

博士論文(要約)

論文題目 二連続アルドール環状ヘミアセタールおよびアルカンの変換反応

氏 名 神崎 倭

目次

アミノボロン酸を用いた二連続アルドール環状ヘミアセタールの変換反応	5
1. 背景	5
1-1. 1,3-Polyols	5
1-3. 異種アルデヒド間不斉交差アルドール反応	6
1-4. 環状ヘミアセタールの開環	10
2. 本論	12
2-1. 開環試薬の開発	12
2-1-1. 初期検討	13
2-1-2. アミノボロン酸の開発	16
2-2. 推定反応機構	19
2-3. 基質適用範囲	19
2-4. アルデヒドの変換反応	21
3. 総括および今後の展望	22
Experimental Section	23
謝辞	35

略語表

本文中においては、便宜上以下に示す略語を用いた。

Abs	absorption
Ac	acetyl
Acr	acridinium
Ar	aryl
BDE	bond dissociation energy
Bn	benzyl
ⁿ Bu	<i>normal</i> -butyl
^t Bu	<i>tertiary</i> -butyl
cat.	catalyst
Cp	cyclopentadienyl
Cy	cyclohexyl
D	dextro
DCM	dichloromethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylmethanamide
DMSO	dimethylsulfoxide
dtbbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-dipyridyl
DTBM	3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-methoxyphenyl
dr	diastereo ratio
ee	enantiomeric excess
eq	equivalent
Et	ethyl
FT/IR	fourier transform infrared spectroscopy
h	hour
IR	infrared spectroscopy
L	levo
LC/MS	liquid chromatography-mass spectrometry
LED	light emitting diode
M	metal
M	mol per liter
m	metre
Me	methyl
Mes	mesityl, 1,3,5-trimethylphenyl
min	minute
MS	molecular sieve
NMR	nuclear magnetic resonance
Nu	nucleophile
<i>p</i>	<i>para</i>
PG	protecting group
Ph	phenyl
pin	pinacol
ppy	2-phenylpyridine
ⁱ Pr	<i>iso</i> -propyl
quant	quantitative
<i>R</i>	<i>rectus</i>
R	alkyl, general
rt	room temperature

S

TBS

THF

TIPS

TLC

TMS

UV

sinister

tributylsilyl

tetrahydrofuran

triisopropylsilyl

thin-layer chromatography

trimethylsilyl

ultraviolet

アミノボン酸を用いた二連続アルドール環状ヘミアセタールの変換反応

1. 背景

1-1. 1,3-Polyols

当研究室では生物活性分子や医薬品骨格に頻出する 1,3-ポリオール構造に着目し、その短工程合成法の開発研究を行ってきた(Figure 1-1)。これら 1,3-ポリオールを含むポリケタイド類は、他の天然物と比べて医薬活性を持つ場合が多く¹、実際に低分子医薬品にもよく見られる構造である²。例として、Figure 1-1 に示した Rifampicin はプロピオンアルデヒドが 4 量化した 1,3-ポリオール構造を部分構造として持つ結核の治療薬である。近年、ドラッグリポジショニングの研究が進む中で、Rifampicin にアミロイド β (A β)を含む認知症原因タンパク質の凝集阻害効果およびマウスの記憶障害の改善が確認され、Rifampicin およびその誘導体が認知症薬候補として注目されている³。ここで、Rifampicin の過去の誘導体化の例のほとんどは合成が容易な芳香環上の置換基修飾であり、特に 1,3-ポリオール部位は多段階合成の必要から構造活性相関研究がなされていないことに加え、その合成経路は誘導体合成の効率を低下させていた。したがって、本骨格の迅速合成法の開発は既存医薬品の合成ルートを改善し得るばかりでなく、迅速かつ網羅的な誘導体化の実現によって新たな医薬品探索を加速すると期待される。

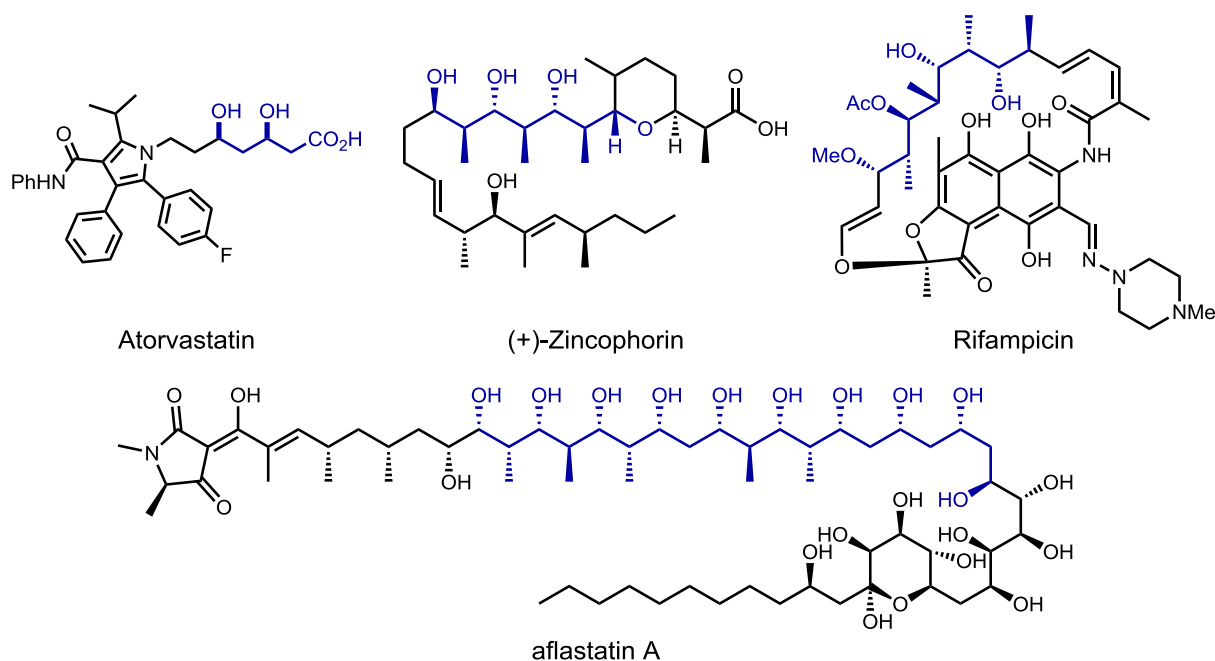


Figure 1-1. 1,3-Polyol structure in biologically active compounds

1-2. 従来の 1,3-ポリオール合成法

1,3-ポリオール骨格の迅速構築に理想的な方法としては、アルドール反応が挙げられる。アルドール反応の発見は 1800 年代後半に遡り、Borodin⁴および Wurtz⁵によって独立に報告された⁶。こ

¹ Rohr, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2847.

² Weissman, K. J.; Leadlay, P. F. *Nat. Rev. Microbiol.* **2009**, 3, 925.

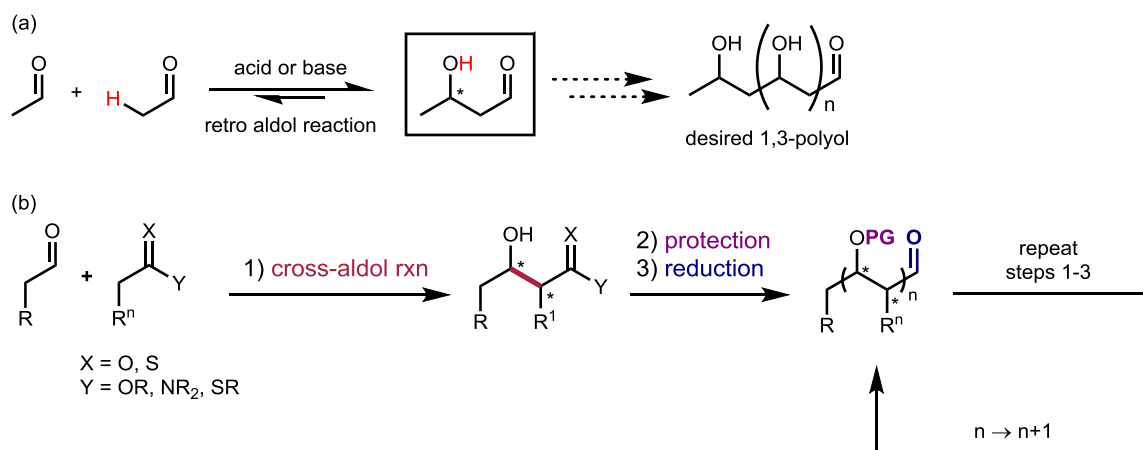
³ Umeda, T.; Ono, K.; Sakai, A.; Yamashita, M.; Mizuguchi, M.; Klein, W. L.; Yamada, M.; Mori, H.; Tomiyama, T. *Brain* **2016**, 139, 1568.

⁴ Borodin, A. *J. Prakt. Chem.* **1864**, 93, 413.

⁵ Wurtz, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1872**, 5, 326.

これらの報告は酸または塩基触媒によりアセトアルデヒドのカルボニル α 位が活性化され、もう 1 分子のアセトアルデヒドに求核攻撃する自己反応であった(Scheme 1-1 a)。このシンプルな反応は基質間でプロトンが移動するだけの非常にアトムエコノミーに優れた理想的な形式ではあるが、求核付加の逆反応(レトアルドール反応)が進行することや生成物のカルボニル α 位も活性化されることで脱水反応が進行することなどから実用的な 1,3-ポリオール合成法ではなかった。さらに、本形式によるアルデヒド間の直接的 1,3-ポリオール合成においては、不斉点を含む立体選択性の制御の他、生成物もアルデヒド基を有するため連続反応の制御なども必要となる。

これまで多くの全合成に適用されてきた信頼性の高い手法の 1 つとして向山アルドール反応や Evans アルドール反応などが挙げられる⁷。Evans アルドール反応では、エステル、チオエステル、アミド、チオアミドなどの高酸化度のエノラート前駆体からエノラートを発生させ、アルデヒドに対して化学選択的にアルドール反応を行う。ここで、生成物はアルデヒド基を持たないため連続反応も進行しない。アルドール反応後に、生成したヒドロキシ基の保護と続く還元操作によってアルデヒドを調製することができる (Scheme 1-1 b)。この 3 段階工程を 1 サイクルとして繰り返し適用することにより、1,3-ポリオール構造を構築していくことが可能である。



Scheme 1-1. (a) The original aldol reaction reported in 1800s, (b) Conventional method for asymmetric 1,3-polyol synthesis

今日まで本手法を用いて様々な全合成が達成されてきたが、このような保護および還元工程は省略されるのが理想的である。従来汎用されてきた上述の 1,3-ポリオール合成法は、信頼性ある手法であるものの、その確実な反応制御を実現するために反応工程数が増加する難点があった。そこで、アルデヒドと同じ酸化度を持つ基質のみを用いて化学選択的にアルドール反応を行い、かつ生成物のアルデヒドに対して逐次的にエノラートを付加させていくことができる反応システムが研究されてきた。

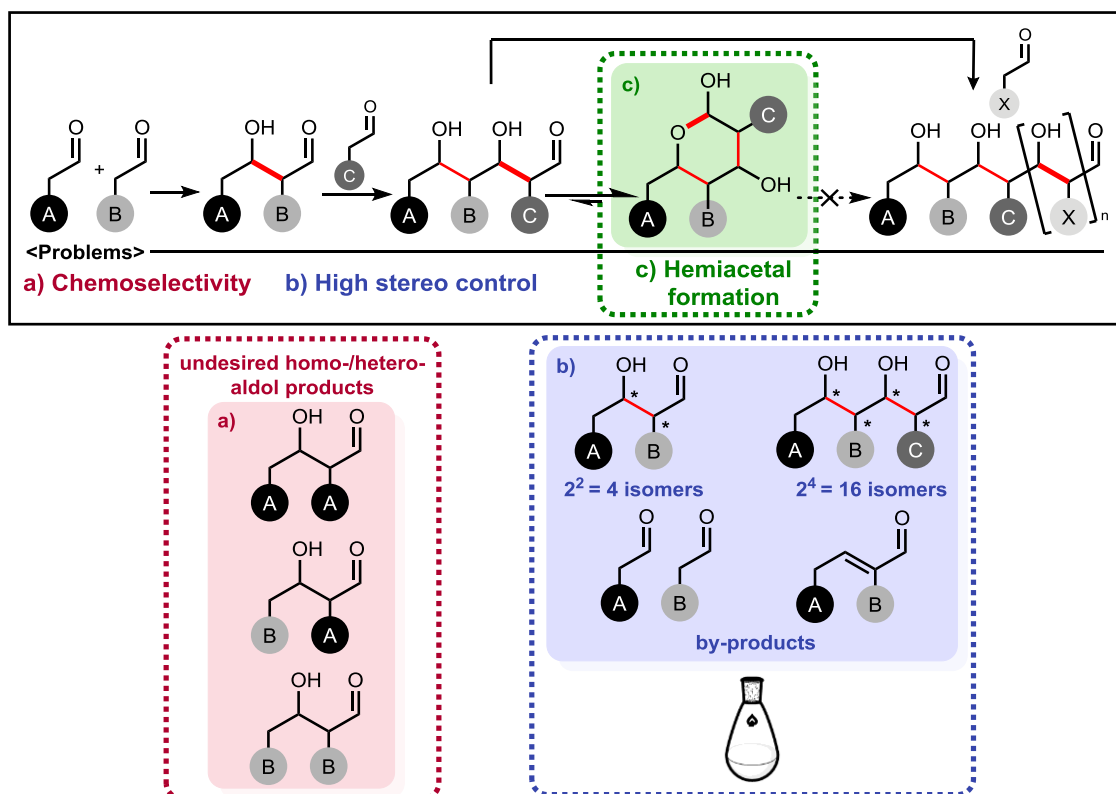
1-3. 異種アルデヒド間不斉交差アルドール反応

あるアルデヒドに対して、異なるアルデヒドを逐次的に付加させていく交差アルドール反応を実現するために必要な条件は何であろうか。交差アルドール反応およびその連続反応における 1,3-ポリオールの合成において課題となる代表例を Scheme 1-2 に示す。特に問題となるのは下記の 3 点である。

⁶ The first examples of aldol condensation: (a) Kane, R. *Ann. Phys.* **1838**, 120, 473. (b) Kane, R. *J. Prakt. Chem.* **1838**, 15, 129.

⁷ Schetter, B.; Mahrwald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7506.

まず、2 種の異なるアルデヒド同士の交差アルドール反応においては、各アルデヒドが求核種または求電子種として活性化されるかによって所望の交差アルドール体を含む 4 つの異性体が生成する。したがって、アルデヒドの化学選択的活性化を制御する必要がある(Scheme 1-2 a)。次に、これらの生成物には不斉点が生じることから、生成物に対する連続反応の進行に伴って指数関数的に異性体が増加する。この立体選択性を精密に制御する反応系の確立が必須となる(Scheme 1-2 b)。最後に、アルドール反応の進行によって生じるヒドロキシ基の保護を行わない場合、2 連続反応以後の生成物は環化によってアルデヒド基が不活性化されるため、より複雑なポリオールの合成にはその活性化手法が必要となる(Scheme 1-2 c)。このように、異種アルデヒド間における交差アルドール反応は多数の課題を有している。しかしながら、その理想的な反応形式ゆえにその発見からおよそ 150 年に渡って研究が行われ、現在までに実用性の高い等量および触媒反応が開発されてきた⁸。その例を以下に示す。



Scheme 1-2. Ideal iterative cross-aldol reaction and major challenges for 1,3-polyol synthesis

触媒的不斉交差アルドール反応

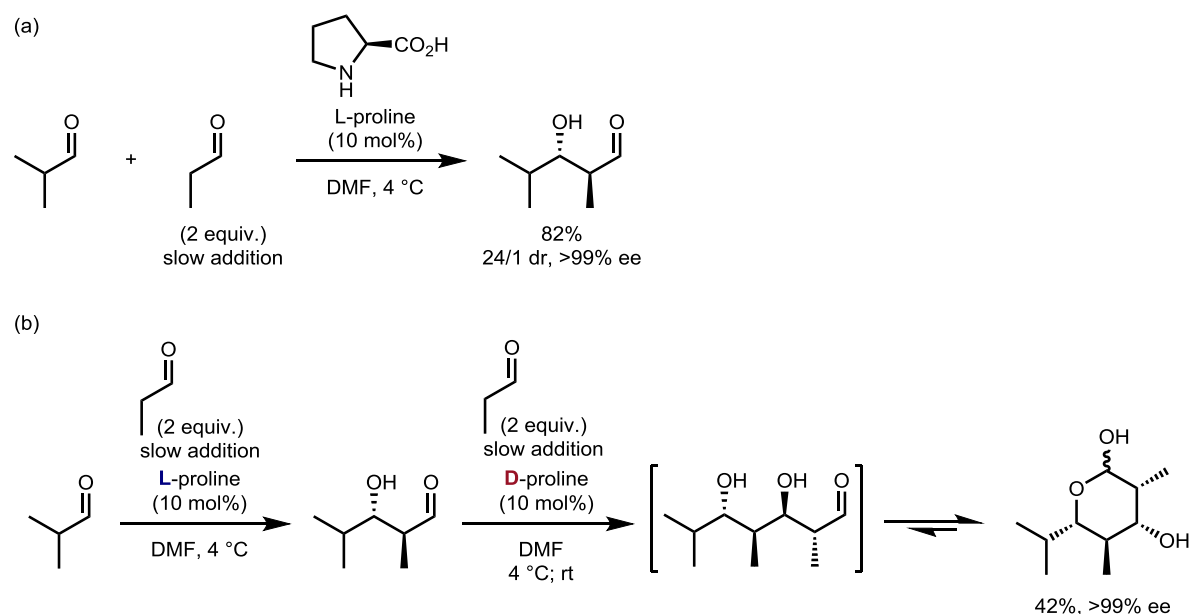
交差アルドール反応における連続反応も含めた困難について上で述べた。しかし、単純な異種アルデヒド間の触媒的不斉交差アルドール反応でさえ報告は限られており、初の報告は 2002 年の MacMillan らによるプロリン触媒を用いた *anti* 選択的不斉アルドール反応である⁹(Scheme 1-3 a)。本反応では、プロリンが立体的に小さなアルデヒドと優先的にエナミンを形成し、もう一方のアルデヒドに対して選択的に交差アルドール反応が進行する。系中には 2 種類のアルデヒドが存在するため、通常この形式では求核付加段階における化学選択性が問題となるが、MacMillan らは立体的により小さいアルデヒドを *slow addition* することによってこれを解決している。その後、同

⁸ Mahrwald, R. *Modern Aldol Reactions*, ed.; Wiley-VCH, Berlin, 2004.

⁹ Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.

様のエナミン機構に基づき、アミノスルホンアミド触媒¹⁰やヒスチジン触媒¹¹による *syn* 選択的の不斉アルドール反応や、イミダゾリジノン¹²、プロリノール¹³などを含む多くの触媒¹⁴が報告され、適用基質および立体選択性発現の応用範囲が拡充されている。

また、このプロリン触媒アルドール反応系を用いた連続反応が Barbas, Córdova らによって報告されている。連続反応において同一のプロリン触媒を用いた場合、収率および不斉収率は低く留まるものの¹⁵、Córdova らは、1 工程目と 2 工程目で異なる絶対立体配置の触媒を用いることで中程度の収率および高い不斉収率にて 2 連続反応を達成している¹⁶(Scheme 1-3 b)。本反応で生成する 2 連続付加体は環化によってヘミアセタールを形成するため、さらなる 3 連続反応は抑制される¹⁷。一方で、アルデヒドが不活性化されるため、さらなる変換反応を適用するためにはヒドロキシ基の保護工程を加え、環化を防ぐ必要がある¹⁸。



Scheme 1-3. (a) First report of direct catalytic cross-aldol reactions by MacMillan, (b) The sequential proline catalyzed asymmetric double aldol reaction

2004 年には、プロリン触媒アルドール反応と向山アルドール反応を用いた 2 ステップでの糖骨格不斉合成が MacMillan らによって報告されている¹⁹(Scheme 1-4)。まず、プロリン触媒を用いた *anti* 選択的アルドール反応により不斉点を構築した後、向山アルドールを適用するが、このとき溶

¹⁰ (a) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1738. (b) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Maruoka, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6678. (c) Kano, T.; Sugimoto, H.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10130.

¹¹ Markert, M.; Scheffler, U.; Mahrwald, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16642.

¹² Mangion, I. K.; Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6722.

¹³ Hayashi, Y.; Itoh, T.; Aratake, S.; Ishikawa, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2082.

¹⁴ Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600.

¹⁵ Chowdari, N. S.; Ramachary, D. B.; Córdova, A.; Barbas III, C. F. *Tet. Lett.* **2002**, *43*, 9591.

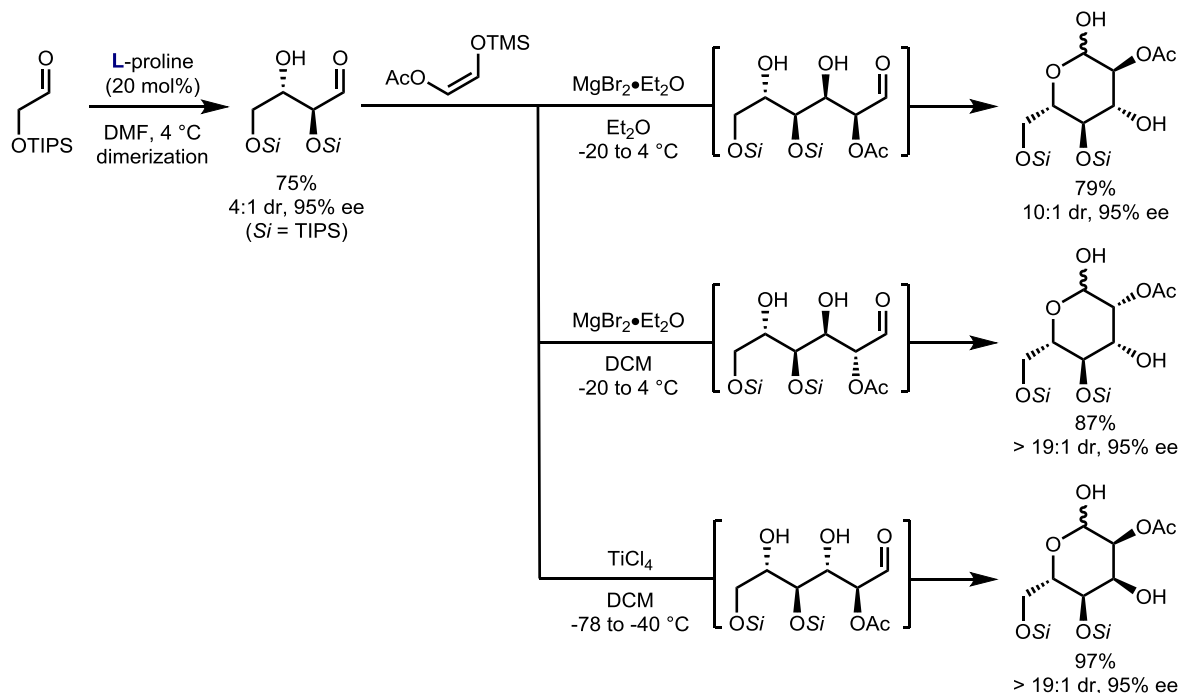
¹⁶ Casas, J.; Engqvist, M.; Ibrahim, I.; Kaynak, B.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1343.

¹⁷ 酵素である DERA(2-deoxyribose-5-phosphate aldose)存在下、反応時間を 2 週間とした際にアセトアルデヒドの 3 連続付加体が収率 6% で得られることが報告されている。Gijssen, H. J. M.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7585.

¹⁸ 山本らはスーパーシリル基(-Si(TMS)₃)を有するシリルエノラートをを用いて向山アルドール反応を行うことで、ヒドロキシ基が系中で保護され、生成物が環化することなく 3 連続反応が進行することを報告している。しかしながら、不斉反応は報告されていない。(a) Albert, B. J.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2747. (b) Brady, P. B.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1942.

¹⁹ Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2004**, *305*, 1752.

媒とLewis酸を使い分けることでグルコース・マンノース・アロース誘導体が高い立体選択性および収率で得られる。また、この反応系においても生成物が2度目のアルドール反応後に環化を起こすことでさらなる多重反応が抑制され、高収率で目的の環状ヘミアセタールが得られている。



Scheme 1-4. Two-step synthesis of carbohydrates by selective aldol reactions

触媒的不斉連続交差アルドール反応

我々の研究室でも1,3-ポリオール骨格の迅速合成法の開発に取り組んでおり、異性化反応による求核種の活性化法^{20, 21}を用いた one-pot での触媒的不斉連続アルドール反応を報告している²²(Scheme 1-5)。求核種はアリールアルコール誘導体の異性化反応²³によって化学選択的に不活性なホウ素エノラートを生成し、これが系中で銅触媒とのトランスメタル化によって銅エノラート^{24, 25}として活性化されることでアルドール反応が進行する。銅エノラートの付加後には銅アルコキシドが生成するが、これが再びホウ素エノラートとトランスメタル化を起こし銅エノラートを再生するとともに生成物のヒドロキシ基がホウ素によって系中保護される。したがって、上述のプロリン触媒の系とは異なり、生成物が環化を起こすことなく3連続以上の付加反応も進行することが特徴である。また、添加剤の変更によって連続反応数の制御が可能になっており、1当量のイソプロパノールの添加により単反応(Scheme 1-5 a)、1当量のパラメキシフェノールの添加では2連続反応(Scheme 1-5 b)、3連続反応には2当量のトリエチルアミンの添加が有効であり(Scheme 1-5 c)、銅触媒と同じ10 mol%のエチルジメチルアミン²⁶を添加すると4連続反応が進行することがわかっている(Scheme 1-5 d)。

ここで、系中でのトランスメタル化によるヒドロキシ基のホウ素保護は、反応後の後処理によって

²⁰ Lin, L.; Yamamoto, K.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10275.

²¹ Lin, L.; Yamamoto, K.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Chem. Asian. J.* **2013**, *8*, 2974.

²² Lin, L.; Yamamoto, K.; Mitsunuma, H.; Kanzaki, Y.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15418.

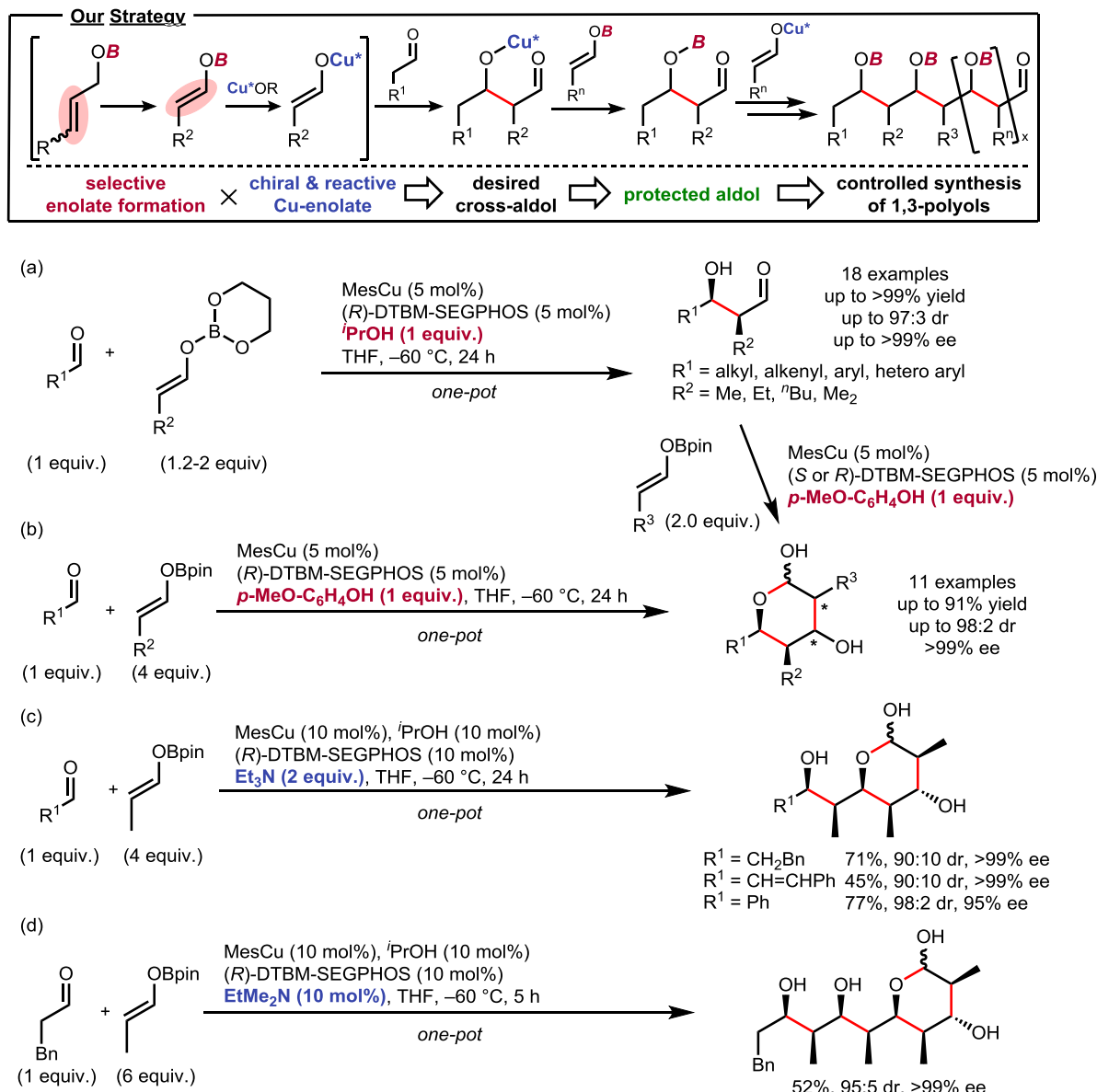
²³ (a) Omura, T.; Shirai, Y.; Yamamoto, Y.; Miyaara, N. *Chem. Commun.* **1998**, 1337. (b) Omura, T.; Shirai, Y.; Yamamoto, Y.; Miyaara, N. *Organometallics*. **1999**, *18*, 413.

²⁴ Krüger, J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 837.

²⁵ Oisaki, K.; Zhao, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7164.

²⁶ Kanzaki, Y. 修士論文(2017年3月、東京大学大学院薬学系研究科)

容易に脱保護を受ける。すなわち、速やかに環化が進行し単離の際には上述したプロリン触媒の場合と同様に環状ヘミアセタールが得られる。



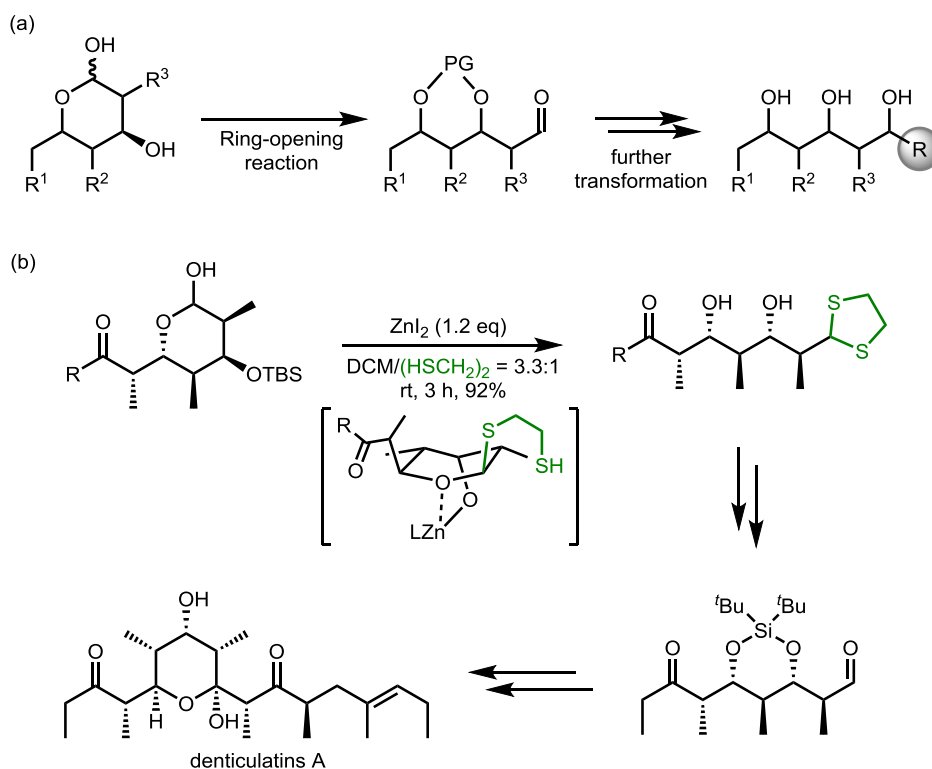
Scheme 1-5. Design and results of catalytic asymmetric cross aldol reactions (a) Single-aldol reaction, (b) Double-aldol reaction, (c) Triple-aldol reaction, (d) Quadruple-aldol reaction

1-4. 環状ヘミアセタールの開環

プロリン触媒や銅触媒による、保護および酸化還元過程を用いない短工程での不斉 1,3-ポリオール合成法について述べた。これらの手法によって最大 4 連続付加体までもが 1-2 ステップの反応のみによって合成することができる。ここで、Figure 1 にも示したように、1,3-ポリオール構造はあくまでも重要分子の一部であり、これらの手法で合成した 1,3-ポリオールにさらに異なる分子構造を導入するためには、反応で得られる環状ヘミアセタールを開環し活性化する必要がある (Scheme 1-6 a)。

これまで環状ヘミアセタールを活性化する手法として、ジチアン形成を駆動力にした開環反応 (Ring-Opening Reaction, ROR) が Danishefsky らによって検討されたが、環状ヘミアセタールの高

い熱力学的安定性のため開環反応の進行は一切観測されなかった²⁷。その後 1997 年に、denticulatis A の全合成においてヨウ化亜鉛を添加することでジチアン形成を伴う開環反応が進行することが Brabander らによって報告されている²⁸(Scheme 1-6 b)。基質である環状ヘミアセタールを溶媒量のエタンジオール中で撹拌すると、まず系中で脱水を伴いチオアセタールが生成する。続いて、亜鉛によるキレート効果によって舟形遷移状態を経由して開環反応が進行することでジチアンが得られると提案されている。しかしながら、環状ヘミアセタールをアルデヒドとして活性化するために、全体としてはジチアン形成による開環、1,3-ジオール部位のケイ素保護、ジチアンの脱保護の 3 ステップ (75% 収率) を要していた。



Scheme 1-6. (a) ROR of cyclic hemiacetal, (b) ROR via dithian formation

ジチアン形成と異なるアプローチとして、我々の研究室ではホウ素試薬を用いた環状ヘミアセタールの系中での開環過程に着目して研究を行ってきた。まず 2013 年には、糖骨格のアルデヒド部位に対する銅触媒アミノアルキニル化反応が、ホウ酸の存在下だけにのみ進行することを見出した²⁹(Scheme 1-7 a)。これは系中において、ホウ酸が基質末端の 1,2-ジオール部位とホウ酸エステルを形成することで開環平衡における再環化を一時的に抑制し、系中濃度が上昇したアルデヒドがイミンとして捕捉され、アルキニル付加反応が進行したものと考えられる。2016 年には、このホウ素試薬による環状ヘミアセタールの活性化をさらに拡張し、糖骨格アルデヒドへの不斉銅触媒プロパルギル化反応として報告した³⁰(Scheme 1-7 b)。本反応系においても糖類の開環平衡において、開環体のアルコール部位をホウ酸エステルとして捕捉することで活性化が行われている。ホウ素種としては $B(OMe)_3$ が有効であることがわかっており、重 DMSO 中の 1H -NMR 実験では、D-マンノースに対して 2 当量の $B(OMe)_3$ を混合すると、観測されていなかったアルデヒドピークが 0.15%

²⁷ Askin, D; Angst, C; Danishefsky, S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 622.

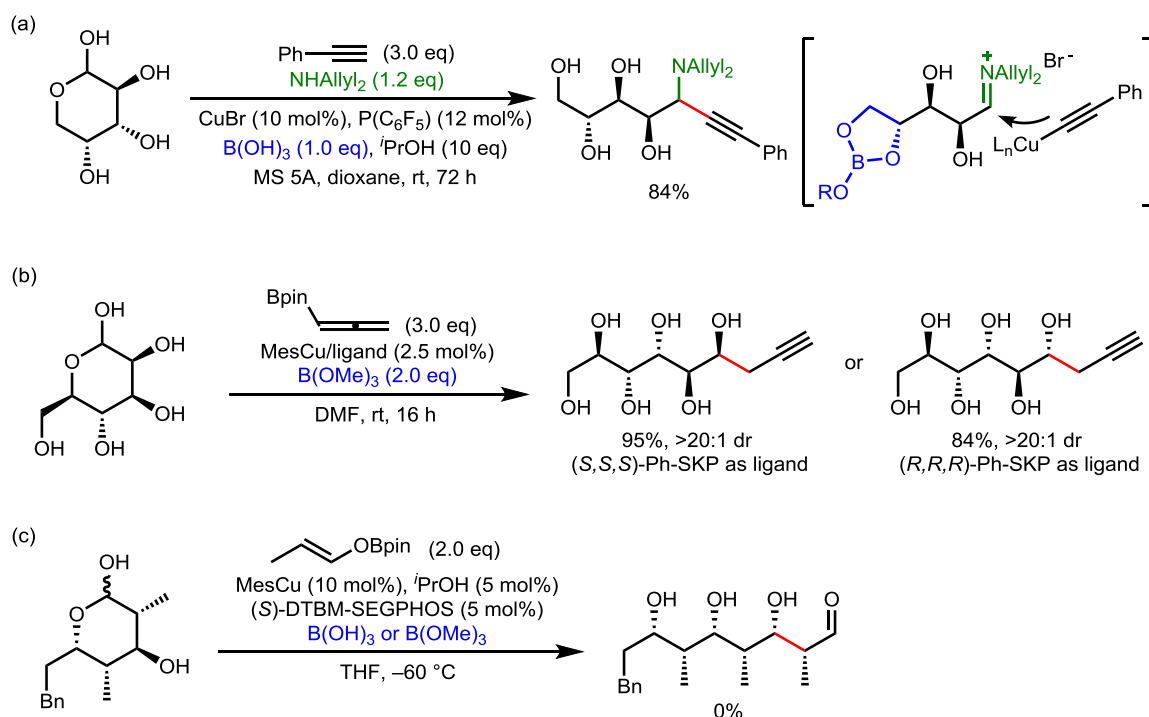
²⁸ Brabande, J. D and Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1997**, 53, 9169.

²⁹ Kimura, Y; Ito, S; Shimizu, Y; Kanai, M. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4130.

³⁰ Wei, X.-F; Shimizu, Y; Kanai, M. *ACS Cent. Sci.* **2016**, 2, 21.

収率で観測されることがわかっている。この開環反応を用いたシアル酸誘導体の合成も報告している。また、2019 年には置換プロパルギル化反応への展開とシアル酸誘導体の合成を報告している³¹。

これらのホウ酸エステル形成による開環の促進においては、上述した通り、生成する開環体の濃度は極めて低く、そのアルデヒドと適切に反応する高活性な求核種が必要である。また、平衡によって生成するアルデヒドをホウ素によって捕捉するため、室温以上の条件によってまず開環を促進する必要がある。したがって、低温条件を必要とする求核種や環状ヘミアセタールの OH と反応してしまう求核種は適用することができない点が課題であった (Scheme 1-7 c)。

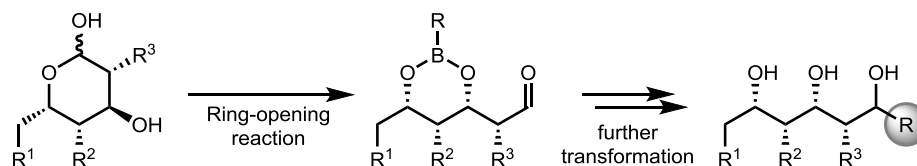


Scheme 1-7. Transformation of non-protected cyclic hemiacetals (a) Aminoalkynylation via the first reported ROR using boronic acid, (b) Propargylation via ROR, (c) Failed trials for aldol reaction via ROR

2. 本論

2-1. 開環試薬の開発

前章で述べたように、環状ヘミアセタールをアルデヒドとして活性化する方法は、ジチアン形成を用いた複数段階を経由する手法、またはホウ酸エステル形成により系中で僅かにアルデヒドを生成させる手法に限られていた。そこで私は、環状ヘミアセタールをホウ酸エステルとして当量的に開環しアルデヒドに変換することができれば、低温条件を含む幅広い変換条件にアルデヒドを適用できると考えた (Scheme 2-1.)。



Scheme 2-1. Stoichiometric transformation of cyclic hemiacetal to boronic ester

³¹ Ishizawa, K; Majima, S; Wei, X.-F; Mitsunuma, H; Shimizu, Y; Kanai, M. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 10615.

2-1-1. 初期検討

そこで、前述の銅触媒不斉アルドール反応にて 1 ステップで合成した環状ヘミアセタール **1a** を用いて、開環試薬の検討を行った。**1a** に対して 1 当量のボロン酸および MS 5A をトルエン中、100℃で 20 時間加熱し、反応後に MS 5A および溶媒の除去を行った後、crude mixture の ¹H-NMR において目的生成物 **2a** のアルデヒドピークを観測することで反応評価を行った(Table 2-1.)。また、生成物は容易に加水分解し再環化によって **1a** を与えるため、重溶媒は十分に乾燥したものを使用した。まず、過去の研究³¹から環化平衡に影響を与えることが示唆されていたメチルボロン酸について検討を行ったところ、アルデヒドピークが 27% 収率で観測された(Entry 1)。また、フェニルボロン酸を用いた場合はアルデヒドピークが 56% 収率で得られ(Entry 2)、MS 5A を除いた反応条件においては収率が 30% に低下した(Entry 3)。開環反応が進行する際には 2 分子の水が放出されるが、MS 5A がこれを系中から取り除くことで生成物の加水分解を抑制していたものと考えている。溶媒としてジオキサンを用いた場合には収率が大幅に低下したため(Entry 4)、引き続きトルエンを溶媒として検討を行った。基質とボロン酸のエステル交換を促進する目的で電子求引基を有するフェニルボロン酸誘導体についても検討を行ったが、収率の向上は確認できなかった(Entry 5,6)。また、ホウ素試薬に加え、スズおよびケイ素試薬についても検討を行ったが、目的物の生成は一切確認できなかった。

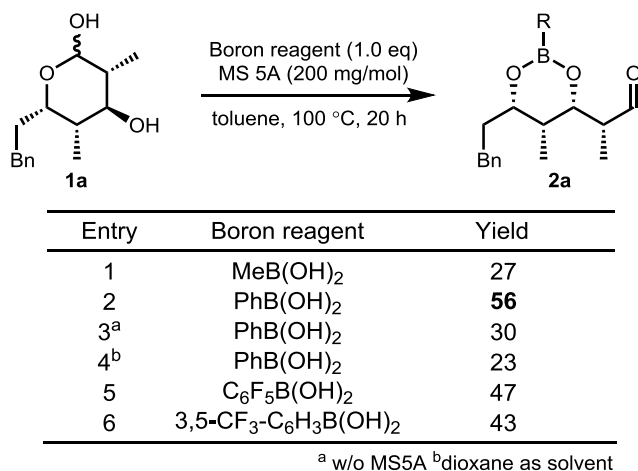
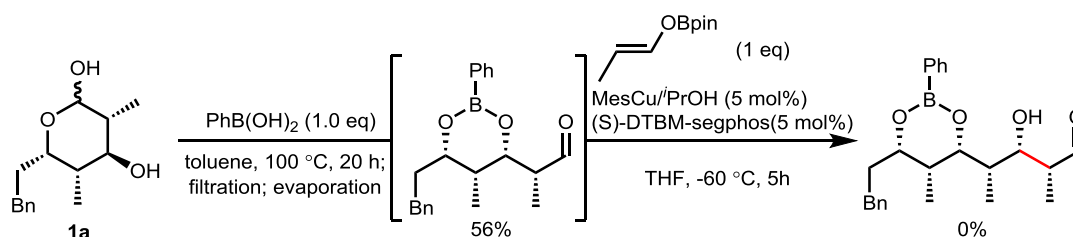


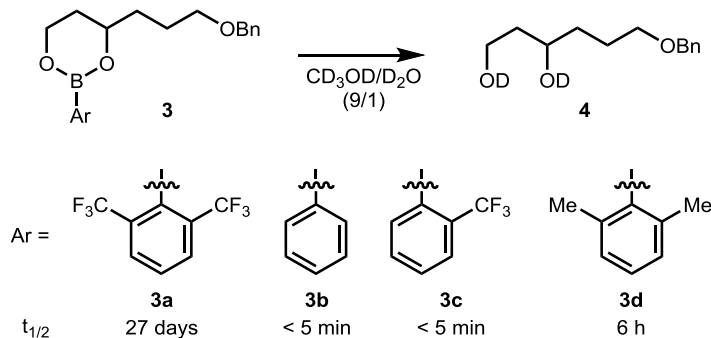
Table 2-1. Screening of ring-opening reagent

ここで、上記の条件を用いて環状ヘミアセタール **1a** に適用した開環体を含む crude mixture に対して、銅触媒不斉アルドール反応の適用を試みた(Scheme 2-1)。しかしながら、目的物は確認することができなかった。触媒として用いている銅アルコキシドなどによって、開環体のホウ素部位が容易に加水分解され、系中での再環化により基質が不活性化していることが原因だと考えた。したがって、環状ヘミアセタールの変換を達成するためには、開環後のホウ素エステルの安定性を向上させることが重要である。この開環体の不安定性はホウ素上の空軌道に水や銅アルコキシドが求核攻撃できることに起因すると仮定し、これを防ぐことが安定性の向上に寄与すると仮定した。



Scheme 2-1. Copper-catalyzed aldol reaction to boronic ester

そこで、牧野らによって報告されている研究に注目した (Scheme 2-2)³²。この論文では、オルト位に 2 つの置換基を持つフェニルボロン酸誘導体が 1,3 ジオールに有用な保護基として機能することが報告されている。フェニルボロン酸誘導体による 1,3-ジオールの保護体 **3** を重メタノールおよび重水の混合溶媒中で攪拌し、ボロン酸部位の加水分解によるジオール **4** の生成速度を測定することで安定性の評価を行っている。その結果、ホウ素エステルとして **3b** または一方のオルト位にのみ CF₃ 基を持つ **3c** を用いた場合は 5 分以内に原料の半分が加水分解されるものの、2 つの Me 基を有する **3d** を用いた場合には原料の半減期は 6 時間、さらに CF₃ 基を 2 つ有する **3a** の場合には 27 日の半減期を有するほどに安定化することがわかっている。



Scheme 2-2. Stability of boronic ester in protic solvent

牧野らはこれらの基質についてボロン酸エステル **5** をモデルとして、構造最適化計算を行っている (Figure 2-1)。計算の結果、フェニルボロン酸エステル **5b** の場合、ベンゼン環とジオキサボリナン環はほぼ同一平面上に存在することがわかった。したがって、ホウ素の空軌道はこの平面に直行し、求核攻撃を容易に受けやすい立体空間にあることが推測される。しかし、ここでオルト位に CF₃ 基を持つ **5c** の場合には CF₃ 基とジオキサボリナン環との間の立体障害によって、2 平面間にねじれが生じていることがわかる (O1-B1-C1-C2 の二面角: 45.9°)。さらに、オルト位に 2 つの置換基を有する **5d**、**5a** の場合はこの二面角がそれぞれ 114.4°、71.3°と大きくなり、芳香環とジオキサボリナン環の 2 平面が直行に近い立体構造をとる。するとホウ素の空軌道はオルト位の 2 つの置換基によって覆われ、求核種が近接しにくくなることで加水分解が遅くなっていると考えられる。また、**5a** に関しては、Dillon および Fox らによってもその最適構造の計算結果が報告されているが³³、近接しているホウ素原子とフッ素原子の間に相互作用は確認できず、ホウ素エステルの安定性はその立体障害のみに由来していると考えられる。

³² Shimada, N.; Urata, S.; Fukuhara, K.; Tsuneda, T.; Makino, K. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6064.

³³ Cornet, S. M.; Dillion, K. B.; Entwistle, C. D.; Fox, M.A.; Goeta, A. E.; Goodwin, H. P.; Marder, T. B.; Thompson, A. L. *Dalton Trans.* **2013**, 4395.

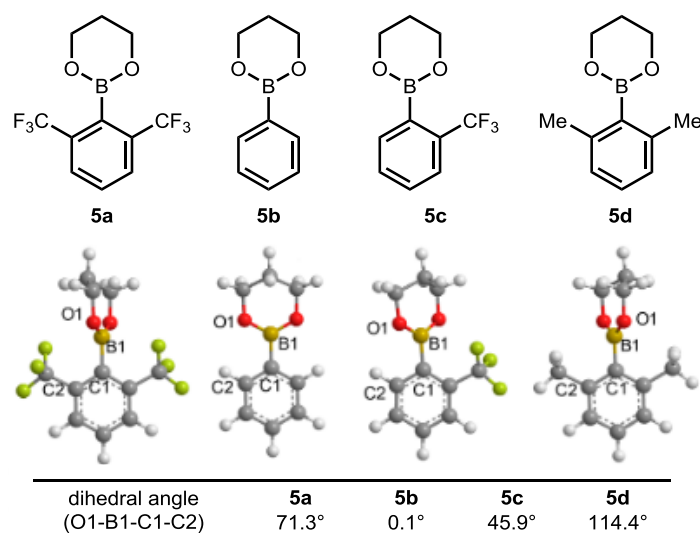
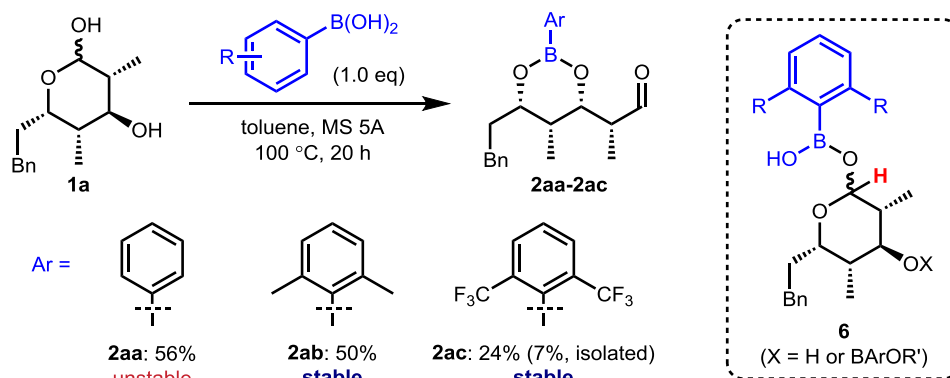


Figure 2-1. Dihedral angle of boronic ester

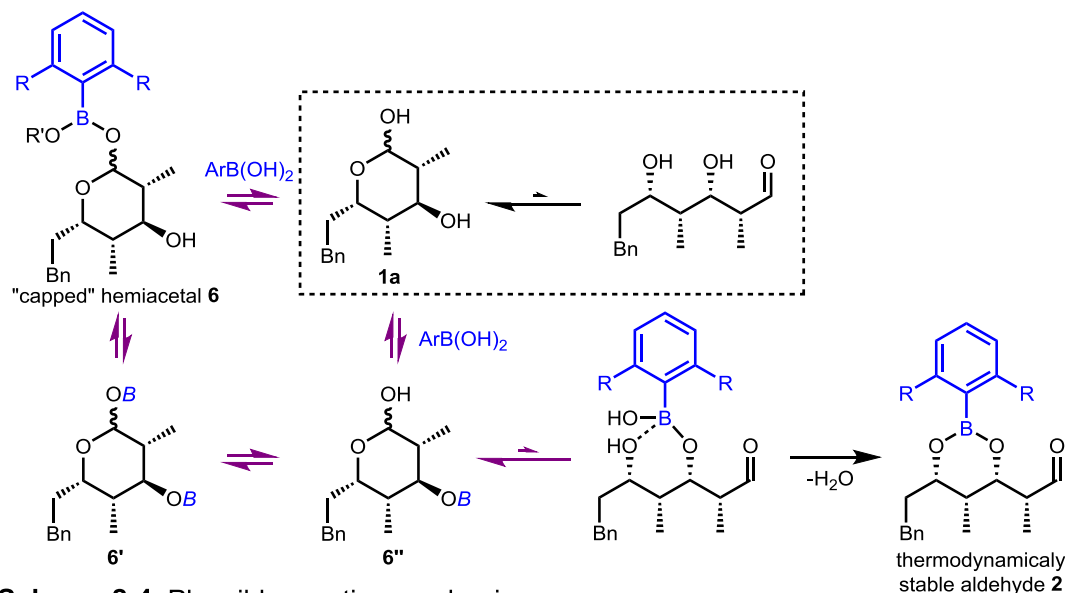
そこで、これらのフェニルボロン酸誘導体を用いて環状ヘミアセタール **1a** の開環反応を行うことで、種々の変換反応に対しても安定な開環体が得られることを期待して検討を行った (Scheme 2-3)。検討の結果、オルト位の置換基として Me 基および CF₃ 基どちらを用いた場合にも開環反応が進行し、アルデヒド体がそれぞれ 50%、24% で得られた。どちらの場合にも生成したアルデヒド体は水に対して安定であり、また、**2ac** についてシリカゲルカラムクロマトグラフィーでの単離を試みたところ、一部単離が可能であるほどの安定性を有していることがわかった (単離収率 7%)。しかしながら、目的物は安定であるものの、これらの収率はフェニルボロン酸を用いた場合に比べて低いことから開環プロセスに問題があることが想定された。そこで、反応後の crude mixture の ¹H-NMR を確認したところ、**6** に赤で示した原料のアノマー位のプロトンに相当する領域ピークが複雑化していることがわかった。これは **6** のように、ボロン酸が原料のモノオールに対しても安定な保護基として働いていることが推測された。



Scheme 2-3. Ring-opening of cyclic hemiacetal

これらの結果から、以下に示す反応機構にて開環プロセスが阻害されたものと想定した (Scheme 2-4)。まず、環状ヘミアセタール **1a** にボロン酸を加えた場合、ボロン酸が **1a** のモノオール部位と反応した中間体 **6-6''** がそれぞれ生成すると考えられる。ここで、オルト位の置換基が R = H の場合、中間体 **6-6''** における B-O 結合は系中で容易に加水分解される。つまり、紫で示している平衡反応のエネルギー障壁は低いと考えられる。したがって、最終的には熱力学的に最も

安定なホウ素エステル **2** を与える。また、 $R = H$ の場合、生成物 **2** は水に対して不安定であるため、開環反応に伴って生じる水分子を除去するためにモレキュラーシーブスの添加が必要である。しかしながら、 $R = Me$ or CF_3 の場合、生成物の安定化に加えて中間体 **6-6''** の B-O 結合も安定化してしまうために平衡が促進されず、開環反応が阻害されたと考えた。そこで、これらの想定反応機構をもとに、生成物 **2** の安定性を確保する目的でオルト位に 2 つ置換基を有しながらも、系中で生成する **6-6''** の B-O 結合は活性化が可能であるボロン酸の新規デザインについて検討を行うこととした。



Scheme 2-4. Plausible reaction mechanism

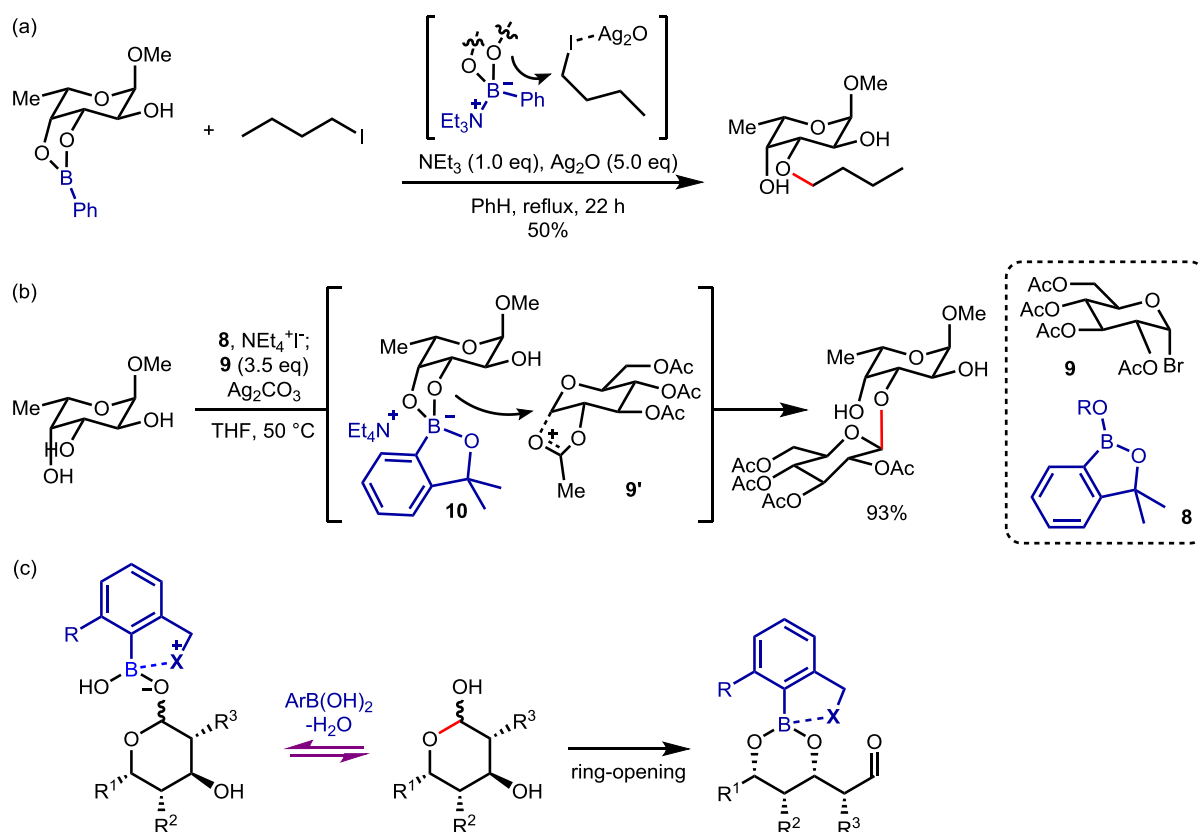
2-1-2. アミノボロン酸の開発

系中での B-O 結合の活性化を目的として、青山らなどによって報告されているホウ素-ヘテロ原子相互作用に基づく研究に注目した³⁴。1997 年に青山らは Methyl α -L-fucopyranoside のフェニルボロン酸による保護体 **7** が酸化銀および NEt_3 の存在化で t -BuI と反応し、位置選択的にアルコールのアルキル化が進行することを報告している³⁵ (Scheme 2-5 a)。酸化銀は t -BuI の活性化を行い、 NEt_3 はホウ素に配位することで B-O 結合を活性化し、 t -BuI への求核攻撃を促進していると提案されている。また、1999 年には分子内に酸素原子を有するボロン酸 **8** を用いることで、糖との複合体 **10** を合成し、ここに **9** を加えることで **10** が **9** から生成する **9'** に求核攻撃し、位置選択的なグリコシル化が進行することを報告している³⁶ (Scheme 2-5 b)。これらのような、ホウ素-ヘテロ原子相互作用を適用することによって、環状ヘミアセタールの開環反応において障壁となっていたホウ素-モノオール結合の活性化ができるのではないかと期待した (Scheme 2-5 c)。

³⁴ (a) Duggan, P. J.; Tyndall, E. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1325. (b) McClary, C. A.; Taylor, M. S. *Carbohydr. Res.* **2013**, 381, 112. (c) Akgun, B.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 3909.

³⁵ Oshima, K.; Kitazono, E.; Aoyama, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5001.

³⁶ Oshima, K.; Aoyama, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2315.



Scheme 2-5. Boron-hetero atom interactions (a) Oxy-alkylation triggered by triethylamine, (b) Glycosylation with oxy-tethered phenylboronic acid, (c) My strategy for ring-opening reaction

そこで、分子内にヘテロ原子を有するボロン酸 **12d-12u** を用いて開環反応の検討を行った (Table 2-2)。分子内に酸素原子または硫黄原子を有するフェニルボロン酸誘導体 **12d** および **12e** を用いた場合、100℃、5 時間の反応条件にてアルデヒドの生成がそれぞれ 8%、9%の収率で観測され、反応時間を 20 時間に延長した場合にも収率の向上は観測できなかった。しかしながら、ベンジル位に NMe_2 基を有する誘導体 **12f** を用いた場合、20 時間の反応条件において 98%収率で安定な開環体が得られた。また、反応条件をより穏和な 60℃、5 時間に変更しても 94%収率で反応が進行することを見出した。ここで生成物 **2af** の ^{11}B -NMR を測定したところ、13.7 ppm に単一ピークを示し、室温においてもホウ素-窒素相互作用が存在していることが示唆される。また、フェニルボロン酸を用いた開環反応の場合と異なり、これらの反応にはモレキュラーシーブスの添加は必要なく、生成物 **2** の水への安定性を示していると考えられる。ここで、 NMe_2 基を分子内に有することが重要であることを確認するため、コントロールとして、ボロン酸 **12b** および NEtMe_2 を別々に加えて検討を行ったところ、反応は進行しなかった。また、 NMe_2 基がホウ素に分子内配位し、ホウ素の空軌道の電子密度をあげることで生成物の加水分解を防いでいる可能性を考慮し、一方の Me 基を除去したボロン酸 **12g** を反応に適用し生成物の安定性を評価した。**12g** を用いた場合、90%の高収率で開環反応は進行したものの、生成物を含む溶液に重水を加えると容易に加水分解が進行し、原料の環状ヘミアセタール **1a** を与えることがわかった。したがって、分子内の NMe_2 基は主に開環プロセスにおいて重要であり、生成物の安定化にはオルト位に 2 つの置換基を有していることが重要であると考えられる。

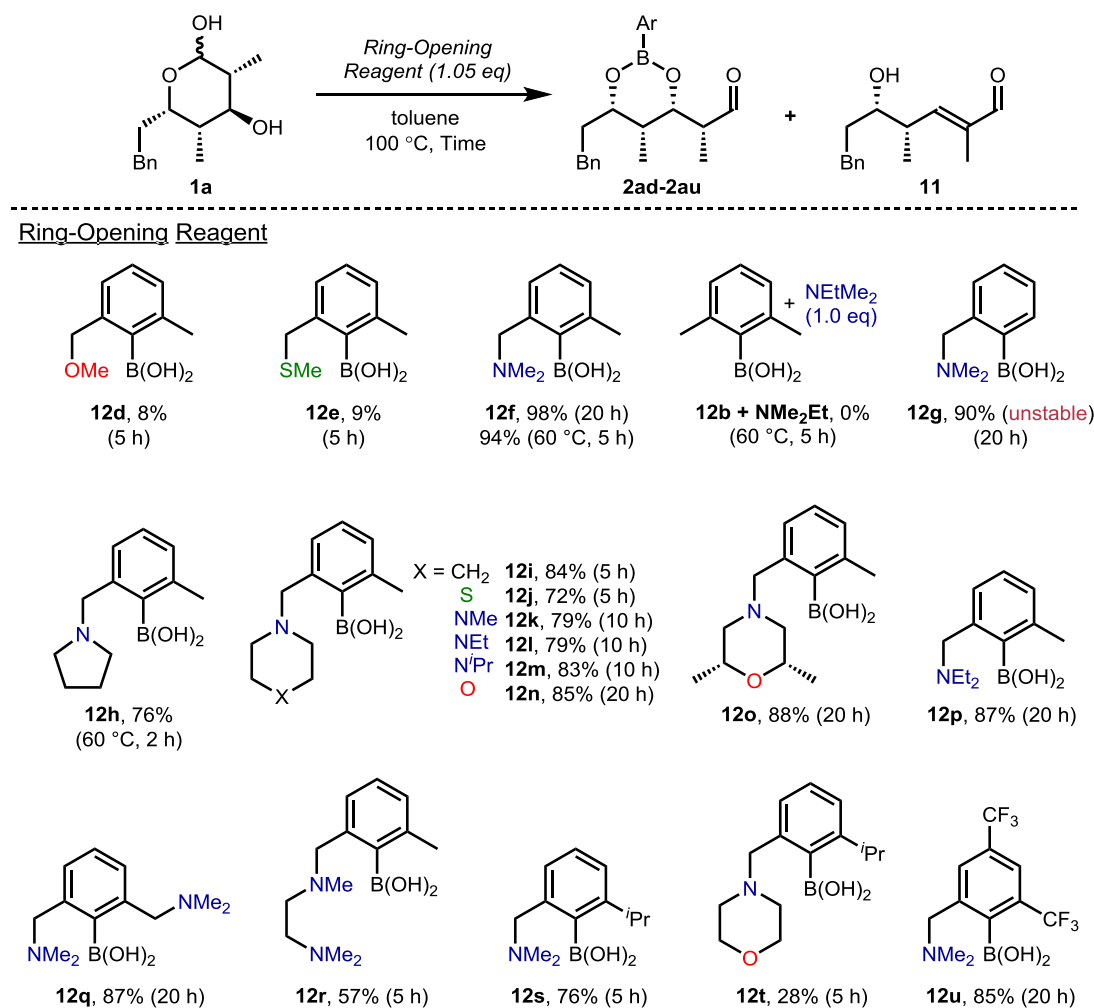


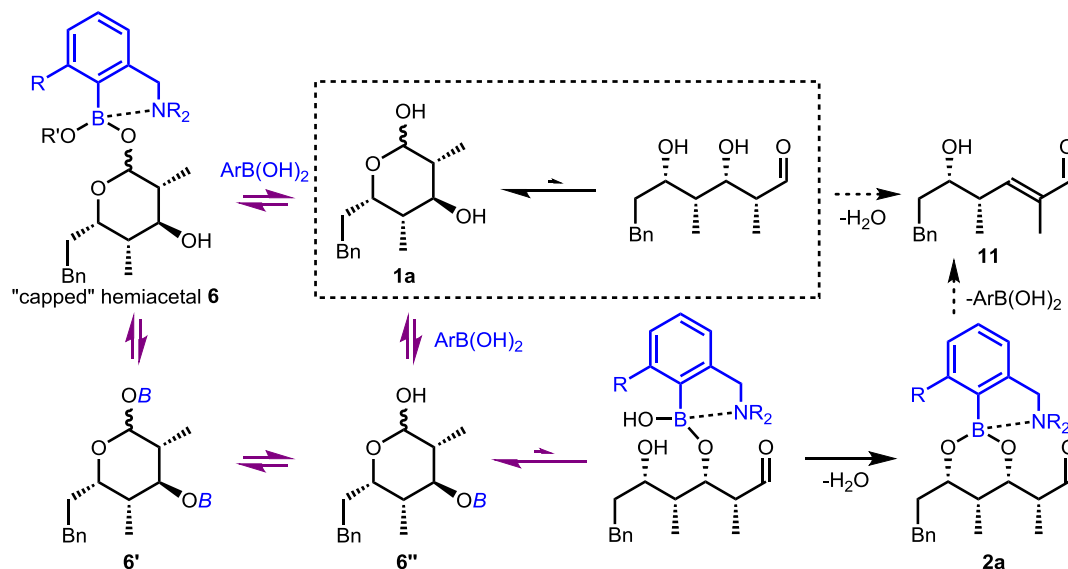
Table 2-2. Screening of hetero atom-tethered ring-opening reagent

また、ベンジル位のヘテロ原子部位は NMe_2 基に限らず、その他のアミノ基を有するボロン酸を用いた場合にも開環反応が進行することがわかった。ピペリジン誘導体 **12i** およびチオモルホリン誘導体 **12j** を用いた場合には 5 時間の反応でそれぞれ 84%、72% 収率で反応が進行し、ピペラジン誘導体 **12k-12m** を用いた場合には 10 時間の反応で 79-83%、モルホリン誘導体 **12n** および **12o** の場合には 20 時間の反応で 85-88% の収率で目的物が得られた。窒素原子周辺の立体障害が同程度であるこれらのボロン酸においては、アミン部位の求電子性が低いほどホウ素-窒素相互作用が弱く、同程度 (~80%) の収率で反応が進行するためにはより長い反応時間が必要であった結果であると考えている。一方で、同程度の求電子性を持つピロリジン誘導体 **12h**、ピペリジン誘導体 **12i**、ジエチルアミン誘導体 **12p** を用いた場合では、反応の終了に要する時間がそれぞれ 2 時間 (60 °C)、5 時間、20 時間と顕著な違いが観測された。これは窒素周辺の立体障害の違いによってホウ素-窒素相互作用の強さが異なり、相互作用が強いほどより短時間で反応が進行したものであると考えている。また、2 つのベンジル位にそれぞれ NMe_2 基を有する誘導体 **12q** を用いた場合にも反応は 87% 収率で進行したが、誘導体 **12r** を開環試薬として用いた場合には脱水反応が進行し、**11** が 35% 収率で確認された。これはボロン酸末端の NMe_2 部位がホウ素原子と相互作用できないため、遊離塩基として原料の開環体または生成物 **12ar** のカルボニル α 位のプロトンを引き抜くことで脱水反応が進行したものであると考えている。さらに、より安定な開環体を得る目的で Me 基をさらに嵩高い $i\text{Pr}$ 基に置換した **12s** および **12t** についても検討を行ったが、この場合にも脱水体

が得られることがわかった。これは開環体において、ボロン酸の置換基が基質側鎖の **Me** 基と立体反発を生じるため、この緩和を駆動力として脱水反応が進行したと考えている。また、より強いホウ素-窒素相互作用を期待し、電子求引性の CF_3 基を有する誘導体 **12u** を検討したが、収率は 85%にとどまった。

2-2. 推定反応機構

以上の結果より、現在想定している反応機構を Scheme 2-6 に示す。Scheme 2-4 で想定した際と同様に、環状ヘミアセタール **1a** にアミノボロン酸を適用した場合にも系中ではまずモノオール保護体 **6-6''** が生成すると考えられる。しかし、設計段階にて想定したように分子内ホウ素-窒素相互作用によってこれら中間体の B-O 結合が活性化および切断され、紫に示す平衡反応が促進される。その結果、中間体 **6''** から一時的に開環が起きた場合に、ジオール部位がホウ素にトラップされることで熱力学的に安定なホウ酸エステル **2a** が得られていると現在は想定している。また、前節で述べたように、遊離アミンが存在する場合や、立体反発により **2a** が不安定な場合は脱水反応が進行し、**11** が得られる。



Scheme 2-6. Plausible reaction mechanism with amine-tethered phenylboronic acid

2-3. 基質適用範囲

以上の結果より、 NMe_2 誘導体 **12f** を最適開環試薬として環状ヘミアセタールの基質適用範囲の検討を行った (Table 2-3)。基質としては当研究室で開発した銅触媒不斉アルドール反応²²を用いて合成した **1a-1f** およびプロリン触媒アルドール反応¹⁶を用いて合成した **1f** を使用した。ボロン酸の検討時に使用した **1a** に加えて、側鎖を Et 基に変更した **1b** および **1c** ではそれぞれ 89%、90% 収率で反応が進行した。また、ベンズアルデヒドから合成した環状ヘミアセタール **1d** を用いた場合にも 79% 収率で目的のアルデヒドが得られた。一方で、一部立体を反転させた **1e** の場合は一切目的物が得られなかった。また、**1f** については、開環反応は進行したものの収率は 27% に留まった。これらの結果より、環状ヘミアセタールの立体構造が反応性に重要であることがわかる。

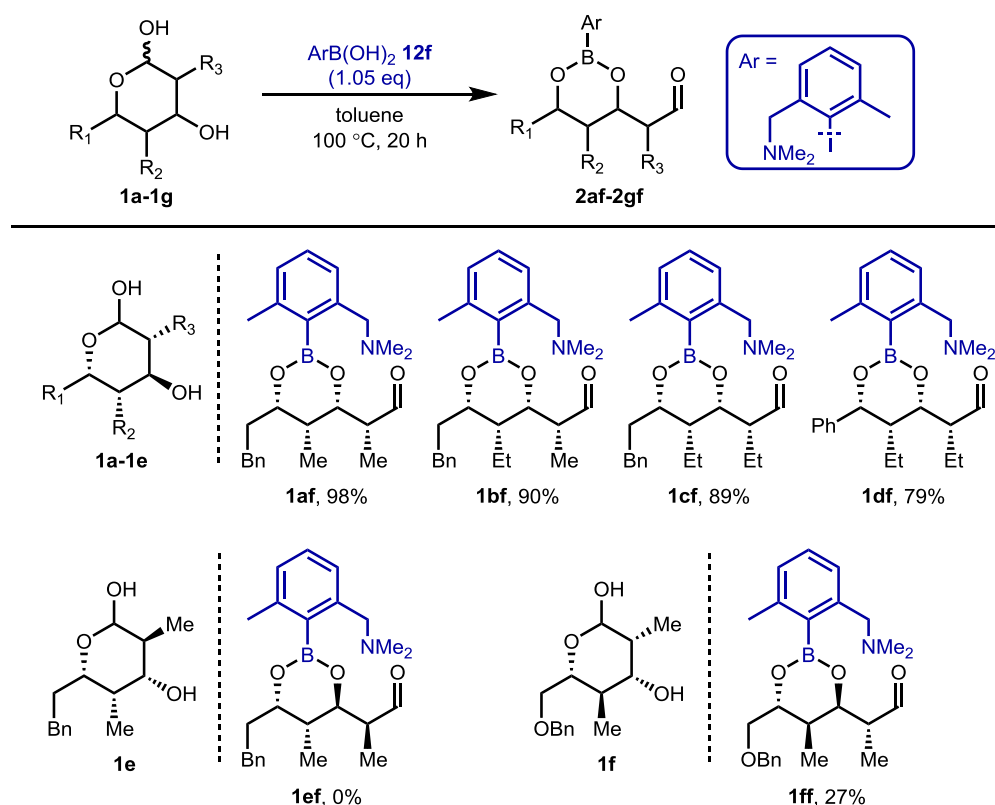
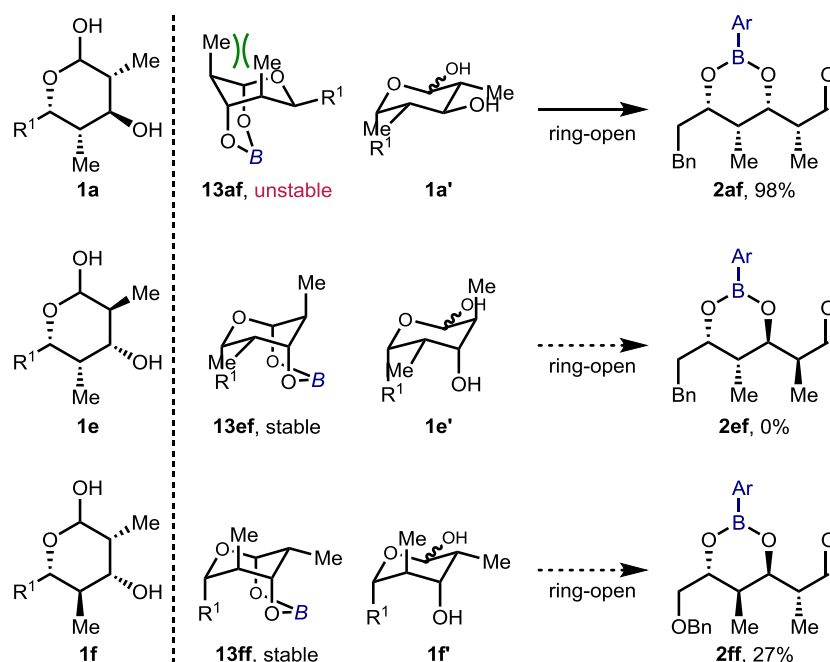


Table 2-3. Substrate scope

この環状ヘミアセタールの立体構造に依存する反応性を説明するために、以下に述べる考察を行った。Scheme 2-6 で示した想定反応機構ではホウ素試薬と環状ヘミアセタールのモノオール結合とのホウ素保護体の生成を反応におけるボトルネックの 1 つとして挙げた。しかしながら、環状ヘミアセタールの立体構造によっては開環する前に基質とホウ素試薬が安定なボロン酸エステル **13** を与えることが立体によって顕著な反応性の違いを引き起こす原因だと考えている (Scheme 2-7)。高収率で反応が進行した環状ヘミアセタール **1a** の場合、環化したままジオール部位がホウ素に結合する配座 **13af** は 2 つの Me 基同士によるジアキシャル相互作用によって不安定化される。したがって、より安定であり、かつホウ素によるジオール保護が不可能な配座 **1a'** から開環プロセスが進行し、目的物 **2af** を与えたと考えられる。一方、環状ヘミアセタール **1e** や **1f** は、環化したまま熱力学的に安定なホウ素エステル **13ef** および **13ff** を生成できるため、これが最安定となり開環反応の反応収率が低下したと考えている。



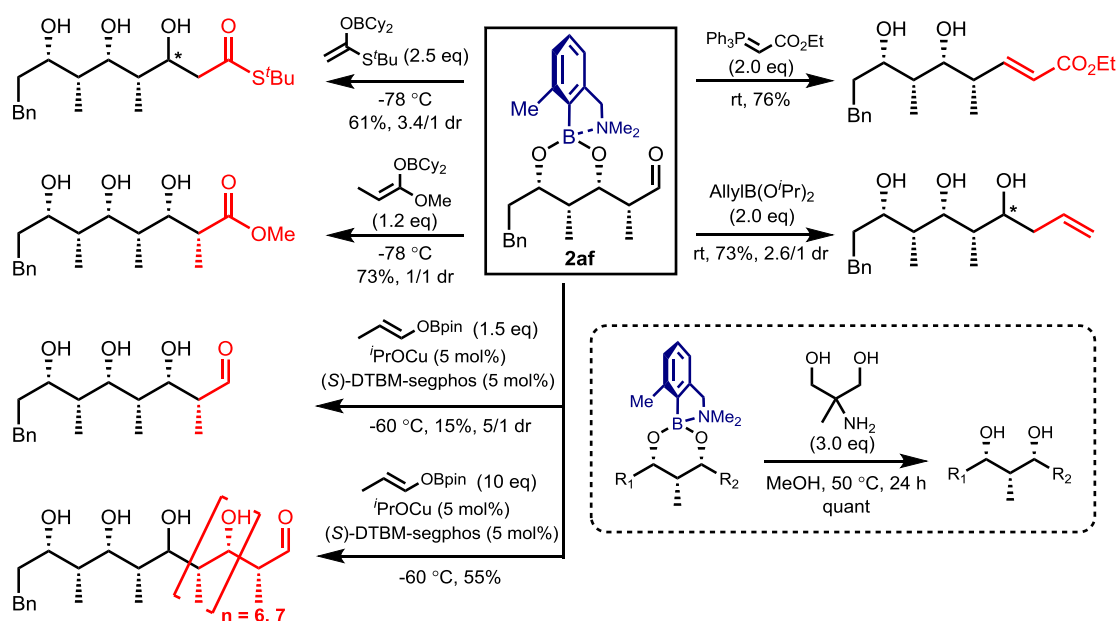
Scheme 2-7. Plausible formation of undesired boronic ester

2-4. アルデヒドの変換反応

最後に、活性化したアルデヒドに対する変換反応の検討を行った。背景でも述べたように、環状ヘミアセタールの従来の開環手法では室温以上の温度においてわずかにアルデヒド濃度を上昇させることで変換反応に適用していた。今回開発したアミノボロン酸を用いて開環を行うことで反応性のあるアルデヒドを露出させ、低温条件でも反応に用いることができる。そこで開環体 **2af** を用いて種々の反応に対する検討を行った (Scheme 2-8)。まず、 -78°C の条件において、チオエステルおよびエステルから発生させたホウ素エノラート種を適用したところ、それぞれ 61%、73% 収率でアルドール反応が進行することがわかった。また、Wittig 試薬やアリルホウ素試薬を適用した場合にも、**2af** は加水分解されることなく反応が進行し、 sp^2 および sp^3 炭素の導入も可能であり、導入した炭素-炭素二重結合などからさらに異なる分子構造の構築が可能である。ここで、同条件を開環前の環状ヘミアセタール **1a** に適用した場合、収率はそれぞれ 0%、1% であり、開環による活性化が重要であることがわかる³⁷。

また、当研究室で開発した銅触媒不斉アルドール反応を適用したところ、5 mol% の銅触媒存在化、1.5 当量のホウ素エノラートを加える条件において、目的のエノラート付加体は 15% 収率に留まり、生成物にさらにエノラートが付加したポリオール体が合計 37% 収率で得られた。同条件において、加えるホウ素エノラートを 10 当量を増やしたところ、7 連続および 8 連続付加体が合計で 55% 得られることがわかった。現在、ホウ素エノラートや Table 2-2 で示したアミノボロン酸およびこの銅触媒反応において影響が大きいことがわかっているアルコールや第三級アミンなどの添加剤の組み合わせによって連続付加反応の傾向が異なることはわかっているが、その制御により生成物を同一構造に収束させることはできていない。今後は新たな反応デザインにより目的のポリオール体を合成できる反応系の確立が必要である。また、開環に使用したアミノボロン酸部位は、過剰量の過酸化水素を用いる酸化条件、または牧野らによって報告されているアミノジオール³²を用いる中性条件によって当量的に除去することが可能であった。

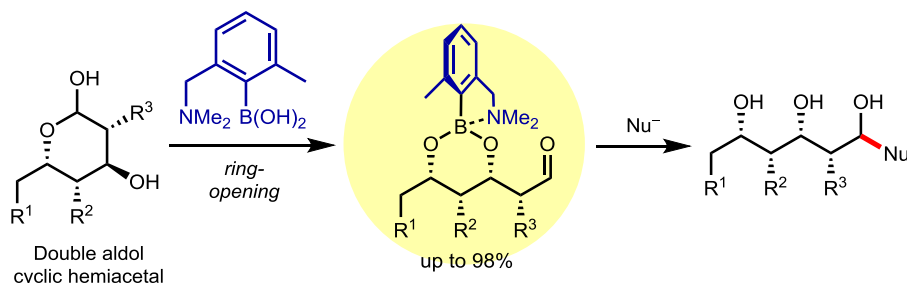
³⁷ See supporting information.



Scheme 2-8. Transformation of boronic ester **2af**

3. 総括および今後の展望

私は、本学博士課程において、アミノボロン酸を用いた環状ヘミアセタールの活性化とその変換反応の開発を行った³⁸(Scheme 2-9)。環状ヘミアセタールの活性化は 60℃、5 時間の反応により最大 98%収率で進行し、溶媒の除去のみによって安定なアルデヒドを変換反応に適用することが可能であった。本研究で基質として用いている不活性な環状ヘミアセタールは、当研究室で 2015 年に発表している銅触媒不斉アルドール反応によって 1-2 ステップで容易に合成可能であり、本手法と組み合わせることでより幅広いポリオール化合物の短工程合成が可能になる。



Scheme 3-1. Amine-tethered phenylboronic ester-enabling ring-opening reaction

³⁸ Kanzaki, Y.; Hirao, Y.; Mitunuma, H.; Kanai, M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6562.

Experimental Section

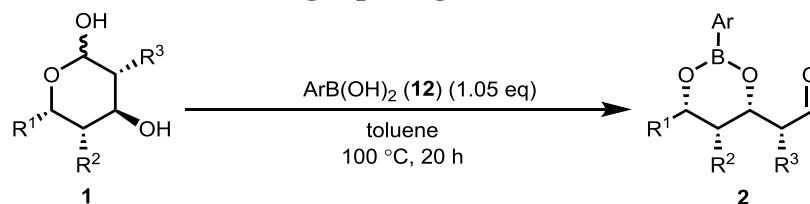
Materials and Methods

Reactions were carried out under argon atmosphere unless otherwise noted. Purified compounds were further dried under high vacuum. Diastereoselectivity of the products was determined by ^1H NMR analysis or LC/MS analysis of the crude mixture, comparing authentic samples. Yields refer to the diastereo mixture of compounds. Thin layer chromatography (TLC) was performed using EMD TLC plates pre-coated with 254 μm thickness silica gel 60 F₂₅₄ plates and visualized by fluorescence quenching under UV light and *p*-anisaldehyde stains. Flash chromatography was performed using silica gel 60 (230-400 mesh ASTM) or silica gel 60N (40-100 μm) purchased from Merck or Kanto chemical, respectively. NMR spectra were recorded on either a JEOL ECX 500 spectrometer operating at 500 MHz and 125 MHz for ^1H and ^{13}C acquisitions, respectively, or a JEOL ECS 400 spectrometer operating at 400 MHz, 125 MHz and 100 MHz for ^1H , ^{11}B and ^{13}C acquisitions, respectively. Chemical shifts are reported in ppm with the solvent resonance as the internal standard (^1H : CDCl_3 , δ 7.26; CD_3OD , δ 3.31; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ 2.05), (^{13}C : CDCl_3 , δ 77.16; CD_3OD , δ 49.00; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ 29.84). Data is reported as follows: s = singlet, br = broad, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet; coupling constants in Hz; integration. All deuterated solvents were purchased from Kanto chemical or Sigma-Aldrich. IR spectra were measured on a JASCO FT/IR 410 spectrophotometer. High-resolution mass spectra were obtained using a JEOL JMS-T100LC AccuTOF spectrometer. LC/MS data were obtained using a Shimazu Prominence-*i* LC-2030/LCMS-2020. Preparative HPLC was performed on a Shimazu SPD-20A/CTO-20AC using 2 cm \times 25cm Daicel Chiralpak IA. Optical rotations were measured on a JASCO P-1010 polarimeter. Kessil PR160L-370 nm was used to irradiate light for photo-alkylation.

MesCu was either purchased from Strem or synthesized according to the literature.¹ DTBM-segphos was donated by Takasago International Corporation. Liquid aldehydes, Et_3N and Triisopropyl borate were purified by distillation. All the other chemicals were used as received. THF was deoxidized, stabilizer-free, and organic synthesis grade; acetone was super dehydrated, organic synthesis grade; toluene was JIS special grade. These solvents were purchased from Wako Pure Chemical Industries and used as received without further purification. Compound **1f** was prepared according to the literature.²

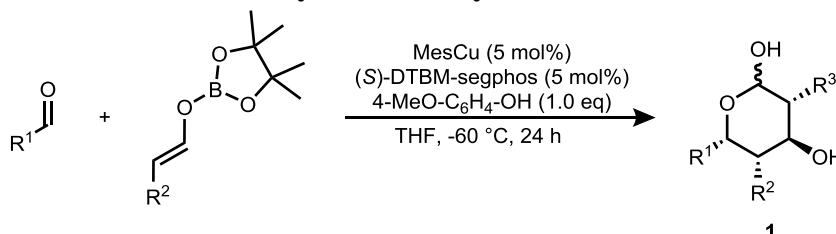
Experimental Data: Ring-Opening Reaction

A Representative Procedure of Ring-Opening Reaction



Cyclic hemiacetal **1** (0.1 mmol) and boronic acid **12** (0.105 mmol) were added to a test tube, followed by the addition of toluene (2 mL) at 23 °C. After stirred for 20 hours at 100 °C, the solvent was evaporated. Deuterated chloroform was added to this crude mixture, followed by the addition of 1,1,2,2-tetrachloroethane as internal standard. The solution was transferred to an NMR tube. The yield was determined by ^1H -NMR taken at room temperature.

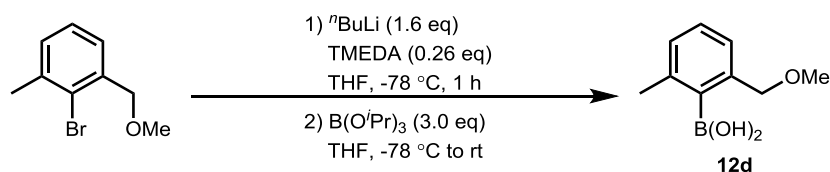
A Representative Procedure for Synthesis of Cyclic Hemiacetal



Under an argon atmosphere, mesitylcopper (1.8 mg, 0.01 mmol) and (*S*)-DTBM-segphos (11.8 mg, 0.01 mmol) were added to a round-bottom flask, followed by the addition of THF (0.4 mL) and 4-MeO-C₆H₄-OH (24.8 mg, 0.2 mmol) at 23 °C. After cooled to -60 °C, aldehyde (0.2 mmol) and a solution of boron enolate (0.8 mmol) in THF (0.8 mL), prepared according to the literature³, were added, and the mixture was stirred for 24 hours at -60 °C. Water was added, and the mixture was allowed to warm up to room temperature. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄. After evaporation, the residue was purified by column chromatography on silica gel.

Synthesis of Boronic acids

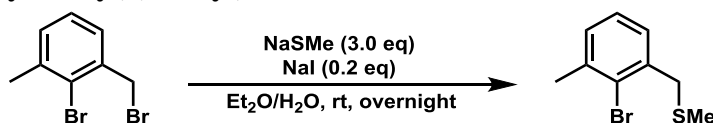
(2-(methoxymethyl)-6-methylphenyl)boronic acid (**12d**)



Under an argon atmosphere, tetramethylethylenediamine (96 μL , 0.64 mmol) was added to a solution of 2-bromo-1-(methoxymethyl)-3-methylbenzene⁴ (536 mg, 2.49 mmol) in THF (20 mL). The mixture was cooled at -78 °C, and butyllithium (2.65M, 1.46 mL, 3.87 mmol) was slowly added to the solution. The reaction mixture was stirred for an hour. Triisopropyl borate (1.7 mL, 7.41 mmol) was added to the solution. After stirring for 20 hours at room temperature, the solvent was evaporated. The reaction mixture was dissolved in dichloromethane, and insoluble materials were filtrated. Water was added to the filtrate, and the mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated, and the resulting residue was washed with hexane. The obtained solid was dissolved in dichloromethane and the insoluble solid was removed by filtration. After evaporation of solvent, obtained solid was used for the ring-opening reaction without further

purification.

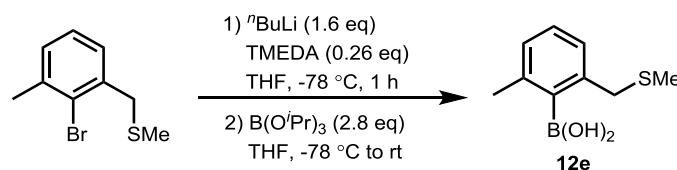
(2-bromo-3-methylbenzyl)(methyl)sulfane



2-Bromo-1-(bromomethyl)-3-methylbenzene⁵ (242.8 mg, 0.92 mmol) Et₂O (1.0 mL), H₂O (1.1 mL), sodium methanethiolate (0.193 mg, 2.76 mmol), and sodium iodide (27.6 mg, 0.18 mmol) were added to a round bottom flask. After stirring the mixture for overnight at room temperature, the organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane to afford desired product (116.5 mg, 0.50 mmol, 55% yield) as yellow oil.

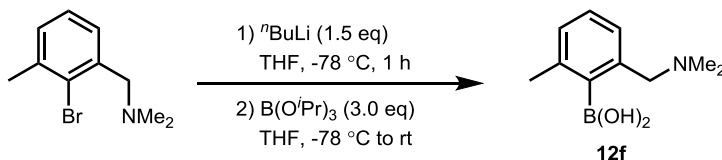
NMR spectroscopy: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.17-7.14 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 139.27, 137.94, 129.66, 128.24, 127.27, 126.77, 39.55, 24.12, 15.42. IR spectroscopy (CDCl₃, cm⁻¹): 2909, 2357, 1435, 1026, 786, 738. Mass spectroscopy: HRMS-ESI (m/z): calcd for C₉H₁₁BrS [M+Ag]⁺: 338.8790, found: 338.8794.

(2-methyl-6-((methylthio)methyl)phenyl)boronic acid (12e)



Under an argon atmosphere, tetramethylethylenediamine (118 μL, 0.79 mmol) was added to a solution of (2-bromo-3-methylbenzyl)(methyl)sulfane (706 mg, 3.05 mmol) in THF (25 mL). The mixture was cooled at -78 °C, and butyllithium (2.65M, 1.46 mL, 4.74 mmol) was slowly added to the solution. The reaction mixture was stirred for an hour. Triisopropyl borate (1.7 mL, 8.63 mmol) was added to the solution. After stirring for 20 hours at room temperature, the solvent was evaporated. The reaction mixture was dissolved in dichloromethane, and insoluble materials were filtrated. Water was added to the filtrate, and the mixture was stirred overnight at room temperature. After evaporation, the residue was collected and washed with hexane. The obtained solid was dissolved in THF and the insoluble solid was removed by filtration. After evaporation, the obtained solid was dissolved in dichloromethane and the insoluble solid was removed by filtration. After evaporation of solvent, obtained solid was used for the ring-opening reaction without further purification.

(2-((dimethylamino)methyl)-6-methylphenyl)boronic acid (12f)



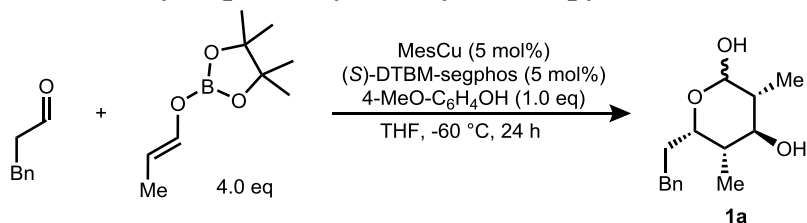
(2-((Dimethylamino)methyl)-6-methylphenyl)boronic acid **12f** was prepared according to the literature⁶. ¹H NMR was taken using deuterated acetone and a drop of D₂O.

NMR spectroscopy: ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂CO): δ = 6.99 (dd, *J* = 7.8 Hz, 7.3 Hz, 1H), 6.87 (d,

$J = 7.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.45 (s, 6H), 2.34 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): $\delta = 141.4, 141.1, 128.4, 127.5, 120.8, 64.2, 44.8, 20.4$. IR spectroscopy (CDCl_3 , cm^{-1}): 3281, 2922, 2357, 1457, 1009, 755. Mass spectroscopy: HRMS-ESI (m/z): calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BNO}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 216.1166, found: 216.1171.

Synthesis of Cyclic Hemiacetals

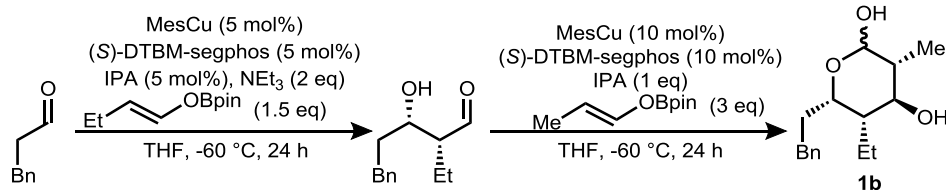
(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,5-dimethyl-6-phenethyltetrahydro-2*H*-pyran-2,4-diol (**1a**)



Under an argon atmosphere, mesitylcopper (82.2 mg, 0.45 mmol) and (*S*)-DTBM-segphos (530.8 mg, 0.45 mmol) were added to a round bottom flask, followed by the addition of THF (8 mL) and 4-MeO-C₆H₄OH (1117 mg, 9 mmol) at 23 °C. After cooled to -60 °C, a solution of boron enolate (36 mmol) in THF (30 mL) and aldehyde (4 mmol) were added, and the mixture was stirred for 24 hours at -60 °C. To this solution was added water, and the mixture was allowed to warm up to room temperature. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄. After filtration and evaporation, the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane/EtOAc = 4:1 to 1:1 to afford desired product (1.5g, 6.0 mmol, 67% yield) as a white solid (**1a** : anomer = 1 : 0.15).

NMR spectroscopy: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31\text{--}7.28$ (m, 2H), 7.23–7.18 (m, 3H), 4.80 (dd, $J = 6.5, 4.6$ Hz, 1H), 4.17 (dt, $J = 10.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 12.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.86–2.80 (m, 1H), 2.68–2.62 (m, 1H), 2.00 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.89–1.79 (m, 2H), 1.77–1.64 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.2, 128.7, 128.5, 126.1, 96.0, 75.8, 69.9, 42.6, 39.9, 32.4, 31.4, 14.6, 13.1$. Mass spectroscopy: HRMS-ESI (m/z): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 273.1461, found 273.1460.

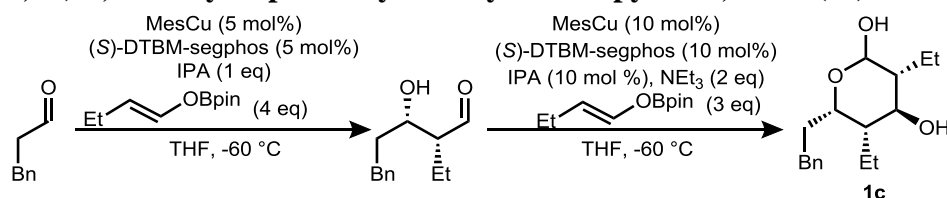
(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-ethyl-3-methyl-6-phenethyltetrahydro-2*H*-pyran-2,4-diol (**1b**)



Under an argon atmosphere, mesitylcopper (27 mg, 0.2 mmol) and (*S*)-DTBM-segphos (177 mg, 0.2 mmol) were added to a round bottom flask, followed by the addition of THF (2 mL) and isopropanol (152 μL , 2.0 mmol) at 23 °C. After cooled to -60 °C, a solution of boron enolate (6.0 mmol) in THF (6.0 mL) and (2*S*,3*S*)-2-ethyl-3-hydroxy-5-phenylpentanal (2.0 mmol) were added, and the mixture was stirred for 24 hours at -60 °C. To this solution was added water, and the mixture was allowed to warm up to room temperature. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane/EtOAc = 3:1 to 1:1 to afford desired product (228.9 mg, 0.86 mmol, 43% yield) as a white solid (**1b** : anomer = 1 : 0.09).

NMR spectroscopy: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.30-7.26 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 4.72 (dd, J = 6.6 Hz, 6.3 Hz, 1H), 4.17 (dt, J = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.17 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.66-2.64 (m, 1H), 1.96 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.29-1.23 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 142.0, 128.6, 128.5, 126.1, 95.2, 73.6, 70.9, 47.1, 44.4, 32.4, 29.8, 20.4, 13.9, 12.1. Mass spectroscopy: HRMS-ESI (m/z): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 287.1618, found 287.1620.

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,5-diethyl-6-phenethyltetrahydro-2*H*-pyran-2,4-diol (1c)

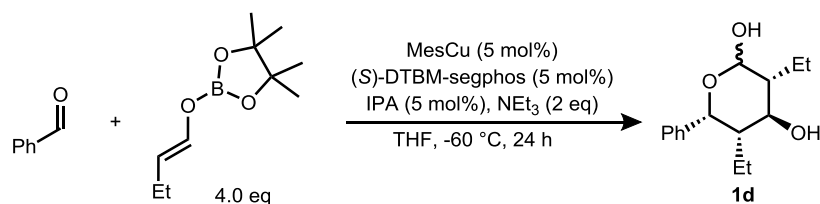


Under an argon atmosphere, mesitylcopper (36 mg, 0.2 mmol) and (*S*)-DTBM-segphos (236 mg, 0.2 mmol) were added to a round bottom flask, followed by the addition of THF (4 mL) and isopropanol (304 μL , 4 mmol) at 23 °C. After cooled to -60 °C, a solution of boron enolate (16 mmol) in THF (16 mL) and aldehyde (4.0 mmol) were added, and the mixture was stirred for 24 hours at -60 °C. To this solution was added water, and the mixture was allowed to warm up to room temperature. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 . After filtration and evaporation, the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane/EtOAc = 3:1 to 1:1 to afford (2*S*,3*S*)-2-ethyl-3-hydroxy-5-phenylpentanal (770.3 mg, 3.7 mmol, 93% yield) as a white solid.

Under an argon atmosphere, mesitylcopper (18 mg, 0.1 mmol) and (*S*)-DTBM-segphos (118 mg, 0.1 mmol) were added to a round bottom flask, followed by the addition of THF (2 mL), isopropanol (7.7 μL , 0.1 mmol), and trimethylamine (279 μL , 2 mmol) at 23 °C. After cooled to -60 °C, a solution of boron enolate (3.0 mmol) in THF (3.0 mL) and (2*S*,3*S*)-2-ethyl-3-hydroxy-5-phenylpentanal (1.0 mmol) were added, and the mixture was stirred for 24 hours at -60 °C. To this solution was added water, and the mixture was allowed to warm up to room temperature. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane/EtOAc = 3:1 to 1:1 to afford desired product (108.3 mg, 0.39 mmol, 39% yield) as a white solid (**1c** : anomer = 1 : 0.11).

NMR spectroscopy: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.30-7.27 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 4.98 (dd, J = 6.5 Hz, 2.6 Hz, 1H), 4.29 (dt, J = 10.3 Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.29 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.67-2.66 (m, 1H), 2.20 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.61-1.38 (m, 6H), 0.99 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 142.2, 128.7, 128.5, 126.0, 94.7, 71.6, 67.6, 48.4, 46.8, 32.6, 32.1, 22.0, 19.6, 13.0, 12.6. Mass spectroscopy: HRMS-ESI (m/z): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 301.1774, found: 301.1773.

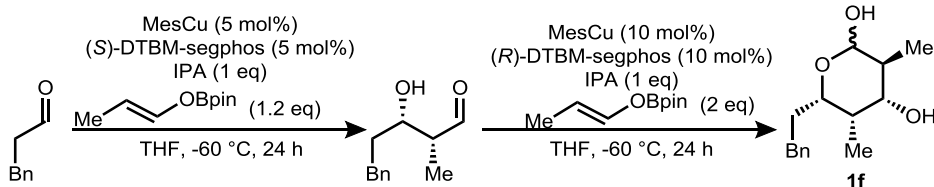
(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,5-diethyl-6-phenyltetrahydro-2*H*-pyran-2,4-diol (1d)



Under an argon atmosphere, mesitylcopper (46 mg, 0.25 mmol) and (*S*)-DTBM-segphos (295 mg, 0.25 mmol) were added to a round bottom flask, followed by the addition of THF (5 mL), isopropanol (19 μ L, 0.25 mmol) and trimethylamine (1.4 mL, 10 mmol) at 23 $^{\circ}$ C. After cooled to -60° C, a solution of boron enolate (20 mmol) in THF (20 mL) and aldehyde (5 mmol) were added, and the mixture was stirred for 24 hours at -60° C. To this solution was added water, and the mixture was allowed to warm up to room temperature. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane/EtOAc = 4:1 to 1:1 to afford desired product (402.8 mg, 1.6 mmol, 32% yield) as a white solid (**1d** : aldehyde form = 1 : 0.08).

NMR spectroscopy: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.33-7.32 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 5.62 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.70 (brs, 1H), 3.01 (brs, 1H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 1H), 1.28-1.13 (m, 2H), 1.03 (t, J = 5.7 Hz, 3H), 0.58 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 140.8, 128.2, 126.9, 126.0, 96.3, 72.0, 67.1, 48.2, 46.3, 23.0, 19.4, 13.4, 13.3. Mass spectroscopy: HRMS-ESI (m/z): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$: 273.1461, found 273.1462.

(3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,5-dimethyl-6-phenethyltetrahydro-2*H*-pyran-2,4-diol (**1e**)



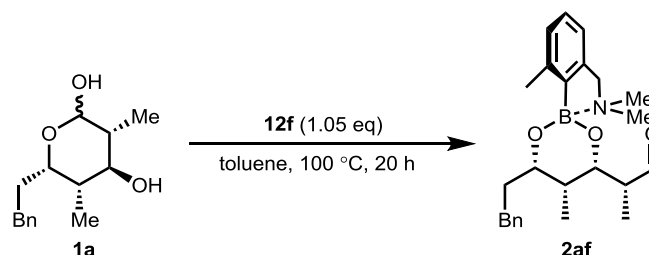
Under an argon atmosphere, mesitylcopper (36 mg, 0.2 mmol) and (*S*)-DTBM-segphos (236 mg, 0.2 mmol) were added to a round bottom flask, followed by the addition of THF (4 mL) and isopropanol (304 μ L, 4 mmol) at 23 $^{\circ}$ C. After cooled to -60° C, a solution of boron enolate (4.8 mmol) in THF (4.8 mL) and aldehyde (4 mmol) were added, and the mixture was stirred for 24 hours at -60° C. To this solution was added water, and the mixture was allowed to warm up to room temperature. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane/EtOAc = 2:1 to afford desired product (607.5 mg, 3.16 mmol, 79% yield) as a colorless oil.

Under an argon atmosphere, mesitylcopper (30 mg, 0.16 mmol) and (*R*)-DTBM-segphos (194 mg, 0.16 mmol) were added to a round bottom flask, followed by the addition of THF (3 mL) and isopropanol (125 μ L, 1.6 mmol) at 23 $^{\circ}$ C. After cooled to -60° C, a solution of boron enolate (3.2 mmol) in THF (3.2 mL) and aldehyde (1.6 mmol) were added, and the mixture was stirred for 24 hours at -60° C. To this solution was added water, and the mixture was allowed to warm up to room temperature. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane/EtOAc = 4:1 to 1:1 to afford desired product (102.6 mg, 0.41 mmol, 26% yield) as a white solid (**1e** : anomer =

1 : 0.5).

NMR spectroscopy: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.30-7.27 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 3H), 4.30 (dd, J = 8.0, 6.3 Hz, 1H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.21 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 1H), 2.10-1.85 (m, 2H), 1.73-1.53 (m, 3H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 141.9, 128.6, 128.5, 126.0, 99.7, 74.2, 71.6, 40.2, 38.2, 34.1, 32.3, 12.7, 5.7. Mass spectroscopy: HRMS-ESI (m/z): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 273.1461, found 273.1461.

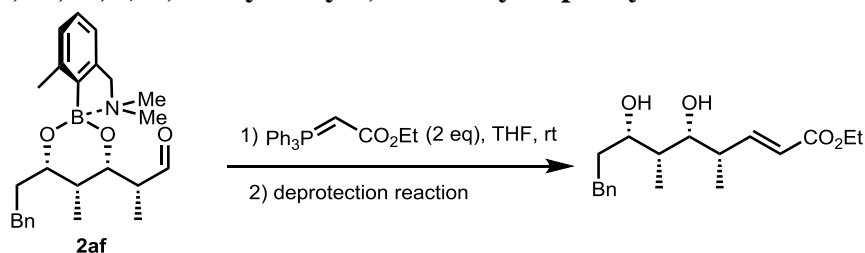
Ring-Opening Reaction of **1a**



Cyclic hemiacetal **1a** (12.5 mg, 0.05 mmol) and **12f** (10.1 mg, 0.053 mmol) were added to a test tube, followed by the addition of toluene (1 mL) at 23 °C. After stirred for 20 hours at 100 °C, the solvent was evaporated. Deuterated chloroform was added to this crude mixture, followed by the addition of 1,1,2,2-tetrachloroethane (10.6 μL , 0.1 mmol) as an internal standard. The solution was transferred to an NMR tube. ^1H -NMR and ^{11}B -NMR were taken at room temperature. The yield was determined by ^1H NMR using the internal standard.

NMR spectroscopy: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 9.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 7.3 Hz, 7.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.74 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.53 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.22 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 7.3 Hz, 3H). ^{11}B NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 13.7.

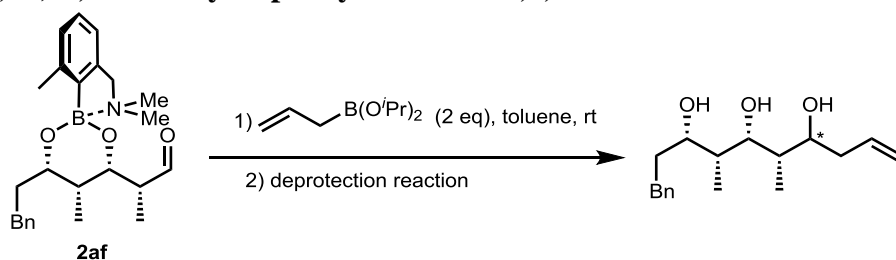
ethyl (4*S*,5*R*,6*R*,7*S*,*E*)-5,7-dihydroxy-4,6-dimethyl-9-phenylnon-2-enoate



To a solution of **2af** (0.05 mmol) in THF (1.0 mL) was added ethyl(triphenylphosphoranylidene) acetate (34.8 mg, 0.10 mmol) at room temperature. After stirring for 5 hours, the solvent was removed by evaporation. To this residue, MeOH (1.0 mL) and 2-amino-2-methyl-1,3-propanediol (15.8 mg, 0.15 mmol) were added. After stirring for 24 hours at 50 °C, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was diluted with EtOAc and washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane/EtOAc = 2:1 to afford desired product (12.1 mg, 0.037 mmol, 76% yield) as a colorless oil.

NMR spectroscopy: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.31-7.28 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 3H), 6.75 (dd, J = 15.6, 9.5 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83-3.82 (m, 1H), 3.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.07 (brs, 1H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.29 (brs, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 166.7, 150.3, 141.7, 128.7, 128.6, 126.2, 121.7, 80.2, 77.0, 60.6, 41.1, 39.1, 37.2, 32.6, 17.0, 14.4, 4.4. IR spectroscopy (CDCl_3 , cm^{-1}): 3413, 2932, 1717, 1651, 700. Mass spectroscopy: HRMS-ESI (m/z): calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 343.1880, found 343.1881. Optical rotation: = -28.5 (c = 0.23, MeOH).

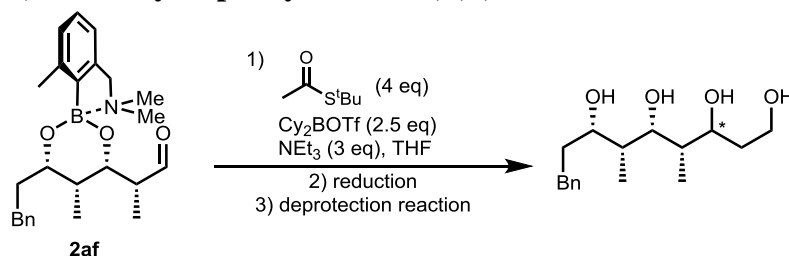
(3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-4,6-dimethyl-1-phenyldec-9-ene-3,5,7-triol



To a solution of **2af** (0.05 mmol) in toluene (1.0 mL) was added diisopropyl allylboronate (20.8 μL , 0.10 mmol) at room temperature. After stirring for 2 hours, the solvent was removed by evaporation. To this residue, MeOH (1.0 mL) and 2-amino-2-methyl-1,3-propanediol (15.8 mg, 0.15 mmol) were added. After stirring for 24 hours at 50 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was diluted with EtOAc and washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. After the determination of diastereoselectivity by ^1H NMR, the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with hexane/EtOAc = 1:1 to afford desired product (10.7 mg, 0.036 mmol, 73% yield, 2.6/1 dr) as a colorless oil.

NMR spectroscopy: Major isomer: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.31-7.28 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 3H), 5.83-5.74 (m, 1H), 5.16 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.87 (dd, J = 4.6 Hz, 4.6 Hz, 1H), 3.84-3.79 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.17 (brs, 1H), 2.04 (brs, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 0.98 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 142.0, 135.0, 128.6, 128.6, 126.1, 118.5, 79.7, 75.1, 74.0, 40.1, 40.0, 39.7, 37.3, 32.7, 6.9, 6.7. IR spectroscopy (CDCl_3 , cm^{-1}): 3383, 2924, 1716, 1456, 699. Mass spectroscopy: HRMS-ESI (m/z): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 315.1931, found 315.1931.

(4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-4,6-dimethyl-9-phenylnonane-1,3,5,7-tetraol

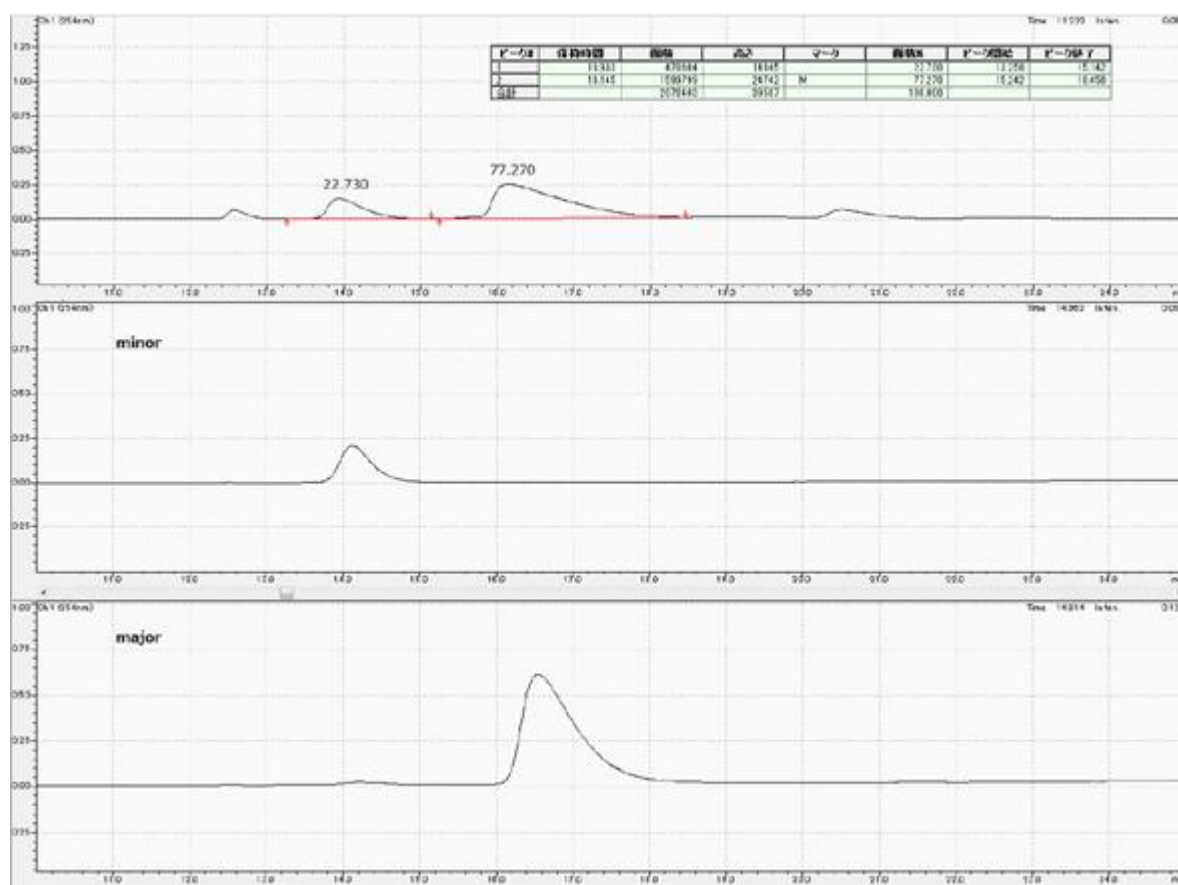


To a solution of dicyclohexylboron trifluoromethanesulfonate (122.4 mg, 0.38 mmol) in hexane (0.85 mL), trimethylamine (62.8 μL , 0.45 mmol) and S-t-butyl phenylthiothioacetate (85.6 μL , 0.6 mmol) were added at 0 $^\circ\text{C}$ under an argon atmosphere. After stirring for 2 hours, this boron-enolate solution (0.5 mL) was transferred to a solution of **2af** (0.1 mmol) in dichloromethane (0.33 mL) at -78 $^\circ\text{C}$. The mixture was allowed to stir for 2 hours. To this solution, a solution of LiBH_4 (0.5 mmol)

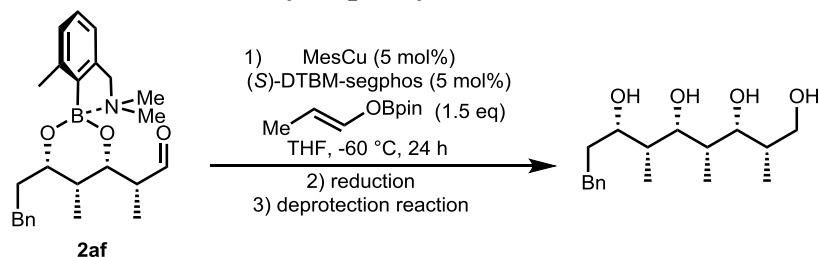
in THE THF (0.25 mL) was added. The mixture was allowed to warm up to room temperature, and stirred for overnight. To this mixture was added HCl (1 M). The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O. To the combined organic layers, water and an excess of H₂O₂ and NaOH were added. After stirring for overnight at 23 °C, Na₂SO₃ was added to the solution. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. After the determination of diastereoselectivity by LC/MS analysis, the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with EtOAc to afford the title compound (18.0 mg, 0.061 mmol, 61%, 3.4/1 dr) as colorless oil. Stereoisomers were separated by preparative HPLC using Daicel Chiralpak IA.

NMR spectroscopy: Major isomer: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ = 7.27-7.20 (m, 4H), 7.14 (t, *J* = 7.16 Hz, 1H), 3.79-3.64 (m, 5H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 1.85-1.59 (m, 6H), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃ODMeOD): δ = 143.5, 129.4, 129.4, 126.8, 75.2, 73.0, 72.3, 60.6, 41.4, 41.3, 38.1, 37.3, 33.5, 10.5, 8.7. IR spectroscopy (CDCl₃, cm⁻¹): 3375, 2924, 1681, 1455, 1203. Mass spectroscopy: HRMS-ESI (*m/z*): calcd for C₁₇H₂₈O₄ [M+Na]⁺: 319.1880, found: 319.1880. Optical rotation: = -61.5 (*c* = 0.26, CHCl₃).

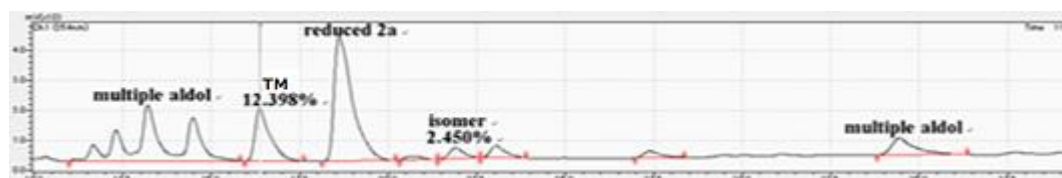
Minor isomer: ¹H NMR (500 MHz, CD₃ODMeOD): δ = 7.27-7.20 (m, 4H), 7.14 (t, *J* = 7.16 Hz, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 4H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 1.86-1.62 (m, 6H), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₃ODMeOD): δ = 143.6, 129.5, 129.4, 126.8, 78.2, 73.9, 71.8, 60.4, 41.0, 40.7, 38.7, 38.3, 33.4, 8.1, 8.1. IR spectroscopy (CDCl₃, cm⁻¹): 3381, 2924, 1682, 1455. Mass spectroscopy: HRMS-ESI (*m/z*): calcd for C₁₇H₂₈O₄ [M+Na]⁺: 319.1880, found: 319.1880. Optical rotation: = -138.5 (*c* = 0.13, CHCl₃).



(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-2,4,6-trimethyl-9-phenylnonane-1,3,5,7-tetraol



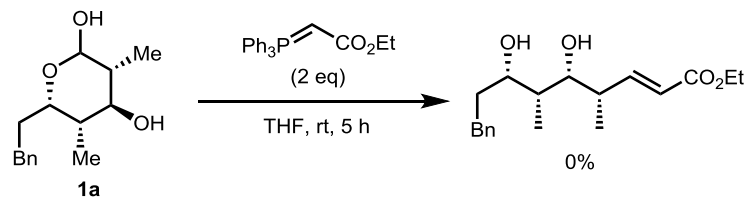
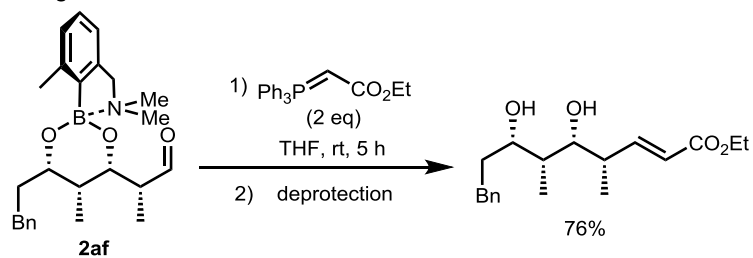
Under an argon atmosphere, mesitylcopper (0.9 mg, 0.005 mmol) and (*S*)-DTBM-segphos (5.9 mg, 0.005 mmol) were dissolved in THF (0.2 mL) at 23 °C. After cooled to -60 °C, a solution of boron enolate (0.15 mmol) in THF (0.15 mL) and **2af** (0.1 mmol) were added, and the mixture was stirred for 24 hours at -60 °C. To this solution, a solution of LiBH₄ (0.5 mmol) in THF (0.25 mL) was added. The mixture was allowed to warm up to room temperature, and stirred for overnight. To this mixture was added HCl (1 M). The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O. To the combined organic layers, water and an excess of H₂O₂ and NaOH were added. After stirring for overnight at 23 °C, Na₂SO₃ was added to the solution. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. Yield and diastereoselectivity was determined by LC/MS analysis according to the literature³.



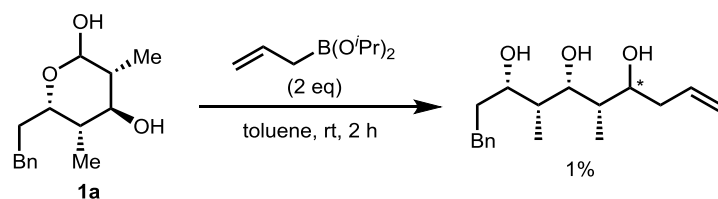
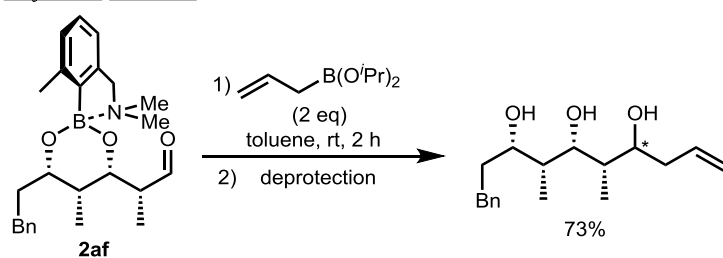
ピーク	保持時間	面積	高さ	マーカ	面積%	ピーク面積	ピーク高さ
1	11.199	1205004	10000	M	31.25%	11.199	10000
2	16.388	809697	17605	M	22.29%	16.388	17605
3	18.619	1434996	41207	M	38.36%	18.619	41207
4	20.838	34946	889	M	0.85%	20.838	889
5	21.890	100707	3685	M	2.45%	21.890	3685
6	29.641	118803	4827	M	2.88%	29.641	4827
7	37.378	88271	2167	M	1.88%	37.378	2167
8	34.428	263882	5538	M	6.17%	34.428	5538
9	40.377	243336	5541	M	5.91%	40.377	5541
合計		4111998	99446		100.00%		

Control Experiments of Transformation of Ring-Opened Aldehyde 2af

Wittig reaction



Allylation reaction



In order to demonstrate that ring-opening of hemiacetal **1a** by amine-tethered phenylboronic acid **12f** is critical for the transformations of **1a**, control experiments were conducted using **1a** without the ring-opening procedure. In the Wittig reaction, the desired product was not obtained. The allylation reaction afforded the desired product in 1% yield at all.

References

1. T. Tsuda, T. Yazawa, K. Watanabe, T. Fujii, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 192.
2. J. Casas, M. Engqvist, I. Ibrahim, B. Kaynak, A. Córdova, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1343.
3. L. Lin, K. Yamamoto, H. Mitsunuma, Y. Kanzaki, S. Matsunaga and M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15418.
4. M. P. Robinson and G. C. Lloyd-Jones, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7484.
5. S. Rousseaux, J. Garcia-Fortanet, M. A. D. A. Sanchez, and S. L. Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9282.
6. S. Toyota, T. Futawaka, M. Asakura, H. Ikeda, and M. Oki, *Organometallics*, **1998**, *17*, 4155.

謝辞

本研究を行う上で、終始熱心なご指導とご助言を頂きました東京大学大学院薬学研究科 金井求教授に心より御礼申し上げます。

本研究の遂行にあたり多くのご助言と討議の機会を頂きました同研究科 生長幸之助講師、三ツ沼治信助教、北海道大学大学院理学研究院化学部門 清水洋平講師に深く感謝致します。

北里大学薬学部医薬品化学教室 嶋田修之講師、浦田沙梨氏、中村優生氏にも本研究の遂行において多くのご助言を頂きました。この場を借りて感謝申し上げます。

本研究において、多くのご意見を頂いた同研究科有機合成化学教室の皆さまに感謝申し上げます。特に互いに切磋琢磨してきた同期として、大井未来氏、梶野英俊氏、永島臨氏に深く感謝致します。

また、日々、研究に集中できる環境を整えて頂いた師尾佐由利氏にこの場を借りて感謝申し上げます。

本研究は東京大学ライフイノベーション・リーディング大学院プログラム(GPLLI)および日本学術振興会による経済的な援助のもと行われました。この場を借りて深く感謝致します。

最後に、日々の研究生生活を見守り支えて頂いた祖母 三十四、父 新、母 俊子、妹 南、および全ての友人に心より感謝致します。