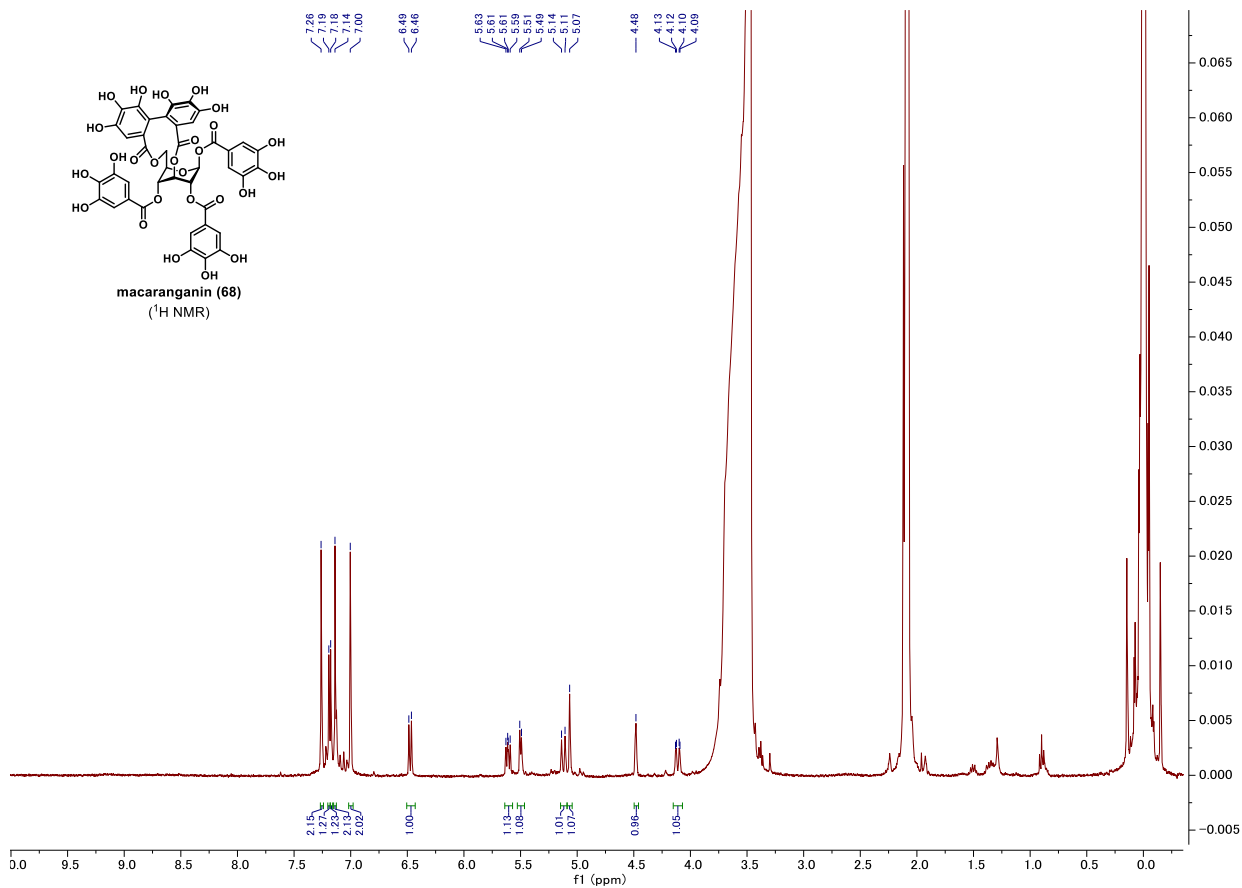
(2*S*,5*S*)-1-(pyridin-4-yl)pyrrolidine-2,5-dicarboxylic acid hydrochloride (S13).



Prepared as previously reported.¹⁹







引用文献一覧

1. (a) Haslam, E.; Cai, Y. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 41–66. (b) Pouységu, L.; Deffieux, D.; Malik, G.; Natangelo, A.; Quideau, S. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 853–874.
2. Quideau, S.; Deffieux, D.; Douat-Casassus, C.; Pouységu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 586–621.
3. (a) Gupta, R. K.; Al-Shafi, S. M. K.; Layden, K.; Haslam, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 2525–2534. (b) Okuda, T.; Yoshida, T.; Hatano, T. *Phytochem.* **1993**, *32*, 507–521.
4. Padilla, L.; Morbach, S.; Krämer, R.; Agosin, E. *Appl. Environ. Microbiol.* **2004**, *70*, 3845–3854.
5. (a) Haddock, E. A.; Gupta, R. K.; Haslam, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 2535–2545. (b) Quideau, S.; Feldman, K. S. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 475–503. (c) Niemetz, R.; Gross, G. G. *Phytochem.* **2005**, *66*, 2001–2011.
6. (a) Niemetz, R.; Gross, G. G. *Phytochem.* **2003**, *62*, 301–306. (b) Niemetz, R.; Schilling, G.; Gross, G. G. *Phytochem.* **2003**, *64*, 109–114.
7. (a) Feldman, K. S.; Ensel, S. M.; Minard, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1742–1745. (b) Feldman, K. S.; Sambandam, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8171–8178. (c) Feldman, K. S.; Smith, R. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2606–2612. (d) Feldman, K. S.; Sahasrabudhe, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 209–216. (e) Feldman, K. S.; Lawlor, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7396–7397. (f) Feldman, K. S.; Lawlor, M. D.; Sahasrabudhe, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8011–8019.
8. (a) Yamada, H.; Nagao, K.; Dokei, K.; Kasai, Y.; Michihata, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7566–7567. (b) Kasai, Y.; Michihata, N.; Nishimura, H.; Hirokane, T.; Yamada, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8026–8029. (c) Yamaguchi, S.; Hirokane, T.; Yoshida, T.; Tanaka, T.; Hatano, T.; Ito, H.; Nonaka, G.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5410–5417. (d) Michihata, N.; Kaneko, Y.; Kasai, Y.; Tanigawa, K.; Hirokane, T.; Higasa, S.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4319–4328. (e) Yamada, H.; Ohara, K.; Ogura, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7872–7875. (f) Hirokane, T.; Ikeuchi, K.; Yamada, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7352–7359.
9. (a) Takeuchi, H.; Mishiro, K.; Ueda, Y.; Fujimori, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6177–6180. (b) Takeuchi, H. Doctoral thesis, **2015**, Kyoto University. (c) Takeuchi, H.; Ueda, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 25–32.
10. Hatano, T.; Hattori, S.; Okuda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 4092–4097.
11. Fukuchi, K.; Sakagami, H.; Okuda, T.; Hatano, T.; Tanuma, S.; Kitajima, K.; Inoue, Y.; Inoue, S.; Ichikawa, S.; Nonoyama, M.; Konno, K. *Antiviral Res.* **1989**, *11*, 285–298.
12. (a) Aoki, K.; Nishimura, K.; Abe, H.; Maruta, H.; Sakagami, H.; Hatano, T.; Okuda, T.; Yoshida, T.; Tsai, Y.; Uchiumi, F.; Tanuma, S. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1993**, *1158*, 251–256. (b) Maruta, H.; Okita, N.; Takasawa, R.; Uchiumi, F.; Hatano, T.; Tanuma, S. *Biol. Pharm. Bull.* **2007**, *30*, 447–450.
13. (a) Nonaka, G.; Ishimatsu, M.; Ageta, M.; Nishioka, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 50–53. (b) Tanaka, T.; Nonaka, G.; Ishimatsu, M.; Nishioka, I.; Kouno, I. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 486–487.
14. Tanaka, T.; Nonaka, G.; Nishioka, I. *Phytochem.* **1985**, *24*, 2075–2078.
15. Lin, J.; Nonaka, G.; Nishioka, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1218–1223.
16. Miyamoto, K.; Kishi, N.; Koshiura, R.; Yoshida, T.; Hatano, T.; Okuda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 814–822.

17. (a) Levene, P. A.; Raymond, A. L. *J. Biol. Chem.* **1931**, *90*, 247–250. (b) Redemann, C. E.; Niemann, C. *Org. Synth.* **1942**, *22*, 1. (c) Zehavi, U.; Amit, B.; Patchornik, A. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2281–2285.
18. (a) Gryniewicz, G. *Pol. J. Chem.* **1979**, *53*, 1571–1579. (b) Kobayashi, A.; Shoda, S.; Takahashi, S. *PCT Int. Appl.*, WO2006038440 A1, **2006**. (c) Besset, C.; Chambert, S.; Fenet, B.; Queneau, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7043–7047. (d) Reineri, F.; Santelia, D.; Viale, A.; Cerutti, E.; Poggi, L.; Tichy, T.; Premkumar, S. S. D.; Gobetto, R.; Aime, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7186–7193.
19. Kawabata, T.; Muramatsu, W.; Nishio, T.; Shibata, T.; Schedel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890–12895.
20. (a) Ueda, Y.; Muramatsu, W.; Mishiro, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8802–8805. (b) Ueda, Y.; Mishiro, K.; Yoshida, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7850–7857. (c) Ueda, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11966–11970. (d) Yanagi, M.; Imayoshi, A.; Ueda, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3099–3102.
21. Asakura, N.; Fujimoto, S.; Michihata, N.; Nishii, K.; Imagawa, H.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9711–9719.
22. (a) Bernardi, A.; Arosio, D.; Potenza, D.; Sánchez-Medina, I.; Mari, S.; Cañada, F. J.; Jiménez-Barbero, J. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4395–4406. (b) Hudson, K. L.; Bartlett, G. J.; Diehl, R. C.; Agirre, J.; Gallagher, T.; Kiessling, L. L.; Woolfson, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15152–15160. (c) Spiwok, V. *Molecules*, **2017**, *22*, 1038–1048.
23. (a) Lamont, R. B.; Allen, D. G.; Clemens, I. R.; Newall, C. E.; Ramsay, M. V. J.; Rose, M.; Fortt, S.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1693–1695. (b) Fuji, K.; Oka, T.; Kawabata, T.; Kinoshita, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1373–1376.
24. Yoshida, K.; Mishiro, K.; Ueda, Y.; Shigeta, T.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Adv. Syn. Catal.* **2012**, *354*, 3291–3298.
25. (a) Ziegler, T.; Kováč, P.; Glaudemans, C. P. J. *Carbohydr. Res.* **1989**, *194*, 185–198. (b) Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3791–3793. (c) Kurahashi, T.; Mizutani, T.; Yoshida, J. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8669–8677. (d) Kattinig, E.; Albert, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 945–948. (e) Twibanire, J. K.; Grindley, T. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2988–2991. (f) Evtushenko, E. V. *Carbohydr. Res.* **2012**, *359*, 111–119. (g) Chiappe, C.; Rajamani, S.; D’Andrea, F. *Green Chem.* **2013**, *15*, 137–143. (h) Lu, Y.; Wei, P.; Pei, Y.; Xu, H.; Xin, X.; Pei, Z. *Green Chem.*, **2014**, *16*, 4510–4514.
26. Kurahashi, T.; Mizutani, T.; Yoshida, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 465–473.
27. (a) Hughes, D. L. *Org. React.* **1992**, *42*, 335–656. (b) Bourhim, A.; Czernecki, S.; Krausz, P. I. *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 853–863. (c) Maslov, M. A.; Shoaibi, Z. Y. A.; Andryushina, T. V.; Morozova, N. G.; Serebrennikova, G. A. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2007**, *33*, 499–504. (d) Zhao, Y.; Geng, C. A.; Chen, H.; Ma, Y. B.; Huang, X. Y.; Cao, T. W.; He, K.; Wang, H.; Zhang, X. M.; Chen, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1509–1514.
28. Watanabe, T.; Gridnev, I. D.; Imamoto, T. *Chirality*, **2000**, *12*, 346–351.
29. Khanbabaee, K.; Lötzerich, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8723–8728.
30. Bractin was isolated as another 3,4-HHDP-bridged ellagitannin: Ju, P.; Wang, Y. F.; Wang, Q.; Luo, S. D. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, *18*, 291–292.
31. (a) Kartha, K. P. R.; Jennings, H. J. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, *9*, 777–781. (b) Motawia, M. S.; Olsen, C. E.;

- Enevoldsen, K.; Marcussen, J.; Møller, B. L. *Carbohydr. Res.* **1995**, *277*, 109–123. (c) Yamada, H.; Tanigakiuchi, K.; Nagao, K.; Okajima, K.; Mukae, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5615–5618.
32. Connors, K. A.; Pandit, N. K. *Anal. Chem.* **1978**, *50*, 1542–1545.
33. Birman, V. B.; Li, X.; Han, Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 37–40.
34. Pratt, R. C.; Lohmeijer, B. G. G.; Long, D. A.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4556–4557.
35. Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 569–583.
36. (a) Yoshimoto, K.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 4324–4334. (b) Roslund, M. U.; Aitio, O.; Wärnå, J.; Maaheimo, H.; Murzin, D. Y.; Leino, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8769–8772. (c) Lassfolk, R.; Rahkila, J.; Johansson, M. P.; Ekholm, F. S.; Wärnå, J.; Leino, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1646–1654.
37. Shibayama, H.; Ueda, Y.; Kawabata, T. *Chem. Lett.* **2020**, *49*, 182–185.
38. Kaisalo, L. H.; Hase, T. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7699–7701.
39. Sajiki, H.; Ikawa, T.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7407–7410.
40. Tanimura, S.; Kadomoto, R.; Tanaka, T.; Zhang, Y. J.; Kouno, I.; Kohno, M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *330*, 1306–1313.
41. Lee, S. H.; Jun, M.; Cho, J. Y.; Yang, E. J.; Hur, J. M.; Bae, K.; Seong, Y. H.; Huh, T. L.; Song, K. S. *Arch. Pharm. Res.* **2007**, *30*, 827–833.
42. Dowd, M.; French, A. D.; Reilly, P. J. *Carbohydr. Res.* **1994**, *264*, 1–19.
43. Ikeda, Y.; Nagao, K.; Tanigakiuchi, K.; Tokumaru, G.; Tsuchiya, H.; Yamada, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 487–489.
44. Su, X.; Thomas, G. L.; Galloway, W. R. J. D.; Surry, D. S.; Spandl, R. J.; Spring, D. R. *Synthesis*, **2009**, *22*, 3880–3896.
45. Ashibe, S.; Ikeuchi, K.; Kume, Y.; Wakamori, S.; Ueno, Y.; Iwashita, T.; Yamada, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15402–15406.
46. Richieu, A.; Peixoto, P. A.; Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13833–13837.
47. Zhang, Y.; Yeung, S. M.; Wu, H.; Heller, D. P.; Wu, C.; Wulff, W. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1813–1816.
48. Narute, S.; Parnes, R.; Toste, F. D.; Pappo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16553–16560.
49. Alam, A.; Takaguchi, Y.; Ito, H.; Yoshida, T.; Tsuboi, S. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 1909–1918.
50. Su, X.; Surry, D. S.; Spandl, R. J.; Spring, D. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2593–2596.
51. Shioe, K.; Ishikura, S.; Horino, Y.; Abe, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 1308–1314.
52. Gažák, R.; Valentová, K.; Fuksová, K.; Marhol, P.; Kuzma, M.; Medina, M. Á.; Oborná, I.; Ulrichová, J.; Křen, V. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7397–7407.
53. Gester, S.; Pietzsch, J.; Wuest, F. R. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2007**, *50*, 105–113.
54. Yoshida, K.; Shigeta, T.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6981–6983.

謝辞

本研究において、終始懇切なる御指導、御鞭撻を賜りました恩師 京都大学化学研究所教授 川端 猛夫先生に心より感謝致します。川端先生の展開される革新的な分子認識の化学に触れることで、自分も新たな位置選択的分子変換法を見出したいと思うようになり、失敗しながらも自ら考え、日々研究に打ち込んできました。自分が納得できる結果を出すには至りませんでした。川端先生と歩んだ五年間は私にとってかけがえのない経験となりました。

天然物合成を行うにあたり、様々な御助言を頂きました京都薬科大学教授 古田 巧先生に深く感謝致します。天然物に関する深い知識をお持ちの古田先生といつでもディスカッションできる機会があったからこそ、本全合成を達成できたのだと思います。

本研究の遂行にあたり、度重なる御指導を頂きました京都大学化学研究所助教 上田 善弘先生に厚く御礼申し上げます。研究に行き詰った際にいつも相談に応じてくださり、私の考えを尊重しながら様々なアドバイスを頂いたことで、めげることなく研究に邁進することができました。

本研究に関して様々な御助言を頂きました京都大学化学研究所助教 森崎 一宏先生に深く御礼申し上げます。森崎先生の鋭いアドバイスに何度も助けられ、その研究姿勢から多くを学ばせて頂きました。

川端研究室での研究生活で大変お世話になった金沢大学大学院医薬保健学総合研究科准教授 吉村 智之先生に深く御礼申し上げます。

本研究を行う中で貴重な御助言、御指導を賜りました名城大学薬学部薬化学研究室助教 吉田 圭佑先生に深く御礼申し上げます。

本論文を査読して頂き、有益なご指摘を賜りました京都大学大学院薬学研究科教授 竹本 佳司先生、並びに京都大学大学院薬学研究科教授 高須 清誠先生に御礼申し上げます。

本研究にあたり、貴重な天然物のサンプル及びスペクトルを提供して頂いた岡山大学大学院医師薬学総合研究科教授 波多野 力先生、岡山大学大学院医師薬学総合研究科助教 下津 祐樹先生、長崎大学大学院医師薬学総合研究科教授 田中 隆先生に御礼申し上げます。

本研究に際して、質量分析測定を行って頂きました藤橋 明子氏に感謝致します。また、本研究において核磁気共鳴スペクトルを測定して頂いた大嶺 恭子氏に感謝致します。

本研究を行うにあたり、多大なる御助言を賜りました精密有機合成化学分野卒業生 竹内 裕紀博士、藤森 悠介修士に深く感謝致します。

関連する研究主題に取り組み、共同研究者として御協力を賜りました鍋田 知直氏に感謝致します。

学部生時代から共に切磋琢磨してきた権藤 匠洋氏に心より感謝致します。権藤氏の研究に関する発想力、独創性、努力には目を見張るものがあり、非常に刺激を受けました。

有意義な学生生活を共に送ることができた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へ心より感謝申し上げます。また、五年間事務方として研究生活を支えて下さいました精密有機合成化学分野秘書 橋本 香織氏に御礼申し上げます。

学士研究の際に、厳しく熱心に御指導頂きました早稲田大学先進理工学研究科教授 故・清水 功雄先生に深く御礼申し上げます。

最後に九年間に渡る学業生活を容認し、経済的、精神的に支えてくれた両親に心から感謝致します。