

博士学位論文 令和4(2022)年度

グリコシルホウ酸塩を用いた  
アリールC-グリコシド合成法の開拓

慶應義塾大学大学院  
薬学研究科 薬科学専攻  
倉林 一樹

## 目次

第一章 序論	1
第二章 ホウ素化糖の立体選択的合成法の開拓	11
第一節 臭化グルコシルを基質とするホウ素化の検討	11
第二節 ホウ素化糖の単離	16
第三節 $\beta$ 選択性向上の検討	22
第四節 ガラクトースおよびマンノースに対するホウ素化	25
第五節 ホウ素化の反応機構および立体選択性に関する考察	30
第三章 アリール C-グリコシドの立体特異的合成法の開拓	41
第一節 1,8-ジアミノナフタレンで保護したホウ素化糖を用いた クロスカップリング	41
第二節 トリフルオロホウ酸塩を用いたクロスカップリング	43
第三節 トリフルオロホウ酸塩に対するさまざまな臭化アリールの クロスカップリング	54
第四章 総括	60
実験の部	62
引用文献	105
謝辞	112

## 一章 序論

グリコシドとは、糖の 1 位で糖または非糖化合物が連結した化合物であり、酸素原子を介して連結した化合物は *O*-グリコシドと呼ばれるのに対し、炭素原子を介して連結した化合物は *C*-グリコシドと呼ばれる (Figure 1-1)。



Figure 1-1. *O*-グリコシドと *C*-グリコシド

*C*-グリコシドの中でも、糖が芳香環と連結した化合物をアリール *C*-グリコシドと呼び、生物活性を示す化合物が天然資源から数多く見出されている (Figure 1-2)。例えば、シソ科のハマゴウ属の植物 (*Vitex littoralis*) の木部より単離されたフラボン *C*-グリコシドであるビテキシンは<sup>1</sup>、抗炎症作用<sup>2,3</sup>、抗腫瘍作用<sup>4</sup>などの生物活性を示し、マメ亜科のアスパラトゥス属のルイボス (*Aspalathus linearis*) の葉より単離されたジヒドロカルコン *C*-グリコシドであるアスパラチンは<sup>5</sup>、血糖降下作用<sup>6</sup>、抗酸化作用<sup>7</sup>を有する。また、ユキノシタ科ベルゲニア属の植物 [*Saxifraga(Bergenia) siberica*] より単離され、4-*O*-メチル没食子酸の *C*-グリコシド構造をもつベルゲニンは<sup>8</sup>、免疫調節作用<sup>9</sup>、肝保護作用<sup>10</sup>を示し、ウルシ科のマンゴー (*Mangiferin indica*) の木部より単離されたキサントン *C*-グリコシドであるマンギフェリンは、抗がん作用を有する<sup>11,12</sup>。

トリプトファン残基にマンノースが連結した *C*-マンノシルトリプトファンは、1994年にヒト尿由来の RNase2 からその存在が確認され<sup>13</sup>、2型糖尿病患者の腎機能<sup>14</sup>、および卵巣がん<sup>15</sup>の新規バイオマーカーとして期待されている。

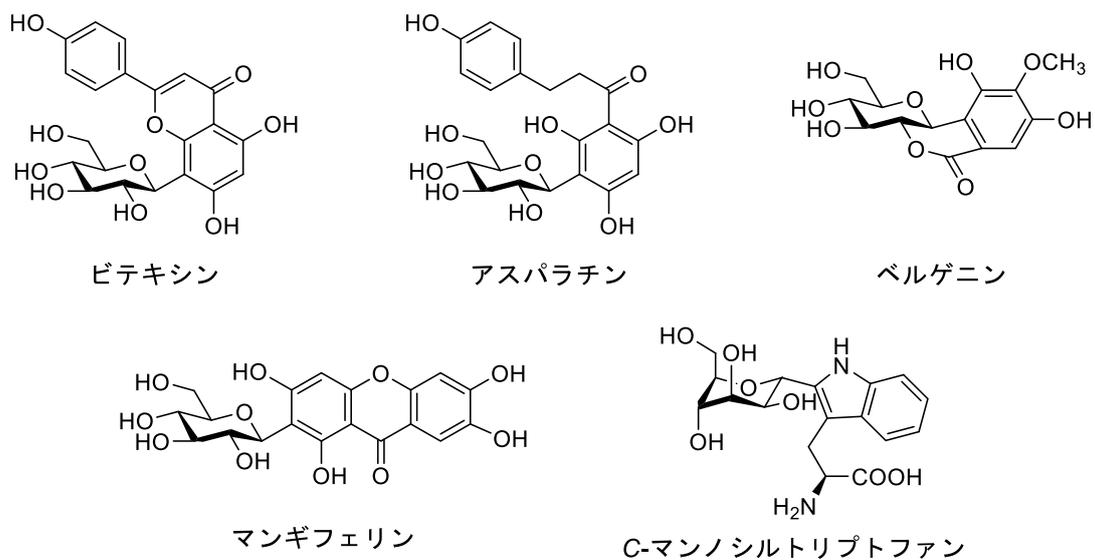


Figure 1-2. 天然アリアル C-グリコシド

O-グリコシドは、消化管内における強酸性条件や体内のグリコシダーゼによって加水分解される。これに対し、C-グリコシドはこのような条件下で安定に存在するという大きな特徴を有しており、誘導体が医薬などに応用されている<sup>16-19</sup>。例えば、天然由来のO-グリコシドであるフロリジンをシーズとして、SGLT2 選択的阻害作用を有するカナグリフロジン<sup>20</sup>やダパグリフロジン<sup>21</sup>が創製された (Figure 1-3)。

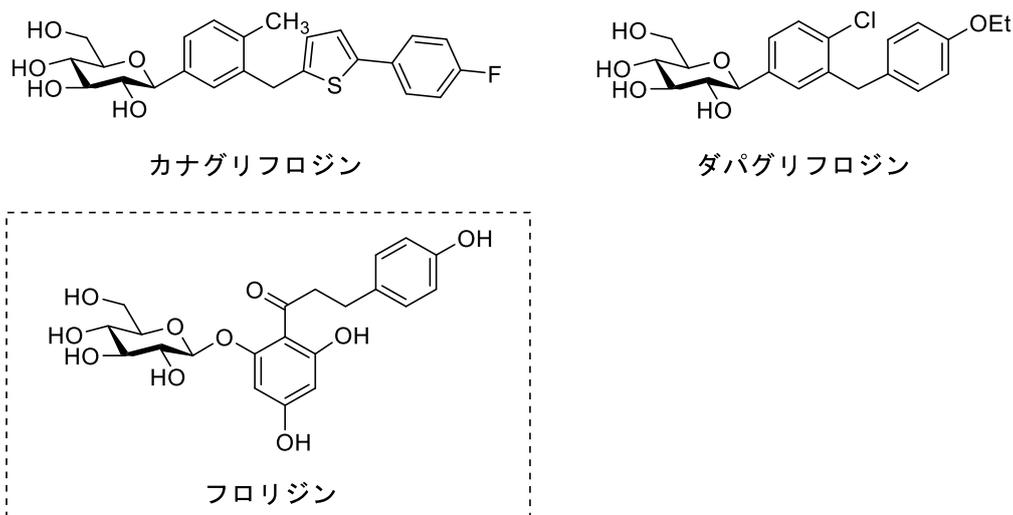


Figure 1-3. 医薬として用いられているアリアル C-グリコシド

このように、アリアル C-グリコシドには多様な生物活性を示す天然有機化合物が数多く存在し、生体内代謝に対しても安定であることから、前述のように医薬として有用である。そのため、これまで数多くの合成研究が報告されてきた<sup>17,18,22-25</sup>。

O-グリコシドには、1位の立体化学が異なる2種類の立体異性体 (Figure 1-4A) が存在する。Fisher 投影式で表した際、1位のヒドロキシ基が最も下にくるキラル中心のヒドロキシ基と同じ向き（シス配置）なら  $\alpha$  体、トランス配置なら  $\beta$  体と呼ばれる。C-グリコシドにも、1位の立体化学が異なる2種類の立体異性体 (Figure 1-4B) が存在し、天然物や医薬のアリアル C-グリコシドはそのうち一方の異性体であることから、これら C-グリコシドの合成法として、目的とする立体異性体のみを合成する手法が望ましい。

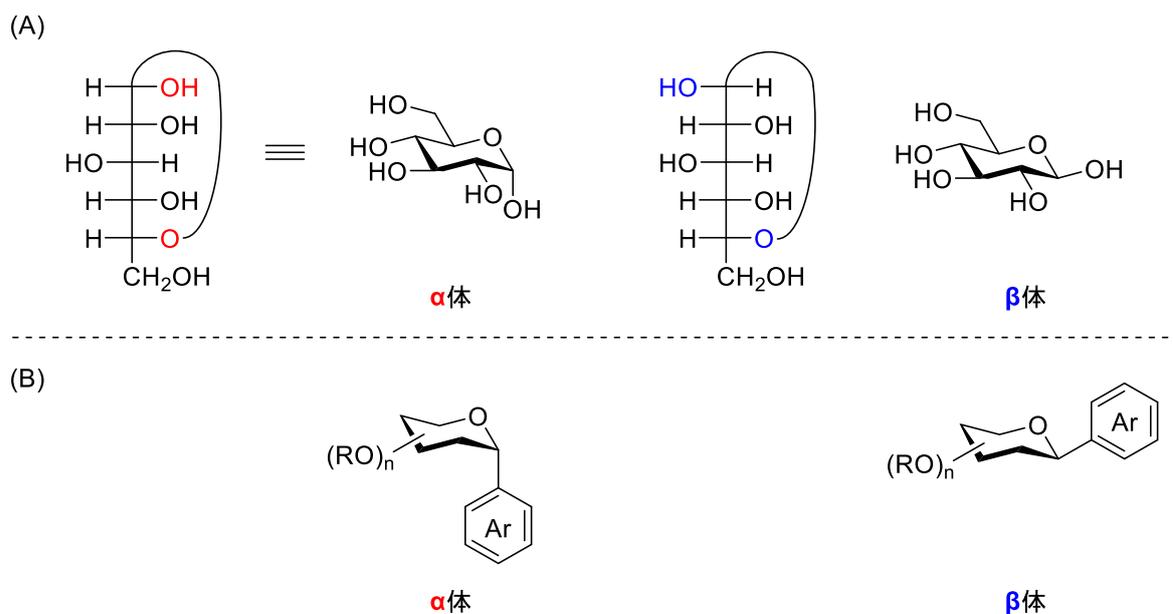


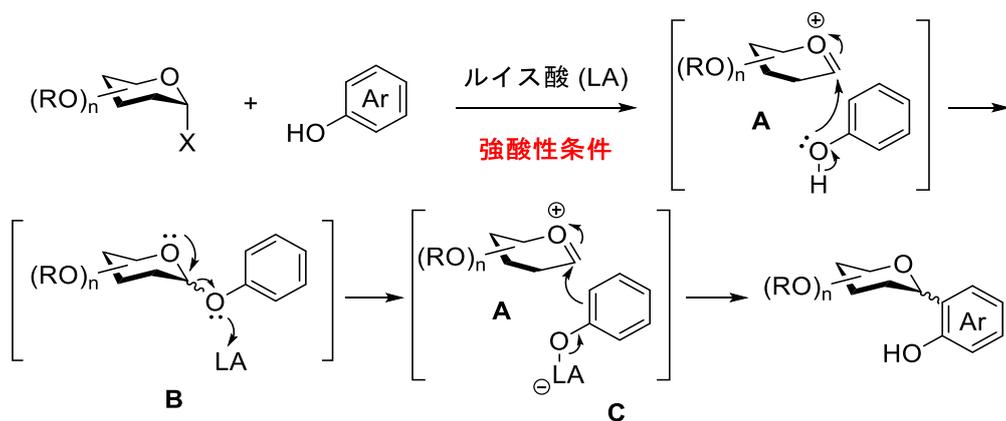
Figure 1-4.  $\alpha$ -体と  $\beta$ -体の立体異性体

これまで知られた C-グリコシド類の合成のうち、代表的な二例を Scheme 1-1、1-2 に示す。第一の手法は、ハロゲン化  $\alpha$ -グリコシルなどの電子不足な糖供与体と電子豊富なフェノール類に対しルイス酸 (LA) を作用させ、O-グリコシド結合を生成した後、酸素原子が

ら炭素原子への糖の転位を経て、C-グリコシド結合を形成する方法である (Scheme 1-1)<sup>26,27</sup>。ハロゲン化  $\alpha$ -グリコシルがルイス酸により活性化され、オキソニウムカチオン **A** を生じ、フェノールが求核攻撃し、O-グリコシド **B** が生じる。この中間体 **B** が再度ルイス酸により活性化され、オキソニウムカチオン **A** とフェノキシドイオン **C** となり、芳香族求電子置換反応によりフェノールのオルト位選択的に C-グリコシド結合が形成し、アリール C-グリコシドが得られる (Scheme 1-1)。生成物は酸性条件下、O-キノンメチド中間体 **D** (Figure 1-5) を経て、 $\alpha$  体と  $\beta$  体の間に平衡が存在するので、熱力学的に安定性の高い  $\beta$  体が主生成物として得られる。

第二の手法は、芳香族化合物から調製した有機金属が、ハロゲン化  $\alpha$ -グリコシルや糖の 1 位を酸化したラクトンなどの電子不足の糖供与体へ求核置換または求核付加し、アリール C-グリコシドを与えるという反応である (Scheme 1-2、1-3)<sup>28-30</sup>。ハロゲン化  $\alpha$ -グリコシルを原料とした場合、 $\alpha$  体と  $\beta$  体の混合物として生成物は得られてくる (Scheme 1-2)。一方、グルコノラクTONを糖供与体とした場合、ヘミアセタール中間体 **E** を生じるので、1 位を還元する工程が追加で必要となるが、遷移状態 **F** を経由して還元が進行し、 $\beta$  体の C-グリコシドが高い立体選択性で得られる (Scheme 1-3)<sup>29,30</sup>。これらの手法は古くから知られ、目的の芳香環の位置に C-グリコシドを収率よく導入できるので、生物活性を示すさまざまなアリール C-グリコシド合成に応用されてきた<sup>31-34</sup>。

しかし、前者の方法は、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  や  $\text{TMSOTf}$  などの強いルイス酸を用いた強酸性条件における反応で官能基許容性が低く、アグリコンとして電子豊富なフェノール類しか用いられないので、基質に限られる。後者の方法は、強い塩基性と求核性を示す有機金属を用いており、官能基許容性が低い。また、どちらの手法も立体選択的反応であり、用いる基質によっては  $\alpha$  体と  $\beta$  体の混合物を与えることが懸念される。



Scheme 1-1. フェノールを用いたハロゲン化  $\alpha$ -グリコシルへの求核置換

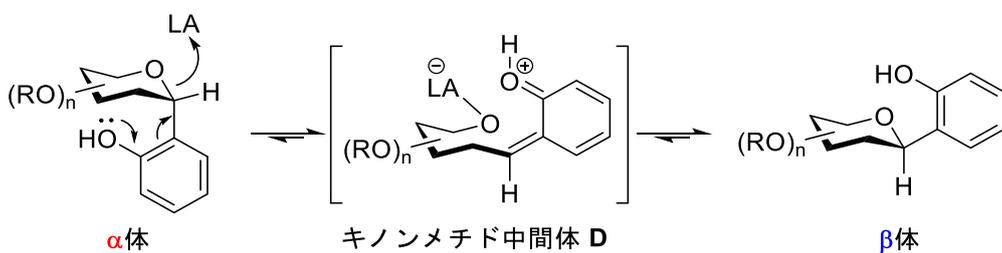
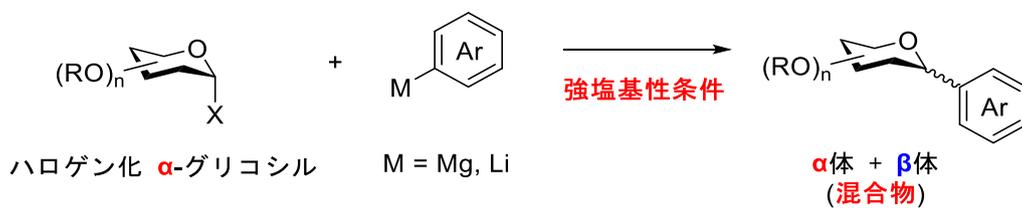
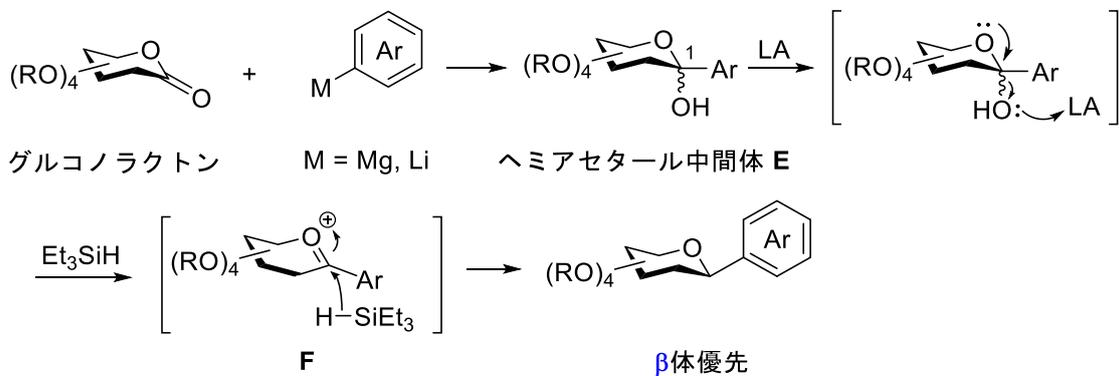


Figure 1-5. キノンメチド型中間体

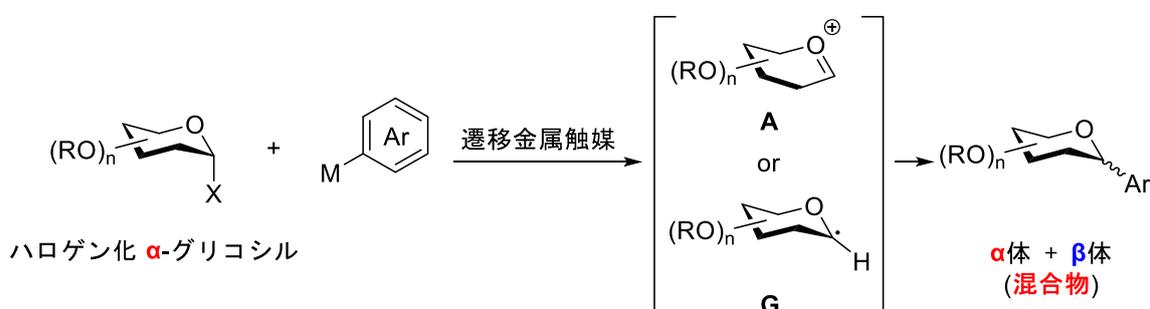


Scheme 1-2. 有機金属化合物を用いたハロゲン化  $\alpha$ -グリコシルへの求核置換



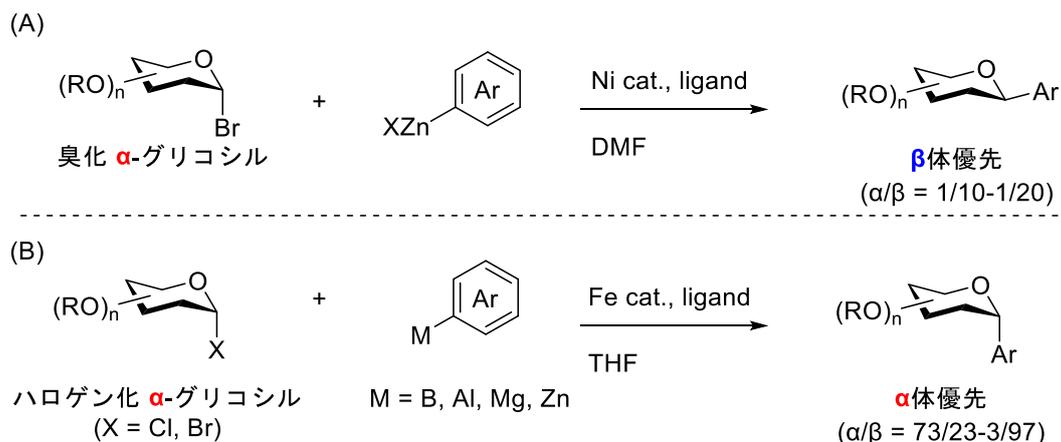
Scheme 1-3. 有機金属化合物によるグルコノラクトンへの求核付加、1位の立体選択的還元

これに対し、より穏和な条件で進行する  $C(sp^3)$ - $C(sp^2)$ -クロスカップリングによる  $C$ -グリコシド合成法が近年盛んに研究されてきた<sup>35-41</sup>。特に、遷移金属触媒を用い、ハロゲン化  $\alpha$ -グリコシルと、芳香族化合物から調製した有機金属から合成する手法が数多く報告されている (Scheme 1-4)。有機金属としては、有機亜鉛、有機マグネシウム、有機アルミニウム、有機ホウ素、系中で調製する有機ニッケルなどが用いられており、遷移金属触媒としては、Fe、Co、Ni 錯体、Ir 光触媒が用いられている。



Scheme 1-4. 遷移金属触媒を用いた  
ハロゲン化  $\alpha$ -グリコシルと有機金属のクロスカップリング

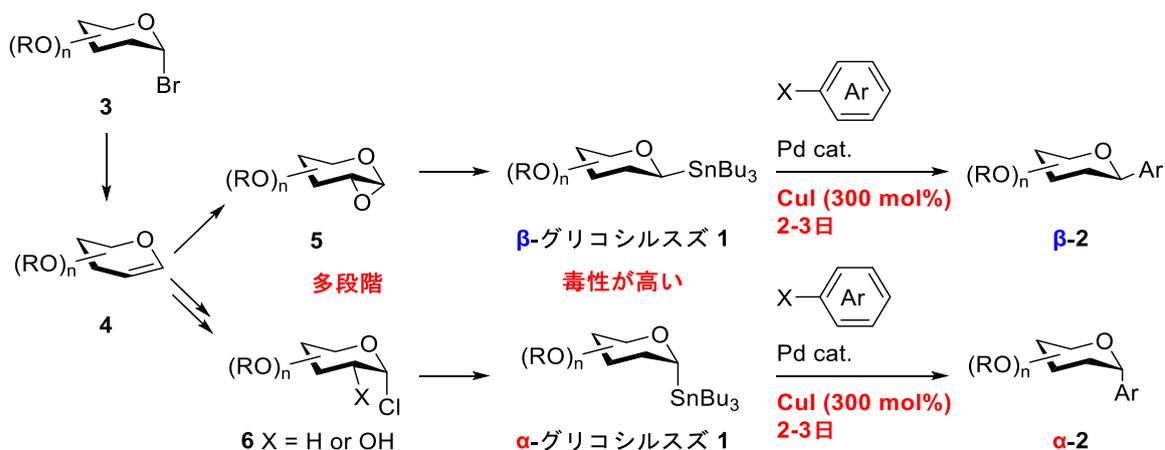
例えば 2008 年に Gagne らは、Ni 触媒を用い、臭化  $\alpha$ -グリコシルと、芳香族化合物から調製した有機亜鉛試薬をクロスカップリングし、 $\beta$  体のアリアル  $C$ -グリコシドを立体選択的に合成した (Scheme 1-5A)<sup>36</sup>。これに対し、2017 年に中村らは、鉄触媒を用い、ハロゲン化  $\alpha$ -グリコシルと、種々の有機金属をクロスカップリングし、 $\alpha$  体のアリアル  $C$ -グリコシドを立体選択的に得た (Scheme 1-5B)<sup>38</sup>。



Scheme 1-5. クロスカップリングによる合成例

このように、高い立体選択性をもって C-グリコシドを合成できる手法が報告されているものの、これらの合成法では、いずれもハロゲン化  $\alpha$ -グリコシルから生じるカチオン中間体 **A** またはラジカル中間体 **G** を経由する。そのため、純粋な立体化学をもつ糖供与体から出発しても、本質的に生成物は  $\alpha$  体と  $\beta$  体の混合物になる立体特異的ではない反応である。そのため、用いる基質や条件によって  $\alpha$  体と  $\beta$  体の比率が変化する。

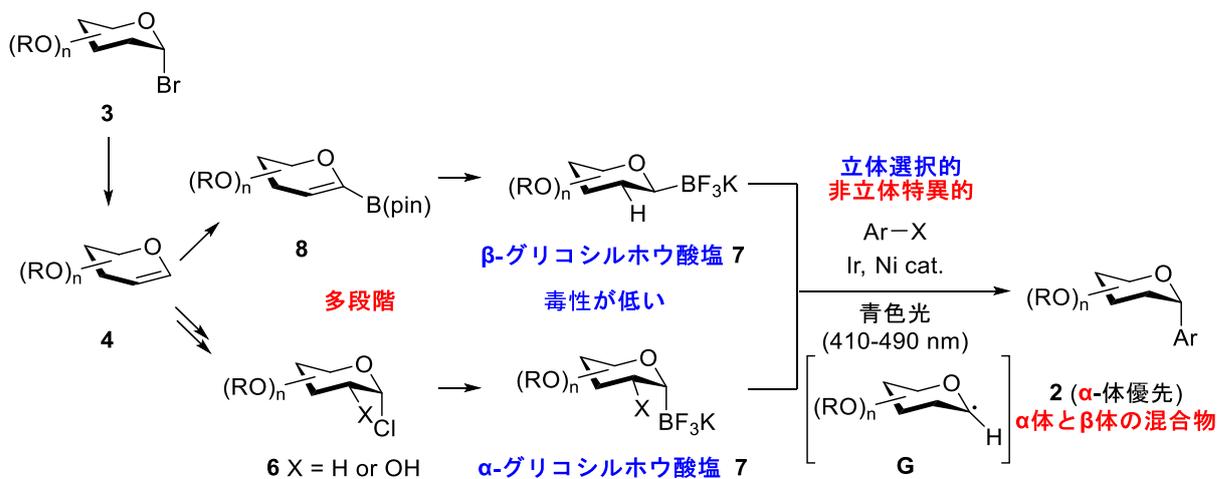
これらの合成法に対し、C( $sp^3$ )-C( $sp^2$ )-クロスカップリングによる合成法の中で、2016 年に Walczak らが報告した糖の有機スズ試薬 (グリコシルスズ) を用いる手法が、唯一立体特異的合成法である<sup>42</sup>。本手法では、有機スズ試薬 (グリコシルスズ) **1** とハロゲン化アリアルールを、Pd 触媒を用いてクロスカップリングすると、 $\alpha$  体の **1** からは  $\alpha$  体のみ、 $\beta$  体の **1** からは  $\beta$  体みのアリアルール C-グリコシド **2** を与える。立体化学的に純粋な **1** を用いれば、望みの立体異性体のみを合成できる (Scheme 1-6)<sup>43</sup>。しかし、基質 **1** は、臭化グリコシル **3** からグルカール **4** を経て、エポキシド **5**、または塩化グリコシル **6** を経由する方法で合成しなければならず、多段階を要する。また、有機スズ試薬は毒性が高く、更にカップリングは過剰量の銅試薬を用いる上、反応時間も 2-3 日と長い、という数々の問題が残されている。



Scheme 1-6. Pd 触媒を用いたグリコシルスズとハロゲン化アリーの  
立体特異的クロスカップリング

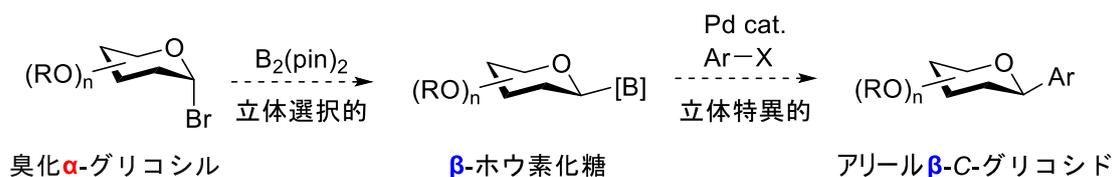
一方、糖の 1 位がホウ素原子で置換されたホウ素化糖を経由するアリアル C-グリコシド **2** の合成が 2 例報告された。2021 年に平井らは、2-デオキシ β-グリコシルホウ酸塩 **7** を初めて合成し、Ir 光触媒と Ni 触媒を用いたハロゲン化アリアルとのクロスカップリングによって、立体選択的に α 体を優先して与える **2** の合成を報告した (Scheme 1-7) <sup>44</sup>。平井らに続き Walczak らも、α-グリコシルホウ酸塩 **7** の合成と、それを用いた同様の光触媒カップリングを報告した (Scheme 1-7) <sup>45</sup>。

これらの反応では、Ir 光触媒により、トリフルオロホウ酸塩からラジカル中間体 **G** が生じる。一般にラジカル中間体を経由するグリコシル化は高い α 選択性を示すことが知られており <sup>18</sup>、α-C-グリコシド **2** が高い立体選択性をもって生じる。しかし、これらの手法では、ラジカル中間体 **G** を経由するので、生成物は本質的に立体異性体の混合物になる上、β 体を主生成物として得ることはできない。また、グリコシルホウ酸塩 **7** は、臭化グリコシル **3** から調製したグルカール **4** を経由し、2 位の置換基変換が必要で、ホウ素原子の導入に多くの工程を要する。



Scheme 1-7. グリコシルホウ酸塩とハロゲン化アリールから  
Ir 光触媒を用いたクロスカップリング

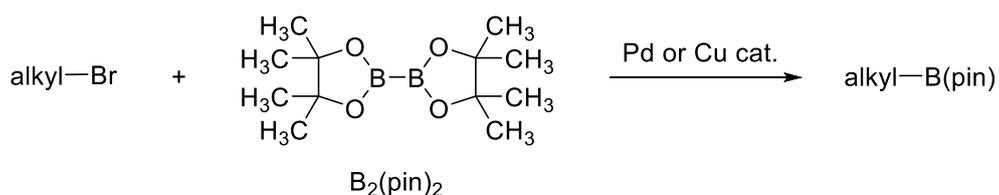
このような背景のもと著者は、ホウ素化糖を用い、アリール β-C-グリコシドを二段階で合成する方法を計画した。まず、臭化 α-グリコシルの 1 位を立体選択的にホウ素化して β-ホウ素化糖を調製し、ついでハロゲン化アリールと Pd 触媒を用いて立体特異的にクロスカップリングし、アリール β-C-グリコシドを合成するという手法である (Scheme 1-8)。



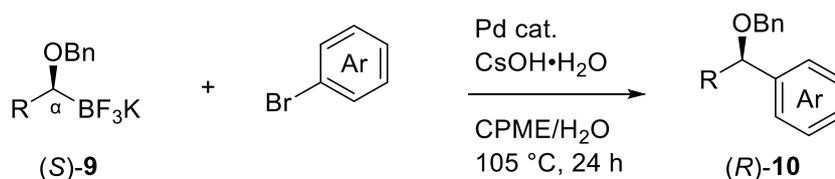
Scheme 1-8. アリール C-グリコシドの二段階合成法

これまで、ホウ素化剤としてビスピナコラートジボロン[B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub>]を用いた Pd や Cu 触媒による臭化アルキルのホウ素化がいくつか報告されている (Scheme 1-9) <sup>46-49</sup>。しかし、糖の 1 位のように、ハロゲン化された炭素に酸素が置換した構造を有する化合物のホウ素化は達成されていない。

一方、Pd 触媒を用いた有機ホウ素試薬の立体特異的クロスカップリングについては、Molander らが純粋な立体化学を有する(S)-体の  $\alpha$ -オキシトリフルオロホウ酸塩 **9** と臭化アリアルを基質とした(R)-**10** の合成を報告した (Scheme 1-10) <sup>50</sup>。しかし、ホウ素化糖を用いたクロスカップリングは平井、Walczak らの Ir/Ni 触媒を用いた、立体特異的でない手法が報告されているのみで、複数の酸素官能基を持ち、立体障害が大きいホウ素化糖のような有機ホウ素試薬を用いた、Pd 触媒によるクロスカップリングは報告されていない。以上より、本研究では、臭化  $\alpha$ -グリコシルのホウ素化、ホウ素化糖を用いたクロスカップリングの両方の反応開拓が課題となる。



Scheme 1-9. 遷移金属触媒を用いた臭化アルキルのホウ素化



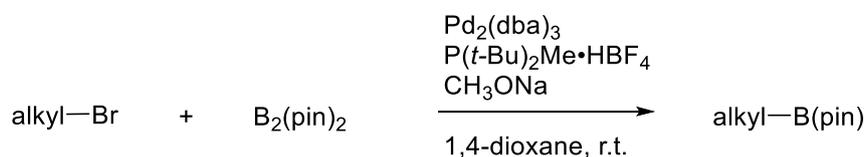
CPME: シクロペンチルメチルエーテル

Scheme 1-10. トリフルオロホウ酸塩と臭化アリアルを用いた立体特異的クロスカップリング

## 第二章 ホウ素化糖の立体選択的合成法の開拓

### 第一節 臭化グルコシルを基質とするホウ素化の検討

Liu らは 2012 年、1,4-ジオキサンを溶媒とし、触媒としてトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>]、配位子として P(*t*-Bu)<sub>2</sub>Me·HBF<sub>4</sub>、ホウ素化剤として B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub>、塩基としてナトリウムメトキシド (CH<sub>3</sub>ONa) を用い、室温下で臭化アルキルのホウ素化に成功した (Scheme 2-1) <sup>46</sup>。



Scheme 2-1. Pd 触媒を用いた臭化アルキルのホウ素化

この報告を参考に、ピバロイル基 (OPiv) で保護した臭化グルコシル **3a** をグルコースより二工程で合成し <sup>35</sup>、Pd 触媒を用いたホウ素化を試みた (Table 2-1) <sup>46</sup>。 **3a** に対し、ジメチルスルホキシド (DMSO) を溶媒とし、触媒として [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) [PdCl<sub>2</sub>(dppf)]、ホウ素化剤として B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub>、塩基として酢酸カリウム (KOAc) を作用させ、80 °C で 8 時間反応を試みたが、ピナコラートエステル **11a** は全く得られず、グルカール **12a** が 26% の収率で副生するに留まった (エントリー 1)。1,4-ジオキサンを溶媒を変え、触媒として Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、配位子として P(*t*-Bu)<sub>2</sub>Me·HBF<sub>4</sub>、塩基として CH<sub>3</sub>ONa を用い、室温で 20 時間反応を試みると、原料が 93% 残存するのみだった (エントリー 2)。温度を室温から 60 °C へ上げたが、**11a** は得られず、61% の原料 **3a** が残存し、**12a** が 7% の収率で副生していた (エントリー 3)。溶媒を *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF)、塩基をリチウム *t*-ブトキシド (*t*-BuOLi) へ変更し、室温、あるいは温度を -20 °C まで下げてみたが、**12a** がそれぞれ 91%、65% の収率で生じた (エントリー 4、5)。

Table 2-1. Pd 触媒を用いたホウ素化の条件検討

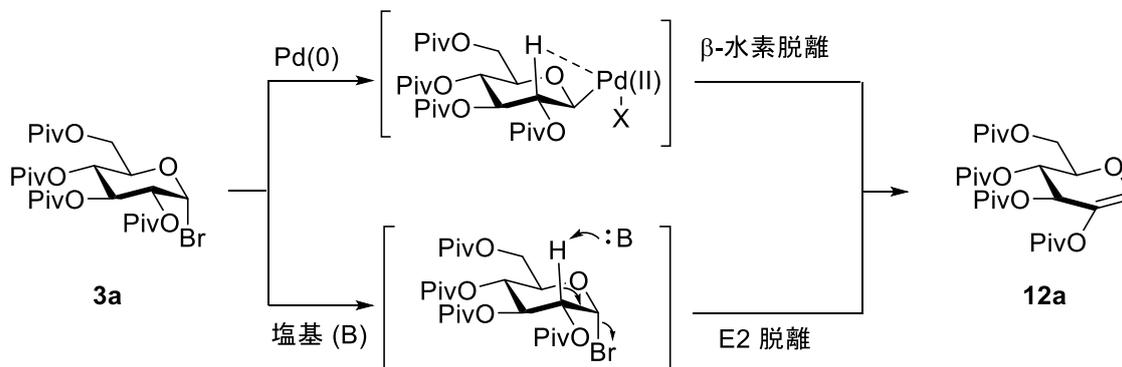
エントリー	Pd 触媒 (mol%)	配位子 (6.0 mol%)	塩基 (3.0 eq)	溶媒	温度 (°C)	収率 (%) <sup>a</sup>		
						3a	11a	12a
1 <sup>b</sup>	PdCl <sub>2</sub> (dppf) (3.0)	-	KOAc	DMSO	80	0	0	26 <sup>d</sup>
2 <sup>c</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (1.5)	P( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> Me•HBF <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> ONa	1,4-dioxane	r.t.	93	0	0
3 <sup>c</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (1.5)	P( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> Me•HBF <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub> ONa	1,4-dioxane	60	61	0	7
4 <sup>c</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (1.5)	P( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> Me•HBF <sub>4</sub>	<i>t</i> -BuOLi	DMF	r.t.	0	0	91
5 <sup>c</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (1.5)	P( <i>t</i> -Bu) <sub>2</sub> Me•HBF <sub>4</sub>	<i>t</i> -BuOLi	DMF	-20	23	0	65

a) 1,1,2,2-テトラクロロエタンを内部標準として用い、粗生成物の<sup>1</sup>H NMRから算出。

b) B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub> (1.0 eq.). 8 h. c) B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub> (1.5 eq.). d) 単離収率。

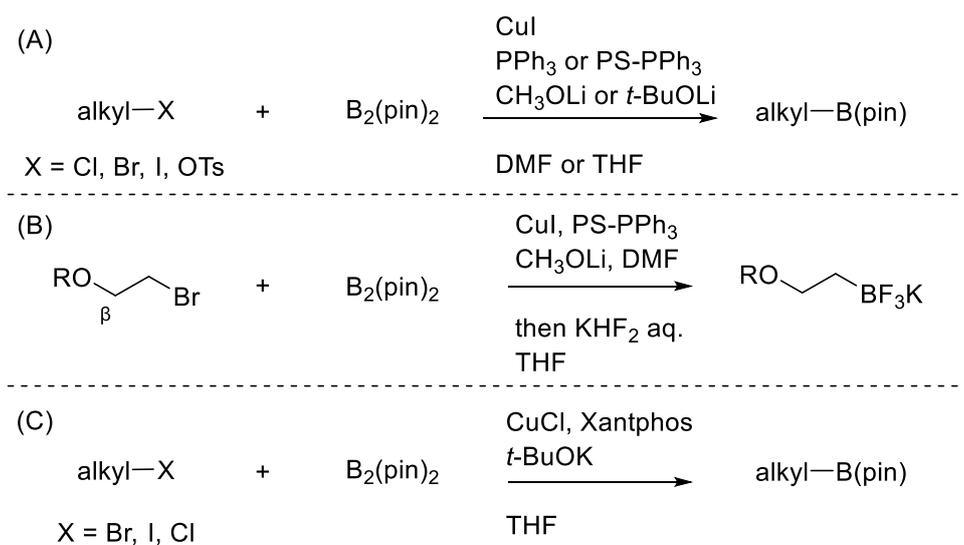
グルカール **12a** が副生した反応機構は、以下の 2 つの経路が考えられる (Scheme 2-2)。

第一の反応機構は、**3a** に 0 価の Pd 触媒が酸化的付加した後、β 水素脱離により **12a** が生じる経路である。これに対し、第二の反応機構は、塩基 (B) により **3a** の E2 脱離が進行し、**12a** が生じる経路である。いずれの経路にせよグルカール **12a** が生成しうるので、Pd 触媒を用いた **3a** のホウ素化は困難であると結論した。



Scheme 2-2. グルカール **12a** の推定生成機構

そこで、Cu 触媒を用いる手法に着目した。Liu<sup>47</sup>、Molander<sup>48</sup>、伊藤<sup>49</sup>らは 2012 年、1 価の銅錯体を触媒とし、ホウ素化剤として  $B_2(\text{pin})_2$  を用いる臭化アルキルのホウ素化をそれぞれ独立に報告した (Scheme 2-3)<sup>47-49</sup>。Liu らは、ハロゲン化アルキルまたはアルキルトシラートを基質とし、DMF またはテトラヒドロフラン (THF) を溶媒とし、触媒としてヨウ化銅 (CuI)、配位子としてトリフェニルホスフィン (PPh<sub>3</sub>) またはポリスチレン担持型トリフェニルホスフィン (PS-PPh<sub>3</sub>)<sup>51,52</sup>、塩基としてリチウムメトキシド (CH<sub>3</sub>OLi) または *t*-BuOLi を用い、アルキルホウ酸エステルの合成に成功した (Scheme 2-3A)<sup>47</sup>。Molander らは、DMF を溶媒とし、触媒として CuI、配位子として PS-PPh<sub>3</sub>、塩基として CH<sub>3</sub>OLi を用い、β-オキシ臭化アルキルから β-オキシアリルホウ酸エステルを合成し、フッ化水素カリウム水溶液を作用させトリフルオロホウ酸塩 (R-BF<sub>3</sub>K) に変換し単離した (Scheme 2-3B)<sup>48</sup>。これらの報告例では、PS-PPh<sub>3</sub> はろ別により簡便に除去できるので、生じたホウ素化合物の精製を容易にする目的で使用されている。また、伊藤らは、THF を溶媒とし、触媒として塩化銅 (CuCl)、配位子として 4,5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9'-ジメチルキサントフェン (Xantphos)、塩基としてカリウム *t*-ブトキシド (*t*-BuOK) を用いる条件を報告した (Scheme 2-3C)<sup>49</sup>。



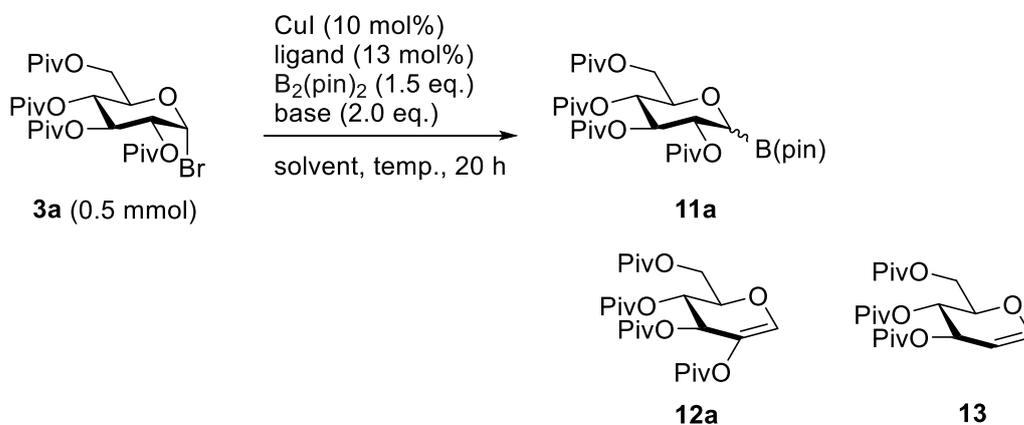
Scheme 2-3. Cu 触媒を用いた臭化アルキルのホウ素化

以上の例を参考に、DMF を溶媒とし、触媒として CuI、ホウ素化剤として B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub> を用い、**3a** のホウ素化を試みた (Table 2-2、Figure 2-1)。室温下、配位子として PPh<sub>3</sub>、塩基として CH<sub>3</sub>OLi を用いると、反応は複雑な混合物を与え、<sup>1</sup>H NMR による解析は困難であったが、質量分析より **11a** が生じていることが示唆された (エントリー1)。塩基を *t*-BuOLi に変更すると、**11a** が収率 36%、 $\alpha$  体と  $\beta$  体の比が 4:5 で生じた (エントリー2)。副生成物としては、グルカール **12a**、**13** がそれぞれ 33%、20%生じた。**11a** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製に不安定であったため、収率は 1,1,2,2-テトラクロロエタンを基準物質として用い、粗生成物の <sup>1</sup>H NMR の積分値の比より算出した。

生じた **11a** の 2 種類の異性体の 1 位のプロトンと 2 位のプロトン間の結合定数はそれぞれ 7.6 Hz、11.2 Hz であり、値が小さな前者を  $\alpha$  体、大きな後者を  $\beta$  体と帰属した。配位子を PS-PPh<sub>3</sub> へ変更すると、**11a** の収率は 56%に向上し、**12a**、**13** の副生は 16%、16%に低下した (エントリー3)。PPh<sub>3</sub> と PS-PPh<sub>3</sub> を用いた条件で、反応温度を -20 °C まで下げたところ、副生成物である **12a**、**13** の生成は大幅に抑制され、**11a** がそれぞれ 62%、80%の収率で得られた (エントリー4、5)。-20 °C という低温条件下でも、PPh<sub>3</sub> より PS-PPh<sub>3</sub> が高い収率を与えた。また、 $\alpha$  体と  $\beta$  体の生成比はエントリー4 では 3:1、エントリー5 では 5:2 と、室温と比較して  $\alpha$  体が増加した。塩基をナトリウム *t*-ブトキシド (*t*-BuONa)、*t*-BuOK、リチウムトリメチルシラノラート [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiOLi]、カリウムトリメチルシラノラート [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiOK] へ変えると、エントリー8 の (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiOLi を用いた場合に、**11a** が 86%と最も高い収率で得られた (エントリー6-9)。

エントリー8 の DMF から溶媒を THF またはアセトニトリル (CH<sub>3</sub>CN) に変えたところ、**11a** の収率はそれぞれ 20%、16%と大幅に低下した (エントリー10、11)。配位子として立体障害の大きい IMes<sup>53</sup> または sPhos<sup>54</sup> を用いたところ、いずれの場合も 78%、76%と高い収率で **11a** が得られたが、エントリー8 の PS-PPh<sub>3</sub> を用いる条件より収率は低下した (エントリー12、13)。以上の結果より、エントリー8 に示す条件が最適であると結論した。

Table 2-2. Cu 触媒を用いたホウ素化の条件検討



エントリー	配位子	塩基	溶媒	温度 (°C)	収率 (%) <sup>a</sup>		
					11a (α/β)	12a	13
1	PPh <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> OLi	DMF	25	complex mixture		
2	PPh <sub>3</sub>	<i>t</i> -BuOLi	DMF	25	36 (4/5)	33	20
3	PS-PPh <sub>3</sub>	<i>t</i> -BuOLi	DMF	25	56 (13/15)	16	16
4	PPh <sub>3</sub>	<i>t</i> -BuOLi	DMF	-20	62 (3/1)	4	6
5	PS-PPh <sub>3</sub>	<i>t</i> -BuOLi	DMF	-20	80 (5/2)	0	5
6	PS-PPh <sub>3</sub>	<i>t</i> -BuONa	DMF	-20	8 (3/1)	0	2
7	PS-PPh <sub>3</sub>	<i>t</i> -BuOK	DMF	-20	0 (-)	6	0
8	PS-PPh <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiOLi	DMF	-20	86 (5/2)	0	5
9	PS-PPh <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiOK	DMF	-20	58 (5/2)	16	15
10	PS-PPh <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiOLi	THF	-20	20 (5/2)	0	5
11	PS-PPh <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiOLi	CH <sub>3</sub> CN	-20	16 (5/2)	0	5
12	IMes	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiOLi	DMF	-20	78 (5/2)	1	7
13	sSPhos	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiOLi	DMF	-20	76 (5/2)	0	9

a) 1,1,2,2-テトラクロロエタンを内部標準として用い、粗生成物の<sup>1</sup>H NMRから算出.

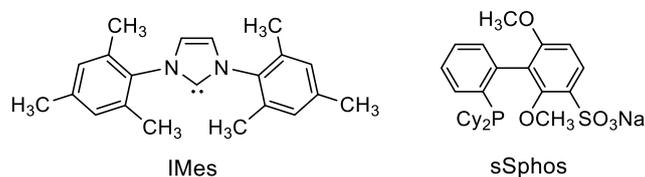
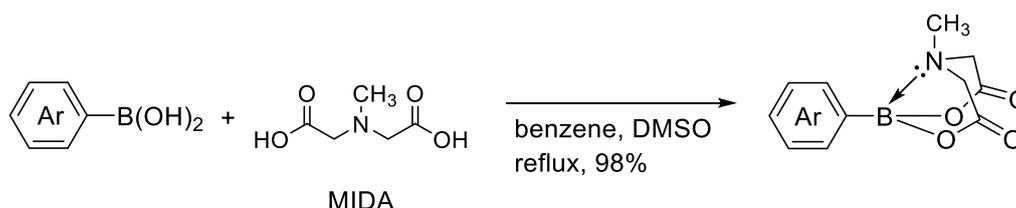


Figure 2-1. 配位子の構造

## 第二節 ホウ素化糖の単離

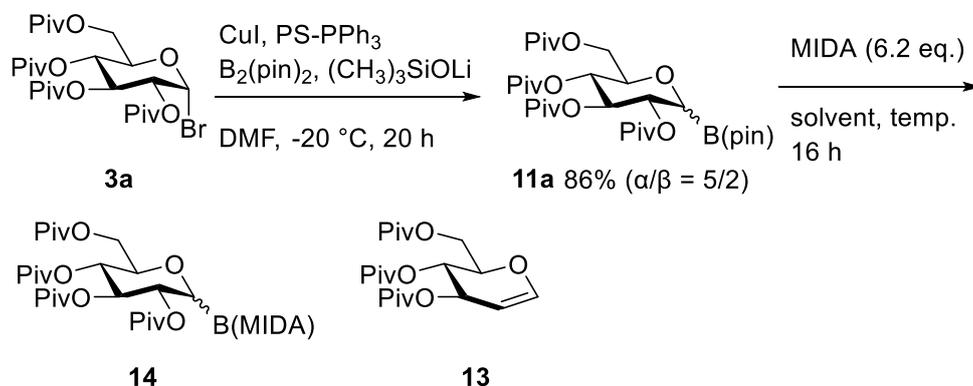
第一節に記述した通り、臭化グリコシル **3a** のホウ素化に成功したものの、生成物であるピナコラートエステル **11a** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製に不安定であり単離困難であった。そこで、ホウ素の保護基を変えて単離を試みた。まず、保護基として、ホウ酸 *N*-メチルイミノ二酢酸エステル（ホウ酸 MIDA エステル）に着目した。ホウ酸 MIDA エステルは、2007 年に Burke らによって開拓されたホウ素原子上に導入する保護基である<sup>55</sup>。ホウ素の空の軌道に窒素原子の非共有電子対が配位し、電子不足になっている C-B 結合を安定化するため、空気や水に安定であり、シリカゲルクロマトグラフィーで精製可能である。アリアルホウ酸と MIDA を加熱脱水すれば合成できる (Scheme 2-4)。



Scheme 2-4. MIDA によるホウ素の保護

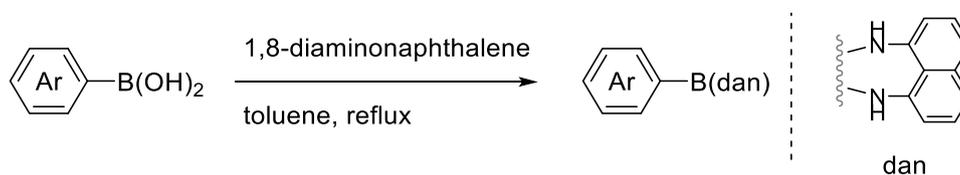
**3a** のホウ素化で得られたピナコラートエステル **11a** の粗生成物を用い、ホウ酸 MIDA エステル **14** の合成を試みた (Table 2-3)。**11a** に対し、DMSO 溶媒中、6.2 当量の MIDA を作用させ、65 °C で 16 時間加熱したが、ピナコラートエステル **11a** が残存し、反応は進行しなかった (エントリー1)。温度を 75 °C へ上げると、**11a** が分解しグルカール **13** の比が増加したことを粗生成物の <sup>1</sup>H NMR より確認した (エントリー2)。溶媒を DMF へ変更したが、DMSO を用いた場合と同様に反応は進行せず、**11a** が残存した (エントリー3)。溶媒にメタノールや水を添加し MIDA エステルへの変換を試みたが、**14** は全く得られず、原料が残存した (エントリー4-7)。以上の結果より、**11a** からホウ酸 MIDA エステル **14** への変換は断念した。

Table 2-3. MIDA による保護の検討



エントリー	溶媒	温度 (°C)	結果
1	DMSO	65	No reaction
2	DMSO	75	Decomposition
3	DMF	65	No reaction
4	DMSO/CH <sub>3</sub> OH = (1/1)	65	No reaction
5	DMSO/H <sub>2</sub> O = (1/1)	65	No reaction
6	DMF/CH <sub>3</sub> OH = (1/1)	65	No reaction
7	DMF/H <sub>2</sub> O = (1/1)	65	No reaction

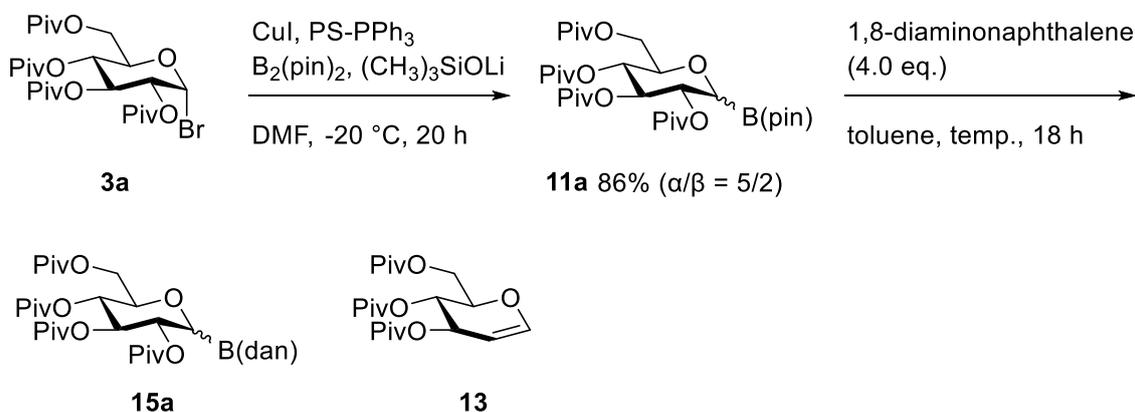
次に、ホウ素の保護基として 1,8-ジアミノナフタレン (dan) に着目した。dan は 2007 年に杉野目らによって開拓されたホウ素原子に導入する保護基であり<sup>56</sup>、2 つの sp<sup>2</sup> 混成窒素の p 軌道上の非共有電子対がホウ素の空の p 軌道と共役している。この安定化のおかげで、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製可能である。アリアルホウ酸と 1,8-ジアミノナフタレンを加熱脱水すれば合成できる (Scheme 2-5)。



Scheme 2-5. 1,8-ジアミノナフタレンによるホウ素の保護

**3a** のホウ素化で得られたピナコラートエステル **11a** の粗生成物に対し、1,8-ジアミノナフタレンを作用させ保護基の変換を試みた (Table 2-4)。トルエンを溶媒とし、室温で 18 時間反応させると、 $\beta$  体の 1,8-ジアミノナフタレン保護体 **15a** が 19%の収率で得られたものの、 $\alpha$  体の **15a** は得られなかった (エントリー1)。反応温度を 90 °Cまで上げると、**15a** が収率 66%、 $\alpha$  体と  $\beta$  体の比が 3:2 で得られたが、 $\alpha$  体の **11a** が 10%残存し、副生成物としてグルカール **13** が 25%の収率で副生した (エントリー2)。

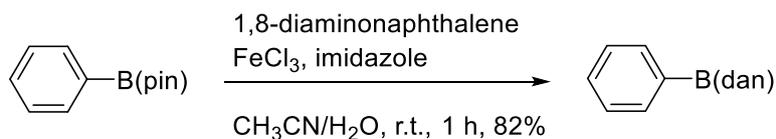
Table 2-4. 1,8-ジアミノナフタレンによる保護の検討



エントリー	温度 (°C)	収率 (%) <sup>a</sup>		
		<b>11a</b> ( $\alpha/\beta$ )	<b>15a</b> ( $\alpha/\beta$ )	<b>13</b>
1	r.t.	54 (1/0)	19 (0/1)	0
2	90	10 (1/0)	66 (3/2)	25

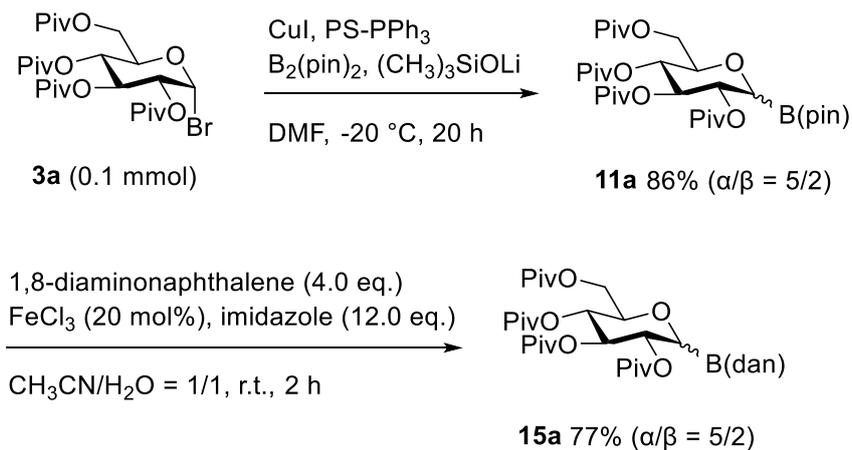
a) 1,1,2,2-テトラクロロエタンを内部標準として用い、粗生成物の<sup>1</sup>H NMRから算出。

反応温度を高めた条件では、**11a** または **15a** がグルカール **13** へ分解するので、より穏和な室温でも十分に進行する保護基導入の手法が必要であった。2014 年に Pucheault らは、触媒として塩化鉄(III)、活性化剤としてイミダゾールを用いた条件において、フェニルホウ酸のピナコラートエステルから 1,8-ジアミノナフタレン保護体への変換が、室温でも効率よく進行することを見出した (Scheme 2-6)<sup>57</sup>。



Scheme 2-6. 塩化鉄とイミダゾールを用いた dan によるホウ素の保護

彼らの反応条件を参考に、**15a** の合成方法を改良した。アセトニトリル/水を溶媒とし、**3a** のホウ素化で得られたピナコラートエステル **11a** に対し、1,8-ジアミノナフタレン、塩化鉄、イミダゾールを室温で作用させると、保護基の変換は効率よく進行した (Scheme 2-7) 。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、**15a** を収率 77% で単離した。α 体と β 体の比は 5:2 であった。



Scheme 2-7. ホウ素化糖 **15a** の合成

**15a** の 1 位の立体化学は、1 位と 2 位に直結したプロトンの  $^1\text{H}$  NMR における結合定数により決定した。単離した 2 種類の異性体の結合定数はそれぞれ 6.5 Hz、11.0 Hz であったので、結合定数が小さい前者を α 体、結合定数が大きい後者を β 体と結論した (Figure 2-2) 。

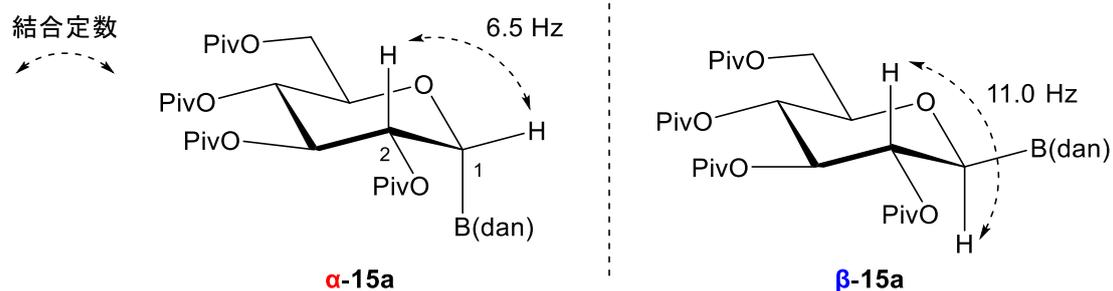
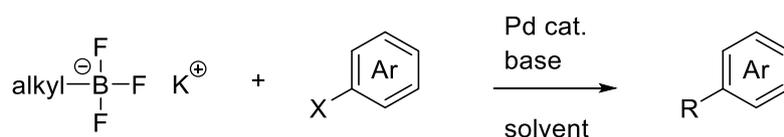


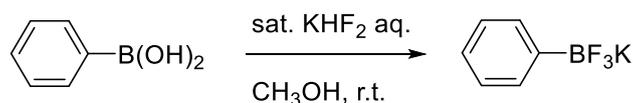
Figure 2-2. ホウ素化糖 **15a** の  $^1\text{H}$  NMR による立体化学の決定

Pd 触媒を用いたハロゲン化アリールとのクロスカップリングに向け、ピナコラートエステル **11a** からトリフルオロホウ酸塩も調製した。トリフルオロホウ酸塩は、熱、空気、湿気に安定で扱いやすい結晶性のホウ素化合物である。フッ素が置換した 4 配位型ホウ素構造をもつため、ルイス酸性を示さず安定である。アルキルトリフルオロホウ酸塩とハロゲン化アリールを基質とし、Pd 触媒を用いた  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^2)$  クロスカップリングの例も豊富であり (Scheme 2-8) <sup>58</sup>、グルコースのトリフルオロホウ酸塩はハロゲン化アリールとのクロスカップリングに適したホウ素化合物と考えられる。



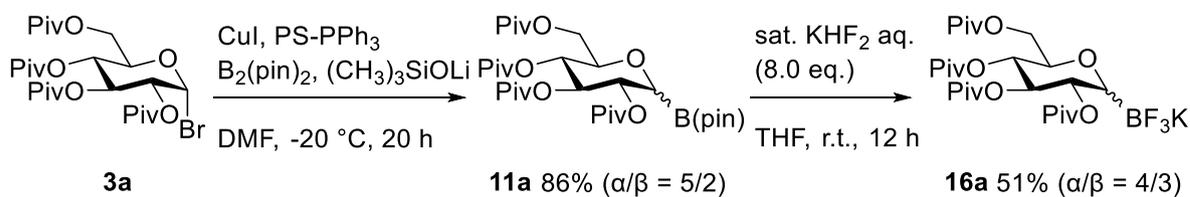
Scheme 2-8. Pd 触媒を用いたアルキルトリフルオロホウ酸塩とハロゲン化アリールのクロスカップリング

Vedejs らは 1995 年、フェニルホウ酸に対し、メタノール溶媒中、フッ化水素カリウム水溶液を作用させ、トリフルオロホウ酸塩を合成した (Scheme 2-9) <sup>59</sup>。



Scheme 2-9. トリフルオロホウ酸塩の合成

彼らの反応条件を参考に、**3a** をホウ素化して得られた **11a** の粗生成物に対し、THF 溶媒中、フッ化水素カリウム水溶液を加え、室温で 12 時間攪拌した後、減圧濃縮して **16a** の粗生成物を得た (Scheme 2-10) <sup>48,59</sup>。 **16a** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製に不安定であり、単離困難であった。そこで、再沈殿による単離を試みた。メタノール/水の混合溶媒を用いた共沸によりピナコールを留去し、アセトンで無機塩をろ過で除去した後、メタノールから再沈殿して溶媒に溶解しやすい副生成物を上清 (ろ液) として除去し、トリフルオロホウ酸塩 **16a** を不溶性固体として収率 51% で得た。  $\alpha$  体と  $\beta$  体の比は 4:3 であった (Scheme 2-10)。



Scheme 2-10. トリフルオロホウ酸塩 **16a** の合成

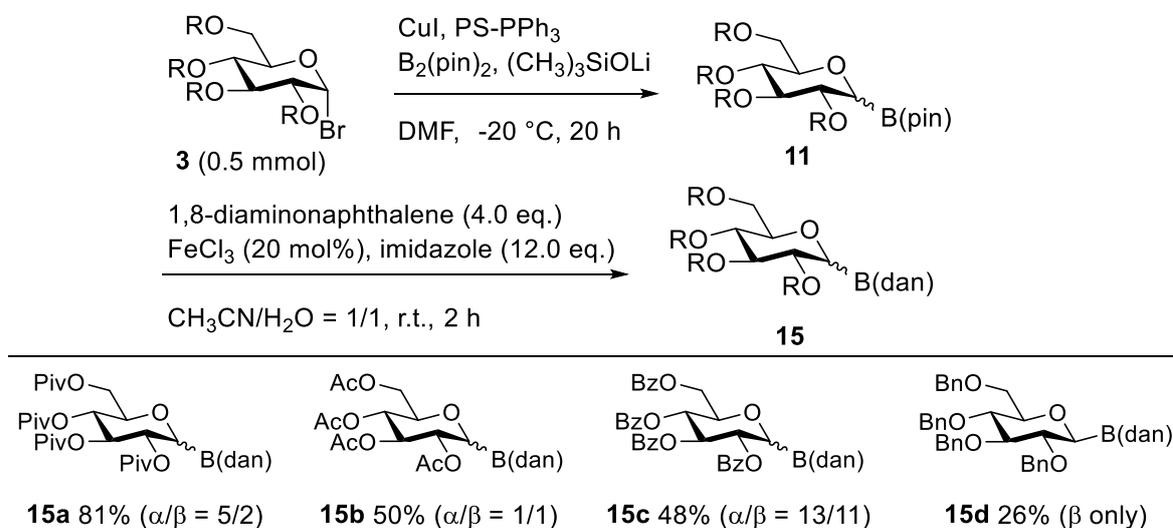
### 第三節 β 選択性向上の検討

第一節、第二節に記述した通り、臭化グリコシルのホウ素化と保護基の変換により、目的とするホウ素化糖を高い収率で単離できたが、生成物は α 体と β 体の比率が 5:2 程度の混合物であった。

そこで、糖のヒドロキシ基の保護基を変えて β 体の生成比の向上を目指した (Table 2-5)。まず、ピバロイル基と同様、電子求引性を示すアシル基で保護した基質を用いてホウ素化を行った。アセチル基で保護された市販の臭化グリコシル **3b**、グルコースより二工程で合成したベンゾイル基で保護された **3c**<sup>60</sup> を用いた場合、ピバロイル基で保護した **3a** を用いた場合よりホウ素化体 **15** の収率はそれぞれ 50%、48%と低下した。α、β 体の比は **15b** では 1:1、**15c** では 13:11 と、**15a** と比較し β 体の比率が向上したものの、ほぼ同じ比で α 体と β 体が生成した。

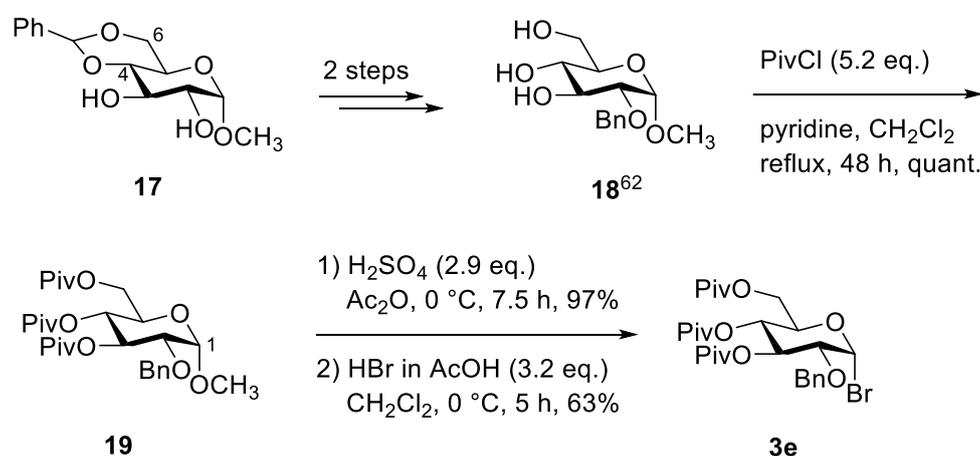
これに対し、電子供与性のベンジル基で保護した **3d**<sup>61</sup> を市販の 2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノースから一工程で合成し、ホウ素化を試みると、β 体の **15d** のみが選択的に得られることを見出した。しかし、収率は 26%と低かった。

Table 2-5. β 選択性向上の検討①



ベンジル基の電子供与性により、原料の臭化グリコシルの段階で不安定だったことが収率低下の原因と考えた。そこで、2位はベンジル基を、それ以外のヒドロキシ基はピバロイル基、アセチル基で保護された臭化グリコシル **3e**、**3f** を基質として設計した。**3f** は既知の手法により調製し<sup>62</sup>、**3e** は以下のように合成した (Scheme 2-11)。

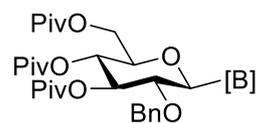
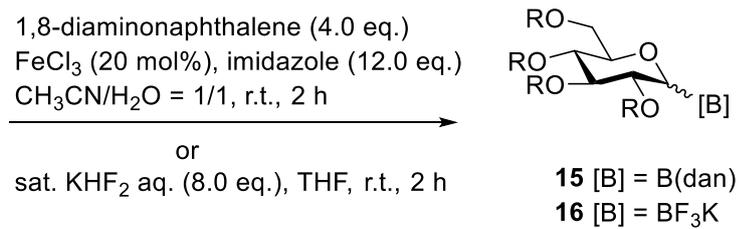
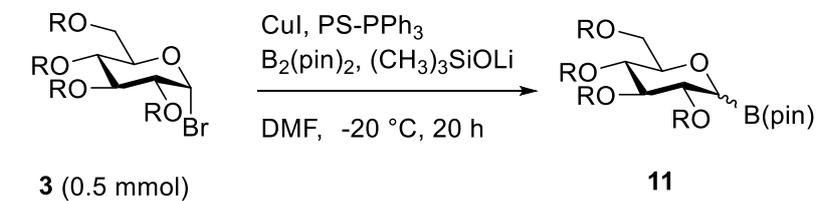
4,6位がベンジリデンアセタールで保護された市販のジオール **17** を出発物質とし、既知の手法に従い、二工程でトリオール **18** へ変換した<sup>62</sup>。**18** をピバロイル化して **19** を定量的に得た後<sup>35</sup>、1位のメトキシ基を臭素原子へ変換し<sup>62</sup>、目的とする臭化グリコシル **3e** を三工程、61%の収率で合成した。



Scheme 2-11. 臭化グリコシル **3e** の合成

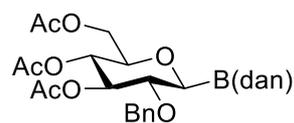
合成した **3e**、**3f** に対しホウ素化を試みると、81%、83%の収率で  $\beta$  体の **15e**、**15f** を高い選択性で得ることに成功した (Table 2-6)。 $\alpha$  体と  $\beta$  体の比は、**15e** では 1:27、**15f** では 1:25 であった。また、**3e** からトリフルオロホウ酸塩への変換も行った。**3e** をホウ素化した粗生成物にフッ化水素カリウム水溶液を作用させ、**16e** の粗生成物を得たのち、再沈殿により単離した。水を加えた共沸によりピナコールを減圧留去し、アセトンを加え無機塩を沈殿させる過で除去した濃縮残渣をペンタンから再沈殿して、この段階でグルカール体など副生成物および少量の  $\alpha$  体を除去し、 $\beta$  体の **16e** を収率 76% で得た (Table 2-6)。

Table 2-6.  $\beta$  選択性向上の検討②



**15e<sup>a</sup>** 81% ( $\alpha/\beta$  = 1/27)

**16e** 76% ( $\beta$  only)



**15f** 83%<sup>a</sup> ( $\alpha/\beta$  = 1/25)

a) 主ジアステレオマーの単離収率.

#### 第四節 ガラクトースおよびマンノースに対するホウ素化

Cu 触媒を用いたホウ素化をガラクトース、マンノースへ適用した。基質として、ヒドロキシ基をピバロイル基で保護した **3g**、**3i**、2 位のみベンジル基で保護した **3h**、**3j** を用いた (Figure 2-3)。2 位のみベンジル基で保護した基質 **3h**、**3j** では、グルコースと同様の  $\beta$  選択性を示すことを期待した。

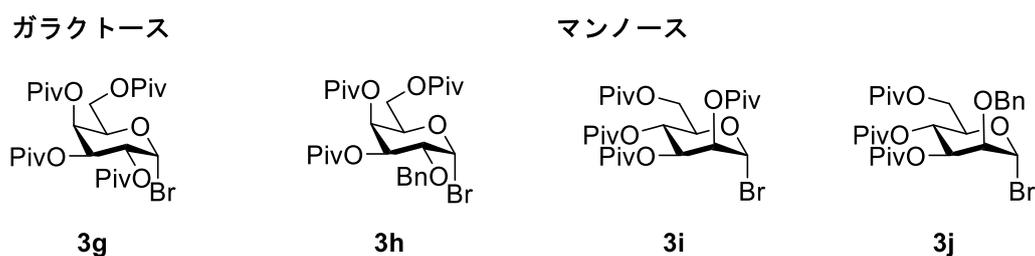
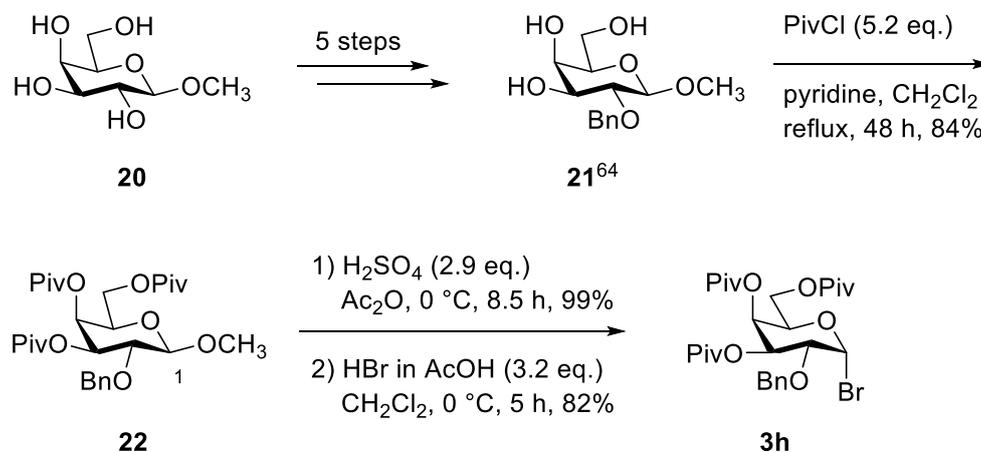


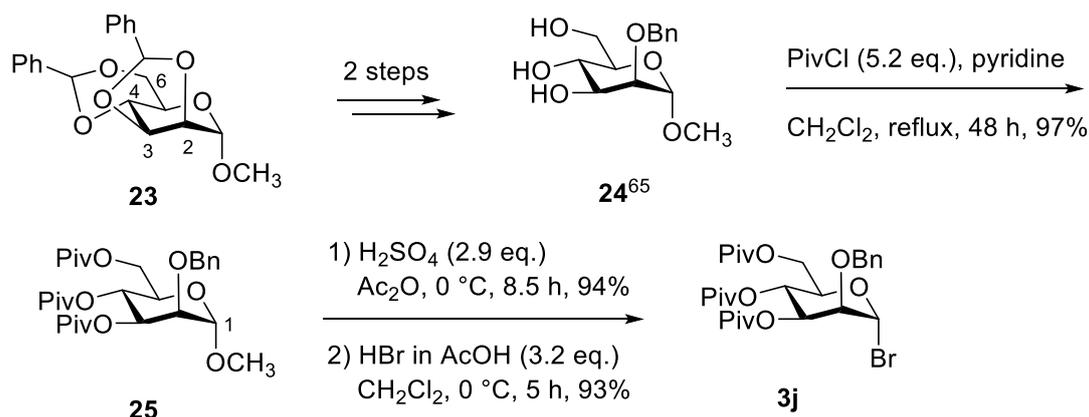
Figure 2-3. ガラクトース、マンノースのホウ素化の基質

**3g**、**3i** は、既知の手法に従い、ガラクトース、マンノースよりそれぞれ二工程で調製した<sup>63</sup>。**3h** は、以下のように合成した (Scheme 2-12)。市販されているテトラオール **20** を原料とし、五工程を経て既知のトリオール **21** へ誘導した<sup>64</sup>。**21** のヒドロキシ基をピバロイル化し **22** とした後<sup>35</sup>、1 位のメトキシ基を臭素原子へ変換し<sup>62</sup>、**3h** を三工程、68%の収率で合成した。



Scheme 2-12. 臭化グリコシル **3h** の合成

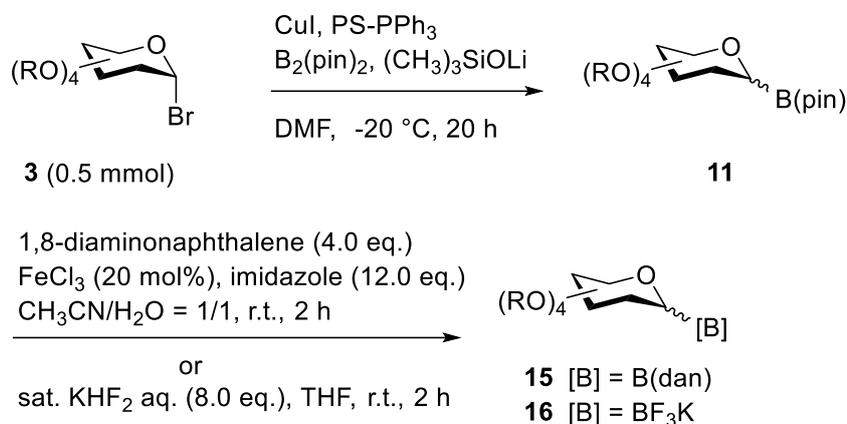
**3j** は以下のように合成した (Scheme 2-13)。2,3 位および 4,6 位がそれぞれジベンジルリデンアセタールで保護された市販の **23** を、二工程で既知のトリオール **24** へ変換した<sup>65</sup>。 **24** をピバロイル化し **25** を得た後<sup>35</sup>、1 位のメトキシ基を臭素原子へ変換し<sup>62</sup>、 **3j** を三工程、85%の収率で得た。



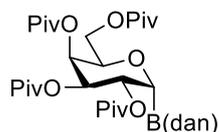
Scheme 2-13. 臭化グリコシル **3j** の合成

ガラクトースとマンノースの臭化グリコシル **3g-j** をホウ素化した (Table 2-7)。2,3,4,6 位をピバロイル基で保護したガラクトースの臭化グリコシル **3g** では、**15g** が 80%、 $\alpha$  体と  $\beta$  体の比が 18:1 で得られ、 $\alpha$  体を優先して与えた。2 位のみベンジル基で保護した **3h** では、**15h** が 83%、 $\alpha$  体と  $\beta$  体の比が 1:5 で得られ、 $\beta$  体を優先して与えた。**3h** からトリフルオロホウ酸塩への変換も行い、**16h** を 85%、 $\alpha$  体と  $\beta$  体の比が 1:5 で得た。**16h** は結晶性が低く、溶媒を検討しても再沈殿による精製はできなかったため、収率および立体異性体の比は、基準物質を用い、粗生成物の <sup>1</sup>H NMR の積分値の比から算出した。2,3,4,6 位をピバロイル基で保護したマンノースの臭化グリコシル **3i** を用いた場合、**15i** が 75%の収率で  $\alpha$  体のみが選択的に得られた。2 位をベンジル基で保護した **3j** をホウ素化したところ、マンノースにおいては、 $\alpha$  体のみ **15j** が 70%の収率で選択的に生じた。**3j** からマンノースのトリフルオロホウ酸塩への変換も行い、**16j** も 85%の収率で合成した。**16j** は、メタノールと水の比が 10:1 の混合溶媒を用いた再沈殿により精製し、32%の収率で単離した。

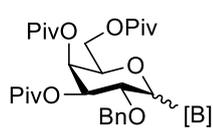
Table 2-7. ガラクトース、マンノースへの適用



ガラクトース

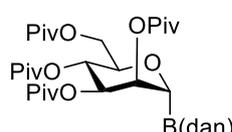


**15g** 80%<sup>a</sup> ( $\alpha/\beta = 18/1$ )

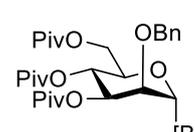


**15h** 83%<sup>a</sup> ( $\alpha/\beta = 1/5$ )  
**16h** 85%<sup>b</sup> ( $\alpha/\beta = 1/5$ )

マンノース



**15i** 75%<sup>c</sup> ( $\alpha$  only)



**15j** 70%<sup>c</sup> ( $\alpha$  only)  
**16j** 85%<sup>b</sup> (32%)<sup>c</sup> ( $\alpha$  only)

a) 主ジアステレオマーの単離収率. b) 1,1,2,2-テトラクロロエタンを内部標準として用い、粗生成物の<sup>1</sup>H NMRから算出. c) 単離収率.

ガラクトースのホウ素化糖 **15h** の 1 位の立体化学は、1 位と 2 位のプロトン間の <sup>1</sup>H NMR における結合定数より決定した。単離した 2 種類の異性体の結合定数はそれぞれ 6.0 Hz、11.0 Hz であったので、結合定数が小さい前者を  $\alpha$  体、結合定数が大きい後者を  $\beta$  体と結論した (Figure 2-4)。

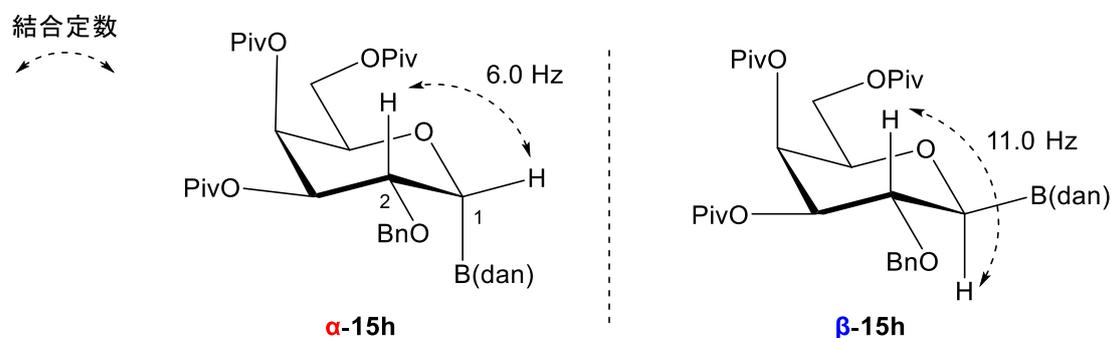


Figure 2-4. ホウ素化糖 **15h** の <sup>1</sup>H NMR による立体化学の決定

マンノースのホウ素化糖 **15i** の 1 位の立体化学は、以下のように決定した。マンノースの 2 位の水素はエクアトリアル位であり、 $\alpha$  体と  $\beta$  体の 1 位と 2 位の水素の二面角はどちらも約  $60^\circ$  であるので、1 位と 2 位の結合定数の差で立体化学は決定できない。ピバロイル基で保護した **15i** の dan の NH と 1,2,3,5 位のプロトンとの間に観測された nOe 相関、 $^1\text{H}$  NMR の結合定数を Figure 2-5 に示す。dan の NH と 3,5 位のプロトンの間に nOe が観測され、この nOe 相関は  $\beta$  体では観測され得ないことから、1 位の立体化学を  $\alpha$  体と決定した。また、 $^1\text{H}$  NMR の結合定数より、生成物が  $^4\text{C}_1$  配置で存在することを確認した。

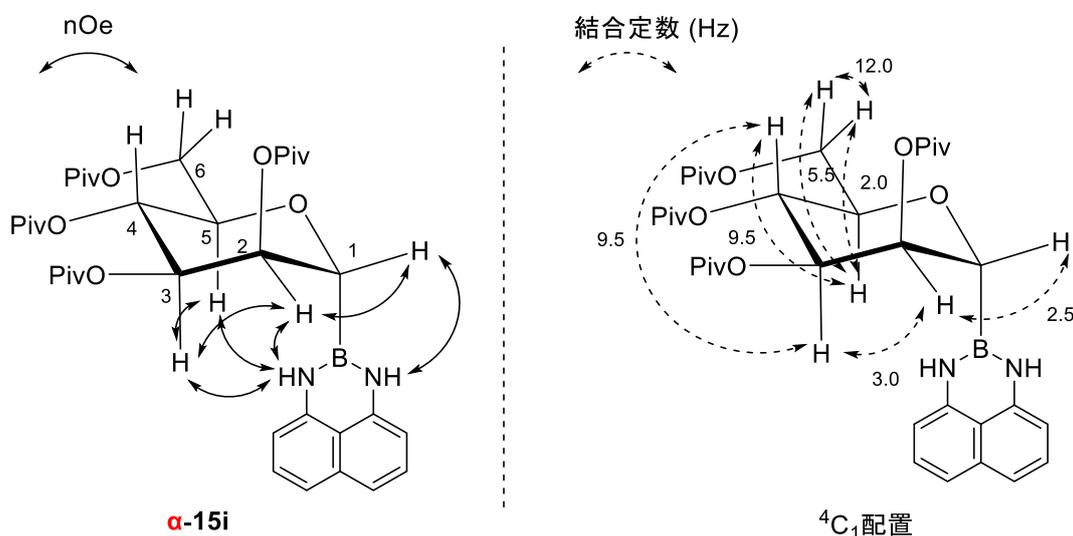


Figure 2-5. ホウ素化糖 **15i** の nOe 相関、 $^1\text{H}$  NMR による立体化学の決定

2 位のみベンジル基で保護したマンノースのホウ素糖 **15j** の立体化学は、以下のように決定した。 $\alpha$ 、 $\beta$  体の **15j** の構造、 $^1\text{H}$  NMR における結合定数、1 位と 6 位のプロトン間に観測された nOe 相関を Figure 2-6 に示す。1 位と 2 位、2 位と 3 位、3 位と 4 位、4 位と 5 位の結合定数はそれぞれ 8.5 Hz、3.0 Hz、5.5 Hz、3.0 Hz であった。 $\alpha$ -**15i** と異なり、3 位と 4 位、4 位と 5 位の結合定数が小さいため、**15j** は  $^1\text{C}_4$  配置をとっていると結論した (Figure 2-7)。1 位と 6 位のプロトンに nOe 相関がみられ、この nOe 相関は  $\beta$  体では観測され得ないので、**15j** は  $\alpha$  体であると結論した。

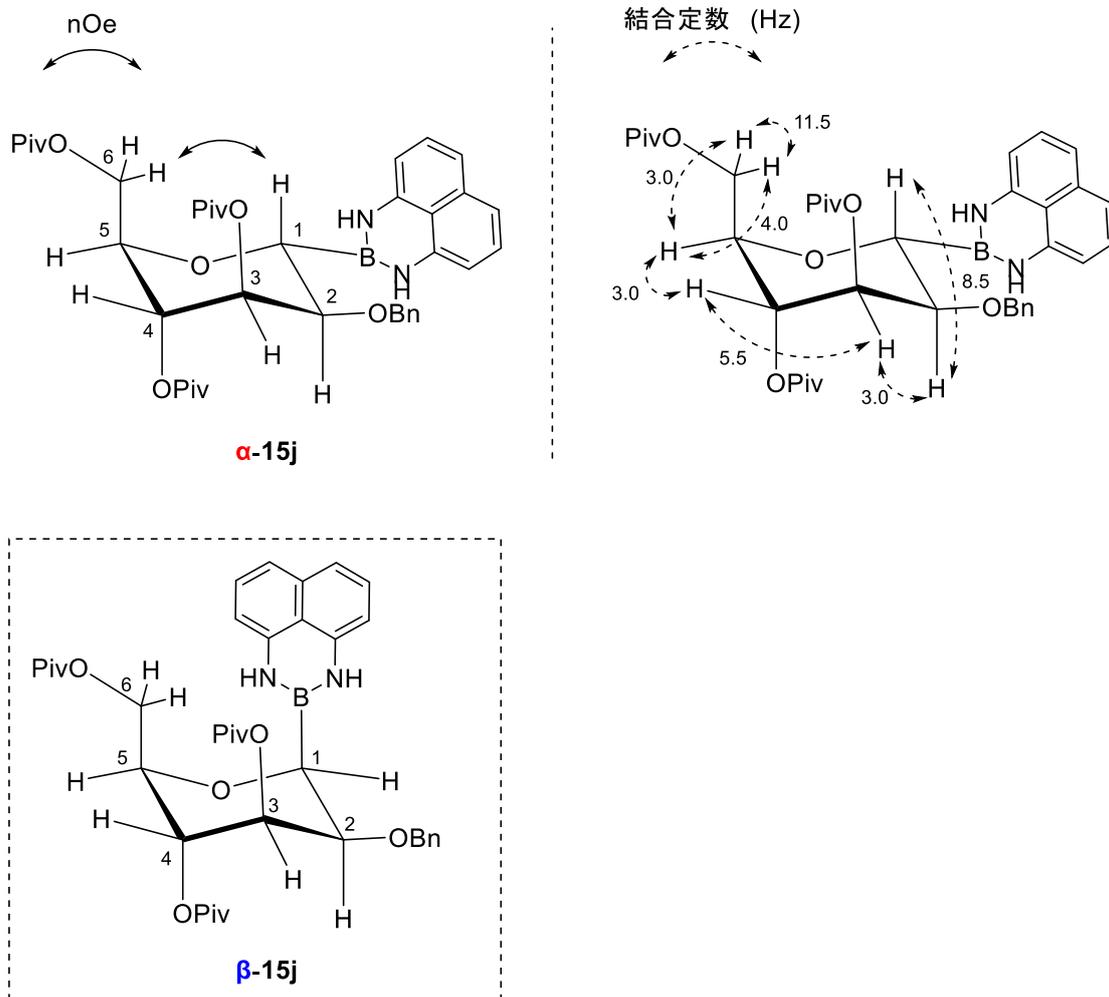


Figure 2-6. ホウ素化糖 **15j** の nOe 相関、 $^1\text{H}$  NMR による立体化学の決定

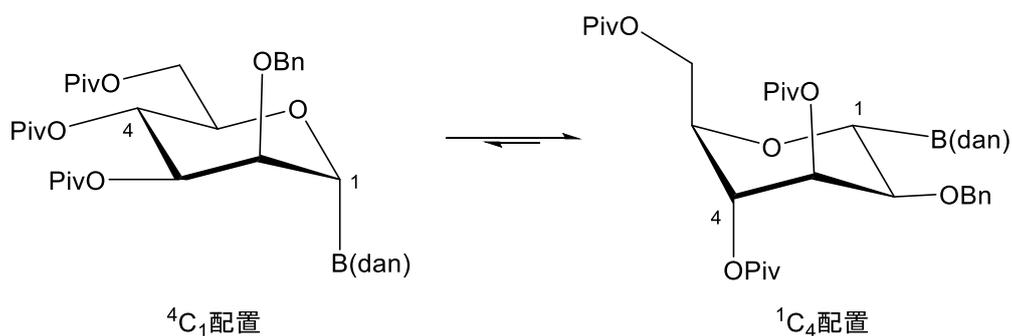
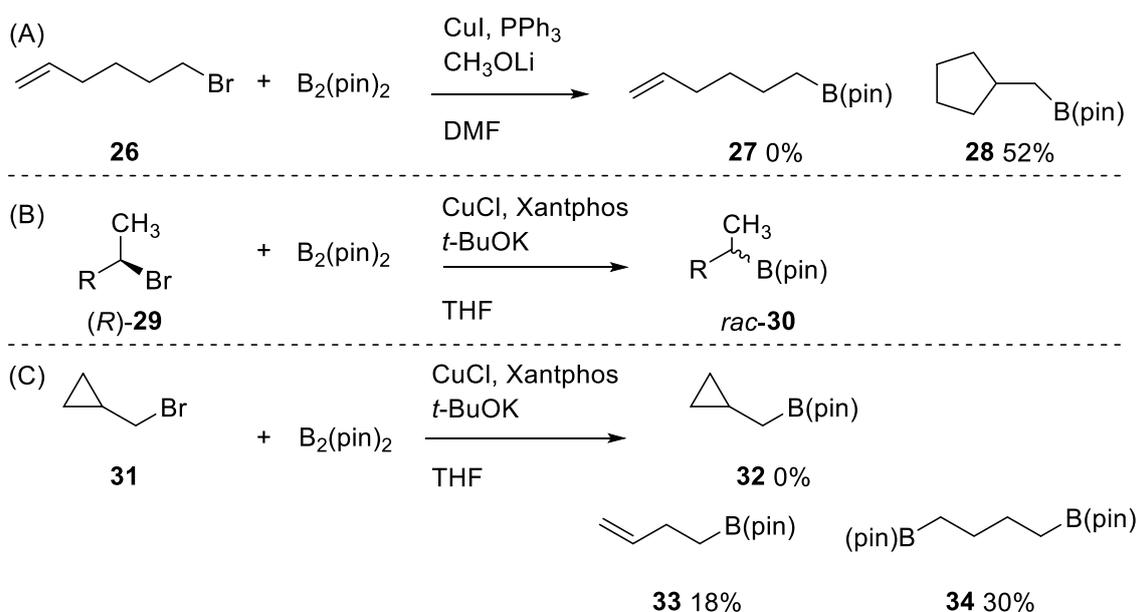


Figure 2-7.  $\alpha$ -**15j** の  $^4\text{C}_1$ 、 $^1\text{C}_4$ 配置

## 第五節 ホウ素化の反応機構および立体選択性に関する考察

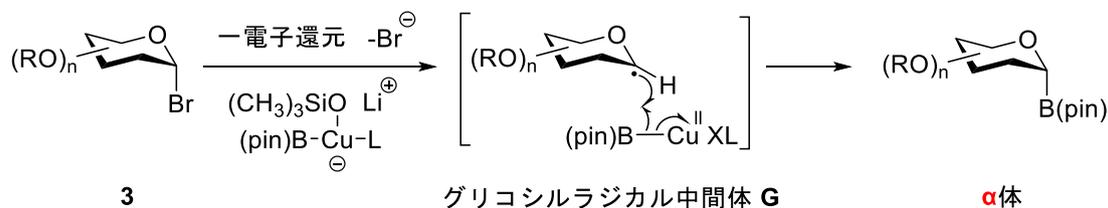
第一、二、四節で記述した通り、CuI、PS-PPh<sub>3</sub>、B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub>、TMSOLi を用いたホウ素化において、糖のヒドロキシ基を電子求引性基で保護した場合は α 体と β 体、電子供与性基で保護した場合は、グルコース、ガラクトースでは β 体、マンノースでは α 体のホウ素化糖を与えた。

Cu 触媒を用いたハロゲン化アルキルのホウ素化は、ホウ素銅(I)錯体から一電子移動により生じるラジカル中間体を經由すると提唱されている (Scheme 2-14)。例えば Liu らの報告では、末端アルケンを有する基質 **26** に対してホウ素化を試みると、鎖状の **27** は生じず、五員環化合物 **28** を 52% の収率で与えた (Scheme 2-14A)<sup>47</sup>。伊藤らの報告では、純粋な立体化学を有する第二級の臭化アルキル(*R*)-**29** を用いた場合、ラセミ体のホウ素化合物 **30** を与えた (Scheme 2-14B)<sup>49</sup>。また、シクロプロパン環を有する臭化物 **31** を用いると、**32** を全く与えず、三員環の開環を伴いホウ素化が進行した鎖状の **33** および **34** がそれぞれ 18%、30% の収率で生じた (Scheme 2-14C)<sup>49</sup>。これらの例は、Cu 触媒を用いたホウ素化がラジカル中間体を經由することを示唆している。



Scheme 2-14. ラジカル中間体を經由する臭化アルキルのホウ素化

このことより、電子求引性基で保護した **3a-c**、**3g**、**3i** の反応においては、基質がホウ素銅(I)錯体により一電子還元され、グリコシルラジカル中間体 **G** を生じ、アキシアル側からホウ素化が進行し  $\alpha$  体を優先して与えたと推定される (Scheme 2-15)。



Scheme 2-15.  $\alpha$ -ホウ素化糖生成の推定反応機構

グリコシルラジカル中間体は、1位の SOMO と隣接する酸素原子の非共有電子対の軌道との相互作用により、アキシアル側のスピン密度が大きく高い求核性を示し、一般に  $\alpha$  体の生成物を優先して与えることが知られている (Figure 2-8) <sup>18</sup>。

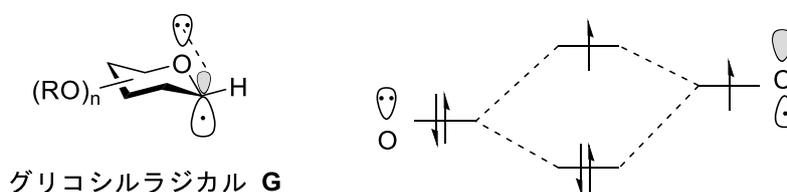
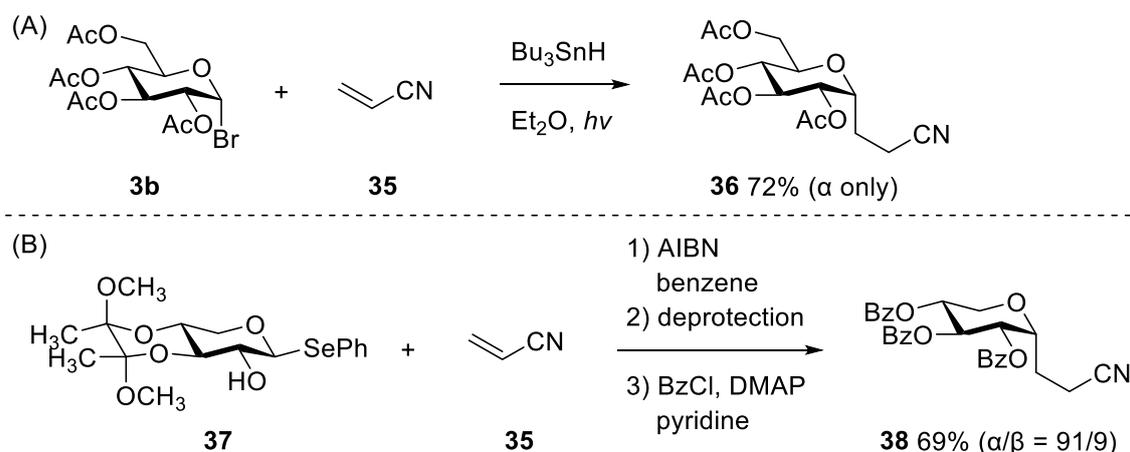


Figure 2-8. SOMO と隣接する酸素原子の非共有電子対との相互作用

糖のラジカル反応において、 $\alpha$  体の生成物を与える例は多数報告されている <sup>66-71</sup>。例えば、Giese らは、臭化グリコシルから発生させたグリコシルラジカルのアクリロニトリル **35** への求核付加反応において、 $\alpha$  体の **36** のみを与えることを報告した (Scheme 2-16A) <sup>66</sup>。また、松田らは、キシロースの誘導体 **37** から発生させたグリコシルラジカル **35** への求核付加において、 $\alpha$  体と  $\beta$  体の比が 91:9 で **38** を与えたと報告している (Scheme 2-16B) <sup>69</sup>。

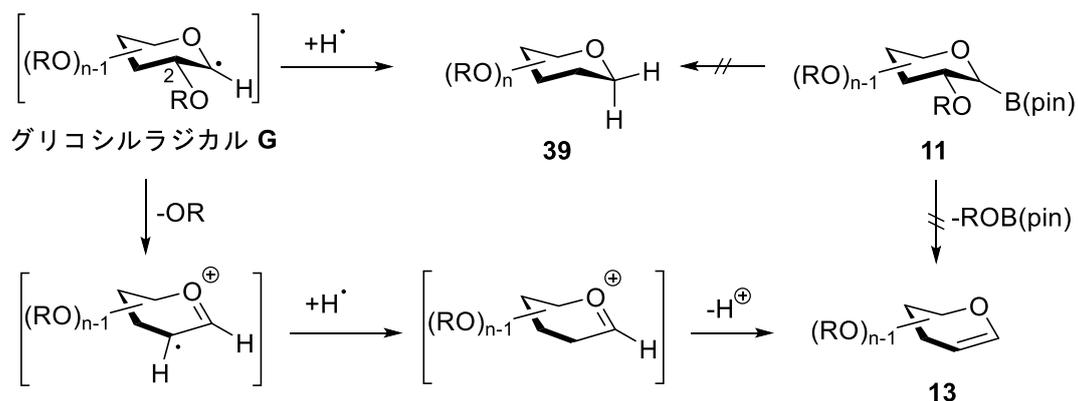


Scheme 2-16. グリコシルラジカルを経由する  $\alpha$ -C-グリコシドの合成例

著者のホウ素化においては、ピバロイル基で保護した臭化グリコシル **3a** を用いた場合、アキシアル側からホウ素化が進行し、 $\alpha$  体が優先して生じたのに対し、アセチル基、ベンゾイル基で保護した基質 **3b**、**3c** では選択性が失われて、ほぼ同じ比で  $\alpha$  体と  $\beta$  体を与えた (Table 2-5)。ピバロイル基で保護したガラクトース、マンノースの臭化グリコシル **3g**、**3i** を用いた場合は高い  $\alpha$  選択性でホウ素化糖を与えた。

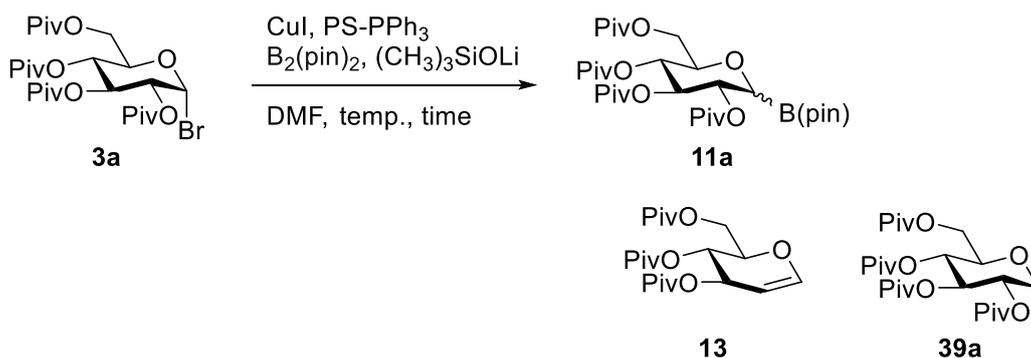
以上のように示された立体選択性は、グルコース、ガラクトース、マンノースのグリコシルラジカルを経由する従来の報告例と一致する傾向を示しており<sup>18</sup>、本反応もグリコシルラジカル中間体を経由してホウ素化が進行したと考えられる。ホウ素化において副生成物としてグルカール **13** と 1-デオキシ体 **39a** が生じることも、グリコシルラジカル中間体の生成を示唆している (Scheme 2-17)<sup>72,73</sup>。

上記の副生成物 **13** と **39a** は、生成物であるピナコラートエステル **11a** が分解して生じた可能性も考えられたが、**3a** のホウ素化の後 (Table 2-8、エントリー1)、温度を上げ反応時間を延長しても、**13**、**39a** の収率が増加しなかったことから (エントリー2)、**11a** から **13**、**39a** が生じる可能性は否定され、グリコシルラジカル中間体の水素化、または 2 位の置換基 (RO) の脱離と水素化により生じていることが示唆された。



Scheme 2-17. グルカール **13** と 1-デオキシ体 **39** の生成機構

Table 2-8. **3a** のホウ素化の反応時間延長による生成物の変化



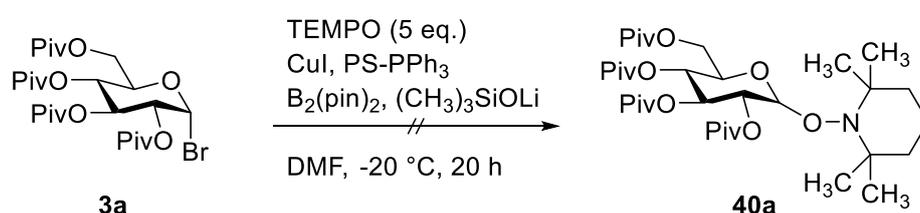
エントリー	温度、時間	収率 (%) <sup>a</sup>		
		<b>11a</b> (α/β)	<b>13</b>	<b>39a</b>
1 <sup>b</sup>	-20 °C 20 h	86 (5/2)	5	5
2	-20 °C 20 h, 25 °C 20 h	84 (5/2)	0	4

a) 1,1,2,2-テトラクロロエタンを内部標準として用い、粗生成物の<sup>1</sup>H NMRから算出。

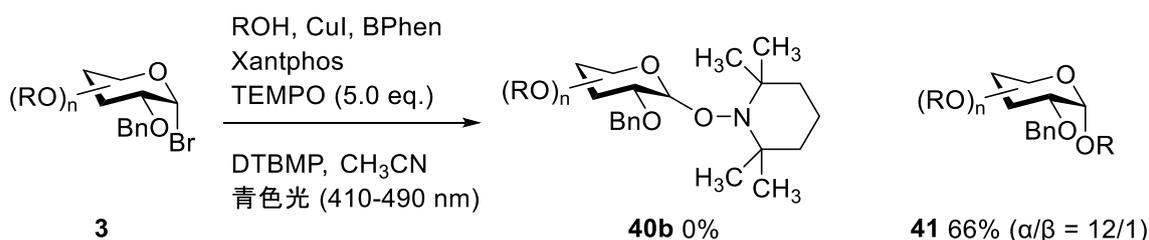
b) エントリー8 (Table 2-2).

ホウ素化の反応に 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル (TEMPO) を共存させ、グリコシルラジカル中間体 **G** の補足を試みた (Scheme 2-18)。しかし、TEMPO により Cu 触媒が阻害され、原料が残存し、グリコシルラジカル中間体が補足された **40a** の生成は確認できなかった。グリコシルラジカル中間体を経由すると考えられる反応において、TEMPO による中間体の捕捉は他グループによっても試みられているが、これまで成功し

ていない。例えば、Nguyen らは 2020 年、可視光を用いた、Cu 触媒による臭化グリコシルの *O*-グリコシル化において、TEMPO を加えグリコシルラジカル中間体の捕捉を試みたが、**40b** は得られず、**41** が生じるのみだった (Scheme 2-19) <sup>74</sup>。グリコシルラジカル中間体の寿命が短く、TEMPO による捕捉が困難であったと述べられている。以上の文献例より、著者のホウ素化においても、TEMPO によるグリコシルラジカル中間体の捕捉は困難であったと考えられる。

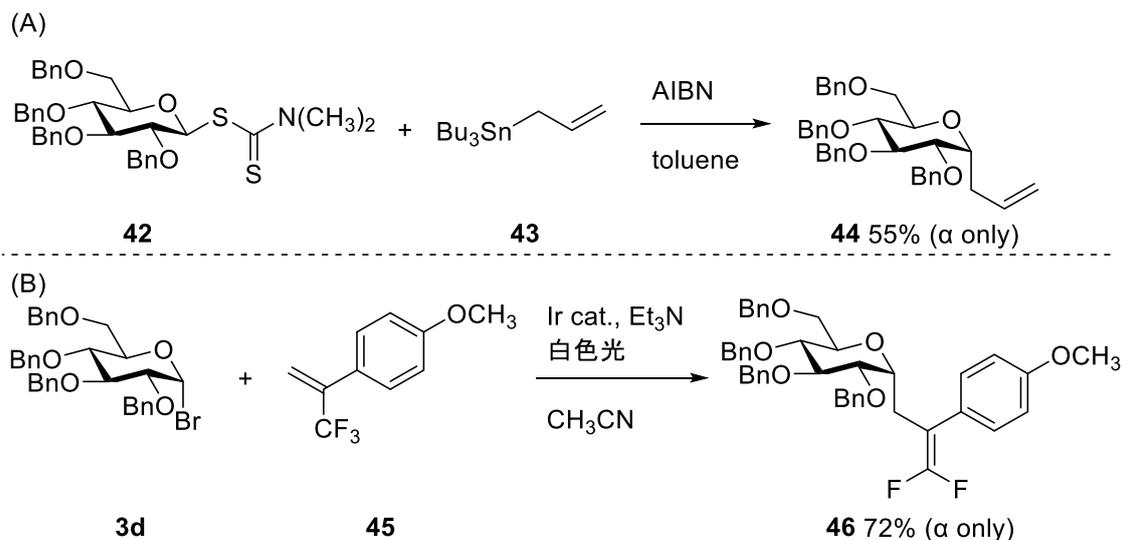


Scheme 2-18. TEMPO を用いたグリコシルラジカルの捕捉の検討



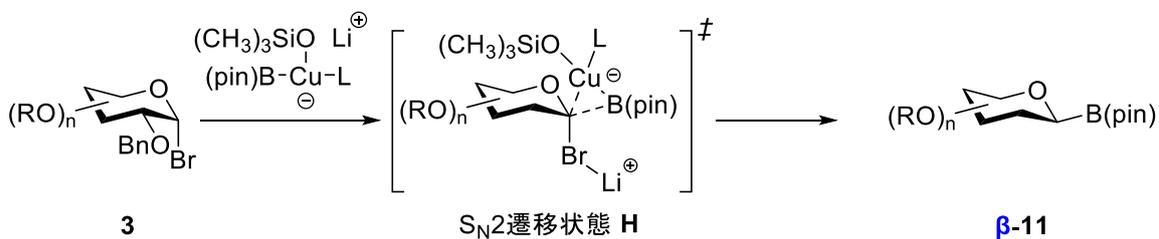
Scheme 2-19. Nguyen らによるグリコシルラジカル捕捉の試み

一方、2 位のヒドロキシ基がベンジル基で保護されたグリコシルラジカルも  $\alpha$  選択性を示すことが報告されている <sup>68,70,71</sup>。従って、グルコースとガラクトースの 2 位ヒドロキシ基がベンジル基で保護された臭化グリコシル **3d-f**、**3h** のホウ素化において、 $\beta$  体を優先して与える結果は、グリコシルラジカルからの直接ホウ素化では説明できない。例えば、Shoda らは、ベンジル基で保護された糖供与体 **42** から発生させたラジカル中間体と **43** の反応において、 $\alpha$  体の **44** を選択的に与えることを報告している (Scheme 2-20A) <sup>70</sup>。また、Hu らは、ベンジル基で保護された臭化グリコシル **3d** から発生させたラジカル中間体と **45** の反応において、 $\alpha$  体の **46** を選択的に与えたと報告している (Scheme 2-20B) <sup>71</sup>。



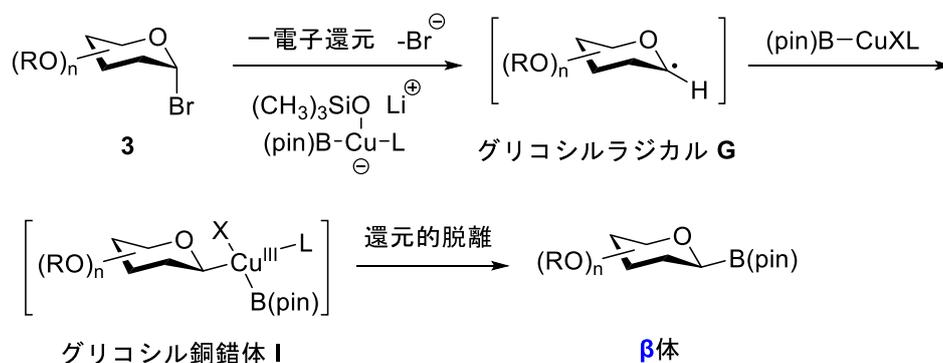
Scheme 2-20. ヒドロキシ基がベンジル基で保護されたグリコシルラジカルを経由する  $\alpha$ -C-グリコシドの合成例

著者の反応において、 $\beta$ 体を優先して与える反応機構として、2つの可能性が考えられる。第一の経路は、臭化グリコシル **3** に対するホウ素銅(I)錯体の求核置換である (Scheme 2-21)。臭化  $\alpha$ -グリコシルに対し、 $S_N2$  機構で反応すれば、立体反転を伴い  $\beta$ 体が選択的に生じると考えられる。しかし、遷移状態 **H** の立体障害が大きく、この機構によるホウ素化は困難と思われる。ホウ素銅(I)錯体のアルデヒドへの付加は報告されているが<sup>53</sup>、 $S_N2$  反応はこれまで報告されていないことから、この経路でホウ素化が進行している可能性は低い。



Scheme 2-21.  $S_N2$  型の求核置換によるホウ素化の推定反応機構

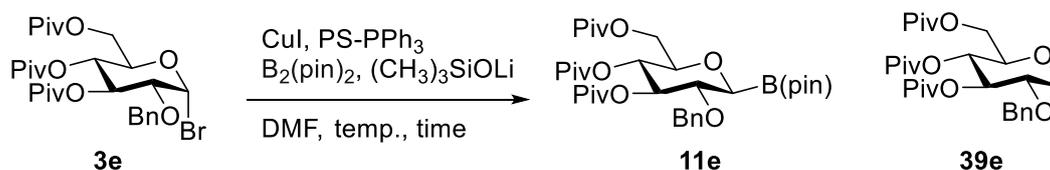
第二の経路は、臭化グリコシルから発生したグリコシルラジカル中間体 **G** が 2 価の Cu 触媒と反応し  $\beta$  体のグリコシル銅(III)錯体 **I** を生じ、還元的脱離によりホウ素化糖を与える機構である (Scheme 2-22)。



Scheme 2-22. グリコシル銅錯体を経由するホウ素化の推定反応機構

ベンジル基で保護した基質においても、ラジカル中間体から生じたと考えられる 1-デオキシ体 **39e** が得られていた。**39e** は **11e** が分解して生じた可能性も考えられたが、**3e** のホウ素化の後 (Table 2-9、エントリー1)、温度を上げ反応時間を延長しても (エントリー2)、**39e** の収率が増加せず、グリコシルラジカル中間体から生じていることが示唆された。

Table 2-9. **3e** のホウ素化の反応時間延長による生成物の変化

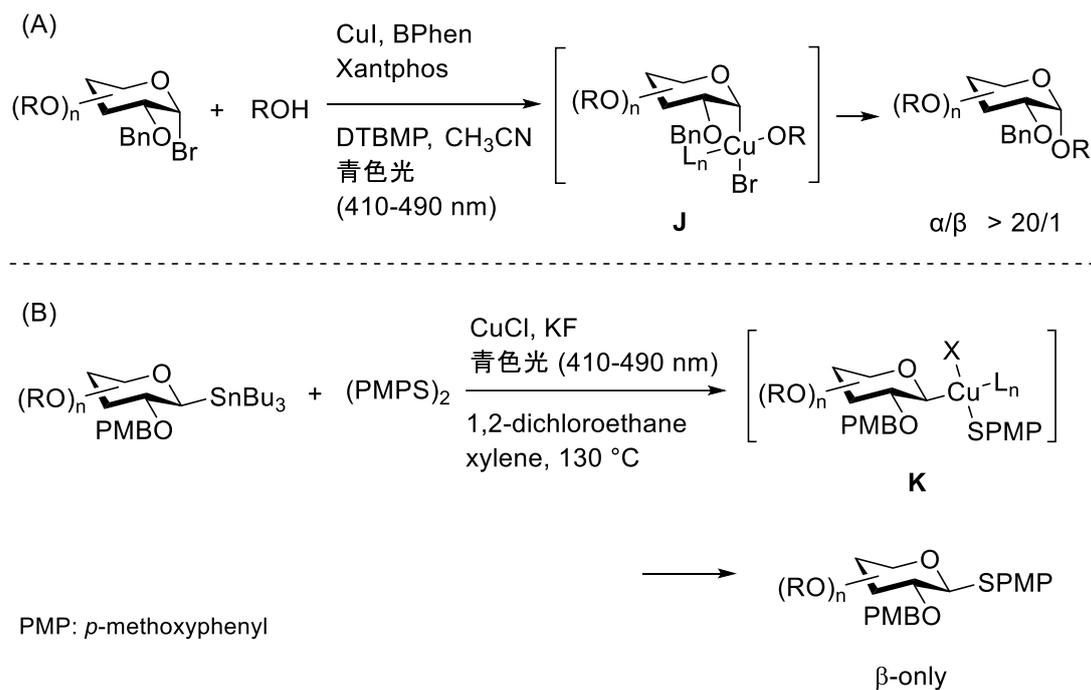


エントリー	温度、時間	収率 (%) <sup>a</sup>	
		<b>11e</b> ( $\alpha/\beta$ )	<b>39e</b>
1 <sup>b</sup>	-20 °C 20 h	81 (1/27) <sup>c</sup>	5
2	-20 °C 20 h, 25 °C 20 h	83 (-)	5

a) 1,1,2-テトラクロロエタンを内部標準として用い、粗生成物の<sup>1</sup>H NMRから算出.

b) Table 2-6. c) **15e**に誘導した後に決定.

これまでグリコシル銅錯体 **J** または **K** を経由すると考えられる  $\alpha$  選択的な *O*-グリコシル化 (Scheme 2-23A) <sup>74</sup>、 $\beta$  選択的な *S*-グリコシル化 <sup>75</sup> が報告されており (Scheme 2-23B)、著者のホウ素化においても、グリコシルラジカル中間体から  $\beta$ -グリコシル銅錯体が選択的に生成し、還元的脱離により  $\beta$  体のホウ素化糖を与えたと考えられる。



Scheme 2-23. グリコシル銅錯体を經由する *O*-グリコシド、*S*-グリコシドの合成例

そこで、DFT 計算により、 $\beta$  体と  $\alpha$  体のグリコシル銅錯体の熱力学的安定性を比較した。DFT 計算は共同研究者 (担当教員) である東林が行った。計算法は B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d) (for C, H, O, B, Br, Cu)、LanL2DZ (for P)を用いた。 $\beta$  体と  $\alpha$  体それぞれの最も安定な配座 ( $\alpha$ -L1、 $\beta$ -L1) のエネルギーを比較したところ、 $\beta$  体は  $\alpha$  体より 3.8 kcal/mol 安定であることがわかった (Figure 2-9)。また、 $\beta$  体では、2位のベンジルーエテルの酸素原子と Cu の間に HOMO-5 が分布しており (Figure 2-10)、酸素が Cu に配位することが確認され、この相互作用が、 $\beta$  体の安定性に寄与していることが示唆された。

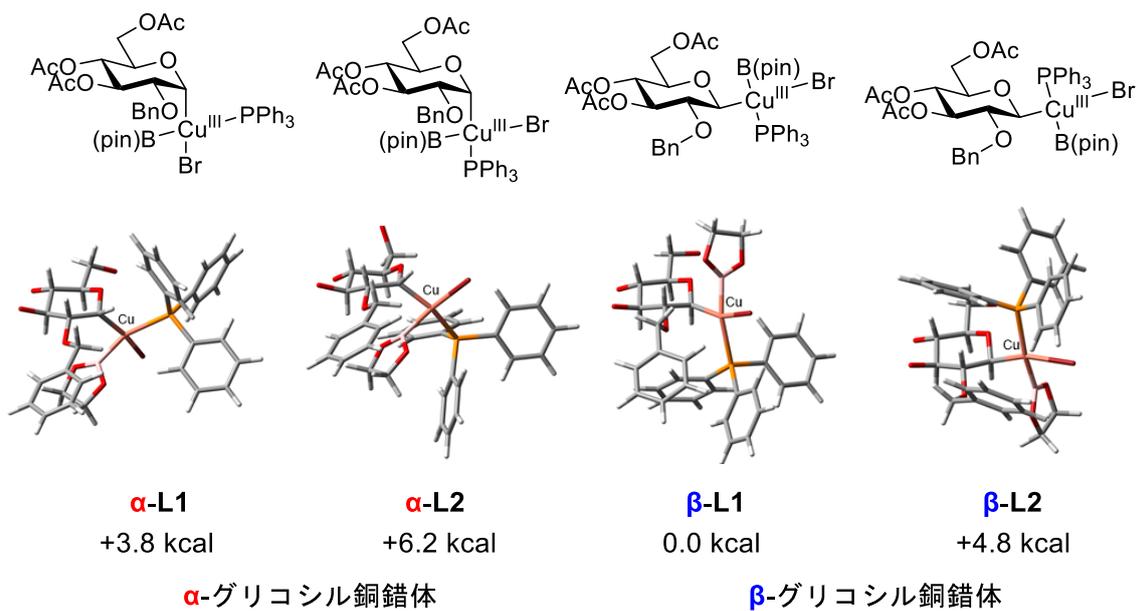


Figure 2-9. DFT 計算による  $\alpha$  体と  $\beta$  体のグリコシル銅錯体の安定性の比較  
 [B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d) (for C, H, O, B, Br, Cu) and LanL2DZ (for P)]

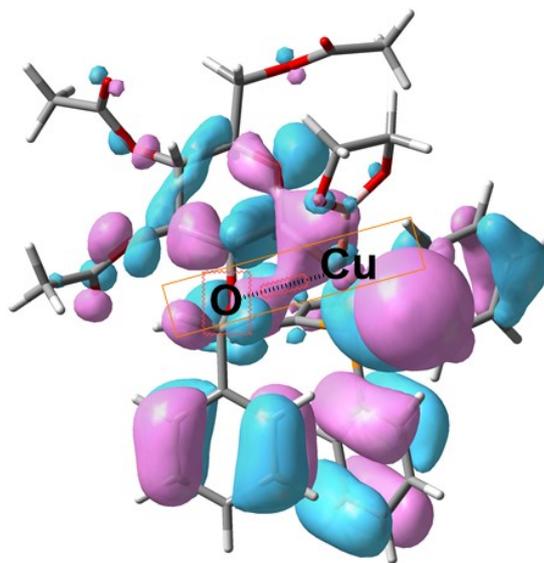


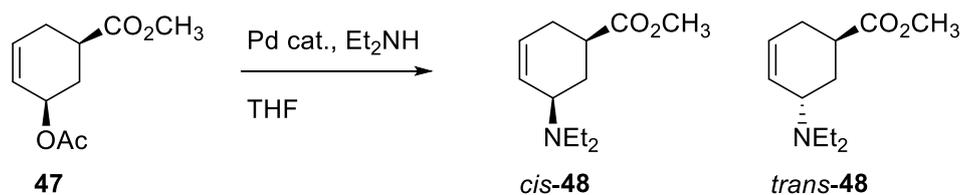
Figure 2-10.  $\beta$  体のグリコシル銅錯体 L1 の HOMO-5

一方、マンノースでは、2 位のヒドロキシ基が電子供与性のベンジル基で保護された臭化グリコシル **3j** を用いても  $\alpha$  体のホウ素化糖 **15j** を選択的に与えた。グルコース、ガラクトースと異なり、2 位がアキシャル位なので、立体障害により  $\beta$  体が得られなかったと考

えられる。

次に、配位子として用いた PS-PPh<sub>3</sub> の効果について示す。Liu、Molander らは、ハロゲン化アルキルのホウ素化において、生成物の分離を容易にする目的で PS-PPh<sub>3</sub> を用いた<sup>47,48</sup>。これ以外の PS-PPh<sub>3</sub> の効果として、次の二例が報告されている。1978 年に Trost らは、PS-PPh<sub>2</sub>-Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> を合成し、酢酸アリル **47** の辻・トロスト反応へ応用した<sup>76</sup>。Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> を用いた場合、生成物として、*cis*-**48** と *trans*-**48** が 67:33 の比で得られたのに対し、PS-PPh<sub>2</sub>-Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> を用いると *trans*-**48** のみが選択的に生じた (Table 2-10)。

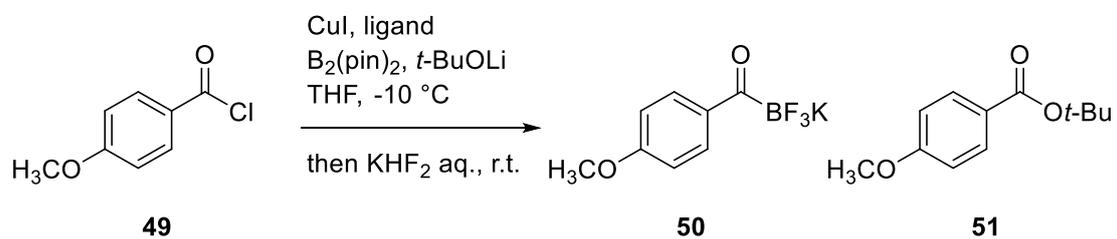
Table 2-10. 辻・トロスト反応におけるポリスチレン担持型配位子の効果



Pd触媒	生成比	
	<i>cis</i> - <b>48</b>	<i>trans</i> - <b>48</b>
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	67	33
PS-PPh <sub>2</sub> -Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	100	0

また、当研究室の中原は 2022 年、Cu 触媒によるカルボン酸塩化物 **49** のホウ素化によるトリフルオロアシルホウ酸塩 **50** の合成において、PS-PPh<sub>3</sub> が他のホスフィン、および NHC 配位子よりもアルコリスによるエステル **51** の生成を抑制し、**50** を高い収率で与えることを報告している (Table 2-11)<sup>77</sup>。著者の反応における PS-PPh<sub>3</sub> 中を占める担持高分子部位の役割は不明であるが、第一節の Table 2-2 のエントリー 2、3 に示したように、ホウ素化の条件検討において、配位子として PS-PPh<sub>3</sub> を用いると、臭化グリコシル **3a** の E2 脱離によるグルカール **12a** の生成が顕著に抑制され、**11a** の収率が改善した。

Table 2-11. Cu 触媒を用いたホウ素化におけるポリスチレン担持型配位子の効果

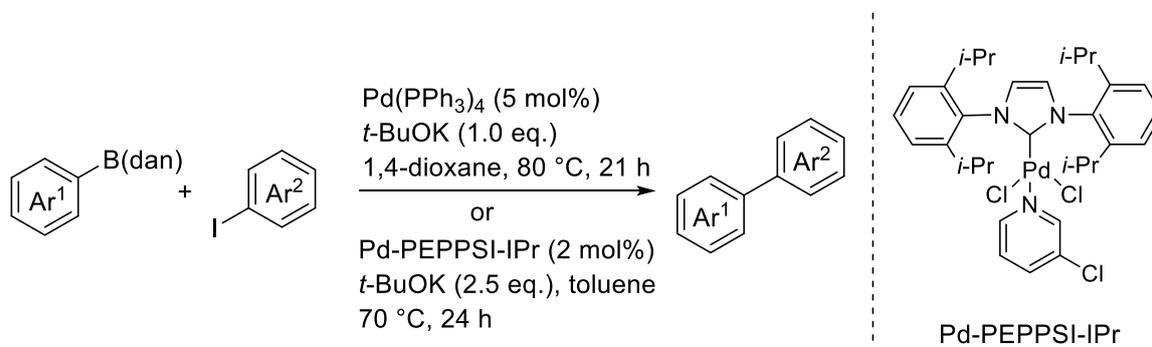


配位子	収率 (%)	
	<b>50</b>	<b>51</b>
PPh <sub>3</sub>	32	30
PS-PPh <sub>3</sub>	72	15

### 第三章 アリール C-グリコシドの立体特異的合成法の開拓

#### 第一節 1,8-ジアミノナフタレンで保護したホウ素化糖を用いたクロスカップリング

1,8-ジアミノナフタレンで保護したホウ素化合物は、ホウ素原子の電子密度が上がり、それに伴いルイス酸性が低下しているため、Pd 触媒を用いたクロスカップリングは困難と考えられてきた。しかし 2020 年、吉田ら、斎藤らはそれぞれ独立に、塩基として *t*-BuOK を用いると、Pd 触媒を用いたヨウ化アリールとのクロスカップリングが進行することを見出した<sup>78,79</sup>。吉田らは、1,4-ジオキサン溶媒中、Pd 触媒として Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、塩基として *t*-BuOK を用い、1,8-ジアミノナフタレンで保護したアリールホウ素化合物とヨウ化アリールのクロスカップリングに成功し、ビアリール化合物を合成した (Scheme 3-1)<sup>78</sup>。斎藤らは、トルエン溶媒中、Pd 触媒として Pd-PEPPSI-IPr、塩基として *t*-BuOK を用いる手法を報告した (Scheme 3-1)<sup>79</sup>。

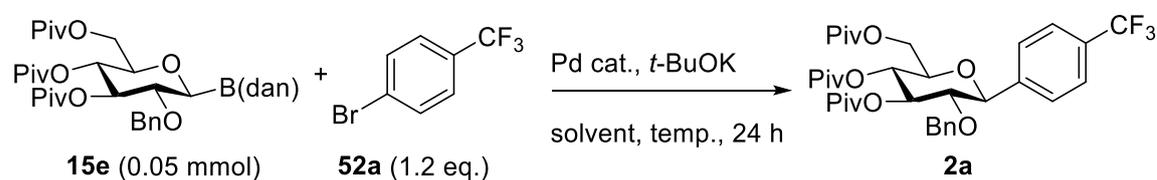


Scheme 3-1. 1,8-ジアミノナフタレンで保護したホウ素化合物のクロスカップリング

これらの報告を参考に、1,8-ジアミノナフタレンで保護したホウ素化糖 **15e** と臭化アリール **52a** を基質とし、Pd 触媒を用いた立体特異的クロスカップリングを試みた (Table 3-1)。初めに、1,4-ジオキサンを溶媒とし、触媒として Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、塩基として 1 当量の *t*-BuOK を用い、80 °C で 24 時間反応を試みたが、目的とする **2a** は全く得られず、基質である **15e** が 51% 残存した (エントリー1)。 *t*-BuOK を 5 当量へ増やすと、反応は複雑な混合物を与え

た (エントリー2)。溶媒をトルエン、触媒を Pd-PEPPSI-IPr へ変更し、70 °Cでクロスカップリングを試みると、エントリー2 と同様、反応は複雑な混合物を与えた (エントリー3)。いずれの検討においても TLC 分析において、高極性側に複数の生成物が確認されたことから、強塩基性条件においてピバロイル基が脱保護された可能性が示唆された。以上の検討より、強塩基性条件を必要とする、**15e** のクロスカップリングは困難であると判断した。

Table 3-1. ホウ素化糖 **15e** を用いたクロスカップリングの検討

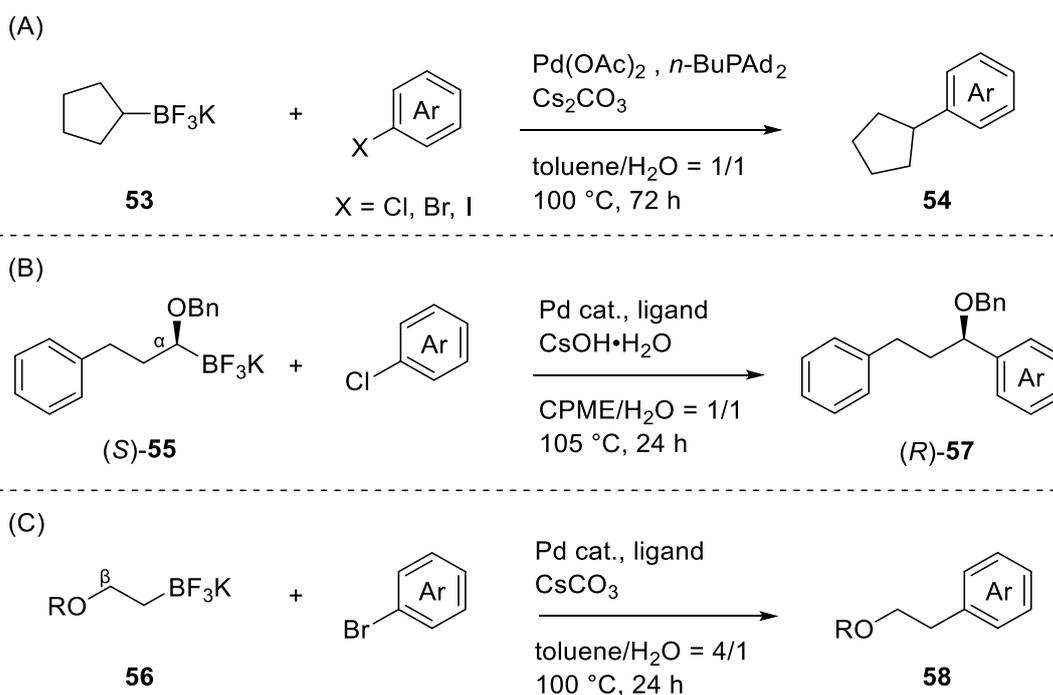


エントリー	Pd触媒 (mol%)	<i>t</i> -BuOK (eq.)	溶媒	温度 (°C)	収率 (%) <sup>a</sup>	
					<b>15e</b>	<b>2a</b>
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5.0)	1.0	1,4-dioxane	80	51	0
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5.0)	5.0	1,4-dioxane	80	complex mixture	
3	Pd-PEPPSI-IPr (2.0)	2.5	toluene	70	complex mixture	

a) 1,1,2,2-テトラクロロエタンを内部標準として用い、粗生成物の<sup>1</sup>H NMRから算出.

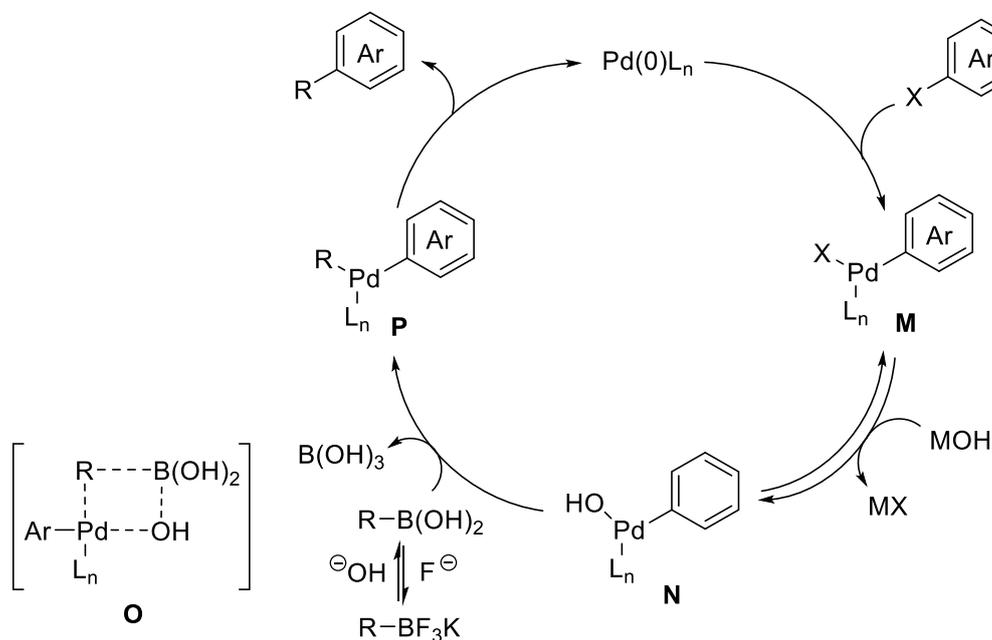
## 第二節 トリフルオロホウ酸塩を用いたクロスカップリング

1,8-ジアミノナフタレンで保護した **15e** と比較し、より反応性が高いと思われるトリフルオロホウ酸塩 **16e** を用い、臭化アリールに対するクロスカップリングを試みた。2008年に Molander らは、トルエンと水の混合物を溶媒として、触媒として酢酸パラジウム [Pd(OAc)<sub>2</sub>]、配位子としてジ(1-アダマンチル)-*n*-ブチルホスフィン (*n*-BuPAd<sub>2</sub>)、塩基として炭酸セシウム (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) を用い、トリフルオロホウ酸塩 **53** とハロゲン化アリールのクロスカップリングによる **54** の合成に成功している (Scheme 3-2A)<sup>80</sup>。2012年には、 $\alpha$ 位、 $\beta$ 位に酸素官能基を有するトリフルオロホウ酸(*S*)-**55**、**56** とハロゲン化アリールのクロスカップリングによる(*R*)-**57**、**58** の合成も達成した (Scheme 3-2B、C)<sup>48,50</sup>。*(S)*-**55** の反応では、(*R*)-**57** のみが生じており、本クロスカップリングは立体特異的に進行する (Scheme 3-2B)。



Scheme 3-2. Pd 触媒を用いたアルキルトリフルオロホウ酸塩とハロゲン化アリールのクロスカップリング

Molander らが提唱しているクロスカップリングの推定反応機構を以下に示す (Scheme 3-3) <sup>58</sup>。初めに、0 価のパラジウムがハロゲン化アリールに酸化的付加し、錯体 **M** が生じた後、水酸化物イオンと反応し、錯体 **N** に変化する。トリフルオロホウ酸塩はフッ素の強力な電子求引性により炭素置換基の求核性が弱く、トランスメタル化は起こらない。しかし、水中において分解して三価のホウ酸に変わり、錯体 **N** に対し遷移状態 **O** を経由して立体特異的にトランスメタル化し、錯体 **P** が生じる。最後に、錯体 **P** から還元的脱離によりカップリング生成物が得られ、0 価のパラジウムが再生する。



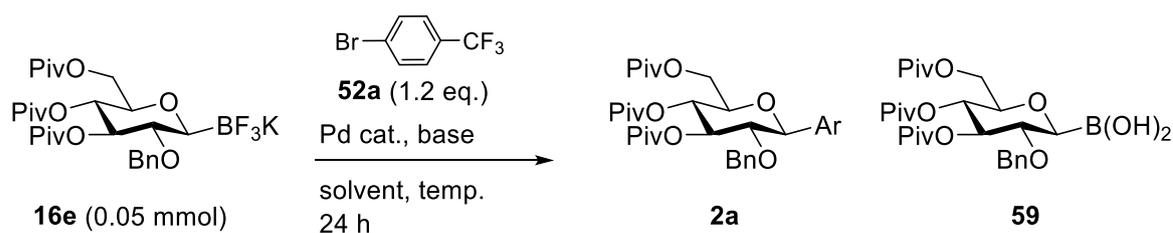
Scheme 3-3. Pd 触媒を用いたトリフルオロホウ酸塩とハロゲン化アリールのクロスカップリングの推定反応機構

文献 <sup>43,48,50</sup> に示された条件を参考に、 $\beta$  体のトリフルオロホウ酸 **16e** と臭化アリール **52a** を基質とし、Pd 触媒を用いたクロスカップリングによるアリール  $\beta$ -C-グリコシド **2a** の立体特異的合成を検討した (Table 3-2、Figure 3-1)。

初めに、トルエン/水の比が 4:1 の二相系を溶媒とし、Pd 触媒として  $\text{PdCl}_2(\text{A-taPhos})_2$ 、塩基として  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  を使い、100 °C で 24 時間反応を試みたところ、望む  $\beta$ -**2a** のみが 4%と

低い収率ながら得られた（エントリー1）。**2a**の立体化学は、1位と2位のプロトンの<sup>1</sup>H NMRにおける結合定数が9.5 Hzであったため、β体と結論した（Figure 3-2）。トルエン/水の比を1:1に変更すると、**2a**の収率は34%へ向上した（エントリー2）。主な副生成物はホウ酸**59**であった。触媒として、*t*-Bu<sub>3</sub>Pを有するPd錯体**60**、塩基としてK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を用いると、**2a**の収率は6%へ低下した（エントリー3）。CPME/水の二相系溶媒中、Pd触媒として、立体障害の大きい*n*-BuPAd<sub>2</sub>を配位子に有するCataCXium A-Pd-G2、塩基としてCsOH・H<sub>2</sub>Oを用いた場合、**2a**の収率は4%であった（エントリー4）。Pd触媒の配位子としてJackiePhosを用いると、**2a**は全く得られなかった（エントリー5）。

Table 3-2. トリフルオロホウ酸塩**16e**を用いたクロスカップリングの検討



エントリー	Pd触媒 (mol%)	塩基 (eq.)	溶媒	温度 (°C)	収率 (%) <sup>a</sup> 2a	59
1	PdCl <sub>2</sub> (A-taPhos) <sub>2</sub> (5.0)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0)	toluene/H <sub>2</sub> O = 4/1	100	4	6
2	PdCl <sub>2</sub> (A-taPhos) <sub>2</sub> (5.0)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0)	toluene/H <sub>2</sub> O = 1/1	100	34	51
3	Pd cat <b>60</b> (5.0)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0)	toluene/H <sub>2</sub> O = 2/1	100	6	49
4	CataCXium A-Pd-G2 (7.5)	CsOH・H <sub>2</sub> O (5.0)	CPME/H <sub>2</sub> O = 1/1	105	4	39
5	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (2.5), JackiePhos (10)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0)	toluene/H <sub>2</sub> O = 4/1	100	0	75

a) 1,1,2,2-テトラクロロエタンを内部標準として用い、粗生成物の<sup>1</sup>H NMRから算出。

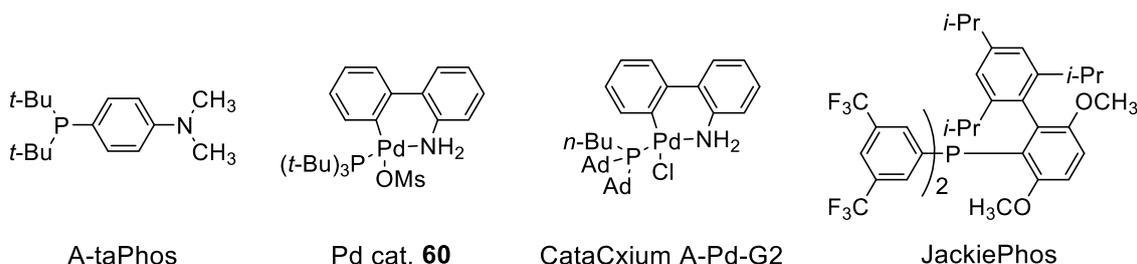


Figure 3-1. Pd触媒の配位子の構造

結合定数

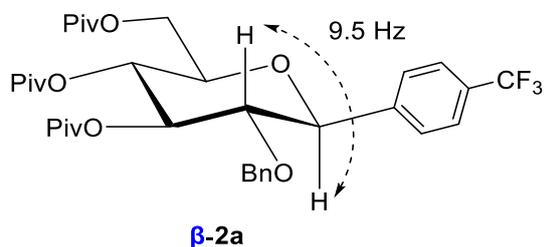
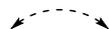
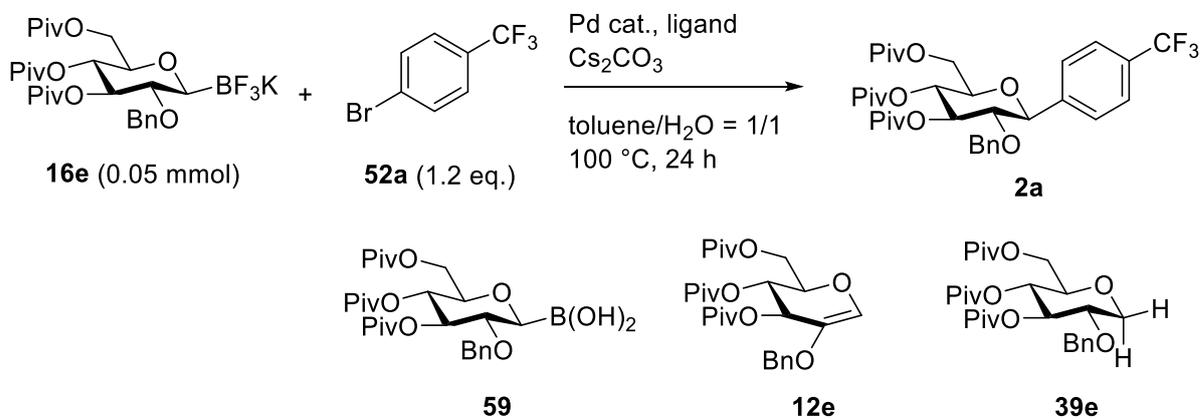


Figure 3-2. アリール C-グリコシド **2a** の  $^1\text{H}$  NMR による立体化学の決定

以上の検討から、Table 3-2 のエントリー2 の条件を基に、Pd 触媒、塩基、溶媒、温度、時間、基質の当量を検討した。初めに、Pd 触媒および配位子を検討した (Table 3-3、Figure 3-3)。PdCl<sub>2</sub> (A-taPhos)<sub>2</sub> を用いた場合、**2a** の収率が 34%であったのに対し (エントリー1)、PPh<sub>3</sub> を配位子として用いると、**2a** の収率は 7%に低下した (エントリー2)。2 座配位子である 1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン (dppe)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (dppp)、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン (dppb)、Xantphos、dppf を用いると (Figure 3-3)、14~24%の収率で **2a** を与えた (エントリー3-7)。立体障害の大きい配位子 PCy<sub>3</sub>、*t*-Bu<sub>3</sub>P、または、そのような配位子を持つ CataXium A-Pd-G2 を用いると、15~31%の収率で **2a** を与えた (エントリー8-10)。Pd-PEPPSI-IPr を用いると、**2a** は全く得られなかった (エントリー11)。

Table 3-3. クロスカップリングにおける Pd 触媒および配位子の検討



エントリー	Pd触媒 (mol%)	配位子 (10 mol%)	収率 (%) <sup>a</sup>			
			<b>2a</b>	<b>59</b>	<b>12e</b>	<b>39e</b>
1	PdCl <sub>2</sub> (A-taPhos) <sub>2</sub> (5.0)	-	34	51	4	6
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5.0)	-	7	59	2	0
3	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	dppe	20	45	10	0
4	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	dppp	24	55	11	0
5	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	dppb	24	53	8	0
6	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	Xantphos	14	61	3	0
7	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (5.0)	-	15	41	2	0
8	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	PCy <sub>3</sub>	25	45	1	0
9	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	<i>t</i> -Bu <sub>3</sub> P•HBF <sub>4</sub>	15	41	15	15
10	CataCXium A-Pd-G2 (5.0)	-	31	47	5	8
11	Pd-PEPPSI-IPr (5.0)	-	0	71	2	0

a) 1,1,2,2-テトラクロロエタンを内部標準として用い、粗生成物の<sup>1</sup>H NMRから算出.

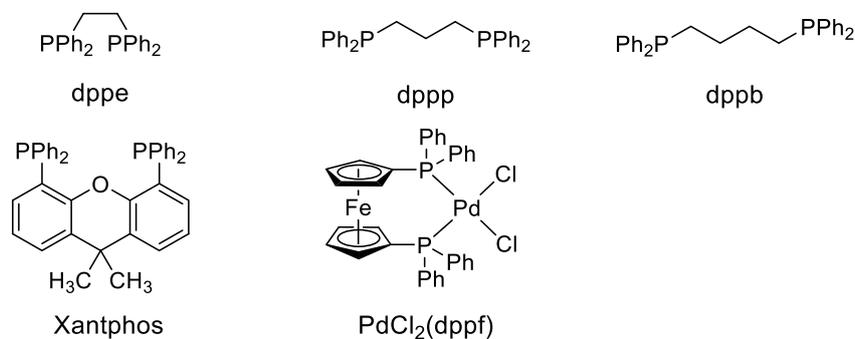


Figure 3-3. 2 座配位子の構造

同一条件下、電子豊富なビアリールホスフィン構造を持つ配位子 XPhos、*t*-BuXPhos、Me<sub>4</sub>*t*-BuXPhos、SPhos、sSPhos、RuPhos、JhonPhos、CyJohnPhos、MePhos、*t*-BuMePhos、JackiePhos、DavePhos、PhDavePhos、*t*-BuDavePhos、BrettPhos を Table 3-4 に示すように比較した (Figure 3-4)。**2a** の収率は 0~25%と変化がみられた。以上の検討より、PdCl<sub>2</sub> (A-taPhos)<sub>2</sub> (エントリー1) が最も良い触媒であると結論した。また、いずれの検討においても、クロスカップリングの中間体であるホウ酸 **59** を多く与えたことより、トランスメタル化の段階が遅いことが、**2a** の収率が低い原因であると考えられる。

Table 3-4. クロスカップリングにおけるビアリールホスフィン構造を持つ配位子の検討

エントリー	Pd触媒 (mol%)	配位子 (10 mol%)	収率 (%) <sup>a</sup>			
			<b>2a</b>	<b>59</b>	<b>12e</b>	<b>39e</b>
12	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	XPhos	17	78	0	0
13	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	<i>t</i> -BuXPhos	0	quant.	0	0
14	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	Me <sub>4</sub> <i>t</i> -BuXPhos	2	64	0	0
15	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	SPhos	24	55	5	6
16	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	sSPhos	19	67	0	0
17	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	RuPhos	25	45	4	8
18	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	JohnPhos	0	84	0	0
19	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	CyJohnPhos	5	44	4	0
20	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	MePhos	4	40	4	0
21	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	<i>t</i> -BuMePhos	0	82	0	16
22	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	JackiePhos	2	69	0	0
23	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	DavePhos	8	71	3	0
24	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	PhDavePhos	11	44	8	0
25	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	<i>t</i> -BuDavePhos	0	quant.	0	0
26	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub> (2.5)	BrettPhos	0	97	0	0

a) 1,1,2,2-テトラクロロエタンを内部標準として用い、粗生成物の<sup>1</sup>H NMRから算出。

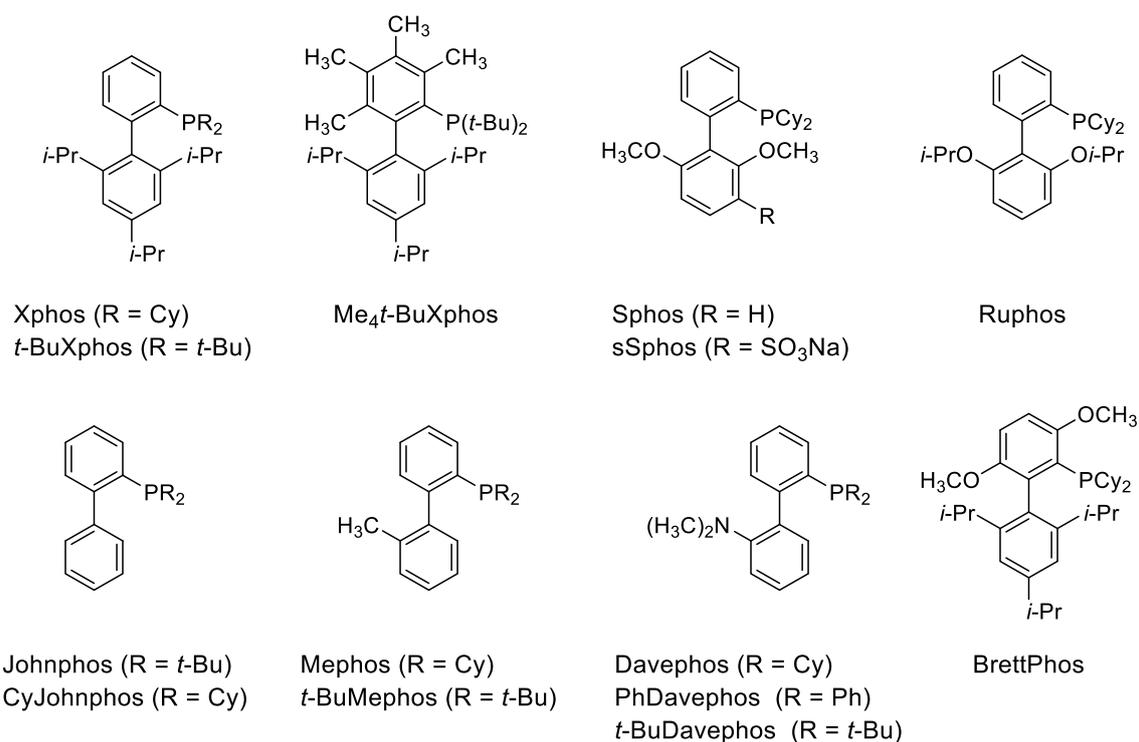
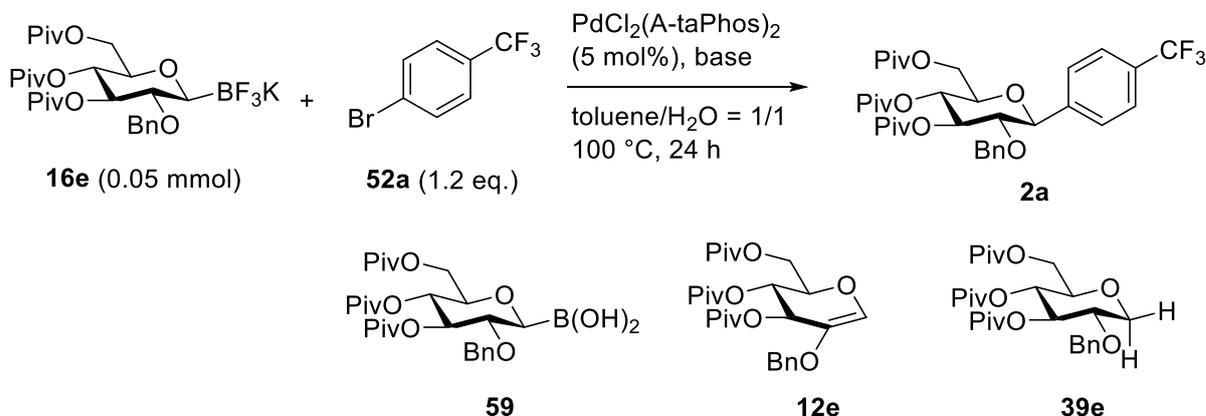


Figure 3-4. 電子豊富なビアリールホスフィン配位子の構造

次に、PdCl<sub>2</sub> (A-taPhos)<sub>2</sub>を触媒として、種々の塩基を検討した結果を示す (Table 3-5)。Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を用いた場合と比較し (エントリー1)、炭酸塩の Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を用いた場合、**2a** の収率はそれぞれ 29%、36%であり、収率はほとんど変化しなかった (エントリー2、3)。CsOH・H<sub>2</sub>O、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiOK、CsF を用いると、**2a** の収率は 0~9%へ低下した (エントリー4-7)。Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の当量を 2.0、5.0 当量に変更すると、**2a** の収率は 30%、26%となり、3.0 当量用いた場合と比較して収率は低下した (エントリー8、9)。以上の結果より、炭酸塩が高い収率を与えることが示された。

Table 3-5. クロスカップリングにおける塩基の検討

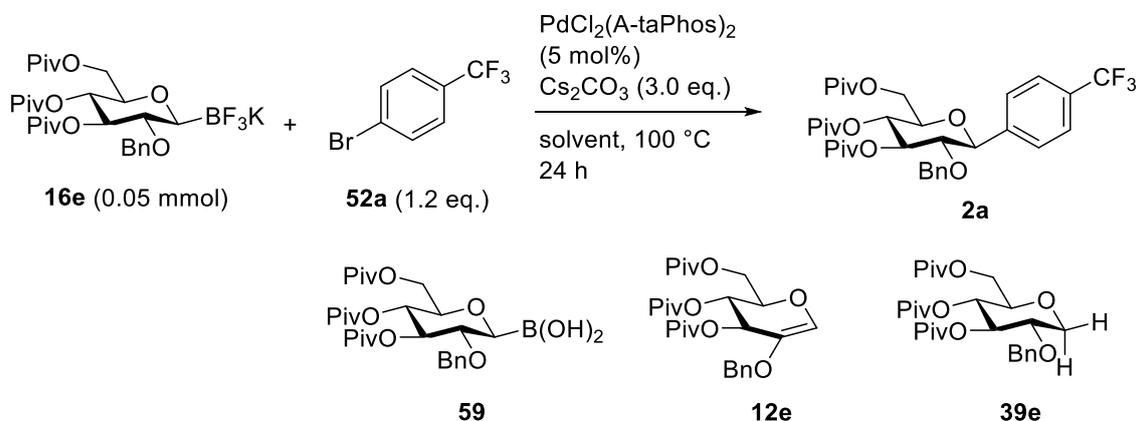


エントリー	塩基 (eq.)	収率 (%) <sup>a</sup>			
		<b>2a</b>	<b>59</b>	<b>12e</b>	<b>39e</b>
1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0)	34	51	4	6
2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0)	29	40	3	5
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0)	36	46	5	5
4	CsOH·H <sub>2</sub> O (3.0)	9	68	0	0
5	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O (3.0)	7	74	0	0
6	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SiOK (3.0)	0	62	0	0
7	CsF (3.0)	0	97	0	0
8	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	30	44	3	-
9	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (5.0)	26	31	7	4

a) 1,1,2,2-テトラクロロエタンを内部標準として用い、粗生成物の<sup>1</sup>H NMRから算出。

次に、溶媒に関する検討の結果を示す (Table 3-6)。溶媒をトルエン (エントリー1) からキシレン、THF、2-CH<sub>3</sub>-THF、CPME へ変更し、水との二相系で反応を試みたところ、**2a** が 4~35%の収率で得られ、CPME はトルエンを用いた場合と同程度の収率を与えた (エントリー2-5)。*t*-BuOH、1,4-dioxane、CH<sub>3</sub>CN、DMF と水の混合溶媒を用いると、いずれの条件においても、反応は複雑な混合物を与えた (エントリー6-9)。以上の検討結果より、トルエンまたは CPME と水の二相系溶媒を用いた場合、**2a** が最も良い収率で得られ、二相系でクロスカップリングを行うことが重要であると考えられた。

Table 3-6. クロスカップリングにおける溶媒の検討



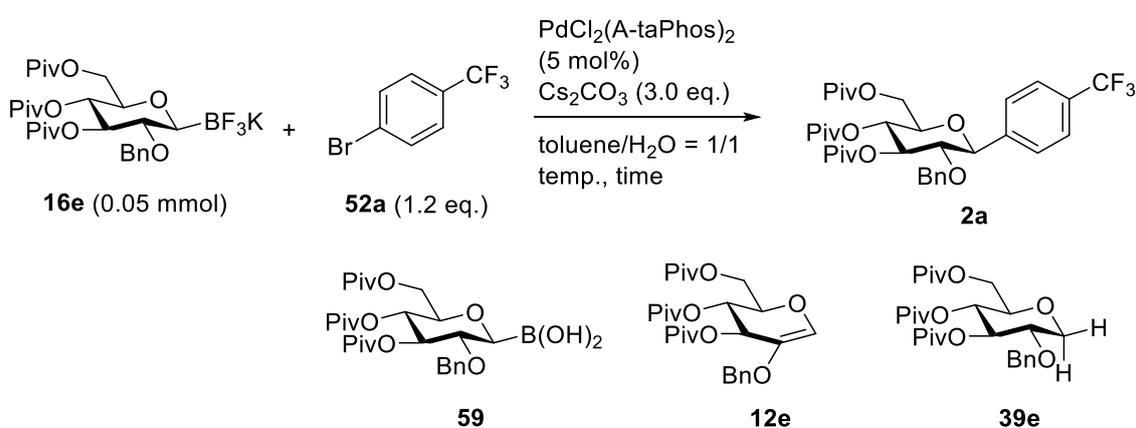
エントリー	溶媒 (1/1)	収率 (%) <sup>a</sup>			
		<b>2a</b>	<b>59</b>	<b>12e</b>	<b>39e</b>
1	toluene/H <sub>2</sub> O	34	51	4	6
2	xylene/H <sub>2</sub> O	22	48	6	14
3	THF/H <sub>2</sub> O	7	34	0	7
4	2-CH <sub>3</sub> -THF/H <sub>2</sub> O	4	6	4	0
5	CPME/H <sub>2</sub> O	35	53	6	5
6	<i>t</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O	complex mixture			
7	1,4-dioxane/H <sub>2</sub> O	complex mixture			
8	CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O	complex mixture			
9	DMF/H <sub>2</sub> O	complex mixture			

a) 1,1,1,2-テトラクロロエタンを内部標準として用い、粗生成物の<sup>1</sup>H NMRから算出。

最適な触媒である  $\text{PdCl}_2(\text{A-taPhos})_2$  を用いて、次に反応時間、温度を検討した (Table 3-7)。反応の活性中間体だと考えられるホウ酸 **59** が残存しているので、初めに反応時間を 24 時間 (エントリー1) から 96 時間まで伸ばしたところ、**2a** の収率は 43% へ向上した (エントリー2)。反応温度を 110 °C へ上げ、24 時間反応を続けたところ、**2a** の収率が 47% とわずかに増加した (エントリー3)。マイクロ波合成装置を用いて 110 °C で 24 時間反応を試みると、中間体であるホウ酸 **59** は完全に消失し、80% の収率で **2a** が得られた (エントリー4)。温度を 120 °C、150 °C へ上げると、反応はそれぞれ 3 時間、1 時間で完結し、それぞれ 84%、77% の収率で **2a** が得られた (エントリー5、6)。目的物の収率および反応時

間を考慮し、120 °Cで 3 時間反応を行う条件が最適と判断した。エントリー3、4 に示すように、マイクロ波合成装置を用いることにより、目的とする **2a** の収率を大幅に改善できた。マイクロ波を用いると、マイクロ波が形成する電磁場の影響を受け双極子の配向の激しい変化がおり、分子同士の摩擦によって物質自体の急速かつ均一な加熱が可能となる。Leadbeater らは、ハロゲン化アリールとフェニルボロン酸を基質としたクロスカップリングにおいて、オイルバスによる加熱とマイクロ波による加熱を比較し、両者が同じ反応時間、温度で同様な結果を与えることを示しており、熱的なマイクロ波効果が重要であると述べている<sup>81</sup>。そのため本反応においても、マイクロ波合成装置を用い、反応系を密閉系で効率的に加熱することができ、**2a** の収率が改善したと考えている。

Table 3-7. クロスカップリングにおける反応時間、温度の検討



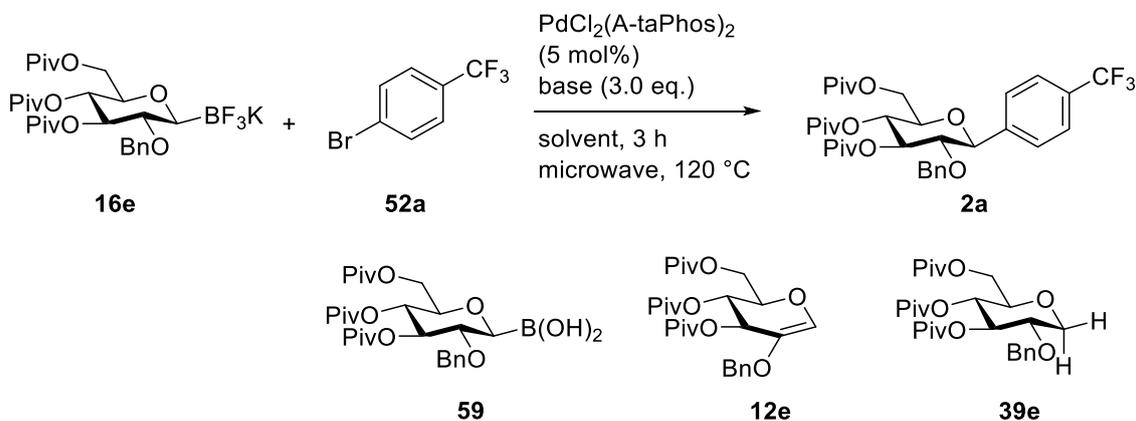
エントリー	温度 (°C)	時間 (h)	収率 (%) <sup>a</sup>			
			<b>2a</b>	<b>59</b>	<b>12e</b>	<b>39e</b>
1	100	24	34	51	4	6
2	100	96	43	7	5	-
3	110	24	47	33	7	-
4 <sup>b</sup>	110	24	80	0	9	9
5 <sup>b</sup>	120	3	84	0	9	5
6 <sup>b</sup>	150	1	77	0	9	12

a) 1,1,2,2-テトラクロロエタンを内部標準として用い、粗生成物の<sup>1</sup>H NMRから算出。

b) マイクロ波照射装置。

最後に、Table 3-7 のエントリー5 の条件を基準として、塩基、溶媒、基質の当量をそれぞれ、マイクロ波合成装置を用いて検討した (Table 3-8)。Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> と比較し (エントリー1)、塩基の検討 (Table 3-5) で良い結果を示した K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用い、120 °C で3時間反応を試みると、47%の収率で **2a** を与え、エントリー1 より収率は低下した (エントリー2)。また、トルエン/水と比較し、溶媒の検討 (Table 3-6) で良い結果を示した CPME/水を用いると、60%の収率で **2a** を与え、収率は低下した (エントリー3)。次に、基質であるトリフルオロホウ酸塩 **16e** と臭化アリール **52a** の当量を検討した。**52a** に対し、**16e** を 1.1 当量用いて反応を試みると、86%の収率で **2a** が得られた (エントリー4)。**16e** を 1.05 当量に減らしても 85%の収率で **2a** を与えた (エントリー5)。収率および使用する原料の量を考慮し、エントリー5 の条件が最適であると結論した。以上の検討において、いずれも β 体の **2a** のみが立体特異的に得られ、α 体の生成物は全く生じなかった。

Table 3-8. 塩基、溶媒、基質の当量の検討



エントリー	16e (eq.)	52a (eq.)	塩基 (3.0)	溶媒 (1/1)	収率 (%) <sup>a</sup>			
					2a	59	12e	39e
1	1.0	1.2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluene/H <sub>2</sub> O	84	0	9	5
2	1.0	1.2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluene/H <sub>2</sub> O	47	40	4	6
3	1.0	1.2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CPME/H <sub>2</sub> O	60	40	5	4
4	1.1	1.0	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluene/H <sub>2</sub> O	86	5	6	13
5	1.05	1.0	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluene/H <sub>2</sub> O	85	0	7	12

a) 1,1,2,2-テトラクロロエタンを内部標準として用い、粗生成物の<sup>1</sup>H NMRから算出。

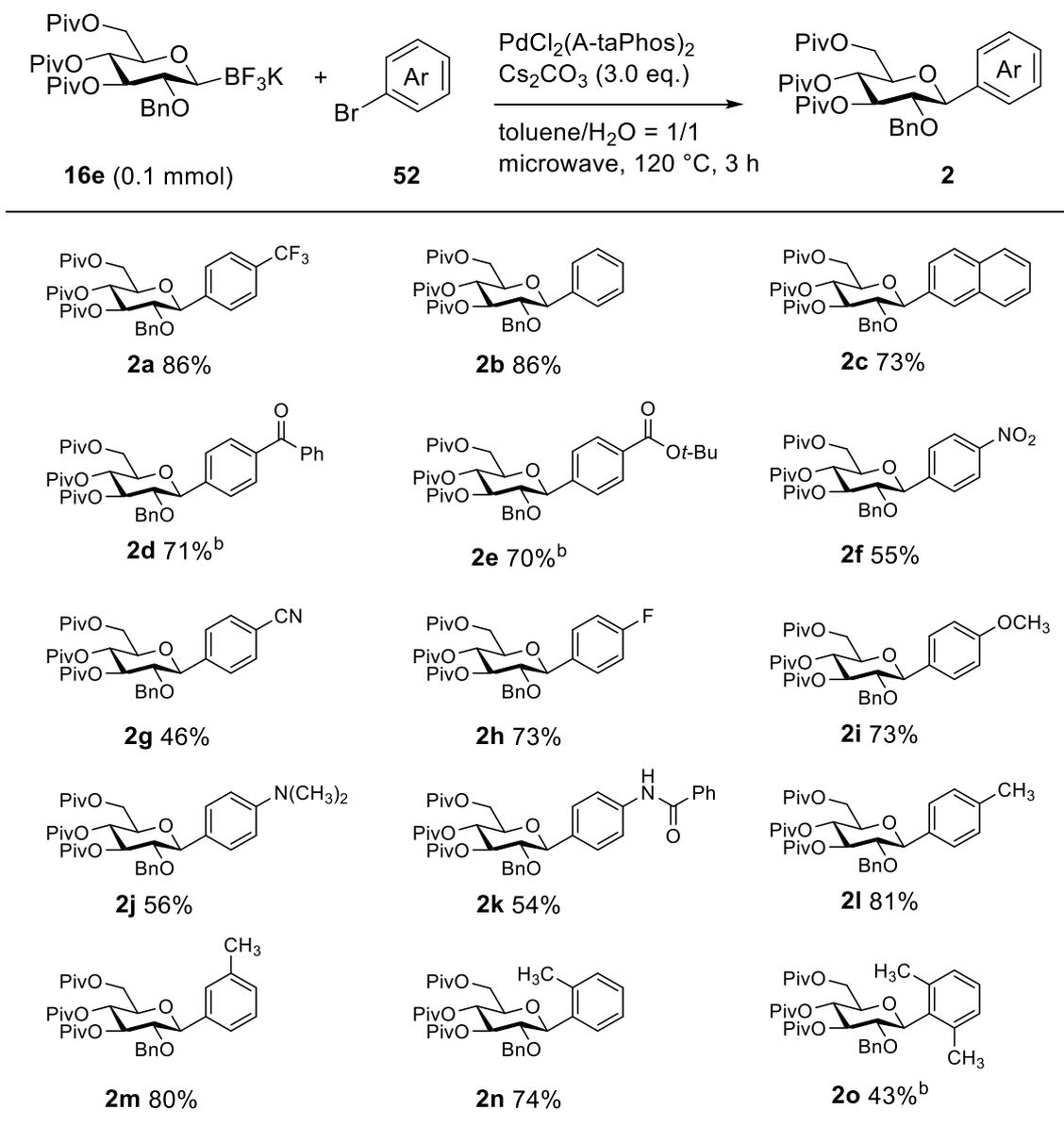
### 第三節 トリフルオロホウ酸塩に対するさまざまな臭化アリーのクロスカップリング

第二節で最適化した条件、即ちトリフルオロホウ酸塩 **16e** に対し、トルエン/水の二相系溶媒中、触媒として PdCl<sub>2</sub> (A-taPhos)<sub>2</sub>、塩基として Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用い、マイクロ波合成装置を用いて 120 °C で 3 時間反応するという条件にて、臭化アリー **52** の基質適用範囲を調べた (Table 3-9)。

ブロモベンゼン **52b**、ブロモナフタレン **52c** とのカップリングでは、**2b**、**2c** がそれぞれ 86%、73% と高い収率で得られた。電子求引基であるベンゾイル基、*t*-ブトキシカルボニル基をパラ位に有する臭化アリー **52d**、**52e** を用いた場合、反応温度を 130 °C へ上げる必要があったものの、対応する **2d**、**2e** はそれぞれ 71%、70% の収率で得られた。また、ニトロ基、シアノ基、またはフッ素をパラ位に有する臭化アリー **52f-h** を用いた場合も反応は円滑に進行し、46~73% の収率で **2f-h** が得られた。

続いて、電子供与基であるメトキシ基、アミノ基、ベンゾイルアミノ基、メチル基を導入した臭化アリー **52i-l** を用いてカップリングを試みた。反応は円滑に進行し、対応する **2i-l** を 54~81% の収率で与えた。メチル基ならばメタ位やオルト位に導入した **52m**、**52n** においてもカップリングは良好に進行し、**2m**、**2n** が 80%、74% の収率で得られた。また、本反応は非常に立体的に込み合った **52o** も適用可能であり、130 °C で反応を行う必要があったものの、43% の収率で **2o** が得られた。いずれの基質においても、Pd 触媒を用いたクロスカップリングは立体特異的に進行し、β 体のアリー *C*-グリコシド **2** のみが選択的に得られた。これらの化合物の立体化学は、1 位と 2 位のプロトン間の <sup>1</sup>H NMR における結合定数で決定した。

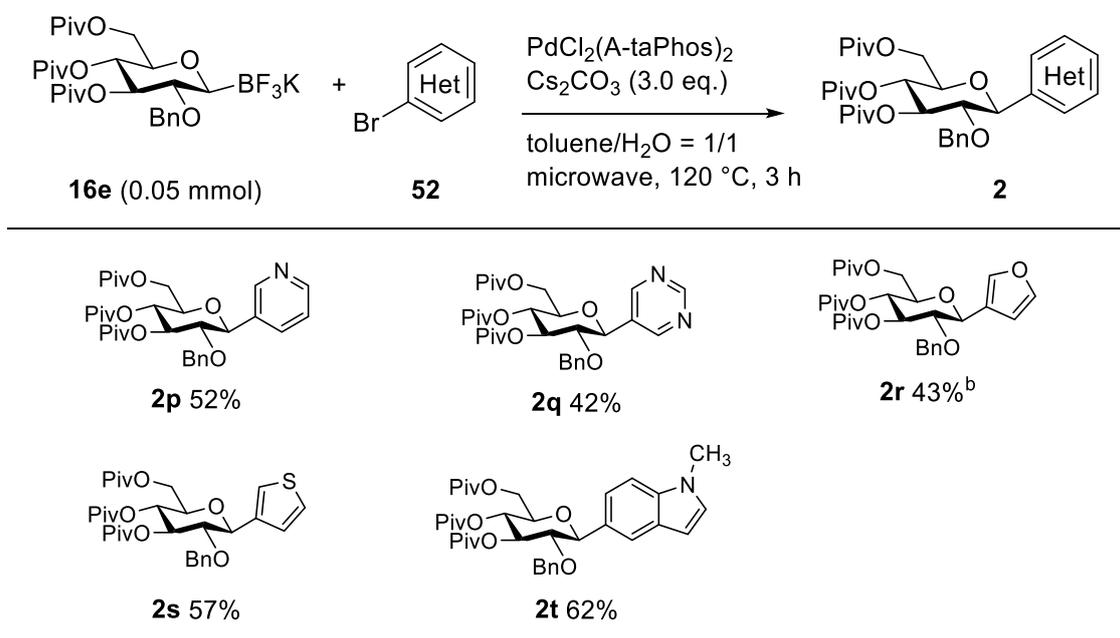
Table 3-9. さまざまな臭化アリのールのクロスカップリング



a) PdCl<sub>2</sub>(A-taPhos)<sub>2</sub> (5.0 mol%). b) 130 °C.

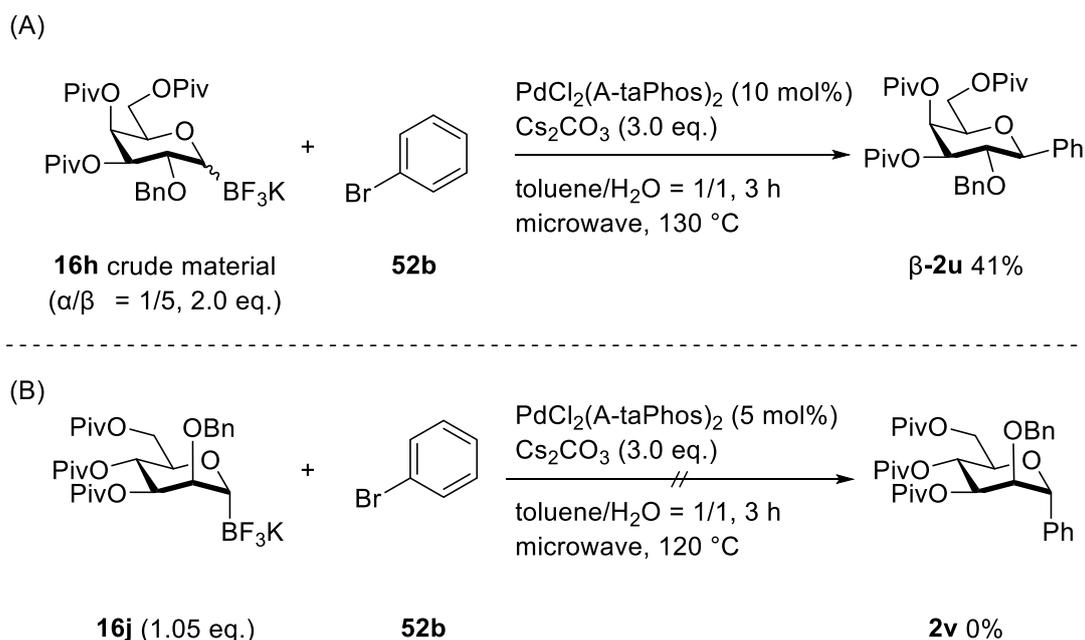
芳香族ヘテロ環の臭化物との反応も検討した (Table 3-10)。ピリジン、ピリミジン、フラン、チオフェン、インドール環を有する臭化アリアル **52p-t** を用いた場合、42~62%の収率で **2p-t** が得られた。ヘテロ環の臭化物を用いた場合でも、 $\beta$  体の C-グリコシドのみが選択的に得られた。

Table 3-10. 芳香族ヘテロ環の臭化物を用いたクロスカップリング



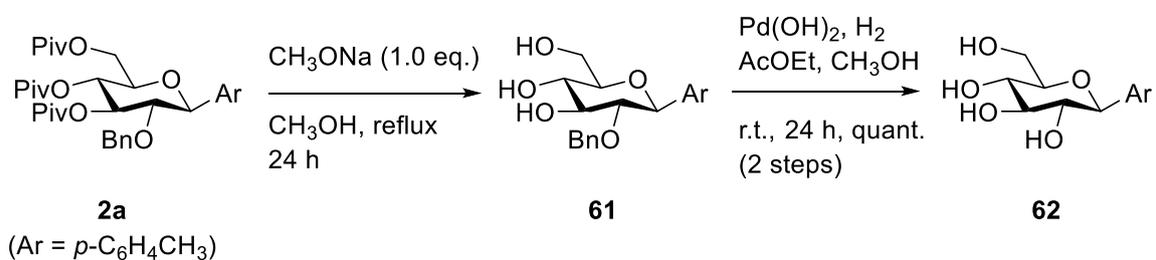
a)  $\text{PdCl}_2(\text{A-taPhos})_2$  (5.0 mol%). b) 130 °C.

次に、ガラクトース、マンノースのトリフルオロホウ酸塩 **16h**、**16j** とブロモベンゼン **52b** のクロスカップリングを検討した。 $\alpha$  体と  $\beta$  体の比が 1:5 の混合物であるガラクトースのトリフルオロホウ酸塩 **16h** を用いてカップリングを行った場合、パラジウム触媒を 10 mol% 用い、130 °C で反応を行う必要があったものの、41%の収率で  $\beta$  体の **2u** のみが得られた (Scheme 3-4A)。一方、マンノースの  $\alpha$ -トリフルオロホウ酸塩 **16j** を用いた場合、**2v** は全く得られなかった (Scheme 3-4B)。マンノースでは、1 位がアキシアル位であり、3 位と 5 位のアキシアル水素との立体反発により、クロスカップリングが進行しなかったと考えている。



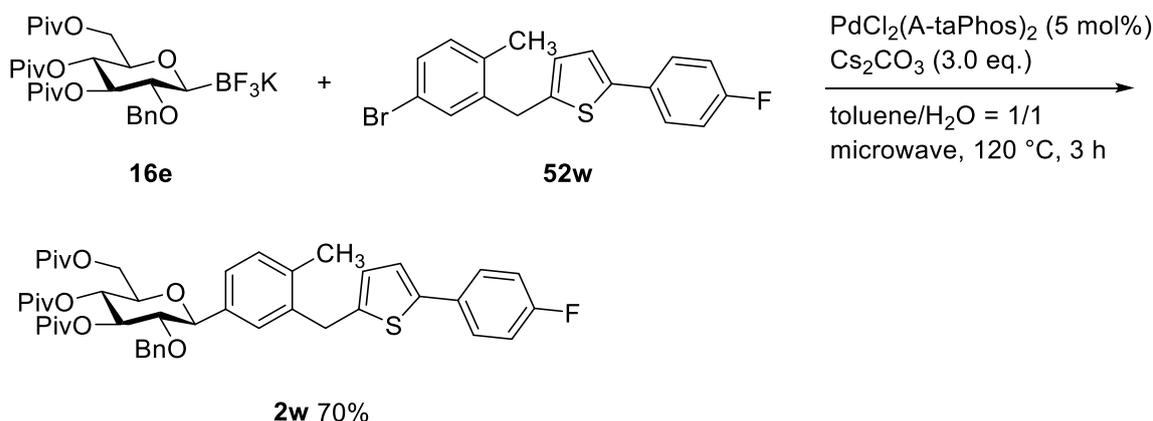
Scheme 3-4. ガラクトース、マンノースのトリフルオロホウ酸塩と臭化アリーのクロスカップリング

合成した C-グリコシドに対し、**2a** のヒドロキシ基に導入しているピバロイル基、ベンジル基の除去を試みた (Scheme 3-5)。 **2a** に対し、メタノールを溶媒とし、加熱還流温度下で 24 時間  $\text{CH}_3\text{ONa}$  を作用させ、加溶媒分解によりピバロイル基を脱保護し、トリオール **61** を得た<sup>82</sup>。 **61** を酢酸エチル/メタノールの混合溶媒中、水素雰囲気下パールマン触媒を作用させ、ベンジル基を加水素分解により脱保護し<sup>83</sup>、目的とする **62** を二工程で定量的に得た。



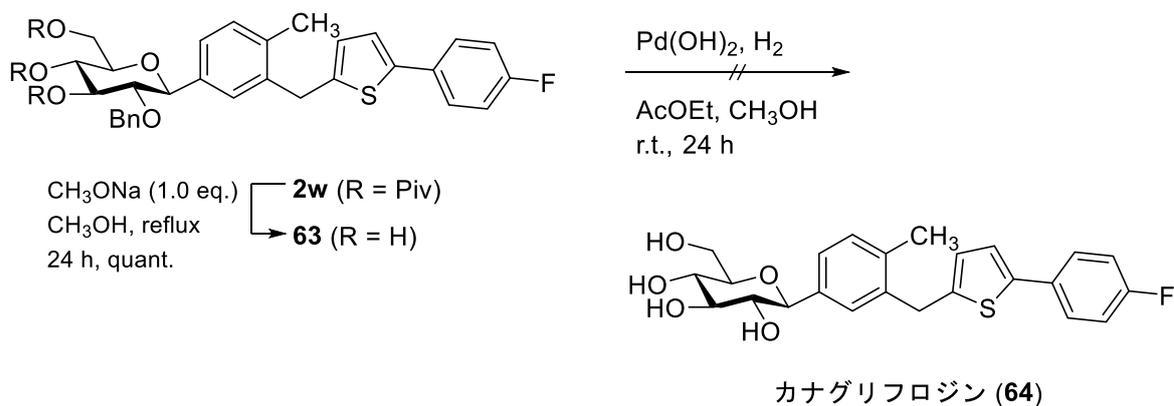
Scheme 3-5. ピバロイル基、ベンジル基の脱保護

最後に、本手法を糖尿病治療薬として用いられているカナグリフロジンの合成に応用した。まず、トリフルオロホウ酸塩 **16e** と市販されている臭化アリール **52w** をカップリングし、**2w** を立体特異的に 70%の収率で得た (Scheme 3-6)。



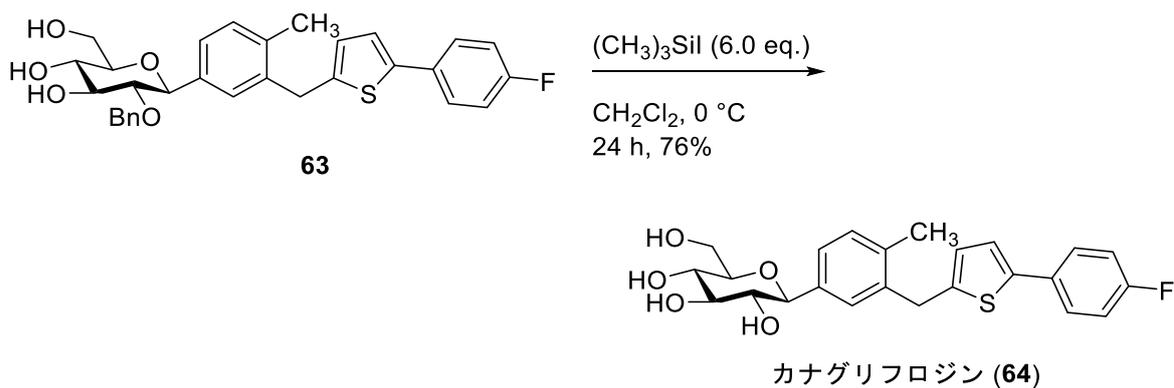
Scheme 3-6. トリフルオロホウ酸塩 **16e** と臭化アリール **52w** のクロスカップリング

クロスカップリングにより得られた **2w** に対し、メタノールを溶媒とし、 $\text{CH}_3\text{ONa}$  を作用させ、加溶媒分解によりピバロイル基を脱保護して **63** を定量的に得た<sup>82</sup>。**63** に対し、水素雰囲気下でパールマン触媒を作用させ、加水素分解でベンジル基の脱保護を試みたが<sup>83</sup>、目的とする反応は進行しなかった (Scheme 3-7)。



Scheme 3-7. カナグリフロジンの合成の検討

**63** のチオフェン環に存在する硫黄原子の非共有電子対の部位がパールマン触媒中に含まれる Pd に配位し、反応性が低下し加水素分解が進行しなかったと考え、ルイス酸を用いてベンジル基を脱保護した<sup>84</sup>。ジクロロメタンを溶媒とし、**63** に対し、ルイス酸としてヨードトリメチルシラン[(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiI]を作用させ、ベンジル基を脱保護し、カナグリフロジン (**64**) を二工程、収率 76%で合成した (Scheme 3-8)。

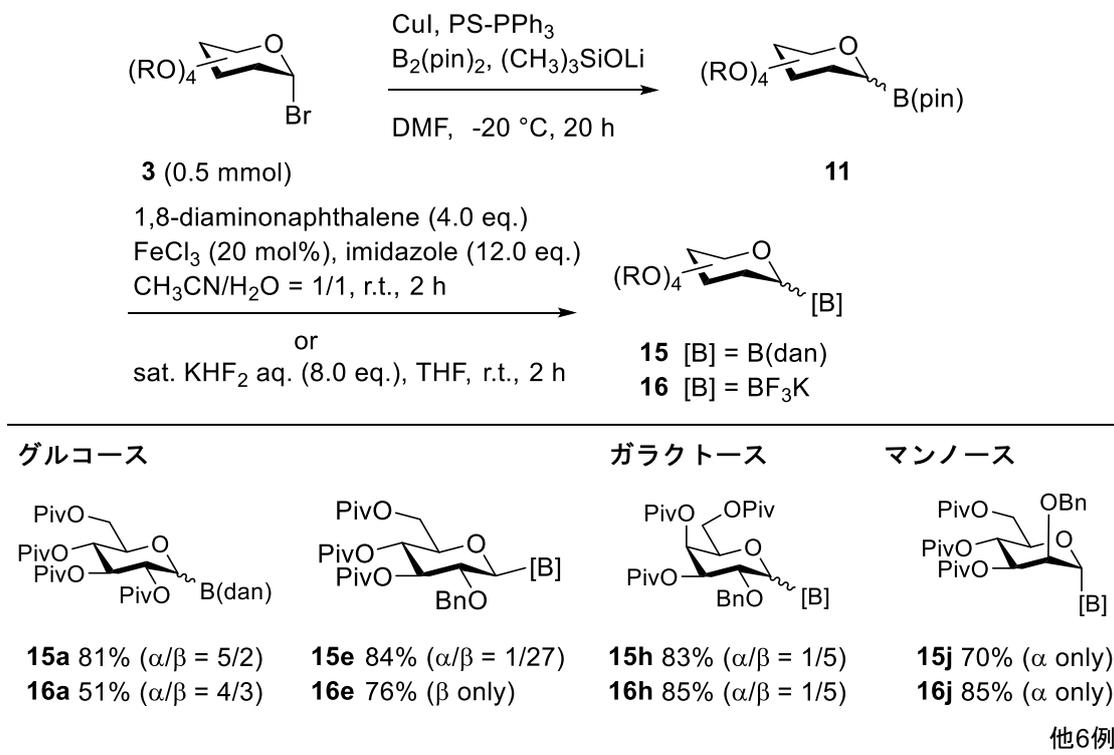


Scheme 3-8. カナグリフロジンの合成

## 第四章 総括

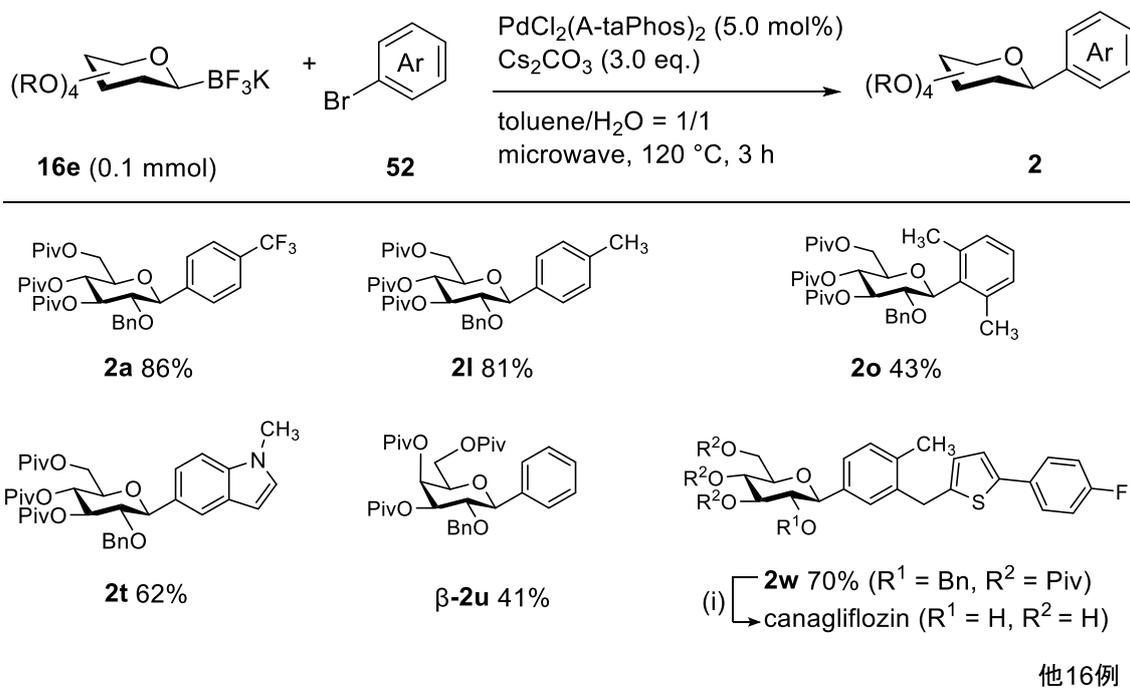
著者は、臭化  $\alpha$ -グリコシル **3** を原料とし、Cu 触媒を用いたホウ素化により、糖の 1 位がホウ素原子で置換された種々のピナコラートエステル **11** を高い収率で合成した (Table 4-1)。生成物であるピナコラートエステルは不安定であり、単離が困難であったが、ホウ素原子上の保護基をピナコールから 1,8-ジアミノナフタレンに変換することによって、ホウ素化糖 **15** として単離可能だった。糖のヒドロキシ基の保護基として、電子求引性のピバロイル基で保護した場合は  $\alpha$  体と  $\beta$  体、電子供与性のベンジル基で保護した場合は  $\beta$  体のホウ素化糖を与えた。トリフルオロホウ酸塩 **16** への変換にも成功した。ホウ素化は、グルコース、ガラクトース、マンノースいずれの臭化グリコシルを用いても円滑に進行し、対応するホウ素化糖を高い収率で与えた。

Table 4-1. Cu 触媒を用いたホウ素化糖の立体選択的一段階合成



このようにして得た  $\beta$  体のトリフルオロホウ酸塩 **16e** と臭化アリール **52** を基質とし、Pd 触媒を用いたクロスカップリングにより、アリール  $\beta$ -C-グリコシド **2** を立体特異的に高い収率で得た (Table 4-2)。芳香環上にさまざまな官能基を有する臭化アリールや芳香族ヘテロ環を有する臭化物との反応においても、中から高い収率で  $\beta$ -C-グリコシドを与えた。また、ガラクトースの  $\beta$ -C-グリコシドも合成可能であった。最後に、糖尿病治療薬として用いられるカナグリフロジンを立体特異的に合成した。

Table 4-2. Pd 触媒を用いたアリール C-グリコシドの立体特異的合成



(i)  $\text{CH}_3\text{ONa}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ;  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

本手法は毒性の低い有機ホウ素試薬、触媒量の金属試薬を用い、臭化グリコシルから短段階、短時間で効率的にアリール  $\beta$ -C-グリコシドを立体特異的に合成可能な手法である。本手法は、アリール  $\beta$ -C-グリコシド構造を有するさまざまな医薬や生物活性物質の合成に寄与すると考える。

## 実験の部

### General Method

Air and/or moisture-sensitive reactions were carried out using dry solvents under an argon atmosphere. Microwave irradiation experiment was carried out with Biotage<sup>®</sup> Initiator+. The screening of Pd-catalyzed cross-coupling reactions was performed with Organic Synthesizer, SIBATA Chemist Plaza CP-1000, using aluminum heating blocks with a cooling circulator with argon line, or Biotage<sup>®</sup> Initiator+ for the microwave condition. TLC analysis was performed using Merck TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>. Preparative TLC was performed with Merck Silica gel 60 F<sub>254</sub> plates. Flash silica gel column chromatography was performed on Biotage Isolera<sup>™</sup> One flash chromatography system using Wako Wakosil<sup>®</sup> C-300. IR spectra were recorded on a Jasco FT/IR-4700 spectrometer with ATR PRO ONE in ATR mode using diamond prism. Melting points were measured on a METTLER TOLEDO MP 70, and uncorrected. Optical rotation values were measured with a Jasco P-1030 polarimeter. <sup>1</sup>H NMR spectra were measured on a VARIAN 400-MR spectrometer at 400 MHz or Bruker spectrometers at 500 or 600 MHz. <sup>13</sup>C NMR spectra were measured on Bruker spectrometers at 126 or 151 MHz. <sup>19</sup>F NMR spectra were measured on a Bruker spectrometer at 471 MHz. <sup>11</sup>B NMR spectra were measured on a JEOL spectrometer at 193 MHz. CDCl<sub>3</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>, acetone-*d*<sub>6</sub>, and D<sub>2</sub>O were used as a solvent and the residual solvent peaks were used as an internal standard (CDCl<sub>3</sub>: <sup>1</sup>H NMR: 7.26 ppm; <sup>13</sup>C NMR: 77.16 ppm; DMSO-*d*<sub>6</sub>: <sup>1</sup>H NMR: 2.50 ppm; <sup>13</sup>C NMR: 39.52 ppm; acetone-*d*<sub>6</sub>: <sup>1</sup>H NMR: 2.05 ppm; <sup>13</sup>C NMR: 29.84 ppm; D<sub>2</sub>O: <sup>1</sup>H NMR: 4.79 ppm). 1,4-Dioxane, trifluoroacetic acid (TfOH), and boron trifluoride-ethyl ether complex (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O) were used as an external standard (1,4-dioxane: <sup>13</sup>C NMR: 67.19 ppm; TfOH: <sup>19</sup>F NMR: -76.53 ppm; BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O: <sup>11</sup>B NMR: 0.00 ppm). High resolution (HR) mass spectra (MS) were measured on JEOL JMS-T100LP using electrospray ionization (ESI). Copper(I) iodide

used for borylation was purified by recrystallization from saturated sodium iodide aq. solution.

Toluene and water were used for cross-coupling after degassed by argon bubbling. Other reagents and solvents for syntheses were commercially purchased and used as received. Reagents and its suppliers are shown below.

**Tokyo Chemical Industry Co. Ltd.**

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide (stabilized with calcium carbonate) (T1961)

Methyl 4,6-*O*-benzylidene- $\alpha$ -D-glucopyranose (M1125)

Methyl 2,3:4,6-di-*O*-benzylidene- $\alpha$ -D-mannopyranose (M2061)

2-(5-bromo-2-methylbenzyl)-5-(4-fluorophenyl)thiophene (B5335)

**Sigma-Aldrich Co. LLC.**

Copper(I) iodide (03140)

Triphenylphosphine polymer-bound (93093)

Bis(di-*t*-butyl(4-dimethylaminophenyl) phosphine)dichloropalladium (II) (678740)

Di-*t*-butyl(methyl)phosphonium tetrafluoroborate (643777)

Lithium *t*-butoxide (400173)

Sodium *t*-butoxide (359270)

Lithium trimethylsilanolate (345474)

Potassium trimethylsilanolate (324868)

Pd-PEPPSI-IPr (669032)

CataCXium® A-Pd-G2 (761311)

Mesyl[(tri-*t*-butylphosphine)-2-(2-aminobiphenyl)]palladium(II) (804851)

JackiePhos (731013)

Xantphos (526460)

XPhos (638064)

*t*-BuXPhos (638080)

SPhos (638072)

sSPhos (677280)

RuPhos (663131)

JohnPhos (638439)

CyJohnPhos (638099)

MePhos (695262)

*t*-BuMePhos (695211)

DavePhos (638021)

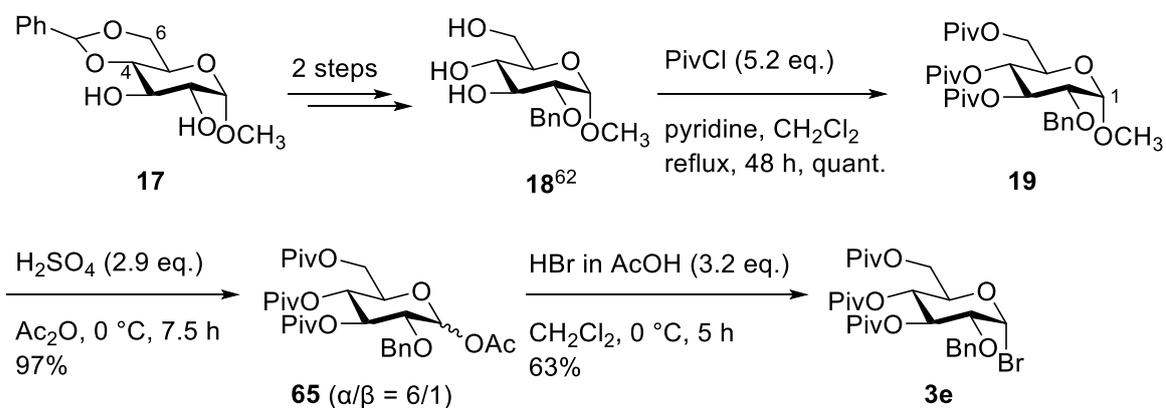
PhDavePhos (695882)

*t*-BuDavePhos (695874)

BrettPhos (718742)

**FUJIFILM Wako Pure Chemical Co.**

Potassium *t*-butoxide (169-08422)



Scheme S-1. Synthetic method of glycosyl bromide **3e** from **17**

**Methyl 2-*O*-benzyl-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**19**)**

Following the reported procedure,<sup>62</sup> **18** was prepared from methyl 4,6-*O*-benzylidene- $\alpha$ -D-glucopyranose (**17**). **18** (1.80 g, 6.3 mmol) was dissolved in dry pyridine (4.0 mL) and dry dichloromethane (8.0 mL) under an argon atmosphere. Pivaloyl chloride (4.0 mL, 33 mmol) was added dropwise to the solution at room temperature. The reaction mixture was stirred for 48 hours at 90 °C. The reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched by the addition of ice. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with dichloromethane three times. The combined organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered through a cotton plug. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (15/1 to 4/1) to afford **19** (3.37 g,

quant.) as white amorphous solid.

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} = +60.0$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2972 1737, 1726, 1133, 1038, 770  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27-7.32 (5H, m), 5.49 (1H, t,  $J = 10.0$  Hz), 4.99 (1H, t,  $J = 10.0$  Hz), 4.71 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.57 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz), 4.51 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.11 (1H, dd,  $J = 2.0, 12.0$  Hz), 4.05 (1H, dd, 6.0, 12.0 Hz), 3.97 (1H, ddd,  $J = 2.0, 6.0, 10.0$  Hz), 3.56 (1H, dd,  $J = 3.5, 10.0$  Hz), 3.36 (3H, s), 1.21 (9H, s), 1.16 (9H, s), 1.15 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.0, 177.0, 176.8, 137.8, 128.5, 128.0, 127.8, 97.9, 77.8, 73.3, 71.0, 68.3, 67.7, 62.3, 55.4, 38.8, 38.8, 38.7, 27.2, 27.1, 27.1 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NaO}_9$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 559.2883, found 559.2889.

### **2-*O*-Benzyl-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\alpha/\beta$ -D-glucopyranosyl acetate (65)**

Glucoside **19** (10.4 g, 19 mmol) was dissolved in acetic anhydride (45 mL) under an argon atmosphere, and the solution was cooled to 0 °C. Sulfuric acid (3.1 mL) in acetic anhydride (60 mL) was added to the solution with a dropping funnel for 1 hour at 0 °C. After stirring for 6.5 hours at 0 °C, the reaction mixture was diluted with chloroform and quenched by the slow addition of saturated sodium hydrogen carbonate aq. solution. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with chloroform three times. The combined organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered through a cotton plug. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (15/1 to 4/1) to afford a mixture of  $\alpha$ - and  $\beta$ -**65** (10.7 g, 97%,  $\alpha/\beta = 6/1$ ) as colorless oil. The ratio of  $\alpha$ - and  $\beta$ -isomers was determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy ( $\alpha$ -**65**:  $\delta$  6.29 ppm,  $\beta$ -**65**:  $\delta$  5.68 ppm).

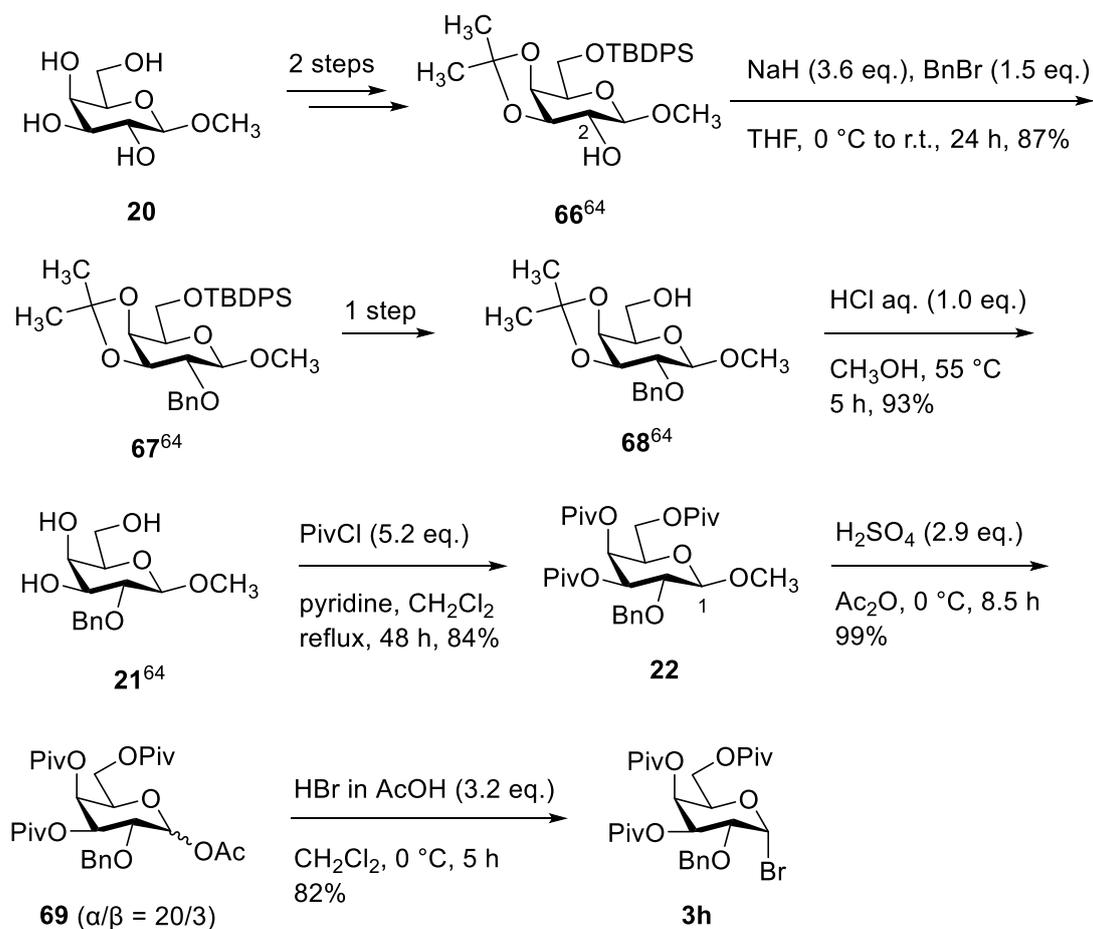
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\alpha$ -**65**:  $\delta$  7.21-7.34 (5H, m), 6.29 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz), 5.46 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.08 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.60 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.57 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.06-4.13 (3H,

m), 3.70 (1H, dd,  $J = 3.5$  Hz, 9.5 Hz), 2.17 (3H, s), 1.20 (9H, s), 1.16 (9H, s), 1.16 (9H, s) ppm;  $\beta$ -**65**:  $\delta$  7.23-7.35 (5H, m), 5.68 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 5.34 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.06-5.12 (1H, overlapped with a signal of  $\alpha$ -**65**), 4.70 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.66 (1H, d, 11.5 Hz), 4.06-4.13 (2H, overlapped with signals of  $\alpha$ -**65**), 3.84-3.88 (1H, m), 3.64 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 2.03 (3H, s), 1.21 (9H, s), 1.16 (9H, s), 1.14 (9H, s) ppm. HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $C_{30}H_{44}NaO_{10}$  ( $MNa^+$ ): Calculated 587.2832, found 587.2848.

### **2-O-Benzyl-3,4,6-tri-O-pivaloyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide (3e)**

The mixture of  $\alpha$ - and  $\beta$ -**65** (5.66 g, 10 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (25 mL) under an argon atmosphere, and the solution was cooled to 0 °C. 30% Hydrogen bromide in acetic acid (6.2 mL, 32 mmol) was added to the solution, and the mixture was stirred for 5 hours at 0 °C. After diluted with dichloromethane, the reaction was quenched by the addition of water. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with dichloromethane two times. The combined organic layer was washed with saturated sodium hydrogen carbonate aq. solution, water, and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered through a cotton plug. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (15/1 to 4/1) to afford **3e** (3.7 g, 63%) as white amorphous solid.

$[\alpha]^{22}_D = +125.1$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2970, 1736, 1728, 1141, 1122  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.30-7.38 (5H, m), 6.27 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 5.52 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.10 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.64 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.59 (1H, d, 12.0 Hz), 4.28 (1H, br), 4.13-4.14 (2H, br), 3.56 (1H, dd,  $J = 4.0$  Hz, 9.5 Hz), 1.20 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.16 (9H, s) ppm;  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  177.9, 176.9, 176.7, 136.7, 128.6, 128.3, 128.0, 89.3, 77.4, 73.0, 72.7, 71.2, 66.7, 61.1, 38.9, 38.8, 38.8, 27.2, 27.1, 27.1 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $C_{28}H_{41}^{79}BrNaO_8$  ( $MNa^+$ ): Calculated 607.1883, found 607.1910.



Scheme S-2. Synthetic method of glycosyl bromide **3h** from **20**

**Methyl 2-O-benzyl-6-O-[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]-3,4-O-(1-methylethylidene)- $\beta$ -D-galactopyranoside (67)**

Following the reported procedure,<sup>64</sup> **66** was prepared from **20**. Then, **67** was prepared from **66** by slight modification of the reported procedure. Sodium hydride (60% in mineral oil, 1.40 g, 35 mmol) was suspended in dry THF (40 mL) under an argon atmosphere, and the suspension was cooled to 0 °C. To the suspension, a solution of **67** (3.40 g, 7.2 mmol) in dry tetrahydrofuran (10 mL) was added dropwise, and the mixture was stirred for 30 minutes at 0 °C. To the mixture, benzyl bromide (3.6 mL, 15 mmol) was added dropwise at 0 °C, and the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 24 hours. The reaction was quenched by the addition of methanol,

followed by saturated ammonium chloride aq. solution, and concentrated *in vacuo*. The aqueous solution was extracted with ethyl acetate three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered through a cotton plug. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (32/1 to 4/1) to afford **67** (3.2 g, 80%) as colorless oil. The <sup>1</sup>H NMR spectrum was identical to that in the literature.<sup>64</sup>

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} = +18.0$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2923, 1111, 702  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.68-7.72 (4H, m), 7.30-7.45 (10H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 4.82 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.78 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.25 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 5.5 Hz), 4.20 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 4.16 (1H, dd,  $J = 5.5$  Hz, 7.0 Hz), 3.90-3.98 (2H, m), 3.80-3.84 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.37 (1H, dd,  $J = 7.0$  Hz, 8.0 Hz), 1.35 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.05 (9H, s) ppm; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  138.5, 135.8, 135.7, 133.6, 133.5, 129.8, 128.3, 128.3, 127.8, 127.8, 127.6, 109.9, 104.1, 80.0, 79.2, 73.7, 73.4, 73.3, 62.8, 56.8, 28.0, 26.9, 26.5, 19.3 ppm, two carbon signals of the aromatic ring were overlapped; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>NaO<sub>6</sub>Si (MNa<sup>+</sup>): Calculated 585.2648, found 585.2667.

#### **Methyl 2-*O*-benzyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (21)**

Following the reported procedure,<sup>64</sup> **68** was prepared from **67**. Then, **21** was prepared from **68** by slight modification of the reported procedure. Galactoside **68** (81.0 mg, 0.25 mmol) was dissolved in methanol (2.5 mL) and water (0.26 mL) at room temperature. 2.0 M Hydrochloric acid (0.13 mL, 0.26 mmol) was added to the solution, and the mixture was stirred for 5 hours at 55 °C. The reaction was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel column chromatography with ethyl acetate to afford **21** (66.2 mg, 93%) as white amorphous solid.

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} = +5.2$  ( $c = 1.0$ , acetone); IR (ATR):  $\nu$  3330, 2948, 1075, 1023  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.34-7.36 (4H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 4.95 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.65 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz),

4.31 (1H, d, 7.5 Hz), 3.96-4.01 (2H, m), 3.87 (1H, br), 3.61 (1H, br), 3.59 (3H, s), 3.52-3.55 (1H, m), 3.50 (1H, dd,  $J = 7.5$  Hz, 9.5 Hz), 2.75 (1H, br), 2.53 (1H, br), 2.24 (1H, br) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.5, 128.8, 128.3, 128.1, 104.9, 79.0, 74.7, 74.1, 73.1, 69.5, 63.0, 57.2 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NaO}_6$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 307.1158; found 307.1130.

#### **Methyl 2-*O*-benzyl-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (22)**

Galactoside **22** was prepared from **21** (2.14 g, 7.5 mmol) by a similar procedure to that of **19** from **18**. Purification by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (15/1 to 4/1) gave **22** (3.4 g, 84%) as white amorphous solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +19.5$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2976, 1731, 1131  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.23-7.28 (5H, m), 5.39 (1H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 3.5 Hz), 5.04 (1H, dd,  $J = 3.5$  Hz, 10.0 Hz), 4.86 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.61 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.39 (1H, d, 7.5 Hz), 4.19 (1H, dd,  $J = 7.0$  Hz, 11.0 Hz), 4.01 (1H, dd,  $J = 7.0$  Hz, 11.0 Hz), 3.93 (1H, dt,  $J = 1.0$  Hz, 7.0 Hz), 3.59 (1H, dd,  $J = 7.5$  Hz, 10.0 Hz), 3.58 (3H, s), 1.23 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.12 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.1, 177.5, 177.0, 138.2, 128.4, 127.8, 127.7, 105.1, 76.7, 74.7, 72.4, 70.9, 67.2, 61.4, 57.5, 39.1, 38.9 (2C), 27.3, 27.2 (2C) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NaO}_9$ , ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 559.2883, found 559.2885.

#### **2-*O*-Benzyl-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\alpha/\beta$ -D-galactopyranosyl acetate (69)**

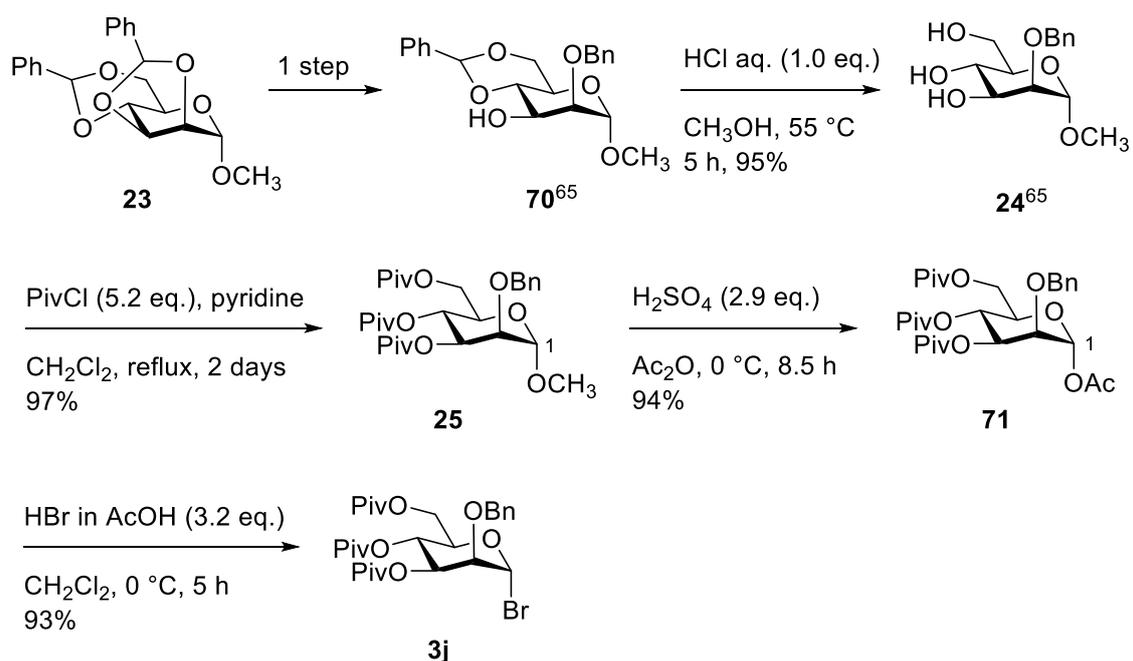
A mixture of  $\alpha$ - and  $\beta$ -**69** was prepared from **22** (310 mg, 0.58 mmol) by a similar procedure to that of **65** from **19**. Purification by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (15/1 to 4/1) gave the mixture of  $\alpha$ - and  $\beta$ -**69** (326 mg, 99%,  $\alpha/\beta = 20/3$ ) as colorless oil (326 mg, 99%). The ratio of  $\alpha$ - and  $\beta$ -isomers was determined by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy ( $\alpha$ -**69**:  $\delta$  6.37 ppm,  $\beta$ -**69**:  $\delta$  5.67 ppm).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\alpha$ -**69**:  $\delta$  7.23-7.35 (5H, m), 6.37 (1H, d,  $J$  = 3.5 Hz), 5.48 (1H, dd,  $J$  = 1.5 Hz, 3.5 Hz), 5.33 (1H, dd,  $J$  = 3.5 Hz, 10.0 Hz), 4.62 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.58 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.32 (1H, dt,  $J$  = 0.5 Hz, 7.0 Hz), 4.08 (1H, dd,  $J$  = 7.0 Hz, 11.0 Hz), 3.92-3.96 (2H, m), 2.16 (3H, s), 1.20 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.16 (9H, s) ppm;  $\beta$ -**69**:  $\delta$  7.23-7.35 (5H, m), 5.67 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 5.44 (1H, dd,  $J$  = 1.0 Hz, 3.5 Hz), 5.11 (1H, dd,  $J$  = 3.5 Hz, 10.5 Hz), 5.11 (1H, br), 4.68 (2H, br), 4.13 (1H, dd, 6.5 Hz, 10.0 Hz), 4.01 (1H, dd,  $J$  = 6.5 Hz, 10.0 Hz), 3.77 (1H, dd,  $J$  = 8.0 Hz, 10.0 Hz), 2.07 (3H, s), 1.26 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.15 (9H, s) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>NaO<sub>10</sub>, (MNa<sup>+</sup>): Calculated 587.7832, found 587.2840.

### **2-*O*-Benzyl-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -D-galactopyranosyl bromide (3h)**

Galactoside **3h** was prepared from the mixture of  $\alpha$ - and  $\beta$ -**69** (324 mg, 0.57mmol) by a similar procedure to that of **3e** from **65**. Purification by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (15/1 to 4/1) gave **3h** (273 mg, 82%) as white amorphous solid.

$[\alpha]^{23}_D = +137.9$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2972, 1736, 1220, 772 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.30-7.34 (5H, m), 6.43 (1H, d,  $J$  = 4.0 Hz), 5.50 (1H, dd,  $J$  = 1.0 Hz, 3.5 Hz), 5.38 (1H, dd,  $J$  = 3.5 Hz, 9.5 Hz), 4.66 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.63 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 4.48 (1H, br), 4.11 (1H, dd,  $J$  = 7.5 Hz, 11.0 Hz), 4.00 (1H, dd,  $J$  = 6.5 Hz, 11.0 Hz), 3.78 (1H, dd,  $J$  = 4.0 Hz, 9.5 Hz), 1.20 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.17 (9H, s) ppm; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  177.9, 177.2, 176.6, 136.9, 128.7, 128.5, 128.2, 91.0, 72.9, 72.8, 71.7, 70.4, 67.0, 60.7, 39.1, 38.9, 38.9, 27.3, 27.2, 27.1 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for C<sub>28</sub>H<sub>41</sub><sup>79</sup>BrNaO<sub>8</sub>, (MNa<sup>+</sup>): Calculated 609.1862, found 609.1837.



Scheme S-3. Synthetic method of glycosyl bromide **3j** from **23**

### Methyl 2-*O*-benzyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside (**24**)

Following the reported procedure,<sup>65</sup> **70** was prepared from **23**. **24** was prepared from **70** (1.62 g, 4.3 mmol) by a similar procedure to that of **21** from **68**. Purification by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (4/1 to 0/1) gave **24** (1.16 g, 95%) as white amorphous solid. The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were identical to those in the literature.<sup>85</sup>

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +34.1 (*c* = 0.5, acetone); IR (ATR):  $\nu$  3380, 2918, 1066, 1043, 736 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  7.40-7.48 (5H, m), 4.74 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.70 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 3.89 (1H, dd, *J* = 2.4 Hz, 12.0 Hz), 3.80-3.83 (2H, m), 3.75 (1H, dd, 6.0 Hz, 12.0 Hz), 3.62-3.67 (1H, m), 3.59 (1H, ddd, *J* = 2.4 Hz, 6.0 Hz, 10.2 Hz), 3.70 (1H, br), 3.51-3.54 (1H, m), 3.36 (3H, s) ppm; <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  137.8, 129.4, 129.3, 129.1, 99.2, 78.1, 74.1, 73.1, 71.1, 67.7, 61.5, 55.3 ppm; HRMS (ESI)(*m/z*) for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>6</sub>, (MNa<sup>+</sup>): Calculated 307.1158, found 307.1131.

### **Methyl 2-*O*-benzyl-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside (25)**

Mannoside **25** was prepared from **24** (1.16 g, 4.1 mmol) by a similar procedure to that of **19** from **18**. Purification by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (15/1 to 4/1) gave **25** (2.13 g, 97%) as colorless oil.

$[\alpha]_D^{25} = +17.0$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2972, 1733, 1156, 1134  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27-7.35 (5H, m), 5.52 (1H, t,  $J = 10.0$  Hz), 5.26 (1H, dd,  $J = 3.0$  Hz, 10.0 Hz), 4.75 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 4.67 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.57 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.22 (1H, dd, 1.5 Hz, 12.5 Hz), 4.09 (1H, dd,  $J = 5.5$  Hz, 12.5 Hz), 3.92 (1H, ddd,  $J = 1.5$  Hz, 5.5 Hz, 10.0 Hz), 3.87 (1H, dd,  $J = 1.5$  Hz, 3.0 Hz), 3.38 (3H, s), 1.20 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.16 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.3, 177.8, 176.9, 137.9, 128.5, 127.8, 127.6, 99.0, 76.2, 73.5, 71.5, 69.3, 65.9, 62.4, 55.2, 39.0, 39.0, 38.9, 27.3, 27.3, 27.2 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NaO}_9$ , ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 559.2883, found 559.2881.

### **2-*O*-Benzyl-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl acetate (71)**

Mannoside **71** was prepared from **25** (449 mg, 0.84 mmol) by a similar procedure to that of **65** from **19**. Purification by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (15/1 to 4/1) gave **71** (445 mg, 94%) as colorless oil.

$[\alpha]_D^{24} = +19.1$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2972, 1732, 1154  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.26-7.32 (5H, m), 6.20 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 5.63 (1H, t,  $J = 10.0$  Hz), 5.25 (1H, dd,  $J = 3.0$  Hz, 10.0 Hz), 4.66 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.63 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.21 (1H, dd, 2.0 Hz, 12.5 Hz), 4.08 (1H, dd,  $J = 4.5$  Hz, 12.5 Hz), 4.01 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.5 Hz, 10.0 Hz), 3.88 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 3.0 Hz), 2.14 (3H, s), 1.18 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.17 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.2, 178.0, 176.6, 168.9, 137.4, 128.5, 127.9, 127.6, 91.2, 75.0, 73.3, 71.5, 70.9, 65.1, 61.6, 39.0, 38.9, 38.9, 27.2, 27.2, 27.1, 21.1 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{NaO}_{10}$ , ( $\text{MNa}^+$ ):

Calculated 587.2832, found 587.2855.

### **2-*O*-Benzyl-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl bromide (3j)**

Mannoside **3j** was prepared from **71** (445 mg, 0.79 mmol) by a similar procedure to that of **3e** from **65**. Purification by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (15/1 to 4/1) gave **3j** (428 mg, 93%) as white amorphous solid.

$[\alpha]_D^{23} = +69.4$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2968, 1732, 1119, 772  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28-7.36 (5H, m), 6.38 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 5.64 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.60 (1H, dd,  $J = 3.0$  Hz, 9.5 Hz), 4.64 (1H, d, 11.5 Hz), 4.59 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.21-4.25 (1H, m), 4.10-4.18 (3H, m), 1.19 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.17 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.1, 177.9, 176.7, 137.2, 128.7, 128.2, 127.6, 85.7, 79.5, 73.7, 73.4, 70.2, 64.9, 61.0, 39.0, 39.0, 39.0, 27.3, 27.2, 27.2 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}^{79}\text{BrNaO}_8$ , ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 607.1883, found 607.1902.

### **General procedure for copper-catalyzed borylation from glycosyl bromides **3** to glycosyl boronates **11**, **15** or trifluoroborates **16**.**

#### **General procedure A, to glycosyl boronates **11**.**

Bis(pinacolato)diboron (191 mg, 0.75 mmol), lithium trimethylsilanolate (96.1 mg, 1.0 mmol), polystyrene-supported triphenylphosphine (PS- $\text{PPh}_3$ ) (21.5 mg, 0.065 mmol), and copper(I) iodide (9.5 mg, 0.050 mmol) was suspended in dry *N,N*-dimethylformamide (2.5 mL) under an argon atmosphere, and the suspension was cooled to  $-20$  °C. After stirring for 30 minutes, the solution of glycosyl bromide **3** (0.50 mmol) in dry *N,N*-dimethylformamide (2.5 mL) was added dropwise for 5 minutes. The mixture was stirred for 20 hours at  $-20$  °C. The mixture was diluted with dichloromethane, and filtered through a Celite pad. After the filtrate was concentrated *in vacuo*, the mixture was quenched by the addition of saturated ammonium chloride aq. solution. The aqueous

solution was extracted with diethyl ether three times. The combined organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered through a cotton plug. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the crude product of glycosyl boronate **11**.

**General procedure B, to glycosyl boronates 15.**

The crude product **11** obtained by general procedure A from **3** (0.5 mmol) was dissolved in acetonitrile/water (1/1, 10 mL) under an argon atmosphere. 1,8-Diaminonaphthalene (316 mg, 2.0 mmol), imidazole (408 mg, 6.0 mmol), and iron(III) chloride (16.2 mg, 0.10 mmol) were added to the solution at room temperature. After stirring for 2 hours at room temperature, the reaction mixture was filtered through a Celite pad, and washed with ethyl acetate. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate two times. The combined organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered through a cotton plug. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel column chromatography to afford glycosyl boronate **15**.

**General procedure C, to glycosyl trifluoroborates 16.**

The crude product **11** obtained by general procedure A from glycosyl bromide **3** (2.0 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (20 mL) at room temperature. Saturated potassium hydrogenfluoride aq. solution (4.5 M, 3.6 mL, 16 mmol) was added to the solution. The mixture was stirred for 2 hours at room temperature. Concentration *in vacuo* afforded the crude product of **16**. **16a**, **16e**, and **16j** were purified by each procedure.

**1-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\alpha$ / $\beta$ -D-glucopyranosyl)boronic acid pinacol ester (11a)**

Following the reported procedure,<sup>35</sup> **3a** was prepared from glucose. Purification of the crude product of  $\alpha$ - and  $\beta$ -**11a**, obtained by general procedure A from **3a** (57.9 mg, 0.10 mmol) was attempted by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate. However,  $\alpha$ - and  $\beta$ -**11a** were not

completely isolated owing to their unstable properties. Each partially purified sample containing some by-products was obtained and the structures were determined by the  $^1\text{H}$  NMR spectra of  $\alpha$ - and  $\beta$ -**11a** and HRMS analyses. The yields of  $\alpha$ - and  $\beta$ -isomers were estimated by  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the crude product using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard ( $\alpha$ -**11a**:  $\delta$  5.39 ppm,  $\beta$ -**11a**:  $\delta$  3.25 ppm).

$\alpha$ -**11a**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.39 (1H, t,  $J = 9.6$  Hz), 5.06 (1H, dd,  $J = 7.6$  Hz, 9.6 Hz), 5.02 (1H, t,  $J = 9.6$  Hz), 4.12-4.19 (3H, m), 4.01 (1H, dd,  $J = 5.6$  Hz, 12.0 Hz), 1.29 (12H, s), 1.22 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.16 (9H, s), 1.13 (9H, s) ppm; HRMS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{32}\text{H}_{55}^{11}\text{BNaO}_{11}$ , 649.3735; found, 649.3743.

$\beta$ -**11a**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.26 (1H, t,  $J = 9.2$  Hz), 5.16 (1H, dd,  $J = 9.2$  Hz, 11.2 Hz), 5.08 (1H, t,  $J = 9.2$  Hz), 4.18 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.4 Hz), 4.07 (1H, dd,  $J = 5.6$  Hz, 12.4 Hz), 3.57 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 5.6 Hz, 10.0 Hz), 3.25 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 1.24 (6H, s), 1.23 (6H, s), 1.21 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.11 (9H, s) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{32}\text{H}_{55}^{11}\text{BNaO}_{11}$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 649.3735, found 649.3735.

### 1-(2,3,4,6-Tetra-O-pivaloyl- $\alpha/\beta$ -D-glucopyranosyl)boronic acid 1,8-diaminonaphthalene amide (**15a**)

The crude product obtained by general procedure B from **3a** (290 mg, 0.50 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (16/1 to 4/1) to give  $\alpha$ -**15a** (190 mg, 57% yield) as pale purple amorphous solid and  $\beta$ -**15a** (81.0 mg, 24% yield) as pale purple amorphous solid.

$\alpha$ -**15a**:  $[\alpha]^{24}_{\text{D}} = +14.0$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  3447, 3417, 2970, 1734, 1603, 1135, 765  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.12 (2H, dd,  $J = 7.5$  Hz, 8.0 Hz), 7.06 (2H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 8.0 Hz), 6.35 (2H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 7.5 Hz), 6.21 (2H, br), 5.41 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.29 (1H, dd,  $J = 6.5$

Hz, 9.5 Hz), 5.11 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.16 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz), 4.15 (1H, dd, 2.0 Hz, 12.5 Hz), 4.09 (1H, dd,  $J = 5.5$  Hz, 12.5 Hz), 3.79 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 5.5 Hz, 9.5 Hz), 1.27 (9H, s), 1.23 (9H, s), 1.16 (9H, s), 1.15 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.2, 177.5, 176.9, 176.8, 140.0, 136.4, 127.8, 120.1, 118.6, 106.5, 74.9, 72.0, 71.6, 68.5, 65.5, 63.1, 39.0, 39.0, 39.0, 38.9, 27.5, 27.4, 27.4, 27.2 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{36}\text{H}_{51}^{11}\text{BN}_2\text{NaO}_9$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 689.3585, found 689.3609.

**$\beta$ -15a**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -15.9$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  3456, 3393, 2964, 1725, 1603, 1141  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.08 (2H, dd,  $J = 7.0$  Hz, 8.5 Hz), 7.02 (2H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 8.5 Hz), 6.26 (2H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 7.0 Hz) 5.79 (2H, br), 5.30 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.22 (1H, dd,  $J = 9.5$  Hz, 11.0 Hz), 5.14 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.23 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.5 Hz), 4.11 (1H, dd, 5.5 Hz, 12.5 Hz), 3.65 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 5.5 Hz, 9.5 Hz), 3.39 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 1.25 (9H, s), 1.19 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.13 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.5, 177.5, 176.7, 176.7, 140.2, 136.4, 127.7, 120.3, 118.3, 106.2, 78.2, 74.8, 70.4, 68.5 (2C), 62.3, 39.1, 39.1, 38.9 (2C), 27.5, 27.4, 27.3, 27.2 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{36}\text{H}_{51}^{11}\text{BN}_2\text{NaO}_9$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 689.3585, found 689.3570.

### **1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\alpha/\beta$ -D-glucopyranosyl)boronic acid 1,8-diaminonaphthalene amide (15b)**

The crude product obtained by general procedure B from **3b** (206 mg, 0.50 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (15/2 to 1/1) to give a mixture of  $\alpha$ - and  $\beta$ -**15b** (124 mg, 50% yield,  $\alpha/\beta = 1/1$ ) as pale purple amorphous solid. The ratio of  $\alpha$ - and  $\beta$ -isomers was determined by  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the crude product ( $\alpha$ -**15b**:  $\delta$  5.00 ppm,  $\beta$ -**15b**:  $\delta$  3.36 ppm). The analytical samples of  $\alpha$ - and  $\beta$ -**15b** were obtained by further purification using preparative TLC with hexane/ethyl acetate (1/1).

$\alpha$ -**15b**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -36.5$  ( $c = 0.5$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  3409, 3373, 1726, 1599, 1210, 1038, 768

cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.12 (2H, dd, *J* = 7.2 Hz, 8.4 Hz), 7.06 (2H, dd, *J* = 1.2 Hz, 8.4 Hz), 6.34 (2H, dd, *J* = 1.2 Hz, 7.2 Hz), 6.12 (2H, br), 5.26-5.32 (2H, m), 5.00 (1H, t, *J* = 9.0 Hz), 4.24 (1H, dd, 6.0 Hz, 12.0 Hz), 4.17 (1H, d, *J* = 5.4 Hz), 4.16 (1H, dd, *J* = 3.0 Hz, 12.0 Hz), 3.85 (1H, ddd, *J* = 3.0 Hz, 6.0 Hz, 9.0 Hz), 2.15 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.03 (3H, s) ppm; <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.7, 170.3, 169.7, 169.3, 140.0, 136.4, 127.7, 120.1, 118.6, 106.6, 74.2, 72.0, 70.8, 68.8, 64.8, 62.9, 21.1, 21.0, 20.9, 20.8 ppm; HRMS (ESI)(*m/z*) for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub><sup>11</sup>BN<sub>2</sub>NaO<sub>9</sub> (MNa<sup>+</sup>): Calculated 521.1707, found 521.1703.

**β-15b**: [α]<sup>23</sup><sub>D</sub> = -28.2 (*c* = 0.5, chloroform); IR (ATR): ν 3397, 3369, 1738, 1601, 1220, 773 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.09 (2H, dd, *J* = 7.2 Hz, 8.4 Hz) 7.03 (2H, dd, *J* = 0.6 Hz, 8.4 Hz), 6.30 (2H, dd, *J* = 0.6 Hz, 7.2 Hz), 5.80 (2H, br), 5.18 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 5.15 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 5.10 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 4.27 (1H, dd, *J* = 5.4 Hz, 12.6 Hz), 4.17 (1H, dd, 2.4 Hz, 12.6 Hz), 3.64 (1H, ddd, *J* = 2.4 Hz, 5.4 Hz, 9.6 Hz), 3.36 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 2.12 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.01 (3H, s) ppm; <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171.0, 170.7, 169.6, 169.4, 140.2, 136.4, 127.7, 120.3, 118.4, 106.3, 78.0, 75.4, 70.5, 68.7, 68.6, 62.6, 21.0, 20.9, 20.9, 20.8 ppm; HRMS (ESI)(*m/z*) for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub><sup>11</sup>BN<sub>2</sub>NaO<sub>9</sub> (MNa<sup>+</sup>): Calculated 521.1707, found 521.1729.

### **1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoyl- $\alpha/\beta$ -D-glucopyranosyl)boronic acid 1,8-diaminonaphthalene amide (15c)**

Following the reported procedure,<sup>60</sup> **3c** was prepared from glucose. The crude product obtained by general procedure B from **3c** (329 mg, 0.50 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (15/2 to 1/1) to give  $\alpha$ -**15c** (98.0 mg, 26% yield) as pale purple amorphous solid and  $\beta$ -**15c** (81.9 mg, 22% yield) as pale purple amorphous solid.

$\alpha$ -**15c**: [α]<sup>24</sup><sub>D</sub> = -13.7 (*c* = 1.0, chloroform); IR (ATR): ν 3440, 3423, 3063, 1715, 1599, 1257, 1067, 704 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.94-8.11 (8H, m) 7.56-7.65 (2H, m), 7.44-7.51 (6H, m)

7.29-7.38 (4H, m), 7.01-7.08 (4H, m), 6.25 (2H, br), 6.15 (2H, dd,  $J = 1.5$  Hz, 7.0 Hz), 5.95 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 5.68 (1H, dd,  $J = 6.0$  Hz, 9.0 Hz), 5.59 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 4.68 (1H, dd,  $J = 7.0$  Hz, 12.0 Hz), 4.60 (1H, dd,  $J = 3.0$  Hz, 12.0 Hz), 4.53 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.31 (1H, ddd,  $J = 3.0$  Hz, 7.0 Hz, 9.0 Hz) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.3, 166.0, 165.5, 165.3, 140.0, 136.3, 133.9, 133.6, 133.6, 133.5, 130.1, 130.0, 129.9, 129.8, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.6, 127.6, 120.1, 118.4, 106.5, 74.9, 72.0, 71.8, 69.5, 64.9, 63.6 ppm, one carbon signal of aromatic ring was overlapped with another carbon signal; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{44}\text{H}_{35}^{11}\text{BN}_2\text{NaO}_9$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 769.2333, found 769.2319.

**$\beta$ -15c**:  $[\alpha]_D^{23} = -15.5$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  3428, 3400, 1714, 1601, 1260, 1066, 706  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.09-8.11 (2H, m), 7.94-7.97 (4H, m), 7.83-7.85 (2H, m), 7.55-7.61 (2H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.40-7.46 (5H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 7.26-7.29 (2H, m), 6.99 (2H, dd,  $J = 6.6$  Hz, 7.8 Hz), 6.97 (2H, dd,  $J = 1.2$  Hz, 7.8 Hz), 5.99 (2H, dd,  $J = 1.2$  Hz, 6.6 Hz), 5.88 (1H, t,  $J = 9.6$  Hz), 5.82 (2H, br), 5.71 (1H, t,  $J = 9.6$  Hz), 5.66 (1H, dd,  $J = 9.6$  Hz, 10.8 Hz), 4.72 (1H, dd,  $J = 3.0$  Hz, 12.0 Hz), 4.52 (1H, dd,  $J = 5.4$  Hz, 12.0 Hz), 4.10 (1H, ddd,  $J = 3.0$  Hz, 5.4 Hz, 9.6 Hz), 3.72 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.6, 166.2, 165.4, 165.3, 140.2, 136.3, 133.8, 133.6, 133.4, 133.3, 130.0, 129.9, 129.9, 129.9, 129.8, 129.2, 129.1, 129.1, 128.9, 128.7, 128.6, 128.4, 127.6, 120.2, 118.1, 106.2, 78.3, 75.5, 71.1, 69.9, 68.7, 63.4 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{44}\text{H}_{35}^{11}\text{BN}_2\text{NaO}_9$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 769.2333, found 769.2304.

**1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)boronic acid 1,8-diaminonaphthalene amide (15d)**

Following the reported procedure,<sup>61</sup> **3d** was prepared from glucose. The crude product obtained by general procedure B from **3d** (302 mg, 0.50 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (16/1 to 4/1) to give  **$\beta$ -15d** (90.6 mg, 26% yield) as pale

purple amorphous solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +43.8$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  3428, 1601, 1071, 694  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27-7.41 (18H, m), 7.18-7.21 (2H, m), 7.06 (2H, dd,  $J = 7.5$  Hz, 8.5 Hz), 6.99 (2H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 8.5 Hz), 6.07 (2H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 7.5 Hz), 6.03 (2H, br), 5.06 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 5.00 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.97 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.85 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 4.65 (1H, d,  $J = 12.5$  Hz), 4.58-4.62 (3H, m), 3.70-3.79 (3H, m), 3.64 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 3.62 (1H, dd,  $J = 9.0$  Hz, 11.0 Hz), 3.44 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.5 Hz, 10.0 Hz), 3.19 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  140.8, 138.6, 138.3, 138.2, 137.9, 136.5, 128.9, 128.7, 128.6, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.8, 127.6, 120.2, 117.7, 106.0, 88.8, 81.2, 80.8, 78.8, 75.7 (2C), 75.2, 73.5, 69.3, 69.0 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{44}\text{H}_{43}^{11}\text{BN}_2\text{NaO}_5$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 713.3163, found 713.3172.

**1-(2-*O*-Benzyl-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\alpha/\beta$ -D-glucopyranosyl)boronic acid 1,8-diaminonaphthalene amide (15e)**

The crude product by general procedure B from **3e** (293 mg, 0.50 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (16/2 to 4/1) to give  $\beta$ -**15e** (272 mg, 81% yield) as pale purple amorphous solid. The ratio of  $\alpha$ - and  $\beta$ -isomers was determined by  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the crude product ( $\alpha/\beta = 1:27$ ,  $\alpha$ -**15e**:  $\delta$  5.33 ppm,  $\beta$ -**15e**:  $\delta$  5.41 ppm).

$\beta$ -**15e**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +35.2$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  3419, 2975, 1730, 1598, 1138, 765  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33-7.38 (3H, m), 7.28-7.31 (2H, m), 7.06 (2H, dd,  $J = 7.0$  Hz, 8.5 Hz), 7.00 (2H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 8.5 Hz), 6.06 (2H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 7.0 Hz), 5.97 (2H, br), 5.41 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 5.07 (1H, t,  $J = 9.0$  Hz), 4.79 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.52 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.26 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.0 Hz), 4.12 (1H, dd,  $J = 5.5$  Hz, 12.0 Hz), 3.72 (1H, dd,  $J = 9.0$  Hz, 11.0 Hz), 3.63 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 5.5 Hz, 9.0 Hz), 3.29 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 1.25 (9H, s), 1.20 (9H, s), 1.20 (9H,

s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.5, 177.5, 176.9, 140.6, 137.3, 136.4, 128.9, 128.4, 128.1, 127.7, 120.2, 117.8, 106.1, 79.3, 78.0, 77.3, 75.2, 68.9, 68.2, 62.3, 39.1, 39.0, 38.9, 27.4, 27.3, 27.3 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{BN}_2\text{NaO}_8$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 695.3480, found 695.3462.

$\alpha$ -**15e**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.40 (2H, br), 6.26 (2H, d,  $J = 7.5$  Hz), 5.33 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.23 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.95-5.03 (2H, m), 4.71 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 3.58 (1H, m) ppm, other signals could not be determined.

### **1-(3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-*O*-benzyl- $\alpha/\beta$ -D-glucopyranosyl)boronic acid 1,8-diaminonaphthalene amide (15f)**

Following the reported procedure,<sup>62</sup> **3f** was prepared from glucose. The crude product obtained by general procedure B from **3f** (223 mg, 0.50 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (16/2 to 4/1) to give  $\beta$ -**15f** (226 mg, 83% yield) as pale purple amorphous solid. The ratio of  $\alpha$ - and  $\beta$ -isomers was determined by  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the crude product ( $\alpha/\beta = 1:25$ ,  $\alpha$ -**15f**:  $\delta$  3.60 ppm,  $\beta$ -**15f**:  $\delta$  5.30 ppm).

$\beta$ -**15f**: [ $\alpha$ ] $^{22}_D = +21.6$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  3440, 3412, 1743, 1598, 1243, 767  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35-7.40 (3H, m), 7.28-7.31 (2H, m), 7.07 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.01 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.10 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 5.98 (2H, br), 5.30 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.01 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.76 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.55 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.29 (1H, dd,  $J = 5.0$  Hz, 12.0 Hz), 4.18 (1H, dd,  $J = 2.5$  Hz, 12.0 Hz), 3.73 (1H, dd,  $J = 9.5$  Hz, 11.0 Hz), 3.63 (1H, ddd,  $J = 2.5$  Hz, 5.0 Hz, 9.5 Hz), 3.28 (1H, d, 11.0 Hz), 2.12 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.06 (3H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.0, 170.5, 170.0, 140.5, 137.2, 136.4, 129.0, 128.5, 128.4, 127.7, 120.2, 117.9, 106.1, 79.0, 78.0, 77.6, 75.5, 69.2, 68.7, 62.7, 21.2, 21.0, 20.8 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}^{11}\text{BN}_2\text{NaO}_8$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 569.2071, found 569.2068.

$\alpha$ -**20f**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.99-7.09 (5H, m), 6.34 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 6.12 (2H, br),

5.26-5.31 (2H, m), 3.83-3.87 (1H, m), 3.60 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.0 Hz, 8.5 Hz) ppm, other signals could not be determined.

**1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\alpha/\beta$ -D-galactopyranosyl)boronic acid 1,8-diaminonaphthalene amide (15g)**

Following the reported procedure,<sup>63</sup> **3g** was prepared from glucose. The crude product obtained by general procedure B from **3g** (290 mg, 0.50 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (16/2 to 4/1) to give  $\alpha$ -**15g** (267 mg, 80% yield) as pale purple amorphous solid. The ratio of  $\alpha$ - and  $\beta$ -isomers was determined by <sup>1</sup>H NMR spectrum of the crude product ( $\alpha/\beta = 18:1$ ,  $\alpha$ -**15g**:  $\delta$  5.28 ppm,  $\beta$ -**15g**:  $\delta$  3.41 ppm).

$\alpha$ -**15g**:  $[\alpha]^{22}_{\text{D}} = +37.1$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  3448, 3353, 2975, 1720, 1602, 1128, 732  $\text{cm}^{-1}$ ; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.10 (2H, dd,  $J = 7.2$  Hz, 8.4 Hz), 7.03 (2H, dd,  $J = 1.2$  Hz, 8.4 Hz), 6.31 (2H, dd,  $J = 1.2$  Hz, 7.2 Hz), 6.07 (2H, br), 5.45-5.48 (2H, m), 5.28 (1H, dd,  $J = 3.0$  Hz, 7.8 Hz), 4.54 (1H, br), 4.17-4.21 (1H, m), 4.18 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 3.93 (1H, dd,  $J = 4.8$  Hz, 12.0 Hz), 1.26 (9H, s), 1.23 (9H, s), 1.20 (9H, s), 1.18 (9H, s) ppm; <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  178.3, 177.5, 177.3, 177.0, 140.1, 136.4, 127.7, 120.1, 118.3, 106.3, 73.2, 69.9, 69.6, 67.5, 63.7, 61.1, 39.2, 39.1, 39.0, 38.9, 27.4, 27.3, 27.3 (2C) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for C<sub>36</sub>H<sub>51</sub><sup>11</sup>BN<sub>2</sub>NaO<sub>9</sub> (MNa<sup>+</sup>): Calculated 689.3585, found 689.3615.

$\beta$ -**20g**: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.83 (2H, br), 5.43-5.45 (2H, m), 3.41 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz) ppm, other signals could not be determined.

**1-(2-*O*-Benzyl-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\alpha/\beta$ -D-galactopyranosyl)boronic acid 1,8-diaminonaphthalene amide (15h)**

The crude product obtained by general procedure B from **3h** (293 mg, 0.50 mmol) was purified by

silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (16/2 to 4/1) to give a mixture of  $\alpha$ - and  $\beta$ -**15h** (279 mg, 83% yield,  $\alpha/\beta = 1/5$ ) as a pale purple amorphous solid. The ratio of  $\alpha$ - and  $\beta$ -isomers was determined by  $^1\text{H}$  NMR spectrum ( $\alpha$ -**15h**:  $\delta$  5.44 ppm,  $\beta$ -**15h**:  $\delta$  3.30 ppm). The analytical samples of  $\alpha$ - and  $\beta$ -**15h** were obtained by further purification using preparative TLC with hexane/ethyl acetate (3/1).

$\alpha$ -**15h**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -64.1$  ( $c = 0.33$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  3416, 2970, 1734, 1602, 1146, 771  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31-7.38 (5H, m), 7.08 (2H, dd,  $J = 7.0$  Hz, 8.5 Hz), 7.02 (2H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 8.5 Hz), 6.30 (2H, br), 6.23 (2H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 7.0 Hz), 5.44 (1H, dd,  $J = 2.5$  Hz, 3.5 Hz), 5.24 (1H, dd,  $J = 3.5$  Hz, 9.0 Hz), 4.77 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.64 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 4.36 (1H, br), 4.08-4.15 (2H, m), 4.05 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.5 Hz, 8.0 Hz), 3.89 (1H, dd,  $J = 4.5$  Hz, 11.5 Hz), 1.26 (9H, s), 1.24 (9H, s), 1.22 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.3, 177.5, 177.0, 140.4, 137.4, 136.4, 128.8, 128.4, 128.1, 127.6, 120.2, 118.1, 106.4, 75.1, 73.7, 73.1, 71.7, 68.2, 65.3, 62.5, 39.2, 39.0, 38.9, 27.4, 27.4, 27.3 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{38}\text{H}_{49}^{11}\text{BN}_2\text{NaO}_8$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 695.3480, found 695.3451.

$\beta$ -**15h**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -15.8$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  3433, 2970, 1731, 1601, 1132, 769  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37-7.41 (3H, m), 7.31-7.34 (2H, m), 7.07 (2H, dd,  $J = 7.0$  Hz, 8.5 Hz), 7.01 (2H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 8.5 Hz), 6.09 (2H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 7.0 Hz), 6.03 (2H, br), 5.52 (1H, br), 5.18 (1H, dd,  $J = 3.0$  Hz, 9.5 Hz), 4.88 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.54 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.31 (1H, dd,  $J = 6.5$  Hz, 9.5 Hz), 3.88-3.95 (3H, m), 3.30 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 1.30 (9H, s), 1.23 (9H, s), 1.22 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.3, 177.6, 177.1, 140.6, 137.4, 136.4, 128.9, 128.4, 128.2, 127.6, 120.2, 117.8, 106.0, 76.9, 76.3, 76.0, 75.6, 68.7, 68.1, 61.8, 39.2, 39.0, 38.9, 27.4, 27.4, 27.2 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{38}\text{H}_{49}^{11}\text{BN}_2\text{NaO}_8$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 695.3480, found 695.3486.

**1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)boronic acid 1,8-diaminonaphthalene amide (15i)**

Following the reported procedure,<sup>63</sup> **3i** was prepared from glucose. The crude product obtained by general procedure B from **3i** (290 mg, 0.50 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (16/1 to 4/1) to give  $\alpha$ -**15i** (248 mg, 75% yield) as pale purple amorphous solid.

$[\alpha]_D^{21} = +37.3$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  3359, 2965, 1715, 1602, 1283, 1130, 767  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.13 (2H, dd,  $J = 7.0$  Hz, 8.5 Hz), 7.07 (2H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 8.5 Hz), 6.42 (2H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 7.0 Hz), 6.08 (2H, br), 5.58 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz), 5.46 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.05 (1H, dd,  $J = 3.0$  Hz, 9.5 Hz), 4.26 (1H, dd, 5.5 Hz, 12.0 Hz), 4.16 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.0 Hz), 4.02 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 3.80 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 5.5 Hz, 9.5 Hz), 1.28 (9H, s), 1.28 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.16 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.4, 178.3, 177.8, 176.9, 139.9, 136.3, 127.7, 120.1, 118.7, 106.8, 75.5, 72.5, 69.8, 68.8, 65.6, 63.0, 39.1, 39.1, 39.0, 39.0, 27.4, 27.3, 27.2, 27.2 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{36}\text{H}_{51}^{11}\text{BN}_2\text{NaO}_9$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 689.3585, found 689.3556.

**1-(2-*O*-Benzyl-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)boronic acid 1,8-diaminonaphthalene amide (15j)**

The crude product obtained by general procedure B from **3j** (293 mg, 0.50 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (16/1 to 4/1) to give  $\alpha$ -**15j** (237 mg, 70% yield) as pale purple amorphous solid.

$[\alpha]_D^{22} = -20.0$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  3420, 2972, 1730, 1602, 1129, 762  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32-7.39 (5H, m), 7.09 (2H, dd,  $J = 7.5$  Hz, 8.5 Hz), 7.01 (2H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 8.5 Hz), 6.21 (2H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 7.5 Hz), 6.10 (2H, br), 5.34 (1H, dd,  $J = 3.0$  Hz, 5.5 Hz), 5.14 (1H, dd,  $J = 3.5$  Hz, 5.5 Hz), 4.75 (1H, dd,  $J = 8.5$  Hz, 12.0 Hz), 4.73 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.42 (1H, d,  $J$

= 10.5 Hz), 4.06 (1H, dd, 4.0 Hz, 12.0 Hz), 3.98 (1H, dd,  $J = 3.0$  Hz, 8.5 Hz), 3.93-3.97 (1H, m), 3.87 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 1.27 (9H, s), 1.24 (9H, s), 1.23 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.3, 177.8, 177.0, 140.6, 137.4, 136.5, 128.8, 128.6, 128.3, 127.7, 120.2, 117.9, 106.1, 74.5, 73.9, 71.9, 68.2, 67.9, 60.9, 59.8, 39.2, 39.0 (2C), 27.4, 27.4, 27.3 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{38}\text{H}_{49}^{11}\text{BN}_2\text{NaO}_8$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 695.3480; found, 695.3481.

#### Potassium 1-(2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloyl- $\alpha/\beta$ -D-glucopyranosyl)trifluoroborate (**16a**)

The conversion from **11a** to **16a** was performed for 16 hours by general procedure C. The crude product of **16a** was obtained from **3a** (1.16 g, 2.0 mmol). Concentration of the crude product *in vacuo* was repeated until pinacol in the mixture was removed by azeotropic distillation with methanol/water (1/1). The residue was suspended in hot acetone (20 mL) at 50 °C, stirred for 2 minutes, and filtered through a cotton plug, and this extraction of the salts by hot acetone was repeated three times. The combined extract was concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in methanol (5.0 mL) at 0 °C and the precipitate was filtered, and dried *in vacuo* to afford a mixture of  $\alpha$ - and  $\beta$ -**16a** (616 mg, 51% yield,  $\alpha/\beta = 4/3$ ) as white amorphous solid. The ratio of  $\alpha$ - and  $\beta$ -isomers was determined by  $^1\text{H}$  NMR spectrum ( $\alpha$ -**16a**:  $\delta$  5.92 ppm,  $\beta$ -**16a**:  $\delta$  4.32 ppm).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\alpha$ -**16a**:  $\delta$  5.92 (1H, t,  $J = 9.2$  Hz), 4.97-5.03 (1H, overlapped with a signal of  $\beta$ -**16a**), 4.90 (1H, br), 4.09-4.15 (1H, overlapped with a signal of  $\beta$ -**16a**), 3.99 (1H, dd,  $J = 4.0$  Hz, 12.0 Hz), 3.42 (1H, m), 2.75 (1H, br), 1.19 (9H, s), 1.14 (9H, s), 1.12 (9H, s), 1.11 (9H, s) ppm;  $\beta$ -**16a**:  $\delta$  5.12-5.20 (2H, m), 4.97-5.03 (1H, overlapped with a signal of  $\alpha$ -**16a**), 4.32 (1H, dd,  $J = 5.6$  Hz, 12.4 Hz), 4.09-4.15 (2H, overlapped with a signal of  $\alpha$ -**16a**), 3.58 (1H, ddd,  $J = 1.6$  Hz, 5.6 Hz, 10.0 Hz), 1.21 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.10 (18H, s) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{26}\text{H}_{43}^{11}\text{BF}_3\text{O}_9$  ( $\text{M}^-$ ): Calculated 567.2952; found, 567.2933.

### Potassium 1-(2-*O*-benzyl-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)trifluoroborate (**16e**)

The crude product of **16e** was obtained by general procedure C from **3e** (1.17 g, 2.0 mmol). Concentration of the crude product *in vacuo* was repeated until pinacol in the mixture was removed by azeotropic distillation with water. The residue was suspended in hot acetone (20 mL) at 50 °C, stirred for 2 minutes, and filtered through a cotton plug, and this extraction of the salts by hot acetone was repeated three times. The combined extract was concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in pentane (5 mL) at 0 °C and the precipitate was filtered, and dried *in vacuo* to afford  $\beta$ -**16e** (931 mg, 76% yield) as white amorphous solid.

$[\alpha]_D^{23} = +46.0$  ( $c = 1.0$ , acetone); IR (ATR):  $\nu$  2972, 1724, 1146  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  7.31-7.34 (2H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 5.16 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.01 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.95 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.41 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.39 (1H, dd,  $J = 6.0$  Hz, 12.0 Hz), 4.07 (1H, dd,  $J = 1.5$  Hz, 12.0 Hz), 3.64 (1H, dd,  $J = 9.5$  Hz, 10.5 Hz), 3.53 (1H, ddd,  $J = 1.5$  Hz, 6.0 Hz, 9.5 Hz), 2.72 (1H, br), 1.22 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.10 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  179.4, 177.5, 177.2, 140.9, 128.5, 128.4, 127.5, 80.3, 79.5, 78.0, 76.8, 73.8, 70.3, 63.7, 39.5, 39.2, 39.2, 27.6, 27.4, 27.4 ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  -146.4 ppm;  $^{11}\text{B}$  NMR (193 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  3.71 (s, br) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}^{11}\text{BF}_3\text{O}_8$  ( $\text{M}^-$ ): Calculated 573.2847, found 573.2874.

### Potassium 1-(2-*O*-benzyl-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\alpha/\beta$ -D-galactopyranosyl)trifluoroborate (**16h**)

The crude product of **16h** was obtained by general procedure C from **3h** (1.17 g, 2.0 mmol). Concentration of the crude product *in vacuo* was repeated until pinacol in the mixture was removed by azeotropic distillation with methanol/water (1/1). The residue was suspended in hot acetone (20 mL) at 50 °C, stirred for 2 minutes, and filtered through a cotton plug, and this extraction of the salts by hot acetone was repeated three times. The combined extract was concentrated *in vacuo* to give the

crude product of **16h** (85%,  $\alpha/\beta = 1/5$ ). Yields and ratio of  $\alpha$ - and  $\beta$ -**16h** were estimated by  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the crude product using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard ( $\alpha$ -**16h**:  $\delta$  5.35 ppm,  $\beta$ -**16h**:  $\delta$  5.41 ppm).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\alpha$ -**16h**:  $\delta$  7.16-7.37 (5H, m), 5.35 (1H, t,  $J = 3.0$  Hz), 5.05 (1H, dd,  $J = 3.0$  Hz, 10.0 Hz), 4.73 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.56 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 3.54 (1H, br), 3.39 (1H, dd,  $J = 10.0$  Hz, 11.0 Hz), 1.22 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.16 (9H, s) ppm, other signals could not be determined;  $\beta$ -**16h**:  $\delta$  7.16-7.37 (5H, m), 5.41 (1H, dd,  $J = 1.0$  Hz, 3.0 Hz), 4.93-4.97 (2H, m), 4.78 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 4.26 (1H, dd,  $J = 5.5$  Hz, 9.5 Hz), 3.82-3.92 (3H, m), 2.78 (1H, br), 1.25 (9H, s), 1.16 (9H, s), 1.11 (9H, s) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}^{11}\text{BF}_3\text{O}_8$  ( $M^-$ ): Calculated 573.2847, found 573.2876.

#### Potassium 1-(2-*O*-benzyl-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\alpha$ -D-mannopyranosyl)trifluoroborate (**16j**)

The crude product of **16j** was obtained by general procedure C from **3j** (1.17 g, 2.0 mmol). Concentration of the crude product *in vacuo* was repeated until pinacol in the mixture was removed by azeotropic distillation with water. The residue was suspended in hot acetone (20 mL) at 50 °C, stirred for 2 minutes, and filtered through a cotton plug, and this extraction of the salts by hot acetone was repeated three times. The combined extract was concentrated *in vacuo*. Yield of  $\alpha$ -**16j** was estimated by  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the crude product using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard (85%,  $\alpha$ -**16j**:  $\delta$  5.59 ppm). The residue was suspended in methanol/water (10/1, 2.5 mL) at 0 °C and the precipitate was filtered, and dried *in vacuo* to afford  $\alpha$ -**16j** (388 mg, 32% yield) as white amorphous solid.

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} = -17.9$  ( $c = 1.0$ , acetone); IR (ATR):  $\nu$  2970, 1714, 1138, 772  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  7.41-7.44 (2H, m), 7.28-7.31 (2H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 5.59 (1H, dd,  $J = 3.0$  Hz, 10.0 Hz), 5.54 (1H, t,  $J = 10.0$  Hz), 4.59 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.45 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 4.25 (1H,

dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.0 Hz), 4.13 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 3.5 Hz, 10.0 Hz), 3.97 (1H, dd,  $J = 1.5$  Hz, 3.0 Hz), 3.96 (1H, dd,  $J = 3.5$  Hz, 12.0 Hz), 3.48 (1H, br), 1.16 (9H, s), 1.15 (9H, s), 1.13 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  178.7, 178.0, 177.1, 140.9, 128.7, 127.9, 127.6, 79.6, 74.7, 73.7, 73.2, 71.3, 68.2, 63.7, 39.4, 39.3, 39.2, 27.6, 27.5 (2C) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  -142.0 ppm;  $^{11}\text{B}$  NMR (193 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  3.40 (s, br) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}^{11}\text{BF}_3\text{O}_8$  (M $^-$ ): Calculated 573.2847, found 573.2872.

**General procedure D for palladium-catalyzed cross-coupling between glycosyl trifluoroborates 16 and aryl bromides 52.**

Bis(di-*t*-butyl(4-dimethylaminophenyl) phosphine)dichloropalladium (II) (3.5 mg, 5.0 mmol),  $\beta$ -glucosyl trifluoroborate **16e** (64.3 mg, 0.105 mmol), aryl bromide **52** (0.10 mmol), and cesium carbonate (97.7 mg, 0.30 mmol) were dissolved in toluene (1.0 mL) and water (1.0 mL) in a glass vial under an argon atmosphere. The glass vial was sealed with an aluminum cap, and placed in a microwave synthesizer. The reaction mixture was stirred for 3 hours at 120 °C in a microwave synthesizer. After cooling to room temperature, the vial was uncapped and diluted with ethyl acetate and water. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate twice. The combined organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered through a cotton plug. The filtrate was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by silica gel column chromatography to afford aryl  $\beta$ -C-glycoside **2**.

**2-O-Benzyl-1-deoxy-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4,6-tri-O-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2a)**

The crude product obtained by general procedure D from **52a** (13.8  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 4/1) to give **2a** (55.9 mg, 86%

yield) as white solid.

Mp 189.3-190.1 °C (recrystallized from hexane/ethyl acetate = 5/1);  $[\alpha]_D^{23} = -36.5$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2967, 1731, 1326, 1160, 1065, 458  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.58 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.18-7.21 (3H, m), 6.87-6.90 (2H, m), 5.47 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.24 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.41 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.34 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.21 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.5 Hz), 4.16 (1H, dd,  $J = 4.5$  Hz, 12.5 Hz), 3.84 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.5 Hz, 9.5 Hz), 3.74 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.54 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 1.22 (9H, s), 1.19 (9H, s), 1.15 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.2, 177.4, 176.8, 142.4, 137.1, 130.8 (q, C-F,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.8$  Hz), 128.4, 127.9, 127.8, 127.5, 125.4 (q, C-F,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 124.2 (q, C-F,  $^1J_{\text{C-F}} = 272.2$  Hz), 82.2, 80.8, 76.5, 75.7, 75.0, 68.4, 62.2, 39.0, 39.0, 39.0, 27.4, 27.3 (2C) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -63.5 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{NaO}_8$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 673.2964, found 673.2937.

### **2-O-Benzyl-1-deoxy-1-phenyl-3,4,6-tri-O-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2b)**

The crude product obtained by general procedure D from **52b** (10.5  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 4/1) to give **2b** (50.1 mg, 86% yield) as white solid.

Mp 141.3-142.3 °C (recrystallized from hexane);  $[\alpha]_D^{23} = +7.8$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2974, 1727, 1143  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42-7.45 (2H, m), 7.35-7.39 (3H, m), 7.18-7.23 (3H, m), 6.90-6.93 (2H, m), 5.43 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.26 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.37 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.23 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.21 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.5 Hz), 4.16 (1H, dd,  $J = 4.0$  Hz, 12.5 Hz), 3.83 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.0 Hz, 10.0 Hz), 3.66 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.57 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 1.23 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.14 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.2, 177.4, 176.8, 138.5, 137.5, 128.7, 128.6, 128.3, 127.7, 127.6, 127.5, 82.4, 81.7, 76.4, 75.6, 74.7, 68.4, 62.3, 39.0,

38.9, 38.9, 27.4, 27.3 (2C) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $C_{34}H_{46}NaO_8$  ( $MNa^+$ ): Calculated 605.3090, found 605.3073.

### **2-*O*-Benzyl-1-deoxy-1-naphthyl-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2c)**

The crude product obtained by general procedure D from **52c** (10.7 mg, 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 4/1) to give **2c** (46.2 mg, 73% yield) as white solid.

Mp 228.7-229.3 °C (recrystallized from hexane/ethyl acetate = 5/1);  $[\alpha]^{23}_D = -22.1$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2967, 1731, 1141  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.84-7.88 (3H, m), 7.78-7.81 (1H, m), 7.56 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 8.5 Hz), 7.48-7.52 (2H, m), 7.07-7.15 (3H, m), 6.79-6.81 (2H, m), 5.49 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.31 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.53 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.24 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.5 Hz), 4.22 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.19 (1H, dd,  $J = 4.0$  Hz, 12.5 Hz), 3.89 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.0 Hz, 9.5 Hz), 3.67 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 3.64 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 1.25 (9H, s), 1.20 (9H, s), 1.15 (9H, s) ppm;  $^{13}C$  NMR (126 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  178.3, 177.4, 176.9, 137.3, 135.9, 133.6, 133.3, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6, 127.0, 126.4, 124.9, 82.3, 81.7, 76.4, 75.7, 74.8, 68.5, 62.3, 39.0, 39.0, 38.9, 27.4, 27.3 (2C) ppm, two carbon signals of the aromatic ring were overlapped; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $C_{38}H_{48}NaO_8$  ( $MNa^+$ ): Calculated 655.3247; found, 655.3274.

### **1-(4-Benzoylphenyl)-2-*O*-benzyl-1-deoxy-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2d)**

The cross-coupling was performed at 130 °C by general procedure D. The crude product obtained from **52d** (26.0 mg, 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 4/1) to give **2d** (48.8 mg, 71% yield) as white solid.

Mp 178.9-179.6 °C (recrystallized from hexane/ethyl acetate = 10/3);  $[\alpha]^{26}_D = -48.0$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2964, 1731, 1277, 1139, 694  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.78-

7.80 (4H, m), 7.60 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.46-7.51 (2H, m), 7.20-7.23 (3H, m), 6.93-6.96 (2H, m), 5.48 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.27 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.46 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.33 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.24 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.5 Hz), 4.17 (1H, dd,  $J = 4.5$  Hz, 12.5 Hz), 3.86 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.5 Hz, 9.5 Hz), 3.77 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.59 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 1.24 (9H, s), 1.19 (9H, s), 1.15 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  196.3, 178.0, 177.2, 176.7, 142.8, 137.6, 137.5, 137.0, 132.5, 130.1, 130.0, 128.3, 128.2, 127.7, 127.3, 127.2, 82.1, 80.9, 76.3, 75.5, 74.7, 68.1, 62.0, 38.9, 38.8, 38.8, 27.2, 27.1 (2C) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{NaO}_9$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 709.3353, found 709.3368.

**2-*O*-Benzyl-1-[4-(*t*-butoxycarbonyl)phenyl]-1-deoxy-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2e)**

The cross-coupling was performed at 130 °C by general procedure D. The crude product obtained from **52e** (19.3  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 4/1) to give **2e** (47.5 mg, 70% yield) as white solid.

Mp 191.3-192.3 °C (recrystallized from hexane);  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -19.4$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2974, 1730, 1140, 694  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.96 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.19-7.22 (3H, m), 6.92-6.95 (2H, m), 5.45 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.24 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.41 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.25 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.20 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.5 Hz), 4.15 (1H, dd,  $J = 4.5$  Hz, 12.5 Hz), 3.83 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.5 Hz, 9.5 Hz), 3.73 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.55 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 1.61 (9H, s), 1.22 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.13 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.2, 177.4, 176.8, 165.6, 142.9, 137.2, 132.3, 129.6, 128.4, 127.8, 127.5, 127.3, 82.3, 81.3, 81.1, 76.4, 75.6, 74.8, 68.4, 62.2, 39.0, 39.0, 38.9, 28.4, 27.4, 27.3 (2C) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{39}\text{H}_{54}\text{NaO}_{10}$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 705.3615, found 705.3626.

### **2-*O*-Benzyl-1-deoxy-1-(4-nitrophenyl)-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2f)**

The crude product obtained by general procedure D from **52f** (20.1 mg, 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 4/1) to give **2f** (34.6 mg, 55% yield) as white solid.

Mp 204.6-205.6 °C (recrystallized from hexane/ethyl acetate = 5/1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -290.9$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2967, 1729, 1519, 1349, 1159, 1140, 696  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.14 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.54 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.19-7.28 (3H, m), 6.91-6.94 (2H, m), 5.49 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.24 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.45 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.40 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 4.22 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.5 Hz), 4.17 (1H, dd,  $J = 4.5$  Hz, 12.5 Hz), 3.85 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.5 Hz, 9.5 Hz), 3.79 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 3.53 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 1.22 (9H, s), 1.20 (9H, s), 1.16 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.2, 177.3, 176.8, 148.0, 145.5, 136.8, 128.5, 128.2, 128.0, 127.5, 123.6, 82.0, 80.3, 76.5, 75.7, 75.1, 68.3, 62.1, 39.0, 39.0 (2C), 27.4, 27.3 (2C) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{NNaO}_{10}$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 650.2941, found 650.2931.

### **2-*O*-Benzyl-1-(4-cyanophenyl)-1-deoxy-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2g)**

The crude product obtained by general procedure D from **52g** (18.4 mg, 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 4/1) to give **2g** (27.8 mg, 46% yield) as white solid.

Mp 200.2-201.0 °C (recrystallized from hexane/ethyl acetate = 4/1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -33.1$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2965, 2224, 1727, 1140  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.49 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.21-7.24 (3H, m), 6.90-6.93 (2H, m), 5.47 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.23 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.40 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.37 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 4.20 (1H, dd,  $J = 2.5$  Hz, 12.5 Hz), 4.16 (1H, dd,  $J = 4.5$  Hz, 12.5 Hz), 3.84 (1H, ddd,  $J = 2.5$  Hz, 4.5 Hz, 9.5 Hz), 3.73 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 3.50 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 1.22 (9H, s), 1.19 (9H, s), 1.15 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126

MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  178.2, 177.3, 176.8, 143.6, 136.9, 132.2, 128.5, 128.1, 128.0, 127.5, 118.8, 112.4, 82.0, 80.5, 76.5, 75.6, 75.0, 68.2, 62.1, 39.0, 39.0 (2C), 27.4, 27.3 (2C) ppm; HRMS (ESI)(*m/z*) for C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>NNaO<sub>8</sub> (MNa<sup>+</sup>): Calculated 630.3043, found 630.3034.

### **2-*O*-Benzyl-1-deoxy-1-(4-fluorophenyl)-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2h)**

The crude product obtained by general procedure D from **52h** (10.9  $\mu$ L, 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 4/1) to give **2h** (44.0 mg, 73% yield) as white solid.

Mp 160.0-160.9 °C (recrystallized from hexane);  $[\alpha]^{22}_{\text{D}} = +67.5$  (*c* = 1.0, chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2967, 1732, 1142, 1111, 419 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37-7.40 (2H, m), 7.20-7.23 (3H, m), 7.04 (2H, t, *J* = 8.5 Hz), 6.92-6.94 (2H, m), 5.43 (1H, t, *J* = 9.5 Hz), 5.24 (1H, t, *J* = 9.5 Hz), 4.35 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.29 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 4.20 (1H, dd, *J* = 2.0 Hz, 12.5 Hz), 4.15 (1H, dd, *J* = 4.0 Hz, 12.5 Hz), 3.82 (1H, ddd, *J* = 2.0 Hz, 4.0 Hz, 9.5 Hz), 3.72 (1H, d, *J* = 10.5 Hz), 3.52 (1H, t, *J* = 9.5 Hz), 1.22 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.14 (9H, s) ppm; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  178.2, 177.4, 176.8, 162.9 (d, C-F, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 247.0 Hz), 137.3, 134.3 (d, C-F, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 2.5 Hz), 129.1 (d, C-F, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 7.6 Hz), 128.3, 127.8, 127.4, 115.5 (d, C-F, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 21.4 Hz), 82.4, 80.9, 76.4, 75.6, 74.8, 68.4, 62.2, 39.0, 38.9, 38.9, 27.4, 27.3 (2C) ppm; <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -114.4 ppm; HRMS (ESI)(*m/z*) for C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>FNaO<sub>8</sub> (MNa<sup>+</sup>): Calculated 623.2996, found 623.3010.

### **2-*O*-Benzyl-1-deoxy-1-(4-methoxyphenyl)-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2i)**

The crude product obtained by general procedure D from **52i** (12.5  $\mu$ L, 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 4/1) to give **2i** (44.5 mg, 73% yield) as white solid.

Mp 187.0-187.6 °C (recrystallized from hexane/ethyl acetate = 10/1);  $[\alpha]^{26}_{\text{D}} = -5.6$  (*c* = 1.0,

chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2967, 1729, 1143, 1031  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.18-7.21 (3H, m), 6.93-6.95 (2H, m), 6.89 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 5.41 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.24 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.32 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.23 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.20 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.0 Hz), 4.14 (1H, dd,  $J = 4.0$  Hz, 12.0 Hz), 3.82 (3H, s), 3.81 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.0 Hz, 9.5 Hz), 3.74 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.55 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 1.23 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.14 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.2, 177.4, 176.8, 159.9, 137.6, 130.7, 128.7, 128.3, 127.7, 127.5, 114.0, 82.4, 81.4, 76.3, 75.6, 74.6, 68.4, 62.3, 55.5, 39.0, 38.9, 38.9, 27.4, 27.3 (2C) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{NaO}_9$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 635.3196, found 635.3202.

#### **2-*O*-Benzyl-1-deoxy-1-[4-(dimethylamino)phenyl]-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside**

##### **(2j)**

The crude product obtained by general procedure D from **52j** (20.1 mg, 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (15/2 to 3/2) to give **2j** (34.9 mg, 56% yield) as white solid.

Mp 178.6-179.6  $^{\circ}\text{C}$  (recrystallized from hexane);  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -21.3$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2974, 2871, 1730, 1132  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.17-7.22 (3H, m), 6.94-6.97 (2H, m), 6.72 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 5.39 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.24 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.28 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.20 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.19 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.5 Hz), 4.12 (1H, dd,  $J = 4.0$  Hz, 12.5 Hz), 3.80 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.78-3.82 (1H, m), 3.58 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 2.96 (6H, s), 1.23 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.13 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.2, 177.4, 176.9, 151.1, 137.9, 128.5, 128.2, 127.6, 127.5, 126.3, 112.6, 82.4, 81.8, 76.3, 75.7, 74.5, 68.6, 62.4, 40.7, 39.0, 38.9, 38.9, 27.4, 27.3 (2C) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{NNaO}_8$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 648.3512, found 648.3541.

### **1-[4-(Benzoylamino)phenyl]-2-*O*-benzyl-1-deoxy-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2k)**

The crude product obtained by general procedure D from **52k** (27.7 mg, 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 3/2) to give **2k** (38.1 mg, 54% yield) as pale yellow solid.

Mp 211.1-211.8 °C (recrystallized from hexane/ethyl acetate = 7/1);  $[\alpha]_D^{24} = -37.2$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2972, 1734, 1520, 1281, 1137, 698  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.87-7.90 (2H, m), 7.81 (1H, br), 7.67 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.55-7.59 (1H, m), 7.49-7.53 (2H, m), 7.45 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.19-7.22 (3H, m), 6.96-6.99 (2H, m), 5.44 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.25 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.37 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.27 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 4.22 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.5 Hz), 4.15 (1H, dd,  $J = 4.5$  Hz, 12.5 Hz), 3.83 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.5 Hz, 9.5 Hz), 3.80 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 3.57 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 1.23 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.14 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.2, 177.4, 176.8, 165.8, 138.4, 137.4, 135.0, 134.6, 132.1, 129.0, 128.3, 128.3, 127.7, 127.5, 127.2, 120.0, 82.4, 81.2, 76.3, 75.6, 74.7, 68.4, 62.3, 39.0, 38.9, 38.9, 27.4, 27.3 (2C) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{NNaO}_9$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 724.3462, found 724.3456.

### **2-*O*-Benzyl-1-deoxy-1-(4-methylphenyl)-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2l)**

The crude product obtained by general procedure D from **52l** (12.3  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 4/1) to give **2l** (48.4 mg, 81% yield) as white solid.

Mp 152.6-153.3 °C (recrystallized from hexane);  $[\alpha]_D^{23} = -18.8$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2967, 1729, 1142, 417  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.15-7.21 (5H, m), 6.92-6.94 (2H, m), 5.41 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.24 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.33 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.21 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.20 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.5 Hz), 4.13 (1H, dd,  $J = 4.0$  Hz, 12.5 Hz), 3.81 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.0 Hz, 9.5 Hz), 3.73 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.57 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 2.36

(3H, s), 1.23 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.13 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.2, 177.4, 176.9, 138.5, 137.6, 135.5, 129.3, 128.3, 127.6, 127.5, 127.5, 82.4, 81.6, 76.3, 75.6, 74.6, 68.4, 62.3, 39.0, 38.9, 38.8, 27.4, 27.3 (2C), 21.4 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{NaO}_8$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 619.3247, found 619.3266.

#### **2-*O*-Benzyl-1-deoxy-1-(3-methylphenyl)-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2m)**

The crude product obtained by general procedure D from **52m** (12.1  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 4/1) to give **2m** (47.5 mg, 80% yield) as white solid.

Mp 151.2-152.2  $^\circ\text{C}$  (recrystallized from hexane);  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +6.7$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2977, 2872, 1735, 1133  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.14-7.28 (7H, m), 6.89-6.93 (2H, m), 5.42 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.26 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.33 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.24 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.22 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.5 Hz), 4.14 (1H, dd,  $J = 4.0$  Hz, 12.5 Hz), 3.82 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.0 Hz, 9.5 Hz), 3.67 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.57 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 2.33 (3H, s), 1.24 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.15 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.2, 177.3, 176.8, 138.4, 138.2, 137.5, 129.4, 128.5, 128.3, 127.7, 127.6, 124.6, 82.4, 81.8, 76.3, 75.6, 74.7, 68.4, 62.3, 39.0, 38.9, 38.9, 27.4, 27.3 (2C), 21.5 ppm, two carbon signals of the aromatic ring were overlapped; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{NaO}_8$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 619.3247, found 619.3276.

#### **2-*O*-Benzyl-1-deoxy-1-(2-methylphenyl)-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2n)**

The crude product obtained by general procedure D from **52n** (12.0  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 4/1) to give **2n** (44.3 mg, 74% yield) as colorless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +16.8$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2968, 1730, 1220, 1129  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,

CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.47 (1H, dd,  $J$  = 1.8 Hz, 7.2 Hz), 7.22-7.27 (2H, m), 7.17-7.20 (3H, m), 7.13-7.16 (1H, m), 6.86-6.88 (2H, m), 5.45 (1H, t,  $J$  = 9.6 Hz), 5.27 (1H, t,  $J$  = 9.6 Hz), 4.67 (1H, d,  $J$  = 9.6 Hz), 4.22 (1H, d,  $J$  = 10.8 Hz), 4.21 (1H, dd,  $J$  = 1.8 Hz, 12.0 Hz), 4.15 (1H, dd,  $J$  = 4.2 Hz, 12.0 Hz), 3.85 (1H, ddd,  $J$  = 1.8 Hz, 4.2 Hz, 9.6 Hz), 3.70 (1H, t,  $J$  = 9.6 Hz), 3.68 (1H, d,  $J$  = 10.8 Hz), 2.34 (3H, s), 1.24 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.14 (9H, s) ppm; <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  178.2, 177.4, 176.8, 137.6, 136.9, 136.8, 130.6, 128.4, 128.2, 127.6, 127.4, 127.2, 126.4, 82.7, 78.2, 76.5, 75.7, 74.6, 68.4, 62.2, 39.0, 38.9, 38.9, 27.4, 27.3 (2C), 20.0 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>NaO<sub>8</sub> (MNa<sup>+</sup>): Calculated 619.3247, found 619.3234.

#### **2-*O*-Benzyl-1-deoxy-1-(2,6-dimethyl)phenyl-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2o)**

The cross-coupling was performed at 130 °C by general procedure D. The crude product obtained from **52o** (13.3  $\mu$ L, 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 4/1) to give **2o** (26.2 mg, 43% yield) as colorless oil.

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} = +4.8$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2968, 1738, 1137 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.15-7.19 (3H, m), 7.12 (1H, t,  $J$  = 7.5 Hz), 7.04 (1H, d,  $J$  = 7.5 Hz), 6.99 (1H, d,  $J$  = 7.5 Hz), 6.83-6.86 (2H, m), 5.40 (1H, t,  $J$  = 9.5 Hz), 5.30 (1H, t,  $J$  = 9.5 Hz), 4.91 (1H, d,  $J$  = 9.5 Hz), 4.21 (1H, dd,  $J$  = 2.5 Hz, 12.5 Hz), 4.20 (1H, d,  $J$  = 10.5 Hz), 4.16 (1H, dd,  $J$  = 1.5 Hz, 12.5 Hz), 4.02 (1H, t,  $J$  = 9.5 Hz), 3.82 (1H, ddd,  $J$  = 1.5 Hz, 2.5 Hz, 9.5 Hz), 3.70 (1H, d,  $J$  = 10.5 Hz), 2.59 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.23 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.15 (9H, s) ppm; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  178.2, 177.4, 176.7, 137.9, 137.5, 133.8, 130.6, 128.6, 128.4, 128.2, 127.6, 79.2, 78.3, 76.4, 76.1, 74.6, 67.8, 61.9, 39.0, 38.9, 38.9, 27.4, 27.3, 27.3, 21.6, 21.3 ppm, two carbon signals of aromatic ring were overlapped with other carbon signals; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>NaO<sub>8</sub> (MNa<sup>+</sup>): Calculated 633.3403, found 633.3407.

### **2-*O*-Benzyl-1-deoxy-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl-1-(3-pyridyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside (2p)**

The crude product obtained by general procedure D from **52p** (9.6  $\mu$ L, 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 3/2) to give **2p** (30 mg, 52% yield) as pale yellow solid.

Mp 202.0-202.8 °C (recrystallized from hexane/ethyl acetate = 10/1);  $[\alpha]^{24}_{\text{D}} = -5.0$  ( $c = 2.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2964, 1724, 1139  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.67 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.60 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 5.0 Hz), 7.70 (1H, td,  $J = 2.0$  Hz, 8.0 Hz), 7.26-7.28 (1H, m), 7.20-7.23 (3H, m), 6.92-6.95 (2H, m), 5.47 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.25 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.40 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.36 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.21 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.0 Hz), 4.15 (1H, dd,  $J = 4.5$  Hz, 12.0 Hz), 3.84 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.5 Hz, 9.5 Hz), 3.78 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.56 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 1.22 (9H, s), 1.19 (9H, s), 1.16 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.2, 177.3, 176.8, 150.0, 149.1, 136.9, 134.8, 134.0, 128.5, 127.9, 127.6, 123.5, 81.9, 79.4, 76.6, 75.6, 75.0, 68.3, 62.1, 39.0, 39.0, 38.9, 27.4, 27.3 (2C) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NNaO}_8$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 606.3043, found 606.3053.

### **2-*O*-Benzyl-1-deoxy-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl-1-(5-pyrimidinyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside (2q)**

The crude product obtained by general procedure D from **52q** (15.8 mg, 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate hexane/ethyl acetate (19/1 to 3/2) to give **2q** (24.4 mg, 42% yield) as white solid.

Mp 204.6-205.3 °C (recrystallized from hexane/ethyl acetate = 10/1);  $[\alpha]^{22}_{\text{D}} = -5.9$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2967, 1728, 1156, 1138  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.17 (1H, s), 8.71 (2H, s), 7.22-7.25 (3H, m), 6.94-6.97 (2H, m), 5.50 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.24 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.49 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.40 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.22 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.5 Hz), 4.14 (1H, dd,  $J = 5.0$  Hz, 12.5 Hz), 3.92 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.85 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 5.0 Hz, 9.5 Hz), 3.56 (1H,

t,  $J = 9.5$  Hz), 1.22 (9H, s), 1.19 (9H, s), 1.18 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.1, 177.3, 176.8, 158.8, 155.7, 136.3, 131.8, 128.6, 128.3, 127.8, 81.2, 77.3, 76.8, 75.7, 75.2, 68.2, 62.0, 39.0, 39.0, 39.0, 27.4, 27.3 (2C) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{NaO}_8$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 607.2995, found 607.2987.

### **2-*O*-Benzyl-1-deoxy-1-(3-furanyl)-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2r)**

The cross-coupling was performed at 130 °C by general procedure D. The crude product obtained from **52r** (8.8  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 4/1) to give **2r** (25 mg, 43% yield) as white solid.

Mp 153.0-154.0 °C (recrystallized from hexane);  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +32.1$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2964, 1730, 1143  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46 (1H, br), 7.43 (1H, br), 7.21-7.29 (3H, m), 7.04-7.08 (2H, m), 6.47 (1H, br), 5.41 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.19 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.45 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.39 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.20 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.5 Hz), 4.17 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.11 (1H, dd,  $J = 4.5$  Hz, 12.5 Hz), 3.78 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.5 Hz, 9.5 Hz), 3.57 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 1.22 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.15 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.2, 177.4, 176.8, 143.5, 140.8, 137.5, 128.4, 127.8, 127.4, 123.3, 109.1, 81.4, 76.3, 75.5, 74.7, 74.5, 68.4, 62.2, 39.0, 38.9, 38.9, 27.4, 27.3 (2C) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{NaO}_9$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 595.2883, found 595.2901.

### **2-*O*-Benzyl-1-deoxy-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl-1-(3-thionyl)- $\beta$ -D-glucopyranoside (2s)**

The crude product obtained by general procedure D from **52s** (9.4  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 4/1) to give **2s** (34 mg, 57% yield) as white solid.

Mp 162.6-163.6 °C (recrystallized from hexane);  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +15.6$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$

1730, 1220, 1145, 772  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.31-7.35 (2H, m), 7.20-7.25 (3H, m), 7.16 (1H, dd,  $J = 1.5$  Hz, 5.0 Hz), 6.99-7.02 (2H, m), 5.42 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.24 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.50 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.33 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.21 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.5 Hz), 4.14 (1H, dd,  $J = 4.0$  Hz, 12.5 Hz), 3.84 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.80 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.0 Hz, 9.5 Hz), 3.57 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 1.23 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.15 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.2, 177.3, 176.8, 139.5, 137.5, 128.4, 127.8, 127.5, 126.3, 126.3, 123.4, 82.0, 77.8, 76.4, 75.5, 74.7, 68.4, 62.2, 39.0, 38.9, 38.9, 27.4, 27.3 (2C) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{NaO}_8\text{S}$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 611.2655, found 611.2684.

#### **2-*O*-Benzyl-1-deoxy-1-[5-(*N*-methylindolyl)]-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2t)**

The crude product obtained by general procedure D from **52t** (20.8 mg, 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 3/2) to give **2t** (39.2 mg, 62% yield) as white solid.

Mp 176.0-176.6  $^\circ\text{C}$  (recrystallized from hexane/ethyl acetate = 10/1);  $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -28.6$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2970, 1728, 1134, 771  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (1H, s), 7.31 (2H, br), 7.13-7.15 (3H, m), 7.07 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 6.85-6.87 (2H, m), 6.47 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 5.44 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.29 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.47 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.22 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.5 Hz), 4.16 (1H, dd,  $J = 4.0$  Hz, 12.5 Hz), 4.13 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.86 (1H, ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.0 Hz, 9.5 Hz), 3.81 (3H, s), 3.67 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 3.61 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 1.24 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.13 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.3, 177.4, 176.9, 137.8, 137.0, 129.5, 129.4, 128.6, 128.1, 127.6, 127.5, 121.0, 120.4, 109.3, 101.4, 82.7, 82.6, 76.3, 75.7, 74.5, 68.6, 62.4, 39.0, 38.9, 38.9, 33.1, 27.4, 27.3 (2C) ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{NNaO}_8$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 658.3356, found 658.3373.

### **2-*O*-Benzyl-1-deoxy-1-phenyl-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-galactopyranoside (2u)**

The cross-coupling between the crude mixture of  $\alpha$ - and  $\beta$ -**16h** (108.5 mg, 0.2 mmol) and **52b** (10.5  $\mu$ L, 0.10 mmol) was performed at 130 °C using 10 mol% of Pd cat. by general procedure D. The crude product was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 3/2) to give **2u** (23.8 mg, 41% yield) as white amorphous solid.

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} = -14.4$  ( $c = 1.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2965, 1737, 1139  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44-7.47 (2H, m), 7.34-7.41 (3H, m), 7.18-7.21 (3H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 5.54 (1H, br), 5.21 (1H, dd,  $J = 3.0$  Hz, 10.0 Hz), 4.37 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 4.24 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 4.18 (1H, dd,  $J = 5.5$  Hz, 10.0 Hz), 4.06-4.09 (1H, m), 4.02 (1H, dd,  $J = 8.0$  Hz, 10.0 Hz), 3.77 (1H, d,  $J = 10.5$  Hz), 3.77 (1H, t,  $J = 10.0$  Hz), 1.32 (9H, s), 1.16 (18H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.1, 177.5, 176.9, 138.9, 137.4, 128.7, 128.6, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 82.0, 78.7, 74.9, 74.8, 74.4, 67.9, 61.4, 39.3, 38.9, 38.9, 27.5, 27.3, 27.2 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{NaO}_8$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 605.3090, found 605.3102.

### **2-*O*-Benzyl-1-deoxy-1-[3-[[5-(4-fluorophenyl)-2-thionyl]methyl]-4-methylphenyl]-3,4,6-tri-*O*-pivaloyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2w)**

The crude product obtained by general procedure D from **52w** (36.1 mg, 0.10 mmol) was purified by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (19/1 to 3/2) to give **2w** (56.0 mg, 70% yield) as white amorphous solid.

$[\alpha]^{22}_{\text{D}} = +0.5$  ( $c = 2.0$ , chloroform); IR (ATR):  $\nu$  2976, 1733, 1280, 1135  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35-7.39 (2H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.15-7.21 (4H, m), 6.94-7.00 (3H, m), 6.91-6.93 (2H, m), 6.60 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz), 5.42 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 5.25 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 4.34 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 4.22 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 4.21 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz, 12.0 Hz), 4.14 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 4.13 (1H, dd,  $J = 4.5$  Hz, 12.0 Hz), 4.07 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 3.83 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 3.82 (1H,

ddd,  $J = 2.0$  Hz, 4.5 Hz, 9.5 Hz), 3.62 (1H, t,  $J = 9.5$  Hz), 2.33 (3H, s), 1.22 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.12 (9H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.2, 177.4, 176.8, 162.2 (d, C-F,  $^1J_{\text{C-F}} = 247.0$  Hz), 143.4, 141.6, 138.4, 137.7, 137.1, 136.4, 130.9 (d, C-F,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 130.9, 129.0, 128.3, 127.6, 127.4, 127.2 (d, C-F,  $^3J_{\text{C-F}} = 8.8$  Hz), 126.3, 126.0, 122.8, 115.8 (d, C-F,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.4$  Hz), 82.4, 81.7, 76.4, 75.5, 74.7, 68.4, 62.3, 39.0, 38.9, 38.9, 34.3, 27.4, 27.3 (2C), 19.5 ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -116.2 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{46}\text{H}_{55}\text{FNaO}_8\text{S}$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 809.3499, found 809.3470.

### **2-O-Benzyl-1-deoxy-1-[(4-trifluoromethyl)phenyl]- $\beta$ -D-glucopyranoside (61)**

Glucoside **2a** (20.0 mg, 31  $\mu\text{mol}$ ) was suspended in methanol (1.0 mL). Sodium methoxide (1.7 mg, 32  $\mu\text{mol}$ ) was added to the suspension, and the reaction mixture was refluxed for 24 hours. The reaction was neutralized by the addition of DOWEX 50 W-X8 ( $\text{H}^+$  form). The resulting mixture was filtered through a filter paper to remove insoluble materials, and the solid residue was washed with methanol. The combined filtrate and washings were concentrated *in vacuo*. The crude product was employed for the next step without purification.

### **1-Deoxy-1-[(4-trifluoromethyl)phenyl]- $\beta$ -D-glucopyranose (62)**

The crude product **61** was dissolved in methanol/ethyl acetate (1/1, 2.0 mL). 20% Palladium hydroxide on carbon (wetted with *ca.* 50% water) (1.0 mg) was added to the solution, and the reaction mixture was stirred under a hydrogen atmosphere for 24 hours at room temperature. The reaction mixture was filtered through a Celite pad to remove insoluble materials. The solid residue was washed with ethyl acetate/methanol (1/1), and the combined filtrate and washings were concentrated *in vacuo* to afford **62** (9.5 mg, quant. in 2 steps) as white amorphous solid.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +13.8$  ( $c = 0.4$ , acetone); IR (ATR):  $\nu$  3343, 2923, 1326, 1115  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,

DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.68 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.58 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.01 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 4.99 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 4.94 (1H, d, *J* = 6.0 Hz), 4.48 (1H, t, *J* = 6.0 Hz), 4.14 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 3.69-3.74 (1H, m), 3.45-3.51 (1H, m), 3.17-3.31 (3H, m), 3.07-3.13 (1H, m) ppm; <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 145.2, 128.4, 127.9 (q, C-F, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 31.5 Hz), 124.5 (q, C-F, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.8 Hz), 124.4 (q, C-F, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 272.2 Hz), 81.2, 80.6, 78.3, 74.9, 70.3, 61.4 ppm; <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ –62.6 ppm; HRMS (ESI)(*m/z*) for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub> (MNa<sup>+</sup>): Calculated 331.0769, found 331.0774.

**2-*O*-Benzyl-1-deoxy-1-[3-[[5-(4-fluorophenyl)-2-thionyl]methyl]-4-methylphenyl]-β-D-glucopyranoside (63)**

Glucoside **63** was prepared from **2w** (40.4 mg, 51 μmol) by a similar procedure to that of **61** from **2a**. Purification by silica gel column chromatography with hexane/ethyl acetate (49/1 to 6/1) gave **63** (27.4 mg, quant.) as white amorphous solid.

[α]<sup>22</sup><sub>D</sub> = 33.9 (*c* = 0.5, chloroform); IR (ATR): ν 3380, 2907, 1508, 1220, 1062 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-7.38 (2H, m), 7.31 (1H, br), 7.26-7.28 (1H, m), 7.21-7.23 (4H, m), 7.02-7.04 (3H, m), 6.95-7.00 (3H, m), 6.66 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 4.24 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 4.17 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.12 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.05 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 4.00 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 3.91 (1H, br), 3.80 (1H, br), 3.63-3.70 (2H, m), 3.46-3.49 (1H, m), 3.37 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 3.02 (1H, br), 2.80 (1H, br), 2.34 (3H, s), 2.23 (1H, br) ppm; <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162.2 (d, C-F, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 247.6 Hz), 143.5, 141.7, 138.6, 138.0, 137.1, 136.9, 130.9, 130.8 (d, C-F, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.0 Hz), 129.1, 128.6, 128.2, 128.1, 127.2 (d, C-F, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 7.6 Hz), 126.5, 126.0, 122.8, 115.8 (d, C-F, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 21.1 Hz), 83.7, 81.5, 79.3, 78.1, 74.7, 71.0, 62.9, 34.3, 19.5 ppm; <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ –116.1 ppm; HRMS (ESI)(*m/z*) for C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (MNa<sup>+</sup>): Calculated 557.1774, found 557.1764.

**1-Deoxy-1-[3-[[5-(4-fluorophenyl)-2-thionyl]methyl]-4-methylphenyl]- $\beta$ -D-glucopyranoside  
(canagliflozin, **64**)**

Glucoside **63** (5.4 mg, 10  $\mu$ mol) was dissolved in dry dichloromethane (1.0 mL) under an argon atmosphere, and the solution was cooled to 0 °C. Iodotrimethylsilane (15  $\mu$ L, 0.060 mmol) was added to the solution, and the mixture was stirred for 14 hours at room temperature. The reaction was concentrated *in vacuo*, and the residue was purified by preparative TLC with dichloromethane/methanol (5/1) to afford canagliflozin (**64**) as white amorphous solid (3.7 mg, 76%).

The  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were identical to those in the literature.<sup>84</sup>

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.57-7.61 (2H, m), 7.28 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.11-7.22 (5H, m), 6.80 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 4.92 (2H, d,  $J = 4.8$  Hz), 4.72 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.43 (1H, t,  $J = 6.0$  Hz), 4.15 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 4.10 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 3.96 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 3.69 (1H, ddd,  $J = 1.8$  Hz, 5.4 Hz, 11.4 Hz), 3.41-3.46 (1H, m), 3.15-3.28 (4H, m), 2.26 (3H, s) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  161.4 (d, C-F,  $^1J_{\text{C-F}} = 244.6$  Hz), 143.6, 140.2, 138.2, 137.4, 134.9, 130.5 (d, C-F,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.0$  Hz), 129.7, 129.1, 127.0 (d, C-F,  $^3J_{\text{C-F}} = 7.6$  Hz), 126.4, 126.3, 123.4, 115.9 (d, C-F,  $^2J_{\text{C-F}} = 22.7$  Hz), 81.3, 81.2, 78.5, 74.7, 70.4, 61.4, 33.4, 18.8 ppm; HRMS (ESI)( $m/z$ ) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FNaO}_5\text{S}$  ( $\text{MNa}^+$ ): Calculated 467.1304, found 467.1287.

## Theoretical Calculation

DFT calculations were performed by using the Gaussian 16 program package<sup>86</sup> at B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)(for C, H, O, B, Br, Cu) and LanL2DZ (for P). The vibrational frequency analyses were conducted on the optimized structures. The given energies are zero-point corrected electronic energies. *Cis* and *trans*-isomers for the ligand geometry of the copper complexes in Figure S-1 were employed as the input structures. After optimization, the four intermediate structures in Figure 2-9 were obtained.

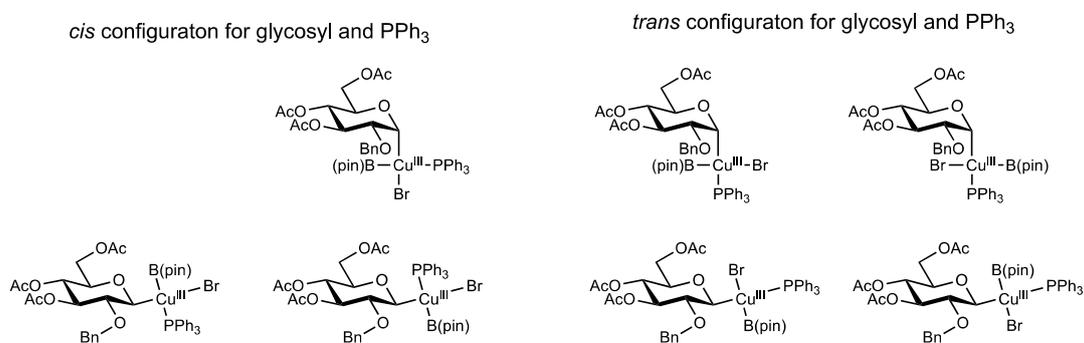


Figure S-1. Input structures for  $\alpha$ - and  $\beta$ -glycosylcopper complexes

## 引用論文

1. Perkin, A. G. *J. Chem. Soc.* **1898**, 73, 1019–1031.
2. Rosa, S. I. G.; Rios-Santos, F.; Balogun, S. O.; Martins, D. T. D. O. *Phytomedicine* **2016**, 23, 9–17.
3. Borghi, S. M.; Carvalho, T. T.; Staurengo-Ferrari, L.; Hohmann, M. S. N.; Pinge-Filho, P.; Casagrande, R.; Verri, W. A. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 1141–1146.
4. Zhou, Y. J.; Yiliang, E. L.; Cao, J. G.; Zeng, G. Y.; Shen, C.; Li, Y. L.; Zhou, M. C.; Chen, Y.; Pu, W.; Potters, L.; Shi, Y. E. *Clin. Cancer Res.* **2009**, 15, 5161–5169.
5. Koeppen, B. H.; Smit, J. B.; Roux, D. G. *Biochem. J.* **1962**, 83, 507–511.
6. Kawano, A.; Nakamura, H.; Hata, S.; Minakawa, M.; Miura, Y.; Yagasaki, K. *Phytomedicine* **2009**, 16, 437–443.
7. Sinjman, P. W.; Joubert, E.; Ferreira, D.; Li, X. C.; Ding, Y.; Green, I. R.; Gelderblom, W. C. A. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, 57, 6678–6684.
8. Bajracharya, G. B. *Fitoterapia* **2015**, 101, 133–152.
9. Nazir, N.; Koul, S.; Qurishi, M. A.; Taneja, S. C.; Ahmad, S. F.; Bani, S.; Qazi, G. N. *J. Ethnopharmacol.* **2007**, 112, 401–405.
10. Lim, H. K.; Kim, H. S.; Choi, H. S.; Oh, S.; Choi, J. *J. Ethnopharmacol.* **2000**, 72, 469–474.
11. Wu, Z.; Wei, G.; Lian, G.; Yu, B. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5725–5728.
12. Gold-Smith, F.; Fernandez, A.; Bishop, K. *Nutrients* **2016**, 8, 396–420.
13. Hofsteenge, J.; Müller, D. R.; de Beer, T.; Löffler, A.; Richter, W. J.; Vliegthart, J. F. G. *Biochemistry* **1994**, 33, 13524–13530.
14. Morita, S.; Inai, Y.; Minakata, S.; Kishimoto, S.; Manabe, S.; Iwahashi, N.; Ino, K.; Ito, Y.; Akamizu, T.; Ihara, Y. *Sci. Rep.* **2021**, 11, 1946–1954.

15. Iwahashi, N.; Inai, Y.; Minakata, S.; Sakurai, S.; Manabe, S.; Ito, Y.; Ino, K.; Ihara, Y. *Oncol. Lett.* **2020**, *19*, 908–916.
16. Park, E. J.; Kong, Y.; Lee, J. S.; Lee, S. H.; Lee, J. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 742–746.
17. Bokor, É.; Kun, S.; Goyard, D.; Tóth, M.; Praly, J. P.; Vidal, S.; Somsák, L. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 1687–1764.
18. Xu, L. Y.; Fan, N. L.; Hu, X. G. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5095–5109.
19. Hirai, G.; Kato, M.; Koshino, H.; Nishizawa, E.; Oonuma, K.; Ota, E.; Watanabe, T.; Hashizume, D.; Tamura, Y.; Okada, M.; Miyagi, T.; Sodeoka, M. *JACS Au* **2021**, *1*, 137–146.
20. Nomura, S.; Sakamaki, S.; Hongu, M.; Kawanishi, E.; Koga, Y.; Sakamoto, T.; Yamamoto, Y.; Ueta, K.; Kimata, H.; Nakayama, K.; Tsuda-Tsukimoto, M. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6355–6360.
21. Meng, W.; Ellsworth, B. A.; Nirschl, A. A.; McCann, P. J.; Patel, M.; Girotra, R. N.; Wu, G.; Sher, P. M.; Morrison, E. P.; Biller, S. A.; Zahler, R.; Deshpande, P. P.; Pullockaran, A.; Hagan, D. L.; Morgan, N.; Taylor, J. R.; Obermeier, M. T.; Humphreys, W. G.; Khanna, A.; Discenza, L.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Han, S.; Wetterau, J. R.; Janovitz, E. B.; Flint, O. P.; Whaley, J. M.; Washburn, W. N. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1145–1149.
22. Postema, M. H. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545–8599.
23. Lalitha, K.; Muthusamy, K.; Prasad, Y. S.; Vemula, P. K.; Nagarajan, S. *Carbohydr. Res.* **2015**, *402*, 158–171.
24. Yang, Y.; Yu, B. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12281–12356.
25. Kitamura, K.; Ando, Y.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1495–1598.
26. Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6935–6938.
27. Kometani, T.; Kondo, H.; Fujimori, Y. *Synthesis* **1988**, *1988*, 1005–1007.
28. Hurd, C. D.; Bonner, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 1972–1977.
29. Lewis, M. D.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976–4978.

30. Kraus, G. A.; Molina, M. T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 752-753.
31. Matsumoto, T.; Katsuki, M.; Joña, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6982-6992.
32. Furuta, T.; Nakayama, M.; Suzuki, H.; Tajimi, H.; Inai, M.; Nukaya, H.; Wakimoto, T.; Kan, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2233-2236.
33. Tatsuta, K.; Ozeki, H.; Yamaguchi, M.; Tanaka, M.; Okui, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5495-5498.
34. Ho, T. C.; Kamimura, H.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4488-4490.
35. Lemaire, S.; Houpis, I. N.; Xiao, T.; Li, J.; Digard, E.; Gozlan, C.; Liu, R.; Gavryushin, A.; Diène, C.; Wang, Y.; Farina, V.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1480-1483.
36. Gong, H.; Gagne, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12177-12183.
37. Nicolas, L.; Angibaud, P.; Stansfield, I.; Bonnet, P.; Meerpoel, L.; Reymond, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11101-11104.
38. Adak, L.; Kawamura, S.; Toma, G.; Takenaka, T.; Isozaki, K.; Takaya, H.; Orita, A.; Li, H. C.; Shing, T. K. M.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10693-10701.
39. Wang, Q.; Sun, Q.; Jiang, Y.; Zhang, H.; Yu, L.; Tian, C.; Chen, G.; Koh, M. J. *Nat. Synth.* **2022**, *1*, 235-244.
40. Liu, J.; Gong, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7991-7995.
41. Mou, Z. D.; Wang, J. X.; Zhang, X.; Niu, D. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3025-3029.
42. Zhu, F.; Rourke, M. J.; Yang, T.; Rodriguez, J.; Walczak, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12049-12052.
43. Zhu, F.; Rodriguez, J.; Yang, T.; Kevlishvili, L.; Miller, E.; Yi, D.; O'Neill, S.; Rourke, M. J.; Liu, P.; Walczak, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17908-17922.
44. Takeda, D.; Yoritata, M.; Yasutomi, H.; Chiba, S.; Moriyama, T.; Yokoo, A.; Usui, K.; Hirai, G. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1940-1944.
45. Miller, E. M.; Walczak, M. A. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4289-4293.

46. Yi, J.; Liu, J. H.; Liang, J.; Dai, J. J.; Yang, C. T.; Fu, Y.; Liu, L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1685–1691.
47. Yang, C. T.; Zhang, Z. Q.; Tajuddin, H.; Wu, C. C.; Liang, J.; Liu, J. H.; Fu, Y.; Czyzewska, M.; Steel, P. G.; Marder, T. B.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 528–532.
48. Fleury-Brégeot, N.; Passet, M.; Beaumard, F.; Colombel, V.; Oehlich, D.; Rombouts, F.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10399–10408.
49. Ito, H.; Kubota, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 890–893.
50. Molander, G. A.; Wisniewski, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16856–16868.
51. Camps, F.; Castells, J.; Font, J.; Vela, F. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *20*, 1715–1716.
52. Moussa, Z.; Judeh, Z. M. A.; Ahmed, S. A. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 35217–35272.
53. Laitar, D. S.; Tsui, E. Y.; Sadighi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11036–11037.
54. Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6173–6177.
55. Gillis, E. P.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6716–6717.
56. Noguchi, H.; Hojo, K.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 758–759.
57. Wood, J. L.; Marciasini, L. D.; Vaultier, M.; Pucheault, M. *Synlett* **2014**, *25*, 551–555.
58. Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7837–7848.
59. Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020–3027.
60. Doyle, L. M.; O’Sullivan, S.; Di, S. C.; McKinney, M.; McArdle, P.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5802–5805.
61. Presser, A.; Kunert, O.; Pötschger, I. *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 365–374.
62. Pelletier, G.; Zwicker, A.; Allen, C. L.; Schepartz, A.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3175–3182.
63. Nishino, T.; Ohya, Y.; Murai, R.; Shirahata, T.; Yamamoto, D.; Makino, K.; Kaji, E. *Heterocycles*

- 2012, 84, 1123–1140.
64. Dubey, R.; Reynolds, D.; Abbas, S. A.; Matta, K. L. *Carbohydr. Res.* **1988**, 183, 155–162.
65. Zhang, Q.; Van Rijssel, E. R.; Walvoort, M. T. C.; Overkleeft, H. S.; Van, D. M. G. A.; Codée, J. D. *C. Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 7670–7673.
66. Giese, B.; Dupuis, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 622–623
67. Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Basak, A.; Kozyrod, R. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1983, 944–945.
68. He, W.; Togo, H.; Waki, Y.; Yokoyama, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 15, 2425–2433.
69. Abe, H.; Shuto, S.; Matsuda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11870–11882.
70. Li, G.; Noguchi, M.; Arisaka, G.; Tanaka, Y.; Shoda, S. I. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 3134–3138.
71. Li, C. Y.; Ma, Y.; Lei, Z. W.; Hu, X. G. *Org. Lett.* **2021**, 23, 8899–8904.
72. Alberti, A.; Bona, M. A. D.; Macciantelli, D.; Pelizzoni, F.; Selloeb, G.; Torri, G.; Vismara, E. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10241–10248.
73. Kocienski, P.; Pant, C. *Carbohydr. Res.* **1982**, 110, 330–332.
74. Yu, F.; Dickson, J. L.; Loka, R. S.; Xu, H.; Schaugaard, R. N.; Schlegel, H. B.; Luo, L.; Nguyen, H. M. *ACS Catal.* **2020**, 10, 5990–6001.
75. Zhu, F.; Zhang, S. Q.; Chen, Z.; Rui, J.; Hong, X.; Walczak, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 11102–11113.
76. Trost, B. M.; Keinan, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7779–7781.
77. Nakahara, M.; Kurahayashi, K.; Hanaya, K.; Sugai, T.; Higashibayashi, S. *Org. Lett.* **2022**, 24, 5596–5601.
78. Yoshida, H.; Seki, M.; Kamio, S.; Tanaka, H.; Izumi, Y.; Li, J.; Osaka, I.; Abe, M.; Andoh, H.; Yajima, T.; Tani, T.; Tsuchimoto, T. *ACS Catal.* **2020**, 10, 346–351.
79. Mutoh, Y.; Yamamoto, K.; Saito, S. *ACS Catal.* **2020**, 10, 352–357.

80. Dreher, S. D.; Dormer, P. G.; Sandrock, D. L.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9257–9259.
81. Leadbeater, N. E.; Marco, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 888–892.
82. Yamashita, Y.; Hanaya, K.; Shoji, M.; Sugai, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, *64*, 961–965.
83. Kurahayashi, K.; Hanaya, K.; Higashibayashi, S.; Sugai, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2018**, *82*, 1463–1467.
84. Talode, J.; Kato, D.; Nagae, H.; Tsurugi, H.; Seki, M.; Mashima, K. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12382–12392.
85. Chervenak, M. C.; Toone, E. J. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1963–1977.
86. Gaussian 16, Revision A.03, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, G.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

・主論文に関する原著論文

Kurahayashi, K.; Hanaya, K.; Sugai, T.; Hirai, G.; Higashibayashi, S. “Copper-Catalyzed Stereoselective Borylation and Palladium-Catalyzed Stereospecific Cross-Coupling to Give Aryl C-Glycosides”, *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202203376.

## 謝辞

本研究を行うにあたり多くの方々からご援助を賜りました。心より感謝申し上げます。

糖化合物の DFT 計算をはじめ、研究課題の立案、研究発表、研究の遂行、論文執筆など熱心且つ丁寧なご指導を賜り、また研究生活および進路についても多大なるお力添えをいただきました、慶應義塾大学薬学部准教授 東林 修平 博士に深く感謝申し上げます。先生のおかげで、博士課程での研究活動を、著者の納得のいく形で終えることができました。また、学部生のころより常に気にかけていただき、修士課程ではシンガポールへの海外留学、博士課程ではたくさんの学会発表や資金調達の書類申請など、非常に貴重な経験をする機会を与えてくださいました。

学部生のころより長い研究期間にわたり、有機化学の基本や実験操作など、懇切丁寧なご指導とご助言を賜りました、慶應義塾大学薬学部教授 須貝 威 博士に深く感謝いたします。特に、学士、修士課程での研究課題の立案、研究発表、研究の遂行、論文執筆では大変お世話になりました。博士課程において研究活動を遂行できたのは、あの頃の熱心なご指導のおかげであると考えています。また、オンラインシンポジウムの司会など、学びの視野が大きく広がる課外活動の機会を多大に与えてくださいました。

副査として貴重なご指導、ご助言を賜りました、慶應義塾大学薬学部教授 熊谷 直哉 博士、同大学薬学部准教授 長瀬 健一 博士に深く感謝いたします。

共同研究者として、糖分子、ホウ素化合物に対する取扱い方や考え方を教えていただき、研究の遂行、論文執筆にわたり、貴重なご助言や知識を賜りました、九州大学薬学研究科教授 平井 剛 博士に心より深く感謝申し上げます。

研究を遂行するにあたり、貴重なご助言や知識を賜り、科学者・専門家としての姿勢など、多くを学ばせていただき、また研究室生活においては、非常に親しく接していただき、常に温かいお心遣いを賜り、ご支援くださいました、慶應義塾大学薬学部助教 花屋 賢悟 博士に厚く感謝いたします。

研究室生活において、あらゆる面でご指導を賜りました、慶應義塾大学薬学部有機薬化学講座の先輩方に感謝申し上げます。特に、研究者、大学院生として、研究生活から実験技術に至るまで多くの知識・技術を賜り、常に熱心にご指導していただき、見本となる姿を示してくださいました、恒川 龍二 博士、桑田 和明 博士、藤谷 万 博士、永井 利也 博士に深く感謝いたします。

長きにわたる研究室生活において、同期として、互いに切磋琢磨し、苦楽を共にし、研究室生活における支えの一つとなってくれた、藤田 理愛 博士、安井 将満 学士、小林 俊文 修士、出口 裕己 修士、橋本 理一 修士に深く感謝いたします。

研究生活において、ご助言、ご協力いただきました、慶應義塾大学薬学部有機薬化学講座の後輩達に感謝申し上げます。伊藤 愛 学士、戸波 雅俊 学士、西口 桃子 学士、橋場 麟太 学士、蛭沼 永吏 学士、箕輪 美智子 学士、中原 正貴 修士、オスターハウス ステイブン 賢悟 修士、渡邊 俊佑 学士、原田 一生 学士、齐 子煜 学士、原 将馬 学士、宇賀神 光輝 学士、小林 夏海 学士、近成 英樹 学士、本田 桂子 学士、八本 果穂 学士、横山 芹香 氏、大

塚 悠真 氏、川端 大樹 氏、高山 織衣 氏、鯉崎 光毅 学士には、研究活動をはじめとし、研究室生活全般において多大なるご支援を賜りました。心より感謝いたします。北澤 奈津美 氏、徳田 瑠理 氏、能勢 和明 氏、宍倉 拓馬 氏、三上 大智 氏、森見 優希 氏は、短い期間ではありましたが、研究室に活気をもたらしてくださいました。感謝申し上げます。

学会発表の際などに申請書・報告書作成を引き受け、研究活動を支え続けてくださいました、鳥海 千夏子 様、河原 公子 様に深く感謝いたします。

研究費および研究奨励金を支給してくださいました、科学技術振興機構、佐藤製薬株式会社、慶應義塾大学、経済面でご援助を賜りました、日本学生支援機構に感謝申し上げます。

最後に、これまでの学生生活において、常に近くで温かく見守り、励まし、応援し、支え続けてくれた家族に最大の感謝を捧げます。

2023年3月 倉林 一樹