

無保護 D-グルコースの位置選択的順次官能基化法に基づく
配糖体天然物の新規合成戦略

2015

竹内 裕紀

目次

略語表	iii
理論の部	
第一章 序論	1
第二章 無保護 α -ピラノースを用いる立体選択的グリコシル化法の開発	3
第一節 先行研究及び著者の研究方針	3
第二節 反応条件の最適化	8
第三節 基質適用限界の精査	9
第四節 配糖体天然物の標的志向型全合成	11
第五節 反応機構の解析	12
第一項 D-グルコースのアノマー異性体比	12
第二項 D-グルコースのアノマー異性体比と立体選択性との相関	13
第三項 ^{13}C 一次同位体効果の測定	15
第六節 糖供与体の一般性の検討	17
第七節 立体選択的マンノシル化法の開発	18
第一項 先行研究及び著者の研究方針	18
第二項 反応条件の最適化	19
第八節 結論	20
第三章 エラジタンニン類の全合成	22
第一節 先行研究及び著者の研究方針	22
第二節 Strictinin の合成戦略	25
第一項 過去の全合成例	25
第二項 逆合成解析	26
第三節 Strictinin の全合成	27
第四節 Tellimagrandin II 及び pterocarinin C の合成戦略	31
第五節 Tellimagrandin II 及び pterocarinin C の全合成	33
第六節 加水分解性タンニンの生合成経路との相関	35
第七節 結論	37
第四章 結語及び要約	38

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	45
第三章に関する実験	62
引用文献一覧	86
謝辞	92

略語表

Ac	acetyl
AN	accepting number
aq.	aqueous
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Cbz	benzyloxycarbonyl
CIP	contact ion pair
conc.	concentrated
CSA	10-camphorsulfonic acid
DCM	dichloromethane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DMAP	<i>N,N</i> -dimethylaminopyridine
DMC	2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridine
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
ESI	electrospray ionization
FAB	fast-atom bombardment
G	galloyl
h	hours
HPLC	high-performance liquid chromatography
HRMS	high-performance mass spectrometry
IAD	intramolecular aglycone delivery
IR	infrared
KIE	kinetic isotope effect
LG	leaving group
LIP	loose ion pair
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
m.p.	melting point
MSDS	material safety data sheet

NGP	neighboring group participation
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NMR	nuclear magnetic resonance
Ns	2-nitrophenylsulfonyl
Nu	nucleophile
P	promotor
Ph	phenyl
PMP	4-methoxyphenyl
<i>i</i> -Pr	isopropyl
PG	protecting group
Phth	phthaloyl
PPY	4-pyrrolidinopyridine
Py	pyridine
r.t.	room temperature
SINO	signal/noise ratio
stoich.	stoichiometric amount
TES	triethylsilyl
TIPS	triisopropylsilyl
TfOH	trifluoromethanesulfonic acid
THF	tetrahydrofuran

理論の部

第一章 序論

多くの天然有機化合物の生合成経路は洗練された合成法のひとつである。これは、数万の分子量からなる酵素が巧妙に作り出した反応場において、高度に選択的（化学、立体および位置選択的）な基質の直接変換が繰り返されるためである¹。一方、天然有機化合物の構造決定や機能化を支える全合成研究は、Corey によって確立された論理的な逆合成解析²に基づき、保護基の化学と表裏一体となって発展してきた。すなわち、基質の反応性に準拠した前駆体への逆変換を、保護基の助けを借りながら入手可能な出発物まで繰り返すことで合成戦略を考える。

1895 年、Fischer らによる糖類の保護基としてのアセトニドの利用を契機として³、一世紀強の間に保護基および保護・脱保護条件の選択肢が充実し⁴、より複雑な三次元構造を有する天然物の全合成が達成されてきた。天然有機化合物であるアルカロイド、テルペノイド、フラボノイド、サポニン及びタンニン等は医薬品のリード化合物の宝庫であり、価値の高い薬用資源として膨大な合成研究が蓄積されている。近年では、化学選択的な反応をうまく組み合わせた保護基フリー全合成など洗練された方法論が活発に研究されている⁵。しかし、配糖体天然物の合成は、他の天然物群の合成研究に比べて達成度が未だ十分でない状況にある。これは糖類が反応性の類似した複数の水酸基をもつ多官能基性化合物であり、糖関連物質の合成は化学選択性の制御だけでは太刀打ちできないことに起因する^{4b}。このため、現在の配糖体合成は、保護基の活用を繰り返す迷路のように複雑な多段階合成にならざるを得ない（**図 1.1**）。保護基は最終目的物から除去される運命にある本来不要なものであり、その使用自体が合成効率の低下を招く。こうした状況のもと、著者は糖関連物質の合成の格段の進歩を目指し、配糖体天然物の新規合成戦略の開発を研究課題とした。

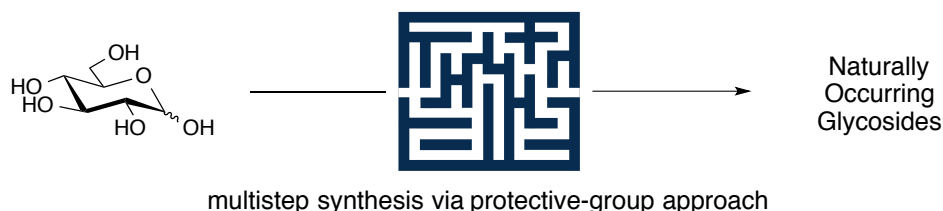
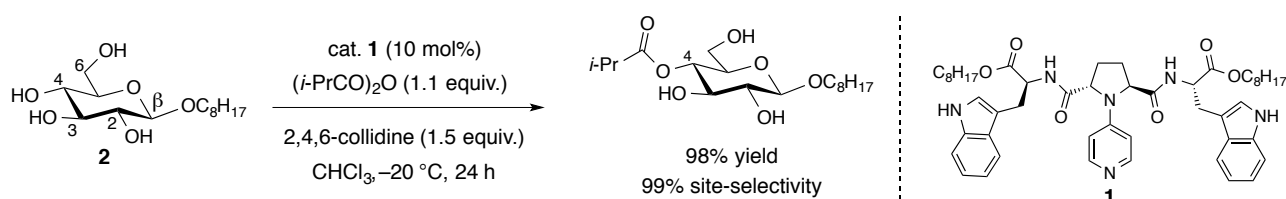


図 1.1 保護基の脱着を繰り返す従来の配糖体天然物の合成

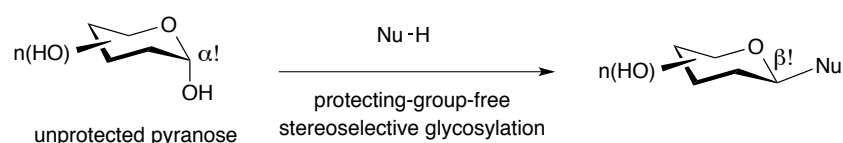
著者の所属する研究室では、触媒制御による多官能基性化合物の位置選択的官能基化に取り組んできた。触媒活性部位の遠隔位に基質認識部位を配置し、分子間相互作用に基づく反応加速性によって新たな選択性を獲得する戦略のもと、ピロリジノピリジン骨格とする求核触媒 **1** を開発した⁶。触媒 **1** はグリコシド **2** の 4 位第二級水酸基に定量的にアシル基を導入する機能が見出された（**スキーム 1.1**）⁶。本法は化学選択性の逆転と位置選択性の発現を同時に達成した高度に選択的な分子変換であり、低分子人工触媒の新たな可能性を開くものとして重要な成果である。



スキーム 1.1 グリコシド **2** の触媒的位置選択的アシル化法⁶

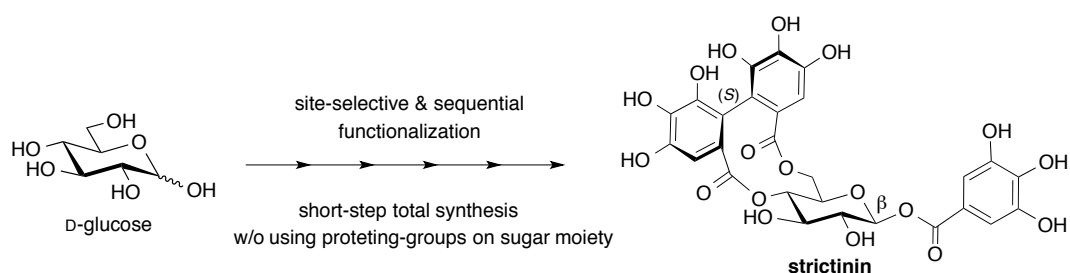
本法は官能基寛容性に優れた化学変換であることが精査されているが⁷、触媒反応の基質としてグルコースのアノマー位を保護したグリコシドを利用するという点でその活用に限制があった。グリコシドの触媒的位置選択的官能基化法をさらに実践的な糖類の合成手法へと押し上げるべく、安価に入手可能な無保護糖の連続する高選択的官能基化に基づく配糖体合成に取り組むことにした。

第二章では無保護ピラノースを糖供与体として用いる立体選択的グリコシル化法の開発に取り組んだ(スキーム 1.2)⁸。グリコシル化反応は一般にオキソニウム中間体を経由する S_N1 機構で進行するが、開発した立体選択的グリコシル化反応は、 α -D-グルコースを出発として S_N2 型機構で進行することを明らかにした。本発見はジアステレオ選択的結晶化により調製可能な α -D-グルコースのアノマー水酸基の立体化学を合成化学的に利用した初めての例であることから、天然に豊富に存在する D-グルコースの新たな活用法を提案する重要な基礎的知見である。



スキーム 1.2 無保護 α -ピラノースを用いる立体選択的グリコシル化反応の開発

第三章では配糖体天然物であるエラジタンニン類の短工程全合成に取り組んだ(スキーム 1.3)。生合成経路に見られるように高度に選択的な基質の直接変換が利用可能であれば、直線性の高い配糖体天然物の合成経路が実現できるという着想のもと、無保護 D-グルコースを出発として抗インフルエンザウイルス活性を示す strictinin⁹、抗ヘルペスウイルス活性を示す tellimagrandin II⁹ および神経保護作用を有する pterocarinin C¹⁰ の短工程全合成を達成した。開発した全合成ルートはその高い直線性に起因して、標的天然物の生合成に類似している点は興味深い。これらの成果より、無保護糖の連続する位置選択的官能基化法が効率的な配糖体合成法になり得るという結論に至った。



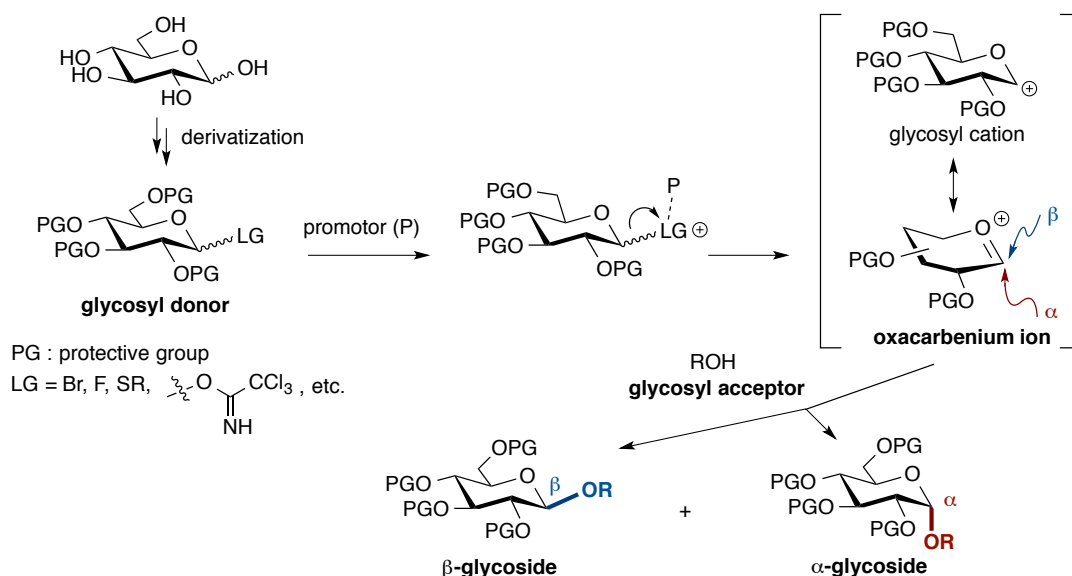
スキーム 1.3 エラジタンニン類の短工程全合成研究

以下、これらの研究について詳述する。

第二章 無保護ピラノースを用いる立体選択的グリコシル化法の開発

第一節 先行研究及び著者の研究方針

細胞表層に分布する複合糖質の生理学的意義が明らかになり、それに関連した配糖体医薬品の開発が進展するにつれ、糖関連物質の自在かつ効率的な化学合成が重要になっている¹¹。著者が研究対象とした糖類の化学合成は、構造を明確にした配糖体及び非天然型糖誘導体の供給が行える利点がある。糖類の化学合成の中でも、特にグリコシド結合の形成反応が活発に研究されてきた（スキーム 2.1）^{12,13}。一般にグリコシル化反応は、糖供与体のアノマー位に導入された脱離基を活性化し、生じたオキソカルベニウムイオンを糖受容体で捕捉する。このとき糖受容体によるオキソカルベニウム中間体の面選択によって立体異性体が生じる。グリコシドの α -体と β -体では生物活性や機能が異なるため、グリコシル化反応では立体選択性の制御が必須となる。



スキーム 2.1 一般的な化学的グリコシル化法

代表的な立体選択的グリコシル化の方法論を 図 2.1 に示す^{12,13}。汎用性の高い方法として、糖の 2 位水酸基のアシル系保護基による隣接基関与 (NGP) がある (図 2.1A)。オキソカルベニウム中間体に 2 位アシル系保護基が隣接基関与したアシルオキソニウム中間体に対して、求核剤が β 面から攻撃すると β -選択的グリコシル化が行える。また、マンノース型 1,2-*cis* グリコシドを形成する方法として、分子内でアグリコンを転位させる手法 (IAD) がある (図 2.1B)¹⁴。混合アセタール等でアグリコンを一時的に糖供与体に架橋し、活性剤によるアノマー位の脱離基の解離とともに、アグリコンが分子内で立体選択的に転位する仕組みを利用する。一方で、反応条件による立体制御法として溶媒効果も有効である。直線性の高い配位性溶媒であるニトリル系溶媒中、低温でオキソカルベニウム中間体を発生させると、 α -ニトリニウム種を経由し、糖受容体の接近を β 面に制限することができる (図 2.1C)¹⁵。また、エーテル系溶媒中では、反応溶媒がオキソカルベニウム中間体に β 面から配位し、 α 面から糖受容体が求核攻撃する例が知られている (図 2.1D)¹⁶。また、限られた基質であるが $\text{S}_{\text{N}}2$ 型の立体選択的グリコシル化反応も報告されている (図 2.1E)¹⁷。

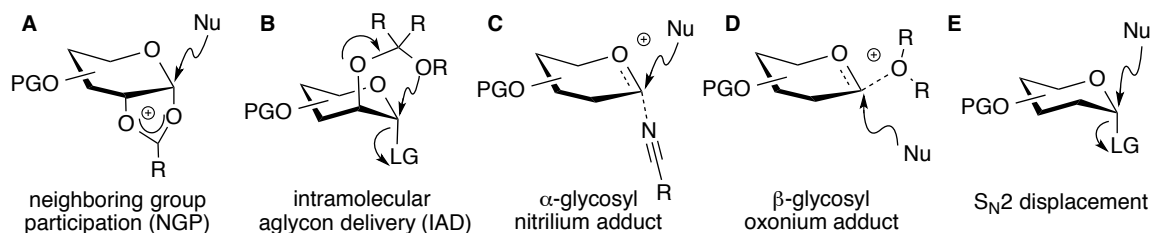
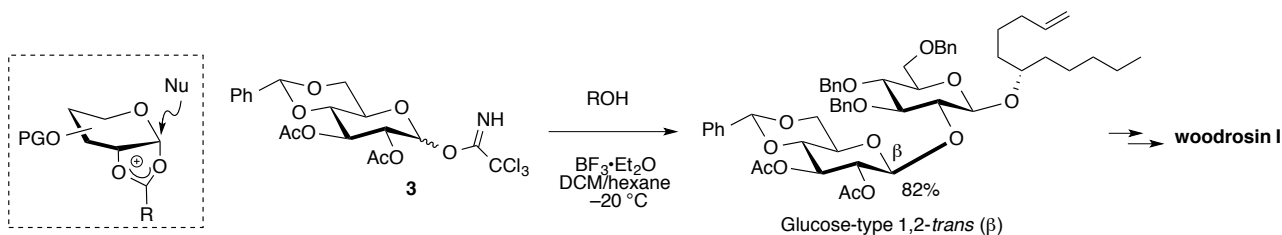
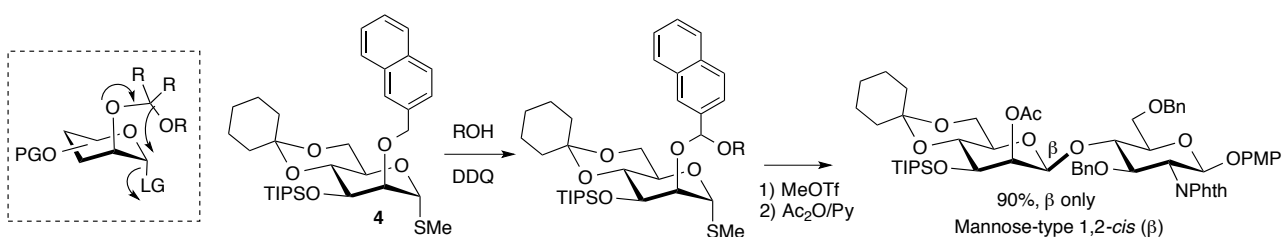


図 2.1 代表的な立体選択的グリコシド結合形成法

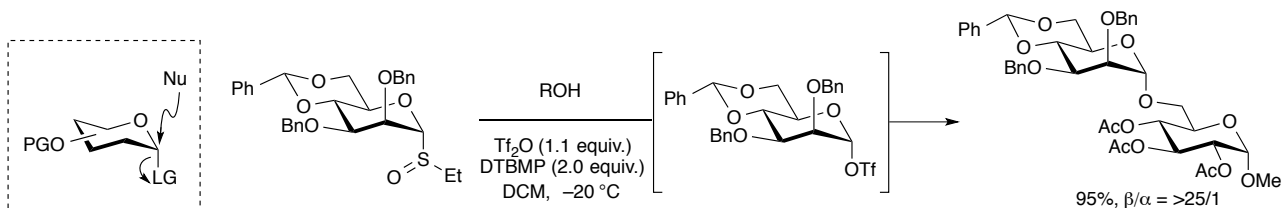
例えば 2002 年、Fürstner らは woodrosin I の全合成に際して、グルコースの 2 位水酸基をアセチル保護したトリクロロアセトイミダート **3** を糖供与体とし、隣接基関与を利用した β-選択的グリコシル化反応を報告した (スキーム 2.2)¹⁸。2008 年、Ito らはマンノースの 2 位水酸基にナフチルメチル基を有するチオグリコシド **4** を糖供与体として、分子内アグリコン転位を利用して 1,2-*cis* グリコシル結合を形成した (スキーム 2.3)¹⁹。また、1997 年 Crich らは低温で発生させた α-トリフラート体に対し、糖受容体を β 面から求核置換させることで β-グリコシドを形成できることを報告した (スキーム 2.4)。



スキーム 2.2 Fürstner らの NPG 法 (図 2.1A) を用いた糖鎖合成例¹⁸



スキーム 2.3 Ito らの IAD 法 (図 2.1B) を用いた糖鎖合成例^{19a}



スキーム 2.4 Crich らの S_N2 型 (図 2.1E) 糖鎖合成例^{17b}

現在までに多くの立体選択的グリコシル化反応が開発され、グリコシル結合の自在な構築が可能になっている。しかしながら、糖がポリオール化合物であるという性質上、複数存在する水酸基の反応性を区別する為、グリコシル化反応では保護基の使用が欠かせない（図 2.2）。また、生成するグリコシド結合の立体化学を制御するために、あらかじめ糖供与体の保護基に立体選択性発現の情報をプログラムしておくことが通例である。例えば、隣接基関与（図 2.1A）や分子内アグリコン転位（図 2.1B）による立体選択性の制御などである。このように、従来の立体選択的グリコシル化反応は、原子効率の低い化学変換となることが特徴であった。一方、糖供与体として無保護糖を使用することができれば、保護基の脱着操作を回避できる点で合成プロセスの省力化に直結する方法論となる可能性がある。

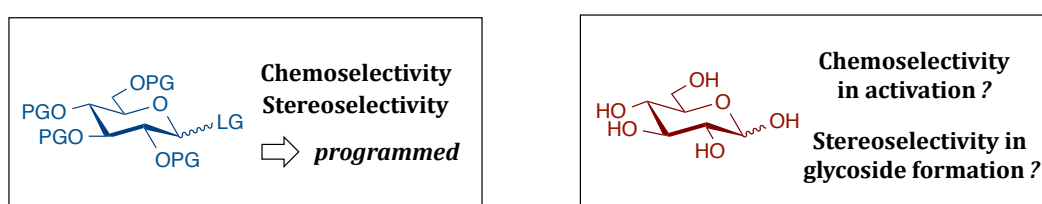


図 2.2 従来の糖供与体と無保護グルコース

無保護 D-グルコースを糖供与体としたグリコシル化反応において起こりうる反応経路の概略を以下に記した（図 2.3）。無保護グルコースのアノマー水酸基の化学選択的な活性化に成功した場合、 S_N2 機構で糖受容体が求核置換すれば糖供与体の立体化学を反転したグリコシドが生じ得る（図 2.3A）。また、 S_N1 機構で反応が進行した場合、反応中間体として接触イオン対（図 2.3B）、ルーズなイオン対（図 2.3C）及び遊離イオン（図 2.3D）が生じる可能性がある。糖供与体の立体化学を反映した接触イオン対（CIP）を求核剤で捕捉した場合、立体反転でのグリコシル化が可能となる。一方、ルーズなイオン対（LIP）または遊離イオンを経由した場合、無保護糖を用いているため保護基による隣接基関与は利用できず、立体選択性の発現は困難になる。水酸基の活性化における化学選択性及びグリコシド結合の形成における立体選択性を制御しなければならない点で、無保護糖の糖供与体としての活用は現代の有機合成化学の見地から挑戦的な課題であるといえる。

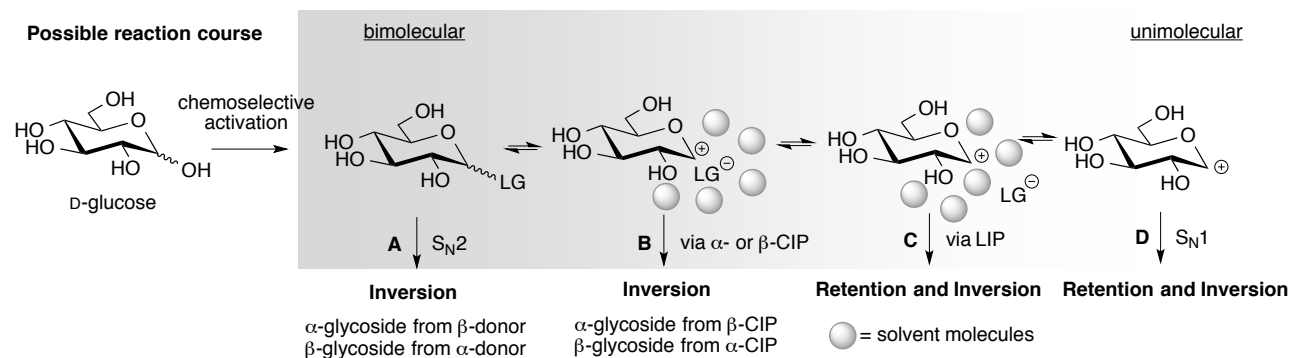


図 2.3 無保護グルコースを糖供与体とするグリコシル化反応の想定反応経路

上記のように従来のグリコシル化法の開発研究では、糖供与体の分子設計に重点が置かれてきた。糖供与体のアノマー位にはグリコシル化の工程で選択的に活性化でき、かつ単離可能な潜在的脱離基が導入されるのが通例である (図 2.4A)。一方、糖供与体の調製に多段階合成が避けられないことを問題視し、近年複数のグループによって 1-ヒドロキシ糖供与体の活性化及びグリコシド結合形成をワンポットで行う脱水縮合型グリコシル化法が活発に研究されている (図 2.4B) ²⁰。

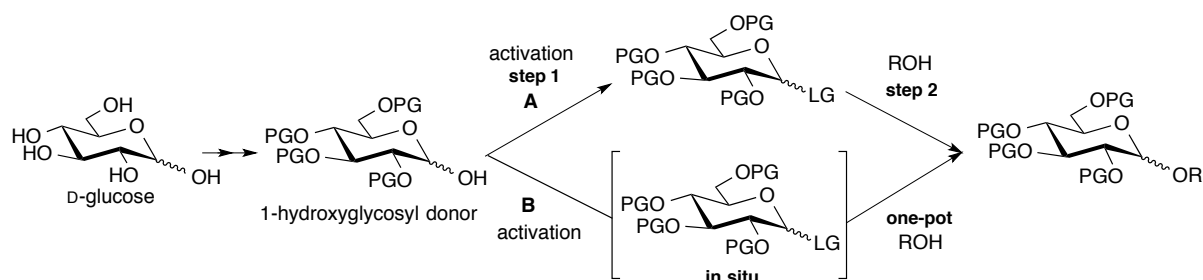
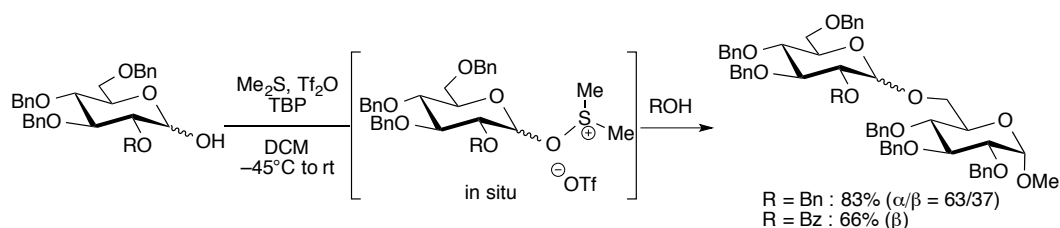


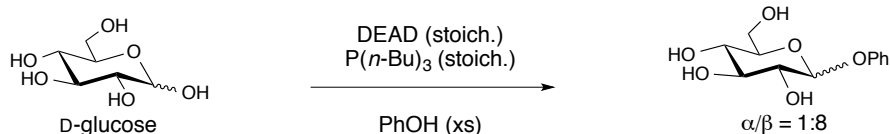
図 2.4 (A) 一般的なグリコシル化法及び (B) 脱水縮合型グリコシル化法

1997 年以降、Gin らはジアルキルスルホニウム種を用いる 1-ヒドロキシ糖供与体の in situ 活性化とつづく糖受容体のワンポットグリコシル化を報告してきた (スキーム 2.5) ²⁰。糖供与体の 2 位水酸基の保護基に隣接基関与が確認されることから、本法は S_N1 型機構で進行していることが推測される。このような脱水型グリコシル化法は、糖供与体のアノマー位へ活性化基を導入する工程、さらに糖供与体の精製操作を必要としない優れた合成法である。しかしながら、1-ヒドロキシ糖供与体には保護基が利用されている。

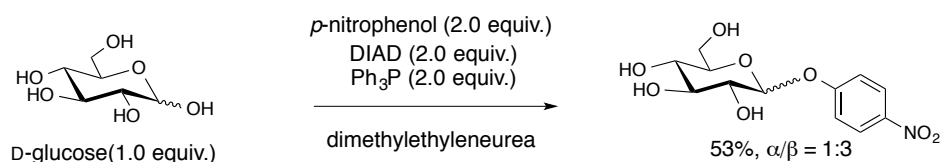


スキーム 2.5 Gin らによる脱水縮合型グリコシル化 ^{20c}

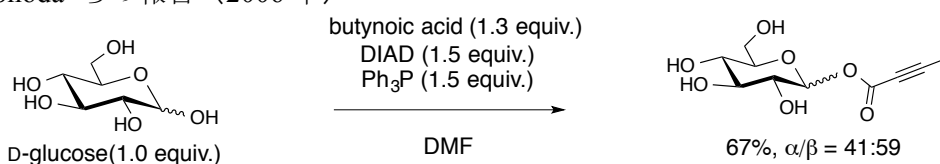
近年、環境問題に大きな関心が払われており、化学プロセスを大幅に省力化できる保護・脱保護操作の削減が望まれている。保護基を用いない直接的なグリコシル化法の実現に向け、無保護グルコースを糖供与体として用いるグリコシル化法が検討されている。1979 年、Gryniewicz らは、光延反応条件下、無保護グルコースのヘミアセタール水酸基の化学選択的活性化を経るグリコシル化法を報告した (スキーム 2.6) ²¹。Gryniewicz らの報告を皮切りとして複数のグループにより類似条件下、無保護糖を糖供与体とする一段階グリコシル化法が報告された (スキーム 2.7-2.9) ²²⁻²⁵。これらの報告では、いずれも無保護ピラノースのヘミアセタール性水酸基を化学選択的に活性化できているものの、大過剰の糖受容体が必要である、あるいは生成するグリコシドの立体選択性が低調である問題が残されていた。



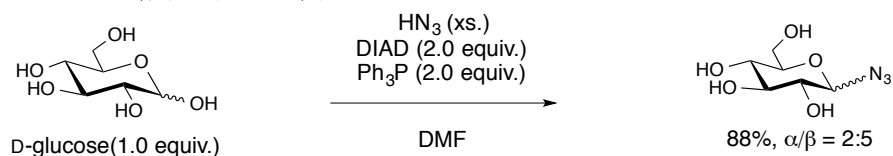
スキーム 2.6 Grynkiewicz らの報告 (1979 年) ²¹



スキーム 2.7 Shoda らの報告 (2006 年) ²²



スキーム 2.8 Besset らの報告 (2009 年) ²³



スキーム 2.9 Aime らの報告 (2010 年) ²⁴

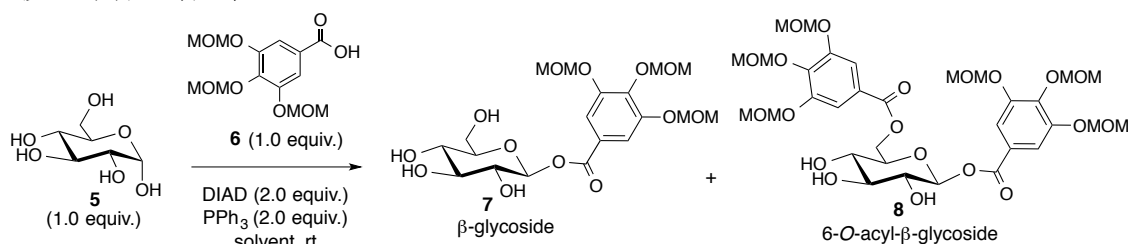
上述のように、光延反応条件下、無保護グルコースを糖供与体とする脱水縮合型グリコシル化が数例報告されているが、溶媒をはじめとする反応条件の精査が十分ではなく、立体選択性等、未だ改善の余地が残されていた。無保護糖を用いるグリコシル化の立体制御法に関する知見が不足している為、反応設計の指針が明確でなかったことが原因に挙げられる。

そこで著者は、無保護グルコースのヘミアセタール性水酸基を化学選択的に活性化できる Grynkiewicz らの条件を参考に、立体選択的一段階グリコシル化法を探索し、一般化に向けて反応機構の解明に取り組んだ。

第二節 反応条件の最適化

光延反応条件下、市販のグルコース ($\alpha/\beta=100/0$) (第五節 第一項参照) を糖供与体、MOM 保護没食子酸誘導体 **6** を糖受容体として反応条件を精査した (表 2.1)。従来のルイス酸及びブレンステッド酸触媒によるグリコシル化法^{12,13}との差別化を念頭に、酸性条件に弱い MOM オキシ基を導入した糖受容体を用いて検討した。まず、無保護グルコースの良溶媒である DMF に糖供与体 **5**、糖受容体 **6** および Ph_3P を溶かし、DIAD を 1 滴ずつ加えた結果 (およそ 1 滴/3 秒)、所望のグリコシド **7** を 60 %収率で与えたが、その立体選択性は $\alpha/\beta = 49/51$ であった (entry 1)。次に溶媒の検討を行った。光延反応の溶媒として汎用される THF 中では、低収率 (7%) ながらグリコシル化成績体 **7** が β -選択的に得られることを見出した ($\alpha/\beta = 1/99$) (entry 2)。このときの主な副生成物は所望のグリコシド **7** の第一級水酸基で光延アシル化が進行した 6-*O*-アシル- β -グリコシド **8** であった (13%)。グルコースは THF に十分に溶解しないため、反応は二層系であった。グルコースの溶解性を改善する目的で、乳鉢および超音波で事前に微細化したグルコースを用いたところ、収率が向上した (17%, $\alpha/\beta = 1/99$) (entry 3)。使用した市販のグルコースはおよそ 1 mm 程度の粒径であるが、微細化処理後のグルコースは 0.1 mm 以下になり、この操作が収率の向上およびバッチ間での再現性をもたらした (実験項参照)。1,4-ジオキサンを溶媒として用いると、中程度の収率で化合物 **7** を与えた (64%, $\alpha/\beta = 1/99$) (entry 4)。1,4-ジオキサンは THF と比べて溶媒極性パラメーター (E_T^N)²⁶では低極性となるが、水素結合の受容能 (AN)²⁶に優れることから、グルコース由来の反応中間体の溶解性が向上し、グリコシド **7** が主生成物として得られたと推測した。一方、低極性溶媒であるトルエンでは所望の生成物を与えなかった (entry 5)。さらなる条件検討の結果、安価なグルコースを 3 当量使用する条件を最適とした (78%, $\alpha/\beta = 1/99$) (entry 6)。

表 2.1 反応条件の最適化



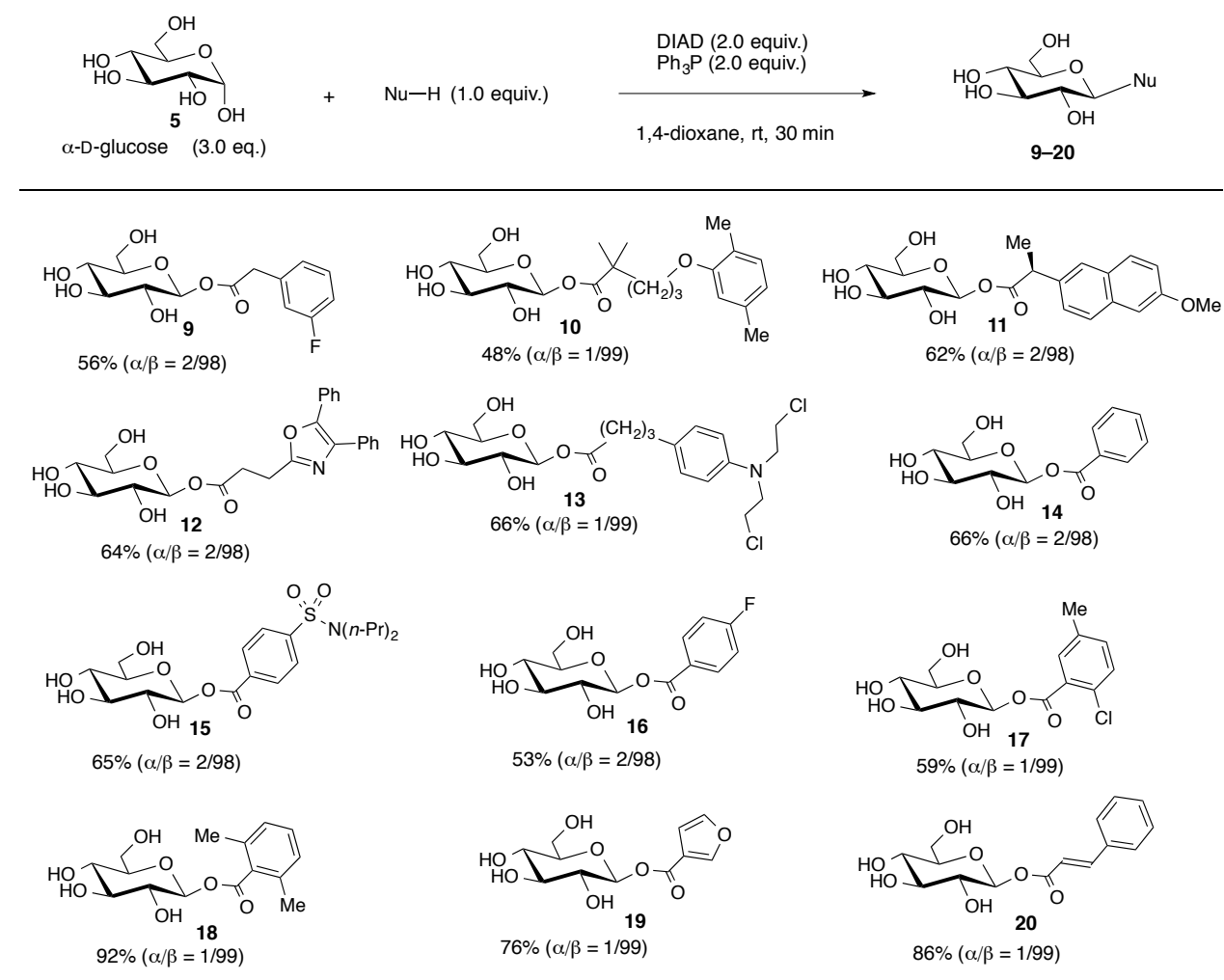
entry	solvent	E_T^N (AN) ^a	glucose (mm) ^{b,c}	time (min)	7 (%) ^d	α/β of 7	8 (%) ^d
1	DMF	0.386 (16.0)	1.0 ^e	45	60	49/51	0
2	THF	0.207 (8.0)	1.0 ^e	45	7	1/99	13
3	THF	0.207	0.1 ^f	45	17	1/99	29
4	1,4-dioxane	0.164 (10.8)	0.1 ^f	45	64	1/99	8
5	toluene	0.099 (-)	0.1 ^f	45	0	-	0
6 ^g	1,4-dioxane	0.164	0.1 ^f	30	78	1/99	0

^a E_T^N : solvent polarity parameter, AN: accepting number for hydrogen bonding. ^bDifco™ Dextrose (cat. No. 215530) from Becton Dickinson Inc. ^cApproximate size. ^dDetermined by crude ¹H NMR using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard. ^eUsed as received. ^fGlucose was ground using a mortar and ultrasound irradiation. ^gGlucose (3.0 equiv.).

第三節 基質適用限界の精査

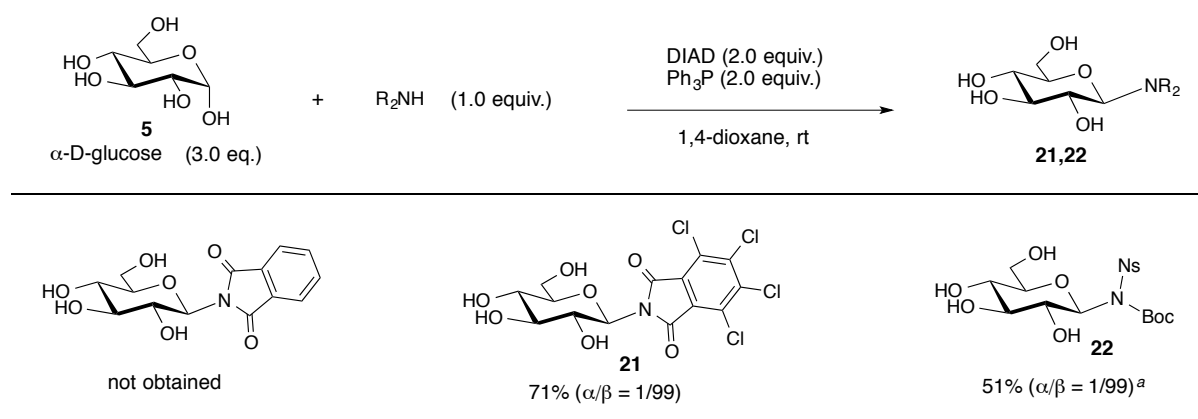
第二節で見出した最適条件を用い、糖受容体の基質適用範囲を精査した（表 2.2）。脂肪族カルボン酸を用いた場合、所望の化合物 **9–13** を中程度の収率で得ることができた。本反応は穏和な条件で立体選択的にグリコシル化できる特徴があり、カルボン酸の α -炭素上でのエピメリ化も観測されなかった（例えば生成物 **11**）。芳香族カルボン酸を糖受容体として用いた場合でも問題なく反応は進行し（**14–20**）、本法の幅広い官能基寛容性を確認した。近年、癌細胞への薬剤集積手段として、抗がん剤をピラノース付加体として利用する薬剤送達システムが検討されている²⁷。抗がん剤である chlorambucil の一段階立体選択的グリコシル化を行い化合物 **13** を得た。糖受容体の立体障害による制限を確認するべく、2,6-ジメチル安息香酸を用いたところ、予想に反して最高収率（92%）で β -選択的にグリコシド **18** を与えることを見出した。カルボン酸周辺の立体障害により、カルボン酸と光延試薬が反応して生じるカルボン酸無水物の副生が抑えられたと考察した。

表 2.2 糖受容体の適用範囲（1）



次にカルボン酸以外の糖受容体を探索した (表 2.3)。フタルイミド ($pK_a = 8.3$ in H_2O)²⁸ を糖受容体として用いた場合、所望のグリコシドはほとんど得られなかった。より酸性度の高いテトラクロロフタルイミド ($pK_a = 7.5$ in H_2O)²⁹ を用いると、71% 収率で化合物 **21** を与えた ($\alpha/\beta = 1/99$)。また、光延試薬の当量を増やすことにより 2-ニトロベンゼンスルホンアミドの Boc 体のグリコシル化に成功し、化合物 **22** を得た。(51%, $\alpha/\beta = 1/99$)。

表 2.3 糖受容体の適用範囲 (2)

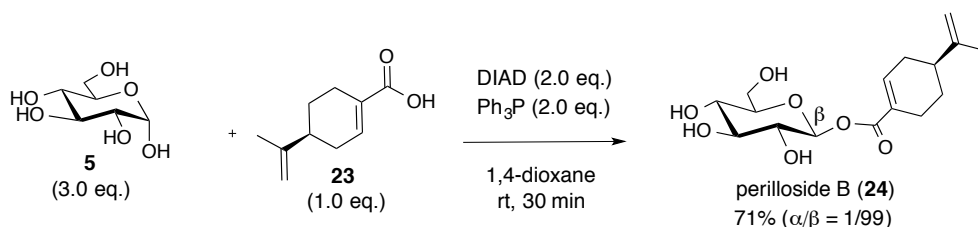


^aDIAD (4.0 equiv.), Ph_3P (4.0 equiv.) were used.

第四節 配糖体天然物の標的志向型全合成

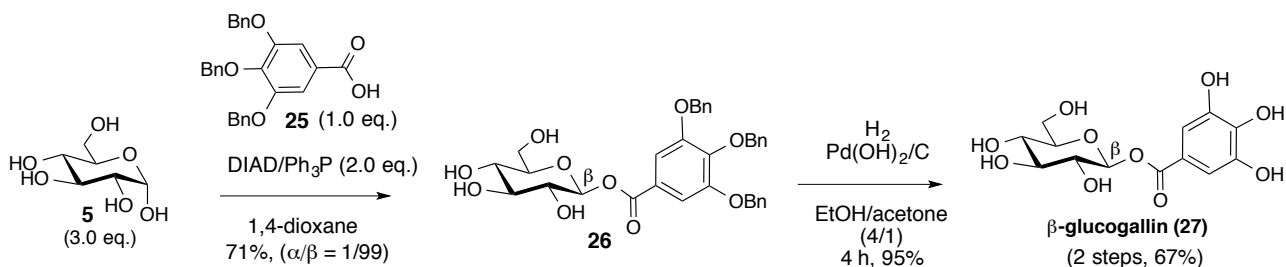
前節までに糖受容体の一般性を確認したので、本法を配糖体天然物の合成に適用することにした。植物の二次代謝産物には、アシル基を有するグリコシドが多く存在し、アシル基の構造や位置の違いが構造多様性に寄与している³⁰。糖部のアノマー位にアシル基を有する配糖体天然物も散見される。著者の見出した無保護グルコースを用いる立体選択的グリコシル化法がこれら配糖体天然物の直接的な合成手段になり得ると考えた。

Perilloside B (**24**) は 1993 年、Nakayama らによって *Perilla frutescens* から単離されたモノテルペノイド配糖体であり、ラットの水晶体でアルドース還元酵素を阻害することが報告された（スキーム 2.10）³¹。最適条件下、(*S*)-ペリル酸 (**23**) を糖受容体としてグリコシル化反応を行い、無保護グルコースから一工程で perilloside B (**24**) を合成した (71%, $\alpha/\beta = 1/99$)。



スキーム 2.10 Perilloside B (**24**) の一段階全合成

ガロタンニン類は、グルコース骨格に没食子酸がエステル結合した構造を特徴とするポリフェノール配糖体であり、抗腫瘍活性や抗ウイルス活性などを多彩な生物活性を示す。近年では、ガロタンニン類がアルツハイマー病の原因となるアミロイド β -ペプチドの集積を阻害することが報告され話題を呼んだ³²。従来のガロタンニン類の合成は、いずれも糖水酸基の保護・脱保護戦略に基づく古典的合成手法であった。著者の開発した無保護グルコースを用いる立体選択的グリコシル化法を利用することで、アルドース還元酵素阻害活性を示す β -グルコガリン (**27**)³³ をグルコースから 2 工程で合成した（スキーム 2.11）。



スキーム 2.11 β -Glucogallin (**27**) の二段階全合成

第五節 反応機構の解析

第一項 D-グルコースのアノマー異性体比

第二節で見出したグリコシル化反応は、無保護 D-グルコースから一段階、高収率でグリコシドを与えただけでなく、高い β -選択性を発現した。この β -選択性の起源に興味を持ち、反応機構解析に取り組んだ。最適溶媒である 1,4-dioxane は無保護グルコースの貧溶媒であり、反応溶液は懸濁していた。グルコースの溶解性を改善する目的で行った粉碎処理が収率の向上をもたらした（第二節 及び 実験項）。この粉碎処理の効果を定量的に評価すべく、グルコースの粒度を顕微鏡で測定した際、著者は D-グルコースの結晶が偏光性を示すことに気がついた（**図 2.5AB**）。興味深いことに、DMSO- d_6 中での ^1H NMR 測定によって、このグルコースの単結晶は α -アノマーの単一ジアステレオマーで構成されていることが判明した（**図 2.5C**）。グルコースのアノマー異性体は、温度を調節することで、それぞれ水溶液からのジアステレオ選択的結晶化により調製できることが知られている³⁴。55 °C 以下の温度では含水グルコース結晶、55–115 °Cの間では無水 α -グルコース結晶、それ以上の温度では無水 β -グルコース結晶が得られる。工業的に無水 α -グルコースは 60–80 °C で煎糖法で製造される³⁵。

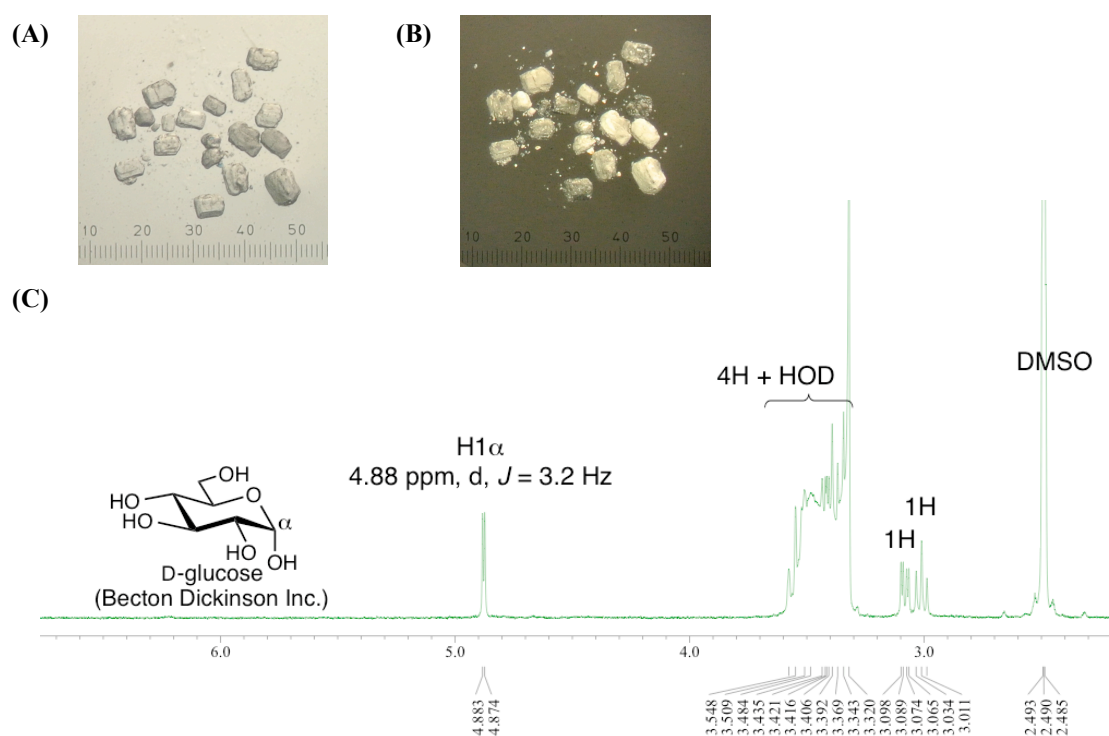


図 2.5 (A) D-グルコースの顕微鏡写真 (B) D-グルコースの偏光顕微鏡写真 (C) 使用した D-グルコースの ^1H NMR スペクトル

第二項 D-グルコースのアノマー異性体比と立体選択性との相関

第五節第一項で、使用していた D-グルコースが α -体の単一ジアステレオマーであることが判明した。出発物のアノマー位の立体配置が β -選択性発現に重要であると考え、事前に異性化させた D-グルコースを基質としてグリコシル化反応の立体選択性を精査した (表 2.4)。プロトン性極性溶媒であるメタノール溶媒中、グルコースを撹拌することで、エピメリ化した D-グルコースを調製した (図 2.6)。エピメリ化させたグルコースを最適条件に付したところ、出発物の α -体の減少に伴い、 β -選択性が減少することが分かった (entries 1–3)。また、本反応では顕著な溶媒効果が観測され、非プロトン性極性溶媒である DMF 中では、 α -D-グルコースを出発物とした場合でも α/β の混合物を与えた (entry 4)。

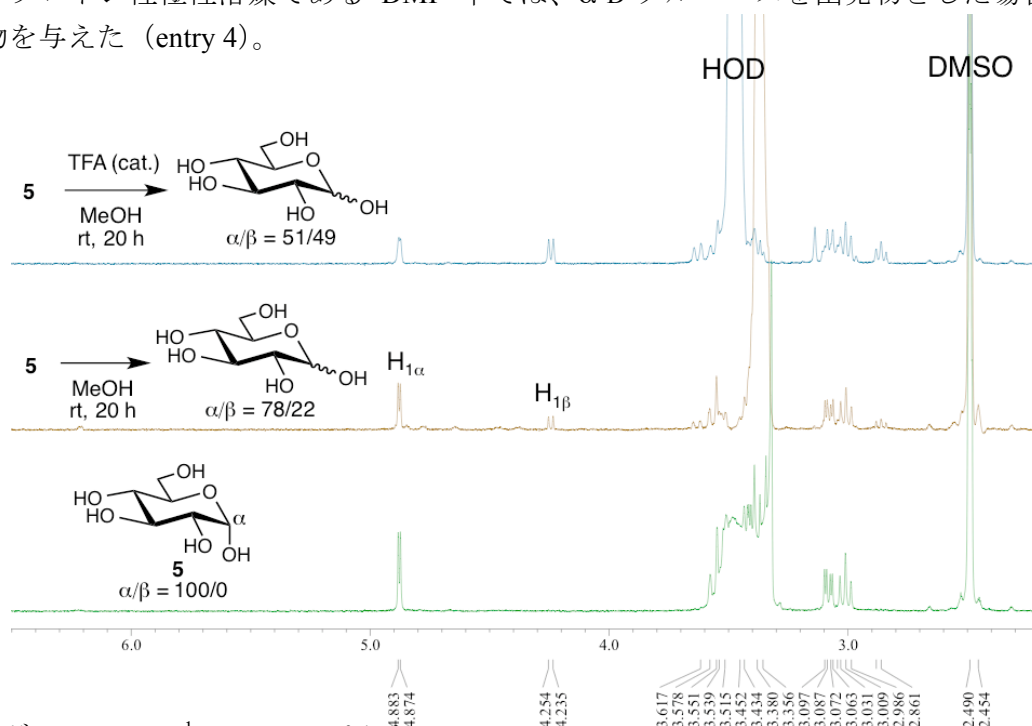
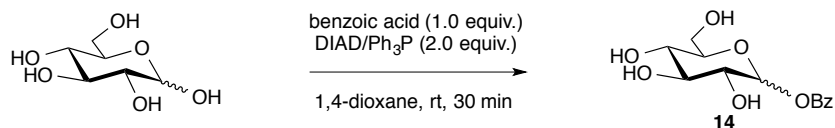


図 2.6 D-グルコースの ^1H NMR スペクトル

表 2.4 D-グルコースのアノマー異性体比が立体選択性に与える影響



	α/β ratio of D-glucose	solvent	yield of 14	α/β ratio of 14
1	100/0	1,4-dioxane	66%	2/98
2	78/22	1,4-dioxane	79%	18/82
3	51/49	1,4-dioxane	76%	38/62
4	100/0	DMF	60%	49/51

生成物の立体化学が出発物の形式的な立体反転により生じること、及び反応の立体選択性に顕著な溶媒効果が観察されることより、予想される β -選択性発現のメカニズムを **図 2.7** に記した。まず、グリコシド結合形成の前段階として α -D-グルコースが光延試薬と反応してオキシホスホニウム中間体 **28** が生じる。オキシホスホニウム中間体の生成は 5 つの水酸基の間で平衡状態にあり、求核剤との反応に対して活性化自由エネルギーが最小となるアノマー位ヘミアセタール性オキシホスホニウムで求核置換反応が進行する (Curtin-Hammett 様選択性)。 β -グリコシド結合を選択的に与える機構として、オキシホスホニウム **28** に対するアシル求核剤の S_N2 型置換反応 (**図 2.7A**)、あるいは S_N1 反応に伴って生成する α 面が塞がれた接触イオン対様化学種 **29** (α -CIP) に対する β 面選択的攻撃を考えた (**図 2.7B**)。なお、本反応には顕著な溶媒効果があり、DMF 溶媒を用いると α/β の混合物を与えた (60%, $\alpha/\beta = 49/51$)。グルコースのアノメリ化は非プロトン性極性溶媒である DMF 溶媒中で遅いことが知られているため (**表 2.5**)³⁶、本法における溶媒効果は反応様式の変化に起因するものと考えた。すなわち、高極性溶媒中では中間体として生じるイオンの安定化効果が有利となり、遷移状態で中性化学種となる S_N2 機構に比べて S_N1 機構による求核置換反応が優先したと考えられる。さらに、ルーズなイオン対様化学種 **30** (LIP) を経由したため、DMF 溶媒中では α/β の混合物を与えたと推測した (**図 2.7C**)。

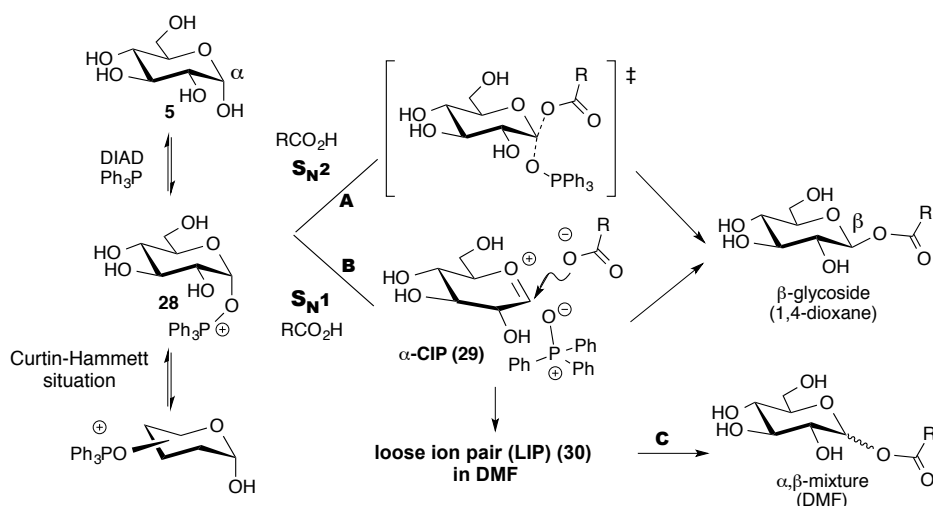


図 2.7 予想反応機構

表 2.5 Moshy らによる α -D-グルコースの異性化度³⁶

time (min)	water		DMF		DMSO	
	α (%) ^a	β (%) ^a	α (%) ^a	β (%) ^a	α (%) ^a	β (%) ^a
1	90.5	9.5	98.7	1.3	98.3	1.7
15	71.0	29.0	98.3	1.7	98.3	1.7
30	60.0	40.0	98.6	1.4	96.2	3.8
60	49.0	51.0	-	-	96.5	3.5
210	-	-	97.6	2.4	-	-
16 (h)	-	-	-	-	96.2	3.8

^aThe anomeric ratio of D-glucose was determined by gas chromatography.

第三項 ^{13}C 一次同位体効果の測定

前項までに β -グリコシドを選択的に与える機構として、系中で生じたヘミアセタール性 α -オキシホスホニウム中間体に対する糖受容体の $\text{S}_{\text{N}}2$ 型置換反応 (図 2.7A)、あるいは $\text{S}_{\text{N}}1$ 反応に伴って生じる α 面が塞がれた CIP に対する糖受容体の β 面選択的攻撃を推測した (図 2.7B)。グリコシル化反応における遷移状態を実験化学的に明らかにするため、アノマー炭素での速度論的同位体効果³⁷を測定した (表 2.6)。いくつかのグリコシダーゼによる糖加水分解反応および化学的グリコシル化反応の反応機構解析では、アノマー炭素の一次同位体効果が利用されている³⁸⁻⁴¹。先行研究により、 $\text{S}_{\text{N}}1$ 型のグリコシル化反応ではアノマー炭素の α 一次同位体効果が 1.01 より小さく ($\text{KIE} \leq 1.01$)、 $\text{S}_{\text{N}}2$ 型であれば、1.02–1.06 の間の値として観測される ($\text{KIE} = 1.02\text{--}1.06$) ことが報告されている³⁸。著者の開発したグリコシル化反応では、糖供与体として α -アノマーを用いることが鍵であるため、市販品として手に入る α -D-グルコースを用い、天然存在量の ^{13}C を利用してアノマー炭素における速度論的同位体効果を測定した。 ^{13}C 一次同位体効果の値は式 (1) から算出した⁴²。なお、変換率 F は生成物 **14** の ^1H NMR 収率として算出した。いずれのエントリーでも、グルコースに由来する副生成物は観測されず、化合物 **14** のみを与えた。 R_0 及び R_p はアノマー炭素における ^{13}C 同位体濃度である。グルコシル化反応における同位体効果が最小であると予想される C(4) 炭素を内部標準とし³⁹、 ^{13}C の定量 NMR 測定から同位体濃度を実測した (実験項参照)。

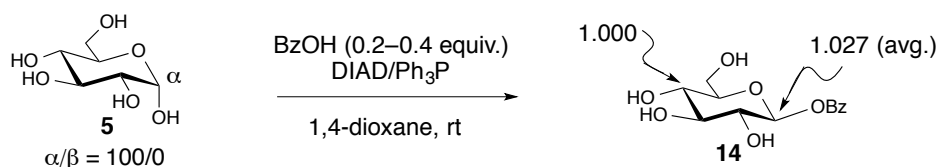
$$\text{KIE} = \ln(1-F)/\ln[1-(FR_p/R_0)] = k_{12}/k_{13} \quad \text{式 (1)}$$

F : 出発物の変換率

R_0 : 出発物のアノマー炭素における ^{13}C 同位体濃度

R_p : 生成物のアノマー炭素における ^{13}C 同位体濃度

表 2.6 アノマー炭素の ^{13}C 一次同位体効果



Entry	BzOH (equiv.)	Conversion (%) ^a	α/β	KIE (298 K)
1	0.2	14.6	1/99	1.026
2	0.2	16.6	1/99	1.024
3	0.4	25.7	1/99	1.030

^aDetermined by crude ^1H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

高分解能 NMR 装置 (800MHz) 及びクライオプローブの利用により、定量 NMR 測定の精度の指標になるシグナルノイズ比は良好な値を示した (1863–2658)。三回の ^{13}C 定量測定の結果の平均値から、アノマー炭素の同位体効果を 1.027 と算出した。実測した KIE 値が上述の $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応の KIE (1.02–1.06) の下限近くに該当することから、本グリコシル化反応はイオン性を帯びた $\text{S}_{\text{N}}2$ 型の遷移状態を経由していることが明らかとなった (図 2.8)。

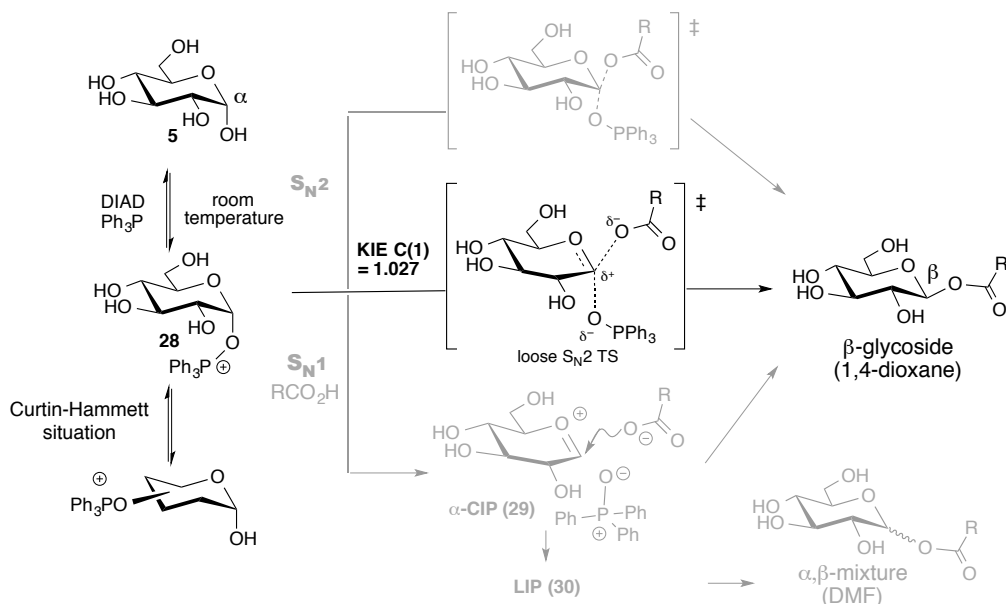


図 2.8 予想遷移状態

グリコシル化反応は、一般にオキソニウム中間体を経由する $\text{S}_{\text{N}}1$ 機構で進行するが、本法は $\text{S}_{\text{N}}2$ 型機構で進行することが判明した。 $\text{S}_{\text{N}}2$ 型のグリコシル化反応は、複数のグループにより、隣接基関与が利用できない場合の β -選択的グリコシド結合形成法として開発されてきた^{18,43}。従来法では、適切に設計した糖供与体から、極低温条件で α -トリフレートや α -トシレートを調製することが必須であるのに対し、本法の無保護 α -D-グルコースを直接用いる点、ならびに室温で β -選択的なグリコシド結合を形成できる点は特記に値する。

第六節 糖供与体の一般性の検討

第五節で反応機構を解明したので、無保護 α -ピラノースを用いる S_N2 型 β -選択的グリコシル化法の一般性拡大を目指し、糖供与体の探索を行った。まず、DMSO- d_6 中での ^1H NMR 測定により市販の D-キシロース (**31**) が α -体の単一ジアステレオマーとして存在することを確認した (図 2.9)。本研究で使用した D-グルコース (Becton Dickinson Inc. または nacalai tesque) 及び D-キシロース (TCI) の研究試薬のラベルにはアノマー異性体比に関する表記がなかった。これらの無保護ピラノースのアノマー異性体に注意が向けられなかった理由として、ピラノースのアノマー水酸基が、良溶媒であるプロトン性極性溶媒で容易にエピメリ化すること、及びグリコシル化反応が一般的にオキソカルベニウム種を経由して進行することが推測される。

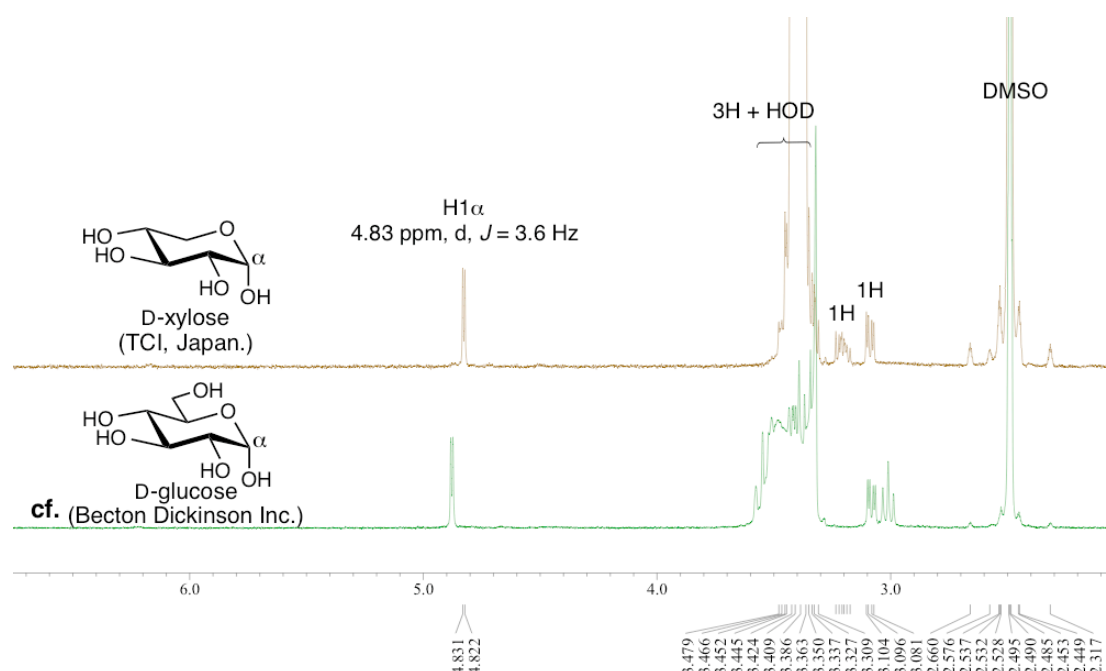
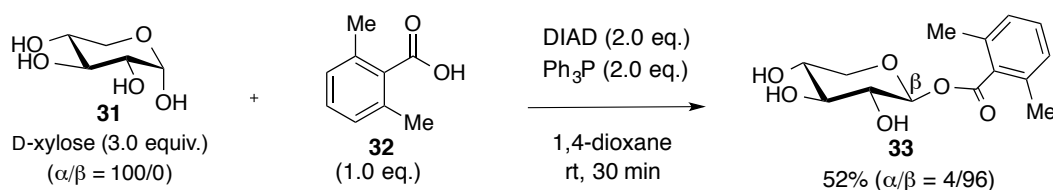


図 2.9 D-キシロースの ^1H NMR スペクトル

第二節で見出した最適条件下、**31** を糖供与体、2,6-ジメチル安息香酸 (**32**) を糖受容体として用いると、52%収率で β -選択的に所望のグリコシド **33** を得た ($\alpha/\beta = 4/96$) (スキーム 2.12)。この知見は、本法が無保護 α -ピラノースを糖供与体として用いる 1,2-*trans* 型 β -選択的グリコシル化に広く適用できる可能性を示唆している。



スキーム 2.12 D-キシロースを糖供与体とする β -選択的グリコシル化

第七節 立体選択的マンノシル化法の開発

第一項 先行研究及び著者の研究方針

前節までに無保護 α -ピラノースを利用するグルコース型 1,2-*trans* グリコシドの構築法を開発した。一方、マンノース型 1,2-*cis* グリコシド結合は、ピラノース環 2 位アキシアル官能基の立体障害およびマンノース型 1,2-*trans* 配置を優先するアノマー効果により立体選択的構築が困難であるという特徴がある¹³。この問題点の克服は、有機合成化学的見地からも意義のある課題である。これまでに開発されてきた β -マンノシド合成のアプローチを **図 2.10** に示した。糖供与体の保護基に工夫を凝らした分子内アグリコン転位 (**図 2.10A**)²⁰ や S_N2 型マンノシル化法 (**図 2.10B**)¹⁸ が報告されている。また、 β -グリコシド (**図 2.10C**)⁴⁴ や 2-ケト- β -グリコシド (**図 2.10D**)⁴⁵ を β -マンノシドに変換するグリコシル化後修飾も広く利用されている。いずれのアプローチも保護基の利用が欠かせない多段階合成であり、 β -マンノシド合成は原子効率の低い化学変換である特徴がある。

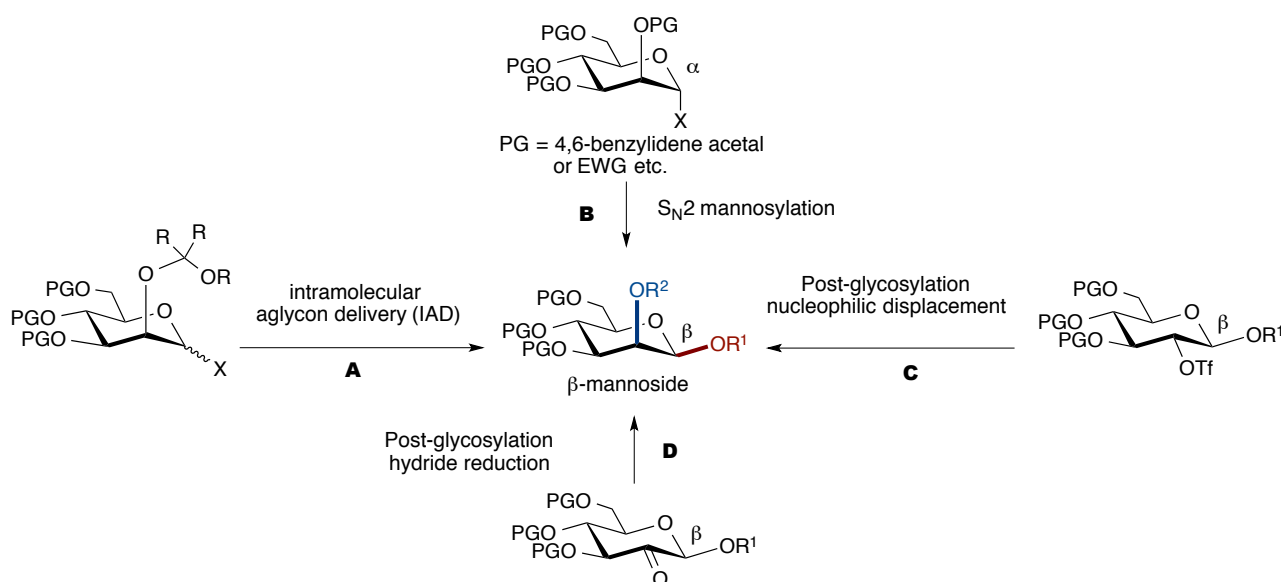
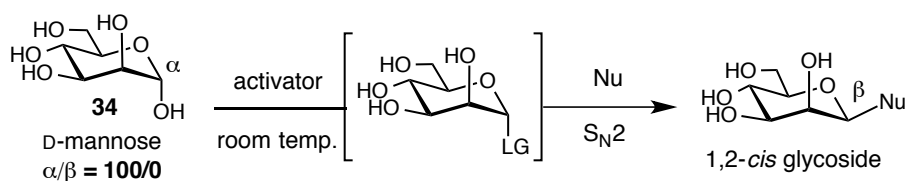


図 2.10 代表的な β -選択的マンノシド合成法

前節までの無保護 D-グルコースを用いるグリコシル化反応では、 α -アノマーを出発とし S_N2 型置換反応を設計することで β -選択性を達成した。そこで、糖供与体を α -D-マンノースに展開すれば、構築が難しい 1,2-*cis* グリコシドの直接的な新規合成法の開発につながると考えた (**スキーム 2.13**)。

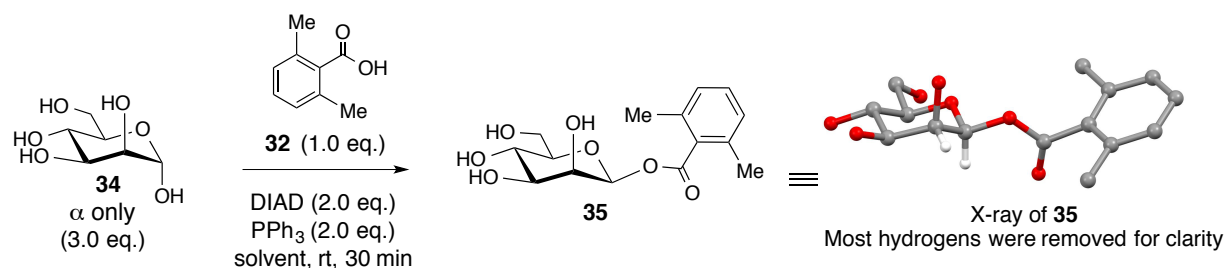


スキーム 2.13 無保護マンノースを糖供与体とする反応設計

第二項 反応条件の最適化

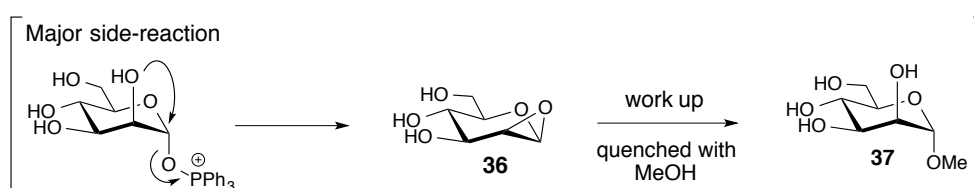
第二節で見出した最適条件下、 α -D-マンノース (**34**) を糖供与体、2,6-ジメチル安息香酸 (**32**) を糖受容体としてグリコシル化反応を行ったところ (表 2.7)、中程度の収率で所望のマンノシド **35** を β -選択的に与えた (46%, $\alpha/\beta = 13/87$) (entry 1)。得られた主生成物の立体配置は X 線結晶構造解析により決定した。反応濃度を 0.06 M にした場合、54%収率で β -マンノシド **35** を得た (entry 2)。本反応の副生成物として α -メチルグリコシド **37** を確認した。化合物 **37** はおそらく、1,2- β -エポキシ中間体 **36** に対し、クエンチで用いたメタノールがアノマー位で攻撃して二重反転した生成物であると推測される。次に溶媒効果を検討した。THF 溶媒では 1,4-dioxane 溶媒の場合と同程度の β -選択性が発現したが、低収率であった (27%)。これは光延条件下での α -D-グルコースを糖供与体として用いるグリコシル化反応と同じ傾向であった (第二節)。アセトンや 1,4-ジオキサン/トルエン混合溶媒系を用いた場合の立体選択性は低調であった (entries 4 and 5)。基質 **34** の 2 位アキシアル水酸基の隣接基関与による副反応の併発のため、収率および立体選択性に改善の余地があるが、本法は無保護マンノースを用いる最も効率的な β -マンノシル化法になり得る可能性がある。

表 2.7 反応条件の最適化



entry	solvent	conc. (M)	35 (%) ^a	α/β (¹ H NMR)	byproduct
1	1,4-dioxane	0.03	46	13/87	
2	1,4-dioxane	0.06	54	14/86	37 (24%)
3	THF	0.03	27	12/88	
4	acetone	0.03	28	43/57	
5	1,4-dioxane/toluene (4/1)	0.03	37	23/77	

^aDetermined by crude ¹H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.



第八節 結論

無保護 α -D-グルコースを用いる一段階 β -選択的グリコシル化法を開発し、広範な基質一般性を確認した。また、糖供与体の一般性を探索した結果 α -D-キシロース及び α -D-マンノースを用いる高 β -選択的グリコシル化法の開発に至った。本法は多様な分子の一段階立体選択的グリコシル化法への展開が期待でき、新規材料や糖関連医薬品の開発、糖鎖の生物学的意義の解明等に貢献できる可能性がある。また反応機構解析に取り組んだ結果、無保護ピラノースの α -アノマーを S_N2 型求核置換反応によって β -グリコシドへ変換できたことを明らかにした。今後、容易に入手可能な無保護 α -ピラノースに着目した立体選択的グリコシル化反応の発展が期待される。

第三章 エラジタンニン類の全合成

第一節 先行研究及び著者の研究方針

植物の二次代謝産物には、アルカロイド、テルペノイド、フラボノイド、サポニン及びタンニンなどがあるが、このうちタンニンはタンパク質や多糖類、重金属などと強い親和性をもつ化合物の総称である。タンニンの語源は皮なめし (tanning) に用いられてきたことに由来する。1970 年代まではタンニンの化学構造は厳密には決定されておらず、五倍子または没食子等の白膠木の虫こぶから抽出された混合物 (タンニン酸) として知られていた。1976 年、奥田らによって、整腸・止瀉作用で知られる和漢薬ゲンノショウコからゲラニイン (38) が単離・構造決定された (図 3.1)⁴⁶。

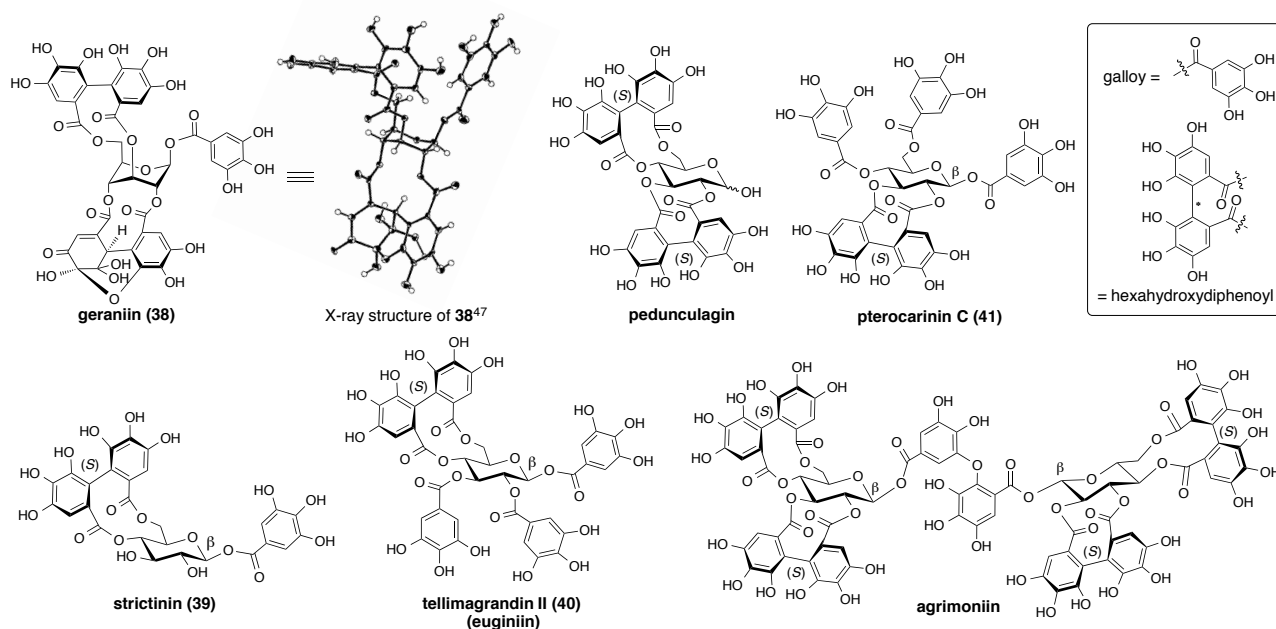


図 3.1 Geraniin (38) 及び代表的なエラジタンニン類

ゲラニイン (38) は数少ない結晶性エラジタンニンであり、当時、植物から単一化合物として抽出できたことが構造決定につながった。1998 年、Dauter らにより 38 の結晶構造が X 線解析され、その構造の正しさが裏付けられた⁴⁷。エラジタンニン類は D-グルコースの糖水酸基に没食子酸がエステル結合した構造を基本とし、さらにガロイル基が酸化的に二量化したヘキサヒドロキシジフェノイル (HHDP) 基を特徴とするポリフェノール配糖体である⁴⁸。エラジタンニン類はさらに、HHDP 基の酸化や分子間での酸化的二量化によって多量体を形成するなど、構造的多様性を獲得する⁴⁸。奥田らのゲラニインの構造決定を契機として、現在までに 1000 種を優に超えるエラジタンニン類が構造決定され、魅力的な生物活性も報告され続けている。著者は、このエラジタンニンが形成する構造多様性が、多彩な生物活性を生み出すことに興味をもち、そのユニークな分子構造の効率的かつ網羅的な合成に挑戦することにした。

近年、糖類の位置選択的官能基化に関する研究が活発に展開されている⁴⁹。所属研究室では、2007年、独自に有機分子触媒 **1** を開発し、グリコシド **2** の 4 位第二級水酸基選択的なアシル化反応を開発した (図 3.2A)⁶。また、本反応の官能基寛容性を精査し、様々な官能基共存下でも触媒 **1** が D-グリコシド構造を精密に認識することを明らかにしている (図 3.2B)⁷。グリコシドの位置選択的官能基化法は充実を見せ始めているが⁴⁹、位置選択的官能基化の手法を有用物質の全合成研究に応用した例は未だ限られている (図 3.2C)⁵⁰。

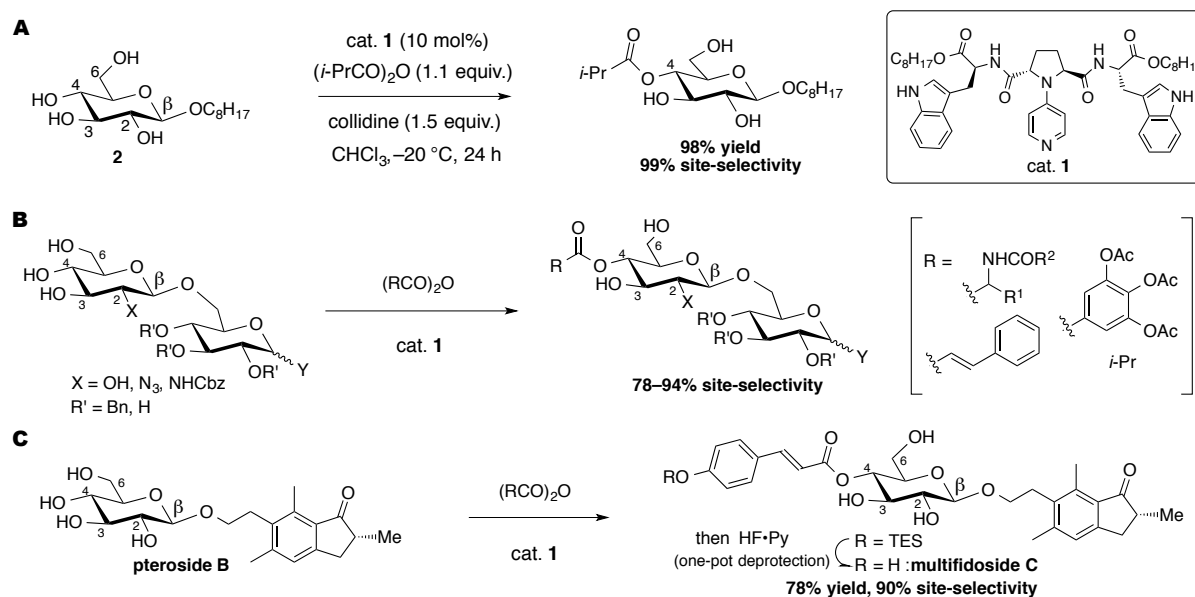


図 3.2 所属研究室で開発した糖類の位置選択的官能基化法

エラジタンニン類の合成戦略として、官能基化を行う位置情報の合成経路へのプログラム化を立案した (図 3.3)。すなわち、無保護グルコースに任意の置換基をもつガロイル基を順次位置選択的に導入していくことで、原理的にはひとつの合成スキーム (5 工程) で任意の 5 種のガロイル基を組み合わせたペンタアシルグルコース誘導体 **42** を迅速に供給できる。この方法により、保護基の使用に起因する原子効率や工程数等の問題点を回避できると考えた。グルコースの位置選択的官能基化には、高度な選択性の制御が必要とされるが、鍵工程として化学選択性の逆転を伴った位置選択性を発現できる触媒 **1** を利用する⁶。ペンタアシルグルコースの更なる酸化反応を組み合わせることでエラジタンニンの構造多様性を一挙に構築できると考えた。

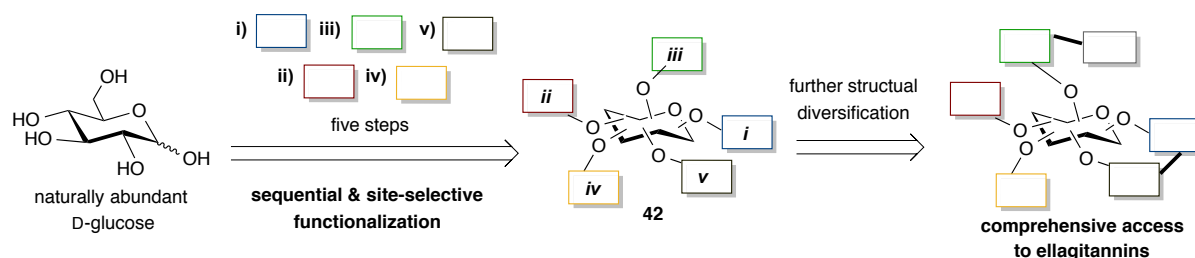


図 3.3 ペンタアシルグルコシド **42** のプログラム合成及びエラジタンニンの包括的合成計画

テリマグランジン II の生合成経路は解明されており、銅を中心金属とするラッカーゼ型酵素 (EC 1.10.3.2) によって β -pentagalloylglucose が酸化され HHDP 基が生じる (図 3.4)⁵¹。一方、複数のグループによってエラジタンニン類の全合成研究における HHDP 基の合成が検討されている (図 3.5)。主に、アリールハライドの分子内還元的二量化 (図 3.5A)⁵²、光学活性ジフェン酸の縮合 (図 3.5B)⁵³、フェノールの分子内酸化的二量化 (図 3.5C)⁵⁴ に分類できる。光学活性ジフェン酸のダブルエステル化に基づく HHDP 基構築法は、軸性不斉を規定した構造を合成できる利点がある (図 3.5B)。グルコース骨格上でのカップリング反応では、糖骨格による不斉誘起により天然物に多く見られる *S* 体の HHDP 基がジアステレオ選択的に形成される特性がある。よって、天然に稀に存在する *R* 体の HHDP 構造を供給できるダブルエステル化法は、天然物の構造決定および多様性志向型の合成戦略として欠かせないアプローチである。また、Feldman らによるフェノールの酸化的二量化に基づく HHDP 基の構築は、生合成を模倣した原子効率に優れた方法論である (図 3.5C)。しかしながら、カップリング前駆体として非対称フェノールを用いていたため、位置異性体のカップリング混合物を与えるという合成上の問題点を抱えていた。この問題点は後年、Yamada らによって克服されている (第二節 スキーム 3.1)⁵⁵。

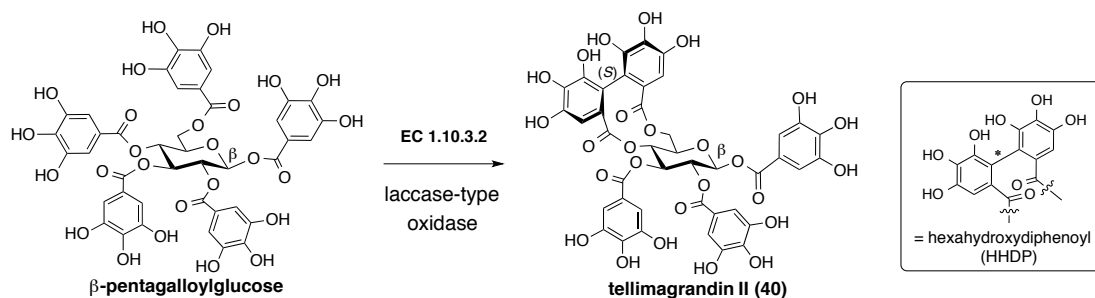


図 3.4 HHDP 基の生合成機構⁵¹

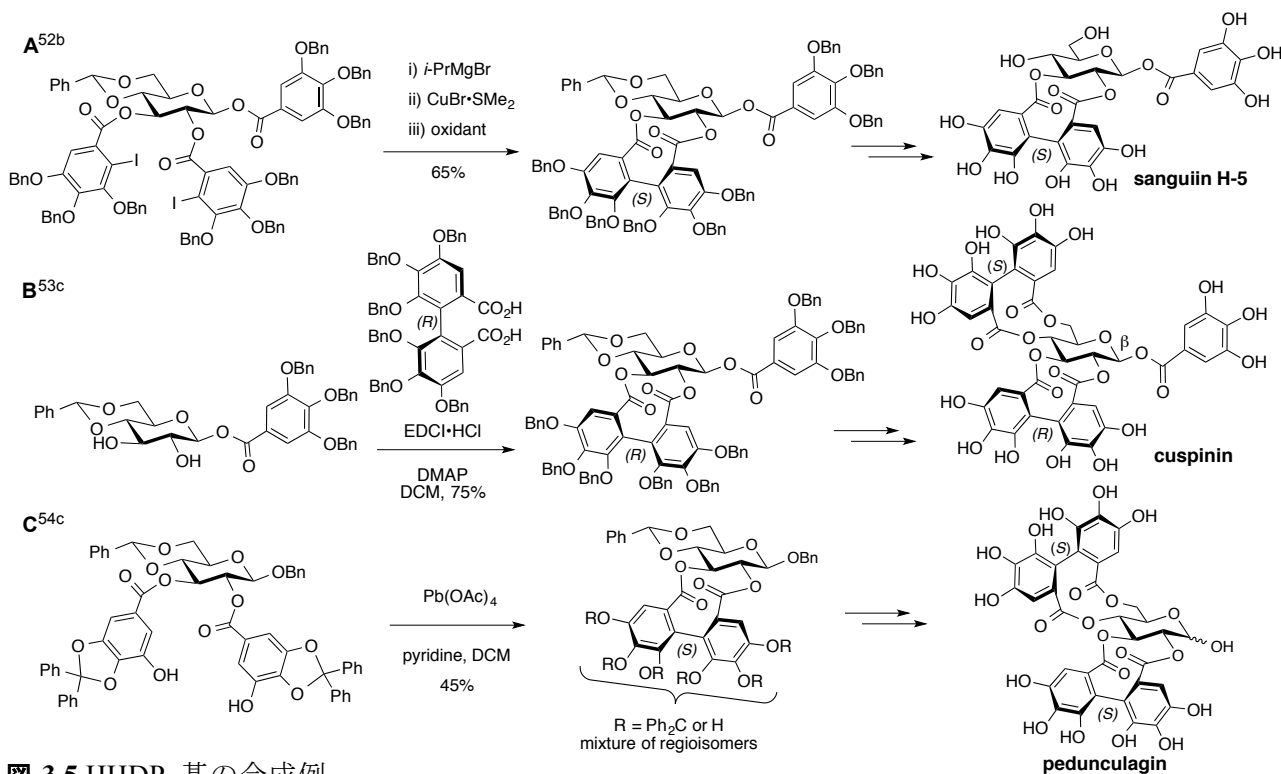


図 3.5 HHDP 基の合成例

第二節 Strictinin の合成戦略

第一項 過去の全合成例

Strictinin (**39**) は 1982 年、Okuda らによって *Casuarina stricta* より単離・構造決定されたエラジタンニンであり (図 3.6)⁵⁶、抗インフルエンザウイルス活性を有することが Suzuki らによって報告された⁵⁷。Strictinin (**39**) の全合成は Khanbabaee (1997 年)⁵⁸ ならびに Yamada (2013 年)⁵⁵ らによって達成された。先行する strictinin の全合成は、いずれも天然に豊富に存在するグルコースへ保護基を導入する工程から始まる^{55,58}。2013 年の Yamada らの **39** の全合成経路をスキーム 3.1 に記載した。Yamada らは、前節で述べた Feldman らによる HHDP 基の生合成模倣型酸化的二量化による合成法 (図 3.5C) を改良し、安価な塩化銅/アミン錯体存在下、対称フェノールの分子内酸化的カップリングによる HHDP 基の堅牢な構築法を開発した。本工程を鍵とし、グルコースから 13 工程で **39** の全合成を達成している (13 工程, 総収率 78%)。この全合成は総収率に優れた確実性の高いルートであるが、糖類の合成化学の古典的手法である糖水酸基の保護・脱保護戦略に基づく煩雑な合成経路から成り立っている点を問題視した。すなわち、全 13 工程中 10 工程が生成物に含まれない保護基の脱着操作に費やされていた。

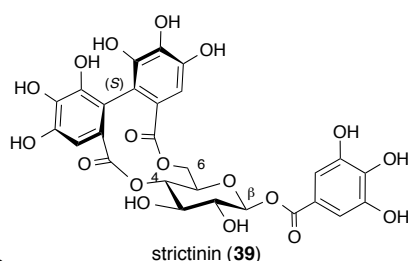
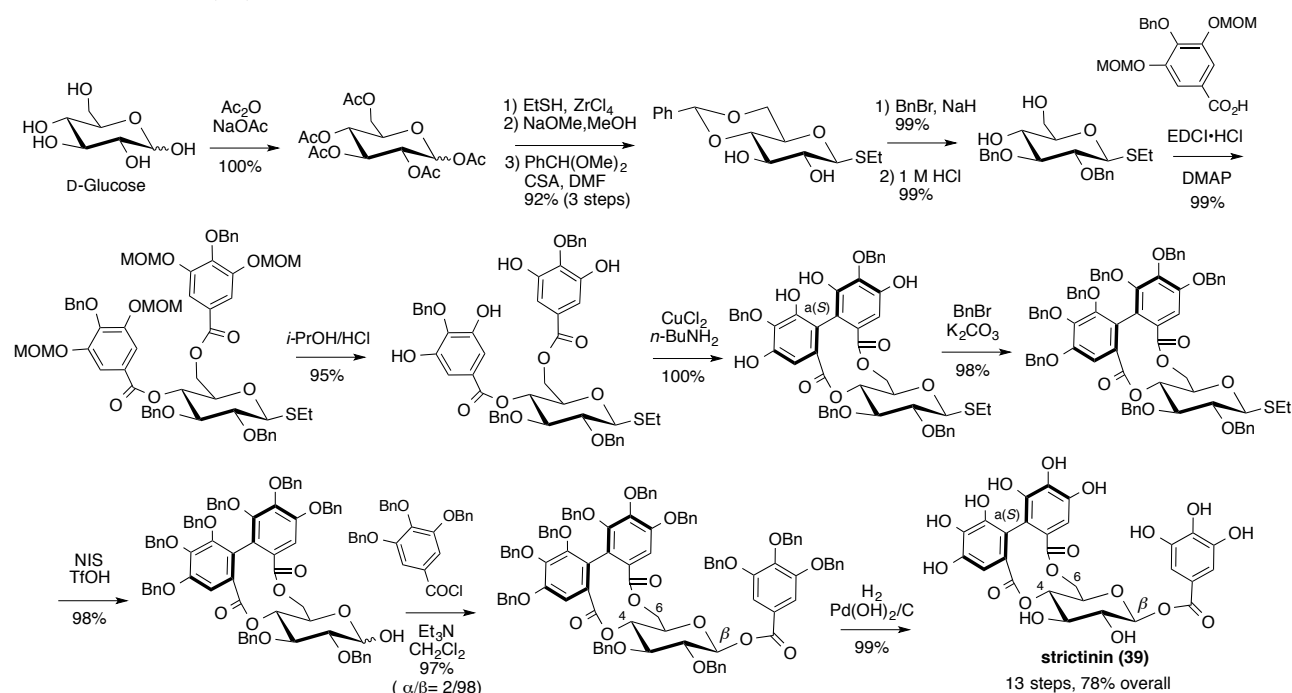


図 3.6 Strictinin (**39**) の化学構造



スキーム 3.1 Yamada らによる strictinin (**39**) の全合成⁵⁵

第二項 逆合成解析

第二節第一項で記した strictinin (39) の過去の合成戦略ならびに著者による合成戦略を 図 3.7 に示した。Khanbabaee⁵⁸、Yamada⁵⁵ らは論理的な逆合成解析に則り、アノマー位に活性化基、他の水酸基に適切に保護基を導入した中間体 43 を使用していた (図 3.7A)。一方、著者は配糖体天然物が有する官能基を狙った位置に直接導入していくことで、保護基の脱着操作を最小限にできると着想した。すなわち、無保護グルコースを出発物としてガロイル (G) 基を G¹ (青)、G² (赤)、G³ (緑) の順に糖水酸基に位置選択的に導入すれば、直線的に天然物 39 まで導ける可能性である (図 3.7B)。

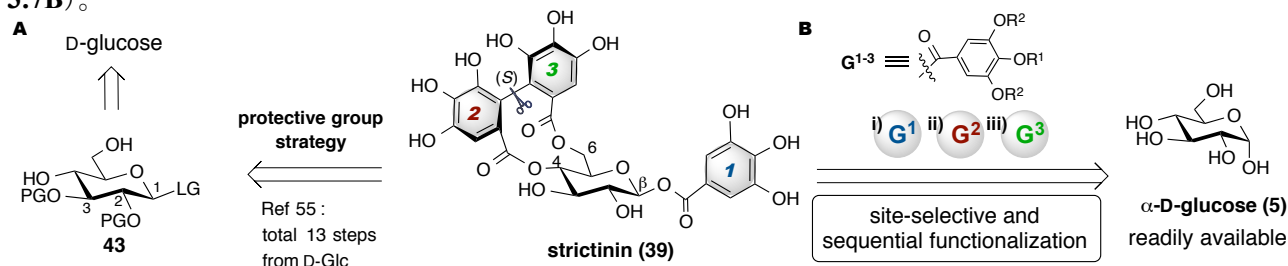


図 3.7 Strictinin (39) の合成戦略

Strictinin (39) の詳細な逆合成解析を 図 3.8 に示した。まず、D-グルコース (5) のアノマー位に立体選択的にアシロキシ基を導入する (step 1)。次に、得られたグリコシドの 4 位第二級水酸基を触媒制御でアシル化する (step 2)。この工程では、複数存在する水酸基の化学選択性の逆転と位置選択性を制御する。Step 2 で触媒制御によって化学選択性の逆転が達成されると、step 3 では 6 位第一級水酸基に基質本来の反応性に従って化学選択的にアシル基を導入できると考えた。HHDP 基の構築は、Yamada らの方法を参考に対称フェノールの分子内酸化的二量化により行うことにした^{54,55}。この計画に基づき、グルコースから 3 工程で天然物 39 が有する炭素骨格を揃え、分子内酸化的カップリングを含む基質の反応性に従った数工程の化学変換により 39 まで導く。無保護グルコースの位置選択的官能基化による複雑な配糖体の直接合成は未だ例がなく、有機合成化学の見地からチャレンジングな合成戦略である。また、廃棄物となる保護基の削減、及びそれに起因する工程数の短縮が達成されれば、工業化学的に実践的な利点となる。

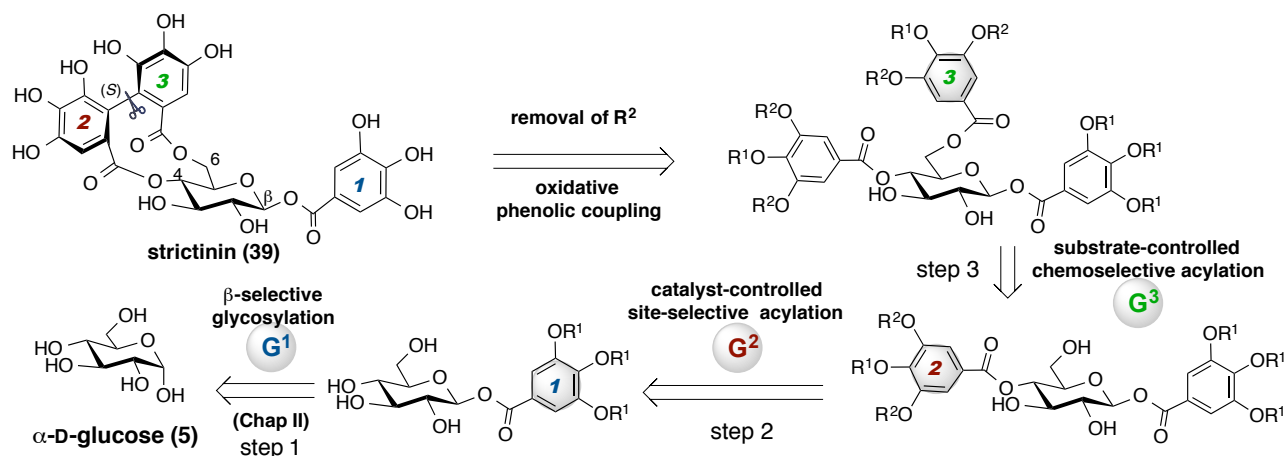
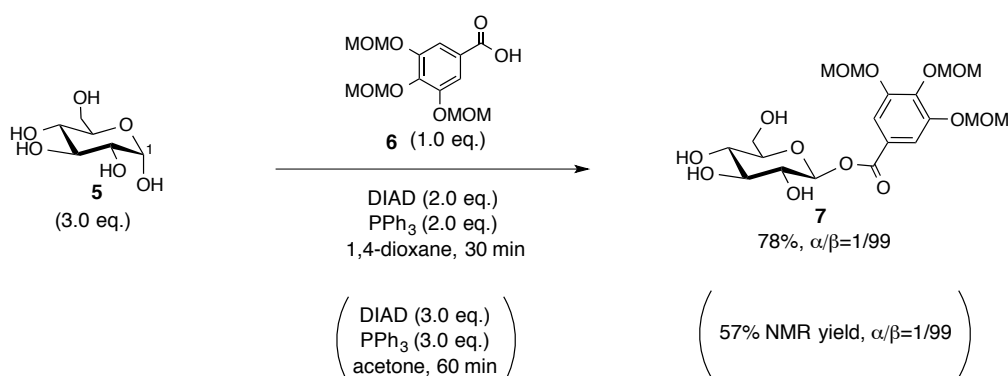


図 3.8 Strictinin (39) の逆合成解析

第三節 Strictinin の全合成

第二節第二項の逆合成解析に基づき、まず D-グルコースのアノマー位へのアシロキシ基の導入を行った。第二章で開発した無保護グルコースを用いる β -選択的グリコシル化法によって、没食子酸誘導体 **6** を糖受容体、無保護 α -D-グルコースを糖供与体として化合物 **7** を得た (78%収率、 $\alpha/\beta=1/99$) (スキーム 3.2)。1,4-ジオキサンは工業的な使用が敬遠される反応溶媒であるが、代替溶媒として低毒性のアセトンも利用可能であることを明らかにした。本法は穏和な反応条件であり、酸性条件に弱い MOM 基の分解は観測されなかった。

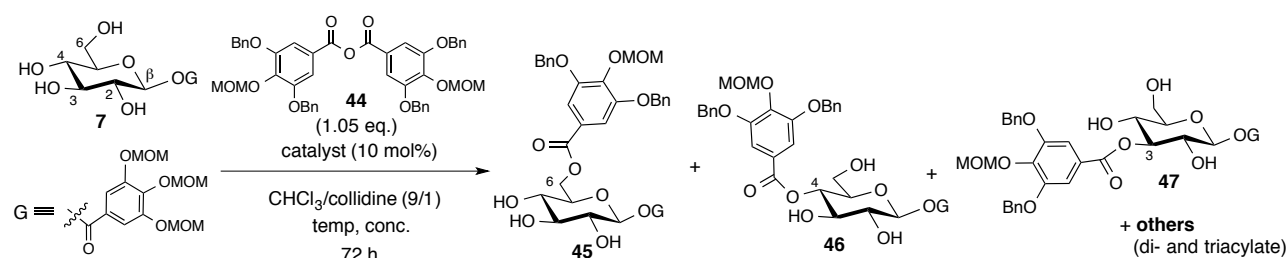


スキーム 3.2 α -D-グルコースを用いる β -選択的グリコシル化

次に有機触媒制御によるグリコシド **7** の 4 位第二級水酸基選択的アシル化反応を検討した (表 3.1)。アシル基供与体として、後の工程で分子内酸化的カップリングの前駆体となるパラ位を MOM、メタ位を Bn で保護した没食子酸無水物 **44** を用いた。まず、これまでの最適条件^{6,7}に則り、触媒 **1** 存在下、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 72 時間撹拌したところ、所望の 4 位アシル化体 **46** の生成は 18%収率に留まった (entry 1)。この原因として、電子豊富な芳香族カルボン酸無水物 **44** と触媒 **1** の求核的アシル置換反応が不利であり、アシルピリジニウム中間体の生成が極低濃度であることが推測される。また、アシルピリジニウム中間体から基質へのアシル基転位反応が進行すると、触媒の再生と共にアシル化剤に由来するブレンステッド酸が副生する。本触媒反応では、一般塩基触媒作用によるアシル化成績体の分子内アシル転位の可能性を回避すべく、穏和な塩基性かつ立体障害の大きい 2,4,6-コリジンの使用が最適化されていた^{6,7}。2,4,6-コリジンの pK_{aH} が水中で 7.59⁵⁹ であるのに対し、触媒 **1** のモデルとなる DMAP の pK_{aH} は水中で 9.2⁶⁰ である。すなわち、両者におけるプロトン化の解離平衡は DMAP に偏る。このため、本反応系でも反応の進行に従って求核能を有する触媒 **1** が低濃度になり、さらに電子豊富な芳香族カルボン酸無水物の使用も相俟って反応速度が低下したと考えた。位置選択性を保持したままプロトン化による **1** の求核能の不活化を抑える目的で CHCl_3 /2,4,6-collidine (9/1) の混合溶媒 (2,4,6-collidine = 18 当量) 中、10 mol% の触媒 **1** 存在下、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を行うと、期待通り化合物 **46** の収率が向上した (entry 2)。一方、触媒 **1** 存在下、 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 24 時間撹拌した場合、4 位アシル化体を主生成物として得たが、中程度の位置選択性に留まった。 (entry 3)。位置選択性プロファイルに対する顕著な温度効果は、4 位水酸基選択的な触媒的アシル化反応では活性化エントロピー項の寄与が大きいことを示唆する⁶¹。すなわち、触媒が基質を認識した整然とした遷移状態を経ることで、反応する水酸基が選択されたことがわか

る。対照としてアシル化反応の求核触媒として汎用される DMAP 存在下、室温で 24 時間反応させるとランダムなアシル化が進行し、23%のジアシル及びトリアシル化体混合物、1%の 6 位アシル化体、11%の 4 位アシル化体、そして 24%の 3 位アシル化体が得られた (entry 4)。この結果は、Albert らによるカルボン酸無水物と DMAP を用いたグリコシドのアシル化の位置選択性プロファイルと類似していた⁶²。つづいて反応濃度の最適化を検討し、0.04 M で反応を行った場合に化合物 **46** を 91%収率で与えた (entries 5 and 6)。なお、0.05 M、-40 °Cでは基質及び触媒のクロロホルム中での低溶解性のため、反応液が白濁した (entry 7)。

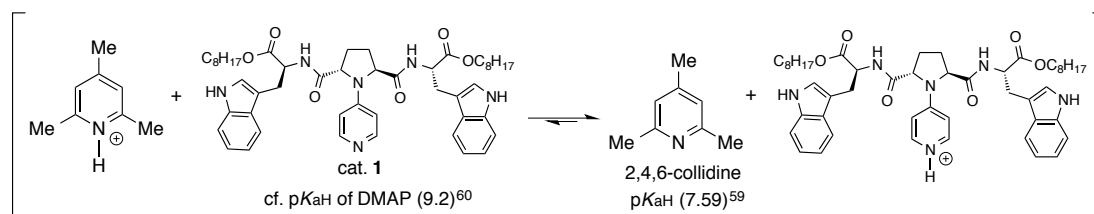
表 3.1 グリコシド **7** の触媒的 4 位水酸基選択的アシル化の条件最適化



entry	cat.	time (h)	temp. (°C)	conc. (M)	45 (%) ^a	46 (%) ^a	47 (%) ^a	others (%) ^a
1^b	1	72	-40	0.02	0	18	3	(70% recovery)
2	1	72	-40	0.02	1	83	4	3
3	1	24	20	0.02	0	54	21	6
4	DMAP	24	20	0.02	1	11	24	23
5	1	72	-40	0.03	0	85	4	0
6^c	1	72	-40	0.04	0	91	6	0
7^d	1	72	-40	0.05	- ^e	- ^e	- ^e	- ^e

^a¹H NMR yield using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard. ^b2,4,6-collidine (1.5 equiv.) was used.

^c2,4,6-collidine (18.0 equiv.) was employed. ^dWhite suspension. ^eNot determined.



次に触媒効果を検討した。*Ent*-**1**、**1** のジアステレオマーの **48**、*ent*-**48**、及びヘキシルアミド構造を触媒側鎖に有する **49** の位置選択的アシル化における性能を評価した (図 3.9)。ピロリジン環 2 位および 5 位の絶対配置が触媒 **1** と同じ *S* 体の触媒 **48** 及び **49** を用いた場合、中程度であるが触媒の 4 位選択的アシル化能が維持されていた (entries 9 and 11)。一方、ピロリジン環 2 位および 5 位の絶対配置が *R* 体の触媒 *ent*-**1** 及び *ent*-**48** を用いた場合、化合物 **7** のアシル化における 4 位選択性は発現せず、複雑なアシル体の混合物を与えた (entries 8 and 10)。これらの結果から、グリコシドの 4 位水酸基選択的アシル化触媒作用の発現にはピロリジン環 2 位および 5 位に配されたアミドカルボニル基の立体配置が主に影響し、側鎖のアミノ酸部位は副次的に選択性を高めていることが示唆される。また、本来反応性の低い 4 位水酸基への選択的アシル化反応を引き起こす触媒 **1** を用いた場合、他の触媒を用いた時に観測された過剰アシル化成績体 (others と表記) が見られず、モノアシル化体の生成が向上した。これよりグリコシド **7** の 4 位水酸基への触媒駆動によるアシル化反応が加速性にに基づく現象であることが示唆される。

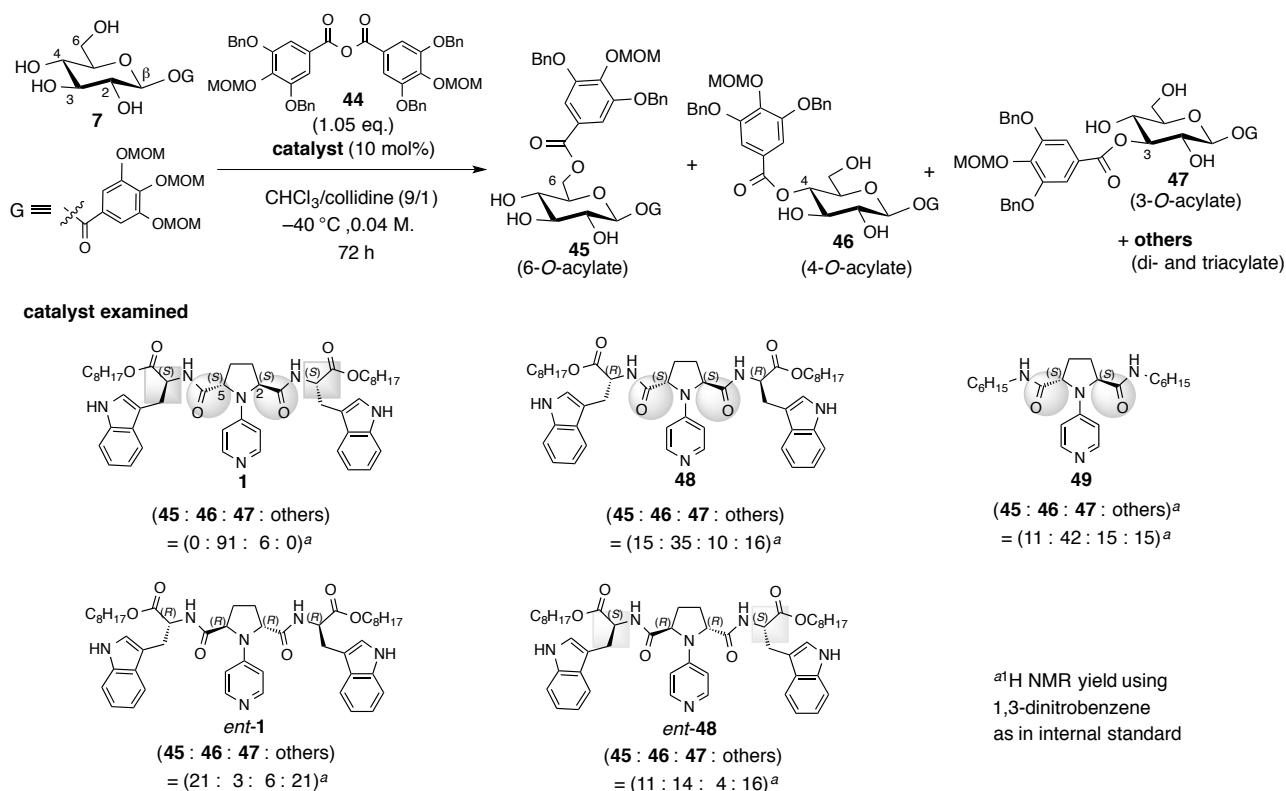
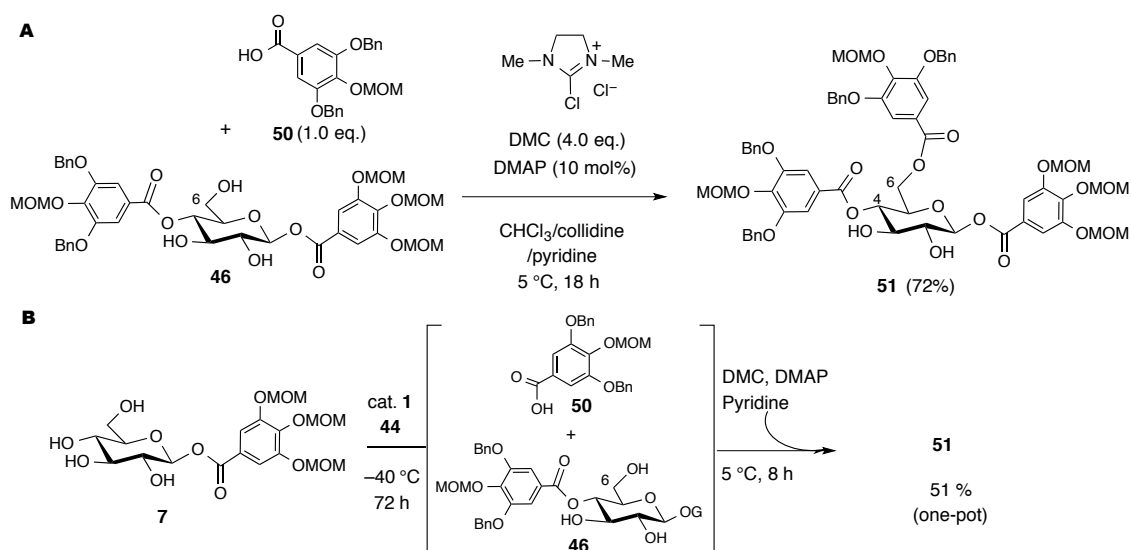


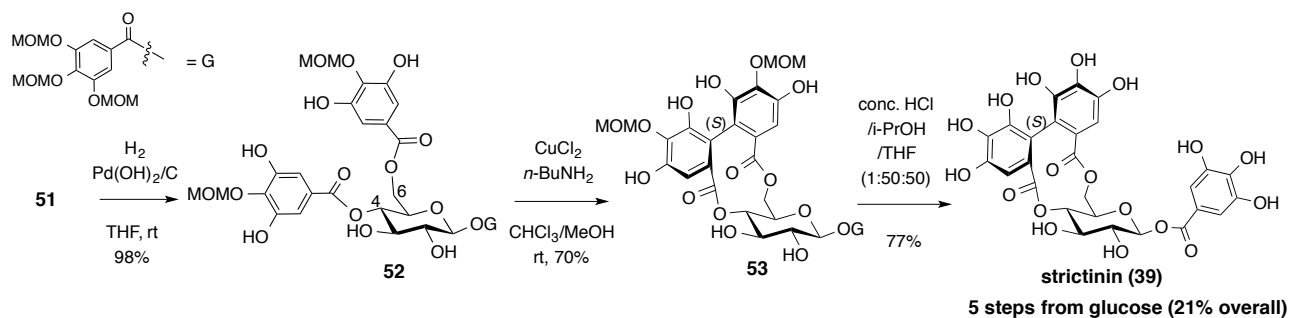
図 3.9 化合物 **7** の位置選択的アシル化における触媒評価

次に化合物 **46** の 6 位第一級水酸基選択的ガロイル化を検討した (スキーム 3.3A)。縮合剤として DMC を用いることで 6 位第一級水酸基にアシル基を導入した (72%)。この結果を受け、グリコシド **7** のワンポット 4,6 位水酸基選択的ジアシル化を考案した (スキーム 3.3B)。触媒制御による 4 位水酸基選択的アシル化後、系中にはアシル基供与体として用いたカルボン酸無水物 **44** から副生した等量のカルボン酸 **50** が存在する。ここに縮合剤を加えることで **50** をアシル基供与体として再利用し、基質の中で最も反応性の高い 6 位第一級水酸基にガロイル基を導入して、ワンポットで化合物 **51** を得た。このようにして α -D-グルコースから 2 工程で標的とする配糖体天然物 strictinin (**39**) の基本骨格を位置選択的に構築することができた。



スキーム 3.3 化合物 **7** のワンポット 4,6 位水酸基選択的ジアシル化

続く 3 工程を経て化合物 **51** を strictinin (**39**) まで導いた (スキーム 3.4)。 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 上での水素添加により化合物 **51** のベンジル基を除去し、テトラフェノール **52** を得た (98%)。クロロホルム/メタノール混合溶媒中、塩化銅/アミン錯体を用いるフェノールの分子内酸化的二量化によって HHDP 架橋を構築して化合物 **53** とした。生成する軸性不斉には、糖の中心性不斉が効率よく転写され、*S* 体の単一ジアステレオマーとしてカップリング体を与えた。酸性条件下、化合物 **53** の MOM 基を除去し、グルコースから 5 工程で strictinin の全合成を達成した (総収率 21%)。



スキーム 3.4 Strictinin (**39**) の全合成

第四節 Tellimagrandin II 及び pterocarinin C の合成戦略

Tellimagrandin II (40)⁶³ 及び pterocarinin C (41)⁶⁴ は同じ分子式をもつ位置異性体天然物である (図 3.10)。両天然物は HHDP 基の架橋位置が異なり、tellimagrandin II が抗ヘルペスウイルス活性⁶⁵を示すのに対し、pterocarinin C は神経保護作用⁶⁶が報告されている。第一節 図 3.1 のようにエラジタンニン類は広範な構造多様性を有する天然物群であるが、HHDP 基の架橋位置はその多様性を形成する一因となっている。

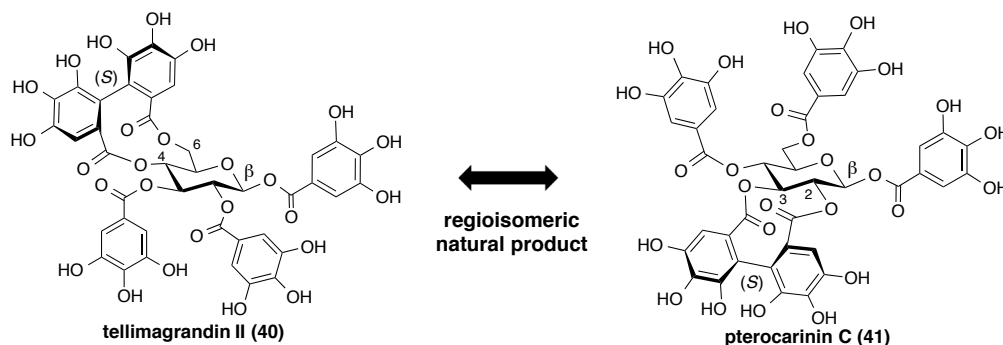
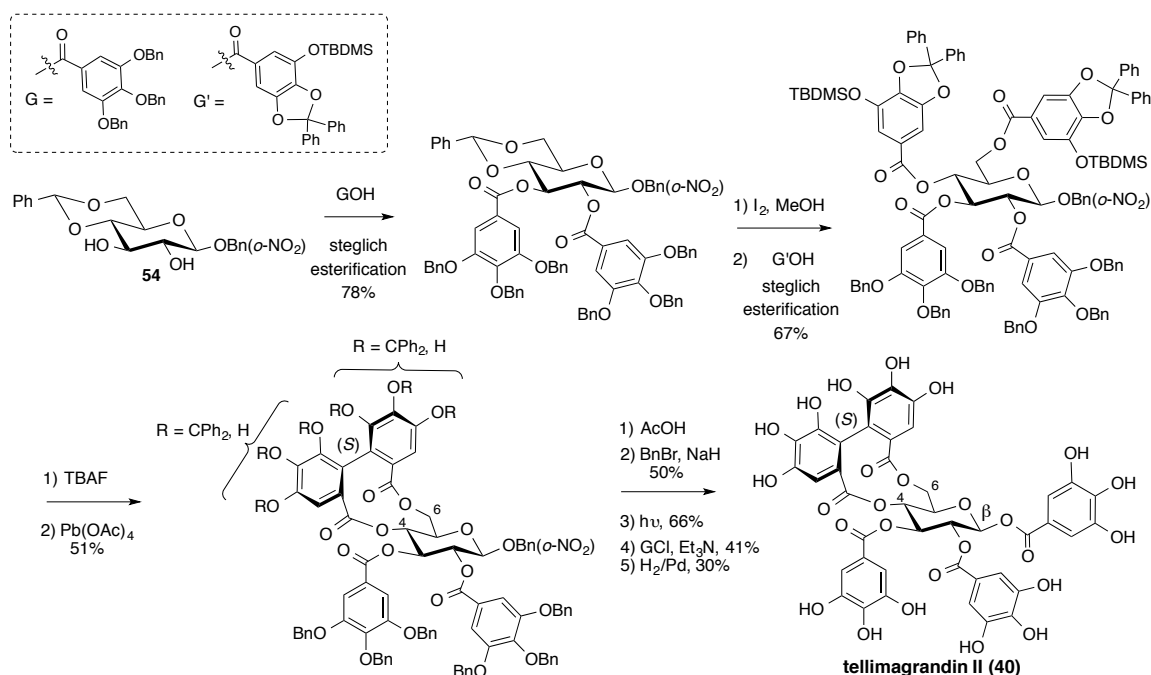


図 3.10 Tellimagrandin II (40) 及び pterocarinin C (41) の化学構造

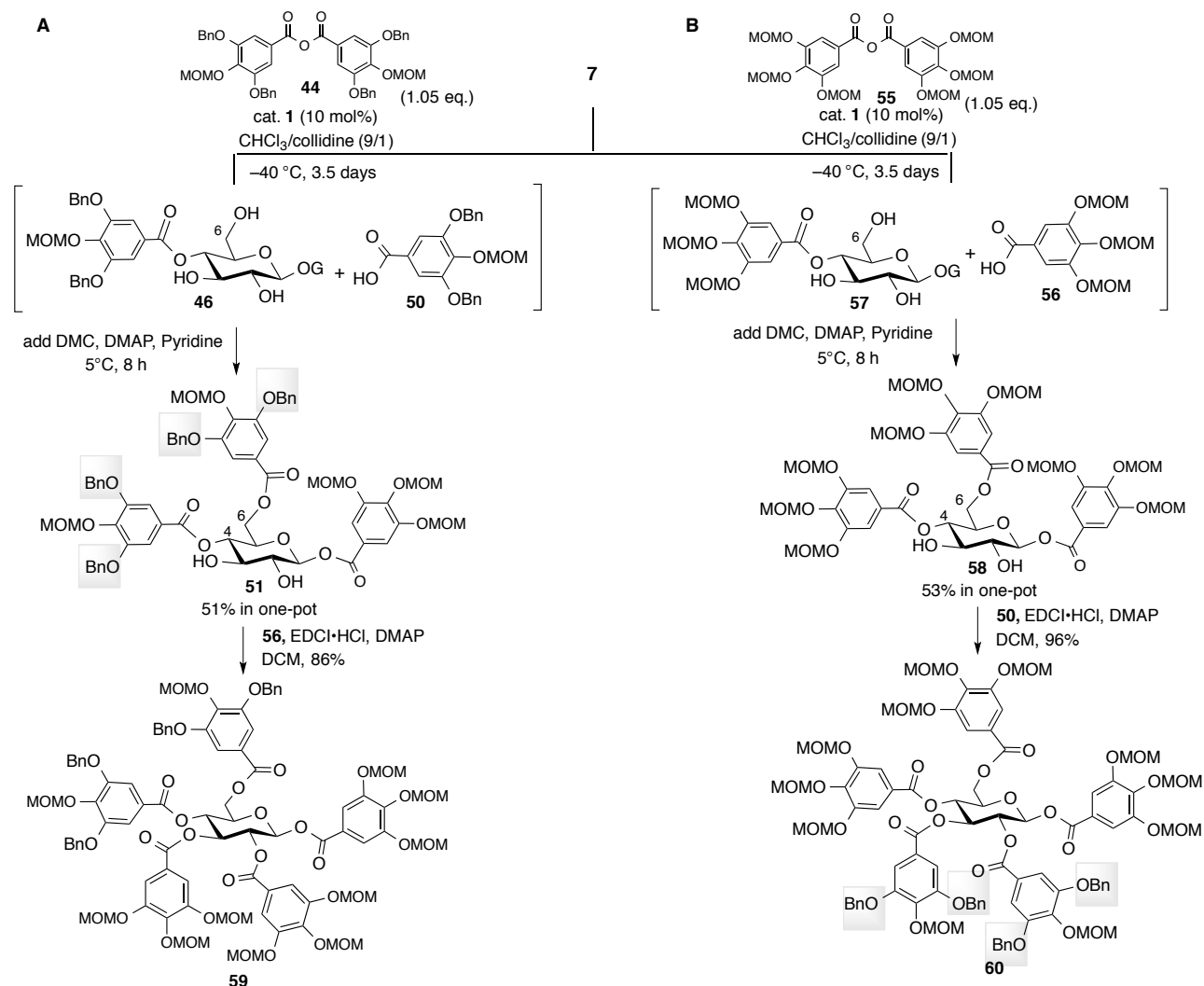
Tellimagrandin II (40) 及び pterocarinin C (41) の初の全合成はそれぞれ Feldman (1999 年)⁶⁷、Khanbabaee (1997 年)⁶⁸ らによって達成された。Feldman らは、生合成を模したフェノールの酸化的二量化に基づく HHDP 基形成 (第一節 図 3.5C) を鍵工程とし、保護グルコース中間体 54 から 10 工程、総収率 1.1 % で 40 へと導いた (スキーム 3.5)。また、Khanbabaee らは、ラセミ体のヘキサヒドロキシジフェン酸の糖骨格に対するダブルエステル化による速度論的分割を鍵とし、保護グルコース中間体 54 から 6 工程、総収率 14 % で 41 へと導いた (スキーム 3.6)。



スキーム 3.5 Feldman らによる tellimagrandin II (40) の全合成 (1999)⁶⁷

第五節 Tellimagrandin II 及び pterocarinin C の全合成

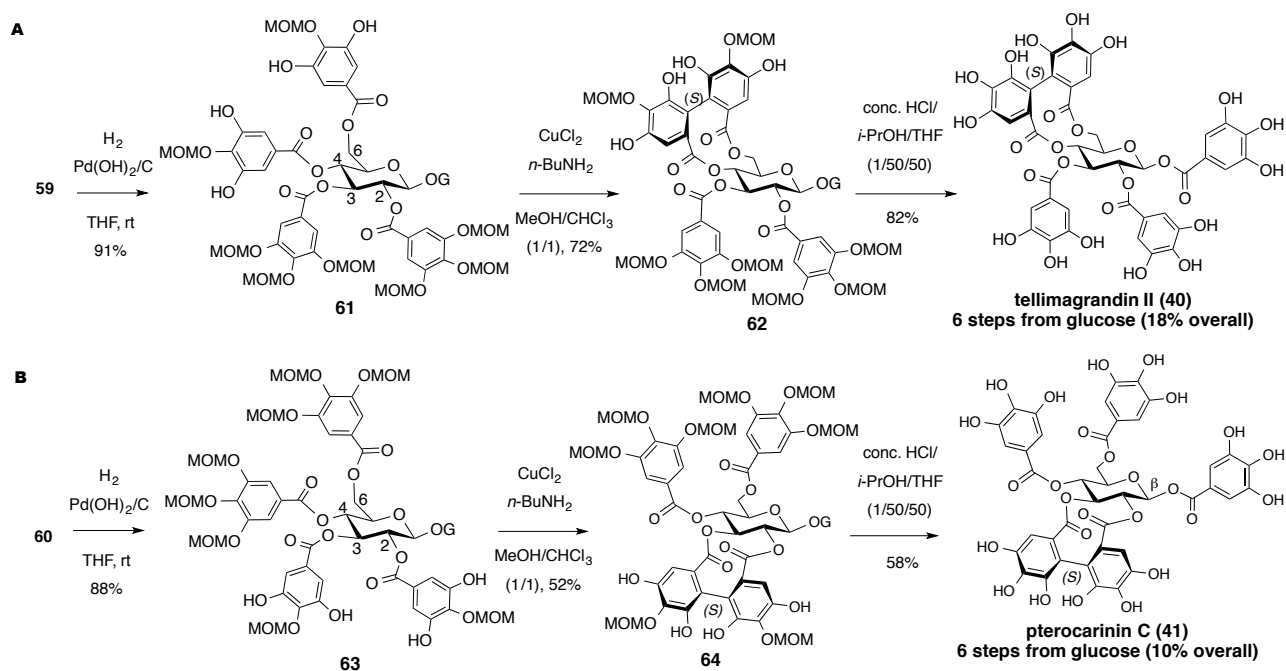
Tellimagrandin II (**40**) の合成中間体となる化合物 **51** までの合成は第三節で行った（スキーム 3.3）。化合物 **51** の 2,3 位水酸基に MOM 保護没食子酸 **56** を縮合し、ペンタガロイルグルコース誘導体 **59** を得た（スキーム 3.7A）。化合物 **59** は Bn 基を選択的に除去することで、4,6 位置換基間での酸化的二量化の前駆体となる。**40** の位置異性体天然物である pterocarinin C (**41**) はグルコースの 2,3 位間で HHDP 基架橋を有する（図 3.10）。MOM 保護没食子酸無水物 **55** をアシル基供与体として用い、触媒 **1** 存在下、CHCl₃/2,4,6-collidine (9/1) 混合溶媒中、グリコシド **7** の 4 位水酸基にアシル基を導入した（スキーム 3.7B）。反応系中にはカルボン酸無水物 **55** より副生する等量のカルボン酸 **56** が存在していた。反応の原子効率⁶⁹の観点から、このカルボン酸 **56** を再利用しようと考えた。グリコシド **7** の 4 位水酸基選択的アシル化後、系中に縮合剤 DMC を添加することで、基質の最も反応性の高い第一級水酸基に **56** を縮合し、ワンポット 53% 収率で化合物 **58** を得た。次に、2,3 位水酸基間で HHDP 基架橋を構築するための前駆体を得るべく、パラ位を MOM、メタ位を Bn 基で保護した没食子酸誘導体 **50** とジオール **58** を縮合し、ペンタガロイルグルコース誘導体 **60** を得た。



スキーム 3.7 グリコシド **7** の位置選択的順次ガロイル化

グルコースから 3 工程で得たペンタガロイルグルコース誘導体 **59** を tellimagrandin II (**40**) に導いた (スキーム 3.8A)。THF 溶媒中、水素添加によって化合物 **59** の Bn 基を除去し、酸化的二量化の前駆体であるテトラフェノール **61** を得た。塩化銅/アミン錯体存在下、化合物 **61** の分子内酸化的二量化を行いカップリング体 **62** を得た。最後に、酸性条件下 **62** の MOM 基を除去し tellimagrandin II (**40**) を得た (61%)。無保護グルコースから 6 工程、総収率 18% で tellimagrandin II の全合成を達成した。本合成は Feldman らによる同天然物の全合成⁶⁷ に比べて工程数を短縮できた。

また、同様の合成戦略により pterocarinin C (**35**) の全合成を行った (スキーム 3.8B)。ペンタガロイルグルコース誘導体 **60** の Bn 基を水素添加により除去し、テトラフェノール体 **63** を得た。塩化銅/アミン錯体存在下、化合物 **63** の分子内酸化的二量化により化合物 **64** を得た。2, 3 位のガロイル基間の酸化的カップリングにおいて、生じる HHDP 基の軸性不斉は標的天然物と同じ *S* 体であった。最後に酸性条件で MOM 基を除去することにより pterocarinin C (**41**) を得た (58%)。無保護グルコースから 6 工程、総収率 10% で pterocarinin C の全合成を達成した。本合成は Khanbabaee らによる同天然物の全合成⁶⁸ に比べて工程数を短縮している。



スキーム 3.8 Tellimagrandin II (**40**) 及び pterocarinin C (**41**) の全合成

第六節 加水分解性タンニンの生合成経路との相関

第四節及び第五節で、無保護 D-グルコースを用いる立体選択的グリコシル化及びグリコシドの触媒的位置選択的アシル化を鍵工程として 3 種のエラジタンニン天然物の全合成を達成した。糖水酸基の保護基を出来るかぎり使用しない合成法を探索した結果、くしくもエラジタンニン類の生合成経路⁵¹に類似した合成ルートとなった (図 3.12)。

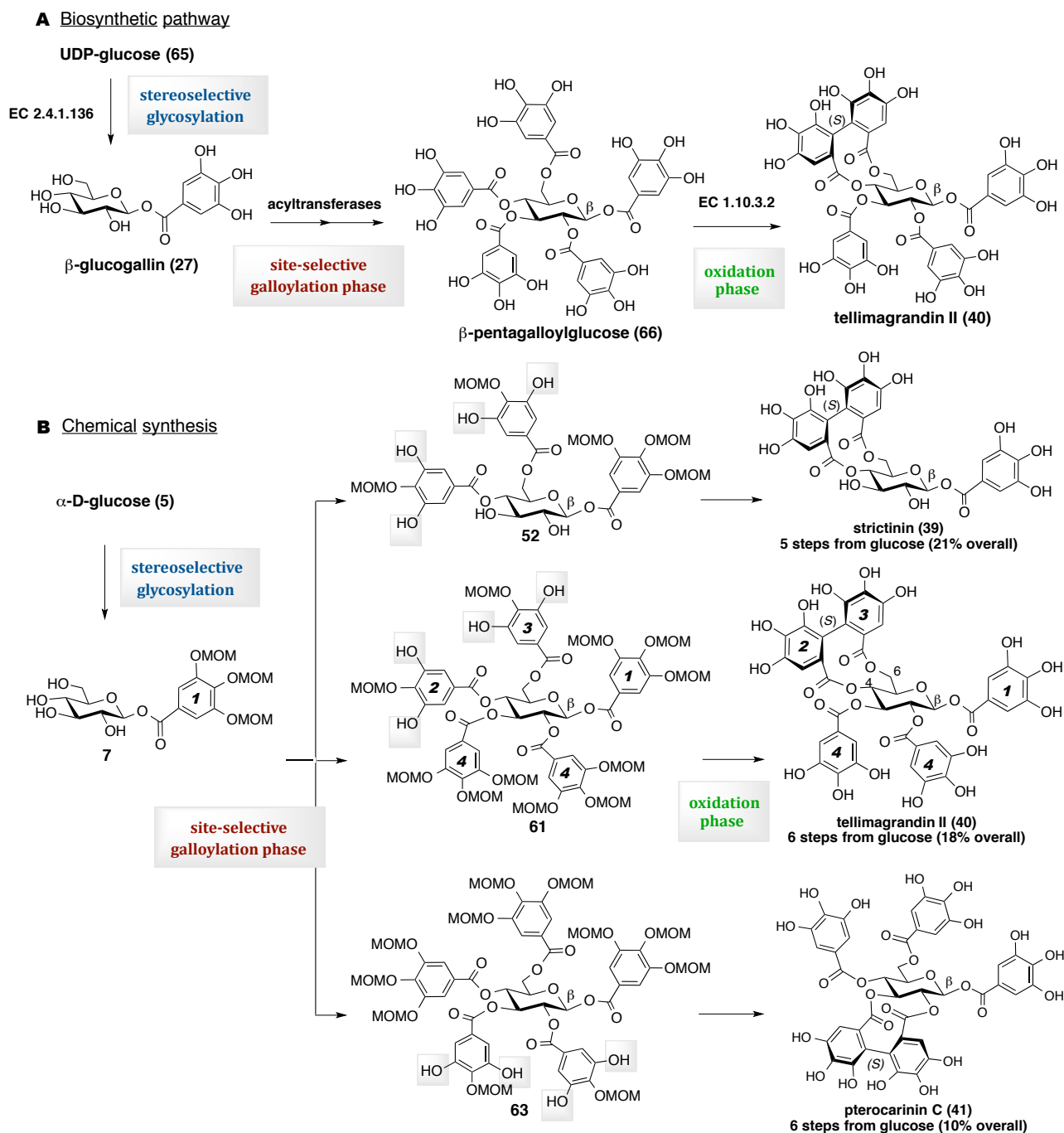


図 3.12 Tellimagrandin II (40) の生合成経路⁵¹と比較して

生合成経路では分子量が数万から数十万の酵素群によって連続的な高選択的反応系が構築されている。Tellimagrandin II (40) の生合成経路を 図 3.12A に示した⁵¹。Tellimagrandin II の生合成では、UDP-グルコース (65) を糖供与体とする立体選択的グリコシル化によって β -グルコガリン (27) が生じる。次に、アシル基転位酵素によって化合物 27 の水酸基に 6 位、2 位、3 位、4 位の順にガロイル基が導入されて β -ペンタガロイルグルコース (66) に変換される。さらに、酸化酵素による 66 の位置選択的分子内酸化的カップリングにより tellimagrandin II が産生される。一方、著者の開発した合成スキームの概略を 図 3.12B に示した。まず、無保護 α -D-グルコースを糖供与体とする立体選択的グリコシル化によって、 β -グルコガリン (27) の誘導体であるグリコシド 7 を最初の中間体として合成した。次に、グリコシド 7 の位置選択的順次アシル化によって、 β -ペンタガロイルグルコース誘導体を経由した。また、基質一般性に優れる化学合成法の強みを活かし、構造類似天然物である strictinin (39) 及び 40 の位置異性体天然物である pterocarinin C (41) の合成を同様の合成戦略に基づいて達成した。これらの全合成において鍵となった触媒 1 は、分子量が 1000 に満たない C_2 -対称有機低分子 (MW : 833.09) であり、求核部位であるピロリジノピリジン骨格にアミノ酸 L-トリプトファンが二分子組み込まれている (図 3.13)。触媒 1 による化学選択性の逆転を伴った位置選択的官能基化に化学選択的な変換を組み合わせることで、生合成経路に匹敵する直線性を持った合成経路となった。生合成経路で活躍する巨大な酵素群と比較して、触媒 1 の分子量あたりの性能は極めて高い。低分子触媒による位置選択的分子変換の活用が天然物及びその誘導体合成の革新的手段となることを示した。

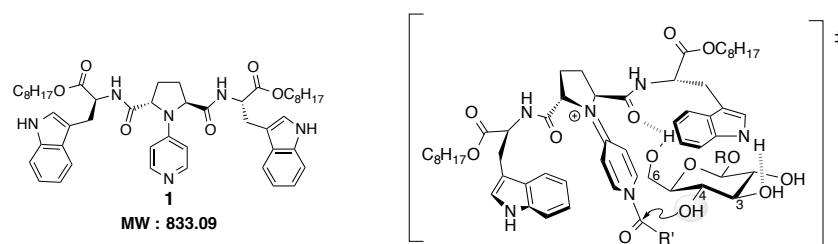


図 3.13 有機触媒 1 及び位置選択的アシル化反応の推定遷移状態図⁶

第七節 結論

グルコース誘導体の高度に選択的な化学変換群を集積させた合成スキームに基づき、抗ヘルペスウイルス活性を示す tellimagrandin II の全合成を D-グルコースから六工程で達成した。Tellimagrandin II の全合成経路の直線性に起因して、生合成経路と多くの類似点を有する短段階合成となった。また、化学合成の強みである誘導体合成に展開し、抗インフルエンザウイルス活性を示す strictinin 及び神経保護作用を有する pterocarinin C を上と同様の合成スキームに従い D-グルコースからそれぞれ五工程及び六工程で合成した。これらエラジタンニン天然物の全合成において糖水酸基の保護基は使用しなかった。本研究を通じて、無保護グルコースの連続する位置選択的官能基化法が、配糖体の迅速供給に向けた新しい手段になり得ることを示した。

第四章 結語及び要約

糖関連物質の化学合成は、立体選択的グリコシル化法の開発及び保護・脱保護法の拡充とともに発展してきた。天然有機化合物の化学合成は、構造決定、誘導体合成及び量的供給を可能にするが、糖が有する反応性の類似した複数の水酸基に起因して、糖類の合成は依然として保護基を駆使した迷路のような多段階合成になる。糖に関連する研究分野の裾野の広さを鑑み、有機合成化学の立場から、配糖体合成の煩雑さを解決すべく、以下の研究に取り組んだ。第二章では無保護 α -ピラノースを用いる一段階立体選択的グリコシル化法を開発した。第三章では、グルコースの連続する高度に選択的な化学変換群により、3 つのエラジタンニン天然物の短工程全合成を行った。以上の成果により、従来法とは一線を画する配糖体の合成戦略を提案した。ここに本研究の成果を要約する。

1. 無保護 α -ピラノースを用いる立体選択的グリコシル化法の開発

容易に入手可能な無保護 α -ピラノースを糖供与体として用いる立体選択的グリコシル化法を開発した。グリコシル化反応は糖関連物質の化学合成の花形であり、これまで巧妙な仕掛けを導入した多彩な糖供与体が設計されてきた。著者は研究試薬として市販されている D-グルコースの多くが α -アノマーとして存在することに着目し、化学選択的 S_N2 型反応に付すことにより、無保護糖から一段階で立体選択的にグリコシル化を行う手法を確立した。配糖体天然物の一工程合成を含む、幅広い糖受容体の適用範囲を精査し、本法の基質一般性を確認した。反応機構解析の結果、本法はイオン性を帯びた S_N2 型遷移状態を経て進行することを明らかにした。また、糖供与体の一般性の探索を行い α -D-キシロース及び α -D-マンノースを用いる β -選択的グリコシル化法の開発に至った。これらの成果により、これまで着目されてこなかった無保護 α -ピラノースのヘミアセタール性水酸基の立体化学を活用する立体選択的グリコシル化法の基礎的知見を得た。

2. エラジタンニン類の全合成

無保護 D-グルコースを用いる基質制御に基づく立体選択的グリコシル化法ならびに触媒制御に基づくグリコシドの位置選択的アシル化法を基盤とし、D-グルコースの水酸基の連続する位置選択的官能基化スキームを開発した。グルコース誘導体の高度に選択的（化学、立体及び位置選択的）な化学変換群を集積させた合成スキームに基づき、エラジタンニン天然物である strictinin (**39**)、tellimagrandin II (**40**) および pterocarinin C (**41**) の短段階全合成を達成した。これらエラジタンニン天然物の全合成において糖水酸基の保護基は使用しなかった。従来、保護基の脱着操作が大部分を占めていた配糖体合成において、位置選択的順次官能基化法による革新的な（非古典的な）全合成経路を提案できた。著者の開発した tellimagrandin II の全合成経路がその生合成経路に匹敵する直線性を持つことは特記に値する。また、化学合成の強みである誘導体合成に展開し、グルコースの位置選択的順次官能基化に基づく合成戦略の一般性を示した。化学選択性の逆転を伴う位置選択的触媒反応を鍵とする高度に選択的な糖類の化学変換群の集積により、糖関連物質の合成法の刷新が期待される。

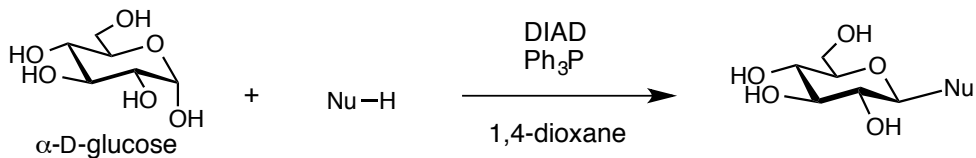
実験の部

I. GENERAL CONSIDERATIONS

All reactions were carried out in an argon atmosphere under anhydrous conditions, and were stirred with Teflon-coated magnetic stir bars. Anhydrous acetonitrile (CH_3CN), 1,4-dioxane, tetrahydrofuran (THF), *N,N*-dimethylformamide (DMF), methanol (MeOH), chloroform (CHCl_3), dichloromethane (CH_2Cl_2), isopropanol (*i*-PrOH) were purchased from commercial suppliers and stored over activated molecular sieves. All other solvents were used as received unless otherwise noted. Yields were referred to isolated yield of analytically pure material unless otherwise noted. Reactions were magnetically stirred and monitored by thin-layer chromatography (TLC) using Silica gel 60 F254 precoated plates (0.25 mm, Merk). 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) purchased from SILYCYCLE, unless otherwise noted. Infrared (IR) spectra were recorded using a JASCO FT-IR 4200 spectrometer and are reported in reciprocal centimeters (cm^{-1}). ^1H NMR spectra were recorded on JEOL ECX-400 (400 MHz), JEOL ECA-600 (600 MHz), Bruker Avance 800 (800 MHz), and are reported in ppm using solvent resonance as the internal standard (acetone- d_6 at 2.05 ppm, CDCl_3 at 7.26 ppm, CD_3CN at 1.94 ppm, DMSO- d_6 at 2.49 ppm, MeOH- d_4 at 3.31 ppm). ^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, q = quartet, quint = quintet, sext = sextet, dd = double doublet, ddt = double double triplet, m = multiplet, br = broad. Proton-decoupled ^{13}C NMR spectra were recorded on ECX-400 (100 MHz), ECA-600 (150 MHz), Bruker Avance 800 (200 MHz), and are reported in ppm using solvent resonance as the internal standard (acetone- d_6 at 29.84 ppm, CDCl_3 at 77.16 ppm, CD_3CN at 118.26 ppm, DMSO- d_6 at 39.52 ppm, MeOH- d_4 at 49.00 ppm). ^{19}F NMR spectra were recorded on ECX-400 (376 MHz), ECA-600 (564 MHz) and are reported in ppm using 1% trifluoroacetic acid in D_2O (–75.9 ppm, ^{19}F) as an internal standard.⁷⁰ High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained using JEOL-DX 700 mass spectrometer for FAB and Impact HD (Bruker Daltonics) for ESI. Specific rotations were measured with JASCO P-2200 digital polarimeter using the sodium D line and are reported as follows: $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{t}}$ (c = 10 mg/mL, solvent). Melting points were measured with Micro Melting Point Apparatus PM-500 (Yanagimoto) and are reported in degree Celsius ($^{\circ}\text{C}$).

II. REAGENTS

Glucose was purchased from Becton Dickinson Inc. (Cat. No. 215530) and used after grinding (see: Preparation and properties of powdered D-glucose). D-(+)-Xylose was purchased from TCI and used after grinding procedures. D-(+)-Mannose was purchased from nacalai tesque and used after grinding procedures. 3,4,5-Tris(benzyloxy)benzoic acid,⁷¹ and NsNHBoc⁷² were prepared according to literature procedures. Cu was activated using I₂ and conc. HCl aq. prior to use.⁷³ *n*-Butylamine was distilled from CaH₂ prior to use. Cat. **1**, *ent*-**1**, **48**, *ent*-**48** and **49** were prepared according to literature procedures^{6,61}. CHCl₃ was stored over aluminium oxide 60 active basic (0.063–0.200 mm, Merk) for the regioselective acylation of glucoside **7** catalyzed by **1**. *n*-Butylamine and 2,4,6-collidine were distilled from calcium hydride prior to use. All other reagents were purchased from commercial sources and used without further purification.

General procedure A for β -selective glycosylation

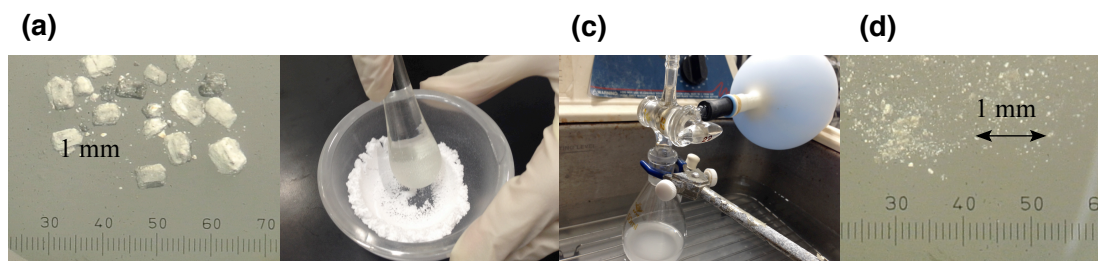
A round-bottom flask was charged with powdered α -D-glucose (3.0 equiv.) and dehydrated 1,4-dioxane (0.03 M of α -D-glucose) under an Ar atmosphere (Note 1). After ultrasound irradiation of the suspension of α -D-glucose in 1,4-dioxane for 15 min, glycosyl acceptor (NuH) (1.0 equiv.) and Ph_3P (2.0 equiv.) were added. DIAD (2.0 equiv.) was added dropwise by syringe and the resulting mixture was stirred vigorously at rt for 30 min (Note 2). The reaction mixture was quenched with MeOH, stirred for 5 min, and concentrated in vacuo at 40 °C to give a residue. The residue was directly purified by flash column chromatography (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 50:1 to 5:1 v/v) to give the corresponding β -glycoside (Note 3).

Notes

1. Reagent-grade D-glucose from Becton Dickinson Inc. was used after grinding procedures (See below section).
2. DIAD should be added dropwise by syringe (ca. 1 drop / 3 sec) after the orange color of each DIAD drop disappeared in the reaction mixture to avoid possible side reactions.
3. The product is a highly polar compound so that the extraction procedures should be avoided to prevent product loss.

Preparation and properties of powdered D-glucose

(a) Particle sizes of commercial D-glucose from Becton Dickinson Inc. (DifcoTM Dextrose) were around 1 mm. (b) About 5 g of commercial D-glucose was grinded with an 8 cm-diameter mortar in open-air for 5 min. (c) A suspension of the powdered glucose in 1,4-dioxane was irradiated with ultrasound by an ordinary laboratory cleaner for 10 min prior to the reaction. (d) Powders of grinded glucose was not uniform, whose particle sizes were <0.1 mm.



Polarization microscope image of commercial D-glucose

We noticed that D-glucose we used was identified as single crystals by polarization microscope (OLYMPUS SZ60 microscope with the polarizer SZ-PO) as shown below, while we measured the particle size of commercial D-glucose (Difco™ Dextrose, Becton Dickinson Inc.). Interestingly, this single crystal consisted of α -anomer of D-glucose. (a) Microscope image of D-glucose. (b) Polarization microscope image of D-glucose.



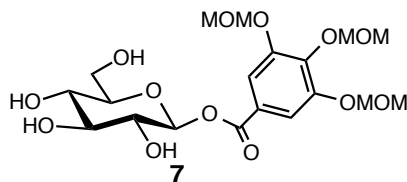
Anomeric ratios of several commercially available D-glucose

The anomeric ratio of D-glucose was determined by ^1H NMR in $\text{DMSO-}d_6$ (ca. 0.6 mL) + 2 drops of D_2O at 293 K immediately after D-glucose was dissolved. While D-glucose epimerizes easily in protic polar solvent, the epimerization of anomeric hydroxyl group of D-glucose in aprotic solvent is known to be slow.³⁶

Reagent	Supplier	Cat. No.	α/β ratio
Difco™ Dextrose	Becton Dickinson	215530	$\alpha/\beta = 100/0$
D-(+)-Glucose, Anhydrous	nacalai tesque	168-06	$\alpha/\beta = 100/0$
D-(+)-Glucose	KANTO CHEMICAL	10017-30	$\alpha/\beta = 99/1$
D-(+)-Glucose, ACS reagent	SIGMA-ALDRICH	G5767-25G	$\alpha/\beta = 96/4$

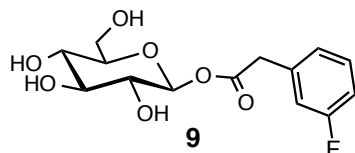
Specific procedures and characterization data

1-O-(3,4,5-Trimethoxymethoxybenzoyl)- β -D-glucopyranoside (**7**).



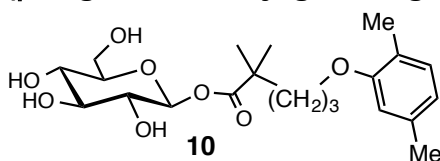
General procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-glucose (27.0 mg, 0.15 mmol, 3.0 equiv.), 3,4,5-tris(benzyloxy)benzoic acid (15.1 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (19.7 μ L, 0.1 mmol, 2.0 equiv.), and Ph_3P (26.2 mg, 0.1 mmol, 2.0 equiv.) in 1,4-dioxane (5.0 mL) for 30 min, affording glucoside **7** (18.1 mg, 78%, $\alpha/\beta=1/99$) as a white amorphous powder after purification by flash chromatography, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (1:0 to 5:1 v/v). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14$ (c 1.0, MeOH); **m.p.** 137–139 $^{\circ}\text{C}$; **TLC** ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.46$; **^1H NMR** (600 MHz, acetone- d_6 +D $_2$ O) δ : 7.57 (s, 2H), 5.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.31–5.28 (m, 4H), 5.19 (s, 2H), 3.82 (dd, $J_1 = 11.7$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J_1 = 11.7$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 3.56–3.42 (m, 13H); **^{13}C NMR** (150 MHz, acetone- d_6) δ : 165.1, 151.8 (for two carbons), 142.3, 125.8, 112.4 (for two carbons), 99.0, 96.1, 95.9 (for two carbons), 78.5, 77.6, 73.5, 70.8, 62.2, 57.2, 56.5 (for two carbons); **IR** (KBr, cm^{-1}): 3380, 1720, 1591, 1335, 1208, 1082; **HRMS-FAB $^+$** (m/z): Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_{13}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 487.1428; found, 487.1427.

1-O-[2-(3-Fluorophenyl)acetyl]- β -D-glucopyranoside (**9**).



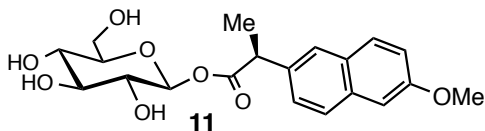
General procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-glucose (300 mg, 1.67 mmol, 3.0 equiv.), 3-fluorophenyl acetic acid (85.9 mg, 0.58 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (164 μ L, 0.84 mmol, 2.0 equiv.), and Ph_3P (219 mg, 0.84 mmol, 2.0 equiv.) in 1,4-dioxane (56 mL) for 30 min, affording glucoside **9** (99 mg, 56%, $\alpha/\beta=1/99$) as a white amorphous powder after purification by flash chromatography, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1 to 5:1 v/v). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +8.3$ (c 0.81, acetone); **TLC** ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.24$ **^1H NMR** (400 MHz, acetone- d_6 +D $_2$ O) δ : 7.39–7.34 (m, 1H), 7.17–7.13 (m, 2H), 7.07–7.02 (m, 1H), 5.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.81–3.78 (m, 3H), 3.66 (dd, $J = 12.8, 4.8$ Hz, 1H), 3.48–3.39 (m, 3H), 3.35 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H); **^{13}C NMR** (150 MHz, acetone- d_6) δ : 170.4, 163.6 (d, $J_{\text{CF}} = 241.4$ Hz), 137.7 (d, $J_{\text{CF}} = 8.7$ Hz), 130.9 (d, $J_{\text{CF}} = 8.7$ Hz), 126.4 (d, $J_{\text{CF}} = 2.9$ Hz), 117.2 (d, $J_{\text{CF}} = 21.5$ Hz), 114.5 (d, $J_{\text{CF}} = 21.6$ Hz), 95.8, 78.5, 77.9, 73.8, 71.1, 62.5, 40.7; **^{19}F NMR** (376.5 MHz, D $_2$ O) δ : –114.0 (s); **IR** (KBr, cm^{-1}): 3606, 3542, 2937, 1742, 1619, 1587, 1491, 1447, 1344, 1252, 1141, 1073, 1049, 1010, 894, 791, 679; **HRMS-ESI $^-$** (m/z): Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{FCl}$ $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ 351.0624; found, 351.0641.

1-O-[2,2-Dimethyl-5-(2,5-dimethylphenoxy)pentanoyl]- β -D-glucopyranoside (10**).
(β -D-glucose conjugate of gemfibrozil)**



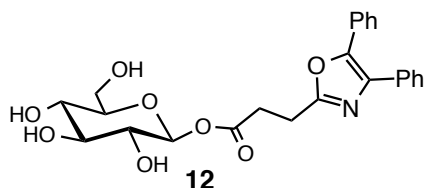
Modified general procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-glucose (200 mg, 1.11 mmol, 3.0 equiv.), gemfibrozil (92.6 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (291 μ L, 1.48 mmol, 4.0 equiv.), and Ph_3P (388 mg, 1.48 mmol, 4.0 equiv.) in 1,4-dioxane (37 mL) for 1 h, affording glucoside **10** (74 mg, 48%, $\alpha/\beta=1/99$) as a white amorphous powder after purification by flash chromatography, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1 to 5:1 v/v). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.2$ (c 1.0, MeOH); **TLC** ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.54$; **^1H NMR** (400 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ : 6.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.95–3.93 (m, 2H), 3.79 (dd, $J = 11.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.68–3.64 (m, 1H), 3.47–3.29 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.79–1.76 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, acetone- d_6) δ : 177.2, 157.5, 137.0, 130.7, 123.5, 121.2, 112.6, 95.0, 77.9, 77.0, 73.0, 70.3, 68.4, 61.7, 42.5, 37.3, 25.3, 25.1, 24.9, 21.2, 15.8; **IR** (KBr, cm^{-1}): 3386, 2933, 1734, 1615, 1510, 1471, 1419, 1387, 1268, 1120, 1073, 806; **HRMS-ESI $^-$** (m/z): Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_8\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ 447.1777; found, 447.1780.

1-O-((S)-6-Methoxy- α -methyl-2-naphthaleneacetyl)- β -D-glucopyranoside (11**).
(β -D-glucose conjugate of naproxen)**



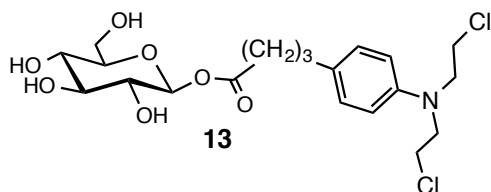
General procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-glucose (1.0 g, 5.55 mmol, 3.0 equiv.), naproxen (426 mg, 1.85 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (728 μ L, 3.7 mmol, 2.0 equiv.), and Ph_3P (970 mg, 3.7 mmol, 2.0 equiv.) in 1,4-dioxane (185 mL) for 1 h, affording glucoside **11** (452 mg, 62%, $\alpha/\beta=1/99$) as a white amorphous powder after purification by flash chromatography, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1 to 5:1 v/v). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21$ (c 1.0, MeOH); **TLC** ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.38$; **^1H NMR** (400 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ : 7.79–7.76 (m, 3H), 7.45 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 2H), 5.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.97 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (dd, $J = 11.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 12.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.49–3.29 (m, 4H), 1.52 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); **^{13}C NMR** (100 MHz, acetone- d_6) δ : 174.0, 158.6, 136.5, 134.7, 130.1, 129.8, 128.0, 127.2, 126.9, 119.7, 106.4, 95.6, 78.4, 77.6, 73.5, 70.8, 62.1, 55.6, 45.8, 19.4; **IR** (KBr, cm^{-1}): 3390, 3191, 2976, 1742, 1626, 1606, 1268, 1225, 1189, 1101, 1065, 1025, 858, 822; **HRMS-FAB $^+$** (m/z): Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_8$ $[\text{M}]^+$ 392.1471; found, 392.1468.

1-O-[3-(4,5-Diphenyl-1,3-oxazol-2-yl)propanoyl]- β -D-glucopyranoside (12**).
(β -D-glucose conjugate of oxaprozin)**



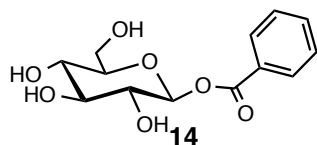
General procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-glucose (200 mg, 1.11 mmol, 3.0 equiv.), oxaprozin (109 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (146 μ L, 0.74 mmol, 2.0 equiv.), and Ph_3P (194 mg, 0.74 mmol, 2.0 equiv.) in 1,4-dioxane (37 mL) for 30 min, affording glucoside **12** (108 mg, 64%, $\alpha/\beta=2/98$) as a white amorphous powder after purification by flash chromatography, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1 to 5:1 v/v). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.0$ (c 1.0, MeOH); **TLC** ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.46$; **^1H NMR** (400 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ : 7.65–7.58 (m, 4H), 7.46–7.34 (m, 6H), 5.55 (d, $J = 8.4$ Hz 1H), 3.82–3.78 (m, 1H), 3.69–3.65 (m, 1H), 3.50–3.41 (m, 2H), 3.36 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.21–3.17 (m, 1H), 3.04–2.95 (m, 4H); **^{13}C NMR** (100 MHz, acetone- d_6) δ : 171.7, 163.1, 146.0, 135.6, 133.2, 129.7, 129.6, 129.5, 129.3, 128.9, 128.5, 127.3, 95.5, 78.3, 77.3, 73.4, 70.6, 62.0, 31.2, 23.5; **IR** (KBr, cm^{-1}): 3367, 1753, 1570, 1443, 1363, 1328, 1173, 1077, 1029, 763, 690; **HRMS-FAB $^+$** (m/z): Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_8\text{Na}$ $[\text{M}]^+$ 478.1478; found, 478.1480.

1-O-({4-[Bis(2-chloroethyl)amino]phenyl}butanoyl)- β -D-glucopyranoside (13**).
(β -D-glucose conjugate of chlorambucil)**



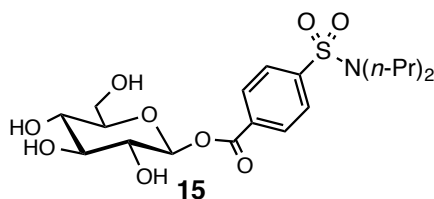
General procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-glucose (711 mg, 3.95 mmol, 3.0 equiv.), chlorambucil (400 mg, 1.32 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (518 μ L, 2.63 mmol, 2.0 equiv.), and Ph_3P (690 mg, 2.63 mmol, 2.0 equiv.) in 1,4-dioxane (132 mL) for 30 min, affording glucoside **13** (405 mg, 66%, $\alpha/\beta=1/99$) as a white amorphous powder after purification by flash chromatography, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1 to 5:1 v/v). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +3.2$ (c 1.14, acetone); **TLC** ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.48$; **^1H NMR** (400 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ : 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 5.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.80–3.70 (m, 9H), 3.67–3.63 (m, 1H), 3.49–3.38 (m, 3H), 3.32 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.39–2.34 (m, 2H), 1.86 (quint, $J = 7.2$ Hz, 2H); **^{13}C NMR** (100 MHz, acetone- d_6) δ : 172.8, 145.6, 131.0, 130.4, 113.0, 95.1, 78.3, 77.6, 73.5, 70.8, 62.2, 53.8, 41.6, 34.4, 33.9, 27.4; **IR** (KBr, cm^{-1}): 3550, 3307, 2925, 1714, 1594, 1451, 1395, 1316, 1281, 1077, 1021, 711; **HRMS-ESI $^-$** (m/z): Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{Cl}_2$ $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ 500.1005; found, 500.1015.

1-O-Benzoyl- β -D-glucopyranoside (**14**).



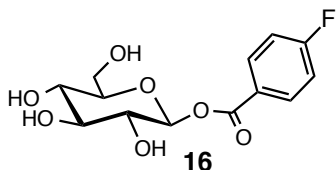
General procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-glucose (2.0 g, 11.1 mmol, 3.0 equiv.), benzoic acid (452 mg, 3.7 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (4.4 mL, 22.2 mmol, 2.0 equiv.), and Ph_3P (5.82 g, 22.2 mmol, 2.0 equiv.) in 1,4-dioxane (222 mL) for 1 h, affording glucoside **14** (694 mg, 66%, $\alpha/\beta=2/98$) as a white powder after purification by flash chromatography, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1 to 5:1 v/v). Analytical data: **m.p.** 188–191 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -5.6$ (*c* 0.71, acetone); **TLC** ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.17$; **^1H NMR** (400 MHz, acetone- d_6 +D $_2$ O) δ : 8.10–8.07 (m, 2H), 7.69–7.66 (m, 1H), 7.56–7.52 (m, 2H), 5.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 11.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 12.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.55–3.45 (m, 4H); **^{13}C NMR** (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 164.7, 133.9, 129.6, 129.2, 128.8, 95.0, 78.0, 76.4, 72.5, 69.5, 60.6; **IR** (KBr, cm^{-1}): 3550, 3307, 2925, 1714, 1594, 1451, 1395, 1316, 1281, 1077, 1021, 711; **HRMS-ESI $^-$** (m/z): Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ 319.0579; found, 319.0575.

1-O-[(4-*N,N*-Dipropylsulfamoyl)benzoyl]- β -D-glucopyranoside (**15**). (β -D-glucose conjugate of probenecid)



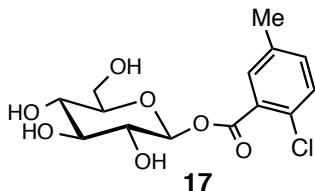
General procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-glucose (200 mg, 1.11 mmol, 3.0 equiv.), probenecid (105 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (146 μL , 0.74 mmol, 2.0 equiv.), and Ph_3P (194 mg, 0.74 mmol, 2.0 equiv.) in 1,4-dioxane (37 mL) for 30 min, affording glucoside **15** (107 mg, 65%, $\alpha/\beta=2/98$) as a white amorphous powder after purification by flash chromatography, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1 to 5:1 v/v). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.0$ (*c* 1.0, MeOH); **TLC** ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.38$; **^1H NMR** (600 MHz, acetone- d_6 +D $_2$ O) δ : 8.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 12.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.56–3.45 (m, 4H), 3.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 1.55 (sext, $J = 7.8$ Hz, 4H), 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H); **^{13}C NMR** (150 MHz, acetone- d_6) δ : 164.7, 145.7, 133.8, 131.4, 128.1, 96.4, 78.6, 77.6, 73.7, 70.9, 62.2, 50.7, 22.6, 11.3; **IR** (KBr, cm^{-1}): 3406, 2933, 2877, 1742, 1464, 1404, 1335, 1268, 1157, 1085, 989, 862, 750, 611; **HRMS-FAB $^+$** (m/z): Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_9\text{Na}$ $[\text{M}]^+$ 470.1461; found, 470.1464.

1-O-(4-Fluorobenzoyl)- β -D-glucopyranoside (**16**).



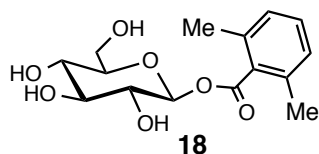
General procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-glucose (300 mg, 1.67 mmol, 3.0 equiv.), 4-fluorobenzoic acid (78.0 mg, 0.58 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (164 μ L, 0.84 mmol, 2.0 equiv.), and Ph_3P (219 mg, 0.84 mmol, 2.0 equiv.) in 1,4-dioxane (56 mL) for 30 min, affording glucoside **16** (89.3 mg, 53%, $\alpha/\beta=1/99$) as a white amorphous powder after purification by flash chromatography, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1 to 5:1 v/v). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -5.5$ (*c* 1.0, acetone); TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.22$; ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ : 8.18–8.14 (m, 2H), 7.33–7.29 (m, 2H), 5.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 12.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.58–3.45 (m, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6) δ : 166.9 (d, $J_{\text{CF}} = 249.9$ Hz), 164.7, 133.5 (d, $J_{\text{CF}} = 10.1$ Hz), 127.2, 116.5 (d, $J_{\text{CF}} = 23.0$ Hz), 96.1, 78.6, 77.9, 73.9, 71.2, 62.5; ^{19}F NMR (376.5 MHz, D_2O) δ : -104.4 (s); IR (KBr, cm^{-1}): 3463, 3331, 2925, 1718, 1603, 1507, 1412, 1380, 1284, 1236, 1101, 1077, 858, 782; HRMS-ESI $^-$ (m/z): Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{FCl}$ $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ 337.0469; found, 337.0485.

1-O-(2-Chloro-5-methylbenzoyl)- β -D-glucopyranoside (**17**).



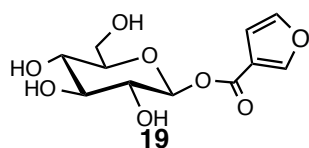
General procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-glucose (200 mg, 1.11 mmol, 3.0 equiv.), 2-chloro-5-methylbenzoic acid (63.1 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (146 μ L, 0.74 mmol, 2.0 equiv.), and Ph_3P (194 mg, 0.74 mmol, 2.0 equiv.) in 1,4-dioxane (37 mL) for 30 min, affording glucoside **17** (73 mg, 59%, $\alpha/\beta=1/99$) as a white amorphous powder after purification by flash chromatography, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1 to 5:1 v/v). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -4.5$ (*c* 1.1, acetone); TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.26$; ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ : 7.82 (br s, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 5.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 12.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.58–3.43 (m, 4H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6) δ : 164.2, 138.1, 135.0, 133.0, 131.8, 131.4, 129.9, 96.2, 78.6, 78.0, 73.9, 71.1, 62.5, 20.6; IR (KBr, cm^{-1}): 3590, 3331, 3192, 2877, 2307, 1754, 1714, 1642, 1479, 1399, 1292, 1244, 1197, 1109, 1025, 894, 810, 778, 639; HRMS-ESI $^-$ (m/z): Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{Cl}_2$ $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ 367.0333; found, 367.0346.

1-O-(2,6-Dimethylbenzoyl)- β -D-glucopyranoside (**18**).



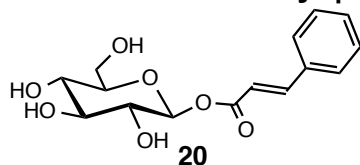
General procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-glucose (200 mg, 1.11 mmol, 3.0 equiv.), 2,6-dimethylbenzoic acid (55.6 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (146 μ L, 0.74 mmol, 2.0 equiv.), and Ph_3P (194 mg, 0.74 mmol, 2.0 equiv.) in 1,4-dioxane (37 mL) for 30 min, affording glucoside **18** (106 mg, 92%, $\alpha/\beta=1/99$) as a white amorphous powder after purification by flash chromatography, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1 to 5:1 v/v). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +4.1$ (c 1.0, acetone); TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.30$; ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ : 7.23 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 12.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 12.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.54 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.52–3.48 (m, 1H), 3.45–3.37 (m, 2H), 2.32 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6) δ : 168.9, 135.9, 134.6, 130.3, 128.3, 95.8, 78.5, 78.1, 73.8, 71.3, 62.6, 19.7; IR (KBr, cm^{-1}): 3570, 3355, 2937, 2861, 1750, 1706, 1468, 1427, 1260, 1244, 1101, 1077, 1057, 1-34, 894, 782.; HRMS-ESI $^-$ (m/z): Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{Cl}$ [$\text{M}+\text{Cl}$] $^-$ 347.0896; found, 347.0903.

1-O-(3-Furancarboxyl)- β -D-glucopyranoside (**19**).



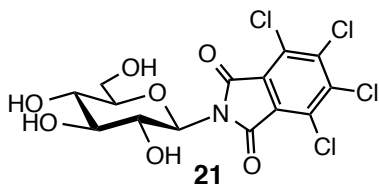
General procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-glucose (100 mg, 0.56 mmol, 3.0 equiv.), 3-furoic acid (20.7 mg, 0.185 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (72.9 μ L, 0.37 mmol, 2.0 equiv.), and Ph_3P (97.0 mg, 0.37 mmol, 2.0 equiv.) in 1,4-dioxane (19 mL) for 30 min, affording glucoside **19** (38.7 mg, 76%, $\alpha/\beta=1/99$) as a white amorphous powder after purification by flash chromatography, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1 to 5:1 v/v). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.2$ (c 0.5, MeOH); TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.17$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}+\text{D}_2\text{O}$) δ : 8.35 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 12.4, 5.6$ Hz, 1H), 3.57–3.38 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ : 162.0, 149.7, 145.5, 119.9, 110.5, 95.5, 78.5, 77.9, 73.8, 71.1, 62.5; IR (KBr, cm^{-1}): 3542, 3435, 2917, 1722, 1511, 1308, 1169, 1077, 1041, 763, 603; HRMS-FAB $^-$ (m/z): Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_7$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ 273.0610; found, 273.0607.

1-O-*trans*-Cinnamoyl- β -D-glucopyranoside (**20**).



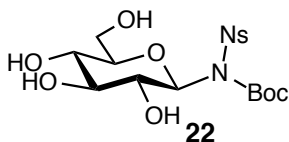
General procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-glucose (100 mg, 0.555 mmol, 3.0 equiv.), *trans*-cinnamic acid (27.4 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (72.9 μ L, 0.37 mmol, 2.0 equiv.), and Ph_3P (97 mg, 0.37 mmol, 2.0 equiv.) in 1,4-dioxane (19 mL) for 30 min, affording glucoside **20** (51.0 mg, 86%, $\alpha/\beta=1/99$) as a white amorphous powder after purification by flash chromatography, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1 to 5:1 v/v). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +1.2$ (*c* 0.67, acetone); TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.32$; ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6 +D $_2$ O) δ : 7.78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.73–7.70 (m, 2H), 7.46–7.44 (m, 3H), 6.58 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.83–3.80 (m, 1H), 3.67 (dd, $J = 12.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.53–3.40 (m, 4H); ^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6) δ : 165.8, 146.6, 135.3, 131.5, 129.9, 129.2, 118.6, 95.5, 78.5, 78.0, 73.9, 71.2, 62.5; IR (KBr, cm^{-1}): 3491, 3060, 2933, 1702, 1634, 1582, 1455, 1376, 1340, 1281, 1133, 1077, 1013, 862, 763, 679; HRMS-FAB $^+$ (m/z): Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 333.0950; found, 333.0955.

***N*-(β -D-Glucopyranosyl)-3,4,5,6-tetrachlorophthalimide (**21**).**



General procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-glucose (200 mg, 1.11 mmol, 3.0 equiv.), 3,4,5,6-tetrachlorophthalimide (105 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (146 μ L, 0.74 mmol, 2.0 equiv.), Ph_3P (194 mg, 0.74 mmol, 2.0 equiv.) in 1,4-dioxane (37 mL) for 30 min, affording **21** (117 mg, 71%, $\alpha/\beta=1/99$) as a white amorphous powder after purification by flash chromatography, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1 to 5:1 v/v). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -3.1$ (*c* 0.74, acetone); TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.40$; ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6 +D $_2$ O) δ : 5.16 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 12.4, 5.2$ Hz, 1H), 3.58–3.45 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ : 163.3, 140.3, 130.2, 128.7, 81.8, 80.6, 78.9, 71.2, 69.6, 62.7; IR (KBr, cm^{-1}): 3323, 2980, 1790, 1726, 1388, 1372, 1145, 1077, 1045, 905, 742; HRMS-ESI $^-$ (m/z): Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_7\text{Cl}_5$ $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ 479.8966; found, 479.8984.

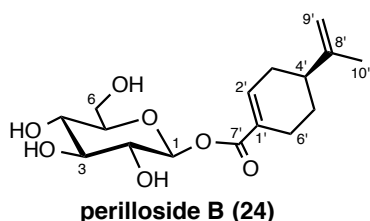
***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*-(β -D-glucopyranosyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**22**).**



Modified general procedure A was followed, starting with α -D-glucose (1.79 g, 9.9 mmol, 3.0 equiv.), NsNHBoc^{72} (1.0 g, 3.3 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (2.6 mL, 13.2 mmol, 2.0 equiv.), Ph_3P (3.5 g, 13.2 mmol, 2.0 equiv.) in 1,4-dioxane (330 mL) at rt for 5 min, adding extra DIAD (2.6 mL,

13.2 mmol, 2.0 equiv.) and Ph_3P (3.5g, 13.2 mmol, 2.0 equiv.) at rt for 25 min, affording **22** (631 mg, 41%, $\alpha/\beta=1/99$) as a white amorphous powder after purification by two-time flash chromatography, eluting with (1st) $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1 to 5:1 v/v) and then (2nd) $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ (2:1 v/v). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +321$ (c 0.55, acetone); **TLC** ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.33$; **^1H NMR** (400 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ : 8.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.95–7.84 (m, 3H), 5.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.52–3.38 (m, 3H), 1.23 (s, 9H); **^{13}C NMR** (100 MHz, acetone- d_6) δ : 149.9, 149.3, 134.95, 134.90, 133.3, 130.7, 125.1, 87.6, 85.6, 80.7, 79.5, 71.4, 71.2, 62.7, 27.7; **IR** (KBr, cm^{-1}): 3395, 2980, 1742, 1705, 1543, 1455, 1372, 1284, 1260, 1180, 1145, 1077, 742; **HRMS-ESI⁺** (m/z): Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 487.0993; found, 487.1001.

Perilloside B (24).



General procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-glucose (200 mg, 1.11 mmol, 3.0 equiv.), (*S*)-(-)-perillic acid (**23**) (61.5 mg, 0.37 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (145 μL , 0.74 mmol, 2.0 equiv.), and Ph_3P (194 mg, 0.74 mmol, 2.0 equiv.) in 1,4-dioxane (37 mL) for 30 min affording glucoside **24** (74 mg, 48%, $\alpha/\beta=1/99$) as a white amorphous powder after purification by flash chromatography, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1 to 5:1 v/v). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -52$ (c 0.6, MeOH), reported $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -57.1$ (c 0.645, MeOH)³¹; **TLC** ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.35$; **^1H NMR** (400 MHz, methanol- d_4) δ : 7.15 (br s, 1H), 5.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.77–4.74 (m, 2H), 3.83 (dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.70–3.66 (m, 1H), 3.44–3.36 (m, 4H), 2.49–2.10 (m, 5H), 1.92–1.88 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.54–1.48 (m, 1H); **^{13}C NMR** (100 MHz, methanol- d_4) δ : 167.3, 150.0, 142.3, 130.5, 109.8, 95.7, 78.8, 78.1, 74.0, 71.1, 62.3, 41.4, 32.2, 28.2, 25.4, 20.9; **IR** (KBr, cm^{-1}): 3390, 2933, 1718, 1698, 1647, 1376, 1256, 1081, 890, 739, 703; **HRMS-FAB⁺** (m/z): Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329.1600; found, 329.1603.

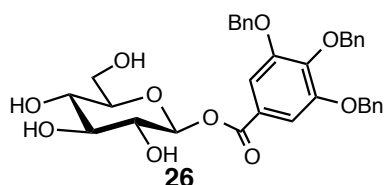
Comparison of ^{13}C NMR between isolated³¹ and synthetic perilloside B (24).

Synthetic 24 (100 MHz, methanol- d_4)	Isolated sample ³¹ (67.8 MHz, methanol- d_4)
20.9	20.9 (C10')
25.4	25.3 (C6')
28.2	28.1 (C5')
32.2	32.2 (C3')

41.4	41.2 (C4')
62.3	62.2 (C6)
71.1	70.9 (C4)
74.0	73.9 (C2)
78.1	77.9 (C5)
78.8	78.6 (C3)
95.7	95.7 (C1)
109.8	109.8 (C9')
130.5	130.4 (C1')
142.3	142.3 (C2')
150.0 (correct)	159.9 (C8') (error)
167.3	167.2 (C7')

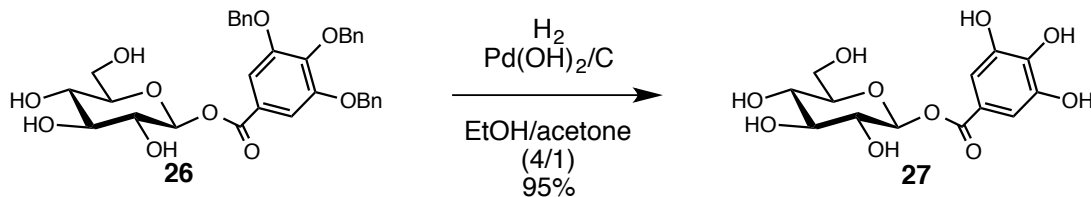
The ^{13}C chemical shift that differs significantly from that of the reported natural product is shown in bold. This difference comes from a human careless mistake in the assignment of isolated natural product.

1-O-[3,4,5-Tris(benzyloxy)benzoyl]- β -D-glucopyranoside (**26**).



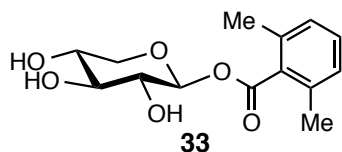
General procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-glucose (300 mg, 1.67 mmol, 3.0 equiv.), 3,4,5-tris(benzyloxy)benzoic acid⁷¹ (244 mg, 0.555 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (219 μL , 1.11 mmol, 2.0 equiv.), and Ph_3P (291 mg, 1.11 mmol, 2.0 equiv.) in 1,4-dioxane (55 mL) for 1 h, affording corresponding glucoside **26** (237 mg, 71%, $\alpha/\beta=1/99$) as a white amorphous powder after purification by flash chromatography, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (50:1 to 5:1 v/v). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -4.1$ (c 1.0, acetone); **TLC** ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.43$; **^1H NMR** (400 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ : 7.55–7.26 (m, 17H), 5.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.23 (s, 4H), 5.14 (s, 2H), 3.84–3.81 (m, 1H), 3.71–3.67 (m, 1H), 3.55–3.53 (m, 2H), 3.48–3.46 (m, 2H); **^{13}C NMR** (150 MHz, acetone- d_6) δ : 165.1, 153.6, 143.6, 138.7, 138.0, 129.4, 129.2, 129.0, 128.8, 128.69, 128.65, 125.7, 110.1, 96.1, 78.6, 78.0, 75.5, 73.9, 71.8, 71.2, 62.5; **IR** (KBr, cm^{-1}): 3331, 3203, 2367, 1714, 1647, 1591, 1503, 1427, 1335, 1252, 1217, 1133, 1085, 985, 858, 730, 690; **HRMS-ESI $^-$** (m/z): Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_{10}\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ 637.1840; found, 637.1835.

β -Glucogallin (**27**).



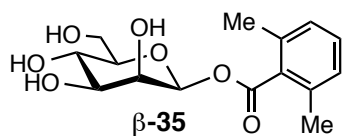
A 10 mL round-bottom flask was charged with **26** (200 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv.) and $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (10 wt.%, 20.0 mg). 3.3 mL of EtOH/acetone (4/1) was added and the atmosphere was replaced by H_2 (balloon). The reaction mixture was stirred at rt for 4 h until TLC analysis indicated complete consumption of the starting material. The resulting suspension was filtered and washed with acetone. The filtrate was concentrated in vacuo to give **27** (105 mg, 95%) as a pale gray amorphous powder. Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -9.8$ (c 1.0, MeOH), reported $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.0$ (c 0.1, MeOH)³³; ^1H NMR (600 MHz, methanol- d_4) δ : 7.12 (s, 2H), 5.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 12.0$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 12.6$, 4.8 Hz, 1H), 3.48–3.47 (m, 2H), 3.43–3.40 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, methanol- d_4) δ : 167.1, 146.5, 140.3, 120.8, 110.5, 96.0, 78.8, 78.2, 74.1, 71.1, 62.3; IR (KBr, cm^{-1}): 3550, 3307, 2925, 1714, 1594, 1451, 1395, 1316, 1281, 1077, 1021, 711; HRMS-ESI $^-$ (m/z): Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_{10}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 331.0658; found, 331.0660.

1-O-(2,6-Dimethylbenzoyl)- β -D-xylopyranoside (**33**).



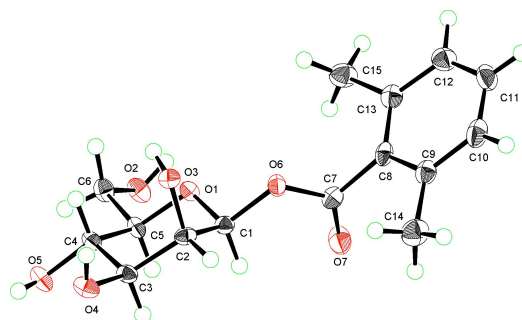
General procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-xylose^a (300 mg, 2.00 mmol, 3.0 equiv.), 2,6-dimethylbenzoic acid (100 mg, 0.67 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (262 μL , 1.34 mmol, 2.0 equiv.), Ph_3P (349 mg, 1.34 mmol, 2.0 equiv.) in 1,4-dioxane (67 mL) for 30 min, affording **33** (99.6 mg, 53%, $\alpha/\beta=4/96$) as a white amorphous powder after purification by flash chromatography, eluting with $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (20:1 to 10:1 v/v). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -5.9$ (c 0.62, MeOH); TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 5:1 v/v): $R_f = 0.32$; ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ : 7.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 11.6$, 4.8 Hz, 1H), 3.60–3.54 (m, 1H), 3.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.43–3.38 (m, 2H), 2.30 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6) δ : 168.9, 135.7, 134.7, 130.3, 128.3, 96.5, 77.5, 73.3, 70.6, 67.3, 19.6; IR (KBr, cm^{-1}): 3303, 2921, 2893, 1746, 1591, 1471, 1427, 1363, 1264, 1240, 1089, 1049, 770; HRMS-FAB $^-$ (m/z): Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 281.1025; found, 281.1018.

1-O-(2,6-Dimethylbenzoyl)- β -D-mannopyranoside (β -**35**).



Modified general procedure A for the synthesis of glycoside was followed, starting with α -D-mannose^a (100 mg, 0.555 mmol, 3.0 equiv.), 2,6-dimethylbenzoic acid (27.8 mg, 0.185 mmol, 1.0 equiv.), DIAD (109 μ L, 0.555 mmol, 3.0 equiv.), Ph₃P (146 mg, 0.555 mmol, 3.0 equiv.) in 1,4-dioxane (10 mL) for 30 min. The reaction mixture was quenched with 2 mL of MeOH, stirred for 10 min, and concentrated in vacuo at 40 °C to give a residue. The residue was directly purified by flash column chromatography (SiO₂, CHCl₃/MeOH 50:1 to 5:1 v/v) to give the mannopyranoside (54%, α/β =14/86) as a pale yellow amorphous powder. Pure **35** was isolated by recrystallization from CH₃CN as a colorless prism crystal (α/β =0/100). Analytical data: **m.p.** 183–185 °C; $[\alpha]_D^{21}$ = +12.6 (*c* 0.25, MeOH); **TLC** (CHCl₃/MeOH 5:1 v/v): *R_f* = 0.39; **¹H NMR** (400 MHz, methanol-*d*₄) δ : 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.96 (br s, 1H), 4.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.70–3.60 (m, 2H), 3.44–3.40 (m, 1H), 2.35 (s, 6H); **¹³C NMR** (100 MHz, methanol-*d*₄) δ : 169.6, 136.5, 134.3, 130.8, 128.6, 94.9, 79.4, 75.0, 71.7, 67.9, 62.6, 19.9; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3463, 3244, 2885, 1746, 1591, 1427, 1268, 1065, 1010, 890, 782; **HRMS-ESI⁺** (*m/z*): Calcd. for C₁₅H₂₀O₇Na [M+Na]⁺ 335.1101; found, 335.1114.

X-ray Crystallography



Crystal structure of **35** (50% probability).

Single crystal of **35** was obtained by cooling its saturated hot solution in CH₃CN to 15 °C. The crystal data of **35** was collected on a Rigaku Saturn 70 CCD diffractometer with a VariMax Mo Optic System using a Mo K α radiation (λ =0.71070 Å). The reflection data for **35** was integrated, scaled, and averaged by using the HKL-2000.⁷⁴ Semi-empirical absorption correction was applied using the program of MULABS.⁷⁵ The structure was solved by a direct method (SIR2004)⁷⁶ and refined by full-matrix least square method of *F*² for all reflections with the Shelx program package (SHELXL-97).⁷⁷ All hydrogen atoms were refined isotropically, while all other atoms were refined anisotropically. CCDC-1445049 (**35**) contains the supplementary crystallographic data for this paper. This data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Center via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

CCDC No.	1445049
Empirical formula	C ₁₅ H ₂₀ O ₇
Formula weight	312.31
Temperature	103(2) K
Wavelength	0.71075 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (#19)
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 7.9924(2) Å α = 90°.
	<i>b</i> = 8.9411(3) Å β = 90°.
	<i>c</i> = 20.9681(7) Å γ = 90°.
Volume	1498.40(8) Å ³
<i>Z</i>	4
Density (calculated)	1.384 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.110 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	664
Crystal size	0.30 x 0.05 x 0.04 mm ³
Theta range for data collection	1.94 to 27.50°.
Index ranges	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 11, -27 ≤ <i>l</i> ≤ 27
Reflections collected	20303
Independent reflections	3454 [<i>R</i> (int) = 0.0874]
Completeness to theta = 27.50°	99.9 %
Max. and min. transmission	0.9956 and 0.9677
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data / restraints / parameters	3454 / 0 / 279
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.021
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0391, <i>wR</i> 2 = 0.0644
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.0637, <i>wR</i> 2 = 0.0710
Absolute structure parameter	0.7(9)
Largest diff. peak and hole	0.174 and -0.178 e.Å ⁻³

NMR EXPERIMENTS

Primary ^{13}C KIE was determined for the formation of β -glycoside using natural abundance NMR method.³⁸ Carbon NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 800 (200 MHz operating frequency for ^{13}C measurement), equipped with a 5 mm-TCI 800 MHz cryogenic probe. Shigemi 5 mm NMR tubes (PS-003) were used. Samples of α -D-glucose (**5**) (200 mg) and 1-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranoside (**14**) (200–250 mg) were dissolved in DMSO- d_6 (D 99.9%, Cambridge isotope Laboratories, Inc.). The temperature was set to 300 K. For the acquisition of the quantitative ^{13}C NMR spectra, direct carbon detection was obtained using 90° pulse with their carrier frequency adjusted at the middle of the peaks of sugar carbons (78.05 ppm) to equilibrate offset effects. Inverse gated bi-level decoupling via Waltz-64 sequence was applied with carrier frequency between the neighboring protons, to avoid creation of heteronuclear Overhauser effect and to eliminate decoupling sidebands. Long enough acquisitions (2.93 s) and relaxation delays (30 s) were employed. The spectra of α -D-glucose and 1-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranoside (**14**) were acquired with 512 scans (4 h 40 min) each. The signal-to-noise ratios were between 1863 and 2658.

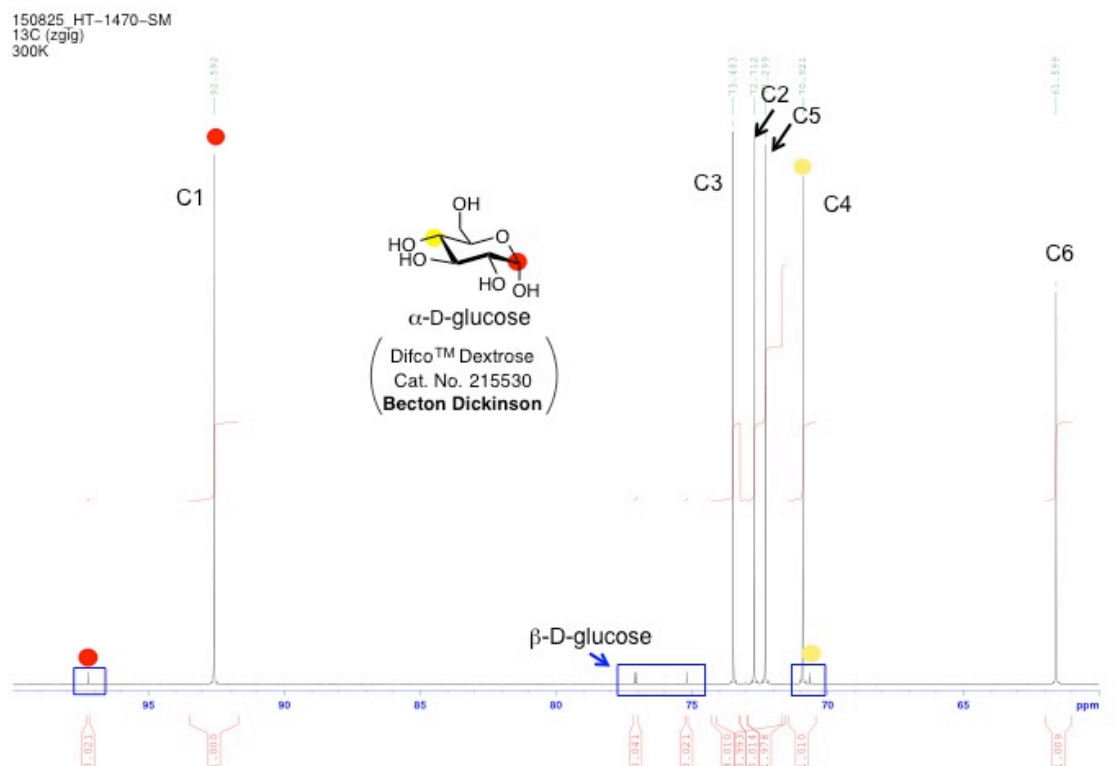
KIE MEASUREMENTS

Primary ^{13}C KIE of product was calculated from equation (1).⁴²

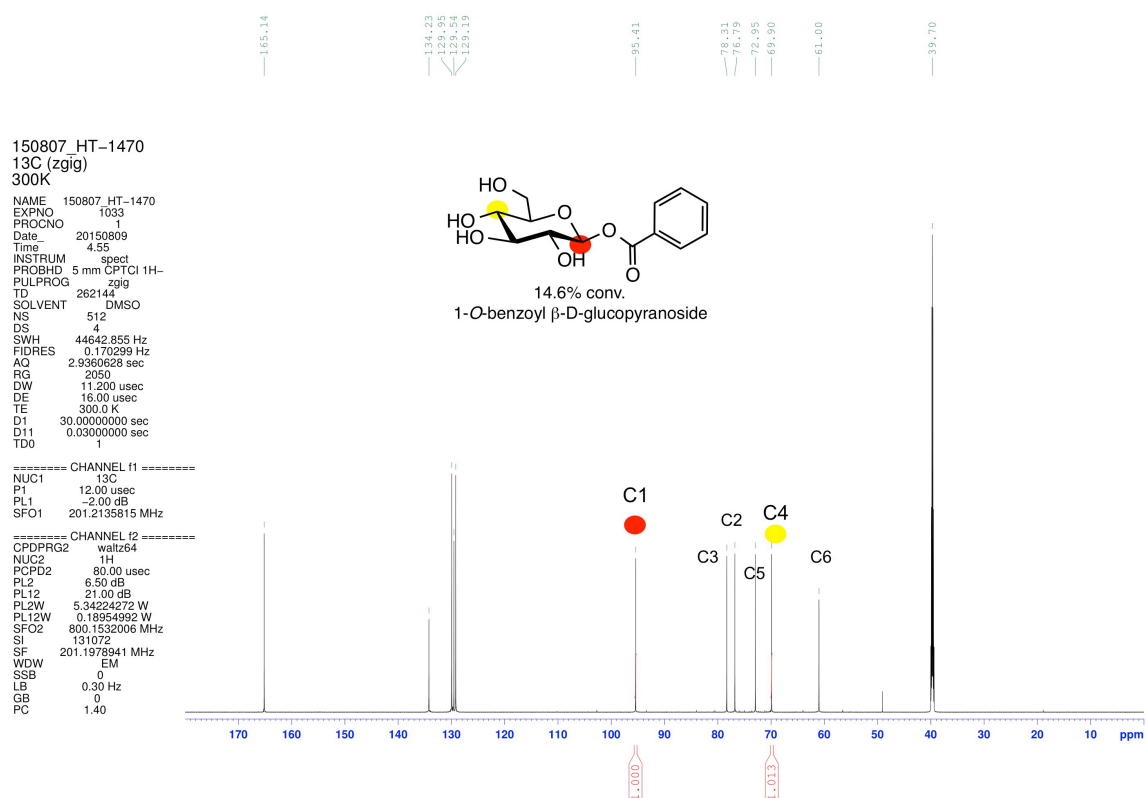
$$\text{KIE} = \ln(1-F)/\ln[1-(FR_p/R_o)] = k_{12}/k_{13} \quad (1)$$

R_p is the molar activity of the minor isotope (^{13}C) in the product, which was determined by integration of anomeric carbon (C1) of **14** against the C4 carbon of **14**. R_o is the molar activity of the minor isotope (^{13}C) in the starting material (α -D-glucose), determined by integration of the sum of anomeric carbon (C1) in α - and β -D-glucose against the C4 carbon of them, because a small amount of α -D-glucose was epimerized to β -D-glucose during the acquisition of ^{13}C NMR spectra in DMSO- d_6 at 300 K (4 h 40 min). Assuming that KIE at C4 of glucopyranoside ring is relatively small in glycosylation,³⁹ we chose the C4 carbon as an internal standard of ^{13}C concentration. F is the conversion of α -D-glucose into **14** determined by crude ^1H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. The determined α -primary ^{13}C KIE was the average of three runs.

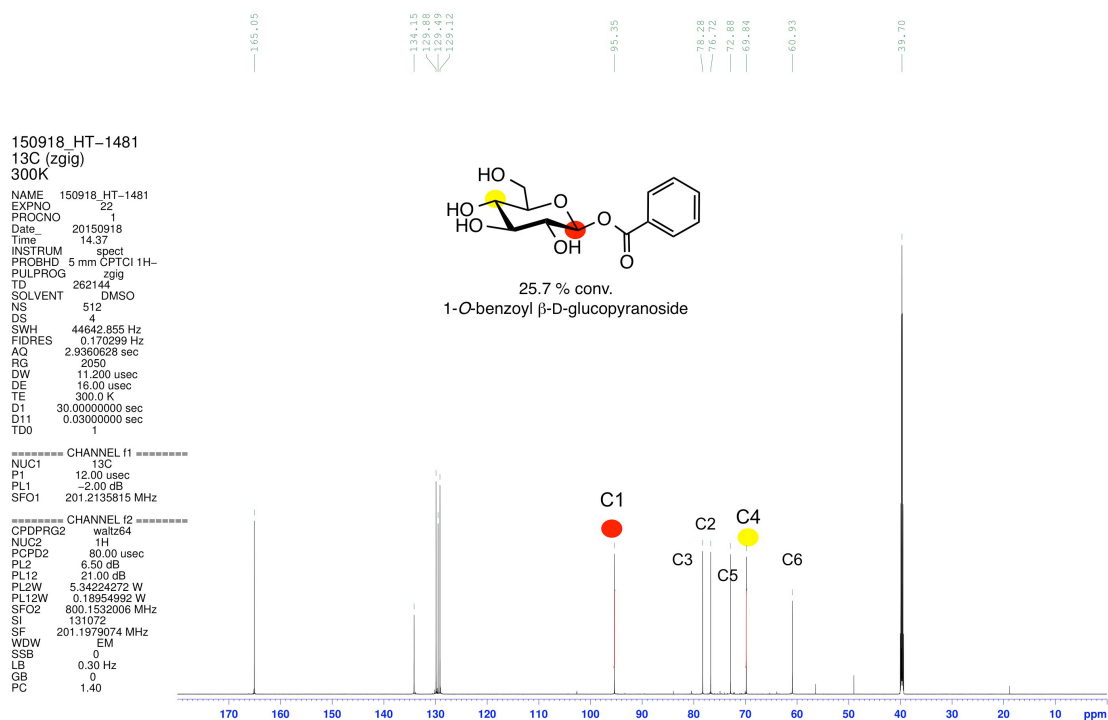
¹³C qNMR spectrum of α-D-glucose (SINO = 2658)



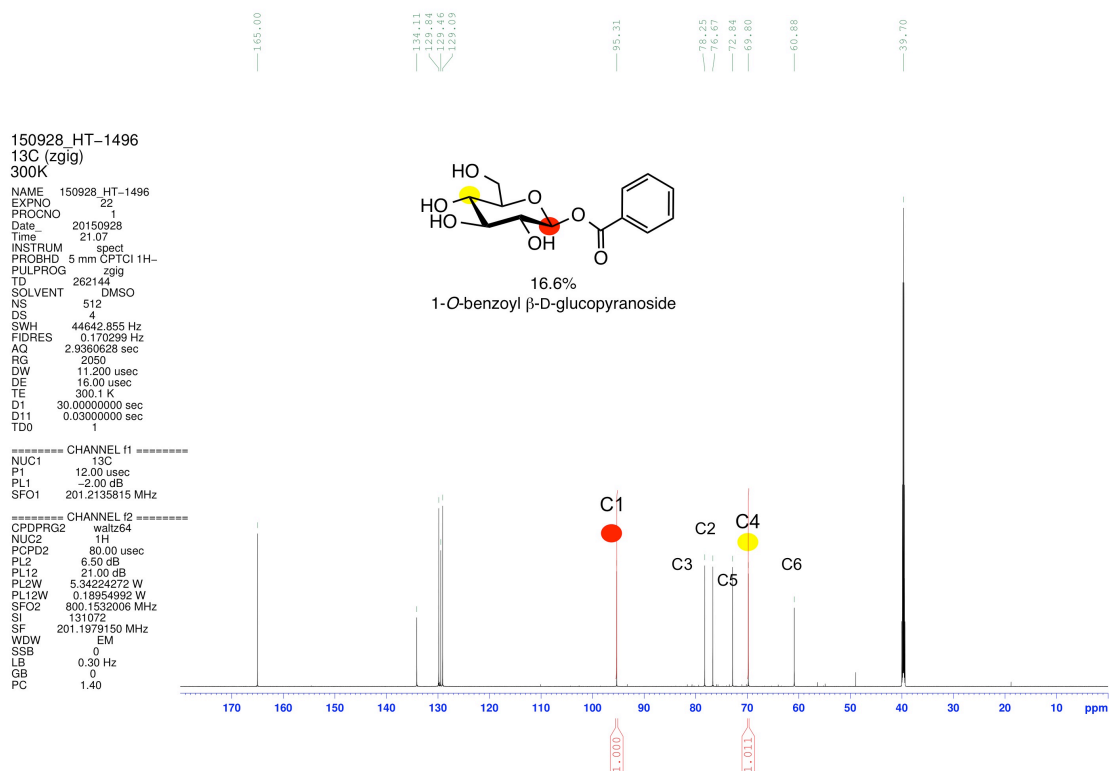
¹³C qNMR spectrum of 1-O-benzoyl-β-D-glucopyranoside (14.6%) (SINO = 1863)



^{13}C qNMR spectrum of 1-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranoside (25.7%) (SINO = 2418)



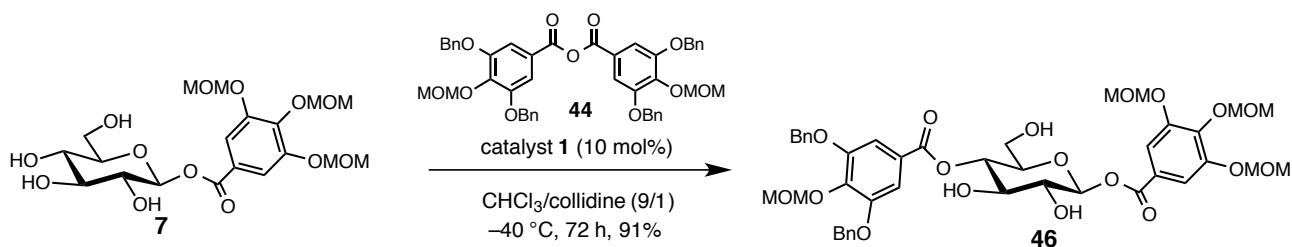
^{13}C qNMR spectrum of 1-*O*-benzoyl- β -D-glucopyranoside (16.6%) (SINO = 1913)



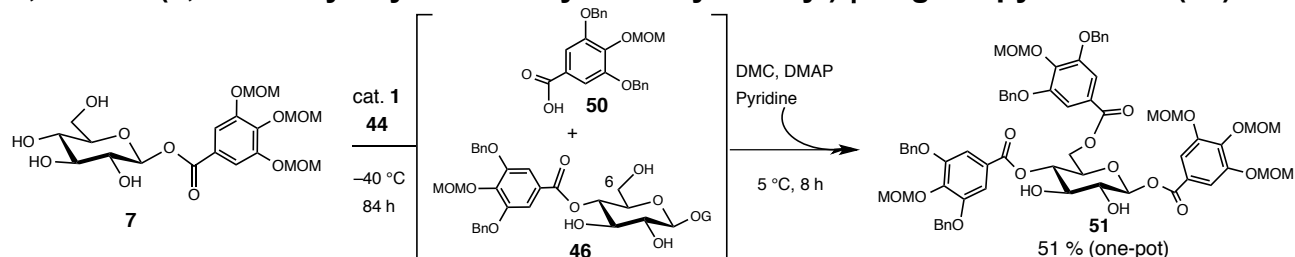
General procedure of organocatalytic regioselective acylation of **7** (table 3.1).

A 5 mL screwtop test tube was charged with **7** (40 mg, 0.086 mmol), 2,4,6-collidine (210 μ L) and CHCl_3 (1.9 mL) (0.04 M substrate concentration). The resulting mixture was heated to 50 $^\circ\text{C}$ and shaken well until the glycoside dissolved in CHCl_3 . After being cooled to rt, catalyst (0.0086 mmol) was added. The resulting mixture was cooled to -40 $^\circ\text{C}$ and acid anhydride **44** (0.090 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at -40 $^\circ\text{C}$ for 72 h. The reaction mixture was quenched with MeOH (1 mL) and concentrated in vacuo to give a residue. The residue was dissolved in AcOEt and washed with 1M HCl. The organic layer was dried over the mixture of $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{SO}_4$ and concentrated in vacuo to give a residue (NMR yield was determined by crude ^1H NMR using 1,3-dinitrobenzene as an internal standard).

1-O-(3,4,5-Trimethoxymethoxybenzoyl)-4-O-(3,5-dibenzyloxy-4-methoxymethoxybenzoyl)- β -D-glucopyranoside (**46**).

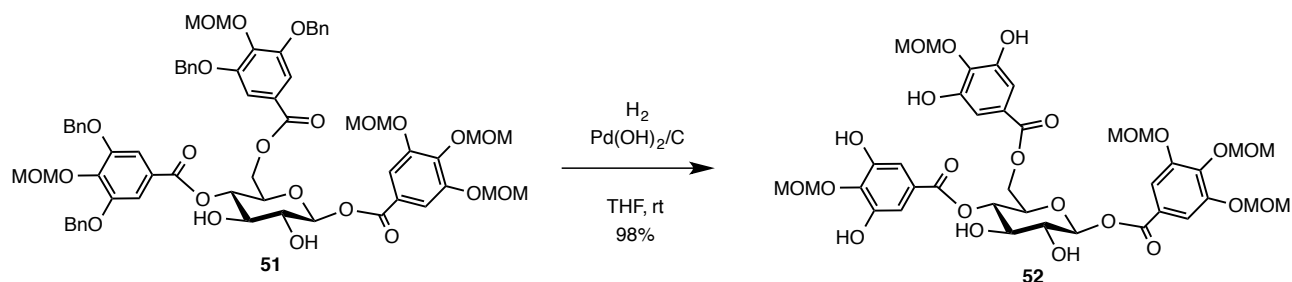


Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10$ (c 1.0, CHCl_3); TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 30:1 v/v): $R_f = 0.14$; ^1H NMR (600 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ : 7.61–7.34 (m, 14H), 5.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.33–5.30 (m, 4H), 5.23–5.19 (m, 8H), 5.12 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.86–3.83 (m, 1H), 3.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J_1 = 12.3$, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 3.58–3.57 (m, 4H), 3.50 (br s, 6H), 3.46 (br s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6) δ : 165.8, 165.0, 153.3 (for two carbons), 151.9 (for two carbons), 142.5, 141.1, 137.9 (for two carbons), {129.4, 128.9, 128.7} (for ten carbons), 126.2, 125.7, 112.6 (for two carbons), 109.6 (for two carbons), 99.1, 98.9, 96.1 (for two carbons), 95.9, 76.7, 75.6, 74.1, 72.5, 71.7 (for two carbons), 62.0, 57.2 (for two carbons), 56.5 (for two carbons); IR (KBr, cm^{-1}): 3463, 1726, 1587, 1499, 1432, 1332, 1221, 1152, 1053; HRMS-FAB $^+$ (m/z): Calcd. for $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{O}_{18}\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 863.2738; found, 863.2735.

1-O-(3,4,5-Trimethoxymethoxybenzoyl)-**4,6-bis-O-(3,5-dibenzyloxy-4-methoxymethoxybenzoyl)- β -D-glucopyranoside (51).**

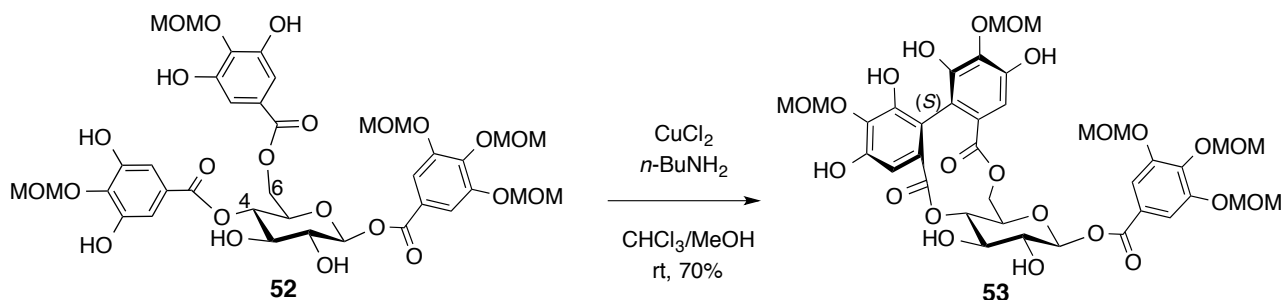
A 5 mL screwtop test tube was charged with **7** (40 mg, 0.086 mmol), catalyst **1** (7.2 mg, 0.0086 mmol), 2,4,6-collidine (210 μ L) and CHCl_3 (1.9 mL). The resulting mixture was cooled to -40°C and acid anhydride **44** (71 mg, 0.092 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at -40°C for 3.5 days until complete consumption of the starting material. The reaction mixture was allowed to warm to 5°C and pyridine (2.15 mL), DMAP (10.5 mg, 0.086 mmol) and DMC (29 mg, 0.17 mmol) were added. Since TLC analysis of the resulting mixture showed a small amount of remaining 4-*O* acylate even after 3 h, additional DMC (29 mg, 0.17 mmol) was added. After being stirred the mixture for 5 h at the same temperature, the reaction mixture was quenched with MeOH (1 mL). The resulting solution was concentrated in vacuo to give a residue. The residue was dissolved in AcOEt and washed with 1M HCl. The organic layer was dried over the mixture of $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{SO}_4$ and concentrated in vacuo. The resulting crude oil was purified by flash column chromatography (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100:0 to 30:1 v/v) to afford the title compound **51** (53.2 mg, 51%) as a single regioisomer as a white amorphous. Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31.6$ (c 1.0, CHCl_3); **TLC** ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 30:1 v/v): $R_f = 0.18$; **^1H NMR** (600 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ : 7.58–7.30 (m, 26H), 5.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.38 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.25–5.16 (m, 18H), 4.67 (dd, $J_1 = 12.0$, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.21 (dd, $J_1 = 12.0$, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 4.04 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.46–3.44 (m, 12H); **^{13}C NMR** (150 MHz, acetone- d_6) δ : 165.8, 165.7, 165.1, 153.3 (for two carbons), 153.2 (for two carbons), 151.8 (for two carbons), 142.5, 141.0, 140.8, 137.9 (for two carbons), 137.7 (for two carbons), {129.3, 128.84, 128.77, 128.7, 128.6} (for twenty carbons), 126.05, 126.02, 125.5, 112.5 (for two carbons), 109.6 (for two carbons), 109.2 (for two carbons), 99.0, 98.9 (for two carbons), 95.98, 95.95 (for two carbons), 79.2, 75.5, 73.9, 73.6, 72.4, 71.6 (for two carbons), 71.4 (for two carbons), 63.9, 57.2 (for three carbons), 56.5 (for two carbons); **IR** (KBr, cm^{-1}): 3463, 2954, 1725, 1591, 1499, 1431, 1334, 1078, 954; **HRMS-FAB $^+$** (m/z): Calcd. for $\text{C}_{65}\text{H}_{68}\text{O}_{23}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1239.4049; found, 1239.4030.

1-O-(3,4,5-Trimethoxymethoxybenzoyl)-4,6-bis-O-(3,5-dihydroxy-4-methoxymethoxybenzoyl)- β -D-glucopyranoside (52).



A 10 mL round-bottom flask was charged with **51** (211 mg, 0.17 mmol) and Pd(OH)₂/C (10 wt.%, 21 mg). THF (3.5 mL) was added and the atmosphere was replaced by H₂ (balloon). The reaction mixture was stirred at rt for 5 min until TLC analysis indicated complete consumption of the starting material. The resulting suspension was filtered and washed with AcOEt. The filtrate was concentrated in vacuo to give a residue. The resulting crude oil was purified by flash column chromatography (SiO₂, CHCl₃/MeOH 50:1 to 20:1 v/v) to give the title compound **52** (145 mg, 98%) as a white amorphous. Analytical data: $[\alpha]_D^{20} = +65.5$ (c 1.0, CHCl₃); TLC (CHCl₃/MeOH 7:1 v/v): $R_f = 0.40$; ¹H NMR (600 MHz, acetone-*d*₆+D₂O) δ : 7.58 (s, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.11 (s, 2H), 5.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.31–5.19 (m, 11H), 4.49 (dd, $J_1 = 12.6$, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J_1 = 12.6$, $J_2 = 5.4$ Hz, 1H), 4.22–4.20 (m, 2H), 4.00 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.48 (s, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, acetone-*d*₆) δ : 166.1, 165.6, 165.0, 151.9 (for two carbons), 151.1 (for four carbons), 142.5, 137.9, 137.8, 126.6, 126.5, 125.6, 112.5 (for two carbons), 110.3 (for two carbons), 110.1 (for two carbons), 99.09, 98.99 (for two carbons), 96.0 (for two carbons), 95.9, 75.4, 74.0, 73.7, 72.0, 63.7, 57.54, 57.49, 57.2, 56.5 (for two carbons); IR (KBr, cm⁻¹): 3423, 2960, 1721, 1596, 1438, 1359, 1222, 1055, 925; HRMS-FAB⁺ (m/z): Calcd. for C₃₇H₄₄O₂₃Na [M+Na]⁺ 879.2171; found, 879.2188.

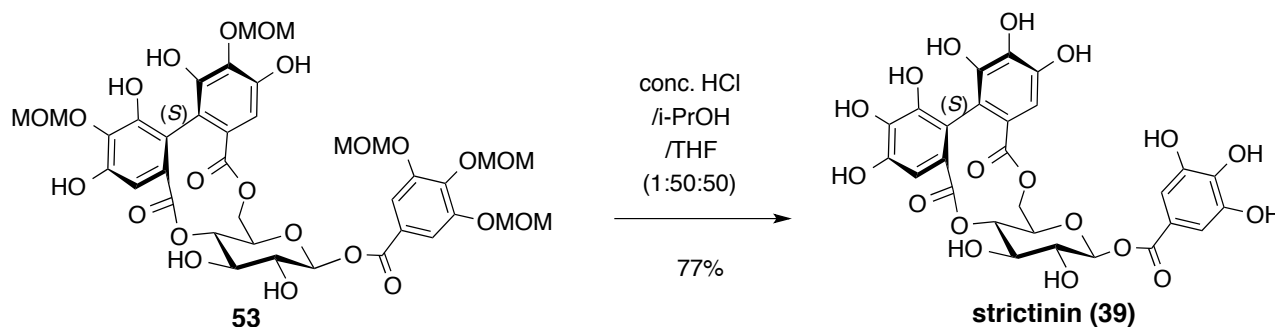
1-O-(3,4,5-Trimethoxymethoxybenzoyl)-4,6-O-(S)-(4,4',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-dimethoxymethoxydiphenyl)- β -D-glucopyranoside (53**).**



A solution of CuCl₂ (113 mg, 0.84 mmol) and *n*-BuNH₂ (679 μ L, 5.60 mmol) in MeOH (7.0 mL) was stirred for 30 min at rt to prepare a blue solution of CuCl₂/*n*-BuNH₂ complex under Ar atmosphere. A 30 mL round-bottom flask was charged with **52** (240 mg, 0.28 mmol) and CHCl₃ (7.0 mL). Then a blue solution of CuCl₂/*n*-BuNH₂ complex was added in one portion. The reaction mixture was stirred at rt in the argon atmosphere for 1 h until TLC analysis indicated complete

consumption of the starting material. (Note : an extension of reaction time led to the decomposition of the desired product via aminolysis). The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CHCl_3 . The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to give a residue. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 100:1 to 10:1 v/v) to give the title compound **53** (168 mg, 70%) as a pale brown amorphous. Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.3$ (c 0.6, CHCl_3); **TLC** ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 7:1 v/v): $R_f = 0.37$; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ : 7.60 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.32–5.29 (m, 4H), 5.21–5.17 (m, 7H), 4.90 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.86–3.81 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.59–3.58 (m, 9H), 3.49 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, acetone- d_6) δ : 168.2, 167.8, 164.9, 151.9 (for two carbons), {150.0, 149.94, 149.92} (for four carbons), 142.6, 135.8, 135.5, 131.6, 131.2, 125.6, 115.7, 115.3, 112.5 (for two carbons), 107.5, 107.1, 99.65, 99.61, 99.1, 96.3, 96.1 (for two carbons), 75.3, 74.5, 73.1, 73.0, 64.0, 57.8 (for two carbons), 57.2, 56.5 (for two carbons); **IR** (neat, cm^{-1}): 3435, 3259, 3020, 1723, 1578, 1216, 1067, 957; **HRMS-FAB** $^+$ (m/z): Calcd. for $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{O}_{23}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 877.2015; found, 877.2013.

Strictinin (**39**).



A 20 mL round-bottom flask was charged with **53** (58 mg, 0.068 mmol) and $\text{THF}/i\text{-PrOH}/\text{conc. HCl}$ (50:50:1 v/v, 13.6 mL). The resulting solution was stirred at rt for 8 h until TLC analysis indicated complete consumption of the starting material. The reaction mixture was concentrated in vacuo to give a residue. The residue was fractionated by column chromatography over a Sephadex LH-20 column, which was eluted with EtOH to yield strictinin (**39**) (33 mg, 77%) as a pale brown amorphous. (Note: The fractions which contain compound **39** were detected by Reverse-phase HPLC on ODS-A (YMC Co., Ltd.) column (150x4.6 mm i.d.), using a mobile phase composed of 10 mM H_3PO_4 :10 mM KH_2PO_4 : CH_3CN (40:40:20) (flow rate : 1.0 mL/min, detection : 280 nm) at rt.) Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.26$ (c 0.19, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ : 7.19 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 6.6$ Hz, 1H), 4.90 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J_1 = 9.6$, $J_2 = 6.6$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, acetone- d_6) δ : 168.3, 168.1, 165.4, 146.1 (for two carbons), 145.1 (for two carbons), 144.5, 144.4, 139.4, 136.4, 136.1, 127.0, 126.6, 120.8, 116.0, 115.7, 110.3 (for two carbons), 108.2, 107.9, 95.9, 75.6, 74.7, 73.2, 72.8, 63.7; **IR**

(KBr, cm^{-1}): 3390, 1729, 1616, 1449, 1198, 1013; **HRMS-FAB⁺** (m/z): Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{O}_{18}$ $[\text{M}]^+$ 634.0806; found, 634.0827.

Comprison of ^1H NMR between synthetic strictinin (39) and the literature data.

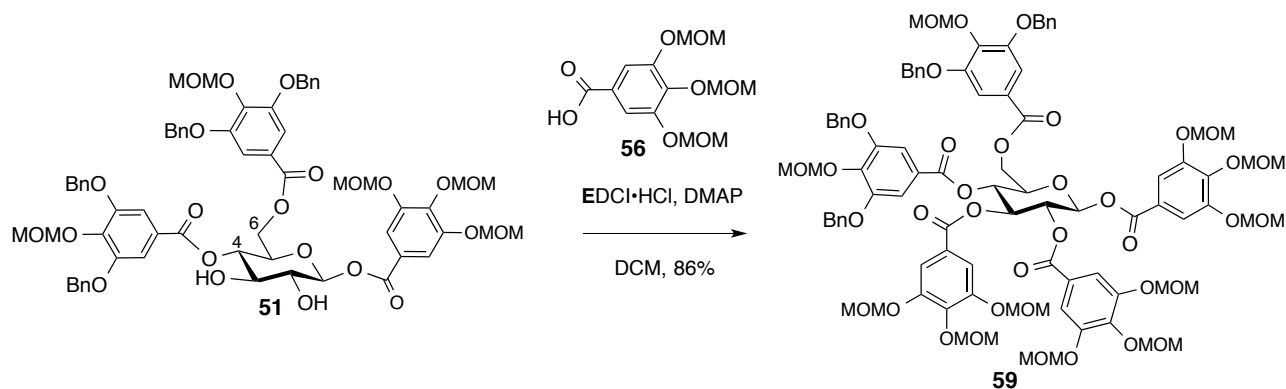
Synthetic 39 (600 MHz, acetone- d_6 +D ₂ O)	Reported ⁵⁵ (400 MHz, acetone- d_6)	Reported ⁵⁶ (90 MHz, acetone- d_6)
7.19 (s, 2H)	7.20 (s, 2H)	7.21 (s, 2H)
6.71 (s, 1H)	6.69 (s, 1H)	6.72 (s, 1H)
6.60 (s, 1H)	6.58 (s, 1H)	6.61 (s, 1H)
5.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)	5.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)	5.76 (d, $J = 7$ Hz, 1H)
5.21 (dd, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 6.6$ Hz, 1H)	5.23 (dd, $J_1 = 13.3$, $J_2 = 6.1$ Hz, 1H)	5.22 (dd, $J_1 = 14$, $J_2 = 6$ Hz, 1H)
4.90 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H)	4.92 (dd, $J_1 = 9.9$, $J_2 = 9.6$ Hz, 1H)	4.91 (t, $J = 9$ Hz, 1H)
4.11 (dd, $J_1 = 9.6$, $J_2 = 6.6$ Hz, 1H)	4.12 (dd, $J_1 = 9.6$, $J_2 = 6.1$ Hz, 1H)	4.11 (dd, $J_1 = 9$, $J_2 = 6$ Hz, 1H)
3.83 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H)	3.83 (dd, $J_1 = 9.6$, $J_2 = 8.9$ Hz, 1H)	3.84 (t, $J = 9$ Hz, 1H)
3.77 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H)	3.77 (br d, $J = 13.3$ Hz, 1H)	3.79 (d, $J = 14$ Hz, 1H)
3.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)	3.71 (dd, $J_1 = 8.9$, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H)	3.66 (dd, $J_1 = 9$, $J_2 = 7$ Hz, 1H)

Comparison of ^{13}C NMR between synthetic strictinin (39) and the literature data.

Synthetic 39 (150 MHz, acetone- d_6)	Reported ⁵⁵ (100 MHz, acetone- d_6)	Reported ⁵⁶ (no data)
63.7	63.7	—
72.8	72.8	—
73.2	73.3	—
74.7	74.6	—
75.6	75.6	—
95.9	96.0	—
107.9	107.9	—
108.2	108.2	—
110.3	110.4 (2C)	—

115.7	116.0	—
116.0	116.3	—
120.8	120.9	—
126.6	126.6	—
127.0	127.0	—
136.1	136.2	—
136.4	136.5	—
139.4	139.4	—
144.4	144.7	—
144.5	144.8	—
145.1	145.0 (2C)	—
146.1	146.1 (2C)	—
165.4	165.5	—
168.1	168.3	—
168.3	168.5	—

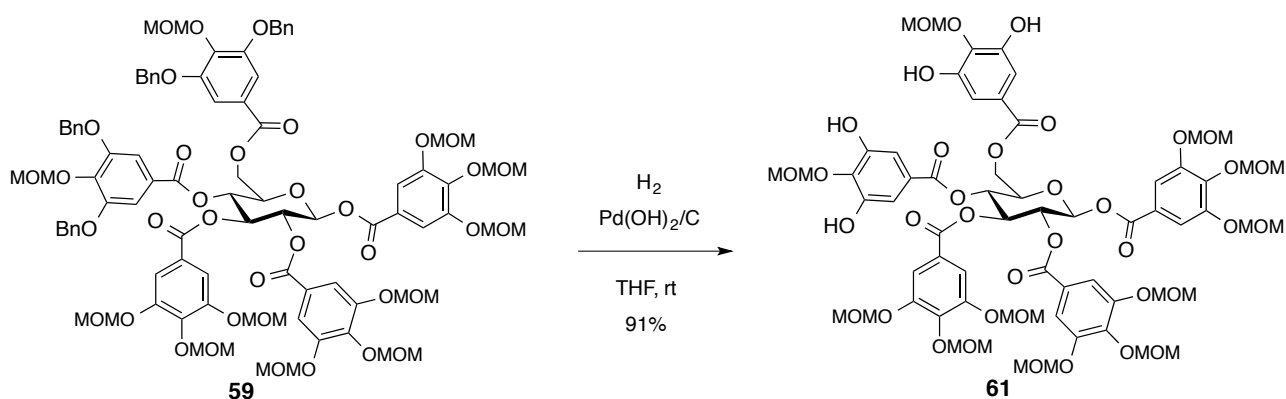
1,2,3-Tris-*O*-(3,4,5-trimethoxymethoxybenzoyl)-4,6-bis-*O*-(3,5-dibenzyloxy-4-methoxy methoxybenzoyl)- β -D-glucopyranoside (59**).**



A 10 mL round-bottom flask was charged with **51** (208 mg, 0.179 mmol), **56** (207 mg, 0.684 mmol), DMAP (42 mg, 0.342 mmol), and CH₂Cl₂ (3.4 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C and EDCI·HCl (131 mg, 0.684 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to stir at rt for 24 h until full conversion to product was indicated by TLC analysis. The resulting solution was quenched by saturated aqueous citric acid solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CHCl₃. The combined organic extracts were dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to give a residue. The residue was purified by flash column chromatography

(SiO₂, AcOEt/Hexane 1:1 v/v) to give the title compound **59** (267 mg, 86%) as a pale yellow gum. Analytical data: $[\alpha]_D^{20} = +2.8$ (c 1.0, CHCl₃); TLC (AcOEt/Hexane 2:1 v/v): $R_f = 0.48$; ¹H NMR (600 MHz, acetone-*d*₆) δ : 7.58–7.32 (m, 30H), 6.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.20 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.90 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.27–5.10 (m, 30H), 4.85 (dd, $J_1 = 12.6$, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.35 (dd, $J_1 = 12.6$, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.49–3.38 (m, 30H); ¹³C NMR (150 MHz, acetone-*d*₆) δ : 165.9, 165.8, 165.6, 165.4, 164.5, 153.4 (for two carbons), 153.3 (for two carbons), 151.9 (for two carbons), 151.84 (for two carbons), 151.82 (for two carbons), 142.8, 142.55, 142.51, 141.3, 140.9, 138.0 (for two carbons), 137.7 (for two carbons), {129.4, 129.3, 128.9, 128.8, 128.6} (for twenty carbons), 125.8, 125.2, 125.1 (for two carbons), 124.6, 112.6 (for two carbons), 112.5 (for four carbons), 109.5 (for two carbons), 109.3 (for two carbons), 99.1, 99.0 (for two carbons), 98.9, 98.8, 96.0 (for four carbons), 95.9 (for two carbons), 93.8, 74.0, 73.6, 72.5, 71.7 (for two carbons), 71.4 (for two carbons), 70.3, 63.4, {57.24, 57.21, 57.15} (for five carbons), {56.48, 56.46} (for six carbons); IR (KBr, cm⁻¹): 2957, 1734, 1591, 1498, 1432, 1188, 1157, 1110, 1049, 955; HRMS-FAB⁺ (m/z): Calcd. for C₉₁H₁₀₀O₃₇Na [M+Na]⁺ 1807.5841; found, 1807.5846.

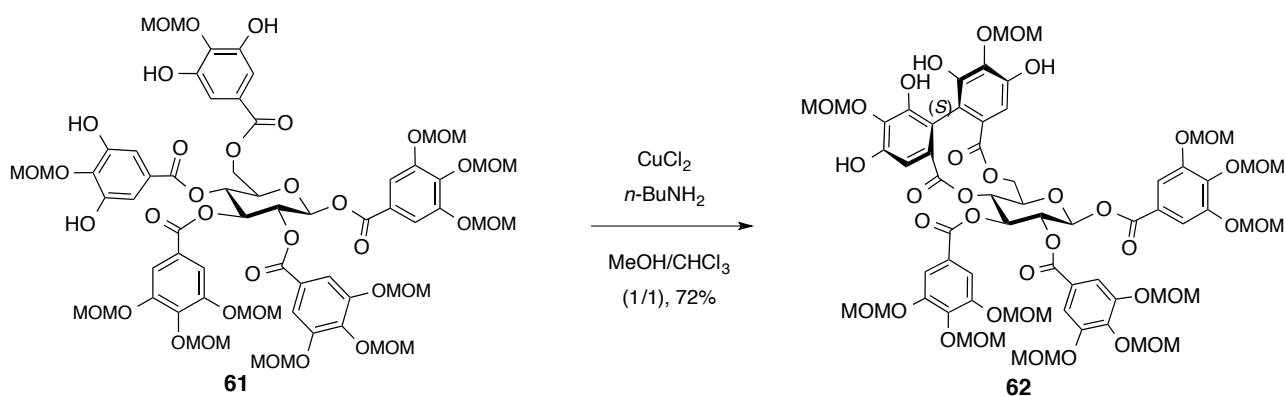
1,2,3-Tris-*O*-(3,4,5-trimethoxymethoxybenzoyl)-4,6-bis-*O*-(3,5-dihydroxy-4-methoxymethoxybenzoyl)- β -D-glucopyranoside (61**).**



A 10 mL round-bottom flask was charged with **59** (200 mg, 0.112 mmol) and Pd(OH)₂/C (10 wt.%, 20 mg). THF (2.2 mL) was added and the atmosphere was replaced by H₂ (balloon). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h until TLC analysis indicated complete consumption of the starting material. The resulting suspension was filtered and washed with AcOEt. The filtrate was concentrated in vacuo to give a residue. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt/Hexane 1:1 to 5:1 v/v) to give the title compound **61** (144 mg, 90%) as a white amorphous. Analytical data: $[\alpha]_D^{20} = +9.2$ (c 1.0, CHCl₃); TLC (CHCl₃/MeOH 10:1 v/v): $R_f = 0.39$; ¹H NMR (600 MHz, acetone-*d*₆+D₂O) δ : 7.53 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.13 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.80 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J_1 = 10.2$, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 5.30–5.16 (m, 18H), 5.10 (s, 4H), 4.73 (m, 1H), 4.62 (br d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.56–3.43 (m, 33H); ¹³C NMR (150 MHz, acetone-*d*₆) δ : 166.1, 165.7, 165.4 (for two carbons), 164.5, 151.9 (for two carbons), 151.81 (for two carbons), 151.76 (for two carbons), 151.1

(for four carbons), 142.8, 142.49, 142.46, 138.2, 137.9, 126.4, 125.6, 125.3, 125.1, 124.6, 112.6 (for two carbons), 112.5 (for four carbons), 110.3 (for two carbons), 110.2 (for two carbons), {99.07, 99.02, 98.96} (for five carbons), 96.0 (for two carbons), 96.0 (for four carbons), 93.6, 73.9, 73.8, 72.5, 69.6, 63.2, 57.51, 57.48, 57.2, 57.1 (for two carbons), {56.48, 56.46} (for six carbons); **IR** (KBr, cm^{-1}): 3429, 2959, 1735, 1594, 1437, 1394, 1333, 1157, 1050, 925; **HRMS-FAB⁺** (m/z): Calcd. for $\text{C}_{63}\text{H}_{76}\text{O}_{37}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1447.3963; found, 1447.3949.

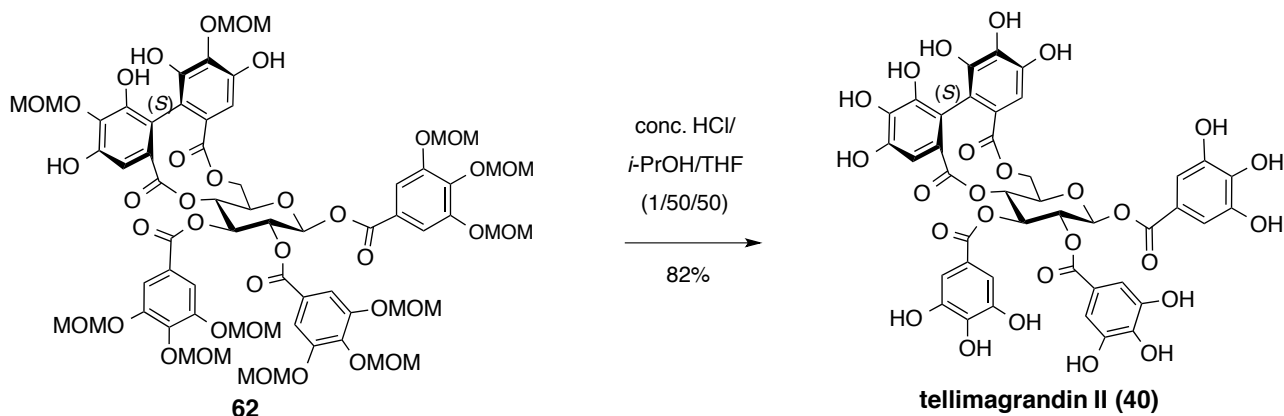
1,2,3-Tris-*O*-(3,4,5-trimethoxymethoxybenzoyl)-4,6-*O*-(*S*)-(4,4',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-dimethoxymethoxydiphenoyl)- β -D-glucopyranoside (62**).**



A solution of CuCl_2 (17 mg, 0.126 mmol) and $n\text{-BuNH}_2$ (163 μL , 1.26 mmol) in MeOH (1.1 mL) was stirred for 30 min at rt to prepare a blue solution of $\text{CuCl}_2/n\text{-BuNH}_2$ complex under argon atmosphere. A 10 mL round-bottom flask was charged with **61** (60 mg, 0.042 mmol) and CHCl_3 (1.1 mL). Then a blue solution of $\text{CuCl}_2/n\text{-BuNH}_2$ complex was added in one portion. The reaction mixture was allowed to stir at rt in the argon atmosphere for 30 min. The resulting solution was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with CHCl_3 . The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to give a residue. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , AcOEt/Hexane 1:1 to 4:1 v/v) to give a mixture of **62** and a small amount of starting material. It was further purified with recycle HPLC (AcOEt/Hexane 7:3) to give the title compound **62** as a pale brown amorphous (43 mg, 72%). Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12$ (c 0.9, CHCl_3); **TLC** ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1 v/v): $R_f = 0.39$; **^1H NMR** (600 MHz, $\text{acetone-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ : 7.54 (s, 2H), 7.44 (s, 4H), 6.63 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.93 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J_1 = 9.6$, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J_1 = 13.8$, $J_2 = 6.6$ Hz, 1H), 5.33–5.09 (m, 23H), 4.69 (dd, $J_1 = 9.6$, $J_2 = 6.6$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H); **^{13}C NMR** (150 MHz, $\text{acetone-}d_6$) δ : 167.8, 167.5, 165.8, 165.2, 164.4, 151.9 (for two carbons), 151.8 (for two carbons), 151.7 (for two carbons), 150.2 (for two carbons), 150.1, 150.0, 142.9, 142.5 (for two carbons), 135.9, 135.8, 131.1, 130.6, 125.3, 125.2, 124.7, 115.30, 115.26, 112.75 (for two carbons), 112.66 (for two carbons), 112.5 (for two carbons), 107.6, 107.2, 99.60, 99.57, 99.1, 99.0 (for two carbons), 96.1 (for two carbons), 96.03 (for two

carbons), 95.98 (for two carbons), 93.8, 74.0, 72.8, 72.5, 71.0, 63.3, 57.72, 57.69, 57.2, 57.1 (for two carbons), 56.5 (for four carbons), 56.5 (for two carbons); **IR** (neat, cm^{-1}): 3018, 1740, 1589, 1497, 1437, 1392, 1330, 1185, 1052, 928; **HRMS-FAB⁺** (m/z): Calcd. for $\text{C}_{63}\text{H}_{74}\text{O}_{37}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1445.3807; found, 1445.3784.

Tellimagrandin II (**40**).



A 30 mL round-bottom flask was charged with **62** (90 mg, 0.063 mmol) and THF/*i*-PrOH/conc. HCl (50/50/1 v/v, 12.6 mL). The reaction mixture was stirred at rt for 8 h until TLC analysis indicated complete consumption of the MOM ethers. (Note : an extension of reaction time led to the decomposition of the desired product). The reaction mixture was concentrated in vacuo to give a residue. The residue was fractionated by column chromatography over a Sephadex LH-20 column, which was eluted with EtOH to yield tellimagrandin II (**40**) (48.8 mg, 82%) as a pale brown amorphous. (Note: The fractions which contain compound **40** were detected by Reverse-phase HPLC on ODS-A (YMC Co., Ltd.) column (150x4.6 mm i.d.), using a mobile phase composed of 10 mM H_3PO_4 :10 mM KH_2PO_4 : CH_3CN (40:40:20) (flow rate : 1.0 mL/min, detection : 280 nm) at rt.) Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +44$ (c 1.0, MeOH); **¹H NMR** (600 MHz, acetone- d_6) δ : 7.12 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.85 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.60 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H), 5.22 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J_1 = 9.6$, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H); **¹³C NMR** (150 MHz, acetone- d_6) δ : 168.0, 167.6, 166.2, 165.4, 165.0, 146.2 (for two carbons), 146.0 (for two carbons), 145.8 (for two carbons), 145.3, 145.2, 144.6, 144.5, 139.8, 139.3, 139.2, 136.58, 136.56, 126.5, 125.9, 120.6, 120.5, 119.8, 115.7, 115.5, 110.3 (for two carbons), 110.2 (for two carbons), 110.1 (for two carbons), 108.2, 107.8, 93.7, 73.13, 73.06, 71.7, 70.7, 63.0; **IR** (KBr, cm^{-1}): 3399, 1724, 1615, 1448, 1349, 1320, 1201, 1069, 1034; **HRMS-FAB⁻** (m/z): Calcd. for $\text{C}_{41}\text{H}_{29}\text{O}_{26}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 937.0947; found, 937.0932.

Comparison of ^1H NMR between synthetic tellimagrandin II (40) and literature data.

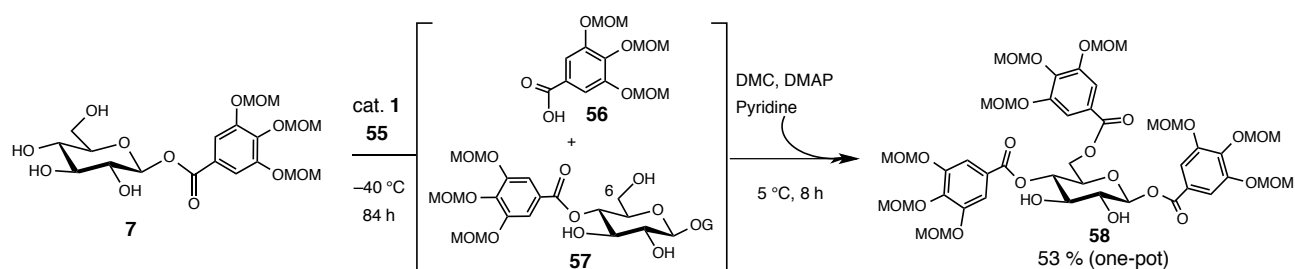
Synthetic 40 (600 MHz, acetone- d_6)	Reported ⁶⁷ (200 MHz, acetone- d_6)	Reported ⁶³ (not mentioned, acetone- d_6)
7.12 (s, 2H)	7.11 (s, 2H)	7.10 (2H)
7.01 (s, 2H)	6.99 (s, 2H)	6.98 (2H)
6.97 (s, 2H)	6.96 (s, 2H)	6.95 (2H)
6.65 (s, 1H)	6.65 (s, 1H)	6.63 (1H)
6.45 (s, 1H)	6.45 (s, 1H)	6.45 (1H)
6.21 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)	6.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)	6.17 ($J = 9$ Hz, 1H)
5.85 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H)	5.84 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H)	5.82 ($J = 9.9$ Hz, 1H)
5.60 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H)	5.59 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H)	5.64 ($J = 9.9$ Hz, 1H)
5.38 (dd, $J_1 = 13.2$, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H)	5.37 (dd, $J_1 = 13.4$, $J_2 = 6.4$ Hz, 1H)	5.54-5.20 ($J_1 = 13$, $J_2 = 6.5$ Hz, 1H)
5.22 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H)	5.21 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H)	5.20 ($J = 9.9$ Hz, 1H)
4.56 (dd, $J_1 = 9.6$, $J_2 = 7.2$ Hz, 1H)	4.54 (dd, $J_1 = 9.9$, $J_2 = 5.9$ Hz, 1H)	4.51 ($J_1 = 9$, $J_2 = 6.5$ Hz, 1H)
3.89 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H)	3.88 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H)	3.87 ($J = 13$ Hz, 1H)

Comparison of ^{13}C NMR between synthetic 40 with the literature data.

Synthetic 40 (150 MHz, acetone- d_6)	Reported ⁶⁷ (90 MHz, acetone- d_6)	Reported ⁶³ (no data)
63.0	63.1	—
70.7	70.7	—
71.7	71.7	—
73.06	73.1	—
73.13	73.2	—
93.7	93.7	—
107.8	107.9	—
108.2	108.3	—
110.1 (2C)	110.2, 110.1	—
110.3 (2C)	110.4 (2C)	—
115.5	115.5	—
115.7	115.5	—
119.8	119.9	—

120.5	120.5	—
120.6	120.6	—
125.9	126.0	—
126.5	126.6	—
136.56	136.6	—
136.58	136.6	—
139.2	139.1	—
139.3	139.3	—
139.8	139.8	—
144.5	144.5	—
144.6	144.5	—
145.2	145.3	—
145.3	145.3	—
145.8 (2C)	145.8 (2C)	—
146.0 (2C)	145.9 (2C)	—
146.2 (2C)	146.1 (2C)	—
165.0	165.0	—
165.4	165.4	—
166.2	166.2	—
167.6	167.6	—
168.0	168.0	—

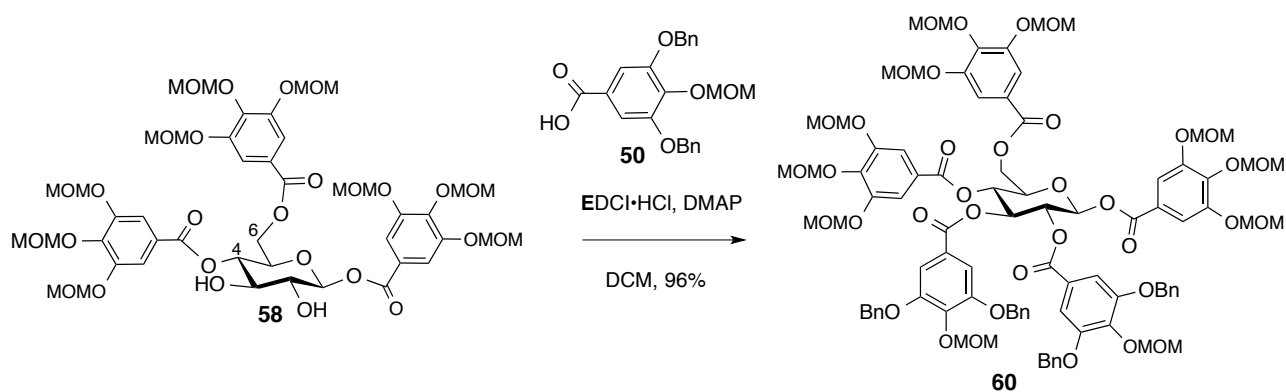
1,4,6-Tris-*O*-(3,4,5-trimethoxymethoxybenzoyl)- β -D-glucopyranoside (**58**).



A 100 mL round-bottom flask was charged with **7** (640 mg, 1.38 mmol), catalyst **1** (115 mg, 0.138 mmol), 2,4,6-collidine (3.45 mL) and CHCl_3 (31.1 mL). The resulting solution was cooled to -40 °C and acid anhydride **55** (865 mg, 1.48 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at -40 °C for 3.5 days until complete consumption of the starting material. The reaction mixture was allowed to warm to 5 °C, and pyridine (34.5 mL), DMAP (168 mg, 1.38 mmol) and DMC (466 mg, 2.76 mmol) were added. Since TLC analysis indicated a small amount of the remaining 4-*O* acylate

even after 3 h, additional DMC (466 mg, 2.76 mmol) was added. After being stirred the mixture for 5 h at the same temperature, the reaction was quenched with MeOH (1 mL). The mixture was concentrated in vacuo to give a residue. The residue was dissolved in AcOEt and washed with 1M HCl. The organic layer was dried over the mixture of NaHCO₃/Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The resulting crude oil was purified by flash column chromatography (SiO₂, CHCl₃/MeOH 100:0 to 30:1 v/v) to afford the title compound **58** (751 mg, 53%) as a single regioisomer as a white amorphous. Analytical data: $[\alpha]_D^{20} = +33$ (c 1.0, CHCl₃); **TLC** (CHCl₃/MeOH 20:1 v/v): $R_f = 0.14$; **¹H NMR** (600 MHz, acetone-*d*₆+D₂O) δ : 7.59 (s, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.51 (s, 2H), 5.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.32–5.28 (m, 13H), 5.19–5.17 (m, 6H), 4.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.29–4.24 (m, 2H), 4.04 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.57–3.57 (m, 9H), 3.49–3.47 (m, 18H); **¹³C NMR** (150 MHz, acetone-*d*₆) δ : 165.8, 165.6, 165.0, 151.9 (for two carbons), 151.8 (for two carbons), 151.7 (for two carbons), 142.5, 142.3, 142.1, 126.19, 126.17, 125.6, 112.54 (for two carbons), 112.49 (for two carbons), 112.40 (for two carbons), 99.1 (for three carbons), 96.0 (for six carbons), 95.9, 75.3, 73.9, 73.7, 72.6, 64.1, 57.21 (for two carbons), 57.18, 56.53 (for four carbons), 56.48 (for two carbons); **IR** (KBr, cm⁻¹): 3482, 2958, 1725, 1593, 1498, 1436, 1395, 1189, 1080, 924; **HRMS-FAB⁺** (m/z): Calcd. for C₄₅H₆₀O₂₇Na [M+Na]⁺ 1055.3220; found, 1055.3249.

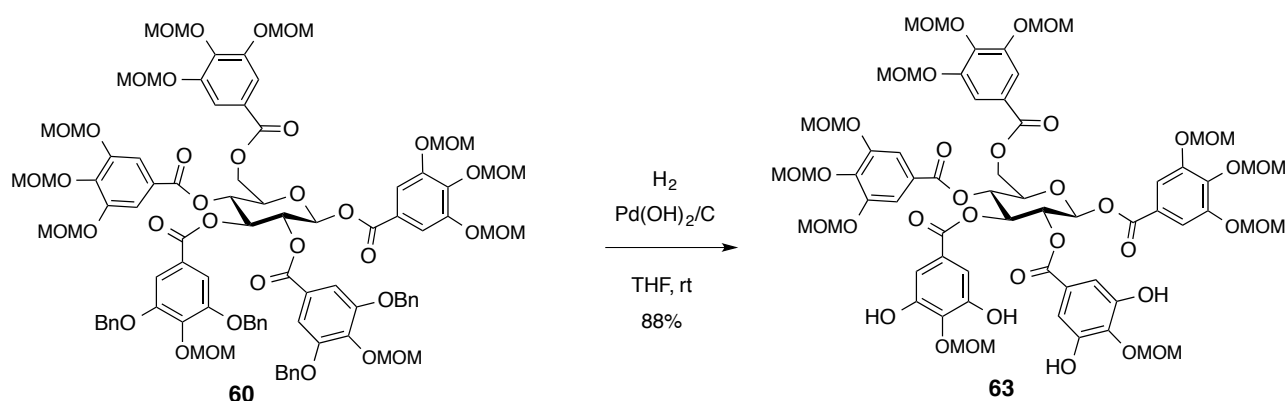
**1,4,6-Tris-*O*-(3,4,5-trimethoxymethoxybenzoyl)-
2,3-bis-*O*-(3,5-dibenzyloxy-4-methoxymethoxybenzoyl)- β -D-glucopyranoside (**60**).**



A 10 mL round-bottom flask was charged with diol **58** (400 mg, 0.387 mmol), **50** (381 mg, 0.968 mmol), DMAP (141 mg, 1.16 mmol), and CH₂Cl₂ (3.9 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C and EDCI·HCl (222 mg, 1.16 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to stir at rt for 20 h until full conversion to product was indicated by TLC analysis. The resulting solution was quenched by saturated aqueous citric acid solution and extracted with CHCl₃. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to give a residue. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt/Hexane 1:1 to 2:1 v/v) to give the title compound **60** (663 mg, 96%) as a pale yellow gum. Analytical data: $[\alpha]_D^{20} = +14$ (c 1.0, CHCl₃); **TLC** (AcOEt/Hexane 2:1 v/v): $R_f = 0.43$; **¹H NMR** (600 MHz, acetone-*d*₆) δ : 7.61–7.30 (m, 30H), 6.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.24 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.92 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J_1 = 9.6$, $J_2 = 8.4$ Hz,

1H), 5.31–5.06 (m, 30H), 4.88 (dd, $J_1 = 12.3$, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.47 (dd, $J_1 = 12.3$, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6) δ : 166.0, 165.7, 165.6, 165.5, 164.5, 153.3 (for four carbons), 151.9 (for four carbons), 151.8 (for two carbons), 142.9, 142.6, 142.2, 141.3, 141.2, 137.6 (for four carbons), {129.34, 129.30, 128.90, 128.86, 128.7} (for twenty carbons), 126.1, 125.2, 125.15, 125.09, 124.7, 112.7 (for two carbons), 112.6 (for two carbons), 112.5 (for two carbons), 109.5 (for two carbons), 109.3 (for two carbons), 99.1 (for three carbons), 98.81, 98.77, 96.1 (for two carbons), 96.01 (for two carbons), 95.97 (for two carbons), 93.7, 74.1, 73.8, 72.5, 71.6 (for four carbons), 70.5, 63.5, {57.21, 57.19, 57.16} (for five carbons), {56.6, 56.5} (for six carbons); IR (neat, cm^{-1}): 3020, 1733, 1591, 1499, 1432, 1331, 1216, 1050, 754; HRMS-FAB $^+$ (m/z): Calcd. for $\text{C}_{91}\text{H}_{100}\text{O}_{37}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1807.5841; found, 1807.5849.

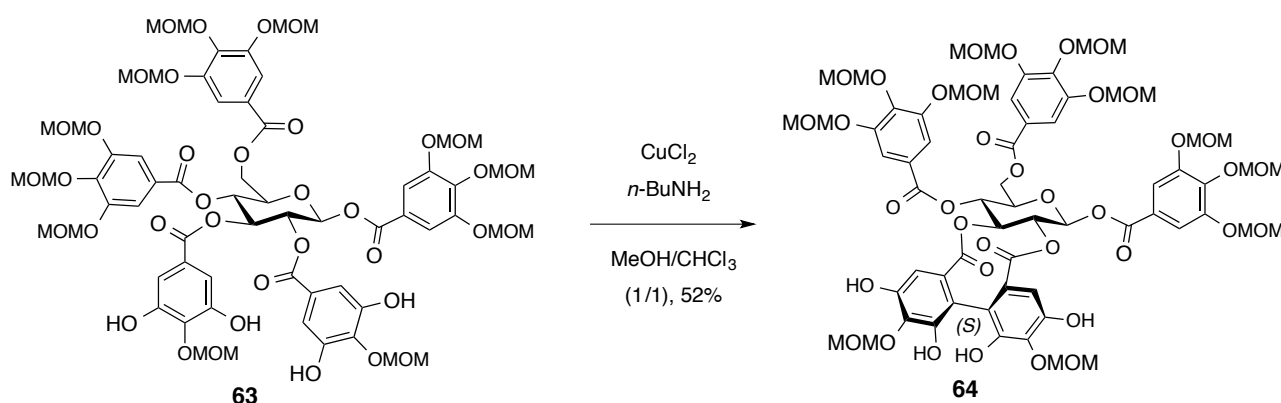
**1,4,6-Tris-O-(3,4,5-trimethoxymethoxybenzoyl)-
2,3-bis-O-(3,5-dihydroxy-4-methoxymethoxybenzoyl)- β -D-glucopyranoside (63).**



A 10 mL round-bottom flask was charged with **60** (200 mg, 0.112 mmol) and $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (10 wt.%, 20 mg). THF (2.2 mL) was added and the atmosphere was replaced by H_2 (balloon). The reaction mixture was stirred at rt for 1 h. The resulting suspension was filtered and washed with AcOEt. The filtrate was concentrated in vacuo to give a residue. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , AcOEt/Hexane 1:1 to 5:1 v/v) to give the title compound **63** (138 mg, 86%) as a white amorphous. Analytical data: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18$ (c 0.8, CHCl_3); TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10:1 v/v): $R_f = 0.45$; ^1H NMR (600 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ : 7.57 (s, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.04 (s, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.18 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.75–5.70 (m, 2H), 5.30–5.13 (m, 22H), 4.73 (dd, $J_1 = 12.6$, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 4.68–4.65 (m, 1H), 4.42 (dd, $J_1 = 12.6$, $J_2 = 5.4$ Hz, 1H), 3.58–3.47 (m, 33H); ^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6) δ : 165.73, 165.69, 165.5, 165.4, 164.4, 151.9 (for two carbons), 151.8 (for four carbons), {151.13, 151.11} (for four carbons), 142.7, 142.5, 142.2, 138.25, 138.17, 126.1, 125.6, 125.5, 125.3, 124.6, 112.50 (for two carbons), 112.46 (for four carbons), 110.24 (for two carbons), 110.19 (for two carbons), 99.10, 99.08 (for two carbons), 99.0, 98.9, 96.1 (for two carbons), 95.99 (for two carbons), 95.92 (for two carbons), 93.7, 73.8, 73.2, 71.8, 70.9, 63.7, 57.44, 57.43, 57.2 (for three carbons), {56.55, 56.53, 56.51} (for six carbons); IR (neat, cm^{-1}): 3367, 2959, 1735, 1593, 1329, 1157, 1049; HRMS-FAB $^+$ (m/z): Calcd. for $\text{C}_{63}\text{H}_{76}\text{O}_{37}\text{Na}$

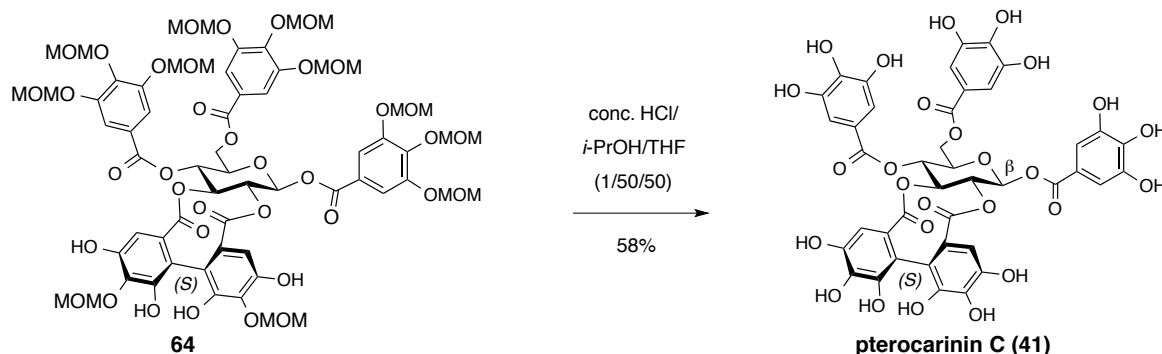
$[M+Na]^+$ 1447.3963; found, 1447.3982.

**1,4,6-Tris-O-(3,4,5-trimethoxymethoxybenzoyl)-
2,3-O-(S)-(4,4',6,6'-tetrahydroxy-5,5'-dimethoxymethoxydiphenoyl)- β -D-glucopyranoside (**64**).**



A solution of $CuCl_2$ (12.7 mg, 0.095 mmol) and $n-BuNH_2$ (93.6 μ L, 0.95 mmol) in MeOH (1.6 mL) was stirred for 30 min at rt to prepare a blue solution of $CuCl_2/n-BuNH_2$ complex under argon atmosphere. A 10 mL round-bottom flask was charged with **63** (45 mg, 0.032 mmol) and $CHCl_3$ (1.6 mL). Then a blue solution of $CuCl_2/n-BuNH_2$ complex was added in one portion. The reaction mixture was stirred at rt for 90 min. The resulting mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with $CHCl_3$. The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo to give a residue. The residue was purified by flash column chromatography (SiO_2 , AcOEt/Hexane 1:1 to 4:1 v/v) to give a mixture of the title compound **64** and a small amount of starting material. It was further purified with recycle HPLC (AcOEt/Hexane 7:3 v/v) to give **64** as a pale brown amorphous (23.5 mg, 52%). Analytical data: $[\alpha]_D^{20} = +24$ (c 0.4, $CHCl_3$); TLC ($CHCl_3/MeOH$ 10:1 v/v): $R_f = 0.45$; 1H NMR (600 MHz, acetone- d_6 + D_2O) δ : 7.58 (s, 2H), 7.56–7.55 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.71–5.66 (m, 2H), 5.34–5.16 (m, 23H), 4.72 (dd, $J_1 = 12.3$, $J_2 = 1.8$ Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.44 (dd, $J_1 = 12.3$, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 3.58–3.46 (m, 33H); ^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6) δ : 168.7, 168.1, 165.7, 165.3, 164.5, 152.1 (for two carbons), 152.0 (for two carbons), 151.8 (for two carbons), {150.2, 150.1} (for four carbons), 142.9, 142.7, 142.3, 135.7, 135.6, 131.0, 130.9, 126.1, 125.4, 124.9, 114.1, 113.9, {112.64, 112.59, 112.56} (for six carbons), 106.66, 106.58, 99.6 (for two carbons), 99.1 (for three carbons), {96.14, 96.08} (for six carbons), 92.4, 77.2, 75.1, 74.2, 69.2, 63.6, 57.8 (for two carbons), 57.24, 57.22, 57.20, {56.6, 56.51, 56.47} (for six carbons); IR (KBr, cm^{-1}): 3432, 2958, 1758, 1731, 1590, 1496, 1438, 1331, 1157, 1048, 925; HRMS-FAB $^+$ (m/z): Calcd. for $C_{63}H_{74}O_{37}Na$ $[M+Na]^+$ 1445.3807; found, 1445.3794.

Pterocarinin C (41)



A 5 mL vial was charged with **64** (9.3 mg, 0.00653 mmol) and THF/*i*-PrOH/conc. HCl (50:50:1 v/v, 1.3 mL). The reaction was stirred at rt for 11 h until TLC analysis indicated complete consumption of the MOM ethers. The reaction mixture was concentrated in vacuo to give a residue. The residue was fractionated by column chromatography over a Sephadex LH-20 column, which was eluted with EtOH to yield pterocarinin C (**41**) (3.5 mg, 57%) as a pale brown amorphous. (Note: The fractions which contain compound **41** were detected by Reverse-phase HPLC on ODS-A (YMC Co., Ltd.) column (150x4.6 mm i.d.), using a mobile phase composed of 10 mM H₃PO₄:10 mM KH₂PO₄:CH₃CN (40:40:20) (flow rate : 1.0 mL/min, detection : 280 nm) at rt.) Analytical data: $[\alpha]_D^{20} = +3.9$ (c 0.2, acetone); ¹H NMR (800 MHz, acetone-*d*₆) δ: 7.17 (s, 4H), 7.15 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.64-5.58 (m, 2H), 5.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J*₁ = 12.4, *J*₂ = 1.6 Hz, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 4.40 (dd, *J*₁ = 12.4, *J*₂ = 4 Hz, 1H); ¹³C NMR (200 MHz, acetone-*d*₆) δ: 169.0, 168.6, 166.4, 165.6, 165.0, 146.2 (for two carbons), 146.1 (for two carbons), 146.0 (for two carbons), 145.3, 145.2, 144.53, 144.52, 139.7, 139.3, 138.9, 136.3, 136.2, 126.5, 126.2, 121.4, 120.7, 120.1, 114.7, 114.3, 110.3 (for two carbons), 110.2 (for two carbons), 110.1 (for two carbons), 107.5, 107.4, 92.1, 77.4, 75.5, 74.2, 68.0, 62.8; IR (KBr, cm⁻¹): 3390, 1739, 1711, 1619, 1543, 1451, 1208, 1038; HRMS-FAB⁺ (*m/z*): Calcd. for C₄₁H₃₀O₂₆ Na [M+Na]⁺ 961.0923; found, 961.0925.

Comparison of ¹H NMR between synthetic pterocarinin C (41) and literature data.

Synthetic 41 (600 MHz, acetone- <i>d</i> ₆)	Reported ⁶⁸ (200 MHz, acetone- <i>d</i> ₆ /D ₂ O)	Reported ⁶⁴ (500 MHz, acetone- <i>d</i> ₆ /D ₂ O)
7.17 (s, 4H)	7.16 (s, 2H), 7.15 (s, 2H)	—
7.15 (s, 2H)	7.13 (s, 2H)	—
6.46 (s, 1H), 6.44 (s, 1H)	6.46 (s, 2H)	—
6.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H)	6.32 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H)	6.30 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H)
5.64-5.58 (m, 2H)	5.68-5.52 (m, 2H)	5.59 (t, <i>J</i> = 9 Hz, 1H) 5.55 (dd, <i>J</i> ₁ = 9, <i>J</i> ₂ = 8.5 Hz,

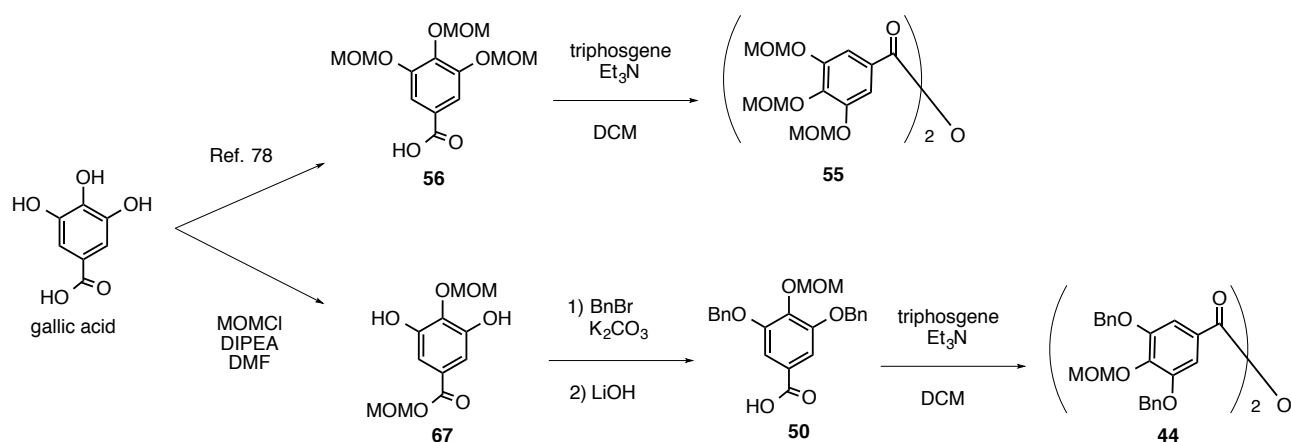
		1H)
5.21 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H)	5.24 (t, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H)	5.21 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H)
4.56 (dd, $J_1 = 12.4$, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H)	4.60 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H)	4.55 (d, $J = 12$ Hz, 1H)
4.53-4.51 (m, 1H)	4.57-4.52 (m, 1H)	4.50 (dd, $J_1 = 9$, $J_2 = 5$ Hz, 1H)
4.40 (dd, $J_1 = 12.4$, $J_2 = 4$ Hz, 1H)	4.34 (dd, $J_1 = 12.4$, $J_2 = 4.7$ Hz, 1H)	4.32 (dd, $J_1 = 12$, $J_2 = 5$ Hz, 1H)

Comparison of ^{13}C NMR between synthetic 41 and the literature data.

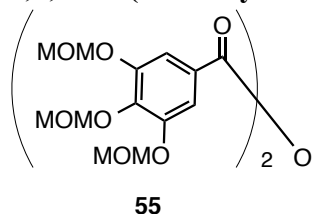
Synthetic 41 (200 MHz, acetone- d_6)	Reported ⁶⁸ (50 MHz, acetone- d_6 /D ₂ O)	Reported ⁶⁴ (126 MHz, acetone- d_6)
62.8	62.48	62.7
68.0	67.48	67.8
74.2	73.57	73.9
75.5	77.03	75.3
77.4	77.15	77.4
92.1	91.59	91.9
107.4	106.84	—
107.5	106.84	—
110.1 (2C)	109.21 (2C)	—
110.2 (2C)	109.57 (2C)	—
110.3 (2C)	109.77 (2C)	—
114.3	114.20	—
114.7	114.44	—
120.1	118.90	—
120.7	119.48	—
121.4	120.25	—

126.2	125.29	—
126.5	125.53	—
136.2	136.05	—
136.3	136.15	—
138.9	138.88	—
139.3	139.39	—
139.7	139.80	—
144.52	144.13	—
144.53	144.13	—
145.2	144.83	—
145.3	144.89	—
146.0 (2C)	145.61 (2C)	—
146.1 (2C)	145.73 (2C)	—
146.2 (2C)	145.82 (2C)	—
165.0	165.12	—
165.6	165.82	—
166.4	166.55	—
168.6	168.84	—
169.0	169.00	—

Preparation of acid anhydride

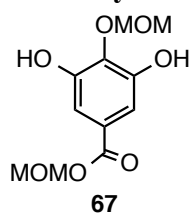


3,4,5-Tri(methoxymethoxy)benzoic anhydride (**55**).



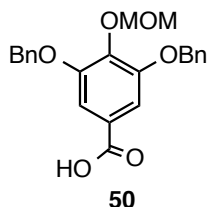
A 30 mL round-bottom flask was charged with **56**⁷⁸ (500 mg, 1.66 mmol), Et₃N (440 μ L, 3.32 mmol), and DCM (16 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C and triphosgene (98 mg, 0.33 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to stir at 0 °C for 2 h. The resulting solution was diluted with CHCl₃ and washed with water. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to give a residue. The residue was purified by flash column chromatography on a short pad of silica gel (AcOEt/Hexane 1:1 v/v) to give the title compound **55** (378 mg, 84%) as a white powder. Analytical data: **m.p.** 76–78 °C; **TLC** (AcOEt/Hexane 1:1 v/v): *R_f* = 0.36; **¹H NMR** (600 MHz, acetone-*d*₆) δ : 7.66 (s, 4H), 5.34 (s, 8H), 5.25 (s, 4H), 3.59 (s, 6H), 3.50 (s, 12H); **¹³C NMR** (150 MHz, acetone-*d*₆) δ : 162.3 (for two carbons), 152.2 (for four carbons), 143.4 (for two carbons), 124.8 (for two carbons), 112.9 (for four carbons), 99.2 (for two carbons), 96.1 (for four carbons), 57.3 (for two carbons), 56.6 (for four carbons); **IR** (KBr, cm⁻¹): 1784, 1590, 1495, 1329, 1157, 1042; **HRMS-FAB⁺** (*m/z*): Calcd. for C₂₆H₃₄O₁₅Na [M+Na]⁺ 609.1795; found, 609.1807.

Methoxymethyl 3,5-dihydroxy-4-(methoxymethoxy)benzoate (**67**).



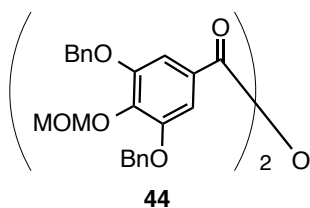
A 500 mL round-bottom flask was charged with gallic acid (5.0 g, 29.4 mmol), DIPEA (10.2 mL, 58.8 mmol), TBAI (3.2 g, 8.82 mmol) and DMF (293 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C and MOMCl (4.46 mL, 58.8 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to stir at rt for 12 h. The resulting mixture was quenched with sat. tartaric acid solution. The resulting solution was extracted with AcOEt and washed with H₂O. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to give a residue. The residue was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt/Hexane 1:5 to 1:3 v/v) to give the title compound **67** (4.6 g, 60%) as a white powder. Analytical data: **m.p.** 87–89 °C; **TLC** (AcOEt/Hexane 3:1 v/v): *R_f* = 0.68; **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃+D₂O) δ: 6.80 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.54 (s, 3H); **¹³C NMR** (150 MHz, CDCl₃) δ: 165.6, 148.5 (for two carbons), 137.8, 126.7, 110.1 (for two carbons), 99.3, 91.1, 57.85, 57.79; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3414, 1698, 1601, 1523, 1356, 1173, 1057, 960; **HRMS-FAB⁺** (*m/z*): Calcd. for C₁₁H₁₄O₇Na [M+Na]⁺ 281.0637; found, 281.0632.

3,5-Dibenzyloxy-4-(methoxymethoxy)benzoic acid (**50**).



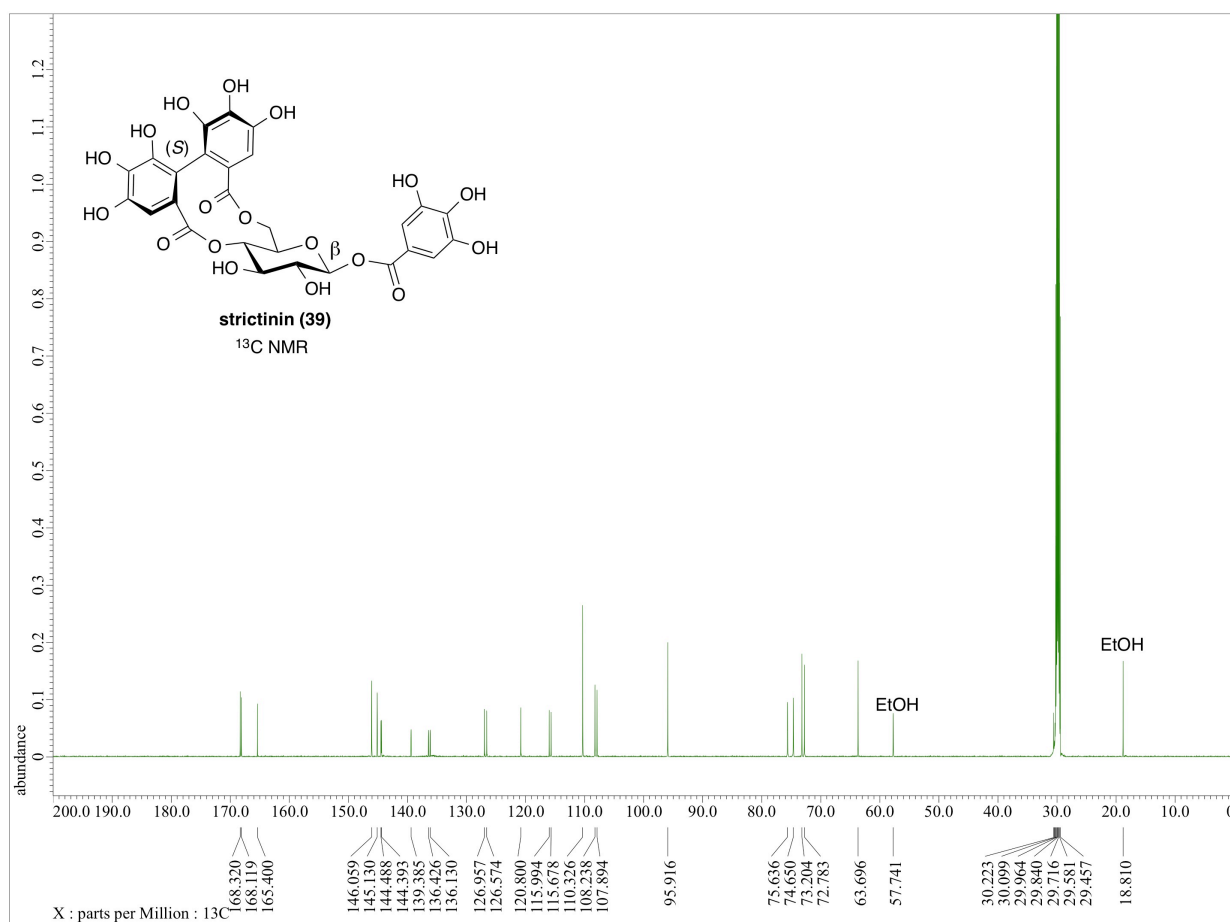
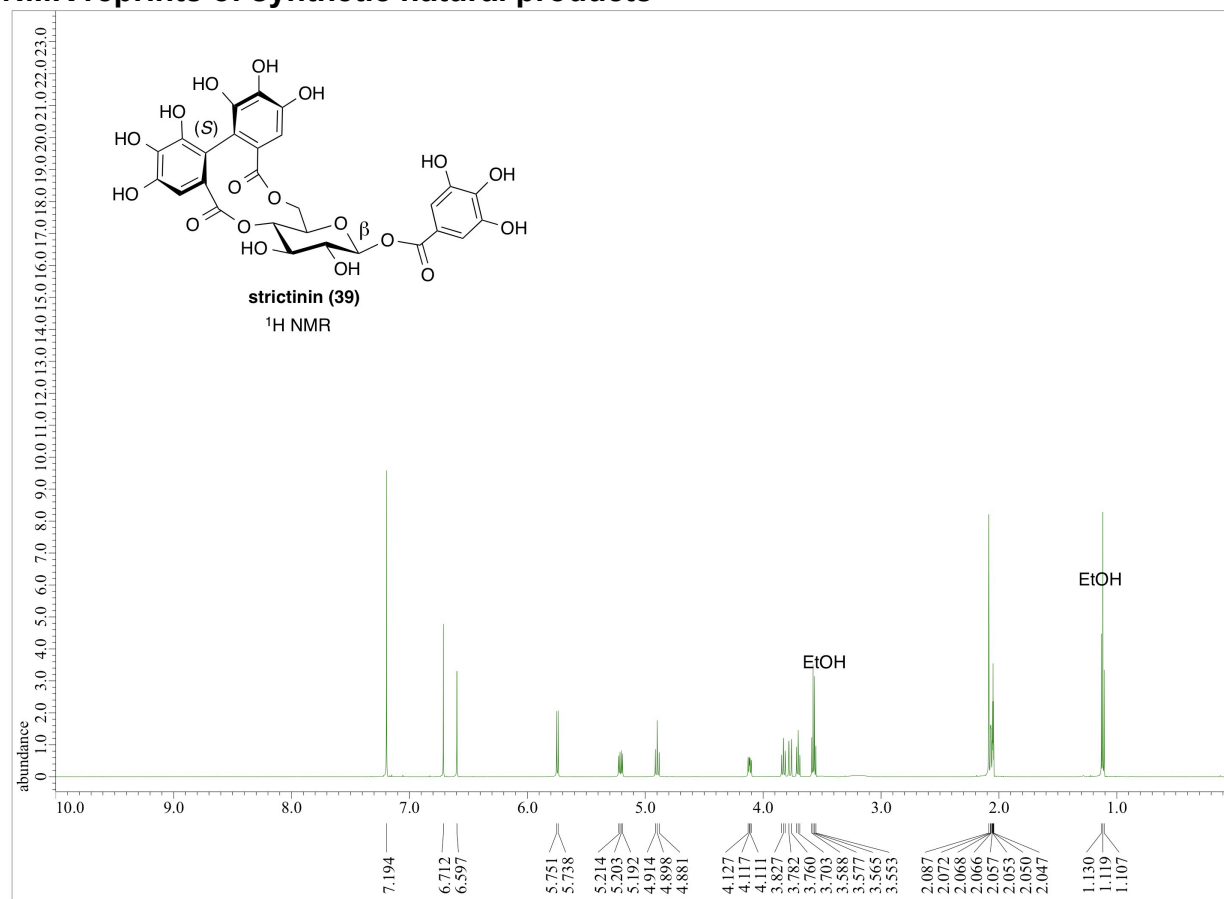
A 500 mL round-bottom flask was charged with **67** (4.65 g, 18.0 mmol), K₂CO₃ (7.47 g, 54.1 mmol), and DMF (180 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C and BnBr (4.7 mL, 39.6 mmol) was added. The resulting solution was allowed to stir at rt for 12 h. The resulting mixture was filtered, extracted with AcOEt and washed with water. The organic layer was concentrated in vacuo to give a residue. The residue was dissolved into 180 ml of THF/H₂O (1:1) in a 500 mL round-bottom flask. LiOH•H₂O (1.5 g, 36.9 mmol) was added and the resulting solution was allowed to stir at rt for 24 h. The reaction mixture was quenched with sat. citric acid solution at 0 °C and extracted with AcOEt. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to give a pale yellow solid. Recrystallization from AcOEt/Hexane afforded the title compound **50** (6.47 g, 91% in 2 steps) as a white powder. Analytical data: **m.p.** 183–185 °C; **TLC** (AcOEt/Hexane 3:1 v/v): *R_f* = 0.36; **¹H NMR** (400 MHz, acetone-*d*₆) δ: 7.55–7.32 (m, 12H), 5.23 (s, 4H), 5.18 (s, 2H), 3.45 (s, 3H); **¹³C NMR** (100 MHz, acetone-*d*₆) δ: 167.1, 153.3 (for two carbons), 140.7, 138.0 (for two carbons), {129.3, 128.8, 128.6} (for ten carbons), 126.7, 109.4 (for two carbons), 98.9, 71.5 (for two carbons), 57.2; **IR** (KBr, cm⁻¹): 3445, 1685, 1594, 1432, 1334, 1121, 962; **HRMS-EI⁺** (*m/z*): Calcd. for C₂₃H₂₂O₆ [M]⁺ 394.1416; found, 394.1417.

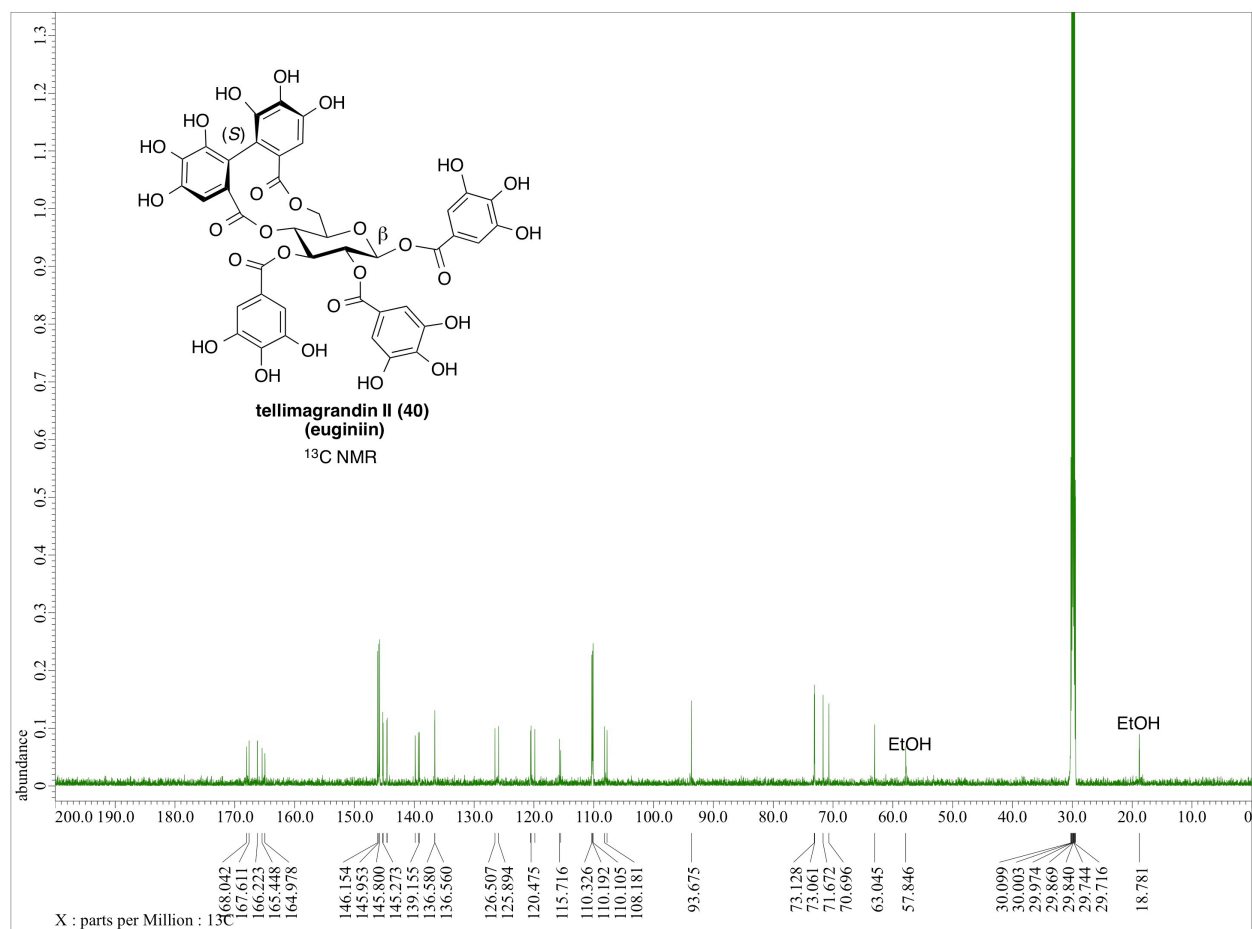
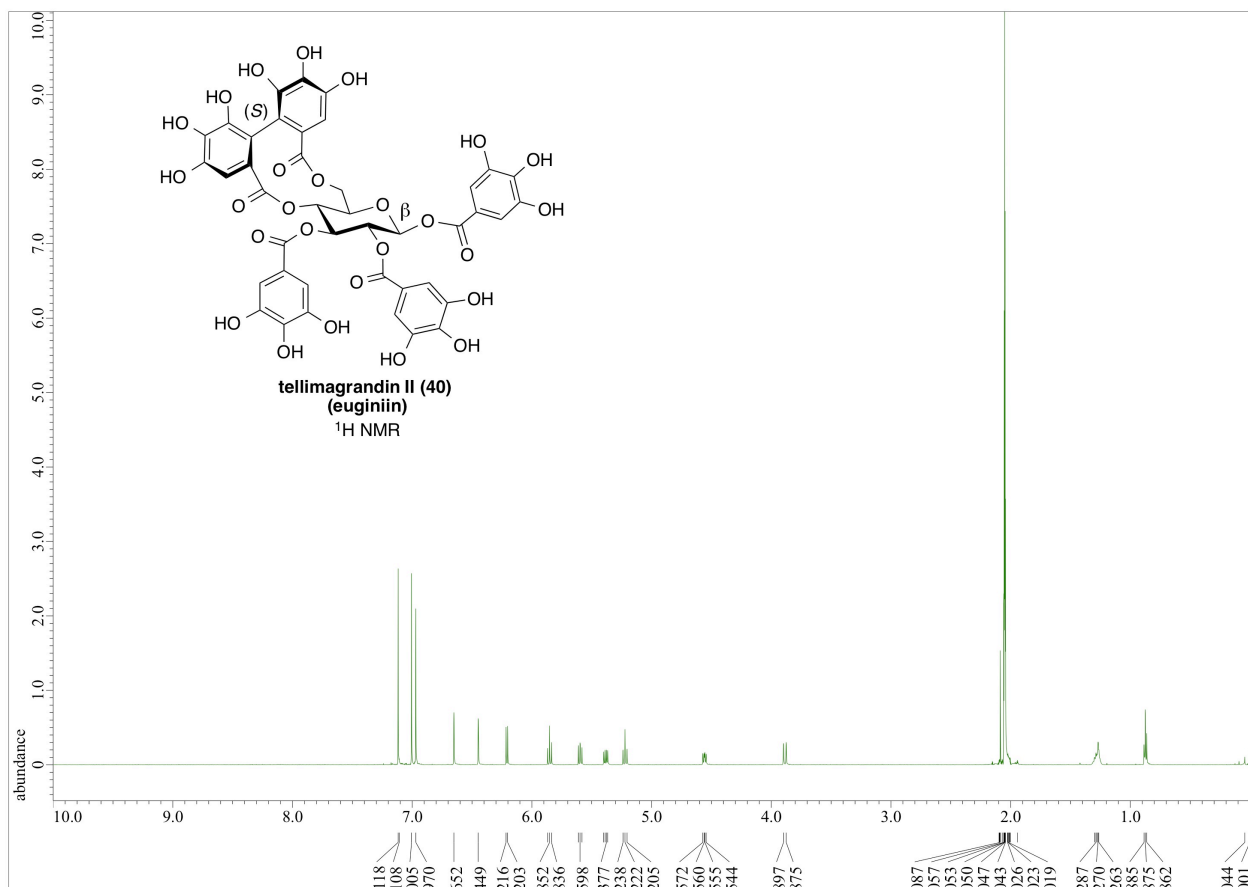
3,5-Dibenzyloxy-4-(methoxymethoxy)benzoic anhydride (**44**).



A 100 mL round-bottom flask was charged with **50** (1.5 g, 3.81 mmol), Et₃N (1.04 mL, 7.61 mmol), and DCM (38 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C and triphosgene (226 mg, 0.76 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to stir at 0 °C for 2 h. The resulting solution was diluted with CHCl₃ and washed with water. The organic layer was dried with Na₂SO₄ and concentrated in vacuo to give a residue. The residue was purified by flash column chromatography on a short pad of silica gel (AcOEt/Hexane 1:1 v/v) to give the title compound **44** (1.17 g, 80%) as a white powder. Analytical data: **m.p.** 142–144 °C; **TLC** (AcOEt/Hexane 1:1 v/v): R_f = 0.75; **¹H NMR** (600 MHz, acetone-*d*₆) δ: 7.55–7.31 (m, 24H), 5.28 (s, 8H), 5.25 (s, 4H), 3.48 (s, 6H); **¹³C NMR** (150 MHz, acetone-*d*₆) δ: 162.8 (for two carbons), 153.7 (for four carbons), 142.4 (for two carbons), 137.7 (for four carbons), {129.4, 128.9, 128.6} (for twenty carbons), 124.7 (for two carbons), 110.3 (for four carbons), 99.0 (for two carbons), 71.8 (for four carbons), 57.3 (for two carbons); **IR** (KBr, cm⁻¹): 1777, 1722, 1594, 1431, 1330, 1081, 938; **HRMS-FAB⁺** (*m/z*): Calcd. for C₄₆H₄₂O₁₁Na [M+Na]⁺ 793.2625; found, 793.2596.

NMR reprints of synthetic natural products

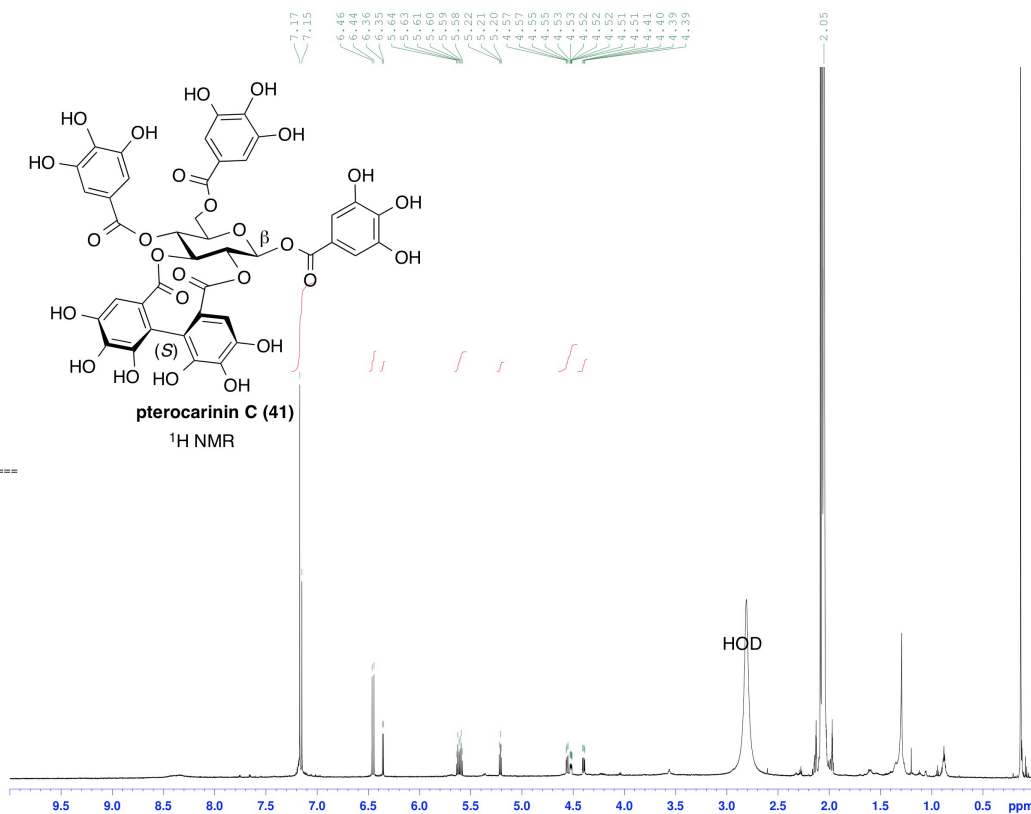




140512_HTP-15
1H 1pulse
300K

NAME 140512_HTP-15
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 20140512
Time 16.11
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 131072
SOLVENT Acetone
NS 64
DS 2
SWH 16447.369 Hz
FIDRES 0.125483 Hz
AQ 3.9846387 sec
RG 406
DW 30.400 usec
DE 6.50 usec
TE 300.0 K
D1 2.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PL1 -2.00 dB
PL1W 37.82018280 W
SFO1 800.1549413 MHz
SI 65536
SF 800.1500166 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

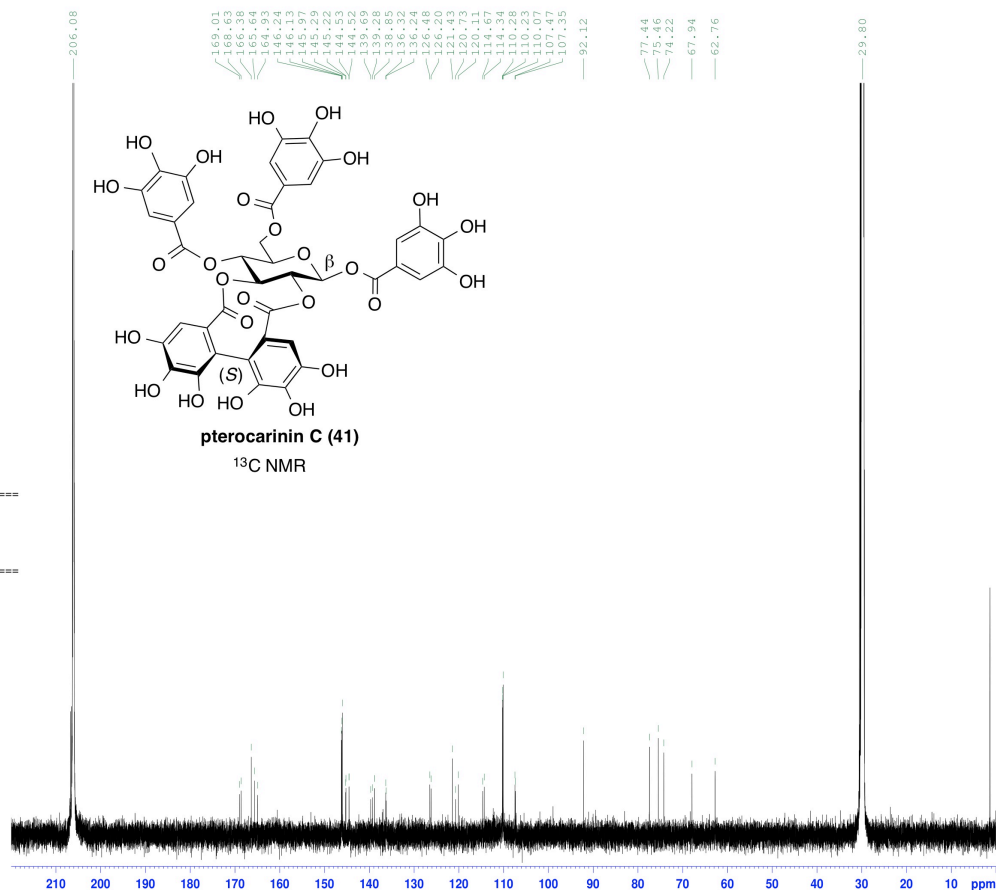


140512_HTP-15
13C
300K

NAME 140512_HTP-15
EXPNO 22
PROCNO 1
Date_ 20140513
Time 14.23
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 131072
SOLVENT Acetone
NS 157216
DS 4
SWH 59523.809 Hz
FIDRES 0.454131 Hz
AQ 1.1010548 sec
RG 2050
DW 8.400 usec
DE 6.50 usec
TE 300.0 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 10000

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 20.00 usec
PL1 6.20 dB
SFO1 201.2220217 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 -2.00 dB
PL12 13.78 dB
PL13 16.00 dB
PL12W 37.82018280 W
PL12W 0.99936384 W
PL13W 0.59940946 W
SFO2 800.1532006 MHz
SI 65536
SF 201.1977009 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.40 Hz
GB 0
PC 1.40



引用文献一覧

1. Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach 3rd Ed.*; Wiley, 2009.
2. (a) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 455.
(b) Corey, E. J. *Pure Appl. Chem.* **1967**, *14*, 19.
3. Fischer, E. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 1145.
4. (a) Wuts, P. G. M.; Green, T. W. *Green's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, **2007**.
(b) Wang, C-C.; Lee, J-C.; Luo, S-Y.; Kulkarni, S. S.; Huang, Y-W.; Lee, C-C.; Chang, K-L.; Hung, S-C. *Nature* **2007**, *446*, 896.
5. (a) Young, I. S.; Baran, P. S. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 193.
(b) Hoffmann, R. W. *Synthesis* **2006**, 3531.
(c) Shenvi, R. A.; O'Malley, D. P.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 530.
6. (a) Kawabata, T.; Muramatsu, W.; Nishio, T.; Shibata, T.; Schedel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12890.
(b) Kawabata, T.; Furuta, T. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 640.
7. (a) Ueda, Y.; Mishiro, K.; Yoshida, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8802.
(b) Yoshida, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4830.
(c) Ueda, Y.; Mishiro, K.; Yoshida, K.; Furuta, T.; Kawabata, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7850.
8. Submitted
9. Takeuchi, H.; Mishiro, K.; Ueda, Y.; Fujimori, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6177.
10. Manuscript is under preparation.
11. (a) Varki, A.; Cummings, D. C.; Esko, J. D.; Freeze, H. H.; Stanley, P.; Bertozzi, C. R.; Hart, G. W.; Etzler, M. E. *Essentials of Glycobiology*; Cold Spring Harbor Press, New York, 2009.
(b) Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinaÿ, P. *Carbohydrates in Chemistry and Biology* Vol. 1: Wiley, Weinheim, 2000.
(c) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683.
(d) Ritchie, G. E.; Moffatt, B. E.; Sim, R. B.; Morgan, B. P.; Dwek, R. A.; Rudd, P. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 305.
(e) Galonić, D. P.; Gin, D. Y. *Nature* **2007**, *446*, 1000.
(f) Stallforth, P.; Lepenies, B.; Adibekian, A.; Seeberger, P. H. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5561.
(g) Boltje T. J.; Buskas, T.; Boons, G-J. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 611.
(h) Galan, M. C.; Benito-Alifonso, D.; Watt, G. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3598.
12. Demchenko, A. V. *Handbook of Chemical Glycosylation*; Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
13. (a) Nigudkar, S. S.; Demchenko, A. V. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2687.
(b) Zhu, X.; Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1900.
(c) Frihed, T. G.; Bols, M.; Pedersen, C. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 4963.

14. (a) Barresi, F.; Hindsgaul, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9376.
 (b) Stork, G.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1087.
 (c) Cumpstey, I.; Fairbanks, A. J.; Redgrave, A. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2371.
 (d) Aloui, M.; Chambers, D. J.; Cumpstey, I.; Fairbanks, A. J.; Redgrave, A. J.; Seward, C. M. *P. Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2608.
 (e) Ishiwata, A.; Lee, Y. J.; Ito, Y. *Eur. Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3596.
15. β -Selective glycosylations in nitrile solvent have been extensively developed. Recently, the participation of *O*-2 to α -nitrilium species was proposed for revised mechanism of nitrile effect in glycosylation. See: Chao, C. S.; Lin, C. Y.; Mulani, S.; Hung, W. C.; Mong, K. K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12193.
16. (a) Wulff, G.; Rohle, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 157.
 (b) Demchenko, A.; Stauch, T.; Boons, G. J. *Synlett* **1997**, 818.
 (c) Ishiwata, A.; Munemura, Y.; Ito, Y. *Eur. Tetrahedron* **2008**, *64*, 92.
 (d) Fukase, K.; Hasuoka, A.; Kinoshita, I.; Aoki, Y.; Kusumoto, S. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4923.
 (e) Fukase, K.; Kinoshita, I.; Kanoh, T.; Nakai, Y.; Hasuoka, A.; Kusumoto, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3897.
 (f) Fukase, K.; Nakai, Y.; Kanoh, T.; Kusumoto, S. *Synlett* **1998**, 84.
 (g) Hashimoto, S.; Hayashi, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1379.
17. (a) Crich, D.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 435.
 (b) Crich, D.; Sun, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1198.
 (c) Crich, D.; Sun, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8321.
 (d) Crich, D.; Cai, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4926.
 (e) Crich, D.; Smith, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9015.
 (f) Crich, D.; Smith, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8867.
 (g) Crich, D.; Chandrasekera, N. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5386.
 (h) Crich, D. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144.
 (i) Aubry, S.; Sasakim K.; Sharma, I.; Crich, D. *Top. Curr. Chem.* **2011**, *301*, 141.
18. Fürstner, A.; Jeanjean, F.; Razon; P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2097.
19. (a) Ishiwata, A.; Munemura, Y.; Ito, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4250.
 (b) Dan, A.; Lergenmuller, M.; Amano, M.; Nakahara, Y.; Ogawa, T.; Ito, Y. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2182.
20. Sulfide-mediated dehydrative glycosylation;
 (a) Nguyen, H. M.; Chen, Y.; Duron, S. G.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8766.
 (b) Nguyen, H. M.; Poole, J. L.; Gin, D. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 414.
 (c) Garcia, B. A.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4269.
 (d) Garcia, B. A.; Poole, J. L.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7597.
 (e) Kim, Y.-J.; Wang, P.; Navarro-Villalobos, M.; Rohde, B. D.; Derryberry, J.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11906.
 (f) Boebel, T. A.; Gin, D. Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5818.

For examples of dehydrative glycosylations;

- (g) Mukaiyama, T.; Suda, S. *Chem. Lett.* **1990**, 1143.
(h) Mukaiyama, T.; Matsubara, K.; Suda, S. *Chem. Lett.* **1991**, 981.
(i) Uchiro, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1996**, 79.
(j) Hirooka, M.; Koto, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, 71, 2893.
(k) Toshima, K.; Nagai, H.; Matsumura, S. *Synlett* **1999**, 1420.
(l) Wakao, M.; Nakai, Y.; Fukase, K.; Kusumoto, S. *Chem. Lett.* **1999**, 27.
21. Grynkiewicz, G. *Pol. J. Chem.* **1979**, 53, 1571.
22. Kobayashi, A.; Shoda, S.; Takahashi, S. *PCT Int. Appl.*, WO 2006038440 A1, 2006.
23. Besset, C.; Chambert, S.; Fenet, B.; Queneau, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 7043.
24. 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.
25. Recently, β -selective glycosidation using D-ribose has been reported under Mitsunobu conditions. Downey, A. M.; Richter, C.; Pohl, R.; Mahrwald, R.; Hocek, M. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4604.
26. Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry* 4th Ed; Wiley-VCH, Weinheim, 2010.
27. Calvaresi, E. C.; Hergenrother, P. J. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2319.
28. Bell, R. P.; Higginson, W. C. E. *Proc. Roy. Soc.* **1949**, A197, 141.
29. Calculated value in H₂O by MarvinSketch (ChemAxon)
30. (a) Joshi, K. R.; Devkota, H. P.; Watanabe, T.; Yahara, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, 62, 191.
(b) Pandey, V. B.; Dasgupta, B. *J. Indian. Chem. Soc.* **1971**, 48, 937.
(c) Ceunen, S.; Geuns, J. M. C. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 1201.
31. (a) Fujita, T.; Nakayama, M. *Phytochemistry* **1993**, 34, 1545.
(b) Fujita, T.; Ohira, K.; Miyatake, K.; Nakano, Y.; Nakayama, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 920.
(c) Fuente, J. Á. D. L.; Manzanaro, S. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 243.
32. Sylla, T.; Pouységu, L.; Costa, G. D.; Deffieux, D.; Monti, J-P.; Quideau, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 8217.
33. Niemetz, R.; Gross, G. G. *Phytochemistry* **2005**, 66, 2001.
34. 平山令明, 有機化合物結晶作製ハンドブック, 丸善株式会社 (2010)
35. 二国二郎 監修, 中村道徳, 鈴木繁男 編, 澱粉科学ハンドブック, 朝倉書店 (1995)
36. Jacin, H.; Slanski, J. M.; Moshy, R. J. *J. Chromatogr.* **1968**, 37, 103.
37. Melander, L. C. S.; Saunders, W. H. J. *Reaction Rates of Isotopic Molecules*; Wiley, New York, 1980.
38. Huang, M.; Garrett, G. E.; Birlirakis, N.; Bóhe, L.; Pratt, D. A.; Crich, D. *Nat. Chem.* **2012**, 4, 663.
39. Lee, J. K.; Bain, A. D.; Berti, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3769.
40. Chan, J.; Sannikova, N.; Tang, A.; Bennet, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 12225.
41. Berti, P. J.; Tanaka, K. S. E. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2002**, 37, 239.

42. Singleton, D. A.; Thomas, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9357.
43. Issa, J. P.; Bennett, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5740.
44. (a) David, S.; Malleron, A.; Dini, C. *Carbohydr. Res.* **1989**, *188*, 193.
(b) Alais, J.; David, S. *Carbohydr. Res.* **1990**, *201*, 69.
45. (a) Shaban, M. A.; Jeanloz, R. W. *Carbohydr. Res.* **1976**, *52*, 103.
(b) Kochetkov, N. K.; Dmitriev, B. A.; Malysheva, N. N.; Chernyak, A. Y.; Klimov, E. M.; Bayramova, N. E.; Torgov, V. I. *Carbohydr. Res.* **1975**, *45*, 283.
46. (a) Okuda, T.; Nayeshiro, H.; Seno, K. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 139.
(b) Hatano, T.; Yasuhara, T.; Matsuda, M.; Yazaki, K.; Yoshida, T.; Okuda, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 2735.
(c) Yoshida, T.; Nakazawa, T.; Hatano, T.; Yang, R.-C.; Yang, L.-L.; Yen, K.-Y.; Okuda, T. *Phytochemistry* **1994**, *37*, 241.
47. Luger, P.; Weber, M.; Kashino, S.; Amakura, Y.; Yoshida, T.; Okuda, T.; Beurskens, G.; Dauter, Z. *Acta. Crystallogr. Section B*, **1998**, B54, 687.
48. (a) Pouységu, L.; Deffieux, D.; Malik, G.; Natangelo, A.; Quideau, S. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 853.
(b) Quideau, S.; Deffieux, D.; Douat-Casassus, C.; Pouységu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 586.
(c) Landete, J. M. *Food. Res. Int.* **2011**, *44*, 1150.
(d) Quideau, S.; Feldman, K. S. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 475.
(e) Niemetz, R.; Schilling, G.; Gross, G. G. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 109.
49. (a) Lee, D.; Taylor, M. S. *Synthesis* **2012**, *44*, 3421.
(b) Jäger, M.; Minnaard, A. J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 656.
50. Ueda, Y.; Furuta, T.; Kawabata, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11966.
51. (a) Niemetz, R.; Gross, G. G. *Phytochemistry* **2005**, *66*, 2001.
(b) Niemetz, R.; Schilling, G.; Gross, G. G. *Chem. Commun.* **2001**, 35.
(c) Cammann, J.; Denzel, K.; Schilling, G.; Gross, G. G. *Arch. Biochem. Biophys.* **1989**, *273*, 58.
52. (a) Grimshaw, J.; Haworth, R. D. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4225.
(b) Su, X.; Surry, D. S.; Spandl, R. J.; Spring, D. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2593.
(c) Dai, D.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7628.
53. (a) Nelson, T. D.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2577.
(b) Hirokane, T.; Hirata, Y.; Ishimoto, T.; Nishii, K.; Yamada, H. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3478.
(c) Yamaguchi, S.; Hirokane, T.; Yoshida, T.; Tanaka, T.; Hatano, T.; Ito, H.; Nonaka, G.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5410.
(d) Yamaguchi, S.; Ashikaga, Y.; Nishii, K.; Yamada, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5928.
(e) Khanbabaee, K.; Grober, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2128.
54. (a) Feldman, K. S.; Ensel, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3357.
(b) Feldman, K. S.; Sambandam, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8171.

- (c) Feldman, K. S.; Smith, R. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2606.
- (d) Feldman, K. S.; Lawlor, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7396.
- (e) Asakura, N.; Fujimoro, S.; Michihata, N.; Nishii, K.; Imagawa, H.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9711.
- (f) Yamada, H.; Ohara, K.; Ogura, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7872.
- (g) Hirokane, T.; Ikeuchi, K.; Yamada, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7352.
55. Michihata, N.; Kaneko, Y.; Kasai, Y.; Tanigawa, K.; Hirokane, T.; Higasa, S.; Yamada, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4319.
56. Okuda, T.; Yoshida, T.; Ashida, M.; Yazaki, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1983**, 1765.
57. Saha, R. K.; Takahashi, T.; Kurebayashi, Y.; Fukushima, K.; Minami, A.; Kinbara, N.; Ishitani, M.; Sagesaka, Y. M.; Suzuki, T. *Antiviral. Res.* **2010**, *88*, 10.
58. Khanbabaee, K.; Schulz, C.; Lötzerich, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1367.
59. Brown, H. C.; Johnson, S.; Podall, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5556.
60. Katritzky, A. R. *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry, Vol. III*; Academic Press, NY, 1971.
61. 三代憲司, 博士論文, 京都大学薬学研究科
62. Katting, E.; Albert, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 945.
63. Wilkins, C. K.; Bohm, B. A. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 211.
64. Yoshida, T.; Ohbayashi, H.; Ishihara, K.; Ohwashi, W.; Haba, K.; Okano, Y.; Shingu, T.; Okuda, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2233.
65. Kurokawa, M.; Hozumi, T.; Tsurita, M.; Kadota, S.; Namba, T.; Shiraki, K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, *297*, 372.
66. Tan, H. P.; Wong, D. Z. H.; Ling, S. K.; Chuah, C. H.; Kadir, H. A. *Fitoterapia* **2012**, *83*, 223.
67. Feldman, K. S.; Sahasrabudhe, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 209.
68. Khanbabaee, K.; Lötzerich, K. *Liebigs Ann. Recl.* **1997**, 1571.
69. Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259.
70. Denmark, S. E.; Smith, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1243.
71. Zheng, S.; Laraia, L.; O' Connor, C. J.; Sorrell, D.; Tan, Y. S.; Xu, Z.; Venkitaraman, A. R.; Wu, W.; Spring, D. R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2590.
72. Fukuyama, T.; Cheung, M.; Kan, T. *Synlett* **1999**, *8*, 1301.
73. Tüxen, J.; Gerlich, S.; Eibenberger, S.; Arndt, M.; Mayor, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4145.
74. Otwinoski, Z.; Minor, W. *Methods in Enzymol.* **1997**, *276*, 307.
75. Burla, M. C.; Caliendo, R.; Camalli, M.; Carrozzini, B.; Cascarano, G. L.; De Caro, L.; Giacovazzo, C.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Cryst.* **2005**, *38*, 381.
76. Blessing, R. H. *Acta Crystallogr. Sect. A*, **1995**, *A51*, 33.
77. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. A*, **2008**, *A64*, 112.
78. Gazal, R.; Valentova, K.; Fuksova, K.; Marhol, P.; Kuzma, M.; Medina, M. A.; Oborna, I.; Ulrichova, J.; Kren, V. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7397.

謝辞

この論文を結ぶにあたり、本研究を行うに際し終始ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました恩師 京都大学化学研究所教授 川端 猛夫先生に感謝の意を表します。川端先生が展開される人を魅了する研究に触れ続けることの出来た六年間は、私にとってかけがえのない財産となりました。川端先生にご教授賜りましたことはこの紙面では表せない程であり、心より感謝申し上げます。

本研究の計画、実施及び考察の細部に至り、直接ご指導賜りました京都大学化学研究所准教授 古田 巧先生に深く感謝いたします。古田先生の豊富な経験に基づく細やかなご指導の全てに謹んで感謝致します。

金沢大学薬学部准教授 吉村 智之先生におかれましては、本論文の研究、特に全合成研究において多くのご指導を賜りました。吉村先生が実験室を指揮して下さったおかげで、円滑に研究を進めることが出来ました。深甚なる感謝の意を表します。

京都大学化学研究所助教 上田 善弘先生におかれましては、本研究の土台を築いて頂き、研究遂行、学会発表及び論文執筆において沢山のご指導ならびにご激励を賜りました。上田先生のサポートがなければ本研究は完成していませんでした。心より感謝の意を表します。

京都大学大学院薬学研究科教授 竹本 佳司先生、ならびに教授 高須 清誠先生には本論文を査読して頂き、多くのご教示を賜りました。謹んで感謝致します。

学部四回生の時より、有機化学及び実験化学の基礎をご教示賜りました金沢大学助教 三代 憲司先生に心より御礼申し上げます。三代先生の凛とした研究姿勢を目標にできたことは、私にとって幸せな研究のスタートとなりました。

共同研究者である藤森 悠介修士、芝山 啓允学士、永石 優君に心より感謝致します。彼らの力がなければ本論文は絶対に完成していませんでした。X線結晶構造の取得にご協力を賜りました京都大学化学研究所教授 時任 宣博 先生ならびに准教授 笹森 貴裕 先生に深く感謝いたします。本研究において質量分析測定を行って頂きました藤橋 明子氏、犬塚 真弓氏、核磁気共鳴スペクトル測定でご協力賜りました大嶺 恭子 氏、前野 綾香氏に深く感謝致します。

博士課程一年次、長らく研究設備をお借りさせて頂きました京都大学化学研究所教授 二木 史朗先生に深謝いたします。二木先生には化学研究所での研究生活において、公私ともに大変温かく見守って頂きました。また、研究に対する視野を広げる機会となりました海外留学を支援して頂いた、公益財団法人 京都大学教育研究振興財団に御礼申し上げます。

同期として六年間、研究の楽しさ、厳しさを分かち合うことの出来た津田 亜由美さん、百武 龍一君、平田 篤志君に感謝致します。また、博士課程にかけて四年間、共に支え合い研究に打ち込んだ馬場 智明氏、柳 正致氏に感謝致します。本研究に関して多大なるご助言、ご指導を頂きました吉田 圭佑博士、中戸 真巳子修士、繁田 堯博士、和田 佳之修士、西島 秀幸修士に深謝致します。六年間、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。有意義な学生生活を共に送ることが出来た、化学研究所精密有機合成化学分野川端研究室の卒業生並びに在学生の皆様心より感謝申し上げます。

最後に京都大学入学以来、九年間に渡っての学業生活を容認し、経済的に支え続けてくれました両親に心から感謝いたします。