

触媒制御による化学およびエナンチオ選択的

水酸基シリル化に関する研究：

立体障害に依らない反応制御

2021

橋本 悠

触媒制御による化学およびエナンチオ選択的水酸基シリル化に関する研究：
立体障害に依らない反応制御

目次

略語表	3
理論の部	
第一章 緒言	5
第二章 化学選択性の逆転を伴う糖類の位置選択的シリル化	7
第一節 研究背景と著者の研究方針	7
第二節 反応条件の最適化	9
第三節 反応経路に関する考察	11
第四節 基質適用範囲の拡大	11
第三章 アミノアルコール誘導体の鎖長識別シリル化	13
第一節 研究背景と著者の研究方針	13
第二節 反応条件の最適化	16
第三節 触媒の鎖長識別能	19
第四節 4成分夾雑系の鎖長識別シリル化	20
第五節 反応機構解析	20
第四章 遠隔位官能基識別による化学選択的シリル化	24
第一節 研究背景と著者の研究方針	24
第二節 擬一次反応による反応速度解析	25
第三節 1-ペンタノール誘導体との競争実験	26
第四節 化学選択性の逆転を伴う4成分夾雑系のシリル化	27
第五節 触媒-基質複合体に関する NMR 解析	27
第五章 長鎖ジオールのシリル化による遠隔位不斉非対称化	28
第一節 研究背景と著者の研究方針	28
第二節 反応条件の最適化	29
第三節 触媒の鎖長識別能およびジオールの相対反応速度	29

第四節 反応経路に関する考察	29
第五節 不斉誘導に関する考察	29
第六章 結語及び要約	30

実験の部

実験および測定に関する一般事項	32
第二章に関する実験および物性値	33
第三章に関する実験および物性値	46
第四章に関する実験および物性値	46
第五章に関する実験および物性値	46
引用文献	47
謝辞	50

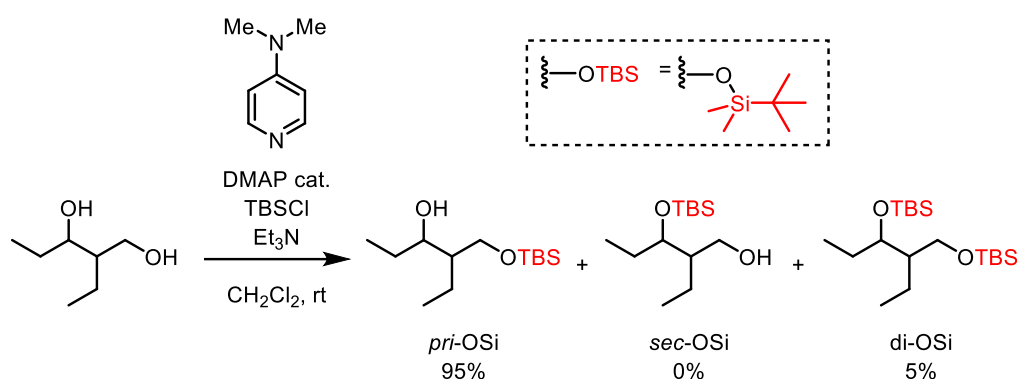
略語表

Ac	acetyl
<i>t</i> -amyl	<i>tert</i> -amyl
Bn	benzyl
BOM	benzyloxymethyl
<i>n</i> -Bu	<i>normal</i> -butyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Bu
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	<i>normal</i> -hexyl
DFT	density functional theory
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMAP	4-dimethylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
Et	ethyl
Me	methyl
Ns	<i>ortho</i> -nitrobenzenesulfonyl
<i>p</i> -Ns	<i>para</i> -nitrobenzenesulfonyl
PEMP	1,2,2,6,6-pentamethylpiperidine
PPY	4-pyrrolidinopyridine
<i>i</i> -Pr	isopropyl
<i>n</i> -Pr	<i>normal</i> -propyl
rt	room temperature
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TDA	tris(2,6-diphenylbenzyl)amine
temp.	temperature
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBSiH	<i>tert</i> -butyldimethylsilane
TFs	<i>ortho</i> -trifluoromethylbenzenesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
TS	transition state
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl

理論の部

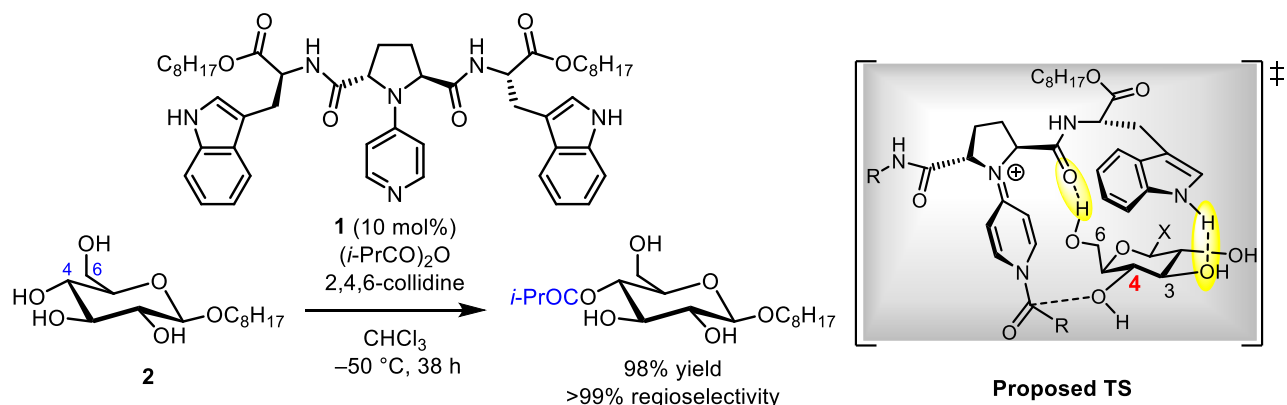
第一章 緒言

シリル基は水酸基の保護基として最もよく用いられる置換基の一つである¹。シリル基は1972年に Corey らによって水酸基の保護基として初めて利用されて以降²、有機化合物の合成段階に欠かせない保護基として、有機合成化学分野において確固たる地位を確立している。これは、シリル化による水酸基の保護が容易である上、他の保護基と区別した選択的脱保護が可能なためである³。加えて、複数の水酸基を有する基質に対しても、シリル基の高高さを利用し、立体障害の少ない水酸基へ選択的に導入する方法が確立されている⁴。水酸基のシリル化に汎用される触媒である DMAP 存在下、シリルクロリド及び補助塩基を用いるシリル化は、第二級水酸基共存下で高い選択性で第一級水酸基選択的に進行する (Scheme 1-1)^{4a}。



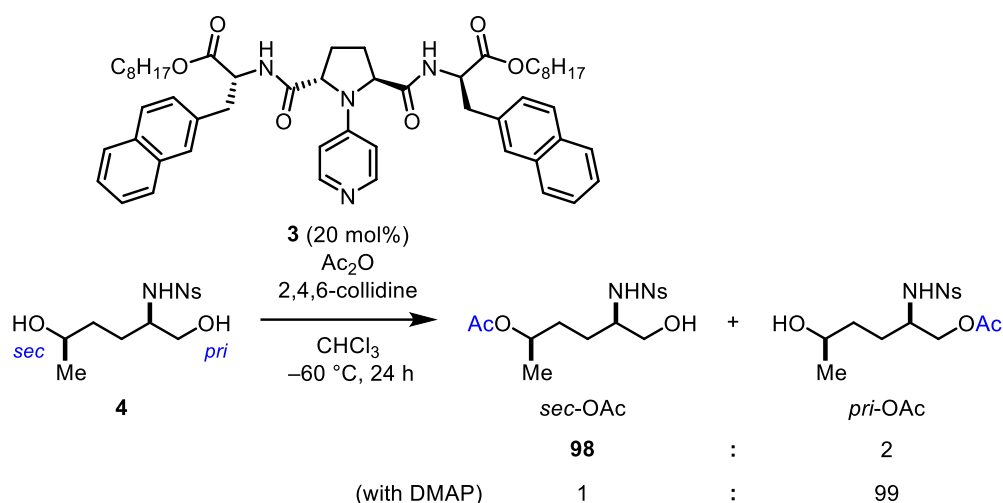
Scheme 1-1. Chemoselective silylation of diols by DMAP catalysis.

一方近年では、合成の短工程化や多官能基性化合物の直接変換による医薬シーズ探索の観点から、基質本来の反応性とは独立した選択性（触媒制御の選択性）を示す触媒開発が望まれている⁵。所属研究室では、4-ピロリジノピリジン (PPY) を母骨格とする独自の分子認識型触媒 **1** を開発し、 β -グルコピラノシド誘導体 **2** の位置選択的アシル化を報告している (Scheme 1-2)^{6a}。本反応では、触媒 **1** が多点水素結合により基質の水酸基を認識することで、6位第一級水酸基存在下、本来反応性の低い4位第二級水酸基へほぼ完全な選択性でア



Scheme 1-2. Regioselective acylation of glucopyranoside **2**.

シル化が進行する。また、類似の触媒を用いるアミノジオール **4** の化学選択性の逆転を伴う位置選択的アシル化を報告している (Scheme 1-3) ^{6b}。触媒 **3** は基質の NHNs 部位を認識することで、本来反応性の高い第一級水酸基存在下、NHNs 基から 4 炭素離れた位置にある第二級水酸基へ選択的アシル化を進行させる。本基質認識戦略はアシル化反応において優れた方法論であることが示されつつあるが ⁷、他の官能基変換において触媒制御の化学選択性や位置選択性を実現した例は、著者の研究開始当初皆無であった。



Scheme 1-3. Reversal of chemoselectivity in acylation of amino diol derivative **4**.

以上の背景のもと著者は、分子認識型 PPY 触媒を水酸基のシリル化反応へ展開できないかと考えた。触媒による基質認識によって立体障害を基軸としない選択性制御を実現することで、立体障害による選択性制御が基盤を為す従来のシリル化反応とは一線を画する方法論が提示できると期待した。所属研究室による選択的アシル化の研究では、本触媒が求核触媒として機能することで、基質に対する精密距離認識や不斉認識を達成している。シリル化反応の開発を目指す本研究では、選択的アシル化反応の認識様式との共通点と相違点の解明も目的とした。第二章では、無保護ピラノシド類の位置選択的シリル化に取り組み、6位第一級水酸基存在下、3位第二級水酸基へ優先的にシリル化が進行する条件を初めて見出した。第三章ならびに第四章では、シリル化における官能基認識および官能基間距離認識について精査し、分子認識型触媒存在下では、多様な第一級アルコールの内、1,5-アミノアルコール誘導体が顕著に高い反応性を示すことを明らかとした。第五章では、官能基間距離識別に基づく不斉シリル化反応として、これまでで最長の水酸基距離を有する、1,7-ジオールのシリル化による遠隔位不斉非対称化法を開発した。

第二章 化学選択性の逆転を伴う糖類の位置選択的シリル化

第一節 研究背景と著者の研究方針

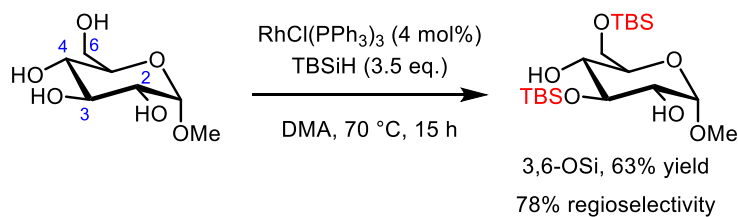
糖類は生体高分子の主要な構成成分であり、多様な生命現象に関与することから、その精密合成は価値が高い^{5b, 8, 9}。しかし、糖は分子内に反応性の類似した複数の水酸基を有し、特定の水酸基のみを直接官能基化することは困難である¹⁰。一般に、糖類の精密合成には保護・脱保護を駆使した煩雑なプロセスを要し、合成の多段階化が免れない^{7k, 11}。

著者の所属研究室では、糖類の直接的な位置選択的官能基化法の開発に取り組み、第一章 Scheme 1-2 に示した触媒的位置選択的アシル化反応を開発している^{6a}。本反応は無保護ピラノシドを基質として、触媒制御で高選択的にアシル化を進行させる先駆的研究例である。本反応を鍵として、エラジタンニン strictinin をグルコースからわずか 5 工程で合成することに成功しており、触媒による位置選択性の制御法が合成工程の大幅な簡略化に資することが示された^{7d}。現在では、部分保護糖を含めて様々な糖類の位置選択的官能基化研究が精力的に行われている¹²。

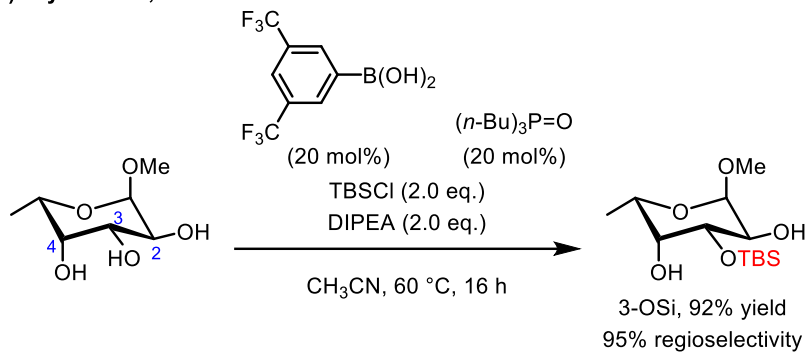
一方、糖類の位置選択的シリル化は報告例が非常に限られる¹³。触媒的な方法論として Schalf らは、遷移金属触媒及びシランを用いる脱水素化反応によるグルコース誘導体の位置選択的ジシリル化反応を 2005 年に報告した (Scheme 2-1a)^{14a,b}。Taylor らは、ボロン酸が *cis*-1,2-ジオールと選択的に環状エステルを形成することを利用し、ボロン酸/ホスフィンオキシド共触媒系による無保護フコピラノシドの 3 位水酸基選択的シリル化法を開発した (Scheme 2-1b)^{14c}。さらに Tan らは、イミダゾール環を活性部位として有する触媒 **5** 及び **6** を開発することで、部分保護されたマンノピラノシドの位置多様型モノシリル化を達成した (Scheme 2-1c)^{14d,e}。本反応では、触媒のオキサゾリン部位が基質水酸基と可逆的に共有結合することで、触媒のキラリティー及び置換基に応じて、2 位あるいは 3 位水酸基選択的シリル化が進行する。

以上の研究は、触媒によって糖のシリル化の位置選択性制御が可能であることを示す重要な報告例であるが、遊離第一級水酸基存在下で第二級水酸基選択的シリル化を実現した例は存在しない。これは、シリル化反応において立体的要因から、第一級水酸基の反応性が第二級水酸基の反応性より顕著に高く、触媒によって本来の反応性を逆転させることが極めて困難であるためと考えられる。第一級水酸基存在下、第二級水酸基選択的シリル化を実現した唯一の例として、Tan らによる 1,2-ジオール **7** の位置選択的シリル化が挙げられる (Scheme 2-2)。本反応においても、第一級水酸基が選択的に触媒 **6** のオキサゾリン部位と共有結合形成することで、近傍の第二級水酸基選択的シリル化が進行するが、報告基質は 1 例のみに限られる¹⁵。

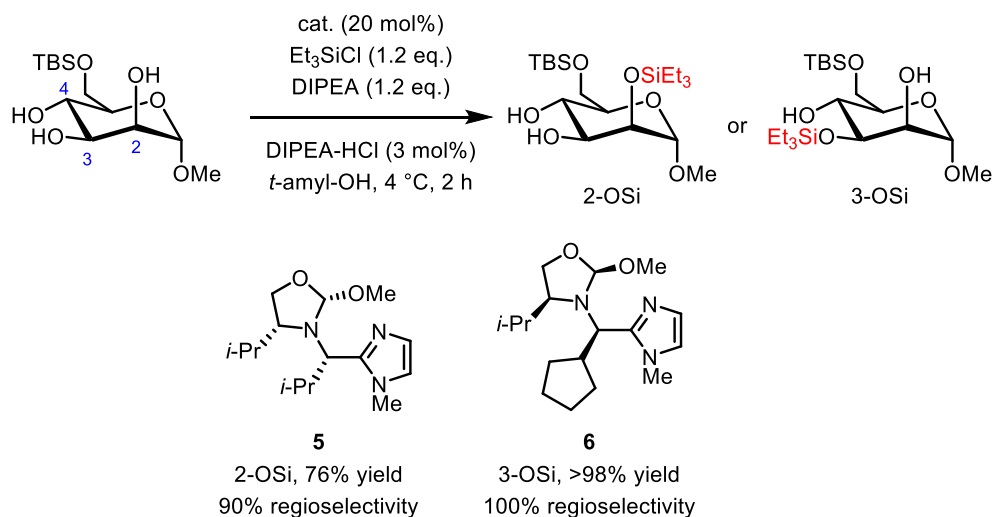
(a) Schalf *et al.*, 2005



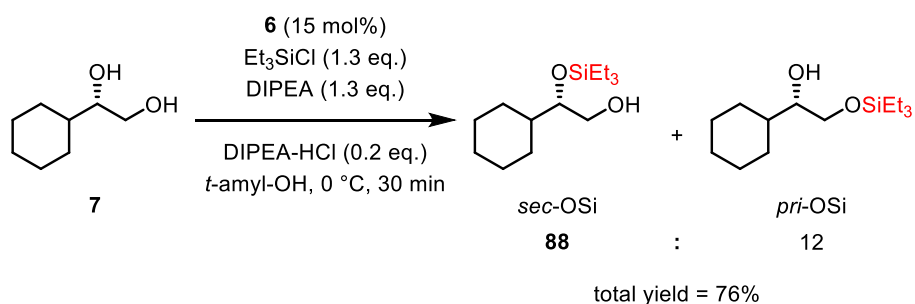
(b) Taylor *et al.*, 2013



(c) Tan *et al.*, 2013



Scheme 2-1. Regioselective silylation of sugars.



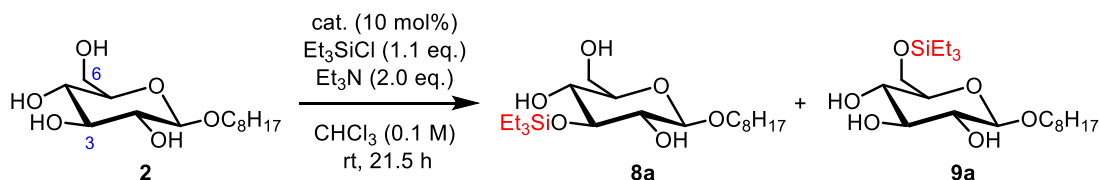
Scheme 2-2. Reversal of chemoselectivity in silylation of 1,2-diol derivative.

以上の背景のもと、遊離第一級水酸基を有する糖の第二級水酸基選択的シリル化に取り組んだ。触媒による基質認識戦略によって、基質本来の著しい反応性の差を逆転させることで、前例のない選択的変換が実現可能と期待した。

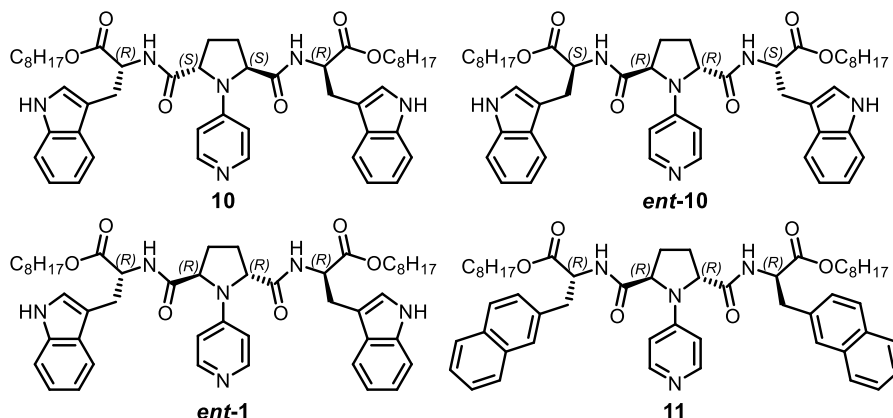
第二節 反応条件の最適化

遊離の 6 位第一級水酸基を有するβ-グルコピラノシド誘導体 **2** に対して位置選択的シリル化の触媒検討を行った (Table 2-1)。DMAP 触媒存在下、**2** の CHCl₃ 溶液に対して Et₃SiCl 及び Et₃N を作用させ、室温で 21.5 時間攪拌したところ、6 位第一級水酸基モノシリル化体 **9a** のみが 60%収率で得られた (entry 1)。位置選択的アシル化に効果的であった触媒 **1** 及び **10** を用いた場合も、基質本来の反応性に従い、同様の位置選択性でモノシリル化体を得られた (entries 2 and 3)。一方 *ent*-**10** を触媒として用いると、低収率ながら 3 位第二級水酸基シリル化体 **8a** が得られた (entry 4, **8a/9a** = 10/90)。本条件では、2 位及び 4 位シリル化体は全く得られなかった。**2** の 3 つの第二級水酸基のうち、アシル化の場合は 4 位水酸基が選択的に反応したのに対し (Scheme 1-2)、シリル化では 3 位水酸基が選択的に反応したことから、同一の基質および同様の触媒を用いる反応であってもシリル化とアシル化とは反応点異なることを見出した。さらに、*ent*-**1** 存在下では 3 位選択性が向上した (entry 5, **8a/9a** = 27/73)。インドール環の代わりにナフタレン環を有する触媒 **11** 存在下では、**8a** は全く得られなかった (entry 6)。以上の結果から、ピリジン窒素から遠位の置換基の立体化学や官能基によって、6 位第一級水酸基存在下でも、シリル化の位置選択性を変化させることが可能と分かった。

Table 2-1. Effects of the catalyst structures on regioselective silylation of glucopyranoside.



entry	cat.	yield of monosilylated sugars	8a : 9a	yield of disilylated sugars	total yield
1	DMAP	60%	0 : 100	trace	60%
2	1	56%	0 : 100	6%	62%
3	10	67%	0 : 100	5%	72%
4	<i>ent</i> - 10	42%	10 : 90	4%	46%
5	<i>ent</i> - 1	60%	27 : 73	7%	67%
6	11	60%	0 : 100	<4%	<64%



触媒 **ent-1** 存在下、反応条件を最適化した結果、PEMP およびイソプロピルアルコールをそれぞれ補助塩基および添加剤として用いると、3位シリル化体 **8a** が6位シリル化体 **9a** より優先して得られることを見出した (Table 2-2, entry 1)。イソプロピルアルコールは糖の会合平衡を偏らせることで、3位選択性の向上に寄与したと考えられる¹⁶。次に、シリル化剤の効果を検討した (entries 2 and 3)。シリル基上の置換基をプロピル基、ヘキシル基に変更すると、3位選択性及び基質の転化率が共に低下した。これは、シリル基の嵩高さが増すほど、3位水酸基の近傍の置換基との立体反発が増したためと考えられる。シリル化剤の当量の再検討を行った結果 (entries 5, 6, and 8)、3位選択性の向上は見られなかったが、2.3当量用いた場合、**8a** の収率がこれまでで最高の30%となった (entry 6)。Entry 1 及び6の条件の対照実験として、**ent-1** の代わりに DMAP を用いると、**8a** は全く得られなかったことから、3位選択性が触媒によって制御されていることが示された (entries 4 and 7)。

Table 2-2. Effect of silylating agent and final optimization of reaction conditions.

entry	cat.	R	X	Y	yield of monosilylated sugars	8 : 9	yield of 8	yield of 9	total yield
1	ent-1	Et	1.7	2.0	46%	58 (8a) : 42 (9a)	27%	9%	55%
2	ent-1	<i>n</i> -Pr	1.7	2.0	40%	46 (8b) : 54 (9b)	18%	10%	50%
3	ent-1	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	1.7	2.0	16%	32 (8c) : 68 (9c)	5%	1%	17%
4	DMAP	Et	1.7	2.0	46%	0 (8a) : 100 (9a)	0%	0%	46%
5	ent-1	Et	2.0	2.0	56%	49 (8a) : 51 (9a)	28%	13%	69%
6	ent-1	Et	2.3	2.3	62%	48 (8a) : 52 (9a)	30%	19%	81%
7	DMAP	Et	2.3	2.3	40%	0 (8a) : 100 (9a)	0%	6%	46%
8	ent-1	Et	2.6	2.6	61%	41 (8a) : 59 (9a)	25%	30%	91%

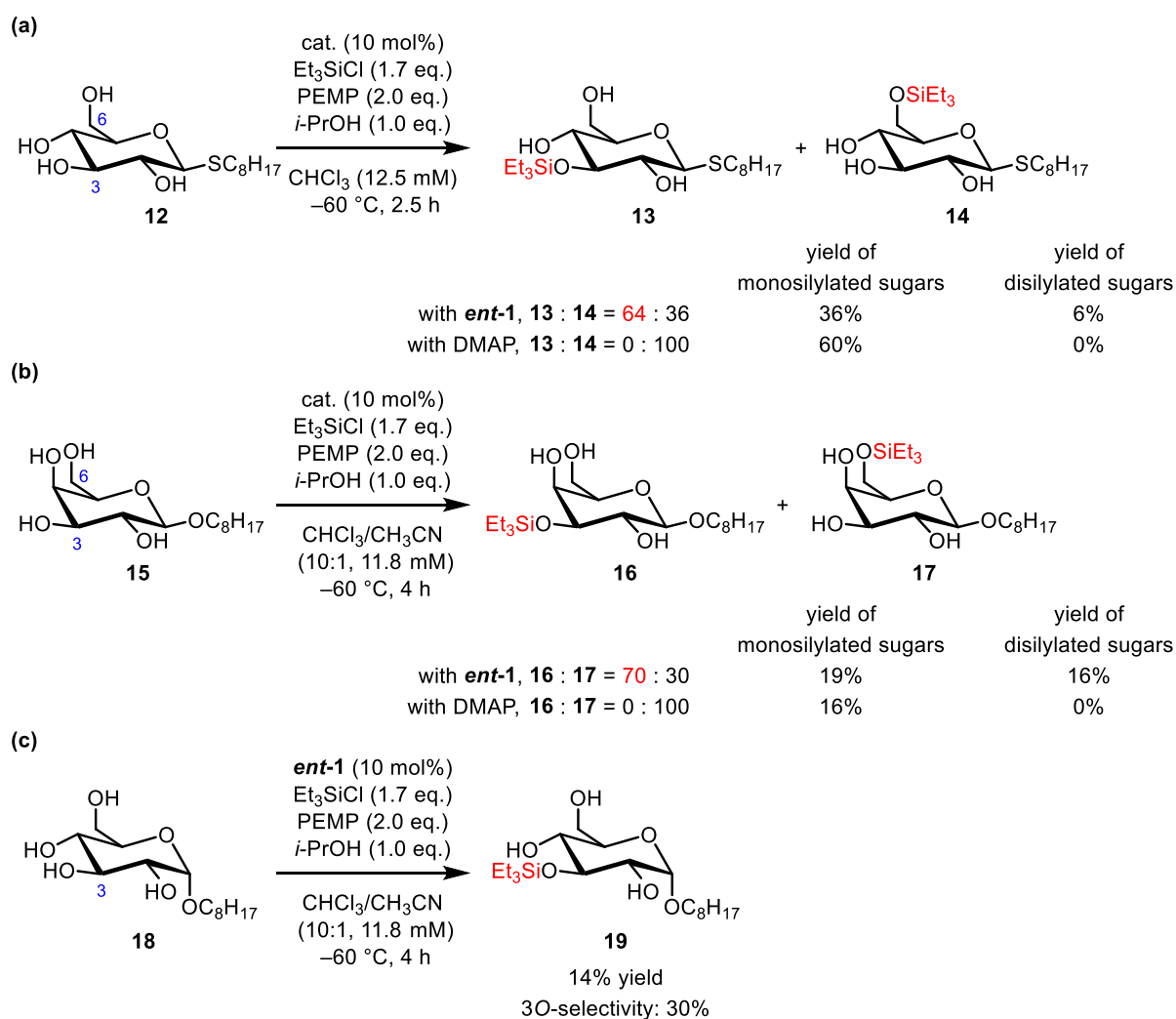
第三節 反応経路に関する考察

本法で得られる 3 位シリル化体が速度論的生成物か熱力学的生成物かを確認するために、分子内転位の可能性を検討した。その結果、**8a** と **9a** はいずれも速度論的生成物であり、触媒によって **2** の水酸基が直接モノシリル化された生成物であると結論付けた。また、**2** の 3 位シリル化における 6 位第一級水酸基の役割についても検証した。

第四節 基質適用範囲の拡大

第二節で導き出した条件下、適用可能な基質範囲を広げるべく、検討を行った (Scheme 2-5)。グリコシル化反応に利用可能なチオグリコシド **12** に本法を適用すると、3 位選択性は向上した (**13/14** = 64/36, Scheme 2-5a)。*Ent-1* の代わりに DMAP を用いると、やはり 6 位シリル化体 **14** のみが得られた。 β -ガラクトピラノシド **15** の場合は CHCl_3 への溶解性が悪かったため、共溶媒として CH_3CN を用いて検討を行ったところ、モノシリル化体は低収率であったが、3 位選択性は 70%とこれまでで最も高い結果となった (**16/17** = 70/30, Scheme 2-5b)。**15** を基質とした場合も、*ent-1* の代わりに DMAP を用いると、6 位シリル化体 **17** のみが得られた。 α -グルコピラノシド **18** の場合も、低溶解性のため混合溶媒系で検討を行うと、3 位シリル化体 **19** が得られたものの、収率及び選択性は β -アノマーの場合と比べて大きく低下した (Scheme 2-5c)。

以上の結果から、基質の立体化学により選択性は変化するものの、他の方法では得ることのできない 3 位モノシリル化体を無保護ピラノシドから単離可能且つ一段階で得る方法を開発することができた。 β -グルコピラノシド **2**、 β -チオグリコシド **12** 及び β -ガラクトピラノシド **15** を基質とした場合は、3 位シリル化が 6 位シリル化よりも優先して進行した。本法の特徴として、糖類の 4 位水酸基に対する位置選択的反応を達成したアシル化とは異なる位置である 3 位水酸基に対して位置選択的なシリル化が進行した点が挙げられる。収率及び選択性に改善の余地があるものの、第二級水酸基の反応性が第一級水酸基の反応性を凌駕した上、三つの第二級水酸基の位置選択性を制御した点は特筆に値する。

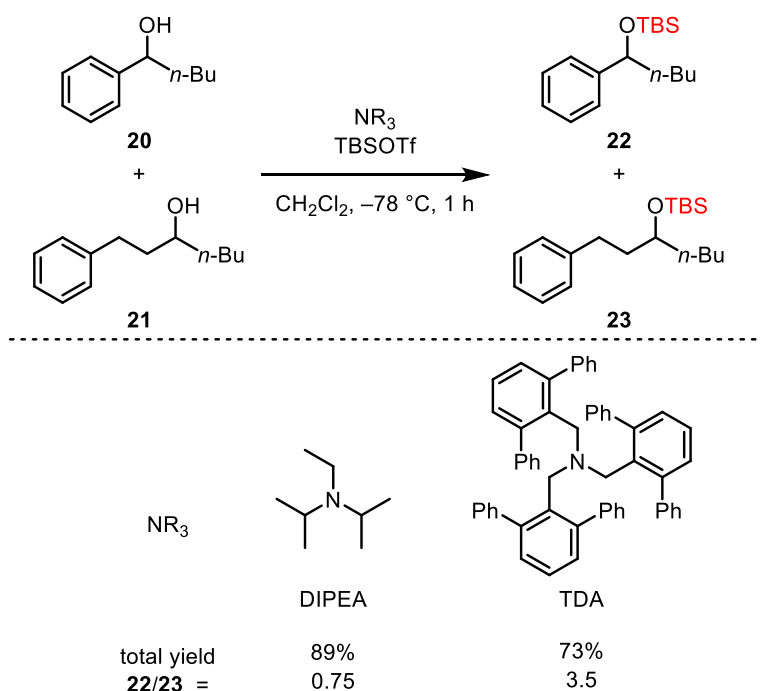


Scheme 2-5. Substrate scope for regioselective silylation of pyranosides.

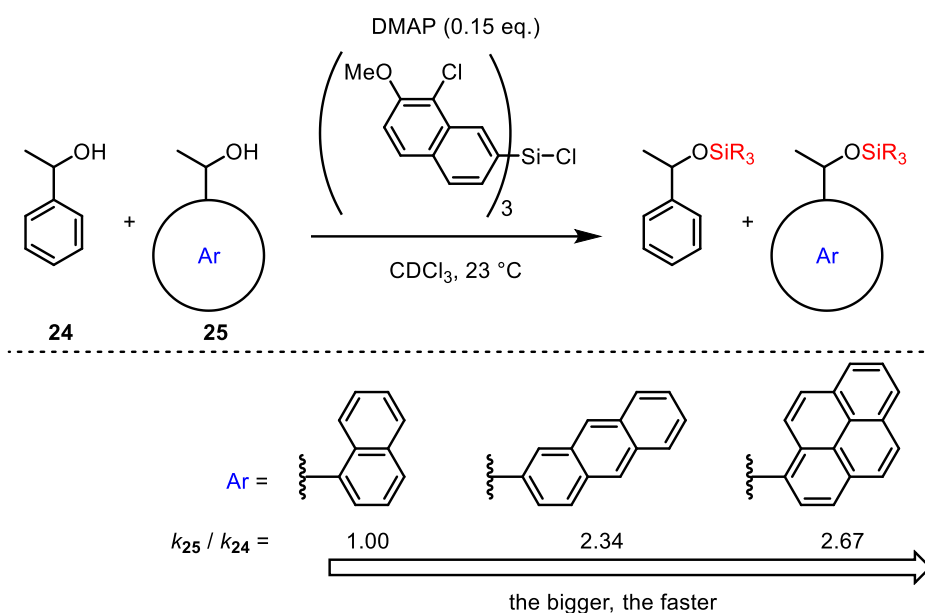
第三章 アミノアルコール誘導体の鎖長識別シリル化

第一節 研究背景と著者の研究方針

極めて類似した化学的環境をもつ官能基を識別して変換する方法論は、現代有機化学における未解決課題の一つである。これまでに、構造の類似した第二級アルコールを識別してシリル化する方法が二例のみ報告されている。Maruoka らは、独自に開発したボウル型第三級アミン TDA を用いるベンジルアルコール選択的シリル化法を開発している (Scheme 3-1)^{17a}。補助塩基として DIPEA を用いると **20** に比べて **21** が優先して反応する一方、TDA を用いると **20** が優先してシリル化される。また Zipse らは、シリル化剤と基質間の分散力を利用した基質選択的シリル化を報告している (Scheme 3-2)^{17b}。芳香環の面積のみが異なるベンジルアルコール **24** および **25** に対して、芳香環を拡張したトリアリールシリルクロリドを作用させると、広い π 平面をもつ基質 **25** に選択的シリル化が進行する。いずれも試薬により化学選択性あるいは基質選択性を制御した先駆的研究例といえるが、選択性に改善の余地があることに加え、触媒的な方法論はこれまで報告例が存在しない。

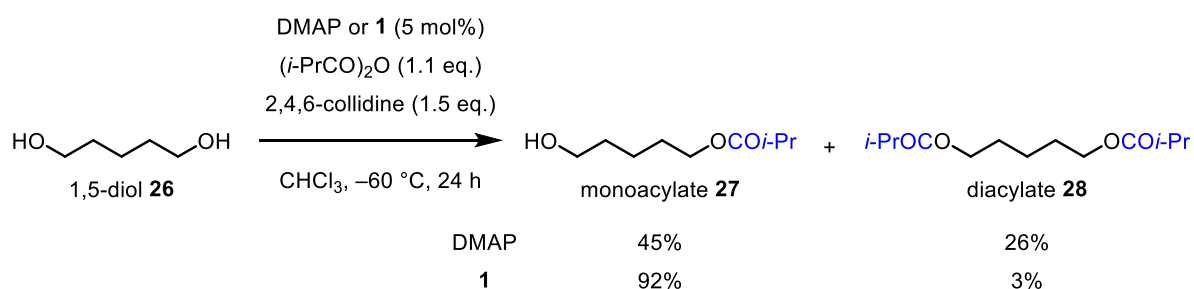


Scheme 3-1. Chemoselective silylation of secondary alcohol with longer carbon chain in the presence of secondary alcohol with shorter carbon chain using a unique bowl-shaped tertiary amine.



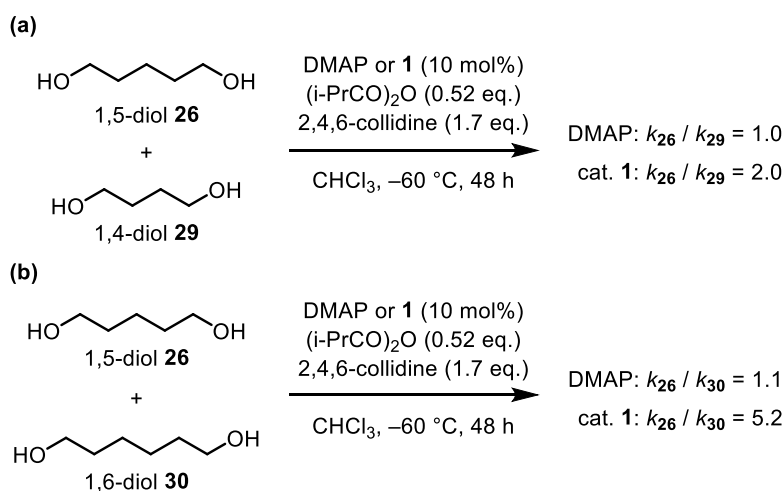
Scheme 3-2. Chemoselective silylation of secondary alcohols with bigger aromatic rings using a silylating agent with naphthalene rings.

所属研究室では極めて類似した化学的環境を持つ官能基の識別法として、分子認識型触媒を用いる鎖状ジオールのモノアシル化法を開発している (Scheme 3-3)¹⁸。DMAP 触媒では 1,5-ジオール **26** の第一級水酸基と、モノアシル化体 **27** の第一級水酸基とが区別できないために、モノアシル化体 **27** に加えて過剰反応が進行したジアシル化体 **28** が得られる。一方、触媒 **1** は反応する水酸基から遠隔位の官能基を認識することで **26** と **27** を識別し、**26** へ選択的アシル化を進行させることで、**27** が高収率で得られる。



Scheme 3-3. Organocatalytic chemoselective monoacylation of 1,5-linear diol.

本研究においてはさらに、触媒によるジオールの鎖長識別に関しても検討されている (Scheme 3-4)。26 と 1,4-ジオール **29** 及び 1,6-ジオール **30** との競争実験により、各基質の相対反応速度を比較すると、DMAP 存在下ではいずれの場合も 1 程度となった。これは炭素鎖長を識別して変換することの困難さを示す結果と言える。一方、触媒 **1** 存在下では、**26** は **29** の 2.0 倍、**30** の 5.2 倍の反応速度を示した。本結果は、基質認識戦略が炭素鎖長を識別した選択的官能基化に展開可能なことを示している。



Scheme 3-4. Competitive acylation between 1,5-diol and 1,4-diol, and that between 1,5-diol and 1,6-diol.

本ジオールのモノアシル化では、基質 **26** の片方の水酸基が分子認識型 PPY 触媒のアミドカルボニルに対する水素結合ドナーとして働く遷移状態が想定されている (Figure 3-1a)¹⁸。また、Scheme 1-3 に示したように、スルホンアミド部位を触媒による認識部位とした位置選択的反応を開発しており、スルホンアミド部位が水素結合ドナーとして働くことが示唆されている^{6b}。そこで、スルホンアミドと第一級水酸基を併せ持つ 1,5-アミノアルコール誘導体を基質として分子認識型 PPY 触媒を用いれば、同様の遷移状態安定化機構によって鎖長識別型シリル化が進行するのではないかと着想した (Figure 3-1b)。同一官能基を有し炭素鎖長のみが異なるアミノアルコールとして、1,3-アミノアルコール誘導体と 1,5-アミノアルコール誘導体との混合物を用い、シリル化の基質選択性を評価することとした (Figure 3-1c)。

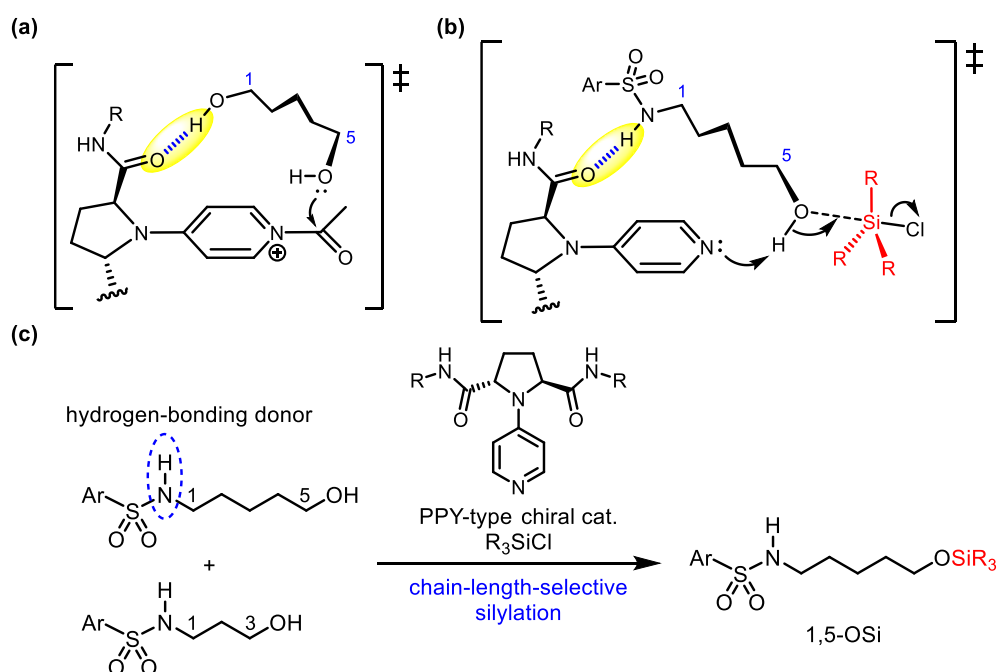


Figure 3-1. Strategy for chain-length-selective silylation of 1,5-amino alcohol derivative.

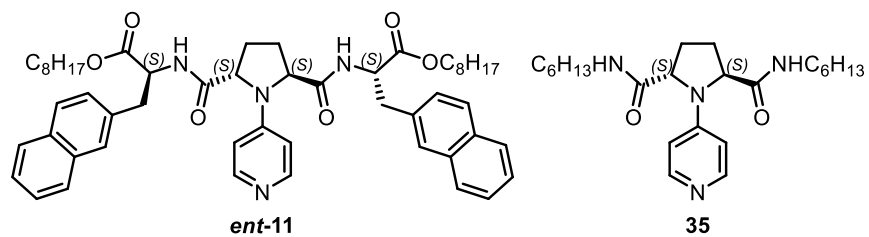
第二節 反応条件の最適化

アミノ基を Ns 基で保護した 1,5-アミノアルコール誘導体 **31a** と 1,3-アミノアルコール誘導体 **32a** のシリル化による競争実験を行った (Table 3-1)。CHCl₃ 溶媒中 -60 °C で、(*n*-C₆H₁₃)₃SiCl 及び PEMP を作用させる条件で触媒の検討を行った (entries 1-6)。DMAP を用いた場合では 1,5-シリルエーテル **33aa** の収率は 1,3-シリルエーテル **34aa** の収率の 2.7 倍となった (entry 1)。本結果は、水酸基シリル化における **31a** と **32a** の基質本来の反応性の差を示していると考えられる。側鎖にアミノ酸誘導体を有する **3**, **1**, *ent*-**11**, **10** 及びヘキシルアミド基を有する **35** を用いたところ (entries 2-6)、側鎖に L-β-ナフチルアラニン誘導体をもつ *ent*-**11** を用いた際に 1,5-選択性が顕著に向上し、シリルエーテルの全収率も最高の 41% となった (entry 4, **33aa/34aa** = 14)。CHCl₃ の代わりに CH₂Cl₂ を用いた場合には 1,5-選択性がわずかに低下したのに対し (entry 7, **33aa/34aa** = 12)、配位性溶媒である THF を用いた場合には 1,5-選択性は大きく低下した (entry 8, **33aa/34aa** = 1.4)。以上の結果から、触媒 *ent*-**11**—基質 **31a** 間の水素結合による遷移状態安定化機構が支持された。シリル化剤として Et₃SiCl、(*n*-Pr)₃SiCl および Ph₃SiCl を用いた場合、いずれの場合も高い 1,5-選択性でシリル化が進行した (entries 9-11, **33a/34a** = 12-13)。一方、TBSCl を用いた場合には反応は全く進行しなかった (entry 12)。これは、シリル基の嵩高さは 1,5-選択性にあまり影響を与えないが、ケイ素原子周辺の立体障害が大きい場合には、触媒が効果的に作用しない結果と考察できる。

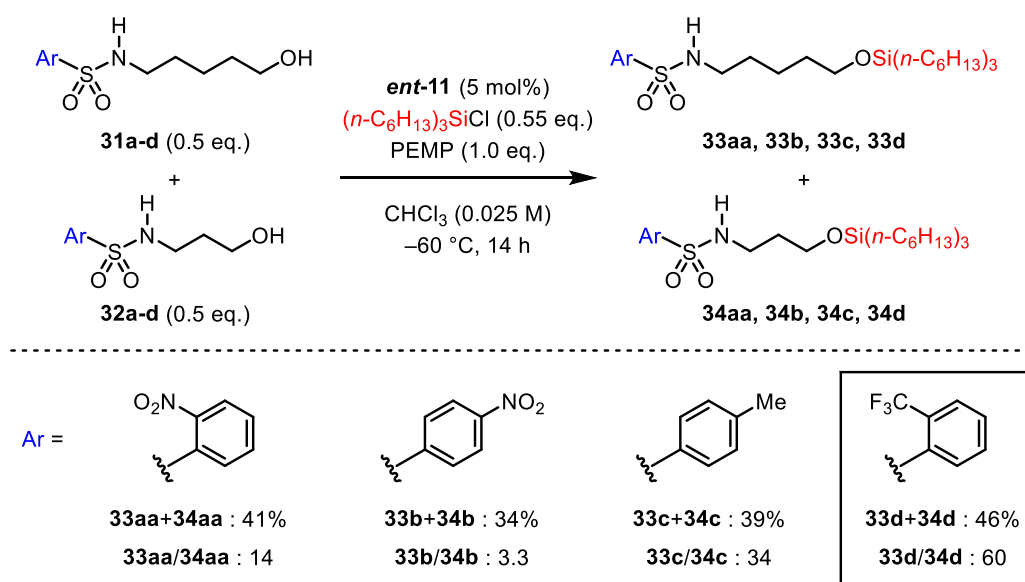
Table 3-1. Effects of catalysts, solvents, and silylating agents on chain-length-selective silylation.

entry	cat.	solvent	R	yield of (33a+34a) (%) ^a	33a / 34a
1	DMAP	CHCl ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	32% (33aa+34aa)	2.7
2	3	CHCl ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	16% (33aa+34aa)	2.7
3	1	CHCl ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	17% (33aa+34aa)	1.6
4	ent-11	CHCl ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	41% (33aa+34aa)	14
5	10	CHCl ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	21% (33aa+34aa)	0.55
6	35	CHCl ₃	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	25% (33aa+34aa)	3.5
7	ent-11	CH ₂ Cl ₂	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	30% (33aa+34aa)	12
8	ent-11	THF	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	10% (33aa+34aa)	1.4
9	ent-11	CHCl ₃	Et ₃	40% (33ab+34ab)	13
10	ent-11	CHCl ₃	<i>n</i> -Pr ₃	42% (33ac+34ac)	12
11	ent-11	CHCl ₃	Ph	27% (33ad+34ad)	13
12	ent-11	CHCl ₃	Me ₂ (<i>t</i> -Bu)	0% (33ae+34ae)	-

a) The theoretical maximum yield is 55%.



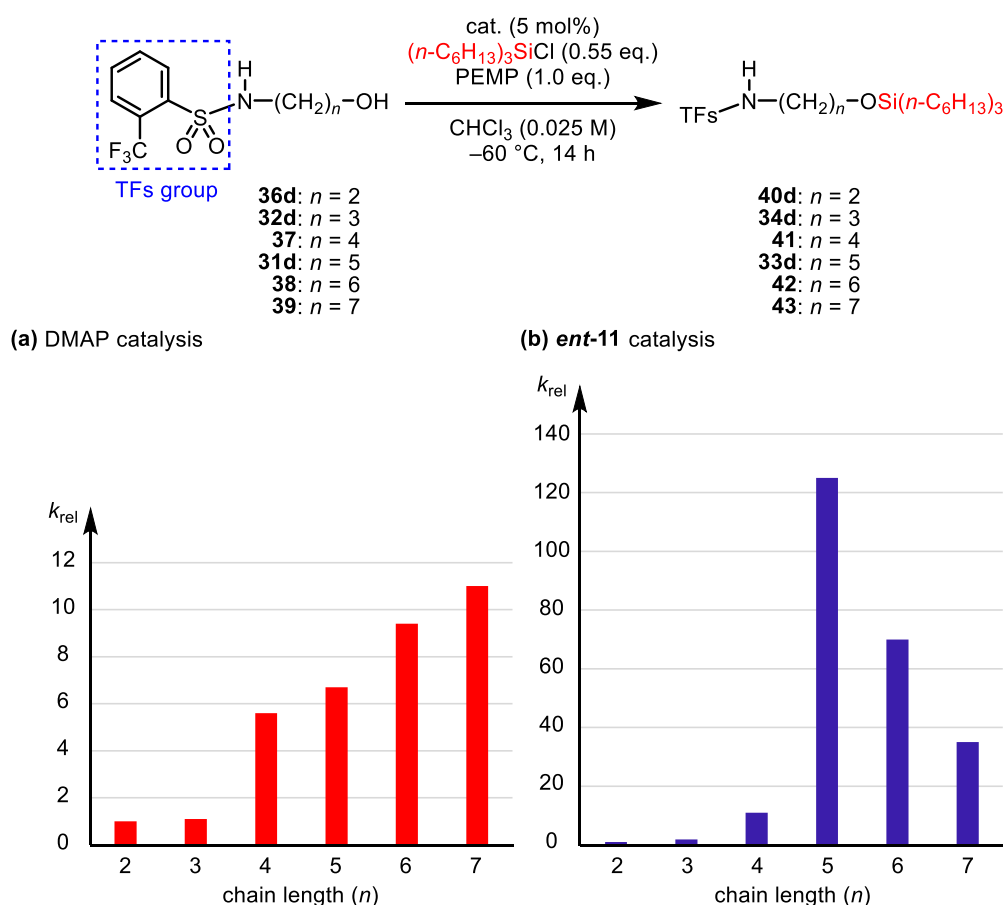
次にアミノアルコール誘導体のスルホニル基が選択的に与える効果を調べた (Scheme 3-5)。 *p*-Ns 基をもつ基質 **31b** および **32b** の場合、生成物の比率 (**33b/34b**) は 3.3 まで低下した。 Ts 基をもつ基質 **31c** および **32c** の場合、1,5-選択性は顕著に向上した (**33c/34c** = 34)。 *o*-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル (TFs) 基をもつ基質 **31d** および **32d** の場合、シリルエーテルの収率は最高の 46% となり、生成物の比率 (**33d/34d**) も最高の 60 となった。この際、1,3-シリルエーテル **34d** の収率はわずか 1% 以下となり、ほぼ完全な選択性で 1,5-シリルエーテル **33d** を得ることができた。スルホニル基の構造の違いによって選択性が変化した理由に関して考察を試みたが、スルホンアミド部位 N-H の酸性度やアール基の立体的かさ高さによる相関は認められず、詳細は不明であった。しかし、実験事実としては興味深いので今後、計算化学的手法による解明が望まれる。



Scheme 3-5. Effects of the substituents of the arylsulfonyl moiety on chain-length-selective silylation.

第三節 触媒の鎖長識別能

触媒による基質の鎖長識別能を評価する目的で、第二節で導き出した条件下、TFs基をもつ1,*n*-アミノアルコール誘導体 ($n=2-7$) の相対反応速度を競争実験により算出し、**36d** ($n=2$) の反応速度を基準に比較した (Figure 3-2)。DMAP を用いた場合、基質の鎖長が長くなるにつれて反応速度が大きくなり、**39** ($n=7$) の反応速度は **36d** ($n=2$) の反応速度の約11倍となった。**36d** ($n=2$) および **32d** ($n=3$) については水酸基とスルホンアミドNHが分子内水素結合を形成したために、水酸基の求核性が大幅に低下した可能性が考えられる。4炭素以上の鎖長を持つ基質では、鎖長が長くなるにしたがってスルホンアミド基が水酸基から離れ、水酸基近傍の立体障害が小さくなったために、反応速度が向上したと考えられる。それに対し、*ent-11* を用いた場合、**31d** ($n=5$) の反応速度が顕著に高く、**36d** ($n=2$) の反応速度の125倍となった。その上、*ent-11* 存在下では基質の鎖長が5炭素よりも長くなるにつれて反応速度は低下した。さらに興味深いことに、DMAPによる水酸基シリル化では**37** ($n=4$) と**31d** ($n=5$) の反応速度に有意な差は確認されなかったのに対し ($k_{31d}/k_{37}=1.2$)、*ent-11* は**37** と**31d** の1炭素分の差を極めて精密に見分け、1,5-アミノアルコール誘導体**31d**のシリル化を加速することが示された ($k_{31d}/k_{37}=11$)。



The rate constant of silylation of k_{36d} ($n=2$) was shown as the standard constant (1.0).

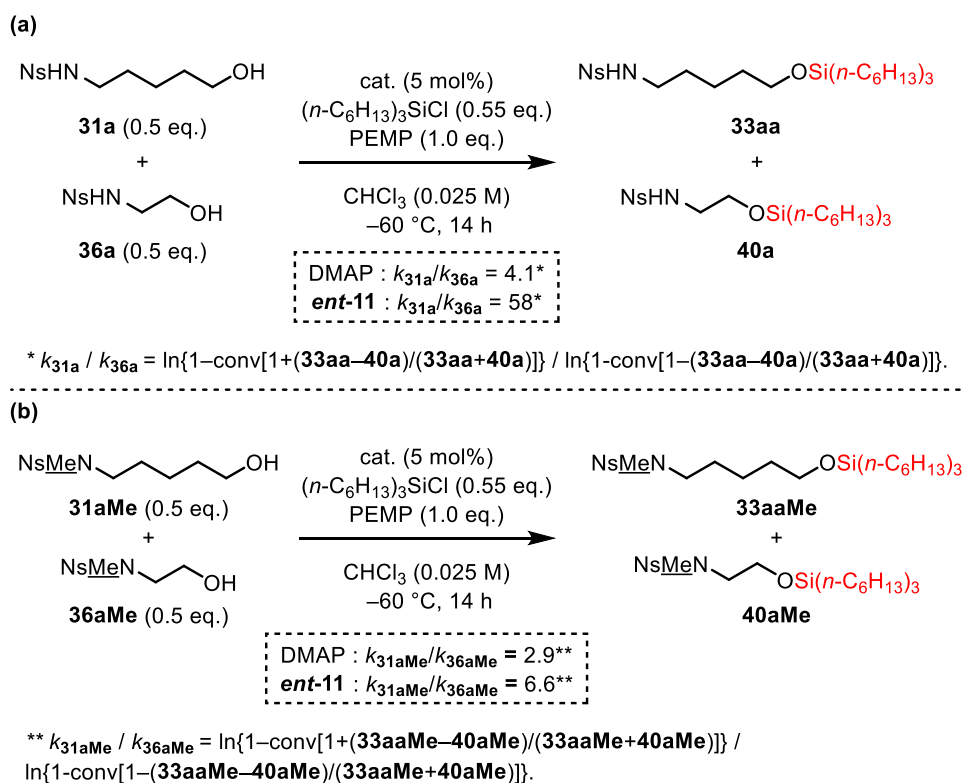
Figure 3-2. Effects of catalysts on chain-length-selectivity of silylation.

第四節 4成分夾雑系の鎖長識別シリル化

本節ではシリル化による夾雑系における基質の識別を目的とした。第三節と同様の条件下、1,2-, 1,3-, 1,4-, および 1,5-アミノアルコール誘導体の 4 成分 (**36d**, **32d**, **37**, and **31d**) 夾雑系でトリヘキシルシリル化を行った。

第五節 反応機構解析

基質の NH プロトンが鎖長識別選択性に与える効果を調べるために *N*-メチル化されたアミノアルコール誘導体を用いて、1,5-および 1,2-アミノアルコール誘導体の競争実験を行った (Scheme 3-6)。NHNs 基を持つ 1,5-アミノアルコール誘導体 **31a** と 1,2-アミノアルコール誘導体 **36a** の競争実験においては、DMAP を用いた場合、反応速度比 (k_{31a}/k_{36a}) は 4.1 となったのに対し、**ent-11** を用いた場合、同速度比は 58 となった。一方、スルホンアミドの窒素原子をメチル化し NMeNs 基とした 1,5-アミノアルコール誘導体 **31aMe** と 1,2-アミノアルコール誘導体 **36aMe** の競争実験においては、DMAP を用いた場合、反応速度比 (k_{31aMe}/k_{36aMe}) は 2.9 となったのに対し、**ent-11** を用いた場合、同速度比は 6.6 となった。このように、NH プロトンを持たない基質では **ent-11** による 1,5-アミノアルコール加速性が大きく低下したことから、基質の NH 水素が鎖長識別シリル化の選択性発現に大きく寄与することが示された。



Scheme 3-6. Effect of N-H proton of amino alcohol derivatives in chain-length-selective silylation.

DMAPによる水酸基シリル化の触媒作用機構については、Lewis塩基としてシリル化剤を活性化する機構が想定されてきた (Figure 3-3a)⁴。本想定機構では、DMAP触媒がシリル化剤と反応して生成したシリルピリジニウムによって、アルコールがシリル化された後、補助塩基がDMAP塩酸塩の塩酸をトラップすることでDMAPが触媒として再生する。一方 Zipseらは2018年、DMAP型触媒による第二級水酸基シリル化の理論的研究を行い、DMAP型触媒がブレンステッド型の一般塩基触媒として作用する機構を提唱した (Figure 3-3b)¹⁹。DFT計算による解析の結果、Lewis塩基触媒における遷移状態と一般塩基触媒における遷移状態にエネルギー差がほとんどなく ($\Delta\Delta G^\ddagger = \sim 0.4$ kcal/mol)、基質の構造によってどちらの遷移状態が安定になるかが決まると報告されている。

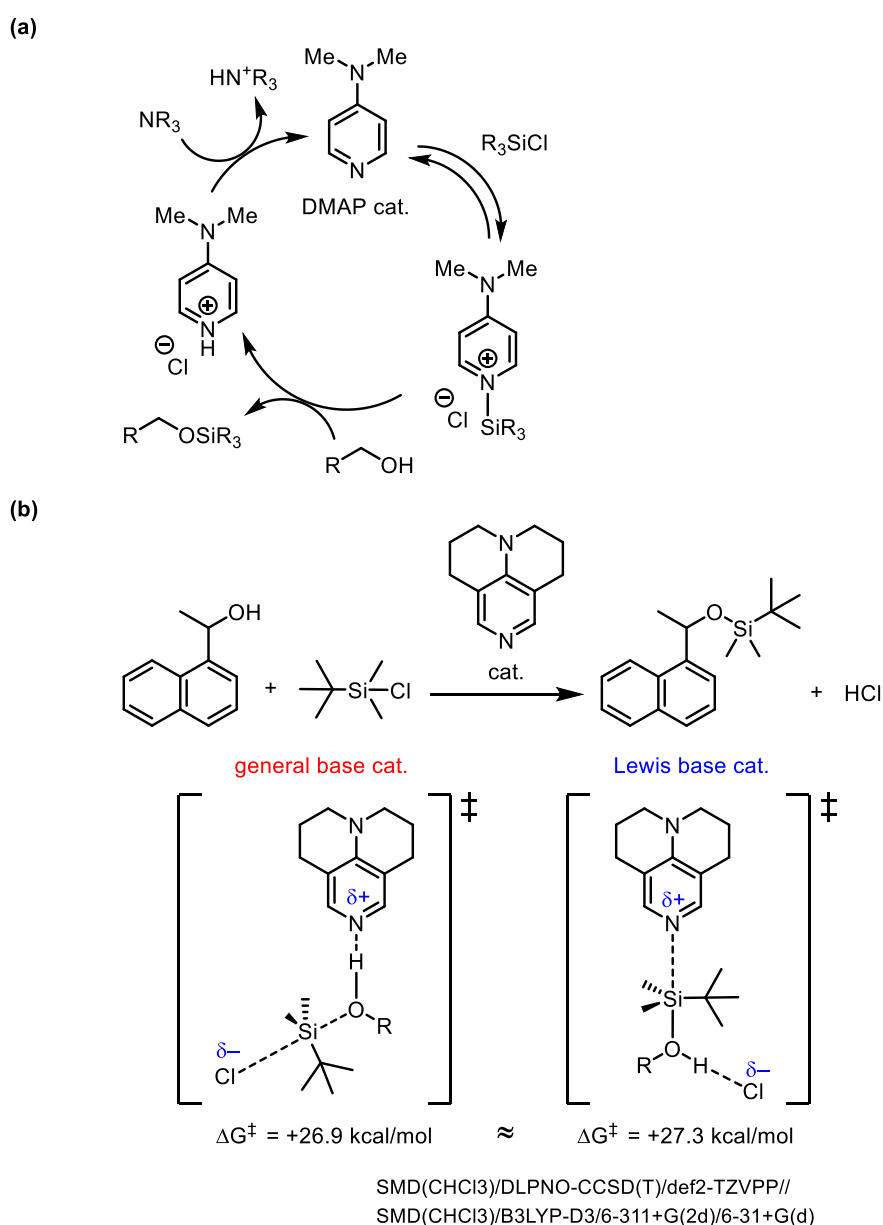


Figure 3-3. DFT calculation of rate-determining step in silylation by DMAP-type catalyst.

本知見をもとに、著者は 1,5-アミノアルコール誘導体 **31d** に対する鎖長識別シリル化において、*ent-11* は一般塩基触媒作用する可能性について検証した (Figure 3-4)。*ent-11* が Lewis 塩基触媒として働く場合には、触媒と基質がシリル基を境に逆方向に位置する必要があるが、トリヘキシルシリル基による立体障害のために、触媒—基質間の相互作用が阻害されると想定される。一方、*ent-11* が一般塩基触媒として働く場合、触媒—基質間で相互作用をした状態でシリル基へ接近することが可能と考えられる。この際、基質 **31d** の酸性度の高い NH と触媒 *ent-11* のアミドカルボニルの水素結合によって、1,5-アミノアルコール誘導体シリル化の遷移状態が安定化したと考察した。

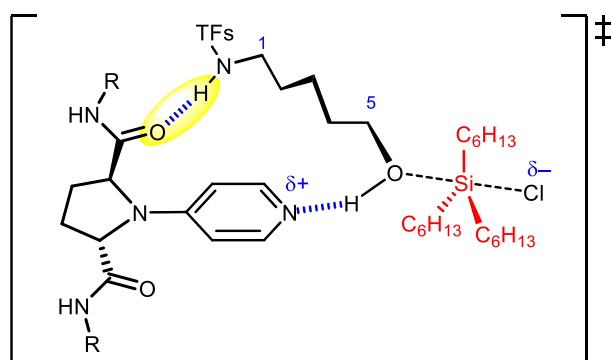


Figure 3-4. Proposed transition state in silylation of 1,5-amino alcohol derivative.

遷移状態を DFT 計算により求めようと試みたが、3 成分の複合体に対して、配座を全て考慮した網羅的な解析は困難であった。そこで、触媒—基質複合体をモデル構造として分子力場計算および DFT 計算を行うことで、想定される水素結合が形成可能かどうかを評価することとした。触媒 *ent-11* のオクチルエステル部は分子認識に関与しないと考えられ、またその配座多様性による煩雑さを回避するため、*ent-11* のオクチルエステルをメチルエステルに変更した *ent-11'* を用いて計算を行った (Figure 3-5)。*ent-11'* のアミドカルボニル基とアミノアルコール誘導体 (**31d** or **32d**) のスルホンアミド N-H の距離および *ent-11'* のピリジン環窒素とアミノアルコール誘導体の水酸基 O-H の距離を制限して、MacroModel による配座探索を行った。得られた最安定配座について、両距離に制限をかけずに DFT 計算による構造最適化を行い (DFT theory : B3LYP-D3/6-31G(d,p))、得られた複合体構造 **A** (*ent-11'* + **31d**) 及び **B** (*ent-11'* + **32d**) を Figure 3-5 に示した。**A** における水酸基—ピリジン間水素結合の距離 (2.874 Å) は、**B** における水酸基—ピリジン間水素結合の距離 (2.936 Å) よりも短い結果となった。また、**A** におけるアミド—スルホンアミド間水素結合の距離 (2.801 Å) も、**B** におけるアミド—スルホンアミド間水素結合の距離 (2.890 Å) よりも短い構造となった。その上、**A** におけるピリジン環 4 位炭素—ピリジン環窒素—水酸基水素の角度 \angle C-N-H (152°) は **B** における同角度 \angle C-N-H (129°) よりも大きく、180° に近いことが分かった。水素結合には軌道相互作用に基づく方向依存性があり、同角度 \angle C-N-H が 180° に近づくほど、ピリジン窒素上 sp^2 軌道と O-H の σ^* 軌道の重なりが大きいと考えられる。そのため、複合体 **A**

中の水素結合による安定化エネルギーは複合体 **B** 中の水素結合による安定化エネルギーよりも大きいことが示唆された。これは、複合体 **A** では基質の窒素—水酸酸素間距離 (6.4 Å) が触媒のピリジン環窒素—アミド酸素間距離 (5.2 Å) よりもやや長いため、水素結合距離を加味すると基質が触媒に対して適切なフィッティングを示したのに対し、複合体 **B** では基質の窒素—水酸酸素間距離 (4.9 Å) が短いため、効果的な水素結合が形成できなかったと考えられる。本考察は基質認識について説明しているに過ぎないが、触媒による鎖長識別を説明する上で、実験事実と矛盾しない。なお、本触媒が Lewis 塩基触媒として機能する可能性も否定はできない。

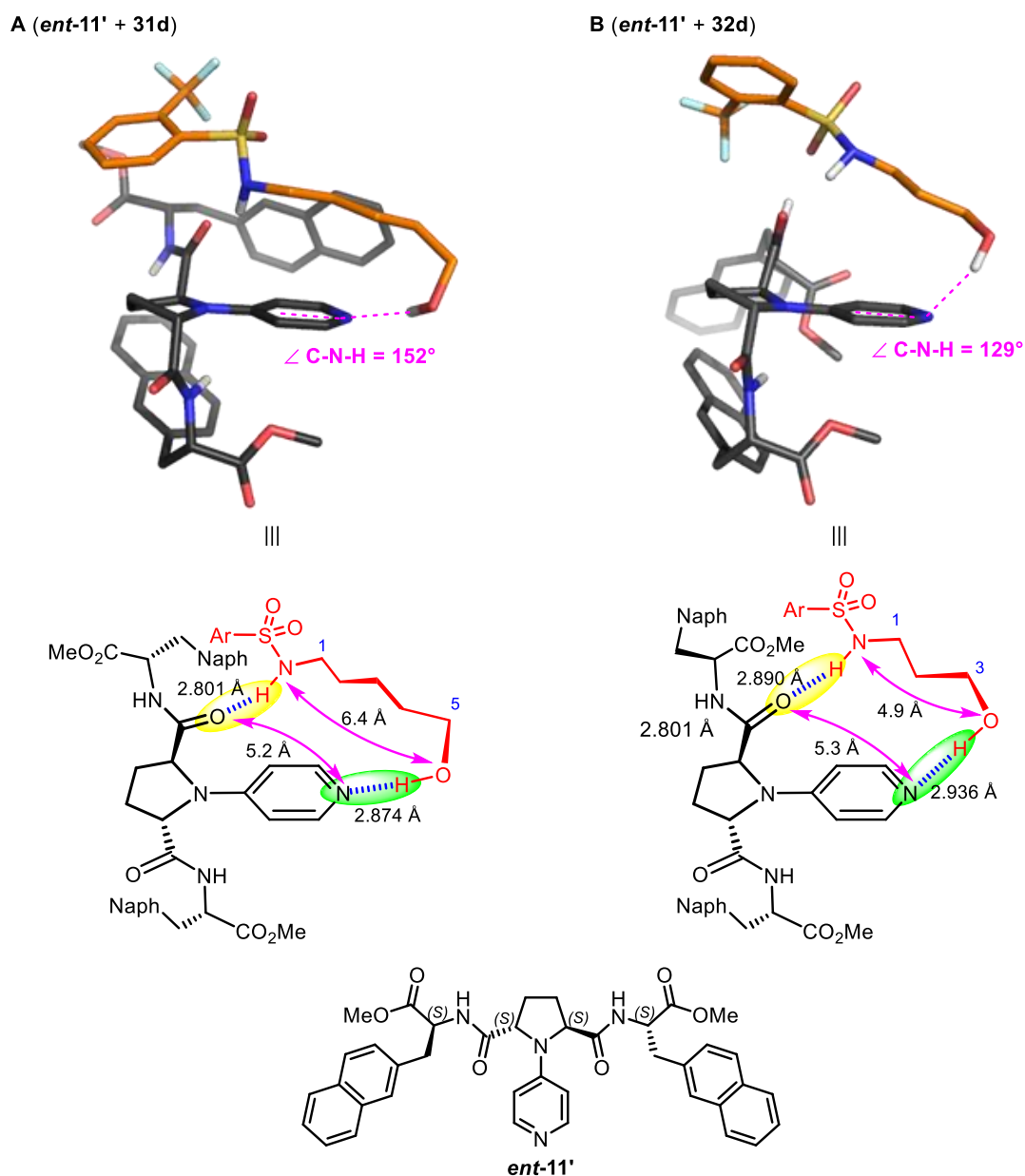


Figure 3-5. Molecular modelling for molecular assembly **A** between *ent*-11' and **31d**.
Molecular modelling for molecular assembly **B** between *ent*-11' and **32d**.

第四章 遠隔位官能基識別による化学選択的シリル化

第一節 研究背景と著者の研究方針

第三章では、分子認識型 PPY 触媒 *ent-11* によるアミノアルコール誘導体の鎖長識別シリル化法を開発した。本法では、種々のアミノアルコール誘導体のうち 1,5-アミノアルコール誘導体 **31** に対する化学選択性が最も高いことが示された。鎖長のみが異なるアミノアルコール誘導体を識別することが可能な本手法によれば、水酸基から遠隔位に存在する官能基を識別して、1,5-アミノアルコール誘導体選択的なシリル化が可能ではないかと考えた (Figure 4-1)。従来の立体障害による選択性発現機構では、**31** 及び **31** と水酸基から 5 炭素先のメチレン基まで全く同じ構造を有する第一級アルコールとを区別して反応させることは、ほぼ不可能と考えられる。一方で、*ent-11* による分子認識戦略を用いれば水酸基の遠隔位官能基識別を伴った化学選択性が発現し、シリル化による第一級水酸基の識別が可能と期待した。

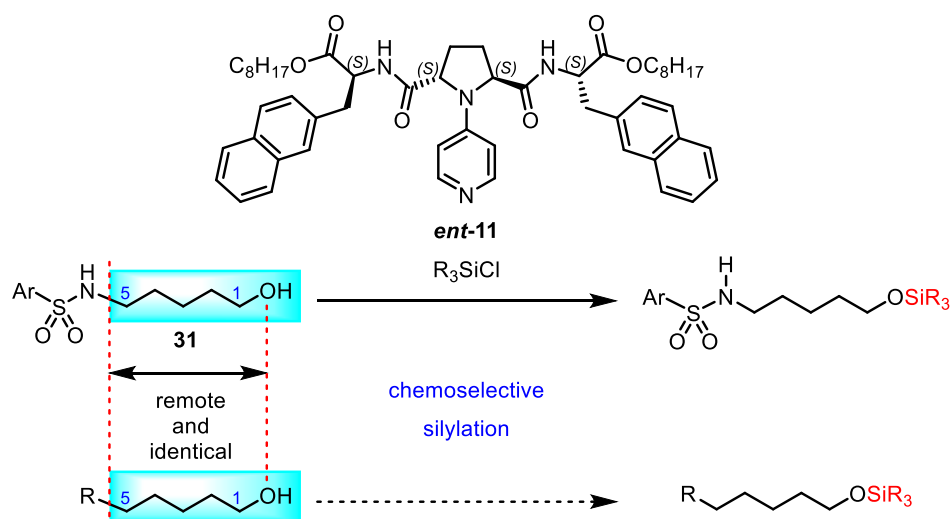


Figure 4-1. Target reaction: chemoselective silylation of 1,5-amino alcohol derivative in the presence of 1-pentanol derivatives.

第二節 擬一次反応による反応速度解析

1,5-アミノアルコール誘導体の触媒下における相対的な反応性の差を評価する目的で、1-オクタノール (**44a**) およびアミノ基を Ns 基で保護した 1,5-アミノアルコール誘導体 **31a** を基質として、擬一次反応条件下シリル化における反応速度を DMAP および *ent-11* で比較した (Figure 4-2)。その結果、DMAP 存在下での **44a** の反応速度定数 ($k_{44a:DMAP} = 0.28 \text{ min}^{-1}$) が *ent-11* 存在下での **44a** の反応速度定数 ($k_{44a:ent-11} = 0.012 \text{ min}^{-1}$) の約 23 倍となった。基質 **44a** は水酸基以外の官能基を持たないため、本反応性の差異は水酸基シリル化の触媒活性の指標と考えられる。即ち、*ent-11* が DMAP に比べて水酸基シリル化の触媒活性が低いのは、ピロリジン環上に電子求引基であるアミドカルボニル基を 2 つ有するため、*ent-11* のピロリジン部位の塩基性が DMAP と比べて低下するためと考えられる。一方、DMAP 存在下での **31a** の反応速度定数 ($k_{31a:DMAP} = 0.12 \text{ min}^{-1}$) は、*ent-11* 存在下での **31a** の反応速度定数 ($k_{31a:ent-11} = 0.095 \text{ min}^{-1}$) の約 1.3 倍となった。以上の結果から、触媒 *ent-11* は水酸基から遠隔位の官能基を認識することで、1,5-アミノアルコール誘導体 **31a** に対してシリル化を優先的に加速することが示された。

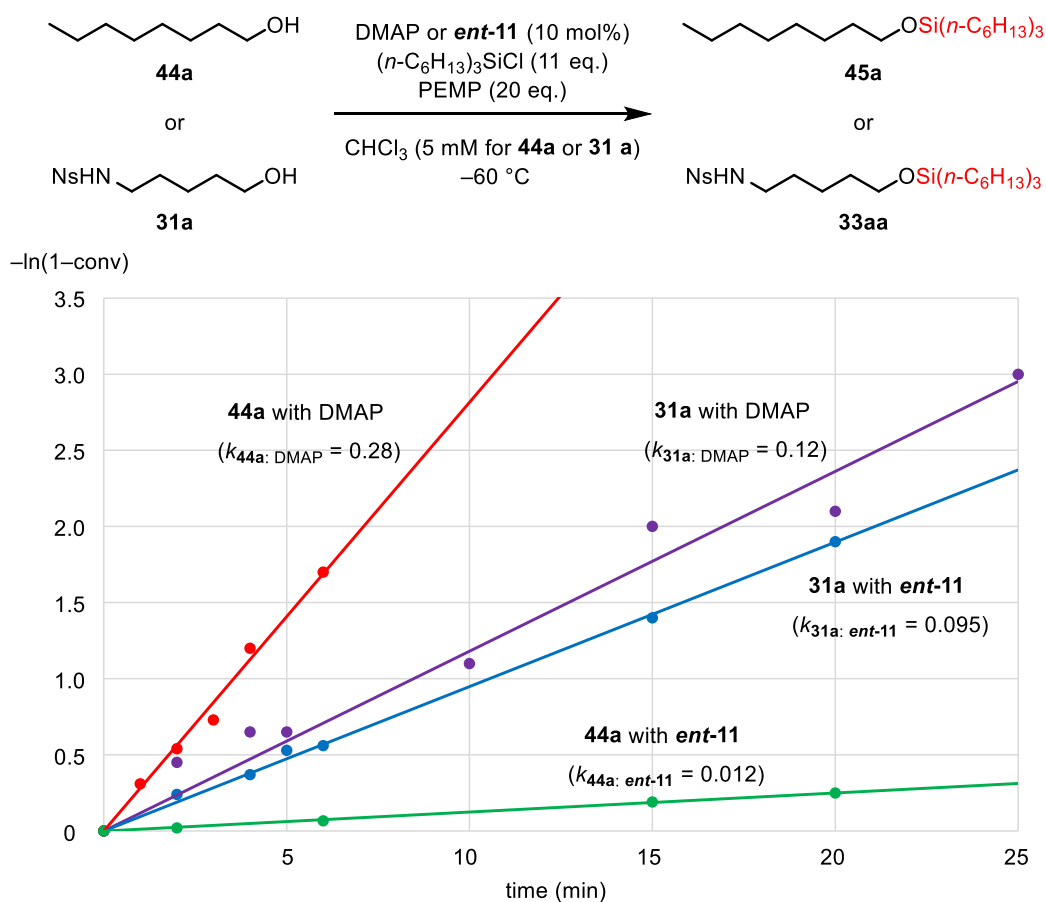
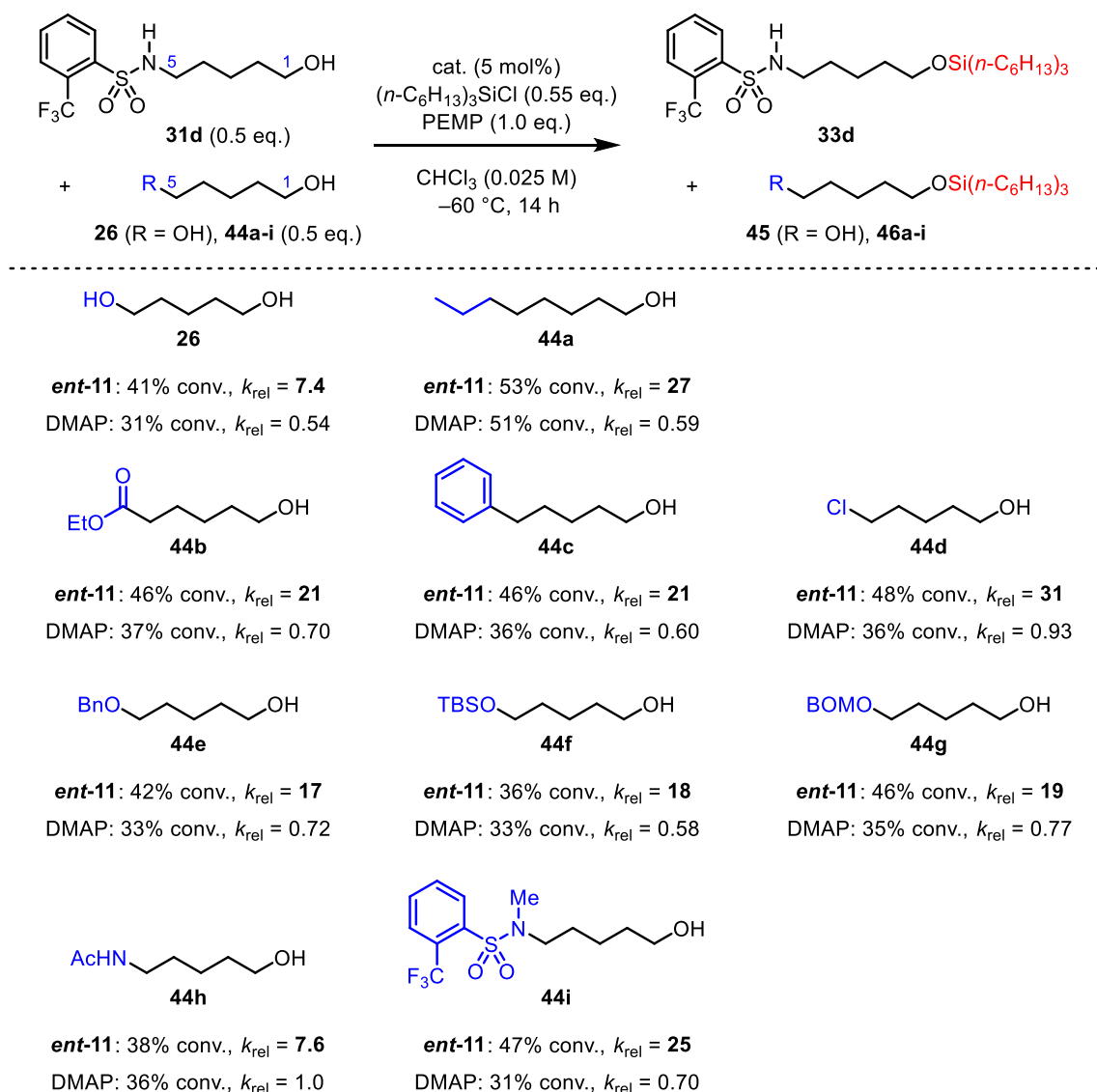


Figure 4-2. Pseudo-first-order kinetics for silylation of **44a** and **31a** catalyzed by DMAP and *ent-11*.

第三節 1-ペンタノール誘導体との競争実験

擬一次反応による速度解析の結果を踏まえると、1-オクタノール (**44a**)と 1,5-アミノアルコール誘導体 **31a** の混合溶液中でシリル化を行うと、DMAP 存在下では **44a** 選択的シリル化が、*ent-11* 存在下では **31a** 選択的シリル化が進行すると考えられる。そこで、第三章第二節で見出した **31a** よりもさらに高精度の分子認識が期待される TFs 基 (Scheme 3-5) を持つ 1,5-アミノアルコール誘導体 **31d** を基質として用い、様々な 1-ペンタノール誘導体 **26**, **44a-i** と競争的なシリル化実験を行った (Table 4-1)。この際、**31d** のシリル化と第一級アルコール **26**, **44a-i** のシリル化の相対速度を Table 4-1 の脚注にある式により評価し、 k_{rel} として記載した。1,5-ペンタンジオール (**26**) との競争的シリル化では、DMAP 触媒を用いると反応速度比 (k_{31d}/k_{26}) は 0.54 となった。**26** が 2 つの第一級水酸基を有していることを考慮すると、**31d** 及び **26** の第一級水酸基間で反応性に差がないことを示している。一方、*ent-11* を用いると、基質本来の反応性の逆転が見られ、反応速度比 (k_{31d}/k_{26}) は 7.4 となった。同様の傾向が C5 位にプロピル基 (**44a**)、アルコキシカルボニル基 (**44b**)、フェニル基 (**44c**)、クロロ基 (**44d**) を持つ 1-ペンタノール誘導体を用いた場合にも観測された。即ち、DMAP を用いた場合 **44** の方がやや高い反応性を示したのに対し ($k_{31d}/k_{44} = 0.59-0.93$)、*ent-11* を用いた場合 **31d** が顕著に高い反応性を示した ($k_{31d}/k_{44} = 21-31$)。**26** の片側の水酸基を Bn 基 (**44e**)、TBS 基 (**44f**)、BOM 基 (**44g**) で保護した基質においても同様に化学選択性の逆転が観測された ($k_{31d}/k_{44} = 17-19$)。NHAc 部位をもつ基質 **44h** を用いた場合、*ent-11* は窒素上保護基さえも識別し、**31d** 選択的にシリル化が進行した ($k_{31d}/k_{44h} = 7.6$)。NMeTFs 基をもつ基質 **44i** は **31d** に対して窒素上メチル基以外の構造は完全に同一であるが、*ent-11* は **44i** の水酸基シリル化には適さず、**31d** のシリル化を極めて加速することが分かった ($k_{31d}/k_{44i} = 25$)。この顕著な反応速度の差からも、**31d** のスルホンアミド基 N-H が *ent-11* と水素結合する提唱遷移状態が支持される (Figure 3-5)。このように、触媒 *ent-11* は水酸基からメチレン鎖 5 炭素分をも隔てた位置にある遠隔位の官能基を精密に識別し、1,5-アミノアルコール誘導体 **31d** のシリル化を著しく加速することが示された。

Table 4-1. Silylative discrimination of a remote functionality at C(5): Relative rates of silylation of **31d** compared to those of **26**, and **44a-i** catalyzed by **ent-11** and DMAP.



The relative rates were estimated according to the following equation.

$$k_{\text{rel}} = \frac{\text{rate of silylation of } \mathbf{31d}}{\text{rate of silylation of } \mathbf{26, 44a-i}} = \frac{\ln \left\{ 1 - \text{conv} \left(1 + \frac{\mathbf{33d} - \mathbf{45} \text{ or } \mathbf{46a-i}}{\mathbf{33d} + \mathbf{45} \text{ or } \mathbf{46a-i}} \right) \right\}}{\ln \left\{ 1 - \text{conv} \left(1 - \frac{\mathbf{33d} - \mathbf{45} \text{ or } \mathbf{46a-i}}{\mathbf{33d} + \mathbf{45} \text{ or } \mathbf{46a-i}} \right) \right\}}$$

第四節 化学選択性の逆転を伴う4成分夾雑系のシリル化

本節では、**31d** と 1-ペンタノール誘導体 **44b**、**44c** および **44e** の4成分夾雑系でのシリル化を検討した。

第五節 触媒-基質複合体に関する NMR 解析

本節では、触媒-基質複合体形成に関して、¹H NMR による実験的な解析を行った。

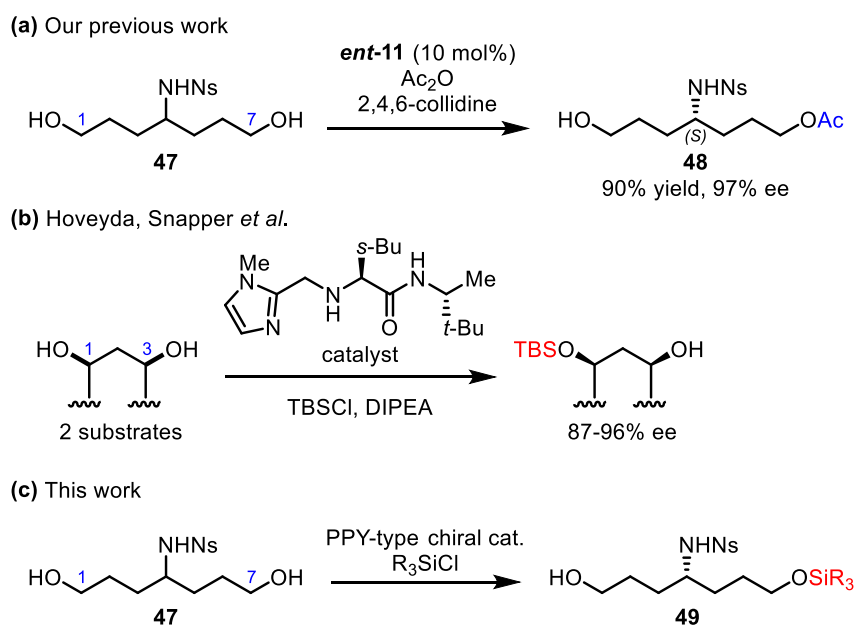
第五章 長鎖ジオールのシリル化による遠隔位不斉非対称化

第一節 研究背景と著者の研究方針

ジオールの触媒的不斉非対称化反応は有用な不斉合成法の一つであり、特にアシル化において盛んに研究が行われてきた²⁰。しかし、ジオールの水酸基間距離が長い場合 (1,*n*-ジオール ($n \geq 5$) の場合)、報告例は非常に限られる²¹。これは、長鎖ジオールの不斉非対称化では、基質の立体配座が膨大に存在することに加え、選択性発現のために利用可能なプロキラル炭素上立体要素が水酸基遠隔位に位置するため、立体障害を利用する従来の不斉触媒では太刀打ちできない研究分野であるためと考えられる。

所属研究室の先行研究として、触媒 **ent-11** を用いることで、プロキラル炭素上に NHNs 基を持つ 1,7-ジオール **47** のアシル化による不斉非対称化が達成されている (Scheme 5-1a)²²。本反応では触媒 **ent-11** と基質 **47** の多点水素結合によって、*pro-S* 側水酸基への加速的不斉アシル化が進行し、*S* 体のモノアシル化体 **48** が 90%収率および 97% ee で得られると報告されている。

一方、水酸基の不斉シリル化に関する研究は水酸基の不斉アシル化に比べると立ち遅れている²³。ジオールのシリル化による不斉非対称化についてはわずか 3 グループによる報告例が存在するのみであり²⁴、ジオールの水酸基間距離としては Snapper, Hoveyda らによる 1,3-ジオールの距離が最長となっている (Scheme 5-1b)^{24a}。そこで、所属研究室で開発した分子認識型 PPY 触媒を用いて、過去最長の水酸基間距離を持つ 1,7-ジオール **47** のシリル化による不斉非対称化に取り組むこととした (Scheme 5-1c)。



Scheme 5-1. Strategy for remote asymmetric silylation of 1,7-diol

(a) Our previous work: Remote asymmetric desymmetrization of 1,7-diol by organocatalytic acylation.

(b) The most remote desymmetrization of diols with catalytic silylation reported by Hoveyda, Snapper *et al.*

(c) This work: Remote asymmetric desymmetrization of 1,7-diol by organocatalytic silylation.

第二節 反応条件の最適化

47 を基質とし、反応条件の最適化を行った結果、触媒 **3** 存在下、 $(n\text{-C}_6\text{H}_{13})_3\text{SiCl}$ をシリル化剤として用いることで、65%収率及び 95% ee で *S* 体のモノシリル化体 **49d** を得た。

第三節 触媒の鎖長識別能およびジオールの相対反応速度

次に、プロキラル炭素上に NHNs 基をもち、様々な鎖長を有するジオールについて、シリル化による不斉非対称化の検討を行った。その結果、**3** は 1,7-ジオール **47** の炭素鎖長を特異的に認識し、不斉シリル化を進行させることが明らかになった。さらに、同様のジオールの競争実験を行った結果、**3** は **47** の官能基間距離を特異的に認識し、反応を加速させることで高度なエナンチオ選択性を発現させることが示唆された。

第四節 反応経路に関する考察

次に本反応の反応経路および選択性発現の機構について知見を得るべく、反応機構の解析を行った。その結果、本反応においては触媒関与で直接 *pro-S* 側水酸基へのシリル化が進行することが示唆された。

第五節 不斉誘導に関する考察

次に、本反応のエナンチオ選択性発現機構について検証した。*S* 体の **49d** を与える遷移状態では、**47** の NHNs 基と *pro-R* 側水酸基が **3** に対する水素結合ドナーとして働くことが強く示唆された。また、本反応における、反応温度とエナンチオ選択性の関係を Eyring Plot により解析し、遷移状態のエントロピー差、エンタルピー差を求めた。遷移状態のエンタルピー差の値から $\text{TS}_{(S)\text{-49d}}$ が $\text{TS}_{(R)\text{-49d}}$ よりも強いエネルギー安定化を受けるとことが示された。また、遷移状態のエントロピー差の値から $\text{TS}_{(S)\text{-49d}}$ が $\text{TS}_{(R)\text{-49d}}$ よりも自由度が小さい遷移状態であることが示された。以上の結果から $\text{TS}_{(S)\text{-49d}}$ では、より強固な水素結合ネットワークを形成すると考えられる。

第六章 結語及び要約

著者は分子認識型 PPY 触媒を用いて化学およびエナンチオ選択的水酸基シリル化法を開発した。いずれの反応においても立体障害に依らない反応制御を達成した。

第二章では、無保護ピラノシド類の位置選択的シリル化に取り組み、6位第一級水酸基に優先して、3位第二級水酸基へ選択的シリル化が進行することを見出した。本法は、無保護ピラノシドから一段階で3位モノシリル化体を主生成物として得る初めての方法である。分子認識戦略によって、立体障害による基質本来の反応性を凌駕する選択性を示した点は特筆に値する。

第三、四章では反応性の類似した第一級アルコールのシリル化による識別に取り組み、分子認識型 PPY 触媒が、スルホンアミド基と水酸基間距離を高度に認識してシリル化を進行させることを見出した。反応性の類似したアルコールの多成分夾雑系においても、1,5-アミノアルコール誘導体選択的シリル化を進行させることが可能であり、この基質選択性は酵素を彷彿させる結果とも言える。反応機構解析の結果、分子認識型触媒は1,5-アミノアルコール誘導体へ加速的なシリル化を進行させることで化学選択性を発現させており、立体障害に基づく選択性制御法とは異なる方法論を提唱した。実験及び計算両面から、遷移状態における触媒-基質複合体形成が官能基認識及び官能基間距離認識に重要であることを示した。

第五章では、官能基距離識別に基づく分子内における水酸基の不斉識別として、1,7-ジオールのシリル化による遠隔位不斉非対称化を開発した。本触媒はプロキラル炭素上のスルホンアミド基および水酸基間の距離を水素結合により認識することで、1,7-ジオールを基質とした場合に特異的に高い効率 (95% ee) で不斉非対称化を進行させた。本反応は立体障害を基調とした選択性制御法では実現困難な分子変換であり、分子認識戦略が特に有効に働いた結果と言える。

いずれの章で開発した反応においても、触媒による遠隔位官能基認識によって高度な化学およびエナンチオ選択性が発現しており、従来の立体障害を基調とした反応制御とは一線を画する手法を提示した。特に水酸基のシリル化は立体環境を最も敏感に反映する反応として知られているが、これとは対照的に本触媒系では、水酸基近傍の立体環境から独立し、水酸基から遠隔位にある官能基やキラリティーを厳密に識別した水酸基のシリル化が進行する点で前例のない分子変換を達成した。本成果は、官能基変換を基調として発展してきた有機合成化学に、反応点である官能基のみではなく分子の全体構造を精密に識別して選択的反応を起こす分子変換の手法と概念を提供するもので、有機合成法の革新につながり、触媒による反応遷移状態における動的分子認識過程に新たな光を当てるものと考えられる。

実験の部

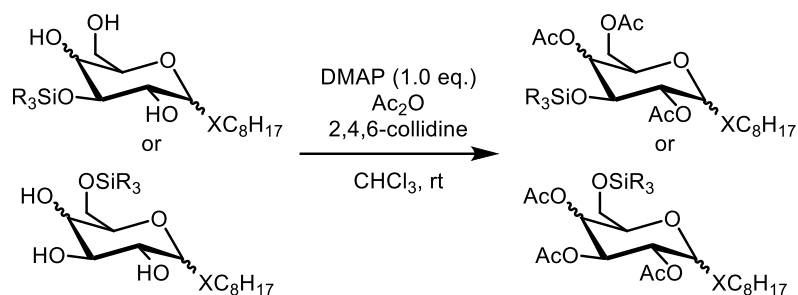
実験および測定に関する一般事項

Anhydrous chloroform, dichloromethane, acetonitrile, tetrahydrofuran were purchased from commercial suppliers and used without further treatment. All silylating reagents except for chlorotrihexylsilane were purchased from commercial suppliers and used without further treatment. Chlorotrihexylsilane was distilled at 180 °C under vacuum.

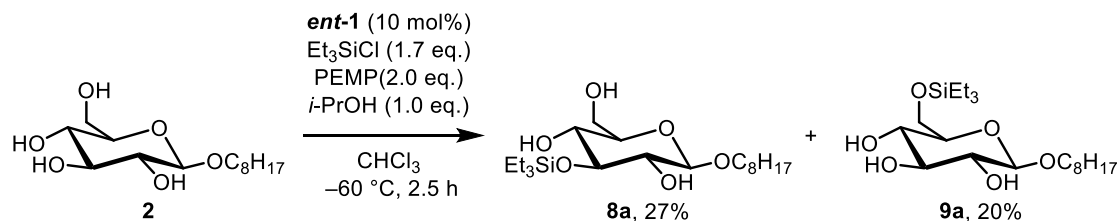
Reactions were magnetically stirred and monitored by thin layer chromatography (TLC) using Silica gel 60 F₂₅₄ precoated plates (0.25 mm, Merck). Visualization was accomplished with UV light and *p*-anisaldehyde stain. Purification of reaction products was carried out by flash column chromatography using Ultra Pure Silica Gel (230-400 mesh) or preparative TLC (PTLC) on precoated plates (0.5 mm, silica gel Merck Kieselgel 60 F₂₅₄). IR spectra were recorded with a JASCO FT/IR-300 spectrometer. ¹H NMR spectra were recorded on JEOL ECX-400 (400 MHz) spectrometer or JEOL ECA-600 (600 MHz) spectrometer and are reported in ppm using solvent as an internal standard (CDCl₃ at 7.26 ppm, C₆D₆ at 7.16 ppm, (CD₃)₂CO at 2.05 ppm). ¹³C NMR spectra were recorded on JEOL ECX-400 (101 MHz) spectrometer or JEOL ECA-600 (151 MHz) spectrometer and reported in ppm using solvent resonance as the internal standard (CDCl₃ at 77.16 ppm, C₆D₆ at 128.06 ppm, (CD₃)₂CO at 29.92 ppm). 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, q = quartet, qn = quintet, m = multiplet, br = broad. High Resolution Mass Spectra (HRMS) were obtained using Bruker timsTOF mass spectrometer for ESI or Bruker Impact HD mass spectrometer for ESI. Melting points were measured with Micro Melting Point Apparatus PM-500 (Yanagimoto) and are reported in degree Celsius (°C).

[General Procedure]**(A) General procedure for site-selective silylation of octyl pyranoside**

A screw-top test tube was charged with a solution of octyl pyranoside (70 μmol , 1.0 eq.), **ent-1** (5.84 mg, 7.0 μmol , 10 mol%), PEMP (25.3 μL , 0.14 mmol, 2.0 eq.) and *i*-PrOH (5.3 μL , 1.0 eq.) in CHCl_3 (concentration of sugar: 12.5 mM) or $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ (10:1, concentration of sugar: 11.8 mM). Silylating agent (0.12 mmol, 1.7 eq.) was added to the resulting mixture at $-60\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was stirred at $-60\text{ }^\circ\text{C}$. The reaction mixture was quenched with MeOH at $-60\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred at room temperature for 30 min. The resulting mixture was evaporated in vacuo and the residue was purified by PTLC (hexane/AcOEt = 1:1 to 0:1) to give 6-*O*-silylated sugar, 3-*O*-silylated sugar, and a mixture of disilylated sugars. The silylated positions of monosilylated products were determined by ^1H - ^1H COSY analysis of triacylated sugars synthesized by the following general procedure.

(B) General procedure for triacylation of monosilylated sugars

To a solution of monosilylated sugar (1.0 eq.), DMAP (1.0 eq.) and 2,4,6-collidine in CHCl_3 was added acetic anhydride at room temperature. After stirred at room temperature, the reaction mixture was quenched with 0.25 M HCl aq. AcOEt was added to the mixture and the organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated in vacuo. The residue was purified by PTLC (hexane/AcOEt) to give triacylated products.

[Specific Procedure and Characterization Data]

Following the general procedure for site-selective silylation, *n*-octyl β -D-glucopyranoside (**2**) (20.5 mg, 70 μmol) and chlorotriethylsilane (20.0 μL , 0.12 mmol, 1.7 eq.) in CHCl_3 (5.6 mL) were used to give **8a** (7.6 mg, 27%) as a colorless oil, **9a** (5.6 mg, 20%) as a colorless oil and disilylated sugars (3.4

mg, 9%).

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(hydroxymethyl)-6-(octyloxy)-4-((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,5-diol (8a)

$[\alpha]_D^{22} = -22.2$ (c 1.1, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.91–3.85 (m, 2H), 3.81–3.75 (m, 1H), 3.53–3.45 (m, 3H), 3.37–3.33 (m, 1H), 3.29–3.24 (m, 1H), 2.49 (brd, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.35 (brd, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.22 (brt, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.64–1.57 (m, 2H), 1.35–1.21 (m, 10H), 0.96 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.74–0.60 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 103.2, 77.8, 75.1, 74.3, 71.7, 70.6, 62.8, 31.9, 29.8, 29.5, 29.3, 26.1, 22.8, 14.2, 7.0, 5.3.

IR (neat) 3440, 2927, 2876, 1462, 1415, 1377, 1240, 1114, 1076, 1036, 812, 741 cm⁻¹.

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₄₂NaO₆Si [M+Na]⁺, 429.2643; Found, 429.2642.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(octyloxy)-6-(((triethylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (9a)

$[\alpha]_D^{21} = -35.9$ (c 1.1, CHCl₃).

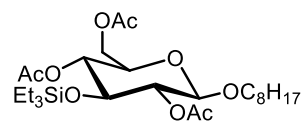
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.25 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.15 (brs, 1H), 3.95 (brs, 1H), 3.86–3.80 (m, 3H), 3.55–3.46 (m, 3H), 3.38–3.30 (m, 3H), 1.64–1.57 (m, 2H), 1.32–1.21 (m, 10H), 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.62 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 102.5, 76.4, 74.7, 73.6, 72.5, 70.2, 64.2, 32.0, 29.8, 29.5, 29.4, 26.1, 22.8, 14.2, 6.8, 4.4.

IR (neat) 3395, 2954, 2925, 2876, 1461, 1378, 1239, 1055, 1010, 806, 742 cm⁻¹.

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₄₆NO₆Si [M+NH₄]⁺, 424.3089; Found, 424.3087.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(acetoxymethyl)-6-(octyloxy)-4-((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,5-diyl diacetate (8a-triAc)



Following the general procedure for triacylation, to a solution of **8a** (18.0 mg, 44 μ mol), DMAP (5.4 mg, 44 μ mol, 1.0 eq.) and 2,4,6-collidine (0.23 mL, 1.8 mmol, 39 eq.) in CHCl₃ (2.2 mL) was added acetic anhydride (0.17 mL,

1.80 mmol, 41 eq.) at room temperature. After stirred at room temperature for 39 h, the residue was purified by PTLC (hexane/AcOEt = 4:1) to give **8a-triAc** (7.3 mg, 31%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{22} = -23.2$ (c 0.73, CHCl_3).

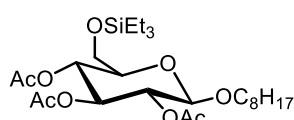
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.98 (dd, $J = 10.1, 9.2$ Hz, 1H), 4.89 (dd, $J = 9.2, 7.8$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 11.9, 2.7$ Hz, 1H), 3.87–3.81 (m, 1H), 3.84 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 9.6, 5.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.41 (dt, $J = 9.6, 6.9$, 1H), 2.09 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.57–1.52 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 12.8$ Hz, 10H), 0.94–0.90 (m, 9H), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.55 (q, $J = 8.1$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 171.0, 169.5, 169.2, 101.3, 73.9, 73.4, 72.1, 71.4, 70.1, 62.7, 31.9, 29.6, 29.44, 29.40, 26.0, 22.8, 21.23, 21.19, 21.0, 14.2, 6.8, 5.2.

IR (neat) 2956, 2929, 2878, 1752, 1463, 1372, 1224, 1128, 1088, 1041, 914, 741 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{NaO}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 555.2960; Found, 555.2957.

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(octyloxy)-6-(((triethylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (9a-triAc)



Following the general procedure for triacylation, to a solution of **9a** (11.0 mg, 27 μmol), DMAP (3.3 mg, 27 μmol , 1.0 eq.) and 2,4,6-collidine (35.6 μL , 0.27 mmol, 10 eq.) in CHCl_3 (2.7 mL) was added acetic anhydride (25.6 μL ,

0.27 mmol, 10 eq.) at room temperature. After stirred at room temperature for 68 h, the residue was purified by PTLC (hexane/ $\text{AcOEt} = 4:1$) to give **9a-triAc** (12.3 mg, 85%) as a colorless oil.

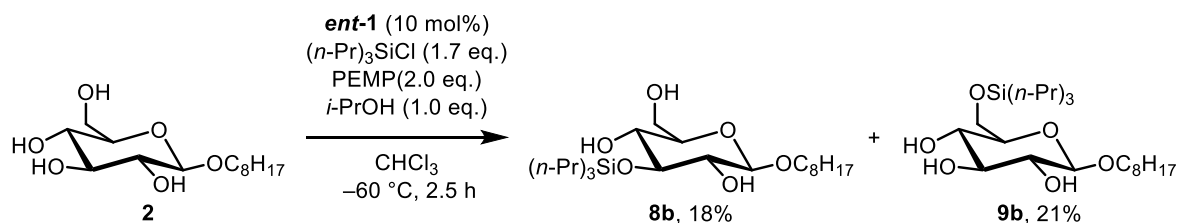
$[\alpha]_D^{22} = -6.0$ (c 1.2, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 5.19 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.99 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 9.6, 8.2$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.85 (dt, $J = 9.6, 6.5$ Hz, 1H), 3.72–3.67 (m, 1H), 3.54–3.51 (m, 1H), 3.46 (dt, $J = 9.6, 6.2$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (m, 3H), 1.57–1.52 (m, 2H), 1.30–1.26 (m, 10H), 0.94 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.59 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ : 170.6, 169.6, 169.5, 100.7, 74.9, 73.4, 71.7, 70.0, 69.4, 62.6, 32.0, 29.6, 29.44, 29.42, 26.0, 22.8, 20.8, 14.2, 6.8, 4.5. (Two peaks were overlapped.)

IR (neat) 2954, 2930, 2876, 1758, 1371, 1247, 1220, 1139, 1056, 744 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{NaO}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 555.2960; Found, 555.2958.



Following the general procedure for site-selective silylation, *n*-octyl β -D-glucopyranoside (**2**) (20.5

mg, 70 μ mol) and chlorotripropylsilane (26.1 μ L, 0.12 mmol, 1.7 eq.) in CHCl_3 (5.6 mL) was used to give **8b** (5.8 mg, 18%) as a colorless oil, **9b** (6.7 mg, 21%) as a colorless oil and disilylated sugars (10%). The yield of disilylated sugars was determined by ^1H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(hydroxymethyl)-6-(octyloxy)-4-(((tripropylsilyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,5-diol (8b)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.6$ (c 0.58, CHCl_3).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.94–3.87 (m, 2H), 3.82–3.76 (m, 1H), 3.54–3.44 (m, 3H), 3.39–3.35 (m, 1H), 3.27 (td, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 2.28 (brd, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.22 (brd, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.03 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.62 (quin, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.43–1.27 (m, 16H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 9H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.74–0.60 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 103.2, 77.9, 75.0, 74.3, 71.8, 70.6, 63.0, 31.9, 29.8, 29.5, 29.4, 26.1, 22.8, 18.6, 17.2, 17.0, 14.3.

IR (neat) 3450, 2954, 2926, 2867, 1459, 1374, 1205, 1113, 1067, 897, 821, 755 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{48}\text{NaO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 471.3112; Found, 471.3110.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(octyloxy)-6-(((tripropylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (9b)

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -32.2$ (c 2.7, CHCl_3).

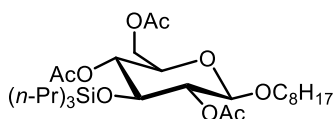
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.27 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.92–3.78 (m, 3H), 3.68 (brs, 1H), 3.60–3.47 (m, 3H), 3.39–3.33 (m, 2H), 3.26 (brs, 1H), 2.77 (brd, $J = 1.8$ Hz, 1H), 1.62 (quin, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.42–1.26 (m, 16H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.64–0.60 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 102.5, 76.3, 73.9, 73.6, 73.5, 70.3, 64.7, 31.9, 29.8, 29.5, 29.4, 26.1, 22.8, 18.5, 16.8, 16.2, 14.2.

IR (neat) 3389, 2954, 2925, 2868, 1458, 1376, 1203, 1057, 820, 753 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{48}\text{NaO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 471.3112; Found, 471.3114.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(acetoxymethyl)-6-(octyloxy)-4-((tripropylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,5-diyl diacetate (8b-triAc**)**



Following the general procedure for triacylation, to a solution of **8b** (5.8 mg, 13 μmol), DMAP (1.6 mg, 13 μmol , 1.0 eq.) and 2,4,6-collidine (68.1 μL , 0.52 mmol, 40 eq.) in CHCl_3 (1.3 mL) was added acetic anhydride (48.9 μL , 0.52 mmol, 40 eq.) at room temperature. After stirred at room temperature for 67 h, the residue was purified by PTLC (hexane/AcOEt = 4:1) to give **8b-triAc** (5.2 mg, 70%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -25.3$ (c 0.52, CHCl_3).

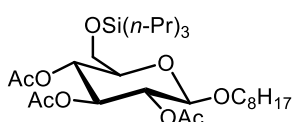
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.96 (dd, $J = 10.1, 9.2$ Hz, 1H), 4.87 (dd, $J = 9.4, 8.0$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 12.1, 4.8$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 11.9, 2.7$ Hz, 1H), 3.87–3.84 (m, 1H), 3.82 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 10.0, 5.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.41 (dt, $J = 9.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.60–1.50 (m, 2H), 1.36–1.24 (m, 16H), 0.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 9H), 0.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.55–0.51 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 171.1, 169.5, 169.2, 101.3, 73.9, 73.4, 72.1, 71.4, 70.1, 62.7, 32.0, 29.6, 29.45, 29.42, 26.0, 22.8, 21.3, 21.0, 18.7, 17.3, 16.8, 14.3. (One peak was overlapped.)

IR (neat) 2956, 2928, 2869, 1752, 1458, 1372, 1224, 1129, 1041, 897, 824, 755 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{NaO}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 597.3429; Found, 597.3428.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(octyloxy)-6-(((tripropylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate (9b-triAc**)**



Following the general procedure for triacylation, to a solution of **9b** (27.3 mg, 61 μmol), DMAP (7.4 mg, 61 μmol , 1.0 eq.) and 2,4,6-collidine (0.32 mL, 2.4 mmol, 40 eq.) in CHCl_3 (2.4 mL) was added acetic anhydride (0.23 mL, 2.4 mmol, 40 eq.) at room temperature. After stirred at room temperature for 37 h, the residue was purified by PTLC (hexane/AcOEt = 4:1) to give **9b-triAc** (28.4 mg, 81%) as a colorless oil.

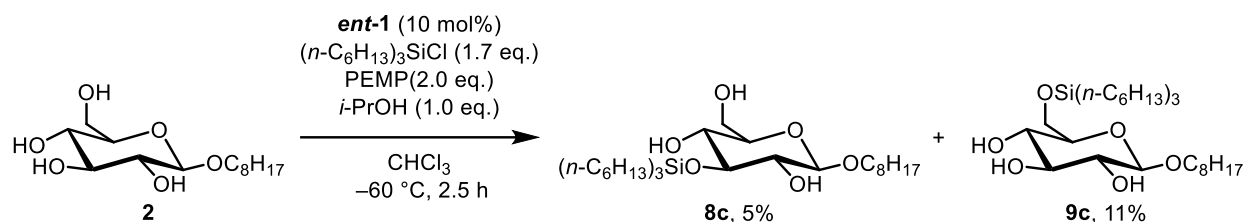
$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -4.7$ (c 2.8, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.18 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.97 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.94 (dd, $J = 9.6, 7.8$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.84 (dt, $J = 9.6, 6.4$ Hz, 1H), 3.69–3.63 (m, 2H), 3.53–3.48 (m, 1H), 3.45 (dt, $J = 9.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.57–1.51 (m, 2H), 1.42–1.26 (m, 16H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.60–0.55 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.6, 169.6, 169.5, 100.6, 74.9, 73.4, 71.6, 69.9, 69.3, 62.4, 31.9, 29.6, 29.4, 26.0, 22.8, 20.8, 18.5, 16.8, 16.4, 14.2. (Three peaks were overlapped.)

IR (neat) 2955, 2928, 2869, 1757, 1371, 1247, 1219, 1138, 1056, 906 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{NaO}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 723.4838; Found, 723.4852.



Following the general procedure for site-selective silylation, *n*-octyl β-D-glucopyranoside (**2**) (20.5 mg, 70 μmol) and chlorotrihexylsilane (43.7 μL, 0.12 mmol, 1.7 eq.) in CHCl₃ (5.6 mL) was used. A purification by PTLC (hexane/AcOEt = 1:1) gave **8c** (2.0 mg, 5%) as a colorless oil and **9c** (4.3 mg, 11%) as a colorless oil and disilylated sugars (1%). The yield of disilylated sugars was determined by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(hydroxymethyl)-6-(octyloxy)-4-((trihexylsilyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,5-diol (8c**)**

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -15.0$ (c 0.20, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.94–3.87 (m, 2H), 3.82–3.76 (m, 1H), 3.54–3.44 (m, 3H), 3.39–3.35 (m, 1H), 3.29–3.24 (m, 1H), 2.27 (brd, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.20 (brd, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.02 (dd, *J* = 7.1, 6.2 Hz, 1H), 1.66–1.59 (m, 2H), 1.31–1.24 (m, 34H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 12H), 0.72–0.60 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 103.2, 77.9, 75.0, 74.3, 71.8, 70.6, 63.0, 33.5, 31.9, 31.7, 29.8, 29.5, 29.4, 26.1, 23.4, 22.8, 14.5, 14.3. (Two peaks were overlapped.)

IR (neat) 3451, 2955, 2924, 2855, 1462, 1376, 1112, 1074, 1036 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{66}\text{NaO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 597.4521; Found, 597.4521.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(octyloxy)-6-(((trihexylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (9c**)**

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -26.3$ (c 3.2, CHCl₃).

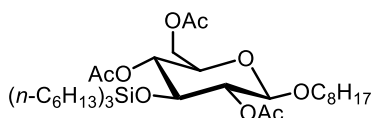
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.92–3.77 (m, 3H), 3.64 (brs, 1H), 3.61–3.46 (m, 3H), 3.39–3.32 (m, 2H), 3.20 (brs, 1H), 2.74 (brs, 1H), 1.65–1.58 (m, 2H), 1.43–1.11 (m, 34H), 0.98–0.86 (m, 12H), 0.72–0.59 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 102.6, 76.3, 73.9, 73.6, 70.3, 64.8, 33.4, 32.0, 31.6, 29.8, 29.5, 29.4, 26.1, 23.1, 22.8, 22.7, 14.3, 13.5. (Two peaks were overlapped.)

IR (neat) 3395, 2956, 2923, 2855, 1462, 1056, 772 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{66}\text{NaO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 597.4521; Found, 597.4525.

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(acetoxymethyl)-6-(octyloxy)-4-(((trihexylsilyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,5-diyl diacetate (8c-triAc)



Following the general procedure for triacylation, to a solution of **8c** (2.0 mg, 3.5 μmol), DMAP (0.42 mg, 3.4 μmol , 1.0 eq.) and 2,4,6-collidine (18.3 μL , 0.14 mmol, 40 eq.) in CHCl_3 (1.4 mL) was added acetic

anhydride (13.2 μL , 0.14 mmol, 40 eq.) at room temperature. After stirred at room temperature for 14 h then stirred at 45 $^\circ\text{C}$ for 49 h, the residue was purified by PTLC (hexane/AcOEt = 4:1) to give **8c-triAc** (2.0 mg, 82%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -12.0$ (c 0.20, CHCl_3).

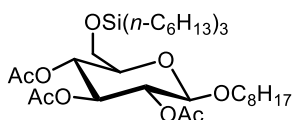
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.96 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.87 (dd, $J = 9.2, 8.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.19–4.08 (m, 3H), 3.87–3.84 (m, 1H), 3.82 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 10.0, 5.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.41 (dt, $J = 9.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.31–1.24 (m, 35H), 0.90–0.86 (m, 12H), 0.55–0.50 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 171.1, 169.4, 169.1, 101.3, 77.8, 73.9, 73.4, 72.1, 71.4, 70.0, 62.7, 33.6, 32.0, 31.6, 29.6, 29.5, 26.0, 23.1, 22.8, 21.3, 21.0, 14.5, 14.3. (Four peaks were overlapped.)

IR (neat) 2956, 2925, 2857, 1753, 1462, 1371, 1223, 1091, 1041, 812 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{NaO}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 723.4838; Found, 723.4834.

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(octyloxy)-6-(((trihexylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triyl triacetate (9c-triAc)



Following the general procedure for triacylation, to a solution of **9c** (32.3 mg, 56 μmol), DMAP (6.9 mg, 57 μmol , 1.0 eq.) and 2,4,6-collidine (0.30 mL, 2.2 mmol, 40 eq.) in CHCl_3 (2.2 mL) was added acetic anhydride (0.21 mL,

2.2 mmol, 40 eq.) at room temperature. After stirred at room temperature for 37 h, the residue was purified by PTLC (hexane/AcOEt = 4:1) to give **9c-triAc** (31.1 mg, 79%) as a colorless oil.

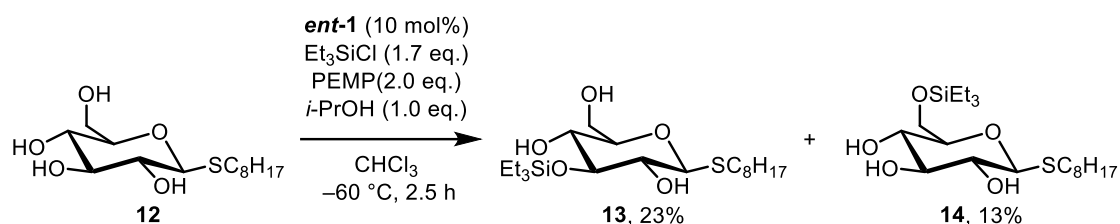
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -4.0$ (c 3.1, CHCl_3).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.18 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.94 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.85 (dt, *J* = 9.6, 6.4 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.53–3.49 (m, 1H), 3.45 (dt, *J* = 9.2, 6.4 Hz, 1H) 2.03 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.57–1.49 (m, 2H), 1.29–1.26 (m, 34H), 0.90–0.85 (m, 12H), 0.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 170.6, 169.6, 169.5, 100.7, 74.9, 73.4, 71.7, 70.0, 69.4, 62.5, 33.5, 32.0, 31.7, 29.6, 29.5, 29.4, 26.0, 23.2, 22.8, 20.8, 14.3, 14.2, 13.7. (Three peaks were overlapped.)

IR (neat) 2956, 2925, 2856, 1758, 1462, 1371, 1247, 1219, 1054 cm⁻¹.

HRMS (ESI): calcd for C₂₉H₅₄NaO₉Si [M+Na]⁺, 597.3429; Found, 597.3440.



Following the general procedure for site-selective silylation, a screw-top test tube was charged with a solution of *n*-octyl β-D-thioglucoside (**12**) (15.4 mg, 50 μmol), *ent*-**1** (4.16 mg, 5.0 μmol, 10 mol%), PEMP (18.0 μL, 0.10 mmol, 2.0 eq.) and *i*-PrOH (3.8 μL, 1.0 eq.) in CHCl₃ (4.0 mL). Chlorotriethylsilane (14.2 μL, 85 μmol, 1.7 eq.) was used to give **13** (4.9 mg, 23%) as a colorless oil, **14** (2.8 mg, 13%) as a colorless oil and disilylated sugars (1.5 mg, 6%).

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(hydroxymethyl)-6-(octylthio)-4-((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,5-diol (13**)**

[α]_D²² = -32.2 (c 0.28, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.33 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.93–3.88 (m, 1H), 3.80–3.74 (m, 1H), 3.55–3.47 (m, 2H), 3.41–3.37 (m, 1H), 3.30–3.25 (m, 1H), 2.69 (brt, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.33 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 2H), 2.05 (brt, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.67–1.61 (m, 2H), 1.41–1.35 (m, 2H), 1.32–1.27 (m, 8H), 0.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.76–0.62 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 87.0, 79.4, 79.3, 73.0, 71.7, 63.1, 31.9, 30.8, 30.4, 29.3, 29.0, 22.8, 14.2, 7.0, 5.3. (One peak was overlapped.)

IR (neat) 3450, 2954, 2925, 2876, 1462, 1274, 1239, 1136, 1073, 1032, 789, 741 cm⁻¹.

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₄₂NaO₅SSi [M+Na]⁺, 445.2414; Found, 445.2412.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(octylthio)-6-(((triethylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol (14**)**

$[\alpha]_D^{22} = -32.2$ (c 1.1, CHCl_3).

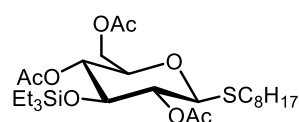
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.32 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 10.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 10.3, 6.6$ Hz, 1H), 3.64–3.58 (m, 2H), 3.55 (brs, 1H), 3.44–3.37 (m, 2H), 2.84 (brs, 1H), 2.68 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.52 (brs, 1H), 1.65–1.58 (m, 2H), 1.41–1.34 (m, 2H), 1.32–1.25 (m, 8H), 0.96 (t, $J = 7.8$ Hz, 9H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.63 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 86.1, 77.8, 77.7, 73.5, 72.2, 64.9, 31.9, 30.3, 29.3, 29.0, 22.8, 14.3, 6.8, 4.3. (Two peaks were overlapped.)

IR (neat) 3379, 2955, 2925, 2875, 2855, 1640, 1461, 1070, 741 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{NaO}_5\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 445.2414; Found, 445.2413.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(acetoxymethyl)-6-(octylthio)-4-((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,5-diyl diacetate (13-triAc)



Following the general procedure for triacylation, to a solution of **13** (10.4 mg, 25 μmol), DMAP (3.0 mg, 25 μmol , 1.0 eq.) and 2,4,6-collidine (0.13 mL, 0.99 mmol, 40 eq.) in CHCl_3 (2.5 mL) was added acetic anhydride (93 μL ,

0.98 mmol, 40 eq.) at room temperature. After stirred at room temperature for 23 h, the residue was purified by PTLC (hexane/AcOEt = 4:1) to give **13-triAc** (11.0 mg, 81%) as a colorless oil.

$[\alpha]_D^{22} = -31.9$ (c 1.1, CHCl_3).

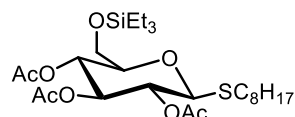
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ : 4.98 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.94 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 12.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.09 (dd, $J = 12.4, 2.7$ Hz, 1H), 3.85 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.54 (ddd, $J = 9.7, 5.0, 2.3$ Hz, 1H), 2.70–2.60 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.62–1.51 (m, 3H), 1.39–1.32 (m, 2H), 1.30–1.26 (m, 8H), 0.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.55 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ : 171.0, 169.5, 83.9, 76.3, 74.9, 72.5, 71.3, 62.8, 31.9, 29.9, 29.7, 29.3, 29.3, 29.0, 22.8, 21.4, 21.2, 20.9, 14.2, 6.8, 5.2. (One peak was overlapped.)

IR (neat) 2956, 2926, 2878, 1751, 1371, 1222, 1149, 1039, 902, 741 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{NaO}_8\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 571.2731; Found, 571.2729.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(octylthio)-6-(((triethylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate (14-triAc)



Following the general procedure for triacylation, to a solution of **14** (3.3 mg, 7.8 μmol), DMAP (0.95 mg, 7.8 μmol , 1.0 eq.) and 2,4,6-collidine (41 μL ,

0.31 mmol, 40 eq.) in CHCl₃ (0.78 mL) was added acetic anhydride (30 μL, 0.32 mmol, 41 eq.) at room temperature. After stirred at room temperature for 39 h, the residue was purified by PTLC (hexane/AcOEt = 4:1) to give **14-triAc** (1.6 mg, 37%) as a colorless oil.

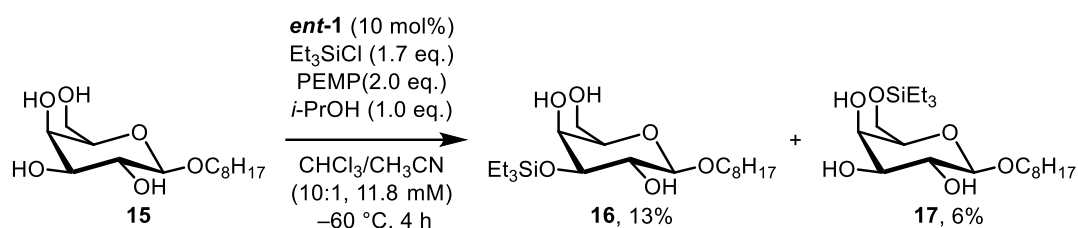
$[\alpha]_D^{22} = -20.4$ (c 0.16, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 5.20 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.03 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.73–3.66 (m, 2H), 3.57–3.52 (m, 1H), 2.73–2.59 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.36–1.26 (m, 12H), 0.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 9H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.59 (q, *J* = 7.9 Hz, 6H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 170.5, 169.6, 83.2, 79.1, 74.5, 70.2, 69.2, 62.6, 32.0, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 22.8, 20.9, 20.8, 14.2, 6.8, 4.5. (Two peaks were overlapped.)

IR (neat) 2956, 2926, 2876, 1757, 1372, 1244, 1219, 1043, 806, 743 cm⁻¹.

HRMS (ESI): calcd for C₂₆H₄₈NaO₈SSi [M+Na]⁺, 571.2731; Found, 571.2730.



Following the general procedure for site-selective silylation, *n*-octyl β-D-galactopyranoside (**15**) (20.5 mg, 70 μmol) and chlorotriethylsilane (20.0 μL, 0.12 mmol, 1.7 eq.) in CHCl₃/CH₃CN (5.4 mL/0.54 mL) were used to give **16** (3.8 mg, 13%) as a colorless oil, **17** (1.6 mg, 6%) as a colorless oil and disilylated sugars (6.0 mg, 16%).

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(hydroxymethyl)-6-(octyloxy)-4-((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,5-diol (16)

$[\alpha]_D^{20} = -8.6$ (c 0.78, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.03–3.98 (m, 1H), 3.95–3.89 (m, 1H), 3.85–3.80 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.66–3.63 (m, 1H), 3.61–3.58 (m, 1H), 3.56–3.52 (m, 1H), 3.51–3.47 (m, 1H), 2.75 (brs, 1H), 2.22 (brd, *J* = 1.8 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 9.2, 3.7 Hz, 1H), 1.64–1.58 (m, 2H), 1.35–1.26 (m, 10H), 0.99–0.95 (m, 9H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.74–0.59 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 103.2, 74.3, 72.1, 70.4, 70.3, 62.8, 31.9, 29.8, 29.5, 29.4, 26.1, 22.8, 14.3, 6.9, 5.0. (One peak was overlapped.)

IR (neat) 3441, 2953, 2927, 2876, 1459, 1107, 1081, 742 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{NaO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 429.2643; Found, 429.2645.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(octyloxy)-6-(((triethylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol
(17)

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -21.9$ (c 0.46, CHCl_3).

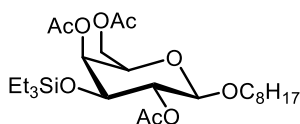
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.22 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.96–3.85 (m, 3H), 3.66–3.55 (m, 2H), 3.53–3.47 (m, 2H), 2.90 (brd, $J = 3.7$ Hz, 1H), 2.65 (brd, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.44 (brd, $J = 1.4$ Hz, 1H), 1.65–1.60 (m, 2H), 1.35–1.19 (m, 10H), 0.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.62 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 103.0, 74.4, 73.8, 72.5, 70.1, 69.2, 62.6, 32.0, 29.8, 29.5, 29.4, 26.1, 22.8, 14.3, 6.8, 4.4.

IR (neat) 3407, 2954, 2926, 2876, 1462, 1239, 1134, 1075, 814, 742 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{42}\text{NaO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 429.2643; Found, 429.2646.

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(acetoxymethyl)-6-(octyloxy)-4-(((triethylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,5-diyl diacetate (16-triAc)



Following the general procedure for triacylation, to a solution of **16** (7.8 mg, 19 μmol), DMAP (2.3 mg, 19 μmol , 1.0 eq.) and 2,4,6-collidine (101 μL , 0.77 mmol, 40 eq.) in CHCl_3 (0.96 mL) was added acetic anhydride (72.5 μL , 0.77 mmol, 40 eq.) at room temperature. After stirred at room temperature for 18 h, the residue was purified by PTLC (hexane/ $\text{AcOEt} = 3:1$) to give **16-triAc** (8.2 mg, 80%) as a colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -2.0$ (c 0.82, CHCl_3).

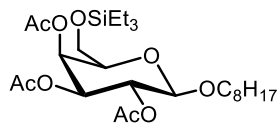
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.23 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 9.6, 8.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.17–4.09 (m, 2H), 3.89–3.78 (m, 3H), 3.42 (dt, $J = 9.6, 6.9$ Hz), 3.45–3.39 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.58–1.54 (m, 2H), 1.33–1.23 (m, 10H), 0.92 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.62–0.52 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.8, 170.5, 169.4, 101.6, 72.2, 71.2, 71.0, 70.2, 70.0, 62.4, 32.0, 29.6, 29.5, 29.4, 26.0, 22.8, 21.2, 20.9, 14.3, 6.8, 4.8.

IR (neat) 2955, 2929, 2877, 1751, 1371, 1227, 1127, 1076, 820, 743 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{NaO}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 555.2960; Found, 555.2959.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(octyloxy)-6-(((triethylsilyl)oxy)methyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate (17-triAc**)**



Following the general procedure for triacylation, to a solution of **17** (4.6 mg, 11 μ mol), DMAP (1.4 mg, 11 μ mol, 1.0 eq.) and 2,4,6-collidine (59.6 μ L, 0.45 mmol, 40 eq.) in CHCl_3 (0.57 mL) was added acetic anhydride (42.8 μ L, 0.45 mmol, 40 eq.) at room temperature. After stirred at room temperature for 12 h, the residue was purified by PTLC (hexane/AcOEt = 3:1) to give **17-triAc** (3.9 mg, 65%) as a colorless oil.

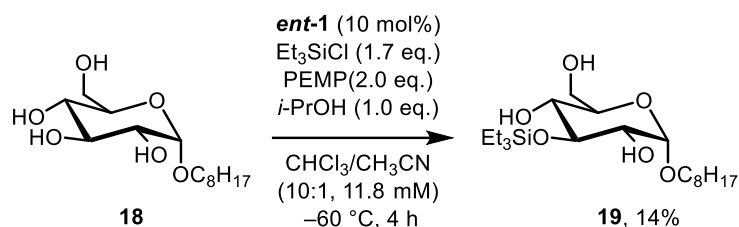
$[\alpha]_D^{21} = -18.5$ (c 0.39, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 10.3, 8.0$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 10.5, 3.7$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.89 (dt, $J = 9.6, 6.4$ Hz, 1H), 3.74–3.61 (m, 3H), 3.45 (dt, $J = 9.2, 6.9$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.59–1.52 (m, 2H), 1.33–1.20 (m, 10H), 0.94–0.86 (m, 12H), 0.59–0.53 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ : 170.4, 170.3, 169.6, 101.5, 73.7, 71.4, 70.3, 69.4, 67.3, 60.6, 32.0, 29.5, 29.4, 26.0, 22.8, 20.94, 20.92, 20.8, 14.3, 6.8, 4.3. (One peak was overlapped.)

IR (neat) 2955, 2929, 2877, 1754, 1369, 1247, 1221, 1076, 814, 735 cm^{-1} .

HRMS (ESI): calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{NaO}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 555.2960; Found, 555.2957.



Following the general procedure for site-selective silylation, *n*-octyl α -D-glucopyranoside (**18**) (20.5 mg, 70 μ mol) and chlorotriethylsilane (20.0 μ L, 0.12 mmol, 1.7 eq.) in $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{CN}$ (5.4 mL/0.54 mL) were used to give **19** (4.1 mg, 14%) as a colorless oil, and other monosilylated sugars (9.0 mg, 32%).

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(hydroxymethyl)-6-(octyloxy)-4-(((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,5-diol (19**)**

$[\alpha]_D^{21} = +81.7$ (c 0.80, CHCl_3).

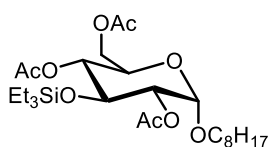
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.84 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.88–3.62 (m, 5H), 3.47–3.38 (m, 3H), 2.30 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 1.96–1.90 (m, 2H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.35–1.16 (m, 10H), 0.98 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.76–0.61 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 98.7, 72.8, 71.7, 71.0, 68.5, 62.8, 31.9, 29.8, 29.53, 29.51, 29.4, 26.3, 22.8, 14.3, 7.0, 5.4.

IR (neat) 3450, 2926, 2875, 1462, 1409, 1239, 1145, 1030, 741 cm⁻¹.

HRMS (ESI): calcd for C₂₀H₄₂NaO₆Si [M+Na]⁺, 429.2643; Found, 429.2643.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(acetoxymethyl)-6-(octyloxy)-4-((triethylsilyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-3,5-diyl diacetate (19-triAc**)**



Following the general procedure for triacylation, to a solution of **19** (8.0 mg, 20 μmol), DMAP (2.4 mg, 20 μmol, 1.0 eq.) and 2,4,6-collidine (104 μL, 0.79 mmol, 40 eq.) in CHCl₃ (0.98 mL) was added acetic anhydride (74.4 μL, 0.79 mmol, 40 eq.) at room temperature. After stirred at room temperature for 18 h,

the residue was purified by PTLC (hexane/AcOEt = 3:1) to give **19-triAc** (6.8 mg, 65%) as a colorless oil.

[α]_D²⁰ = +86.9 (c 0.68, CHCl₃).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 5.06 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.63 (dd, *J* = 9.6, 3.4 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 12.4, 2.7 Hz, 1H), 3.85 (ddd, *J* = 10.3, 4.8, 2.0 Hz, 1H), 3.63 (dt, *J* = 10.3, 6.9 Hz, 1H), 3.38 (dt, *J* = 9.6, 6.2 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.58–1.54 (m, 2H), 1.32–1.28 (m, 10H), 0.93 (t, *J* = 7.9 Hz, 9H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.63–0.54 (m, 6H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 171.0, 170.4, 169.7, 95.8, 74.5, 71.4, 70.2, 68.6, 67.6, 62.6, 31.9, 29.42, 29.37, 26.2, 22.8, 21.2, 21.0, 20.9, 14.2, 6.8, 5.2. (One peak was overlapped.)

IR (neat) 2955, 2930, 2877, 1751, 1371, 1227, 1127, 1076, 820, 743 cm⁻¹.

HRMS (ESI): calcd for C₂₆H₄₈NaO₉Si [M+Na]⁺, 555.2960; Found, 555.2959.

第三章に関する実験および物性値

第三章に関する実験及び物性値について記載する。

第四章に関する実験および物性値

第四章に関する実験及び物性値について記載する。

第五章に関する実験および物性値

第五章に関する実験及び物性値について記載する。

引用文献一覧

1. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2014; pp. 201.
2. E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6190–6191.
3. T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis*, **1996**, *9*, 1031–1069.
4. (a) S. K. Chaudhary, O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 99–102.
(b) P. Patschinski, C. Zhang, H. Zipse, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 8348–8357.
(c) P. Patschinski, H. Zipse, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 3318–3321.
5. (a) J. Mahatthananchai, A. M. Dumas, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 10954–10990.
(b) C. R. Shugrue, S. J. Miller, *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 11894–11951.
6. (a) T. Kawabata, W. Muramatsu, T. Nishio, T. Shibata, H. Schedel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12890–12895.
(b) K. Yoshida, T. Shigeta, T. Furuta, T. Kawabata, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 6981–6983.
7. (a) Y. Ueda, W. Muramatsu, K. Mishiro, T. Furuta, T. Kawabata, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8802–8805.
(b) Y. Ueda, K. Mishiro, K. Yoshida, T. Furuta, T. Kawabata, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 7850–7857.
(c) K. Yoshida, K. Mishiro, Y. Ueda, T. Shigeta, T. Furuta, T. Kawabata, *Adv. Syn. Catal.*, **2012**, *354*, 3291–3298.
(d) H. Takeuchi, K. Mishiro, Y. Ueda, Y. Fujimori, T. Furuta, T. Kawabata, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 6177–6180.
(e) Y. Ueda, T. Furuta, T. Kawabata, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 11966–11970.
(f) M. Yanagi, R. Ninomiya, Y. Ueda, T. Furuta, T. Yamada, T. Sunazuka, T. Kawabata, *Chem. Pharm. Bull.*, **2016**, *64*, 907–912.
(g) H. Takeuchi, Y. Ueda, T. Furuta, T. Kawabata, *Chem. Pharm. Bull.*, **2017**, *65*, 25–32.
(h) H. Shibayama, Y. Ueda, T. Kawabata, *Chem. Lett.*, **2020**, *49*, 182–185.
(i) 芝山啓充、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、京都大学博士論文、2019年
(j) H. Shibayama, Y. Ueda, T. Tanaka, T. Kawabata, *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 1428–1434.
(k) Y. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.*, **2021**, *69*, 931–944.
8. O. Roblesa, D. Romo, *Nat. Prod. Rep.*, **2014**, *31*, 318–334.
9. A. Varki, *Glycobiology*, **2017**, *27*, 3–49.
10. S. A. Blaszczyk, T. C. Homan, W. Tang, *Carbohydr. Res.*, **2019**, *471*, 64–77.
11. C. Kinnaert, M. Daugaard, F. Nami, M. H. Clausen, *Chem. Rev.*, **2017**, *117*, 11337–11405.

12. V. Dimakos, M. S. Taylor, *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 11457–11517.
13. J. Lawandi, S. Rocheleau, N. Moitessier, *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 6283–6319.
14. (a) M.-K. Chung, G. Orlova, J. D. Goddard, M. Schlaf, R. Harris, T. J. Beveridge, G. White, F. R. Hallett, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10508–10518.
(b) M.-K. Chung, M. Schlaf, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 18085–18092.
(c) D. Lee, M. S. Taylor, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 5409–5412.
(d) X. Sun, H. Lee, S. Lee, K. L. Tan, *Nat. Chem.*, **2013**, *5*, 790–795.
(e) T. P. Blaisdell, S. Lee, P. Kasaplar, X. Sun, K. L. Tan, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 4710–4713.
15. A. D. Worthy, X. Sun, K. L. Tan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 7321–7324.
16. R. P. Bonar-Law, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 259–271.
17. (a) M. Naiki, S. Shirakawa, K. Kon-i, Y. Kondo, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5467–5471.
(b) M. M.-Luna, B. Pölloth, F. Zott, H. Zipse, *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 6509–6515.
18. K. Yoshida, T. Furuta, T. Kawabata, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 4888–4892.
19. M. M.-Luna, P. Patschinski, H. Zipse, *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 15052–15058.
20. (a) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1097–1109.
(b) M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, R. Badorrey, M. P. López-Ram-de-Viu, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 13920–13935.
(c) Á. Enríquez-García, E. P. Kündig, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 7803–7831.
(d) M. Wang, M. Feng, B. Tang, X. Jiang, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 7147–7155.
21. (a) C. A. Lewis, A. Chiu, M. Kubryk, J. Balsells, D. Pollard, C. K. Esser, J. Murry, R. A. Reamer, K. B. Hansen, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16454–16455.
(b) C. A. Lewis, J. L. Gustafson, A. Chiu, J. Balsells, D. Pollard, J. Murry, R. A. Reamer, K. B. Hansen, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16358–16365.
(c) J. L. Gustafson, M. S. Sigman, S. J. Miller, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 2794–2797.
22. 繁田堯、基質認識型触媒を用いた遠隔位不斉誘導、京都大学博士論文、2014年
23. (a) L.-W. Xu, Y. Chen, Y. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 9456–9466.
(b) J. Seliger, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, 9358–9365.
24. (a) Y. Zhao, J. Rodrigo, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Nature*, **2006**, *443*, 67–70.
(b) Z. You, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 547–550.
(c) N. Manville, H. Alite, F. Haeffner, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Nat. Chem.*, **2013**, *5*, 768–773.
(d) X. Sun, A. D. Worthy, K. L. Tan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 8167–8171.
(e) Z. X. Giustra, K. L. Tan, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 4370–4372.

(f) K. Hyodo, S. Gandhi, M. van Gemmeren, B. List, *Synlett*, **2015**, 26, 1093–1095.

謝辞

本研究に際し、終始懇切な御指導、ご鞭撻を賜りました京都大学化学研究所名誉教授 川端 猛夫先生に心より感謝致します。川端先生が築き上げた独創的分子変換法は中身を理解すればするほど、奥が深く、魅力を感じました。だからこそ、それをさらに深化させたいという熱意をもって研究に取り組むことができました。研究の方向性について何度も思い悩みましたが、先生の卓越した経験に基づく的確な御助言があったからこそ、サイエンスとして価値ある方向に向かって研究を進めることができましたと思います。心より御礼申し上げます。

京都薬科大学 古田巧教授におかれましては、日々のセミナーを通じて、丁寧にご指導くださり、有機化学の知識を深めることができました。厚く御礼申し上げます。

本研究の大部分において、直接ご指導を賜りました京都大学化学研究所 上田善弘 助教に心より感謝の意を表します。上田先生には六年間を通して研究生活に関して多くの有意義な御助言を頂きました。先生はいつでも明るく、前向きに研究に向き合っておられました。先生のおかげで最後までポジティブに研究を進めることができました。心より感謝申し上げます。

本研究に関して貴重な御助言を賜りました名城大学 吉田 圭佑助教に深く御礼申し上げます。先生には四回生次の短い間でしたが、研究の基礎を徹底的に教えて頂きました。

北海道大学 森崎 一宏 助教におかれましては、多くの御助言を賜り、研究を飛躍させることができました。限られた時間の中で数多くの研究成果を挙げる先生の姿勢は、マイペースに研究していた私の研究に対する価値観を大きく変えました。深く感謝致します。

また、本論文を御精読賜りました京都大学薬学研究科 高須 清誠 教授、京都大学薬学研究科 竹本 佳司 教授、ならびに京都大学薬学研究科 大野 浩章 教授に御礼申し上げます。

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京都大学化学研究所 大嶺 恭子氏、ならびに質量分析測定を行って頂きました京都大学化学研究所 藤橋 明子氏に感謝致します。

実りのある学生生活を共に送ることが出来た京都大学化学研究所精密有機合成化学分野の卒業生ならびに在学生の皆様に心より感謝致します。また、研究生活を事務方として支援頂きました京都大学化学研究所 橋本 香織氏に御礼申し上げます。

最後の一年間だけでしたが、研究室セミナーに参加させて頂きました京都大学薬学研究科薬品合成化学分野の皆様にも感謝申し上げます。

二年間に渡り、ご支援を頂きました藤多仁生奨学金の創立者である故・藤多 哲郎 名誉教授ならびにご遺族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自分の家族に心から感謝します。