

低栄養環境適応応答を標的とした抗腫瘍活性化合物の合成と
その効率的合成を指向した位置選択的アシル化反応の開発

2025

薬化学

臼口 和希

目次

略語表

序論-----	1
---------	---

本論-----	6
---------	---

第1章 (±)-Uvaridacol L 並びにその誘導体の合成-----	6
---------------------------------------	---

1-1	緒言-----	6
1-2	結果-----	6
1-2-1	(±)-Uvaridacol L の逆合成解析-----	6
1-2-2	<i>myo</i> -Inositol orthoformate のアキシアル位選択的ジベンゾイル化反応-----	7
1-2-3	(±)-Uvaridacol L の全合成-----	12
1-2-4	(±)-Uvaridacol L 誘導体の合成-----	14
1-2-5	<i>myo</i> -Inositol orthoformate の脱保護を伴う開環反応における反応性-----	17
1-3	小括-----	23

第2章 β-1,3,6-Tribenzoyl-D-glucose の合成と構造活性相関-----	24
--	----

2-1	緒言-----	24
2-2	結果-----	26
2-2-1	β-1,3,6-Tribenzoyl-D-glucose 並びに類縁化合物群の合成-----	26
2-2-2	合成した化合物の活性-----	27
2-3	小括-----	29

第 3 章 α -D-グルコースの 6 位選択的アシル化反応の開発-----	30
---	----

3-1	緒言-----	30
3-2	結果-----	32
3-2-1	6 位選択的アシル化反応の条件検討-----	32
3-2-2	6 位選択的アシル化反応における酸塩化物の基質適用性-----	35
3-2-3	6 位選択的アシル化の反応メカニズム①(DABCO の効果) -----	37
3-2-4	6 位選択的アシル化の反応メカニズム②(2-ピコリンの効果) -----	40
3-2-5	6 位選択的アシル化の反応メカニズム③(アノマー位水酸基の効果) ---	42
3-2-6	β -D-グルコースを基質としたアシル化反応-----	44
3-2-7	2 位,6 位選択的ワンポットジアシル化反応-----	45
3-3	小括-----	46

総括-----	47
---------	----

謝辞-----	49
---------	----

実験の部-----	50
第 1 章 実験の部-----	50
第 2 章 実験の部-----	65
第 3 章 実験の部-----	73

参考文献-----	85
-----------	----

略語表

ABO	antibonding orbital
Ac	acetyl
Akt	protein kinase B
ATF6	activating transcription factor 6
Bn	benzyl
BO	bonding orbital
br	broad
Bu	butyl
Bz	benzoyl
d	doublet
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DFT	density functional theory
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimethylaminopyridine
DMEM	Dulbecco's modified Eagle medium
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
eIF2 α	eukaryotic initiation factor 2 α
ESI	electrospray ionization
FBS	fetal bovine serum
FU	fluorouracil
GRP78	78 kDa glucose regulated protein
GRP94	94 kDa glucose regulated protein
HEPES	<i>N</i> -(2-hydroxyethyl)-piperazine- <i>N'</i> -2-ethanesulfonic acid
HRMS	high-resolution mass spectrometry
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration
IM	intermediate
IRE1 α	inositol-requiring enzyme 1 α
m	multiplet
<i>m</i>	meta

Me	methyl
MS4A	molecular sieves 4A
mTOR	mechanistic target of rapamycin
NBO	natural bond orbital
ND	not detected
NDM	nutrient deprived medium
NMR	nuclear magnetic resonance
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
PBS	phosphate buffered saline
PERK	PKR-like endoplasmic reticulum kinase
PG	protecting group
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl
PI3K	phosphoinositide 3-kinase
Rf	relative to front
RT	room temperature
s	singlet
SM	starting material
SMD	solvation model density
t	triplet
<i>t</i>	tertiary
TBAB	tetrabutylammonium bromide
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TriBOT	2,4,6-Tris(benzyloxy)-1,3,5-triazine
TS	transition state
Ts	toluenesulfonyl

序論

【がん微小環境を標的とした創薬研究】

がんは現代において死因となる疾患の第一位であり、様々な器官で原発しその性質は多岐にわたる。高齢化などの原因からがんの罹患者数は年々増加傾向にあるが、近年の医学薬学の発展によってそれぞれのがん種に応じた治療選択肢が充実したことで、その治療が可能になってきた。¹⁾ しかし、様々ながん種の中でも膵臓がんは早期の発見や治療が困難であるだけでなく、現在の膵臓がん治療に用いられている標準治療薬の選択肢が少ないことから治療の予後が不良な場合も多く、その画期的な治療・診断法の確立が望まれる。

固形がん周辺にはがん微小環境と呼ばれる特徴的な環境が存在する。がん微小環境は、がんの無秩序な増殖に伴って形成される低酸素、低栄養、低 pH を特徴とした劣悪な環境である。²⁻¹¹⁾ このような環境にある細胞は、異常な折りたたみによって生じる異常タンパク質が、小胞体に蓄積することによってもたらされる小胞体ストレスにさらされる。小胞体ストレスに対するがんの適応応答メカニズムとして、主に ATF6、PERK、IRE1 α の3つのストレスセンサーから始まる経路が知られており、それぞれの経路が並列して小胞体ストレスの解消に向けたシグナル伝達を行う。これら3つのタンパク質は非小胞体ストレス下で

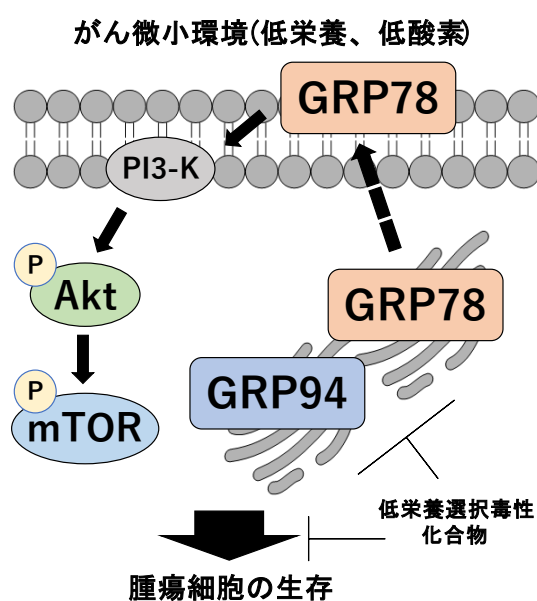


Figure 1. 低栄養選択毒性の標的経路

は、GRP78 と複合体を形成することで活性が抑制されており、ストレス環境下で GRP78 が解離することで活性化される。¹²⁾ ATF6 や IRE1 α は活性化された後に、タンパク質の正常な折りたたみを補助する GRP78 などをはじめとした分子シャペロンタンパク質の転写を活性化する方向にはたらくことで、タンパク質の適切な折りたたみを促す。¹³⁾ 一方で PERK は、タンパク質翻訳遺伝子である eIF2 α のリン酸化によってその翻訳を抑制し、異常タンパク質の更なる産生を抑制することで細胞の保護にはたらく。¹⁴⁾ また、小胞体ストレス下で遊離した GRP78 並びに GRP94 は Akt/mTOR 伝達経路の活性化に関与することで、更なる適応応答を示す(Figure 1)。^{15, 16)} この Akt/mTOR 伝達経路は、後述する低栄養選択毒性における主要な標的経路の1つとして知られ、これまでに報告された低栄養選択毒性化合物は Akt/mTOR 伝達経路の抑制にはたらくことが報告されている。

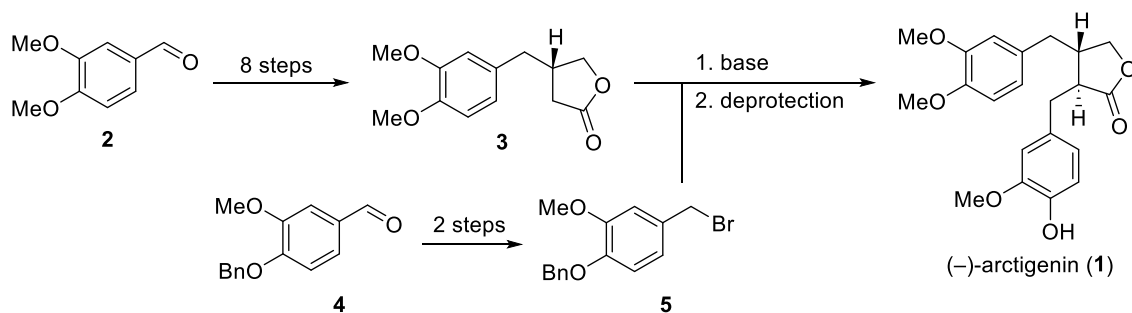
これら固形がん固有のがん微小環境における適応応答は、がんの放射線療法や既存の治療薬への抵抗性の獲得に関与することが報告されており、がんの難治化原因の一つとして

考えられている。一方で、この小胞体ストレス応答に基づく適応応答は、グルコースが極度に欠乏したような飢餓状態にある、劣悪な環境下において特異的にみられる応答である。この適応応答に関連するタンパク質を標的とすることで、がん選択性の高い治療効果が望めるために、がんの適応応答は近年新たな治療標的として注目を集めており、がんの適応応答阻害に基づいた創薬研究が活発に行われている。がん微小環境を標的とした新規治療戦略に基づく創薬研究を遂行するうえで、低栄養環境において高選択的に毒性を示すような創薬シード候補分子となる天然物や合成化合物の発見が重要である。またそれら活性化合物の発見は、がん微小環境に対するがんの適応応答メカニズムの解明に向けた分子プローブの創成にも繋がる。このような背景のもと、がん細胞に対する低栄養環境選択的な毒性を示すような天然物についての単離、合成例が報告されてきた。¹⁷⁻²⁶⁾

【低栄養環境選択毒性を示す天然物】

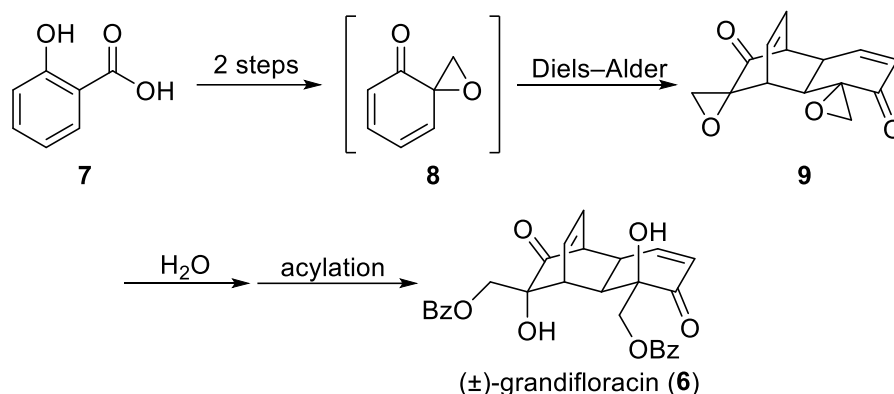
ヒトすい臓がん細胞株である PANC-1 細胞は極端な低栄養条件においても 48 時間以上生存することで知られ、現行する膵臓がん標準治療薬であるゲムシタビンに対しての抵抗性をもつがん細胞である。このことから PANC-1 は低栄養環境における化合物の選択毒性評価においてしばしば用いられる。⁷⁾ (-)-Arctigenin (**1**) は江角らのグループによって、局方薬として登録されるゴボウシにも多く含まれていることが見出されたリグナンの一種である。²⁵⁾ **1** は PANC-1 細胞の飢餓耐性を解除することによって、低栄養培地における選択的な細胞死を誘起することで活性を示す。

実際、**1** を含むゴボウシの抽出エキスをを用いて、ゲムシタビンならびにフルオロピリミジン系治療薬 5-FU に不応な膵臓がん患者に対する臨床試験が行われ有望な結果が得られており、低栄養環境を標的とした全く新しい治療戦略の先駆けとして注目を集めている。²⁷⁾ 一方で、江角らの報告以前より **1** そのものの合成についてはいくつかの報告例があり、その一例を示す(Scheme 1)。²⁸⁾ アルデヒド **2** から 8 工程の変換を経てラクトン **3** を合成し、別途合成したブロモアルカン **5** と反応させた後に保護基を脱保護することによって **1** を合成する。このような合成例をはじめ、フェノール性水酸基への官能基の導入やメトキシ基部分の構造変換によって得られた誘導体群を用いた構造活性相関研究が行われている。^{29, 30)}



Scheme 1. (-)-Arctigenin の合成

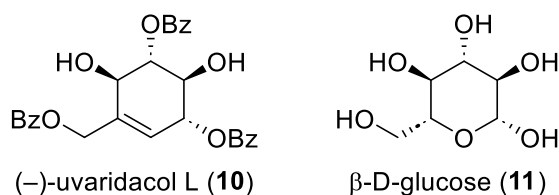
また *Uvaria dac* の幹部より単離された(+)-grandifloracin (**6**)は、低栄養環境におけるがんの栄養飢餓耐性解除に基づいた選択毒性を示す天然物であり、PANC-1 細胞に対しても低栄養培地での選択毒性が確認されている。³¹⁾ **6** についての合成例もいくつか報告されており、その中の一つとしてサリチル酸(**7**)を原料にした 4 工程の構造変換によるラセミ合成例が報告されている(Scheme 2)。**7** を還元した後に脱芳香族化することによって得られるエポキシド **8** 同士の分子間 Diels-Alder 反応によって **9** を合成した。その後エポキシドを加水分解し、生じた第 1 級水酸基の選択的なベンゾイル化によって **6** を合成した。^{32, 33)} また、導入するアシル基を別の置換基へと変換した誘導体群を用いた構造活性相関研究についても行われている。³⁴⁾



Scheme 2. (±)-Grandifloracin の合成

このように、単離・合成例が報告されている低栄養環境選択毒性を示す天然物がいくつか存在する。一方で、植物などから単離され低栄養環境選択毒性があることで知られる天然物の中には、未だその合成例がない化合物も存在する。このような化合物の合成手法の確立は、活性化合物の安定供給とそれに伴う創薬研究の充実に寄与し、創薬シードとなりうる化合物プールの拡張に繋がるといえる。

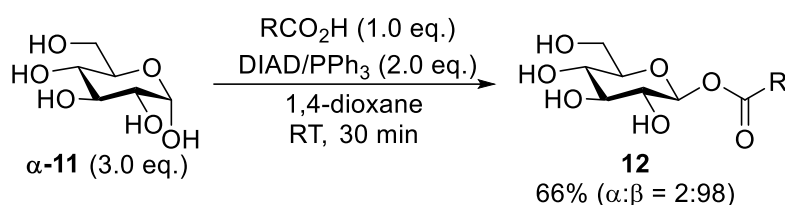
そこで本研究では、未だ合成例のなかった低栄養環境における選択毒性を示す天然物の一つである uvaridacol L の合成を行った。また、その効率的な誘導体展開を指向して、中心骨格の構造簡略化による構造展開や新たな置換基導入方法の確立にも着手することで、uvaridacol L をもとにした創薬研究の展開を目指した(本論第 1 章)。Uvaridacol L はその中心骨格がグルコースに類似していることから、グルコースを基本骨格とした誘導体の合成によって、異なる骨格への展開が容易であると考えられる。このため、構造活性相関研究を遂行する上で、骨格変換を含めた幅広い誘導体が合成でき、より広範な構造探索が可能になると考えた。また、グルコースのアシル化法については、現在に至るまで様々な方法が報告されており、置換基の自在な変換も可能であると考えられる。



後述するように、トリベンゾイルグルコース誘導体は、前述する天然物と同様の低栄養選択毒性を示すことを私は明らかにしている(本論第2章)。そこで、その創薬的価値に基づいたグルコースの更なる構造活性相関研究に向けて、アシル化反応をはじめとした効率的なグルコースの構造変換による誘導体合成手法の充実が望まれる。グルコースの位置選択的なアシル化反応はその単純な反応様式の反面、複数の水酸基への反応位置の制御に課題があり、その解決に向けてグルコースの位置選択的なアシル化反応が報告されてきた。

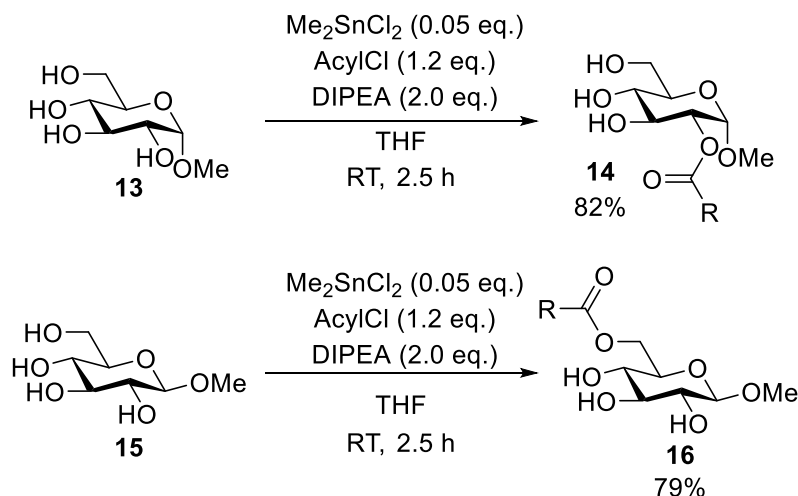
【グルコースの位置選択的なアシル化反応】

川端らは、アルコールの立体反転反応として利用される光延反応を用いることによって、糖類のアノマー位水酸基の立体反転に伴う位置選択的なアシルオキシ化反応を達成している。この反応は保護基を一切用いない点も含め強力な合成手法であるといえる(Scheme 3)。³⁵⁾



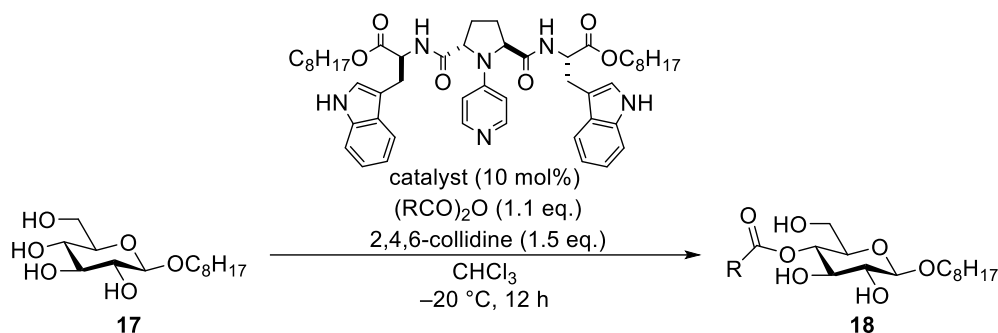
Scheme 3. 光延反応によるグルコースの1位水酸基選択的なアシルオキシ化反応

また、アノマー位水酸基をアルキル化することによって保護したグルコシドを基質とした条件では、他水酸基の位置選択的なアシル化についても研究がなされている。尾野村らは、ジオール選択的な活性化にしばしば用いられる有機スズを触媒として用いた反応によって、グルコースの2位水酸基および6位水酸基への位置選択的なアシル化反応を達成している(Scheme 4)。この反応はアノマー位水酸基の立体によってその反応位置が制御されており、 α -メチルグルコシドを基質とした場合には2位水酸基が、 β -メチルグルコシドを基質とした場合には6位水酸基がそれぞれ反応する。³⁶⁾



Scheme 4. 有機スズ触媒を用いたグルコースの2位,6位水酸基選択的なアシル化反応

さらに、川端らは 4-ピロリジノピリジンを活性中心とした独自の有機分子触媒を利用して、グルコースの持つ水酸基の中で最も反応性の低い 4 位のみを選択的にアシル化することに成功している (Scheme 5)。川端らの開発した触媒では 6 位水酸基との水素結合を利用することによって、アシル化剤のカルボニル炭素と 4 位水酸基が空間的に接近することで位置選択的なアシル化反応が進行すると考えられている。³⁷⁾



Scheme 5. 有機分子触媒を用いたグルコースの 4 位水酸基選択的なアシル化反応

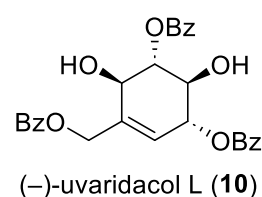
これらのアシル化方法は、高選択的に所望の位置を修飾することができるが、ほとんどの例でアノマー位水酸基を反応の第一段階で修飾または保護する必要がある。一方で、網羅的なグルコース誘導体の合成を行う上で、保護脱保護を必要としない効率的な合成ルートの確立が重要である。そこで本研究では、グルコースの位置選択的なアシル化反応の更なる拡張に向けて、アノマー位水酸基の保護を必要としない、グルコースの位置選択的なアシル化反応の開発を行った(本論第 3 章)。

本論

第1章 (±)-Uvaridacol L 並びにその誘導体の合成

1-1. 緒言

本章では、抗がん活性をもつ天然物 uvaridacol L のラセミ全合成とその誘導体の合成を行った。(–)-Uvaridacol L (**10**)は Awale らによって *Uvaria dac* の葉部より単離された天然物である。³⁸⁾ **10** は(–)-arctigenin や(+)-grandifloracin などの天然物と同様に、PANC-1 細胞に対して低栄養状態の培地において選択的に毒性を示す。このことから、がん微小環境を標的とした創薬研究における、創薬シード候補分子の一つとしてより発展的な研究が期待されるが、その合成例は報告がなかった。**10** を中心とした創薬研究を行う上で、研究遂行に必要な化合物の安定供給が重要であるほか、構造活性相関研究に向けて様々な誘導体を合成するためにも合成ルートの確立が必要である。



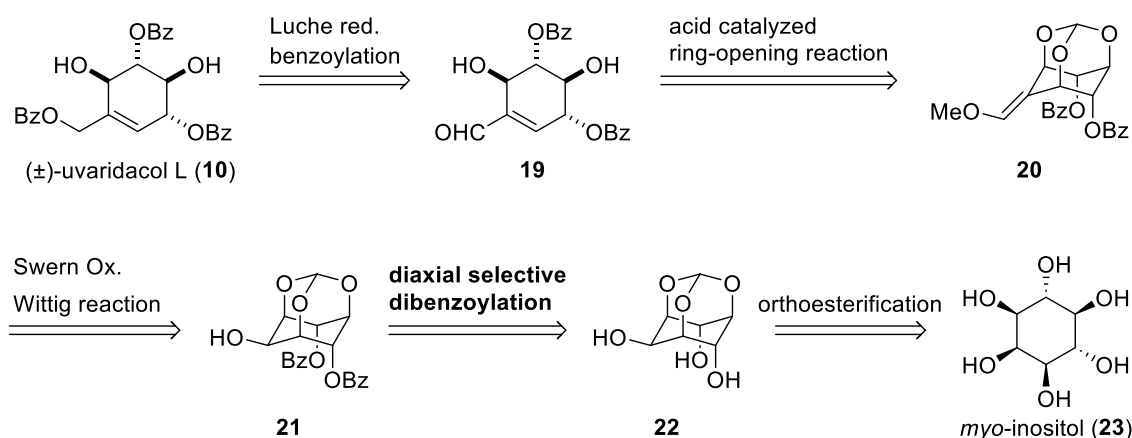
そこで私は、栄養飢餓耐性解除に基づく新規治療薬の創薬シード候補分子としての **10** の活用を目指して、**10** の低栄養環境における選択的な毒性の評価と、その構造活性相関研究の展開を指向した合成研究に着手した。これまでに報告例のあった **10** と類似の基本構造を有する天然物の合成法に準じて (±)-**10** の合成に着手することとした。

1-2. 結果

1-2-1. (±)-Uvaridacol L の逆合成解析

10 のようなシクロヘキセン環を基本骨格にもつ C7-シクリトール型天然物の合成例についてはいくつかの報告例がある。中でも *myo*-イノシトール (**23**)を原料とした合成法は、その他の合成法と比較して短工程で所望するシクロヘキセン骨格を構築できることから、³⁹⁾ それらの手法に準じて(±)-**10** の逆合成解析を行った(Scheme 6)。

10 は共役アルデヒド **19** の Luche 還元によって得られた第 1 級水酸基のベンゾイル化によって得られる。**19** はメトキシオレフィン **20** の酸活性化によるオルトエステル部分の脱離を伴う二重結合の移動によって合成できる。³⁹⁻⁴¹⁾ **20** はアルコール **21** を酸化して得られるケトンの Wittig 反応によって得られ、**21** は **23** のオルトエステル保護体 **22** のアキシアル位水酸基選択的なジベンゾイル化によって得られると考えた。

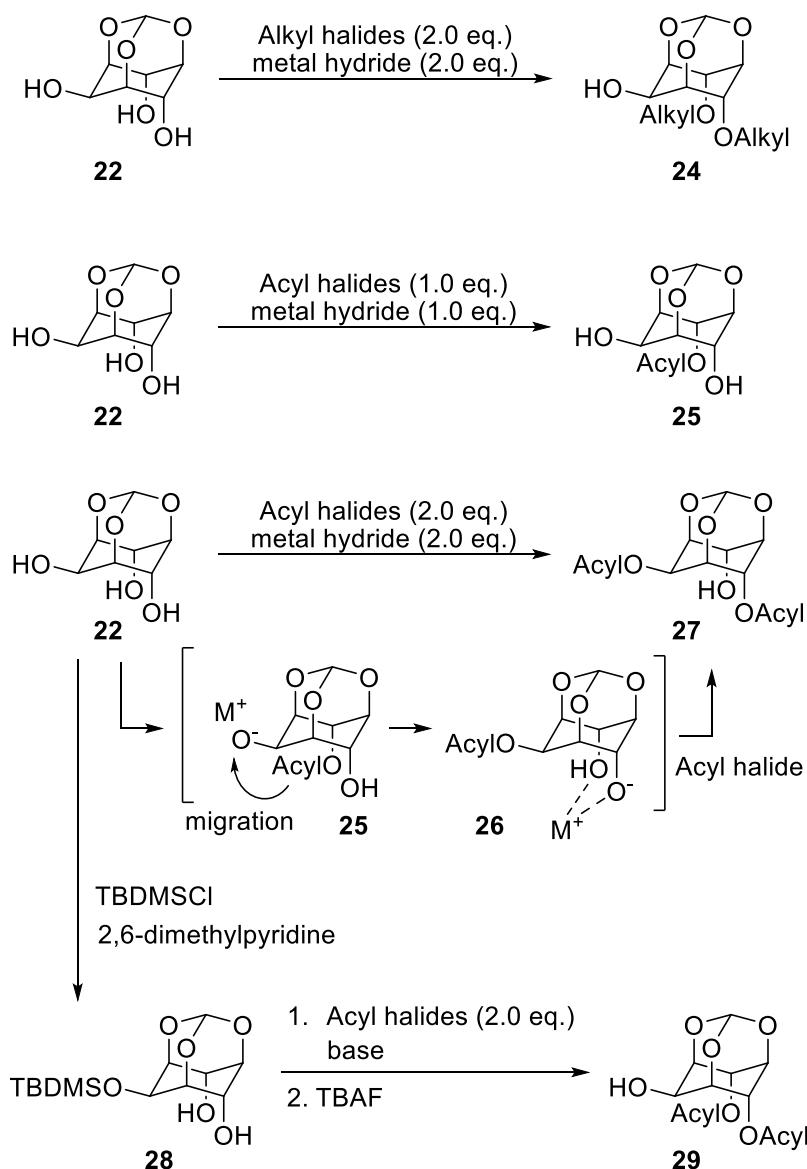


Scheme 6. (±)-Uvaridacol L の逆合成解析

1-2-2. *myo*-Inositol orthoformate の アキシアル位選択的ジベンゾイル化反応

myo-イノシトールオルトギ酸エステル(**22**)はアキシアル位水酸基 2 つとエクアトリアル位水酸基 1 つの計 3 つの水酸基を有している。**22** の 2 つの水酸基を、水素化リチウムまたは、水素化ナトリウムなどの金属水素化物を用いてアルキル化する場合には、アキシアル位水酸基のみがアルキル化した **24** が得られることが知られている(Scheme 7)。^{42,43)} また、**22** のアルキル化反応では、アキシアル位水酸基よりも前にエクアトリアル位水酸基がアルキル化した副生成物は確認されなかった。このことから、アキシアル位水酸基の酸性度はエクアトリアル位水酸基よりも高いと考えられる。対して Shashidhar らのグループは、金属水素化物を用いて **22** のアシル化を行う場合には、生成するアルコキシドと金属イオンとのキレート構造の安定性の差に起因してアルキル化とは異なる反応性を示すことを報告している。1 当量の金属水素化物とアシル化剤を用いた条件では、アキシアル位水酸基がアシル化した **25** が得られる。一方で、**22** のモノアシル化体 **25** または **26** の水酸基がアルコキシドになった場合に生じる 2 種類のキレート構造の安定性を比較した場合、アキシアル位の二つの水酸基がキレート形成に関与する **26** がより安定である。このことから、より安定な構造をとるようにエクアトリアル位水酸基へとアシル基の転位反応が進行することによって **26** が生

成する。そしてアシル基が転位した後に 2 段階目のアシル化がアキシアル位水酸基上で進行することによって **27** が得られる。⁴⁴⁻⁴⁷⁾ また、**25** から **26** へのアシル基の転位については、アキシアル位水酸基とエクアトリアル位水酸基間での直接的な転位は立体構造的に不利であると考えられることから、分子間で進行していると考えられる。このように、**22** のアキシアル位水酸基のみを選択的に直接ジアシル化した例はなかった。



Scheme 7. *myo*-イノシトールオルトギ酸エステルのアシル化/アルキル化

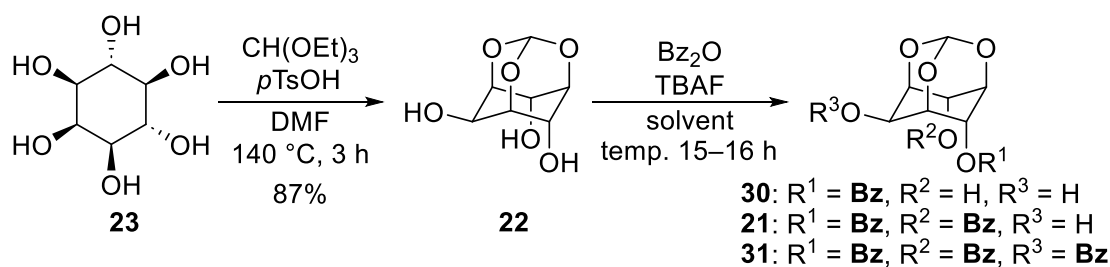
一方で、アキシアル位水酸基のジアシル化については、Vasella のグループによってエクアトリアル位水酸基をシリルエーテルで保護した前駆体 **28** からアキシアル位水酸基をアシル化することで、アキシアル位水酸基のみがアシル化された *myo*-イノシトールオルトギ酸エステル **29** を 2 段階で合成できることが報告されている。⁴⁸⁾ この報告の中で Vasella のグ

ループは 2 段階目のシリルエーテルの脱保護過程において TBAF (tetrabutylammonium fluoride)を用いており、この条件においてはシリル保護基の除去後にエクアトリアル位水酸基へのアシル基の転位は起きないことが確認されている。この結果から、シリル基の脱離後にエクアトリアル位アルコキシドが生成した場合でも、アルコキシドに対して TBAF に由来するテトラブチルアンモニウムイオンによる安定化がはたらくことで、アキシアル位アシル基の転位が抑えられていると考えられる。また、TBAF を塩基として用いる反応例についても報告例があり、金属水素化物よりも弱い塩基としてはたらくことでアルコキシドを経由することなくアルコールを活性化することができると考えられる。⁴⁹⁾ そこで、TBAF を塩基として用いることによって、アシル基の転位を抑えながらに直接アキシアル位水酸基へとアシル基を導入できると考え反応条件の検討を行った。

酸共存下 **23** とオルトギ酸トリエチルとの反応によって **22** を 87%で得た。^{50, 51)} **22** に対して無水安息香酸 2.5 当量と、TBAF を 2 当量用いた条件では、モノ(**30**)、ジ(**21**)、トリベンゾイル化体(**31**)が選択性なく得られた(Table 1, entry 1)。TBAF を塩基として用いた反応条件では、**21** や、**30** などのアキシアル位水酸基のみがアシル化された化合物が主生成物として得られた。一方で、エクアトリアル位水酸基とアキシアル位水酸基がベンゾイル化された化合物や、エクアトリアル位水酸基のみがベンゾイル化されたような化合物は痕跡量のみ確認できたことから、アキシアル位水酸基選択的なベンゾイル化反応に用いる塩基として TBAF が有効であることが確認できた。また、化学量論量以下の TBAF を用いる条件においても問題なく反応することが明らかになった(Table 1, entry 2)。THF 以外の溶媒を検討するべく、TBAF の *t*BuOH 錯体を TBAF の THF 溶液の代わりに用いたところ、反応性に変化なくアシル化反応が進行することが確認できた(Table 1, entry 3)。⁵²⁾ そこで、反応に用いる溶媒をトルエンへと変更したところ、過剰にアシル化された **31** の生成が抑えられた(Table 1, entry 4)。トルエンを溶媒として用いた条件において、目的物の **21** は生成後に析出することが確認できており、このような **21** の析出は過剰なアシル化が抑制された要因の一つと考えられる。さらに、反応の促進を期待して反応温度を 40 °C、80 °Cと上げたところ、**21** と **31** の生成比が増加した(Table 1, entries 5 and 6)。

さらに反応温度を 80 °Cにした条件下、加える TBAF(*t*BuOH)₂ を減じたところ **31** の生成が抑えられ、高い選択性で目的の **21** を得ることができた(Table 1, entries 7 and 8)。また、加えた TBAF(*t*BuOH)₂ の当量によって反応速度が変化していないことから、反応系中では TBAF とは異なる分子種も塩基として働いていると考えられる。トルエン中 TBAF(*t*BuOH)₂ を 0.1 当量用いて 80 °Cで反応させる最適条件においては、グラムスケールでの反応であっても **21** を選択的に得ることができた(Table 1, entry 9)。また、最適条件において TBAF(*t*BuOH)₂ を TBAF の THF 溶液に変えた条件においては、反応の進行が緩やかになり、**30** が残存するために **21** の収率が低下した(Table 1, entry 10)。

Table 1. ジアキシャル位選択的なベンゾイル化の条件検討^a



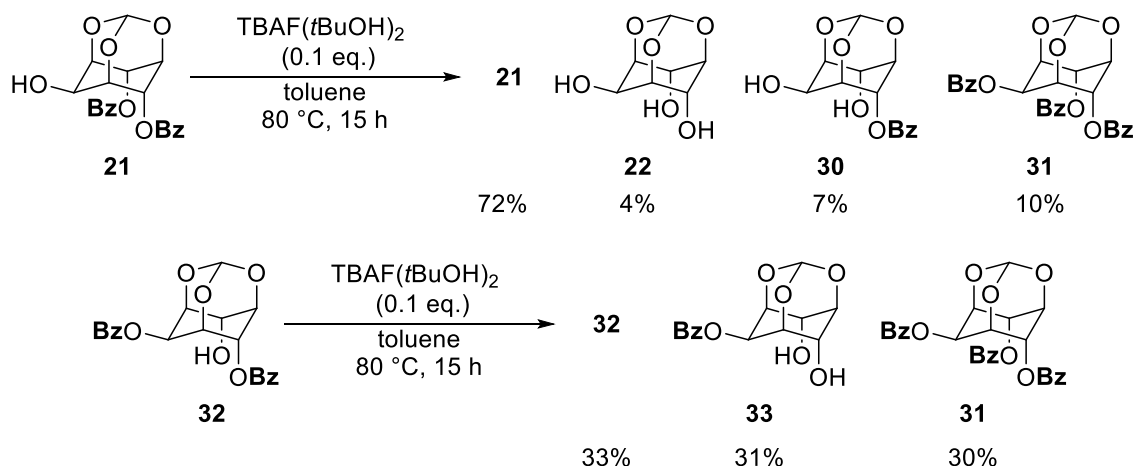
entry	TBAF (eq.)	solvent	temp.	yield (%) ^b		
				30	21	31
1	TBAF (2.0)	THF	RT	29	49	18
2	TBAF (1.0)	THF	RT	28	59	18
3	TBAF(<i>t</i> BuOH) ₂ (1.0)	THF	RT	17	57	20
4	TBAF(<i>t</i> BuOH) ₂ (1.0)	toluene	RT	33	41	4
5	TBAF(<i>t</i> BuOH) ₂ (1.0)	toluene	40 °C	9	66	17
6	TBAF(<i>t</i> BuOH) ₂ (1.0)	toluene	80 °C	5	63	24
7	TBAF(<i>t</i> BuOH) ₂ (0.5)	toluene	80 °C	9	74 (75)^c	16
8	TBAF(<i>t</i> BuOH) ₂ (0.1)	toluene	80 °C	7	82 (80)^c	11
9 ^d	TBAF(<i>t</i> BuOH) ₂ (0.1)	toluene	80 °C	3 ^c	86^c	9 ^c
10	TBAF (0.1)	toluene	80 °C	26	64	8

^aReaction conditions: **22** (0.2 mmol), Bz₂O (0.5 mmol), TBAF, solvent (2.0 mL), temp.

^bDetermined by ¹H NMR with 1,4-dimethoxybenzene as an internal standard. ^cIsolated

yield. ^dReaction conditions: **22** (6.2 mmol), Bz₂O (13.3 mmol), toluene (27 mL), 36 h.

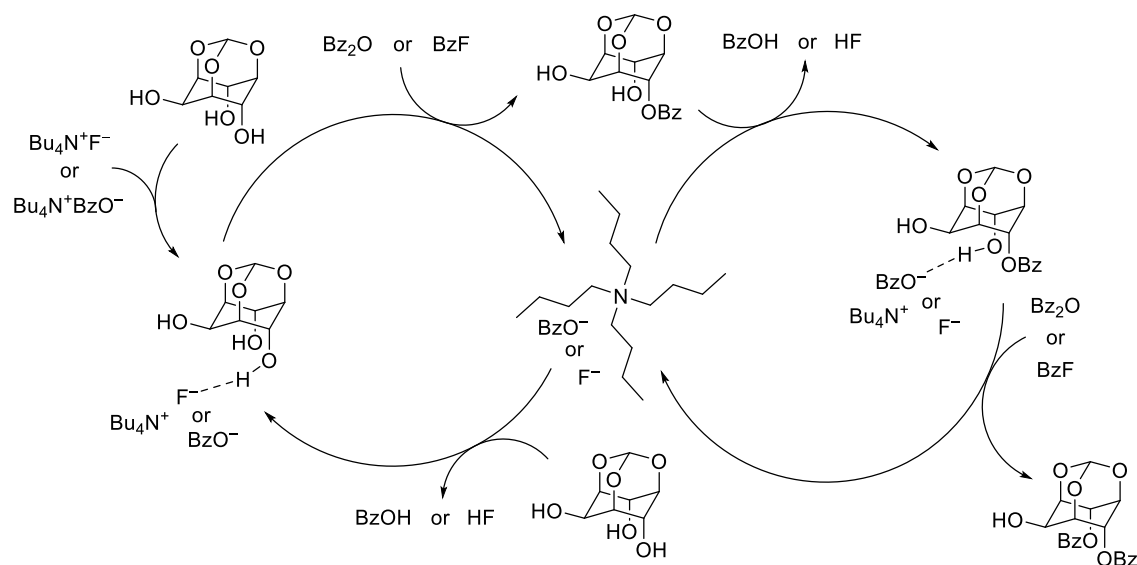
次に、TBAF を用いた条件におけるベンゾイル基転位の有無について確認した。**21** を 0.1 当量の TBAF 共存下トルエン中 80 °C で 15 時間攪拌したところ、**21** は 72% 残存し、その他に **22**、**30** および **31** へとそれぞれ 4%、7%、10% 変換されることが確認できた。生成した化合物とその収率から、**21** のエクアトリアル位水酸基が他分子のアキシアル位ベンゾイル基に対して求核攻撃することによってベンゾイル基が分子間で移動したと考えられる。一方でアキシアル-エクアトリアル位ジベンゾイル化体 **16** の生成は見られなかった(Scheme 8, 上)。また、**32** を同様の条件で処理したところ、ベンゾイル基が分子間で移動することによってエクアトリアル位モノベンゾイル化体 **33** と **31** にそれぞれ 31%、30% の収率で変換された一方で、**21** の生成は確認されなかった(Scheme 8, 下)。⁵³⁾ これらの結果から、TBAF を用いた本反応条件では **21** と **32** は直接的な平衡状態にないことが示唆された。同じ塩基性条件において **21** と比較して **32** を基質とした場合に、基質がより多く消費され他のベンゾイル化体へと変換された。また、アキシアル位水酸基はエクアトリアル位水酸基よりも pK_a が低いことから、本ベンゾイル化反応は酸性度に依存して選択的に反応が進行したと考えられる。



Scheme 8. TBAF を用いた条件におけるベンゾイル基の転位

以上の結果を踏まえた推定反応機構を以下に示す(Scheme 9)。本ベンゾイル化反応では、まずテトラブチルアンモニウム塩として存在するフッ化物イオンが、塩基としてエクアトリアル位水酸基よりも pK_a の低いアキシアル位水酸基を活性化するか、求核剤として無水安息香酸と反応し安息香酸イオンとフッ化ベンゾイルとなる。そして弱い塩基であるフッ化物イオン、または安息香酸イオンによって活性化されたアキシアル位水酸基がアシル化剤と反応することで 1 段階目のベンゾイル化が進行する。次に 1 段階目のベンゾイル化の際に生じテトラブチルアンモニウム塩として安定に存在するアニオン種が、続くベンゾイル化反応の塩基としてはたらくために触媒量の TBAF のみでジベンゾイル化が進行したと考えられる。2 段階目のベンゾイル化に際しても、これらの弱い塩基であるアニオン種が、 pK_a の低いアキシアル位水酸基から選択的に脱プロトン化する。よって、本反応における選択性

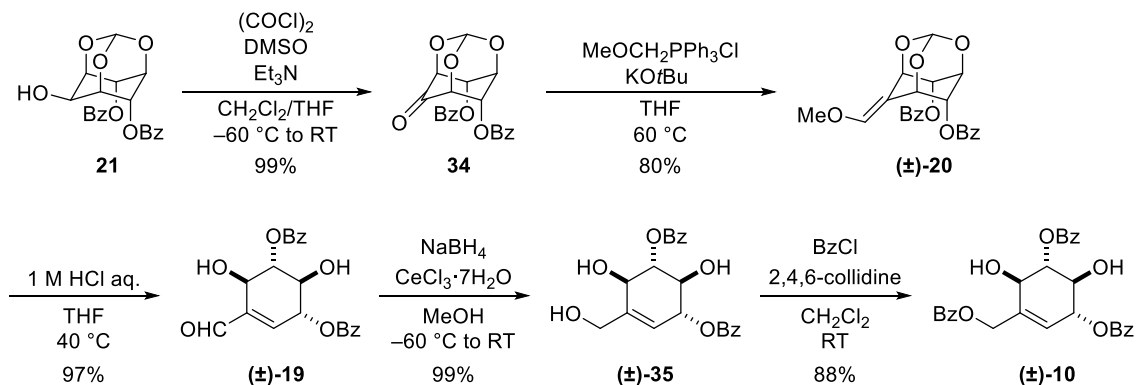
は水酸基間の pK_a 差による速度論的支配を受けていると考えられる。



Scheme 9. TBAF を用いたベンゾイル化条件の推定反応機構

1-2-3. (±)-Uvaridacol L の全合成

前節で合成した **21** からの続く構造変換によって、(±)-uvaridacol L (**10**)の合成を行った (Scheme 10)。**21** のエクアトリアル位水酸基を酸化することで **34** を得た。⁵⁴⁾ 次に、**34** のケトンとメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロリドによる Wittig 反応によってメトキシオレフィンへと変換し(±)-**20** を得た。酸活性化による(±)-**20** の開環反応(後述: 1-2-5)によって (±)-**19** とし、不飽和アルデヒドの 1,2-還元によって(±)-**35** を得た。最後に 2,4,6-コリジンを塩基として用いて第 1 級水酸基を選択的にベンゾイル化することによって、目的の (±)-**10** を全 7 工程、総収率 50%で合成した。



Scheme 10. (±)-Uvaridacol L の合成

合成した(±)-**10**については、PANC-1 に対する NDM(nutrient deprived medium)における選択毒性を WST-8 assay により評価した。WST-8 assay はテトラゾリウム塩である WST-8 試薬が生細胞によって還元代謝されて生じるホルマザン色素に由来する吸光度の変化量から生細胞数を見積もり、対照群での吸光度との比によって IC₅₀ を算出する。この手法は、先に示した他の低栄養選択毒性化合物の活性評価に用いられているほか、(-)-**10** の単離報告時の細胞毒性評価にも用いられている。このことから、本研究においても同様の手法によって、合成した化合物の評価を行った。^{25, 31, 38)} 低栄養環境を模倣した NDM における(±)-**10** の細胞毒性を評価した結果、(±)-**10** の IC₅₀ は 33.5 μM となり Awale らの報告による光学活性な天然物(-)-**10** (IC₅₀ = 20.1 μM)と比較して同程度の活性が確認できた。³⁸⁾ さらに、合成したラセミ体の光学分割によって得られた光学異性体(+)-**10** ならびに、(-)-**10** の IC₅₀ はそれぞれ 20.1 μM、14.2 μM であった(Figure 2)。さらに、これらの化合物について通常栄養培地である DMEM における細胞毒性を評価したところ、NDM における毒性よりも低い毒性を示した。これら二つの数値差が大きいほど低栄養環境での選択毒性が高いと考えられる。⁵⁵⁻⁵⁷⁾ また、両光学異性体間で活性に大きな差はみられなかったことから、次節での誘導体合成ではラセミ体を合成することとした。

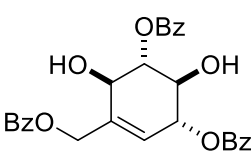
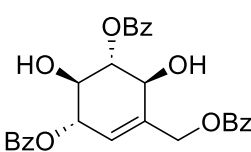
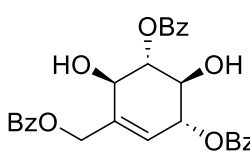
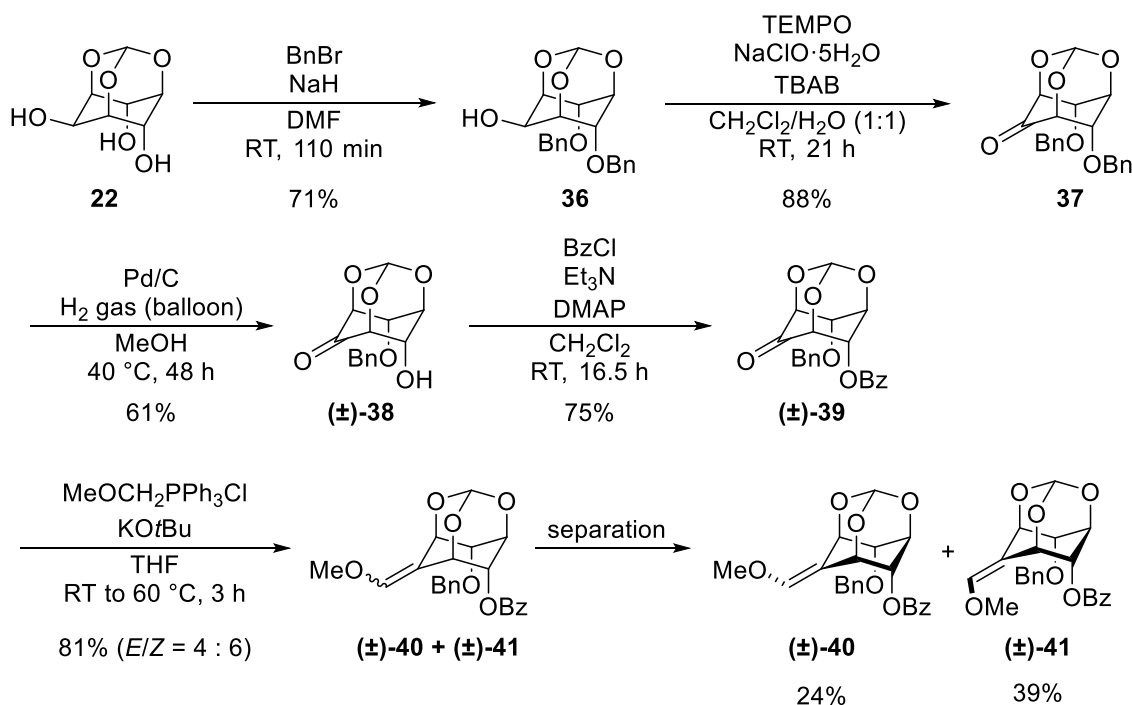
			
	(±)- 10	(+)- 10	(-)- 10
in NDM	IC ₅₀ : 33.5 ± 1.8 μM	IC ₅₀ : 20.1 ± 8.3 μM	IC ₅₀ : 14.2 ± 1.1 μM
in DMEM	IC ₅₀ : 98.5 ± 10.6 μM	IC ₅₀ : 102.9 ± 22.9 μM	IC ₅₀ : 81.8 ± 10.0 μM

Figure 2. 合成した(±)-uvaridacol L と両光学異性体の活性比較

1-2-4. (±)-Uvaridacol L 誘導体の合成

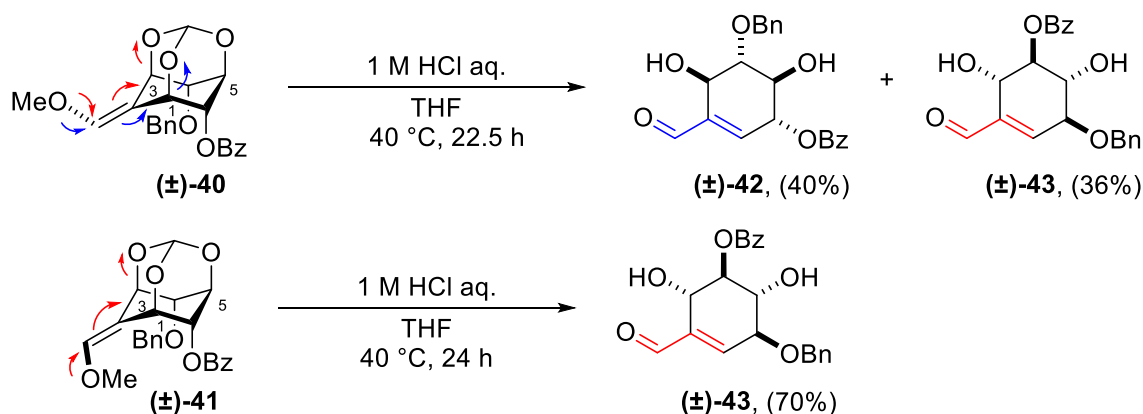
前節で確立した(±)-**10**の合成ルートでは、アキシアル位水酸基へと選択的にベンゾイル基を導入する反応を開発することによって保護を最小限に抑えた合成を達成した。一方で、その誘導体を合成し構造活性相関研究を行う上では、より多様な置換基を導入することができる合成ルートの構築が必要である。そこで私は**10**の誘導体合成にあたって保護基を用いる合成ルートについても検討を行い、**10**が有するベンゾイル基の一つをベンジル基へと変換した誘導体を合成した。ベンジル基は保護基としてしばしば利用されるアルキル置換基であり、接触還元によって選択的に脱保護できることから、様々な置換基への掛け替えが可能である。また、合成したベンジル誘導体の活性評価によって**10**が構造中に有するエステル結合が活性にもたらす影響についての知見が得られると考えた。

22のアルキル化については酸性度の高いアキシアル位水酸基へと優先的に進行するため、臭化ベンジルを用いてジベンジル化を行い71%の収率で**36**を得た(Scheme 11)。^{42, 43, 58, 59} 残るエクアトリアル位水酸基の酸化によってケトン**37**を得た。Pd/Cによる接触還元によってベンジル基を一つだけ脱保護することでモノベンジル化体(±)-**38**を得た後、生じた水酸基をベンゾイル化することによってアキシアル位水酸基に異なる置換基を持つ(±)-**39**を得た。最後に Wittig 反応によってケトンをもトキシオレフィンへと変換し *E* 体の(±)-**40**と *Z* 体の(±)-**41**をそれぞれ4:6の比率で異性体混合物として得た後、それぞれを単離した。



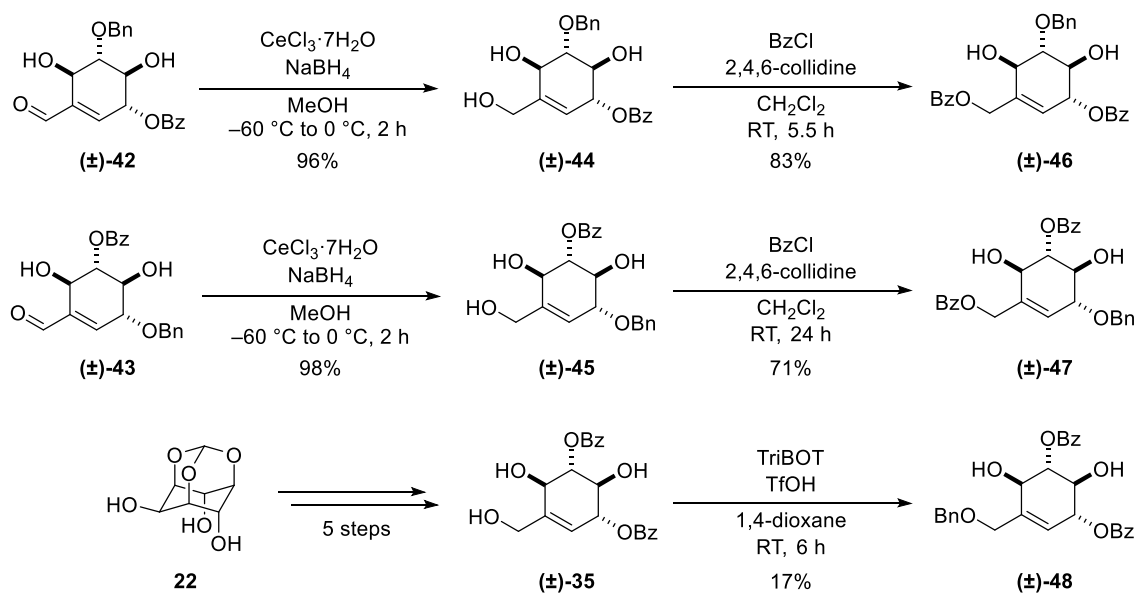
Scheme 11. Uvaridacol L 誘導体の合成中間体の合成

酸活性化による開環反応によって不飽和アルデヒドへと変換する際に、(±)-**40**、(±)-**41** はそれぞれ異なる反応性を示した(Scheme 12)。E 体の(±)-**40** からは、ベンゾイル基側(C1 側)に二重結合が移動した(±)-**42** とベンジル基側(C3 側)に移動した(±)-**43** がおよそ 1 : 1 の割合で選択性なく得られた。一方で、Z 体の(±)-**41** からは C3 側に二重結合が移動した(±)-**43** が選択的に得られた。この選択性の発現メカニズムについては、次節でその詳細を検討した。



Scheme 12. 両異性体間における反応性の違い

続いて、得られた各種不飽和アルデヒドの 1,2-還元によって(±)-**44**、**45** を得た後に、生じた第 1 級水酸基をベンゾイル化することによってベンジル基の位置がそれぞれ異なる誘導体(±)-**46**、(±)-**47** を得た(Scheme 13)。また、前節で合成した(±)-**35** の TriBOT(2,4,6-Tris(benzyloxy)-1,3,5-triazine)を用いた酸性条件によるベンジル化によって第 1 級水酸基にベンジル基を導入することで誘導体(±)-**48** を得た。⁶⁰⁾



Scheme 13. Uvaridacol L のベンジル化誘導体の合成

合成した誘導体について(±)-**10**と同様に WST-8 assay を用いた細胞毒性評価を行った結果、いずれの誘導体も顕著な活性の減弱は確認されなかった。このことからベンゾイル基由来のエステル構造は活性に必須ではないことが明らかになった(Figure 3)。また、後述するグルコース誘導体群の細胞毒性評価の結果(後述: 2-2-2)を踏まえると、ある程度の脂溶性が活性には重要であることが示唆され、細胞内移行の有無が活性の強さに関係する可能性が考えられるが、この可能性を確認するためには更なる評価が必要である。

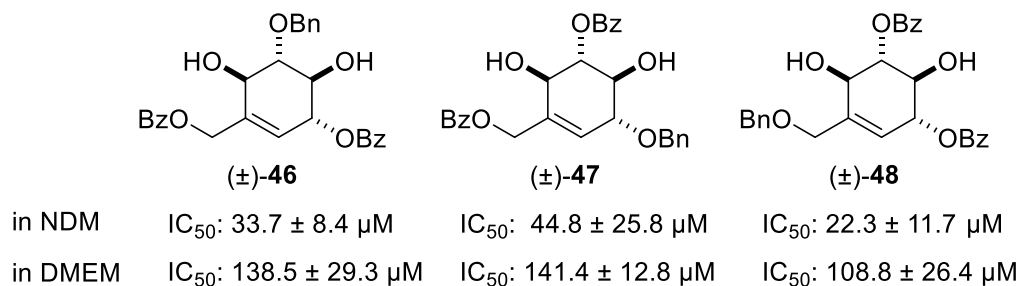
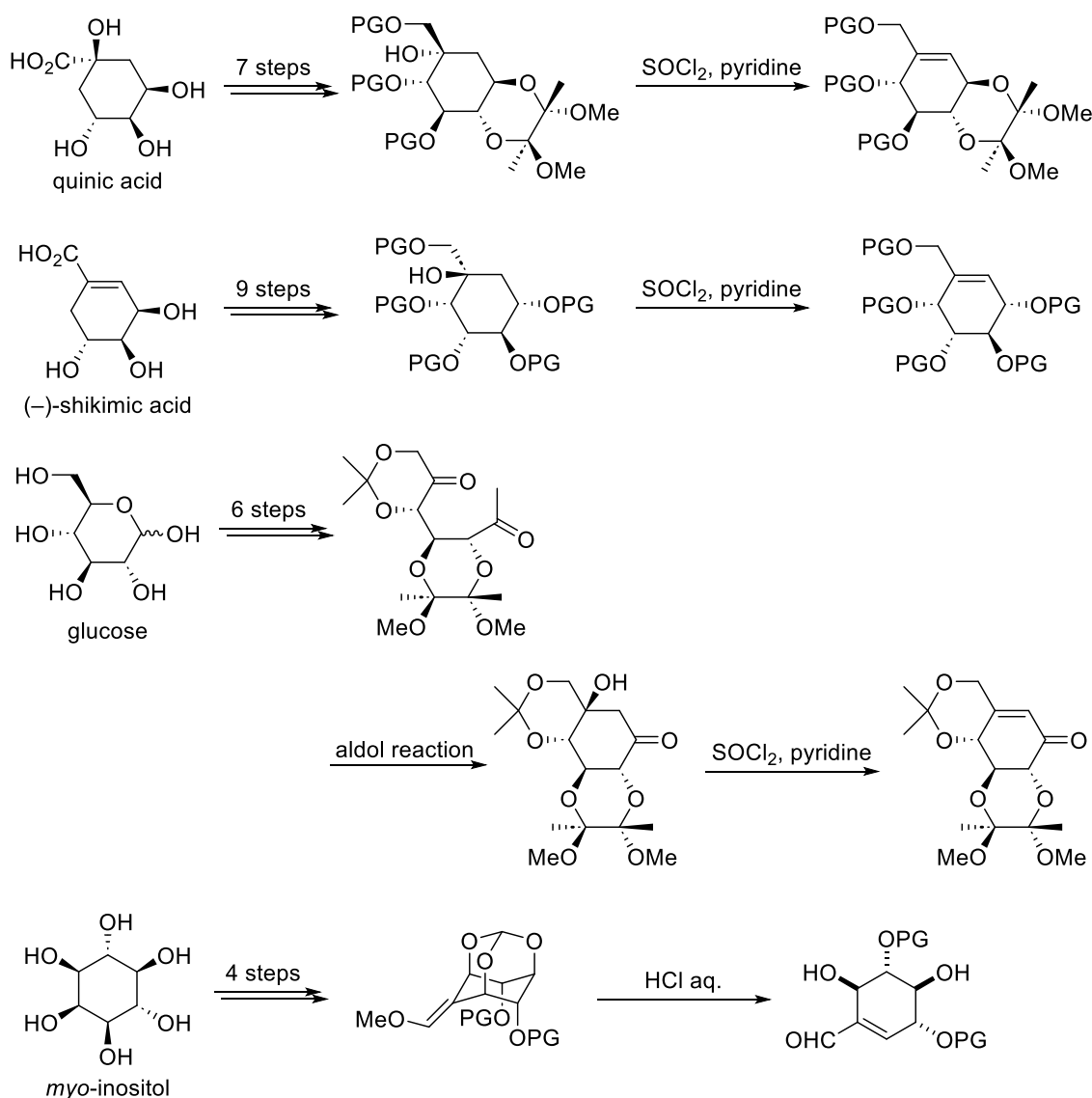


Figure 3. 合成した(±)-uvaridacol L ベンジル化誘導体の活性比較

1-2-5. *myo*-Inositol orthoformate の

脱保護を伴う開環反応における反応性

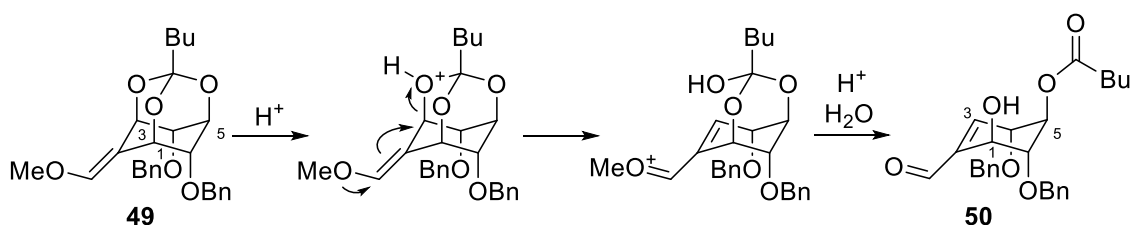
10 などのシクロヘキセン-1-メタノールを基本骨格に有する C7-シクリトール型天然物群は多様な生物活性を示すことから創薬研究の標的として注目されており、それら天然物の合成研究が行われてきた。⁶¹⁾ 共通骨格のシクロヘキセン-1-メタノールの構築戦略としては、目的とする骨格に対応した不斉中心を有するシキミ酸やキナ酸などの天然物からの半合成例⁶²⁻⁶⁴⁾や、グルコースや *myo*-イノシトールなどの糖類からの誘導化によって骨格を構築する合成例が報告されている (Scheme 14)。^{39-41, 65-69)} その中でも特に *myo*-イノシトールを原料とする合成法は他の原料を用いた合成手法と比較して少ない工程数で骨格を構築できることから、C7-シクリトール型天然物の合成において優れた合成戦略であるといえる。



Scheme 14. C7-シクリトール型天然物の合成

そのため、前節の誘導体合成の過程で見出したメトキシオレフィン中間体の幾何異性と置換基の差によって生じた選択性の発現メカニズムを解明し、その選択性の制御を可能にする知見を得ることで、*myo*-イノシトールを原料とする C7-シクリトール型天然物の合成戦略の更なる発展に貢献できるものと考えた。

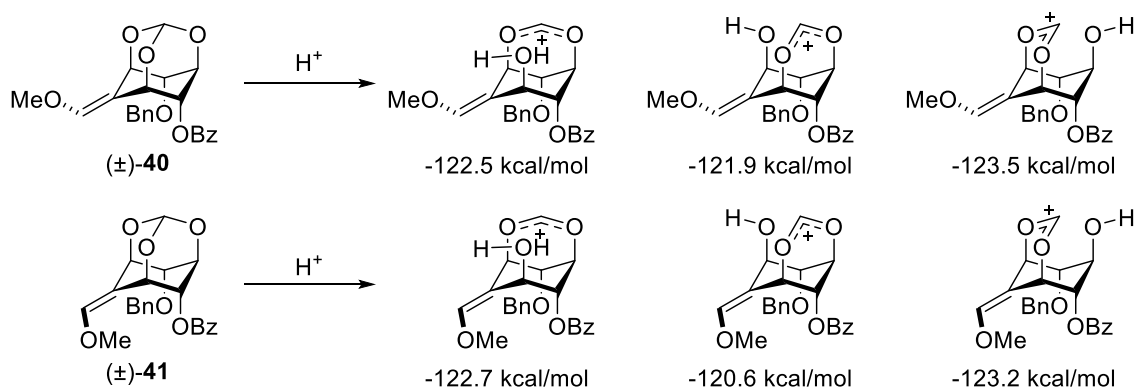
myo-イノシトールから誘導されるメトキシオレフィン中間体の酸活性化によってシクロヘキセン環を構築する特徴的な反応については、Sureshan らがその反応メカニズムを考察している。Sureshan らは、開環反応後に安定なエステル構造を構築するオルトブタン酸エステル保護体 **49** を用いた検証実験によって酸による活性化位置の確認を行っている (Scheme 15)。³⁹⁾ **49** を基質として酸による開環反応を行ったところ、定量的に 5 位にブタン酸エステルをもつ化合物 **50** が得られたことから、1 位、3 位酸素上での酸による活性化が有利であることが明らかになった。また、開環反応の反応機構としては、酸により活性化されたオルトエステル由来酸素とイノシトール由来炭素間の C-O 結合が、2 重結合の移動に伴って開裂すると説明されていた。



Scheme 15. Sureshan らによる開環反応の推定反応機構

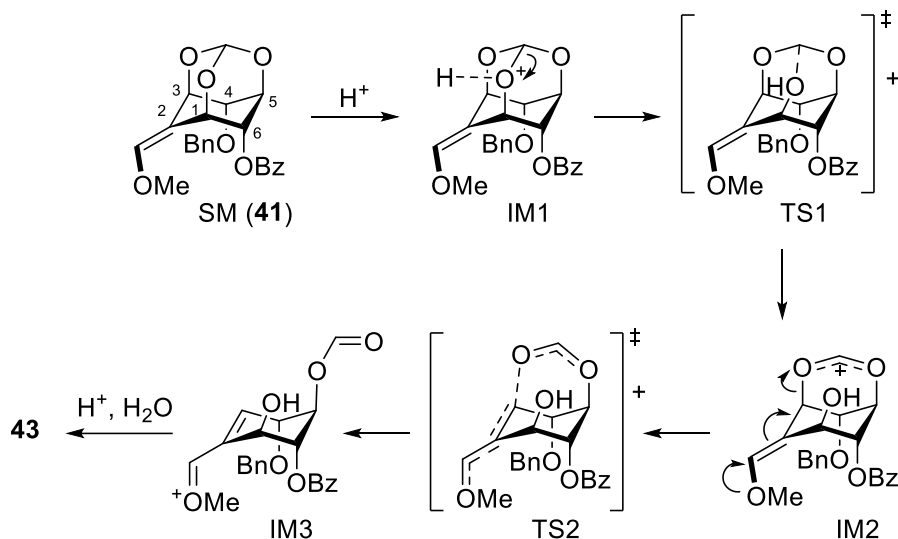
この結果を踏まえ、私はこれらの遷移状態構造の仮定に基づいた DFT 計算によって、開環反応における選択性の発現メカニズムのより詳細な解明を目指した。本節の全ての構造最適化計算、遷移状態計算は B3LYP/6-31G* の SMD 溶媒モデルの水で行った。⁷⁰⁾

まず、(±)-**40**、(±)-**41** におけるオルトエステル由来の各酸素上プロトン化体についての安定化エネルギーを計算した。計算の結果、それぞれのプロトン化体は強力に安定化され、プロトン化段階については反応が不可逆的である結果が示された (Scheme 16)。また、Sureshan らの推定機構と異なり、酸によって活性化された酸素とオルトエステル由来炭素との C-O 結合が開裂した構造が得られた。



Scheme 16. 開環反応の推定反応機構

そこで推定反応機構を見直し、本反応は以下に示すような 2 段階の遷移状態を経由しているものと考えた(Scheme 17)。初めに、いずれかのオルトエステル由来酸素がプロトンによって活性化されることで、活性化された酸素とオルトエステル由来炭素間の C-O 結合が切断される(TS1)。次に、メトキシ基由来酸素上ローンペアからの電子の押し出しとともに二重結合が移動することによって、C-O 結合が切断されながらホルミル基が生成される(TS2)。また、本反応におけるプロトン化は可逆的なステップであると考えられるため、より反応系中のプロトン化モデルへと近づけるべく、プロトン供与体としてオキソニウムイオンを用いてその構造最適化計算を行うこととした。



Scheme 17. プロトン化による安定化エネルギー

計算の結果、(±)-40 の 1-O と 3-O 上にオキソニウムイオンの水素原子が付加した場合には、それぞれ 0.89 kcal/mol (1-O: **IM1A-E**)と 0.72 kcal/mol (3-O: **IM1B-E**)の安定化がみられた一方で、5-O 上にオキソニウムイオンの水素原子が付加した場合には 0.06 kcal/mol (O-5:

IM1C-Eの不安定化がみられた(Figure 4)。次に、**IM1A-E**, **IM1B-E**, **IM1C-E** を基底状態として、オルトエステル部分の C-O 結合開裂における遷移状態(TS1)の活性化エネルギー($\Delta\Delta G^\ddagger$)を計算した。**TS1A-E**、**TS1B-E**、**TS1C-E** の活性化エネルギーは、それぞれ 4.97 kcal/mol、4.99 kcal/mol、2.67 kcal/mol であったことから、オルトエステル酸素間のプロトンの移動は可逆的であると考えられる。そのため、活性化エネルギーが最も低い 5-O へのオキシニウムイオンの付加によって C-O 結合が開裂する経路(**TS1C-E**)を経由する反応が、エネルギー的に妥当であると考えられる。

次に、**IM2C-E** から **TS2C-E** を経由する生成物への変換過程では、オルトエステルの開裂に伴う二重結合の移動方向が 1-O および 3-O 方向の両方向で競合する。各遷移状態の活性化エネルギーは、1-O 方向への開環(**TS2Ca-E**)で 5.21 kcal/mol、3-O 方向への開環(**TS2Cb-E**)で 5.82 kcal/mol であり、これら 2 つの活性化エネルギーの差は 0.61 kcal/mol であることから、(±)-**40** を基質とする開環反応は選択性に乏しいことが考えられる。この結果は、(±)-**40** を基質とした場合に(±)-**42** および(±)-**43** が混合物として得られた実験結果と一致した。

E-isomer (kcal/mol)

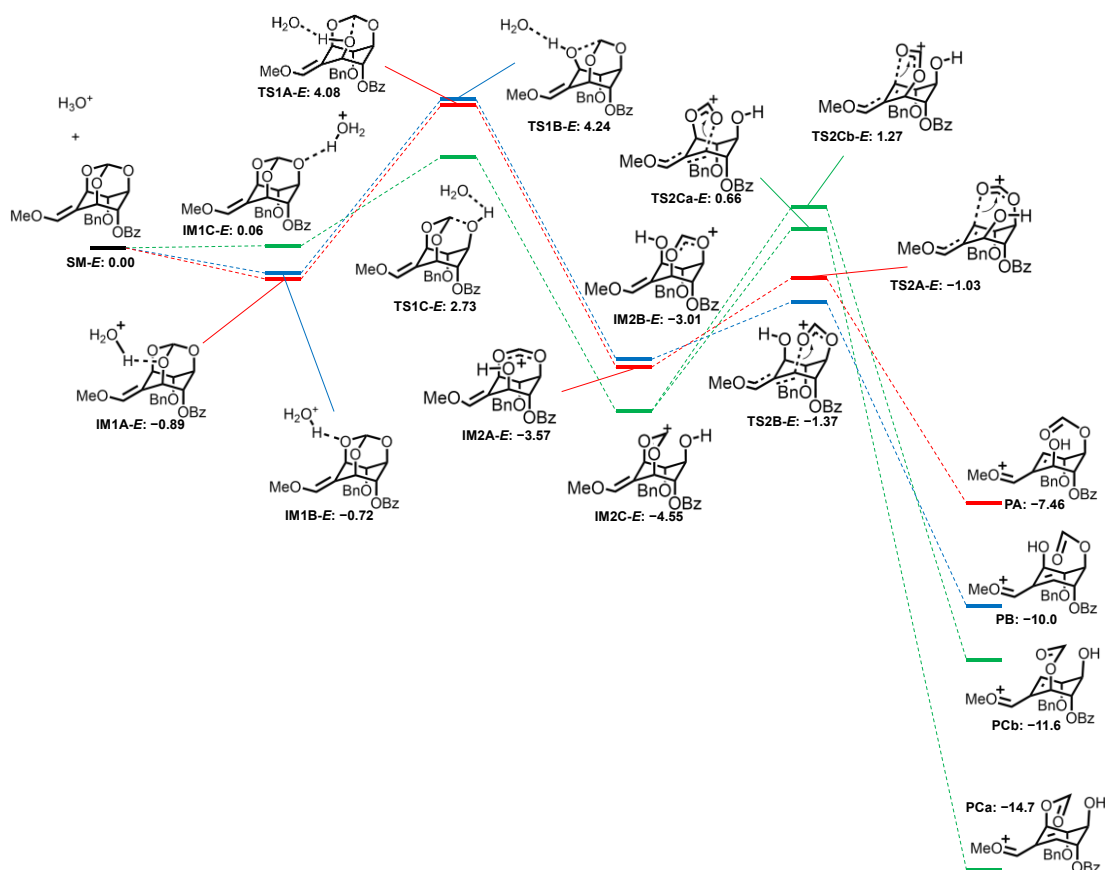


Figure 4. *E* 体における開環反応のエネルギープロット

同様の計算手法によって *Z* 体(±)-**41** におけるオキソニウムイオンが付加した構造の安定性比較と、プロトン化体からの C-O 結合開裂における活性化エネルギーを計算した(Figure 5)。(±)-**41** の 1-O、3-O、5-O それぞれの酸素にオキソニウムイオンの水素が付加した場合では 0.45 kcal/mol (O-1: **IM1A-Z**)と 1.18 kcal/mol (O-3: **IM1B-Z**)、0.45 kcal/mol (O-3: **IM1C-Z**)の安定化がみられた。また、**IM1A-Z**, **IM1B-Z**, **IM1C-Z** を基底状態として、オルトエステル部分の C-O 結合開裂における遷移状態(TS1)の活性化エネルギーを計算したところ、**TS1A-Z**、**TS1B-Z**、**TS1C-Z** の活性化エネルギーはそれぞれ 4.32 kcal/mol、5.35 kcal/mol、3.67 kcal/mol であったことから、(±)-**41** においてもオルトエステル酸素間のプロトンの移動は可逆的であると考えられる。このことから TS1 では最も活性化エネルギーの低い経路である 5-O プロトン化体を基底状態として、C-O 結合が開裂する経路が妥当であると考えられる(**TS1C-Z**)。**IM2C-Z** から **TS2C-Z** を経由する 1-O、3-O 両方向への開環反応の活性化エネルギーは、それぞれ 1-O 方向への開環(**TS2Ca-Z**)で 6.62 kcal/mol、3-O 方向への開環(**TS2Cb-Z**)で 3.40 kcal/mol であった。2つの遷移状態間には 3.22 kcal/mol のエネルギー差があることから、(±)-**40** を基質とした反応では **TS2Cb-Z** を経由する経路がより有利であると考えられる。この計算の結果は、(±)-**41** を基質とした反応では(±)-**43** が選択的に得られた実験結果と一致した。

Z-isomer (kcal/mol)

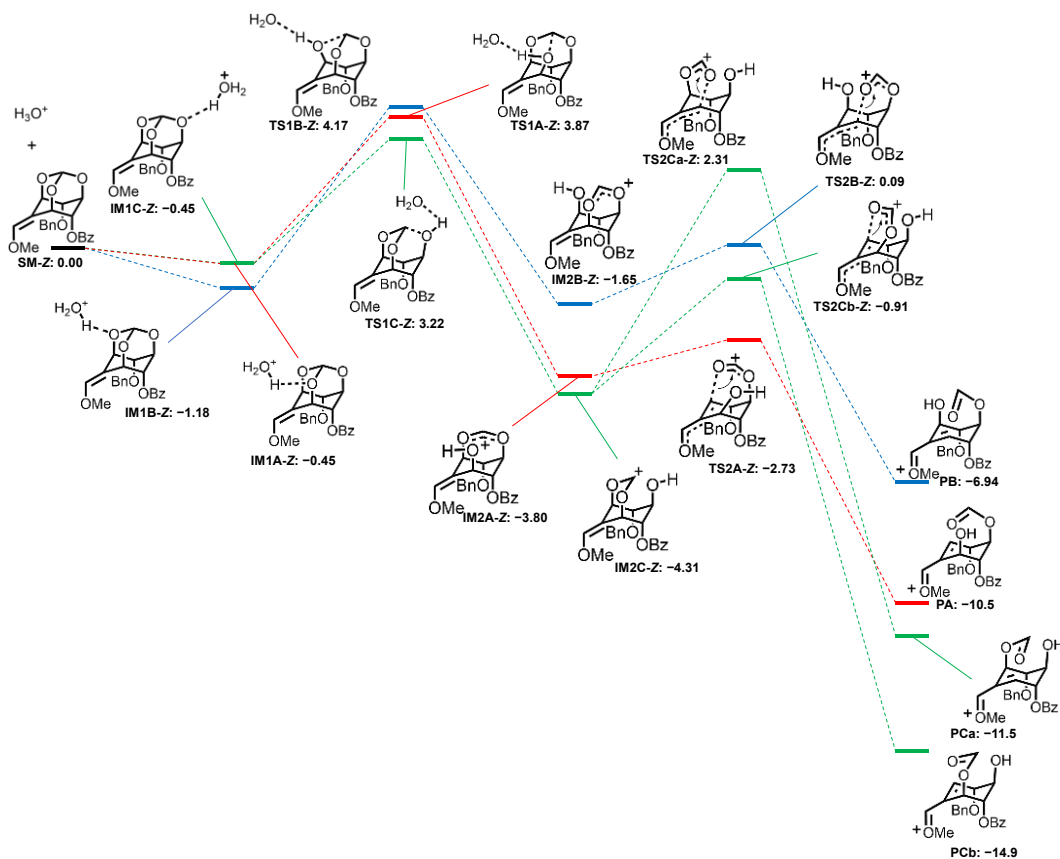
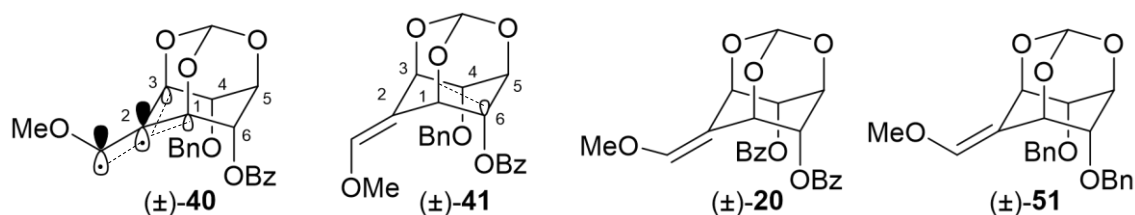


Figure 5. *Z* 体における開環反応のエネルギープロット

これまでの計算結果から、メトキシオレフィン中間体からの開環反応ではベンゾイルオキシ基側に隣接する C1 側 C-O 結合の開裂と、二重結合部分のメトキシ基側からみて *cis* 側での開裂がエネルギー的に不利である傾向が確認できた。より詳細な選択性の発現メカニズムの解明を目指して、(±)-**40**、(±)-**41** に加え、ジベンゾイル化合物(±)-**20** とジベンジル化合物(±)-**51** の 4 つの化合物について、NBO の Fock 行列の 2 次摂動論解析によって反応の選択性に関係すると考えられる静電的相互作用の安定化エネルギーを計算した (Table 2)。

Table 2. NBO 解析の結果



NBO	Donor (BO)	Acceptor (ABO)	E (kcal/mol)
<i>E</i> -isomer (40)	C1-O	C6-O	2.50
	C3-O	C4-O	2.24
	C=C (p)	C1-O (<i>trans</i>)	6.06
	C=C (p)	C3-O	5.32
<i>Z</i> -isomer (41)	C1-O	C6-O	2.50
	C3-O	C4-O	2.16
	C=C (p)	C1-O	5.66
	C=C (p)	C3-O (<i>trans</i>)	6.23
BzBz (20)	C1-O	C6-O	2.49
	C3-O	C4-O	2.29
	C=C (p)	C1-O (<i>trans</i>)	6.08
	C=C (p)	C3-O	5.31
BnBn (51)	C1-O	C6-O	2.35
	C3-O	C4-O	1.95
	C=C (p)	C1-O (<i>trans</i>)	5.95
	C=C (p)	C3-O	5.23

オルトエステル C1-O または C3-O 結合の結合性軌道(BO)からの隣接する C4-O、C6-O 結合の反結合性軌道(ABO)に対する電子供与が大きく、分子の安定化に軌道間相互作用が強く関与している結合の開裂は不利であると考えられる。そこで、4つの化合物それぞれについて BO から ABO への電子供与によってもたらされる安定化エネルギーを比較した。**40** と **41** については、C1-O の BO からのベンゾイルオキシ基(C6-O)側 ABO への電子供与による安定化エネルギーが、C3-O の BO とベンジルオキシ基(C4-O)側 ABO 間の安定化エネルギーよりも大きいことを確認した。また、**20** と **51** について、C4,6-O の ABO に対する C1,3-O の BO からの安定化エネルギーをそれぞれ比較したところ、ベンゾイルオキシ基で置換された **20** がより安定化を受けていることを確認した。この結果は、電子求引性の置換基であるベンゾイル基が置換されることによって C6-O の ABO 上での電子の受容性が増加したためと考えられる。

一方で、メトキシオレフィン上 π 電子の C1-O、C3-O の ABO に対する電子供与の大きさは、二重結合の移動方向を決定する要因の一つであると考えられる。アキシアル位水酸基に同じ保護基を持つ(±)-**20**、**51** における π 電子の C1-O ならびに C3-O の ABO に対する電子供与による安定化エネルギーを比較したところ、(±)-**20**、**51** の両方でメトキシ基から見て *trans* 側に位置する C1-O の ABO への π 電子からの電子供与が大きいことが確認できた。

以上のことより、オルトエステルの開裂開環反応では、アキシアル位の置換基による電子的な効果とメトキシオレフィンの電子の押し出し方向の配向性のバランスによってその開環方向に選択性が生じると考えられる。この結果は、開環方向を制御しながら効率的な誘導体合成を遂行する上での一つの指標になるといえる。

1-3. 小括

本章では、難治性がん細胞株である PANC-1 に対する低栄養環境選択的な毒性を示すことが知られる天然物のラセミ体(±)-**10** を、TBAF を触媒として用いるアキシアル位水酸基選択的なジベンゾイル化反応を鍵反応として全 7 工程、総収率 50%で合成した。また、多様な(±)-uvaridacol L 誘導体の合成に向けた合成ルートの開拓についても検討し、(±)-**10** のそれぞれのベンゾイル基を一つずつベンジル基へと置換した誘導体 3 種を合成した。さらに、誘導体合成を行うにあたって、*myo*-イノシトールから誘導されるメトキシオレフィン誘導体の開環反応における選択性発現のメカニズムについて、計算化学を用いることによってその解明を行った。

第2章 β -1,3,6-Tribenzoyl-D-glucose の合成と構造活性相関

2-1. 緒言

本章では、(-)-**10** の構造的特徴に着目した骨格変換によって新規活性化化合物を合成した。(-)-**10** はシクロヘキセン環を基本骨格として複数の水酸基からなる連続した不斉中心を有しており、そのうち3つの水酸基がベンゾイル基によって修飾されている。一方で、グルコースの β -アノマーは、(-)-**10** と同様に酸素で官能基化されたメチル基を有する6員環であるピラン環を基本骨格として連続した不斉中心をもつ。 β -グルコースの1位、3位、6位水酸基をベンゾイル化することで得られる β -1,3,6-O-トリベンゾイルグルコース(**52**)は、(-)-**10** に対応する位置にベンゾイル基を有することとなる(Figure 6)。そこで私は、これらの構造類似性に注目してグルコースの骨格をそのまま利用する(-)-**10** のスキャホールドホッピングが可能であると考えた。⁷¹⁾

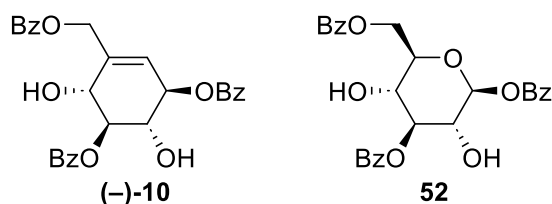


Figure 6. (-)-Uvaridacol L と β -1,3,6-トリベンゾイルグルコースの構造

グルコースのアシル化反応をはじめとした各種水酸基の位置選択的な構造修飾法は古くから様々な研究が成されているため、用いることのできる合成手法の選択肢が多い。^{35, 72-74)} また、グルコースの連続した不斉中心をもつ骨格をそのまま用いることができることから、複数工程を必要としていたシクロヘキセン環の構築が不要となる点においても、グルコースの骨格を利用する(-)-**10** からの骨格変換は有用な戦略になりうる。これらを踏まえ、合成した多置換アシルグルコースがこれまでに示したような天然物と同様の活性を持つならば、グルコース誘導体には構造多様性に優れた創薬シード化合物としての高いポテンシャルが期待できるだけでなく、種々グルコースの構造修飾法を用いた簡便かつ確実な誘導体合成によって網羅的な構造活性相関研究が遂行できると考えた。

しかし、(-)-**10** と **52** の中心骨格は同じ6員環ながらも、(-)-**10** のシクロヘキセン環は環内の二重結合によって半椅子型構造を取ることから、3次元構造は両化合物間で異なると考えられる。そこで、両化合物の最安定構造モデルをDFT計算によって得た後に、それらの構造を重ね合わせて構造の差異を確認した。二重結合付近の立体構造の違いから、グルコースの6位水酸基に対応する第1級水酸基上のベンゾイル基の位置が異なることを確認した。

しかし、第1級水酸基上のベンゾイル基については他の位置にある置換基と異なり柔軟にコンフォメーションが変化すると考えられる。このことから、実際に標的タンパク質と結合する際には、最安定構造で比較したほどの差がない可能性も考えられる。一方で、グルコースの1位、3位水酸基に対応する位置にあたるベンゾイル基や、グルコースの2位、4位に対応する水酸基については立体配置の良好な一致がみられたことから、両化合物は3次元的にも高い構造類似性があるといえる(Figure 7)。以上のことから、グルコース誘導体で得た構造活性相関の知見を uvaridacol L 誘導体の合成へと応用する相補的な構造展開が可能であると考えた。

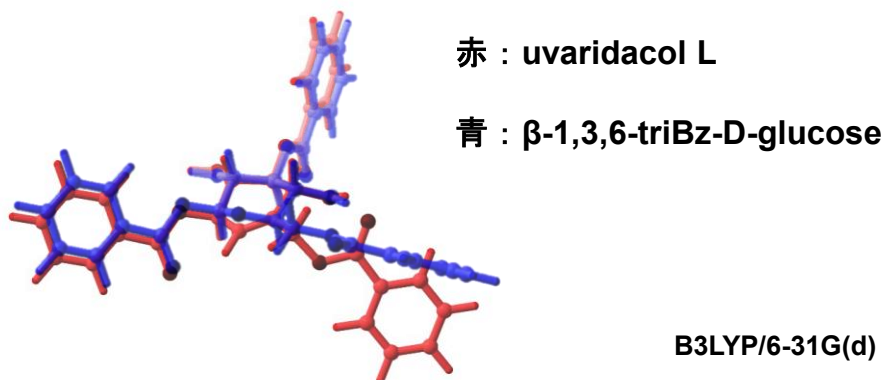
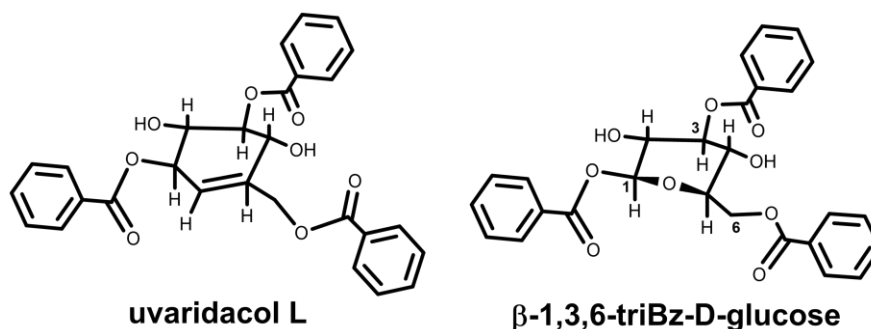


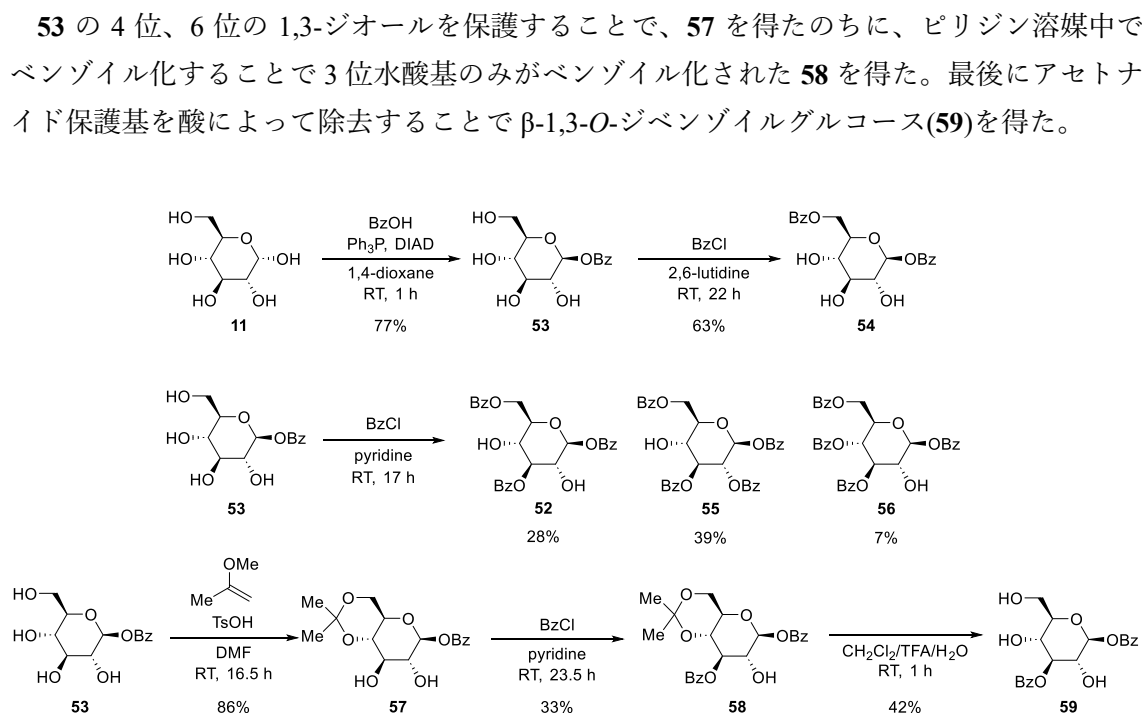
Figure 7. (–)-Uvaridacol L と β -1,3,6-トリベンゾイルグルコースの重ね合わせ像

そこで本章では、(–)-**10** からのスキャホールドホッピングによる構造変換によって着想した **52** の構造を中心として、ベンゾイル基の数が異なるグルコース誘導体群の網羅的な合成を行った。また、合成したグルコース誘導体群の低栄養環境における選択的な細胞毒性の評価によって、多置換アシルグルコース誘導体の創薬科学的ポテンシャルを確認した。

2-2. 結果

2-2-1. β -1,3,6-Tribenzoyl-D-glucose 並びに類縁化合物群の合成

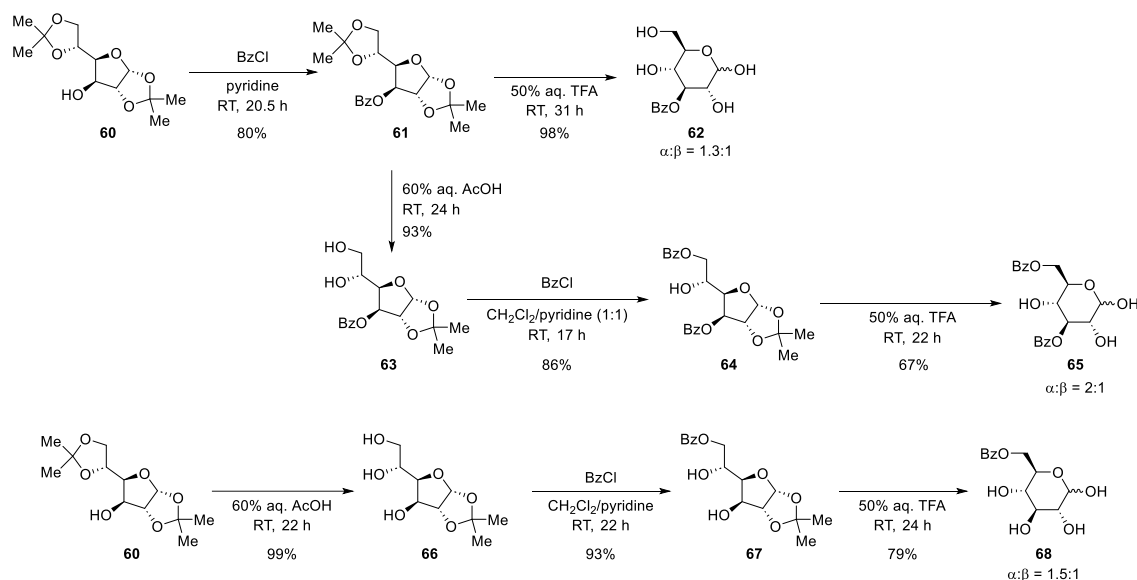
α -D-グルコース(**11**)を基質として、川端らによって報告されている光延反応を用いたアノマー位水酸基の立体反転に伴うベンゾイルオキシ化反応によって β -1-O-モノベンゾイルグルコース(**53**)を得た(Scheme 18)。³⁵⁾ その後、**53** の 6 位水酸基を嵩高い塩基である 2,6-ルチジンを溶媒として用いる条件によって選択的にベンゾイル化することで **55** を得た。次に、**53** をピリジン溶媒中塩化ベンゾイルと反応させることで、**52** と O-テトラベンゾイルグルコースの **55**、**56** をそれぞれ得た。



Scheme 18. α -D-グルコースを原料としたベンゾイルグルコース誘導体群の合成

次に、アセトナイド保護グルコフラノシド **60** の 3 位水酸基をピリジン溶媒中でベンゾイル化することで **61** を得た(Scheme 19)。⁷²⁾ **61** のアセトナイド保護基を 50% TFA 水溶液中で除去することで 3-O-モノベンゾイルグルコース(**62**)を得た。また、**61** から 60%酢酸水溶液中で 5 位、6 位側アセトナイド保護基を選択的に除去することで **63** を得た後に、ジクロロメタン/ピリジン共溶媒中でベンゾイル化することで 6 位のみがベンゾイル化した **64** を得た。^{72,73)} 最後に **64** のアセトナイド保護基を 50% TFA 水溶液中で除去することで 3,6-O-ジベンゾイルグルコース(**65**)を得た。

次に、60%酢酸水溶液中で **60** の 5 位、6 位側アセトナイド保護基を選択的に除去することで **66** を得た後に、ジクロロメタン/ピリジン共溶媒中で 6 位水酸基のみをベンゾイル化することで **67** を得た。^{73, 74} **67** のアセトナイド保護基を 50% TFA 水溶液中で除去することで 6-*O*-モノベンゾイルグルコース(**68**)を得た。



Scheme 19. グルコフラノースを原料としたベンゾイルグルコース誘導体群の合成

2-2-2. 合成した化合物の活性

当研究室内で行った、合成したグルコース誘導体群の細胞毒性評価の結果を以下に示す (Figure 7)。PANC-1 細胞に対する NDM における IC_{50} と、DMEM における IC_{50} を以下に記した。(–)-**10** の構造をもとに新たに合成した β -1,3,6-*O*-トリベンゾイルグルコース(**52**)は、(–)-**10** と同様の選択毒性を NDM 下で示した。一方で、 β -1 位、3 位、6 位水酸基それぞれの位置に一つだけベンゾイル基を持つ *O*-モノベンゾイルグルコース誘導体(**53**, **62**, **68**)では、1000 μ M 以上でも毒性を示さなかった。さらに、 β -1 位、3 位、6 位水酸基に加えて 2 位、4 位水酸基がそれぞれベンゾイル化された *O*-テトラベンゾイルグルコース誘導体(**55**, **56**)については、100 μ M 以上で化合物が析出することが確認されただけでなく毒性を示さなかった。また、ベンゾイル基を 2 つ有する β -1,3-, 3,6-, β -1,6-*O*-ジベンゾイルグルコース誘導体(**54**, **59**, **65**)については、高い濃度でのみ毒性を示した。(–)-**10** と同数のベンゾイル基を持つ誘導体(**52**)のみが(–)-**10** と同様の活性を示したことから適切な置換基の数が重要であると考えられる。**52** や **10** はこれまでに報告されている低栄養選択毒性化合物との構造的な特徴は見られないことから、それらの化合物とは異なるタンパク質を標的としていると考えられ

る。一方で低栄養環境選択毒性を示す化合物の多くは、構造的特徴が異なるにもかかわらず表現型としては Akt/mTOR 経路の抑制にはたらくことが知られていることから、**52** や **10** についても Akt/mTOR 経路に関連した機序によってその毒性が発現している可能性が考えられる。

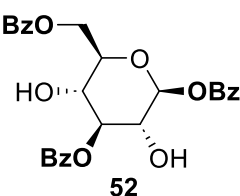
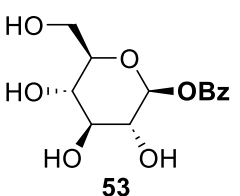
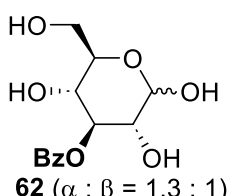
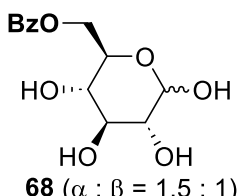
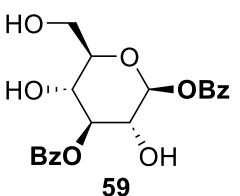
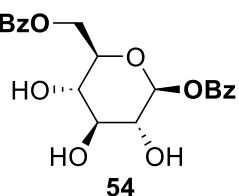
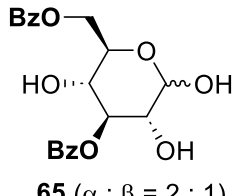
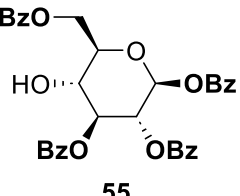
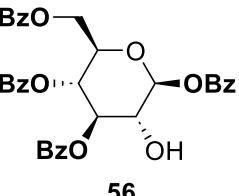
		
52	53	62 ($\alpha : \beta = 1.3 : 1$)
in NDM IC_{50} : $30.2 \pm 5.2 \mu M$	IC_{50} : $>1000 \mu M$	IC_{50} : $>1000 \mu M$
in DMEM IC_{50} : $152.9 \pm 7.0 \mu M$	IC_{50} : $>1000 \mu M$	IC_{50} : $>1000 \mu M$
		
68 ($\alpha : \beta = 1.5 : 1$)	59	54
in NDM IC_{50} : $>1000 \mu M$	IC_{50} : $342.0 \pm 222.3 \mu M$	IC_{50} : $346.5 \pm 13.8 \mu M$
in DMEM IC_{50} : $>1000 \mu M$	IC_{50} : $747.7 \pm 74.2 \mu M$	IC_{50} : $700.1 \pm 96.0 \mu M$
		
65 ($\alpha : \beta = 2 : 1$)	55	56
in NDM IC_{50} : $368.8 \pm 62.9 \mu M$	IC_{50} : $>100 \mu M$	IC_{50} : $>100 \mu M$
in DMEM IC_{50} : $696.1 \pm 44.5 \mu M$	IC_{50} : $>500 \mu M$	IC_{50} : $>500 \mu M$

Figure 7. 多置換ベンゾイルグルコース誘導体群の活性

2-3. 小括

本章では天然物(-)-**10** の構造をもとにしたスキホールドホッピングによって **52** を合成しその活性を評価した結果、(-)-**10** と同様の低栄養環境毒性を示すことが明らかになった。また、**52** の構造を中心としたベンゾイル基の数が異なるグルコース誘導体群の網羅的な合成とその活性評価の結果から、ベンゾイル基の数が活性の強さに関与することが確認でき、中心骨格の差異は活性に大きな影響を与えないことが示唆された。これらのことから、(-)-**10** の構造活性相関研究を行うために必要であったシクロヘキセン環骨格の構築を必要とせず、間接的に各水酸基の位置における置換基の細胞毒性に与える効果を確認することができると考えられる。またグルコースを中心骨格に有する抗腫瘍活性化合物についても、そのものが構造的に興味深い化合物である。グルコースは構造変換に対する高い許容性をもち、その合成手法についても多岐にわたることから、グルコースを基本骨格とした構造活性相関研究は低栄養環境選択的な細胞毒性に基づく新規抗腫瘍活性化合物の創成を達成する上で高いポテンシャルを持つと考えられる。

第3章 α -D-グルコースの6位選択的アシル化反応の開発

3-1. 緒言

本章では、前章においてその有用性が示された β -1,3,6-O-トリベンゾイルグルコース(52)の効率的な誘導体合成を指向して、グルコースの位置選択的修飾法の開発を行った。

グルコースはその分子量に対して水酸基の数が多いことから極性が非常に高く、一般的な有機合成に用いられる多くの溶媒に難溶である。また、アノマー位水酸基は溶媒中で異性化することで α -アノマーと β -アノマーとの両アノマー間で平衡化しアノマー混合物となることが知られている。

このような合成上の課題を解決するべく、グルコースを扱う合成例の多くの場合でアノマー位水酸基をメチル基によって保護した α -メチル-D-グルコシドを基質とするか、合成の初期にアノマー位水酸基へと安定な置換基を導入することが通例となっている。特に α -メチル-D-グルコシドは、グルコースの溶解性に優れるメタノール中で酸共存下容易に合成することができ、市販されていることからその利便性は高くグルコシドを基質として用いた手法がグルコースの構造変換において汎用される。⁷⁵⁾

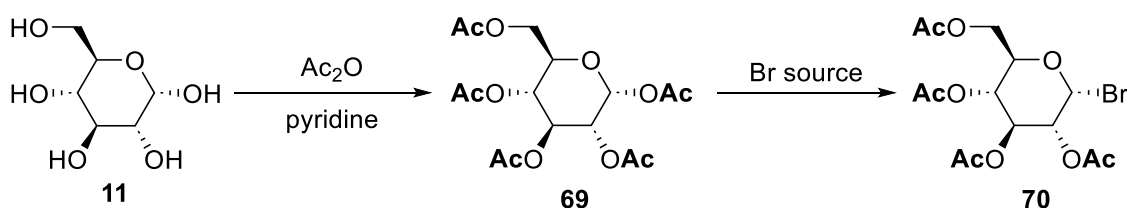
一方で、アノマー位水酸基を保護せず単糖類そのものを基質とした条件においてはその合成例は極端に減る。Scifinder®を用いて単糖類を基質とした実際の合成例を調査したところ、唯一の第1級水酸基であり立体的に反応位置として有利であると考えられる6位水酸基の位置選択的なアシル化反応の反応例は、単糖類全体でみても100例に至らなかった(2025年1月13日現在)。また、そのほとんどの合成例がリパーゼやアルドラーゼなどの加水分解酵素を用いた酵素反応による合成例であり、純粋な有機合成化学的手法に基づくアシル化反応の例はほとんど存在しない。⁷⁶⁻⁸⁶⁾ 酵素反応は本質的に高い活性を有する酵素タンパク質を用いることによって、穏和な条件下で高い反応位置選択性を得ることができる手法である。一般的な有機合成では反応を進行させるためには酸や塩基の添加や、加温などの方法がとられるが、それらの条件に不安定な基質を用いる場合においては、常温中性条件でも反応を進めることができる酵素反応の利用が考えられる。また、酵素反応は水中での反応が一般的であり、有機溶媒を用いないことから環境に対してもクリーンな反応である。

しかし、その高い選択性ゆえの基質適用性の低さに課題が残る。例えば、酵素反応を用いたグルコースの6位水酸基の位置選択的アシル化反応例の中で、芳香族アシル基であるベンゾイル基を導入できる酵素はごく一部のプロテアーゼに限定される。⁷⁹⁾ さらに、その他のアシル基を導入する際の反応の収率についても、酵素ごとに得意とするアシル基が異なり広範な種類のアシル基を効率よく導入できるような酵素はないため、複数のアシル基を導入したい場合には複数の酵素を準備する必要がある。

また、糖類に複数ある水酸基はすべてが反応点であることから、所望する位置の構造変換を行う場合には適切な保護基を利用することが一般的である。グルコースを基本骨格にもつ誘導体群の構造活性相関をはかる上ではいずれかの合成段階において保護基の脱保護過程が必要となることも少なくなく、合成にかかる時間的コストが懸念されることから保護基を用いない合成法の確立が望まれる。

そこで私は、グルコースの位置選択的なアシル化反応の選択肢を拡張することを目的として、汎用性の高いグルコースの有機合成化学的手法による 6 位水酸基選択的なアシル化反応の開発を行った。

グルコースはほとんどの有機溶媒に難溶であり、グルコースのアシル化反応に利用可能な溶媒は限定的である。そのような中で、ピリジンはグルコースの溶解性に優れながら塩基としてもはたらくことから、グルコースのアシル化反応にはしばしば溶媒として用いられる。ピリジンを溶媒として用いる反応例として、ピリジン溶媒中で過剰量の無水酢酸とグルコースを反応させることによって全ての水酸基をアセチル化した α -D-ペンタアセチルグルコース(**69**)を得る手法が挙げられる。⁸⁷⁾ また **69** の利用例としては、アノマー位アセトキシ基の脱離によって生成するオキソニウムを経由したブロモ化反応によって、 α -D-テトラアセチルグルコシルブロミド(**70**)を合成する手法が知られており、簡便なグリコシルドナー合成手法の一つである(Scheme 20)。⁸⁸⁾



Scheme 20. グルコースのペンタアシル化と続くブロモ化反応

また、その他のグルコースの可溶溶媒としては、水やメタノールなどのプロトン性溶媒のほか、高極性溶媒の DMSO (dimethyl sulfoxide)などが挙げられる。しかし、これらの溶媒そのものがアシル化剤として用いる酸塩化物や酸無水物と反応することでグルコースのアシル化反応を阻害するため、アシル化反応に用いる溶媒としては適さないと考えられる。以上のことから、ピリジンはグルコースのアシル化反応に最も適した溶媒であると考えた。そこで、本章ではピリジン系塩基を溶媒として用いた反応条件において、保護を一切必要としない位置選択的なアシル化反応についての検討を行った。

3-2. 結果

3-2-1. 6 位選択的アシル化反応の条件検討

ピリジンを溶媒として用いた条件において、 α -D-グルコース(**11**)とアシル化剤として塩化ベンゾイル 1.2 当量を室温中 1 時間反応させ、 ^1H NMR によって反応の収率を確認した(Table 3, entry 1)。また、本反応においてピリジン系溶媒中では異性化が確認されないことから、NMR 収率の数値についてはすべて α -アノマーに由来する。一方で、単離の後に目的物はアノマー混合物になることから、単離収率についてはアノマー混合物としての収率を示す。目的の 6-*O*-モノベンゾイルグルコース(**68**)は 40%の収率で生成していることが確認できたが、その他の生成物として 2-*O*-モノベンゾイルグルコース(**71**)ならびに過剰にアシル化された 2,6-*O*-ジベンゾイルグルコース(**72**)が生成しており 6 位水酸基への選択性は不十分であった。そこで、反応条件をより穏和なものとするべく反応温度を 0 °C、-40 °Cへと下げたところ、-40 °Cの条件において α -**72** の生成が抑えられたが、原料の **11** が多く残存し α -**68** の収率が顕著に低下した(Table 3, entries 2 and 3)。

次に、他のピリジン系塩基を溶媒として用いる条件の検討を行うべく各種ピリジン系塩基の **11** の溶解度や共役酸の $\text{p}K_{\text{a}}$ 、融点などの物性パラメーターを確認し、溶媒の候補になりうる分子を選別した (Table 4)。⁸⁹⁾ ピリジンの 2 位または、3 位、4 位にメチル基が置換されたピコリン系塩基は、0.1 M 以下で **11** が完全に溶解することを確認した。 $\text{p}K_{\text{a}}$ については各種ピコリン間での大きな差は見られず、それぞれピリジンと比較して僅かに強い塩基性を示す。一方で、分子内に 2 つ以上のメチル基を有するルチジン系塩基や、2-エチルピリジンは、**11** を 0.1 M では完全に溶解しなかった。

そこで、**11** の溶解性に優れるピコリン系塩基の中で、2 位のメチル基による立体障害がはたらく 2-ピコリンを溶媒として用いることとした。**11** の 6 位水酸基は唯一の第 1 級水酸基であることから、立体障害による反応性の低下を最も受けにくいと考えられ、2-ピコリンを用いることで **11** のアシル化反応における 6 位水酸基への位置選択性の向上が期待できる。実際に 2-ピコリンを溶媒として用いたところ、 α -**72** に由来するピークは確認されず α -**71** の生成もほとんど確認されなかった(Table 3, entry 4)。しかし、2-ピコリンを溶媒として用いた条件では反応系中での塩化ベンゾイルの分解が確認されたことから、その分解を抑える目的で乾燥剤である MS4A を添加したところ、塩化ベンゾイルの分解を完全に抑えることはできなかったが再現良くベンゾイル化が進行するようになった(Table 3, entry 5)。

3-ピコリンおよび 4-ピコリンは融点がピリジンよりも高いため、それぞれの融点付近で **11** のアシル化を試みた(Table 3, entries 6 and 7)。3-および 4-ピコリンを溶媒として用いた条件では、ともに α -**71** や α -**72** の生成が確認でき選択性は不十分であった。

Table 3. 6位水酸基選択的なアシル化反応の条件検討

entry	BzCl (eq.)	additive	solvent	conc.	temp.	time	yield (%) ^a			
							11	68	71	72
1	1.2	—	pyridine	0.1 M	RT	1 h	21	40	14	21
2	1.2	—	pyridine	0.1 M	0 °C	1 h	35	37	11	21
3	1.2	—	pyridine	0.1 M	−40 °C	1 h	45	33	11	9
4	1.2	—	2-picoline	0.1 M	−40 °C	1 h	74	20	3	ND ^b
5	1.2	MS4A (20 mg/mL)	2-picoline	0.1 M	−40 °C	1 h	62	32	3	1
6	1.2	MS4A (20 mg/mL)	3-picoline	0.1 M	−20 °C	1 h	43	28	15	14
7	1.2	MS4A (20 mg/mL)	4-picoline	0.1 M	0 °C	1 h	39	24	13	16
8	1.2	MS4A (20 mg/mL)	2-picoline	0.1 M	−40 °C	48 h	39	38	2	21
9	1.5	MS4A (20 mg/mL)	2-picoline	0.1 M	−40 °C	48 h	15	47	3	32
10	1.5	MS4A (20 mg/mL)	2-picoline	0.05 M	−40 °C	48 h	7	69	ND ^b	23
11	1.5	MS4A (20 mg/mL)	2-picoline	0.02 M	−40 °C	48 h	24	60	ND ^b	8
12	1.5	MS4A (20 mg/mL)	2-picoline	0.02 M	−70 °C	48 h	28	70	ND ^b	ND ^b
13	1.5	MS4A, DABCO (1.5 eq.)	2-picoline	0.02 M	−70 °C	48 h	ND ^b	94	ND ^b	ND ^b
14	1.5	MS4A, DABCO (1.5 eq.)	2-picoline	0.02 M	−70 °C	1 h	ND ^b	97(85) ^c	ND ^b	ND ^b

^aNMR yield, ^bNot detected, ^cIsolated yield (anomeric mixture)

Table 4. ピリジン系塩基の物性パラメーター

solvent	m.p. ⁸⁹⁾	pK _a ⁸⁹⁾	Rf ^a	solubility of glucose (M)
pyridine	−42 °C	5.25	0.15	0.25
2-picoline	−70 °C	5.97	0.21	0.1
3-picoline	−18 °C	5.68	0.18	0.125
4-picoline	2.4 °C	6.02	0.12	0.15
2,6-lutidine	−6 °C	6.65	0.26	0.01
3,5-lutidine	−9 °C	6.15	0.23	0.05
2,4-lutidine	−60 °C	6.99	0.19	0.075
2-ethylpyridine	−63 °C	5.89	0.32	0.02

^aRf: Hexane/EtOAc = 3/1 (silica gel 60 F₂₅₄)

また、2-ピコリンを溶媒として用いた条件において、反応時間を 48 時間に延長した条件においても **11** の残存が確認できたことから、加える塩化ベンゾイルの当量を 1.5 当量へと変更したところ、反応のコンバージョンが改善した一方で **α -72** の生成が増加した (Table 3, entries 8 and 9)。そこで、反応濃度を 0.05 M へと希釈したところ全体のコンバージョンがさらに改善しただけでなく、0.1 M の条件と比較しても副生成物の生成が抑えられた (Table 3, entry 10)。さらに反応濃度を 0.02 M としたところ、 **α -71** の生成は確認されず **α -72** の収率も 10% を切ることを確認できた (Table 3, entry 11)。2-ピコリンの融点は他のピリジン系塩基と比較して -70°C と低いため、さらに反応温度を下げるができる。そこで反応温度を -70°C にしたところ、6 位水酸基選択的にアシル化が進行した (Table 3, entry 12)。しかし、原料の **11** が残存する課題の解決には至らなかったため、反応の選択性を保ったままアシル化を加速させるための添加剤の検討を行った。種々検討の結果、3 環性の [2.2.2] オクタン骨格を有する第 3 級アミンである DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane) を添加したところ、6 位水酸基への選択性を保ちながら **11** が消費されきることを確認した (Table 3, entry 13)。さらに、低温高希釈条件においても DABCO を加えた条件では僅か 1 時間で反応が進行し、本条件によって NMR 収率 97%、単離収率 85% で目的の **68** を得ることができたため本条件を最適条件とした (Table 3, entry 14)。

3-2-2. 6 位選択的アシル化反応における酸塩化物の基質適用性

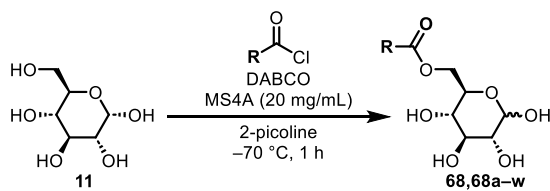
前節で見出した最適条件をもとにその基質適用性について確認した。メチル基の位置がそれぞれ異なるトルオイル基についても良好な収率で反応が進行した。特にオルト位にメチル基を有しカルボニル炭素周辺の立体障害が大きい *o*-トルイオール基についても、その立体障害に影響されることなく反応が進行した(Table 5, entries 2-4)。複数の芳香環をもつ 4-フェニルベンゾイル基や 1-および 2-ナフトイル基についても問題なく反応が進行した(Table 5, entries 5-7)。

また、脂肪族アシル基についても検討を行った。結果として、アセチル、イソブチリル、ピバロイル基についても反応が進行し、環状脂肪族アシル基のシクロヘキサンカルボニル基や長鎖脂肪族アシル基のパルミトイル基についても反応が進行した。一方で、脂肪族アシル基のうちパルミトイル基とピバロイル基については DABCO による加速効果が確認できなかった(Table 5, entries 8-12)。

さらに、芳香族アシル基のうちで電子供与性のメトキシ基を有するアシル基や、電子求引性のメトキシカルボニル基やトリフルオロメチル基などを有するアシル基、ハロゲン化芳香族アシル基についても問題なく反応が進行した(Table 5, entries 13-21)。複素環性アシル基のニコチノイル基やテノイル基でも反応が進行した(Table 5, entries 22 and 23)。一方で、共役カルボニル基であるシンナモイル基については DABCO 共存下では複雑な混合物が確認されたことから、DABCO を添加しない条件によって、目的の 6-*O*-モノアシルグルコースを得た(Table 5, entry 24)。

しかし、種々アシル基を通して単離収率が NMR 収率と比較して大幅に低下してしまうことが課題として挙げられる。現在の精製方法としては、反応液を後処理することなく直接、順層カラムクロマトグラフィーによって精製することで目的物の単離を試みている。しかし、この方法で生成した場合、全フラクションから得られるグルコース由来化合物の総量が、基質としたグルコースの量と比較して少ないことを確認している。このことから単離収率の減少については、順層カラムクロマトグラフィーで用いているシリカゲルへのグルコース由来化合物の吸着が原因の一つとして考えられる。

Table 5. 6位アシル化反応の基質適用性



entry	R	reagent (AcylCl/DABCO)	yield	entry	R	reagent (AcylCl/DABCO)	yield
1		1.5 eq. / 1.5 eq.	85% (97%) ^a	13 ^e		3.0 eq. / 3.0 eq.	85% (95%) ^a
2		1.8 eq. / 1.8 eq.	63% (80%) ^a	14		3.0 eq. / 3.0 eq.	77% (88%) ^a
3		1.3 eq. / 1.3 eq.	83% (96%) ^a	15		1.7 eq. / 1.8 eq.	82% (93%) ^a
4		1.5 eq. / 1.5 eq.	80% (86%) ^a	16		1.5 eq. / 1.5 eq.	85% (90%) ^a
5		2.6 eq. / 2.6 eq.	63% (80%) ^a	17		1.5 eq. / 1.5 eq.	86% (91%) ^a
6		1.5 eq. / 1.5 eq.	66% (82%) ^a	18		1.5 eq. / 1.5 eq.	87% (93%) ^a
7		1.5 eq. / 1.5 eq.	75% (83%) ^a	19		1.5 eq. / 1.5 eq.	83% (quant.) ^a
8		1.2 eq. / none	67% (97%) ^a	20		1.3 eq. / 1.4 eq.	73% (84%) ^a
9 ^b		1.4 eq. / 1.4 eq.	72% (89%) ^a	21		1.5 eq. / 1.5 eq.	86% (92%) ^a
10 ^{c,d}		1.7 eq. / none	78% (84%) ^a	22 ^c		1.5 eq. / 1.5 eq.	34% (55%) ^a
11 ^{c,e}		3.0 eq. / none	44% (58%) ^a	23		1.3 eq. / 1.3 eq.	74% (85%) ^a
12 ^d		2.0 eq. / 2.0 eq.	56% (74%) ^a	24 ^c		1.5 eq. / none	60% (70%) ^a

^aDetermined by NMR ^bReaction time: 3 h ^cReaction time: 24 h ^dReaction temperature: 0 °C^eAdding as a 2-picoline solution

3-2-3. 6位選択的アシル化の反応メカニズム① (DABCO の効果)

DABCO を含めたルイス塩基性化合物の添加剤としての効果を ^1H NMR によって確認した。DABCO を添加した条件では、先述のとおり反応の活性化が確認できた (Table 6, entry 1)。しかし、アシル化反応の活性化触媒として汎用される DMAP を加える条件では、十分な加速効果は得られず 21%の収率で **α -68** を与え多くの原料が残存することを確認した (Table 6, entry 2)。また、DABCO と異なり非環状の第3級アミンであるトリエチルアミンを添加した条件では反応が進行することなく、**11** の NMR ピークのみが確認できた (Table 6, entry 3)。

一方で、単環性の第3級アミンである *N*-メチルピロリジン を添加した条件では DABCO ほどの加速効果はないものの、ある程度の効果が確認でき **α -68** が 63%の収率で生成した (Table 6, entry 4)。DABCO と同じ三環性の第3級アミンであるキヌクリジンやキヌクリジン-3-オールを添加した条件では最も DABCO に近い加速効果が確認できたが、DABCO とは異なり過剰にアシル化が進行した **α -72** に由来するピークが確認できた (Table 6, entries 5 and 6)。また、触媒量の DABCO によって反応が促進されるかを確認したところ、十分な加速効果はみられなかった (Table 6, entry 7)。この理由として DABCO は 2-ピコリンと比較して塩基性が高いことから、アシル化が進行した後に反応系中で塩酸塩となることで失活している可能性が考えられる。

Table 6. 添加剤の検討

entry	additive	yield (%) ^a		
		11	α-68	α-72
1	DABCO (1.5 eq.)	ND ^b	97	ND ^b
2	4-DMAP (1.5 eq.)	74	21	ND ^b
3	Et ₃ N (1.5 eq.)	98	ND^b	ND ^b
4	<i>N</i> -methylpyrrolidine (1.5 eq.)	37	63	ND ^b
5	quinuclidine (1.5 eq.)	4	62	26
6	quinuclidine-3-ol (1.5 eq.)	12	70	16
7	DABCO (0.25 eq.)	85	15	ND ^b

^aNMR yield, ^bNot detected

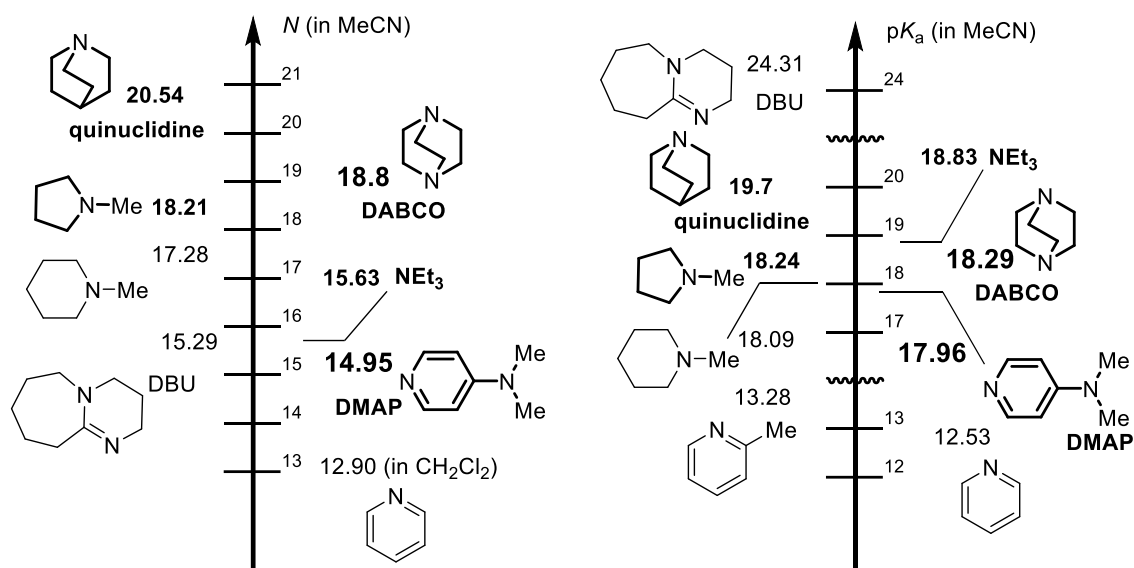
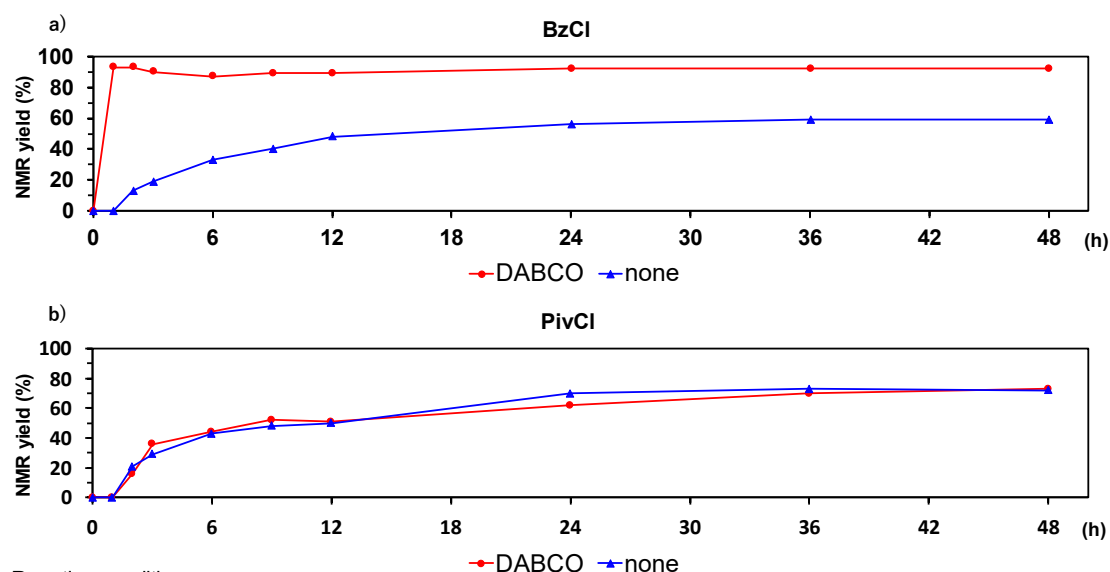


Figure 8. 各種塩基間の求核性および塩基性の比較

これらの添加を検討したルイス塩基性化合物間でのアシル化反応の促進効果の違いについて、それぞれの物性パラメーターの比較によって考察した(Figure 8)。⁹⁰⁻⁹⁷ 添加を検討した各種塩基のアセトニトリル中における共役酸の pK_a 並びに求核性のパラメーターである N について、それぞれの実験結果と照らし合わせたところ、活性化の程度は N の大小と対応し、求核性が高いほど活性化能も高い傾向にあることが確認できた。一方で、 pK_a の大小と活性化の程度には対応がみられなかった。このことから DABCO の添加による加速効果は、添加剤が 2-ピコリンの代わりに塩基としてはたらくことによるものではなく、求核剤としてはたらくことによるものであることが示唆された。

さらに、前節で示した基質適用性の検討に際して DABCO による加速効果がみられなかったピバロイル化反応と、モデル反応であるベンゾイル化反応の DABCO の有無による反応の経時変化を 1H NMR によって確認した。塩化ベンゾイルをアシル化剤として用いた場合には、DABCO の添加によって劇的に反応が加速するだけでなく、コンバージョンの改善もみられた(Figure 9a)。一方で塩化ピバロイルを用いた場合には、DABCO の有無によらず -70 $^{\circ}C$ では反応が進行しなかった。そこで反応温度を 0 $^{\circ}C$ とした条件において反応の経時変化を確認したところ、緩やかに反応は進行するものの DABCO による加速効果はみられずコンバージョンにも差がみられなかった(Figure 9b)。

塩化ベンゾイルと比較してカルボニル炭素周辺の立体障害が大きいと考えられる塩化ピバロイルに対しては DABCO による活性化がみられなかったことや、求核性パラメーターに対応した添加剤の加速効果がみられることから、添加剤によるアシル化反応の活性化メカニズムは酸塩化物への求核的な作用によるものであると考えられる。同様に、DABCO による加速効果が確認されなかったパルミトイル基についても、カルボニル炭素周辺が立体的に混んでいることによって DABCO による活性化がはたらかなかったと考えられる。



Reaction conditions:

a) glucose (11) (0.2 mmol), BzCl (1.5 eq.), DABCO (1.5 eq. or none), MS4A (20 mg/mL), 2-picoline (0.02 M), -70°C

b) 11 (0.2 mmol), PivCl (1.5 eq.), DABCO (1.5 eq. or none), MS4A (20 mg/mL), 2-picoline (0.02 M), 0°C

Figure 9. 各種酸塩化物における DABCO の添加の有無による反応性の変化

また、添加剤と酸塩化物での錯体形成では、溶媒量存在するピリジン系塩基との競合が考えられる。そこで、塩化ベンゾイルおよび塩化ピバロイルと 2-ピコリン、ピリジン、DABCO 間での錯体形成の TS における活性化エネルギーを DFT 計算によって求め、反応の競合による影響の有無を確認した(Figure 10)。塩化ベンゾイルと各種塩基での錯体形成については、DABCO の錯体形成における活性化エネルギーが他の塩基と比較して 5 kcal/mol 以上低いことが確認できた。一方で、塩化ピバロイルの場合には各種塩基間でエネルギー差がみられなかった。これらの計算結果は、塩化ピバロイルでは DABCO による活性化がみられなかった実験結果と対応しており、DABCO と酸塩化物間の錯体形成によってアシル化が加速されることを支持すると考えられる。

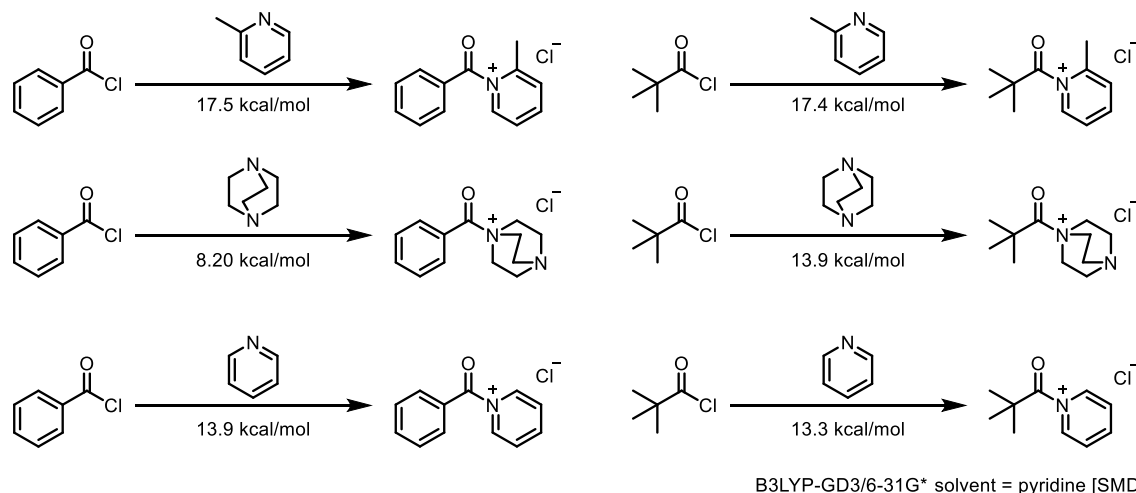


Figure 10. 各種酸塩化物と塩基性化合物との錯体形成における活性化エネルギー

3-2-4. 6位選択的アシル化の反応メカニズム② (2-ピコリンの効果)

2-ピコリンの反応性について理解を深めるべく、2-ピコリンならびにピリジンを用いた条件におけるそれぞれの反応の経時変化を¹H NMRによって比較した。DABCOを加えない条件においてもピリジン中では1時間から3時間のうちに速やかに反応が進行し、それ以上反応が進行しないことが確認できた(Figure 11a)。また、反応初期から2位水酸基がベンゾイル化された生成物に由来するピークが確認でき、6位水酸基での位置選択性はみられなかった。2-ピコリンを用いた条件では48時間時点まで緩やかに反応が進行し、2位水酸基のみがベンゾイル化された生成物に由来するピークはみられなかった。一方で、36時間経過後から、2位ならびに6位水酸基がベンゾイル化された生成物に由来するピークが確認できた(Figure 11b)。

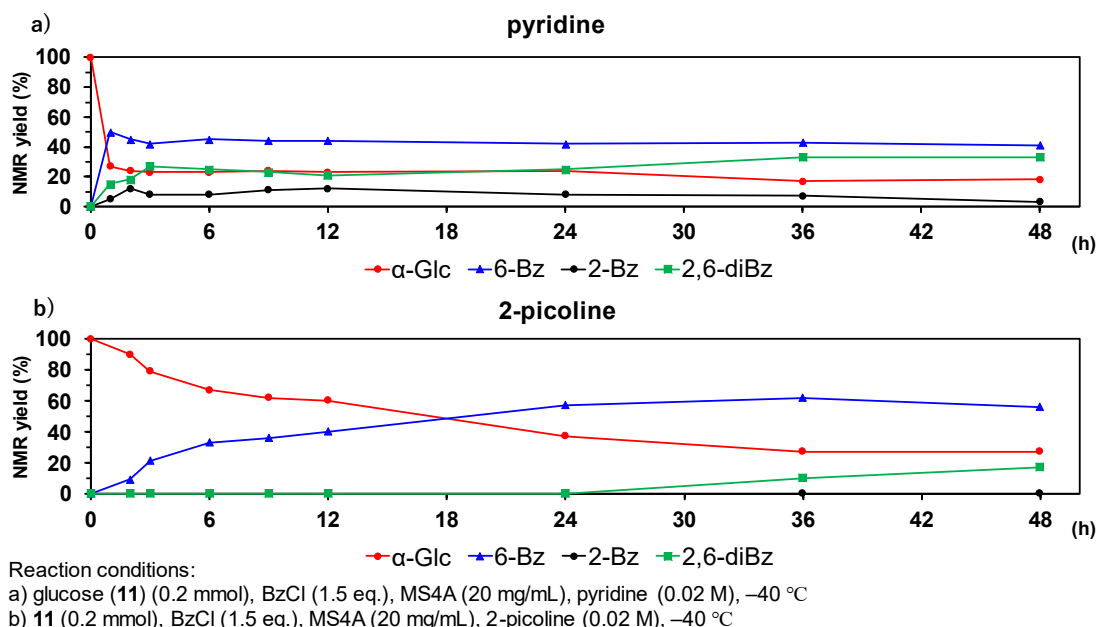


Figure 11. ピリジンおよび2-ピコリンを用いた条件における反応速度比較

2-ピコリンを溶媒として用いる条件ではピリジンを溶媒とする条件と比較して、反応の進行が緩やかになることが確認できた。この反応性の違いについて考えられる要因として、2-ピコリンの2'位メチル基による立体障害がその反応性を抑えていることが挙げられる。唯一の第1級水酸基であり最も立体的に有利な位置である6位水酸基が反応しやすいことから、メチル基による立体的な効果は選択性発現に強く寄与していると考えられる。一方でこれまでの結果から、6位水酸基に次いで2位水酸基が反応しやすいことがわかっている。この原因として、α-グルコースの2位水酸基は他の第2級水酸基と比較して隣接するアノマー位側水酸基がアキシアル位に存在することから立体障害による影響を受けにくいと、2位水酸基が6位水酸基に次いで立体障害の少ない環境にあることが考えられる。

実際にそれぞれの水酸基付近がどの程度空間的に空いているかを確認するべく、ピリジンおよび2-ピコリン溶媒分子とグルコースとの相互作用モデル構造をDFT計算によって推測した。グルコースは構造中に水素結合のドナーとアクセプターの両方を多く有していることから、反応系中では溶媒量存在する塩基とそれぞれの水酸基が分子間水素結合を形成していると考えられる。そこで、全ての水酸基に対して溶媒の窒素原子を配位させた構造をもとにその最安定構造を計算したところ、当初想定していた窒素水素間水素結合に加えて、2-ピコリンの6'位水素やピリジンの2'位水素が、近傍のグルコース水酸基や、ピラン環の酸素原子とCH-O相互作用のような非結合性の相互作用を形成している構造が得られた(Figure 12)。

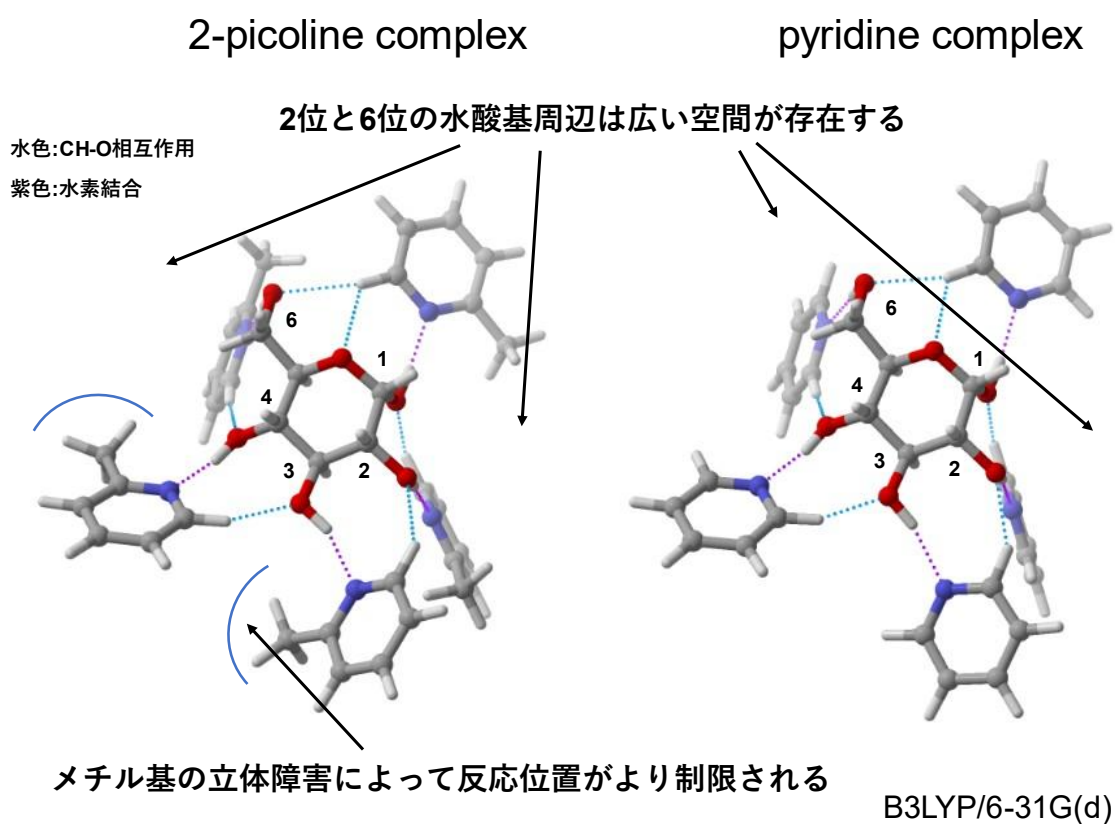


Figure 12. グルコースと溶媒分子の配位構造

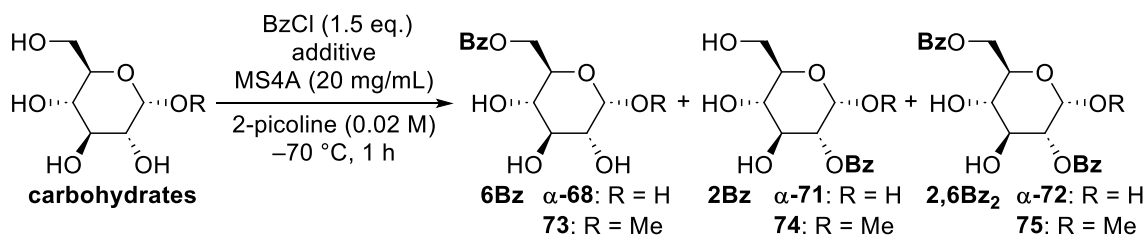
また、分子間の水素結合とCH-O相互作用によって固定されたこれらの配位構造を観察したところ、2位および6位の水酸基周辺にはアシル化剤の接近を許容する広い空間が存在しており、これらの配位構造は実験的に得られた化合物の反応位置と対応した構造であることが確認できた。

3-2-5. 6 位選択的アシル化の反応メカニズム③

(アノマー位水酸基の効果)

アノマー位水酸基がメチル基によって保護されたメチルグルコシド(**13**)を基質として、グルコース(**11**)と同様の条件において反応させ、¹H NMR によってその反応性を確認したところ興味深い結果が得られた。**11** と同様に低温高希釈条件(−70 °C、0.02 M)下で DABCO を添加しない場合、反応 1 時間で原料が残るのみであった(Table 7, entries 1 and 3)。この条件に DABCO を添加した場合、**11** と同様に反応 1 時間で原料は消失し 6 位水酸基のみがベンゾイル化された **73** が主生成物として得られた(Table 7, entry 4)。しかし、**11** を基質とした条件ほどの位置選択性はみられず、2 位水酸基のみがベンゾイル化された **74** および 2 位水酸基と 6 位水酸基がベンゾイル化された **75** が副生成物として得られた。

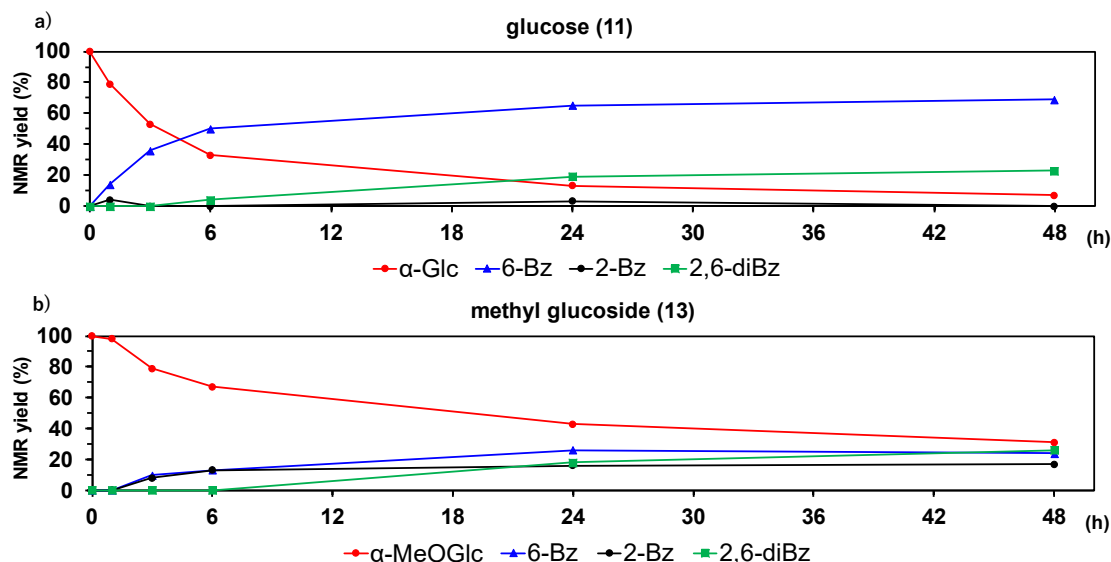
Table 7. メチルグルコシドを基質とした反応

		yield (%) ^a				
entry	carbohydrate	additive	carbohydrate	6Bz	2Bz	2,6Bz ₂
1	α-D-glucose (R = H), 11	—	100	ND ^b	ND ^b	ND ^b
2		DABCO (1.5 eq.)	ND	97	ND ^b	ND ^b
3	α-Me-D-glucoside (R = Me), 13	—	100	ND ^b	ND ^b	ND ^b
4		DABCO (1.5 eq.)	ND ^b	60	18	18

^aNMR yield, ^bNot detected

この反応性の違いをより明確にするべく、DABCO を加えずとも自発的に反応が進行する条件である −40 °C、0.05 M の条件において反応の経時変化を ¹H NMR によって確認した。**11** を基質とした場合では 6 位水酸基へのベンゾイル化が優位に進行し、反応 3 時間時点から緩やかに **α-72** が生成することを確認した(Figure 13a)。また、2 位水酸基のみがベンゾイル化された **α-71** はほとんど確認できなかった。一方で、**13** を基質とした条件では 6 位水酸基への選択性は確認できず、3 時間経過後から 2 位水酸基へのベンゾイル化が 6 位水酸基へのベンゾイル化とほぼ同時に進行している様子が確認できた(Figure 13b)。基質単分子の構造にのみ注目した場合、メトキシ基をアノマー位に持つ **13** の 2 位水酸基は **11** の 2 位水酸基よりもアノマー位メトキシ基による立体障害を受けることから、**13** の 2 位水酸基へのベン

ゾイル化は **11** と比較して不利であると考えられる。しかし、実際の実験結果では **11** を基質とした場合で、より選択性良く反応が進行する結果となった。このことから、グルコースのアノマー位水酸基を保護していないことが本反応の選択性発現に寄与する一つの要因であることが示唆された。



Reaction conditions:

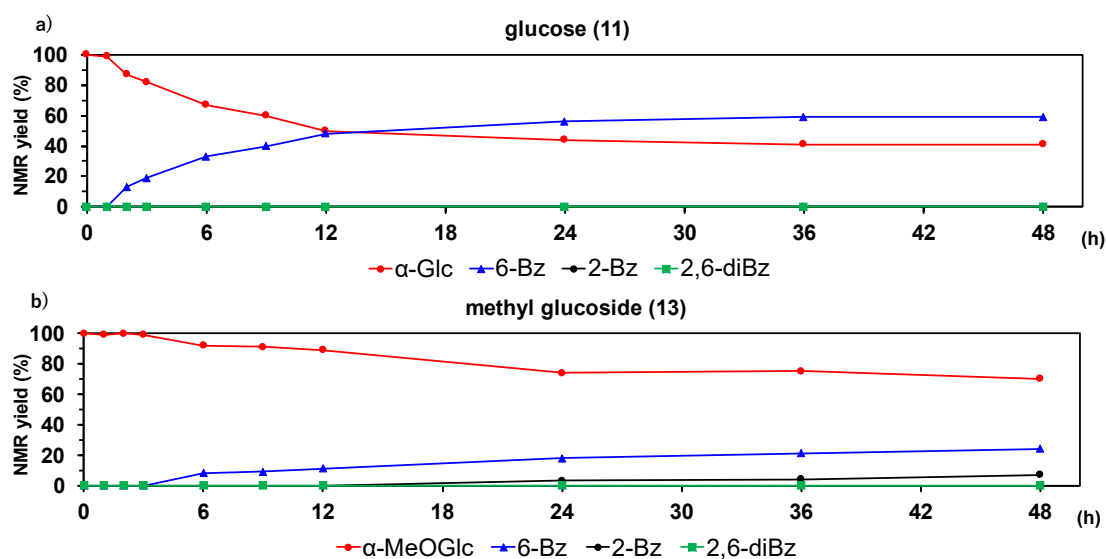
a) glucose (**11**) (0.2 mmol), BzCl (1.5 eq.), MS4A (20 mg/mL), 2-picoline (0.05 M), -40°C

b) glucoside (**13**) (0.2 mmol), BzCl (1.5 eq.), MS4A (20 mg/mL), 2-picoline (0.05 M), -40°C

Figure 13. グルコースならびにグルコシドの反応の経時変化①

また、DABCO を加えない条件における -70°C 、0.02 M の両基質を用いた反応についても ^1H NMR によって経時変化を確認したところ、**11** では 6 位水酸基のみが選択的にベンゾイル化され反応 48 時間までに収率が 60%付近で留まることが確認できた(Figure 14a)。一方で、**13** を基質とした場合では 6 位水酸基へのベンゾイル化は反応 48 時間でも収率が 24%に留まり、2 位水酸基でのベンゾイル化が一部確認できた(Figure 14b)。この結果から、グルコースのアノマー位水酸基は 2 位水酸基でのアシル化を抑制しているだけでなく、6 位水酸基でのアシル化を促進する効果をもつことが示唆された。

収率が留まる原因としては、アシル化剤の分解が考えられる。DABCO を加えない場合では 6 位水酸基でのアシル化が緩やかに進行するため、アシル化剤が分解して生成するカルボン酸が別の酸塩化物と反応することで酸無水物が生成するといった副反応が顕著になったと考えられる。



Reaction conditions:

a) glucose (**11**) (0.2 mmol), BzCl (1.5 eq.), MS4A (20 mg/mL), 2-picoline (0.02 M), -70°C

b) glucoside (**13**) (0.2 mmol), BzCl (1.5 eq.), MS4A (20 mg/mL), 2-picoline (0.02 M), -70°C

Figure 14. グルコースならびにグルコシドの反応の経時変化②

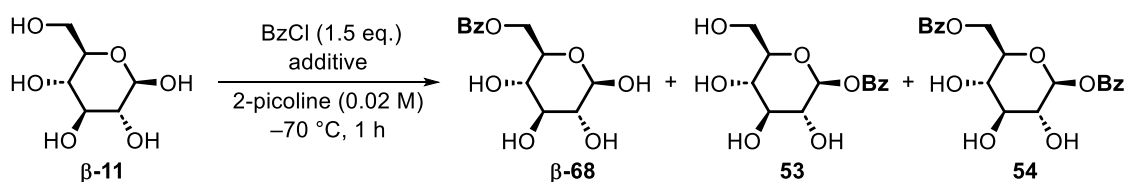
前節で示した溶媒分子とグルコースとの反応系中で推定される相互作用モデルでは、アノマー位水酸基に配位する 2-ピコリンのメチル基は 2 位水酸基側に位置するような構造をとる (Figure 12)。このメチル基による立体障害が、アシル化剤の 2 位水酸基への接近を **13** のメトキシ基よりも強く妨げることによって、**11** の 2 位水酸基でのアシル化が抑えられたと考えられる。また、アノマー位水酸基に配位した 2-ピコリンの 6' 位水素と、グルコースの 6 位水酸基由来酸素が CH-O 相互作用を形成することによって得られるグルコースのコンフォメーションは、6 位水酸基が外側へと開いていることで立体障害の少ない反応に有利な構造であると考えられる。これらの要因によって、2-ピコリンを溶媒として用いた条件において、6 位での選択的なアシル化が進行すると考えられる。

3-2-6. β -D-グルコースを基質としたアシル化反応

グルコースは α -アノマーと β -アノマーの両アノマー間で異なる反応性を示す。これまでの実験結果より、2-ピコリンを溶媒としたアシル化条件において α -アノマーを基質とした場合には、6 位水酸基に次いで 2 位水酸基でのアシル化反応が進行しやすいことが確認できている。一方で、同条件において β -アノマー(**β -11**)をベンゾイル化した場合には、6 位水酸基の他に 2 位水酸基の代わりにアノマー位水酸基が反応しやすいことが確認できた (Table 8)。また、DABCO を加える条件において、 α -アノマーを基質とした場合に見られた 6 位水

酸基におけるアシル化反応の純粋な加速効果は確認できず、**53** と **54** の混合物を与える結果となった。アノマー位水酸基は環内酸素の誘起効果によって酸性度が高いと考えられる。 α -アノマーを基質とした場合では、水酸基がアキシアル位に位置することから、アシル化剤の接近を許容する空間がないことからアノマー位でのアシル化が進行しなかったと考えられる。一方で、 β -アノマーのアノマー位水酸基はエクアトリアル位に位置することから立体的な障害を受けにくいため、塩基性の高い DABCO を加えた条件において酸性度の高さに基づいてアシル化が進行したと考えられる。

Table 8. β -D-グルコースの反応性



entry	additive	yield (%) ^a			
		β -11	β -68	53	54
1	—	100	ND ^b	ND ^b	ND ^b
2	DABCO (1.5 eq.)	31	ND ^b	29	36

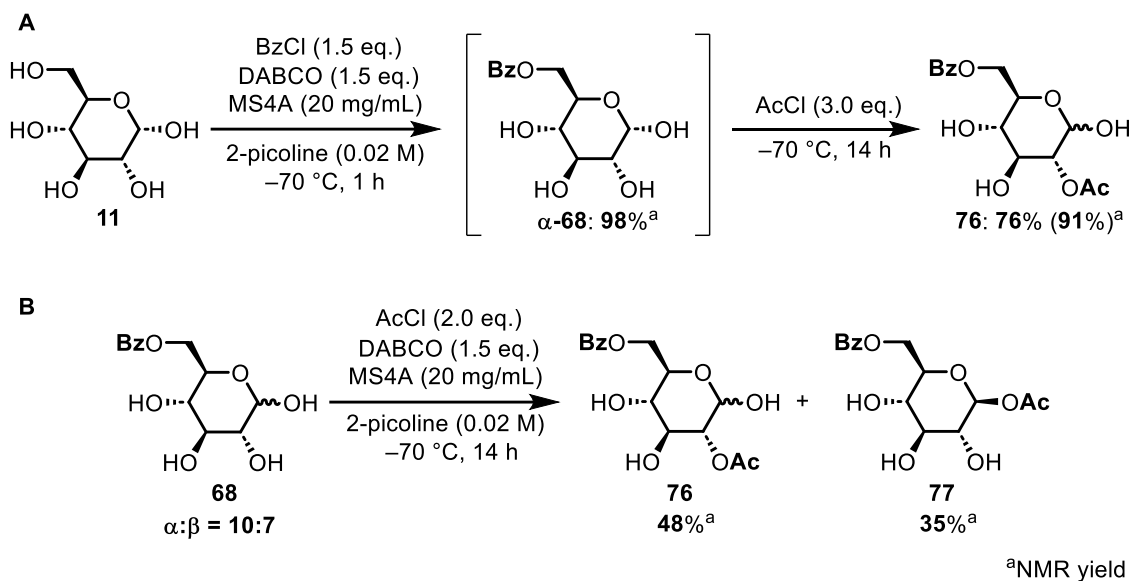
^aNMR yield, ^bNot detected

3-2-7. 2位,6位選択的ワンポットジアシル化反応

これまでの実験結果より、グルコースは2-ピコリン中低温条件下では48時間後も異性化しないほか、 α -アノマーの6位水酸基でのアシル化反応と2位水酸基でのアシル化反応の間には明確な反応速度差があることを確認している。

また、6位水酸基をアシル化した後の精製過程でグルコースは異性化しアノマー混合物となる。このことから、6位水酸基をベンゾイル化した後に単離したアノマー混合物に対して別の水酸基へとアシル基を導入する場合では、両アノマーの反応性を考慮する必要がある。そこで、精製操作を挟まずに連続でアシル化を行うことによって、2位水酸基と6位水酸基へと選択的に異なるアシル基を導入することができると考えた。そこで **11** を最適条件によってベンゾイル化した後にそのまま反応系中に塩化アセチルを加えたところ、目的の2,6-O-ジアシルグルコース **76** を NMR 収率 91%、単離収率 77%で選択的に得ることができた (Scheme 21A)。この際、塩化ベンゾイルが2位水酸基と反応した化合物は確認できなかったことから、過剰分の塩化ベンゾイルは2段階目のアシル化が進行するよりも前に分解した

ものと考えられる。一方で、対照実験として単離精製の過程で異性化しアノマー混合物となった **68** ($\alpha:\beta=10:7$) を 6 位水酸基選択的なアシル化反応と同様の条件によって塩化アセチルと反応させたところ、 α -アノマーの反応性に由来すると考えられる 2 位が反応した **76** と、 β -アノマーの反応性に由来すると考えられる β -1 位が反応した β -1,6-*O*-ジアシルグルコース **77** が混合物として得られた(Scheme 21B)。また、それぞれの生成比はどちらかのアノマーに偏ることなく元々のアノマー比に対応した結果となった。



Scheme 21. 6 位,2 位連続アシル化反応

3-3. 小括

従来ではほとんどの例が酵素を用いた反応であったグルコースの 6 位水酸基選択的なアシル化反応を、2-ピコリンを溶媒として利用する条件によって達成した。また、DABCO がアシル化剤と高活性な錯体を形成し、反応を劇的に加速していることが示唆された。さらに本反応では、多くの反応例において保護されることが通例であるアノマー位水酸基が、保護されていない場合においてより良い選択性が発現したことから、積極的にアノマー位水酸基を利用する戦略を見出すことができた。また、本反応の応用として 6 位水酸基のアシル化に次ぐ 2 位水酸基への連続位置選択的アシル化反応についても所望の反応が進行することを確認し、より広範なアシルグルコース誘導体の合成に寄与できる反応系を見出した。

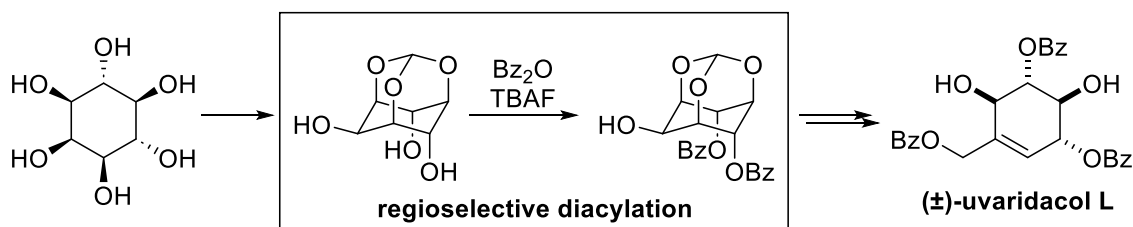
総括

私は、固形がん周辺に固有のがん微小環境における適応応答解除といった新たな治療戦略に基づく創薬研究を指向した種々活性化合物の合成とその細胞毒性評価を行った。また、より効率的な天然物並びに誘導体の合成を目指し、合成標的化合物が有するアシル基の導入方法についても検討を行い、以下に示すような知見を得た。

(±)-Uvaridacol L 並びにその誘導体の合成

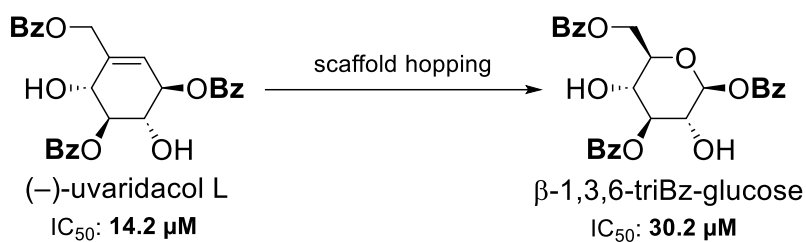
低栄養状態で選択的な毒性を示すことが報告されていた天然物 uvaridacol L のラセミ全合成を達成した。また、従来法では困難であった *myo*-inositol orthoformate のアキシアル位選択的なジベンゾイル化反応を開発し、その短工程化を達成した。さらに、uvaridacol L 誘導体群の合成にも着手し、幅広い誘導体合成が可能になる合成戦略を提示した。

合成した誘導体群の低栄養環境選択毒性について、以前より報告されている他の低栄養選択毒性化合物と同様の方法によって評価した結果、uvaridacol L は両光学異性体間での活性には大きな差がなかったほか、3つあるベンゾイル基由来のエステル構造は活性に必須ではないことが明らかになった。この知見は分子構造の簡略化や、ファーマコフォアの特定への足掛かりになるものであると考える。



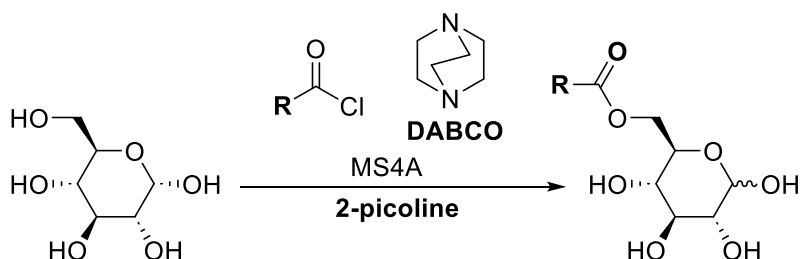
β-1,3,6-Tribenzoyl-D-glucose の合成

前章で合成した天然物 uvaridacol L からのスキヤホールドホッピングによって新規活性化合物として β-1,3,6-*O*-トリベンゾイルグルコースを見出した。グルコースは様々な構造修飾法が確立されている低分子化合物である一方で、その構造をそのまま中心骨格に据えた化合物についての抗腫瘍活性などの知見は多くなかった。本研究では、合成に骨格構築を伴っていた uvaridacol L の構造簡略化をきっかけにして、グルコースの創薬的価値を新たに示すことができた。この結果と uvaridacol L 誘導体による相補的な構造活性相関研究によって、より迅速な置換基効果のスクリーニングが可能になると考える。



α -D-グルコースの 6 位選択的アシル化反応の開発

グルコース誘導体の効率的合成法の確立と、その達成に向けた新規アシル化反応の開発を行った。2-ピコリンと DABCO を用いた本反応は、純粋な有機合成化学的手法による汎用性の高いグルコースの 6 位水酸基選択的な初のアシル化反応例である。さらに、これまでの一般法では議論されてこなかったアノマー位水酸基による反応性制御が鍵であることが示唆され、本研究は糖類を用いた合成化学に新たな戦略を提示するものであるといえる。



以上のことから本研究では、活性化合物の骨格変換に対する許容性の確認や、誘導体群の効率的合成に寄与する新たな合成法の確立といった、uvaridacol L を起点とした構造活性相関研究の拡張に寄与する様々な知見が得られた。これらの知見は、低栄養環境適応応答を標的とする抗腫瘍活性化合物の効率的な誘導体展開を可能とし、その構造活性相関研究を推し進めるものであると期待する。

謝辞

本研究に際して素晴らしい研究環境を与えていただいたほか、終始適切な御指導、御鞭撻を賜りました薬化学講座教授・奥田健介先生に心より感謝申し上げます。また、博士課程に進学するきっかけを与えてくださり、進学後も絶えず様々な相談を受けてくださった薬化学講座講師・高木晃先生に心より深謝の意を表します。また、種々有益なご助言を頂いた東北大学多元物質科学研究所助教・高嶋一平先生に深謝いたします。

本研究の論文審査にあたり、有益な御助言と御指導を賜りました主査の医薬細胞生物学講座教授・土反伸和先生、および副査の生命有機化学講座准教授・山田健先生に深く感謝致します。

合成した化合物の活性評価をして下さいました薬化学講座の津田智英美学士、三宅美歩学士、ならびに飯尾祐加学士、浦上南奈学士に感謝致します。また、本研究に際し、多大なご協力を頂きました薬化学講座のメンバー一同に感謝申し上げます。

これまでの研究生活において、終始応援し支えてくれた家族に心から感謝致します。

未筆ながら、博士課程において経済的支援を賜りました日本薬学会長井記念薬学研究奨励支援、公益財団法人サントリー生命科学財団、公益財団法人中外創薬科学財団のご支援に深く感謝致します。

実験の部

第 1 章 実験の部

第 1 章 2-1,2 節の実験

Reagents:

All reactions were carried out under an ambient atmosphere in a round bottom flask containing a stir-bar with a rubber septum except for any description. Anhydrous dimethylsulfoxide (DMSO), tetrahydrofuran (THF), toluene and dichloromethane (CH_2Cl_2) were purchased from FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation and used without further purification. All other reagents were purchased from Tokyo Chemical Industry Co., Aldrich Chemical Co., Kishida Chemical Co., Nacalai Tesque or FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation and used without further purification. Silicycle silica gel (SiliaFlash® F60, 40–63 μm) was used for flash chromatography. Preparative TLC separations was performed on E. Merck analytical plates (0.5 mm thick) precoated with silica gel 60 F₂₅₄.

Analytical methods:

All reactions were monitored by thin-layer chromatography with E. Merck silica gel 60 F₂₅₄ pre-coated plates (0.25 mm) and were visualized by UV (254 nm) and/or KMnO_4 staining. IR spectra were obtained on a JASCO FT/IR-4200. ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Varian MERCURY plus 300 MHz Spectrometer (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz) instrument. DEPT, H-H COSY, HSQC and HMBC spectra were recorded on Bruker AVANCE III HD (^1H : 600 MHz, ^{13}C : 150 MHz). Chemical shifts are reported in ppm relative to the residual protons of deuterated solvents (CD_3OD : 3.31 ppm for ^1H , CDCl_3 : 77.0 ppm, $\text{DMSO}-d_6$: 39.5 ppm for ^{13}C) or the internal standard tetramethylsilane (CDCl_3 : 0.00 ppm for ^1H). The mass spectra were measured on a Thermo Fisher Scientific LTQ Orbitrap Discovery. Melting points were determined by Yanaco micro melting point apparatus MP-J3. Specific rotations were measured with JASCO DIP-370 digital polarimeter using the sodium D line and are reported as follows: $[\alpha]_D^{25}$ ($c = 10 \text{ mg/mL}$, solvent). Yield refers to isolated yields of compounds greater than 95% purity as determined by ^1H NMR analysis. All new products were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, and HRMS. Known compounds (**30**, **31**, **32**, and **33**) were synthesized according to previous literatures^{44, 47, 98}) and assigned by each ^1H NMR spectrum in order to calculate respective product yields in the experiments in Table 1 and Scheme 2.

Procedure for the preparation of TBAF(*t*BuOH)₂⁵²⁾

1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride (TBAF) in THF (6.4 mL, 6.4 mmol) was dried under reduced pressure and the residue was suspended in *t*BuOH/hexane (70% v/v, 219 mL) followed

by being stirred at 110 °C (oil bath) for 30 min. After reaction mixture was turned clear solution, the mixture was cooled to room temperature and kept overnight. The precipitate was filtered and dried under reduced pressure for 10 min. TBAF(*t*BuOH)₂ was obtained (912 mg, 35%) as a colorless needle crystal.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 12H), 1.27 (s, 18H), 1.46 (qt, *J* = 7.0, 15.0 Hz, 8H), 1.67 (tt, *J* = 8.0, 15.0 Hz, 8H), 3.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 8H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 13.6, 19.6, 23.9, 31.1, 58.5, 68.4.

Procedure for the synthesis of (1*R*,3*S*,5*R*,6*R*,7*S*,8*S*,9*S*)-2,4,10-trioxaadamantane-6,8,9-triol (**22**)

To a suspension of *myo*-inositol (5.0 g, 27.8 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (1.38 g, 7.26 mmol) in DMF (60 mL), triethyl orthoformate (8.3 mL, 49.9 mmol) was added and stirred at 140 °C (oil bath) for 3 h. After cooling to room temperature, DMF was evaporated under reduced pressure at 70 °C. 10% aqueous NaHCO₃ (100 mL) was added to the residue and stirred at room temperature for 15 min. The solution was washed with CHCl₃ three times. The aqueous layer was evaporated under reduced pressure at 50 °C. The residue was dissolved with 160 mL of MeOH and precipitated with 160 mL of EtOAc. The precipitate was filtered off and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved with 7 mL of H₂O and purified by column chromatography (SiO₂, CHCl₃/MeOH = 4 / 1) to afford **21** (4.59 g, 87%) as a pale yellow crystalline solid. The spectrum of ¹H NMR was corresponded to the literature.

Rf: 0.42 (CHCl₃/MeOH = 4 / 1); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 4.07 (tt, *J* = 2.0, 4.0 Hz, 2H), 4.12–4.15 (m, 1H), 4.16 (tt, *J* = 2.0, 4.0 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 5.40 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H).

General Procedure of Table 1

To a suspension of **22** (38 mg, 0.20 mmol) and TBAF in solvent (2.0 mL), benzoic anhydride (0.11 g, 0.49 mmol) was added and stirred at each temperature. After stirred for 15 or 16 h, the mixture was diluted with CHCl₃ and passed through a short column of cation exchange resin (Amberlite® CG50). The solvent was removed under reduced pressure. 1,4-Dimethoxybenzene (28 mg, 0.20 mmol) was added to the residue and dissolved in CDCl₃. Each product yield was calculated by ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) integral of each 2H protons of benzoyl ortho position or 1H proton of orthoformate using 1,4- dimethoxybenzene as an internal standard.

Property of (±)-(1*S*,3*R*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*,9*S*)-8,9-dihydroxy-2,4,10-trioxaadamantan-6-yl Benzoate (**30**)⁴⁷⁾

Colorless solid. **Rf**: 0.27 (hexane/EtOAc = 1 : 1); **Mp**: 117–120 °C (lit. 149–152 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.29 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.16 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.25 (tt, *J* = 2.0, 4.0 Hz, 1H), 4.36 (dt, *J* = 2.0, 4.0 Hz, 1H), 4.53 (tt, *J* = 2.0, 4.0 Hz, 1H), 4.67 (br s,

1H), 5.54 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.80 (td, $J = 1.5, 3.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.5, 8.0$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

Property of (1*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*S*,9*R*)-9-hydroxy-2,4,10-trioxaadamantane-6,8-diyl Dibenzoate (21)

Colorless solid. **Rf**: 0.55 (hexane/EtOAc = 1 / 1); **Mp**: 208–210 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.21 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 1.5, 12.0$ Hz, 1H), 4.44 (dt, $J = 2.0, 4.0$ Hz, 2H), 4.91 (ttt, $J = 2.0, 2.0, 4.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.80 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 7.5, 8.0$ Hz, 4H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ : 61.6, 66.6, 68.4(2C), 71.8(2C), 103.4, 128.3(2C), 128.6(4C), 129.8(4C), 133.5(2C), 165.1(2C); **IR** (CHCl₃): 993, 1113, 1162, 1273, 1728, 3002, 3019 cm⁻¹; **HR-ESI-MS**: m/z 421.0894 (calcd for C₂₁H₁₈O₈Na [M + Na⁺]: 421.0894).

Property of (1*R*,3*S*,5*R*,6*R*,7*S*,8*S*,9*S*)-2,4,10-trioxaadamantane-6,8,9-triyl Tribenzoate (31)⁴⁴⁾

Colorless solid. **Rf**: 0.25 (hexane/EtOAc = 5 / 1); **Mp**: 235–237 °C (lit. 216–218 °C); **¹H NMR** (300MHz, CDCl₃) δ : 4.68 (ddd, $J = 2.0, 2.0, 3.5$ Hz, 2H), 4.98 (tt, $J = 2.0, 3.5$ Hz, 1H), 5.69 (dt, $J = 1.0, 2.0$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.85 (t, $J = 3.5$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J = 8.0, 8.5$ Hz, 4H), 7.46 (dd, $J = 7.5, 8.0$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 8.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H).

Property of (±)-(1*R*,3*S*,5*S*,6*S*,7*R*,8*S*,9*R*)-9-hydroxy-2,4,10-trioxaadamantane-6,8-diyl Dibenzoate (32)⁹⁸⁾

Colorless solid. **Rf**: 0.63 (hexane/EtOAc = 1 / 1); **Mp**: 166–169 °C (lit. 163–164 °C); **¹H NMR** (300MHz, CDCl₃) δ : 2.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.49 (ddd, $J = 2.0, 4.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.59 (dt, $J = 2.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.61 (tt, $J = 2.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.73 (td, $J = 2.0, 4.0$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.65 (dt, $J = 1.5, 4.0$ Hz, 1H), 5.83 (td, $J = 2.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.0, 8.0$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 7.0, 8.0$ Hz, 2H), 7.56–7.61 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

Property of (1*S*,3*S*,5*R*,6*S*,7*S*,8*R*,9*S*)-8,9-dihydroxy-2,4,10-trioxaadamantan-6-yl Benzoate (33)⁴⁴⁾

Colorless solid. **Rf**: 0.42 (hexane/EtOAc = 1 / 1); **Mp**: 204–206 °C (lit. 210–213 °C); **¹H NMR** (300MHz, CDCl₃) δ : 3.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.38 (tt, $J = 1.5, 4.0$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 1.5, 4.0$ Hz, 2H), 4.67 (dt, $J = 4.0, 7.0$ Hz, 2H), 5.55 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.56 (br s, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.0, 8.0$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

Procedure for the gram scale synthesis of compound **21** (Table 1, entry 9)

To a suspension of **22** (1.18 g, 6.21 mmol) and TBAF(*t*BuOH)₂ (0.24 g, 0.59 mmol) in toluene (27 mL), benzoic anhydride (3.0 g, 13.3 mmol) was added and stirred at 80 °C (oil bath) for 36 h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with CHCl₃/MeOH (9 : 1) and passed through a short column of cation exchange resin (Amberlite® CG50). The solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, CHCl₃) to afford **21** (2.12 g, 86%) as a colorless solid, **31** (0.29 g, 9%) as a colorless solid, and **30** (62 mg, 3%) as a colorless solid.

Procedure of Scheme 8

21 (21 mg, 0.053 mmol) and TBAF(*t*BuOH)₂ (2.0 mg, 4.9 μmol) were dissolved in toluene (0.5 mL) and stirred at 80 °C (oil bath). After stirred for 15 h, the mixture was diluted with CHCl₃ and passed through a short column of cation exchange resin (Amberlite® CG50). The solvent was removed under reduced pressure. 1,4-Dimethoxybenzene was added to the residue and dissolved with CDCl₃. Product yield was determined by ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) integral of each 2H protons of benzoyl ortho position or 1H proton of orthoformate with 1,4-dimethoxybenzene as an internal standard.

32 (21 mg, 0.053 mmol) and TBAF(*t*BuOH)₂ (2.0 mg, 4.9 μmol) were dissolved in toluene (0.5 mL) and stirred at 80 °C (oil bath). After stirred for 15 h, the mixture was diluted with CHCl₃ and passed through a short column of cation exchange resin (Amberlite® CG50). The solvent was removed under reduced pressure. 1,4-Dimethoxybenzene was added to the residue and dissolved with CHCl₃. Product yield was determined by ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) integral of each 2H protons of benzoyl ortho position or 1H proton of orthoformate with 1,4-dimethoxybenzene as an internal standard.

Procedure for the synthesis of (1*R*,3*S*,5*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-9-oxo-2,4,10-trioxaadamantane-6,8-diyl Dibenzoate (**34**)

To a solution of oxalyl chloride (0.35 mL, 4.14 mmol) in dry CH₂Cl₂ (30 mL), dry DMSO (0.52 mL, 7.32 mmol) was added dropwise at -60 °C and stirred at the same temperature for 30 min under Ar atmosphere. **21** (1.33 g, 3.34 mmol) in dry THF (30 mL + 3 mL) was slowly added and stirred for additional 105 min. Triethylamine (2.0 mL, 14.3 mmol) was added to the reaction mixture and stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched by the addition of H₂O and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ three times. The combined organic layer was dried by air flow in the fume hood to remove dimethyl sulfide. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, CHCl₃) to afford **34** (1.31 g, 99%) as a colorless solid.

Rf: 0.58 (CHCl₃/MeOH = 20 / 1); **Mp**: 176–179 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.62 (dt, *J* = 1.5, 4.0 Hz, 2H), 5.08 (tt, *J* = 1.5, 4.0 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.97 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 7.5, 8.0 Hz, 4H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H); **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 66.6,

71.1(2C), 76.1(2C), 101.9, 127.9(2C), 128.6(4C), 129.3(4C), 134.0(2C), 164.2(2C), 199.9; **IR** (CHCl₃): 1019, 1116, 1160, 1272, 1451, 1730, 1767, 3014, 3028 cm⁻¹; **HR-ESI-MS**: *m/z* 419.0736 (calcd for C₂₁H₁₆O₈Na [M + Na⁺]: 419.0737).

Procedure for the synthesis of (±)-(1*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*S*,8*S*)-9-(methoxymethylene)-2,4,10-trioxaadamantane-6,8-diyl Dibenzoate (20)

To a suspension of methoxymethyl triphenylphosphonium chloride (251 mg, 0.73 mmol) in dry THF (0.7 mL), potassium *t*-butoxide (79 mg, 0.70 mmol) was added and stirred at 0 °C under Ar atmosphere. After 5 min, the mixture was warmed to room temperature and the color of solution changed to red-orange. **18** (138 mg, 0.35 mmol) was added to the reaction mixture and stirred at 60 °C (oil bath) for 3.5 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 3 / 1) to afford **20** (119 mg, 80%) as a colorless solid.

Rf: 0.60 (hexane/EtOAc = 1 / 1); **Mp**: 158–161 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.66 (s, 3H), 4.58 (td, *J* = 1.5, 4.0 Hz, 1H), 4.94 (tt, *J* = 1.5, 4.0 Hz, 1H), 5.21 (td, *J* = 1.5, 4.0 Hz, 1H), 5.65 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.67 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.5, 8.0 Hz, 2H), 7.22 (dd, *J* = 7.5, 8.0 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ: 60.4, 65.8, 68.2, 68.4, 68.6, 70.4, 104.7, 105.7, 128.2(2C), 128.3(2C), 129.0, 129.4, 129.7(2C), 129.9(2C), 133.18, 133.24, 146.0, 165.3, 165.4; **IR** (CHCl₃): 706, 985, 1153, 1269, 1723, 2960, 3064 cm⁻¹; **HR-ESI-MS**: *m/z* 447.1041 (calcd for C₂₃H₂₀O₈Na [M + Na⁺]: 447.1050).

Procedure for the synthesis of (±)-(1*S*,2*S*,3*R*,6*R*)-5-formyl-2,6-dihydroxycyclohex-4-ene-1,3-diyl Dibenzoate (19)

To a solution of **20** (64 mg, 0.15 mmol) in THF (1.5 mL), 1 M aqueous HCl (1.5 mL, 1.5 mmol) was added and stirred at 40 °C (oil bath) for 19 h. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, CHCl₃) to afford **19** (56 mg, 97%) as a colorless solid.

Rf: 0.41 (hexane/EtOAc = 1 / 1); **Mp**: 62–65 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.84 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.28 (ddd, *J* = 6.5, 7.0, 9.0 Hz, 1H), 4.94–4.99 (m, 1H), 5.53 (dd, *J* = 6.5, 9.0 Hz, 1H), 5.98 (td, *J* = 2.5, 7.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 1.0, 2.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.0, 8.0 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 7.0, 8.0 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56–7.63 (m, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 9.62 (s, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ: 66.9, 70.6, 72.7, 74.7, 128.40(2C), 128.44(2C), 128.9, 129.3, 129.8(2C), 129.9(2C), 133.4, 133.6, 140.5, 144.0, 166.0, 166.5, 193.2; **IR** (neat): 1110,

1271, 1688, 1724, 3001, 3031, 3574, 3686 cm^{-1} ; **HR-ESI-MS**: m/z 405.0939 (calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}^+]$: 405.0945).

Procedure for the synthesis of (\pm)-(1*S*,2*S*,3*R*,6*R*)-2,6-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)cyclohex-4-ene-1,3-diyl Dibenzoate (35**)**

To a solution of **19** (71 mg, 0.19 mmol) in MeOH (1.8 mL), $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (83 mg, 0.22 mmol) was added and stirred at -60°C for 50 min. NaBH_4 (7.7 mg, 0.20 mmol) was added to the mixture carefully at -60°C . The reaction mixture was stirred at the same temperature for 20 min then the mixture was stirred at 0°C for additional 50 min. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl and the mixture was filtrated through a short pad of Celite. The filtrate was extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9 / 1$) to afford **35** (71 mg, 99%) as a colorless solid.

Rf: 0.67 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 9 / 1$); **Mp**: $65\text{--}68^\circ\text{C}$; **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.09 (br s, 1H), 3.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.17 (ddd, $J = 6.0, 6.0, 9.0$ Hz, 1H), 4.24 (br s, 2H), 4.55 (dd, $J = 6.0, 6.5$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 6.5, 9.0$ Hz, 1H), 5.66–5.74 (m, 1H), 5.71 (br s, 1H), 7.31 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 60.1, 69.4, 70.4, 75.7, 77.8, 117.6, 128.5(2C), 128.7(2C), 129.3(2C), 129.4(2C), 129.8, 130.4, 133.1, 133.4, 143.6, 165.4, 165.6; **IR** (neat): 1109, 1268, 1450, 1716, 2945, 3018, 3430 cm^{-1} ; **HR-ESI-MS**: m/z 407.1097 (calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}^+]$: 407.1101).

Procedure for the synthesis of (\pm)-(1*S*,2*S*,3*R*,6*R*)-5-{(benzyloxy)methyl}-2,6-dihydroxycyclohex-4-ene-1,3-diyl Dibenzoate (18**)**

To a solution of **35** (38.0 mg, 0.099 mmol) and 2,4,6-collidine (0.10 mL, 0.76 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1.0 mL), benzoyl chloride (35 μL , 0.30 mmol) was added slowly at 0°C and stirred at room temperature for 15 h. The reaction was quenched by the addition of H_2O (5 mL) at 0°C and diluted with CHCl_3 (10 mL). After separation, the organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO_3 and aqueous HCl (pH 3). The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by preparative TLC (SiO_2 , hexane/EtOAc = 1 / 1) to afford (\pm)-**18** (42.5 mg, 88%) as a colorless solid.

Rf: 0.63 (hexane/EtOAc = 1 / 1). **Mp**: $61\text{--}63^\circ\text{C}$. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.87 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.27 (ddd, $J = 5.5, 7.0, 9.5$ Hz, 1H), 4.56–4.61 (m, 1H), 4.87 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 7.0, 9.5$ Hz, 1H), 5.74–5.78 (m, 1H), 5.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J = 7.0, 8.0$ Hz, 2H), 7.52–7.56 (m, 3H), 8.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 64.1, 69.6, 71.4, 73.9, 76.9, 123.9, 128.36(2C), 128.44(2C), 128.47(2C), 129.3, 129.4, 129.6(2C), 129.7(2C), 129.8(2C), 130.0, 133.3, 133.4, 133.5, 137.1, 166.5, 166.6, 167.2. IR (neat): 711, 1111, 1269, 1454, 1716, 2923, 3061, 3469 cm⁻¹. HR-ESI-MS: *m/z* 511.1358 (calcd for C₂₈H₂₄O₈Na [M + Na⁺]: 511.1363).

Optical Resolution of (±)-**10**

The solution of (±)-**10** (10 mg/mL in acetonitrile, 100 μL) was separated using YMC CHIRAL ART Cellulose-SC (5 μm, 4.6 × 250 mm, mobile phase: acetonitrile, flow rate: 1.0 mL/min) to (+)-**10** (7.2 min) and (–)-**10** (11.2 min).

(1*R*,2*R*,3*S*,6*S*)-5-[(benzoyloxy)methyl]-2,6-dihydroxycyclohex-4-ene-1,3-diyl dibenzoate ((+)-**10**)

[α]_D²⁵ +89.3 (*c* = 0.3, CHCl₃)

(1*S*,2*S*,3*R*,6*R*)-5-[(Benzoyloxy)methyl]-2,6-dihydroxycyclohex-4-ene-1,3-diyl dibenzoate ((–)-**10**)

[α]_D²⁵ –90.0 (*c* = 0.3, CHCl₃)

Procedure of Biological Assay

Cell culture

Human pancreatic cancer cell line PANC-1 was cultured in low glucose DMEM (Nacalai Tesque Inc., #08458-45 or Gibco #C11885500BT) supplemented with heat-inactivated 10% fetal bovine serum (FBS, PAN Biotech GmbH, Lot: P180803). Every medium was supplemented with penicillin G potassium (50 units/mL, Meiji Seika Pharma Co), streptomycin sulfate (50 μg/mL, Meiji Seika Pharma Co.), and kanamycin sulfate (50 μg/mL, Meiji Seika Pharma Co.), and the cultured cells were maintained in a humidified atmosphere of 5% CO₂ and 95% air at 37 °C. PANC-1 was grown in DMEM, high glucose (Nacalai Tesque Inc., #08458-45 or Gibco #C11995500BT) supplemented with FBS and antibiotics described above for cell growth. A subculture was performed once or twice per week from subconfluent cultures using a EDTA (trypsin–ethylenediaminetetraacetic acid) solution (10 times diluted FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, #208-17251 or 10 times diluted Nacalai Tesque Inc., #35556-44). Glucose and sodium pyruvate free DMEM (#09891-25), was purchased from Nacalai Tesque Inc. NDM (nutrient deprived medium) to mimic tumor microenvironment is as follows: 25 mM HEPES (*N*-(2-hydroxyethyl)-piperazine-*N'*-2-ethanesulfonic acid) supplemented with 6.4 g/L NaCl, 700 mg/L NaHCO₃, 400 mg/L KCl, 265 mg/L CaCl₂·2H₂O, 200 mg/L MgSO₄·7H₂O, 109 mg/L NaH₂PO₄, 0.1 mg/L Fe(NO₃)·9H₂O, 15 mg/L phenol red, 40 mL/L MEM vitamin solution (100×) (Gibco, Carlsbad, CA).

Assay for growth inhibitory activity under nutrient deprived conditions.

PANC-1 cells in DMEM with 10% FBS were seeded into each well of 96-well plates (2.0 × 10⁴ cells/well/100 μL, cell culture 96-well plate, flat bottom (TPP Techno Plastic Products AG

Trasadingen, Switzerland, #92696) then incubated for 24 h in a humidified atmosphere of 5% CO₂ and 95% air at 37 °C. After removal of the medium, the cells in each well were rinsed with 100 µL of phosphate buffered saline (PBS(-)). Then, the plates were incubated in either (a) DMEM with 10% FBS (+FBS), (b) FBS-free DMEM (-FBS), (c) FBS, sodium pyruvate and glucose-free DMEM (-FBS, -SP, and -Glc), or (d) NDM with the test compounds (1% DMSO) for 24 h. After the incubation, 10% WST-8 cell counting kit solution (Kishida Chemical Co., #260-96160) in DMEM with 10% FBS (100 µL) was added to the each well. After 2–4 h incubation, each absorbance at 450 nm (Abs₄₅₀) to quantify metabolite formazan and at 650 nm (Abs₆₅₀) as background was measured (Molecular Devices Inc. SpectraMax iD5 multiplate reader). Cell viability was calculated from the mean values of two wells by using the following equation:

Cell viability (%)

$$= \frac{\text{Abs (cells with test sample)} - \text{Abs (without cells nor test sample)}}{\text{Abs (cells without test sample)} - \text{Abs (without cells nor test sample)}} \times 100 (\%) .$$

$$\text{Abs} = \text{Abs}_{450} - \text{Abs}_{650}.$$

Each experiment was performed in duplicate and repeated independently.

第 1 章 2-3,4 節の実験

Reagents

All reactions were carried out under an ambient atmosphere in a round bottom flask containing a stir-bar with a rubber septum except for any description. Anhydrous tetrahydrofuran (THF), *N,N*-dimethylformamide (DMF) and dichloromethane (CH₂Cl₂) were purchased from FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation and used without further purification. All other reagents were purchased from Tokyo Chemical Industry Co. (Tokyo, Japan), Kishida Chemical Co. (Osaka, Japan), Nacalai Tesque Inc. (Kyoto, Japan), or FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation and used without further purification. Silicycle Inc. (Quebec, Canada) silica gel (SilicaFlash® F60, 40–63 µm, #R10030B) or Chromatorex PSQ60B (Fuji Silysia Chemical Ltd., Kasugai, Japan) was used for flash column chromatography.

Analytical methods

All reactions were monitored by thin-layer chromatography with E. Merck silica gel 60 F₂₅₄ pre-

coated plates (0.25 mm, 1.05715.0001) and were visualized by UV (254 nm). ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a JEOL ECZ400S spectrometer (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) instrument. Chemical shifts in ^1H NMR are reported in ppm relative to the residual protons of deuterated solvents (acetone- d_6 : 2.04 ppm) or the internal standard tetramethylsilane (CDCl_3 : 0.00 ppm for ^1H). Chemical shifts in ^{13}C NMR are reported in ppm relative to the carbon of deuterated solvent (CDCl_3 : 77.0 ppm, acetone- d_6 : 29.8 ppm). The mass spectra were measured on a Thermo Fisher Scientific LTQ Orbitrap Discovery. Melting points were determined by Yanaco micro melting point apparatus MP-J3. Specific rotations were measured with JASCO DIP-370 digital polarimeter using the sodium D line and are reported as follows: $[\alpha]_D^{25}$ ($c = 10 \text{ mg/mL}$, solvent). Yield refers to isolated yields of compounds greater than 95% purity as determined by ^1H NMR analysis. New compounds (**38**, **39**, **42**, **43**, **46**, **47**, and **48**) were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, and HRMS. *E* or *Z*-isomers (**40** and **41**) were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, NOESY and COSY. **44** and **45** were characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY, HMBC and HMQC. Known compounds (**36**⁵⁹, **37**⁵⁹) and **35**) were synthesized according to the literature.

Experimental procedure

Procedure for the synthesis of (1*R*,3*R*,5*R*,6*R*,7*S*,8*R*,9*S*)-8,9-bis(benzyloxy)-2,4,10-trioxaadamantan-6-ol (**36**)⁵⁹

To a solution of **22** (190 mg, 1.0 mmol) in dry DMF (20 mL), sodium hydride (60% oil suspension, 160 mg, 4.0 mmol) was added and stirred at room temperature for 35 min under Ar atmosphere. To the mixture, benzyl bromide (240 μL , 2.0 mmol) was added dropwise by syringe over 5 min and the reaction mixture was stirred at room temperature for 110 min. The reaction was quenched by the addition of H_2O at room temperature and the mixture was extracted with hexane one time, hexane/EtOAc = 5:1 three times, and hexane/EtOAc = 3:1 two times. The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , CHCl_3) to afford **36** (264 mg, 71%) as a colorless solid.

Rf: 0.58 (hexane/EtOAc = 1 / 1). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.00 (1H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$), 4.19–4.24 (3H, m), 4.37 (2H, t, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 4.45–4.48 (1H, m), 4.59 (2H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$), 4.67 (2H, d, $J = 11.2 \text{ Hz}$), 5.47 (s, 1H), 7.28–7.30 (m, 10H).

Procedure for the synthesis of (1*S*,3*S*,5*R*,7*S*,8*R*,9*S*)-8,9-bis(benzyloxy)-2,4,10-trioxaadamantan-6-one (**37**)⁵⁹

To a solution of **36** (411 mg, 1.1 mmol) and tetrabutylammonium bromide (TBAB, 35.5 mg, 0.11 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ (5.5 mL/5.5 mL), $\text{NaClO} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (362 mg, 2.2 mmol) was added and stirred at room temperature. To the solution, TEMPO (17.2 mg, 0.11 mmol) was added and vigorously stirred at room temperature for 21 h. The mixture was diluted with 10% aqueous Na_2SO_3 and extracted with

CHCl₃ three times. The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, CHCl₃) to afford **36** and its corresponding geminal diol. The afforded solid was dissolved in toluene and refluxed with Dean-Stark apparatus overnight. After cooling to room temperature, the solution was evaporated under reduced pressure to afford **37** (359 mg, 88%) as a pale yellow solid.

Rf: 0.43 (CHCl₃/MeOH = 20 / 1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.44–4.45 (2H, m), 4.55–4.59 (3H, m), 4.59 (2H, d, J = 12.0 Hz), 4.61 (2H, d, J = 12.0 Hz), 5.65 (1H, s), 7.23–7.30 (10H, m).

Procedure for the synthesis of (1*S*,3*R*,5*R*,7*S*,8*R*,9*S*)-8-(benzyloxy)-9-hydroxy-2,4,10-trioxaadamantan-6-one (38)

To a suspension of **37** (146 mg, 0.40 mmol) in MeOH (8 mL), 10% Pd/C (42.0 mg, 0.04 mmol) was added and performed hydrogen displacement several times using a vacuum pump. The suspension was stirred at 40 °C for 24 h. After cooling to room temperature, hydrogen displacement was again performed several times, and the mixture was stirred at 40 °C for 24 h. After cooling to room temperature, the mixture was filtrated through a short pad of Celite. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 2 / 1 to 1 / 1) to afford (\pm)-**37** and its corresponding geminal diol. The afforded oil was dissolved in toluene and refluxed with Dean-Stark apparatus overnight. After cooling to room temperature, the solution was evaporated under reduced pressure to afford (\pm)-**38** (67.3 mg, 61%) as a pale yellow oil.

Rf: 0.63 (CHCl₃/MeOH = 20 / 1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.59 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.41 (1H, dt, J = 2.0, 4.4 Hz), 4.45 (1H, tt, J = 2.0, 3.2 Hz), 4.49 (1H, dt, J = 2.0, 4.4 Hz), 4.56 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.63 (1H, dd, J = 3.2, 7.2 Hz), 4.68 (1H, tt, J = 3.2, 7.2 Hz), 4.73 (1H, d, J = 11.6 Hz), 5.66 (1H, s), 7.28–7.30 (2H, m), 7.36–7.41 (3H, m); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 68.5, 71.5, 72.7, 76.8, 77.4, 80.7, 102.1 128.3 (2C), 128.9 (2C), 129.0, 135.2, 200.3; **HR-ESI-MS** m/z 301.0684 (calcd for C₁₄H₁₄O₆Na [M + Na⁺]: 301.0683).

Procedure for synthesis of (1*S*,3*S*,5*R*,6*S*,7*R*,8*R*)-8-(benzyloxy)-9-oxo-2,4,10-trioxaadamantan-6-yl Benzoate (39)

To a solution of **38** (372 mg, 1.34 mmol), 4-dimethylaminopyridine (DMAP, 16.0 mg, 0.13 mmol) in dry CH₂Cl₂ (13 mL), triethylamine (700 μ L, 5.02 mmol) was added, and stirred at room temperature for 10 min. Benzoyl chloride (280 μ L, 2.41 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 16.5 h. The reaction was quenched by the addition of H₂O at room temperature and the mixture was diluted with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with CHCl₃ three times. The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 3 / 1) to afford (\pm)-**39** (382 mg, 75%) as a colorless solid.

Rf: 0.33 (hexane/EtOAc = 3 / 1). **Mp:** 114–116 °C. **¹H NMR** (400 MHz, acetone-*d*₆) δ: 4.54 (1H, dt, *J* = 2.0, 4.0 Hz), 4.62 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.68 (1H, dt, *J* = 2.0, 4.0 Hz), 4.74 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 4.77 (1H, td, *J* = 2.8, 3.6 Hz), 4.91 (1H, tt, *J* = 2.0, 3.6 Hz), 5.86 (1H, td, *J* = 2.8, 3.6 Hz), 5.91 (1H, s), 7.21–7.25 (5H, m), 7.29 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.55 (1H, tt, *J* = 1.6, 8.0 Hz), 7.79 (2H, d, *J* = 8.0 Hz); **¹³C NMR** (100 MHz, acetone-*d*₆) δ: 68.7, 72.0, 72.7, 77.7, 77.9, 78.4, 103.4, 128.6, 128.7 (2C), 129.1 (2C), 129.3 (2C), 129.8, 130.5 (2C), 134.3, 138.1, 165.5, 200.0; **HR-ESI-MS** *m/z* 405.0948 (calcd for C₂₁H₁₈O₇Na [M + Na⁺]: 405.0945).

Procedure for the synthesis of (1*R*,3*S*,5*S*,6*R*,7*R*,8*S*,*E*)-8-(benzyloxy)-9-(methoxymethylene)-2,4,10-trioxaadamantan-6-yl Benzoate (40) and (1*R*,3*S*,5*S*,6*R*,7*R*,8*S*,*Z*)-8-(benzyloxy)-9-(methoxymethylene)-2,4,10-trioxaadamantan-6-yl Benzoate (41)

To a suspension of (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (216 mg, 0.63 mmol) in dry THF (6 mL), potassium *t*-butoxide (67 mg, 0.60 mmol) was added and stirred at room temperature under Ar atmosphere. After 20 min, the color of solution changed to red-orange. (±)-**39** (115 mg, 0.30 mmol) was added to the reaction mixture and stirred at 60 °C for 3 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with CHCl₃ three times. The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 2 / 1) to afford isomeric mixture of (±)-**40** and (±)-**41** (100 mg, 81%) as a colorless solid. The isomeric mixture was separated by column chromatography (hexane/EtOAc = 5 / 1) to afford (±)-**40** (30 mg, 24%) and (±)-**41** (48 mg, 39%) as a colorless solid.

40 (*E*-isomer)

Rf: 0.50 (hexane/EtOAc = 2 / 1). **Mp:** 86–89 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.69 (3H, s), 4.38 (1H, td, *J* = 0.8, 3.6 Hz), 4.48 (1H, dt, *J* = 2.0, 3.6 Hz), 4.52 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 4.64 (1H, tt, *J* = 2.0, 3.6 Hz), 4.67 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 5.24–5.25 (1H, m), 5.59 (1H, td, *J* = 0.8, 3.6 Hz), 5.72 (1H, s), 6.26 (1H, s), 7.17 (2H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.25–7.28 (5H, m), 7.45 (1H, tt, *J* = 1.2, 8.0 Hz), 7.84 (2H, dd, *J* = 1.2, 8.0 Hz); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ: 60.3, 66.4, 68.0, 69.1, 70.5, 71.5, 73.4, 104.7, 106.3, 127.7, 127.9 (2C), 128.17 (2C), 128.25 (2C), 129.5, 129.8 (2C), 133.0, 137.5, 145.7, 165.5; **HR-ESI-MS** *m/z* 433.1259 (calcd for C₂₃H₂₂O₇Na [M + Na⁺]: 433.1258).

41 (*Z*-isomer)

Rf: 0.47 (hexane/EtOAc = 2 / 1). **Mp:** 89–91 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.57 (3H, s), 4.30 (1H, t, *J* = 3.2 Hz), 4.40 (1H, dt, *J* = 1.6, 3.2 Hz), 4.52 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.56 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.74 (1H, tt, *J* = 1.6, 3.2 Hz), 5.14 (1H, dd, *J* = 1.6, 3.2 Hz), 5.62 (1H, t, *J* = 3.6 Hz), 5.70 (1H, s), 6.23 (1H, s), 7.16–7.30 (7H, m), 7.50 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.94 (2H, d, *J* = 7.2 Hz); **¹³C NMR** (100 MHz,

CDCl₃) δ : 60.2, 65.9, 67.8, 68.5, 71.4, 71.7, 73.9, 104.6, 106.0, 127.7 (2C), 127.8, 128.2 (2C), 128.3 (2C), 129.6, 129.9 (2C), 133.0, 137.5, 145.7, 165.6; **HR-ESI-MS** m/z 433.1260 (calcd for C₂₃H₂₂O₇Na [M + Na⁺]: 433.1258).

Procedure for the synthesis of (1*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-5-(benzyloxy)-3-formyl-4,6-dihydroxycyclohex-2-en-1-yl Benzoate (42) and (1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-5-(benzyloxy)-3-formyl-2,6-dihydroxycyclohex-3-en-1-yl Benzoate (43)

The reaction of **40** (*E*-isomer)

To a solution of (\pm)-**40** (31.0 mg, 0.076 mmol) in THF (0.7 mL), 1 M aqueous HCl (0.7 mL) was added and stirred at 40 °C for 22.5 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, CHCl₃) to afford (\pm)-**42** (11 mg, 40%) and (\pm)-**43** (10 mg, 36%) as a colorless solid.

The reaction of **41** (*Z*-isomer)

To a solution of (\pm)-**41** (48.0 mg, 0.12 mmol) in THF (0.7 mL), 1 M aqueous HCl (0.7 mL) was added and stirred at 40 °C for 24 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, CHCl₃) to afford (\pm)-**43** (30 mg, 70%) as a colorless solid.

(\pm)-**42**

Rf: 0.67 (hexane/EtOAc = 1 / 1). **Mp**: 140–143 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.84 (1H, d, J = 1.6 Hz), 3.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 3.76 (1H, dd, J = 6.8, 10.0 Hz), 3.99 (1H, tt, J = 1.6, 10.0 Hz), 4.81 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.83–4.86 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 11.6 Hz), 5.90 (1H, dt, J = 2.4, 8.0 Hz), 6.67 (1H, s), 7.31–7.42 (5H, m), 7.46 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.60 (1H, tt, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.07 (2H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 9.53 (1H, s); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 70.9, 71.1, 73.1, 75.1, 81.9, 128.1, 128.2 (2C), 128.5 (2C), 128.6 (2C), 129.1, 129.9 (2C), 133.6, 137.9, 140.6, 145.2, 166.0, 194.1; **HR-ESI-MS** m/z : 391.1150 (calcd for C₂₁H₂₀O₆Na [M + Na⁺]: 391.1152).

(\pm)-**43**

Rf: 0.47 (hexane/EtOAc = 1 / 1). **Mp**: 121–123 °C. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.65 (1H, d, J = 4.4 Hz), 3.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.02 (1H, ddd, J = 4.0, 7.6, 10.0 Hz), 4.41 (1H, dt, J = 2.0, 7.6 Hz), 4.85 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.87 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.85–4.88 (1H, m), 5.39 (1H, dd, J = 7.6, 10.0 Hz), 6.70–6.71 (1H, m), 7.32–7.42 (5H, m), 7.45 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.59 (1H, tt, J = 1.2, 8.0 Hz), 8.09 (2H, dd, J = 1.2, 8.0 Hz), 9.53 (1H, s); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 68.4, 72.7, 73.5,

76.1, 78.3, 128.1 (2C), 128.3, 128.4 (2C), 128.7 (2C), 129.4, 130.0 (2C), 133.4, 137.2, 139.2, 147.0, 166.9, 193.6. **HR-ESI-MS** m/z : 391.1151 (calcd for $C_{21}H_{20}O_6Na$ $[M + Na^+]$: 391.1152).

Procedure for the synthesis of (1*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-5-(benzyloxy)-4,6-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-en-1-yl Benzoate (44)

(±)-**42** (29.0 mg, 0.079 mmol) and $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (32.0 mg, 0.086 mmol) were dissolved in MeOH (1 mL) and cooled to $-60\text{ }^\circ\text{C}$. After 30 min, sodium borohydride (3.0 mg, 0.079 mmol) was slowly added and stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 2 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was filtrated through a short pad of Celite. The filtrate was extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $CHCl_3$ to $CHCl_3/MeOH = 9/1$) to afford (±)-**44** (27.5 mg, 96%) as a colorless solid.

Rf: 0.57 ($CHCl_3/MeOH = 9/1$). **Mp**: $135\text{--}137\text{ }^\circ\text{C}$. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.14 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 2.65 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 2.98 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.67 (1H, dd, $J = 8.0, 10.0$ Hz), 4.03 (1H, ddd, $J = 2.4, 7.2, 10.0$ Hz), 4.27 (2H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 2.0, 7.2$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.67 (1H, s), 5.68–5.70 (1H, m), 7.31–7.42 (5H, m), 7.45 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.58 (1H, tt, $J = 1.2, 7.6$ Hz), 8.06 (2H, dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 64.0, 72.6, 73.5, 75.2, 75.4, 83.8, 121.9, 128.1 (2C), 128.2, 128.4 (2C), 128.8 (2C), 129.6, 129.8 (2C), 133.3, 138.2, 140.3, 166.8; **HR-ESI-MS**: m/z 393.1314 (calcd for $C_{21}H_{22}O_6Na$ $[M + Na^+]$: 393.1309).

Procedure for the synthesis of [(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-(benzoyloxy)-5-(benzyloxy)-4,6-dihydroxycyclohex-1-en-1-yl]methyl Benzoate (46)

To a solution of (±)-**44** (27.5 mg, 0.074 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1.5 mL), 2,4,6-collidine (35 μL , 0.27 mmol) was added and stirred at room temperature under Ar atmosphere. After 20 min, benzoyl chloride (11 μL , 0.095 mmol) was added to the solution and stirred at room temperature for 5.5 h. The reaction was quenched by the addition of H_2O , diluted with 1 M aqueous HCl and extracted with $CHCl_3$ three times. The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $CHCl_3$) to afford (±)-**46** (29.3 mg, 83%) as a colorless solid.

Rf: 0.67 ($CHCl_3/MeOH = 9/1$). **Mp**: $142\text{--}144\text{ }^\circ\text{C}$. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.89 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.15 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 3.70 (1H, dd, $J = 7.6, 10.0$ Hz), 4.03 (1H, ddd, $J = 2.4, 8.0, 10.0$ Hz), 4.40–4.44 (1H, m), 4.70 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.70–5.72 (1H, m), 5.83 (1H, s), 7.30–7.42 (5H, m), 7.44 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.05 (2H, dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz), 8.06 (2H, dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 64.2, 71.4, 72.9, 74.5,

75.3, 83.4, 124.9, 128.1 (3C), 128.4 (2C), 128.5 (2C), 128.7 (2C), 129.5, 129.6, 129.8 (2C), 129.9 (2C), 133.3, 133.4, 137.0, 138.1, 166.5, 166.9. **HR-ESI-MS:** m/z 497.1575 (calcd for $C_{28}H_{26}O_7Na$ [$M + Na^+$]: 497.1571).

Procedure for the synthesis of (1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-5-(benzyloxy)-2,6-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-3-en-1-yl Benzoate (45)

(±)-**43** (69.0 mg, 0.19 mmol) and $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (76.6 mg, 0.21 mmol) were dissolved in MeOH (2 mL) and cooled to $-60\text{ }^\circ\text{C}$. After 1 h, sodium borohydride (7.1 mg, 0.19 mmol) was slowly added and stirred at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 2 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The mixture was filtrated through a short pad of Celite. The filtrate was extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $CHCl_3$ to $CHCl_3/MeOH = 9 / 1$) to afford (±)-**45** (68 mg, 98%) as a hygroscopic colorless solid.

Rf: 0.50 ($CHCl_3/MeOH = 9 / 1$). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.52 (1H, br s), 2.68 (1H, br s), 3.59 (1H, br), 3.99 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.17 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.22 (2H, s), 4.56 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.71 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 4.76 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 5.19 (1H, dd, $J = 11.6$ Hz), 5.78 (1H, s), 7.28–7.39 (5H, m), 7.44 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (1H, tt, $J = 1.2, 8.0$ Hz), 8.07 (2H, dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 64.0, 72.0, 72.4, 73.0, 78.7, 78.8, 123.9, 127.9 (2C), 128.0, 128.49 (2C), 128.54 (2C), 129.3, 129.9 (2C), 133.6, 137.8, 138.2, 167.8; **HR-ESI-MS:** m/z 393.1312 (calcd for $C_{21}H_{22}O_6Na$ [$M + Na^+$]: 393.1309).

Procedure for the synthesis of (1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-5-(benzyloxy)-2,6-dihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-3-en-1-yl Benzoate (47)

To a solution of (±)-**45** (25.0 mg, 0.067 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1.5 mL), 2,4,6-collidine (30 μL , 0.23 mmol) was added and stirred at room temperature under Ar atmosphere. After 5 min, benzoyl chloride (10 μL , 0.086 mmol) was added to the solution and stirred at room temperature for 24 h. The reaction was quenched by the addition of H_2O , diluted with 1 M aqueous HCl and extracted with $CHCl_3$ three times. The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $CHCl_3$ to hexane/EtOAc = 1 / 1) to afford (±)-**47** (22.6 mg, 71%) as a colorless solid.

Rf: 0.63 (hexane/EtOAc = 1 / 1). **Mp:** 41–44 $^\circ\text{C}$. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.47 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 3.33 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.06 (1H, ddd, $J = 2.0, 8.0, 10.0$ Hz), 4.22 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.52–4.56 (1H, m), 4.77 (2H, s), 4.79 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.15 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 5.26 (1H, dd, $J = 8.0, 10.0$ Hz), 5.93 (1H, s), 7.29–7.38 (5H, m), 7.46 (4H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 8.05 (2H, dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 8.10 (2H, dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz); **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 64.2, 70.6, 72.6, 73.1, 78.3, 78.8, 126.5, 127.97 (2C), 128.00, 128.5 (4C), 128.6 (2C), 129.4,

129.7, 129.8 (2C), 130.0 (2C), 133.3, 133.5, 135.0, 137.8, 166.6, 167.6; **HR-ESI-MS**: m/z 497.1568 (calcd for $C_{28}H_{26}O_7Na$ $[M + Na^+]$: 497.1571).

Procedure for the synthesis of (1*S*,2*S*,3*R*,6*R*)-5-[(benzyloxy)methyl]-2,6-dihydroxycyclohex-4-ene-1,3-diyl Bibenzoate (48**)**

To a solution of (\pm)-**35** (230 mg, 0.60 mmol) and TfOH (20 μ L, 0.23 mmol) in 1,4-dioxane (6 mL), TriBOT (96.0 mg, 0.24 mmol) was added and stirred at room temperature for 6 h. The reaction mixture was quenched by the addition of saturated aqueous $NaHCO_3$ and extracted with $CHCl_3$ three times. The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/EtOAc = 2 / 1) to afford (\pm)-**48** (48.0 mg, 17%) as a colorless solid.

Rf: 0.27 (hexane/EtOAc = 2 / 1). **Mp**: 42–44 °C. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.06 (1H, d, J = 5.6 Hz), 3.23 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.14 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.24 (1H, dt, J = 5.6, 9.2 Hz), 4.28 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.56 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.59 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.59–4.62 (1H, m), 5.40 (1H, dd, J = 6.8, 9.2 Hz), 5.74 (1H, ddt, J = 2.0, 4.8, 6.8 Hz), 5.86–5.87 (1H, m), 7.28–7.35 (5H, m), 7.38 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.43 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, tt, J = 1.2, 8.0 Hz), 7.58 (1H, tt, J = 1.2, 8.0 Hz), 8.00 (2H, dd, J = 1.2, 8.0 Hz), 8.08 (2H, dd, J = 1.2, 8.0 Hz); **^{13}C NMR** (100 MHz, acetone- d_6) δ : 70.1, 70.8, 72.0, 73.1, 76.1, 78.6, 121.9, 128.2, 128.5 (2C), 129.0 (2C), 129.2 (2C), 129.3 (2C), 130.3 (2C), 130.5 (2C), 131.2, 131.7, 133.7, 134.0, 139.6, 140.7, 166.4, 166.5; **HR-ESI-MS**: m/z 497.1571 (calcd for $C_{28}H_{26}O_7Na$ $[M + Na^+]$: 497.1571).

Procedure of Biological Assay

The biological assay was conducted as described in the previous section. Each experiment was performed in duplicate and repeated independently.

第2章 実験の部

Reagents

All reactions were carried out under an ambient atmosphere in a round bottom flask containing a stir-bar with a rubber septum except as noted otherwise. Anhydrous pyridine, tetrahydrofuran (THF), dichloromethane (CH_2Cl_2), and *N,N*-dimethylformamide (DMF) were purchased from FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation (Osaka, Japan) and used without further purification. All other reagents were purchased from Tokyo Chemical Industry Co. (Tokyo, Japan), Kishida Chemical Co. (Osaka, Japan), Nacalai Tesque Inc. (Kyoto, Japan), or FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation and used without further purification. Silicycle Inc. (Quebec, Canada) silica gel (SiliaFlash® F60, 40–63 μm , #R10030B) or Chromatorex PSQ60B (Fuji Silysia Chemical Ltd., Kasugai, Japan) was used for flash chromatography.

Analytical Methods

All reactions were monitored by TLC with E. Merck silica gel 60 F₂₅₄ pre-coated plates (0.25 mm) and were visualized by UV (254 nm) and/or KMnO_4 staining. IR spectra were obtained on a PerkinElmer, Inc. Spectrum One (MA, U.S.A.). ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a JEOL ECZ400S spectrometer (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) instrument. Chemical shifts are reported in ppm relative to the residual protons of deuterated solvents (CD_3OD : 3.31 ppm for ^1H , CDCl_3 : 77.0 ppm, CD_3OD : 49.0 ppm, dimethyl sulfoxide (DMSO)-*d*₆: 39.5 for ^{13}C) or the internal standard tetramethylsilane (CDCl_3 : 0.00 ppm for ^1H). The mass spectra were measured on a Thermo Fisher Scientific LTQ Orbitrap Discovery. Melting points were determined with a Yanaco micro melting point apparatus MP-J3. Specific rotations were measured with a JASCO DIP-370 digital polarimeter using the sodium D line and are reported as follows: $[\alpha]_{\text{D}}^c$ (c = 10 mg/mL, solvent). The optical resolution was performed by Waters Breeze QS HPLC. Yields refer to isolated yields of compounds greater than 95% purity as determined by ^1H NMR analysis. All new products were characterized by ^1H , ^{13}C NMR, IR, and high resolution HRMS. Every proton at the pyranose or furanose ring of new compounds was determined by H–H COSY. Known compounds (**53**³⁵), **61**⁷²), **63**⁷²), **66**⁷³), and **67**⁷⁴) were synthesized according to the literature and ^1H -NMR spectra are shown in this report.

Experimental Procedure for Synthesis

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-Trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl Benzoate (**53**) 35)

Compound **11** (2.00 g, 11.1 mmol) was added in 1,4-dioxane (220 mL). After ultrasound irradiation for 15 min, benzoic acid (450 mg, 3.68 mmol) and Ph_3P (5.82 g, 22.2 mmol) were added. To the mixture, diisopropyl azodicarboxylate (DIAD, 90%, 4.95 mL, 23.0 mmol) was added dropwise by

syringe addition for 10 min and the mixture was stirred vigorously at room temperature for 1 h. The reaction mixture was quenched by the addition of MeOH and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, CHCl₃/MeOH = 9 / 1 to 4 / 1) to afford **53** (810 mg, 77%) as a colorless solid.

Rf: 0.40 (CHCl₃/MeOH = 4 / 1); **¹H NMR** (400 MHz, CD₃OD) δ : 3.62 (1H, dd, J = 4.0, 10.0 Hz), 3.71–3.77 (3H, m), 3.86 (1H, dd, J = 8.0, 10.0 Hz), 3.93 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.49 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.63 (1H, tt, J = 1.5, 8.0 Hz), 8.09–8.11 (2H, m).

[(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(Benzoyloxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]methyl Benzoate (54**)**

To a solution of **53** (284 mg, 1.00 mmol) in 2,6-lutidine (10 mL), benzoyl chloride (175 μ L, 1.51 mmol) was added and stirred at room temperature for 22 h under Ar atmosphere. The reaction mixture was quenched by the addition of MeOH and diluted with toluene. The resulting mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, CHCl₃, 100% to CHCl₃/MeOH = 20 / 1) to afford **54** (244 mg, 63%) as a colorless solid.

Rf: 0.30 (CHCl₃/MeOH = 9 / 1); **Mp**: 74–76 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃+ CD₃OD) δ : 3.54 (1H, t, J = 9.5 Hz, β 4), 3.63–3.70 (2H, m, β 2, β 3), 3.81 (1H, ddd, J = 2.0, 5.0, 9.5 Hz, β 5), 4.58 (1H, dd, J = 2.0, 12.0 Hz, β 6), 4.66 (1H, dd, J = 5.0, 12.0 Hz, β 6), 5.83 (1H, d, J = 7.0 Hz, β 1), 7.43–7.48 (4H, m), 7.58 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.0 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.12 (2H, d, J = 7.0 Hz); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 63.6, 69.8, 72.7, 74.8, 76.1, 94.4, 128.35, 128.37, 128.9, 129.3, 129.9, 130.1, 133.3, 133.6, 165.2, 167.4; IR (KBr) cm⁻¹: 3422, 2913, 1724, 1280, 1069, 707; **HR-ESI-MS** m/z 411.1054 (Calcd for C₂₀H₂₀O₈Na [M + Na⁺]: 411.1050); [α]_D²⁵ -9.0 (c = 1.0, MeOH).

Procedure for Synthesis of Tri- and Tetrabenzoyl β -D-Glucose

To a solution of **53** (580 mg, 2.04 mmol) in dry pyridine (20 mL), benzoyl chloride (710 μ L, 6.11 mmol) was added and stirred at room temperature for 17 h under Ar atmosphere. The reaction mixture was quenched by the addition of H₂O and diluted with toluene. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, CHCl₃) to afford **52** (286 mg, 28%), **55** (470 mg, 39%) as colorless solids, and a mixture including **56** (355 mg). The mixture was purified by column chromatography (SiO₂, CHCl₃/MeOH = 100 / 1) to afford **56** (87.0 mg, 7%) as a colorless solid.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-[(Benzoyloxy)methyl]-3,5-dihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2,4-diyl Dibenzoate (52**)**

Rf: 0.70 (CHCl₃/MeOH = 9 / 1); **Mp**: 70–72 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.90 (1H, br s), 3.49 (1H, br s), 3.86 (1H, t, J = 10.0 Hz, β 4), 3.94 (1H, ddd, J = 2.0, 3.5, 10.0 Hz, β 5), 4.02 (1H, dd, J = 8.0, 9.0 Hz, β 2), 4.58 (1H, dd, J = 2.0, 12.0 Hz, β 6), 4.84 (1H, dd, J = 4.0, 12.0 Hz, β 6), 5.34 (1H,

t, $J = 9.0$ Hz, β_3), 5.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, β_1), 7.43–7.48 (6H, m), 7.56–7.63 (3H, m), 8.07–8.11 (6H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 63.2, 68.5, 71.8, 75.3, 78.7, 94.7, 128.4, 128.46, 128.51, 128.9, 129.1, 129.4, 130.01, 130.04, 130.1, 133.4, 133.70, 133.72, 164.9, 167.3, 167.9; **IR** (KBr) cm^{-1} : 3455, 2913, 1720, 1452, 1272, 1068, 709; **HR-ESI-MS** m/z 515.1309 (Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_9\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 515.1313); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +25.0$ ($c = 1.0$, MeOH).

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-[(Benzoyloxy)methyl]-5-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2,3,4-triyl

Tribenzoate (55)

Rf: 0.67 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 98 / 2$); **Mp**: 138–141 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.59 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 3.99 (1H, dt, $J = 4.0, 10.0$ Hz, β_4), 4.04 (1H, ddd, $J = 2.0, 3.0, 10.0$ Hz, β_5), 4.62 (1H, dd, $J = 2.0, 12.0$ Hz, β_6), 4.90 (1H, dd, $J = 3.0, 12.0$ Hz, β_6), 5.64 (1H, t, $J = 10.0$ Hz, β_3), 5.75 (1H, dd, $J = 8.0, 10.0$ Hz, β_2), 6.19 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, β_1), 7.23–7.61 (12H, m), 7.91 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.02 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.10 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 62.9, 69.0, 70.5, 75.5, 75.9, 92.7, 128.40, 128.44 (2C), 128.48, 128.5, 128.7, 128.8, 129.3, 129.8, 129.96, 130.00, 130.1, 133.4 (2C), 133.6, 133.8, 164.7, 165.3, 167.0, 167.3; **IR** (KBr) cm^{-1} : 3483, 2965, 1735, 1451, 1268, 1068, 709; **HR-ESI-MS** m/z 619.1571 (Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{O}_{10}\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 619.1575); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +25.0$ ($c = 0.75$, MeOH).

(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-6-[(Benzoyloxy)methyl]-3-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2,4,5-triyl

Tribenzoate (56)

Rf: 0.65 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 98 / 2$); **Mp**: 179–182 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.98 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.10 (1H, ddd, $J = 4.0, 8.0, 9.0$ Hz, β_2), 4.30 (1H, ddd, $J = 3.0, 5.0, 10.0$ Hz, β_5), 4.47 (1H, dd, $J = 5.0, 12.0$ Hz, β_6), 4.62 (1H, dd, $J = 3.0, 12.0$ Hz, β_6), 5.62 (1H, t, $J = 9.0$ Hz, β_3), 5.75 (1H, t, $J = 10.0$ Hz, β_4), 6.09 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, β_1), 7.34–7.41 (6H, m), 7.47 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.51–7.63 (3H, m), 7.61 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.01 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.12 (2H, d, $J = 8.0$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 62.8, 68.6, 72.1, 72.9, 76.3, 94.6, 128.3, 128.45 (2C), 128.48, 128.70, 128.75, 128.8, 129.5, 129.8 (2C), 130.0, 130.2, 133.0, 133.5, 133.6, 133.8, 164.8, 165.2, 166.1, 167.1; **IR** (KBr) cm^{-1} : 3528, 3061, 1728, 1452, 1279, 1066, 619; **HR-ESI-MS** m/z 619.1572 (Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{O}_{10}\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 619.1575); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +10.0$ ($c = 0.5$, CHCl_3).

(4*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-7,8-Dihydroxy-2,2-dimethylhexahydropyrano[3,2-*d*][1,3]dioxin-6-yl

Benzoate (57)

To a solution of **53** (264 mg, 0.93 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (3.5 mg, 0.018 mmol) in dry DMF (2.5 mL), 2-methoxy propene (100 μL , 1.04 mmol) was added and stirred at room temperature for 16.5 h under Ar atmosphere. NaHCO_3 (84 mg, 1.00 mmol) was added and stirred at

the same temperature for 1.5 h. The resulting mixture was diluted and filtrated with toluene. The filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, CHCl₃/MeOH = 20 / 1) to afford **57** (258 mg, 86%) as a colorless solid.

Rf: 0.50 (CHCl₃/MeOH = 20 / 1); **Mp**: 178–180 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.46 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.62 (1H, d, J = 2.5 Hz), 2.83 (1H, d, J = 1.0 Hz), 3.50 (1H, ddd, J = 5.5, 10.0, 10.0 Hz, β 5), 3.63–3.67 (1H, m, β 4), 3.76–3.83 (3H, m, β 2, β 3, β 6), 3.98 (1H, dd, J = 5.5, 10.0 Hz, β 6), 5.86 (1H, d, J = 8.0 Hz, β 1), 7.46 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.61 (1H, tt, J = 1.5, 8.0 Hz), 8.08–8.11 (2H, m); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 19.1, 28.9, 61.8, 68.1, 72.8, 73.7, 74.1, 94.7, 99.9, 128.5, 128.8, 130.1, 133.8, 164.9; **IR** (KBr) cm⁻¹: 3551, 3450, 2929, 1723, 1272, 1078, 1027, 842, 707; **HR-ESI-MS** m/z 347.1100 (Calcd for C₁₆H₂₀O₇Na [M + Na⁺]: 347.1101); [α]_D²⁵ -42.0 (c = 0.5, MeOH).

(4a*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*R*)-7-Hydroxy-2,2-dimethylhexahydropyrano[3,2-*d*][1,3]dioxine-6,8-diyl Dibenzoate (58**)**

To a solution of **57** (130 mg, 0.40 mmol) in dry pyridine (4.0 mL), benzoyl chloride (50 μ L, 0.43 mmol) was added and stirred at room temperature for 23.5 h. The reaction mixture was quenched by the addition of MeOH. The resulting mixture was diluted with toluene and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 3 / 1) to afford **58** (57.0 mg, 33%) as a colorless solid.

Rf: 0.42 (CHCl₃/MeOH = 98 / 2); **Mp**: 165–168 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.40 (3H, s), 1.52 (3H, s), 3.14 (1H, s), 3.61–3.68 (1H, m, β 5), 3.83 (1H, t, J = 9.5 Hz, β 6), 3.95–4.07 (3H, m, β 2, β 4, β 6), 5.32 (1H, t, J = 9.5 Hz, β 3), 5.98 (1H, d, J = 8.0 Hz, β 1), 7.46 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.48 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.58–7.63 (2H, m), 8.09 (4H, t, J = 8.0 Hz); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 19.0, 28.9, 62.0, 68.1, 70.9, 73.1, 76.1, 95.2, 99.9, 128.5 (2C), 128.9, 129.4, 129.97, 130.10, 133.5, 133.8, 164.8, 167.5; **IR** (KBr) cm⁻¹: 3419, 2997, 1743, 1718, 1270, 1093, 1068, 855, 715; **HR-ESI-MS** m/z 451.1366 (Calcd for C₂₃H₂₄O₈Na [M + Na⁺]: 451.1363); [α]_D²⁵ -22.0 (c = 0.5, MeOH).

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,5-Dihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2,4-diyl Dibenzoate (59**)**

Compound **58** (57 mg, 0.13 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂/ trifluoroacetic acid/H₂O (100 / 10 / 1 v/v/v, 3.0 mL) and stirred at room temperature for 1 h. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, hexane/EtOAc = 1 / 1) to afford **59** (21.5 mg, 42%) as a colorless solid.

Rf: 0.45 (CHCl₃/MeOH = 9 / 1); **Mp**: 91–94 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CD₃OD) δ : 3.62 (1H, ddd, J = 2.5, 5.0, 10.0 Hz, β 5), 3.74–3.80 (2H, m, β 4, β 6), 3.83 (1H, dd, J = 8.0, 10.0 Hz, β 2), 3.89 (1H, dd, J = 2.5, 12.0 Hz, β 6), 5.34 (1H, t, J = 10.0 Hz, β 3), 5.88 (1H, d, J = 8.0 Hz, β 1), 7.49 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.50 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.59–7.66 (2H, m), 8.09–8.12 (4H, m); **¹³C NMR** (100 MHz, CD₃OD)

δ : 61.9, 69.2, 72.4, 78.8, 79.5, 96.1, 129.5, 129.7, 130.7, 130.8, 130.9, 131.7, 134.2, 134.8, 166.5, 167.8; **IR** (KBr) cm^{-1} : 3426, 2928, 1721, 1452, 1278, 1069, 710; **HR-ESI-MS** m/z 411.1053 (Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}^+]$: 411.1050); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +18.0$ ($c = 0.5$, MeOH).

(3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-yl Benzoate (61)⁷²⁾

To a solution of **60** (520 mg, 2.00 mmol) in dry pyridine (4.0 mL), benzoyl chloride (280 μL , 2.41 mmol) was added at 0 °C and stirred at room temperature for 20.5 h under Ar atmosphere. The reaction mixture was quenched by the addition of ice and diluted with 1 M aqueous HCl. The mixture was extracted with CHCl_3 three times. The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , CHCl_3) to afford **61** (588 mg, 81%) as a colorless solid.

Rf: 0.70 (CHCl_3); **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.56 (3H, s), 4.08–4.15 (2H, m), 4.32–4.41 (2H, m), 4.64 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 5.50 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 5.96 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.47 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.03 (2H, d, $J = 7.5$ Hz).

(3R,4S,5R,6R)-2,3,5-Trihydroxy-6-(hydroxymethyl)- tetrahydro-2H-pyran-4-yl Benzoate (62)

Compound **61** (557 mg, 1.53 mmol) was dissolved in 50% (v/v) aqueous trifluoroacetic acid (15 mL) and stirred at room temperature for 31 h. The reaction mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4 / 1$) to afford **62** (425 mg, 98%, $\alpha/\beta = 1.3 / 1$) as a colorless solid.

Rf: 0.38 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 5 / 1$); **Mp**: 116–118 °C; **^1H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.39 (1/2.3H, dd, $J = 8.0, 9.5$ Hz, β_2), 3.42–3.45 (1/2.3H, m, β_5), 3.59–3.90 (8.2/2.3H, m, $\alpha_2, \alpha_4, \alpha_6, \beta_4, \beta_6$), 3.92 (1.3/2.3H, ddd, $J = 2.5, 4.5, 9.5$ Hz, α_5), 4.63 (1/2.3H, d, $J = 8.0$ Hz, β_1), 5.18 (1.3/2.3H, d, $J = 3.5$ Hz, α_1), 5.19 (1/2.3H, t, $J = 9.5$ Hz, β_3), 5.48 (1.3/2.3H, t, $J = 9.5$ Hz, α_3), 7.45–7.49 (4.6/2.3H, m), 7.57–7.62 (2.3/2.3H, m), 8.07–8.09 (4.6/2.3H, m); **^{13}C NMR** (100 MHz, CD_3OD) δ : 62.3, 62.5, 69.8, 69.9, 72.2, 72.9, 74.6, 77.7, 77.8, 79.7, 94.0, 98.2, 129.38, 129.41, 130.7 (2C), 131.7, 131.8, 134.0, 134.1, 167.9, 168.2; **IR** (KBr) cm^{-1} : 3393, 2940, 1704, 1280, 1129, 1081, 1027, 711; **HR-ESI-MS** m/z 307.0788 (Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}^+]$: 307.0788); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +48.0$ ($c = 1.0$, MeOH).

(3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-1,2-Dihydroxyethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-yl Benzoate (63)⁷²⁾

Compound **61** (728 mg, 2.00 mmol) was dissolved in 60% (v/v) aqueous acetic acid (4.0 mL) and stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was diluted with toluene and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , CHCl_3 100% to $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 20 / 1$) to afford **63** (606 mg, 93%) as a colorless solid.

Rf: 0.45 (CHCl₃/MeOH = 20 / 1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.35 (3H, s), 1.56 (3H, s), 2.12 (1H, t, J = 6.0 Hz), 3.19 (1H, d, J = 4.0 Hz), 3.71–3.78 (2H, m), 3.85–3.92 (1H, m), 4.30 (1H, dd, J = 2.5, 8.0 Hz), 4.74 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.53 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.02 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.48 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.63 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.0 Hz).

(3a*R*,5*R*,6*S*,6a*R*)-5-[(*R*)-2-(Benzoyloxy)-1-hydroxyethyl]-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-yl Benzoate (64)

To a solution of **63** (324 mg, 1.00 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1.0 mL) and dry pyridine (1.0 mL), benzoyl chloride (128 μ L, 1.10 mmol) was added and stirred at room temperature for 15 h under Ar atmosphere. The reaction mixture was diluted with 1 M aqueous HCl. The mixture was extracted with CHCl₃ three times. The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, CHCl₃ 100% to CHCl₃/MeOH = 98 / 2) to afford **64** (368 mg, 86%) as a colorless solid.

Rf: 0.70 (CHCl₃/MeOH = 98 / 2); **Mp:** 43–45 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.35 (3H, s), 1.55 (3H, s), 3.16 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.06–4.11 (1H, m, 5), 4.43 (1H, dd, J = 2.5, 10.0 Hz, 4), 4.45 (1H, dd, J = 6.0, 12.0 Hz, 6), 4.73 (1H, d, J = 3.5 Hz, 2), 4.74 (1H, dd, J = 2.5, 12.0 Hz, 6), 5.60 (1H, d, J = 2.0 Hz, 3), 6.03 (1H, d, J = 3.5 Hz, 1), 7.42 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.48 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.62 (1H, t, J = 8.0 Hz) 8.04–8.07 (4H, m); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ : 26.3, 26.6, 66.8, 67.2, 76.8, 79.0, 83.1, 105.0, 112.5, 128.3, 128.6, 128.8, 129.7, 129.8, 129.9, 133.1, 133.9, 166.2, 166.9; **IR** (KBr) cm⁻¹: 3500, 2990, 1723, 1268, 1094, 1025, 710; **HR-ESI-MS** m/z 451.1359 (Calcd for C₂₃H₂₄O₈Na [M + Na⁺]: 451.1363); [α]_D²⁵ -29.0 (c = 1.0, MeOH).

[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-4-(Benzoyloxy)-3,5,6-trihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl]methyl Benzoate (65)

Compound **64** (109 mg, 0.25 mmol) was dissolved in 50% (v/v) aqueous trifluoroacetic acid (2.5 mL) and stirred at room temperature for 22 h. The reaction mixture was diluted with toluene and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO₂, CHCl₃ 100% to CHCl₃/MeOH = 98 / 2) to afford **65** (66.0 mg, 67%, α/β = 2 / 1) as a colorless solid.

Rf: 0.47 (CHCl₃/MeOH = 9 / 1); **Mp:** 77–80 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CD₃OD) δ : 3.46 (1/3H, dd, J = 8.0, 9.5 Hz, β 2), 3.70–3.82 (6/3H, m, α 2, α 4, β 4, β 5), 4.26 (2/3H, ddd, J = 2.0, 5.0, 10.0 Hz, α 5), 4.48 (1/3H, dd, J = 5.0, 12.0 Hz, β 6), 4.50 (2/3H, dd, J = 5.5, 12.0 Hz, α 6), 4.63 (2/3H, dd, J = 2.5, 12.0 Hz, α 6), 4.67 (1/3H, dd, J = 2.0, 12.0 Hz, β 6), 4.69 (1/3H, d, J = 8.0 Hz, β 1), 5.19 (2/3H, d, J = 4.0 Hz, α 1), 5.24 (1/3H, dd, J = 9.0, 10.0 Hz, β 3), 5.52 (2/3H, t, J = 10.0 Hz α 3), 7.46–7.51 (12/3H, m), 7.57–7.64 (6/3H, m), 8.04–8.11 (12/3H, m); **¹³C NMR** (100 MHz, CD₃OD) δ : 65.1, 65.2, 70.1, 70.3, 70.7, 72.2, 74.6, 75.3, 77.5, 79.4, 94.1, 98.3, 129.42, 129.44, 129.6 (2C), 130.6 (2C), 130.8 (2C), 131.3, 131.4, 131.7, 131.8, 134.1, 134.2, 134.3 (2C), 167.83, 167.86, 167.92, 168.1; **IR** (KBr) cm⁻¹:

3442, 2925, 1709, 1276, 1125, 1070, 1027, 710; **HR-ESI-MS** m/z 411.1054 (Calcd for $C_{20}H_{20}O_8Na$ $[M + Na]^+$: 411.1050); $[\alpha]_D^{25} +76.0$ ($c = 0.5$, MeOH).

(*R*)-1-((3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-6-Hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl)ethane-1,2-diol (66)⁷³⁾

Compound **60** (520 mg, 2.00 mmol) was dissolved in 60% (v/v) aqueous acetic acid (7.0 mL) and stirred at room temperature for 17 h. The reaction mixture was diluted with toluene and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $CHCl_3/MeOH = 20 / 1$) to afford **66** (435 mg, 99%) as a colorless solid.

Rf: 0.43 ($CHCl_3/MeOH = 9 / 1$); **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3 + CD_3OD$) δ : 1.32 (3H, s), 1.49 (3H, s), 3.68 (1H, dd, $J = 6.0, 12.0$ Hz), 3.80 (1H, dd, $J = 3.5, 12.0$ Hz), 3.94–3.98 (1H, m), 4.03 (1H, dd, $J = 2.5, 7.0$ Hz), 4.30 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 5.94 (1H, d, $J = 3.5$ Hz).

(*R*)-2-Hydroxy-2-((3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl)ethyl Benzoate (67)⁷⁴⁾

To a solution of **66** (220 mg, 1.00 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1.1 mL) and dry pyridine (1.1 mL), benzoyl chloride (115 μ L, 0.990 mmol) was added and stirred at room temperature for 22 h under Ar atmosphere. The reaction mixture was diluted with $CHCl_3$ and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $CHCl_3/MeOH = 20 / 1$) to afford **67** (300 mg, 93%) as a colorless solid.

Rf: 0.50 ($CHCl_3/MeOH = 9 / 1$); **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.33 (3H, s), 1.49 (3H, s), 3.11 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 3.19 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J = 3.0, 6.5$ Hz), 4.39 (1H, ddd, $J = 3.0, 6.0, 9.2$ Hz), 4.44 (1H, t, $J = 3.0$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 6.0, 12.0$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 4.70 (1H, dd, $J = 3.0, 12.0$ Hz), 6.00 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.46 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (1H, tt, $J = 1.5, 8.0$ Hz), 8.07 (2H, dd, $J = 1.5, 8.0$ Hz).

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl Benzoate (68)

Compound **67** (160 mg, 0.49 mmol) was dissolved in 50% (v/v) aqueous trifluoroacetic acid (5.0 mL) and stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was diluted with toluene and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO_2 , $CHCl_3/MeOH = 9 / 1$) to afford **68** (111 mg, 79%, $\alpha/\beta = 1.5 / 1$) as a colorless solid.

Rf: 0.37 ($CHCl_3/MeOH = 5 / 1$); **Mp**: 62–65 °C; **¹H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.17 (1/2.5H, dd, $J = 8.0, 9.0$ Hz, β_2), 3.36–3.45 (5/2.5H, m, $\alpha_2, \alpha_4, \beta_3, \beta_4$), 3.60–3.64 (1/2.5H, m, β_5), 3.71 (1.5/2.5H, t, $J = 9.0$ Hz, α_3), 4.10 (1.5/2.5H, ddd, $J = 2.0, 5.0, 10.0$ Hz, α_5), 4.42 (1/2.5H, dd, $J = 5.5, 12.0$ Hz, β_6), 4.44 (1.5/2.5H, dd, $J = 5.0, 12.0$ Hz, α_6), 4.52 (1/2.5H, d, $J = 8.0$ Hz, β_1), 4.59 (1.5/2.5H, dd, $J = 2.0, 12.0$ Hz, α_6), 4.64 (1/2.5H, dd, $J = 2.0, 12.0$ Hz, β_6), 5.11 (1.5/2.5H, d, $J = 4.0$ Hz, α_1), 7.47

(5/2.5H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.60 (2.5/2.5H, tt, $J = 1.5, 8.0$ Hz), 8.02–8.04 (5/2.5H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 64.59, 64.64, 69.4, 70.1, 70.5, 72.2, 72.8, 73.6, 74.7, 76.3, 92.4, 97.0, 129.0 (2C), 129.4 (2C), 129.89, 129.95, 133.59, 133.63, 166.0 (2C); IR (KBr) cm^{-1} : 3391, 2925, 1709, 1284, 1057, 712; HR-ESI-MS m/z 307.0789 (Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}^+]$: 307.0788); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +53.0$ ($c = 1.0$, MeOH).

Procedure of Biological Assay

The biological assay was conducted as described in the previous section. Each experiment was performed in duplicate and repeated independently.

第3章 実験の部

Reagents

All reactions were carried out under an Ar atmosphere in a round bottom flask containing a stir-bar with a rubber septum except as noted otherwise. Anhydrous pyridine was purchased from FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation (Osaka, Japan) and used without further purification. 2-Picoline was purchased from FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation (Osaka, Japan) and used after distillation. All other reagents were purchased from Tokyo Chemical Industry Co. (Tokyo, Japan), Nacalai Tesque Inc. (Kyoto, Japan), FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, and Aaron Chemicals (USA) and used without further purification. Silica gel (Chromatorex PSQ60B (Fuji Silysia Chemical Ltd., Kasugai, Japan)) was used for with Selekt flush purification system equipped with ELSD evaporation light-scattering detector (Biotage AB (Sweden)).

Analytical Methods

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a JEOL ECZ400S spectrometer (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) instrument. Chemical shifts are reported in ppm relative to the residual protons of deuterated solvents (CD_3CN : 1.93 ppm, CD_3OD : 3.31 ppm, for ^1H , CD_3CN : 1.3 ppm, CD_3OD : 49.0 ppm, dimethyl sulfoxide (DMSO)- d_6 : 39.5 ppm for ^{13}C) or the internal standard tetramethylsilane (dimethyl sulfoxide (DMSO)- d_6 : 0.00 ppm for ^1H). The mass spectra were measured on a Thermo Fisher Scientific LTQ Orbitrap Discovery. Melting points were determined with a Yanaco micro melting point apparatus MP-J3. Yields refer to isolated yields of compounds greater than 95% purity as determined by ^1H NMR analysis. All new products were characterized by ^1H , ^{13}C NMR, and high resolution HRMS. Every proton at the pyranose ring of new compounds was determined by H–H COSY. Known compounds (**68g** and **68j**) were synthesized according to the literature and ^1H NMR spectra are shown in this report.

General procedure of Table 3

α -D-Glucose **11** (0.20 mmol), additives (entries 5–14) and 1,4-dimethoxybenzene were dissolved in solvent. After ultrasound irradiation for 1 min, the suspension was stirred at each temperature for 30 min. Benzoyl chloride was added to the suspension and stirred for 1 h (entries 1–7,14) or 48 h (entries 8–13). A part of the reaction mixture (about 0.1% amount) was diluted with $\text{DMSO}-d_6$ and added 1-2 drops of D_2O . Each product yield was calculated by ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) integral of each ^1H proton of anomeric position of α -anomer (glucose (**11**): 4.96, 6-*O*-Bz (**68**): 4.98, 2-*O*-Bz (**71**): 5.22, 2,6-*O*-diBz (**72**): 5.25 ppm) using 1,4-dimethoxybenzene as an internal standard. The reaction mixture of entry 14 was purified directly by column chromatography (SiO_2 , CHCl_3 100% to $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 4 / 1) to afford **68**.

General procedure: Acylation of 6-position hydroxy group of α -D-glucose (Table 5)

11 (36.0 mg, 0.20 mmol), DABCO, MS4A (200 mg) and 1,4-dimethoxybenzene (13.8 mg, 0.10 mmol) were dissolved in 2-picoline (10 mL). After ultrasound irradiation for 1 min, the suspension was stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min. Acyl chloride was added to the suspension and stirred for each time at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. To monitor each reaction, A small amount of aliquots of the reaction mixture (about 0.1% amount) was diluted with DMSO- d_6 at each time point followed by the addition of 1–2 drops of D_2O . The solution was subjected to ^1H NMR analysis for monitoring of the reaction. The reaction mixture was directly purified by column chromatography (SiO_2 , CHCl_3 100% to $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4 / 1$) to afford 6-acyl glucose **68**.

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl Benzoate (68)

Colorless amorphous (48.1 mg, 85%, $\alpha:\beta = 1:0.7$): According to the general procedure, 2-methylbenzoyl chloride (35 μL , 0.30 mmol) and DABCO (33.6 mg, 0.30 mmol) were used and stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h.

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 2-Methylbenzoate (68a)

Colorless amorphous (37.4 mg, 63%, $\alpha:\beta = 1:0.7$): According to the general procedure, 2-methylbenzoyl chloride (47 μL , 0.36 mmol) and DABCO (40 mg, 0.36 mmol) were used and stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h.

Rf: 0.52 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4 / 1$); **Mp**: hygroscopic; ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ : 2.52 (5.1/5.1H, s), 3.08–3.10 (0.7/1.7H, m, β_2), 3.31–3.36 (3.4/1.7H, m, α_2 , α_4 , β_3 , β_4), 3.54–3.60 (1.7/1.7H, m, α_3 , β_5), 3.95–3.99 (1.0/1.7H, m, α_5), 4.30–4.37 (1.7/1.7H, m, α_6 , β_6), 4.44–4.56 (2.4/1.7H, m, α_6 , β_1 , β_6), 5.04 (1.0/1.7H, br d, $J = 4.0\text{ Hz}$, α_1), 7.25–7.29 (3.4/1.7H, m), 7.41–7.45 (1.7/1.7H, br t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 7.85 (1.7/1.7H, br d, $J = 7.2\text{ Hz}$); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN) δ : 21.8 (2C), 65.0 (2C), 70.3, 71.1, 71.3, 73.1, 74.2, 74.7, 75.5, 77.1, 93.2, 97.5, 126.8 (2C), 130.77, 130.82, 131.3 (2C), 132.6 (2C), 133.1 (2C), 140.68, 140.72, 168.70, 168.74; **HR-ESI-MS** m/z 321.0945 (Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 321.0945).

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 3-Methylbenzoate (68b)

Colorless amorphous (49.7 mg, 83%, $\alpha:\beta = 1:0.9$): According to the general procedure, 3-methylbenzoyl chloride (40 μL , 0.26 mmol) and DABCO (31.4 mg, 0.26 mmol) were used and stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h.

Rf: 0.53 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4 / 1$); **Mp**: hygroscopic; ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ : 2.37 (5.7/5.7H, s), 3.10–3.12 (0.9/1.9H, m, β_2), 3.32–3.39 (3.8/1.9H, m, α_2 , α_4 , β_3 , β_4), 3.53–3.61 (1.9/1.9H, m, α_3 , β_5), 3.95–3.40 (1.0/1.9H, m, α_5), 4.32–4.38 (1.9/1.9H, m, α_6 , β_6), 4.45–4.56 (2.8/1.9H, m, α_6 , β_1 , β_6), 5.05 (1.0/1.9H, br s, α_1), 7.34–7.38 (1.9/1.9H, m), 7.42–7.43 (1.9/1.9H, m), 7.79–7.82 (3.8/1.9H,

m); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN) δ : 21.3 (2C), 65.1 (2C), 70.4, 71.0, 71.2, 73.1, 74.2, 74.7, 75.5, 77.1, 93.3, 97.5, 127.5 (2C), 129.5 (2C), 130.8 (2C), 131.01, 131.04, 134.9 (2C), 139.6 (2C), 167.7 (2C); **HR-ESI-MS** m/z 321.0943 (Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}^+]$: 321.0945).

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 4-Methylbenzoate (68c)

Colorless amorphous (47.6 mg, 80%, α : β = 1:0.8): According to the general procedure, 4-methylbenzoyl chloride (40 μL , 0.30 mmol) and DABCO (33.6 mg, 0.30 mmol) were used and stirred at -70°C for 1 h.

Rf: 0.45 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 4 / 1); **Mp**: hygroscopic; ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ : 2.38 (5.4/5.4H, s), 3.07 (0.8/1.8H, dd, J = 8.0, 8.4 Hz, β 2), 3.29–3.40 (3.6/1.8H, m, α 2, α 4, β 3, β 4), 3.52–3.55 (0.8/1.8H, m, β 5), 3.56 (1.0/1.8H, t, J = 8.6 Hz, α 3), 3.96 (1.0/1.8H, ddd, J = 2.4, 4.8, 10.0 Hz, α 5), 4.34 (0.8/1.8H, dd, J = 4.8, 12.0 Hz, β 6), 4.36 (1.0/1.8H, dd, J = 4.8, 12.0 Hz, α 6), 4.44 (0.8/1.8H, d, J = 8.0 Hz, β 1), 4.48 (1.0/1.8H, dd, J = 2.4, 12.0 Hz, α 6), 4.53 (0.8/1.8H, dd, J = 2.4, 12.0 Hz, β 1), 5.04 (1.0/1.8H, d, J = 3.6 Hz, α 1), 7.30 (3.6/1.8H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.90 (3.6/1.8H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN) δ : 21.6 (2C), 64.9 (2C), 70.4, 71.0, 71.2, 73.2, 74.4, 74.8, 75.6, 77.2, 93.3, 97.6, 128.38, 128.41, 130.2 (4C), 130.5 (4C), 145.1, 145.2, 167.5 (2C); **HR-ESI-MS** m/z 321.0946 (Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}^+]$: 321.0945).

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl (1,1'-Biphenyl)-4-carboxylate (68d)

Colorless solid (45.7 mg, 63%, α : β = 0.6:1): According to the general procedure, 4-phenylbenzoyl chloride (113 mg, 0.52 mmol) and DABCO (58.3 mg, 0.52 mmol) were used and stirred at -70°C for 1 h.

Rf: 0.43 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 4 / 1); **Mp**: 150–153 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ : 3.08 (1.0/1.6H, dd, J = 8.0, 8.4 Hz, β 2), 3.30–3.41 (3.2/1.6H, m, α 2, α 4, β 3, β 4), 3.54–3.59 (1.6/1.6H, m, β 5, α 3), 3.99 (0.6/1.6H, ddd, J = 2.0, 5.2, 10.0 Hz, α 5), 4.39 (1.0/1.6H, dd, J = 6.0, 12.0 Hz, β 6), 4.41 (0.6/1.6H, dd, J = 5.2, 12.0 Hz, α 6), 4.46 (1.0/1.6H, d, J = 7.6 Hz, β 1), 4.53 (0.6/1.6H, dd, J = 2.0, 12.0 Hz, α 6), 4.58 (1.0/1.6H, dd, J = 2.0, 12.0 Hz, β 1), 5.06 (0.6/1.6H, d, J = 3.6 Hz, α 1), 7.39–7.43 (1.6/1.6H, m), 7.46–7.50 (3.2/1.6H, m), 7.68–7.70 (3.2/1.6H, m), 7.74–7.77 (3.2/1.6H, m), 8.07–8.10 (3.2/1.6H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN) δ : 65.1 (2C), 70.5, 71.0, 71.3, 73.2, 74.5, 74.8, 75.7, 77.2, 93.3, 97.7, 128.1 (4C), 128.2 (4C), 129.3 (4C), 130.1 (4C), 131.0 (4C), 140.6 (2C), 146.4 (2C), 167.1 (2C); **HR-ESI-MS** m/z 383.1101 (Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}^+]$: 383.1101).

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 1-Naphthoate (68e)

Colorless amorphous (44.1 mg, 66%, $\alpha:\beta = 1:0.8$): According to the general procedure, 1-naphthoyl chloride (45 μ L, 0.30 mmol) and DABCO (33.6 mg, 0.30 mmol) were used and stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h.

Rf: 0.50 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4/1$); **Mp:** hygroscopic; **^1H NMR** (400 MHz, CD_3CN) δ : 3.07 (0.8/1.8H, t, $J = 8.0$ Hz, β_2), 3.33–3.43 (3.6/1.8H, m, α_2 , α_4 , β_3 , β_4), 3.58–3.65 (1.8/1.8H, m, β_5 , α_3), 4.04 (1.0/1.8H, ddd, $J = 2.4, 5.2, 10.0$ Hz, α_5), 4.43–4.50 (2.6/1.8H, m, α_6 , β_1 , β_6), 4.62 (1.0/1.8H, dd, $J = 2.4, 12.0$ Hz, α_6), 4.67 (0.8/1.8H, dd, $J = 2.4, 12.0$ Hz, β_6), 5.08 (1.0/1.8H, d, $J = 3.6$ Hz, α_1), 7.53–7.58 (3.6/1.8H, m), 7.61–7.65 (1.8/1.8H, m), 7.96 (1.8/1.8H, br d, $J = 7.6$ Hz), 8.10 (1.8/1.8H, br d, $J = 7.6$ Hz), 8.17 (1.8/1.8H, ddd, $J = 1.6, 2.4, 7.6$ Hz), 8.79 (1.8/1.8H, dd, $J = 0.8, 7.6$ Hz); **^{13}C NMR** (100 MHz, CD_3CN) δ : 65.3 (2C), 70.4, 71.2, 71.4, 73.2, 74.3, 74.7, 75.6, 77.2, 93.3, 97.6, 125.8 (2C), 126.5 (2C), 127.4 (2C), 128.3 (2C), 128.8 (2C), 129.6 (2C), 131.2 (2C), 131.9 (2C), 134.31, 134.34, 134.8 (2C), 168.5, 168.6; **HR-ESI-MS** m/z 357.0946 (Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 357.0945).

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 2-Naphthoate (68f)

Colorless amorphous (50.0 mg, 75%, $\alpha:\beta = 1:0.9$): According to the general procedure, 2-naphthoyl chloride (57.1 mg, 0.30 mmol) and DABCO (33.6 mg, 0.30 mmol) were used and stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h.

Rf: 0.48 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4/1$); **Mp:** 128–130 $^{\circ}\text{C}$; **^1H NMR** (400 MHz, CD_3CN) δ : 3.11 (0.9/1.9H, dd, $J = 8.0, 9.2$ Hz, β_2), 3.32–3.45 (3.8/1.9H, m, α_2 , α_4 , β_3 , β_4), 3.58–3.62 (0.9/1.9H, m, β_5), 3.59 (1.0/1.9H, t, $J = 9.6$ Hz, α_3), 4.02 (1.0/1.9H, ddd, $J = 2.4, 4.8, 9.6$ Hz, α_5), 4.43 (0.9/1.9H, dd, $J = 10.0, 12.0$ Hz, β_6), 4.45 (1.0/1.9H, dd, $J = 9.6, 12.0$ Hz, α_6), 4.47 (0.9/1.9H, d, $J = 8.0$ Hz, β_1), 4.57 (1.0/1.9H, dd, $J = 2.4, 12.0$ Hz, α_6), 4.62 (0.9/1.9H, dd, $J = 2.4, 12.0$ Hz, β_6), 5.07 (1.0/1.9H, d, $J = 4.0$ Hz, α_1), 7.57–7.66 (3.8/1.9H, m), 7.94–7.98 (3.8/1.9H, m), 8.02–8.06 (3.8/1.9H, m), 8.63 (1.9/1.9H, br s); **^{13}C NMR** (100 MHz, CD_3CN) δ : 65.3, 70.5, 71.0, 71.2, 73.2, 74.4, 74.8, 75.6, 77.2, 93.3, 97.7, 126.0 (2C), 127.9 (2C), 128.46, 128.50, 128.7 (2C), 129.3 (2C), 129.5 (2C), 130.3 (2C), 131.81, 131.83, 133.5 (2C), 136.5 (2C), 167.6 (2C); **HR-ESI-MS** m/z 357.0946 (Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 357.0945).

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl Acetate (68g)⁹⁹⁾

Pale yellow oil (29.8 mg, 67%, $\alpha:\beta = 1:0.7$): According to the general procedure, acetyl chloride (17 μ L, 0.24 mmol) was used and stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.01 (2.1/1.7H, s, β -Me), 2.02 (3.0/1.7H, s, α -Me), 2.88–2.94 (0.7/1.7H, m), 3.02–3.08 (1.7/1.7H, m), 3.11–3.17 (1.7/1.7H, m), 3.31–3.36 (0.7/1.7H, m), 3.39–3.47 (1.0/1.7H, m), 3.76–3.80 (1.0/1.7H, m), 3.96–4.03 (1.7/1.7H, m), 4.22–4.32 (2.4/1.7H, m), 4.91 (1.0/1.7H, d, $J = 3.6$ Hz).

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl Isobutyrate (68h)

Clear oil (36.0 mg, 72%, $\alpha:\beta = 1:0.8$): According to the general procedure, isobutyryl chloride (30 μL , 0.28 mmol) and DABCO (31.4 mg, 0.28 mmol) were used and stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 h.

Rf: 0.47 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4 / 1$); **Mp:** hygroscopic; **^1H NMR** (400 MHz, CD_3CN) δ : 1.10–1.13 (10.8/10.8H, m), 2.50–2.59 (1.8/1.8H, m), 3.04 (0.8/1.8H, t, $J = 7.6\text{ Hz}$, β_2), 3.20–3.31 (3.6/1.8H, m, α_2 , α_4 , β_3 , β_4), 3.39–3.43 (0.8/1.8H, m, β_5), 3.53 (1.0/1.8H, br t, $J = 9.6\text{ Hz}$, α_3), 3.81–3.84 (1.0/1.9H, m, α_5), 4.10 (0.8/1.8H, dd, $J = 6.0, 12.0\text{ Hz}$, β_6), 4.13 (1.0/1.8H, dd, $J = 6.0, 12.0\text{ Hz}$, α_6), 4.25 (1.0/1.8H, br d, $J = 12.0\text{ Hz}$, α_6), 4.30 (0.8/1.8H, br d, $J = 12.0\text{ Hz}$, β_6), 4.40 (0.8/1.8H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$, β_1), 5.01 (1.0/1.8H, d, $J = 3.6\text{ Hz}$, α_1); **^{13}C NMR** (100 MHz, CD_3CN) δ : 19.3 (4C), 34.7 (2C), 64.3, 64.4, 70.4, 70.9, 71.1, 73.0, 74.2, 74.7, 75.5, 77.1, 93.2, 97.5, 178.3, 178.4; **HR-ESI-MS** m/z 273.0943 (Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 273.0945).

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl Pivalate (68i)

Colorless solid (41.3 mg, 78%, $\alpha:\beta = 1:0.8$): According to the general procedure, pivaloyl chloride (41 μL , 0.34 mmol) was used and stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 24 h.

Rf: 0.50 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4 / 1$); **Mp:** 143–146 $^{\circ}\text{C}$; **^1H NMR** (400 MHz, CD_3CN) Only α -anomer was attributed. δ : 1.15 (9H, s), 3.21–3.28 (2H, m), 3.52 (1H, t, $J = 9.2\text{ Hz}$), 3.80–3.84 (1H, m), 4.13 (1H, dd, $J = 4.4, 11.6\text{ Hz}$), 4.25 (1H, d, $J = 11.6\text{ Hz}$), 5.00 (1H, br d, $J = 2.8\text{ Hz}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, CD_3CN) Only α -anomer was attributed. δ : 27.4 (3C), 39.5, 64.2, 70.4, 71.1, 73.1, 74.3, 93.2, 179.5; **HR-ESI-MS** m/z 287.1100 (Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 287.1101).

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl Palmitate (68j)⁹⁹

Colorless solid (36.4 mg, 44%, $\alpha:\beta = 10:0.3$): According to the general procedure, palmitoyl chloride (182 μL , 0.34 mmol, 0.34 M 2-picoline solution) was used and stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 24 h.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Only α -anomer was attributed. δ : 0.86 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.21–1.28 (16H, m), 1.49–1.53 (2H, m), 2.27 (2H, br t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 3.06 (1H, br t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 3.13–3.16 (1H, m), 3.44 (1H, t, $J = 8.8\text{ Hz}$), 3.77–3.79 (1H, m), 4.01 (1H, dd, $J = 6.0, 11.2\text{ Hz}$), 4.25–4.32 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J = 3.6\text{ Hz}$).

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl Cyclohexanecarboxylate (68k)

Colorless solid (32.4 mg, 56%, $\alpha:\beta = 1:0.7$): According to the general procedure, cyclohexanecarbonyl chloride (54 μL , 0.40 mmol) and DABCO (44.8 mg, 0.40 mmol) were used and stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 24 h.

Rf: 0.52 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4 / 1$); **Mp:** 133–136 $^{\circ}\text{C}$; **^1H NMR** (400 MHz, CD_3CN) δ : 1.18–1.41 (8.5/1.7H, m), 1.58–1.61 (1.7/1.7H, m), 1.68–1.70 (3.4/1.7H, m), 1.83–1.86 (3.4/1.7H, m), 2.28–2.34

(1.7/1.7H, m), 3.03 (0.7/1.7H, t, $J = 8.4$ Hz, β_2), 3.19–3.28 (3.4/1.7H, m, α_2 , α_4 , β_3 , β_4), 3.38–3.41 (0.7/1.7H, m, β_5), 3.52 (1.0/1.7H, t, $J = 9.2$ Hz, α_3), 3.79–3.83 (1.0/1.7H, m, α_5), 4.10 (0.7/1.7H, dd, $J = 5.2$, 12.0 Hz, β_6), 4.13 (1.0/1.7H, dd, $J = 4.8$, 12.0 Hz, α_6), 4.24 (1.0/1.7H, d, $J = 12.0$ Hz, α_6), 4.28 (1.0/1.7H, d, $J = 12.0$ Hz, β_6), 4.39 (0.7/1.7H, d, $J = 7.6$ Hz, β_1), 5.00 (1.0/1.7H, br s, α_1); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN) δ : 26.1 (4C), 26.5 (4C), 29.77, 29.81, 43.8 (2C), 64.1, 64.2, 70.4, 70.9, 71.1, 73.1, 74.2, 74.7, 75.5, 77.1, 93.2, 97.5, 177.1 (2C); **HR-ESI-MS** m/z 313.1257 (Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 313.1258).

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 4-Methoxybenzoate (68l)

Colorless solid (53.3 mg, 85%, $\alpha:\beta = 1:0.8$): According to the general procedure, 4-methoxybenzoyl chloride (102 mg, 0.60 mmol, 0.60 M 2-picoline solution) and DABCO (67.3 mg, 0.60 mmol) were used and stirred at -70 °C for 1 h.

Rf: 0.37 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4 / 1$); **Mp**: 68–70 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 3.16 (0.8/1.8H, t, $J = 9.2$ Hz, β_2), 3.37–3.42 (3.6/1.8H, m, α_2 , α_4 , β_3 , β_4), 3.58–3.62 (0.8/1.8H, m, β_5), 3.70 (1.0/1.8H, t, $J = 9.2$ Hz, α_3), 3.86 (5.4H, s), 4.08 (1.0/1.8H, ddd, $J = 2.4$, 5.6, 10.0 Hz, α_5), 4.38 (0.8/1.8H, dd, $J = 6.0$, 12.0 Hz, β_6), 4.41 (1.0/1.8H, dd, $J = 5.6$, 12.0 Hz, α_6), 4.51 (0.8/1.8H, d, $J = 7.6$ Hz, β_1), 4.55 (1.0/1.8H, d, $J = 2.4$, 12.0 Hz, α_6), 4.28 (0.8/1.8H, d, $J = 2.0$, 12.0 Hz, β_6), 5.10 (1.0/1.8H, d, $J = 3.6$ Hz, α_1), 6.98 (3.6/1.8H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.98 (3.6/1.8H, d, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) 55.5 (2C), 64.2 (2C), 69.3, 70.2, 70.6, 72.3, 72.9, 73.6, 74.8, 76.4, 92.4, 97.0, 114.0 (4C), 122.0, 122.1, 131.3 (4C), 163.1, 163.2, 165.4 (2C); **HR-ESI-MS** m/z 337.0894 (Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_8\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 337.0894).

**((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl
Trimethoxybenzoate (68m)**

3,4,5-

Colorless solid (57.6 mg, 77%, $\alpha:\beta = 0.4:1$): According to the general procedure, 3,4,5-trimethoxybenzoyl chloride (138.4 mg, 0.60 mmol) and DABCO (67.2 mg, 0.60 mmol) were used and stirred at -70 °C for 1 h.

Rf: 0.37 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4 / 1$); **Mp**: 159–162 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ : 3.06–3.10 (1.0/1.4H, m, β_2), 3.30–3.37 (2.8/1.4H, m, α_2 , α_4 , β_3 , β_4), 3.54–3.60 (1.4/1.4H, m, α_3 , β_5), 3.77 (4.2/1.4H, s), 3.84 (8.4/1.4H, s), 3.97 (0.4/1.4H, ddd, $J = 2.0$, 4.2, 10.0 Hz, α_5), 4.34 (1.0/1.4H, dd, $J = 10.0$, 12.0 Hz, β_6), 4.36 (0.4/1.4H, dd, $J = 4.8$, 12.0 Hz, α_6), 4.45 (1.0/1.4H, d, $J = 7.6$ Hz, β_1), 4.51 (0.4/1.4H, dd, $J = 2.4$, 12.0 Hz, α_6), 4.56 (1.0/1.4H, dd, $J = 2.4$, 12.0 Hz, β_6), 5.04 (0.4/1.4H, d, $J = 3.6$ Hz, α_1), 7.29 (0.8/1.4H, s), 7.30 (2.0/1.4H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN) δ : 56.0 (4C), 60.1 (2C), 64.4 (2C), 69.5, 70.2, 70.4, 72.2, 73.3, 73.8, 74.6, 76.2, 92.3, 96.6, 106.92 (2C), 106.95 (2C), 125.3, 125.4, 142.2, 142.3, 153.2 (4C), 166.2 (2C); **HR-ESI-MS** m/z 397.1106 (Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_{10}\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 397.1105).

Methyl (((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl) Terephthalate (68n)

Colorless solid (56.3 mg, 82%, $\alpha:\beta = 1:0.8$): According to the general procedure, methyl 4-(chlorocarbonyl)benzoate (67.6 mg, 0.34 mmol) and DABCO (40.4 mg, 0.36 mmol) were used and stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h.

Rf: 0.30 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4 / 1$); **Mp:** 142–144 $^{\circ}\text{C}$; **^1H NMR** (400 MHz, CD_3CN) δ : 3.10–3.12 (1.0/1.8H, m, β_2), 3.32–3.40 (3.6/1.8H, m, α_2 , α_4 , β_3 , β_4), 3.55–3.60 (0.8/1.8H, m, β_5), 3.59 (1.0/1.8H, t, $J = 9.6\text{ Hz}$, α_3), 3.88 (5.4/1.8H, s), 3.99 (1.0/1.8H, ddd, $J = 2.0, 4.8, 10.0\text{ Hz}$, α_5), 4.38 (0.8/1.8H, dd, $J = 9.6, 12.0\text{ Hz}$, β_6), 4.36 (1.0/1.8H, dd, $J = 4.8, 12.0\text{ Hz}$, α_6), 4.46 (0.8/1.8H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$, β_1), 4.54 (1.0/1.8H, dd, $J = 2.0, 12.0\text{ Hz}$, α_6), 4.58 (0.8/1.8H, dd, $J = 2.0, 12.0\text{ Hz}$, β_6), 5.04 (1.0/1.8H, d, $J = 3.6\text{ Hz}$, α_1), 8.04–8.10 (7.2/1.8H, m); **^{13}C NMR** (100 MHz, CD_3CN) δ : 53.2 (2C), 65.5 (2C), 70.3, 71.0, 71.1, 73.1, 74.2, 74.6, 75.5, 77.1, 93.3, 97.5, 130.4 (4C), 130.6 (4C), 135.0 (2C), 135.1 (2C), 166.8 (2C), 167.3 (2C); **HR-ESI-MS** m/z 365.0842 (Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_9\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 365.0843).

(((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 4-(Trifluoromethyl)benzoate (68o)

Colorless solid (60.0 mg, 85%, $\alpha:\beta = 1:0.3$): According to the general procedure, 4-trifluoromethylbenzoyl chloride (44 μL , 0.30 mmol) and DABCO (33.6 mg, 0.30 mmol) were used and stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h.

Rf: 0.52 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4 / 1$); **Mp:** 149–151 $^{\circ}\text{C}$; **^1H NMR** (400 MHz, CD_3CN) δ : 3.08 (0.3/1.3H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$, β_2), 3.31–3.39 (2.6/1.3H, m, α_2 , α_4 , β_3 , β_4), 3.55–3.59 (1.3/1.3H, m, α_3 , β_5), 3.99 (1.0/1.8H, dd, $J = 4.8, 10.0\text{ Hz}$, α_5), 4.37–4.46 (1.6/1.3H, m, α_6 , β_1 , β_6), 4.54 (1.0/1.3H, d, $J = 12.0\text{ Hz}$, α_6), 4.59 (0.3/1.3H, d, $J = 12.0\text{ Hz}$, β_6), 5.04 (1.0/1.8H, d, $J = 3.6\text{ Hz}$, α_1), 7.79 (2.6/1.3H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.16 (2.6/1.3H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$); **^{13}C NMR** (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) Only α -anomer was attributed. δ : 65.1, 69.1, 70.5, 72.2, 72.8, 92.4, 125.8, 125.9, 130.0 (4C), 133.5, 164.6; **HR-ESI-MS** m/z 375.0663 (Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{F}_3\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 375.0662).

(((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 3,5-Bis(trifluoromethyl)benzoate (68p)

Colorless solid (72.1 mg, 86%, $\alpha:\beta = 1:0.9$): According to the general procedure, 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoyl chloride (54 μL , 0.30 mmol) and DABCO (33.6 mg, 0.30 mmol) were used and stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h.

Rf: 0.53 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4 / 1$); **Mp:** 81–84 $^{\circ}\text{C}$; **^1H NMR** (400 MHz, CD_3CN) δ : 3.07–3.12 (0.9/1.9H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$, β_2), 3.31–3.36 (3.8/1.9H, m, α_2 , α_4 , β_3 , β_4), 3.59 (1.0/1.9H, t, $J = 9.6\text{ Hz}$, α_3), 3.59–3.63 (0.9/1.9H, m, β_5), 3.99–4.04 (1.0/1.9H, m, α_5), 4.41–4.46 (1.9/1.9H, m, α_6 , β_6), 4.46 (0.9/1.9H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$, β_1), 4.60 (1.0/1.9H, br d, $J = 12.0\text{ Hz}$, α_6), 4.64 (0.9/1.9H, br d, $J = 12.0\text{ Hz}$,

β 6), 5.05 (1.0/1.9H, d, J = 3.6 Hz, α 1), 8.23 (1.9/1.9H, s), 8.49 (3.8/1.9H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 65.9, 66.0, 69.5, 70.5, 70.8, 72.5, 73.1, 73.7, 75.0, 76.5, 92.7, 97.2, 123.3 (4C, q, J = 272.1 Hz), 127.4 (2C), 130.0 (4C), 131.6 (4C, q, J = 33.5 Hz), 132.8 (2C), 164.0 (2C); **HR-ESI-MS** m/z 443.0537 (Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{F}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 443.0536).

((2R,3S,4S,5R)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl 2-Fluorobenzoate (68q)

Colorless amorphous (52.5 mg, 87%, α : β = 1:0.9): According to the general procedure, 2-fluorobenzoyl chloride (31 μL , 0.28 mmol) and DABCO (31.4 mg, 0.28 mmol) were used and stirred at -70°C for 1 h.

Rf: 0.47 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 4 / 1); **Mp**: hygroscopic; ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ : 3.07 (0.9/1.9H, dd, J = 8.0, 9.2 Hz, β 2), 3.29–3.40 (3.8/1.9H, m, α 2, α 4, β 3, β 4), 3.51–3.58 (0.9/1.9H, m, β 5), 3.57 (1.0/1.9H, t, J = 9.2 Hz, α 3), 3.96 (1.0/1.9H, ddd, J = 1.6, 4.8, 9.6 Hz, α 5), 4.37 (0.9/1.9H, dd, J = 5.6, 12.0 Hz, β 6), 4.40 (1.0/1.9H, dd, J = 4.8, 12.0 Hz, α 6), 4.44 (0.9/1.9H, d, J = 8.0 Hz, β 1), 4.51 (1.0/1.9H, dd, J = 1.6, 12.0 Hz, α 6), 4.56 (0.9/1.9H, dd, J = 2.0, 12.0 Hz, β 6), 5.04 (1.0/1.9H, d, J = 3.6 Hz, α 1), 7.21 (1.9/1.9H, dd, J = 8.0, 9.6 Hz), 7.27 (1.9/1.9H, t, J = 8.0 Hz), 7.58–7.63 (1.9/1.9H, ttd, J = 2.0, 8.0, 9.6 Hz), 7.91 (1.9/1.9H, tt, J = 2.0, 8.0 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 64.8, 64.9, 69.3, 70.1, 70.5, 72.2, 72.8, 73.5, 74.7, 76.4, 92.4, 97.0, 117.2 (2C, d, J = 21.0 Hz), 118.46 (d, J = 9.6 Hz), 118.51 (d, J = 9.6 Hz), 124.9 (2C, d, J = 3.8 Hz), 131.9 (2C), 135.46 (d, J = 8.6 Hz), 135.51 (d, J = 8.6 Hz), 161.1 (2C, d, J = 256.8 Hz), 163.66, 163.68; **HR-ESI-MS** m/z 325.0695 (Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{FNa}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 325.0694).

((2R,3S,4S,5R)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)methyl 4-Fluorobenzoate (68r)

Colorless amorphous (50.2 mg, 83%, α : β = 1:0.8): According to the general procedure, 4-fluorobenzoyl chloride (36 μL , 0.30 mmol) and DABCO (33.6 mg, 0.30 mmol) were used and stirred at -70°C for 1 h.

Rf: 0.43 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 4 / 1); **Mp**: hygroscopic; ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ : 3.08 (0.8/1.8H, dd, J = 7.6, 9.2 Hz, β 2), 3.30–3.40 (3.6/1.8H, m, α 2, α 4, β 3, β 4), 3.53–3.57 (0.8/1.8H, m, β 5), 3.57 (1.0/1.8H, t, J = 9.2 Hz, α 3), 3.97 (1.0/1.8H, ddd, J = 2.0, 4.8, 10.0 Hz, α 5), 4.35 (0.8/1.8H, dd, J = 5.6, 12.0 Hz, β 6), 4.37 (1.0/1.8H, dd, J = 4.8, 12.0 Hz, α 6), 4.44 (0.8/1.8H, d, J = 7.6 Hz, β 1), 4.50 (1.0/1.8H, dd, J = 2.0, 12.0 Hz, α 6), 4.55 (0.8/1.8H, dd, J = 2.0, 12.0 Hz, β 6), 5.04 (1.0/1.8H, d, J = 3.6 Hz, α 1), 7.21 (3.6/1.8H, dt, J = 1.6, 8.8 Hz), 8.04–8.08 (3.6/1.8H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN) δ : 65.2 (2C), 70.4, 71.0, 71.2, 73.1, 74.3, 74.7, 75.6, 77.2, 93.3, 97.6, 116.6 (4C, d, J = 23.0 Hz), 127.6 (2C), 133.2 (4C, d, J = 9.5 Hz), 166.5 (2C), 166.7 (2C, d, J = 250.1 Hz); **HR-ESI-MS** m/z 325.0694 (Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{FNa}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 325.0694).

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 4-Chlorobenzoate (68s)

Colorless solid (46.2 mg, 73%, $\alpha:\beta = 1:0.9$): According to the general procedure, 4-chlorobenzoyl chloride (33 μ L, 0.26 mmol) and DABCO (31.4 mg, 0.28 mmol) were used and stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h.

Rf: 0.50 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4 / 1$); **Mp:** 63–65 $^{\circ}\text{C}$; **^1H NMR** (400 MHz, CD_3CN) δ : 3.09 (0.9/1.9H, t, $J = 8.0$ Hz, β_2), 3.31–3.38 (3.8/1.9H, m, α_2 , α_4 , β_3 , β_4), 3.54–3.60 (1.9/1.9H, m, α_3 , β_5), 3.95–3.99 (1.0/1.9H, m, α_5), 4.33–4.40 (1.9/1.9H, m, α_6 , β_6), 4.45 (0.9/1.9H, d, $J = 8.0$ Hz, β_1), 4.51 (1.0/1.9H, d, $J = 12.0$ Hz, α_6), 4.56 (0.9/1.9H, d, $J = 12.0$ Hz, β_6), 5.04 (1.0/1.9H, d, $J = 3.6$ Hz, α_1), 7.49 (3.6/1.8H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.97 (3.6/1.8H, d, $J = 8.4$ Hz); **^{13}C NMR** (100 MHz, CD_3CN) δ : 65.3 (2C), 70.3, 71.0, 71.1, 73.1, 74.3, 74.6, 75.5, 77.1, 93.3, 97.6, 129.8 (4C), 132.1 (4C), 132.2 (2C), 139.9 (2C), 166.7 (2C); **HR-ESI-MS** m/z 341.0401 (Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{ClNa}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 341.0399).

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl 4-Bromobenzoate (68t)

Colorless solid (62.2 mg, 86%, $\alpha:\beta = 1:0.7$): According to the general procedure, 4-bromobenzoyl chloride (65.8 mg, 0.30 mmol) and DABCO (33.6 mg, 0.30 mmol) were used and stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h.

Rf: 0.47 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4 / 1$); **Mp:** 56–59 $^{\circ}\text{C}$; **^1H NMR** (400 MHz, CD_3CN) δ : 3.08 (0.7/1.7H, t, $J = 8.0$ Hz, β_2), 3.30–3.38 (3.6/1.8H, m, α_2 , α_4 , β_3 , β_4), 3.53–3.56 (0.7/1.7H, m, β_5), 3.57 (1.0/1.7H, t, $J = 9.6$ Hz, α_3), 3.97 (1.0/1.7H, ddd, $J = 2.0, 5.2, 10.0$ Hz, α_5), 4.35 (0.7/1.7H, dd, $J = 5.6, 12.0$ Hz, β_6), 4.37 (1.0/1.8H, dd, $J = 5.2, 12.0$ Hz, α_6), 4.45 (0.7/1.7H, d, $J = 7.6$ Hz, β_1), 4.50 (1.0/1.7H, dd, $J = 2.0, 12.0$ Hz, α_6), 4.55 (0.7/1.7H, dd, $J = 2.0, 12.0$ Hz, β_6), 5.04 (1.0/1.7H, d, $J = 4.0$ Hz, α_1), 7.65 (3.4/1.7H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 7.90 (3.4/1.7H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz); **^{13}C NMR** (100 MHz, CD_3CN) δ : 65.3 (2C), 70.3, 71.0, 71.1, 73.1, 74.3, 74.6, 75.6, 77.1, 93.3, 97.6, 128.59, 128.61, 130.26, 130.28, 132.2 (4C), 132.8 (4C), 166.8 (2C); **HR-ESI-MS** m/z 384.9896 (Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{BrNa}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 384.9893).

**((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl
Hydrochloride (68u)**

Nicotinate

Colorless amorphous (22.1 mg, 34%, $\alpha:\beta = 1:1$): According to the general procedure, nicotinoyl chloride hydrochloride (53.0 mg, 0.30 mmol) and DABCO (33.6 mg, 0.30 mmol) were used and stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 24 h.

Rf: 0.33 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH} = 4 / 1$); **Mp:** hygroscopic; **^1H NMR** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.97 (1.0/2.0H, t, $J = 8.4$ Hz, β_2), 3.19–3.27 (4.0/2.0H, m, α_2 , α_4 , β_3 , β_4), 3.49 (1.0/2.0H, t, $J = 9.2$ Hz, α_3), 3.50–3.54 (1.0/2.0H, m, β_5), 3.94 (1.0/2.0H, ddd, $J = 2.0, 5.6, 10.0$ Hz, α_5), 4.36 (1.0/2.0H, dd, $J = 5.6, 12.0$ Hz, β_6), 4.37 (1.0/2.0H, d, $J = 7.6$ Hz, β_1), 4.38 (1.0/2.0H, dd, $J = 5.6, 12.0$ Hz, α_6), 4.55 (1.0/2.0H, dd, $J = 2.0, 12.0$ Hz, α_6), 4.58 (1.0/2.0H, dd, $J = 2.0, 12.0$ Hz, β_6), 4.95 (1.0/2.0H, d, $J =$

3.6 Hz, α 1), 7.64 (2.0/2.0H, t, J = 6.0 Hz), 8.34 (2.0/2.0H, dd, J = 2.0, 8.0 Hz), 8.34 (2.0/2.0H, br d, J = 2.0 Hz), 9.11 (2.0/2.0H, br s); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 65.07, 65.13, 69.4, 70.3, 70.6, 72.4, 73.0, 73.6, 74.9, 76.5, 92.6, 97.2, 124.6 (2C), 126.3 (2C), 137.8 (2C), 150.0 (2C), 153.7 (2C), 165.0 (2C); **HR-ESI-MS** m/z 286.0921 (Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{N}$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 286.0921).

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl Thiophene-2-carboxylate (68v)

Colorless amorphous (42.8 mg, 74%, α : β = 1:1): According to the general procedure, 2-thenoyl chloride hydrochloride (32 μL , 0.26 mmol) and DABCO (29.1 mg, 0.26 mmol) were used and stirred at -70°C for 1 h.

Rf: 0.40 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 4 / 1); **Mp**: hygroscopic; ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ : 3.07 (1.0/2.0H, t, J = 8.0, 9.2 Hz, β 2), 3.29–3.36 (4.0/2.0H, m, α 2, α 4, β 3, β 4), 3.50–3.53 (1.0/2.0H, m, β 5), 3.56 (1.0/2.0H, t, J = 9.2 Hz, α 3), 3.94 (1.0/2.0H, ddd, J = 2.4, 5.6, 10.0 Hz, α 5), 4.33 (1.0/2.0H, dd, J = 5.6, 12.0 Hz, β 6), 4.35 (1.0/2.0H, dd, J = 5.6, 12.0 Hz, α 6), 4.44 (1.0/2.0H, d, J = 8.0 Hz, β 1), 4.49 (1.0/2.0H, dd, J = 2.4, 12.0 Hz, α 6), 4.54 (1.0/2.0H, dd, J = 2.0, 12.0 Hz, β 6), 5.04 (1.0/2.0H, d, J = 3.6 Hz, α 1), 7.13 (1.0/2.0H, dd, J = 1.6, 3.2 Hz), 7.14 (1.0/2.0H, dd, J = 1.6, 3.2 Hz), 7.70 (1.0/2.0H, t, J = 1.6 Hz), 7.71 (1.0/2.0H, t, J = 1.6 Hz), 7.78 (1.0/2.0H, dd, J = 0.8, 3.2 Hz), 7.79 (1.0/2.0H, dd, J = 0.8, 3.2 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN) δ : 65.2 (2C), 70.4, 71.0, 71.1, 73.1, 74.3, 74.7, 75.6, 77.1, 93.3, 97.6, 129.19 (2C), 134.3 (2C), 134.4, 134.7 (2C), 134.8, 163.1, 163.2; **HR-ESI-MS** m/z 313.0354 (Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{SNa}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 313.0352).

((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3,4,5,6-Tetrahydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl Cinnamate (68w)

Colorless solid (37.0 mg, 60%, α : β = 1:0.8): According to the general procedure, cinnamoyl chloride (50.0 mg, 0.30 mmol) was used and stirred at -70°C for 24 h.

Rf: 0.47 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 4 / 1); **Mp**: 124–126 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ : 3.05–3.10 (0.8/1.8H, m, β 2), 3.28–3.35 (3.6/1.8H, m, α 2, α 4, β 3, β 4), 3.47–3.51 (0.8/1.8H, m, β 5), 3.56 (1.0/1.8H, t, J = 9.2 Hz, α 3), 3.91 (1.0/1.8H, ddd, J = 2.4, 5.2, 10.0 Hz, α 5), 4.24 (0.8/1.8H, dd, J = 6.0, 12.0 Hz, β 6), 4.27 (1.0/1.8H, dd, J = 5.2, 12.0 Hz, α 6), 4.40 (1.0/1.8H, dd, J = 2.4, 12.0 Hz, α 6), 4.44 (0.8/1.8H, d, J = 8.0 Hz, β 1), 4.45 (0.8/1.8H, dd, J = 2.4, 12.0 Hz, β 6), 5.05 (1.0/1.8H, d, J = 3.6 Hz, α 1), 6.53 (1.0/1.8H, d, J = 16.0 Hz), 6.54 (0.8/1.8H, d, J = 16.0 Hz), 7.40–7.42 (5.4/1.8H, m), 7.61–7.63 (3.6/1.8H, m), 7.69 (1.0/1.8H, d, J = 16.0 Hz), 7.70 (0.8/1.8H, d, J = 16.0 Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN) δ : 64.7 (2C), 70.4, 71.0, 71.2, 73.1, 74.3, 74.8, 75.6, 77.1, 93.3, 97.6, 118.78, 118.83, 129.2 (4C), 130.0 (4C), 131.5 (2C), 135.3 (2C), 145.9, 146.0, 167.92, 167.93; **HR-ESI-MS** m/z 333.0945 (Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 333.0945).

General procedure of figure 9, 11, 13, and 14

Carbohydrate (0.20 mmol), DABCO (0.30 mmol or none), MS4A (200 mg) and 1,4-dimethoxybenzene (0.10 mmol) were dissolved in solvent. After ultrasound irradiation for 1 min, the suspension was stirred at each temperature for 30 min. Acyl chloride (0.30 mmol) was added to the suspension and stirred for 48 h. A portion of the reaction mixture was diluted with DMSO-*d*₆ at each of points in time and added 1-2 drops of D₂O. Each product yield was calculated by ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) integral of each 1H proton of anomeric position using 1,4- dimethoxybenzene as an internal standard.

General procedure of Table 7 and 8

Carbohydrate (0.20 mmol), DABCO (0.30 mmol or none), MS4A (200 mg) and 1,4-dimethoxybenzene (0.10 mmol) were dissolved in 2-picoline (10 mL). After ultrasound irradiation for 1 min, the suspension was stirred at each temperature for 30 min. Benzoyl chloride (35 μL, 0.30 mmol) was added to the suspension and stirred for 1 h. A part of the reaction mixture (about 0.1% amount) was diluted with DMSO-*d*₆ and added 1–2 drops of D₂O. Each product yield was calculated by ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) integral of each 1H proton of anomeric position (**11**: 4.96, **68**: 4.98, **71**: 5.22, **72**: 5.25, **13**: 4.56, **73**: 4.59, **74**: 4.88, **75**: 4.93 ppm) using 1,4-dimethoxybenzene as an internal standard.

Procedure for the synthesis of ((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-acetoxy-3,4,6-trihydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl Benzoate (**76**) (Scheme 21A)

11 (36.0 mg, 0.20 mmol), DABCO (33.6 mg, 0.30 mmol), MS4A (200 mg) and 1,4-dimethoxybenzene (27.6 mg, 0.20 mmol) were dissolved in 2-picoline (10 mL). After ultrasound irradiation for 1 min, the suspension was stirred at –70 °C for 30 min. Benzoyl chloride (35 μL, 0.30 mmol) was added to the suspension and stirred for 1 h. A small amount of aliquots of the reaction mixture (about 0.1% amount) was diluted with DMSO-*d*₆ at each time point followed by the addition of 1–2 drops of D₂O. The solution was subjected to ¹H NMR analysis for monitoring of the reaction. To the solution of quantitatively obtained α-**68**, acetyl chloride (29 μL, 0.60 mmol) was added and stirred at –70 °C for 14 h. The reaction mixture was purified by column chromatography (SiO₂, CHCl₃ 100% to CHCl₃/MeOH= 4 / 1) to afford **76** (49.3 mg, 76%) as a colorless amorphous.

Rf: 0.70 (CHCl₃/MeOH = 4 / 1); **Mp**: hygroscopic; ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ: 2.05 (5.4/1.8H, s), 3.45–3.51 (2.6/1.8H, m, α4, β3, β4), 3.58–3.62 (0.8/1.8H, m, β5), 3.79 (1.0/1.8H, t, *J* = 9.2 Hz, α3), 4.02 (1.0/1.8H, ddd, *J* = 2.0, 5.2, 10.0 Hz, α5), 4.37 (0.8/1.8H, dd, *J* = 9.2, 12.0 Hz, β6), 4.40 (1.0/1.8H, dd, *J* = 5.2, 12.0 Hz, α6), 4.50–4.62 (4.4/1.8H, m, α6, β1, β2, β6), 5.17 (1.0/1.8H, d, *J* = 3.6 Hz, α1), 7.48 (2.0/1.8H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.49 (1.6/1.8H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.61 (2.0/1.8H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.62 (1.6/1.8H, t, *J* = 8.0 Hz), 8.01–8.03 (3.6/1.8H, m); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN) δ: 21.2, 21.3, 64.7

(2C), 70.2, 71.0, 71.2, 71.4, 74.6, 74.8, 75.1, 76.0, 90.7, 95.6, 129.6 (4C), 130.4 (4C), 131.01, 131.04, 134.25, 134.27, 167.45, 167.47, 171.6, 172.0. **HR-ESI-MS** m/z 349.0894 (Calcd for $C_{15}H_{18}O_8Na$ [$M + Na^+$]: 349.0894).

(Scheme 21B)

68 (56.9 mg, 0.20 mmol, ($\alpha:\beta = 10:7$)), DABCO (33.6 mg, 0.30 mmol), MS4A (200 mg) and 1,4-dimethoxybenzene (1.36 mg, 0.10 mmol) were dissolved in 2-picoline (10 mL). After ultrasound irradiation for 1 min, the suspension was stirred at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min. Acetyl chloride (29 μL , 0.60 mmol) was added to the suspension and stirred for 1 h. A part of the reaction mixture (about 0.1% amount) was diluted with $\text{DMSO-}d_6$ at each time point and added 1–2 drops of D_2O . Each product yield was calculated by ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) integral of each 1H proton of anomeric position (**α -76**: 5.14, **77**: 5.46 ppm) using 1,4-dimethoxybenzene as an internal standard.

参考文献

- 1) Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F., *CA Cancer J. Clin.*, **71**, 209–249 (2021).
- 2) Vaupel P., Kallinowski F., Okunieff P., *Cancer Res.*, **49**, 6449–6465 (1989).
- 3) Balkwill F. R., Capasso M., Hagemann T., *J. Cell Sci.*, **125**, 5591–5596 (2012).
- 4) Arneth B., *Medicina*, **56**, 15 (2019).
- 5) Baghban R., Roshangar L., Jahanban-Esfahlan R., Seidi K., Ebrahimi-Kalan A., Jaymand M., Kolahian S., Javaheri T., Zare P., *Cell Commun. Signal*, **18**, 59 (2020).
- 6) De Palma M., Bizziato D., Petrova T. V., *Nat. Rev. Cancer*, **17**, 457–474 (2017).
- 7) Izuishi K., Kato K., Ogura T., Kinoshita T., Esumi H., *Cancer Res.*, **60**, 6201–6207 (2000).
- 8) Finicle B. T., Jayashankar V., Edinger A. L., *Nat. Rev. Cancer*, **18**, 619–633 (2018).
- 9) Kamphorst J. J., Nofal M., Commisso C., Hackett S. R., Lu W., Grabocka E., Vander Heiden M. G., Miller G., Drebin J. A., Bar-Sagi D., Thompson C. B., Rabinowitz J. D., *Cancer Res.*, **75**, 544–553 (2015).
- 10) Wek R. C., Staschke K. A., *EMBO J.*, **29**, 1946–1947 (2010).
- 11) Badr H. A., AlSadek D. M., Mathew M. P., Li C. Z., Djansugurova L. B., Yarema K. J., Ahmed H., *Biomaterials*, **70**, 23–36 (2015).
- 12) Mafi S., Ahmadi E., Meehan E., Chiari C., Mansoori B., Sadeghi H., Milani S., Jafarinia M., Taeb S., Mafakheri Bashmagh B., Mansoorian S. M. A., Soltani-Zangbar M. S., Wang K., Rostamzadeh D., *Cancer Res.*, **83**, 2450–2460 (2023).
- 13) Yoshida H., Matsui T., Yamamoto A., Okada T., Mori K., *Cell*, **107**, 881–891 (2001).
- 14) Harding H. P., Zhang Y., Bertolotti A., Zeng H., Ron D., *Mol. Cell*, **5**, 897–904 (2000).
- 15) Tawila A. M., Sun S., Kim M. J., Omar A. M., Dibwe D. F., Awale S., *Chem. Biodivers.*, **17**, e2000495 (2020).
- 16) Yamazaki T., Phan N. D., Maneenet J., Yamagishi M., Nishikawa Y., Okada T., Okumura T., Toyooka N., Fujii T., Awale S., *J. Med. Chem.*, **67**, 14313–14328 (2024).
- 17) Lu J., Kunimoto S., Yamazaki Y., Kaminishi M., Esumi H., *Cancer Sci.*, **95**, 547–552 (2004).
- 18) Masuda T., Ohba S., Kawada M., Osono M., Ikeda D., Esumi H., Kunimoto S., *J. Antibiot.*, **59**, 209–214 (2006).
- 19) Turner P. A., Griffin E. M., Whatmore J. L., Shipman M., *Org. Lett.*, **13**, 1056–1059 (2011).
- 20) Ma A. J., Ready J. M., *Org. Lett.*, **21**, 1148–1151 (2019).
- 21) Kotoku N., Ishida R., Matsumoto H., Arai M., Toda K., Setiawan A., Muraoka O., Kobayashi M., *J. Org. Chem.*, **82**, 1705–1718 (2017).
- 22) Ishida R., Matsumoto H., Ichii S., Kobayashi M., Arai M., Kotoku N., *Chem. Pharm. Bull.*,

- 67, 210–223 (2019).
- 23) Tawila A. M., Sun S., Kim M. J., Omar A. M., Dibwe D. F., Ueda J. Y., Toyooka N., Awale S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **30**, 127352 (2020).
 - 24) Liu S., Chen K., Schliemann W., Strack D., *Phytochem Anal*, **16**, 86–89 (2005).
 - 25) Awale S., Lu J., Kalauni S. K., Kurashima Y., Tezuka Y., Kadota S., Esumi H., *Cancer Res.*, **66**, 1751–1757 (2006).
 - 26) Shen S., Zhuang J., Chen Y., Lei M., Chen J., Shen X., Hu L., *Bioorg. Med. Chem.*, **21**, 3882–3893 (2013).
 - 27) Ikeda M., Sato A., Mochizuki N., Toyosaki K., Miyoshi C., Fujioka R., Mitsunaga S., Ohno I., Hashimoto Y., Takahashi H., Hasegawa H., Nomura S., Takahashi R., Yomoda S., Tsuchihara K., Kishino S., Esumi H., *Cancer Sci.*, **107**, 1818–1824 (2016).
 - 28) Li-Ming Y., Shwu-Jiuan L., Tsang-Hsiung Y., Kuo-Hsiung L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**, 941–944 (1996).
 - 29) Yamauchi S., Nishimoto A., Nishiwaki H., Nishi K., Sugahara T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **30**, 127191 (2020).
 - 30) Recnik L. M., Thatcher R. J., Mallah S., Butts C. P., Collingridge G. L., Molnar E., Jane D. E., Willis C. L., *Org. Biomol. Chem.*, **19**, 9154–9162 (2021).
 - 31) Awale S., Ueda J. Y., Athikomkulchai S., Abdelhamed S., Yokoyama S., Saiki I., Miyatake R., *J. Nat. Prod.*, **75**, 1177–1183 (2012).
 - 32) Ali Khan M., Wood P. J., Lamb-Guhren N. M., Caggiano L., Kociok-Köhn G., Tosh D., Lewis S. E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **24**, 2815–2819 (2014).
 - 33) Bergner M., Duquette D. C., Chio L., Stoltz B. M., *Org. Lett.*, **17**, 3008–3010 (2015).
 - 34) Alexander B. E., Sun S., Palframan M. J., Kociok-Köhn G., Dibwe D. F., Watanabe S., Caggiano L., Awale S., Lewis S. E., *ChemMedChem*, **15**, 125–135 (2020).
 - 35) Takeuchi H., Fujimori Y., Ueda Y., Shibayama H., Nagaishi M., Yoshimura T., Sasamori T., Tokitoh N., Furuta T., Kawabata T., *Org. Lett.*, **22**, 4754–4759 (2020).
 - 36) Demizu Y., Kubo Y., Miyoshi H., Maki T., Matsumura Y., Moriyama N., Onomura O., *Org. Lett.*, **10**, 5075–5077 (2008).
 - 37) Kawabata T., Muramatsu W., Nishio T., Shibata T., Schedel H., *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 12890–12895 (2007).
 - 38) Awale S., Tawila A. M., Dibwe D. F., Ueda J. Y., Sun S., Athikomkulchai S., Balachandran C., Saiki I., Matsumoto K., Esumi H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **27**, 1967–1971 (2017).
 - 39) Mondal S., Prathap A., Sureshan K. M., *J. Org. Chem.*, **78**, 7690–7700 (2013).
 - 40) Mondal S., Sureshan K. M., *Org. Biomol. Chem.*, **12**, 7279–7289 (2014).
 - 41) Mondal S., Sureshan K. M., *J. Org. Chem.*, **81**, 11635–11645 (2016).
 - 42) Forget S. M., Jee A., Smithen D. A., Jagdhane R., Anjum S., Beaton S. A., Palmer D. R.,

- Syvitski R. T., Jakeman D. L., *Org. Biomol. Chem.*, **13**, 866–875 (2015).
- 43) Lauber M. B., Daniliuc C. G., Paradies J., *Chem. Commun.*, **49**, 7409–7411 (2013).
 - 44) Das T., Shashidhar M. S., *Carbohydr. Res.*, **297**, 243–249 (1997).
 - 45) Praveen T., Shashidhar M. S., *Carbohydr. Res.*, **330**, 409–411 (2001).
 - 46) Devaraj S., Shashidhar M. S., Dixit S. S., *Tetrahedron*, **61**, 529–536 (2005).
 - 47) Sureshan K. M., Devaraj S., Shashidhar M. S., *Tetrahedron*, **65**, 2703–2710 (2009).
 - 48) Baudin G., Glänzer B. I., Swaminathan K. S., Vasella A., *Helv. Chim. Acta*, **71**, 1367–1378 (2004).
 - 49) Matsumoto K., Shimazaki H., Miyamoto Y., Shimada K., Haga F., Yamada Y., Miyazawa H., Nishiwaki K., Kashimura S., *J. Oleo. Sci.*, **63**, 539–544 (2014).
 - 50) Dinkel C., Moody M., Traynor-Kaplan A., Schultz C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **40**, 3004–3008 (2001).
 - 51) Daniellou R., Phenix C. P., Tam P. H., Laliberte M. C., Palmer D. R., *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 401–403 (2005).
 - 52) Yonezawa T., Sakamoto Y., Nogawa K., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 1994, JP 06316551 A* (1994). Although we tried to synthesize TBAF(*t*BuOH)₄, we obtained TBAF(*t*BuOH)₂.
 - 53) Praveen T., Samanta U., Das T., Shashidhar M. S., Chakrabarti P., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 3842–3845 (1998).
 - 54) Riley A. M., Guédat P., Schlewer G., Spiess B., Potter B. V. L., *J. Org. Chem.*, **63**, 295–305 (1998).
 - 55) Oh-hashii K., Matsumoto S., Sakai T., Nomura Y., Okuda K., Nagasawa H., Hirata Y., *Cell Biol. Toxicol.*, **34**, 279–290 (2018).
 - 56) Ishiyama M., Miyazono Y., Sasamoto K., Ohkura Y., Ueno K., *Talanta*, **44**, 1299–1305 (1997).
 - 57) Chen C., Gao H., Su X., *Exp. Ther. Med.*, **22**, 710 (2021).
 - 58) Stewart Campbell A., Thatcher G. R. J., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 2207–2210 (1991).
 - 59) Pasari S., Ismail S. M., Wenk M. R., Lear M. J., *Tetrahedron Lett.*, **56**, 2597–2601 (2015).
 - 60) Fujita H., Hayakawa N., Kunishima M., *J. Org. Chem.*, **80**, 11200–11205 (2015).
 - 61) Roscales S., Plumet J., *Int. J. Carbohydr. Chem.*, **2016**, 1–42 (2016).
 - 62) Banachowicz P., Buda S., *RSC Adv.*, **9**, 12928–12935 (2019).
 - 63) Zhu X. L., Luo Y. Q., Wang L., Huang Y. K., He Y. G., Xie W. J., Liu S. L., Shi X. X., *ACS Omega*, **6**, 17103–17112 (2021).
 - 64) Shing T. K., Kwong C. S., Cheung A. W., Kok S. H., Yu Z., Li J., Cheng C. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 15990–15992 (2004).
 - 65) Shing T., Cheng H., *Synlett*, **2010**, 142–144 (2009).
 - 66) Shing T., Chen Y., Ng W., *Synlett*, **2011**, 1318–1320 (2011).
 - 67) Wang C. H., Wu H. T., Cheng H. M., Yen T. J., Lu I. H., Chang H. C., Jao S. C., Shing T. K.,

- Li W. S., *J. Med. Chem.*, **54**, 8574–8581 (2011).
- 68) Li Q. R., Kim S. I., Park S. J., Yang H. R., Baek A. R., Kim I. S., Jung Y. H., *Tetrahedron*, **69**, 10384–10390 (2013).
- 69) Yuan P., Liu X., Yang X., Zhang Y., Chen X., *J. Org. Chem.*, **82**, 3692–3701 (2017).
- 70) Gaussian 16, Revision A.03, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- 71) Hu Y., Stumpfe D., Bajorath J., *J. Med. Chem.*, **60**, 1238–1246 (2017).
- 72) Agarwal A., Vankar Y. D., *Carbohydr. Res.*, **340**, 1661–1667 (2005).
- 73) Silva S., Sánchez-Fernández E. M., Ortiz Mellet C., Tatibouët A., Pilar Rauter A., Rollin P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 7941–7951 (2013).
- 74) Benedeković G., Kovačević I., Popsavin M., Francuz J., Kojić V., Bogdanović G., Popsavin V., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **26**, 3318–3321 (2016).
- 75) Helferich B., Schäfer W., *Org. Synth.*, **6**, 64 (1926).
- 76) Therisod M., Klibanov A. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5638–5640 (1986).
- 77) Gotor V., Pulido R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 491–492 (1991).
- 78) Ljunger G., Adlercreutz P., Mattiasson B., *Biotechnol. Lett.*, **16**, 1167–1172 (1994).
- 79) Watanabe T., Matsue R., Honda Y., Kuwahara M., *Carbohydr. Res.*, **275**, 215–220 (1995).
- 80) Ganske F., Bornscheuer U. T., *Org. Lett.*, **7**, 3097–3098 (2005).
- 81) Ganske F., Bornscheuer U. T., *J. Mol. Catal. B: Enzymatic*, **36**, 40–42 (2005).
- 82) Brown E., Joyeau R., Paterne M., *Tetrahedron Lett.*, **18**, 2575–2578 (1977).
- 83) Plusquellec D., Roulleau F., Bertho F., Lefeuvre M., Brown E., *Tetrahedron*, **42**, 2457–2467 (1986).
- 84) Plusquellec D., Baczko K., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3809–3812 (1987).
- 85) Baczko K., Plusquellec D., *Tetrahedron*, **47**, 3817–3828 (1991).
- 86) Jumina J., Mutmainah M., Purwono B., Kurniawan Y. S., Syah Y. M., *Molecules*, **24**, 3692 (2019).

- 87) Wang Z. D., Matin M., Sheikh S., *Molecules*, **10**, 1325–1334 (2005).
- 88) Redemann C. E., Niemann C., *Org. Synth.*, **22**, 1 (1942).
- 89) Clarke K., Rothwell K., *J. Chem. Soc.*, 1885–1895 (1960).
- 90) Baidya M., Kobayashi S., Brotzel F., Schmidhammer U., Riedle E., Mayr H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **46**, 6176–6179 (2007).
- 91) Brotzel F., Kempf B., Singer T., Zipse H., Mayr H., *Chem. Eur. J.*, **13**, 336–345 (2007).
- 92) Kempf B., Mayr H., *Chem. Eur. J.*, **11**, 917–927 (2005).
- 93) Ammer J., Baidya M., Kobayashi S., Mayr H., *J. Phys. Org. Chem.*, **23**, 1029–1035 (2010).
- 94) For a comprehensive database of reactivity parameter, see: Mayr's Database of Reactivity Parameters (<https://www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank/>, accessed on 2025/01/15)
- 95) Mayr H., Kempf B., Ofial A. R., *Acc. Chem. Res.*, **36**, 66–77 (2003).
- 96) Mayr H., Ofial A. R., *Pure Appl. Chem.*, **77**, 1807–1821 (2005).
- 97) Mayr H., Ofial A. R., *J. Phys. Org. Chem.*, **21**, 584–595 (2008).
- 98) Banerjee T., Srikantiah S. M., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8053–8056 (1994).
- 99) Du L.-H., Luo X.-P., *RSC Adv.*, **2**, 2663–2665 (2012).