

学位論文

ボロン酸エステルを用いるジオールの保護基の開発と

硫酸化糖脂質全合成への応用

北里大学大学院薬学研究科

薬科学専攻 医薬品化学教室

浦田 沙梨

謝辞

本研究を行うにあたり、研究の場を与えてくださり、多大なご指導、ご鞭撻をいただきました 牧野 一石 教授 に心より感謝申し上げます。

本研究の直接のご指導をしていただき多大なご配慮をいただきました、嶋田 修之 講師 に深く感謝申し上げます。

また、多大なご配慮ならびに、討議の場において多くの有用なご助言を賜りました、山本 大介 講師、腰塚 正佳 助教に心より御礼申し上げます。

実験に際し、御協力、御助言を頂きました共同研究者である坂井 遥菜 氏、坂本 真梨 氏、野島 信哉 氏に心より御礼申し上げます。

分子軌道計算でご協力を頂きました山梨大学燃料電池ナノ材料研究センター、現神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科 常田 貴夫 教授 に感謝いたします。

各種機器データを測定して頂きました化学系共有機器室 佐藤 倫子 助教、長井 賢一郎 助教 に感謝致します。

日々活発な御討議、御助言を頂きました北里大学薬学部 医薬品化学教室の皆様にご感謝いたします。

最後に、このような素晴らしい学生生活を送ることを快諾していただき、精神的、経済的支えになってくださった家族に心より感謝申し上げます。

2020 年 春
浦田 沙梨

略語表

本論文にて以下の略語を使用した。

Ac	acetyl
Ar	aryl
aq	aqueous solution
Bu	butyl
Bn	benzyl
Boc	tertiary-butoxycarbonyl
b.p.	boiling point
BSP	1-benzenesulfinyl piperidine
Bz	benzoyl
cat	catalyst
CSA	camphorsulfonic acid
CV	cyclic voltammetry
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>p</i> -benzoquinone
DFT	density functional theory
DGDG	digalactosyl diacylglycerol
DIBAL-H	diisobutylaluminium hydride
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DIPE	diisopropyl ester
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMI	dimethylimidazole
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMP	Dess-Martin periodinane
DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomeric ratio
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
EI	electron ionization
equiv	equivalent
er	enantiomeric ratio
es	enantioselectivity
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
FAB	fast atom bombardment

FMes	2,4,6-fluoromesityl, 2,4,6-tris(trifluoromethyl)phenyl
Fmoc	9-fluorenylmethyloxycarbonyl
FXyl	2,6-fluoroxyl, 2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl
GalCer	galactosyl ceramide
GC	gas chromatography
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HOMO	highest occupied molecular orbital
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
IFN	interferon
IL	interleukin
IR	infrared spectroscopy
KDN	2-keto-3-deoxy-D-glycero-D-galacto-nononic acid
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
M	molar
<i>m</i>	meta
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	methyl
Mes	mesityl
m.p.	melting point
MGDG	monogalactosyl diacylglycerol
MS	molecular sieve
Ms	methanesulfonyl
<i>n</i>	normal
ND	not detected
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NKT	natural killer T
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
OCb	<i>N,N</i> -diisopropyl carbamate
PBA	phenylboronic acid
PCC	pyridium chlorochromate
PDE	phosphodiesterase
Ph	phenyl
pin	pinacol
Piv	pivaloyl
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl

R _f	retention factor
rt	room temperature
<i>s</i>	secondary
Ser	serine
<i>t</i>	tertiary
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBS	tertiary-butyldimethylsilyl
TCE	trichloroethyl
TES	triethylsilyl
Tf	triflyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TBHP	tertiary-butyl hydroperoxide
TLC	thin layer chromatography
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
Trt	trityl
Ts	tosyl
TTBP	2,4,6-tri-tertiary-butylpyrimidine

目次

序論	1
本論	
第一章 ボロン酸エステルを用いるジオールの保護基の開発	
第一節 背景	4
第二節 研究計画	26
第三節 2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸（ 1a ）の合成	33
第四節 ボロン酸エステルの安定性の検証	36
第五節 各種ジオールとのボロン酸エステル形成反応の検討	37
第六節 ボロン酸エステルを用いた各種化学変換の検討	39
第七節 ボロン酸エステル交換反応を利用した穏和な条件での脱保護の検討	50
第八節 その他の条件による脱保護の検討	60
第九節 TBAF を用いた脱保護の検討	67
第十節 触媒量の TBAF を用いた脱保護の検討	74
第十一節 ボロン酸の回収を指向した脱保護の検討	79
第十二節 DFT 計算を用いた考察	81
第二章 硫酸化スフィンゴ糖脂質スルファチドの全合成	
第一節 背景	82
第二節 合成計画	95
第三節 グリコシドアクセプターの合成	97

第四節	位置選択的グリコシド化反応	98
第五節	位置選択的硫酸化反応	99
第六節	セラミド部位の構築	101
第七節	スルファチド(46)の全合成	103
第八節	スルファチド類縁体の合成	104
結語		109
実験の部		115
参考文献		168

序論

複雑な化学構造を有する標的化合物の合成では、しばしば複数の官能基存在下、特定の官能基に対してのみ所望とする化学変換を達成することが求められる。有機合成化学の分野では古くより化学収率の向上ならびに立体化学の制御（立体選択性）に重点が置かれてきたが、今日では併せて高い官能基選択性*（化学選択性）を実現する合成反応の開発が望まれている。分子設計に卓越した有機合成化学者の日進月歩により、これまでにいくつかの高い官能基許容性を示す直接的な結合形成反応ならびに官能基化反応が開発されてきた。しかしながら、いまだ基質の適用範囲が限定的であったり、特殊な試薬や触媒、厳密な反応条件の設定を必要とすることが少なくないのが現状となっている。

こうした中、多官能性基質の特定の官能基のみを化学変換する際、従来用いられてきた最も信頼性の高い方法論が「保護基」¹の利用である。保護基を用いる方法論では、化学変換を望まない官能基をあらかじめ保護したのち、所望とする官能基を化学変換、後に保護基を脱保護することにより、特定の官能基の化学変換を実現する。本法は、複雑な標的化合物の合成における一連の分子変換の中で保護と脱保護のプロセスが必須であることから、合成の効率という観点からは本質的な問題をはらむもののその重要性はいまなお変わらない。全ての化学変換に万能な保護基は存在しないため、有機合成化学者は日々合成戦略の過程で細心の注意を払い、適切な保護基を選定することによって複雑な化学構造を有する標的化合物の合成を達成している。このことが、合成戦略の立案に供するツールとしての新しい保護基が求め続けられている所以である。

有機合成化学者が保護基に求める条件としては、

- （１）効率的かつ簡便に保護基が導入可能であること。
 - （２）さまざまな化学変換（反応条件、後処理、精製過程）に耐性を示すこと。
 - （３）穏和な条件において導入・脱保護が可能であること、
- が挙げられる。さらには、
- （４）保護基が選択的（官能基選択的、位置選択的）に導入可能であること。
 - （５）新たな立体中心を生じず構造解析が容易であること。
 - （６）保護基が選択的に脱保護可能であること。
 - （７）保護基の回収・再利用が可能であること、が望ましい。

*現代の有機合成化学には、高い官能基選択性（化学選択性）とともに、高い位置選択性が求められる。①芳香族化合物 C-H 結合の位置制御を伴う直接的官能基化、②同一官能基が複数存在する多官能性基質における反応部位の位置制御、③飽和炭化水素基質のメチル、メチレン、メチン C-H 結合を見分けた直接的分子変換などは、有機合成戦略に革新的な進展をもたらすものと考えられる。

とりわけジオールは、糖質やマクロライドなど生物学的に重要なポリオール化合物群に普遍的に存在する化学構造様式であることから、特徴ある多くのジオールの保護基が開発されてきた¹。これまでに実績のある保護基として、環状アセタール系保護基、環状オルトエステル系保護基、環状炭酸エステル系保護基（通称カルボナート）、環状シリレンアセタール系保護基が知られている (Figure 1)。

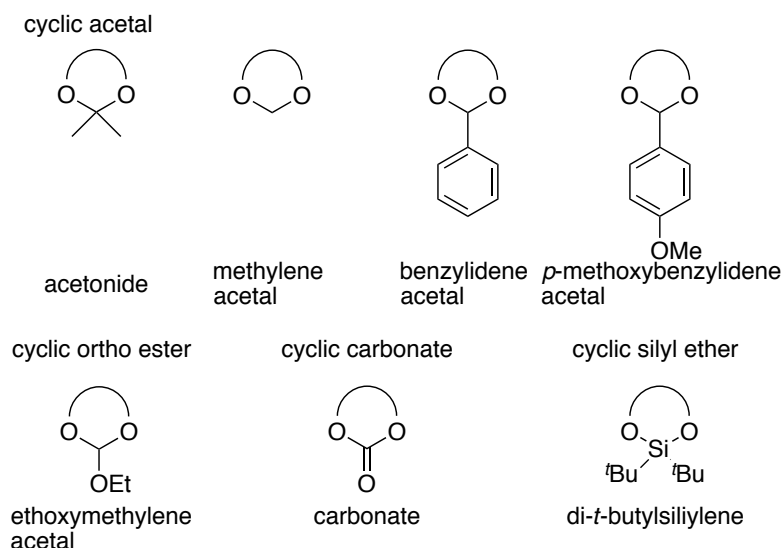


Figure 1. ジオールの保護基

イソプロピリデンアセタール（通称アセトニド）とベンジリデンアセタールに代表される環状アセタール系保護基は、合成反応で利用される頻度が極めて高い。アセタール系保護基は多くの反応条件（塩基性条件、酸化条件、還元条件、求核種）に高い耐性を示す特長を有することから汎用性の高い保護基として認識されている。また、1,2-ジオールと 1,3-ジオールが共存する基質（1,2,3-トリオールなど）では、一般的にイソプロピリデンアセタールによって 1,2-ジオールが、ベンジリデンアセタールによって 1,3-ジオールが選択的に保護され相補的な利用が可能であるという長所を有する。一方、アセタール系保護基は酸性条件による取り扱いで問題を招くことも少なくない。アセタール系保護基の多くは、その構造化学的特徴から酸性条件による脱保護が可能であるが、裏を返せば酸性条件への耐性が低いことを意味する。有機合成を行う実験者は、しばしば反応条件や後処理の過程での予期せぬアセタール系保護基の脱保護に遭遇する。またそうかと思えば、最も単純な構造を示すアセタール系保護基であるメチレンアセタールなどは、逆にその高い安定性故に脱保護には比較的過酷な酸性条件を要する。これにより、酸性条件に耐性を示さない官能基が共存した場合には、基質の分解が生じる場合がある。こうした課題は、脱保護条件の選定、保護基の代替によって前述の問題を回避することも可能であり、ベンジリ

デンアセタールの加水素分解条件での脱保護や、酸化条件で脱保護可能な *p*-メトキシベンジリデンアセタールへの代替は有望な選択肢となる。ただし、ベンジリデンアセタール系の保護基にも欠点があり、保護基導入の過程で新たな不斉中心が生じるために立体異性体を生成する点である。これが保護基導入後の立体異性体間の反応性の違いや構造解析の煩雑さを招く一因となっている。このように、最も汎用されているアセタール系保護基一つを概観しても、それぞれ固有の長所と短所を兼ね揃えていることがわかる。その他のジオールの保護基も同様である。環状オルトエステル系保護基はジオールの保護基として利用可能であるが、アセタール系保護基同様に脱保護に強酸性条件が必要である点は官能基許容性の観点から欠点となる。環状炭酸エステル系保護基はジオールの保護基としての酸耐性は際立つが、塩基性条件や求核種に対しては適さない。一方、環状シリレンアセタールは、塩基性条件や求核種に対して高い安定性を示すジオールの保護基として知られている。また、他のジオールの保護基にはないフッ化物アニオンによる脱保護条件が適用可能であることから合成化学的有用性は高い。このように述べてきたもの以外にも、文献上多数のジオールの保護基が知られており、それらが相補的な役割を担ってきた。こうした現状を踏まえると、今後も独自の化学的特徴ある保護基の開発が求められる。

筆者は、含ホウ素化合物であるボロン酸の構造化学的性質に興味を抱き、ボロン酸エステルをジオールの保護基として用いることを意図し研究を行ったので、それらの結果を以下に詳述する。

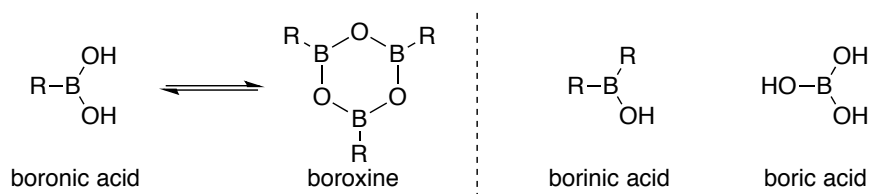
第一章 第一節

第一章 ボロン酸エステルを用いるジオールの保護基の開発

第一節 背景

ボロン酸はホウ素原子上に二つのヒドロキシ基と一つの炭素置換基が組込まれた化合物であり、 $\text{RB}(\text{OH})_2$ の一般式で表される*。3 配位平面構造を有するボロン酸構造中のホウ素原子はオクテット則を満たしていないためにルイス酸性を示す†。このため、脱水条件により環化することで環状三量体無水物であるボロキシンを形成する(Scheme 1)。

Scheme 1. ボロン酸の性質



ボロン酸は 1860 年に Flankland ら²により初の合成が報告された。これ以降、ボロン酸またはその多くの誘導体が合成試薬や分子触媒として有機合成化学の分野で広く利用されてきた。ボロン酸の工業的利用価値は、鈴木・宮浦クロスカップリング反応 ‡(Scheme 2)のカップリングパートナーとして急速に高まった。いまや多くの医薬品中間体や液晶材料が鈴木・宮浦クロスカップリング反応を利用して工業生産されており、ボロン酸は工業原料としての重要な役割を

* ホウ素原子上に一つのヒドロキシ基と二つの炭素置換基を有するホウ素化合物がボリン酸であり、ホウ素原子上に三つのヒドロキシ基を有する化合物がホウ酸である。英字表記する際にはそれぞれ、ボロン酸: boronic acid、ボリン酸: borinic acid、ホウ酸: boric acid とする。

† 4 配位四面体構造を有するホウ素化合物の代表例が、還元剤として広く利用される水素化ホウ素ナトリウムである。4 配位四面体構造を有するホウ素原子は 4 つ目のルイス塩基性置換基の非共有電子対によってホウ素原子上の空の p 軌道が占有されているため、ルイス酸性を示さない (Figure 2)。そればかりか、4 配位ホウ素原子上の置換基は求核性を示すようになる。ヒドリド還元剤としての水素化ホウ素ナトリウムには、ホウ素原子特有の構造化学的性質が利用されている。

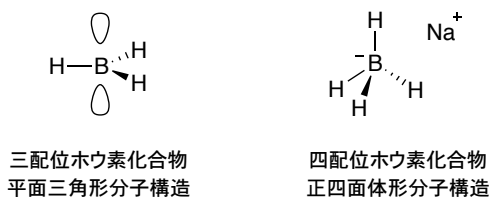


Figure 2. 4 配位ホウ素化合物

‡ 鈴木章博士（北海道大学名誉教授）が、鈴木・宮浦クロスカップリング反応の開発の功績で 2010 年ノーベル化学賞を受賞。

担っている³。有機分子触媒としてのボロン酸は、有望な脱水縮合触媒として注目されている³。また、ボロン酸は有機合成のみならず、ケミカルバイオロジーや創薬化学、材料化学などの応用科学でも利用される機会が増している³。中でも、後述するボロン酸が有する糖鎖の分子認識能が、糖鎖が関与する疾病の予防・診断薬、治療薬の薬物送達剤の開発に利用できる可能性が示されつつある点は非常に興味深い。さらに、ボロン酸誘導体そのものも医薬品として利用されており³、例として抗真菌薬である AN2690 やプロテアソーム阻害剤のボルテゾミブ、PDE4 阻害薬の crisaborole、抗原虫薬の SCYX-7158 などが挙げられる (Figure 3)。

Scheme 2. 鈴木・宮浦クロスカップリング反応

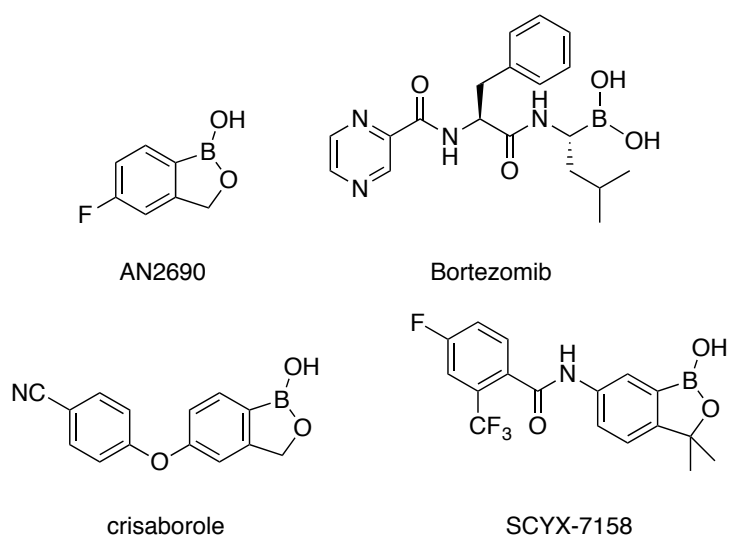
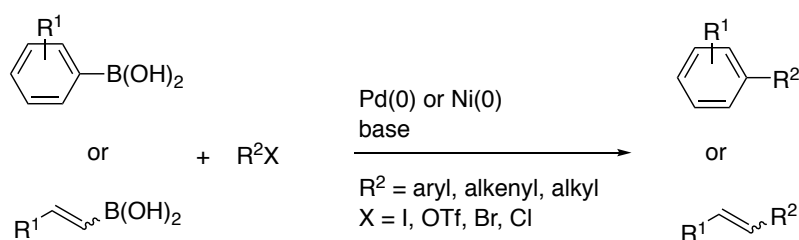
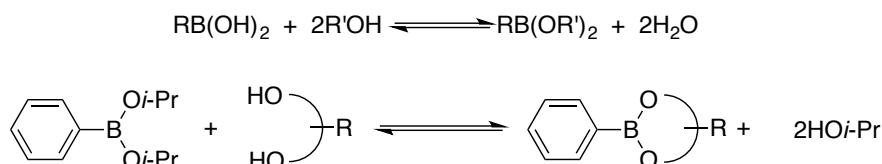


Figure 3. 医薬品として利用されるボロン酸誘導体

ところでボロン酸はアルコールまたはジオールとの脱水反応により、ボロン酸エステルを形成する (Scheme 3)。ボロン酸エステルの形成は Kuivila ら⁴によって最初に報告された。彼らは水溶媒中でマンニトールやソルビトールのような糖質や、カテコールやピナコールのような 1,2-ジオールとボロン酸を反応させることによってボロン酸エステルを得ている。ボロン酸エステル形成反応は平衡反応であるが、ピナコールやピナンジオールのような嵩高いジオールを用いる

ことによって逆反応を抑制することができる。また、ボロン酸エステル形成反応は Dean-Stark 装置や脱水剤 (MgSO_4 、モレキュラーシーブスなど) を添加し、反応の副生成物である水を除去することによって反応を非可逆的に促進することができる。また、ボロン酸エステルはジオールとのエステル交換反応によっても生成する。例えば、ジイソプロピルボロンエステルのような非環状ボロン酸エステルはジオールとの反応によって、熱力学的に安定な環状ボロン酸エステルを与える³。

Scheme 3. ボロン酸とアルコールとの反応



ボロン酸は、1,2-ジオールと反応して5員環ボロン酸エステルを形成する。また1,3-ジオールと反応することで、6員環ボロン酸エステルを形成する³(Figure 4)。

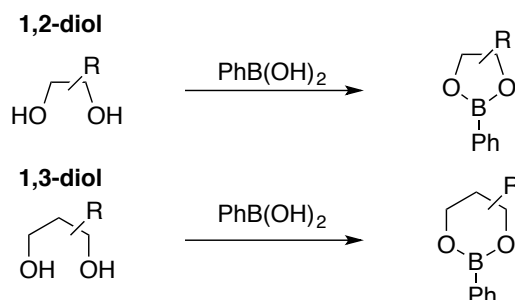


Figure 4. 環状ボロン酸エステル形成

ボロン酸エステルの安定性是对応するアルコールの種類に依存することが知られているが、一般的には不安定で通常の水との分液による後処理やシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製過程で分解してしまう。Roy ら⁵はいくつかのボロン酸エステルの熱力学的安定性に関する知見を得ている(Figure 5)。彼らは 2-フェニル-1,3,2-ジオキサボロランとジオールのエステル交換反応による生成物の組成比を重クロロホルム溶媒における NMR 測定の結果より算出した。検討結果より、ピナンジオールのように嵩高く剛直な骨格を持ったジオール由来のボロン酸エステルが最も安定であること、また6員環を形成するボロン酸エステルが対応する5員環ボロン酸エステルよりも熱力学的に安定であることが示されている。これは B-O 結合を安定化させる要因として、エステルを形成する酸素の非共有電子対が影響し、大きな環の形成が最適な分子構造とな

るからであると彼らは考察している*。

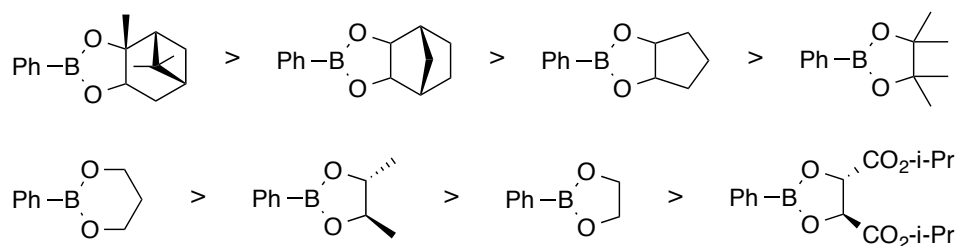


Figure 5. ボロン酸エステルの安定性の比較

Bernardini ら⁶は、(1,1'-ビスクロヘキシル)-1,1'-ジオール由来のボロン酸エステル **B** が、加水分解に対してピナンジオール由来のボロン酸エステル **A** よりもさらに高い安定性を示すことを報告している(Table 1)。

Table 1. ピナンジオールとビスクロヘキシルジオール由来のボロン酸エステルの安定性の比較

Bernardini (2009)

	Structure	Time/h	Hydrolysis/% ^a
A		1	3.0
		21	4.9
B		1	0.1
		21	0.7

^a Determined by ¹H-NMR.

ごく最近 Hall ら⁷は、生体内環境におけるボロン酸とジオールとの形成反応を意図した研究の途上で、ジオールと迅速にボロン酸エステルを形成するとともに、生成したボロン酸エステルを安定に保持するボロン酸の探索を行った(Figure 6)。具体的には、水中でボロン酸とジオールとのボロン酸エステル形成の反応速度 k_{on} ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$)とその安定性 $K_{\text{eq}} = [\text{boronate ester}]/[\text{boronic acid}][\text{diol}]$ を個別に評価している。その結果、電子求引性のフッ素やシアノ基を置換することによって k_{on} が大きくなることを報告している。一方で、電子求引基はホウ素のルイス酸性の増大を招くことから、生成したボロン酸エステルの加水分解速度を高め、 K_{eq} を低下させることを明らかにした。一方で、彼らはオルト位の立体障害が K_{eq} の増大に大きく影響し、メチル基を置換するのみでボロン酸エステルの安定性を大きく向上することを報告している。本報告では、修飾芳香族ボロ

* ホウ素原子の原子半径が小さいことに起因し、5員環ボロン酸エステルの O-B-O 結合には大きな歪みがかかる。

ン酸を用いたアフィニティー精製や表面固定や材料化学への応用が示されている。

Hall (2016)

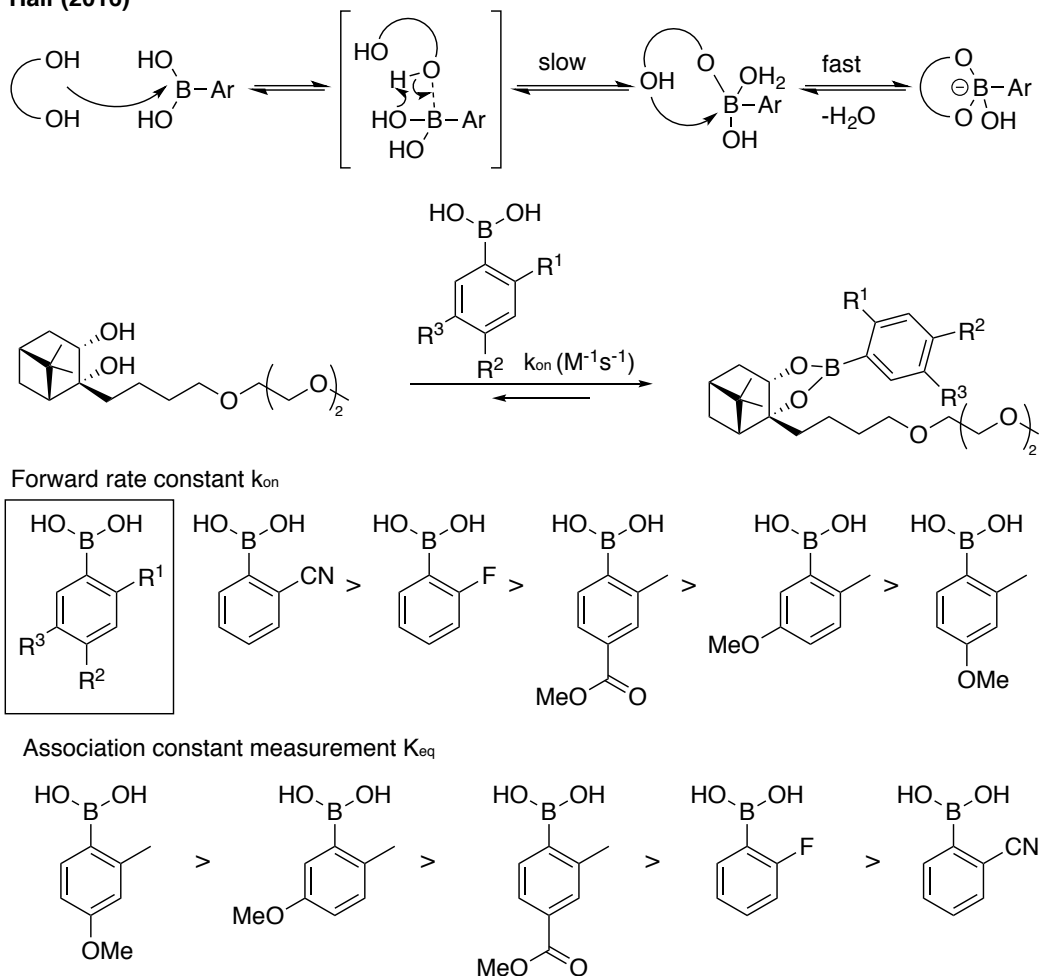


Figure 6. ボロン酸エステル形成速度とその安定性

ボロン酸と糖質ジオールとのボロン酸エステルの形成に関する研究は古くから知られている。Ferrier による先駆的な研究によりボロン酸は糖に複数存在するヒドロキシ基のうち、4,6 位ヒドロキシ基や *cis*-1,2-ジオールの関係にあるヒドロキシを分子認識し、位置特異的にボロン酸エステルを形成することが知られている (Figure 7)⁸。ボロン酸と 4,6 位ヒドロキシ基との反応によって 6 員環ボロン酸エステルが、*cis*-1,2-ジオールとの反応によって 5 員環ボロン酸エステルがそれぞれ生成する。

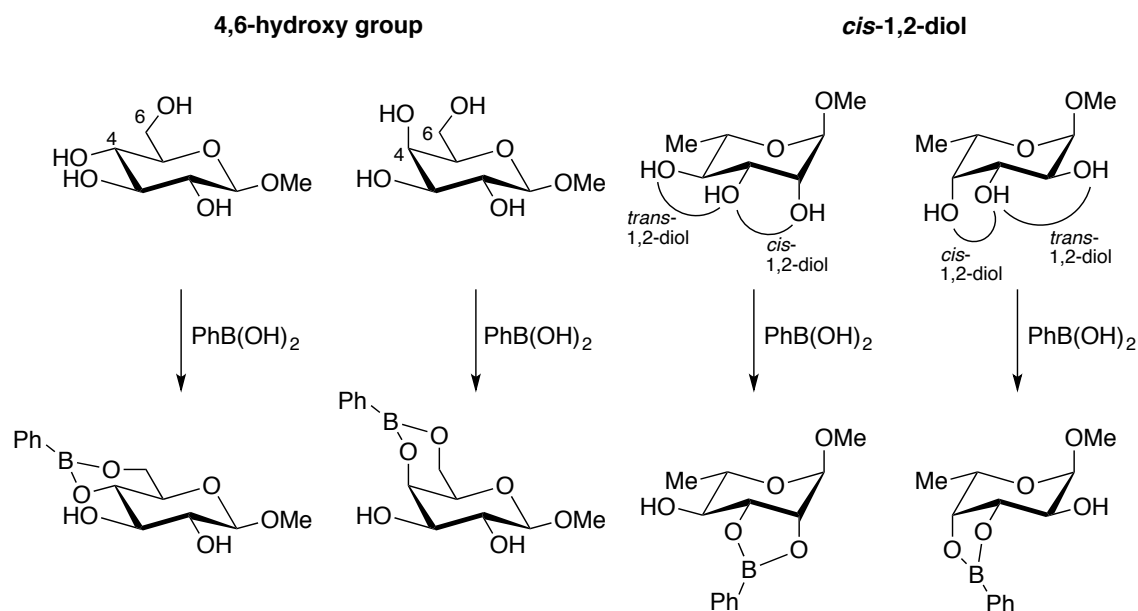


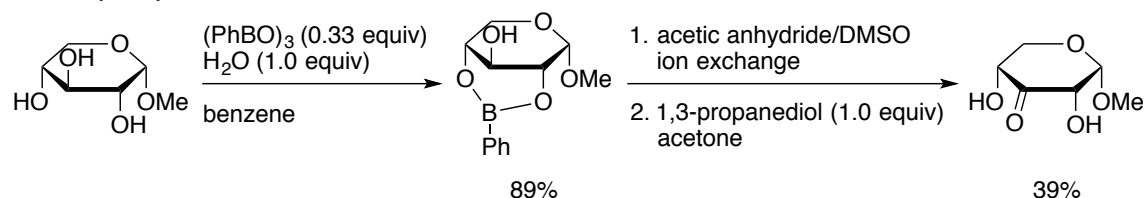
Figure 7. フェニルボロン酸による糖質ヒドロキシ基の分子認識能

これまでに、ボロン酸がジオールとボロン酸エステルを形成するという性質を巧みに利用し、主として芳香族ボロン酸がポリオール類の保護基、または一過性のマスキング剤として用いられてきた⁹。以降に、その代表的な例を示す。

1972 年に Ferrier¹⁰ はフェニルボロン酸を用いることによって、メチル- α -D-キシロピラノシドの *cis*-1,3-ジオールの関係を持つヒドロキシ基を保護し、3 位ヒドロキシ基のみの酸化に成功している(Scheme 4)。

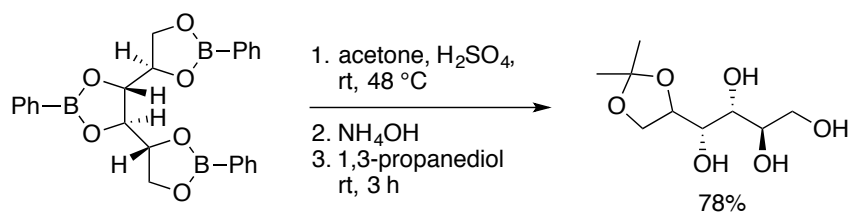
Scheme 4. フェニルボロン酸を用いたキシロピラノシドの 3 位選択的酸化反応

Ferrier (1972)



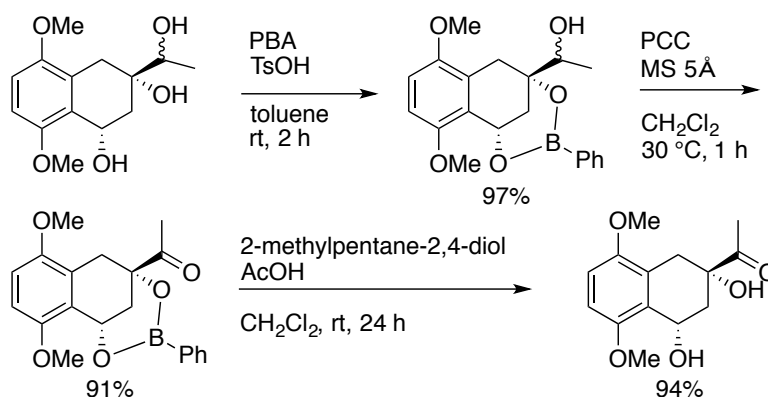
1980 年、Friffiths と Weigel ら¹¹ によって、D-ソルビトールや D-マンニトールのボロン酸エステルの位置選択的なアセトノリシスが報告された。1,2,3,4,5,6-トリスフェニルボロン酸エステルの 1,2-アセトノリシスを行った後、残ったボロン酸エステルを 1,3-プロパンジオールによるボロン酸エステル交換反応を用いることにより、ボロン酸エステルの位置選択的脱保護を行い、末端 1,2-ジオールがアセトニド保護されたテトラオールを合成している(Scheme 5)。

Scheme 5. フェニルボロン酸を用いたポリオール位置選択的アセトノリシス
Griffiths and Weigel (1980)



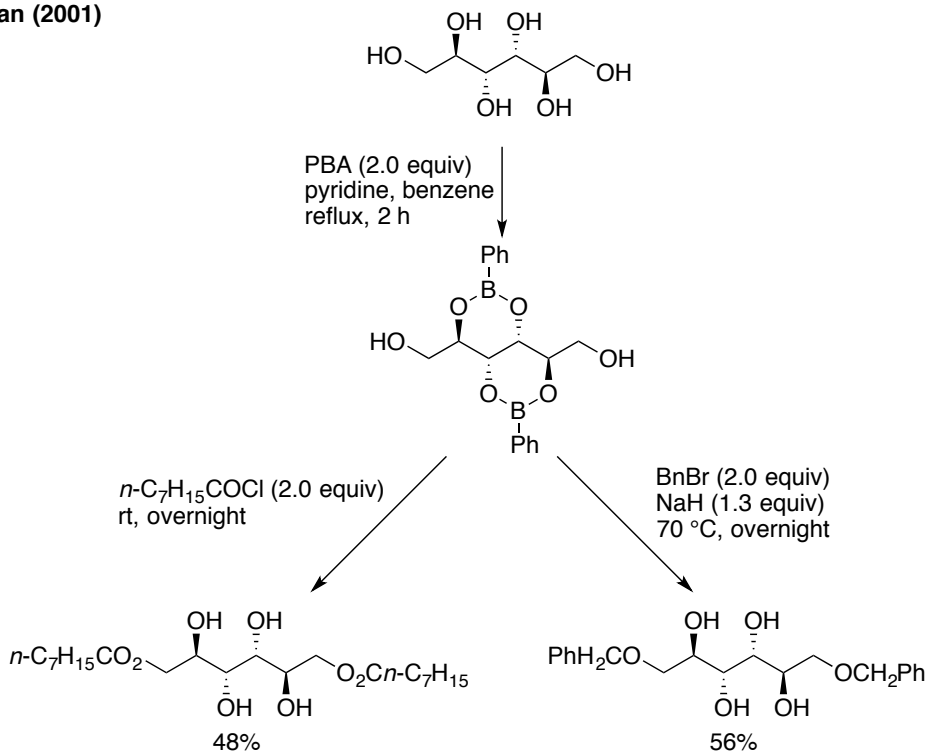
Warrener ら¹²は3つのヒドロキシ基のうち *cis*-1,3 ジオールを保護し、残った遊離ヒドロキシ基の位置選択的な PCC 酸化を行っている。ボロン酸エステル脱保護は、2-メチルペンタン-2,4-ジオールとのボロン酸エステル交換反応により達成し、目的とするジオールを高収率で得ることに成功している(Scheme 6)。

Scheme 6. フェニルボロン酸を用いたトリオール位置選択的酸化反応
Warrener (1985)

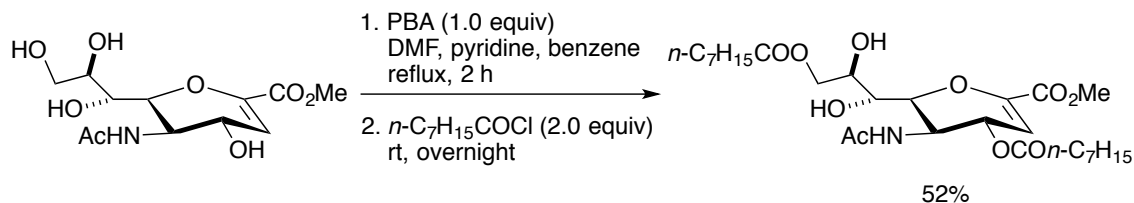


2001 年に Duggan ら¹³は、D-マンニトールに2当量のフェニルボロン酸を作わせることによって末端ヒドロキシ基のみの変換を達成している。一般的にジオールの保護基として用いられるアセタールを D-マンニトールに対して保護基として応用した場合には、通常 1,2-、1,3-または 3,4-ヒドロキシ基を位置選択的に保護することから、ジオールの保護基としてのボロン酸がアセタールとは相補的に使用可能であることが示されている(Scheme 7)。また、彼らは同じ論文にて、シアル酸の四つの遊離ヒドロキシ基のうち、4,9 位の位置選択的なアシル化に成功している(Scheme 8)。反応中間体の構造は示されていないが、フェニルボロン酸によってシアル酸の 7,8 位ジオールが位置選択的に保護された結果であると考えられる。

Scheme 7. フェニルボロン酸を用いたマンニトールの末端ヒドロキシ基の官能基変換
Duggan (2001)



Scheme 8. フェニルボロン酸を用いたシアル酸の位置選択的アシル化反応

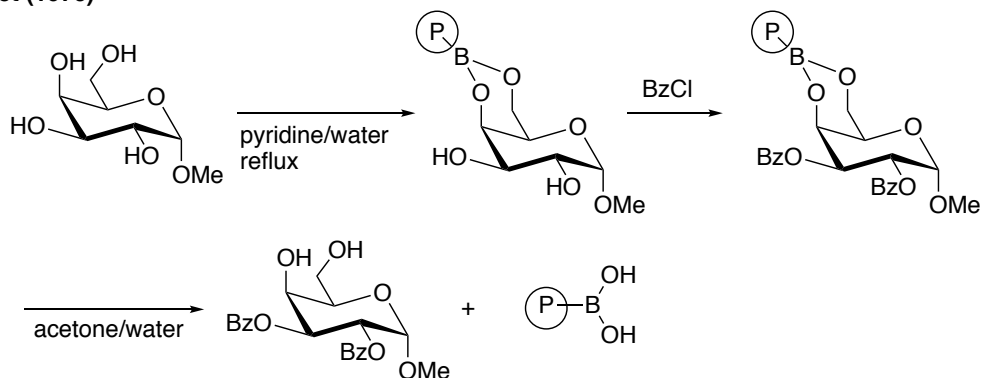


ボロン酸がポリスチレン樹脂に固相担持されたポリマー担持ボロン酸は、1976 年 Fréchet によって初めて報告された^{14a}(Scheme 9)。ポリマー担持のボロン酸は溶媒に不溶であるため、後処理としてろ過を行うことによってボロン酸を取り除くことができ、回収したボロン酸は再利用が可能であるという特長を有する。また、ボロン酸エステル形成時には、フェニルボロン酸と変わらない分子認識能が発揮され、位置選択的なジオールの保護が可能である。彼らは、ポリマー担持ボロン酸をガラクトピラノシドの位置選択的ベンゾイル化に利用している。すなわち、4,6 位ヒドロキシ基をボロン酸エステル形成により一時的にマスキング後、残った 2,3 位遊離ヒドロキシ基をベンゾイル化、続くボロン酸エステルの脱保護を経て 2,3-ビスベンゾイル化生成体を合成している。また、同様の手法は、3 つの遊離ヒドロキシ基を有する $\alpha\text{-L}$ -ラムノピラノシドにも適用可能であり、4 位のみがベンゾイル化された生成物を合成している^{14b}(Scheme 10)。

こうした彼らの報告は、ボロン酸の分子認識能による無保護糖ジオールの位置選択的保護を足がかりとした、位置選択的分子変換反応の先駆的な研究例である。Fréchet らによって見出された基礎となる本方法論は、この先に述べるいくつかの研究グループによって発展されてきた。

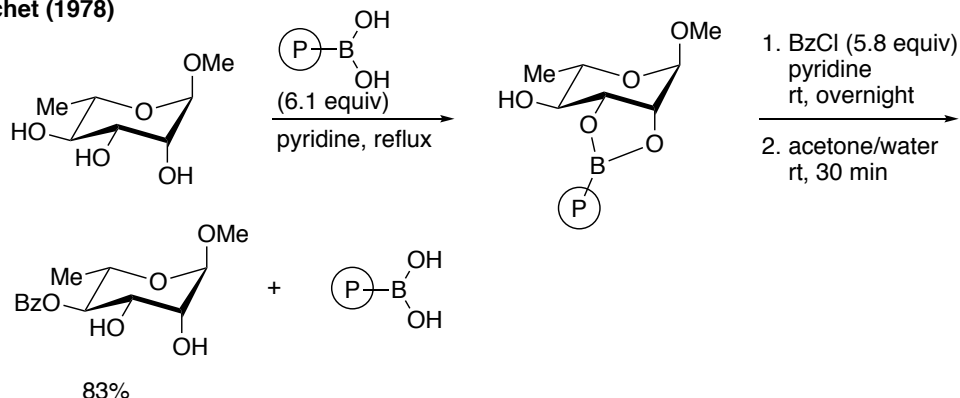
Scheme 9. ポリマー担持ボロン酸を用いたガラクトピラノシドの位置選択的ベンゾイル化反応

Fréchet (1976)



Scheme 10. ポリマー担持ボロン酸を用いたラムノピラノシドの位置選択的ベンゾイル化反応

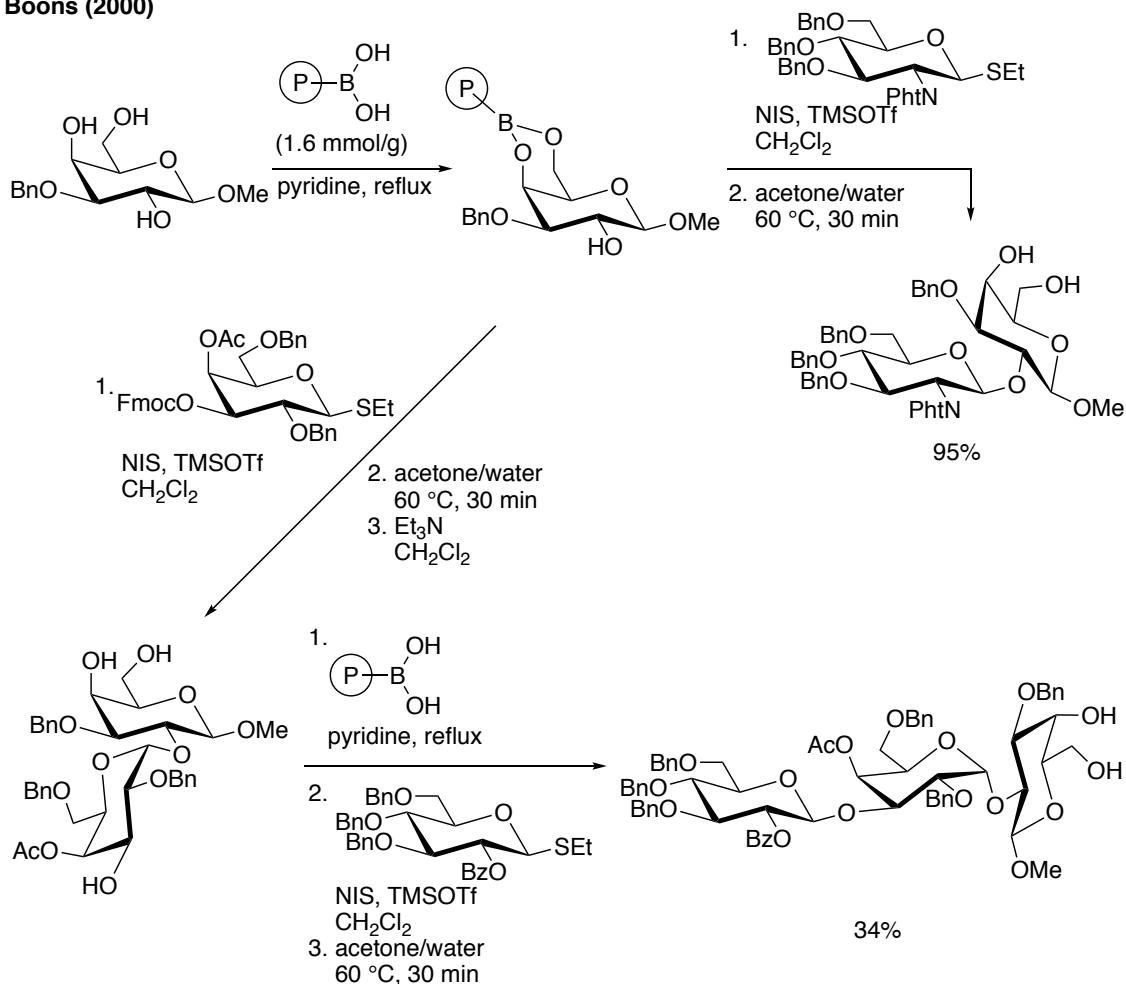
Fréchet (1978)



Fréchet らの報告以後、しばらくの間ボロン酸を無保護糖の位置選択的分子変換へと利用した報告例はなかったが、2000 年に Boons �ら¹⁵によってポリマー担持ボロン酸を無保護糖の位置選択的グリコシル化反応へと適用した例が報告された (Scheme 11)。彼らの報告では、メチル 3-*O*-ベンジル- β -ガラクトシドにポリマー担持のボロン酸を作用させ、4,6-ヒドロキシ基を位置選択的に保護したのち、チオグリコシドを糖供与体とするグリコシル化反応の条件に付すことにより、2 位がグリコシド結合した二糖が 95% の高収率で得られることを報告している。その後、彼らは同様の操作を繰り返すことにより三糖の合成にも成功している。

Scheme 11. ポリマー担持ボロン酸を用いた位置選択的グリコシル化反応

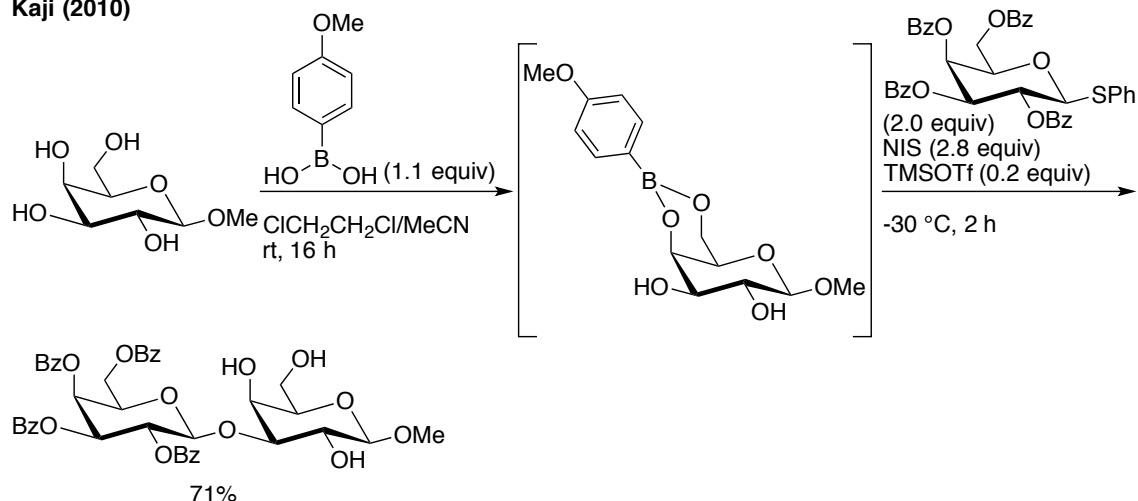
Boons (2000)



Boons �らとは独立に、当研究室前任教授の梶ら^{16a}は2010年、アリールボロン酸を一過性のマスキング剤として用いた無保護糖の位置選択的グリコシル化を報告している。Boons らの報告ではグリコシル化の際に位置選択性が問題とならない基質を用いて検討を行っているのに対し、本報告ではグリコシル化反応における位置選択性の制御が課題となる挑戦的な反応系への適用となっている。メチル β-D-ガラクトピラノシドに対して芳香族ボロン酸を作用させ、4,6-ヒドロキシ基をマスキングした後、NIS/TMSOTf をプロモーターとしたチオグリコシド糖供与体とのグリコシル化を検討したところ、3位がグリコシル化された2糖が71%の良好な収率で得られることを見出した。(Scheme 12)。糖受容体となるボロン酸エステルは2,3位がともに遊離ヒドロキシ基であるにも関わらず3位に選択的グリコシル化が進行する点は非常に興味深い。

Scheme 12. *p*-メトキシフェニルボロン酸を用いた無保護糖の位置選択的グリコシド化反応

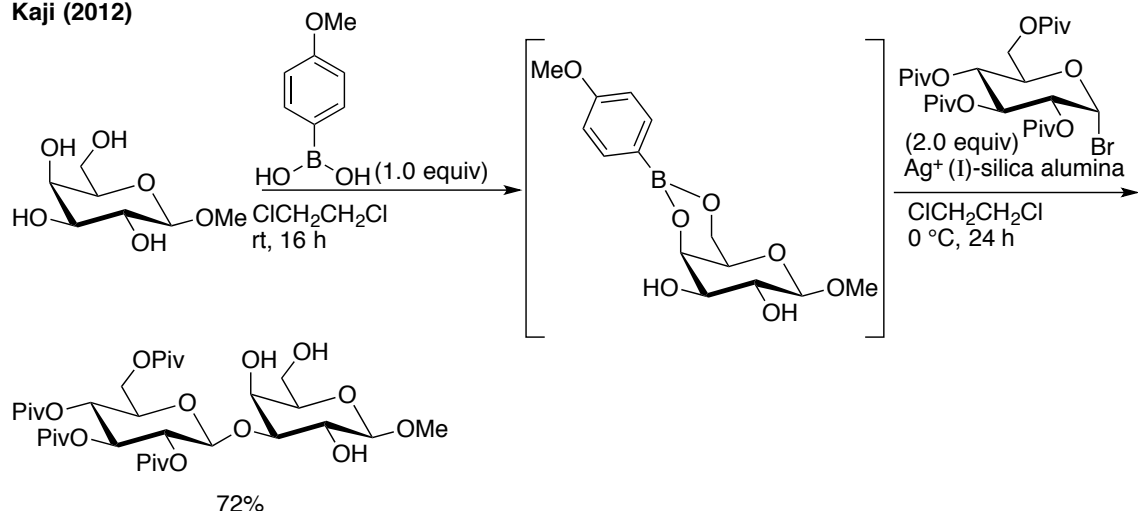
Kaji (2010)



その後、梶ら^{16b}はボロン酸をマスキング剤として用いる同様の方法論を適用することで、一価の銀をプロモーターとして用いた臭化糖を糖供与体とするグリコシル化も報告している。本反応もチオグリコシドを糖供与体とした場合と同様、高い位置選択性で二糖が得られている (Scheme 13)。

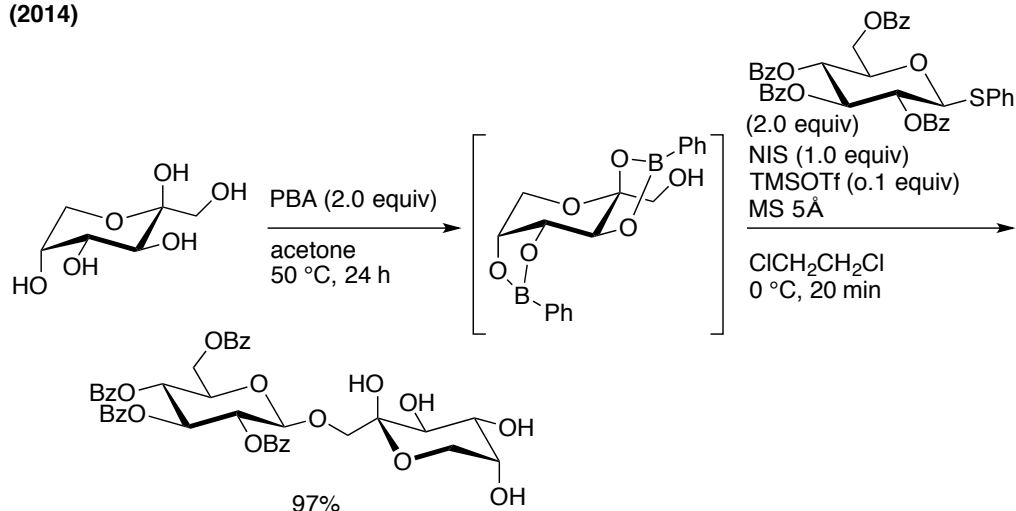
Scheme 13. *p*-メトキシフェニルボロン酸を用いた無保護糖の位置選択的グリコシド化反応

Kaji (2012)



さらに梶ら^{16c}は、2014年に完全無保護糖を基質とした位置選択的グリコシル化を報告した (Scheme 14)。2位遊離無保護糖 D-フルクトースに対してボロン酸を2当量作用させることにより、無保護糖に存在する5つの遊離ヒドロキシ基のうち4つのヒドロキシ基を位置選択的にマスキングした後、先に見出されたチオグリコシドを糖供与体とする反応条件に付すことにより、最高97%の高収率でグリコシル化反応が進行することを見出している。適用可能な無保護糖が限定されるものの、通常の有機溶媒中ではグリコシル化が困難な高極性無保護糖基質に対する位置選択的な糖鎖連結法として優れた方法論である。

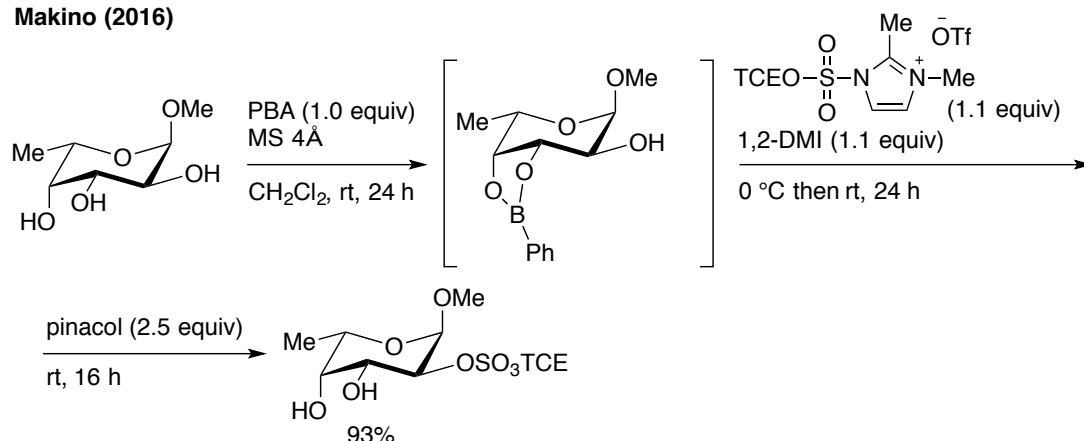
Scheme 14. フェニルボロン酸を用いた無保護糖の位置選択的グリコシド化反応
Kaji (2014)



芳香族ボロン酸をマスキング剤として用いた方法論の拡張研究の一環として、2016 年、当研究室では無保護糖の位置選択的硫酸化を報告している¹⁷ (Scheme 15)。すなわち、ボロン酸の分子認識能を利用することで無保護糖のジオールを位置選択的にマスキング後、Taylor ら¹⁸の硫酸化試薬を作用させたところ高位置選択的に特定のヒドロキシ基にのみ硫酸基を導入することに成功している。本手法によって得られた硫酸化糖は硫酸基がトリクロロエチル基で保護されているために取り扱いが容易で、さらなる分子変換が可能である。本反応によって発現する高位置選択性は反応部位に隣接する置換基の立体障害で説明することが可能である。本法は毒性の高い有機スズ試薬を化学量論量用いてきた従来の手法¹⁹におきかわる方法論となり得ると考えている。

Scheme 15. フェニルボロン酸を用いた無保護糖の位置選択的硫酸化反応

Makino (2016)



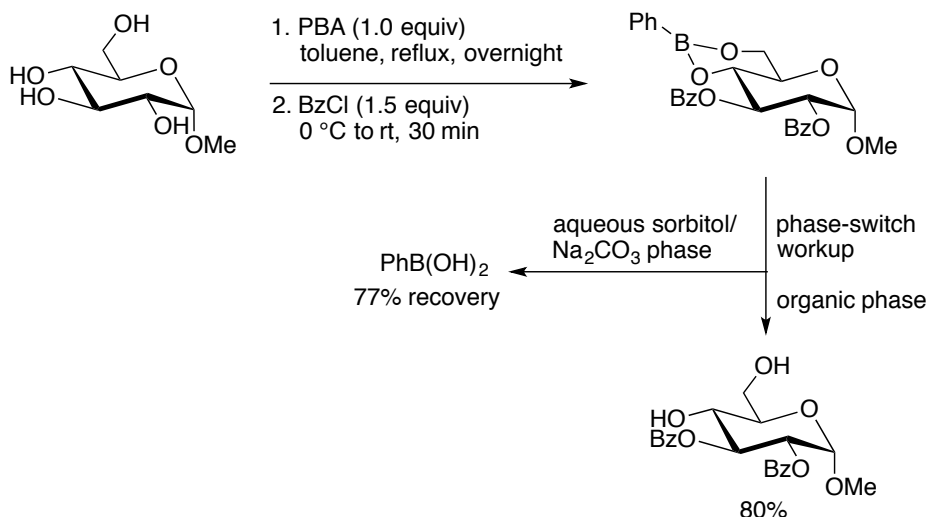
ごく最近の例として、Taylor らによって単純なフェニルボロン酸を保護基として用いた無保護糖の位置選択的な官能基変換が報告されている (Scheme 16)。彼らはボロン酸エステルの脱保護時に、Hall らによって見出された液-液二相系

第一章 第一節

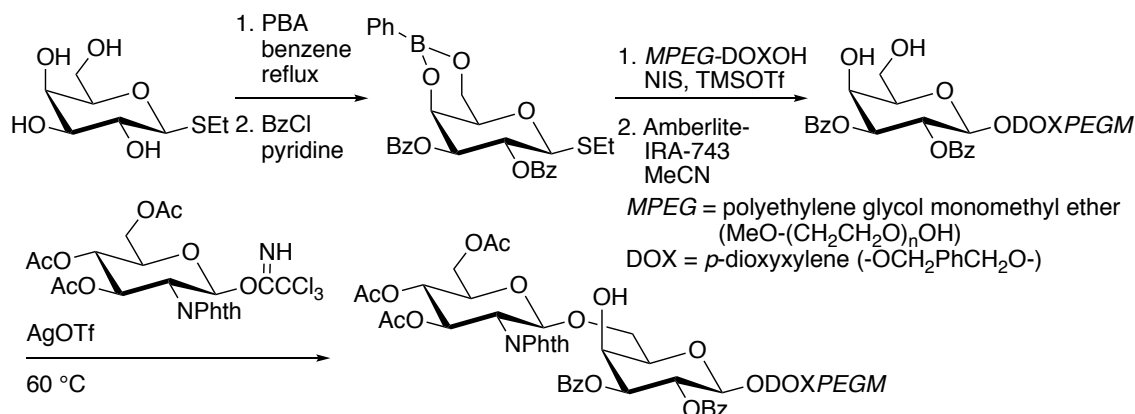
の単離精製手法²⁰を適用することにより、ボロン酸を良好な収率で回収することに成功している。ただし、彼らが検討した官能基化はアシル化、シリル化、アルキル化に限定されている。また、シリル化の反応条件によるボロン酸エステルの異性化が観測されている。

Scheme 16. フェニルボロン酸を用いた糖質の液-液二相系単離精製法

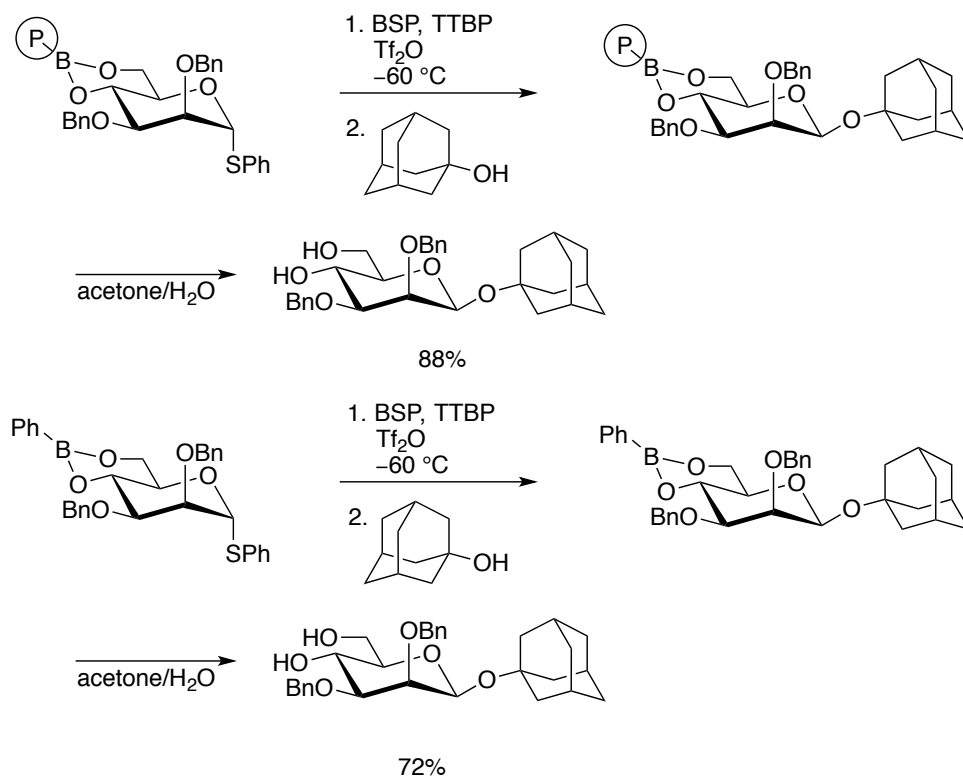
Taylor (2016)



これまでの例はボロン酸を糖受容体の保護基もしくはマスキング剤として用いた例であったが、ボロン酸を糖供与体の保護基として用いている例も知られている。1998年、Crossら²¹はチオグリコシルドナーの4,6位ヒドロキシ基をフェニルボロン酸でマスキングし、2,3位ヒドロキシ基をベンゾイル化後、有機溶媒に可溶なポリマーに担持したアルコールを糖受容体としたグリコシド化により、後の糖鎖伸長後に精製が容易なグリコシル化反応前駆体を調製した。彼らは得られたポリマー担持無保護糖を糖受容体とし、トリクロロアセトイミダートを脱離基として組込んだ糖供与体としたグリコシル化により、二糖を合成している (Scheme 17)。

Scheme 17. フェニルボロン酸を糖供与体の保護基として用いたグリコシル化反応**Cross (1998)**

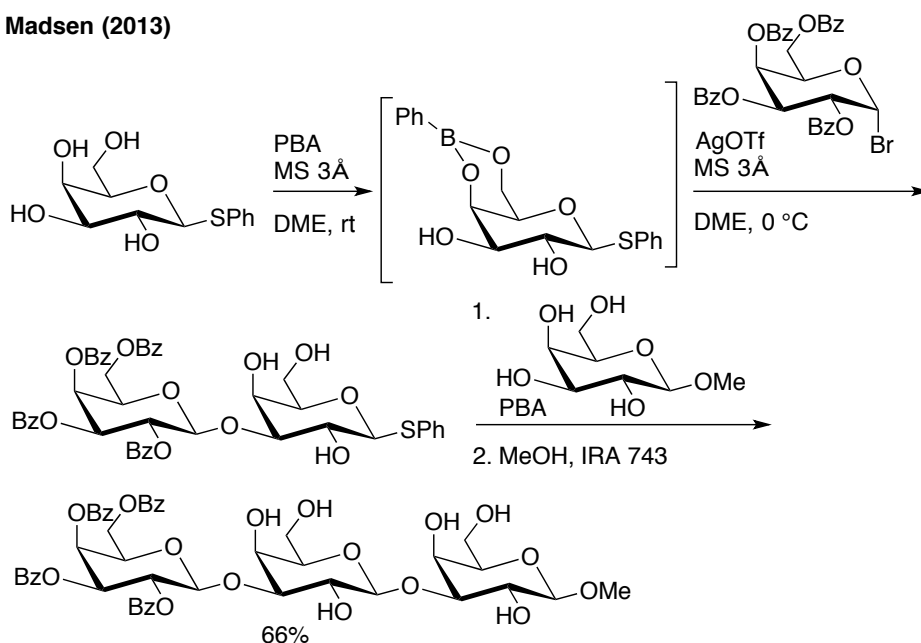
2002 年、2003 年に Crich ら²²は相次いで、ポリマー担持フェニルボロン酸もしくはフェニルボロン酸によって 4,6 位ヒドロキシ基が保護された *S*-フェニル 2,3-ジ-*O*-ベンジル- α -D-チオフェニルマンノピラノシドを糖供与体として用いた立体選択的グリコシド化を報告している (Scheme 18)。本論文ではグリコシル化についても併せて報告されている。

Scheme 18. ボロン酸を糖供与体の保護基として用いたグリコシド化およびグリコシル化反応**Crich (2002,2003)**

フェニルボロン酸を糖供与体のマスキング剤として用いた位置選択的グリコシル化は、2013 年に Madsen ら²³によっても報告されている (Scheme 19)。彼らは、無保護 β -D-フェニル 1-チオガラクトピラノシドとフェニルボロン酸との反応により 4,6 位ヒドロキシ基が保護されたボロン酸エステルを糖受容体、臭化糖を糖供与体としたグリコシル化を検討している。本反応では良好な収率で 3 位選択的にグリコシド結合が形成された二糖が得られる。さらにここで、得られた二糖は、チオ糖供与体として機能し二度目のグリコシル化によって三糖の合成にも適用可能であることを明らかにしている。

Scheme 19. ボロン酸を糖供与体の保護基として用いた三糖の合成

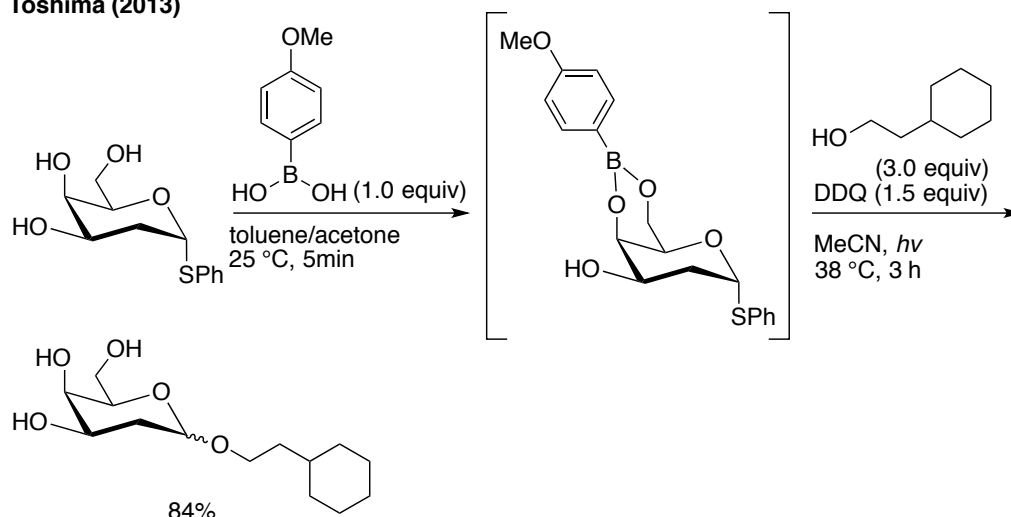
Madsen (2013)



戸嶋ら²⁴は近年、芳香族ボロン酸でマスキングした無保護チオグリコシルドナーを用いた光誘起 *O*-グリコシル化を報告した (Scheme 20)。本反応ではボロン酸でドナーをマスキングすることによって 1,6-無水グリコシドの生成の抑制に成功している。

Scheme 20. *p*-メトキシフェニルボロン酸を用いた光誘起 *O*-グリコシル化

Toshima (2013)



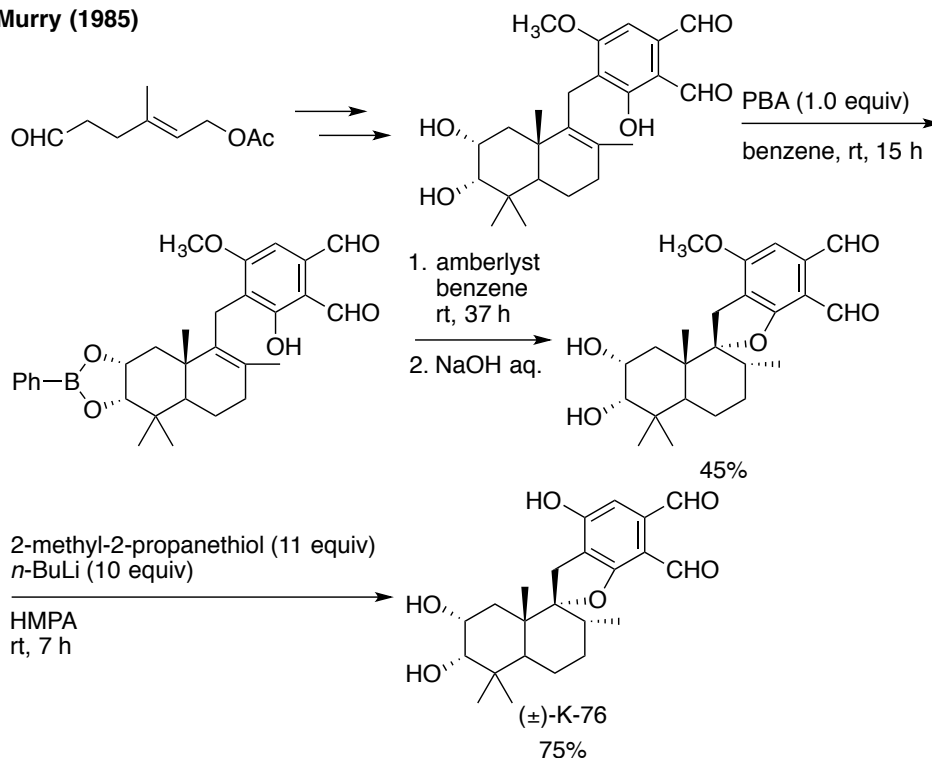
以上述べてきたように Fréchet の先駆的な研究以後、ボロン酸およびポリマー担持ボロン酸は無保護糖の位置選択的分子変換に利用されてきた⁸。いずれの方法論もボロン酸で無保護糖の特定のヒドロキシ基を保護（マスキング）することによって、位置選択的な分子変換を達成している。これらの方法論は従来の煩雑な保護基の着脱を伴う多段階反応を補う有力な合成手法となり得ることから、今後のさらなる進展に期待がもたれる^{*}。

一方で、ボロン酸は糖関連化合物のみならず、複雑な構造を有する天然物の全合成研究の中でも有用な保護基もしくはマスキング剤として利用されてきた^{8a}。以降に、全合成研究の中でボロン酸エステルを保護基として用いた研究例を紹介する。文献上知られる比較的古い例としては、1985 年 McMurry ら²⁵による報告が知られている。彼らは、免疫抑制剤である(±)-K-76の合成において、*cis*-1,2 ジオールをフェニルボロン酸で保護した後、環化反応を行うことでスピロ骨格の構築に成功している。(Scheme 21)。

* 触媒量のボロン酸による位置選択的分子変換が最も理想的な方法論の一つとなる。

Scheme 21. フェニルボロン酸を用いた(±)-K-76 の合成

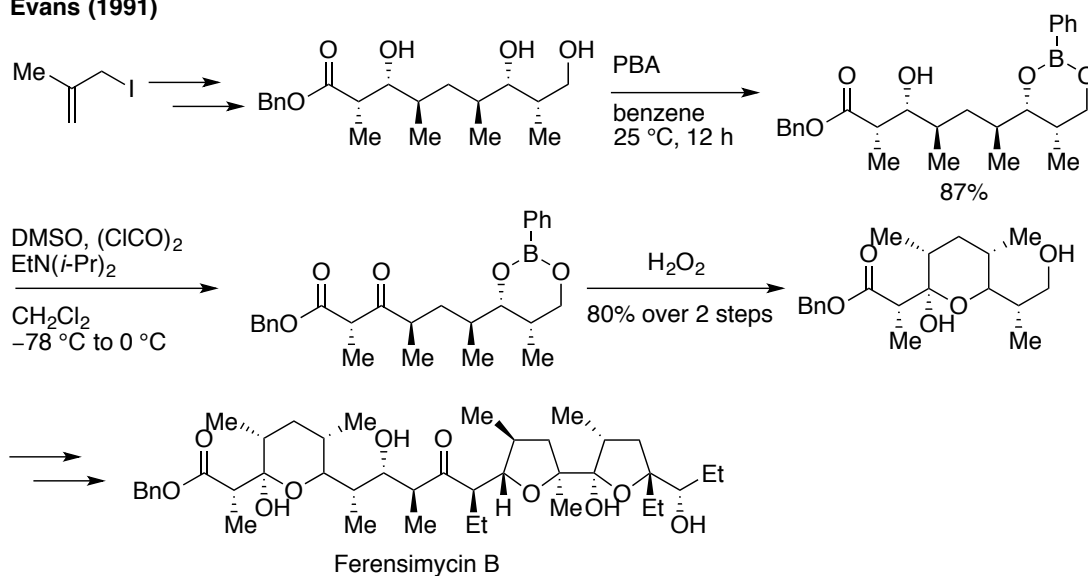
McMurry (1985)



1991 年、Evans ら²⁶はフェレンシマイシン B の合成において、第二級ヒドロキシ基を選択的に酸化してβ-ケトエステルを得るために、1,3-ジオールの位置選択的な保護にフェニルボロン酸を利用している (Scheme 22)。ボロン酸エステル存在下、アルコールからケトンへの変換は Swern 酸化によって達成された。

Scheme 22. フェニルボロン酸を用いたフェレンシマイシン B の合成

Evans (1991)

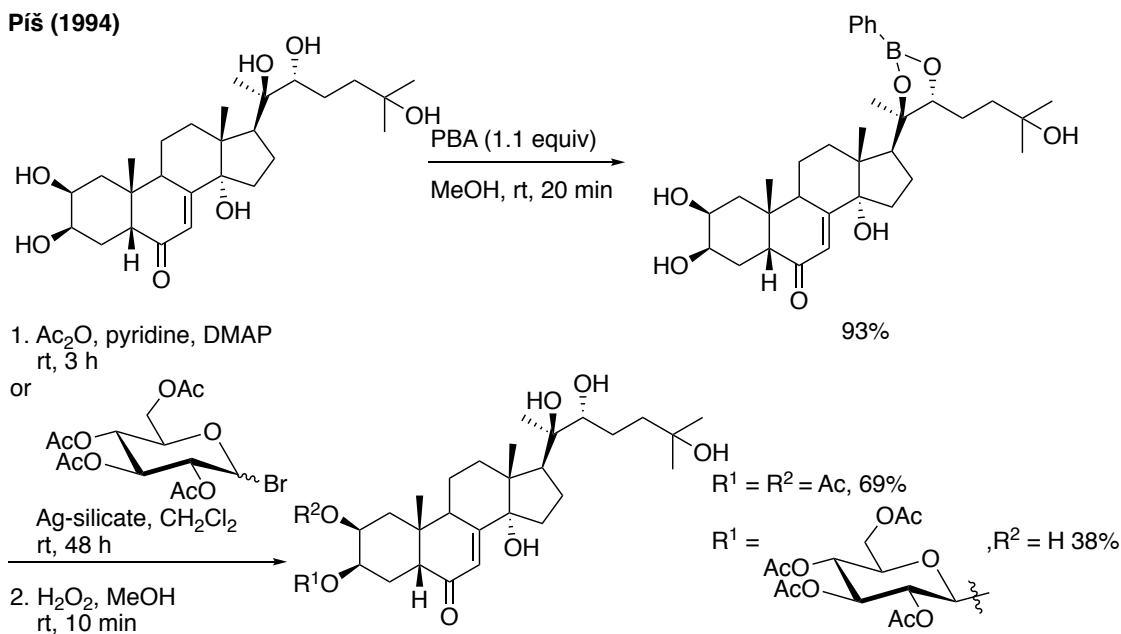


Piš ら²⁷は 20-ヒドロキシエクジソングリコシドのグリコシル化を行う際に、

二つの 1,2-ジオールのうちわずかな熱力学的安定性の差を利用して一方のジオールのみを保護している (Scheme 23)。すなわち、*cis*-1,2-ジオールとの二環性 5 員環ボロン酸エステルと比較し、鎖状 1,2-ジオールから成るボロン酸エステルの方がより安定であるため、目的とするボロン酸エステルを 93%の高収率で得ている。その後、得られたボロン酸エステルを用いてグリコシル化もしくはアセチル化を行っている。

Scheme 23. フェニルボロン酸を用いた 20-ヒドロキシエクジソングリコシドの合成

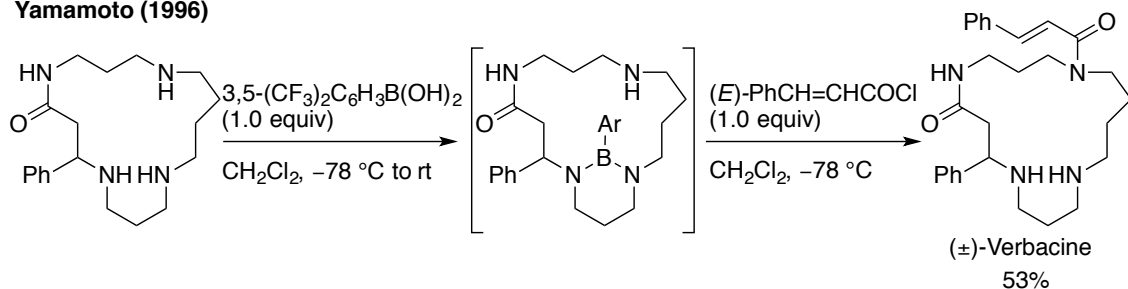
Píš (1994)



ボロン酸は、ジオールだけでなくジアミンの保護にも用いられている。1996年山本ら²⁸は、スペルミンアルカロイドである(±)-ベルバシン、(±)-ベルバスキン、(±)-ベルバセニンの合成において、電子求引性の芳香族ボロン酸3,5-(CF₃)₂C₆H₃B(OH)₂を用いることにより分子内に存在するトリアミンのうち1,3-ジアミン部を位置選択的に保護し、生じた遊離のアミンに対して位置選択的にアシル化を行うことで全合成を達成した (Scheme 24)。

Scheme 24. 3,5-ビス(トリフルオロ)フェニルボロン酸を用いた(±)-ベルバシンの合成

Yamamoto (1996)

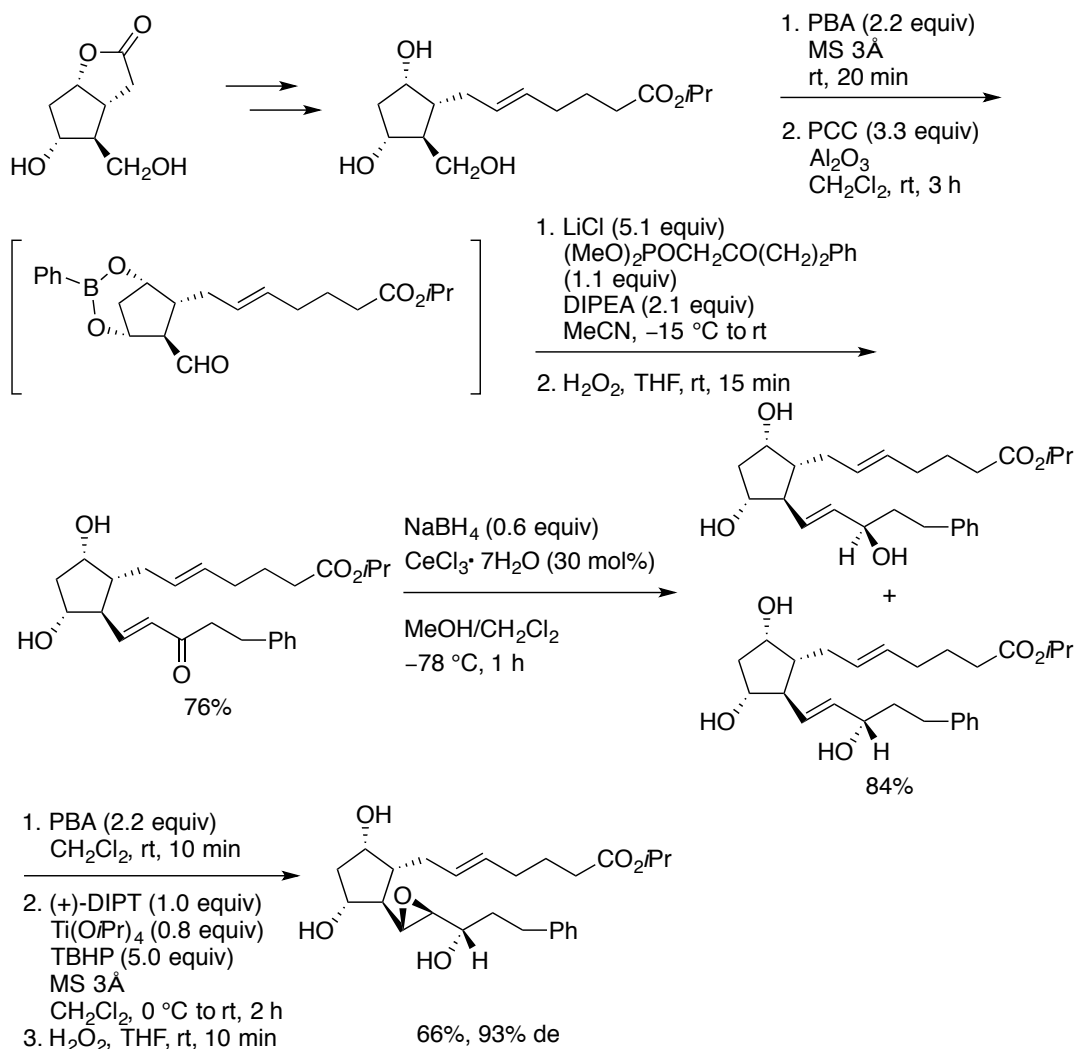


Hacksell ら²⁹はプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 誘導体合成の中で、ボロン酸エステル

を保護基として用いたさまざまな官能基変換を行っている (Scheme 25)。すなわち、*cis*-1,3 ジオールをフェニルボロン酸により保護した後、PCC-Al₂O₃を用いた遊離ヒドロキシ基の酸化、ホーナー・ワズワース・エモンズ反応によるオレフィン化、ボロン酸エステルの脱保護を行うことにより α,β -不飽和ケトンを得た。得られたケトンの還元によりトリオールを生成し、再度フェニルボロン酸で保護することにより Sharpless のエポキシ化にも成功している。

Scheme 25. フェニルボロン酸を用いたプロスタグランジン F_{2 α} 誘導体の合成

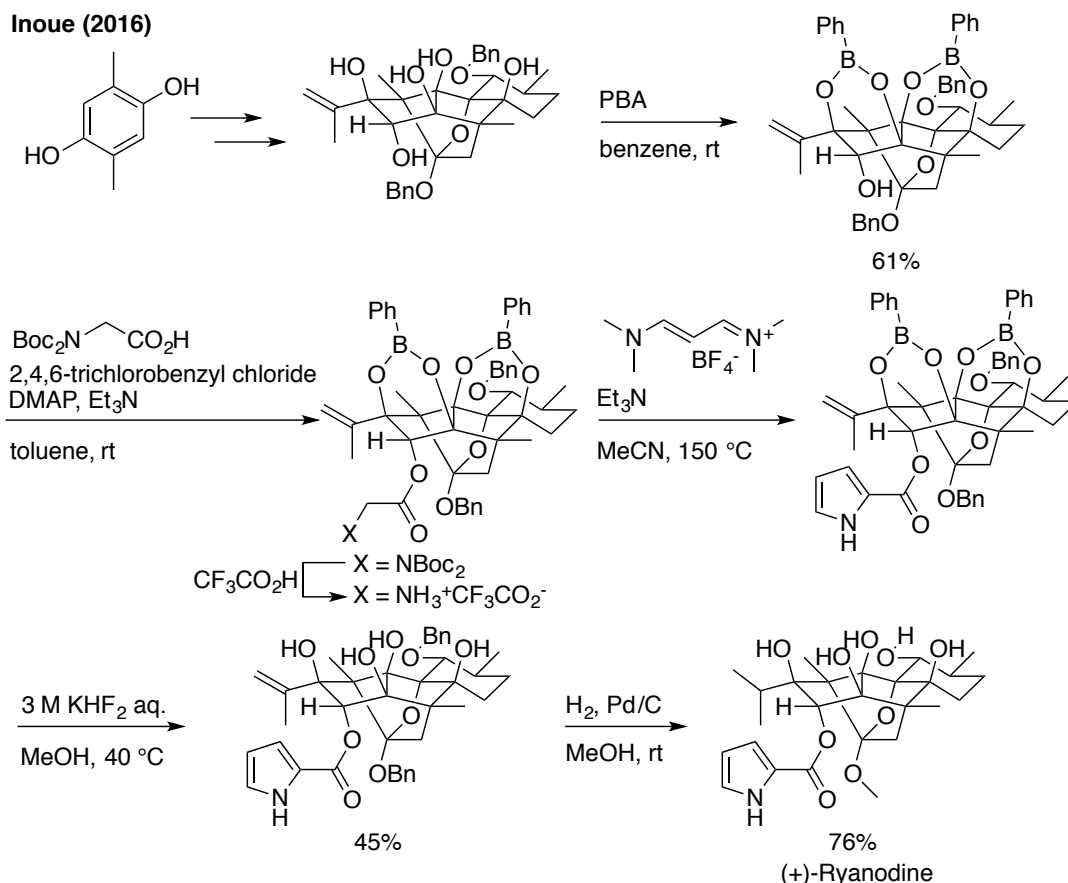
Hacksell (1996)



最近の報告例として、井上ら³⁰は(+)-リアノジンの合成研究の途上において、フェニルボロン酸を用いることで、5つの遊離ヒドロキシ基のうち1,3-ジオールの関係にある二組のジオールをボロン酸エステルとして位置選択的に一挙に保護している。(Scheme 26)。その後、得られたボロン酸エステルに対して、縮合条件によるエステル化、Boc基の脱保護、ピロール環構築の三工程を行った後、フッ化水素カリウムによるボロン酸エステルの脱保護を経て(+)-リアノジンの

全合成を達成している。なお、詳細は不明であるが、ボロン酸エステルが水素化ナトリウム用いたアルコールの脱プロトン化を経た混合酸無水物とエステル化反応には適用困難であったことを報告している。

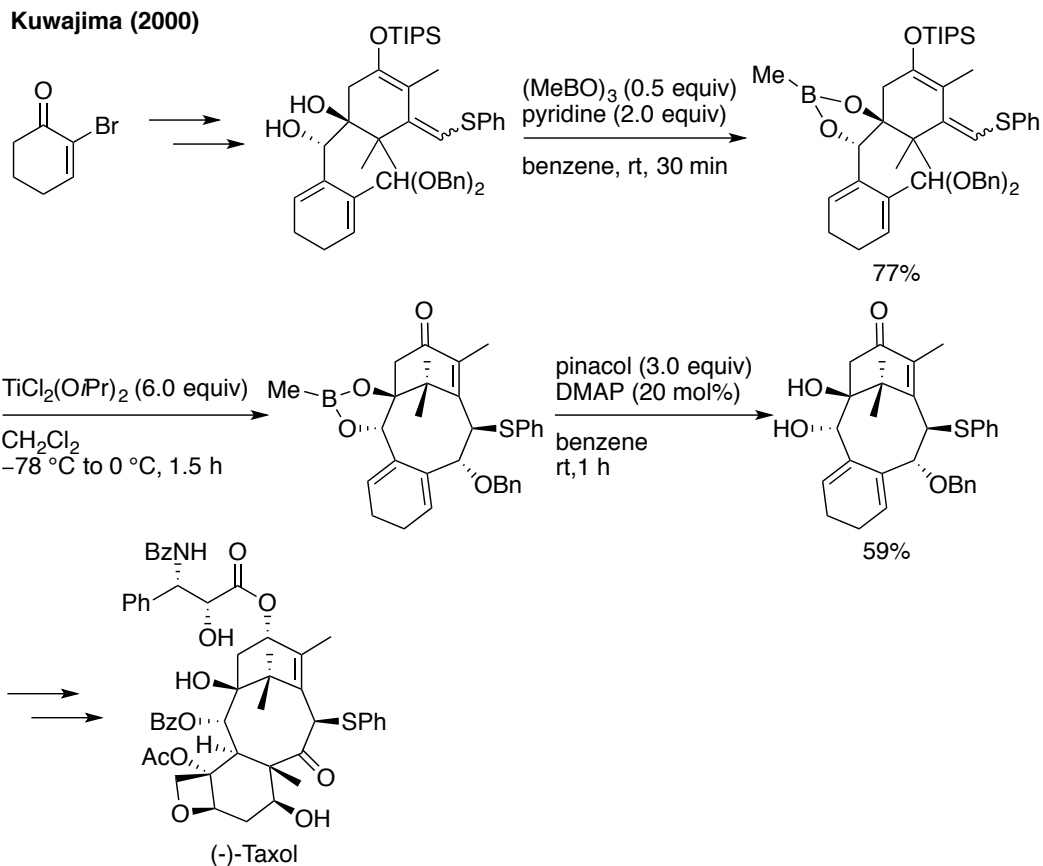
Scheme 26. フェニルボロン酸を用いた(+)-リアノジンの合成



このように天然物の全合成研究において数多くの場面でフェニルボロン酸が保護基として利用されてきたことがわかる。また、過去の全合成研究において、フェニルボロン酸の他にも、メチルボロン酸の脱水トリマー体であるトリメチルボロキシシンもジオールの保護基もしくはマスキング剤として用いられた例が知られている。以下に関連研究としてそのいくつかを紹介する。

桑嶋ら³¹は(-)-タキソールの全合成研究において、トリメチルボロキシシンを用いて1,2-ジオールを保護している (Scheme 27)。ボロン酸エステルは大過剰のチタンルイス酸によって進行する分子内環化反応に耐性を示している。ボロン酸エステルの脱保護はピナコールとのボロン酸エステル交換反応によって行い、中程度の収率で生成物を得ている。

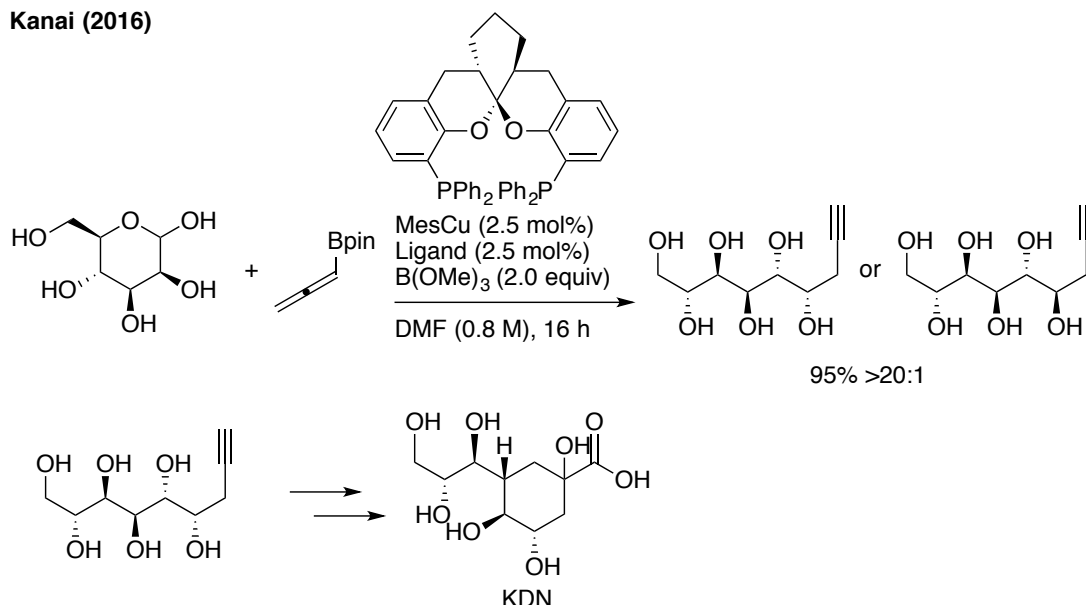
Scheme 27. トリメチルボロキシンのを用いた(-)-タキソールの合成



2016 年、金井ら³²は KDN の合成過程でトリメチルボロキシンのによって D-マンニトールの 2,3,4,6-ヒドロキシ基の保護を行い、1 位に対するジアステレオ選択的プロパギル化反応を達成している (Scheme 28)。キラルな二座ホスフィン配位子を有する銅錯体を触媒量適用することによって、95%の高収率かつ 20:1 以上の立体選択性で KDN へと誘導可能な 5 つの連続する不斉中心を有する重要中間体を合成している。トリメチルボロキシンのを用いた鍵反応により、従来法と比較し飛躍的な工程数の削減に成功した。なお、本触媒反応は他の無保護糖基質にも適用可能であるとともに、用いる不斉配位子によってジアステレオ選択性の逆転することが実証されている。

Scheme 28. トリメチルボロキシンのを用いた KDN の合成

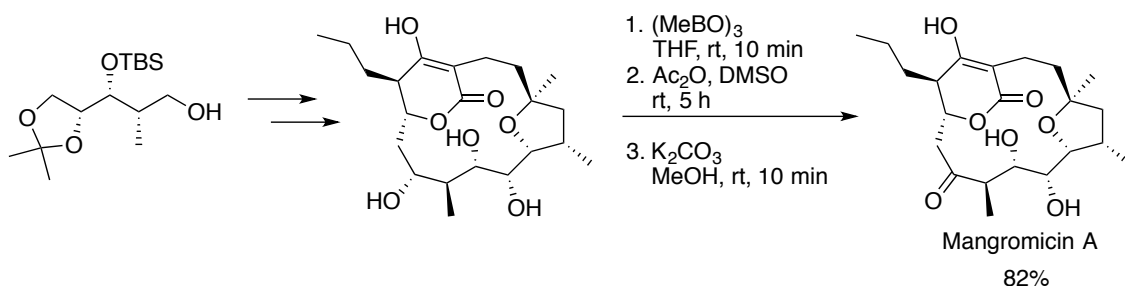
Kanai (2016)



ごく最近、砂塚ら³³はマングロマイシン A の全合成過程でトリメチルボロキシンのを用いている (Scheme 29)。彼らは合成終盤のトリオール中間体に対して、トリメチルボロキシンを作用させることで 1,2-ジオールを位置選択的に保護した後、Albright-Goldman 酸化³⁴により、残った第二級アルコールをケトンへと酸化、ボロン酸エステルを脱保護することにより 3 工程 82%の収率でマングロマイシン A の全合成を達成した。

Scheme 29. トリメチルボロキシンのを用いたマングロマイシン A の合成

Sunazuka (2017)



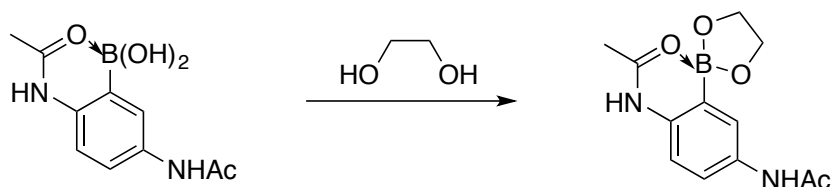
このような過去の研究から、ボロン酸エステルが有機合成においてしばしば利用されていることが理解できる。しかしながら、文献上ボロン酸エステルを保護基としての観点で着目し系統的な研究がなされた報告例は極めて少なく、ボロン酸エステルをもつ基質に対して適用可能であった実績のある反応例も限定的である。合成実験を行う立場からすれば基質支配に基づいたボロン酸エステルの安定性を唯一のよりどころに、試行錯誤を繰り返して適用する反応条件を見定めているのが現状であるように伺える。

第二節 研究計画

前述の背景のもと、筆者はフェニルボロン酸の構造修飾によって対応するボロン酸エステルの安定性を向上させることが可能ではないかと考えた。仮にこのようなアイデアを実現することができたならば、ジオールのもつ化学構造に依存しない一般性の高い保護基としてボロン酸エステルを有機合成に利用することができることになる*。すなわち、ボロン酸で特定のジオールを保護したのちに所望とする化学変換を行い、その後ボロン酸エステルを脱保護することで Figure 8 に示すようなボロン酸エステルをジオールの保護基として用いる一連の分子変換を実現することが可能となる。我々が想定する反応では、ボロン酸エステル形成時の副生成物は水のみであることから、極めて簡便な操作によって保護基を導入することができる。またその反応は溶媒中にジオールとボロン酸を混合し、反応後に溶媒を留去するのみなので一連の操作を中性条件で行うことができる。さらに、ボロン酸エステル形成時にはボロン酸が潜在的に有する分子認識能が発揮され、特定のヒドロキシ基を位置選択的に保護可能であることが期待できる。化学変換後の脱保護に関しても、ボロン酸エステル交換を利用することにより、穏和な条件での脱保護が可能であると考えられる。また、ボロン酸は脱保護後に再生されれば、回収・再利用可能な保護基となり得る潜在性を秘めている。このような多くの特長を有したジオールの保護基が開発されるならば、アセトニドなどに代表される酸性条件での導入及び脱保護を伴う従来の環状アセタール系保護基の役目を補完するものとなることが期待できる。以上の点を踏まえて、筆者は、有機ホウ素化合物の特性を利用したジオールの保護基の開発の実現を目指した。

* 1991 年に Keana ら³⁵ はオルト位にアセトアミドを組み込んだ芳香族ボロン酸が、O-B 相互作用により対応するボロン酸エステルを安定化する可能性について報告している (Scheme 30)。

Scheme 30. オルト位のアセトアミドによるボロン酸エステルの安定化
Keana (1991)



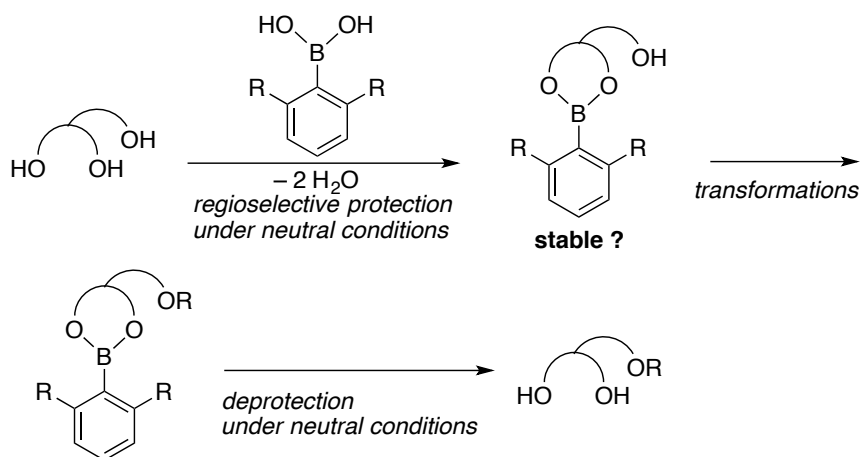


Figure 8. ボロン酸エステル保護基としての利用

筆者は、本研究でボロン酸エステルを安定化する因子としてトリフルオロメチル基に着目した。これまでに、ベンゼン環の2,6位にトリフルオロメチル基が置換した2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニル基 $[2,6-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{FXyl基})]$ ³⁶ や、2,4,6位に置換したトリフルオロメチル基が置換した2,4,6-トリス（トリフルオロメチル）フェニル基 $[2,4,6-(\text{CF}_3)_3\text{C}_6\text{H}_2(\text{FMes基})]$ ^{37,38} の置換基効果による典型元素化合物や遷移金属錯体の安定化効果が知られている³⁹。すでに安定化効果が報告されている化合物として、以下の中心元素を有するものが報告されている。

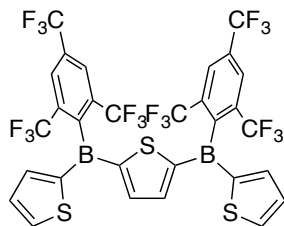
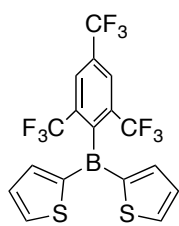
FXyl-典型元素… Sn^{36a} , P^{36b} , Li^{36c} , As^{36d} , Si^{36e} , Ge^{36f} , Bi^{36g} , Sb^{36g}

FMes-典型元素… Bi^{37a} , Sn^{37b} , P^{37c} , Zn^{37d} , Cd^{37e} , Ga^{37f} , Si^{37g} , Hg^{37e} , As^{37h} , Sb^{37i} , N^{37j}

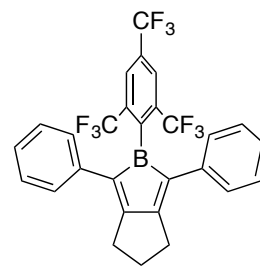
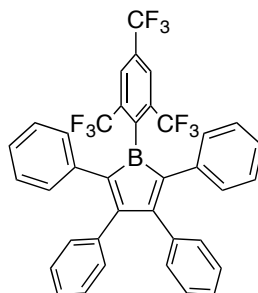
FMes-遷移元素… Pb^{38a} , Co^{38b} , Ni^{38c} , Pt^{38d} , V^{38e} , $\text{Cr}^{38f,g}$, $\text{Mo}^{38f,g}$, Au^{38h} , Ti^{38i} , Pd^{38j}

ごく最近 Jakle と Marder らのグループにより、相次いで FMes 基によるホウ素化合物の安定化効果が報告された⁴⁰ (Figure 9)。彼らは、電子伝達や電子受容体、有機発光ダイオードもしくは太陽光発電などの光電子工学に応用することを意図した新規ホウ素化合物の創出を検討している。その目的のため、彼らは分子内に強い π 共役を有し、HOMO-LUMO ギャップが比較的小さな電子伝達に適した分子の設計を試みた。

Jakle (2014)



Marder (2015)



Marder (2015)

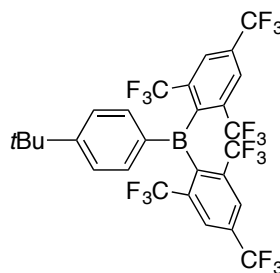
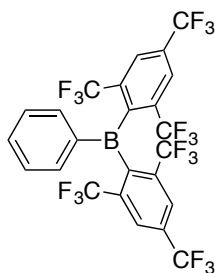
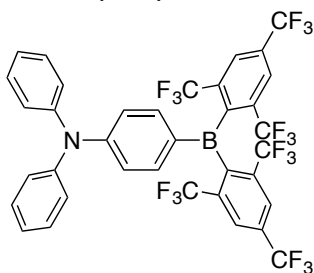
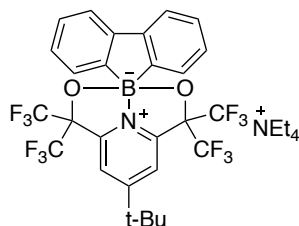


Figure 9. FMes 基を有する有機ホウ素化合物

2014 年の Jakle ら^{40a} はホウ素原子上に FMes 基が置換した共役チエニルボランを合成しており、通常不安定で単離不可能な共役チエニルボランの安定化効果を報告している。彼らは、X 線結晶構造解析の結果より、合成した化合物の二つの B-F 原子間距離がそれぞれ、ホウ素原子とフッ素原子の van der Waals 半径の和である 3.39 Å よりも短い 2.66, 2.49 Å であることを報告している。また分子軌道計算の結果、Atoms-in-molecules⁴¹ による bond path が観測されたことから化合物中のホウ素原子は 5 配位構造*であると結論づけている。化合物の CV

* 1984 年、Martin ら⁴² は初めての五配位ホウ素化合物⁴³ の合成について報告した。彼らは合成に関する知見の中で、ホウ素アピカル位の空の p 軌道が隣接する 2 つのアルコキシドの非共有電子対に占有された三方両錐形構造であることを示している。この先駆的な研究の後、五配位ホウ素化合物に関する研究の進展はほとんどなかったが、最近になり広島大学の山本ら⁴⁴ のグループによって様々なタイプの五配位ホウ素化合物を含むボロン酸エステルの合成が報告された(Figure 10)。

Martin (1984)



Yamamoto (2010)

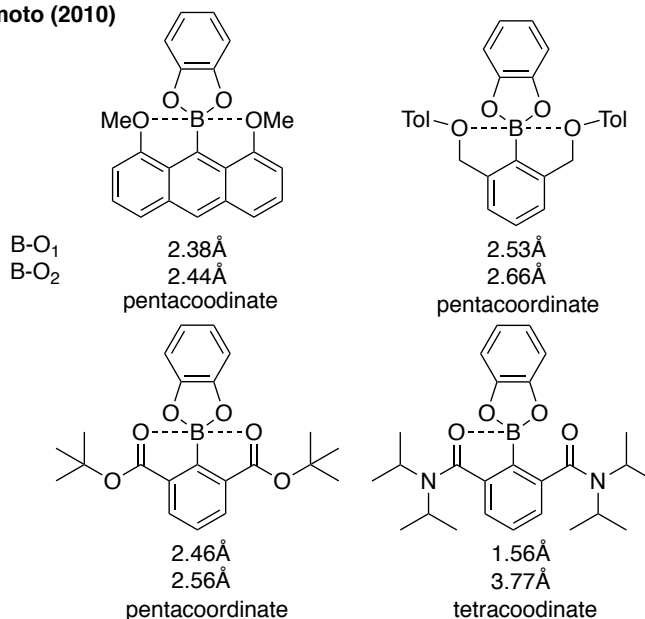


Figure 10. 五配位ホウ素化合物

彼らは、Figure 10に示すカテコールボロン酸エステルを合成し、そのX線結晶構造解析の結果から興味深い知見を得ている。すなわち、近接位に2つのエーテル酸素原子やエステルカルボニル基を有するカテコールボロン酸エステルが高い対称性を有し、2つのB-O結合間距離がvan der Waals 半径よりも短い五配位構造をとることを明らかにしている。例えばアントラセン環を有するホウ素化合物ではそれぞれのB-O結合間距離が2.38, 2.44 Åと報告されている。また、ベンゼン環にエーテル側鎖を組み込んだ分子ではB-O結合間距離が約2.6 Å、かさ高い*tert*-ブチルエステルを組み込んだ分子では約2.5 Åであることが示されている。一方で、ジイソプロピルアミドを組み込んだボロン酸エステルでは、2つのB-O結合間距離がそれぞれ1.56, 3.77 Åと大きく異なり、この結果から四配位構造をとることを明らかにしている。この理由について、山本らは、アミドカルボニルとホウ素が相互作用してB-O結合が形成される際に、イソプロピル基と芳香環の立体反発が生じるため、五配位構造が不利になるためであると考察している。

このような背景のもと当研究室ではこれまでに 5 配位ホウ素化合物の合成を試みた (Figure 11, 浦田沙梨, 2015 年, 北里大学理学部化学科卒業論文⁴⁵)。その結果、両オルト位に2,4-ジメチル-3-ペンチルオキシカルボニル基を組み込んだボロン酸由来のボロン酸エステルは、アシル化やシリル化、酸化などいくつかの反応条件に耐性を示し、ジオールの保護基として利用可能であることを見出している。

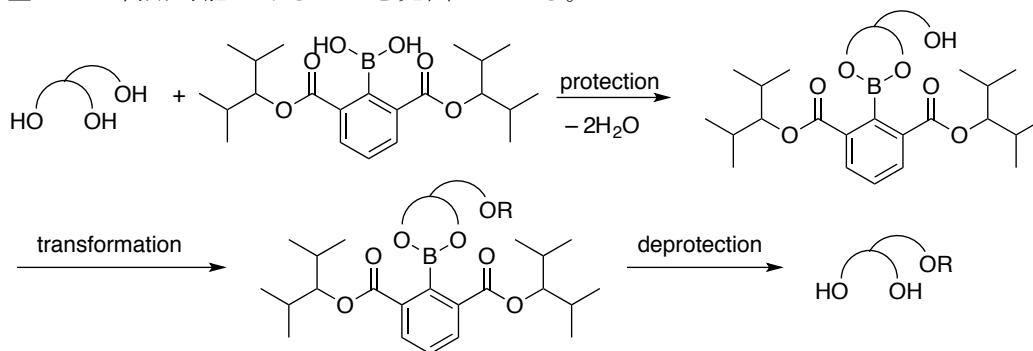
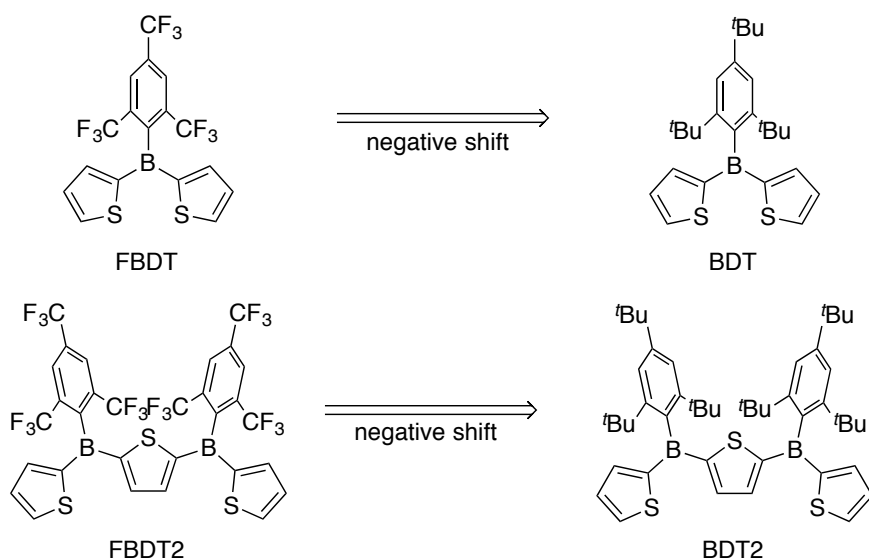


Figure 11. 2,4-ジメチル-3-ペンチルオキシカルボニル基を組み込んだボロン酸

測定の結果、トリフルオロメチル基の代わりに *tert*-ブチル基が置換した化合物 (BDT または BDT2) と比較した場合に、トリフルオロメチル基が置換した化合物 (FBDT または FBDT2) は LUMO エネルギーが低いことから、ホウ素原子上が高いレイス酸性を保持していることが示されている (Table 2)。

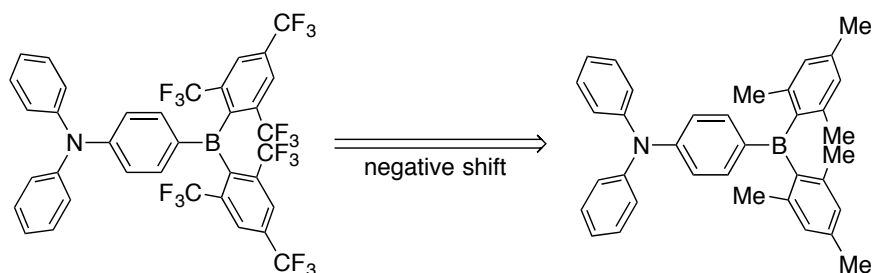
Table 2. トリフルオロメチル基による LUMO エネルギーの低下



	BDT	FBDT	BDT2	FBDT2
LUMO (exp) ^a /eV	-2.22	-2.58	-2.66	-3.07

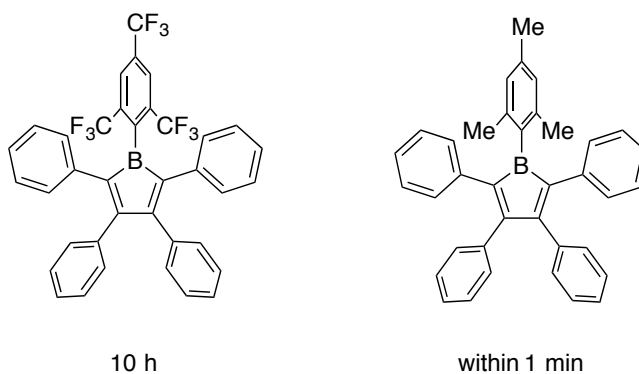
^a Determined using the equation $E_{\text{LUMO}} = -(4.8 + E_{\text{VS,Fc}})$

2015 年の Marder ら^{40b} は FMes 基が置換したトリアリールボランについて報告している。彼らの報告においても合成した化合物の分子内 B-F 結合間距離がホウ素原子とフッ素原子の van der Waals 半径の和よりも短いことを報告している。5 配位構造を支持する直接的なデータについては記述がないものの、両オルト位のトリフルオロメチル基の立体障害により通常不安定なトリアリールボラン化合物が安定化していることに言及している。また、CV 測定による評価では Jakle らの報告と同様に、通常の 2,4,6-トリメチルフェニル基(Mes 基)と比較し、FMes 基の効果による LUMO エネルギーの低下が観測された (Table 3)。

Table 3. トリフルオロメチル基による LUMO エネルギーの低下

	E_{ox} / V	$E_{\text{red}} / \text{V}$	HOMO/eV	LUMO/eV
FMes	+0.72	-1.66	-5.52	-3.14
Mes	+0.59	-2.60	-5.39	-2.20

同年に、Marder ら^{40c}によって水に安定な環状有機ホウ素化合物が報告された。彼らは化合物の含水ジクロロメタン中における分解速度を比較している。その結果、Mes 基由来の環状ホウ素化合物はわずか 1 分未満での完全な分解が観測されるのに対して、FMes 基由来のホウ素化合物は分解までに要する時間が 10 時間とその安定性を明らかにしている (Figure 12)。また、先の報告と同様に CV 測定の結果から Mes 基由来の化合物より FMes 基が置換した化合物の方がよりルイス酸性が高いことも併せて報告している。

**Figure 12.** トリフルオロメチル基によるホウ素原子のルイス酸性の向上

このように近年、Jakle や Marder らによって FMes 基の置換基効果による通常不安定なホウ素化合物の安定化が報告された。これら化合物に共通する重要な特徴は、両オルト位のトリフルオロメチル基の立体的要因により通常不安定な共役ホウ素化合物を安定化させる一方で、トリフルオロメチル基の電子求引効果によってルイス酸性が保持されている点にある。

筆者はこれらの知見が、我々が目的とするボロン酸エステルの安定化にも利用可能であると考え、両オルト位にトリフルオロメチル基を有する 2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 [*o*-FXylB(OH)₂ (**1a**)]を選定し研究に着手

した*。筆者が想定する *o*-FXylB(OH)₂ (**1a**)由来のボロン酸エステルをジオールの保護基として利用する一連の分子変換を Figure 13 に示す。

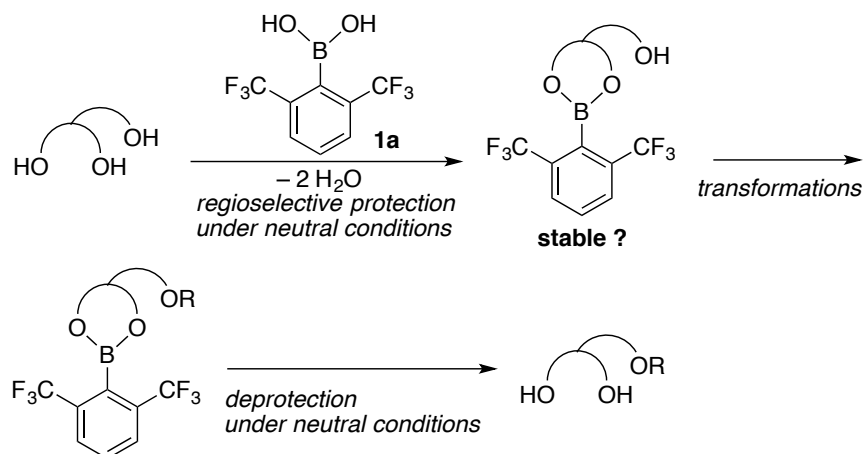


Figure 13. *o*-FXyl ボロン酸エステルの保護基としての利用

* 2,4,6-トリス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸 [FMesB(OH)₂]由来のボロン酸エステルもジオールの保護基として機能することが期待されるが、本研究では化合物の入手容易性を考慮し（第三節で後述）、2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸 [*o*-FXylB(OH)₂ (**1a**)]由来のボロン酸エステルを保護基として利用することとした。

第三節 2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (**1a**)の合成

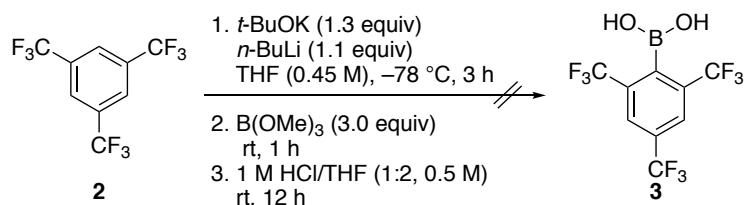
はじめに、本研究を遂行するにあたり試薬として必要となる 2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸^{*†}(**1a**)の合成を行った。文献調査の結果、**1a**の合成法に関する情報は得られなかったため[‡]、文献上報告例のあった 1,3-ビス

^{*} 2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (**1a**)は市販品を購入可能であるが非常に高価であるため、本研究では安価に購入可能な 1,3-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン(**4**)からボロン酸 **1a** の合成を試みた。

2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (**1a**): 関東化学株式会社, ¥ 17,000/ 1 g, 2020 年 1 月 21 日現在。1,3-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン (**4**): 東京化成工業株式会社, ¥ 5,000/100 g, 2020 年 1 月 21 日現在。

[†] 2,4,6-トリス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 [FMesB(OH)₂ (**3**)]の原料となる 1,3,5-トリス(トリフルオロメチル)ベンゼン(**2**)は¥ 9,700/5 g と高価であり、また予備的検討の結果、1,3,5-トリス(トリフルオロメチル)ベンゼンからの FMesB(OH)₂ の合成は困難であった (Scheme 31)。粗生成物の重さがほとんどなかったことから、未反応の 1,3,5-トリス(トリフルオロメチル)ベンゼン(**2**) (b.p. 120 °C)が濃縮過程で留去されたためであると考えられる。

Scheme 31. 2,4,6-トリス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸の合成



[‡] 2003 年、Fox ら⁴⁶は Figure 14 に示す合成経路により 2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (**1a**) が生成したことを報告しているが、合成法の詳細は記載されていない。なお、本論文では **1a** の X 線結晶構造解析が行われている。

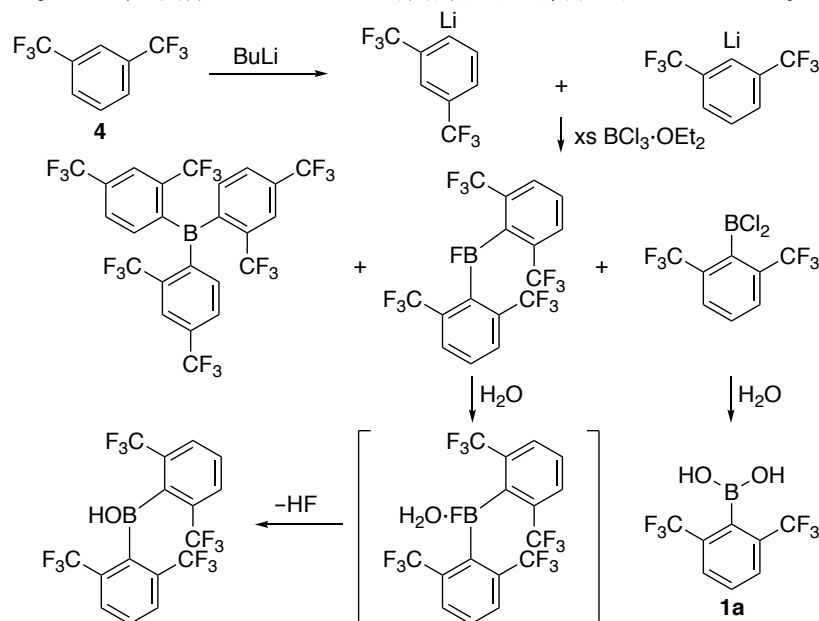
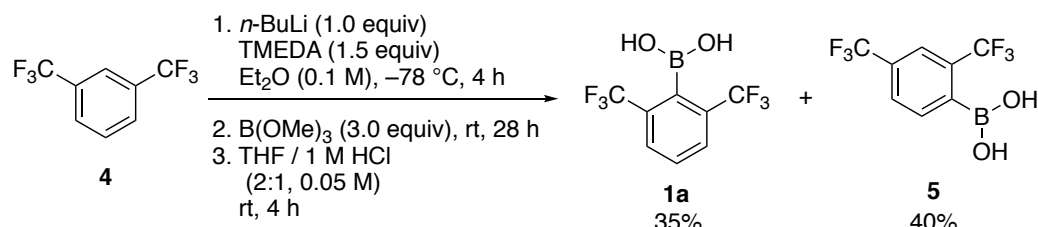


Figure 14. Fox らによる 2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(**1a**)の合成

(トリフルオロメチル) ベンゼン(**4**)の直接的かつ位置選択的メタル化反応*を参考にボロン酸 **1a** の合成を検討することとした。

当研究室の福原(2015 年度博士課程修了)はメタル化条件として *n*-BuLi/TMEDA を用いた条件を適用することにより、収率 35% で **1a** を合成することに成功しているが位置選択性は低く、望みとしないボロン酸 **5** が主生成物として得られていた(40%)⁴⁸ (Scheme 32)。

Scheme 32. *n*-BuLi/TMEDA を用いた *o*-FXylB(OH)₂ (**1a**)の合成



次に著者は、1,3-ビス(トリフルオロメチル)ベンゼン(**4**)を原料とし、スーパーベースを用いた Schlosser ら⁴⁷の最適条件を参考に、ボロン酸 **1a** の合成を試みた (Figure 16)。操作としては、あらかじめ低温で調製したスーパーベースに対して、基質、ホウ素試薬を順次滴下する方法で行った。しかしながら、目的とするボロン酸 **1a** は全く得られず原料のみが回収される結果となった。

* 1990 年、Schlosser ら⁴⁷ はスーパーベースと称される *n*-BuLi/*t*-BuOK を用い、1,3-ビストリフルオロメチルベンゼンの 2 位が位置選択的にメタル化されることを報告している (Figure 15)。彼らの報告では、メタル化後二酸化炭素の補足によってカルボン酸を合成しているが、メタル化条件により生成物の位置異性体比が大きく異なっている。なお、同様の手法により発生したメタル化種をホウ素試薬で補足している報告例は知られていない。

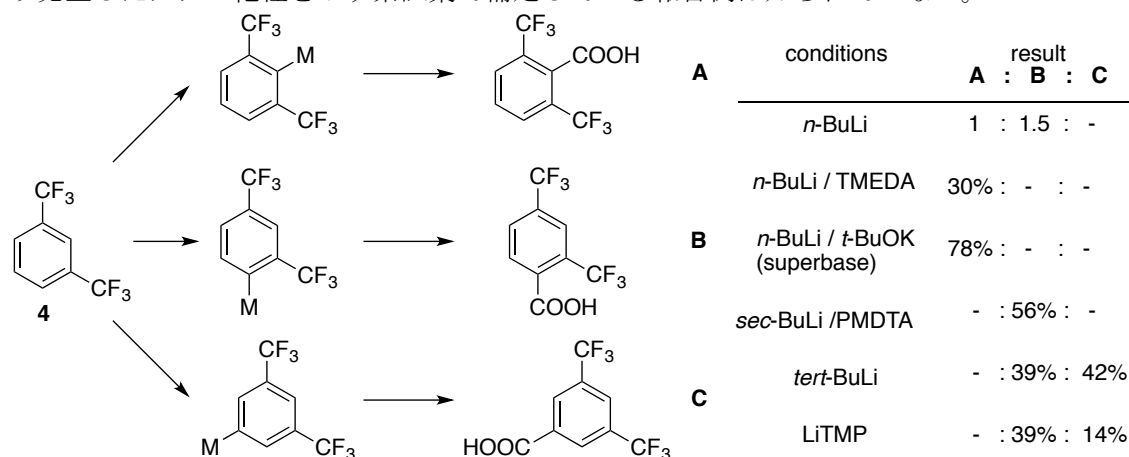


Figure 15. 1,3-ビストリフルオロメチルベンゼンの位置選択的メタル化

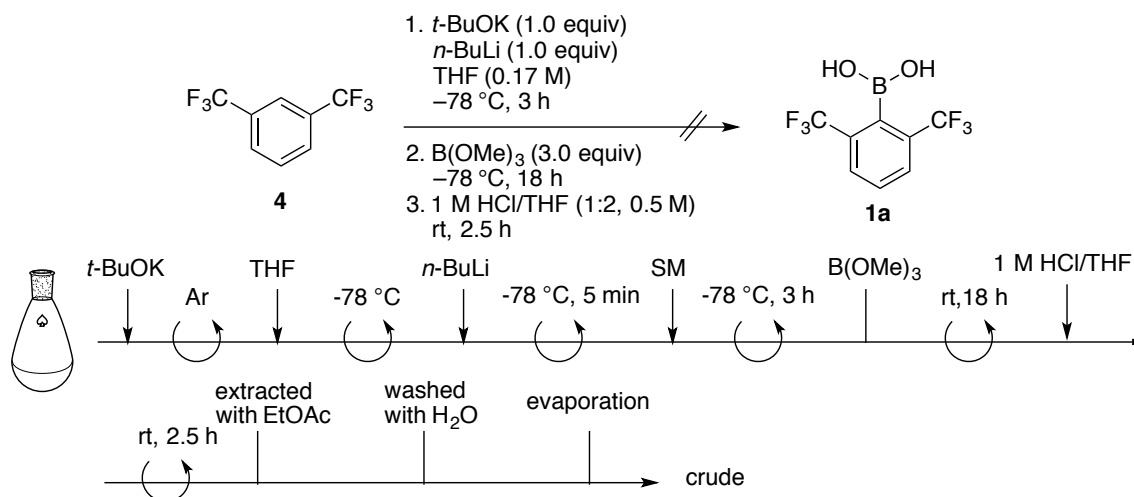


Figure 16. スーパーベースを用いた *o*-FXylB(OH)₂ (**1a**)の合成

基質を添加する前に高い反応性を有するスーパーベースが失活していることを懸念し、次に筆者は *t*-BuOK と基質の混合溶液に対して、*n*-BuLi を加える手法へと操作手順を変えて検討を行った。その結果、目的とするボロン酸 **1a** を収率 52%で得ることができることが明らかとなった (Figure 17)。なお本反応では、位置異性体のボロン酸 **5** が 19%副生することが確認されたが、ボロン酸 **1a** と位置異性体 **5** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより容易に分離可能である。

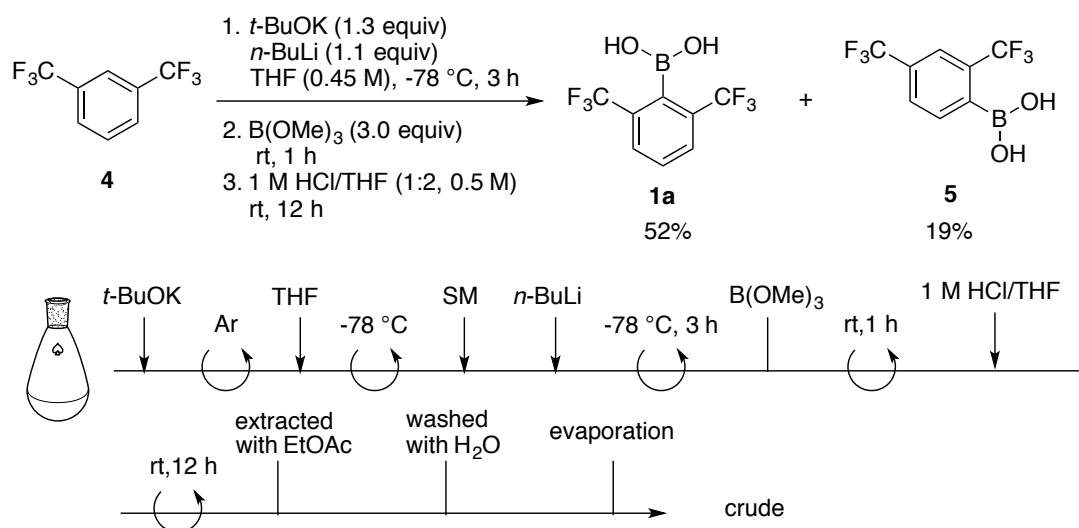


Figure 17. スーパーベースを用いた *o*-FXylB(OH)₂ (**1a**)の合成

第四章 ボロン酸エステルの安定性の検証

文献上これまでに、FXyl 基によるボロン酸エステルの安定化効果に関する知見はなく、研究を基礎から開始する必要があった。そこではじめに、2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸[*o*-FXylB(OH)₂ (**1a**)]が、両オルト位のトリフルオロメチル基の置換基効果によってボロン酸エステルを安定化することを期待し、ボロン酸エステルの安定性の検証を行うこととした。手法としては、ジオール **6a** との反応によって調製したボロン酸エステルの重メタノール/重水(9:1)の混合溶媒中、室温条件における半減期を測定した (Figure 18)。2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (**1a**) 由来のボロン酸エステル **7a** の他、比較対象としてフェニルボロン酸(**1b**)由来のボロン酸エステル **8**、片方のオルト位にのみトリフルオロメチル基が置換した 2-トリフルオロメチルフェニルボロン酸(**1c**)由来のボロン酸エステル **9**、両オルト位にメチル基が置換した 2,6-ジメチルフェニルボロン酸(**1d**)由来のボロン酸エステル **10** についても併せて安定性の検証実験を行った。その結果、構造的に単純なフェニルボロン酸エステル **8** の半減期は 5 分以内と短時間のうちに速やかにボロン酸エステルが分解することがわかった。片方のオルト位にのみトリフルオロメチル基が置換したボロン酸エステル **9** についても同様に、5 分以内に完全にボロン酸エステルが分解することを確認できた。一方、両オルト位にトリフルオロメチル基を有するボロン酸由来のボロン酸エステル **7a** の半減期は 27 日間であり、期待通りボロン酸エステルの飛躍的な安定性の向上が観測された。なお、両オルト位にメチル基を組み込んだボロン酸エステル **10** に関しては半減期が 6 時間と **7a** と比較するとより不安定であることが明らかとなった。以上の結果は、両オルト位のトリフルオロメチル基がボロン酸エステルの安定化に大きく寄与していることを示したものである。

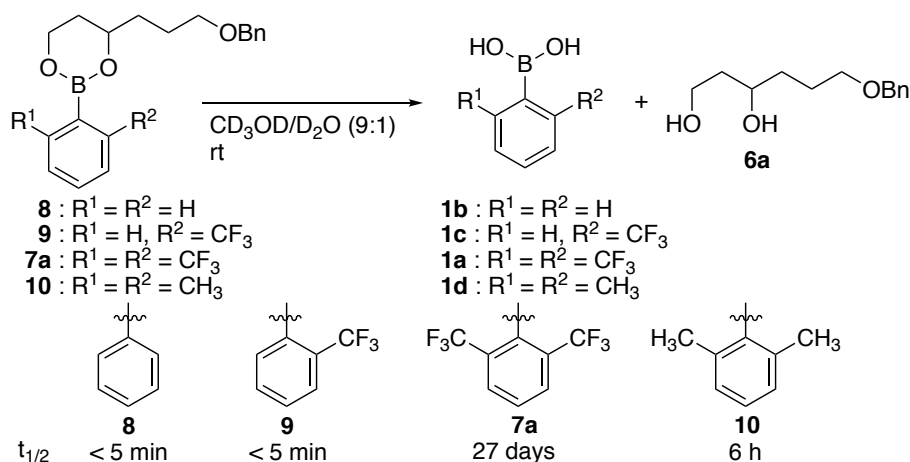


Figure 18. ボロン酸エステルの安定性の検証

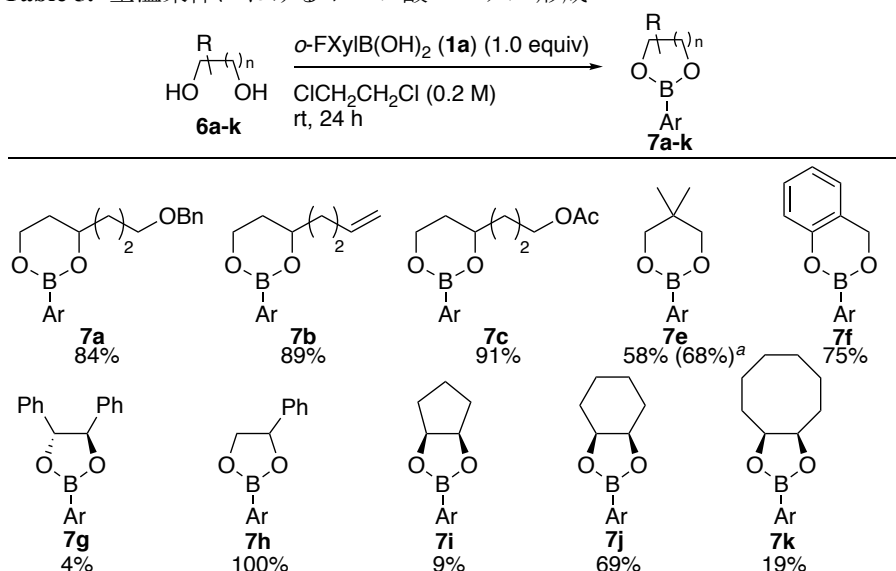
第五節 各種ジオールとのボロン酸エステル形成反応の検討

前節より、期待どおり、2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(**1a**)由来のボロン酸エステル **7a** の安定性が確認できたので、次にジオールの保護の工程に相当するボロン酸エステル形成反応について検討を行った (Table 4)。ジクロロエタン加熱還流条件下、ジオールに対して1当量の2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(**1a**)を作用させた。反応の完結を確認後、溶媒を留去するのみで、いずれも純度の高い生成物が得られた。すなわち、鎖状の1,3-ジオール **6a-f**、1,2-ジオール **6g,h** いずれも対応するボロン酸エステル **7a-h** を77%から99%の高収率で与えた(entries 1-8)。また、シクロペンタンジオール **6i** やシクロヘキサレンジオール **6j**、シクロオクタレンジオール **6k** などの環状ジオールにも適用可能であり、二環性のボロン酸エステルが90%の高収率で得られた(entries 9-11)。得られたボロン酸エステルはいずれも通常のシリカゲルカラムクロマトグラフィー*による精製に耐性を示した。一般的にフェニルボロン酸(**1b**)を用いたボロン酸エステル形成反応は室温でも十分に進行することが知られている。一方、本研究で用いた2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(**1a**)を用いた場合には、両オルト位に置換したトリフルオロメチル基による立体障害に起因すると考えられる反応性の低下が観測され、24時間以内の反応の完結にはジクロロエタン溶媒(b.p. 83.5 °C)を用いた加熱還流条件が必要であった†。

* シリカゲルは、関東化学製 Silica gel 60 N 63-210 μ m を使用。

† 室温条件下では基質によっては反応がほとんど進行しない場合があることを確認している (Table 5)。モレキュラーシーブを用いた場合にはわずかに収率の向上が観測された。

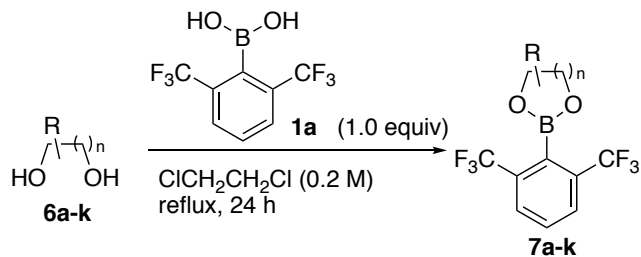
Table 5. 室温条件におけるボロン酸エステル形成

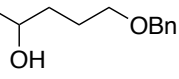
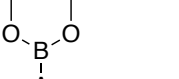
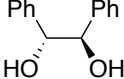
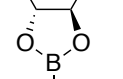
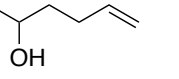
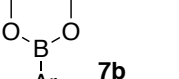
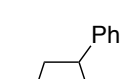
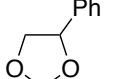
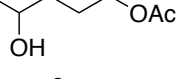
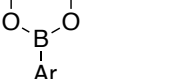


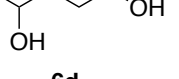
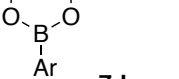
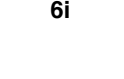
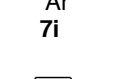
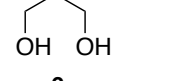
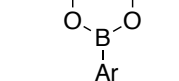
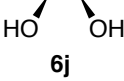
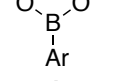
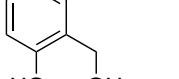
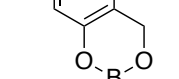


Yield was determined by ¹H-NMR analysis of crude mixture.

^a Performed with MS4Å (1 g/mol)

Table 4. ボロン酸エステル形成反応



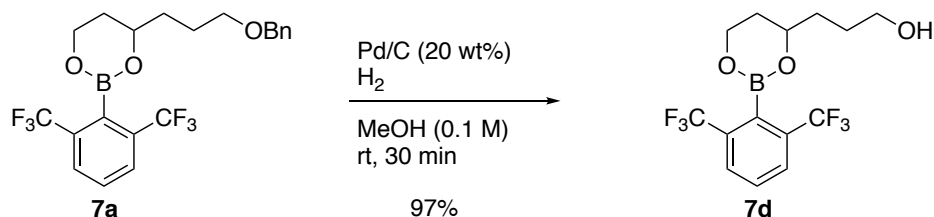
entry	substrate	product	yield	entry	substrate	product	yield
1			97%	7			83%
2			99%	8			80%
3			96%	9			90%
4			77%	10			90%
5			80%	11			90%
6			84%				

以上のように、2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸（**1a**）を用いることで鎖状の1,2-および1,3-ジオール、環状の1,2-ジオールに保護基を導入可能であることが明らかとなった。本反応は中性の穏和な条件下にて進行するため、アセタール化反応で必要な酸性条件を回避可能であることから、より官能基許容性の高いジオールの保護法となる。

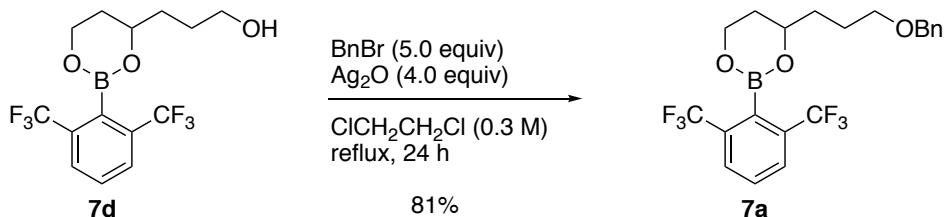
第六節 ボロン酸エステルを用いた各種化学変換の検討

ボロン酸 **1a** 由来のボロン酸エステルが一般的な有機合成反応におけるさまざまな反応条件に耐性を示し、保護基として利用可能であることを検証すべく、ボロン酸 **1a** とジオール **6a** から調製したボロン酸エステル **7a** を用いて化学変換について検討した。

はじめにボロン酸エステル **7a** を用いて、接触加水素分解による脱ベンジル化を行った。メタノール溶媒中、触媒量の Pd/C 存在下、室温にて反応を行ったところ C-B 結合が切断されることなく 97% の高収率でアルコール **7d** を得た (Scheme 33)。

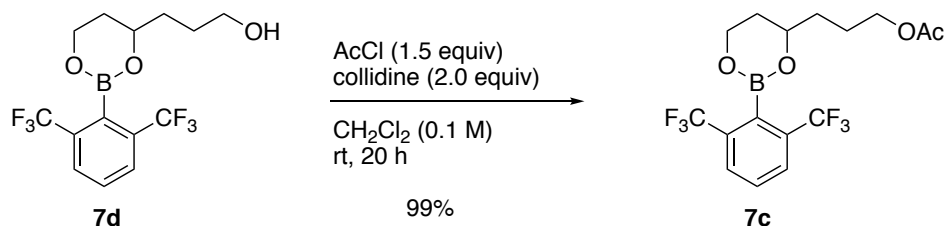
Scheme 33. *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱ベンジル化反応

次に *O*-アルキル化について検討を行った。ジクロロエタン溶媒加熱還流条件下、アルコール **7d** に対してベンジルブロミドと酸化銀(I)を作用させたところ、ベンジルエーテル **7a** が 81% で得られた (Scheme 34)。

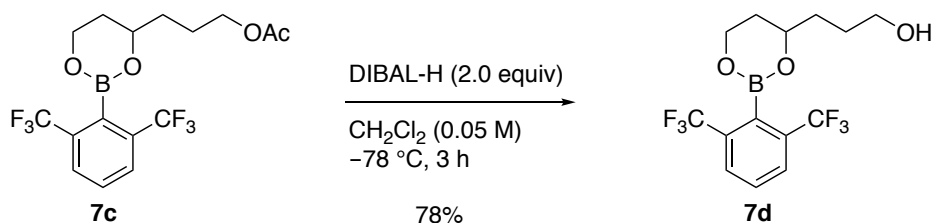
Scheme 34. *o*-FXyl ボロン酸エステルの *O*-アルキル化反応

アシル化反応について検討を行った。塩基としてコリジン存在下*、アシル化剤として塩化アセチルを用いて反応を行った結果、99% の高収率でアセタート **7c** が得られた (Scheme 35)。本反応の後処理では塩酸 (1 M) を用いていることからボロン酸エステルが酸性水溶液にも耐性を示すことが確認できた。

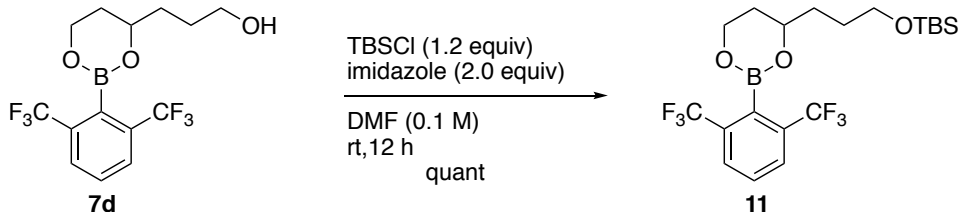
* ホウ素原子の塩基の配位による副反応の抑制を目的として、塩基の第一選択肢として嵩高い塩基であるコリジンを選定した。今回のアシル化反応ではその他の塩基の検討は行っていないが、他の化学変換でトリエチルアミンやイミダゾールが適用可能であることを確認している。

Scheme 35. *o*-FXyl ボロン酸エステルのアセチル化反応

次に得られたエステル **7c** の水素化ジイソプロピルアルミニウム[†]を用いたアルコール **7d** への還元反応を行った。ジクロロエタン溶媒中、 -78°C で反応を試みたところ、所望のアルコール **7d** を 78% の良好な収率で得ることができた (Scheme 36)。以上の結果より、ボロン酸エステルが還元条件でも分解せずに耐性を示すことが明らかとなった。

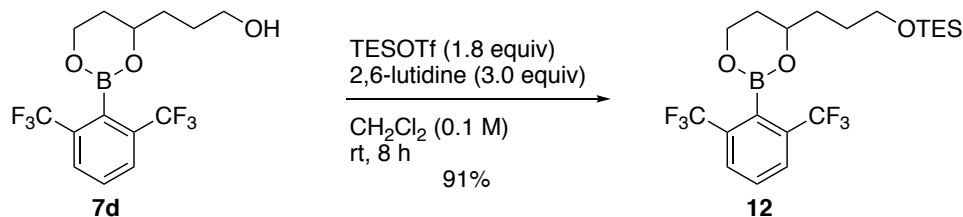
Scheme 36. *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱アセチル化反応

続いてシリル化について検討を行ったところ、塩基としてイミダゾールを用いて TBSCl を作用させたところ、定量的に TBS エーテル **11** を得られた (Scheme 37)。

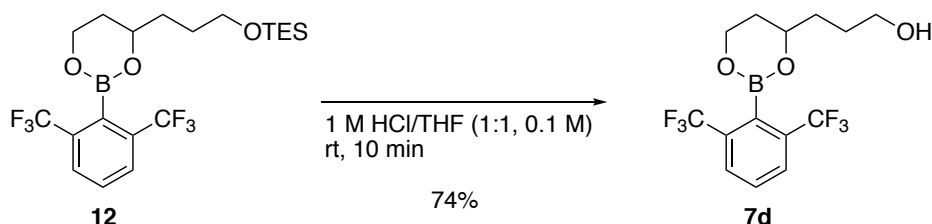
Scheme 37. *o*-FXyl ボロン酸エステルのシリル化反応

TESOTf/2,6-ルチジンを用いた反応条件においても反応は円滑に進行し、TES エーテル **12** が 91% の高収率で得られた (Scheme 38)。

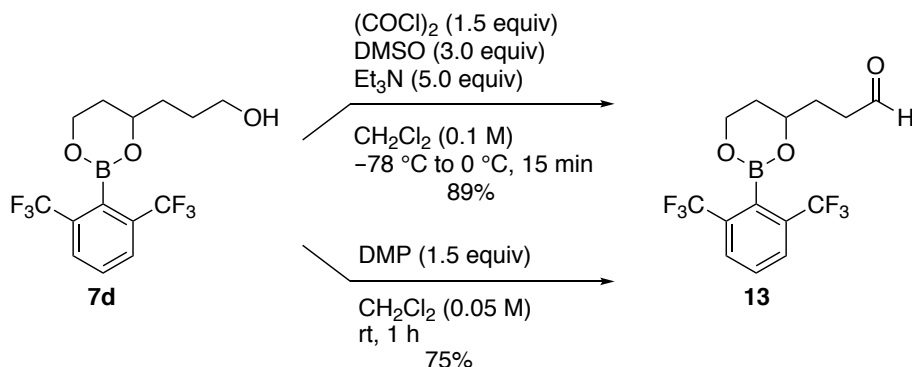
[†] ボロン酸エステルの脱保護の検討を行った第八節で後述するが、ボロン酸エステルに水素化アルミニウムリチウムを作用させた場合には、ボロン酸エステルの脱保護が進行することが確認されている。このことから、今回は未検討であるものの、エステル **7c** のアルコールへの還元には水素化アルミニウムリチウムは不適當であることが予想される。水素化ホウ素ナトリウムは、後述する還元的アミノ化条件 (Scheme 49) で用いていることから本ボロン酸エステルに適用可能な還元剤である。

Scheme 38. *o*-FXyl ボロン酸エステルのシリル化反応

次に TES エーテル **12** の酸性条件による脱シリル化を行ったところ、反応は室温で 10 分以内に完結し、アルコール **7d** が収率 74% で得られた。以上のことから、ボロン酸エステルが塩酸酸性条件にも耐性を示すことがわかった(Scheme 39)。

Scheme 39. *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱シリル化反応

次に酸化反応について検討を行った*。Swern 酸化⁵⁰を検討したところ、89% の高収率でアルデヒド **13** が得られた(Scheme 40)。その他の酸化条件として、ジクロロメタン溶媒中、Dess–Martin 酸化⁴⁹を行った結果、アルデヒド **13** が収率 75% で得られた。また後処理で飽和 NaHCO₃ 水溶液を用いていることからボロン酸エステルが塩基性水溶液にも耐性を有することが示された(Scheme 40)。

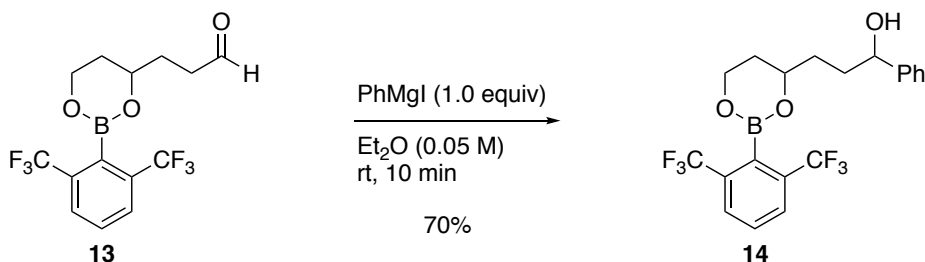
Scheme 40. *o*-FXyl ボロン酸エステルの酸化反応

続いて、いくつかの炭素–炭素結合形成反応について検討することとした。はじめに Grignard 反応を行った。先に得られたアルデヒド **13** に対してエーテル溶媒中、フェニルマグネシウムヨードを作用させたところ付加体 **14** が収率

* 文献上ボロン酸エステルの基質で適用例のあるアルコールの酸化条件としては、PCC 酸化(Scheme 6)、Swern 酸化(Scheme 22)、Albright–Goldman 酸化(Ac₂O/DMSO, Schemes 4, 23, 29)、DBI(dibromoisocyanuric acid)/K₂CO₃/water などが知られている。

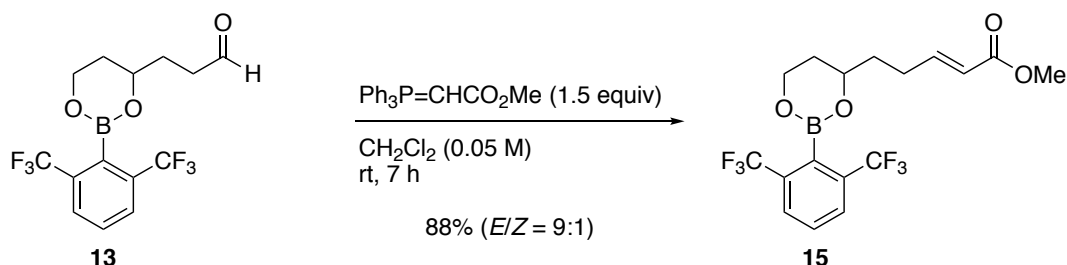
70%で得られた(Scheme 41)。

Scheme 41. *o*-FXyl ボロン酸エステルを用いた Grignard 反応



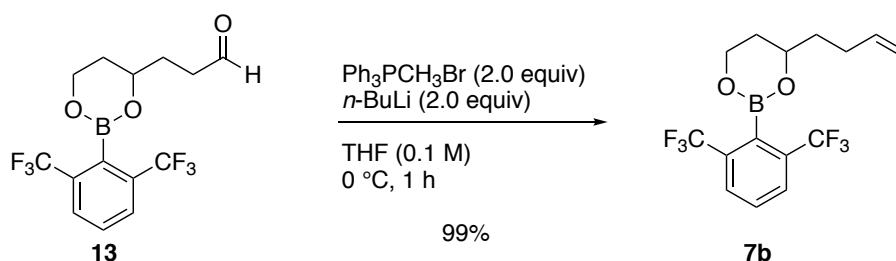
次に、Wittig 反応による増炭反応を試みた。アルデヒド **13** を基質にジクロロメタン溶媒中室温にて、(トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸メチルを作用させたところ、 α, β -不飽和エステル **15** を収率 88%、*E/Z* 比 9:1 で得ることができた(Scheme 42)。

Scheme 42. *o*-FXyl ボロン酸エステルを用いた Wittig 反応



また、メチルトリフェニルホスホニウムブロミドを用いた不安定イリドによる Wittig 反応も円滑に進行し、一炭素増炭された末端オレフィン **7b** が 99%の高収率で得られた(Scheme 43)。

Scheme 43. *o*-FXyl ボロン酸エステルを用いた Wittig 反応

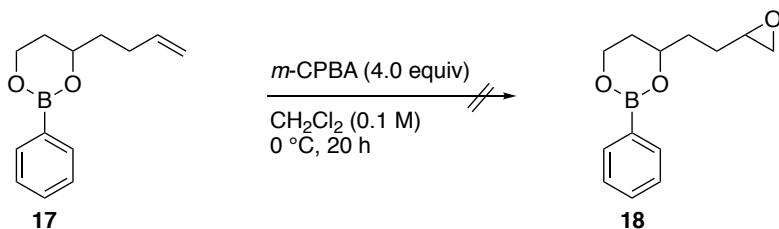


続いて、得られたオレフィン **7b** を用いて、*m*-CPBA によるエポキシ化を検討することとした。文献上これまでにボロン酸エステルを基質とした *m*-CPBA によるエポキシ化反応の報告例は知られておらず、ボロン酸エステルの分解が危惧されたが、実際にジクロロメタン溶媒中、0 °C にて *m*-CPBA を作用させたところ、所望とするエポキシド **16** が 94%の高収率で得られた* (Scheme 44)。

* 第八節で後述するが、*m*-CPBA はボロン酸エステルの脱保護条件の一つとして知られて

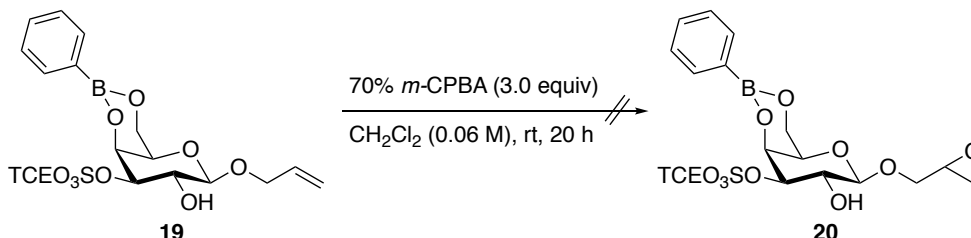
いる。実際に、フェニルボロン酸エステル **17** についてエポキシ化の検討を行ったが、目的とするエポキシ体 **18** は得られずボロン酸エステルの分解が確認された (Scheme 45)。現在のところ、基質 **17** の分解機構の詳細は明らかとなっていないが、第八節で後述するように、*m*-CPBA によってボロン酸エステルホウ素原子上の酸化反応が進行し炭素－ホウ素結合が切断されたものと考えている。同様の方法として、過ホウ素酸により酸化的に炭素－ホウ素結合の切断されボロン酸エステルが分解することが知られている^{9a}。

Scheme 45. フェニルボロン酸エステルのエポキシ化反応



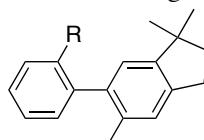
なお、当研究室の福原(2015 年度博士課程修了)⁴⁸ によって検討されたアリルグリコシドのフェニルボロン酸エステル **19** のエポキシ化においても、所望とするエポキシド **20** は得られず、ボロン酸エステルの分解が認められている (Scheme 46)。

Scheme 46. フェニルボロン酸エステルのエポキシ化反応



トリフルオロメチル基の嵩高さは、イソプロピル基と同程度であることが知られている。その指標の一つとして、Leroux ら⁵¹ の報告が知られる。彼らは、6-アリール-1,1,5-トリメチルインダンのアリール上オルト位の置換基による回転障壁エネルギーを理論計算から見積もっており、トリフルオロメチル基(21.9 kcal/mol)とイソプロピル基(22.2 kcal/mol)のエネルギー値が近似していることを報告している (Figure 19)。

Leroux (2004)

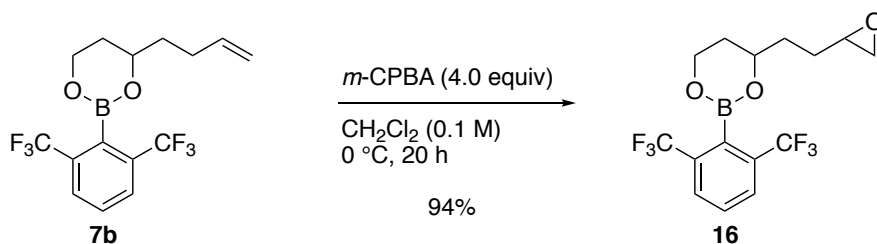


Rotational barriers (ΔG^{tors}) of ortho-substituted 6-aryl-1,1,5-trimethylindanes.

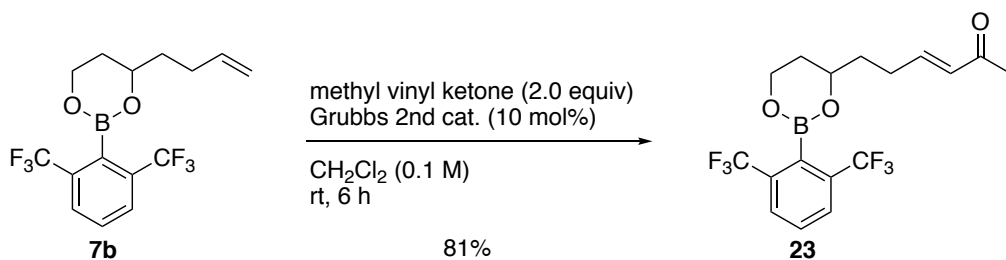
R	H	F	Cl	Br	I	OCH ₃	CH ₃	CF ₃	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅
ΔG^{tors} [kcal mol ⁻¹]	10.6	14.2	18.8	19.8	20.6	16.0	19.3	21.9	22.2	17.6

Figure 19. 置換基による回転障壁エネルギー

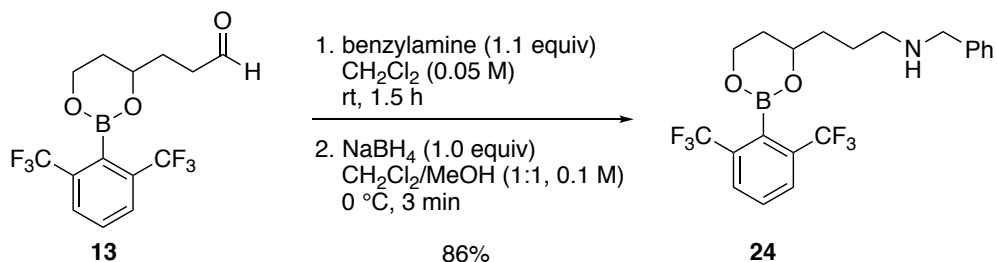
筆者は、2,6-ビス (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸 (**1a**) 由来のボロン酸エステル **7b** が *m*-CPBA による酸化条件に対して耐性を示す原因を探ることを目的として、トリフルオロメチル基と同程度の嵩高さを示すことが知られているイソプロピル基を両オルト位に組み込んだボロン酸エステル **21** について同条件で反応の検討を行った (Scheme 47)。その結果、ボロン酸エステルは分解することなく良好な収率でエポキシド **22** が得られたことから、両オルト位の立体障害によりボロン酸エステルが立体的に保護されるため、ボロン酸エステル部位が酸化されることなく、オレフィン部位のみが酸化されたものと考えられる。すなわち、両オルト位に置換された立体障害の大きい二つのトリフルオロメチル基が、2,6-ビス (トリフルオロメチル) フェニルボロン酸 (**1a**) 由来のボロン酸エステルの安定性向上に大きく寄与していることが示唆される。

Scheme 44. *o*-FXyl ボロン酸エステルのエポキシ化反応

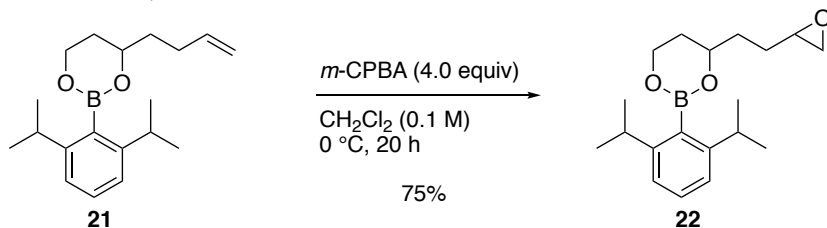
また、Grubbs 第二世代触媒⁵²存在下、オレフィン **7b** とメチルビニルケトンとのオレフィンメタセシスについて検討を行った結果、収率 81%で(*E*)-オレフィン **23** を得ることができた(Scheme 48)。

Scheme 48. *o*-FXyl ボロン酸エステルを用いたオレフィクロスメタセシス

アルデヒド **13** からのさらなる官能基変換を検討した。はじめに還元的アミノ化を試みた。ベンジルアミンとの反応によりイミン形成を $^1\text{H-NMR}$ で確認後、水素化ホウ素ナトリウムを作用させたところ対応するアミン **24** が 86%の高収率で得られた (Scheme 49)。

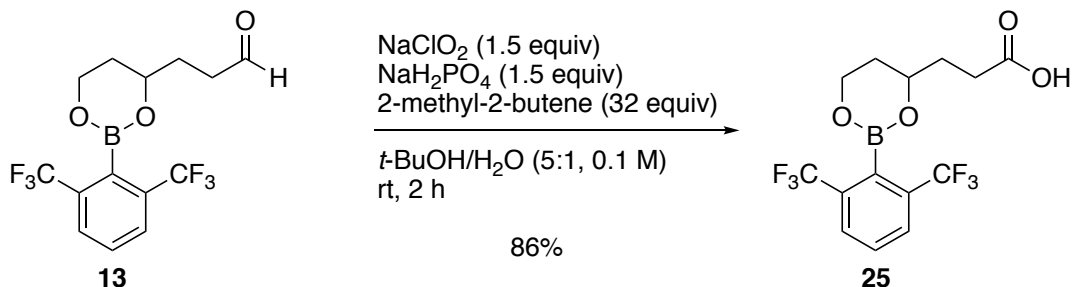
Scheme 49. *o*-FXyl ボロン酸エステルのアミノ化反応

続いて、アルデヒドからカルボン酸への酸化を行うため、アルデヒド **13** の

Scheme 47. 2,6-ジイソプロピルボロン酸エステルのエポキシ化反応

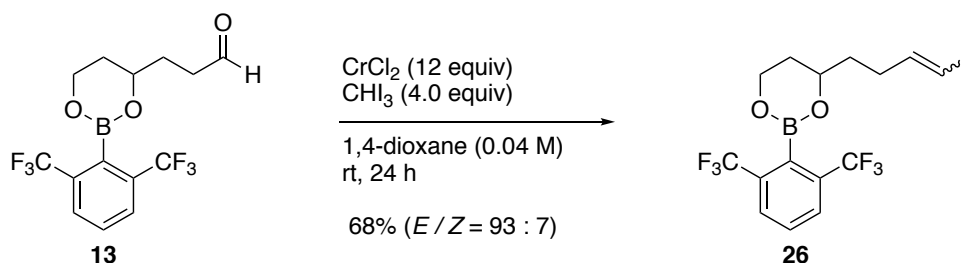
Pinnick 酸化⁵³を行った結果、ボロン酸エステルは分解されることなく望みとする反応が円滑に進行し、収率 86% でカルボン酸 **25** を得ることができた (Scheme 50)。著者らが知る限り、本結果はボロンエステルを有するアルデヒドをカルボン酸へと酸化した初めての例となる。

Scheme 50. *o*-FXyl ボロン酸エステルを用いた Pinnick 酸化



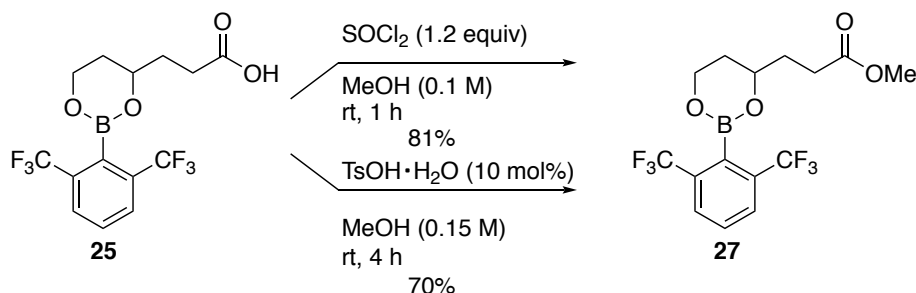
また、アルデヒド **13** を高井オレフィン化反応⁵⁴の条件に付したところ、目的とするビニルヨード **26** を収率 68%、 $E/Z = 93:7$ の良好な選択性で得ることができた (Scheme 51)。

Scheme 51. *o*-FXyl ボロン酸エステルを用いた高井オレフィン化反応



先に得られたカルボン酸 **25** を用いてメタノール溶媒中で塩化チオニルを作わせることにより、反応系中で発生した塩化水素による酸性条件でのエステル化が進行し、メチルエステル **27** が 81% の高収率で得られた (Scheme 52)。また、触媒量の *p*-トルエンスルホン酸を用いた酸性条件におけるメチルエステル化も円滑に進行し 70% の収率でメチルエステル **27** が得られた (Scheme 52)。

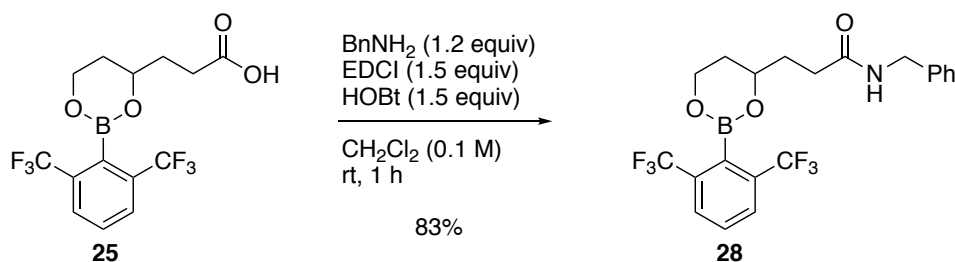
Scheme 52. *o*-FXyl ボロン酸エステルのエステル化反応



カルボン酸 **25** のアミンとの縮合反応についても検討を行った。アミンとしてベンジルアミンを用い、縮合剤として EDCI 存在下に添加剤として HOBt を用い

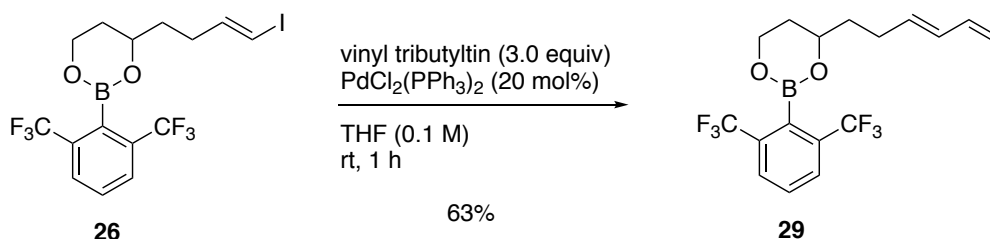
た縮合条件に付すことによりカルボン酸 **25** から 83% の高収率でアミド **28** が得られた (Scheme 53)。

Scheme 53. *o*-FXyl ボロン酸エステルのアミド化反応



最後に、高井オレフィン化反応で得られたビニルヨージド **26** を用いた Stille カップリング⁵⁵を検討した。THF 溶媒中室温にて、触媒量のビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド存在下、カップリングパートナーとしてビニルトリブチルスズを作用させたところ 63%の収率で所望のカップリング成績体 **29** が得られた (Scheme 54)。

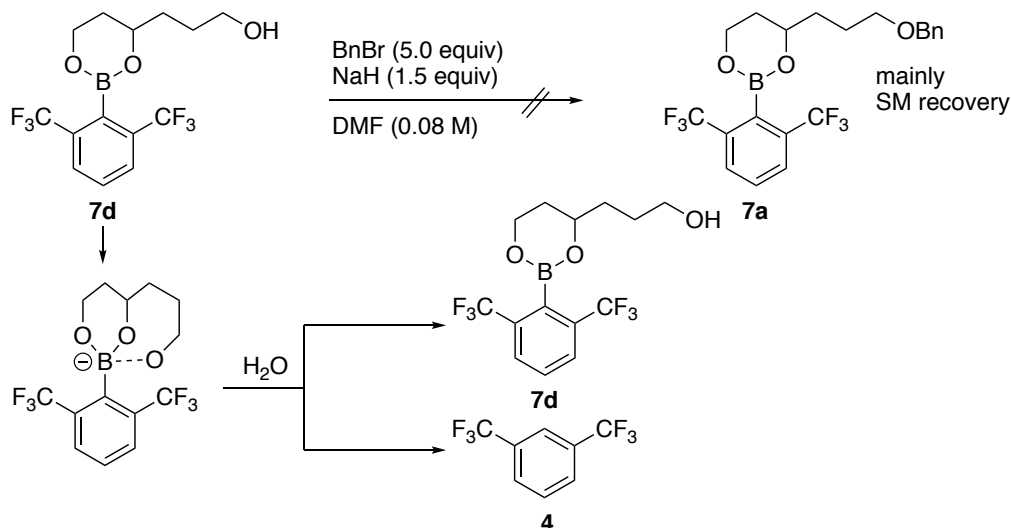
Scheme 54. *o*-FXyl ボロン酸エステルを用いた Stille カップリング



以上、筆者の検討により 2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸（**1a**）由来のボロン酸エステルが各種化学変換に耐性を示すことが明らかとなった。本研究で行った化学変換をまとめた結果を Figure 21 に示す。

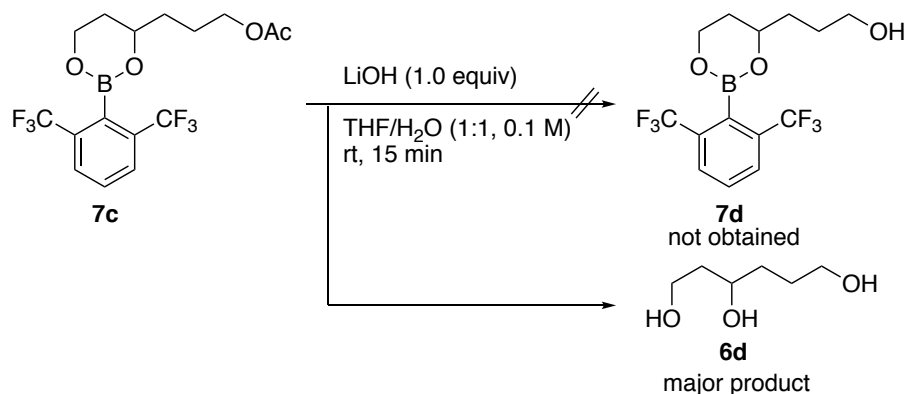
一方、2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸（**1a**）由来のボロン酸エステルは以下に示す反応条件には適用困難であることを確認している。

O-アルキル化において、塩基として水素化ナトリウム、アルキル化剤としてベンジルブロミドを用いた Williamson のエーテル合成の条件での権能も行なったが、目的とするアルキル化体 **7a** は得られず、主に原料が回収される結果となった。この結果は、水素化ナトリウムによるアルコール **7d** の脱プロトン化によって生成したアルコキシドのホウ素原子への分子内攻撃により、Scheme 55 に示す安定な 4 配位ホウ素中間体が生成したためであると考えられる。また、原料回収率の低下(73%)がみられたことから、一部炭素-ホウ素結合が切断して得られた **4** の副生も考えられる。

Scheme 55. *o*-FXyl ボロン酸エステルを用いた Williamson のエーテル合成

アセチル基の脱保護条件として、水酸化リチウムを用いた加溶媒分解を試みたところ、所望とするアルコール **7d** は得られずアセチル基とボロン酸エステルの両方が脱保護されたトリオール **6d** が得られる結果となった* (Scheme 56)。

Scheme 56. LiOH を用いた脱アセチル化



上記 Scheme 37 で得られた TBS エーテル **12** を基質とし、TBAF を用いたフッ

* 関連文献として、2014 年 Perrin ら⁵⁶ は、塩基性条件によって電子求引基を有する芳香族ボロン酸の C-B 結合の切断が進行することを報告している (Figure 20)。

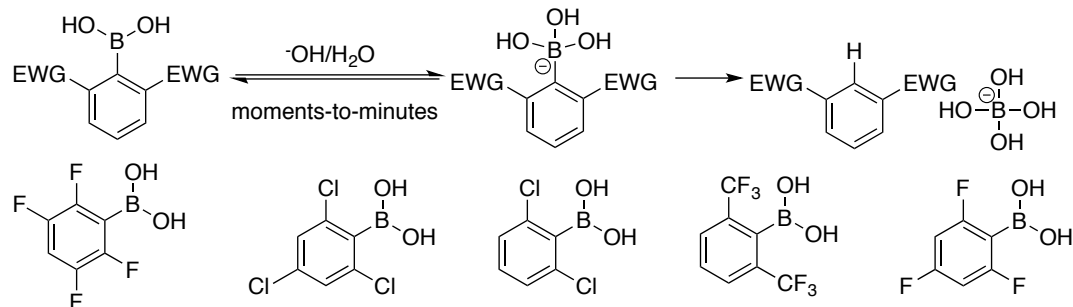
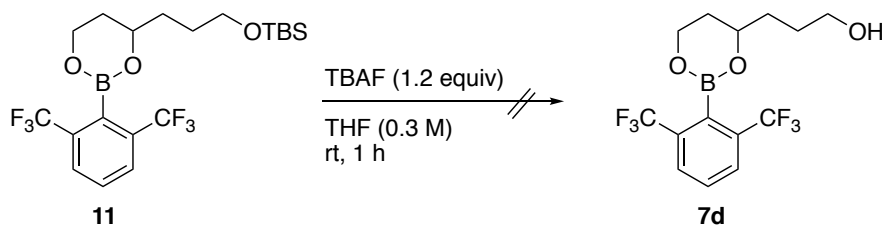


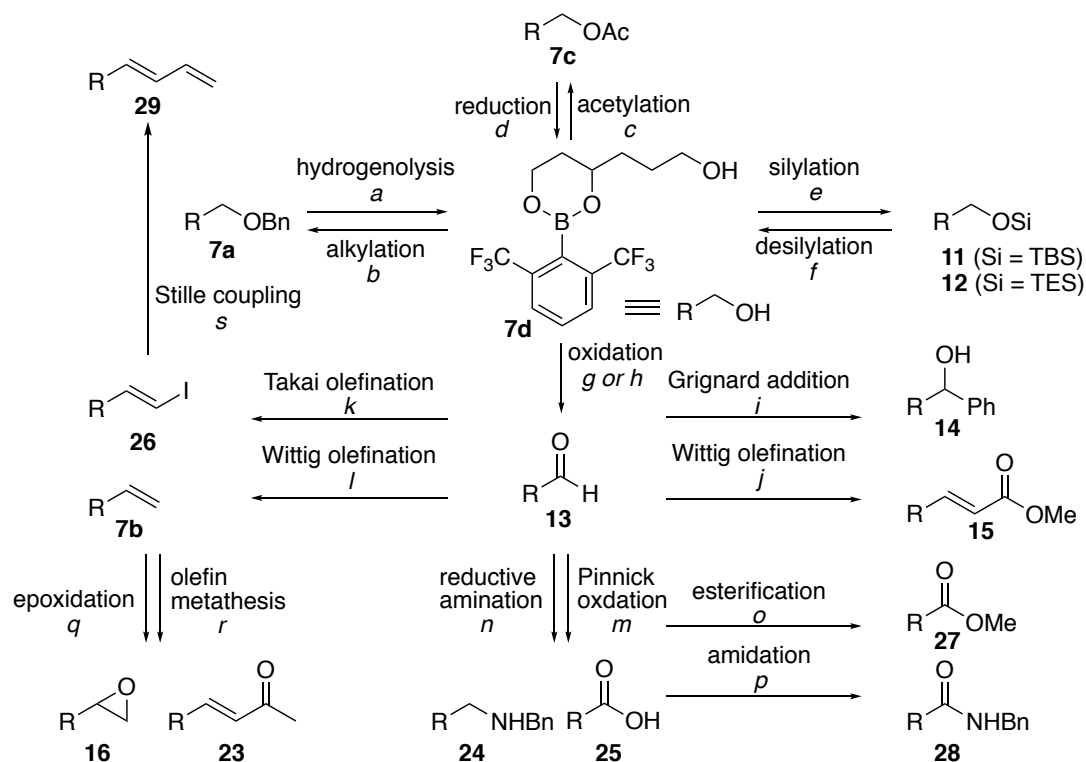
Figure 20.

素アニオンによるシリルエーテルの脱保護を検討したが、所望のアルコール **7d** の生成は確認されず、ボロン酸エステルの分解が観測される結果となった (Scheme 57)。

Scheme 57. TBAF を用いた脱シリル化反応



検討の結果、*o*-FXyl ボロン酸エステルが、接触加水素分解、酸化銀を用いた *O*-アルキル化、酸塩化物を用いたアシル化、DIBAL-H によるエステルの還元、シリルトリフラートをを用いたシリル化、酸性条件によるシリルエーテルの脱保護条件に適用可能であることが明らかとなった (Figure 21)。Dess–Martin 酸化や Swern 酸化によるアルコールからアルデヒドへの酸化反応も問題なく進行した。また、Pinnick 酸化によるアルデヒドからカルボン酸の合成も可能であり、得られたカルボン酸からはエステル、アミドへの変換を行った。その他、Grignard 反応や Wittig 反応、高井オレフィン化による増炭反応の他、Grubbs 触媒を用いたオレフィンメタセシスやスズ試薬を用いた Stille カップリングなどの遷移金属錯体触媒反応にも適用可能であることが示された。特筆すべき点として、*m*-CPBA によるオレフィンのエポキシ化が高収率で進行することが見出された。通常、フェニルボロン酸エステルは、*m*-CPBA の酸化条件での分解が認められたことから、2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸 (**1a**) 由来のボロン酸エステルの優位性が明らかとなった。両オルト位にイソプロピル基を組み込んだボロン酸エステルを用いた比較実験から、2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸 (**1a**) 由来のボロン酸エステルの高い安定性は、両オルト位のトリフルオロメチル基の立体的要因が示唆された。今回見出された、このような高い汎用性はジオール保護基としての有用性を示唆するものである。



Reaction conditions: (a) Pd/C, H_2 , MeOH, rt, 97%; (b) BnBr, Ag_2O , $ClCH_2CH_2Cl$, reflux, 81%; (c) AcCl, collidine, CH_2Cl_2 , rt, 99%; (d) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 78%; (e) TESOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , rt, 91% or TBSCl, imidazole, DMF, rt, quant; (f) 1 M HCl/THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 74%; (g) $(COCl)_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78 to $0\text{ }^\circ\text{C}$, 89%; (h) DMP, CH_2Cl_2 , rt, 75%; (i) $PhMgI$, Et_2O , rt, 70%; (j) $Ph_3P=CHCO_2Me$, CH_2Cl_2 , rt, 88% (*E/Z* = 9:1); (k) $CrCl_2$, CHI_3 , dioxane, rt, 68% (*E/Z* = 93:7); (l) Ph_3PCH_3Br , $n-BuLi$, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 99%; (m) $NaClO_2$, NaH_2PO_4 , 2-methyl-2-butene, $tBuOH/H_2O$, rt, 86%; (n) 1. benzylamine, CH_2Cl_2 , rt, 2. $NaBH_4$, $CH_2Cl_2/MeOH$ (1:1), $0\text{ }^\circ\text{C}$, 86%; (o) $SOCl_2$, MeOH, rt, 81% or TsOH, MeOH, rt, 70%; (p) benzylamine, EDCl, HOBt, CH_2Cl_2 , rt, 83%; (q) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 94%; (r) methyl vinyl ketone, Grubbs 2nd cat., CH_2Cl_2 , rt, 81%; (s) vinyl tributyltin, $PdCl_2(PPh_3)_2$, THF, rt, 63%

Figure 21.

第七節 ボロン酸エステル交換反応を利用した穏和な条件での脱保護の検討

保護基は様々な化学変換に対して耐性を示し、分解することなく安定に存在する必要がある。一方で、ある特定の条件下で速やかに脱保護されることが望ましい。加えて、その脱保護が穏和な条件で進行することが理想となる。一般的にボロン酸エステルにジオールを作用させるとボロン酸エステル交換反応が進行することが知られており、こうしたボロン酸エステルの性質を利用するならば中性の穏和な条件下、ボロン酸エステルの脱保護が可能であると期待される*。そこで筆者は、ジオールとのボロン酸エステル交換反応を利用した中性での脱保護条件の探索に着手した。

はじめに、これまでにボロン酸エステルの脱保護法として広く利用されているジェタノールアミンとのボロン酸エステル交換反応による脱保護^{†57}を検討す

* アルコールによるボロン酸エステルの交換反応は穏和な条件で進行することから、最も有用なボロン酸エステルの脱保護法の一つである。しかしながら、形式的なホウ素原子上での置換反応であるボロン酸エステル交換反応は可逆反応であるが故、基質によってはその交換反応が不十分であったり、反応完結に大過剰のアルコールをしばしば要する。また、一旦、ボロン酸エステル交換反応が進行し反応系中で脱保護が完結したとしても、後処理の過程で生成したジオールと新たに生じたボロン酸エステル間で再びボロン酸エステル交換反応がおこり、出発原料への逆反応が進行する点も課題として懸念される。これまでにボロン酸エステル交換反応に利用されてきた実績のあるジオールとして、エチレングリコールやプロパンジオール、本研究でも使用した 2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール (**6e**) や 2-メチル-2,4-ペンタンジオール (**34**) の他、ピナンジオールなどが知られているが^{9a}、いずれも前述の課題を完全に克服するものではなく、基質に応じた反応条件の選定が不可避となっている。こうしたことを踏まえ、後述するように、ボロン酸エステル交換反応後に、固-液分離操作や液-液分離操作によって、生成物と副生成物を分離可能な反応プロセスの開発が必要となる。

† 本法の特長は、アミンの非共有電子対のホウ素原子上の空の p 軌道への配位によって二環性のボラート中間体を形成する点にある。このように生じたボロン酸エステルは中性条件下では極めて安定であるとともに結晶性に優れていることから、一般的には反応終了後濃縮を行った粗生成物を適当な有機溶媒で洗浄するのみで、純度の高いボロン酸エステルが固体として分離することができる。したがって、この後処理によって原料由来のジオールはろ液から得ることが可能となる(Figure 22)。

ることとした。基質としてボロン酸エステル **11** を用い、ビスエタノールアミン

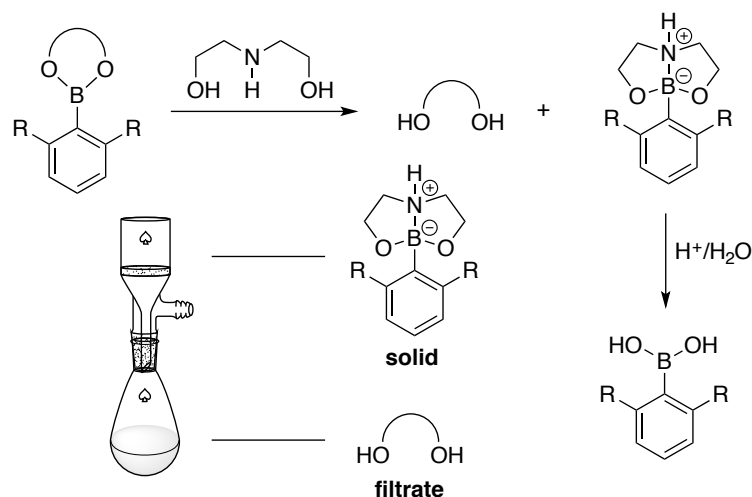
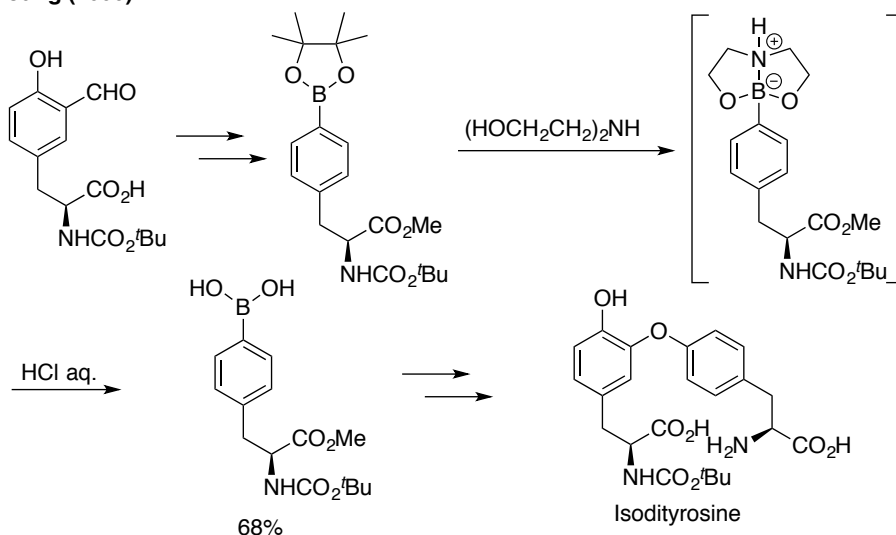


Figure 22. ジエタノールアミンを用いたボロン酸エステルの脱保護

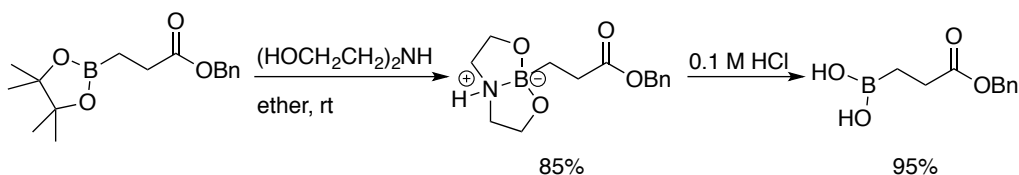
本脱保護法はアミノ酸誘導体にも適用可能である。Jung ら⁵⁸は、イソジチロシンの全合成においてピナコールボロン酸エステルを脱保護する際にジエタノールアミンを用いている (Scheme 58)。生成した二環性ボラート中間体からボロン酸への変換は酸性条件の加水分解によって容易に進行する。

Scheme 58. ジエタノールアミンを用いた脱保護法によるアミノ酸誘導体合成
Jung (1999)



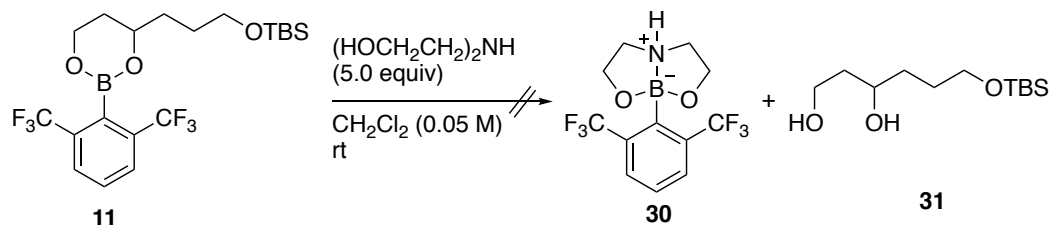
2011 年に Santos ら⁵⁹は、ジエタノールアミンがさまざまなアルキルボロン酸由来のピナコールボロン酸エステルの脱保護に適用可能であることを報告している。アルキルボロン酸の場合、その他の一般的な脱保護条件では基質の分解が観測されている (Scheme 59)。

Scheme 59. ジエタノールアミンを用いた脱保護法によるアルキルボロン酸の合成
Santos (2011)



との反応を行った。しかしながら、2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸由来のボロン酸エステル **11** は通常のボロン酸エステルよりも安定であるためか、当初期待したジエタノールアミンとの交換反応は全く進行せず、原料を回収する結果となった（Scheme 60）。

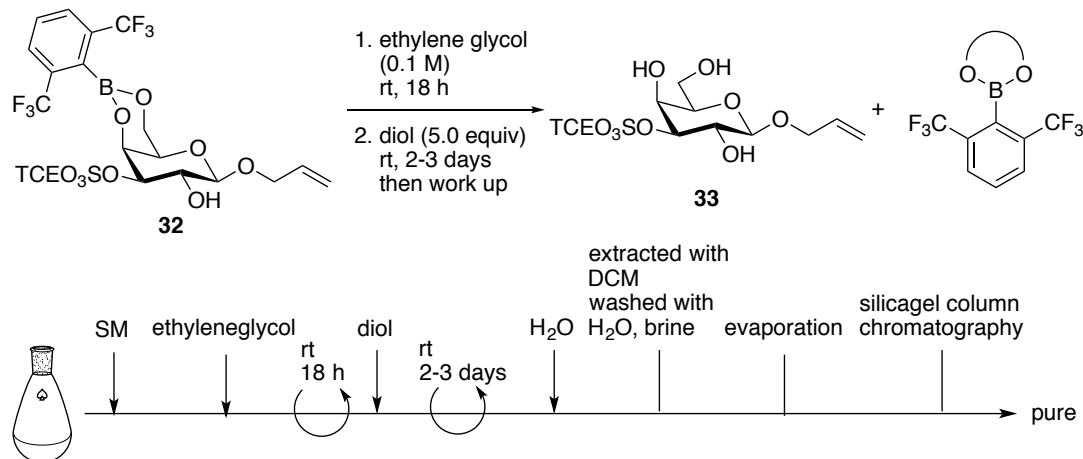
Scheme 60. ジエタノールアミンを用いた *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護



そこで筆者は、各種ジオールを用いて、ボロン酸エステル交換反応による脱保護条件の探索を行うこととした(Table 6)。はじめに、以前に当研究室で見出されていたジクロロメタン／メタノール／エチレングリコールの混合溶媒系で2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール(**6e**)を作用させる脱保護条件^{*}に付し、反応溶

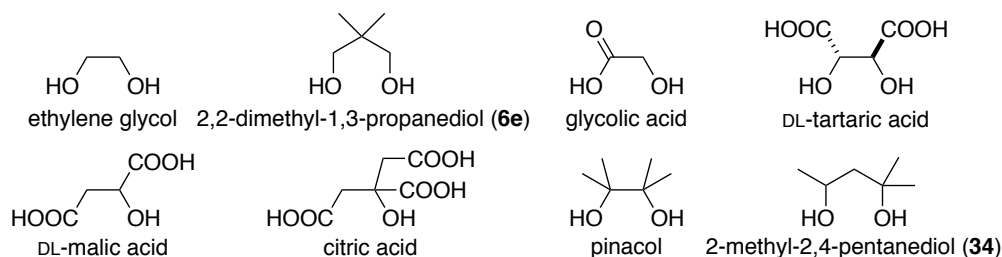
^{*} 当研究室の福原ら⁴⁸は、硫酸化糖由来のボロン酸エステル **32** を基質に用い、各種ジオールとのボロン酸エステル交換反応を利用した脱保護の検討を行っている。彼らは、ボロン酸エステルを大過剰のエチレングリコールと反応させ、交換反応によってエチレングリコールボロン酸エステルを形成したことを確認した後、各種ジオールを添加することでより安定なボロン酸エステルへと変換することを目的として検討を行った(Table 4)。脱保護の評価は得られた粗生成物の¹H-NMRを測定し、脱保護によって生成したジオール **33** と再度のボロン酸エステル交換反応によって得られる原料 **32** との生成比をもとに行っている。その結果、適用するジオールによってその生成比は大きく異なり、2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール(**6e**)もしくは、2-メチル-2,4-ペンタンジオール(**34**)を用いた場合にのみ、逆反応が全く進行しないことを明らかにしている(Table 7)。

Table 7. ボロン酸エステル交換反応を利用した脱保護の検討



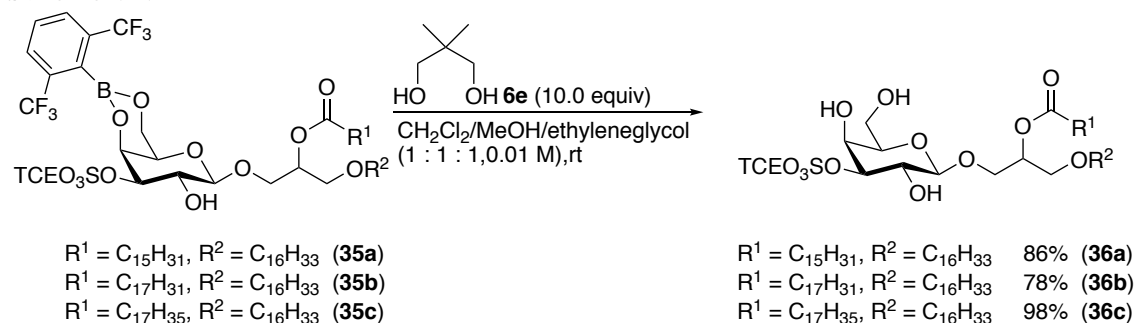
液の追跡を行った。しかしながら、原料 **7a** の消失は確認できず、室温 48 時間後処理を行った後の粗生成物の生成比は **7a** / **6a** = 60:40 となった (entry 1)。次にジオールとして 2-メチル-2,4-ペンタンジオール(**34**)を用いて検討を行ったが、entry 1 の **6e** を用いた場合と同様に原料 **7a** の消失は確認できず[†]、生成比は **7a** / **6a** = 40:60 となり、原料である **7a** が確認される結果となった (entry 2)。そこで、原料であるボロン酸エステル **7a** の交換反応が促進されることを期待して、反応溶媒に水を添加して検討を行った(entry 3)。その結果、室温 48 時間後の TLC

entry	solvent	32 (SM)/33 (TM)	result
1	-	100:0	reversible reaction
2	2,2-dimethyl-1,3-propanediol (6e)	0:100	irreversible reaction
3	glycolic acid	10:90	reversible reaction
4	DL-tartaric acid	35:65	reversible reaction
5	DL-malic acid	79:21	reversible reaction
6	citric acid	22:78	reversible reaction
7	pinacol	34:66	reversible reaction
8	2-methyl-2,4-pentanediol (34)	0:100	irreversible reaction



福原は上記検討を踏まえ、ジオールとして 2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール(**6e**)を選定し、ジクロロメタン/メタノール/エチレングリコールの混合溶媒系を用いることでボロン酸エステル **35a-c** の脱保護が高収率で進行することを見出している⁴⁷ (Scheme 61)。筆者の検討では基質が異なるために最適溶媒系に検討の余地はあるが、初期条件として福原が見出した反応条件を設定した。

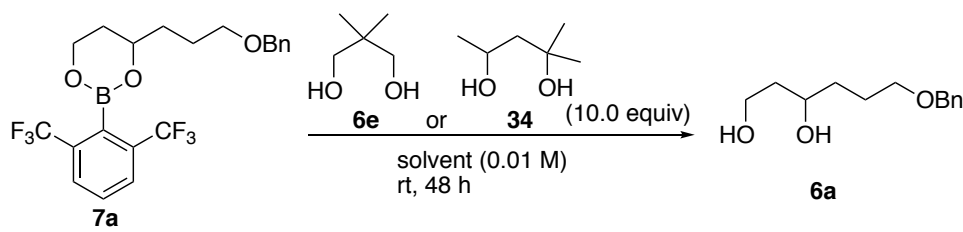
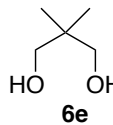
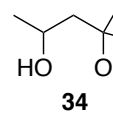
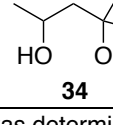
Scheme 61.



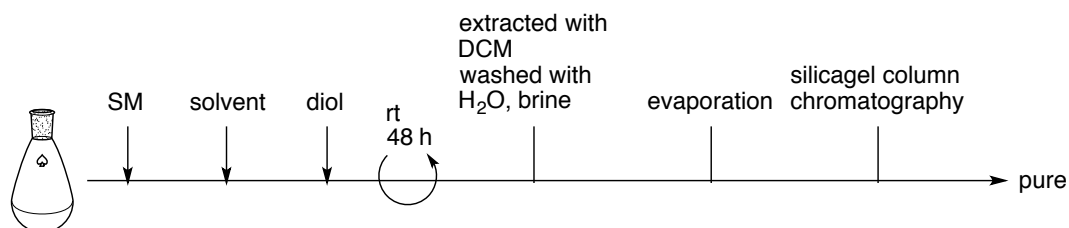
[†] シリカゲル薄層クロマトグラフィー(TLC)による反応追跡の結果、室温 48 時間後の変換率はおおよそ 50%程度であった。GC や HPLC などによる反応の追跡は行っておらず正確な変換率は不明である。

上では原料 **7a** の消失が観測され脱保護が完全に進行することを確認できた。しかしながら、後処理後の粗生成物の生成比は **7a** / **6a** = 10:90 であった (entry 3)。このような結果となった理由として以下のようなことが考えられる。すなわち、反応系中で安定なボロン酸エステル **37** が生成するものの、後処理後の有機層を濃縮する段階において、生成したジオール **6a** と **37** が反応し、一部原料である **7a** への逆反応の進行が認められた可能性である (Scheme 62)。また、もう一つの排除できない可能性は、**7a** の脱保護によって生成したボロン酸メチルエステルやボロン酸エチレングリコールエステルとジオール **34** との反応において、ボロン酸エステル **37** への変換が不完全であるために、ボロン酸メチルエステルやボロン酸エチレングリコールエステルからの **7a** への逆反応が進行することが考えられる。現在のところ、反応系中で一度消失した **7a** が後処理後に一部再生される機構の詳細は明らかとなっていないが、いずれにしてもこれまで行ってきた脱保護条件に再検討の余地を残す結果となった。

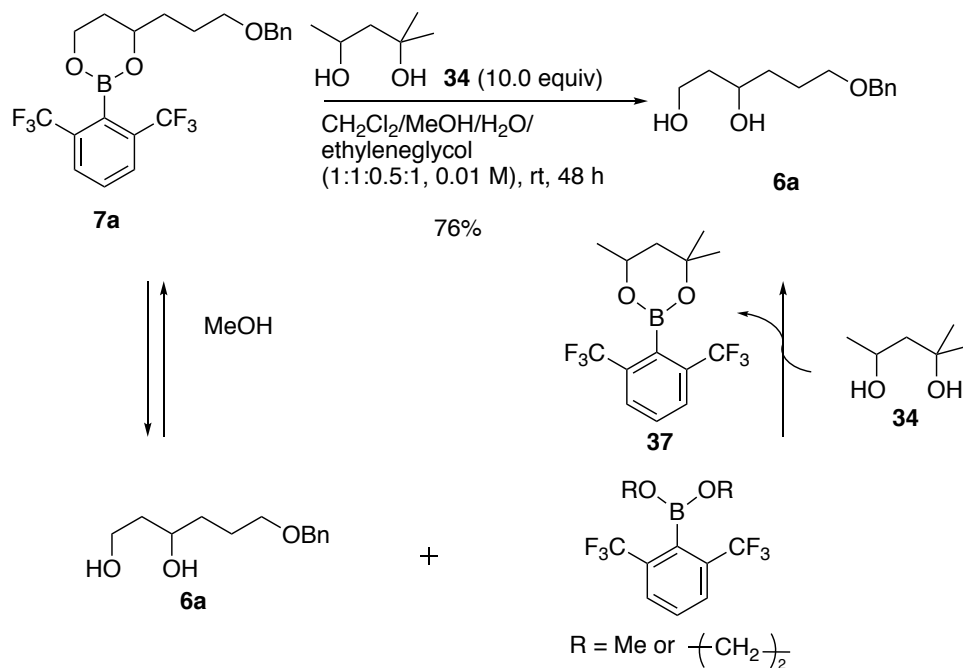
Table 6. ボロン酸エステル交換反応を利用した脱保護の検討

				
entry	diol	solvent	ratio ^a 7a/6a	isolated yield 6a
1	 6e	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/ethyleneglycol (1 : 1 : 1)	60:40	ND
2	 34	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/ethyleneglycol (1 : 1 : 1)	40:60	ND
3	 34	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/H ₂ O/ethyleneglycol (1 : 1 : 0.5 : 1)	10:90	76%

^a Ratios was determined ¹H-NMR analysis of crude mixture.



Scheme 62. ボロン酸エステル交換反応の想定反応機構



後処理の段階でボロン酸エステル交換反応による原料への逆反応が進行するという副反応を防ぐための解決策として、筆者はアミノ基を有する 2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール (**38**) の利用を試みることにした。Figure 23 に示すように、筆者らの想定する反応ではボロン酸エステル **7a** の脱保護が進行し、最終的には所望とするジオール **6a** と **38** 由来のボロン酸エステル **39** が反応系中で生成すると考えられる。前述のように、後処理の抽出操作で有機層に移行するボロン酸エステルでは、その後の有機層の濃縮時において生成物であるジオール **6a** との一部逆反応の進行が危惧される。一方、2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール (**38**) 由来のボロン酸エステル **39** は、アミノ基を有することから水溶性が高く有機層／水層二相系の分液分離操作により、目的とするジオール **6a** とボロン酸エステル **39** との分離が容易に実現可能であると考えられる (Figure 23)。これにより、濃縮時における逆反応が抑制されるとともに、液-液分液による分離操作の後処理のみによって、粗生成物の段階で純度の高いジオール **6a** のみが得られるものと期待した。

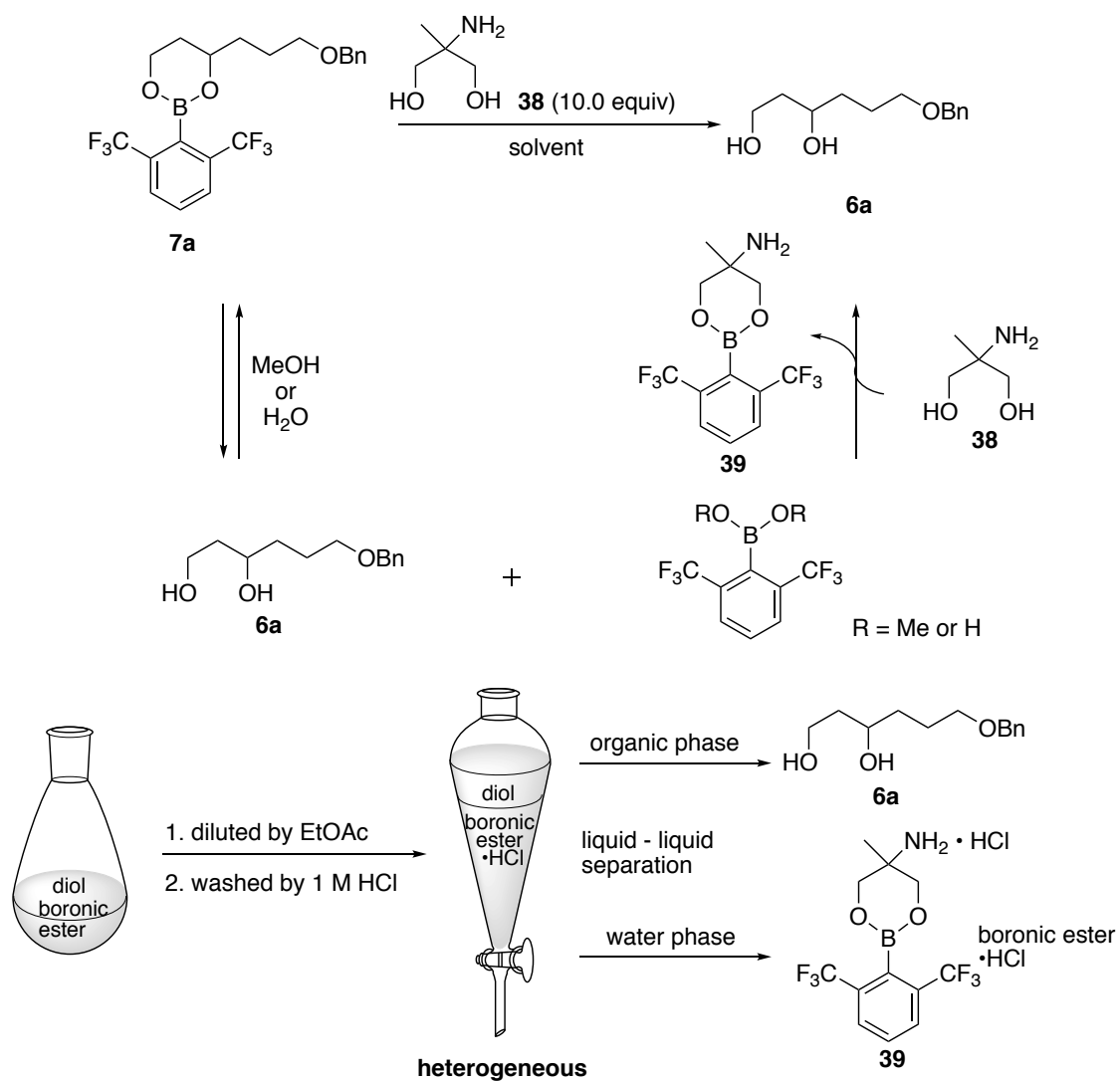
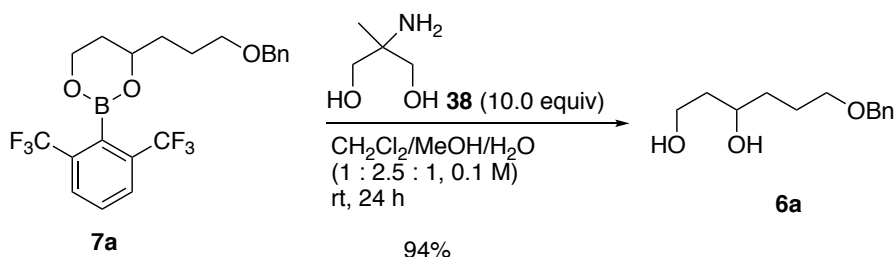


Figure 23. 2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオールを用いた *o*-FXyl ボロン酸エステル の脱保護

そこで、これまで同様にボロン酸エステル **7a** を基質として、2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール (**38**) を用いた脱保護について検討を行った。水を添加することにより反応が促進するという知見を踏まえ、含水溶媒系*で反応を行った (Scheme 63)。その結果、室温 24 時間後に、原料であるボロン酸エステル **7a** の消失が TLC より確認された。分液操作による後処理後†、期待通り逆反応が起こることなく 94% の高収率で生成物 **6a** が得られた‡。

Scheme 63. 2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオールを用いた *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護



このように、2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール (**38**) を用いたボロン酸エステル交換反応がボロン酸エステルの脱保護法として有用であることが明らかとなったが、ジオール **38** を 10 当量要する点と複雑な反応溶媒系を用いる点をさらに改善すべく、反応条件の最適化を目指すこととした (Table 8)。

* ジクロロメタン/水 = 1 : 1 の混合溶媒に対し、ジクロロメタンと水が混和する最低量のメタノールを加えたものを反応溶媒とした。検討の結果、ジクロロメタン/メタノール/水の溶媒比が 1:2.5:1 のときに溶媒が均一系となり混和することが確認された。

† 当初の後処理における分液分離操作は、Figure 23 に示すように有機層として酢酸エチル、水層として 1M 塩酸を用いて行った。その後の検討により、水層を中性の精製水とした場合にも 2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール (**38**) 由来のボロン酸エステル **39** は、水層に移行することが明らかとなった。

‡ 同様の条件で、2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール (**38**) の代わりに 2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール (**6e**) を使用した場合、反応はほとんど進行しなかった (Scheme 64)。

Scheme 64. 2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオールを用いた *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護

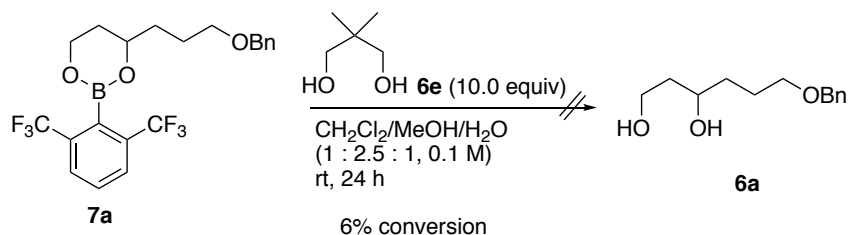


Table 8. 2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオールを用いた脱保護の検討

Reaction scheme: **7a** + **38** (2-aminopropan-1,3-diol) $\xrightarrow{\text{conditions}}$ **6a** (2-aminopropan-1,3-diol)

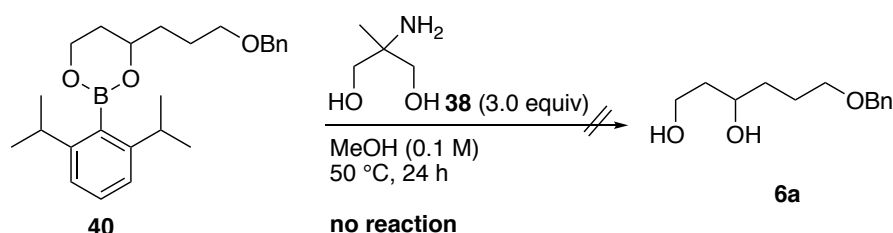
entry	38 (equiv)	solvent	temp.	time	ratio 7a/6a	isolated yield 6a
1	10	CH ₂ Cl ₂ /MeOH/H ₂ O (1 : 2.5 : 1, 0.1 M)	rt	24 h	0:100	94%
2	10	MeOH/H ₂ O (9 : 1, 0.1 M)	rt	24 h	14:86	ND
3	10	MeOH/H ₂ O (1 : 1, 0.1 M)	rt	24 h	50:50	ND
4	10	CH ₂ Cl ₂ /MeOH (1 : 1, 0.1 M)	rt	24 h	0:100	ND
5	10	MeOH (0.1 M)	rt	24 h	0:100	90%
6	3	MeOH (0.1 M)	rt	24 h	25:75	ND
7	3	MeOH (0.1 M)	50 °C	24 h	0:100	93%
8	1.2	MeOH (0.1 M)	50 °C	36 h	12:88	ND

はじめに、3成分の混合溶媒を用いていた溶媒系の単純化を試みた(entries 2-5)。メタノール/水 (9:1)の混合溶媒で反応を行ったところ、**7a/6a** が 14:86 と原料の **7a**がわずかに回収されたものの、ジオール **6a**が主生成物として得られた(entry 2)。一方、メタノール/水 (1:1)混合溶媒を用いた場合には反応速度の低下が観測され、室温 24 時間後の変換率は 50%と低い結果となった (entry 3, **7a/6a** = 50:50)。ジクロロメタン/メタノール (1:1)混合溶媒を検討した場合には、原料の消失が確認された(entry 4)。さらに、メタノールのみを溶媒として反応を行った場合にも反応は円滑に進行し、室温 24 時間後に原料は完全に消失することが確認できた (entry 5)。そこで、溶媒をメタノールに固定し、ジオール **38** の当量数の削減を試みた(entry 6)。しかしながら、3 当量のジオール **38** を用いて室温で 24 時間反応を行ったものの **7a/6a** の生成比 25:75 となり、満足のいく結果は得られなかった。そこで 3 当量のジオール **38** を用いて 50 °C の加温条件で反応を行ったところ、24 時間で原料の消失が確認でき、単離収率 93%で所望の **6a** が得られた(entry 7)。なお、ジオール **38** のさらなる削減を試み、1.2 当量でも反応を検討したが、36 時間後も原料がわずかながら観測される結果となった(entry 8, **7a/6a** = 12:88)。

極めて興味深いことに、エポキシ化条件に対する耐性の検証(Scheme 47)の検討結果より、トリフルオロメチル基と同等の安定性が確認されたイソプロピル

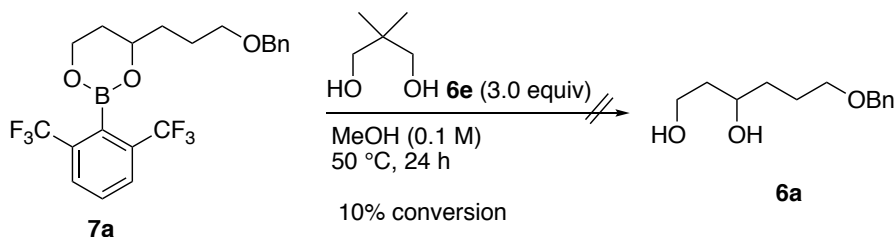
基を組み込んだボロン酸由来のボロン酸エステル **40** を基質として用い、最適化された entry 7 の反応条件で脱保護を検討したが脱保護は全く進行しなかった (Scheme 65)。この結果は、両オルト位のイソプロピル基の立体障害が大きくボロン酸エステル交換反応が進行しなかったためであると考えられる。一方、同等の嵩高さを有するにもかかわらず、トリフルオロメチル基が置換した基質 **7a** の場合には円滑に進行している。このことはトリフルオロメチル基の電子求引性によってホウ素原子上の電子密度が低下し、ボロン酸エステル交換反応を進行するのに十分なルイス酸性を基質 **7a** がもつことを示すものである。したがって以上の結果は、単純に立体障害の大きいボロン酸エステルでは脱保護の段階が困難となり、保護基としての役割を果たさないことを意味するものであり、2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(**1a**)由来のボロン酸エステルの保護基としての優位性を示すものである。

Scheme 65. ジオール **38** を用いた 2,6-ジイソプロピルボロン酸エステルの脱保護



最適化された entry 7 の条件で 2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール(**6e**)を用いて反応を検討したところ、脱保護はほとんど進行しなかった (Scheme 66)。この結果は、ボロン酸エステル交換反応における 2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール (**38**) の優位性を示すものであるが、その理由は現在のところ明らかとなっていない。ボロン酸エステルに適用するジオールの 2 位置換基の片方が、メチル基もしくはアミノ基というだけの構造変化で大きな反応性の違いが観測されていることから、2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール (**38**) が有するアミノ基によってボロン酸エステル交換反応の反応速度が増大している可能性が示唆される。

Scheme 66. 2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオールを用いた *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護



以上より、筆者らはボロン酸エステル交換反応を利用することにより穏和な条件での脱保護法を見出した。

第八節 その他の条件による脱保護の検討

筆者は前節で、ボロン酸エステルの交換反応を利用した穏和な条件による脱保護法を見出すことができた。我々は、2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸（**1a**）由来のボロン酸エステルのジオール保護基としての合成化学的有用性を考慮した場合、その他の条件による脱保護の知見も有益な情報になると考え、次にさらなる脱保護条件の探索に着手した。

まず筆者は、これまでに報告されていたボロン酸またはボロン酸エステルをフェノールへと変換する反応例に着目し、酸化的な炭素-ホウ素結合の切断を伴うボロン酸エステルの脱保護について検討することとした。数ある条件の中から筆者はまず、Falck*ら⁵⁹の報告を参考に入手容易な NMO を用いた酸化開裂反応を検討した (Scheme 67)。ボロン酸エステル **7a** を基質として用い、ジクロロメタン溶媒中 NMO を作用させた。室温で 24 時間攪拌後も反応の進行は認められず、その後加熱還流を行った。しかしながら、依然として反応は進行せず原料のみを回収する結果となった。

* Falck ら⁶⁰は *N*-オキシドによりボロン酸をフェノールに変換している。また、*N*-オキシドを用いてピナコールボロン酸エステルの脱保護を行っている。本反応は、*N*-オキシドのホウ素原子への求核攻撃からはじまり、アリール基のホウ素原子から酸素原子への転移、続くアミンのホウ素原子への求核攻撃により新たな窒素-ホウ素結合が形成され、最終的には双極性イオンとともにフェノールが生じる反応機構が提唱されている (Figure 24)。

Falck (2013)

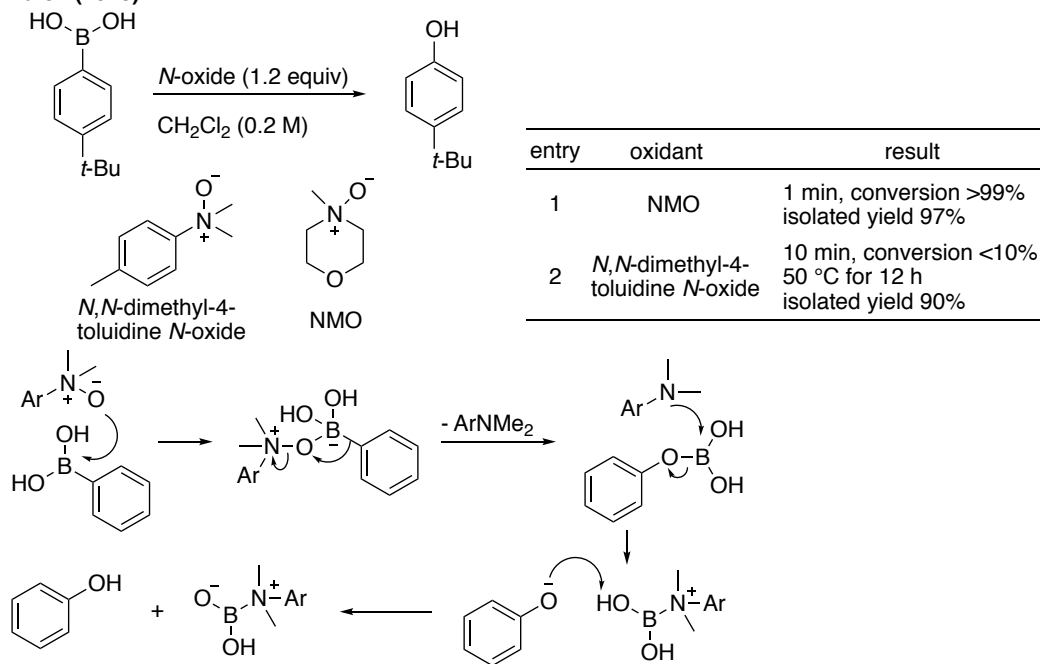
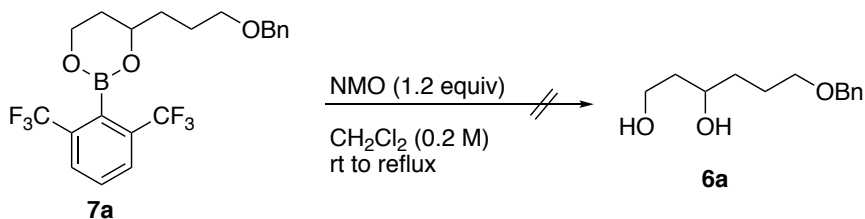


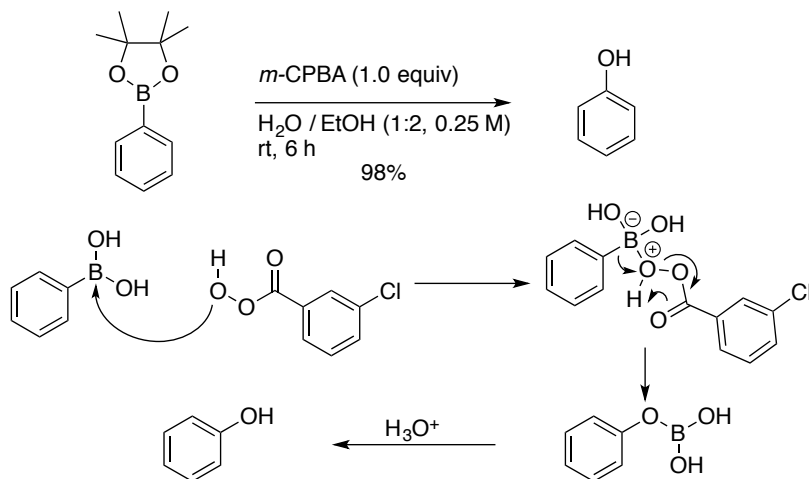
Figure 24. *N*-オキシドを用いたボロン酸のフェノールへの変換

Scheme 67. *N*-オキシドを用いた *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護

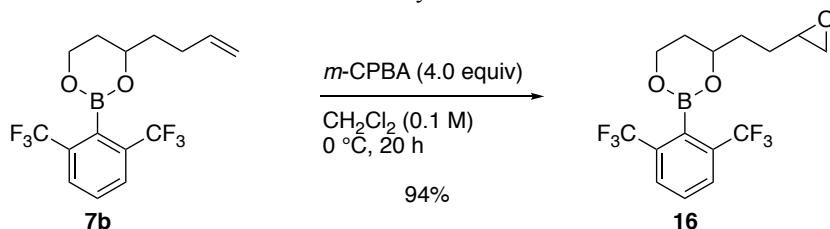
次に、Huang ら⁶¹が報告している *m*-CPBA を用いた脱保護条件*を検討することとした。はじめに彼らの報告どおり含水エタノール溶媒中、ボロン酸エステル **7a** と *m*-CPBA との反応を行った (Table 9)。しかしながら、筆者が想定した通り、反応は全く進行せず原料回収する結果となった[†] (entry 1)。次に、溶媒をジクロロメタンに変更し検討を行ったが、同様に原料回収する結果となった

* 2013 年、Huang ら⁶¹は *m*-CPBA を用いたボロン酸もしくはピナコールボロン酸エステルのフェノール誘導体への酸化化学変換を報告している。彼らは、*m*-CPBA によるボロン酸 (ボロン酸エステル) ホウ素原子上への求核攻撃、続くアリール基のホウ素原子から酸素原子への転移が進行し、フェノールが生成する機構を提唱している (Figure 25)。

Huang (2013)

Figure 25. *m*-CPBA を用いたボロン酸エステルのフェノール誘導体への変換

[†] 第六節のボロン酸エステルの化学変換の中で述べたように、オレフィン **7b** の *m*-CPBA を用いたエポキシ化の際に、ボロン酸エステル部位の分解が観測されず、エポキシ化のみが高収率で進行する実験結果からも、2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (**1a**) 由来のボロン酸エステルは、一般的なフェニルボロン酸エステルとは異なり、*m*-CPBA のみの反応条件には耐性を示すことが明らかとなっている (Scheme 68)。

Scheme 68. *m*-CPBA を用いた *o*-FXyl ボロン酸エステルのエポキシ化反応

(entry 2)。そこで、*m*-CPBA の当量数を増やすとともに、強塩基である水酸化ナトリウムを作用させたところ脱保護反応の進行が観測され、室温 24 時間後におよそ半分弱の変換率でジオール **6a** の生成が確認された(entry 4)。*m*-CPBA の溶解性が問題であると考え、最終的には溶媒の水/エタノールの混合溶媒比を 1:1 にすることにより、95%の変換率、単離収率 80%で脱保護された所望のジオール **6a** を得ることに成功した (entry 5)。今回得られた知見と *m*-CPBA でのエポキシ化の検討結果 (Scheme 68) を併せて考察すると中性の反応条件で、*m*-CPBA を作用させた場合にはエポキシ化のみが進行し、塩基性条件で *m*-CPBA を作用させた場合には脱保護が進行することを示している。条件によって進行する反応が異なる点は合成化学的に興味深い。塩基の添加によって反応が促進した理由として、*m*-CPBA のプロトンが塩基によって引き抜かれより反応性の高い **I** が生成し、**I** が基質と反応した可能性と、塩基が直接基質と反応し、中間体 **II** を経由して脱保護された可能性が考えられる(Figure 26)。

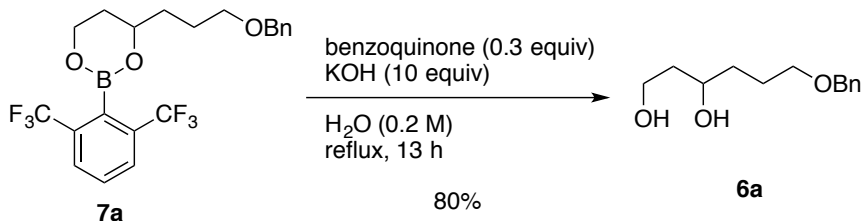
Table 9. *m*-CPBA を用いた *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護

entry	<i>m</i> -CPBA (equiv)	solvent	NaOH (equiv)	time (h)	ratio	isolated yield
					7a : 6a	6a
1	1.0	H ₂ O/EtOH 1:2, 0.25 M	-	24	100:0	ND
2	3.0	CH ₂ Cl ₂ 0.06 M	-	24	100:0	ND
3	2.5	H ₂ O/EtOH 3:1, 0.10 M	5.0	18	68:32	ND
4	2.5	H ₂ O/EtOH 3:1, 0.10 M	5.0	24	56:44	ND
5	3.0	H₂O/EtOH 1:1, 0.10 M	5.0	18	5:95	80%

Figure 26. 塩基による脱保護の促進

続いて、その他の酸化的脱保護法として、ベンゾキノンをを用いた反応条件*を検討した。すなわち、ボロン酸エステル **7a** に対して、水溶媒加熱還流条件にて、水酸化カリウムとベンゾキノンを作用させたところ、ジオール **6a** が収率 80% で得られた (Scheme 69)。

Scheme 69. ベンゾキノンをを用いた *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護



以上、我々は酸化条件によるボロン酸エステルの炭素-ホウ素結合の切断を伴う脱保護法を見出すことができた[†]。そこで、次に水素化アルミニウムリチウム

* Cui ら⁶² は、塩基性水溶液中、ベンゾキノンを作用することによりボロン酸エステルをフェノールへ変換する反応を報告している (Figure 27)。本反応では、ヒドロキシイオンによって生成した 4 配位ボラート中間体とベンゾキノンを反応し、フェノールが生成すると考えられている。また詳細は不明であるが、文献上では副生したヒドロキノンが空気によって再酸化されることによりベンゾキノンを触媒回転する機構が提唱されている。

Cui (2014)

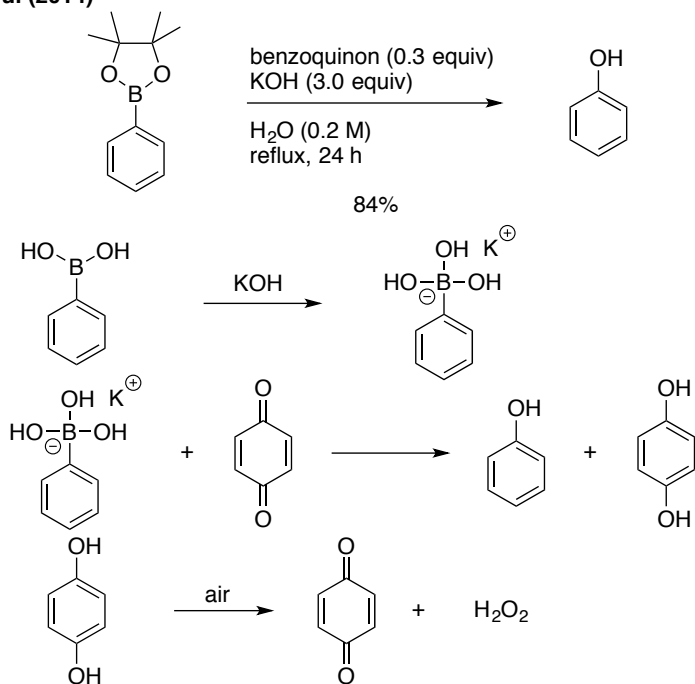
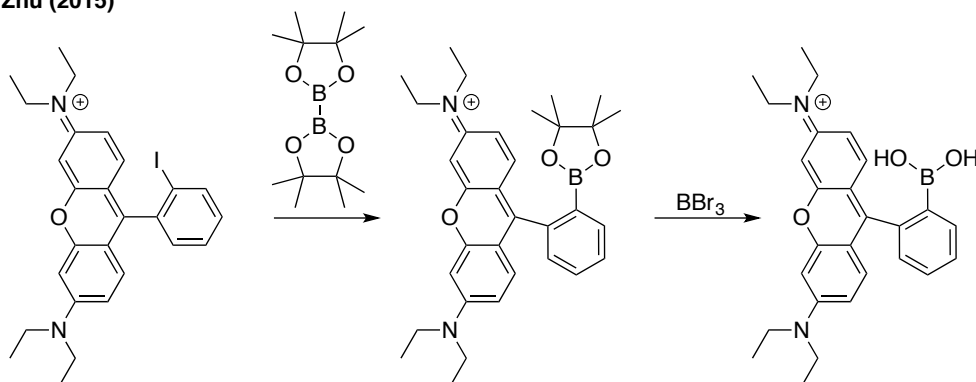


Figure 27. ベンゾキノンをを用いたボロン酸エステルのフェノールへの変換

[†] ボロン酸が生成する脱保護条件の代表的な例の一つとして、三臭化ホウ素を用いる方法がある。最近の報告では、Zhu ら⁶³ によってカップリング反応で生成したピナコールボロン酸エステルの脱保護に用いられている (Scheme 70)。

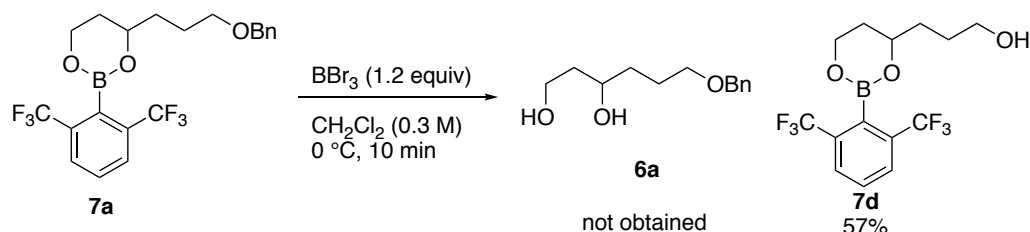
(LiAlH₄)を用いた還元条件*による脱保護を検討することとした。THF 溶媒中、

Scheme 70. 三臭化ホウ素を用いたボロン酸エステルの脱保護
Zhu (2015)



筆者は、三臭化ホウ素を用いた反応条件によるボロン酸エステル **7a** の脱保護も検討をおこなった。原料は 0 °C にて 10 分以内に消失するものの、得られた主生成物は脱ベンジル化が進行した化合物 **7d** であった (Scheme 71)。筆者は現時点において、ベンジルエーテル **7a** 以外の基質を用いての検討は行っておらず、今後の検討課題となる。

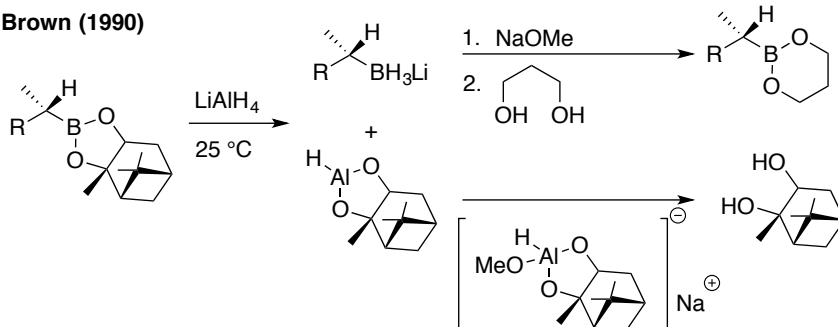
Scheme 71. 三臭化ホウ素を用いた *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護



* 1991 年に Brown ら⁶⁴ は水素化アルミニウムリチウムを用いたピナンジオールボロン酸エステルの脱保護を報告している (Scheme 72)。本反応は水素化アルミニウムリチウムから生じたヒドリドのホウ素原子上への攻撃によるボロヒドリド中間体の生成を経て脱保護が進行するものと考えられている。Brown らは後処理の段階でプロパンジオールを共存させることにより、ボロヒドリド（もしくはボロヒドリドの分解によって生じたボロン酸ないしボロン酸エステル）とジオールとの反応による原料への逆反応を抑制し、プロパンジオールボロン酸エステルを得ることに成功している。

Scheme 72. 水素化アルミニウムリチウムを用いたボロン酸エステルの脱保護

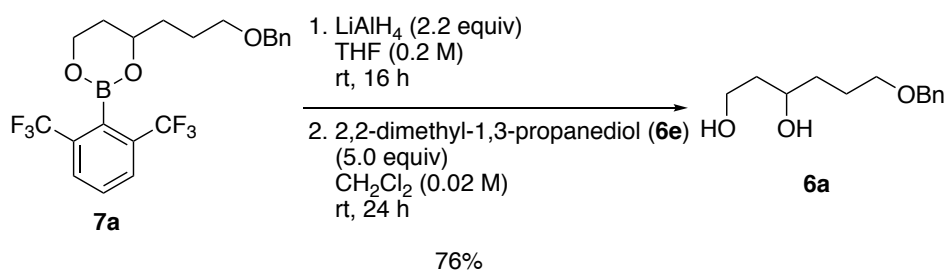
Brown (1990)



Chaumeil ら⁶⁵ は水素化アルミニウムリチウムを用いて脱保護を行っている。彼らは、ピナコールボロン酸エステルの一般的な脱保護条件（過ヨウ素酸ナトリウムやジエタノールアミン）では脱保護が困難であった嵩高い基質に対して、水素化アルミニウムリチウムを用いることにより脱保護を達成している (Scheme 73)。

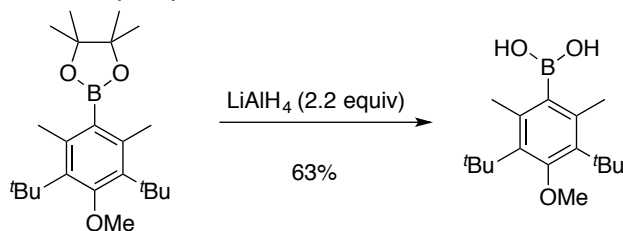
室温にてボロン酸エステル **7a** に LiAlH_4 を作用したところ、原料の消失が確認された。後処理によって、過剰の試薬を分解、除去後、逆反応によるボロン酸エステル **7a** の副生を抑制するため、ジクロロメタン溶媒中 2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール(**6e**)を作用させたところ、所望とするジオール **6a** を 76%の収率で得ることに成功した(Scheme 74)。以上のように、2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(**1a**)由来のボロン酸エステルは LiAlH_4 のような反応性の高いヒドリド還元剤によっても脱保護可能であることを明らかにした。

Scheme 74. 水素化アルミニウムリチウムを用いた *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護

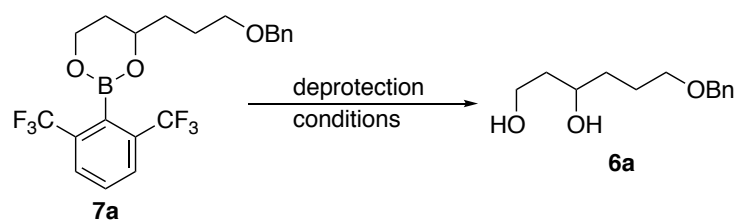


以上のように、筆者は 2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(**1a**)由来のボロン酸エステル **7a** の脱保護法を探索した結果、以下の 3 つの反応条件を見出した。①塩基性条件下で *m*-CPBA を用いる酸化的脱保護条件 (method A)、②塩基性条件下で触媒量のベンゾキノンを用いる酸化的脱保護条件 (method B)、③水素化アルミニウムリチウムを用いる還元的脱保護条件 (method C)。*m*-CPBA、ベンゾキノンを用いる条件では炭素-ホウ素結合の切断を伴う脱保護条件であることから、脱保護されたジオールから原料のボロン酸エステルが生成する逆反応は進行しない。中性条件で *m*-CPBA を作用させた場合にはエポキシ化のみが進行し、塩基性条件でのみボロン酸エステルの脱保護が進行する点は合成化学の観点から興味深い結果であった*。 LiAlH_4 を用いる条件では、後処理の段階で適当なジオールを添加することで、逆反応を抑制することが可能である。また、ベンゾキノン は過剰の試薬を必要とせず、触媒量での脱保護が進行する。Table 10 に筆者が本節で見出したボロン酸エステルの脱保護条件をまとめる。

Scheme 73. 水素化アルミニウムリチウムを用いた嵩高いボロン酸エステルの脱保護
Chaumeil (2010)



* 反応溶液の pH を制御することにより、エポキシ化と脱保護を順次行うなどのワンポット合成が可能であると考えられ、今後の検討課題である。

Table 10. *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護法

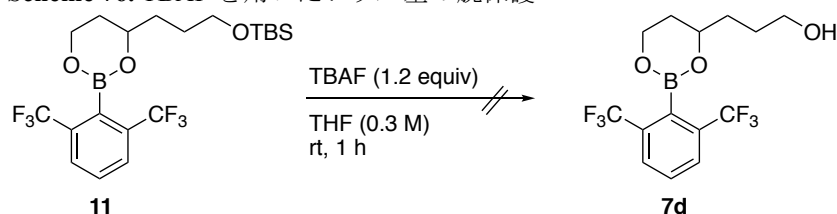
entry	conditions	yield	
1	<i>m</i> -CPBA, aq. 1M NaOH, H ₂ O / EtOH (1:1), rt	80%	method A
2	benzoquinone, KOH, H ₂ O, reflux	80%	method B
3	1) LiAlH ₄ , THF, rt 2) 2,2-dimethyl-1,3-propanediol, CH ₂ Cl ₂ , rt	76%	method C

第九節 TBAF を用いた脱保護の検討

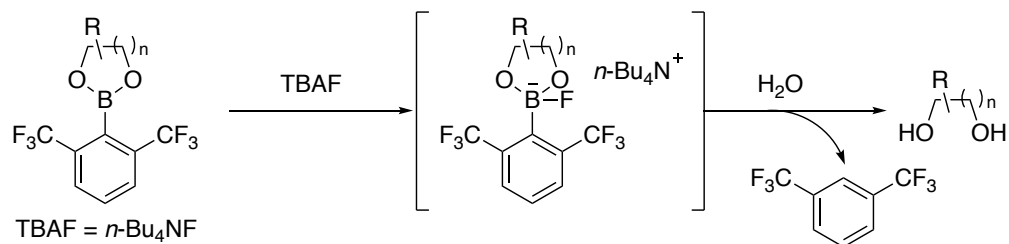
第六節で述べたように、筆者は TBS エーテル **12** に TBAF を作用させた際に、偶然にもボロン酸エステルの分解反応を観測した*。我々はこの実験結果を踏まえるならば、TBAF を用いたプロト脱ホウ素化による *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護†が可能であると考えた(Scheme 75)。

* 第六節のボロン酸エステルの化学変換中で述べたように、筆者は TBAF を用いた TBS エーテル **12** の脱保護を試みている。シリカゲル薄層クロマトグラフィーによる反応のモニタリングより、反応系中における原料 **11** の消失は確認できたものの当初予期した所望の **6a** は得られず、反応後処理後の有機層から有機化合物が観測されることはなかった(Scheme 76)。筆者は **11** に TBAF を作用することにより、TBS エーテルの脱保護反応と共に炭素-ホウ素結合の切断反応が進行したためと考えた。すなわち、水溶性のトリオールと減圧乾燥によって留去可能な低沸点の 1,3-ビストリフルオロベンゼン(b.p. 116 °C)が最終的に生成した結果、後処理後の有機層からは有機化合物が観測されなかったものと考えられる。

Scheme 76. TBAF を用いたシリル基の脱保護

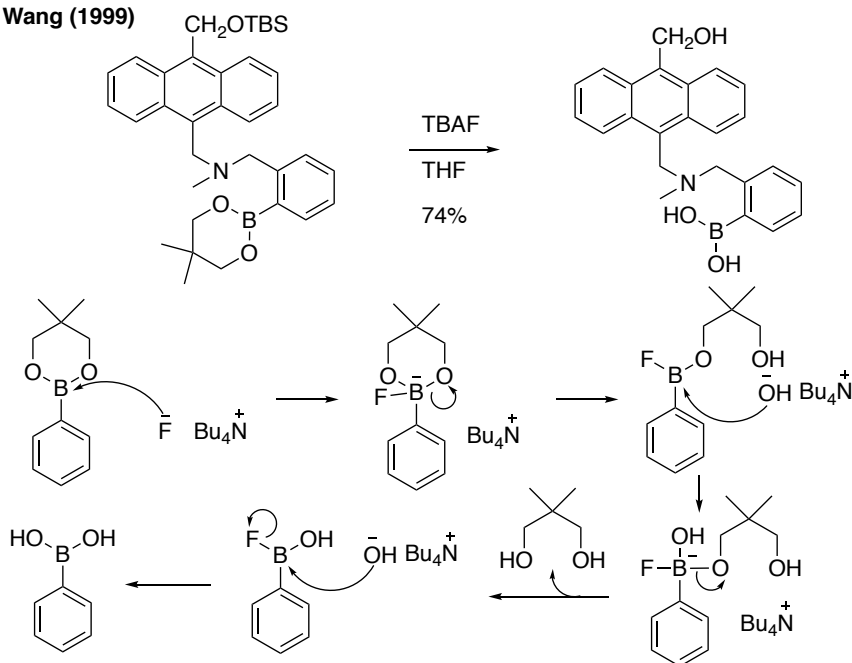


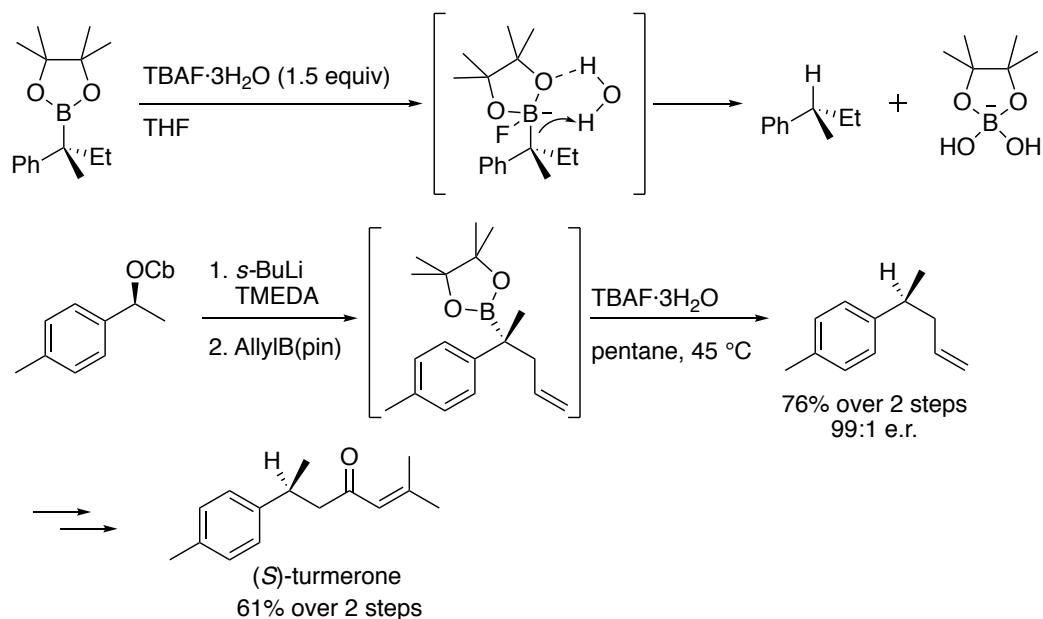
† TBAF を用いたボロン酸エステルの脱保護反応は一般的ではない。我々は、後の文献調査の結果、1999 年 Wang ら⁶⁶によって報告された一例のみを過去の報告例として確認した(Figure 28)。彼らは 2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオールの脱保護を行う際、THF 溶媒中 3 当量の TBAF を作用させることで、ボロン酸への変換を行っている。彼らの報告では反応機構について言及していないが、筆者は次のような反応機構を想定している。すなわち、TBAF 由来のフッ素アニオンのホウ素原子上の攻撃によって 4 配位ホウ素中間体が生成後、順次加水分解が進行しボロン酸が生成したものと考えられる。

Scheme 75. TBAF を用いた *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護

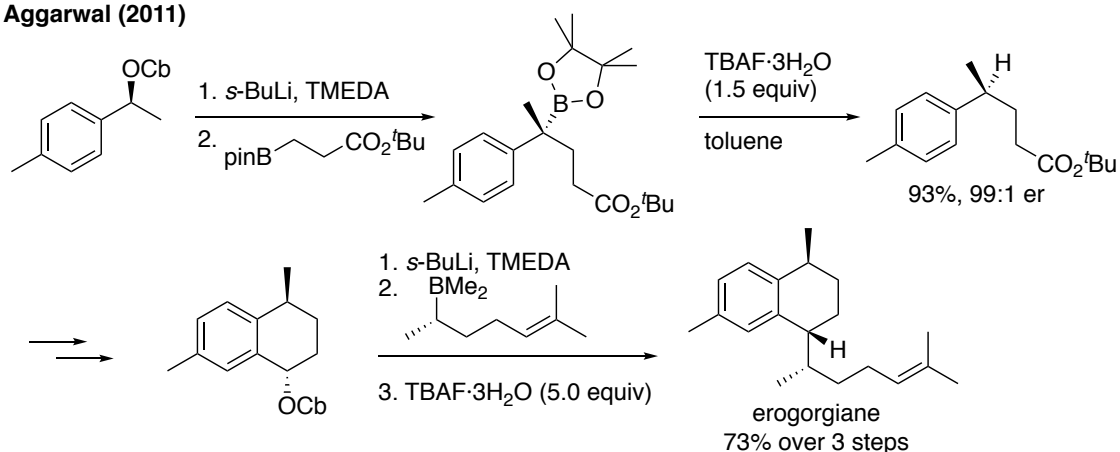
これまで実際に、Aggarwal ら^{67a}によって化学量論量の TBAF を用いたプロト脱ホウ素化反応が報告されている。彼らはアルキルボロン酸エステルにフッ素アニオンが配位することで生じる 4 配位ホウ素中間体を経て、水分子との反応によるプロト脱ホウ素化が進行するものと仮定している(Scheme 77)。この反応の応用として、ジイソプロピルカーバメート(OCb)を脱離基として立体選択的なボリル化⁶⁸を行い、その後 TBAF を用いたプロト脱ホウ素化を立体保持で行うことで高いエナンチオ選択性での(*S*)-turmerone の合成に成功している。

Wang (1999)

**Figure 28.** TBAF を用いたボロン酸エステルの脱保護

Scheme 77. TBAF によるプロト脱ホウ素化を経た(*S*)-turmerone の合成**Aggarwal (2010)**

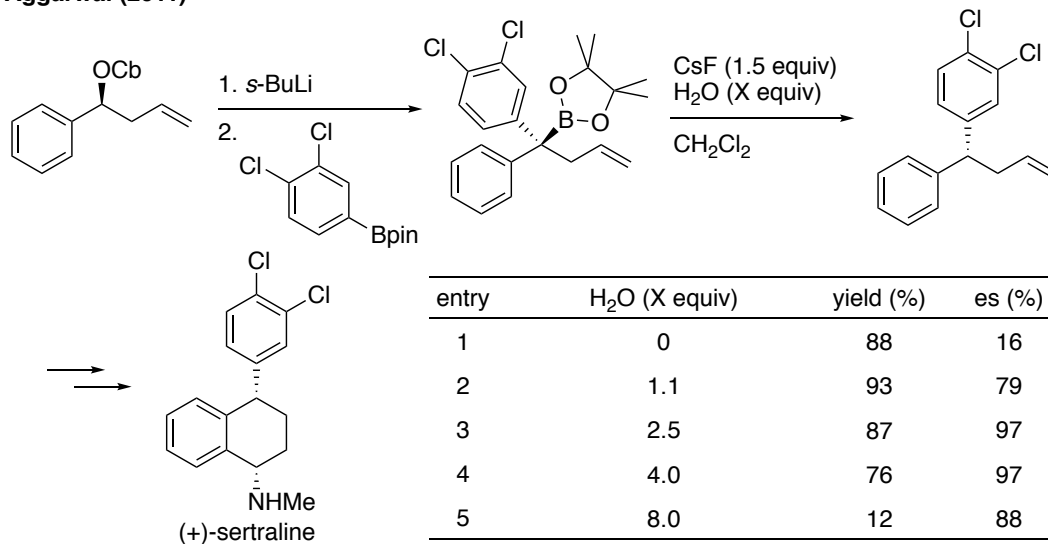
2011 年に Aggarwal ら^{67b} は同様の反応を用いて erogorgiane の全合成を達成している。本合成は、リチオ化/ボリル化-プロト脱ホウ素化の方法論を用いて 3 つの不斉中心の構築に成功している(Scheme 78)。

Scheme 78. TBAF によるプロト脱ホウ素化を経た erogorgiane の合成**Aggarwal (2011)**

同年に、プロト脱ホウ素化のフッ素源として CsF を用いた全合成も報告している^{67c}。1,1-ジアリール構造を有する化合物の合成に成功しており、プロト脱ホウ素化において水の当量数が収率と立体選択性に大きく影響を及ぼすことも併せて報告している(Scheme 79)。

Scheme 79. TBAF によるプロト脱ホウ素化を経た(+)-sertraline の合成

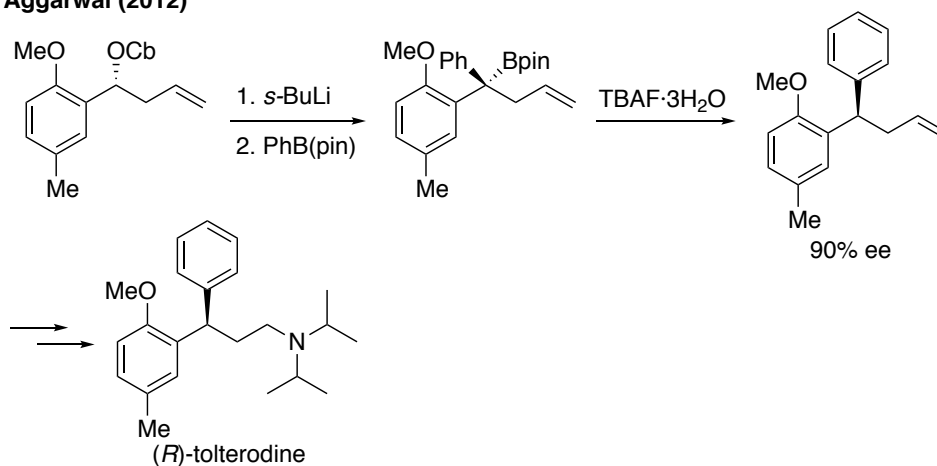
Aggarwal (2011)



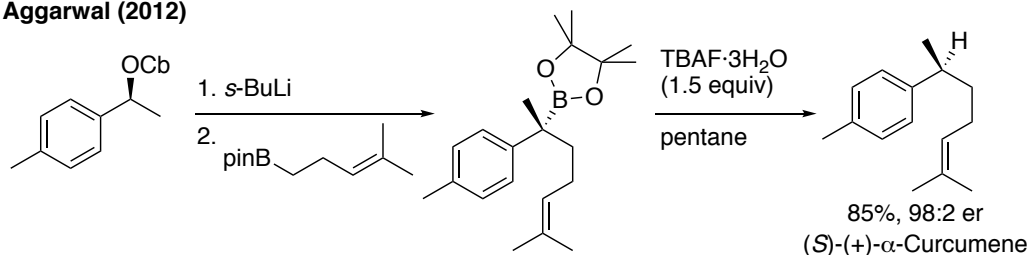
同様の方法論を用いることで、医薬品や生物活性を示す化合物の全合成を達成している (Scheme 80)^{67d,e}。

Scheme 80. TBAF によるプロト脱ホウ素化を経た(R)-tolterodine の合成

Aggarwal (2012)



Aggarwal (2012)

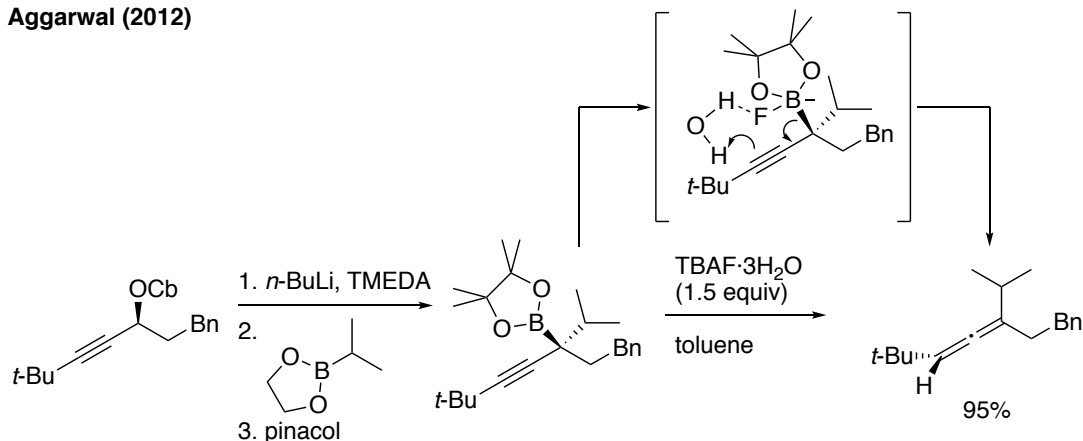


さらに同時期に、第四級プロパルギルボロン酸エステルを経た 3 置換アレンの合成を報告している (Scheme 81)^{67f}。彼らは、フッ素がホウ素に配位した後 *syn*-S_E'機構でホウ素の脱離とプロトン化が進行することにより、完璧な立体選

択性でアレンが得られると考えている。

Scheme 81. TBAF によるプロト脱ホウ素化を経た立体選択的アレン合成

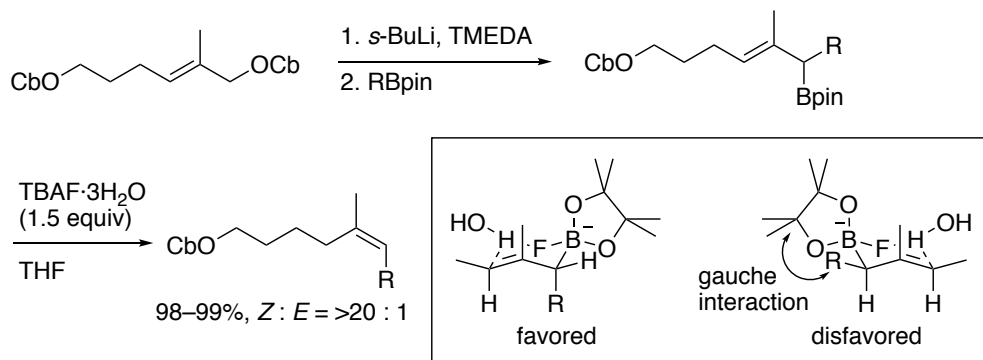
Aggarwal (2012)



また、Aggarwal ら^{67g}はリチオ化/ボリル化-プロト脱ホウ素化の方法論を用いた立体選択的アルケンの合成を報告している(Scheme 82)。すなわち、ボロン酸エステルに TBAF を作用させ、ゴーシュ配座を避けるような 6 員環遷移状態を経ることで Z アルケンが選択的に生成する。

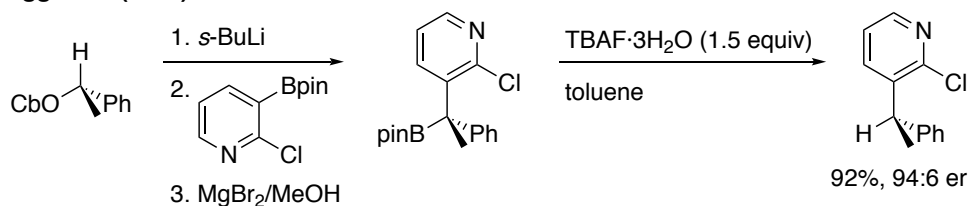
Scheme 82. TBAF によるプロト脱ホウ素化を経た Z アルケンの合成

Aggarwal (2012)



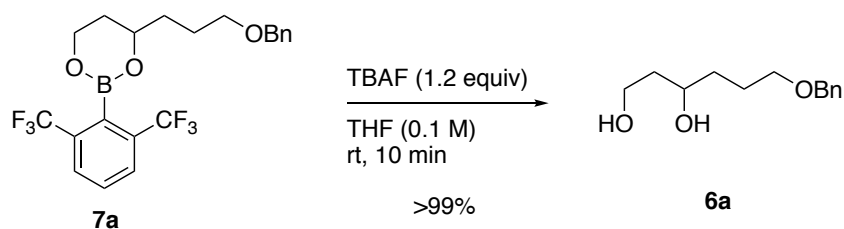
彼らの方法論は、用いるボロン酸エステルがアルキル鎖やベンゼン環だけでなく、ヘテロ環を基質にした場合にも適用可能である^{67h}。リチオ化/ホウ素化を行なった後、 α -ヘテロ環第四級アルキルボロン酸エステルをプロト脱ホウ素化することにより、1-ピリジル-1-アリアルエタンを高いエナンチオ選択性で合成している(Scheme 83)。

Scheme 83. TBAF による α -ヘテロ環第四級アルキルボロン酸エステルのプロト脱ホウ素化
Aggarwal (2013)



このような背景をもとに、実際に TBAF と反応する恐れのないベンジルエーテル **7a** を基質として用いて検討を行った。**7a** に対して THF 溶媒中室温にて 1.2 当量の TBAF を作用させたところ、反応は円滑に進行し、定量的にジオール **6a** が得られた(Scheme 84)。

Scheme 84. TBAF を用いた *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護



興味深いことに後処理後*の ¹H-NMR からは、2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 (**1a**) 由来のピークが観測されることはなかった。この結果は、前述した TBS エーテル **11** を作用させた場合(Scheme 76)と同様なことから、**7a** と TBAF との反応においても炭素-ホウ素結合が切断されるプロト脱ホウ素化が進行し、低沸点の 1,3-ビストリフルオロベンゼンが生成したものと考えた。そこで、この作業仮説をもとに本反応の反応機構を Figure 29 のように想定した。

* 当初、本反応の後処理は、反応溶液を濃縮した後シリカゲルカラムクロマトグラフィーを通す後処理を行っていたが、後処理後の ¹H-NMR からは本来のジオールのピークとは異なるピークが観測された。このことから、ジオールとホウ素が相互作用していると考え、アミノシリカを通す後処理を行うこととした。

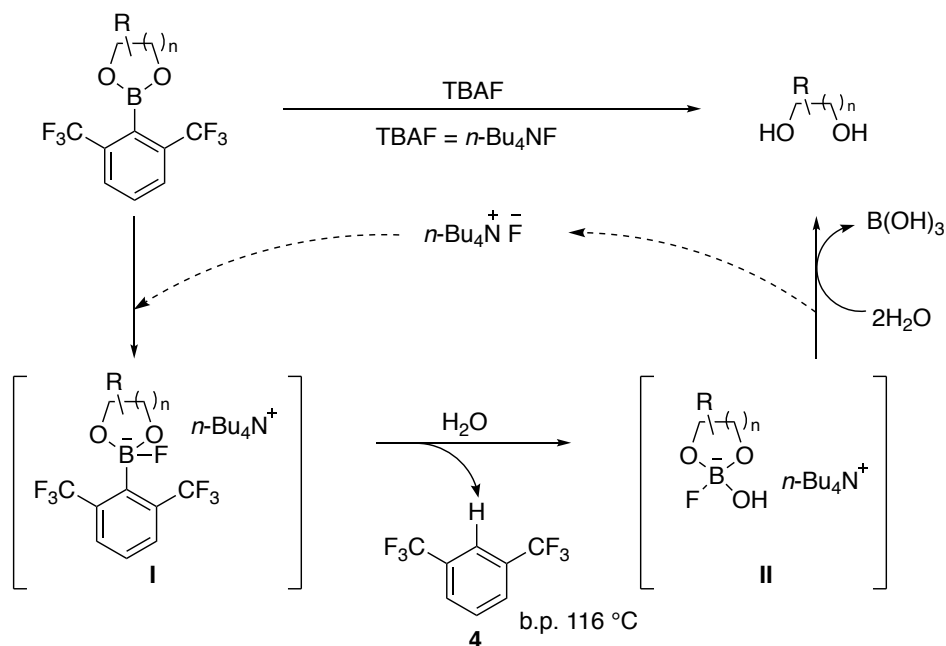


Figure 29. *o*-FXyl ボロン酸エステルのプロト脱ホウ素化の想定反応機構

すなわち、フェニルボロン酸エステルの場合⁶⁶と同様に、TBAF 由来のフッ素アニオンがホウ素原子上に攻撃し、4 配位ホウ素中間体 **I** を形成すると考えられる。一般的なフェニルボロン酸エステルであれば、水分子（市販の TBAF の THF 溶液には一定量の水が含まれている*）による通常の加水分解反応により、ホウ素-酸素結合の切断が順次進行しボロン酸が生成するが、両オルト位にトリフルオロメチル基が置換したボロン酸エステル **7a** を基質とした場合、4 配位ホウ素中間体 **I** のホウ素-酸素結合の切断よりも、トリフルオロメチル基の電子求引性によって 4 配位中間体からの炭素-ホウ素結合の切断が優先して起こり、それに伴う水分子への攻撃により 1,3-ビストリフルオロベンゼン (**4**) が生成するとともに、ボラートとアンモニウムイオン対 **II** が生成するものと想定される。ここで注目すべき点は、本機構で反応が進行した場合、中間体 **II** から再びフッ素アニオンとアンモニウムカチオンがイオン対を形成するならば、原理的に TBAF が再生される点にある。このことは、TBAF を用いた炭素-ホウ素結合の切断を伴う *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護が触媒的に進行する可能性を示唆するものである。なお、目的とするジオールは、後処理によってボラートの加水分解が進行することで得られる。

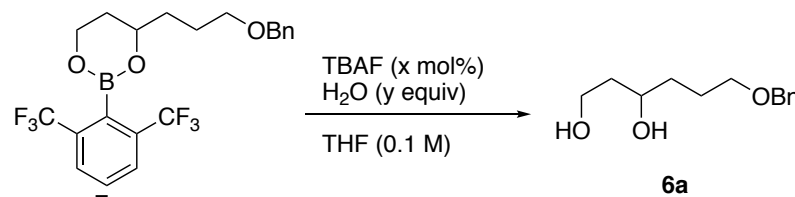
そこで、次節にて触媒量の TBAF を用いた *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護について検討することとした。

* TBAF: 東京化成工業株式会社, 1.0 mol/L in THF, 水分 10.0%以下, 1.2 当量の TBAF には 6.7 当量相当の水が含まれている。

第十節 触媒量の TBAF を用いた脱保護の検討

脱保護試薬となる TBAF の触媒化を期待し、触媒量の TBAF を用いた *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護について検討を行った (Table 11)。はじめに、TBAF を 1.2 当量から 20 mol% に低減して検討を行った結果、90% の高収率で脱保護が進行した (entry 2)。このことから、筆者の期待通り TBAF が触媒として機能することが明らかとなった。次に、収率の向上を目指し水の添加について検討を行った。その結果、1 当量の水を添加させた場合に反応速度の改善が観測され、13 時間で定量的に生成物が得られた (entry 3)。3 当量の水を加えた場合には、さらに短時間での脱保護が可能であった (entry 4)。一方、10 当量まで増やしたところ反応速度の低下が観測された (entry 5)。次に、触媒量を 20 mol% から 10 mol% まで低減させて検討したところ、92% の高収率で生成物が得られたが原料がわずかに残る結果となった (entry 6)。そこで、加温条件で反応を行った結果、8.5 時間で脱保護が完全に進行し (entry 7)、加熱還流条件下では 2 時間で定量的に生成物が得られた (entry 8)。触媒量を 5 mol% まで低減した場合においても、長時間を要するものの 96% の高収率で生成物を得ることができている (entry 9)。以上の結果から、10 mol% の TBAF と水 3 当量を用いる entry 8 を最適条件とした。

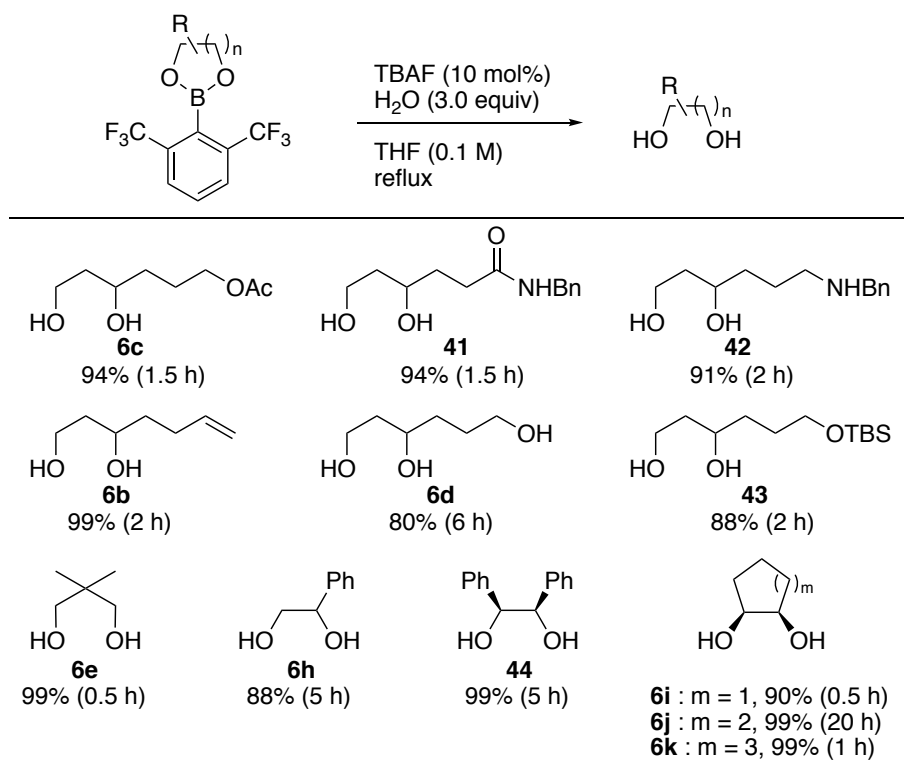
Table 11. 触媒量の TBAF を用いた *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護の検討

					
entry	TBAF (x mol%)	H ₂ O (y equiv)	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%) ^a
1	120	—	rt	0.2	>99
2	20	—	rt	24	90 ^b
3	20	1.0	rt	13	>99
4	20	3.0	rt	11	>99
5	20	10.0	rt	24	35 ^b
6	10	3.0	rt	24	92 ^b
7	10	3.0	50	8.5	>99
8	10	3.0	reflux	2	>99
9	5	1.5	reflux	24	96 ^b
10	5	3.0	reflux	24	53 ^b

^a Isolated yield.^b Conversion yield determined by ¹H NMR spectroscopy of crude reaction mixture.

次に、最適条件下、さまざまなジオール由来の *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護について検討を行った(Table 12)。その結果、1,3-ジオール由来のボロン酸エステルのみならず、1,2-ジオール由来のボロン酸エステルにも適用可能であり対応するジオールが高収率で得られた。また、エステルやアミド、アミン、オレフィン、アルコールのようなさまざまな官能基を有する基質においても脱保護は円滑に進行し、高収率で対応するジオールを得ることができた。さらに、環状ジオール由来のボロン酸エステルにも適用可能であり、ジオールが高収率で得られた。通常シリル基は TBAF により脱保護されるが、TBS 基を有するボロン酸エステルに対して触媒量の TBAF を作用させたところ、シリルエーテルを損なうことなく高収率で望みとするジオール **43** が得られたことは特筆に値する。

Table 12. 触媒量の TBAF を用いたさまざまな *o*-FXyl ボロン酸エステルの脱保護



なお、本脱保護法の後処理操作は、反応終了後に反応溶液をアミノシリカに通し酢酸エチルで溶出し、濾液を濃縮するのみの簡便な操作で生成物が得られる(Figure 30)。TBAF はアミノシリカを通す段階で除くことができ、副生成物である 1,3-ビストリフルオロメチルベンゼンは濃縮の段階で留去することができるので、濾液からは純度の高いジオールが得られる。

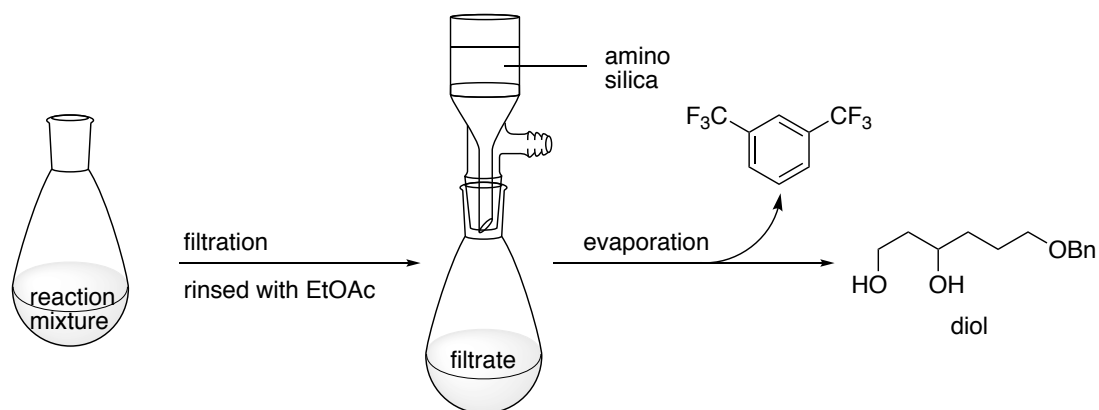


Figure 30. TBAF を用いた脱保護法の操作

次に、反応機構解析を目的とし重 THF を用いて NMR 実験を行った(Figure 31)。反応終了後の ^1H -NMR を観測したところ、ボロン酸エステル由来のピークの消失とともに、1,3-ビストリフルオロメチルベンゼンのピークが観測された。また、4.00 ppm 付近に観測されたピークは本来の生成物であるジオールのピークとは異なり低磁場シフトが観測された。このことから反応溶液中ではジオールがホウ素と相互作用していることが示唆された。4.00 ppm 付近に観測されたピークはアミノシリカを用いた後処理により本来のジオールのピークへと変化することを確認している。

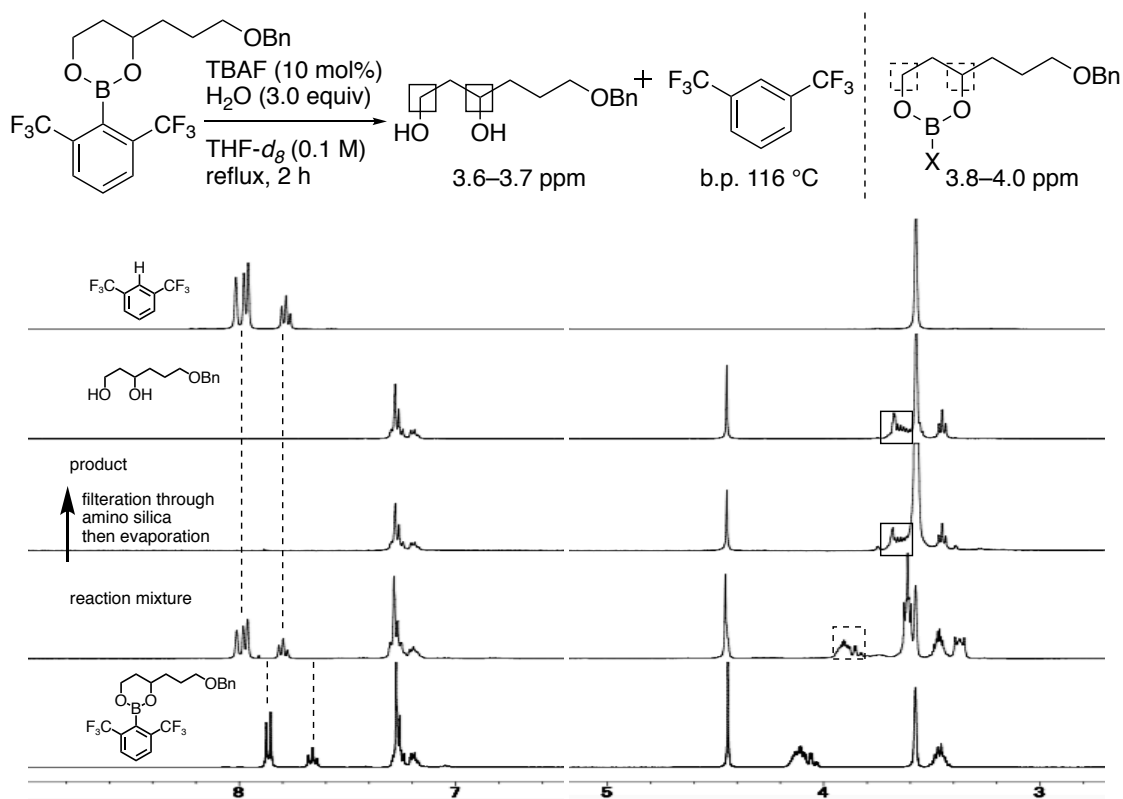


Figure 31. 重 THF を用いた NMR 実験

続いて、水の代わりに重水 D_2O を用いて脱保護の検討を行った(Figure 32)。その結果、2 時間で変換率 96%、そのうち重水素化された 1,3-ビストリフルオロメチルベンゼンが 75%の収率で得られた。この結果は、*o*-FXyl ボロン酸エステルのプロト脱ホウ素化には添加した D_2O 由来の重水素が使われていることを示している。なお、10 mol%の TBAF には基質に対して 0.56 当量の H_2O が含まれていることから、重水素化されていない 1,3-ビストリフルオロメチルベンゼンも 21%観測された。

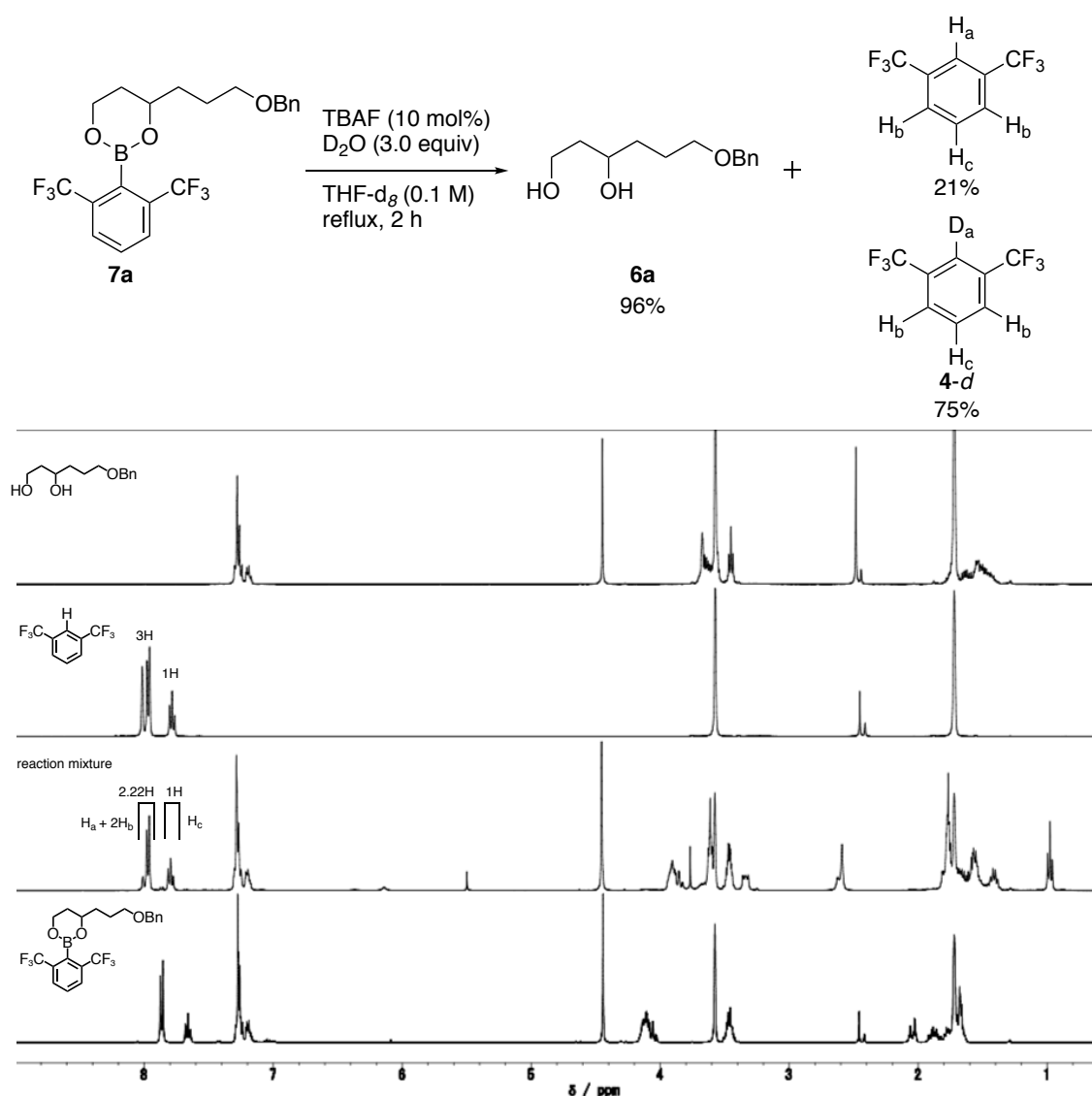


Figure 32. 重水 D_2O を用いた脱保護の検討

以上の知見に基づいて筆者は次のような反応機構を想定している(Figure 33)。前述したように、まずボロン酸エステルのホウ素状にフッ素アニオンが配位し4配位ホウ素中間体 **I** を生成する。次に、中間体 **I** と反応系中に存在する水が反応することにより、中間体 **II** からイプソ位の炭素-ホウ素結合の切断とプロトン化

が進行する。その結果、ボラートとアンモニウムイオン対 **III** と 1,3-ビストリフルオロメチルベンゼンが生成する。最後に、TBAF が再生し触媒サイクルが成立するものと考えている。また、反応系中でジオールはホウ酸エステル誘導体として存在し、アミノシリカによる後処理の過程で分解し目的とするジオールが得られる。

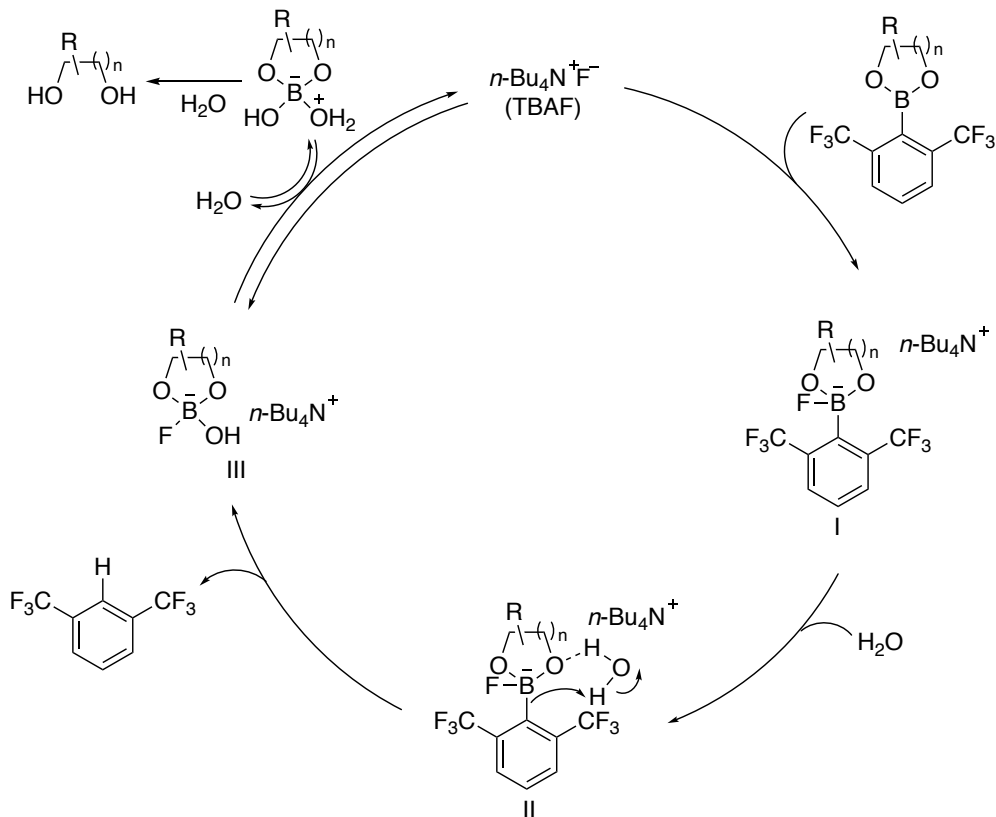


Figure 33. 触媒量の TBAF を用いた脱保護の想定反応機構

以上のように筆者は、市販の TBAF を触媒量用いたプロト脱ホウ素化反応を経る *o*-FXyl ボロン酸エステルの新規脱保護法の開発に成功した⁶⁹。

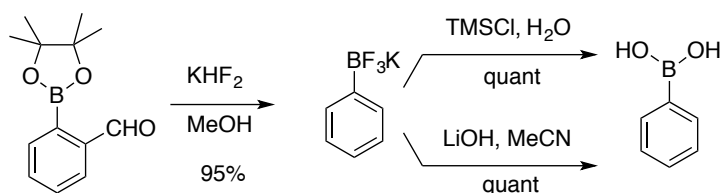
第十一節 ボロン酸の回収を指向した脱保護の検討

保護基は脱保護の後に回収可能であり再利用できることが望ましい。筆者がこれまでに見出したボロン酸エステル保護基の脱保護法のうち、第八節の *m*-CPBA、ベンゾキノン、TBAF を用いる方法は、いずれも炭素-ホウ素結合の切断を伴うことから原理的にボロン酸の回収は不可能である。また、第七節のボロン酸エステルの交換反応を利用する条件と第八節の LiAlH_4 を用いた条件では脱保護されたボロン酸部位は安定なボロン酸エステルとして回収可能であるものの、ボロン酸を再生するためには脱保護を行う必要がある。

そこで、筆者は簡便な操作によってボロン酸を回収可能な脱保護条件を探索することとした。その結果、 KHF_2 を用いた脱保護法*が適用可能であることを見出した。すなわち、メタノール溶媒中、ボロン酸エステル **7a** に KHF_2 を作用させたところ、原料は室温で 2 時間以内に消失することが TLC プレート上で確認された。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣をジクロロメタンで洗浄した洗液からは、ジオール **6a** がシリカゲルカラムクロマトグラフィー後に 91% の高収率で得られた (Scheme 87)。なお、トリフルオロボラート塩 **45** は結晶性の高い固体であったことから、残渣を洗浄することで、容易にジオール **6a** との分離が

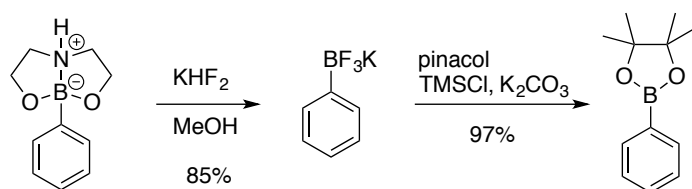
* 2005 年、Hutton ら^{70a} はピナコールボロン酸エステルに KHF_2 を作用させ、トリフルオロボラート塩を生成後、続く加水分解によってボロン酸へ変換可能であることを報告している (Scheme 85)。一般に、トリフルオロボラート塩は結晶性の高い固体であることから、本法は脱保護されたジオールが洗浄や再結晶などの操作によって容易に分離可能であるという長所を有する。Hutton らは、トリフルオロボラート塩の加水分解条件として、①含水溶媒中、トリメチルシリルクロリドを作用させる酸性条件と②アセトニトリル中、水酸化リチウムを作用させる塩基性条件を報告している (Scheme 85)。

Scheme 85. KHF_2 を用いたピナコールボロン酸エステルのボロン酸への変換
Hutton (2005)



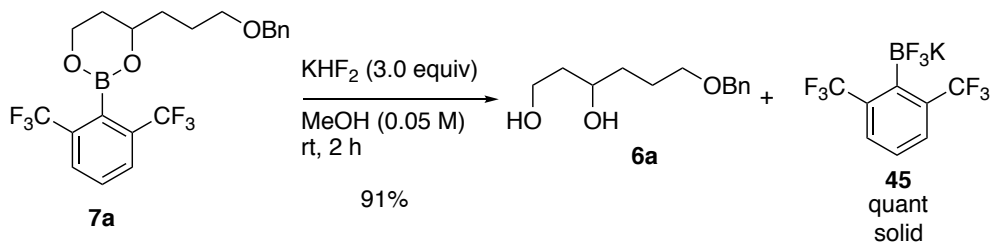
後に Hutton ら^{70b} は、一段階でトリフルオロボラート塩からさまざまなボロン酸エステルへの変換が可能であることも報告している (Scheme 86)。

Scheme 86. トリフルオロボラート塩からボロン酸エステルへの変換
Hutton (2015)



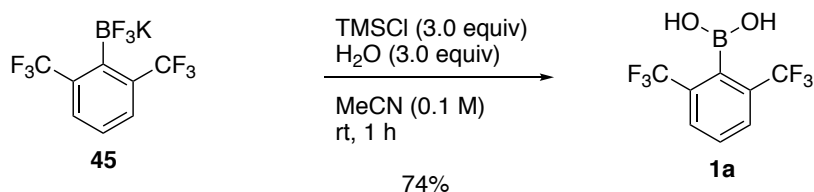
可能であった*。このことは、後処理の段階で原料 **7a** を生成する逆反応を懸念する必要がないことを意味する。

Scheme 87. KHF_2 を用いた *o*-FXyl ボロン酸エステルへの脱保護



ボロン酸エステルの脱保護が円滑に進行することが明らかとなったので、次に、トリフルオロボラート塩 **45** の 2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸 (**1a**) への変換を試みることにした。得られたボラート塩 **45** に対し、文献を参考に⁶⁹ 含水アセトニトリル溶媒中で TMSCl を作用させたところ、加水分解が進行し期待どおりボロン酸 **1a** が収率 74% で得られた (Scheme 88)。

Scheme 88. トリフルオロボラート塩からボロン酸への変換



以上、筆者は KHF_2 を用いることでボロン酸 **1a** を回収可能なボロン酸エステルの脱保護法を見出すことができた。

* ジクロロメタンで洗浄することによりジクロロメタンに難溶なトリフルオロボラート塩 **45** とジクロロメタンに可溶なジオール **6a** を分離することができる (Figure 34)。

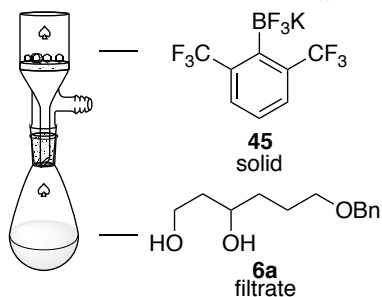


Figure 34. KHF_2 を用いた脱保護法の操作

第十二節 DFT 計算を用いた考察

前述したボロン酸エステルの半減期測定による安定性の検証の結果、両オルト位のトリフルオロメチル基によりボロン酸エステルが安定化されていることが確認できている。筆者は、*o*-FXyl ボロン酸エステルの安定化因子を明らかにするため、共同研究者である常田教授のご協力を得て DFT 計算を行った。構造最適化されたボロン酸エステル **a-d** について 1,3,2-ジオキサボラン環とベンゼン環との間に生じる二面角を求めたところ、ベンゼン環のオルト位の置換基によってその値が異なることがわかった(Figure 35)。すなわち、無置換のフェニルボロン酸エステル **b** の二面角は 0.1° とほぼ平面であるのに対し、オルト位に置換基を有するボロン酸エステル **a,c,d** はベンゼン環と 1,3,2-ジオキサボラン環との間にねじれが生じている。その中でも両オルト位に嵩高い置換基であるトリフルオロメチル基を有する **a** の二面角は 71.3° とジオキサボラン環とベンゼン環が直交している状態により近い構造をとっている。このことから *o*-FXyl ボロン酸エステルの安定性は、両オルト位のトリフルオロメチル基が、ジオキサボラン環の垂直方向からの求核剤のホウ素に対する接近を効率的に妨げていることに起因しているものと考えられる。

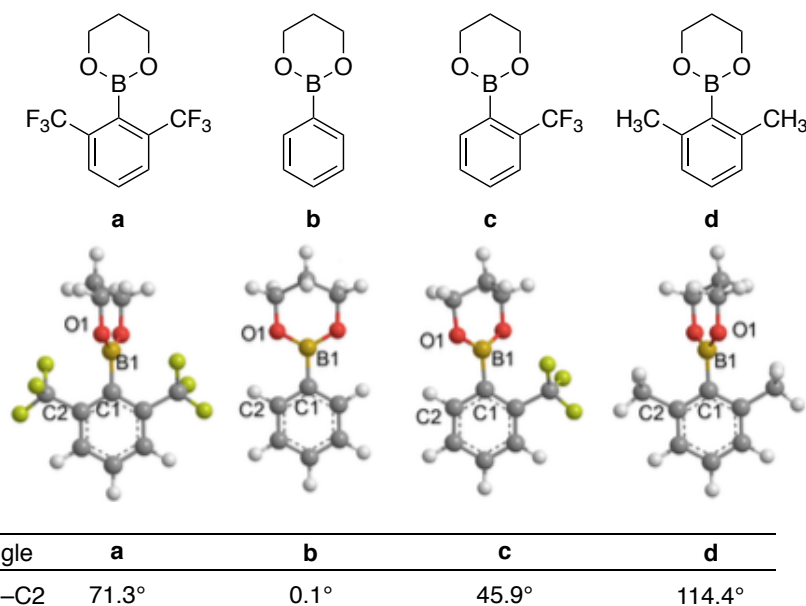


Figure 35.

第二章 第一節

第二章 硫酸化スフィンゴ糖脂質スルファチドの全合成

第一節 背景

筆者は、前述したように *o*-FXyl ボロン酸エステルがジオールの保護基として機能することを示した⁷¹。そこで、複数のヒドロキシ基を有する糖質化合物への適用について検討することとした(Figure 36)。

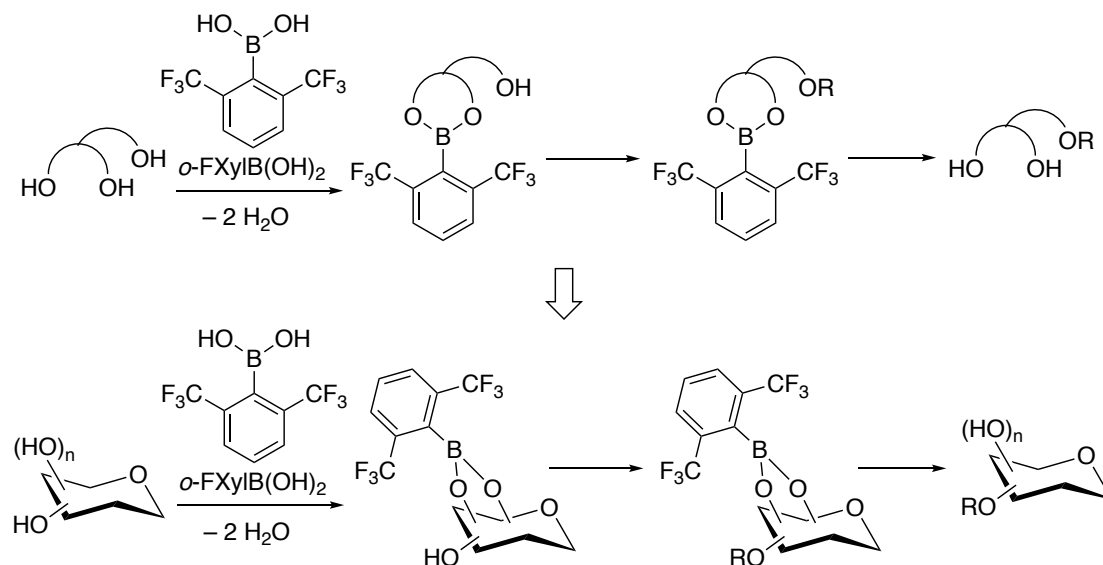
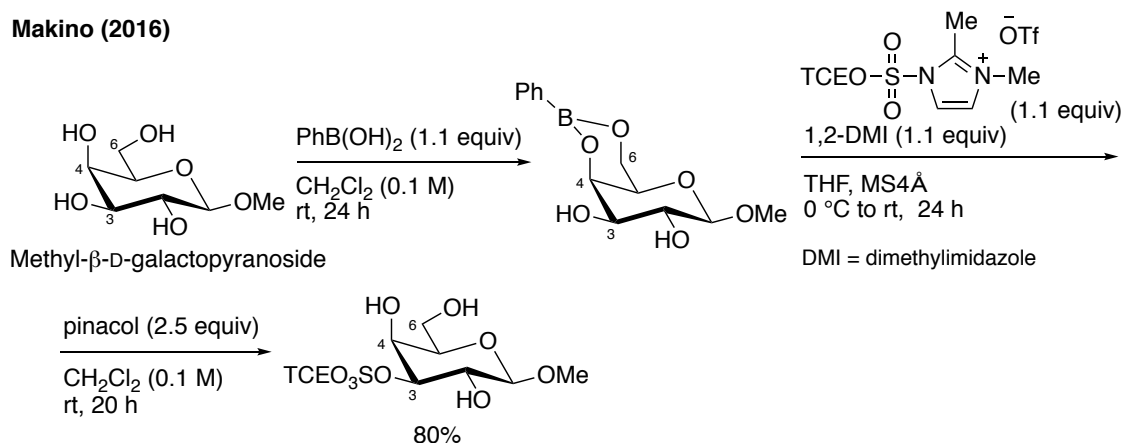


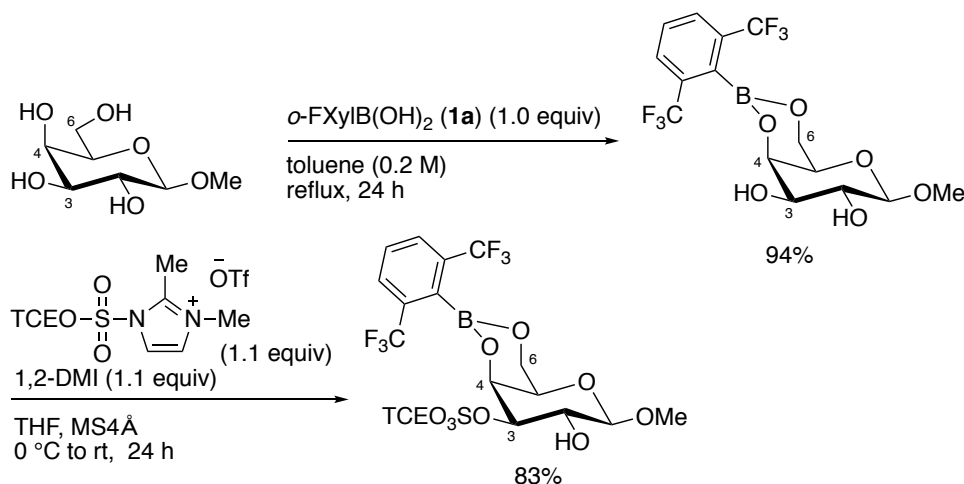
Figure 36. 保護基の糖質への応用

当研究室では、第一章第一節で述べたようにフェニルボロン酸を一過性のマスキング剤として用いた位置選択的硫酸化反応について報告している(Scheme 15)。本反応はメチル β-D-ガラクトピラノシドの位置選択的硫酸化にも適用可能であり、フェニルボロン酸による 4,6 位ヒドロキシ基*の位置選択的なマスキング、続く硫酸化反応により 3 位の位置選択的な硫酸基の導入に成功している¹⁷(Scheme 89)。

* 第一章第一節の Figure 8 で示したように、フェニルボロン酸はメチル β-D-ガラクトピラノシドの 4,6 位ヒドロキシ基を分子認識し位置選択的にボロン酸エステルを形成することが知られている。

Scheme 89. フェニルボロン酸を用いたガラクトピラノシドの位置選択的硫酸化反応**Makino (2016)**

そこで筆者は、*o*-FXyl ボロン酸エステルが分子認識能を有する保護基として機能することを期待し無保護糖の位置選択的硫酸化を検討した(Scheme 90)。上記と同様にメチル β-D-ガラクトピラノシドを用い *o*-FXylB(OH)₂ を作用させたところ、期待通りボロン酸の分子認識能が如何なく発揮され、ガラクトピラノシドの 4,6 位ヒドロキシ基の位置選択的な保護が可能であった。続いて、硫酸化反応の条件に付すことにより、3 位ヒドロキシ基のみが硫酸化された生成物を 83% の高収率で得ることに成功した。

Scheme 90. *o*-FXylB(OH)₂ を用いたガラクトピラノシドの位置選択的硫酸化反応

この結果は、*o*-FXylB(OH)₂ 由来のボロン酸エステルが糖質の保護基としても利用可能であることを示してしる。そこで筆者は、さらに複雑な構造を有し、生物学的にも重要な糖質化合物の合成に応用できるのではないかと考えた。筆者は、*o*-FXylB(OH)₂ を用いるガラクトピラノシド 3 位ヒドロキシ基の位置選択的硫酸化法を確立したことから、同様の構造を有する硫酸化糖脂質の全合成に応用することとした。

スルファチドとセミノリピドは哺乳類の硫酸化糖脂質の大部分を構成している二大硫酸化糖脂質として知られている(Figure 37)。これらは神経細胞の軸索を取り囲んでいるミエリンや精子、腎臓や消化管の細胞に多く存在している。しかし、二大硫酸化糖脂質が有する機能の詳細はいまだ解明されていないのが現状である。

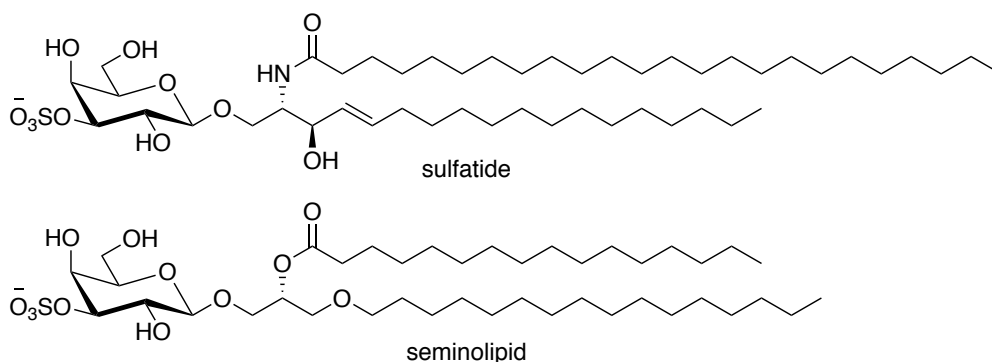


Figure 37. 二大硫酸化糖脂質

一般に糖脂質の長鎖アルキル側鎖ならびにアシル側鎖の鎖長、不飽和度、酸化度は活性に大きく影響を与えることが知られている。そのため、硫酸化糖脂質の機能解明のためには構造活性相関を指向した多様な類縁体の量的供給が求められる。実際に、これまでもさまざまな種類の側鎖を有する糖脂質を用いた構造活性相関研究が行われており、側鎖の種類により活性が異なることが報告されている。

2001年に、 α -GalCer とその誘導体(OCH)の自己免疫に関する活性について報告された^{72a} (Figure 38)。生体分子である OCH は α -GalCer のアシル側鎖とアルキル側鎖の鎖長が短い誘導体であり、これを合成しそれぞれの活性について評価した結果、 α -GalCer は炎症性サイトカイン INF- γ と抗炎症性サイトカイン IL-4の両方の数を増加させ、OCH は IL-4 のみを増加させることが報告されている。

Miyake (2001)

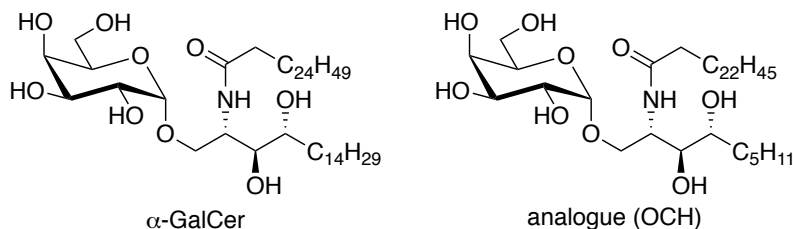


Figure 38. α -GalCer とその誘導体(OCH)の活性

その後、Savage ら^{72b}によって α -GalCer の数種類の誘導体合成と活性評価が報告された(Figure 39)。彼らは、アシル側鎖を短くした誘導体がよりサイトカイン放出の活性が高いことを見出した。

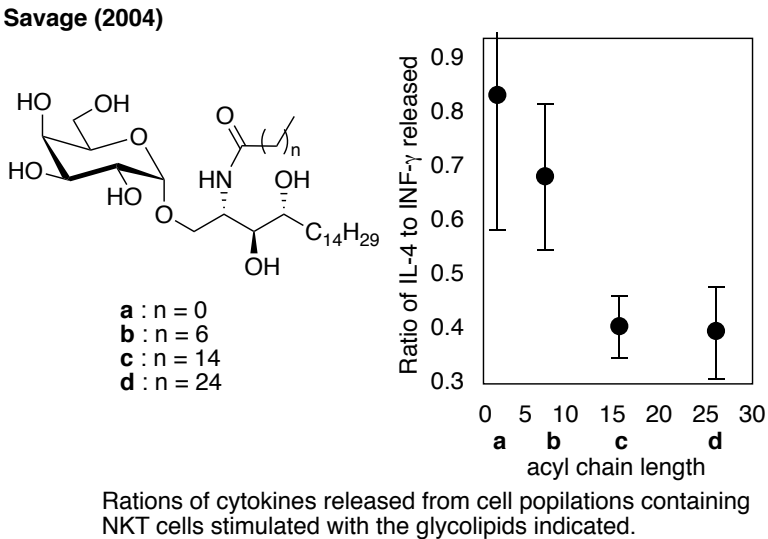
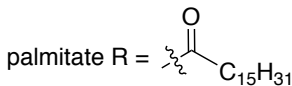
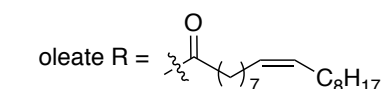
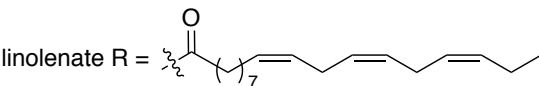
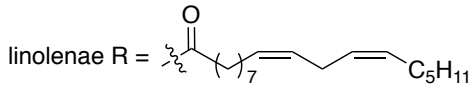
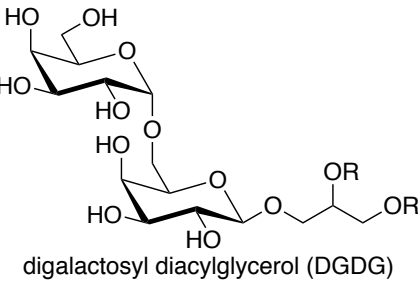
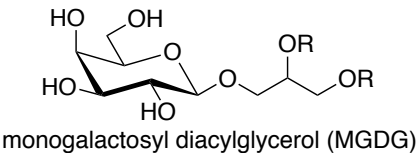


Figure 39. α-GalCer の誘導体合成サイトカイン放出活性

2005 年に海老塚ら^{72c}は、サトイモから抽出したモノガラクトシルジアシルグリセロール(MGDG)とジガラクトシルジアシルグリセロール(DGDG)のラノステロール合成酵素阻害活性について報告した(Figure 40)。

Ebizuka (2005)



Inhibitory activity of MGDG and DGDG on Human Lanosterol Synthase

Compound	R	Inhibition % (300 μg/mL)
MGDG-1	linolenate	36
MGDG-2	linolenate and linoleate	28
MGDG-3	linoleate	31
DGDG-1	linolenate	41
DGDG-2	linolenate and linoleate	44
DGDG-3	linoleate	67
DGDG-4 ^a	linolenate and oleate and palmitate	57

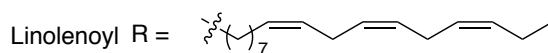
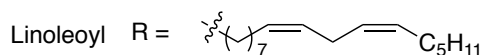
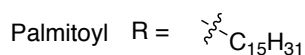
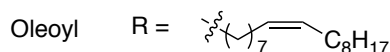
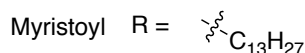
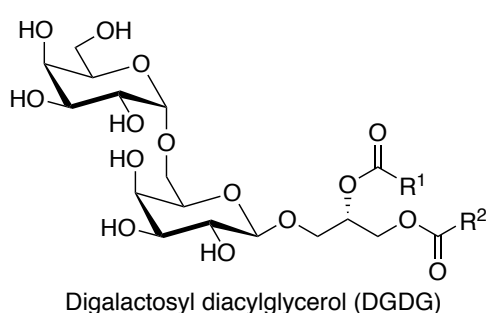
^aDGDG-4 was obtained as mixture of two compounds.

Figure 40. MGDG と DGDG のラノステロール合成阻害活性

海老塚らの報告と同時期に、合田ら^{72d}によってさまざまなアシル側鎖を有す

る DGDG の合成と、それらのラノステロール合成酵素阻害活性が報告された (Figure 41)。アシル側鎖のみが異なる糖脂質の誘導体は同じような極性を有するため、これらを天然物から単離精製するのは困難であった。これに対し合田らは、誘導体を合成することで食物からは単離精製が困難であった DGDG の活性評価に成功している。このことから、構造活性相関研究において化合物の合成法確立の重要性が示唆される。

Goda (2005)



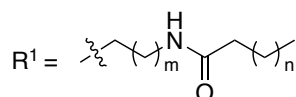
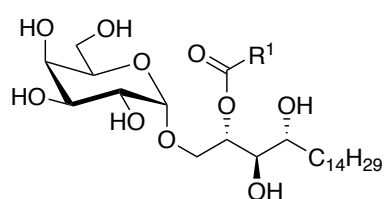
Inhibitory activity of DGDG on Human Lanosterol Synthase

R ¹	R ²	inhibition (%)	
		0.25 $\mu\text{mol/assay}$	0.5 $\mu\text{mol/assay}$
Myristoyl	Myristoyl	51	72
Oleoyl	Oleoyl	42	57
Oleoyl	Palmitoyl	24	46
Linoleoyl	Linolenoyl	18	45
Myristoyl	Palmitoyl	35	45

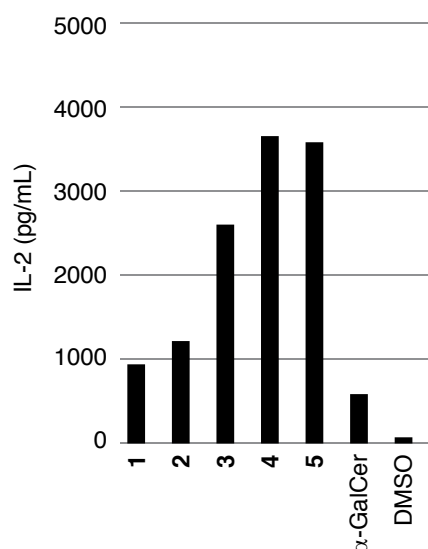
Figure 41. MGDG と DGDG の合成とラノステロール合成阻害活性

近年、藤本ら^{72e}によってアシル側鎖にアミドを組み込んだ α -GalCer 誘導体の合成とサイトカイン分泌の活性が評価された (Figure 42)。その結果、いずれの誘導体も α -GalCer よりも高い活性を有し、特に $m = 9,10$ の誘導体が他の誘導体よりも高い活性を示した。

Fujimoto (2016)



- 1: m = 6, n = 14
 2: m = 7, n = 13
 3: m = 8, n = 12
 4: m = 9, n = 11
 5: m = 10, n = 10

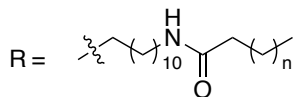
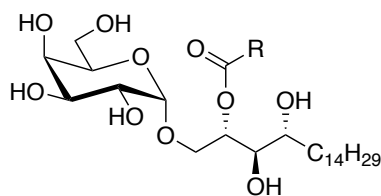


Antigen presenting cell (APC)-free assay for lipid binding to mCD1d with the indicated ligand (100 nM). α-GalCer were used as references.

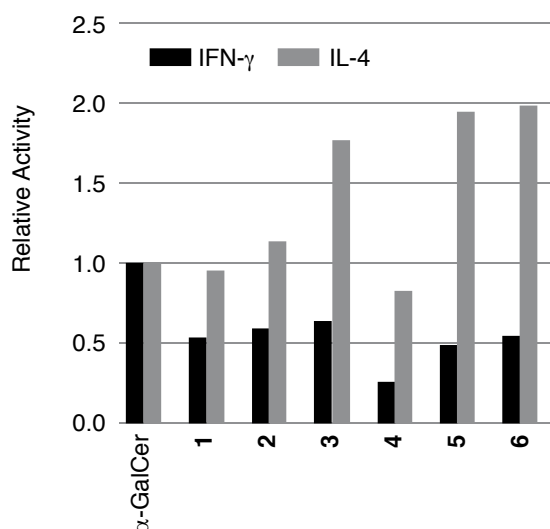
Figure 42. α-GalCer 誘導体の合成とサイトカイン分泌の活性

そしてごく最近、藤本ら^{72f}は側鎖にアミドを有する新たな誘導体の合成と、サイトカインの一種であるインターフェロンγ (IFN-γ) とインターロイキン-4 (IL-4) の活性評価を行っている(Figure 43)。

Fujimoto (2018)



- 1: n = 12
 2: n = 10
 3: n = 8
 4: n = 6
 5: n = 4
 6: n = 2

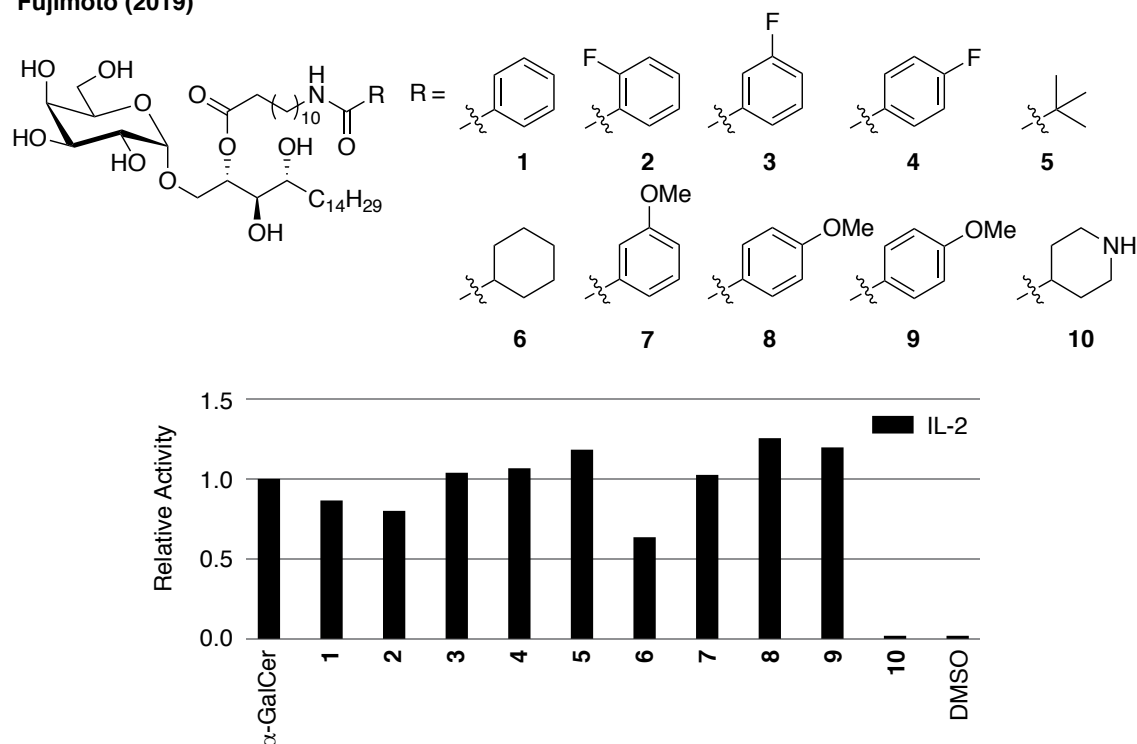


IFN-γ and IL-4 secretion by mouse splenocytes following stimulation by α-GalCer and its analogues 1-6. Relative ratio of cytokine production of analogues compared with that of α-GalCer, all at 1 nM.

Figure 43. 側鎖にアミドを有するα-GalCer 誘導体の合成とサイトカイン分泌の活性

またアシル側鎖末端にベンジルアミドなどを組み込んだ誘導体の合成と構造活性相関研究^{72f}も行っている(Figure 44)。

Fujimoto (2019)



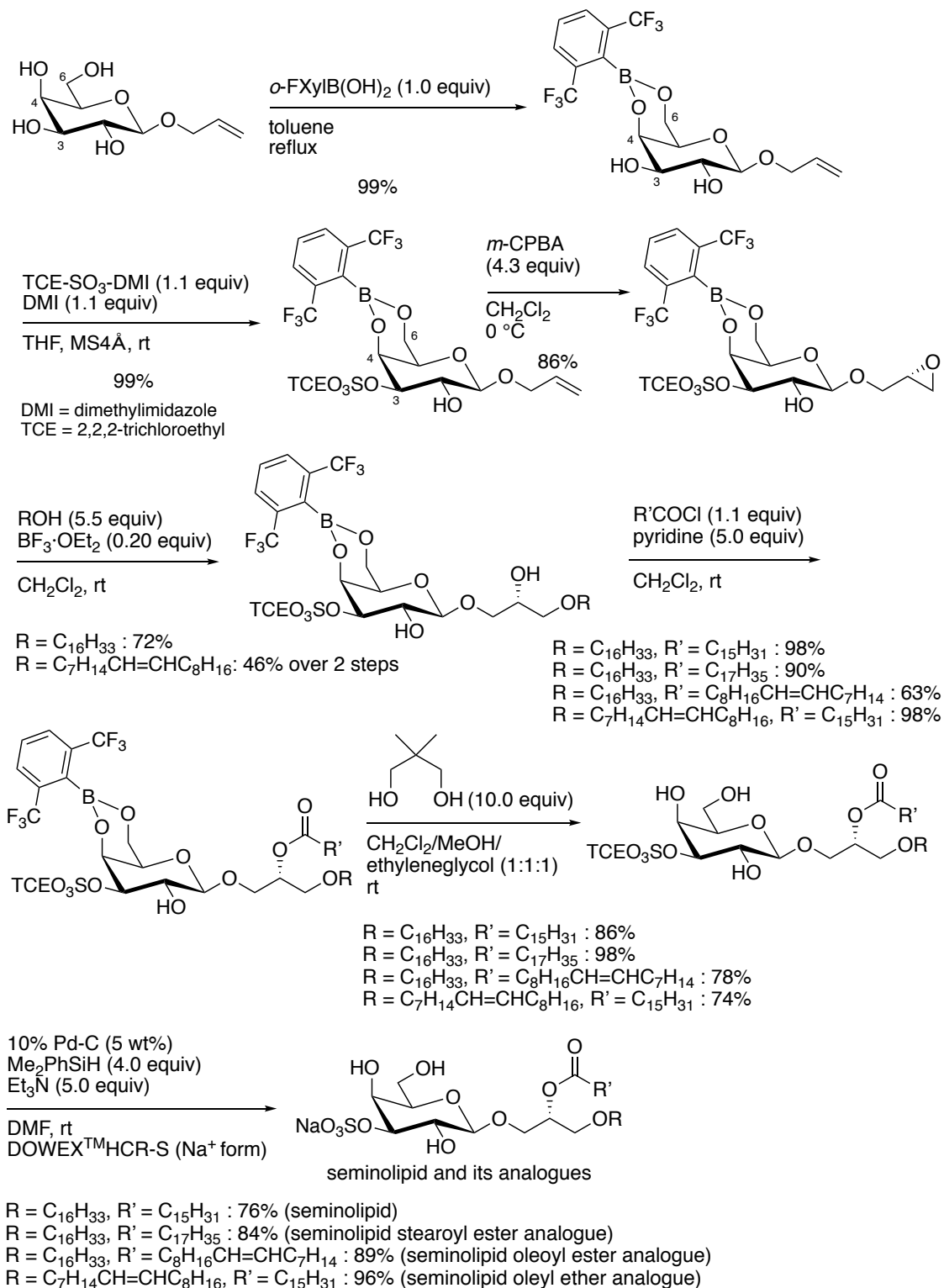
Binding potential of α -GalCer and its analogues to mCD1d proteins. Relative ratio of cytokine production of analogues compared with α -GalCer, at 100 nM concentrations.

Figure 44. α -GalCer 誘導体の合成とサイトカイン分泌の活性

このような背景のもと、筆者は多様な類縁体の合成に適した硫酸化糖脂質の効率的な合成法の確立を目指すこととした。

なお、筆者が見出した知見を踏まえ、硫酸化グリセロ糖脂質セミノリピドならびにその類縁体合成に関しては、当研究室の前任者である福原博士によってその効率的な合成法が確立されている⁷³(Scheme 91)。

Scheme 91. セミノリピドと誘導体の合成



そこで、今回筆者はもう一方の二大硫酸化糖脂質である硫酸化スフィンゴ糖脂質スルファチドの全合成と類縁体合成を視野に入れた効率的合成法の確立を行うことを研究の目的とした。

第二章 第一節

スルファチドは1884年⁷⁴にヒトの脳から単離されたスフィンゴ糖脂質であり、3位ヒドロキシ基のみが硫酸化されたD-ガラクトースにセラミド脂質がβ結合した分子構造を有している(Figure 45)。スルファチドは神経系や免疫系において生理的な機能を果たすとともに⁷⁵、糖尿病⁷⁶、免疫系⁷⁷、血栓形成⁷⁸、細菌感染⁷⁹、ウイルス感染⁸⁰などの疾患にも関与することが知られている。しかしながら、詳細な作用メカニズムについては明らかになっていないのが現状である。生体内でスルファチドは脂質部位の異なる混合物として存在することから、スルファチドの機能解明のためには純粋な類縁体の合成が必要である。

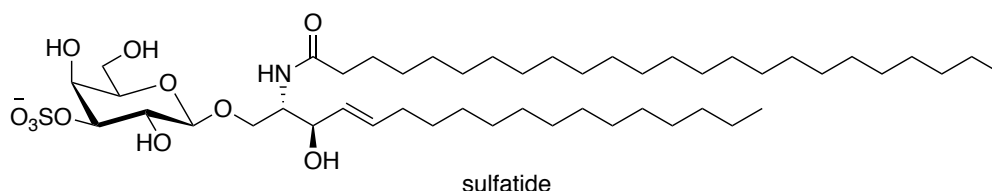


Figure 45. スルファチドの構造

スルファチド合成における重要課題の一つがグリコシド結合の形成である。スルファチドのグリコシド結合を形成しているのは、セラミドの1,3 ジオール部位のうち末端の第一級ヒドロキシ基であるが、一般的には第一級ヒドロキシ基は窒素上の水素原子との水素結合形成により求核性が低下するために⁸⁰、グリコシド化を行う前に第二級ヒドロキシ基を保護する必要があり、糖受容体となる適切な保護基の導入されたセラミドの合成に多工程を要する一因となっていた(Figure 46)。

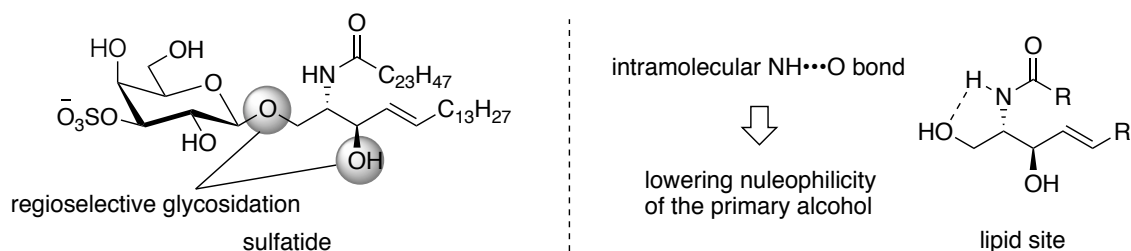


Figure 46. スルファチド合成における課題

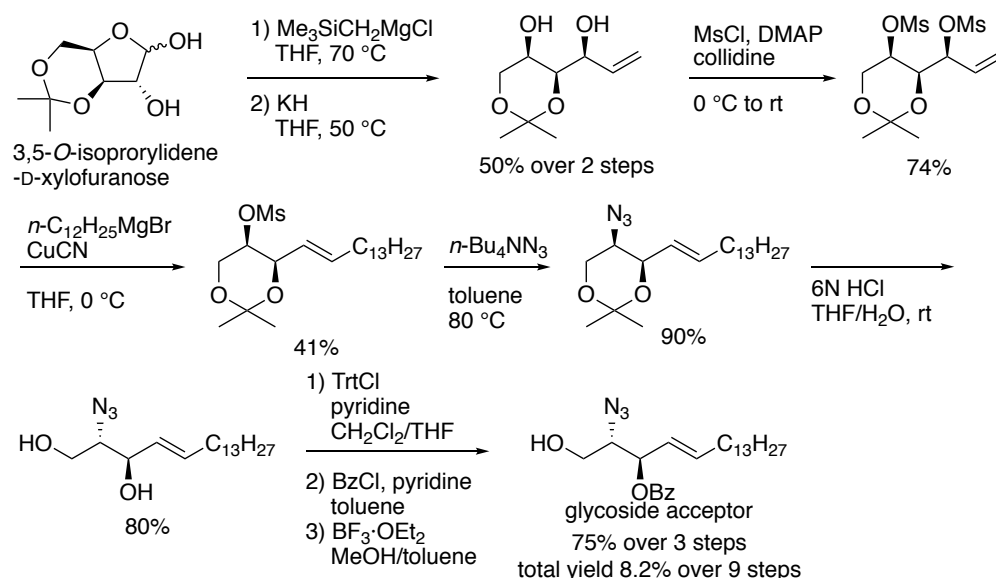
実際にこれまでに報告されたスルファチド類縁体合成においても、第二級ヒドロキシ基を保護したジオールを用いてグリコシド化を行っている。このため、結果的にスルファチド合成における総収率の低下を招く一因となっている。

Panza ら⁸¹は2002年に、セラミド部位の第二級ヒドロキシ基をベンゾイル基

で保護した糖受容体[†]を用いたグリコシド化を行い、四種のスルファチド類縁体合成について報告している(Scheme 92)。また、2009年にはアミンと第二級ヒドロキシ基をアセトニドで保護した糖受容体[†]を用いている(Scheme 93)⁸²。このため、糖供与体として臭化糖を用い、ソフトルイス酸であるシアン化水銀(II)を用いた条件でグリコシド化を行っている。

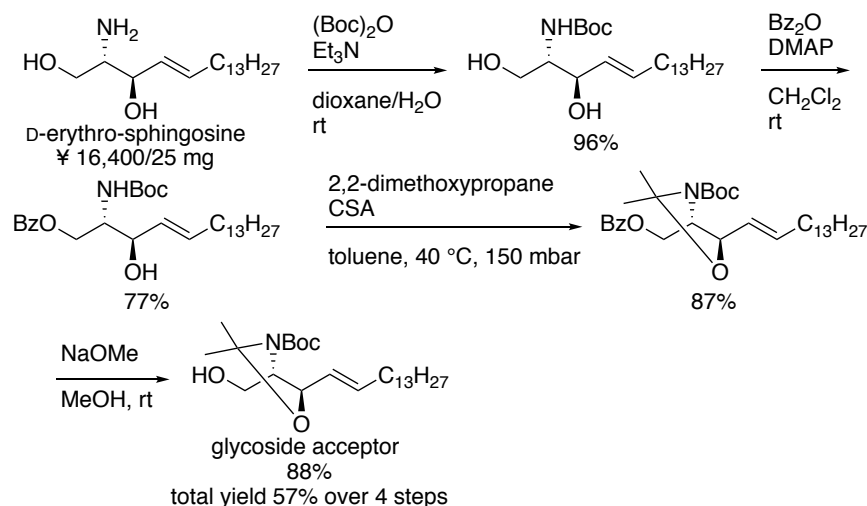
* Panza らは第二級ヒドロキシ基を保護した糖受容体 ^{82b} を 3,5-*O*-イソプロピリデン-D-キシロフラノースから 9 工程総収率 8.2%で合成している(Scheme 94)。

Scheme 94. 第二級ヒドロキシ基をベンゾイル保護した糖受容体の合成



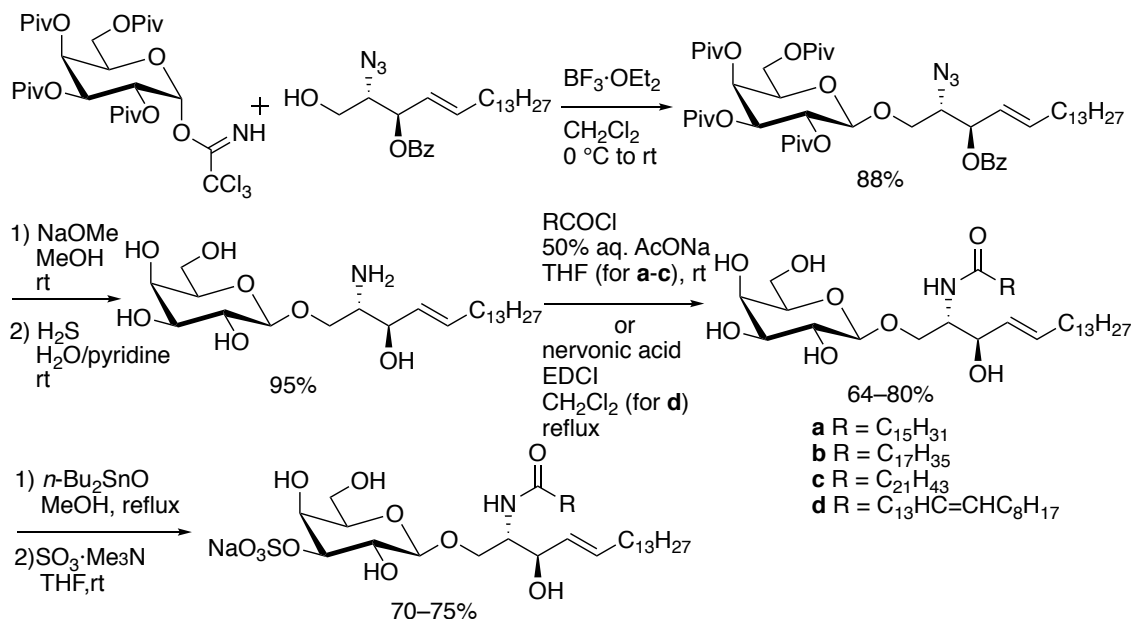
[†] アミンと第二級ヒドロキシ基をアセトニドで保護した糖受容体は D-エリスロスフィンゴシンから 4 工程 57%で合成している (Scheme 95)。

Scheme 95. 第二級ヒドロキシ基をアセトニドで保護した糖受容体の合成



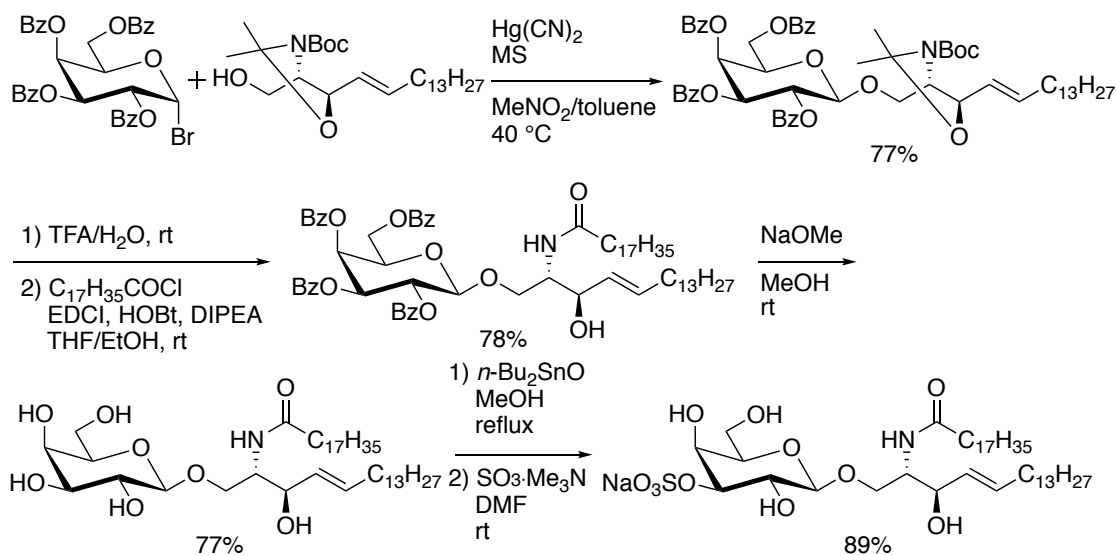
Scheme 92. Panza らによるスルファチドの合成例

Panza (2002)



Scheme 93. Panza らによるスルファチドの合成例

Panza (2009)



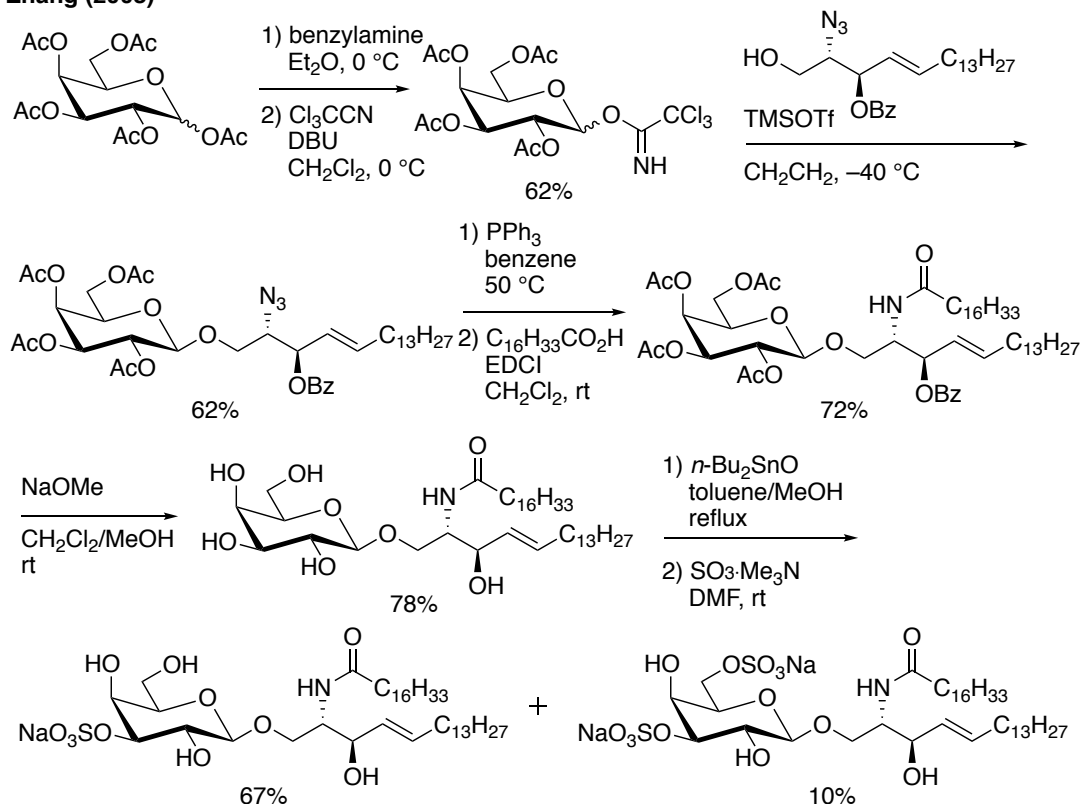
Panza らの報告と同様に、2008 年 Zhang ら⁸³による合成においても第二級ヒドロキシ基をベンゾイル基で保護した糖受容体を用いている(Scheme 96)。また、硫酸基の導入に関しては、3 位ヒドロキシ基だけでなく 6 位ヒドロキシ基が硫酸化されたビス硫酸化糖が副生してしまうことを報告している。

このように、これまでの報告例ではいずれも第二級ヒドロキシ基を保護したセラミド誘導体を用いてグリコシド化を行っている。さらに硫酸化に関しては、三酸化イオウ-アミン複合体を用いた厳しい条件⁸⁴で行われ、得られた硫酸化糖

が水溶性となるため精製が困難である。そのため、いずれの報告も合成の最終段階で硫酸基を導入しており、多様な類縁体合成には不向きな合成ルートとなっている。

Scheme 96. Zhang らによるスルファチドの合成例

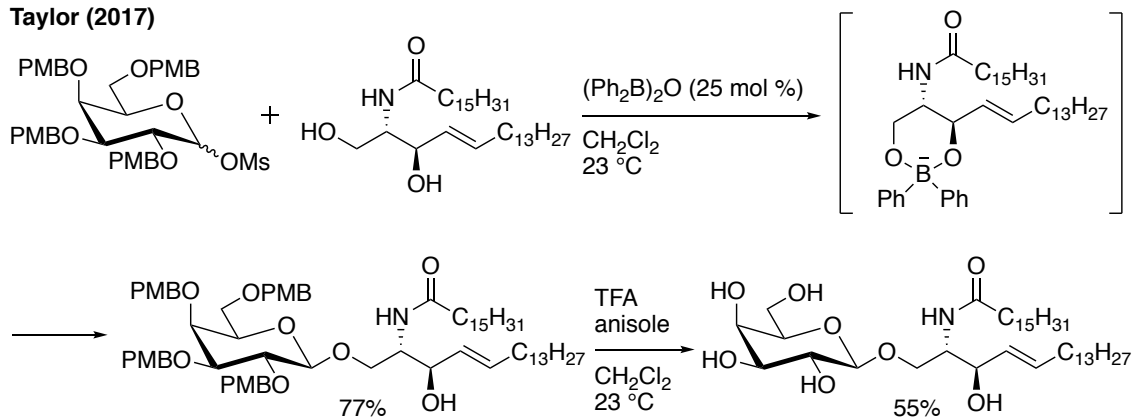
Zhang (2008)



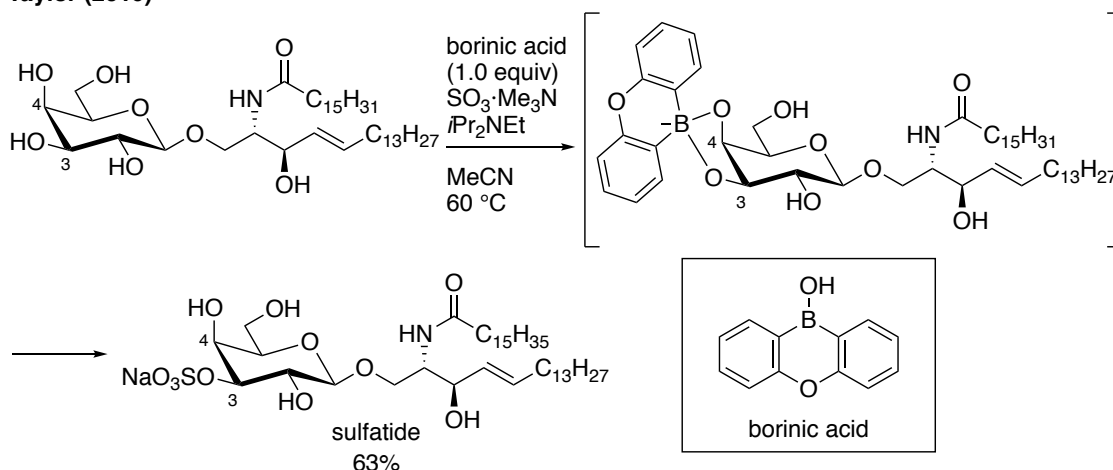
これらの報告に対し、ごく最近 Taylor ら^{85a} は第二級ヒドロキシ基を保護することなくポリリン酸触媒を用いることで位置選択的なグリコシド化を達成している (Scheme 97)。本反応は、ポリリン酸とジオールが反応し 4 配位ホウ素中間体を形成することによってジオールの求核性を向上させている。そのため、分子内での水素結合が形成されずにジオールのより立体障害の小さい第一級ヒドロキシ基が反応し、望みとするグリコシドを得ることに成功している。2019 年には、合成したグリコシドを用いてスルファチドの全合成を達成している^{85b}。すなわち、硫酸化前駆体となる無保護糖に対してポリリン酸を作用させることにより、*cis-vic*-ジオールの関係を持つ 3,4 位ヒドロキシ基との 4 配位ホウ素中間体を形成する。その後、より反応性の高い 3 位ヒドロキシ基が反応することで位置選択的な硫酸化に成功している。

Scheme 97. Taylor らによるスルファチドの合成例

Taylor (2017)



Taylor (2019)



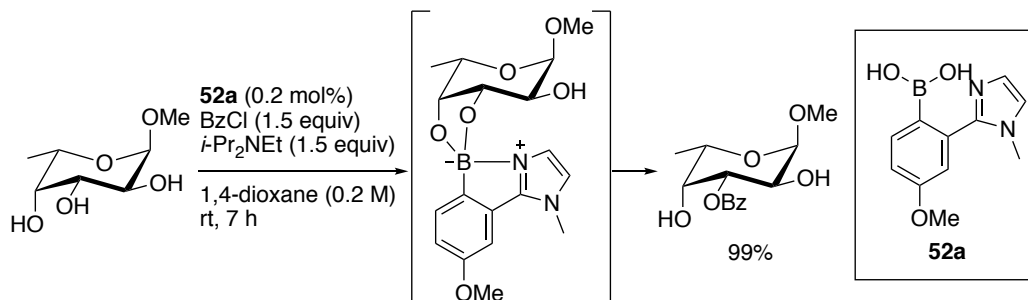
しかしながら、依然として硫酸化が合成の最終段階に限定されてしまう点や、グリコシド化において実質 50 mol%もの触媒量を要する点で課題が残されている。筆者は、これらの課題を改善するスルファチドの多様な類縁体合成に適した合成法の確立を目指すことを目的とした。

第二節 合成計画

筆者は、安定な *o*-FXylB(OH)₂ (**1a**)由来のボロン酸エステル中間体 **47** を経由する合成法を計画した(Scheme 98)。この化合物を共通中間体とすることでアシル側鎖やアルキル側鎖を改変したさまざまな類縁体の合成に応用できることが期待される。共通中間体 **47** は先に示した *o*-FXylB(OH)₂ (**1a**)の分子認識能を利用した位置選択的な硫酸基の導入により合成可能であると考えた。位置選択的なグリコシド化の課題に関しては、当研究室で独自に開発した有機ホウ素触媒反応^{*}を利用することとした。グリコシルアクセプターであるジオール **50** は Garner アルデヒド (**51**)からの合成が可能であり、Garner アルデヒド (**51**)の合成については当研究室で見出された *N*-Boc-L-Ser からの簡便合成[†]が利用できると考えた。

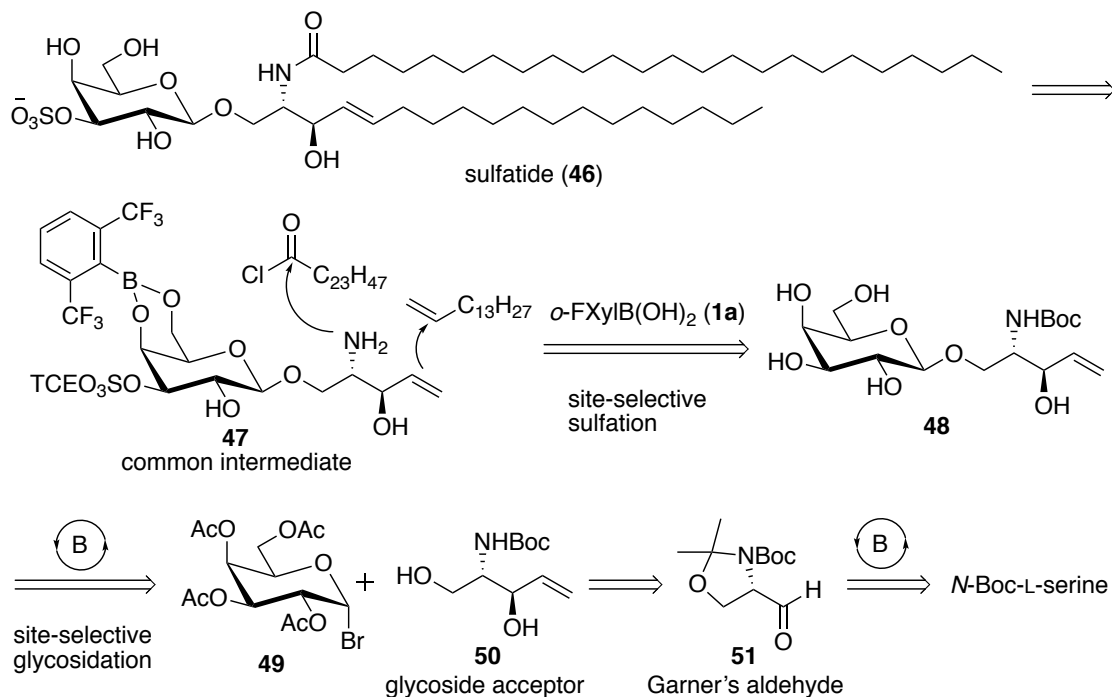
^{*} 当研究室ではイミダゾール含有ボロン酸触媒 **52a** が糖質ヒドロキシ基の求核性を効率的に向上させ、アシル化の有用な触媒として機能することを明らかにしている⁸⁶(Scheme 99)。筆者はこの触媒 **52a** をジオールの位置選択的グリコシド化へ応用できるのではないかと考えた。

Scheme 99. ボロン酸触媒を用いた位置選択的アシル化反応



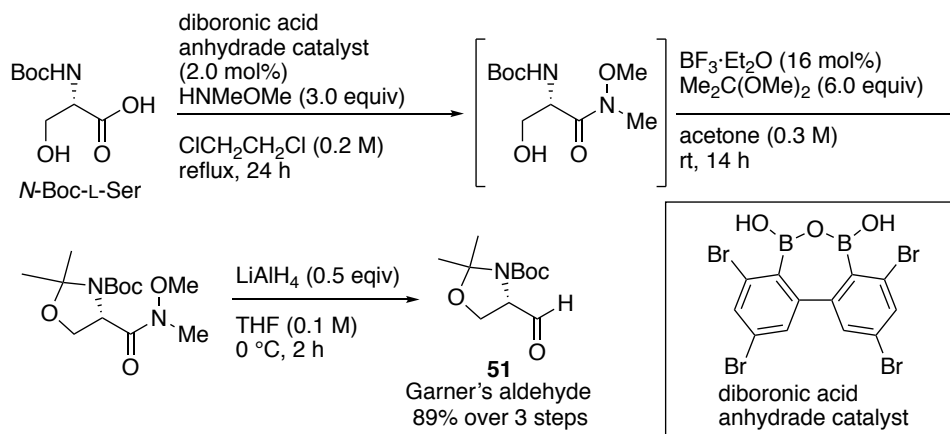
[†]当研究室ではごく最近、ジボロン酸触媒を用いることにより *N*-Boc-L-Ser 由来の Weinreb amide が触媒的に合成可能であることを見出している⁸⁷(Scheme 100)。得られた粗生成物はアセトニドへと変換した後、還元反応条件に付すことにより高収率で Garner アルデヒドへと変換することができる。

Scheme 98. 合成計画



これらの有機ホウ素化合物を用いることで、スルファチド(46)の効率的な合成法の確立を目指し全合成に着手した。

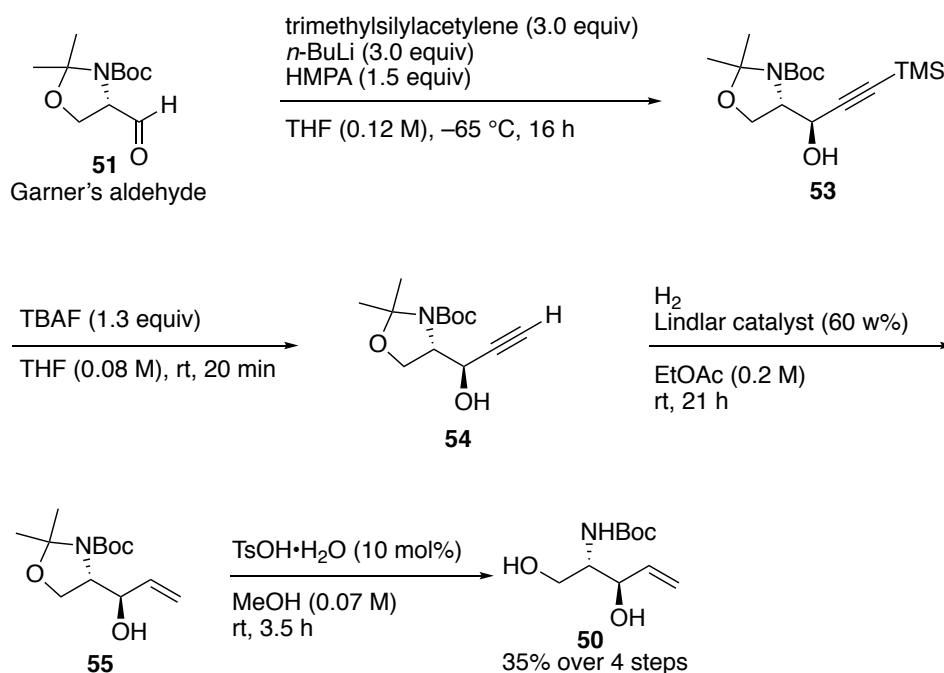
Scheme 100. ジボロン酸触媒を用いた Weinreb amide の合成



第三節 グリコシルアクセプターの合成

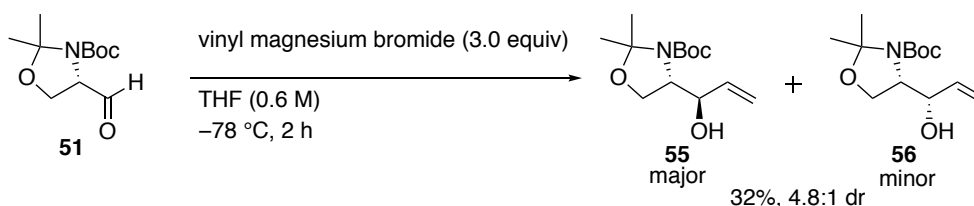
文献記載の方法⁸⁸に従い、Garner アルデヒド(**51**)を出発原料として用い、グリコシルアクセプター**50**の合成を行った(Scheme 101)。はじめに、HMPA 存在下アルデヒドに対してトリメチルシリルアセチレンを作用させることにより*、ほぼ完璧なジアステレオマー比[†]で TMS アセチレン **53**を得た。続いて、TBAF による脱シリル化を行った。得られたアルキン **54**に対してリンドラー還元を行いアルケン **55**に変換し、酸触媒を用いたアセトニドの脱保護を行うことで、グリコシルアクセプターとなるジオール **50**を4工程 35%の収率で合成した。

Scheme 101. グリコシルアクセプターの合成



* Garner's アルデヒド **51** に対し、直接アルケンを導入した場合には、収率 32%、ジアステレオマー比 4.8:1 と低収率、低選択性となったことから、トリメチルシリルアセチレンを作用させアルキンからアルケンへ変換している(Scheme 102)。

Scheme 102. ビニルマグネシウムブロミドを用いたアルケンの導入

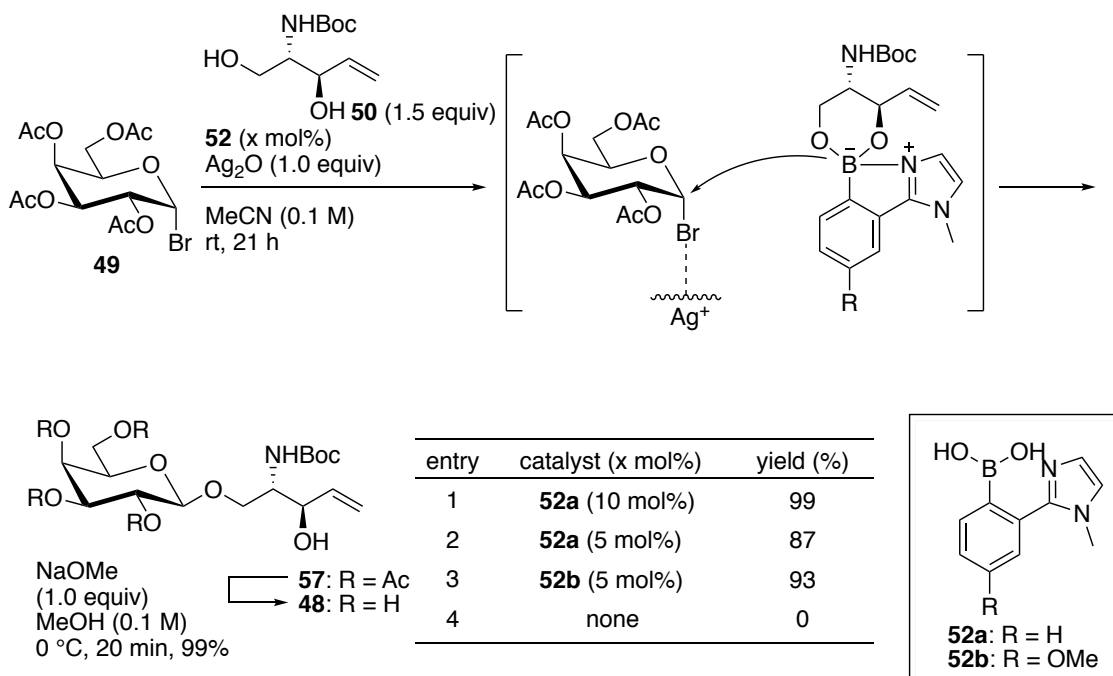


[†] 粗生成物 $^1\text{H-NMR}$ から望みとしないジアステレオマーは観測されなかった。

第四節 位置選択的グリコシド化反応

合成したジオール **50** を用いてスルファチド合成の課題となる位置選択的グリコシド化について検討を行った(Scheme 103)。ボロン酸触媒 **52a** 10 mol% 存在下、合成したジオール **50** とガラクトシルブロミド **49** とのグリコシド化を検討したところ、期待通り望みとする第一級ヒドロキシ基が反応したグリコシド **57** が定量的に得られた。さらなる触媒量の低減を目指しボロン酸触媒 **52a** を 5 mol% 用いた結果、87% の良好な収率で生成物が得られた。メトキシ基を組み込んだ触媒 **52b** を用いた場合には収率の改善が観測できた。なお、ボロン酸触媒非存在下では、反応は全く進行しないことを確認している。その後、得られたグリコシドを加溶媒分解することにより、硫酸化反応の前駆体となる無保護糖 **48** を合成することができた。

Scheme 103. 位置選択的グリコシド化反応



第五節 位置選択的硫酸化反応

合成された無保護糖 **48** に対して位置選択的硫酸化反応を行った。ジオールの保護試薬としての機能が見出された *o*-FXylB(OH)₂ (**1a**)を用いて保護基の導入を行ったところ、メチル β-D-ガラクトピラノシドを基質とした場合(Scheme 90)と同様にボロン酸の分子認識能が如何なく発揮され、4,6 位ヒドロキシ基の位置選択的な保護に成功し化合物 **58** を得た。続く硫酸化反応により、3 位ヒドロキシ基のみが硫酸化された*モノ硫酸化糖 **59** を高選択的に得られることを見出した。本反応は、トリクロロエチル基で保護されている硫酸化試薬[†]を用いていることから取り扱い容易な低極性の生成物が得られるため、合成初期での硫酸基の導入が可能となる(Scheme 104)。

* 硫酸化される可能性のある反応点として、ガラクトース部位の 2 位、3 位ヒドロキシ基、セラミド部位のヒドロキシ基の三点が考えられる。しかしながら、硫酸化試薬を 1.5 当量用いていることにも関わらず 3 位のみ硫酸化に成功した。2 位ヒドロキシ基が硫酸化されない理由として、立体障害の違いにより 3 位ヒドロキシ基が優先的に硫酸化された後、硫酸基の電子求引性が 2 位ヒドロキシ基の求核性を下げるためであると考えられる。セラミド部位のヒドロキシ基が反応しない理由として、窒素上の水素と分子内結合を形成し、求核性が低下しているためであると考えられる(Figure 47)。

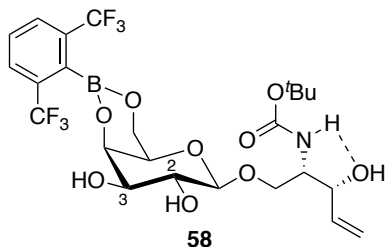


Figure 47. 硫酸化の位置選択性の発現

[†] 本反応では、Taylor ら¹⁸によって開発された硫酸基がトリクロロエチル基で保護された硫酸化試薬を使用している(Figure 48)。この試薬は従来の硫酸化試薬である三酸化イオウ-ピリジン複合体と異なり、硫酸基がトリクロロエチル基で保護されているため、硫酸基導入後に得られる生成物は脂溶性が高く精製が容易であり、さらなる化学変換が可能であるといった合成上の利点を有している。

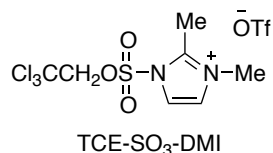
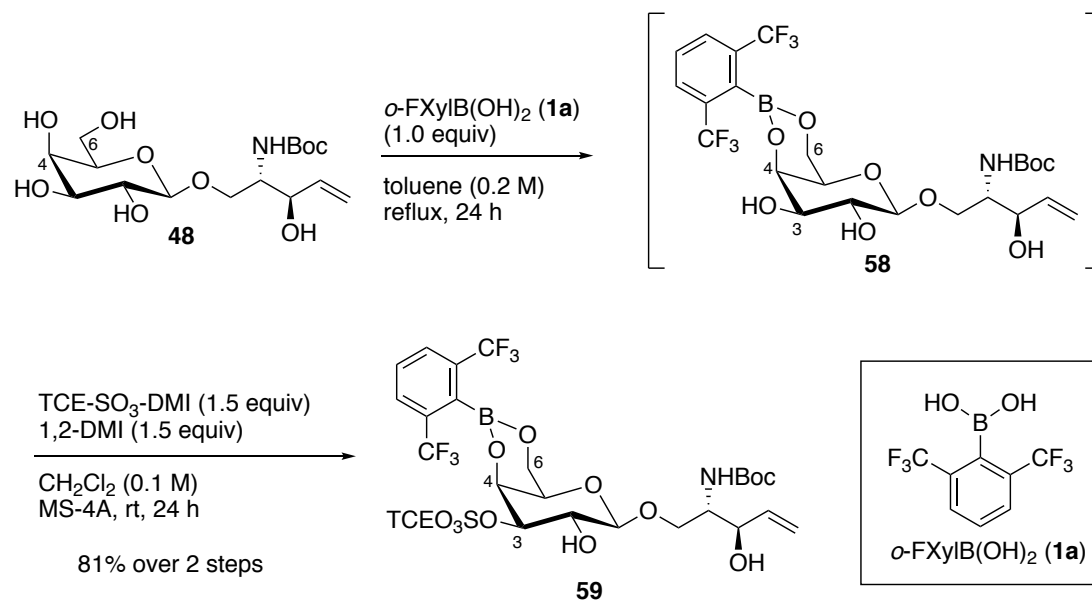


Figure 48. トリクロロエチル基で保護された硫酸化試薬

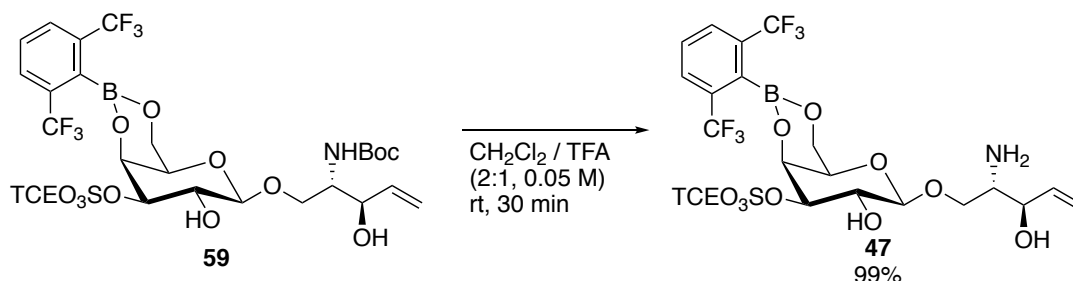
Scheme 104. 位置選択的硫酸化反応



第六節 セラミド部位の構築

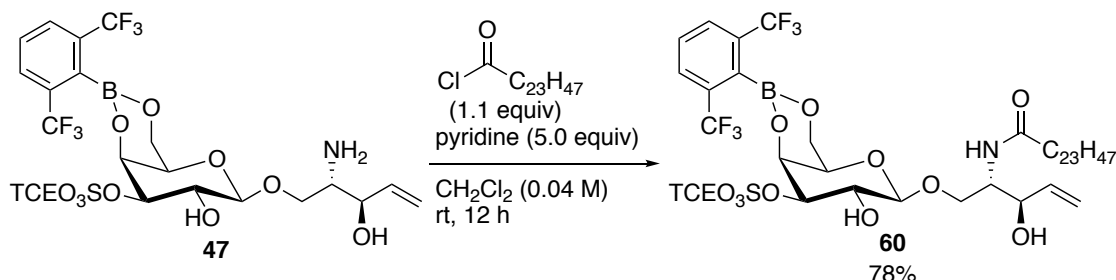
続いて側鎖部分の導入について検討を行った。ボロン酸エステル **59** から TFA を用いて Boc 基の脱保護を行うことにより中間体 **47** を定量的に得た(Scheme 105)。この化合物 **47** を中間体とすることでアシル側鎖やアルキル側鎖を改変したさまざまな類縁体合成に応用できることが期待される。

Scheme 105. Boc 基の脱保護



合成した中間体 **47** に対してアシル基の導入を行った(Scheme 106)。ジクロロメタン中ピリジン塩基としリグノセリン酸クロリドを作用させることによりアシル基を導入し 78%の良好な収率で化合物 **60** を得た。

Scheme 106. アシル基の導入

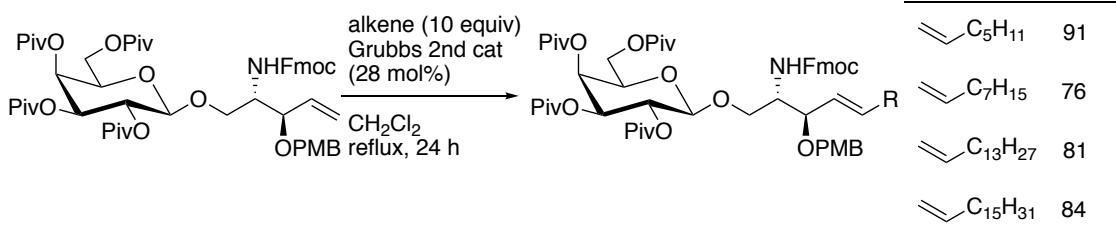


続いて、Grubbs 第二世代触媒存在下 1-ペンタデセンとのオレフィングロスメタセシス*により中程度の収率で側鎖部位を構築し化合物 **61** を得た (Scheme 108)。

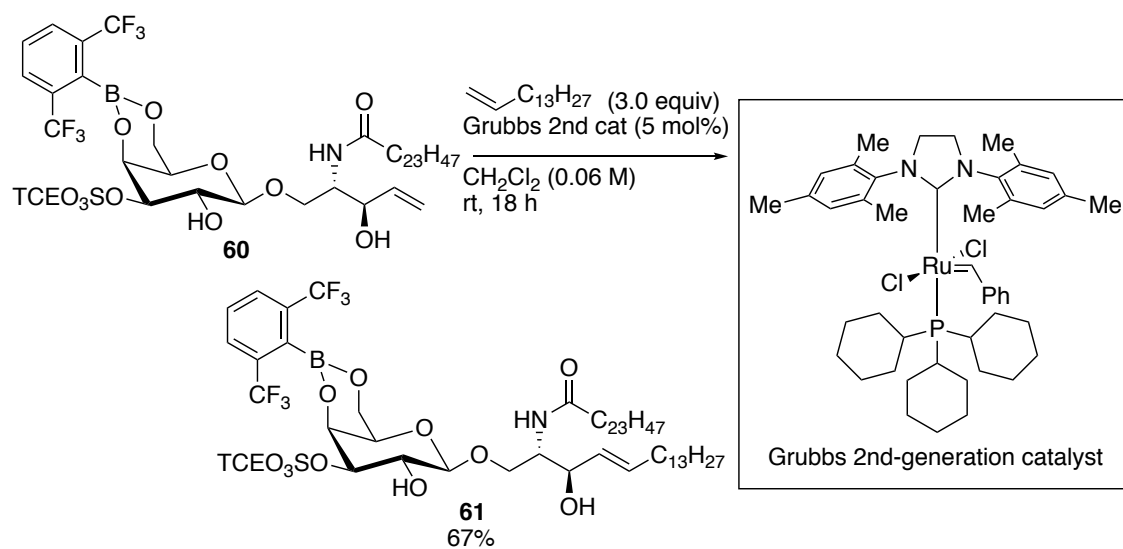
* 2005 年に Basu ら⁸⁹は構造活性相関研究を指向した α -ガラクトシルセラミドの類縁体合成を報告している。彼らは、Grubbs 第二世代触媒を用いたオレフィングロスメタセシスにより、さまざまな鎖長のアルキル側鎖を導入可能であることを示している(Scheme 107)。

Scheme 107. Basu らによる α -ガラクトシルセラミドの類縁体合成

Basu (2005)



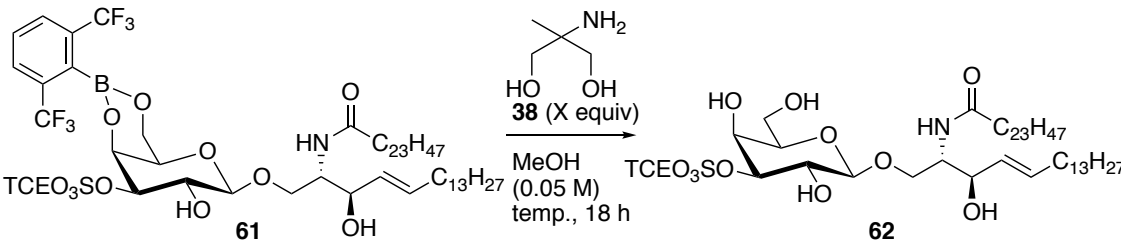
Scheme 108. アルキル側鎖の導入



第七節 スルファチド(**46**)の全合成

セラミド側鎖部位の構築が完了したので、最後に順次脱保護を行った。ボロン酸エステルの脱保護については、前述したアミノジオール **38** を用いた脱保護法を用いた(Table 13)。第一章で最適化した条件にて脱保護を行った結果、一部基質のトリクロロエチル部位の分解が観測され、43%の収率にとどまった(entry 1)。そこで、ジオール **38** の当量数を増やし室温で反応させたところ、基質が分解することなく 90%の高収率で生成物 **62** を得ることができた(entry 2)。

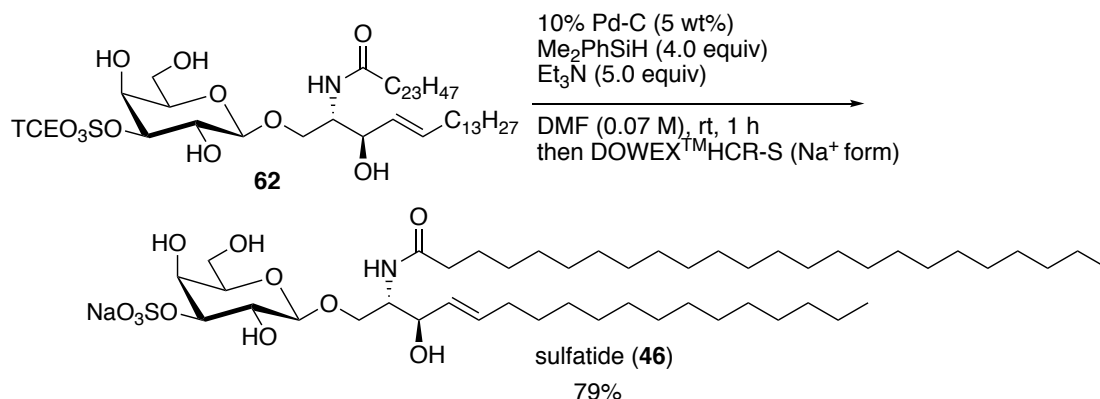
Table 13. ボロン酸エステルの脱保護の検討



entry	38 (X equiv)	temperature	yield (%)
1	3.0	50 °C	43
2	5.0	rt	90

続いて当研究室で見出された TCE 基の脱保護反応条件⁴⁸に付し、イオン交換樹脂(Na⁺型)を通して Na 塩とすることで 79%、9 工程総収率 27%でスルファチド (**46**)の全合成を達成することができた (Scheme 109)。

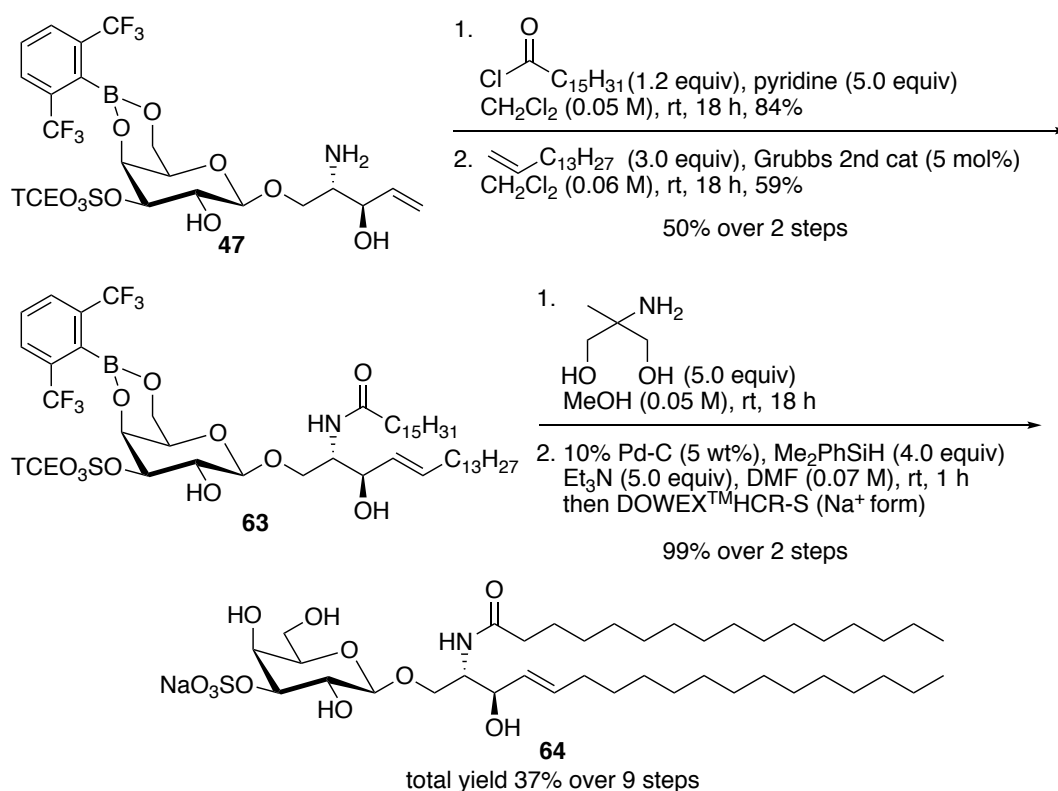
Scheme 109. トリクロロエチル基の脱保護



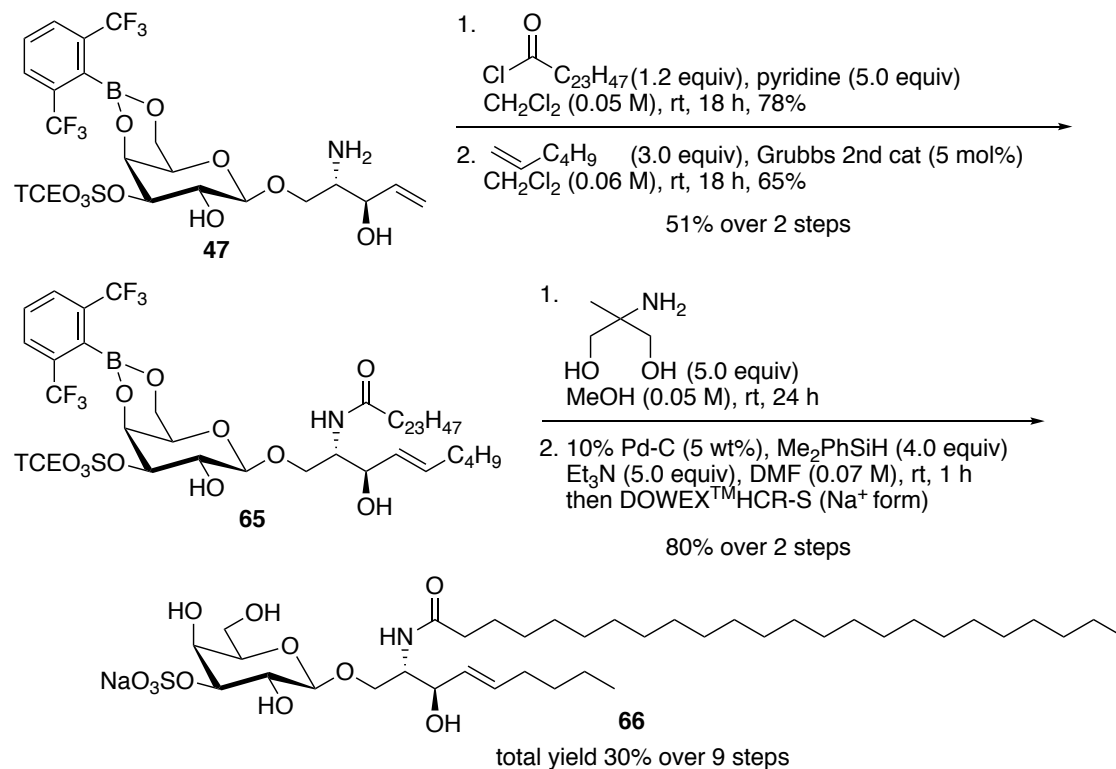
第八節 スルファチド類縁体の合成

我々が確立したスルファチド(**46**)の合成経路は様々な類縁体合成への適用が可能である。実際にリグノセリン酸アミド部位をパルミチン酸アミドに改変した類縁体の合成に着手した。先に調製したアミノアルコール **47** をパルミチン酸アミド **63** へと変換したのち、順次脱保護を行った結果スルファチドのパルミチンアミド誘導体 **64** を共通中間体 **47** から 4 工程 50%、9 工程総収率 37%で合成することができた(Scheme 110)。

Scheme 110. スルファチドパルミチン酸アミド誘導体の合成

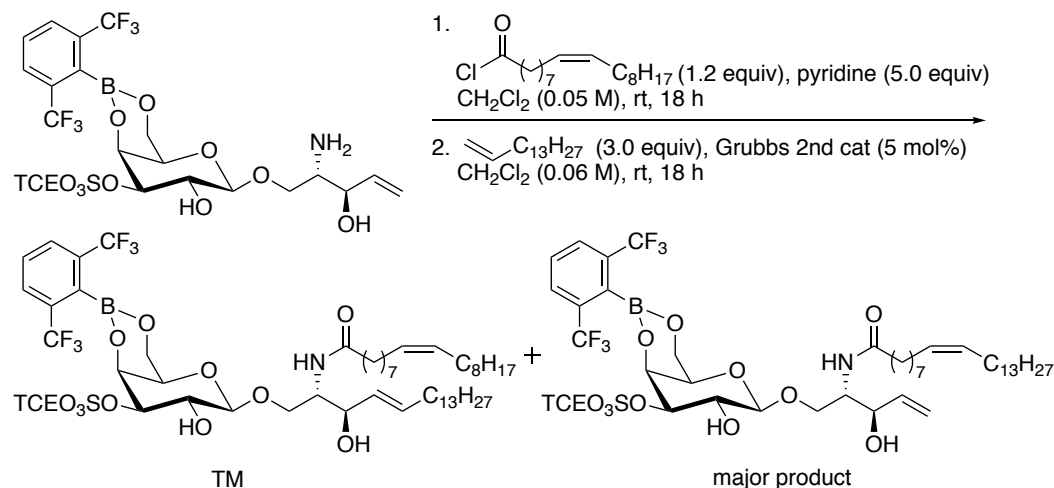


本合成経路はアシル側鎖だけでなくアルキル側鎖の改変も可能である。中間体 **47** に対してアシル基の導入後、1-ペンタデセンの代わりに 1-ヘキセンを用いたオレフンクロスメタセシスを行い 51%で側鎖を構築した後、先の方法と同様に順次脱保護を行うことでアルキル側鎖を減炭したスルファチド類縁体 **66** を 9 工程総収率 30%で合成することができた(Scheme 111)。

Scheme 111. アルキル側鎖を減炭したスルファチド誘導体の合成

筆者の確立した合成経路では、アシル側鎖とアルキル側鎖の導入の順序を変更することが可能である。実際に、側鎖導入の順序を変更した方法でリグノセリン酸アミド部位を不飽和結合を有するオレイン酸アミドへと改変した類縁体の合成を行った* (Table 14)。先に調製した中間体に対するオレフィンクロスメタセシスの検討を行った。Grubbs 第二世代触媒を用いた場合には、基質の二量体

* 先にアシル側鎖を導入したところ、オレフィンクロスメタセシスの際にアシル側鎖の二重結合が反応した化合物が主生成物として得られる結果となった (Scheme 112)。

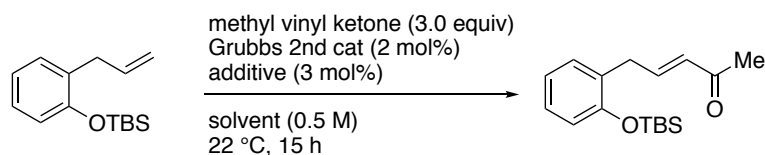
Scheme 112. オレイン酸アミドを基質としたオレフィンクロスメタセシス

が副生してしまい望みとする生成物が 49%の収率にとどまる結果となった(entry 1)。そこで、触媒を Hoveyda-Grubbs 第二世代触媒に変更したところ、収率の改善が観測され生成物 **67** が 60%で得られた(entry 2)。さらに収率の向上を目指し、溶媒をジエチルエーテルに変更し添加剤としてヨウ化銅*を用いて検討を行った。その結果、Grubbs 第二世代触媒を用いた場合に収率は 65%まで改善された(entry 3)。なお、同様の条件で Hoveyda-Grubbs 第二世代触媒を用いた場合には 54%の収率にとどまった(entry 4)。

* 2011 年に Lipshutz ら⁹⁰は、ジエチルエーテル溶媒中 Grubbs 第二世代触媒存在下ヨウ化銅を添加することでオレフィクロスメタセシスの反応性を向上させることができることを報告している(Table 15)。

Table 15. ヨウ化銅による反応性の向上

Lipshutz (2011)

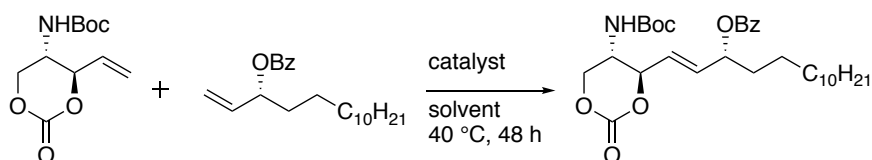


entry	additive	solvent	yield
1	—	CH ₂ Cl ₂	45
2	CuI	CH ₂ Cl ₂	64
3	CuI	Et ₂ O	71

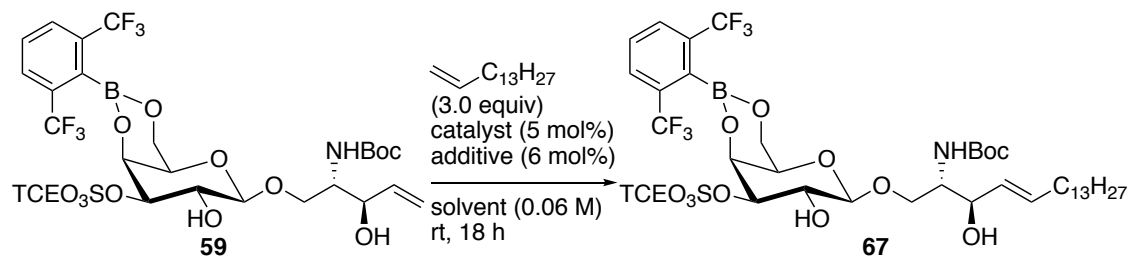
また、2015 年に Overkleeft ら⁹¹は Lipshutz らが見出した条件を α -ヒドロキシセラミドの合成に応用している(Table 16)。彼らはジオールをカルボナートで保護することで、オレフィクロスメタセシスの収率を向上させている。これは、ジオールを環状保護することで、立体的にカップリングパートナーが接近し易くなっている。さらに、カルボナートの電子求引性によりオレフィンの電子特性を変化させ、反応性を向上させている。

Table 16. ヨウ化銅を用いたオレフィクロスメタセシスによる α -ヒドロキシセラミドの合成

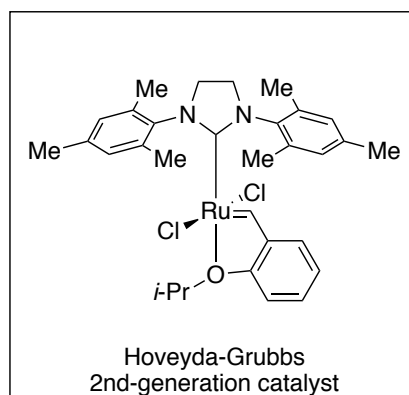
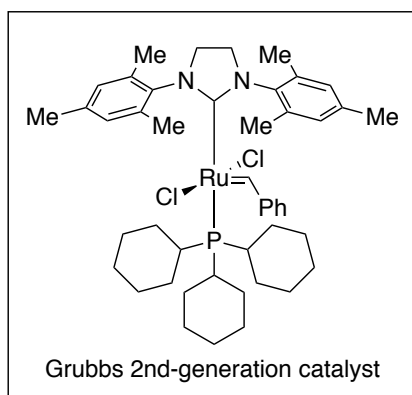
Overkleeft (2015)



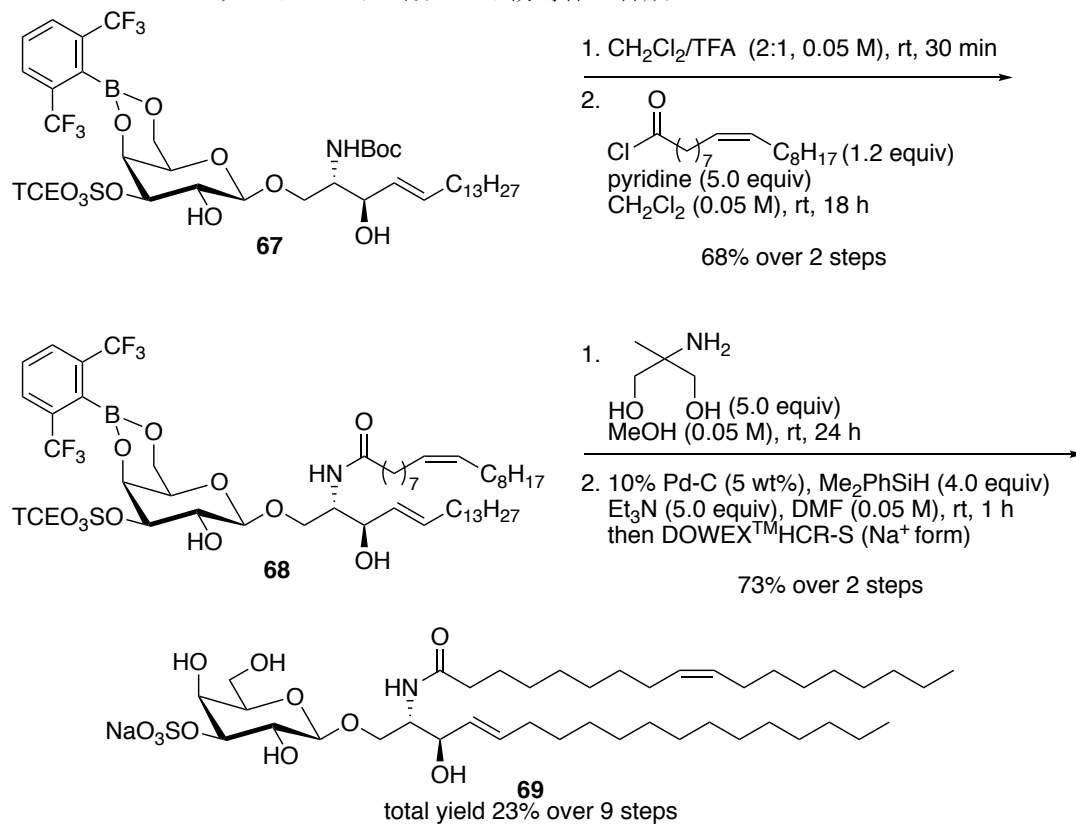
entry	catalyst	solvent	yield (%)
1	Grubbs II	CH ₂ Cl ₂	48
2	Hoveyda-Grubbs	CH ₂ Cl ₂	48
3	Grubbs II + CuI	toluene	78
4	Grubbs II + CuI	Et ₂ O	83

Table 14. オレフィングロスメタセシスの検討

entry	catalyst	additive	solvent	yield (%)
1	Grubbs 2nd cat	–	CH_2Cl_2	49
2	Hoveyda-Grubbs 2nd cat	–	CH_2Cl_2	60
3	Grubbs 2nd cat	CuI	Et_2O	65
4	Hoveyda-Grubbs 2nd cat	CuI	Et_2O	54



続いて、オレイン酸アミドへと変換し順次脱保護を行うことで、9 工程総収率 23%でスルファチドのオレイン酸アミド誘導体 **69** を合成することができた (Scheme 113)。

Scheme 113. スルファチドオレイン酸アミド誘導体の合成

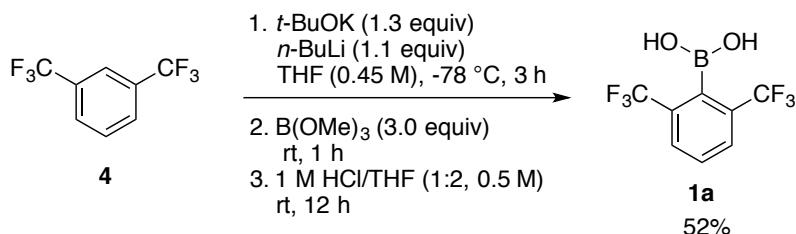
結語

筆者は 2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸（**1a**）がジオールとの反応によって生じるボロン酸エステルを安定化し、ジオールの保護基として利用可能であるのではないかとこの着想のもと研究に着手した。本研究では、2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸（**1a**）の合成、ボロン酸エステルの安定性の検証、各種ポリオールに対するボロン酸エステル保護基の導入、ボロン酸エステルを基質とする各種化学変換、ボロン酸エステルの脱保護を行い、以下の知見を得た。

1. ボロン酸の合成⁷¹

1,3-ビストリフルオロベンゼン(**4**)の直接的メタル化を経て、2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸（**1a**）を収率 52%で合成した（Scheme 114）。

Scheme 114. 2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸（**1a**）の合成

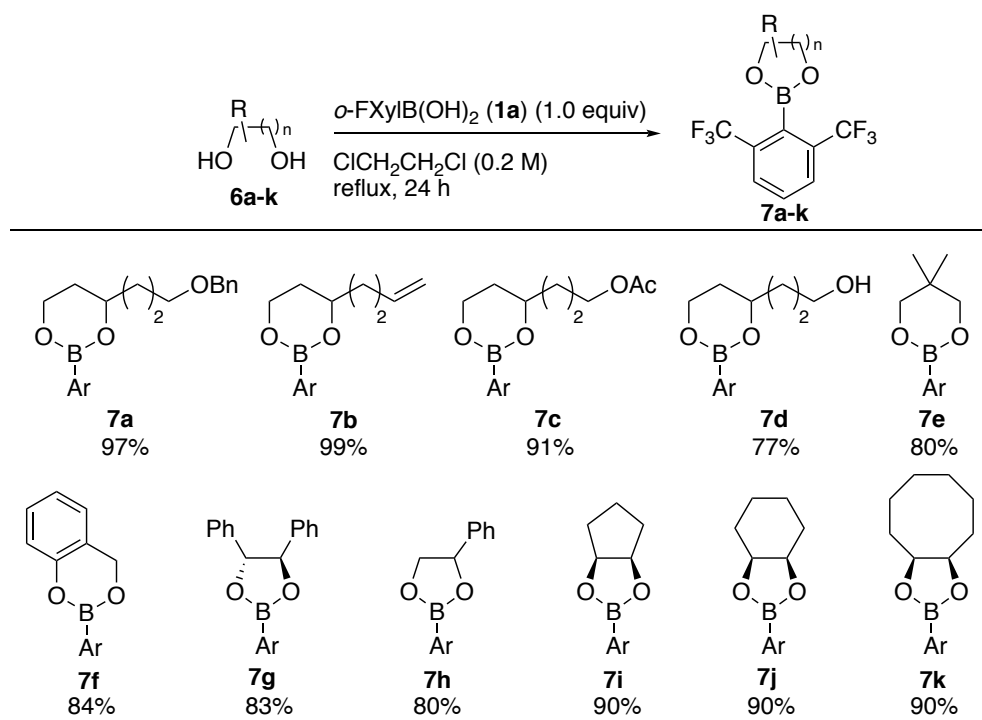
2. ボロン酸エステルの安定性の検証⁷¹

ボロン酸エステルの安定性を検証した結果、2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸（**1a**）はトリフルオロメチル基による立体障害により、対応するボロン酸エステルを安定化することが明らかとなった。一方で、トリフルオロメチル基の電子求引性により、同じ立体障害をもつイソプロピル基由来のボロン酸エステルよりも高い反応性を示すことがわかった。

3. ボロン酸エステル保護基の導入⁷¹

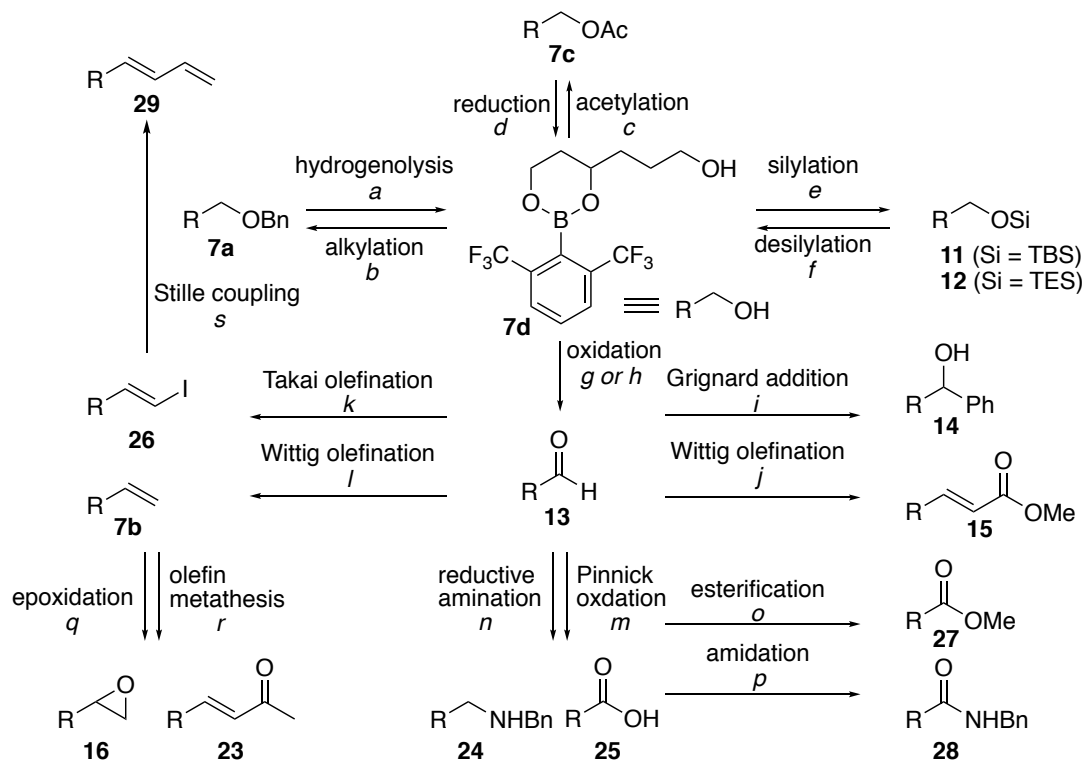
ジクロロメタン溶媒中、ボロン酸 **1a** と 1 当量のジオールを作用させるのみで、各種 1,2-ジオール、1,3-ジオール、トリオールにボロン酸エステル保護基を導入可能であることを明らかにした（Table 17, 11 examples）。また、いずれのボロン酸エステルもシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が可能であった。

Table 17. ボロン酸エステル形成反応



4. ボロン酸エステルの各種化学変換⁷¹

保護基を導入したトリオール誘導体を用いて化学変換を検討した結果、アシル化やアルキル化、シリル化、エステル化、アミド化などの各種官能基変換の他、酸化や還元、有機金属反応剤の付加反応、オレフィン化反応、遷移金属錯体触媒クロスカップリング反応、オレフィンメタセシス反応などの反応条件にボロン酸エステルが耐性を示すことを見出した (Figure 49, 20 examples)。



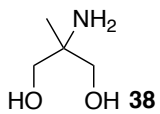
Reaction conditions: (a) Pd/C, H₂, MeOH, rt, 97%; (b) BnBr, Ag₂O, ClCH₂CH₂Cl, reflux, 81%; (c) AcCl, collidine, CH₂Cl₂, rt, 99%; (d) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 78%; (e) TESOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, rt, 91% or TBSCl, imidazole, DMF, rt, quant; (f) 1 M HCl/THF, -78 °C, 74%; (g) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 to 0 °C, 89%; (h) DMP, CH₂Cl₂, rt, 75%; (i) PhMgI, Et₂O, rt, 70%; (j) Ph₃P=CHCO₂Me, CH₂Cl₂, rt, 88% (*E/Z* = 9:1); (k) CrCl₂, CHI₃, dioxane, rt, 68% (*E/Z* = 93:7); (l) Ph₃PCH₃Br, *n*-BuLi, THF, 0 °C, 99%; (m) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-methyl-2-butene, ^tBuOH/H₂O, rt, 86%; (n) 1. benzylamine, CH₂Cl₂, rt, 2. NaBH₄, CH₂Cl₂/MeOH (1:1), 0 °C, 86%; (o) SOCl₂, MeOH, rt, 81% or TsOH, MeOH, rt, 70%; (p) benzylamine, EDCI, HOBT, CH₂Cl₂, rt, 83%; (q) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 0 °C, 94%; (r) methyl vinyl ketone, Grubbs 2nd cat., CH₂Cl₂, rt, 81%; (s) vinyl tributyltin, PdCl₂(PPh₃)₂, THF, rt, 63%

Figure 49. ボロン酸エステルの各種官能基変換

5. ボロン酸エステルの脱保護^{69,71}

ボロン酸エステルの脱保護条件を検討した結果、計 6 つの反応条件を見出すことができた (Table 18)。Entry 1 の 2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオール(38) とのボロン酸エステル交換反応を利用する方法により、穏和な条件下において脱保護が可能であることを明らかにした。Entry 5 の TBAF を用いた場合には、触媒量の試薬を用いるのみで脱保護が可能であることを見出した。Entry 6 の KHF₂ を用いた脱保護に続くトリフルオロボラート塩の加水分解反応によって、2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(1a)の回収が可能であることを示すことができた。

Table 17. ボロン酸エステルの脱保護

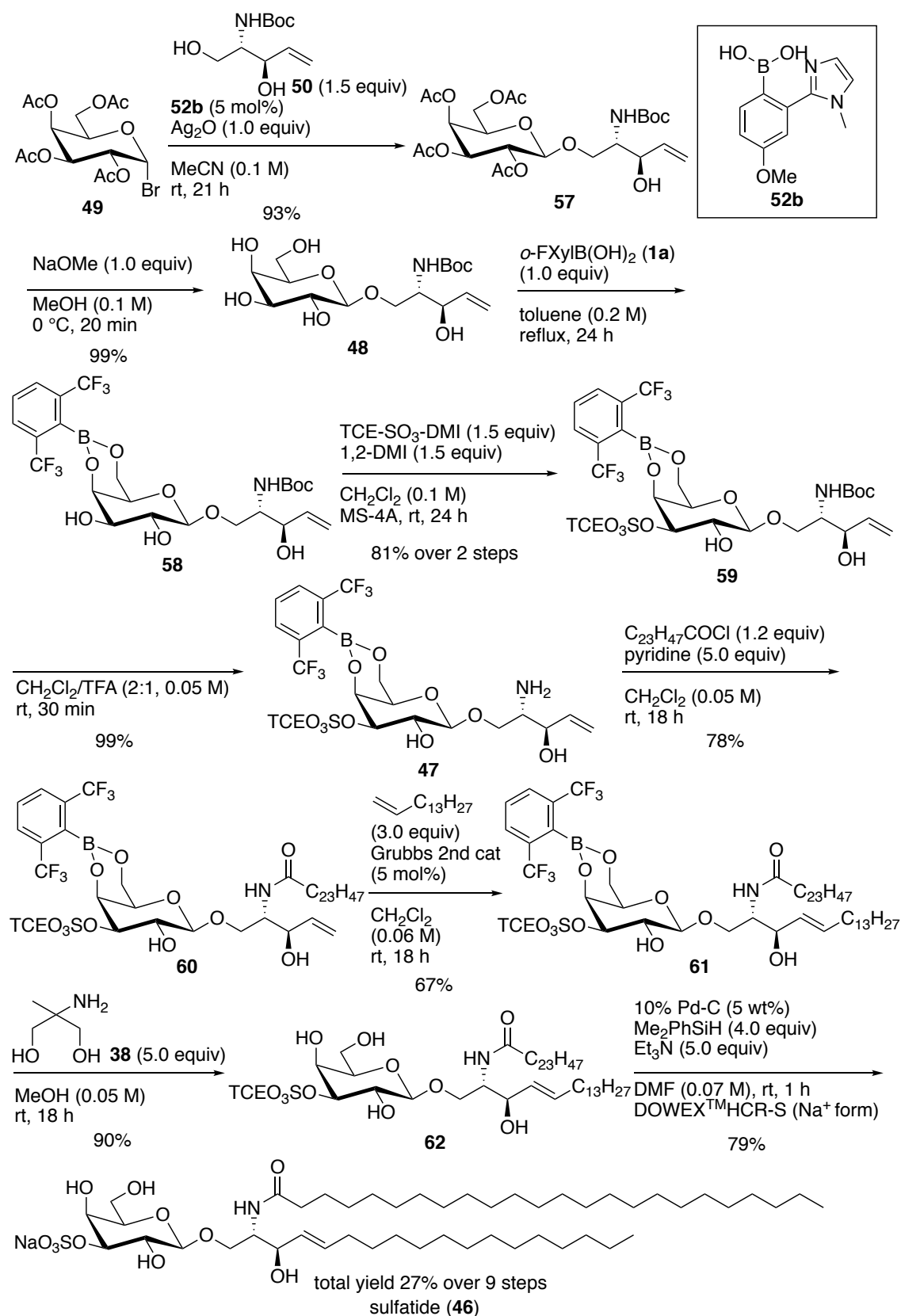
entry	conditions	yield
1	 MeOH, 50 °C	93%
2	LiAlH ₄ , THF, rt then 2,2-dimethyl-1,3-propanediol (6c), CH ₂ Cl ₂ , rt	76%
3	<i>m</i> -CPBA, aq. 1M NaOH, H ₂ O / EtOH (1:1), rt	80%
4	benzoquinone, KOH, H ₂ O, reflux	80%
5	TBAF, H ₂ O, THF, reflux	>99%
6	KHF ₂ , MeOH, rt	91%

以上筆者は、2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸（**1a**）由来のボロン酸エステルがジオールの保護基として有用であることを明らかにした。今回見出された新たな保護基は、穏和な条件下において着脱可能であるとともに、回収が可能であるという従来のジオールの保護基にはない特長を有している。

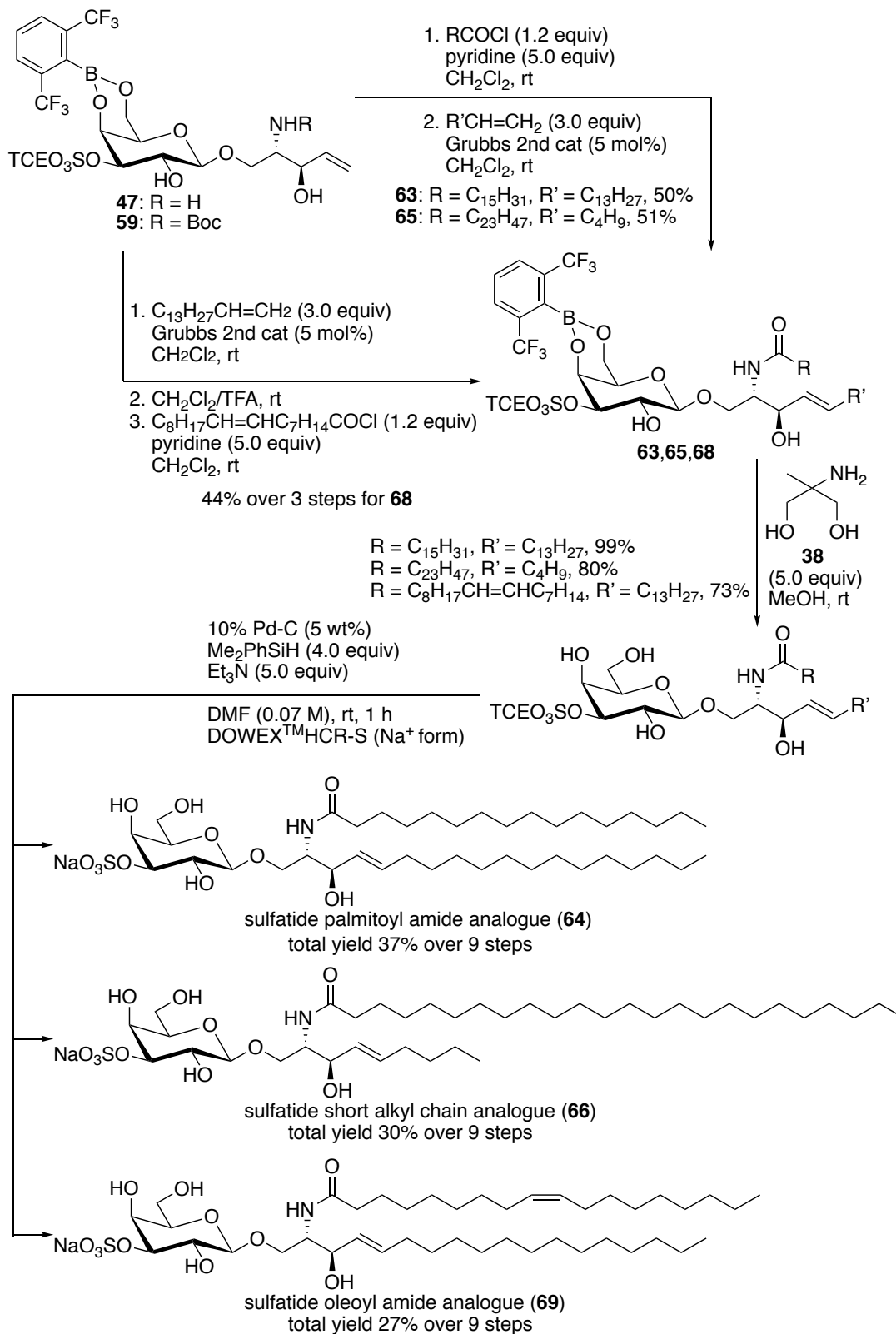
6. スルファチドの全合成⁹²

第一章の応用研究として、有機ホウ素化合物の特性を活かしたスルファチドの全合成を行った。 α -ガラクトシルブロミド(**49**)を出発原料とし、位置選択的グリコシド化、位置選択的硫酸化の課題を解決し、9 工程総収率 27%でスルファチドの全合成を達成した(Scheme 115)。また、アシル側鎖またはアルキル側鎖を改変したスルファチド誘導体の合成に成功した(Scheme 116)。

Scheme 115. スルファチドの全合成



Scheme 116. スルファチド誘導体の合成



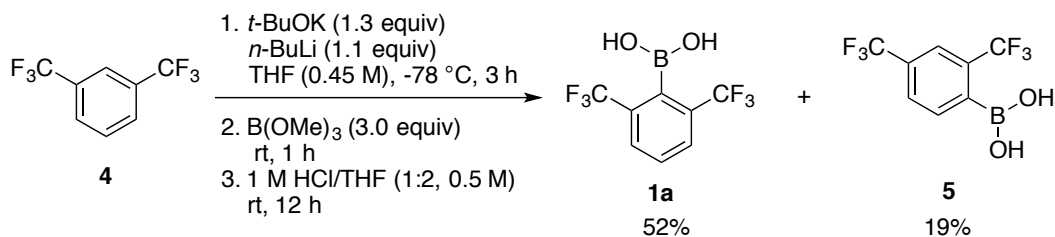
実験の部

1. General information

NMR spectra were recorded on Agilent Technologies 400-MR DD2 (400 MHz for ^1H , 100 MHz for ^{13}C , 377 MHz for ^{19}F), 400-MR (400 MHz for ^1H , 100 MHz for ^{13}C , 377 MHz for ^{19}F), NMR DD2 400NB (128 MHz for ^{11}B) spectrometers. ^1H -NMR data are reported as follows; chemical shift in parts per million (ppm) downfield or upfield from CDCl_3 (δ 7.26), CD_3OD (δ 3.31) integration, multiplicity (br = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, dd = double doublet, ddd = double double doublet, dt = double triplet, dq = double quartet, and m = multiplet), and coupling constants (Hz). ^{13}C -NMR chemical shifts are reported in ppm downfield or upfield from CDCl_3 (δ 77.0) or CD_3OD (δ 49.0). ^{19}F -NMR chemical shifts are reported in ppm downfield or upfield from $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$ (δ -113.15). ^{11}B -NMR chemical shifts are reported in ppm downfield or upfield from $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (δ 28.82). Mass spectra were measured with JEOL JMS-AX505HA, JMS-700 MStation, and JEOL JMS-T100LP spectrometers. Melting points (mp) were obtained on Stanford Research Systems *MPA100* melting point apparatus. Thin-layer chromatography (TLC) was carried out on Merck 60F-254 precoated silica gel plates and were visualized by fluorescence quenching under UV light. TBAF (*ca.* 1 mol/L in tetrahydrofuran including maximum 10% of water) was purchased from Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. 0.20 M solution of TBAF in THF was prepared by diluting 1.0 M solution of TBAF with THF (1.0 mL) in THF (4.0 mL). Amino silica gel (NH, DM1020, HU50100) was purchased from Fuji Silysia Chemical Ltd. Column chromatography was performed using Silica Gel 60N (spherical, neutral, 63-210 μm) (Kanto Chemical Co., Inc.). Air- and/or moisture-sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere using oven-dried glassware.

2,6-Bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (**1a**)

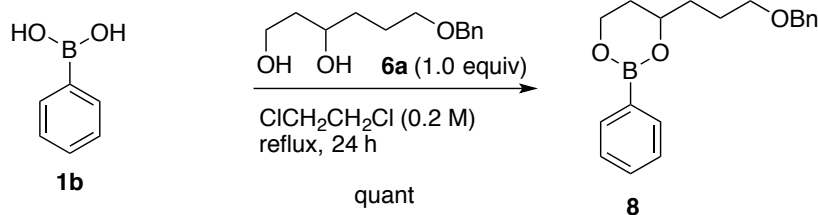
2,4-Bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (**5**)



To a solution of *t*-BuOK (947 mg, 8.44 mmol, 1.3 equiv) and 1,3-bis(trifluoromethyl)benzene (**4**) (1.39 g, 6.49 mmol, 1.0 equiv) in THF (14 mL, 0.45 M) at -78 °C was added dropwise a solution of *n*-BuLi in *n*-hexane (1.6 M in *n*-hexane, 4.46 mL, 7.14 mmol, 1.1 equiv). After stirring for 3 h, trimethyl borate (2.18 mL, 19.5 mmol, 3.0 equiv) was added at -78 °C and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. The reaction was quenched by adding 1 M aqueous HCl/THF (15 mL, 1 M aqueous HCl : THF = 1 : 2). After stirring for 12 h at room temperature, the resulting mixture was extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic layer was washed successively with H₂O (30 mL) and brine (30 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give **1a** (881 mg, 3.44 mmol, 52% yield) as a yellow solid and **5** (316 mg, 1.23 mmol, 19% yield) as a yellow solid.

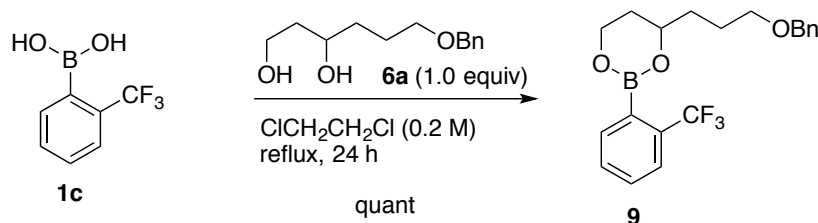
Data for **1a**: *R*_f 0.34 (4/1 *n*-hexane/EtOAc); mp 171-172 °C; IR (KBr) ν = 3346, 1582, 1476, 1350, 1302, 1209, 1186, 1110, 1065, 1010, 839 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (note: the boron-bearing carbon was not detected) (100 MHz, CD₃OD) δ 134.4 (q, ²*J*_{C-F} = 31.1 Hz), 130.2, 129.9 (q, ³*J*_{C-F} = 4.4 Hz), 125.7 (q, ¹*J*_{C-F} = 271.9 Hz); ¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -8.41; ¹¹B-NMR (128 MHz, CDCl₃) δ 29.73; ¹¹B-NMR (128 MHz, CD₃OD/D₂O = 9:1) δ 29.29; HRMS (EI) *m/z* Calcd for C₈H₅¹¹BF₆O₂ [M]⁺ 258.0287, found 258.0282.

Data for **5**: *R*_f 0.13 (4/1 *n*-hexane/EtOAc); mp 109-110 °C; IR (KBr) ν = 3358, 1344, 1121, 849 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 143.1, 141.0 (q, *J* = 31.3 Hz), 138.6 (q, *J* = 32.7 Hz), 137.3 (q, *J* = 3.5 Hz), 133.5 (q, *J* = 271.9 Hz), 133.1 (q, *J* = 270.4 Hz), 131.0 (m); ¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -60.40, -62.38; HRMS (EI) *m/z* Calcd for C₈H₅¹¹BF₆O₂ [M]⁺ 258.0287, found 258.0280.

4-(3-(Benzyloxy)propyl)-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinane (**8**)

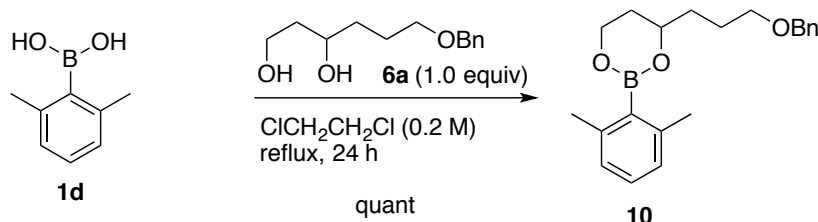
To a solution of diol **6a** (44.8 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1.0 mL, 0.20 M) was added phenylboronic acid (**1b**) (24.4 mg, 0.200 mmol). After stirring for 24 h under reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the crude boronic ester **8** (69.5 mg, 0.200 mmol, quant).

Data for **8**: colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79-7.77 (m, 2H), 7.43-7.72 (m, 8H), 4.54 (s, 2H), 4.22-4.07 (m, 3H), 3.63-3.53 (m, 2H), 2.00 (dq, $J = 14.0, 3.4$ Hz, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 4H).

4-(3-(Benzyloxy)propyl)-2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinane (**9**)

To a solution of diol **6a** (22.4 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1.0 mL, 0.20 M) was added phenylboronic acid (**1c**) (19.0 mg, 0.100 mmol). After stirring for 24 h under reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the crude boronic ester **9** (41.3 mg, 0.100 mmol, quant).

Data for **9**: colorless oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.62 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.35-7.27 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 4.22-4.09 (m, 3H), 3.59-3.49 (m, 2H), 2.03 (dq, $J = 14.2, 3.4$ Hz, 1H), 1.92-1.68 (m, 5H).

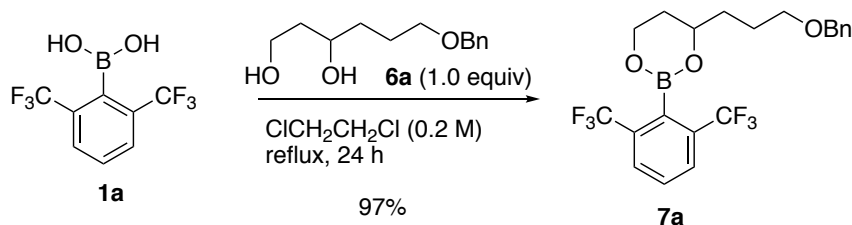
4-(3-(Benzyloxy)propyl)-2-(2,6-dimethylphenyl)-1,3,2-dioxaborinane (**10**)

To a solution of diol **6a** (22.4 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1.0 mL, 0.20 M) were added phenylboronic acid (**1d**) (15.0 mg, 0.100 mmol). After stirring for 24 h under reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the crude boronic ester **10** (37.5 mg, 0.100 mmol, quant).

Data for **10**: yellow oil; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.28 (m, 5H), 7.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.10–4.21 (m, 3H), 3.57–3.48 (m, 2H), 2.36 (s, 6 H), 2.06 (dq, $J = 14.1, 3.4$ Hz, 1H), 1.92–1.69 (m, 5H).

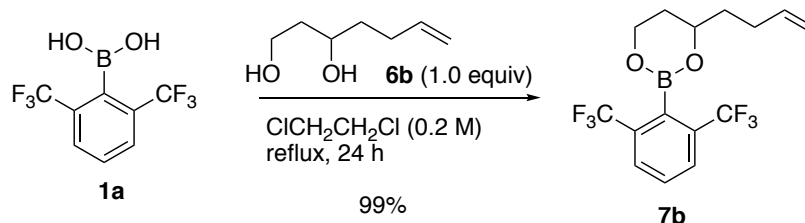
To a 5-mm NMR tube was charged the boronic ester (0.050 mmol), CD_3OD (540 μL) and D_2O (60.0 μL). The tube was capped with a septum, shaken, and left at room temperature. Conversion of boronic ester to diol **6a** was monitored by ^1H NMR spectroscopy.

4-(3-(Benzyloxy)propyl)-2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinane (**7a**)



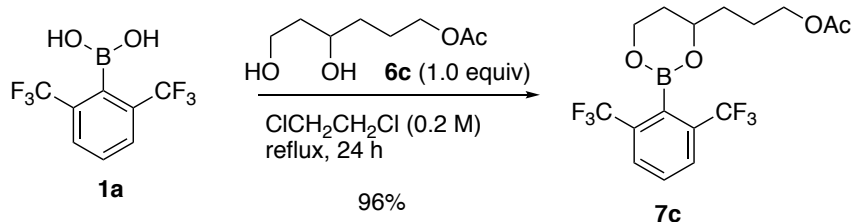
To a solution of **6a** (674 mg, 3.00 mmol, 1.0 equiv) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (15 mL, 0.20 M) was added **1a** (776 mg, 3.00 mmol). After stirring for 24 h under reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to give **7a** (1.30 g, 2.91 mmol, 97% yield) as a yellow oil.

Data for **7a**: yellow oil; R_f 0.45 (9/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) $\nu = 2922, 1295, 1130$ cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.37–7.25 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.21–4.07 (m, 3H), 3.56–3.47 (m, 2H), 2.04 (dq, $J = 14.1, 3.6$ Hz, 1H), 1.97–1.88 (m, 1H), 1.86–1.68 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.6, 133.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.2$ Hz), 128.9, 128.5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4.2$ Hz), 128.3, 127.6, 127.5, 124.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.6$ Hz), 72.8, 72.1, 70.0, 61.9, 33.2, 31.7, 25.2; $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -59.39; $^{11}\text{B-NMR}$ (128 MHz, CDCl_3) δ 27.94; $^{11}\text{B-NMR}$ (128 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O} = 9:1$) δ 27.93; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}^{11}\text{BF}_6\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 469.1386, found 469.1375.

2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-(but-3-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborinane (**7b**)

To a solution of **6b** (26.0 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1.0 mL, 0.20 M) was added **1a** (51.6 mg, 0.200 mmol). After stirring for 24 h under reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to give **7b** (70.3 mg, 0.200 mmol, 99% yield) as a yellow oil.

Data for **7b**: yellow oil; R_f 0.51 (9/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) ν = 3080, 2926, 1295, 1132 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.83 (ddt, J = 17.2, 10.4, 6.8 Hz, 1H), 5.04 (dq, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.04–4.96 (m, 1H), 4.22–4.08 (m, 3H), 2.28–2.12 (m, 2H), 2.04 (dq, J = 14.0, 3.6 Hz, 1H), 1.98–1.88 (m, 1H), 1.82–1.73 (m, 1H), 1.68–1.59 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 137.9, 133.7 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31.0 Hz), 128.9, 128.6 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.2 Hz), 124.3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272.1 Hz), 115.0, 71.6, 61.9, 35.6, 31.6, 29.1; $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ –59.40; HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}^{11}\text{BF}_6\text{O}_2$ [M] $^+$ 352.1069, found 352.1098.

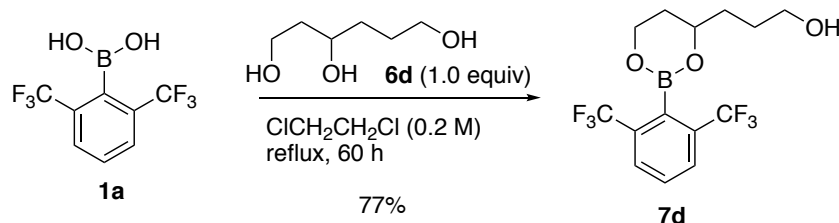
3-(2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)propyl acetate (**7c**)

To a solution of **6c** (35.2 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1.0 mL, 0.20 M) was added **1a** (51.6 mg, 0.200 mmol). After stirring for 24 h under reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to give **7c** (76.4 mg, 0.192 mmol, 96% yield) as a yellow oil.

Data for **7c**: colorless oil; R_f 0.81 (2/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) ν = 2960, 2923, 2891, 2850, 1740, 1577, 1487, 1433, 1368, 1344, 1296, 1243, 1199, 1177, 1132, 1089, 1069, 818 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 8.0, 1H),

4.21–4.07 (m, 5H), 2.03 (s, 3H), 2.05–2.00 (m, 1H), 1.97–1.60 (m, 5H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 133.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.1$ Hz), 128.9, 128.6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz), 124.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.0$ Hz), 71.8, 64.2, 61.9, 33.0, 31.8, 24.2, 20.9; ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -59.39; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BF}_6\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 421.1022, found 421.1028.

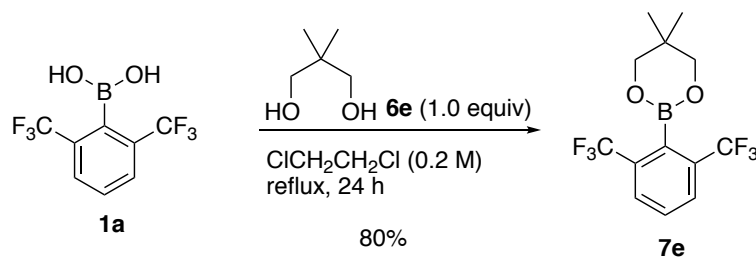
3-(2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)propan-1-ol (**7d**)



To a solution of **6d** (26.8 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1.0 mL, 0.20 M) was added **1a** (51.6 mg, 0.200 mmol). After stirring for 60 h under reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1) to give **7d** (54.8 mg, 0.154 mmol, 77% yield) as a yellow oil.

Data for **7d**: yellow oil; R_f 0.16 (4/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) $\nu = 2952, 2927, 2872, 2840, 1488, 1431, 1343, 1295, 1197, 1168, 1131, 1088, 1066, 812$ cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.21–4.08 (m, 3H), 3.67–3.64 (m, 2H), 2.06–1.89 (m, 2H), 1.78–1.64 (m, 5H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 133.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.2$ Hz), 128.96, 128.6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4.3$ Hz), 124.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.1$ Hz), 72.3, 62.6, 62.0, 33.0, 31.8, 28.4; ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -59.38; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}^{11}\text{BF}_6\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 379.0916, found 379.0918.

2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinane (**7e**)

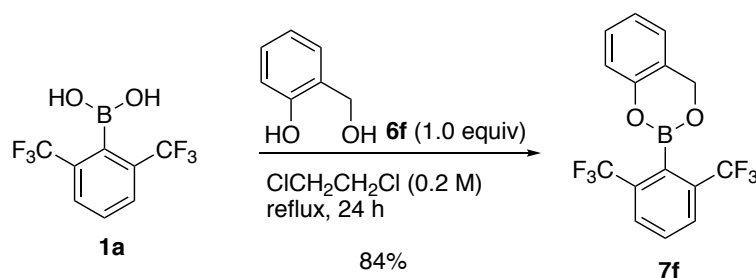


To a solution of **6e** (20.8 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1.0 mL, 0.20 M) was added **1a** (51.6 mg, 0.200 mmol). After stirring for 24 h under reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product,

which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give **7e** (35.2 mg, 0.163 mmol, 80% yield) as a yellow solid.

Data for **7e**: yellow solid; R_f 0.41 (20/1 *n*-hexane/EtOAc); mp 49-51 °C; IR (KBr) ν = 2921, 1164 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 4H), 1.10 (s, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 133.8 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31.0 Hz), 129.0, 128.6 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.4 Hz), 124.2 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272.6 Hz), 72.8, 31.8, 22.4; ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -59.74; HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}^{11}\text{BF}_6\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 326.0913, found 326.0919.

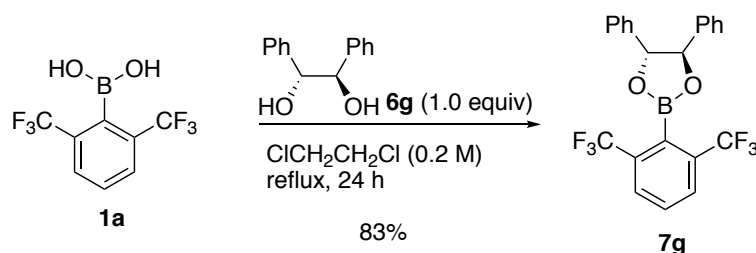
2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-4*H*-benzo[*d*][1,3,2]dioxaborinine (**7f**)



To a solution of **6f** (24.8 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1.0 mL, 0.20 M) was added **1a** (51.6 mg, 0.200 mmol). After stirring for 24 h under reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give **7f** (57.8 mg, 0.167 mmol, 84% yield) as a yellow oil.

Data for **7f**: yellow oil; R_f 0.41 (20/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) ν = 3050, 2905, 1297, 1169 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.10 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 5.26 (s, 2H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 148.8, 134.1 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31.4 Hz), 129.7, 129.0, 128.8 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.2 Hz), 124.9, 124.2 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272.4 Hz), 123.7, 122.2, 117.9, 63.6; ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -59.74; HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_9^{11}\text{BF}_6\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 346.0600, found 346.0599.

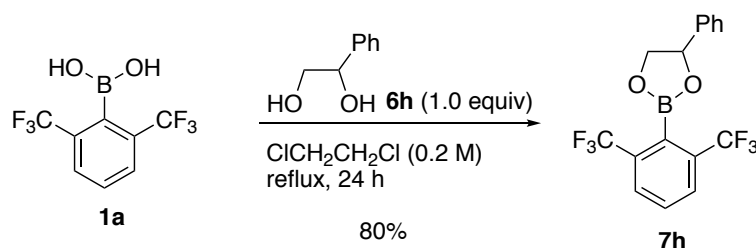
(4*R*,5*R*)-2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-4,5-diphenyl-1,3,2-dioxaborolane (**7g**)



To a solution of **6g** (48.3 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in ClCH₂CH₂Cl (1.0 mL, 0.20 M) was added **1a** (51.6 mg, 0.200 mmol). After stirring for 24 h under reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give **7g** (72.0 mg, 0.165 mmol, 83% yield) as a yellow solid.

Data for **7g**: yellow solid; *R_f* 0.38 (20/1 *n*-hexane/EtOAc); mp 97-100 °C; IR (KBr) ν = 3036, 2908, 1300, 1130 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 10H), 5.40 (s, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 138.4, 134.7 (q, ²*J*_{C-F} = 31.4 Hz), 130.2, 128.8, 128.8 (q, ³*J*_{C-F} = 4.2 Hz), 128.6, 126.2, 124.2 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.6 Hz), 88.0; ¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -59.42; HRMS (EI) *m/z* Calcd for C₂₂H₁₅BF₆O₂ [M]⁺ 436.1069, found 436.1067.

2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-phenyl-1,3,2-dioxaborolane (**7h**)

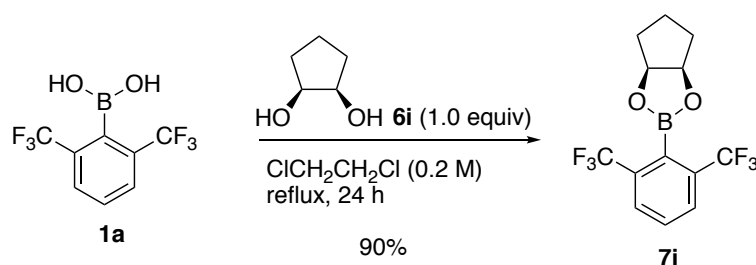


To a solution of **6h** (27.6 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in ClCH₂CH₂Cl (1.0 mL, 0.20 M) was added **1a** (51.6 mg, 0.200 mmol). After stirring for 24 h under reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give **7h** (58.2 mg, 0.161 mmol, 80% yield) as a yellow oil.

Data for **7h**: yellow oil; *R_f* 0.34 (20/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) ν = 3037, 2912, 1580, 1297, 1132 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 5H), 5.66 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.24

(t, $J = 8.8$ Hz, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 139.5, 134.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.6$ Hz), 130.1, 128.8, 128.7 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4.0$ Hz), 128.4, 125.9, 124.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.6$ Hz), 80.1, 73.9; ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -59.79; HRMS (FAB) m/z Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}^{11}\text{BF}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 361.0835, found 361.0833.

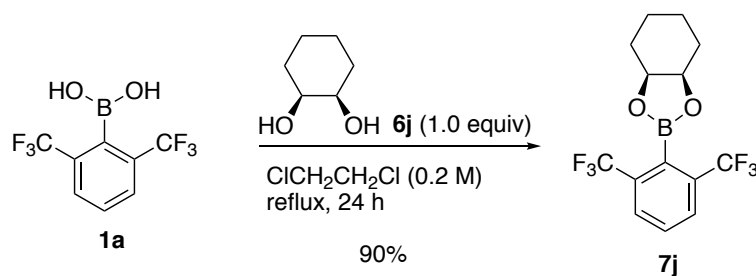
(3*aR*,6*aS*)-2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)tetrahydro-4*H*-cyclopenta[*d*][1,3,2]dioxaborole (**7i**)



To a solution of **6i** (20.4 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1.0 mL, 0.20 M) was added **1a** (51.6 mg, 0.200 mmol). After stirring for 24 h under reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give **7i** (58.8 mg, 0.181 mmol, 90% yield) as a yellow oil.

Data for **7i**: yellow oil; R_f 0.44 (20/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) $\nu = 2967, 1298, 1132$ cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.07–5.03 (m, 2H), 2.08–2.02 (m, 2H), 1.96–1.86 (m, 1H), 1.76–1.64 (m, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 134.6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.4$ Hz), 129.7, 128.6, (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4.3$ Hz), 123.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.6$ Hz), 84.1, 34.1, 21.7; ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -59.84; HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}^{11}\text{BF}_6\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 324.0756, found 324.0748.

(3*aR*,7*aS*)-2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)hexahydrobenzo[*d*][1,3,2]dioxaborole (**7j**)

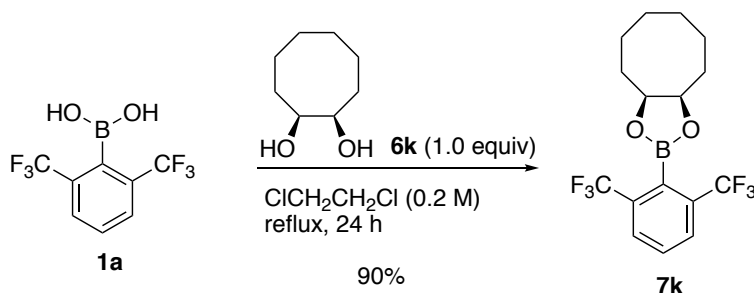


To a solution of **6j** (23.2 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1.0 mL, 0.20 M) was added **1a** (51.6 mg, 0.200 mmol). After stirring for 24 h under reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product,

which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give **7j** (60.8 mg, 0.180 mmol, 90% yield) as a yellow oil.

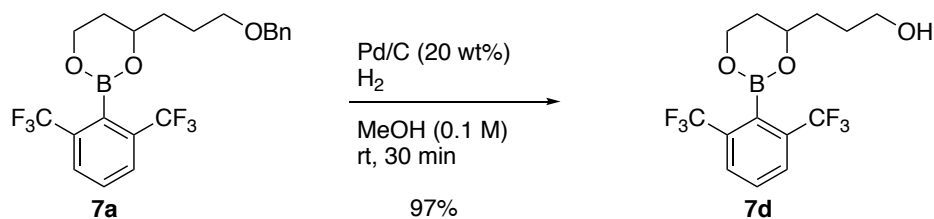
Data for **7j**: yellow oil; *R_f* 0.31 (20/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) ν = 3420, 2942, 1297, 1132 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.61-4.56 (m, 2H), 1.91-1.89 (m, 4H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 134.6 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31.4 Hz), 129.7, 128.6 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.4 Hz), 124.0 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272.7 Hz), 76.6, 28.2, 19.7; $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -59.79; HRMS (EI) *m/z* Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}^{11}\text{BF}_6\text{O}_2$ [M] $^+$ 338.0913, found 338.0919.

(3*aR*,9*aS*)-2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)octahydrocycloocta[*d*][1,3,2]dioxaborole (**7k**)

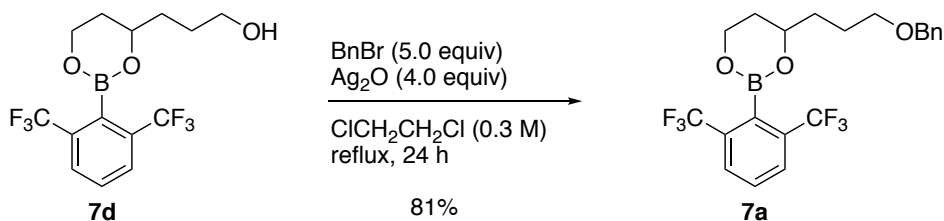


To a solution of **6k** (28.8 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (1.0 mL, 0.20 M) was added **1a** (51.6 mg, 0.200 mmol). After stirring for 24 h under reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to furnish the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give **7k** (65.9 mg, 0.180 mmol, 90% yield) as a yellow solid.

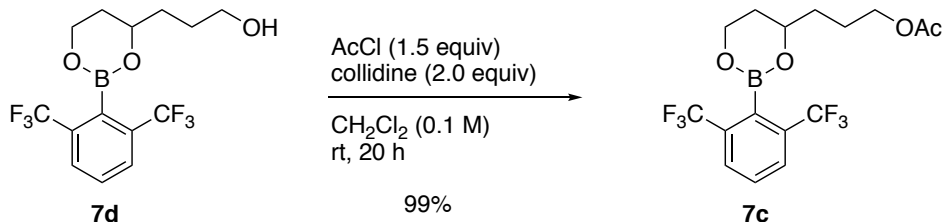
Data for **7k**: yellow solid; *R_f* 0.41 (20/1 *n*-hexane/EtOAc); mp 64-66 °C; IR (KBr) ν = 2934, 1300, 1133 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.65-4.59 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.56-1.26 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 134.6 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31.4 Hz), 129.7, 129.0 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.4 Hz), 124.0 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272.6 Hz), 82.4, 29.0, 27.0, 25.6; $^{19}\text{F-NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -59.77; HRMS (EI) *m/z* Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}^{11}\text{BF}_6\text{O}_2$ [M] $^+$ 366.1226, found *m/z*: 366.1239.

3-(2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)propan-1-ol (**7d**)

A mixture of 10% Pd/C (16.0 mg, 20 wt%) and **7a** (79.0 mg, 0.180 mmol) in MeOH (2.0 mL, 0.090 M) was stirred for 30 min at room temperature under a H₂ atmosphere (balloon). The reaction mixture was filtrated through Celite[®] pad and rinsed with CH₂Cl₂ (20 mL). Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to give **7d** (62.2 mg, 0.175 mmol, 97% yield) as a yellow oil.

4-(3-(Benzyloxy)propyl)-2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinane (**7a**)

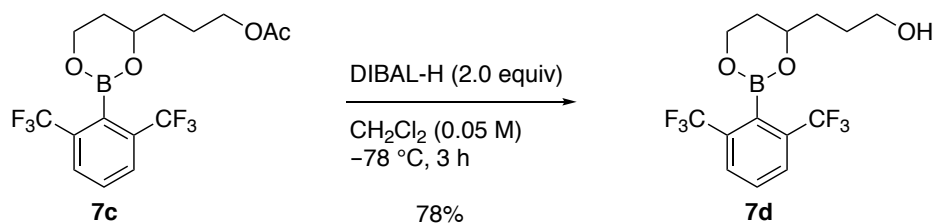
To a stirred suspension of **7d** (356 mg, 1.00 mmol) and Ag₂O (927 mg, 4.00 mmol) in (CH₂Cl)₂ (3.0 mL, 0.33 M) at room temperature was added benzyl bromide (0.60 mL, 5.00 mmol, 5.0 equiv). After stirring for 20 h at reflux, the reaction mixture was filtrated through Celite[®] pad and rinsed with CH₂Cl₂ (20 mL). Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to give **7a** (362 mg, 0.812 mmol, 81% yield) as a yellow oil.

3-(2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)propyl acetate (**7c**)

To a stirred solution of **7d** (100 mg, 0.280 mmol) and collidine (74.0 μL, 0.560 mmol, 2.0 equiv) in CH₂Cl₂ (3.0 mL, 0.093 M) at room temperature was added acetyl chloride (30.0 μL, 0.420 mmol, 1.5 equiv). After stirring at room temperature for 20 h, the

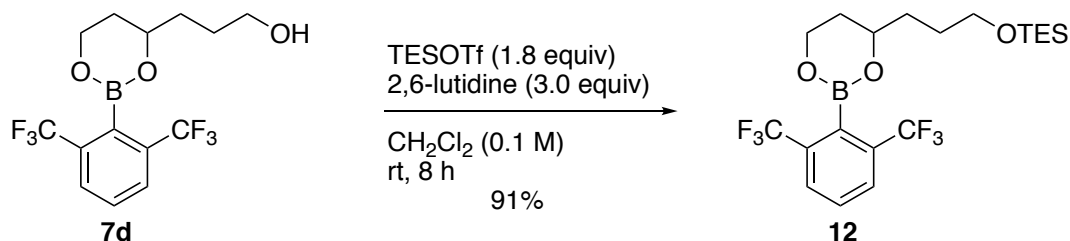
reaction was quenched by adding 1 M aqueous HCl. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). The combined organic layer was washed with brine (20 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to give **7c** (110 mg, 0.276 mmol, 99% yield) as a colorless oil.

3-(2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)propan-1-ol (**7d**)



To a stirred solution of **7c** (43.8 mg, 0.110 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL, 0.055 M) at –78 °C was added dropwise a solution of DIBAL-H in hexane (1.03 M in hexane, 0.22 mL, 0.220 mmol, 2.0 equiv). After stirring for 3 h at –78 °C, the reaction was quenched by adding EtOAc (2.0 mL). A saturated aqueous solution of potassium sodium tartrate (6 mL) was added to the resulting mixture. After stirring for 10 min, saturated aqueous NH₄Cl solution was added. The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 x 15 mL). The combined organic layer was washed successively with H₂O (30 mL) and brine (30 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give **7d** (30.7 mg, 0.0862 mmol, 78% yield) as a yellow oil.

(3-(2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)propoxy)triethylsilane (**12**)

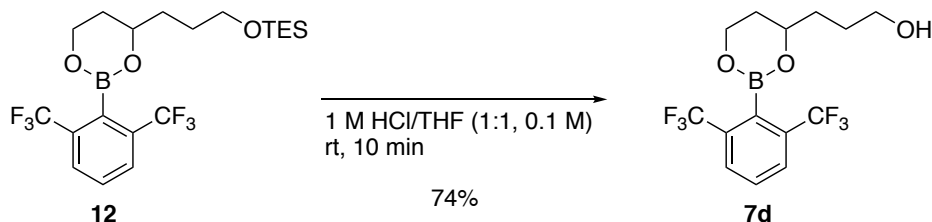


To a stirred solution of **7d** (71.2 mg, 0.200 mmol) and 2,6-lutidine (47.0 μL, 0.400 mmol, 3.0 equiv) in CH₂Cl₂ (2.0 mL, 0.10 M) at room temperature was added dropwise TESOTf (54.0 μL, 0.240 mmol, 1.8 equiv). After stirring for 8 h, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NH₄Cl (2.0 mL). The resulting mixture was

extracted with CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). The combined organic layer was washed with brine (20 mL), and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 19 : 1) to give **12** (85.5 mg, 0.182 mmol, 91% yield) as a colorless oil.

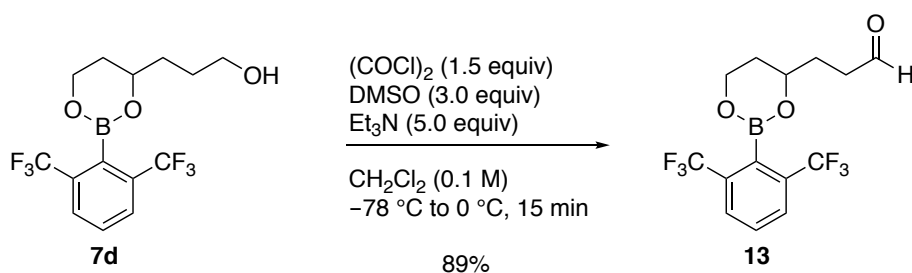
Data for **12**: colorless oil; R_f 0.35 (20/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) ν = 2956, 1297, 1135 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.21-4.08 (m, 3H), 3.69-3.59 (m, 2H), 2.05 (dq, J = 14.2, 3.6 Hz, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.73-1.57 (m, 4H), 0.94 (t, J = 8.1 Hz, 9H), 0.58 (q, J = 8.1 Hz, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 133.7 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31.0 Hz), 128.9, 128.5 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.4 Hz), 124.3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272.8 Hz), 72.2, 62.6, 61.9, 32.9, 31.7, 28.3, 6.7, 4.4; ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -59.41; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}^{11}\text{BO}_3\text{F}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471.1961, found 471.1956.

3-(2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)propan-1-ol (**7d**)



A solution of **12** (47.0 mg, 0.100 mmol) in 1 M aqueous HCl / THF (1.0 mL, 1 M aqueous HCl : THF = 1 : 1) was stirred for 10 min at room temperature. The reaction mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 2.0 mL). The combined organic layer was washed with brine (5.0 mL), and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1) to give **7d** (26.0 mg, 0.0740 mmol, 74% yield) as a yellow oil.

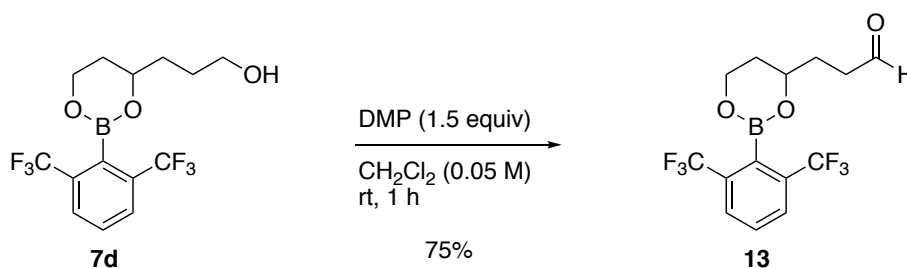
3-(2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)propanal (**13**)



To a stirred solution of oxalyl chloride (128 μ L, 1.50 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) at -78°C was added dropwise DMSO (180 μ L, 3.00 mmol, 3.0 equiv) over 5 min. The mixture was stirred for 10 min at -78°C and a solution of **7d** (356 mg, 1.00 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) was added dropwise. After stirring for 20 min, Et_3N (696 μ L, 5.00 mmol, 5.0 equiv) was added dropwise at -78°C . After the mixture was stirred at 0°C for 15 min, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl solution (10 mL). The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). The combined organic layer was washed with brine (20 mL), and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1) to give **13** (85.5 mg, 0.182 mmol, 89% yield) as a colorless oil.

Data for **13**: colorless oil; R_f 0.43 (4/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) ν = 2953, 2927, 1725, 1577, 1487, 1431, 1344, 1295, 1200, 1168, 1131, 1987, 1068, 818 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22-4.09 (m, 3H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.08-1.80 (m, 4H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 201.8, 133.7 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31.0 Hz), 129.0, 128.59 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.2 Hz), 124.29 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272.7 Hz), 71.3, 61.9, 39.5, 31.8, 28.7; ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -59.38; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}^{11}\text{BF}_6\text{O}_3\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 377.0760, found 377.0749.

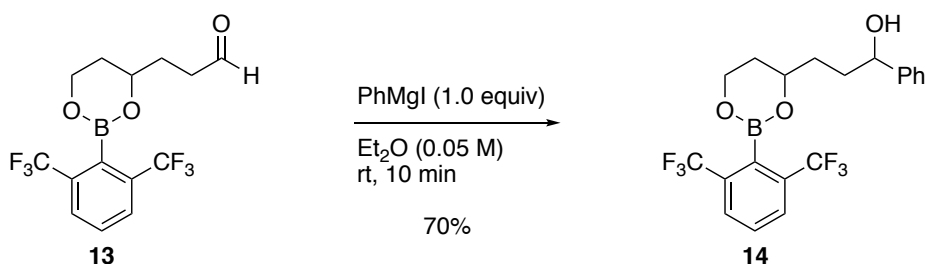
3-(2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)propanal (**13**)



To a stirred solution of Dess–Martin periodinane (68.2 mg, 0.161 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (1.0 mL, total 0.050 M) at room temperature was added a solution of **7d** (38.2 mg, 0.107 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL). After stirring at room temperature for 1 h, the reaction was quenched by successively adding saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1.0 mL) and saturated aqueous NaHCO_3 solution (1.0 mL). After stirring for 30 min, the resulting mixture was extracted with EtOAc (5.0 mL). The combined organic layer was washed with brine (5.0 mL), and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column

chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give **13** (25.4 mg, 0.0717 mmol, 75% yield) as a colorless oil.

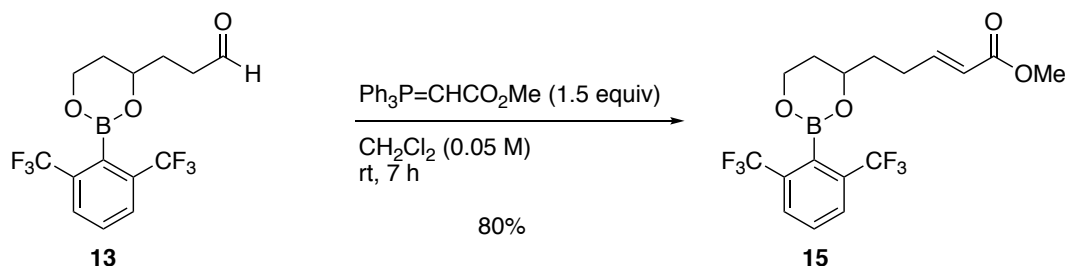
3-(2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)-1-phenylpropan-1-ol
(**14**)



To a stirred solution of **13** (35.4 mg, 0.100 mmol) in Et₂O (2.0 mL, 0.050 M) at room temperature was added dropwise a solution of PhMgBr in Et₂O (0.70 M in Et₂O, 140 μ L, 0.098 mmol, 1.0 equiv). After stirring at room temperature for 10 min, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NH₄Cl solution (2.0 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (3 x 5.0 mL). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 5 : 1) to give **14** (30.4 mg, 0.0703 mmol, 70% yield) as a colorless oil.

Data for **14**: colorless oil; *R_f* 0.51 (4/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) ν = 3390, 2925, 1296, 1132 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.34-7.32 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 4.22-4.07 (m, 3H), 2.06-1.57 (m, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (note: peaks arising due to two diastereomers are included) δ 144.54, 144.51, 133.69 (q, ²*J*_{C-F} = 31.0 Hz), 128.94, 128.93, 128.6 (q, ³*J*_{C-F} = 4.2 Hz), 128.44, 128.43, 127.5, 125.79, 125.76, 124.3 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.1 Hz), 74.3, 74.1, 72.5, 72.2, 62.0, 61.9, 34.7, 34.5, 32.9, 32.7, 31.9, 31.8; ¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -59.37; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₂₀H₁₉¹¹BF₆O₃ [*M*]⁺ 432.1331, found 432.1337.

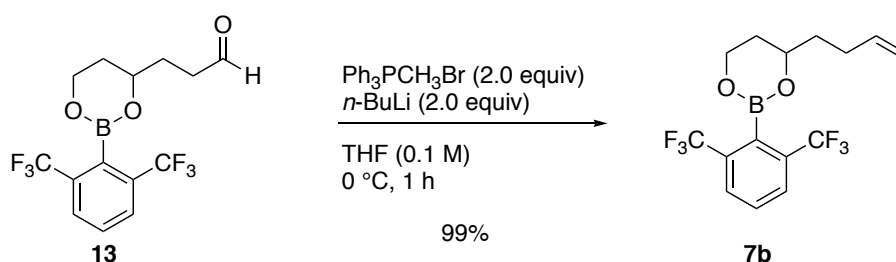
Methyl (*E*)-5-(2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)pent-2-enoate (**15**)



To a stirred solution of **13** (30.6 mg, 0.0864 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL, 0.043 M) at 0 °C was added methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (50.4 mg, 0.130 mmol, 1.5 equiv). After stirring at room temperature for 7 h, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl solution (2.5 mL). The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 5.0 mL). The combined organic layer was washed with brine (5.0 mL), and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) give **15** (28.0 mg, 0.0757 mmol, 80% yield) as a colorless oil.

Data for **15**: colorless oil; R_f 0.52 (4/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) ν = 2952, 2920, 2847, 1725, 1652, 1578, 1488, 1436, 1343, 1295, 1199, 1167, 1131, 1081, 986, 819 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 15.6, 7.2 Hz, 1H), 5.84 (dt, J = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 4.21-4.08 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.46-2.28 (m, 2H), 2.06-1.86 (m, 2H), 1.84-1.66 (m, 2H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.0, 148.4, 133.7 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31.0 Hz), 128.6 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.2 Hz), 124.30 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272.0 Hz), 121.5, 71.3, 61.8, 51.4, 34.8, 31.7, 27.6; ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -59.37; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{11}\text{BF}_6\text{O}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 433.1022, found 433.1015.

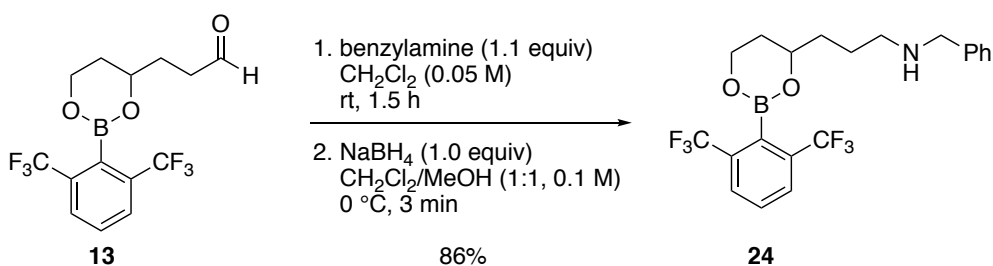
2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-(but-3-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborinane (**7b**)



To a suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (35.7 mg, 0.200 mmol, 2.0 equiv) in THF (0.70 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of *n*-BuLi in hexane

(1.6 M in hexane, 0.13 mL, 0.200 mmol, 2.0 equiv). After stirring for 20 min at 0 °C, a solution of **13** (35.4 mg, 0.100 mmol) in THF (0.30 mL, total, 0.17 M) was added. After stirring for 1 h at 0 °C, the reaction was diluted by adding Et₂O (2.0 mL). The resulting mixture was filtered through a Celite[®] pad and rinsed with Et₂O (20 mL). Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to give **7b** (35.2 mg, 0.100 mmol, 99% yield) as a yellow oil.

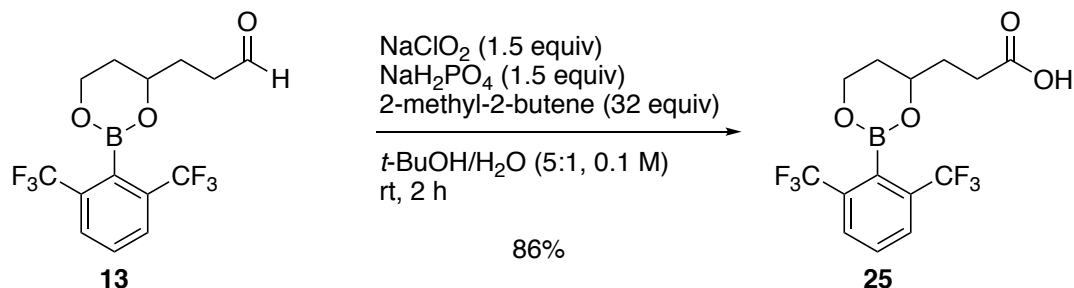
N-Benzyl-3-(2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)propan-1-amine (**24**)



To a stirred solution of **13** (35.4 mg, 0.100 mmol) in CH₂Cl₂ (0.50 mL, 0.20 M) at room temperature was added benzylamine (12.0 mL, 0.110 mmol, 1.1 equiv). After stirring for 1.5 h, a solution of NaBH₄ (3.78 mg, 0.100 mmol) in MeOH (0.5 mL) was added to the mixture at 0 °C. After stirring for 3 min, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NH₄Cl solution (2.0 mL). The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (CHCl₃ : MeOH = 19 : 1) to give **24** (38.2 mg, 0.0858 mmol, 86% yield) as a colorless oil.

Data for **24**: colorless oil; *R_f* 0.32 (19/1 CHCl₃/MeOH); IR (neat) ν = 3341, 2925, 1296, 1131 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.22-7.37 (m, 5H), 4.20-4.07 (m, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (brs, 1H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.02 (dq, *J* = 14.3, 3.6 Hz, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 139.2, 133.7 (q, *J*₂ = 31.0 Hz), 128.9, 128.6 (q, *J*₃ = 4.2 Hz), 128.4, 128.3, 127.1, 124.3 (q, *J*₁ = 272.2 Hz), 72.1, 61.9, 53.4, 48.6, 34.1, 31.7, 25.0; ¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -59.38; HRMS (ESI) *m/z* calcd for C₂₁H₂₃¹¹BF₆NO₂ [M+H]⁺ 446.1724, found 446.1726.

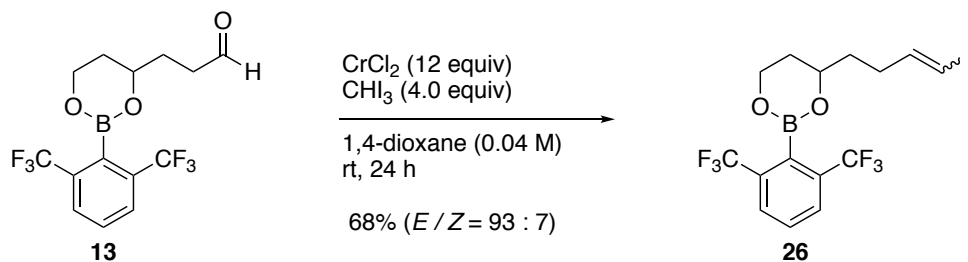
3-(2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)propanoic acid (**25**)



To a stirred solution of **13** (35.4 mg, 0.100 mmol) and 2-methyl-2-butene (0.340 mL, 3.20 mmol, 32 equiv) in *t*-BuOH / H₂O (1.5 mL, *t*-BuOH : H₂O = 5 : 1, 0.067 M) at 0 °C were added NaH₂PO₄ (23.4 mg, 0.150 mmol, 1.5 equiv) and NaClO₂ (13.6 mg, 0.150 mmol, 1.5 equiv). After stirring for 2 h at room temperature, the reaction was quenched by adding 1 M aqueous HCl (2.0 mL). The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1) to give **25** (30.0 mg, 0.0811 mmol, 86% yield) as a white solid.

Data for **25**: white solid; *R*_f 0.41 (2/1 *n*-hexane/EtOAc); mp 119-124 °C; IR (KBr) ν = 2969, 2934, 1712, 1294, 1135 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.21-4.09 (m, 3H), 2.64-2.47 (m, 2H), 2.05 (dq, *J* = 14.2, 3.5 Hz, 1H), 1.99-1.82 (m, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 179.4, 133.7 (q, ²*J*_{C-F} = 31.1 Hz), 129.0, 128.6 (q, ³*J*_{C-F} = 4.2 Hz), 124.3 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.6 Hz), 71.1, 61.8, 31.7, 31.2, 29.3; ¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -59.39; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₄H₁₃¹¹BF₆O₄ [M]⁺ 370.0811, found 370.0803.

2-(2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-(4-iodobut-3-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborinane (**26**)

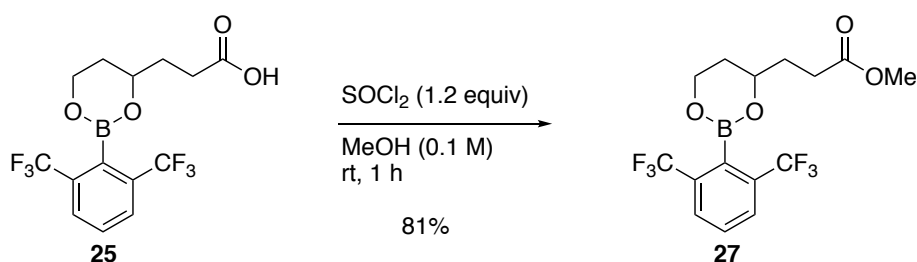


To a stirred solution of chromium (II) chloride (73.7 mg, 0.600 mmol, 6.0 equiv) in 1,4-dioxane (1.3 mL, total 0.40 M) at room temperature were added a solution of iodoform (78.7 mg, 0.200 mmol, 2.0 equiv) and **13** (35.4 mg, 0.100 mmol) in 1,4-dioxane (1.3 mL). After stirring for 5 h, chromium (II) chloride (73.7 mg, 0.600

mmol, 6.0 equiv) and iodoform (78.7 mg, 0.200 mmol, 2.0 equiv) were added to the reaction mixture. After stirring for 19 h, the reaction was quenched by adding H₂O (3.0 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2 x 5.0 mL). The combined organic layer was washed successively with saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (5 x 15 mL) and brine (10 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to give **26** (32.5 mg, 0.0680 mmol, 68% yield, *E/Z* = 93 : 7) as a colorless oil.

Data for (*E*)-**26**: colorless oil; *R*_f 0.41 (2/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) ν = 2953, 1296, 1132 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.52 (dt, *J* = 14.4, 6.4 Hz, 1H), 6.04 (dt, *J* = 14.4, 1.2 Hz, 1H), 4.21-4.09 (m, 3H), 2.29-2.14 (m, 2H), 2.02 (dq, *J* = 14.4, 3.6 Hz, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 145.5, 133.7 (q, ²*J*_{C-F} = 31.1 Hz), 129.0, 128.6 (q, ³*J*_{C-F} = 4.2 Hz), 124.3 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.6 Hz), 75.3, 71.1, 61.8, 35.0, 31.7, 31.4; ¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -59.39; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₅H₁₄¹¹BF₆IO₄ [M]⁺ 478.0036, found 478.0047.

Methyl 3-(2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)propanoate (**27**)

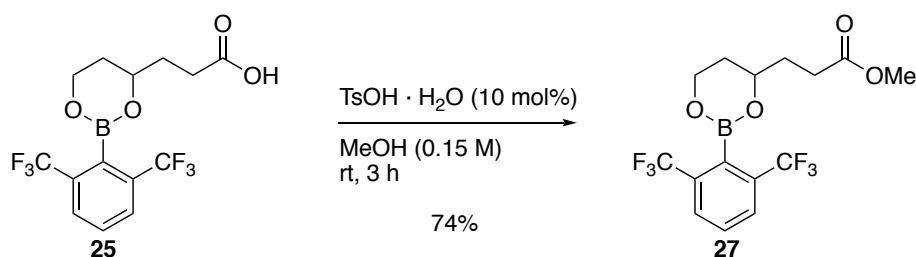


To a stirred solution of **25** (37.0 mg, 0.100 mmol) in MeOH (0.40 mL, 0.3 M) at 0 °C was added SOCl₂ (8.70 μ L, 0.120 mmol, 1.2 equiv). After stirring for 1 h at room temperature, the reaction was quenched by adding H₂O (2.0 mL). The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 5.0 mL). The combined organic layer was washed with brine (10 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to give **27** (31.0 mg, 0.0807 mmol, 81% yield) as a colorless oil.

Data for **27**: colorless oil; *R*_f 0.33 (9/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) ν = 2957, 1740, 1296, 1131 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* =

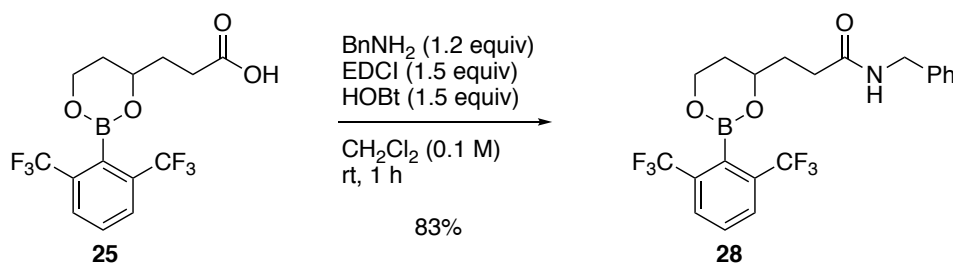
8.0 Hz, 1H), 4.21-4.09 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.04 (dq, $J = 14.0$, 3.6 Hz, 1H), 2.00-1.85 (m, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 133.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 36.9$ Hz), 129.0, 128.6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4.4$ Hz), 124.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.0$ Hz), 71.2, 61.9, 51.6, 31.7, 31.5, 29.4; ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -59.39; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}^{11}\text{BF}_6\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 384.0968, found 384.0973.

Methyl 3-(2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)propanoate (**27**)



To a stirred solution of **25** (74.0 mg, 0.200 mmol) in MeOH (1.3 mL, 0.15 M) at room temperature was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (1.90 mg, 0.0100 mmol, 5 mol%). After stirring for 3 h, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 solution (2.0 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2 x 5.0 mL). The combined organic layer was washed successively with H_2O (10 mL) and brine (10 mL), and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to give **27** (56.9 mg, 0.148 mmol, 74% yield) as a colorless oil.

N-Benzyl-3-(2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)propanamide (**28**)

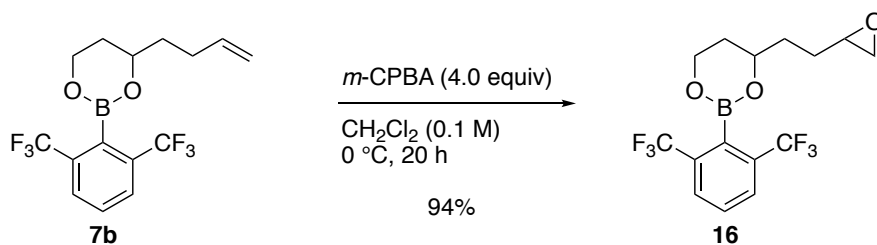


To a stirred solution of **25** (37.0 mg, 0.100 mmol) and benzylamine (13.1 μL , 0.120 mmol, 1.2 equiv) in CH_2Cl_2 (1.0 mL, 0.10 M) at 0 °C were added EDCI (28.7 mg, 0.150 mmol, 1.5 equiv) and HOBt (20.3 mg, 0.150 mmol, 1.5 equiv). After stirring for 1 h at room temperature, the reaction was quenched by adding H_2O (2.0 mL). The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 5.0 mL). The combined organic layer

washed with brine (10 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1) to give **28** (56.9 mg, 0.0828 mmol, 83% yield) as a colorless oil.

Data for **28**: colorless oil; *R_f* 0.31 (2/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) ν = 3299, 2925, 1650, 1296, 1130 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 5H), 5.85 (br, 1H), 4.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.20-4.07 (m, 3H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.11-1.78 (m, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 138.2, 133.7 (q, ²*J*_{C-F} = 31.0 Hz), 129.0, 128.7, 128.6 (q, ³*J*_{C-F} = 4.4 Hz), 127.7, 127.4, 124.3 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.1 Hz), 71.4, 62.0, 43.6, 32.1, 31.9, 31.8; ¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -59.35; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₂₁H₂₀¹¹BF₆NO₃ [M]⁺ 459.1440, found 459.1433.

2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-(2-(oxiran-2-yl)ethyl)-1,3,2-dioxaborinane (**16**)

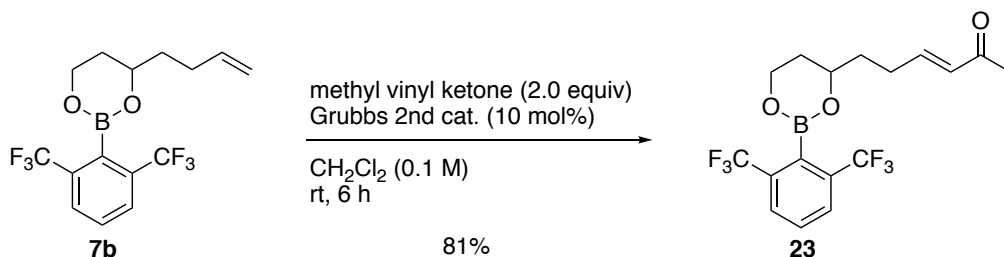


To a stirred solution of **7d** (45.0 mg, 0.130 mmol) in CH₂Cl₂ (1.3 mL, 0.10 M) at 0 °C was added 70% *m*-CPBA (126 mg, 0.520 mmol, 4.0 equiv). After stirring for 20 h at 0 °C, the reaction was quenched by adding saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (2.0 mL). The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). The combined organic layer was washed successively with saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL) and brine (10 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 4 : 1) to give **16** (45.0 mg, 0.122 mmol, 94% yield) as a colorless oil.

Data for **16**: colorless oil; *R_f* 0.49 (4/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) ν = 2926, 1433, 1296, 1131 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.25-4.09 (m, 3H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.99-1.64 (m, 4H), 1.59-1.51 (m, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) (note: peaks arising due to two diastereomers are included) δ 133.7 (q, ²*J*_{C-F} =

31.0 Hz), 128.9, 128.6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4.0$ Hz), 124.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271.9$ Hz), 72.1, 71.5, 61.9, 61.8, 52.2, 51.7, 47.1, 47.0, 33.0, 32.5, 31.8, 31.7, 28.4, 27.6; ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -59.37, -59.38; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}^{11}\text{BF}_6\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 368.1018, found 368.1017.

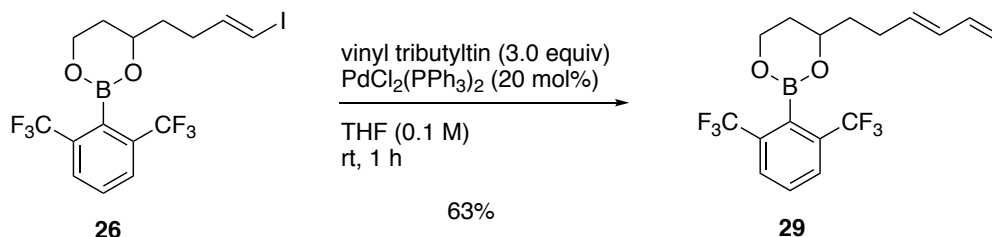
(*E*)-6-(2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborinan-4-yl)hex-3-en-2-one (**23**)



To a stirred solution of **7b** (35.2 mg, 0.100 mmol) and methyl vinyl ketone (16.0 μL , 0.200 mmol, 2.0 equiv) in CH_2Cl_2 (1.0 mL, 0.10 M) at room temperature was added Grubbs 2nd catalyst (4.24 mg, 0.00500 mmol, 10 mol%). After stirring at room temperature for 6 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 9 : 1) to give **23** (32.1 mg, 0.0814 mmol, 81% yield) as a colorless oil.

Data for **23**: colorless oil; R_f 0.24 (9/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) $\nu = 3343, 2925, 1676, 1296, 1129 \text{ cm}^{-1}$; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.81 (dt, $J = 16.0, 6.8$ Hz, 1H), 6.09 (dt, $J = 16.0, 1.6$ Hz, 1H), 4.21-4.09 (m, 3H), 2.49-2.30 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.03 (dq, $J = 14.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.06-1.89 (m, 1H), 1.85-1.68 (m, 2H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 198.6, 147.3, 133.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.0$ Hz), 131.6, 129.0, 128.6 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4.0$ Hz), 124.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.1$ Hz), 71.4, 61.8, 34.8, 31.7, 27.9, 26.9; ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -59.37; HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{11}\text{BF}_6\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 394.1175, found 394.1173.

(*E*)-2-(2,6-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-(hexa-3,5-dien-1-yl)-1,3,2-dioxaborinane (**29**)

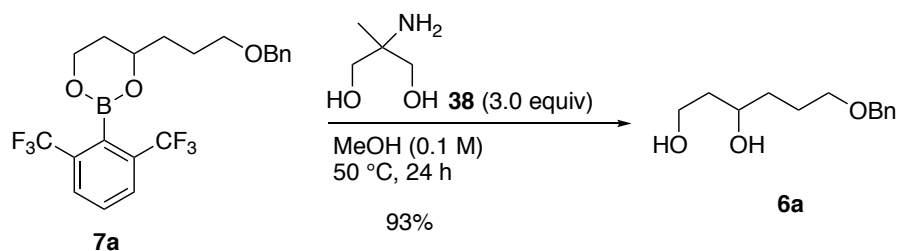


To a stirred solution of **26** (47.8 mg, 0.100 mmol) in THF (1.0 mL, 0.10 M) at room

temperature was added vinyl tributyltin (87.3 μ L, 0.300 mmol, 3.0 equiv). After stirring room temperature for 10 min, bis(triphenylphosphine)palladium dichloride (14.0 mg, 0.0200 mmol, 20 mol%) was added to the mixture. After stirring at room temperature for 1 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (silica / K_2CO_3 = 9:1, *n*-hexane : EtOAc = 19 : 1) to give **29** (23.8 mg, 0.0629 mmol, 63% yield, *E/Z* = 93 : 7) as a colorless oil.

Data for **29**: colorless oil; R_f 0.29 (19/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) ν = 3327, 2921, 1644, 1296, 1069 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.31 (dt, J = 17.0, 10.2 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 15.2, 10.2 Hz, 1H), 5.70 (dt, J = 15.2, 7.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.21-4.08 (m, 3H), 2.35-2.16 (m, 2H), 2.03 (dq, J = 14.2, 3.6 Hz, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.68-1.06 (m, 1H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 137.1, 134.1, 134.7 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 31.1 Hz), 131.6, 128.9, 128.6 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4.3 Hz), 124.3 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 272.1 Hz), 115.1, 71.5, 61.9, 35.9, 31.6, 27.9; ^{19}F -NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -59.39; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{11}\text{BF}_6\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 378.1226, found 378.1233.

6-(Benzyloxy)hexane-1,3-diol (**6a**)

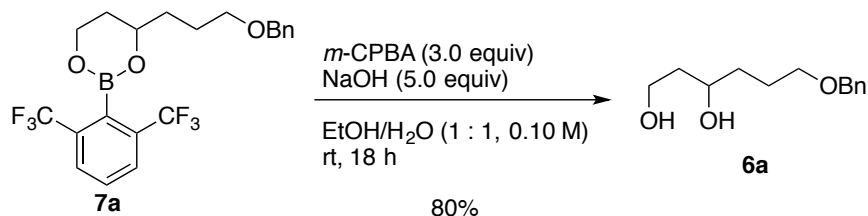


To a stirred solution of **7a** (44.6 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (1.0 mL, 0.10 M) at room temperature was added 2-amino-2-methyl-1,3-propanediol (**38**) (31.5 mg, 0.300 mmol, 3.0 equiv). After stirring for 24 h at 50 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was diluted with EtOAc (5.0 mL), and washed successively with 1 M aqueous HCl solution (3.0 mL) and brine (3.0 mL), and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (EtOAc) to give **2e** (20.8 mg, 0.0927 mmol, 93% yield) as a colorless oil.

Data for **2e**: colorless oil; R_f = 0.13 (4/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) ν = 3372, 2942, 2865, 1278, 1099 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.27 (m, 5H), 4.53 (s, 2H),

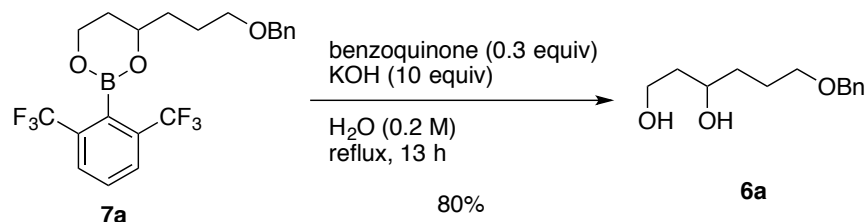
3.90-3.79 (m, 3H), 3.57-3.49 (m, 2H), 2.34 (brs, 2H), 1.79-1.52 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 137.9, 128.4, 127.8, 127.7, 73.1, 71.9, 70.5, 61.7, 38.3, 35.2, 26.2; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 247.1310, found 247.1311.

6-(Benzyloxy)hexane-1,3-diol (**6a**)

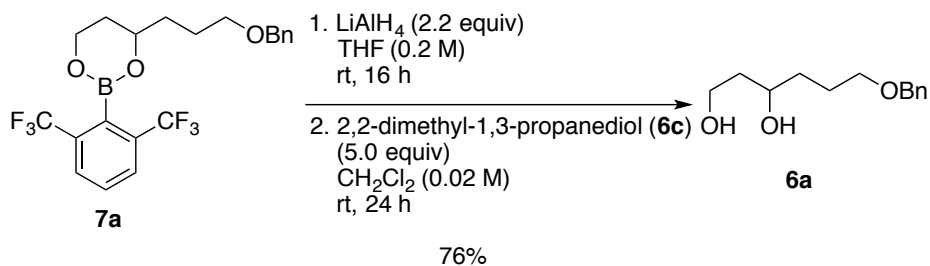


To a stirred solution of **7a** (44.6 mg, 0.100 mmol, 1.0 equiv) in EtOH (0.50 mL, 0.20 M) at room temperature were added 70% *m*-CPBA (43.1 mg, 0.250 mmol, 3.0 equiv) and aqueous 1 M NaOH (0.50 mL, 0.500 mmol, 5.0 equiv). After stirring at room temperature for 18 h, the reaction was quenched by adding aqueous 1 M HCl solution (2.0 mL). The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). The combined organic layer was washed successively with H_2O (10 mL) and brine (10 mL), and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give **6a** (17.9 mg, 0.0798 mmol, 80% yield) as a colorless oil.

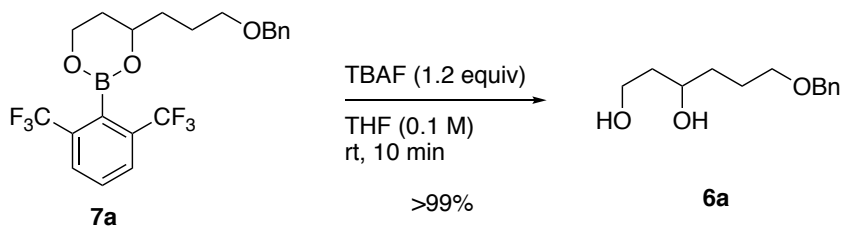
6-(Benzyloxy)hexane-1,3-diol (**6a**)



To a stirred solution of KOH (56.0 mg, 1.00 mmol, 10.0 equiv) in H_2O (0.50 mL, 0.20 M) at room temperature were added **7a** (44.6 mg, 0.100 mmol) and benzoquinone (3.20 mg, 0.030 mmol, 0.30 equiv). After stirring for 13 h under reflux, the reaction was quenched by adding aqueous 2 M HCl (2.0 mL). The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). The combined organic layer was washed successively with H_2O (10 mL) and brine (10 mL), and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give **6a** (18.0 mg, 0.0802 mmol, 80% yield) as a colorless oil.

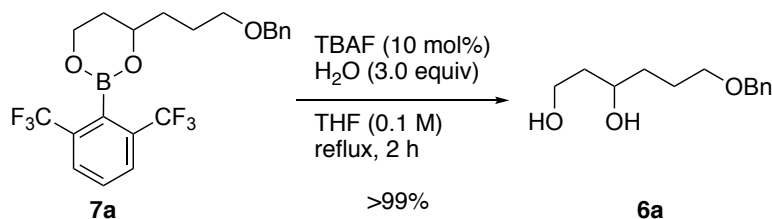
6-(Benzyloxy)hexane-1,3-diol (**6a**)

To a stirred solution of LiAlH_4 (8.40 mg, 0.220 mmol, 2.2 equiv) in THF (0.25 mL, 0.40 M) at 0 °C was added a solution of **7a** (44.6 mg, 0.100 mmol) in THF (0.25 mL, total 0.2 M). After stirring for 16 h at rt, the reaction was quenched by adding Et_2O (0.25 mL), H_2O (10 μL), aqueous 15% NaOH (10 μL) and H_2O (20 μL). The resulting mixture was filtrated through Celite[®] pad and rinsed with CH_2Cl_2 (30 mL), and the filtrate was treated with 2,2-dimethyl-1,3-propanediol (52.1 mg, 0.500 mmol, 5.0 equiv). After stirring for 24 h, the reaction was quenched by adding H_2O . The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). The combined organic layer was washed successively with H_2O (20 mL) and brine (20 mL), and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 2) to give **6a** (17.0 mg, 0.076 mmol, 76% yield) as a colorless oil.

6-(Benzyloxy)hexane-1,3-diol (**6a**)

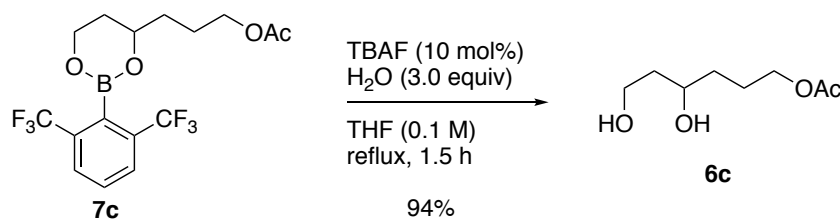
TBAF (1.0 M in THF, 0.24 mL, 0.240 mmol, 120 mol%) was added to a solution of **7a** (89.2 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1.8 mL, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 2 h under reflux, cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a short pad of amino silica gel (800 mg) eluting with EtOAc (20 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give **6a** (44.8 mg, 0.200 mmol, >99% yield) as a colorless oil.

6-(Benzyloxy)hexane-1,3-diol (**6a**)



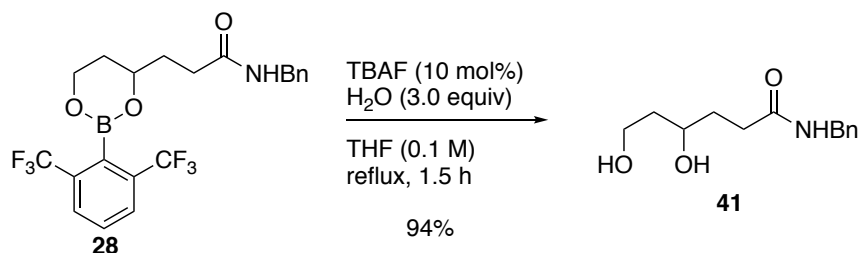
TBAF (0.20 M in THF, 100 μL , 0.0200 mmol, 10 mol%) and H_2O (6.0 M in THF, 100 μL , 0.600 mmol, 3.0 equiv) were added to a solution of **7a** (89.2 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1.8 mL, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 2 h under reflux, cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a short pad of amino silica gel (800 mg) eluting with EtOAc (20 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give **6a** (46.8 mg, 0.200 mmol, >99% yield) as a colorless oil.

6-(benzyloxy)hexane-1,3-diol (**6c**)



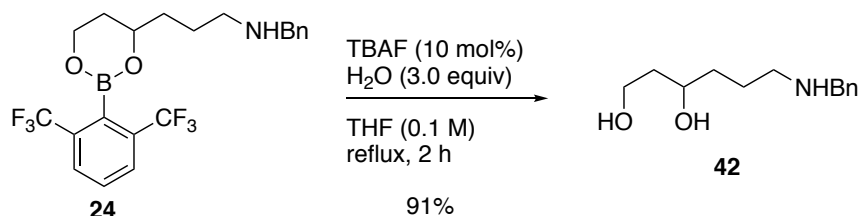
TBAF (0.20 M in THF, 100 μL , 0.0200 mmol, 10 mol%) and H_2O (6.0 M in THF, 100 μL , 0.600 mmol, 3.0 equiv) were added to a solution of **7c** (79.6 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1.8 mL, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 1.5 h under reflux, cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a short pad of amino silica gel (800 mg) eluting with EtOAc (20 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give **6c** (33.2 mg, 0.188 mmol, 94% yield) as a colorless oil.

Data for **6c**: colorless oil; R_f 0.15 (1/2 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) $\nu = 3384, 2940, 1732, 1254, 1050\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.10 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.93-3.80 (m, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.83-1.65 (m, 4H), 1.57-1.52 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 71.6, 64.4, 61.8, 38.3, 34.0, 24.8, 21.0; HRMS (FAB) m/z Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 177.1127, found 177.1122.

N-benzyl-4,6-dihydroxyhexanamide (**41**)

TBAF (0.20 M in THF, 100 μL , 0.0200 mmol, 10 mol%) and H_2O (6.0 M in THF, 100 μL , 0.600 mmol, 3.0 equiv) were added to a solution of **28** (91.8 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1.8 mL, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 1.5 h under reflux, cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a short pad of amino silica gel (800 mg) eluting with EtOAc (20 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give **41** (44.6 mg, 0.188 mmol, 94% yield) as a colorless oil.

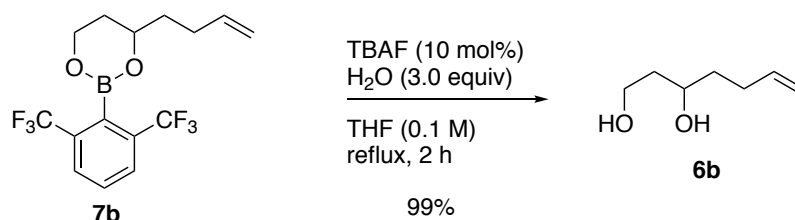
Data for **41**: colorless oil; R_f 0.43 (10/1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$); IR (neat) $\nu = 3308, 2927, 1645, 1553, 1454, 1359, 1261, 1058 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.33-7.21 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 3.75-3.67 (m, 3H), 2.44-2.29 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3OD) δ 176.0, 140.1, 129.5, 128.6, 128.2, 69.4, 60.2, 44.1, 40.7, 34.6, 33.4; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 260.1263, found 260.1262.

6-(benzylamino)hexane-1,3-diol (**42**)

TBAF (0.20 M in THF, 100 μL , 0.0200 mmol, 10 mol%) and H_2O (6.0 M in THF, 100 μL , 0.600 mmol, 3.0 equiv) were added to a solution of **24** (89.0 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1.8 mL, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 2 h under reflux, cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a short pad of amino silica gel (800 mg) eluting with EtOAc (20 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give **42** (40.7 mg, 0.182 mmol, 91% yield) as a colorless oil.

Data for **42**: colorless oil; R_f 0.24 (5/1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$); IR (neat) $\nu = 3343, 2931, 1496, 1454, 1058, 744 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.23 (m, 5H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.23 (brs, 2H), 2.85 (ddd, $J = 12.0, 6.0, 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.60 (ddd, $J = 12.0, 9.2, 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 1.87-1.48 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.4, 128.6, 128.4, 127.5, 72.4, 62.2, 53.6, 49.2, 38.4, 37.7, 27.3; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 224.1651, found 224.1641.

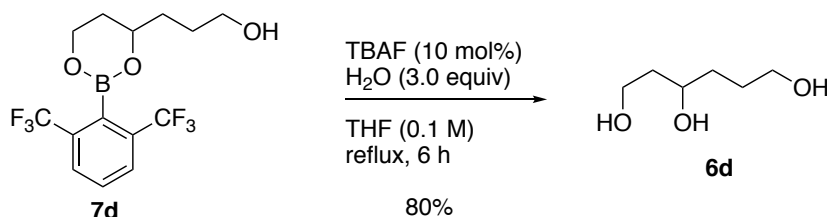
Hept-6-ene-1,3-diol (**6b**)



TBAF (0.20 M in THF, 100 μL , 0.0200 mmol, 10 mol%) and H_2O (6.0 M in THF, 100 μL , 0.600 mmol, 3.0 equiv) were added to a solution of **7b** (70.4 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1.8 mL, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 2 h under reflux, cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a short pad of amino silica (800 mg) eluting with EtOAc (20 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give **6b** (27.4 mg, 0.200 mmol, 99% yield) as a colorless oil.

Data for **6b**: colorless oil; R_f 0.15 (2/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) $\nu = 3343, 2937, 1058 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (ddt, $J = 17.2, 10.0, 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.06 (dq, $J = 17.2, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.99 (ddd, $J = 10.0, 3.2, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.93-3.81 (m, 3H), 2.26-2.10 (m, 2H), 1.96 (br, 2H), 1.76-1.53 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.3, 144.9, 71.4, 61.4, 38.2, 36.7, 29.8; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 131.1072, found 131.1080.

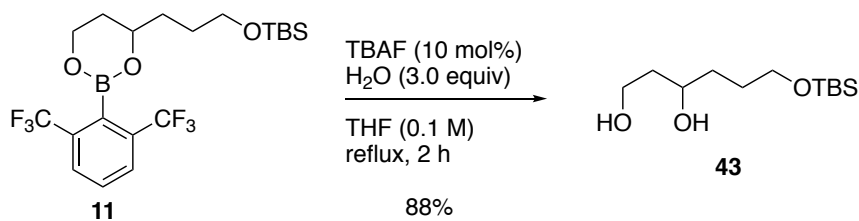
Hexane-1,3,6-triol (**6d**)



TBAF (0.20 M in THF, 100 μL , 0.0200 mmol, 10 mol%) and H_2O (6.0 M in THF, 100 μL , 0.600 mmol, 3.0 equiv) were added to a solution of **7d** (71.2 mg, 0.200 mmol,

1.0 equiv) in dry THF (1.8 mL, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 6 h under reflux, cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a short pad of amino silica gel (800 mg) eluting with MeOH (20 mL). Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂/MeOH = 9:1) to give **6d** (21.4 mg, 0.159 mmol, 80% yield) as a colorless oil.

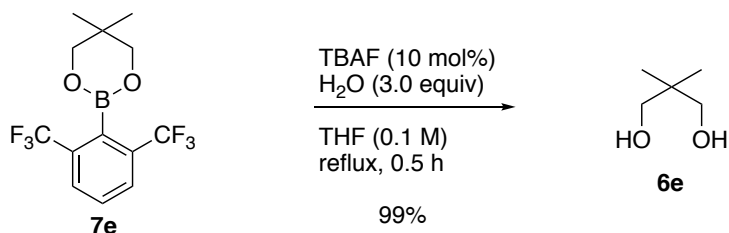
Data for **6d**: colorless oil; R_f 0.24 (10/1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$); IR (neat) $\nu = 3343, 2942, 1052 \text{ cm}^{-1}$; ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.76-3.68 (m, 3H), 3.57 (t, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 2H), 1.75-1.42 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 69.8, 63.0, 60.3, 40.8, 35.1, 29.8; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 157.0841, found 157.0843.

6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hexane-1,3-diol (**43**)

TBAF (0.20 M in THF, 100 μ L, 0.0200 mmol, 10 mol%) and H₂O (6.0 M in THF, 100 μ L, 0.600 mmol, 3.0 equiv) were added to a solution of **11** (94.1 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1.8 mL, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 2 h under reflux, cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a short pad of amino silica gel (800 mg) eluting with EtOAc (20 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give **43** (43.6 mg, 0.175 mmol, 88% yield) as a colorless oil.

Data for **43**: colorless oil; R_f 0.24 (2/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) ν = 3359, 2930, 2858, 1255, 1096, 1006, 836 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.90-3.79 (m, 3H), 3.73-3.62 (m, 2H), 2.74 (brs, 2H), 1.74-1.54 (m, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 72.3, 63.6, 62.0, 38.4, 35.6, 29.2, 25.9, 18.3, -5.44, -5.46; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 271.1705, found 271.1702.

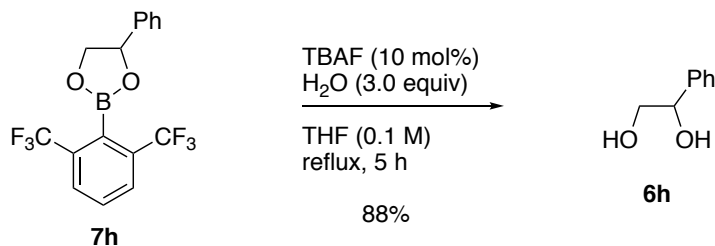
2,2-Dimethylpropane-1,3-diol (**6e**)



TBAF (0.20 M in THF, 100 μL , 0.0200 mmol, 10 mol%) and H_2O (6.0 M in THF, 100 μL , 0.600 mmol, 3.0 equiv) were added to a solution of **7e** (65.2 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1.8 mL, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 0.5 h under reflux, cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a short pad of amino silica gel (800 mg) eluting with EtOAc (20 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give **6e** (24.5 mg, 0.200 mmol, 99% yield) as a white solid.

Data for **6e**: white solid; R_f 0.37 (1/2 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) $\nu = 3371, 2959, 2926, 2873, 1652, 1471, 1261 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.49 (s, 4H), 2.53 (s, 2H), 0.90 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 71.6, 36.4, 21.3; HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 104.0837, found 104.0835.

1-Phenylethane-1,2-diol (**6h**)

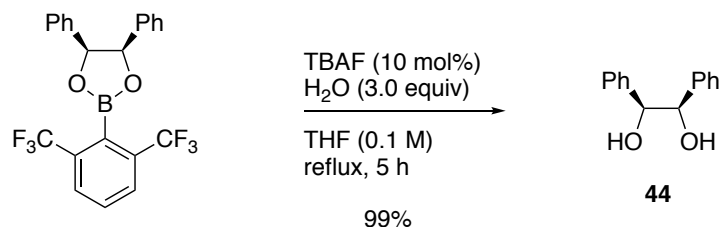


TBAF (0.20 M in THF, 100 μL , 0.0200 mmol, 10 mol%) and H_2O (6.0 M in THF, 100 μL , 0.600 mmol, 3.0 equiv) were added to a solution of **7h** (72.0 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1.8 mL, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 5 h under reflux, cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a short pad of amino silica gel (800 mg) eluting with EtOAc (20 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give **6h** (24.2 mg, 0.175 mmol, 88% yield) as a white solid.

Data for **6h**: white solid; R_f 0.47 (2/3 *n*-hexane/EtOAc); IR (KBr) $\nu = 3204, 2963, 2931, 1448, 1262, 1101, 1054 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.29 (m, 5H), 4.83

(dd, $J = 8.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.78 (dd, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 11.2, 8.4$ Hz, 1H), 2.03 (brs, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.4, 128.5, 128.0, 126.0, 74.7, 68.0; HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 138.0681, found 138.0681.

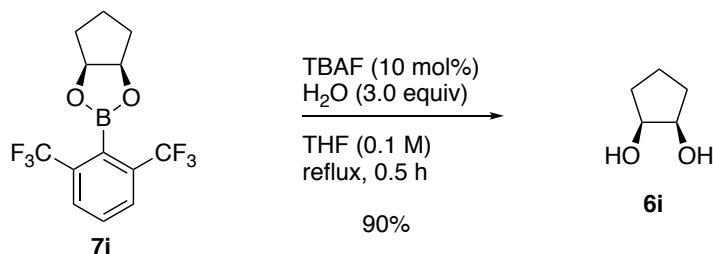
(1*R*,2*S*)-1,2-Diphenylethane-1,2-diol (**44**)



TBAF (0.20 M in THF, 100 μL , 0.0200 mmol, 10 mol%) and H_2O (6.0 M in THF, 100 μL , 0.600 mmol, 3.0 equiv) were added to a solution of boronic ester (88.2 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1.8 mL, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 5 h under reflux, cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a short pad of amino silica gel (800 mg) eluting with EtOAc (20 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give **44** (43.9 mg, 0.200 mmol, 99% yield) as a white solid.

Data for **44**: white solid; R_f 0.27 (3/1 *n*-hexane/EtOAc); IR (KBr) $\nu = 3375, 3312, 2899, 1451, 1279, 1034$ cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.24 (m, 10H), 4.84 (s, 2H), 2.18 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 139.7, 128.2, 128.1, 127.1, 78.0; HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 214.0994, found 214.0999.

(1*R*,2*S*)-Cyclopentane-1,2-diol (**6i**)

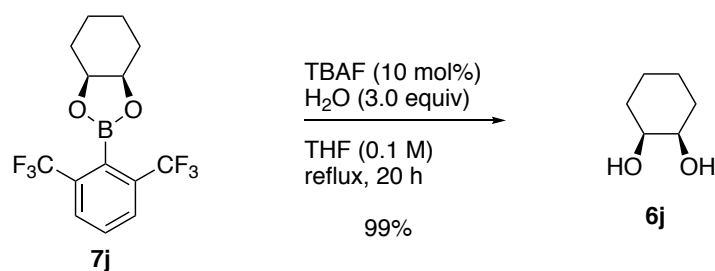


TBAF (0.20 M in THF, 100 μL , 0.0200 mmol, 10 mol%) and H_2O (6.0 M in THF, 100 μL , 0.600 mmol, 3.0 equiv) were added to a solution of **7i** (64.8 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1.8 mL, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 0.5 h under reflux, cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a short pad of amino silica gel (800 mg) eluting with EtOAc (20 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give **6i** (18.3 mg, 0.179 mmol, 90% yield) as a

colorless oil.

Data for **6i**: colorless oil; R_f 0.38 (1/3 *n*-hexane/EtOAc); IR (neat) ν = 3390, 2962, 2925, 1344, 1298, 1261, 1200, 1092 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.06-4.02 (m, 2H), 2.27 (s, 2H), 1.91-1.79 (m, 3H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 73.9, 31.1, 19.8; HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 102.0681, found 102.0672.

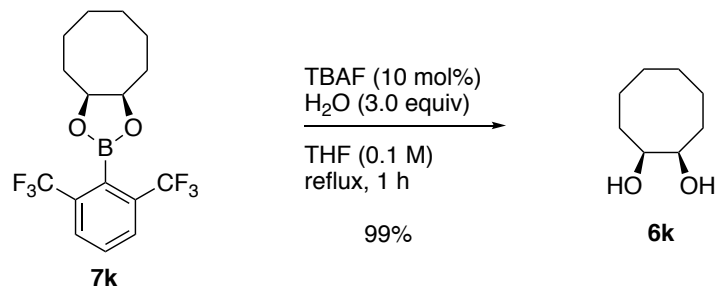
(1*R*,2*S*)-Cyclohexane-1,2-diol (**6j**)



TBAF (0.20 M in THF, 100 μL , 0.0200 mmol, 10 mol%) and H_2O (6.0 M in THF, 100 μL , 0.600 mmol, 3.0 equiv) were added to a solution of **7j** (67.6 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1.8 mL, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 20 h under reflux, cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a short pad of amino silica gel (800 mg) eluting with EtOAc (20 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give **6j** (24.3 mg, 0.200 mmol, 99% yield) as a white solid.

Data for **6j**: colorless oil; R_f 0.46 (1/3 *n*-hexane/EtOAc); IR (KBr) ν = 3399, 3267, 2931, 2865, 1350, 1260, 1116, 1076 cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.78-3.76 (m, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 4H), 1.35-1.25 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 70.6, 29.9, 21.4; HRMS (EI) m/z Calcd for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 116.1587, found 116.0832.

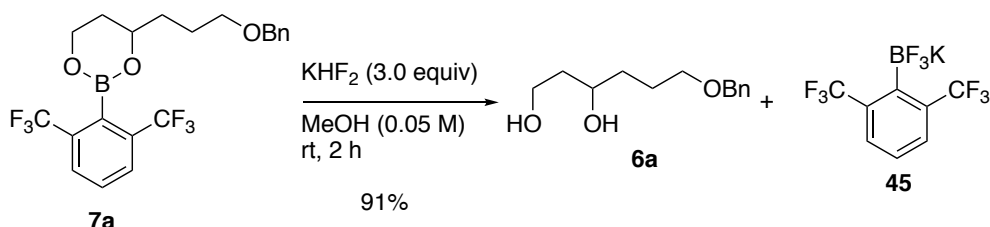
(1*R*,2*S*)-Cyclooctane-1,2-diol (**6k**)



TBAF (0.20 M in THF, 100 μ L, 0.0200 mmol, 10 mol%) and H₂O (6.0 M in THF, 100 μ L, 0.600 mmol, 3.0 equiv) were added to a solution of **7k** (73.2 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (1.8 mL, total 0.10 M) at room temperature. After stirring for 1 h under reflux, cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a short pad of amino silica gel (800 mg) eluting with EtOAc (20 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give **6k** (28.9 mg, 0.200 mmol, 99% yield) as a colorless solid.

Data for **6k**: colorless solid; *R_f* 0.49 (1/2 *n*-hexane/EtOAc); IR (KBr) ν = 3388, 3277, 2925, 2855, 1459, 1260, 1099 cm^{-1} ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.90 (brd, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.97-1.86 (m, 4H), 1.69-1.64 (m, 4H), 1.56-1.48 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 73.1, 30.1, 26.2, 23.7; HRMS (EI) *m/z* Calcd for C₈H₁₆O₂ [*M*]⁺ 144.1150, found 144.1148.

6-(Benzyloxy)hexane-1,3-diol (**6a**) and
(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)trifluoro- λ^4 -borane, potassium salt (**45**)

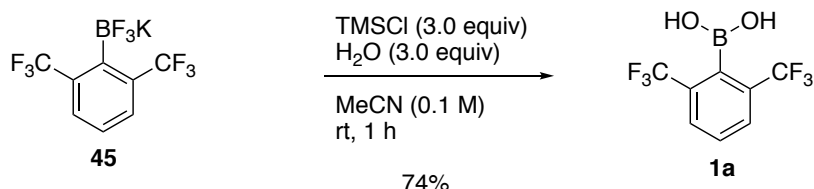


To a stirred solution of **7a** (22.3 mg, 0.0500 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (1.0 mL, 0.050 M) at room temperature was added a aqueous solution of potassium bifluoride (4.5 M in H₂O, 33.3 μ L, 0.150 mmol, 3.0 equiv). After stirring for 2 h, MeOH in the reaction mixture was removed under reduced pressure. The resulting mixture was filtrated and rinsed with CH₂Cl₂ (20 mL). Trifluoroborate **45** (18.3 mg, 0.0500 mmol, quant) was obtained as a white solid after drying. Concentration of the filtrate under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (EtOAc) to give **6a** (10.2 mg, 0.0460 mmol, 91% yield) as a colorless oil.

Data for **45**: white solid; *R_f* 0.60 (4/1 CHCl₃/MeOH); IR (neat) ν = 3367, 1293, 1120 cm^{-1} ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 136.6 (q, ²*J*_{C-F} = 30.7 Hz), 129.8 (q, ³*J*_{C-F} = 5.6 Hz), 127.4, 126.6 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.5 Hz); ¹⁹F-NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -56.3 (q, *J* = 23.8 Hz,

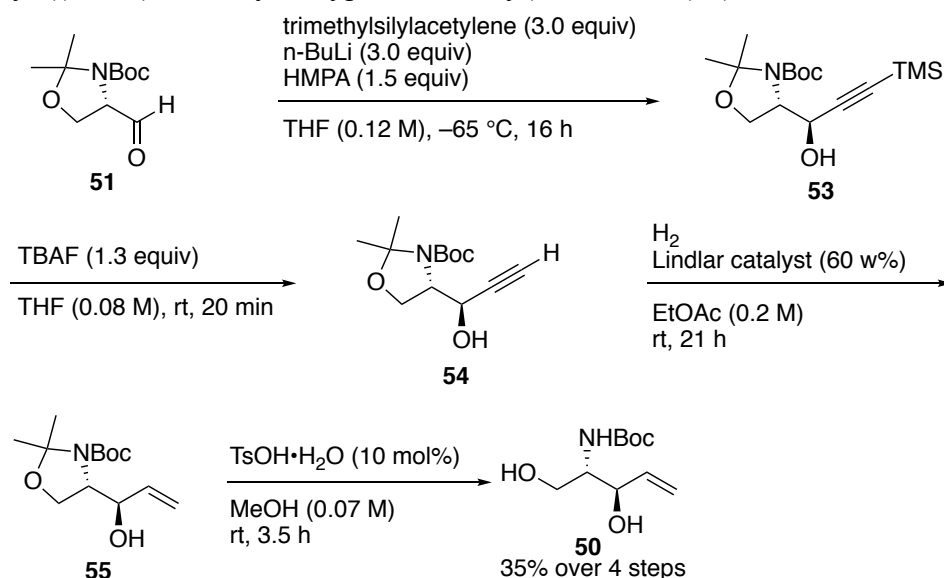
6F), -134.3 (m, 3F); HRMS (FAB) m/z Calcd for $C_8H_3^{11}BF_9$ $[M-K]^+$ 281.0184, found 281.0188.

2,6-Bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (**1a**)



To a stirred solution of **45** (16.0 mg, 0.0500 mmol) in MeCN (0.50 mL, 0.10 M) at room temperature were added trimethylsilylchloride (18.5 μ L, 0.150 mmol, 3.0 equiv) and H₂O (2.70 μ L, 0.150 mmol, 3.0 equiv). After stirring for 1 h, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO₃ solution (0.5 mL). The resulting mixture was extracted with EtOAc (2 x 2 mL). The combined organic layer was washed with brine (3.0 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silicagel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1) to give **1a** (9.50 mg, 0.0368 mmol, 74% yield) as a white solid.

tert-butyl ((2*S*,3*R*)-1,3-dihydroxypent-4-en-2-yl)carbamate (**50**)



A solution of *n*-BuLi in *n*-hexane (1.6 M in *n*-hexane, 46.6 mL, 73.2 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise to a stirred solution of trimethylsilylacetylene (10.0 mL, 73.2 mmol, 3.0 equiv) in THF (162 mL) at -78 °C. The mixture was stirred for 1 h at -78 °C and HMPA (6.4 mL, 36.6 mmol, 1.5 equiv) and a solution of **51** (5.59 g, 24.4 mmol) in THF (41 mL, total 0.12 M) were added successively. After the mixture was

stirred at $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 16 h, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NH_4Cl solution (50 mL). The resulting mixture was extracted with Et_2O (2 x 50 mL). The combined organic layer was washed with brine (50 mL), and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product **53** (8.35 g), which was used without further purification to the next step.

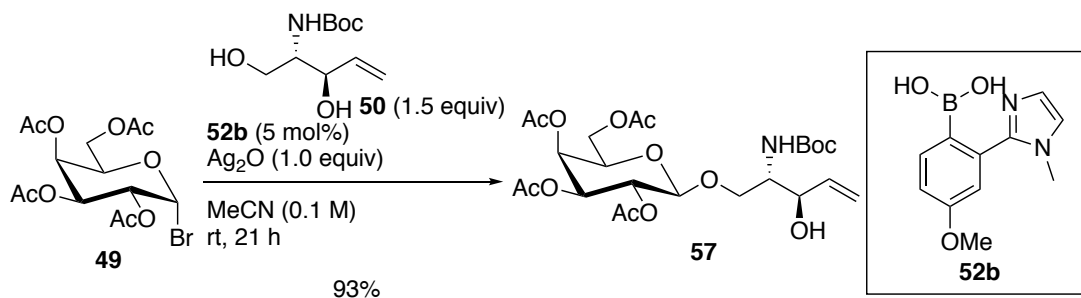
TBAF (1 M in THF, 31.7 mL, 31.7 mmol, 1.3 equiv) was added to a stirred solution of **53** (8.35 g) in THF (305 mL, 0.080 M) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring at room temperature for 20 min, the reaction was quenched by adding 1 M HCl (100 mL). The resulting mixture was extracted with Et_2O (2 x 100 mL). The combined organic layer was washed with brine (200 mL), and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product **54** (6.48 g), which was used without further purification to the next step.

A mixture of Lindler catalyst (3.89 g, 60 wt%) and **54** (6.48 g) in EtOAc (122 mL, 0.20 M) was stirred at room temperature for 21 h under a H_2 atmosphere (balloon). The reaction mixture was filtrated through Celite[®] pad and rinsed with EtOAc (100 mL). Concentration under reduced pressure furnished the crude product **55** (5.97 g), which was used without further purification to the next step.

p-Toluenesulfonic acid monohydrate (464 mg, 2.44 mmol, 10 mol%) was added to a stirred solution of **55** (5.97 g) in MeOH (122 mL, 0.20 M) at room temperature. After stirring at room temperature for 3.5 h, the reaction was quenched by adding saturated aqueous NaHCO_3 (100 mL). The resulting mixture was concentrated under reduced pressure and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined organic layer was washed with brine (200 mL), and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give **50** (1.64 g, 7.55 mmol, 35% yield over 4 steps) as a colorless oil.

Data for **50**: colorless oil; R_f 0.25 (1/1 hexane/EtOAc); optical rotation $[\alpha]_D^{24} +8.9$ (c 1.00, CHCl_3); IR (neat) $\nu = 3385, 2979, 1692, 1514, 1455, 1367, 1252, 1173, 1055, 927\text{ cm}^{-1}$; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.94 (ddd, $J = 17.2, 10.6, 5.4\text{ Hz}$, 1H), 5.40 (dt, $J = 17.2, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 5.33 (brs, 1H), 5.27 (dt, $J = 10.6, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.94 (dd, $J = 11.3, 3.7\text{ Hz}$, 1H), 3.72 (dd, $J = 11.3, 3.6\text{ Hz}$, 1H), 3.65 (brs, 1H), 2.14 (brs, 2H), 1.46 (s, 9H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 156.3, 137.4, 116.4, 79.8, 74.3, 62.2, 55.1, 28.3; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 240.1212, found 240.1205.

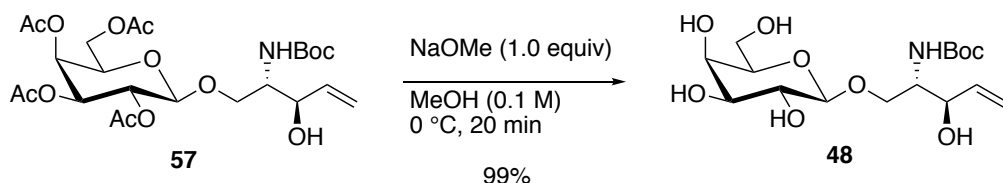
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-2-(Acetoxymethyl)-6-(((2*S*,3*R*)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxypent-4-en-1-yl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triyl triacetate (**57**)



Ag₂O (46.4 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) and catalyst **52b** (2.32 mg, 0.00100 mmol, 5 mol%) were added to a stirred solution of galactopyranosyl bromide **49** (82.0 mg, 0.200 mmol) and **50** (65.1 mg, 0.300 mmol, 1.5 equiv) in MeCN (2.0 mL, 0.10 M) at room temperature. After stirring at room temperature for 21 h, the reaction mixture was filtrated through Celite[®] pad and rinsed with EtOAc (20 mL). Concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give **57** (102 mg, 0.187 mmol, 93%) as an amorphous material.

Data for **57**: amorphous material; *R_f* 0.28 (1/1 hexane/EtOAc); optical rotation [α]_D²⁵ -0.9 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) ν = 3393, 2920, 2851, 1753, 1510, 1370, 1227, 1173, 1058, 758 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.83 (ddd, *J* = 17.2, 10.8, 6.0 Hz, 1H), 5.33-5.27 (m, 2H), 5.17 (dt, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 10.4, 7.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.16-4.03 (m, 5H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 170.2, 170.1, 170.0, 169.7, 137.2, 116.7, 101.7, 79.7, 73.4, 70.9, 70.6, 69.3, 68.8, 66.9, 61.2, 53.9, 28.3, 20.7, 20.6, 20.5, 14.1; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₂₄H₃₇NO₁₃Na [*M*+Na]⁺ 570.2163, found 570.2165.

tert-Butyl ((2*S*,3*R*)-3-hydroxy-1-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)pent-4-en-2-yl)carbamate (**48**)

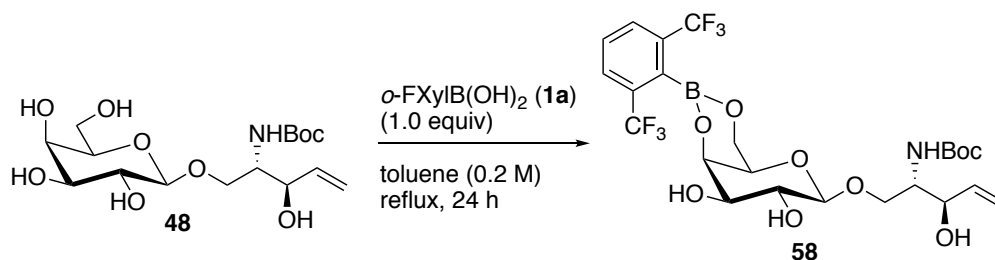


NaOMe (1 M in MeOH, 0.128 mL, 0.128 mmol, 1.0 equiv) was added to a stirred

solution of **57** (70 mg, 0.128 mmol) in MeOH (1.2 mL, total 0.10 M) at 0 °C. After stirring for 20 min, the reaction was quenched by adding resin (H⁺ form). The resulting mixture was filtrated and rinsed with MeOH (20 mL). Concentration under reduced pressure furnished the crude product **48** (48.4 mg, 99%) as an amorphous material.

Data for **48**: amorphous material; *R_f* 0.28 (8/1 CH₂Cl₂/MeOH); optical rotation [α]_D²⁴ +10.7 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) ν = 3374, 2979, 2932, 1692, 1530, 1367, 1254, 1169, 1065, 758 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.90 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 6.8 Hz, 1H), 5.28 (dt, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.16-5.13 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.16-4.11 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 3.56-3.46 (m, 3H), 1.43 (s, 9H); ¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 158.3, 139.7, 116.7, 105.4, 80.2, 76.8, 74.8, 73.5, 72.6, 70.3, 70.1, 62.5, 56.3, 28.8; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₁₆H₂₉NO₉Na [M+Na]⁺ 402.1740, found 402.1756.

tert-Butyl ((2*S*,3*R*)-1-(((4*aR*,6*R*,7*R*,8*R*,8*aR*)-2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-7,8-dihydroxyhexahydropyrano[3,2-*d*][1,3,2]dioxaborinin-6-yl)oxy)-3-hydroxypent-4-en-2-yl)carbamate (**58**)

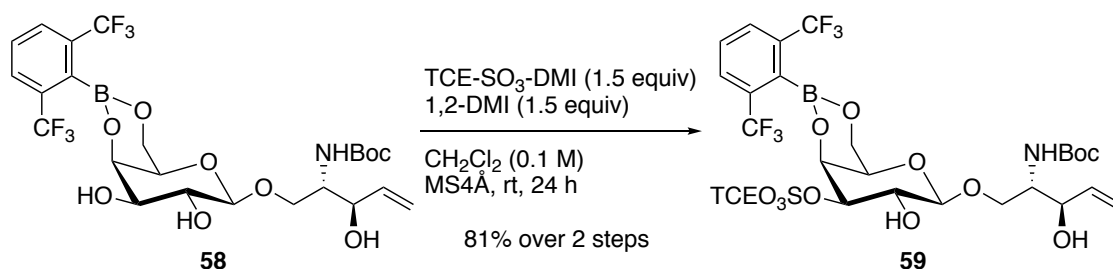


2,6-Bis(trifluoromethyl)phenylboronic acid (**1a**) (51.6 mg, 0.200 mmol, 1.0 equiv) was added to a stirred solution of galactopyranoside **48** (75.8 mg, 0.200 mmol) in toluene (1.0 mL, 0.2 M). After stirring for 24 h under reflux, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the crude product **58**, which was used without further purification to the next step.

Data for **58**: amorphous material; *R_f* 0.42 (1/3 hexane/EtOAc); optical rotation [α]_D²⁶ -5.99 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) ν = 3328, 2924, 2854, 1715, 1634, 1537, 1415, 1299, 1270, 1202, 975 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.93 (dt, *J* = 17.2, 10.8, 5.6 Hz, 1H), 5.44-5.40 (m, 1H), 5.37 (dt, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.23 (dt, *J* = 10.8, 1.6 Hz, 1H), 4.39 (brd, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.30-4.14 (m, 4H), 3.89-3.61 (m, 5H), 2.08 (brs, 3H), 1.43 (s, 9H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.3, 137.1, 133.7 (q, ²*J*_{C-F} = 31.4 Hz), 129.3, 128.6 (q,

$^2J_{C-F} = 4.4$ Hz), 124.1 (q, $^2J_{C-F} = 272.7$ Hz), 116.5, 103.0, 79.8, 73.5, 72.7, 70.7, 70.5, 69.0, 68.4, 65.1, 54.1, 28.3; HRMS (ESI) m/z Calcd for $C_{24}H_{30}^{11}B^{19}F_6NO_9Na$ $[M+Na]^+$ 624.1816, found 624.1804.

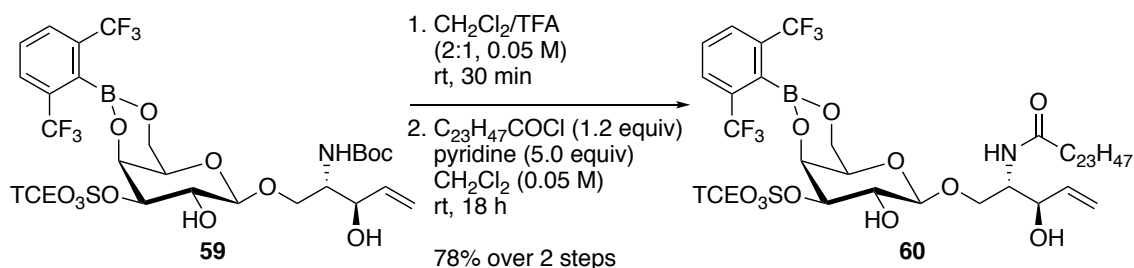
tert-Butyl ((2*S*,3*R*)-1-(((4*aR*,6*R*,7*R*,8*R*,8*aS*)-2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-7-hydroxy-8-(((2,2,2-trichloroethyl)trioxidaneyl)thio)oxy)hexahydropyrano[3,2-*d*][1,3,2]dioxaborinin-6-yl)oxy)-3-hydroxypent-4-en-2-yl)carbamate (**59**)



TCE-SO₃-DMI (141 mg, 0.300 mmol, 1.5 equiv) was added to a stirred mixture of **58** (120 mg, 0.200 mmol), MS4Å (120 mg) and 1,2-dimethylimidazole (1.0 M in DCM solution, 0.30 mL, 0.300 mmol, 1.5 equiv) in CH₂Cl₂ (2.0 mL, 0.1 M) at 0 °C under N₂ atmosphere. After stirring at room temperature for 24 h, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite® rinsing with CH₂Cl₂ (20 mL). The filtrate was washed successively with aqueous 1 M HCl solution (25 mL) and H₂O (25 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (hexane : EtOAc = 1 : 1) to give **59** (129 mg, 0.162 mmol, 81%, 2 steps) as an amorphous material.

Data for **59**: amorphous material; R_f 0.54 (1/1 hexane/EtOAc); optical rotation $[\alpha]_D^{27} +27.1$ (c 1.00, CHCl₃); IR (film) $\nu = 3403, 2919, 2850, 1692, 1415, 1346, 1298, 1202, 1092, 888$ cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.92 (ddd, $J = 17.6, 10.8, 5.6$ Hz, 1H), 5.37 (dt, $J = 17.6, 1.2$ Hz, 1H), 5.30–5.24 (m, 2H), 4.96 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.74–4.71 (m, 2H), 4.66 (dd, $J = 14.0, 1.6$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.35–4.24 (m, 3H), 4.13–4.09 (m, 1H), 3.94–3.87 (m, 3H), 3.83–3.80 (m, 1H), 1.61 (brs, 2H), 1.45 (s, 9H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.6, 136.8, 133.7 (q, $^2J_{C-F} = 31.3$ Hz), 129.4, 128.7 (q, $^3J_{C-F} = 3.8$ Hz), 124.1 (q, $^1J_{C-F} = 272.1$ Hz), 117.0, 103.5, 92.6, 83.8, 80.3, 79.8, 73.6, 69.8, 68.8, 67.7, 67.4, 64.9, 54.0, 28.3; HRMS (ESI) m/z Calcd for $C_{26}H_{31}^{11}BCl_3^{19}F_6NNaO_{12}S$ $[M+Na]^+$ 834.0528, found m/z : 834.0521.

N-((2*S*,3*R*)-1-(((4*aR*,6*R*,7*R*,8*R*,8*aS*)-2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-7-hydroxy-8-(((2,2,2-trichloroethyl)trioxidaneyl)thio)oxy)hexahydropyrano[3,2-*d*][1,3,2]dioxaborinin-6-yl)oxy)-3-hydroxypent-4-en-2-yl)tetracos-2,4,6,8,10,12,14,16,18,20,22-undecaynamide--dihydrogen (1/22) (**60**)



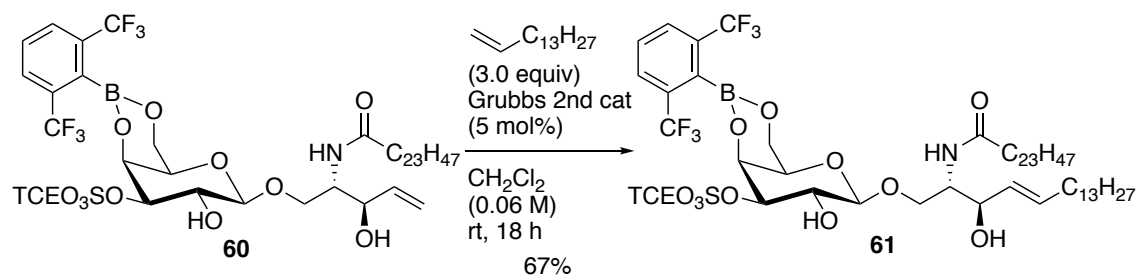
A solution of **59** (406 mg, 0.500 mmol) in CH₂Cl₂ / TFA (10 mL, 2 : 1, 0.05 M) was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL), and washed successively with saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL) and brine (10 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product (356 mg), which was used without further purification to the next step.

Lignoceroyl chloride (232 mg, 0.600 mmol, 1.2 equiv) was added to a stirred solution of crude product (356 mg, 0.500 mmol) and pyridine (201 μ L, 2.50 mmol, 5.0 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL, 0.05 M) at room temperature. After stirring at room temperature for 18 h, the reaction was quenched by adding aqueous 1 M HCl solution (10 mL). The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). The combined organic layer was washed successively with H₂O (20 mL) and brine (25 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (hexane : EtOAc = 1 : 1) to give **60** (415 mg, 0.390 mmol, 78%) as an amorphous material.

Data for **60**: amorphous material; *R*_f 0.60 (1/1 hexane/EtOAc); optical rotation [α]_D²⁷ +22.3 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) ν = 3330, 2920, 2851, 1634, 1540, 1346, 1299, 1202, 1135, 889 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.91 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 5.4 Hz, 1H), 5.39 (dt, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H), 5.28 (dt, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.75–4.74 (m, 1H), 4.72 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 9.9, 3.4 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.31–4.20 (m, 4H), 4.09 (dd, *J* = 10.8, 6.9 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.89 (dd, *J* = 9.9, 7.7 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 10.8, 3.3 Hz, 1H), 2.25–2.22 (m, 2H), 1.67–1.60 (m, 4H), 1.28–1.25 (m, 40H), 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.8, 136.7, 133.7 (q, ²*J*_{C-F} = 31.3 Hz), 129.4, 128.7 (q, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz), 124.1 (q, ¹*J*_{C-F} = 272

Hz), 103.2, 92.6, 84.1, 79.8, 73.3, 69.2, 68.8, 67.6, 67.4, 64.9, 53.1, 36.7, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 29.3, 25.7, 22.7, 14.1; HRMS (ESI) m/z Calcd for $C_{45}H_{69}BCl_3F_6NNaO_{11}S$ $[M+Na]^+$ 1084.3552, found m/z : 1084.3558.

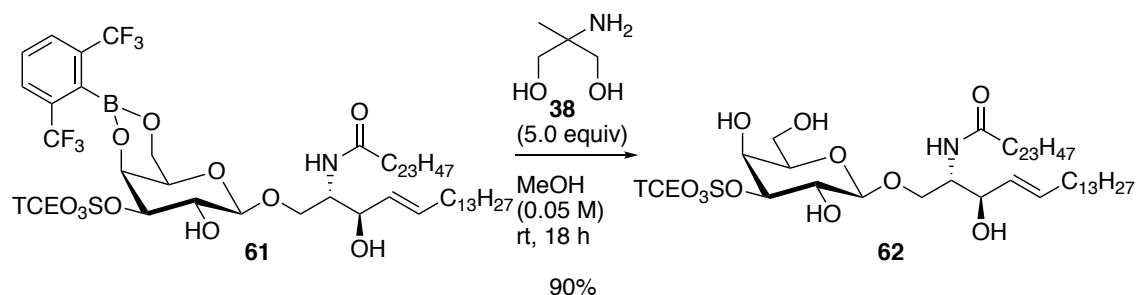
N-((2*S*,3*R*,*E*)-1-(((6*R*,7*S*,8*R*,8*aS*)-2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-7-hydroxy-8-(((2,2-trichloroethyl)trioxidanyl)thio)oxy)hexahydropyrano[3,2-*d*][1,3,2]dioxaborinin-6-yl)oxy)-3-hydroxyoctadec-4-en-2-yl)tetracos-2,4,6,8,10,12,14,16,18,20,22-undecaynamide compound with dihydrogen (1:22) (**61**)



Grubbs 2nd catalyst (1.57 mg, 1.85 μ mol, 5 mol%) was added to a stirred solution of **60** (31.8 mg, 0.03 mmol) and 1-pentadecene (24.4 μ L, 0.090 mmol, 3.0 equiv) in CH_2Cl_2 (1.5 mL, 0.06 M) at room temperature. After stirring at room temperature for 18 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1) to give **61** (24.9 mg, 0.020 mmol, 67% yield) as an amorphous material.

Data for **61**: amorphous material; R_f 0.40 (2/1 hexane/EtOAc); optical rotation $[\alpha]_D^{26} +11.9$ (c 1.00, $CHCl_3$); IR (film) ν = 3346, 2922, 2852, 1634, 1415, 1345, 1298, 1201, 1178, 1136, 1050 cm^{-1} ; 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.81–5.74 (m, 1H), 5.49 (dd, J = 15.2, 6.4 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.75 (brd, J = 2.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.27–4.01 (m, 5H), 3.93–3.82 (m, 3H), 2.24–2.20 (m, 2H), 2.07–2.02 (m, 2H), 1.64–1.61 (m, 4H), 1.28–1.25 (m, 62H), 0.90–0.86 (m, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.6, 134.6, 133.7 (q, $^2J_{C-F}$ = 31.3 Hz), 129.4, 128.7 (q, $^3J_{C-F}$ = 4.4 Hz), 124.1 (q, $^1J_{C-F}$ = 272.8 Hz), 128.1, 103.3, 92.6, 84.1, 79.8, 73.1, 69.4, 68.8, 67.6, 67.4, 64.9, 60.4, 53.4, 36.8, 32.3, 31.9, 29.71, 29.67, 29.6, 29.54, 29.48, 29.33, 29.26, 29.1, 25.7, 22.7, 14.1; HRMS (ESI) m/z Calcd for $C_{58}H_{95}BCl_3F_6NNaO_{11}S$ $[M+Na]^+$ 1266.5586, found m/z : 1266.5586.

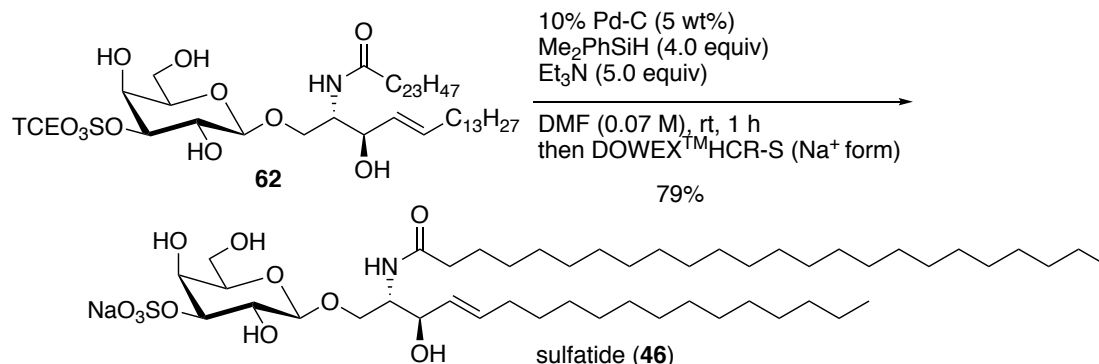
N-((2*S*,3*R*,*E*)-1-(((2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-3,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-4-(((2,2,2-trichloroethyl)trioxidanyl)thio)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3-hydroxyoctadec-4-en-2-yl)te tracos-2,4,6,8,10,12,14,16,18,20,22-undecaynamide compound with dihydrogen (1:22) (**62**)



2-Amino-2-methyl-1,3-propanediol (**38**) (13.1 mg, 0.125 mmol, 5.0 equiv) was added to a stirred solution of **61** (31.2 mg, 0.0250 mmol) in MeOH (0.50 mL, 0.050 M) at room temperature. After stirring at room temperature for 18 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was diluted with EtOAc (5.0 mL), and washed successively with 1 M aqueous HCl solution (5.0 mL) and brine (5.0 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂ : MeOH = 10 : 1) to give **62** (23.1 mg, 0.0225 mmol, 90%) as an amorphous material.

Data for **62**: amorphous material; *R_f* 0.30 (10/1 CH₂Cl₂/MeOH); optical rotation [α]_D²⁶ +2.1 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) ν = 3344, 2923, 2852, 1633, 1574, 1406, 1196, 1096, 724 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.33 (brs, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 5.45 (brd, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.55 (brd, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.40-4.11 (m, 5H), 3.91-3.89 (m, 3H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.28 (brs, 2H), 2.21-2.18 (m, 2H), 2.04-2.03 (m, 2H), 1.59 (brs, 4H), 1.25 (m, 62H), 0.89-0.86 (m, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.6, 134.6, 133.7 (q, ²*J*_{C-F} = 31.3 Hz), 129.4, 128.7 (q, ³*J*_{C-F} = 4.4 Hz), 124.1 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.8 Hz), 128.1, 103.3, 92.6, 84.1, 79.8, 73.1, 69.4, 68.8, 67.6, 67.4, 64.9, 60.4, 53.4, 36.8, 32.3, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 29.3, 29.1, 25.7, 22.7, 14.1; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₅₀H₉₅Cl₃NO₁₁S [M+H]⁺ 1022.5691, found *m/z*: 1022.5716.

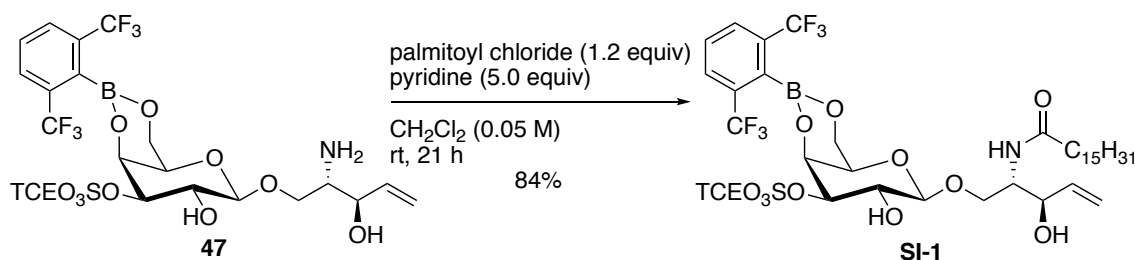
Sulfatide (**46**)



Dimethylphenylsilane (13.9 μ L, 0.113 mmol, 2.0 equiv) was added to a stirred mixture of **62** (23.1 mg, 0.0226 mmol), 10% Pd-C (1.16 mg, 5 wt%) and Et₃N (15.7 μ L, 0.113 mmol, 5.0 equiv) in DMF (0.32 mL, 0.07 M) at room temperature. After stirring at room temperature for 30 minutes, dimethylphenylsilane (13.9 μ L, 0.113 mmol, 2.0 equiv) was added again. After stirring at room temperature for additional 30 min, the reaction mixture was filtered through a Celite[®] pad rinsing with DMF (10 mL). After the filtrate was lyophilized, the resulting residue was dissolved in MeOH/H₂O (3 : 1), and loaded onto a cation exchange resin column (DOWEX™HCR-S Na⁺ form), eluting with MeOH/H₂O (3 : 1). The obtained fractions were lyophilized to give seminolipid sodium salt **46** (16.3 mg, 0.0179 mmol, 79%) as a white solid.

Data for **46**: white solid; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ / CD₃OD = 1 : 1) δ 5.65 (dt, J = 8.0 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 15.2, 7.6 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.25–4.18 (m, 3H), 4.08 (t, J = 8.0, 1H), 3.96–3.92 (m, 1H), 3.81–3.70 (m, 3H), 3.58–3.52 (m, 2H), 2.16–2.12 (m, 2H), 2.01–1.96 (m, 2H), 1.57–1.53 (m, 2H), 1.31–1.24 (m, 62H), 0.87–0.84 (m, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ / CD₃OD = 1 : 1) δ 175.3, 134.8, 130.1, 104.1, 81.0, 75.5, 72.3, 70.2, 69.4, 68.1, 62.0, 54.0, 37.0, 33.0, 32.48, 32.46, 30.28, 30.26, 30.23, 30.20, 30.17, 30.16, 30.13, 30.06, 30.02, 30.0, 29.93, 29.91, 29.88, 29.85, 26.6, 23.20, 23.18, 14.32, 14.31; HRMS (ESI) m/z Calcd for C₄₈H₉₂NNa₂O₁₁S [M+Na]⁺ 936.6186, found m/z : 936.6182.

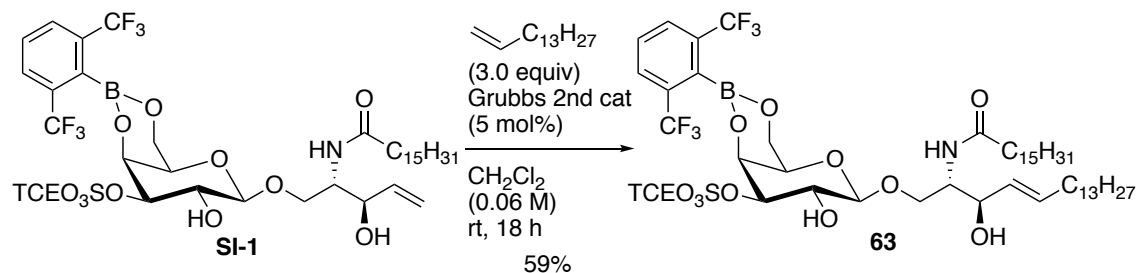
N-((2*S*,3*R*)-1-(((6*R*,7*S*,8*R*,8*aS*)-2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-7-hydroxy-8-(((trichloromethyl)trioxidanyl)thio)oxy)hexahydropyrano[3,2-*d*][1,3,2]dioxaborinin-6-yl)oxy)-3-hydroxypent-4-en-2-yl)palmitamide (**SI-1**)



Palmitoyl chloride (25.4 μL , 0.084 mmol, 1.2 equiv) was added to a stirred solution of **47** (17.8 mg, 0.025 mmol) and pyridine (10.1 μL , 0.125 mmol, 5.0 equiv) in CH_2Cl_2 (0.50 mL, 0.05 M) at room temperature. After stirring at room temperature for 21 h, the reaction was quenched by adding aqueous 1 M HCl solution (1.0 mL). The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). The combined organic layer was washed successively with H_2O (10 mL) and brine (15 mL), and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (hexane : EtOAc = 1 : 1) to give **SI-1** (19.8 mg, 0.021 mmol, 84%) as an amorphous material.

Data for **SI-1**: amorphous material; R_f 0.50 (1/1 hexane/EtOAc); optical rotation $[\alpha]_D^{26} +18.7$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) $\nu = 3327, 2925, 2854, 1634, 1538, 1469, 1346, 1298, 1202, 1050, 889 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.91 (ddd, $J = 17.2, 10.4, 5.2$ Hz, 1H), 5.39 (dt, $J = 17.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.28 (dt, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.75 (brd, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 9.6, 3.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.31–4.21 (m, 4H), 4.09 (dd, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.94 (brs, 1H), 3.89 (dd, $J = 10.0, 7.6$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 10.8, 3.2$ Hz, 1H), 2.25–2.22 (m, 2H), 2.03–1.60 (m, 4H), 1.30–1.25 (m, 24H), 0.88 (t, $J = 10.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 136.7, 133.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.4$ Hz), 129.5, 128.7 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4.9$ Hz), 124.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.1$ Hz), 117.1, 103.3, 92.6, 83.9, 79.8, 73.4, 69.3, 68.8, 67.7, 67.4, 64.9, 53.1, 36.8, 31.9, 29.7, 29.65, 29.63, 29.5, 29.35, 29.31, 29.2, 25.7, 22.7, 14.11, 14.09; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{53}^{11}\text{BCl}_3^{19}\text{F}_6\text{NNaO}_{11}\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 972.2300, found m/z : 972.2291.

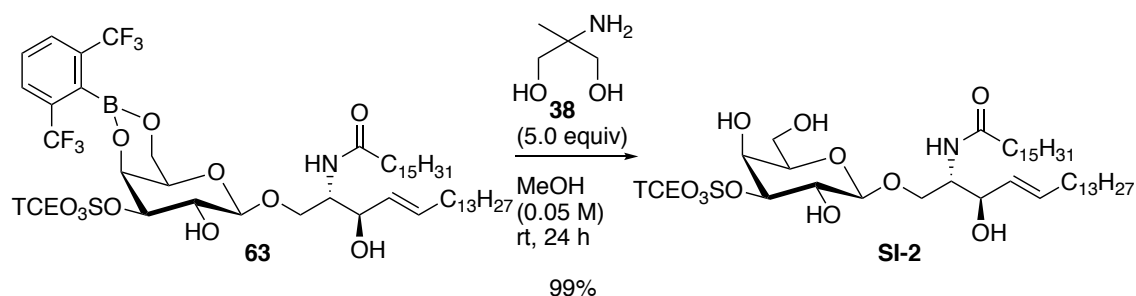
N-((2*S*,3*R*,*E*)-1-(((6*R*,7*S*,8*R*,8*aS*)-2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-7-hydroxy-8-((((trichloromethyl)trioxidanyl)thio)oxy)hexahydropyrano[3,2-*d*][1,3,2]dioxaborinin-6-yl)oxy)-3-hydroxyoctadec-4-en-2-yl)palmitamide (**63**)



Grubbs 2nd catalyst (1.57 mg, 1.85 μmol , 5 mol%) was added to a stirred solution of **SI-1** (35.0 mg, 0.0370 mmol) and 1-pentadecene (30.0 μL , 0.112 mmol, 3.0 equiv) in CH_2Cl_2 (0.2 mL, 0.06 M) at room temperature. After stirring at room temperature for 18 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1) to give **63** (25.1 mg, 0.0220 mmol, 59% yield) as an amorphous material.

Data for **63**: amorphous material; R_f 0.48 (2/1 hexane/EtOAc); optical rotation $[\alpha]_D^{24} +11.1$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) $\nu = 3346, 2922, 2852, 1634, 1415, 1345, 1298, 1201, 1178, 1136, 1050 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.62 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.08 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.82–5.74 (m, 1H), 5.49 (dd, $J = 15.4, 6.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.75 (brs, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.72 (d, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.65 (dd, $J = 9.8, 3.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.40 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.28–4.17 (m, 4H), 4.09 (dd, $J = 10.7, 3.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.93–3.83 (m, 3H), 2.24–2.21 (m, 2H), 2.08–2.03 (m, 2H), 1.63–1.59 (m, 4H), 1.30–1.26 (m, 46H), 0.90–0.86 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.4, 134.7, 133.3 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.4 \text{ Hz}$), 129.5, 128.7 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4.6 \text{ Hz}$), 128.2, 124.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273.0 \text{ Hz}$), 103.4, 92.6, 84.0, 79.8, 73.2, 69.5, 68.8, 67.7, 67.4, 64.9, 53.4, 36.8, 32.3, 31.9, 29.67, 29.65, 29.63, 29.52, 29.49, 29.35, 29.3, 29.1, 25.7, 22.7, 14.1; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{79}^{11}\text{BCl}_3^{19}\text{F}_6\text{NNaO}_{11}\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1154.4334, found m/z : 1154.4342.

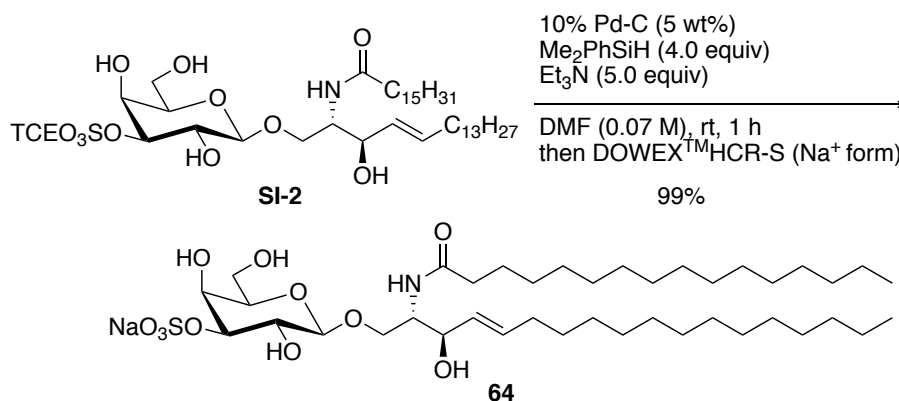
N-((2*S*,3*R*,*E*)-1-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-4-(((2,2,2-trichloroethyl)trioxidaneyl)thio)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3-hydroxyoctadec-4-en-2-yl)palmitamide (**SI-2**)



2-Amino-2-methyl-1,3-propanediol (**38**) (12.0 mg, 0.114 mmol, 5.0 equiv) was added to a stirred solution of **63** (25.1 mg, 0.0220 mmol) in MeOH (0.20 mL, 0.050 M) at room temperature. After stirring at room temperature for 24 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was diluted EtOAc (5.0 mL), and washed successively with 1 M aqueous HCl solution (5.0 mL) and brine (5.0 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give **SI-2** (20.9 mg, 0.0220 mmol, 99% yield) as an amorphous material.

Data for **SI-2**: amorphous material; *R_f* 0.27 (20/1 CHCl₃/MeOH); optical rotation [α]_D²⁴ +14.3 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) ν = 3298, 2924, 2853, 1633, 1406, 1198, 1070, 726 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.20 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.80-5.73 (m, 1H), 5.46 (dd, *J* = 15.4, 6.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 4.41 (brd, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.23-4.02 (m, 3H), 3.93-3.77 (m, 4H), 3.57-3.53 (m, 1H), 2.22-2.17 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.77 (brs, 1H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 48H), 0.90-0.86 (m, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.6, 135.2, 128.1, 104.1, 92.7, 86.1, 78.0, 73.5, 72.6, 69.9, 68.3, 67.8, 62.1, 53.5, 36.9, 32.4, 31.9, 29.7, 29.66, 29.60, 29.56, 29.44, 29.36, 29.2, 25.8, 22.7, 14.1; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₄₂H₇₈Cl₃NNaO₁₁S [M+Na]⁺ 932.4259, found *m/z*: 932.4249.

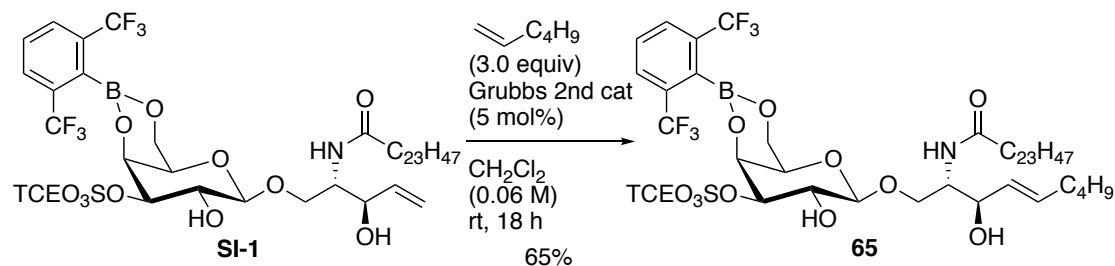
Sulfatide palmitoyl amide analogue (**64**)



Dimethylphenylsilane (12.0 μ L, 0.0780 mmol, 2.0 equiv) was added to a stirred mixture of **SI-2**, 10% Pd-C (0.900 mg, 5 wt%) and Et₃N (13.6 μ L, 0.0976 mmol, 5.0 equiv) in DMF (0.32 mL, 0.07 M) at room temperature. After stirring at room temperature for 30 minutes, dimethylphenylsilane (12.0 μ L, 0.0780 mmol, 2.0 equiv) was added again. After stirring at room temperature for additional 30 min, the reaction mixture was filtered through a Celite[®] pad rinsing with DMF (10 mL). After the filtrate was lyophilized, the resulting residue was dissolved in MeOH/H₂O (3 : 1), and loaded onto a cation exchange resin column (DOWEXTMHCR-S Na⁺ form), eluting with MeOH/H₂O (3 : 1). The obtained fractions were lyophilized to give seminolipid palmitoyl amide analogue sodium salt **64** (18.3 mg, 0.0193 mmol, 99%) as a white solid.

Data for **64**: white solid; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ / CD₃OD = 1 : 1) δ 5.70–5.63 (m, 1H), 5.42 (dd, J = 15.2, 7.6 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.24–4.17 (m, 3H), 4.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.96–3.92 (m, 1H), 3.81–3.70 (m, 3H), 3.58–3.52 (m, 2H), 2.14 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.00–1.98 (m, 2H), 1.57–1.54 (m, 2H), 1.24 (m, 46H), 0.87–0.84 (m, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃ / CD₃OD = 1 : 1) δ 175.4, 130.0, 104.0, 80.9, 78.3, 75.4, 72.3, 70.2, 69.5, 68.0, 61.9, 53.9, 37.0, 32.9, 32.5, 30.24, 30.15, 30.1, 30.0, 29.9, 29.8, 26.6, 23.3, 14.3; HRMS (ESI) m/z Calcd for C₄₀H₇₆NO₁₁S [M-Na]⁺ 778.5139, found m/z : 778.5141.

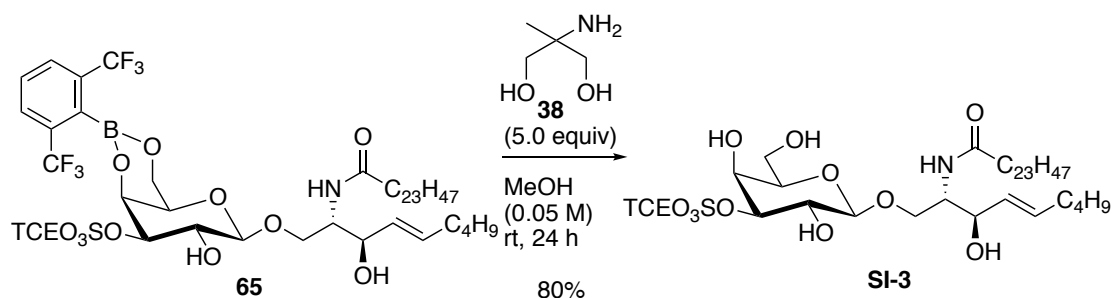
N-((2*S*,3*R*,*E*)-1-(((4*aR*,6*R*,7*R*,8*R*,8*aS*)-2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-7-hydroxy-8-(((2,2,2-trichloroethyl)trioxidaneyl)thio)oxy)hexahydropyrano[3,2-*d*][1,3,2]dioxaborinin-6-yl)oxy)-3-hydroxynon-4-en-2-yl)tetracos-2,4,6,8,10,12,14,16,18,20,22-undecaynamide-dihydrogen (1/22) (**65**)



Grubbs 2nd catalyst (1.20 mg, 1.41 μmol , 5 mol%) was added to a stirred solution of **SI-1** (30.0 mg, 0.0282 mmol) and 1-hexene (10.6 μL , 0.0846 mmol, 3.0 equiv) in CH_2Cl_2 (0.47 mL, 0.06 M) at room temperature. After stirring at room temperature for 18 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 2 : 1) to give **65** (22.0 mg, 0.0197 mmol, 65% yield) as an amorphous material.

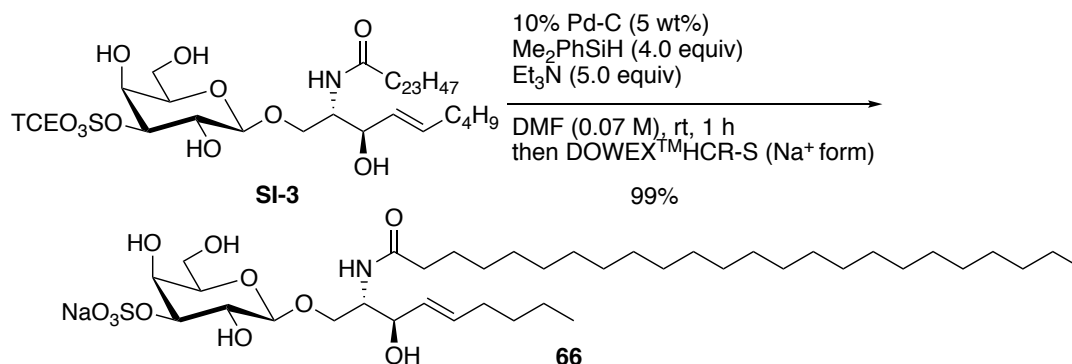
Data for **65**: amorphous material; R_f 0.48 (1/1 hexane/EtOAc); optical rotation $[\alpha]_D^{24} +12.4$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) $\nu = 3374, 2926, 2854, 1687, 1298, 1178, 1049, 888 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.61 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.15 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.81–5.74 (m, 1H), 5.50 (dd, $J = 15.6, 6.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.94 (d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.75 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.72 (d, $J = 11.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.42 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.28–4.17 (m, 4H), 4.09 (dd, $J = 10.8, 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.94–3.82 (m, 3H), 2.67 (brs, 1H), 2.25–2.21 (m, 2H), 2.09–2.04 (m, 2H), 1.75–1.61 (m, 3H), 1.33–1.25 (m, 44H), 0.90–0.86 (m, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.4, 134.7, 133.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 30.4 \text{ Hz}$), 129.5, 128.7 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4.2 \text{ Hz}$), 124.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.1 \text{ Hz}$), 103.4, 92.6, 83.9, 79.8, 77.2, 73.2, 69.5, 68.8, 67.8, 67.4, 64.9, 53.4, 36.9, 31.9, 31.1, 29.71, 29.69, 29.66, 29.6, 29.5, 29.35, 29.33, 29.26, 25.7, 22.7, 22.2, 14.1, 13.9; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{77}^{11}\text{BCl}_3^{19}\text{F}_6\text{NNaO}_{11}\text{S} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 1140.4178, found m/z : 1140.4175.

N-((2*S*,3*R*,*E*)-1-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-4-(((2,2,2-trichloroethyl)trioxidaneyl)thio)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3-hydroxynon-4-en-2-yl) tetracos-2,4,6,8,10,12,14,16,18,20,22-undecaynamide--dihydrogen (1/22) (**SI-3**)



2-amino-2-methyl-1,3-propanediol (**38**) (7.98 mg, 0.0759 mmol, 5.0 equiv) was added to a stirred solution of **65** (17.0 mg, 0.0152 mmol) in MeOH (0.30 mL, 0.050 M) at room temperature. After stirring at room temperature for 24 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was diluted with EtOAc (5.0 mL), and washed successively with 1 M aqueous HCl solution (5.0 mL) and brine (5.0 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give **SI-3** (10.9 mg, 0.0121 mmol, 80% yield) as an amorphous material.

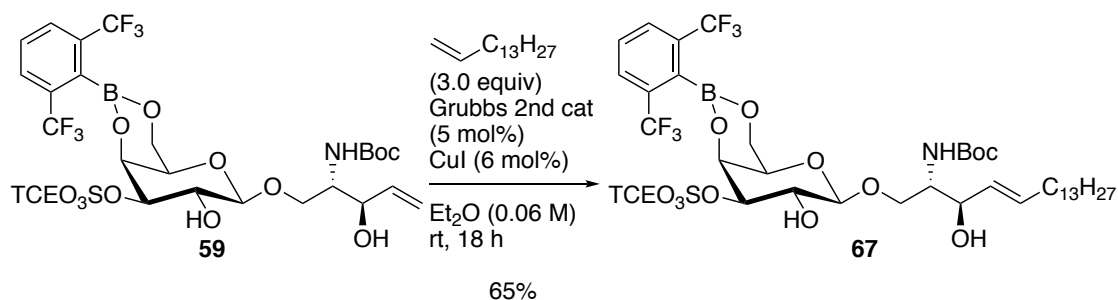
Data for **SI-3**: amorphous material; *R_f* 0.20 (20/1 CH₂Cl₂/MeOH); optical rotation [α]_D²⁴ +12.4 (*c* 1.00, CHCl₃); IR (film) ν = 3253, 2924, 2853, 1633, 1382, 1197, 1069, 962 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.77 (dt, *J* = 15.2, 6.8 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 15.2, 6.8 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 10.0, 3.2 Hz, 1H), 4.42 (brd, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.34 (s, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.24–4.21 (m, 1H), 4.16 (brs, 1H), 4.03 (dd, *J* = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.97–3.87 (m, 3H), 3.80 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.56 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.22–2.19 (m, 2H), 2.09–2.03 (m, 2H), 1.62–1.59 (m, 2H), 1.36–1.25 (m, 44H), 0.92–0.86 (m, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.5, 135.1, 128.2, 104.3, 92.7, 86.1, 80.0, 73.5, 72.9, 70.0, 68.4, 68.0, 62.3, 53.5, 36.9, 31.95, 31.92, 31.2, 29.72, 29.70, 29.68, 29.65, 29.56, 29.40, 29.35, 29.30, 28.7, 25.7, 22.7, 22.2, 14.1, 13.9; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₄₁H₇₆Cl₃NNaO₁₁S [M+Na]⁺ 918.4102, found *m/z*: 918.4100.

Sulfatide short alkylchain analogue (**66**)

Dimethylphenylsilane (3.46 μ L, 0.0222 mmol, 2.0 equiv) was added to a stirred mixture of **SI-3** (10.0 mg, 0.0111 mmol), 10% Pd-C (0.500 mg, 5 wt%) and Et₃N (4.89 μ L, 0.0555 mmol, 5.0 equiv) in DMF (0.16 mL, 0.07 M) at room temperature. After stirring at room temperature for 30 minutes, dimethylphenylsilane (3.46 μ L, 0.0222 mmol, 2.0 equiv) was added again. After stirring at room temperature for additional 30 min, the reaction mixture was filtered through a Celite[®] pad rinsing with DMF (10 mL). After the filtrate was lyophilized, the resulting residue was dissolved in MeOH/H₂O (3 : 1), and loaded onto a cation exchange resin column (DOWEX™HCR-S Na⁺ form), eluting with MeOH/H₂O (3 : 1). The obtained fractions were lyophilized to give seminolipid sodium salt **66** (8.75 mg, 0.0111 mmol, 99%) as a white solid.

Data for **66**: white solid; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃:MeOH = 1:1) δ 5.70-5.62 (m, 1H), 5.42 (dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.24-4.17 (m, 3H), 4.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 3H), 3.60-3.52 (m, 2H), 2.14 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01-1.99 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 44H), 0.88-0.84 (m, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃:MeOH = 1:1) δ 175.4, 134.6, 130.1, 104.1, 80.9, 75.4, 72.4, 70.2, 69.4, 68.0, 61.9, 53.9, 36.9, 32.5, 32.4, 31.9, 31.8, 30.2, 30.14, 30.06, 30.0, 29.91, 29.85, 26.5, 23.2, 22.8, 14.3, 14.1; HRMS (ESI) m/z Calcd for C₃₉H₇₄NO₁₁S [M-Na]⁺ 764.4982, found m/z : 764.4987.

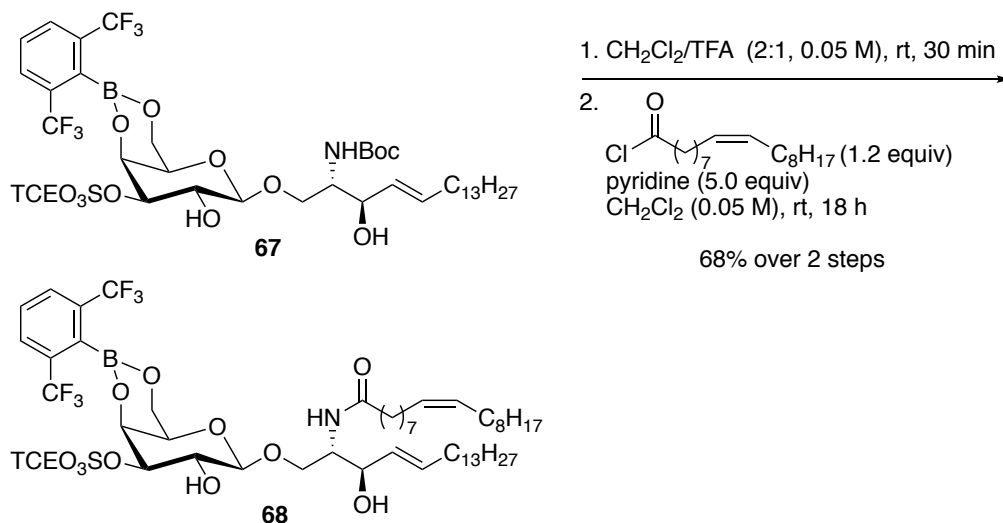
tert-butyl ((2*S*,3*R*,*E*)-1-(((4*aR*,6*R*,7*R*,8*R*,8*aS*)-2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-7-hydroxy-8-((((2,2,2-trichloroethyl)trioxidaneyl)thio)oxy)hexahydropyrano[3,2-*d*][1,3,2]dioxaborinin-6-yl)oxy)-3-hydroxyoctadec-4-en-2-yl)carbamate (**67**)



Grubbs 2nd catalyst (2.12 mg, 2.5 μmol , 5 mol%) and CuI (0.57 mg, 3.00 μmol , 6 mol%) were added to a stirred solution of **59** (40.6 mg, 0.0500 mmol) and 1-pentadecene (40.6 μL , 0.150 mmol, 3.0 equiv) in Et₂O (0.80 mL, 0.06 M) at room temperature. After stirring for 18 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (CH₂Cl₂: EtOAc = 10 : 1) to give **67** (32.5 mg, 0.0327 mmol, 65% yield) as an amorphous material.

Data for **67**: amorphous material; optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +16.7$ (c 1.00, CHCl₃); IR (film) $\nu = 2925, 2854, 1345, 1297, 1201, 1178, 1137 \text{ cm}^{-1}$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.81–5.74 (m, 1H), 5.49 (dd, $J = 15.2, 6.8$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.74–4.72 (m, 2H), 4.65 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.32–4.22 (m, 3H), 4.13–4.09 (m, 1H), 3.93–3.82 (m, 4H), 2.21 (brs, 1H), 2.08–2.02 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.39–1.35 (m, 2H), 1.28–1.24 (m, 20H), 0.88 (t, $J = 10.8$ Hz, 3H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.7, 134.7, 133.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.1$ Hz), 129.4, 128.7 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 128.3, 124.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.2$ Hz), 103.4, 92.6, 84.0, 80.2, 79.8, 73.2, 69.9, 68.8, 67.7, 67.4, 64.9, 54.5, 32.3, 31.9, 29.7, 29.62, 29.59, 29.5, 29.3, 29.2, 29.1, 28.3, 28.2, 22.7, 14.1; HRMS (ESI) m/z Calcd for C₃₉H₅₇¹¹BCl₃¹⁹F₆NNaO₁₂S [M+Na]⁺ 1016.2562, found m/z : 1016.2550.

N-((2*S*,3*R*,*E*)-1-(((4*aR*,6*R*,7*R*,8*R*,8*aS*)-2-(2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl)-7-hydroxy-8-(((2,2,2-trichloroethyl)trioxidane-1-ylthio)oxy)hexahydropyrano[3,2-*d*][1,3,2]dioxaborin-6-yl)oxy)-3-hydroxyoctadec-4-en-2-yl)oleamide (**68**)



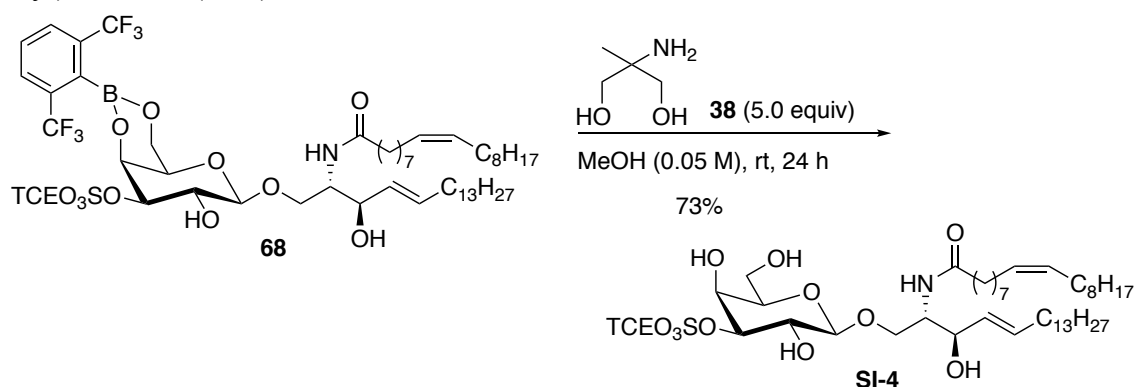
A solution of **67** (27.3 mg, 0.0275 mmol) in CH₂Cl₂/TFA (0.55 mL, 2 : 1, 0.05 M) was stirred for 30 min at room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL), and washed successively with saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL) and brine (10 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product (25.0 mg), which was used without further purification to the next step.

Oleoyl chloride (10.9 μ L, 0.0330 mmol, 1.2 equiv) was added to a stirred solution of crude product (25.0 mg) and pyridine (11.1 μ L, 0.138 mmol, 5.0 equiv) in CH₂Cl₂ (0.60 mL, 0.05 M) at room temperature. After stirring at room temperature for 18 h, the reaction was quenched by adding aqueous 1 M HCl solution (5.0 mL). The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). The combined organic layer was washed successively with H₂O (10 mL) and brine (10 mL), and dried over Na₂SO₄. Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (hexane : EtOAc = 2 : 1) to give **68** (21.8 mg, 0.0188 mmol, 68%, 2 steps) as an amorphous material.

Data for **68**: amorphous material; optical rotation $[\alpha]_D^{24} +4.33$ (c 1.00, CHCl₃); IR (film) $\nu = 3328, 2925, 2854, 1633, 1537, 1298, 1201, 888$ cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.77 (dt, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 5.49 (ddt, $J = 15.2, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.34 (dt, $J = 5.6, 3.6$ Hz, 2H), 4.94 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.75 (brd, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 10.8$ Hz,

1H), 4.65 (dd, $J = 9.6, 3.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.22–4.17 (m, 2H), 4.08 (dd, $J = 10.4, 6.4$ Hz, 1H), 3.93–3.92 (m, 1H), 3.91–3.83 (m, 2H), 2.25–2.21 (m, 2H), 2.08–1.98 (m, 6H), 1.63–1.61 (m, 4H), 1.29–1.25 (m, 42H), 0.90–0.86 (m, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.4, 134.8, 133.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.2$ Hz), 130.0, 129.7, 128.7 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 128.2, 124.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271.8$ Hz), 103.4, 92.6, 83.9, 79.8, 73.2, 69.5, 68.8, 67.7, 67.4, 64.9, 53.4, 36.8, 32.3, 31.91, 31.88, 29.8, 29.73, 29.68, 29.64, 29.63, 29.51, 29.48, 29.34, 29.31, 29.30, 29.24, 29.21, 29.16, 29.1, 27.21, 27.17, 25.7, 22.7, 14.1; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{81}^{11}\text{BCl}_3^{19}\text{F}_6\text{NNaO}_{11}\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1180.4491, found m/z : 1180.4488.

N-((2*S*,3*R*,*E*)-1-(((2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-4-(((2,2,2-trichloroethyl)trioxidanylthio)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)-3-hydroxyoctadec-4-en-2-yl)oleamide (**SI-4**)

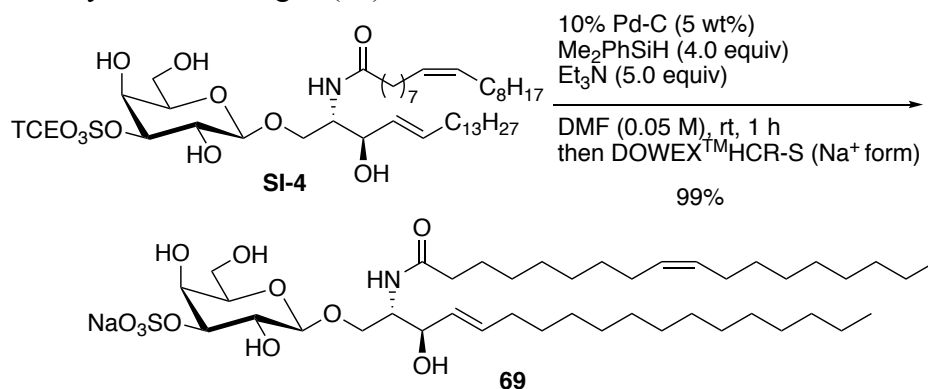


2-Amino-2-methyl-1,3-propanediol (**38**) (13.4 mg, 0.127 mmol, 5.0 equiv) was added to a stirred solution of **68** (29.5 mg, 0.0254 mmol) in MeOH (0.51 mL, 0.050 M) at room temperature. After stirring at room temperature for 24 h, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was diluted with EtOAc (5.0 mL), and washed successively with 1 M aqueous HCl solution (5.0 mL) and brine (5.0 mL), and dried over Na_2SO_4 . Filtration and concentration under reduced pressure furnished the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane : EtOAc = 1 : 1) to give **SI-4** (17.3 mg, 0.0185 mmol, 73% yield) as an amorphous material.

Data for **SI-4**: amorphous material; optical rotation $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +18.1$ (c 1.00, CHCl_3); IR (film) $\nu = 3390, 2925, 2853, 1627, 1410, 1200, 1017, 891$ cm^{-1} ; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.80–5.73 (m, 1H), 5.46 (dd, $J = 15.2, 6.4$ Hz, 1H), 5.36–5.32 (m, 2H), 5.01 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.54 (brd, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.41 (brs, 1H), 4.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.22–3.76 (m, 7H), 3.56 (m, 1H),

2.22–2.18 (m, 2H), 2.05–1.98 (m, 8H), 1.60 (m, 4H), 1.30–1.26 (m, 42H), 0.90–0.86 (m, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 135.2, 130.0, 129.7, 128.0, 104.2, 92.7, 86.1, 80.0, 73.5, 72.7, 70.0, 68.3, 67.9, 62.2, 53.3, 36.9, 32.4, 31.9, 29.8, 29.71, 29.68, 29.66, 29.54, 29.52, 29.4, 29.32, 29.30, 29.26, 29.21, 29.19, 27.23, 27.19, 25.8, 22.7, 14.1; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{44}\text{H}_{80}\text{Cl}_3\text{NNaO}_{11}\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 958.4415, found m/z : 958.4391.

Sulfatide oleoyl amide analogue (**69**)



Dimethylphenylsilane (5.98 μL , 0.0384 mmol, 2.0 equiv) was added to a stirred mixture of **SI-4** (18.0 mg, 0.0192 mmol), 10% Pd-C (0.90 mg, 5 wt%) and Et_3N (5.26 μL , 0.0960 mmol, 5.0 equiv) in DMF (0.38 mL, 0.05 M) at room temperature. After stirring at room temperature for 30 minutes, dimethylphenylsilane (5.98 μL , 0.0384 mmol, 2.0 equiv) was added again. After stirring at room temperature for additional 30 min, the reaction mixture was filtered through a Celite[®] pad rinsing with DMF (10 mL). After the filtrate was lyophilized, the resulting residue was dissolved in MeOH/ H_2O (3 : 1), and loaded onto a cation exchange resin column (DOWEXTMHCR-S Na^+ form), eluting with MeOH/ H_2O (3 : 1). The obtained fractions were lyophilized to give seminolipid sodium salt **69** (18.3 mg, 0.0192 mmol, 99%) as a white solid.

Data for **69**: white solid; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 :MeOH = 1:1) δ 5.71–5.64 (m, 1H), 5.43 (dd, J = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 5.33–5.31 (m, 2H), 4.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27–4.20 (m, 3H), 4.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97–3.70 (m, 3H), 3.60–3.54 (m, 2H), 2.18–2.14 (m, 2H), 2.03–1.98 (m, 6H), 1.59–1.57 (m, 2H), 1.31–1.27 (m, 42H), 0.89–0.86 (m, 6H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 :MeOH = 1:1) δ 175.6, 134.9, 130.8, 130.6, 130.5, 104.6, 103.5, 81.4, 76.1, 76.0, 72.6, 70.6, 69.9, 69.7, 68.3, 62.2, 54.4, 37.2, 33.2, 32.8, 30.64, 30.58, 30.54, 30.51, 30.50, 30.47, 30.34, 30.26, 30.22, 30.16, 30.14, 30.10, 30.0, 28.0, 27.9, 26.9, 23.5, 14.4; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{78}\text{NO}_{11}\text{S}$ $[\text{M}-\text{Na}]^-$ 804.5296, found m/z : 804.5279.

参考文献

- (1) Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th ed.; John Wiley & Sun, Inc.: Hoboken, New Jersey, 2014.
- (2) Frankland, E.; Duppa, B. F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *115*, 319–322.
- (3) Hall, D. G. *Boronic Acids*, 2nd Completely Revised Edition; Wiley-VCH: Weinheim, 2011.
- (4) Kuivila, H. G.; Keough, A. H.; Soboczenski, E. J. *J. Org. Chem.* **1954**, *8*, 780–783.
- (5) Roy, C. D.; Brown, H. C. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 784–790.
- (6) Bernardini, R.; Oliva, A.; Paganelli, A.; Menta, E.; Grugni, M.; Munari, S. D.; Goldoni, L. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 750–751.
- (7) Akgun, B.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3909–3913.
- (8) Ferrier, R. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1978**, *35*, 31–80.
- (9) (a) Duggan, P. J.; Tyndall, E. M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **2002**, 1325–1339; (b) McClary, C. A.; Taylor, M. S. *Carbohydr. Res.* **2013**, *381*, 112–122.
- (10) Ferrier, R. J. *Methods Carbohydr. Chem.* **1972**, *6*, 419–426.
- (11) Griffiths, C. J.; Weigel, H. *Carbohydr. Res.* **1980**, *81*, 17–21.
- (12) Irvine, R. W.; Russell, R. A.; Warrenner, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6117–6120.
- (13) Bhaskar K., V.; Duggan, P. J.; Humphrey, D. G.; Krippner, G. Y.; McCarl, V.; Offermann, D. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1098–1102.
- (14) (a) Seymour, E.; Fréchet, J. M. L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1149–1152. (b) Fréchet, J. M. L.; Nuyens, L. J.; Seymour, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *101*, 432–436.
- (15) (a) Belogi, G.; Zhu, T.; Boons, G.-J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6965–6968; (b) Belogi, G.; Zhu, T.; Boons, G.-J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6969–6972.
- (16) (a) Kaji, E.; Nishino, T.; Ishige, K.; Ohya, Y.; Shirai, Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1570–1573. (b) Nishino, T.; Ohya, Y.; Murai, R.; Shirahata, T.; Yamamoto, D.; Makino, K.; Kaji, E. *Heterocycles* **2012**, *84*, 1123–1140. (c) Kaji, E.; Yamamoto, D.; Shirai, Y.; Ishige, K.; Arai, Y.; Shirahata, T.; Makino, K.; Nishino, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3536–3539.
- (17) Fukuhara, K.; Shimada, N.; Nishino, T.; Kaji, E.; Makino, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 902–905.

- (18) (a) Liu, Y.; Lien, I. F.; Ruttgaizer, S.; Dove, P.; Taylor, S. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 209–212. (b) L. Ingram, S. D. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3503–3506. (c) Ali, A. M.; Taylor, S. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2024–2026. (d) Ingram, L. J.; Desoky, A.; Ali, A. M.; Taylor, S. D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6479–6485. (e) Desoky, A. Y.; Taylor, S. D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9406–9412. (f) Desoky, A. Y.; Hendel, J. H.; Ingram, L. J.; Taylor, S. D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1281–1287.
- (19) (a) Guilbert, B.; Davis, N. J.; Flitsch, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6563–6566. (b) Guilbert, B.; Davis, N. J.; Pearce, M.; Aplin, R. T.; Flitsch, S. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2163–2178. (c) Lubineauc, A.; Lemoine, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8795–8796. (d) Abad-Romero, B.; Mereiter, K.; Sixta, H.; Hofinger, A.; Kosma, P. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 21–28. (e) Langston, S.; Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2341–2353.
- (20) Mancini, R.S.; Lee, J. B.; Taylor, M. S. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 132–137.
- (21) Cross, G. G.; Whitfield, D. M. *Synlett* **1998**, 487–488.
- (22) (a) Crich, D.; Smith, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8867–8869. (b) Crich, D.; de la Mora, M.; Vinod, A. U. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8142–8148.
- (23) Fenger, T. H.; Madsen, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5923–5933.
- (24) Nakanishi, M.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5079–5082.
- (25) McMurry, J. E.; Erion, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2712–2720.
- (26) (a) Evans, D. A.; Polniaszek, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5683–5686. (b) Evans, D. A.; Polniaszek, R. P.; DeVries, K. M.; Guinn, D. E.; Mathre, D. *J. J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7613–7630.
- (27) Piš, J.; Hykl, J.; Buděšínský, M.; Harmatha, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9679–9690.
- (28) (a) Ishihara, K.; Kuroki, Y.; Hanaki, N.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1569–1570. (b) Kuroki, Y.; Ishihara, K.; Hanaki, N.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1221–1230.
- (29) Liljebris, C.; Nilsson, B. M.; Resul, B.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4028–4034.
- (30) Masuda, K.; Koshimizu, M.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 230–236.
- (31) Kusama, H.; Hara, R.; Kawahara, S.; Nishimori, T.; Kashima, H.; Nakamura, N.; Morihira, K.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1569–1570.

- (3 2) Wei, X.-F.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 21–26.
- (3 3) Takada, H.; Yamada, T.; Hirose, T.; Ishihara, T.; Nakashima, T.; Takahashi, Y.; Omura, S.; Sunazuka, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 230–233.
- (3 4) Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4214–4216.
- (3 5) Cai, S. X.; Keana, J. F. W. *Bioconjugate Chem.* **1991**, *2*, 317–322.
- (3 6) (a) Kroth, H.-J.; Schumann, H.; Kuivila, H. G.; Scaeffler, Jr. C. D.; Zuckerman, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1754–1760. (b) Heuer, L.; Jones, P. G.; Schmutzler, R. *J. Fluor. Chem.* **1990**, *46*, 243–254. (c) Stalke, D.; Whitmire, K. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 833–834. (d) Batsanov, A. S.; Cornet, S. M.; Dillon, K. B.; Goeta, A. E.; Hazendonk, P.; Thompson, A. L. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, 4622–4628. (e) Batsanov, A. S.; Cornet, S. M.; Dillon, K. B.; Goeta, A. E.; Thomson, A. L.; Xue, B. Y. *Dalton Trans.* **2003**, 2496–2502. (f) Xue, B. Y.; Dillon, K. B.; *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 1078–1084. (g) Cornet, S. M. M.; Dillon, K. B.; Xue, B. Y. *J. Fluor. Chem.* **2016**, *181*, 61–66.
- (3 7) (a) Whitmire, K. H.; Ladahn, D.; Roesky, H. W.; Noltemeyer, M.; Sheldrick, G. M. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *402*, 55–66. (b) Grützmacher, H.; Pritzkow, H.; Edelmann, F. T. *Organometallics* **1991**, *10*, 23–25. (c) Dillon, K. B.; Goodwin, H. P. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *429*, 169–171. (d) Agnew, C.; Dillon, K. B.; Goeta, A. E.; Thompson, A. L. *Inorg. Chim. Acta* **2009**, *362*, 4260–4262. (e) Brooker, S.; Bertel, N.; Stalke, D.; Noltemeyer, M.; Roesky, H. W.; Sheldrick, G. M.; Edelmann, F. T. *Organometallics* **1992**, *11*, 192–195. (f) Schluter, R. D.; Isom, H. S.; Cowley, A. H.; Atwood, D. A.; Jones, R. A.; Olbrich, F.; Corbelin, S. Lagow, R. J. *Organometallics* **1994**, *13*, 4058–4063. (g) Buijink, J.-K.; Noltemeyer, M.; Edelmann, F. T. *J. Fluor. Chem.* **1993**, *61*, 51–56. (h) Burford, N.; Macdonald, C. L. B.; LeBlanc, D. J.; Cameron, T. S. *Organometallics* **2000**, *19*, 152–155. (i) Cornet, S. M.; Dillon, K. B.; Goeta, A. E. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 844–848. (j) Ahlemann, J.-T.; Roesky, H. W.; Noltemeyer, M.; Schmidt, H.-G.; Markovsky, L. N.; Shermolovich, Y. G. *J. Fluor. Chem.* **1998**, *87*, 87–90.
- (3 8) (a) Brooker, S.; Buijink, J.-K.; Edelmann, F. K. *Organometallics* **1991**, *10*, 25–26. (b) Belay, M.; Edelmann, F. T. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *479*, C21–C24. (c) Benedikt, G. M.; Goodall, B. L.; Iyer, S.; McIntosh III, L. H.; Mimna, R.; Rhodes, L. F. *Organometallics* **2001**, *20*, 2565–2569. (d) Dillon, K. B.; Goodwin, H. P. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *469*, 125–128. (e) Gibson, V. C.; Redshaw, C.; Sequeira, L. J.; Dillon, K. B.; Glegg, W.; Elsegood, M. R.

- J. Chem. Commun.* **1996**, 2151–2152. (f) Dillon, K. B.; Gibson, V. C.; Howard, J. A. K.; Redshaw, C.; Sequeira, L.; Yao, J. W. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *528*, 179–183. (g) Batsanov, A. B.; Dillon, K. B.; Gibson, V. C.; Howard, J. A. K.; Sequeira, L. J.; Yao, J. W. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *631*, 181–187. (h) Bardají, M.; Jones, P. G.; Laguna, A.; Moracho, A.; Fischer, A. K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *648*, 1–7. (i) Espinet, P.; Martín-Barrios, S.; Villafañe, F. *Organometallics* **2000**, *19*, 290–295. (j) Bartolomé, C.; Espinet, P.; Villafañe, F.; Giesa, S.; Martín, A.; Orpen, A. G. *Organometallics* **1996**, *15*, 2019–2028.
- (39) Scholz, M.; Roesky, H. W.; Stalke, D.; Keller, K.; Edelmann, F. T. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *366*, 73–85.
- (40) (a) Yin, X.; Chen, J.; Lalacette, R. A.; Marder, T. B.; Jäkle, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9761–9765. (b) Zhang, Z.; Edkins, R. M.; Nitsch, J.; Fücke, K.; Steffen, A.; Longobardi, L. E.; Stephan, D. W.; Lambert, C.; Marder, T. B. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 308–321. (c) Zhang, Z.; Edkins, R. M.; Haehnel, M.; Wehner, M.; Eichhorn, A.; Mailänder, L.; Meier, M.; Brand, J.; Brede, F.; Müller-Buschbaum, K.; Braunschweig, H.; Marder, T. B. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5922–5927.
- (41) (a) Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*; Oxford University Press: Oxford, U.K., 1990. (b) Bader, R. F. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 893–928.
- (42) Lee, D. Y.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5745–5746.
- (43) (a) Yamashita, M.; Yamamoto, Y.; Akiba, K.; Nagase, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4055–4058. (b) Yamashita, M.; Watanabe, K.; Yamamoto, Y.; Akiba, K. *Chem. Lett.* **2001**, 1104–1105. (c) Yamashita, M.; Kamura, K.; Yamamoto, Y.; Akiba, K. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2976–2979. (d) Yamashita, M.; Yamamoto, Y.; Akiba, K.; Hashizume, D.; Iwasaki, F.; Takagi, N.; Nagase, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4354–4371. (e) Yano, T.; Yamaguchi, T.; Yamamoto, Y. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 794–795. (f) Hirano, Y.; Kojima, S.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2123–2131. (g) Dou, C.; Saito, S.; Yamaguchi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9346–9349.
- (44) Nakatsuji, J.; Yamamoto, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 767–776.
- (45) 浦田沙梨, **2015** 年, 北里大学理学部化学科卒業論文
- (46) Cornet, S. M.; Dilo, K. B.; Entwistle, C. D.; Fox, M. A.; Goeta, A. E.; Goodwin, H. P.; Marder, T. B.; Tompson, A. T. *Dalton Trans.* **2003**, 4395–4405.

- (47) Schlosser, M.; Katsoulos, G.; Takagishi, S. *Synlett* **1990**, 747–748.
- (48) 福原賢司, **2016** 年, 北里大学大学院薬学研究科博士論文
- (49) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- (50) Huang, S.-L.; Omura, K.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3329–3331.
- (51) Leroux, F. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 644–649.
- (52) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- (53) Bal, B. S.; Childers, W. E., Jr.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- (54) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408–7410.
- (55) (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518–5526. (b) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5531–5534. (c) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301–302.
- (56) Lozada, J.; Liu, Z.; Perrin, D. M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5365–5368.
- (57) (a) Matteson, D. S.; Majumder, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7591–7593. (b) Kinder, D. H.; Ames, M. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2452–2454.
- (58) Jung, M. E.; Lazarova, T. I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2976–2977.
- (59) Sun, J.; Perfetti, M. T.; Santos, W. L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3571–3575.
- (60) Zhu, C.; Wang, R.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3494–3497.
- (61) Chen, D.-S.; Huang, J.-M. *Synlett* **2013**, *24*, 499–501.
- (62) Cheng, G.; Zeng, X.; Cui, X. *Synthesis* **2014**, *46*, 295–300.
- (63) Zhu, W.; Chai, X.; Wang, B.; Zou, Y.; Wang, T.; Meng, Q.; Wu, Q. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9608–9611.
- (64) Rangaishenvi, M. V.; Singgaram, B.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3286–3294.
- (65) Diemer, V.; Chaumeil, H.; Defoin, A.; Carre, C. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 918–929.
- (66) Wang, W.; Gao, S.; Wang, B. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1209–1212.
- (67) (a) Nave, S.; Sonawane, R. P.; Elford, T. G.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17096–17098. (b) Elford, T. G.; Nave, S.; Sonawane, R. P.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16798–16801. (c) Roesner, S.; Casatejada, J. M.; Elford, T. G.; Sonawane, R. P.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5740–5733. (d) Roesner, S.; Aggarwal, V. K. *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 965–974. (e) Aggarwal, V. K.; Ball, L. T.; Carobene, S.; Connelly, R. L.; Hesse, M. J.; Partridge, B. M.; Roth, P.; Thomas, S. P.; Webster, M. P. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9230–9232. (f) Partridge, B. M.; Chausset-Boissarie, L.; Burns, M.; Pulis, A. P.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*,

- 11795–11799. (g) Hesse, M. J.; Butts, C. P.; Willis, C. L.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12444–12448. (h) Watson, C. G.; Aggarwal, V. K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1346–1349.
- (6 8) Stymiest, J. L.; Bagutski, V.; French, R. M.; Aggarwal, V. K. *Nature* **2008**, *456*, 778–783.
- (6 9) Urata, S.; Nojima, S.; Makino, K.; Shimada, N. *Synlett* **2019**, *30*, 2300–2304.
- (7 0) (a) Yuen, A. K. L.; Hutton, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7899–7903. (b) Churches, Q.; Hooper, J. F.; Hutton, C. A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5428–5435.
- (7 1) Shimada, N.; Urata, S.; Fukuhara, K.; Tsuneda, T.; Makino, K. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6064–6068.
- (7 2) (a) Miyamoto, K.; Miyake, S.; Yamamura, T. *Nature* **2001**, *413*, 531–534. (b) Goff, R. D.; Gao, Y.; Mattner, J.; Zhou, D.; Ning, Y.; Cantu, C.; Teyton, L.; Bendelac, A.; Savage, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13602–13603. (c) Sakano, Y.; Mutsuga, M.; Tanaka, R.; Suganuma, H.; Inakuma, T.; Toyoda, M.; Goda, Y.; Shibuya, M.; Ebizuka, Y. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 299–304. (d) Tanaka, R.; Sakano, Y.; Nagatsu, A.; Shibuya, M.; Ebizuka, Y.; Goda, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 159–162. (e) Inuki, S.; Aiba, T.; Hirata, N.; Ichihara, O.; Yoshidome, D.; Kitam S.; Maenaka, K.; Fukuse, K.; Fujimoto, Y. *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11*, 3132–3139. (f) Inuki, S.; Kashiwada, E.; Hirata, N.; Kishi, J.; Nabika, E.; Fujimoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9655–9659.
- (7 3) Shimada, N.; Fukuhara, K.; Urata, S.; Makino, K. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7325–7329.
- (7 4) (a) Thudichum, J. L. W. *A treatise on the chemical constitution of the brain.*; Balliere, Tindall, and Cox, London, 1884. (b) Eckhardt, M. *Mol. Neurobiol.* **2008**, *37*, 93–103. and reference therein.
- (7 5) (a) Kim, T.; Fiedler, K.; Madison, D. L.; Krueger, W. H.; Pfeiffer, S. E. *J. Neurosci. Res.* **1995**, *42*, 413–422. (b) Strittmatter, W. J.; Roses, A. D. *Annu. Rev. Neurosci.* **1996**, *19*, 53–77. (c) Ishizuka, I. *Prog. Lipid Res.* **1997**, *36*, 245–319. (d) Pesheva, P.; Gloor, S.; Schachner, M.; Probstmeier, R. *J. Neurosci.* **1997**, *17*, 4642–4651. (e) Coetzee, T.; Suzuki, K.; Popko, B. *Trends Neurosci.* **1998**, *21*, 126–130. (f) Ishibashi, T.; Dupree, J. L.; Ikenaka, K.; Hirahara, Y.; Honke, K.; Peles, E.; Popko, B.; Suzuki, K.; Nishino, H.; Baba, H. *J. Neurosci.* **2002**, *22*, 6507–6514. (g) Han, X.; Holtzman, D. M.; McKeel, D. W. Jr.; Kelley, J.; Morris, J. C. *J. NeuroChem.* **2002**, *82*, 809–

818. (h) Honke, K.; Hirahara, Y.; Dupree, J.; Suzuki, K.; Popko, B.; Fukushima, K.; Fukushima, J.; Nagasawa, T.; Yoshida, N.; Wada, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **2002**, *99*, 4227–4232. (i) Han, X.; Cheng, H.; Fryer, J. D.; Fagan, A. M.; Holtzman, D. M. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 8043–8051. (j) Li, S.; Liquari, P.; McKee, K. K.; Harrison, D.; Patel, R.; Lee, S.; Yurchenco, P. D. *J. Cell Biol.* **2005**, *169*, 179–189. (k) Liu, Q.; Trotter, J.; Zhang, J.; Peters, M. M.; Cheng, H.; Bao, J.; Han, X.; Weeber, E. J.; Bu, G. *J. Neurosci.* **2010**, *30*, 17068–17078. (l) Fabelo, N.; Martín, V.; Santpere, G.; Marín, R.; Torrent, L.; Ferrer, I.; Díaz, M. *Mol. Med.* **2011**, *17*, 1107–1118.
- (7 6) (a) Suzuki, Y.; Toda, Y.; Tamatani, T.; Watanabe, T.; Suzuki, T.; Nakao, T.; Murase, K.; Kiso, M.; Hasegawa, A.; Tadano-Aritomi, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1993**, *190*, 426–434. (b) Yang, X. D.; Karin, N.; Tisch, R.; Steinman, L.; McDevitt, H. O. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **1993**, *90*, 10494–10498. (c) Fredman, P.; Månsson, J. E.; Rynmark, B. M.; Josefsen, K.; Ekblond, A.; Halldner, L.; Osterbye, T.; Horn, T.; Buschard, K. *Glycobiology* **2000**, *10*, 39–50.
- (7 7) (a) Blomqvist, M.; Rhost, S.; Teneberg, S.; Löfbom, L.; Osterbye, T.; Brigl, M.; Månsson, J. E.; Cardell, S. L. *Eur. J. Immunol.* **2009**, *39*, 1726–1735. (b) Arrenberg, P.; Halder, R.; Kumar, V. *J. Cell. Physiol.* **2009**, *218*, 246–250. (c) Arrenberg, P.; Halder, R.; Dai, Y.; Maricic, I.; Kumar, V. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **2010**, *107*, 10984–10989. (d) Arrenberg, P.; Maricic, I.; Kumar, V. *Gastroenterology*. **2011**, *140*, 646–655.
- (7 8) (a) Merten, M.; Thiagarajan, P. *Circulation*. **2001**, *104*, 2955–2960. (b) Merten, M.; Thiagarajan, P. *Kardiol.* **2004**, *93*, 855–863.
- (7 9) (a) Cook, D. G.; Fantini, J.; Spitalnik, S. L.; Gonzalez-Scarano, F. *Virology*. **1994**, *201*, 206–214. (b) Laudanna, C.; Constantin, G.; Baron, P.; Scarpini, E.; Scarlato, G. Cabrini, G.; Dehecchi, C.; Rossi, F.; Cassatella, M. A.; Berton, G. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 4021–4026. (c) Delézay, O.; Koch, N.; Yahi, N.; Hammache, D.; Tourres, C.; Tamalet, C.; Fantini, J. *AIDS*. **1997**, *11*, 1311–1318.
- (8 0) (a) Harouse, J. M.; Bhat, S.; Spitalnik, S. L.; Laughlin, M.; Stefano, K.; Silberberg, D. H.; Gonzalez-Scarano, F. *Science*. **1991**, *253*, 320–323. (b) Sakamoto, H.; Okamoto, K.; Aoki, M.; Kato, H.; Katsume, A.; Ohta, A.; Tsukuda, T.; Shimma, N.; Aoki, Y.; Arisawa, M. *Nat. Chem. Biol.* **2005**, *1*, 333–337.
- (8 1) Michieletti, M.; Sillani, L.; Panza, L. *Synlett* **2009**, *16*, 2609–2612. and

reference therein.

- (8 2) (a) Compostella, F.; Franchini, L.; Libero, G. D.; Palmisano, G.; Ronchetti, F.; Panza, L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8703–8708. (b) Zimmermann, P.; Bommer, R.; Bar, T.; Schmidt, R. R. *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 435–452.
- (8 3) Cui, Y.; Colsch, B.; Alonso, C.; Baumann, N.; Tabet, J.-C.; Maurice, J.-M.; Zhang, Y. *Glycoconj. J.* **2008**, *25*, 147–155.
- (8 4) Al-Horrani, R. A.; Desai, U. R. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2907–2918.
- (8 5) (a) D’Angelo, K. A.; Taylor, M. S. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5978–5980. (b) Gorelik, D.; Lin, Y. C.; Briceno-Strocchia, A. I.; Taylor, M. S. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 900–908.
- (8 6) Shimada, N.; Nakamura, Y.; Ochiai, T.; Makino, K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3789–3794.
- (8 7) 大瀬尚希, **2018** 年, 北里大学大学薬学部生命創薬科学科卒業論文
- (8 8) (a) Garner, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5855–5858. (b) Herold, P. *Helv. Chim. Acta.* **1988**, *71*, 354–362.
- (8 9) Rai, A. N.; Basu, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8228–8230.
- (9 0) Voigtritter, K.; Ghorai, S.; Lipshutz, B. H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4697–4702.
- (9 1) Wisse, P.; de Geus, M. A. R.; Cross, G.; van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; van Rooden, E. J.; van den Berg, R. J. B. H. N.; Aerts, J. M. F. G.; van der Marel, G. A.; Codee, J. D. C.; Overkleeft, H. S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7258–7265.
- (9 2) *unpublished result.*