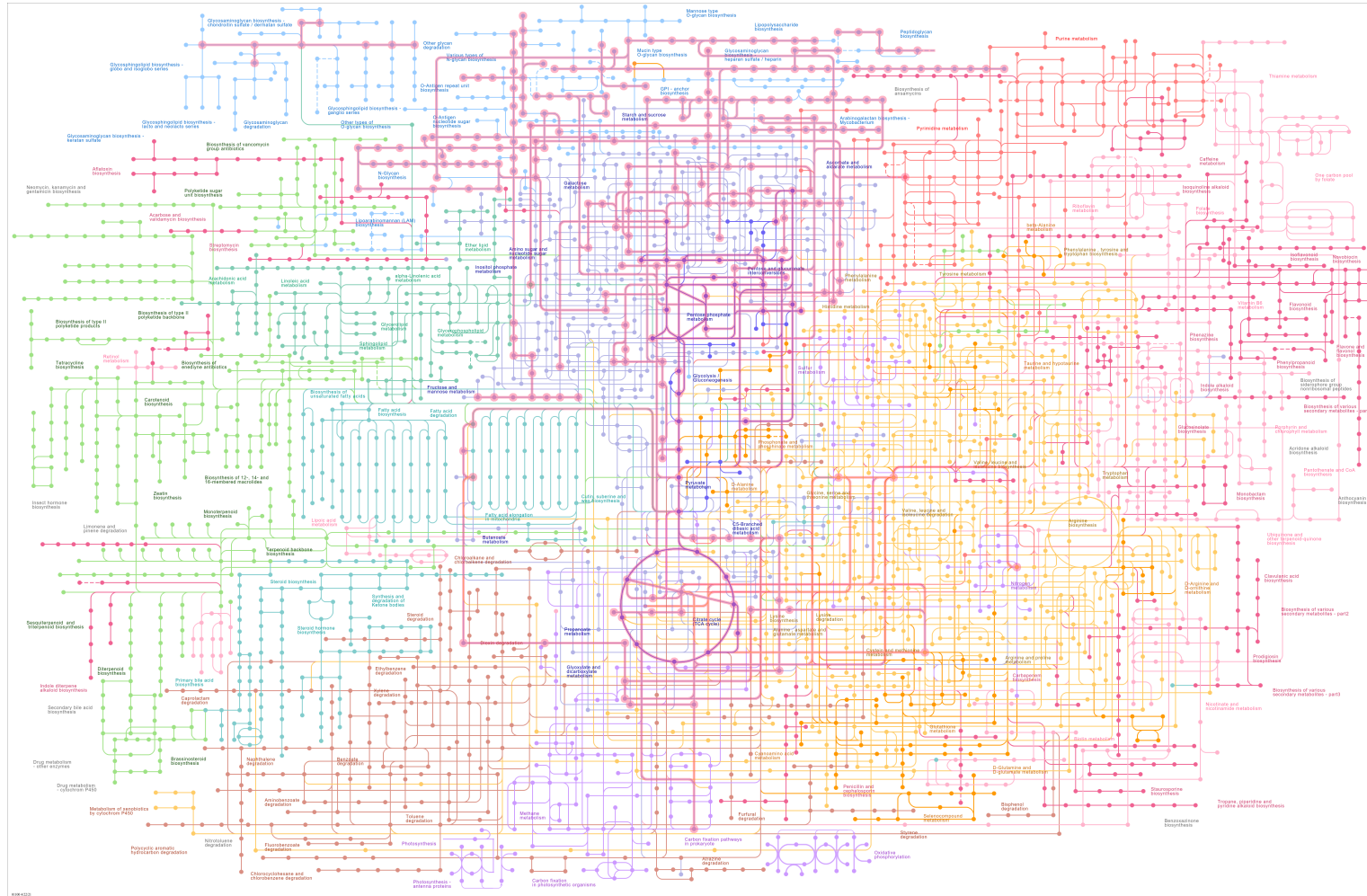


糖鎖・複合糖質合成

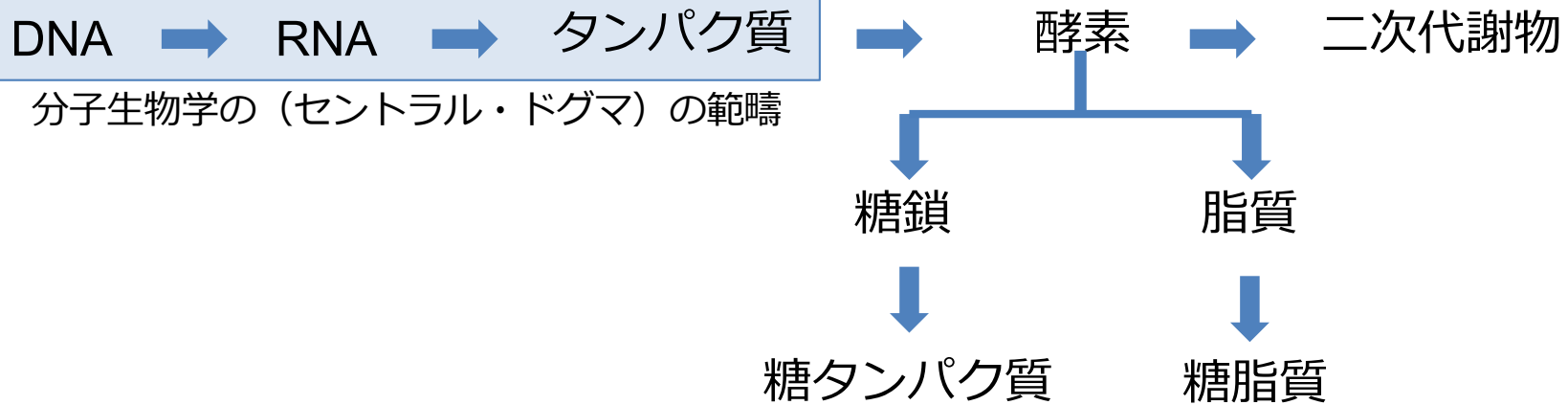
糖鎖生合成/代謝は重要な経路である Metabolic pathways



https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?map01100

糖鎖・複合糖質をなぜ合成する必要があるのか

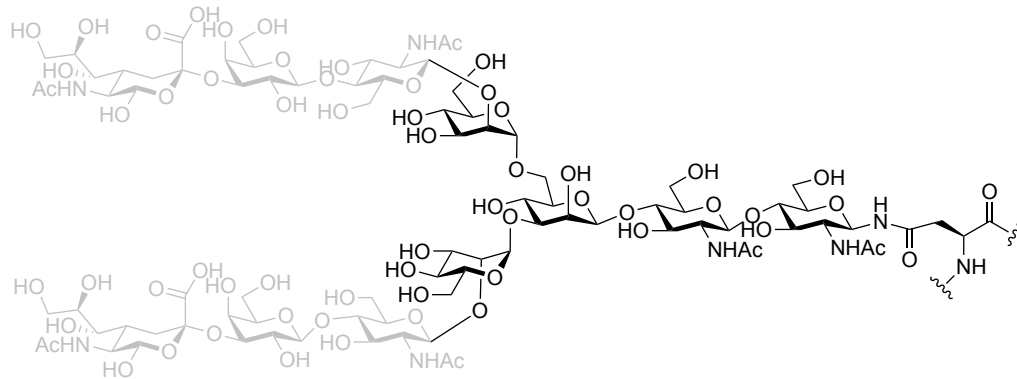
細胞



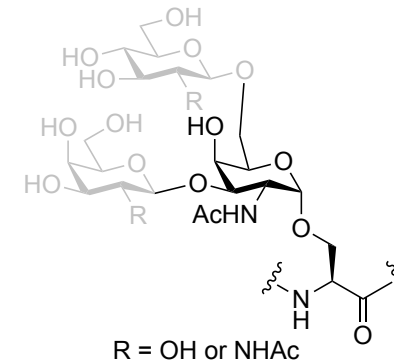
- 生体内では微細構造が少しずつ異なり、かつ、微量しかない。
→ 物理化学的性質が似ていて分離精製することが難しい。
- 核酸やタンパク質と異なり、分子生物学的手法（PCR など）で増幅や合成ができない。
- 糖鎖生物学からも糖鎖・複合糖質の機能について興味を持たれている。
- 糖鎖も天然有機化合物と同じ2次代謝物ともいえる。
- 有機合成化学では、均一な構造の糖鎖・複合糖質を充分量合成できる。
- 構造を明確にした糖鎖・複合糖質を用いることで、構造活性相関が明確になる。
- ライブラリーを合成すると、より明確な構造活性相関研究が可能となる。
- ビオチン化、蛍光化などの化学修飾が可能。
- 天然型に加えて非天然型も合成することが可能。
- 構造を変換して新規機能・高付加価値機能を持つ化合物を創成できる。

ヒト生体内にある糖鎖構造の例

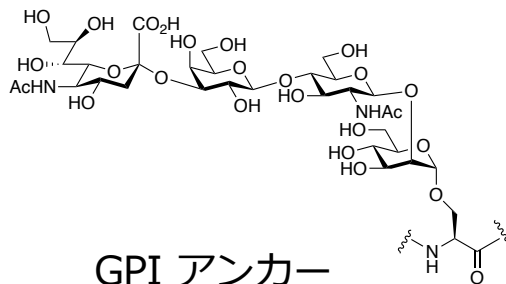
タンパク質翻訳後修飾のN-結合型糖鎖



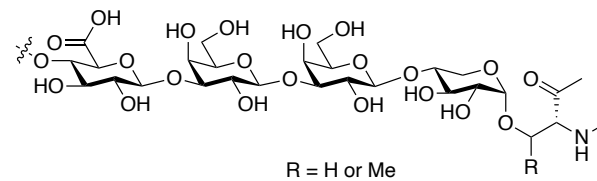
タンパク質翻訳後修飾のO-結合型糖鎖



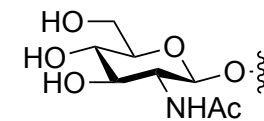
タンパク質翻訳後修飾
O-Man



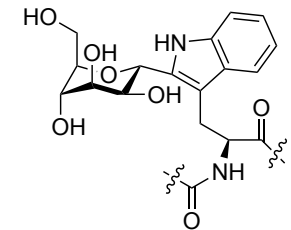
プロテオグリカンコア4糖



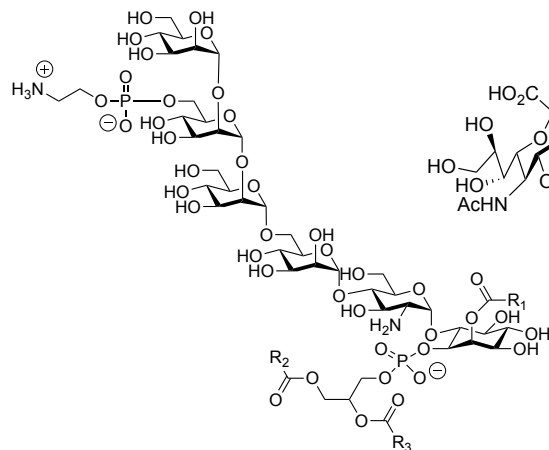
タンパク質翻訳後修飾
O-GlcNAc



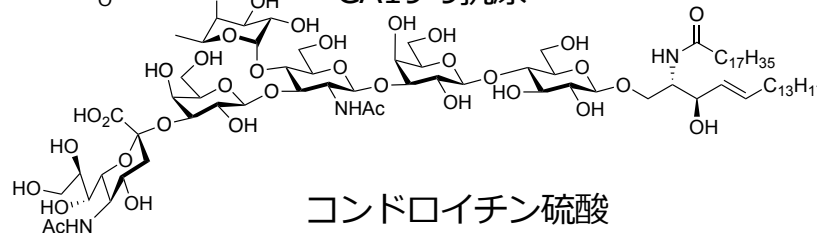
タンパク質翻訳後修飾
C-Man-Trp



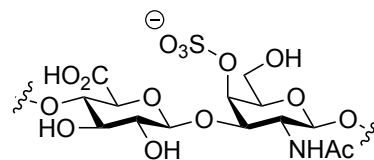
GPI アンカー



CA19-9抗原



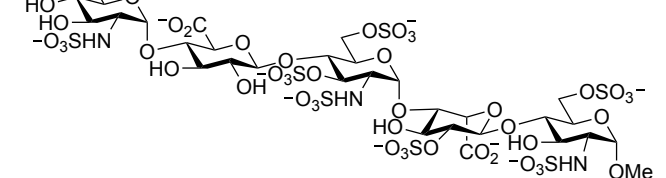
コンドロイチン硫酸



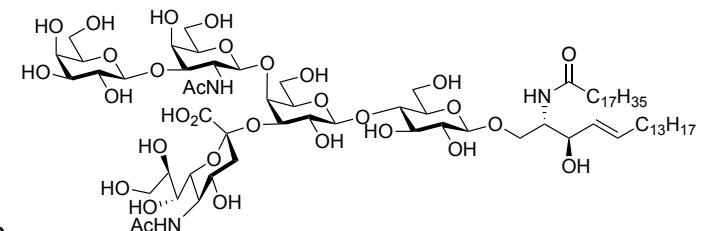
糖鎖構造は複雑。

複雑な生合成過程から微細構造が異なる一連の化合物群である。

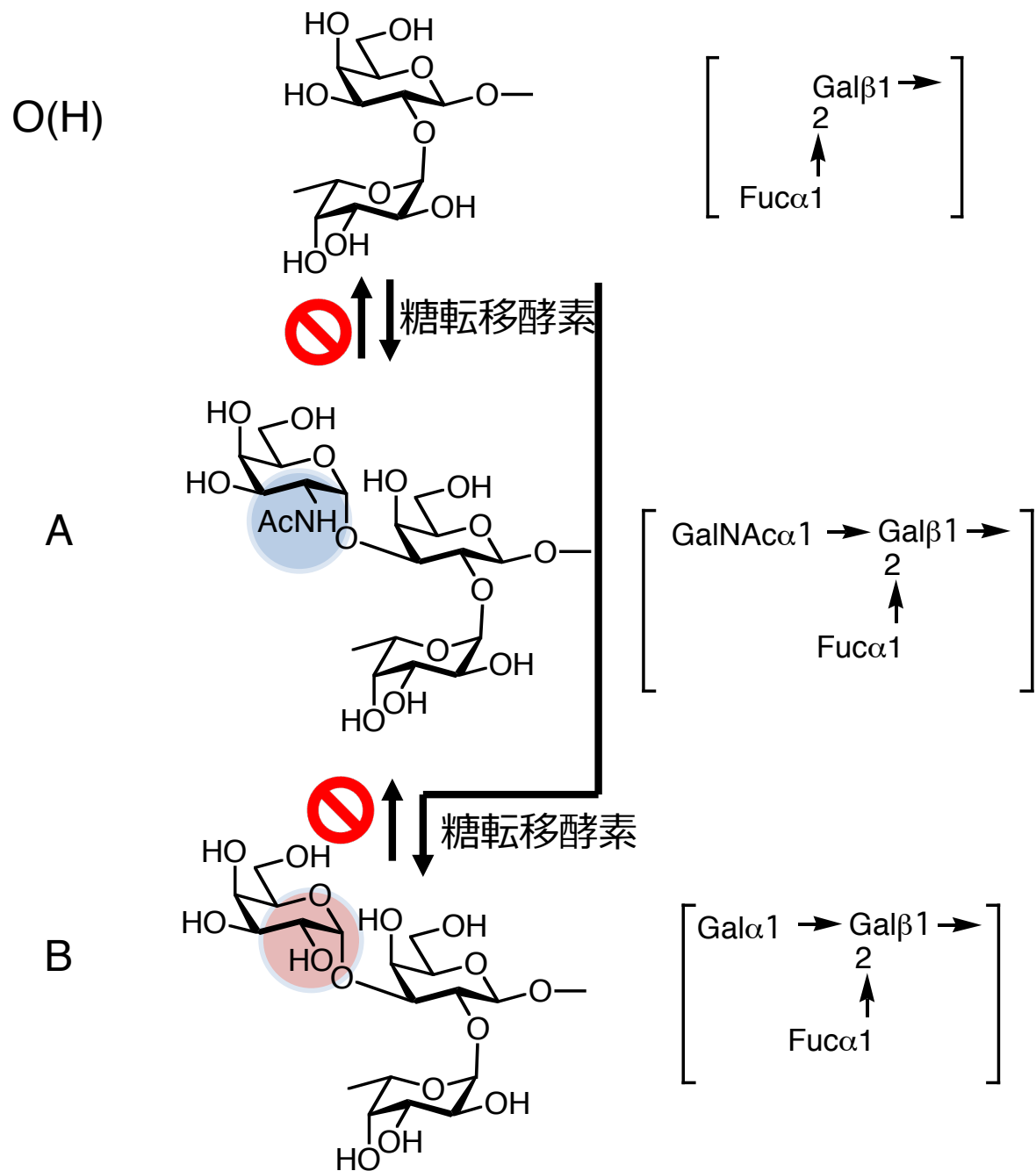
ヘパリン/ヘパラン硫酸



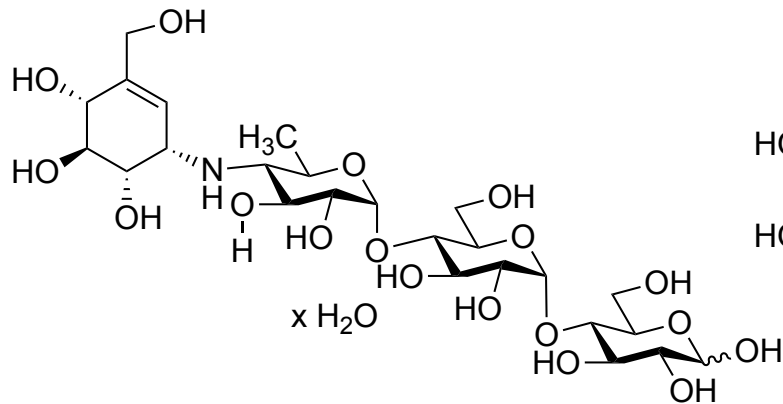
GM1/ガングリオシド



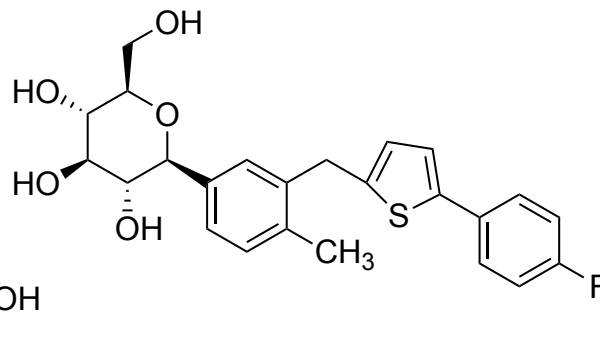
血液型と糖鎖構造



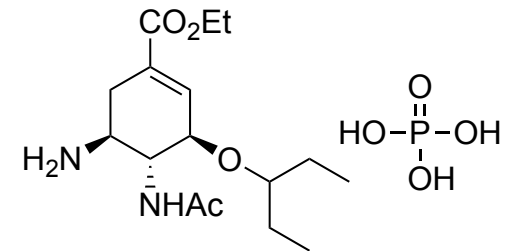
糖鎖と医薬品



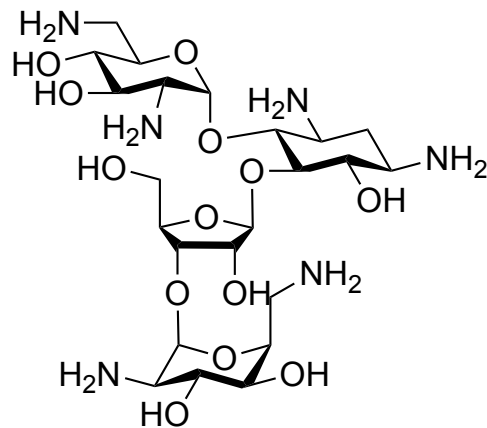
アカルボース
2型糖尿病 経口血糖降下



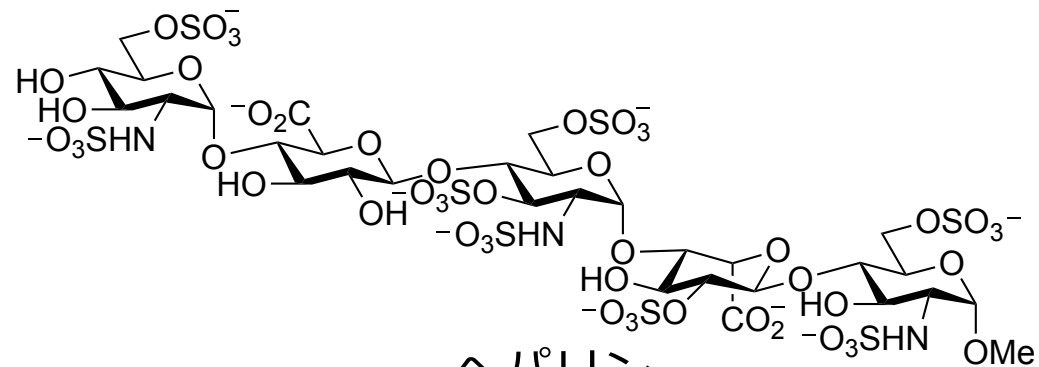
カナグリフロジン
糖尿病
sodium glucose cotransporter 2



オセルタミビル (タミフル)
抗インフルエンザ薬



ネオマイシン
抗生物質
(タンパク質合成阻害)



ヘパリン
フォンダパリヌクス (完全化学合成ヘパリン)
抗血液凝固作用

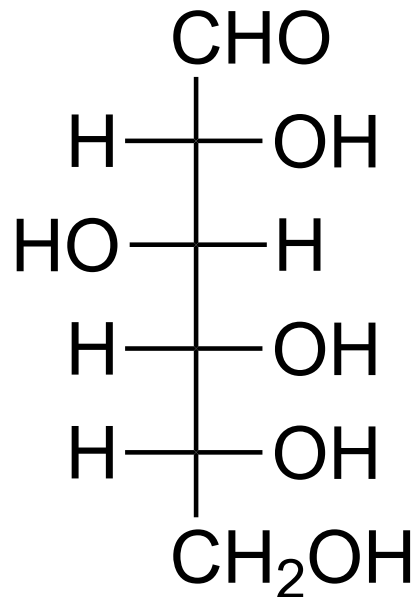
これまでの生物由来の単離混合物よりも
活性、副作用低減の面から優れている。

ハラル問題

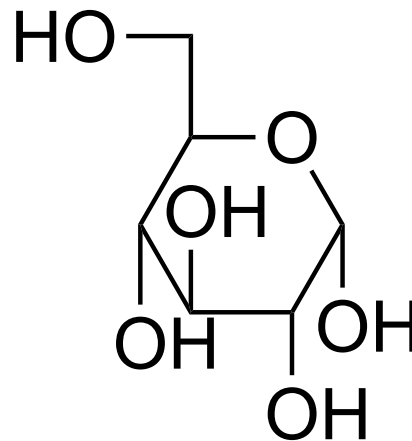
完全化学合成ヘパリンが臨床でも使用されている。

糖の構造とその表し方

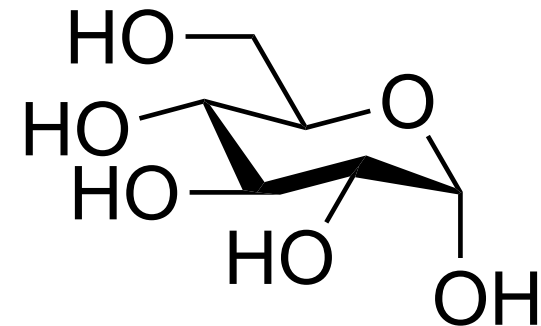
糖 = ポリヒドロキシル化されたアルデヒドやケトン
一つの分子に複数の水酸基と（隠された）カルボニル基を持つ。



Fischer 投影式
Fischer projection

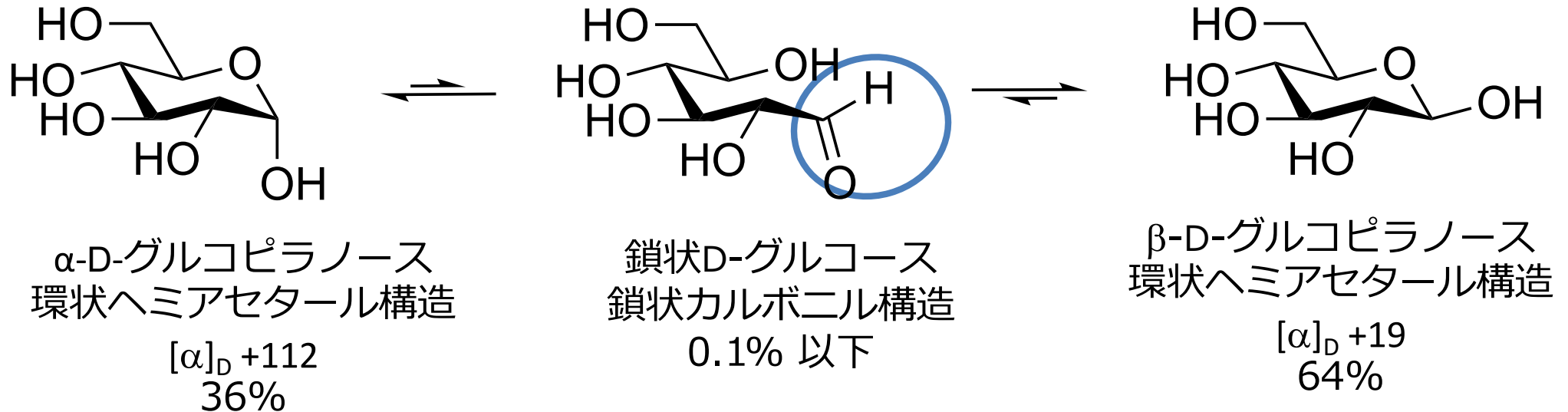


Haworth 投影式
Haworth projection



すべて α -D-グルコースを表している。

糖の環状構造：ヘミアセタール

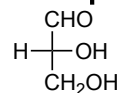


α、β、鎖状体の比率は糖の構造によって異なる。

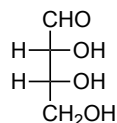
単糖の立体化学の命名法

D 糖とL 糖

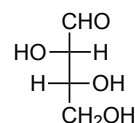
α体とβ体



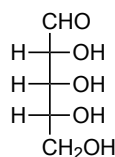
D-glyceraldehyde



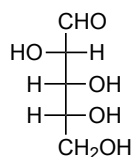
D-erythrose



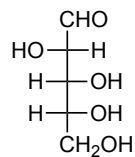
D-threose



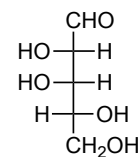
D-ribose



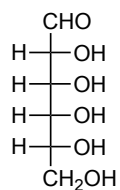
D-arabinose



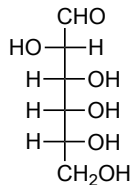
D-xylose



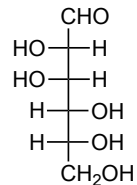
D-lyxose



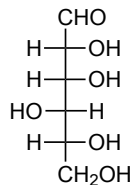
D-allose



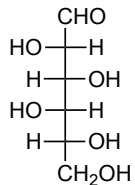
D-altrose



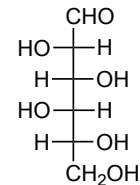
D-glucose



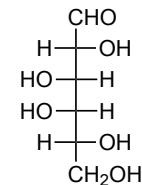
D-mannose



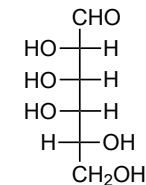
D-gulose



D-idose



D-galactose



D-talose

カルボニル基から最も遠くにあるキラル中心が

D-グリセルアルデヒドと同じ立体配置→D 糖

すなわち、OHがFischer投影式で右を向いている。

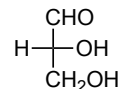
L-グリセルアルデヒドと同じ立体配置→L 糖

すなわち、OHがFischer投影式で左を向いている（左→Leftと覚える）。

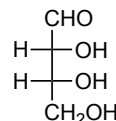
単糖の立体化学の命名法

D 糖とL 糖

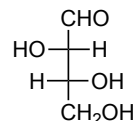
α体とβ体



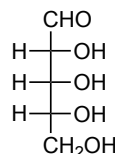
D-glyceraldehyde



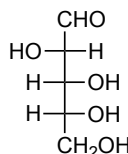
D-erythrose



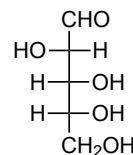
D-threose



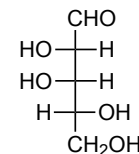
D-ribose



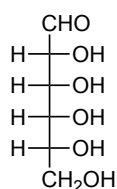
D-arabinose



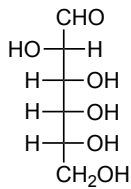
D-xylose



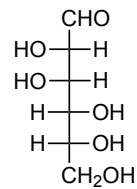
D-lyxose



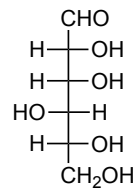
D-allose



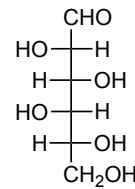
D-altrose



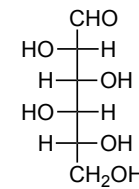
D-glucose



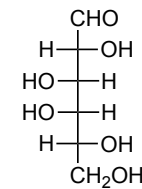
D-mannose



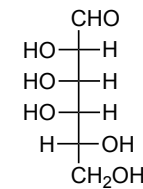
D-gulose



D-idose



D-galactose



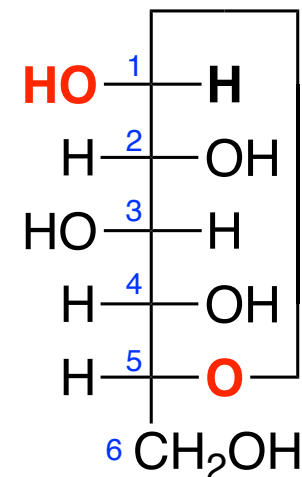
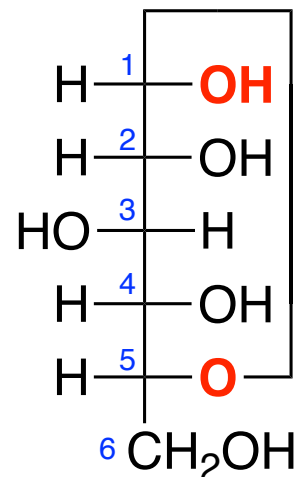
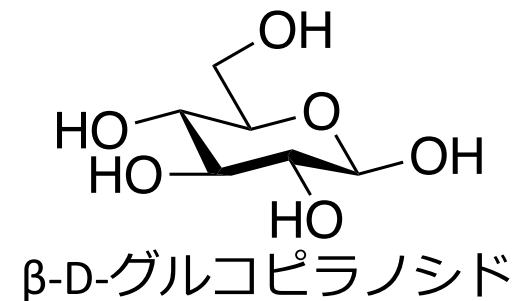
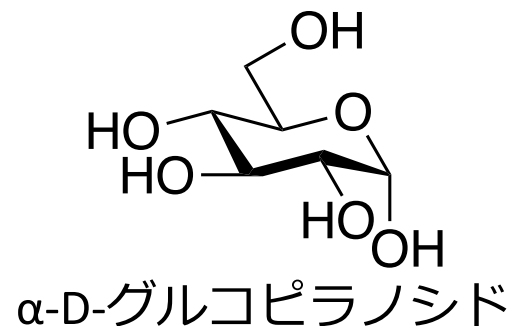
D-talose

Fischer投影式で記述した際、アノマー炭素に結合するヘテロ原子（酸素原子）とアノマー参照原子に結合するヘテロ原子（酸素原子）が*cis*の場合はα-配置、*trans*の場合はβ-配置。

Fischer投影式では、アルデヒド（1位）を上置く。

単糖の構造と性質

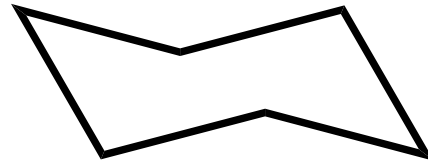
Fischer投影式で記述した際、アノマー炭素に結合するヘテロ原子（酸素原子）とアノマー参照原子に結合するヘテロ原子（酸素原子）がcisの場合は α -配置、*trans*の場合は β -配置



注意： α 体は環の下、 β 体は環の上ということをあらわしているわけではない。
間違っている教科書もあるので、注意すること。

糖の構造の特色

シクロヘキサンの安定配座
(全て炭素原子なので対称：1種類)

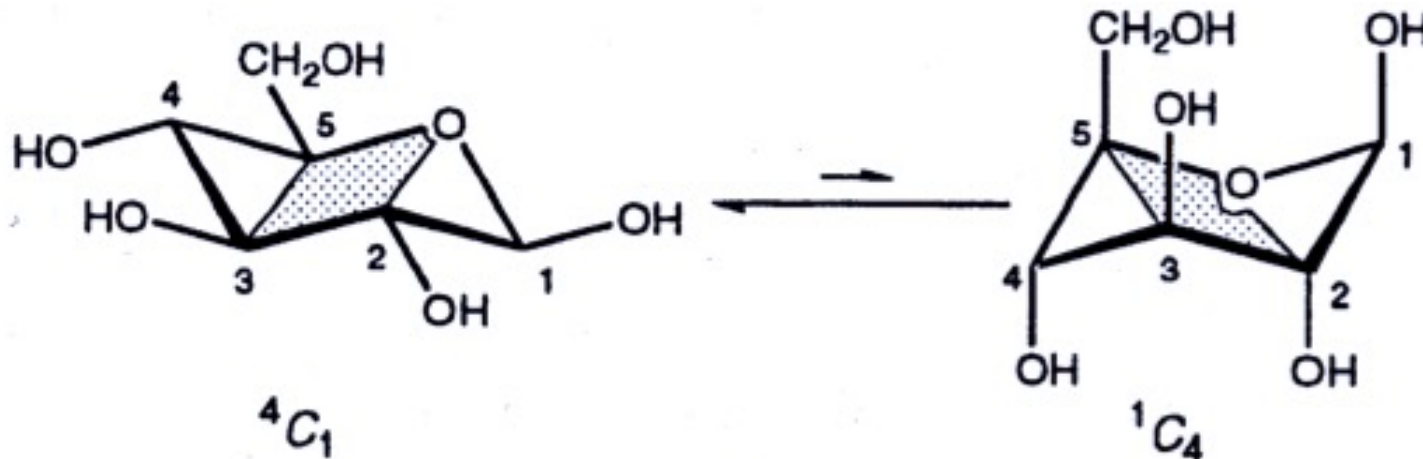


椅子型
Chair



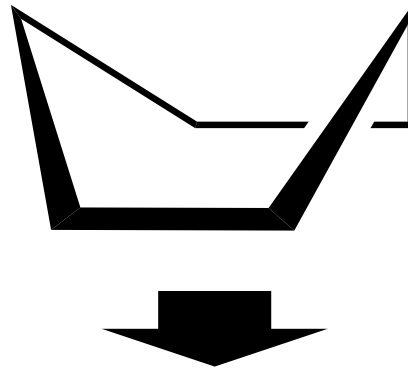
糖の構造は酸素原子があるので分子の対称性が崩れる

2種類の*Chair*がある
 4C_1 と 1C_4 では 4C_1 が安定

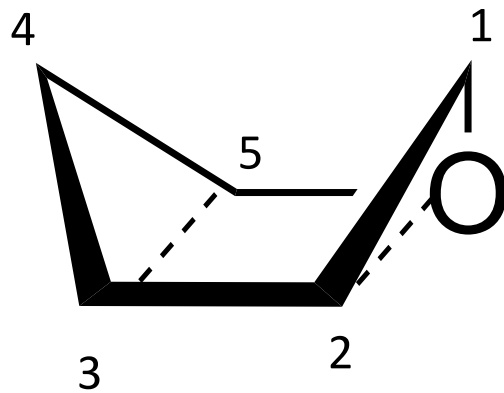


糖の構造の特色

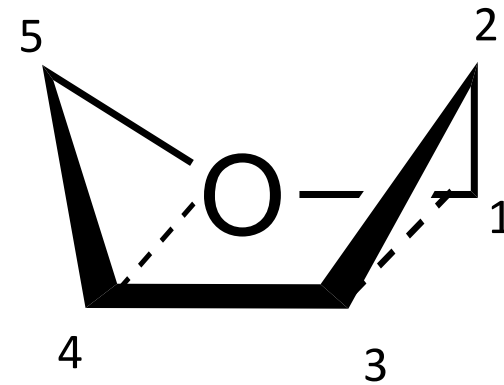
同様に *boat* でもシクロヘキサンだと1つ



糖では2つの *boat* がある



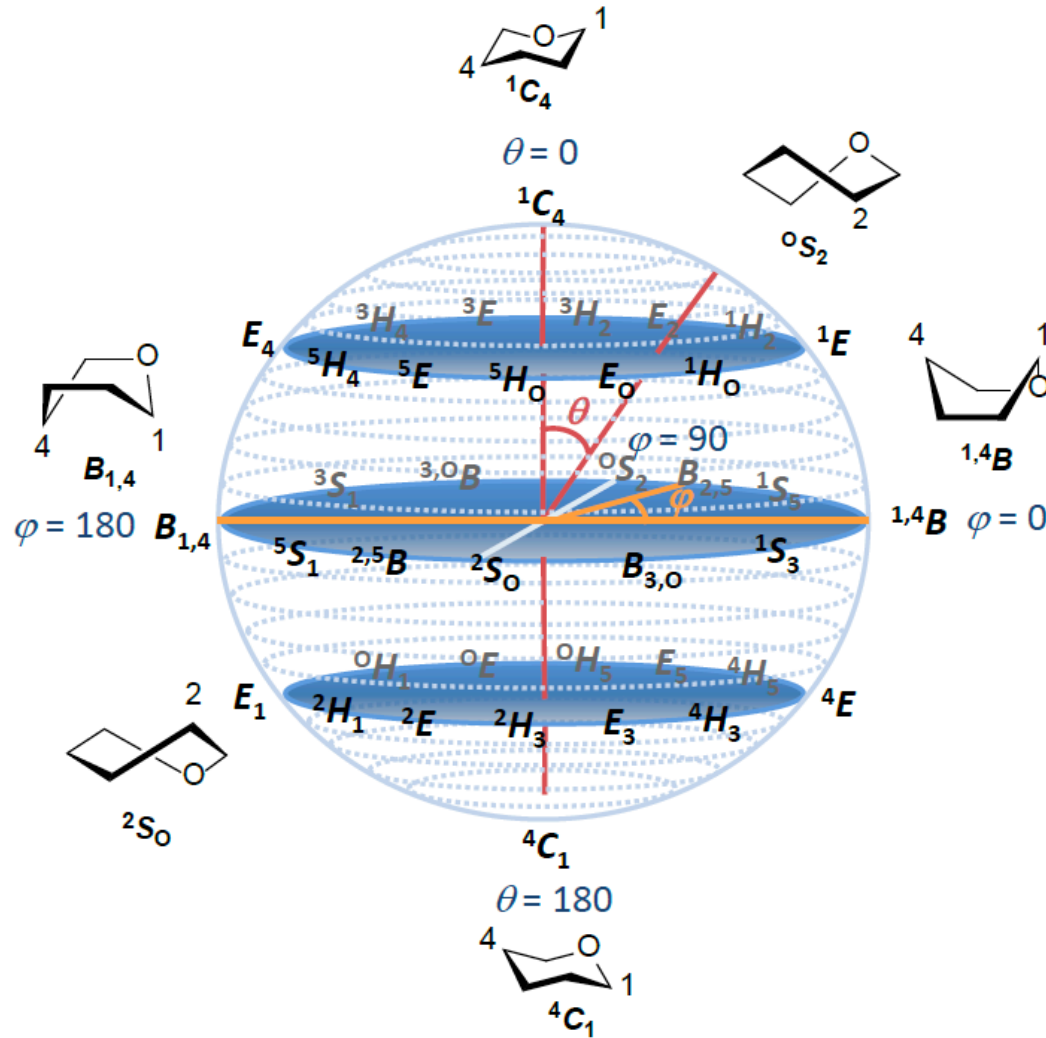
1B_4 or ${}^{1,4}B$



5B_2 or ${}^{2,5}B$

Cremer-Pople ☒

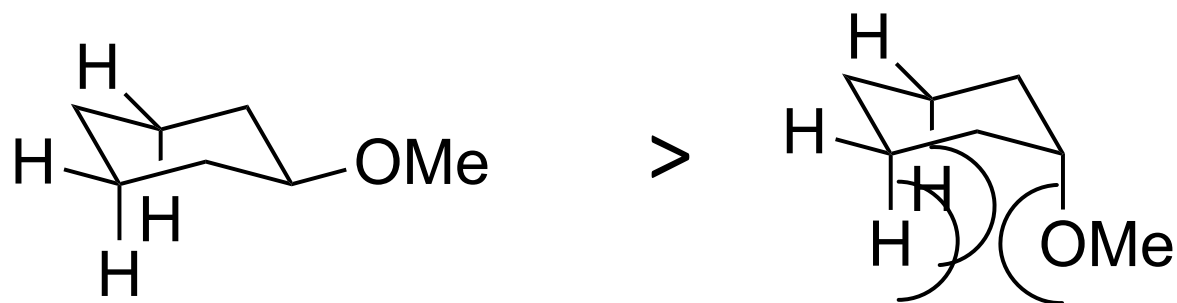
椅子型はどこまで椅子型？どこからボート型？



ピラノシドのコンフォメーションを一義的に（3つの数字のパラメータ）で決定できる。
酵素・化学反応におけるコンフォメーション変化の追跡などに使われる。
フラノシドは、パラメータは2つ

糖の構造の特色

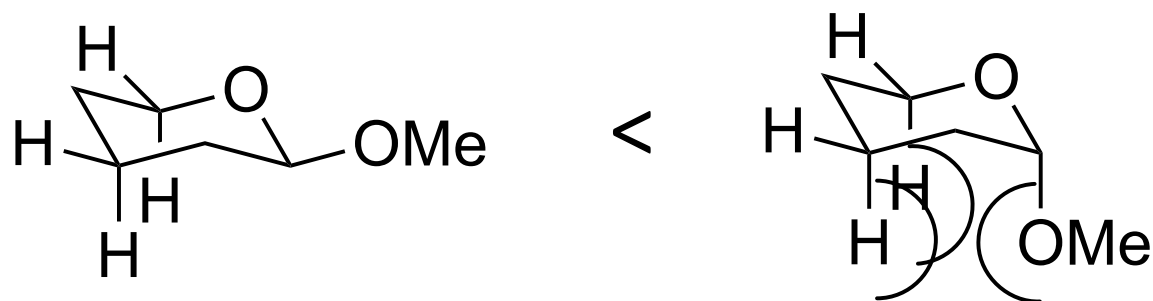
シクロヘキサンの安定配座



1,3-ジアキシャル相互作用により置換基はエクアトリアルに位置する。

アノマー効果

ピラノシドの安定配座



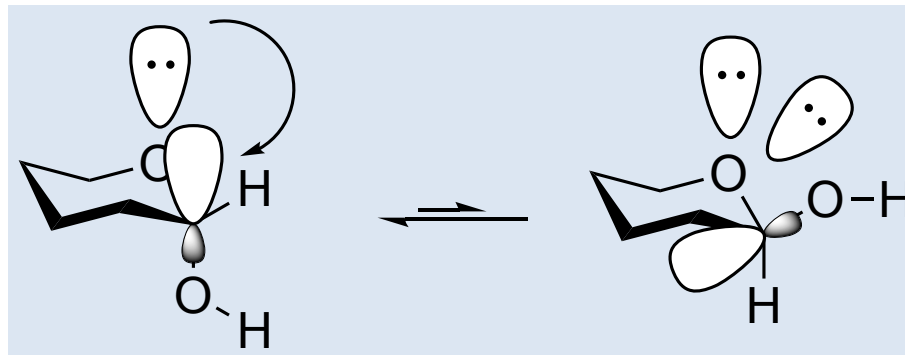
環内酸素に隣接する炭素の電気陰性度の高い置換基はアキシアル位を好む。

“Stereoelectronic Effects”

A. J. Kirby Oxford Science Publications 「立体電子効果」鈴木啓介訳 化学同人

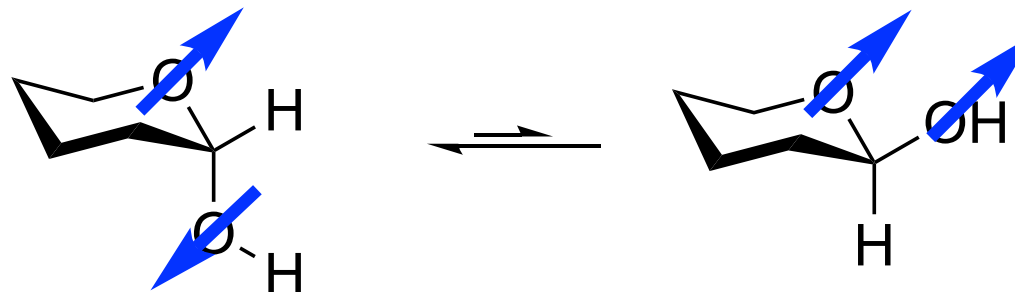
アノマー効果

立体電子効果による説明



糖の環内のヘテロ原子上の非共有電子対とアキシアル（環外の）C-X結合の σ^* 軌道との間の安定化相互作用が存在する。この場合、電子供与性の非共有電子対が σ^* 軌道とアンチペリプラナーとなった時、より安定となる。

双極子モーメントによる説明

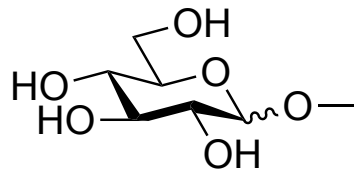


酸素原子のローンペアに起因する双極子モーメントを相殺するため。

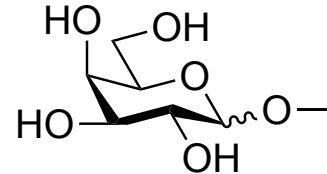
実はいまだ議論があり、決定的結論はない。

「アノマー効果」は糖構造に限定した効果ではなく、鎖状系化合物などにも観測される。

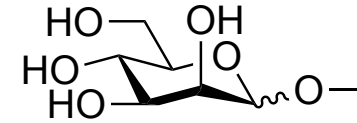
ヒトに存在する代表的なピラノース



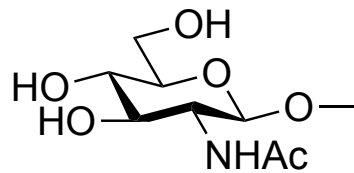
D-Glucose (Glu)
 α, β



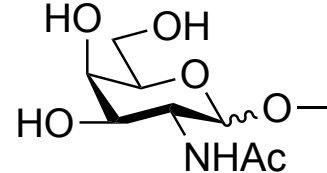
D-Galactose (Gal)
 α, β



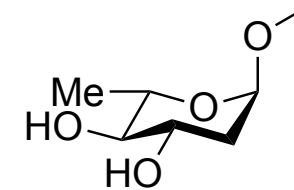
D-Mannose (Man)
 α, β



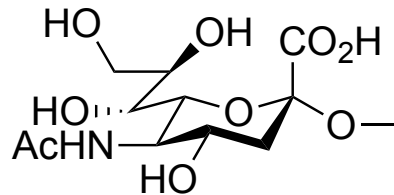
D-N-acetylglucosamine (Glu)
 β



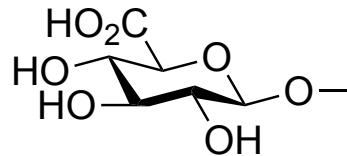
D-N-acetylgalactosamine (GalNAc)
 α, β



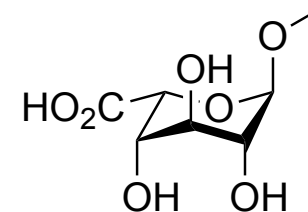
L-Fucose (Fuc)
 α



N-acetylneuramic acid (Sialic acid)
 α



D-Glucuronic acid (GlcA)
 β



L-Iduronic acid (IdoA)
 α

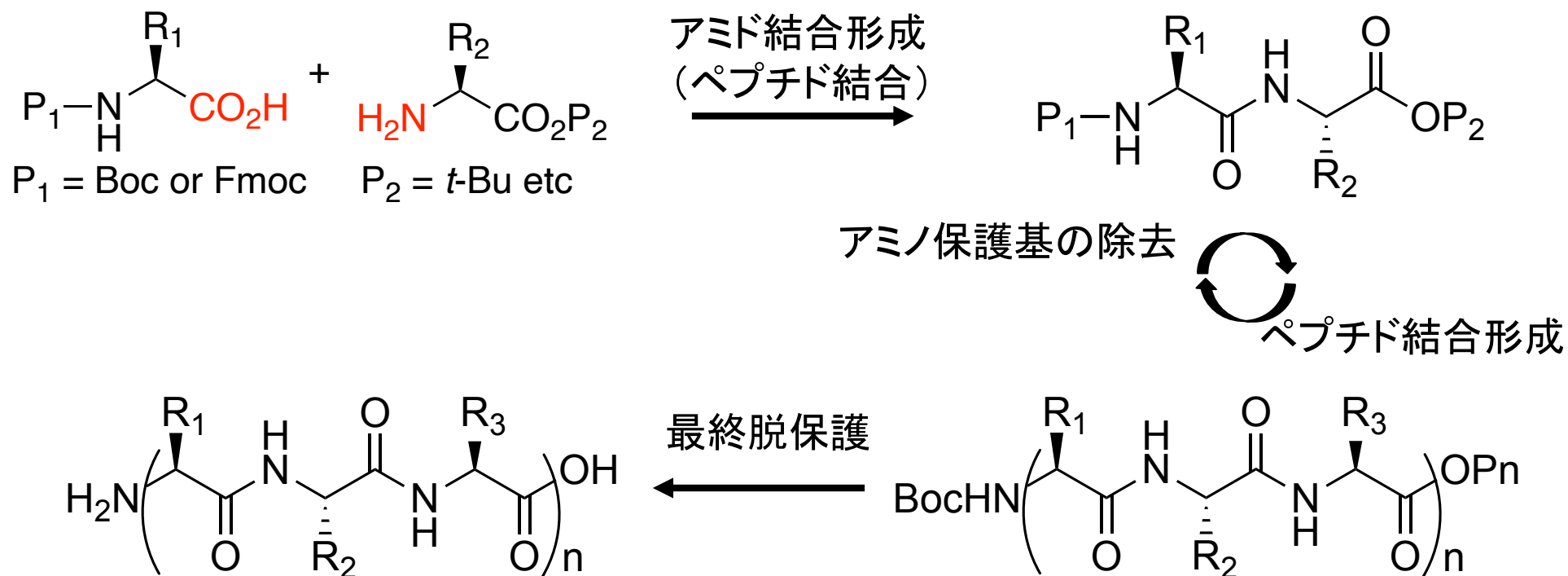
バクテリアにはヒトにはない多種多様な糖が存在する→ワクチンへの展開の可能性
他の哺乳類もヒトにはない糖構造を持つ→免疫原性への危惧
植物に含まれるヒト型ではない糖鎖構造→花粉症やアレルギーなど

糖鎖をどのように
つくるのか

糖鎖合成の煩雑さと難しさ

ペプチド合成と糖鎖合成の比較

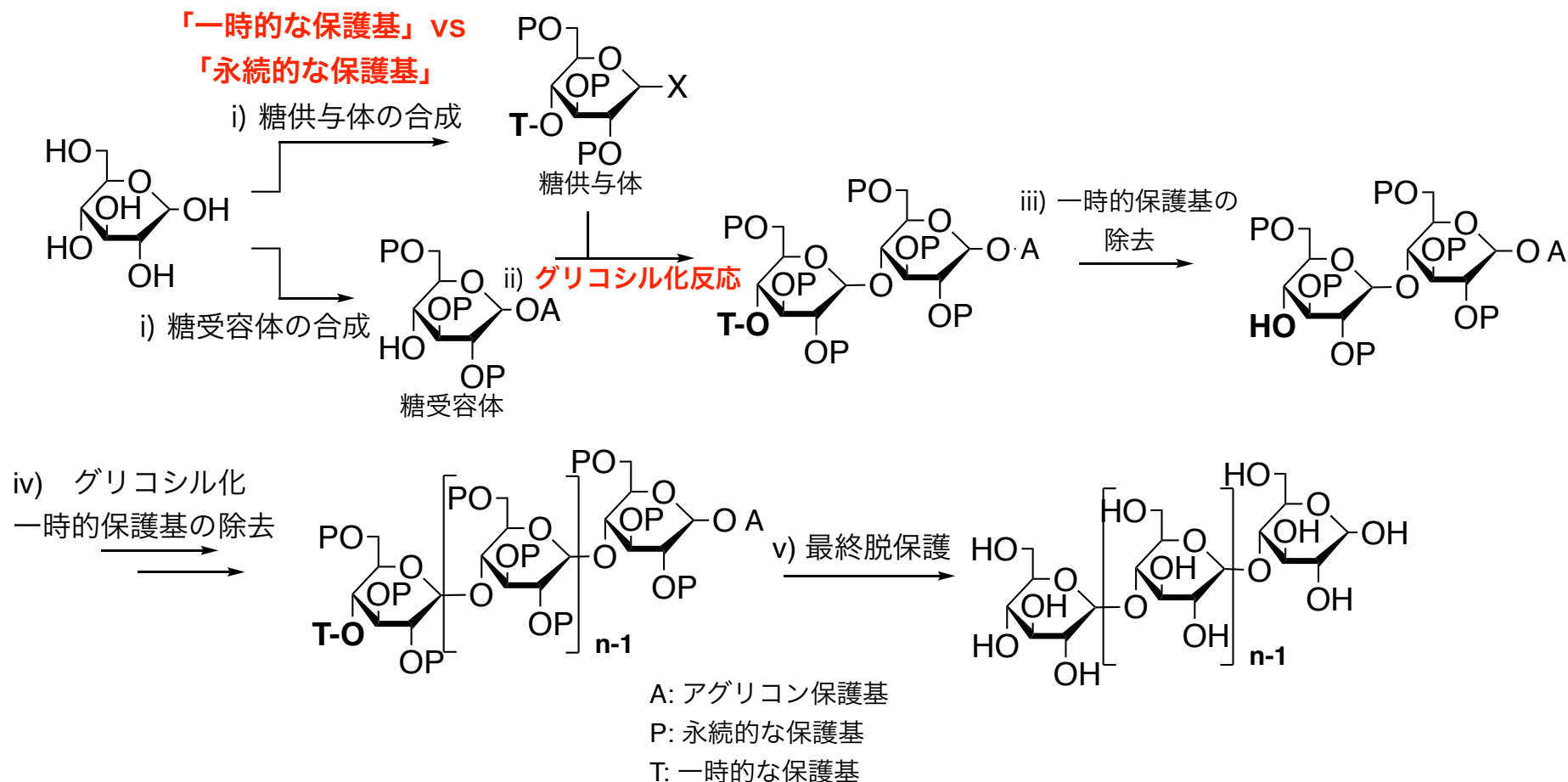
ペプチド合成



- アミド形成反応なので基本的には収率は高い。
- 不斉炭素はできない（ラセミ化の危険はある）。
- 側鎖の官能基は酸性条件で除去可能である保護基で保護する。

糖鎖をどのように
つくるのか

糖鎖合成の煩雑さと難しさ ペプチド合成と糖鎖合成の比較 糖鎖合成

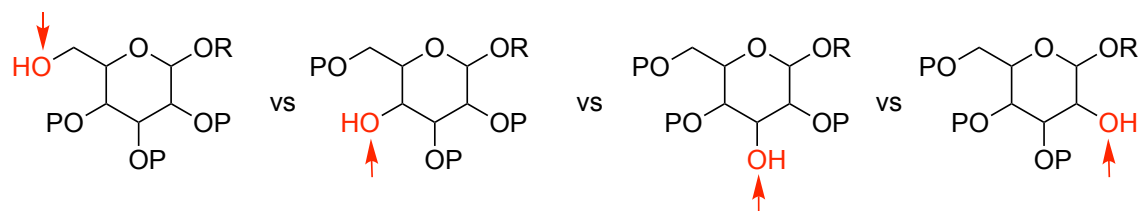


- ひとつのユニットに複数の同じような反応性を持つ水酸基があるので、区別する必要がある。
→保護基戦略
- グリコシル化反応の収率は一般的には高くない。
- アノマー位に不斉炭素が生じるので、立体選択性を考慮する必要がある。
- 工程数が長い。

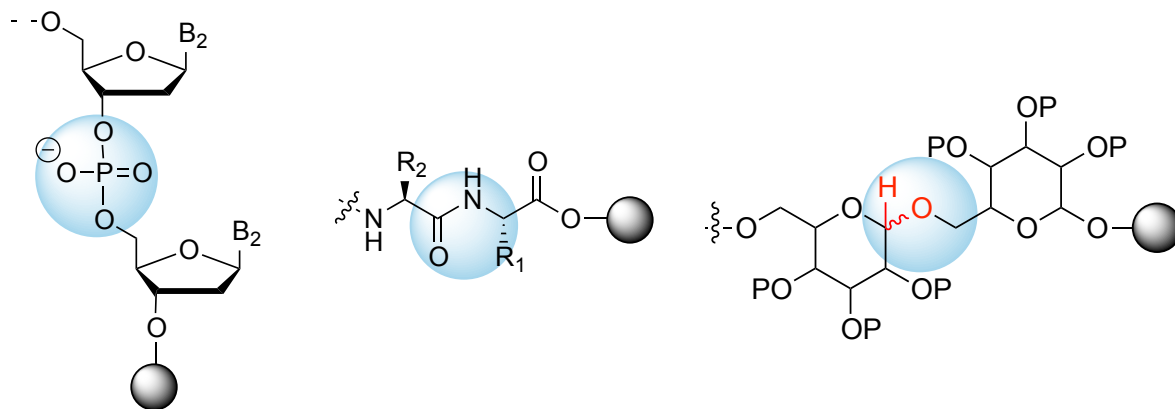
糖鎖をどのように
つくるのか

糖鎖合成の難しさ

1. グリコシル化反応の種類に乏しかった（1次元）。
2. 複数ある水酸基を区別して反応点（水酸基）をつくらなくてはならない（2次元）。
Trimer を生体内にある9個の糖（Glc, Gal, Man, Xyl, GluNAc, GalNAc, Fuc, GluA, Sialic acid）から合成すると119,736通り、20アミノ酸では8000、4核酸では64



3. ユニット同士の連結反応において、他の生体内高分子合成にはない立体制御（アノマー位の α/β ）が必要（3次元）。



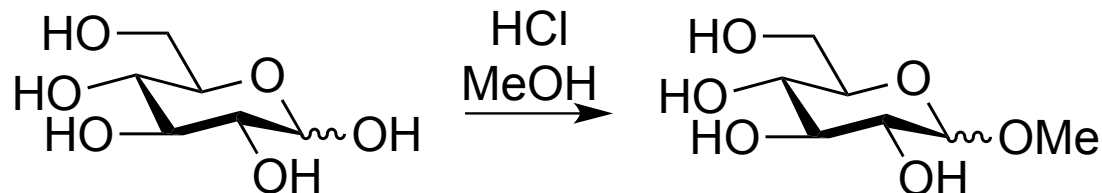
最初のグリコシル化反応

Hermann Emil Fischer

1852 Oct. 9 ~ 1919 July 15



@ベルリン 2015



2400

Mittheilungen.

464. Emil Fischer: Ueber die Glucoside der Alkohole ¹⁾.

[Aus dem I. Berliner Universitäts-Laboratorium.]

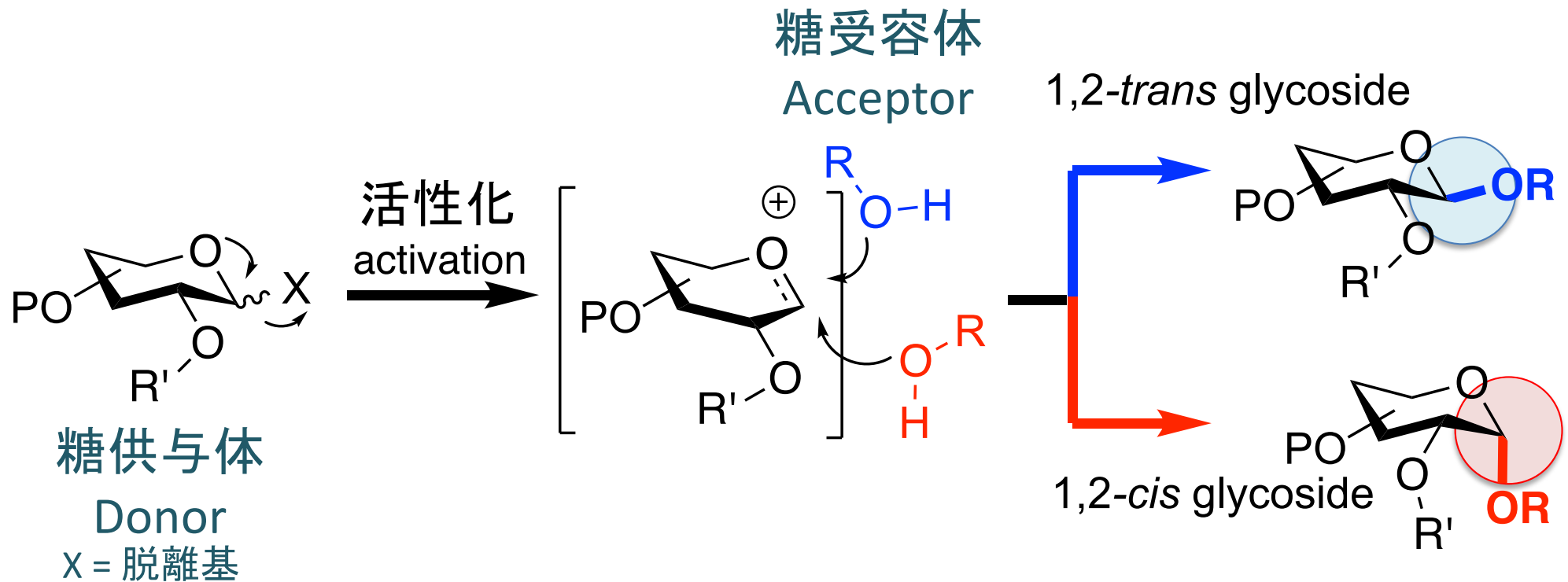
(Eingegangen am 9. October; vorgetragen in der Sitzung vom Verf.)

Für die künstliche Bereitung von Glucosiden ist zur Zeit nur die von A. Michael ²⁾ aufgefundene Methode bekannt. Dieselbe beruht auf der Wechselwirkung zwischen der sogenannten Acetochlorhydropse und den Alkalisalzen der Phenole. Sie ist nur für die letzteren anwendbar und wurde offenbar wegen des complexen Verlaufes der Reaction und der dadurch bedingten schlechten Ausbeute bisher nur in wenigen Fällen mit Erfolg benutzt. Ich habe nun in der Salzsäure ein Mittel gefunden, die Zuckerarten mit den Alkoholen direct zu glucosidartigen Producten zu vereinigen. Leitet man in eine Auflösung von Traubenzucker in Methylalkohol unter Abkühlung gasförmige Salzsäure bis zur Sättigung ein, so verliert das Gemisch nach kurzer Zeit die Fähigkeit, Fehling'sche Lösung zu reduciren und

Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1853**, 26, 2400.

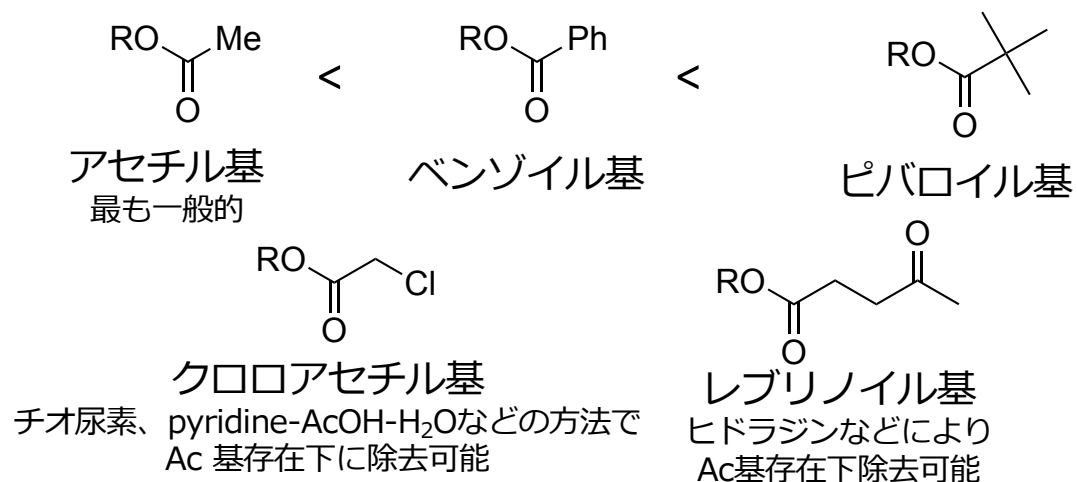
糖鎖合成の鍵 グリコシル化反応

収率と選択性の向上

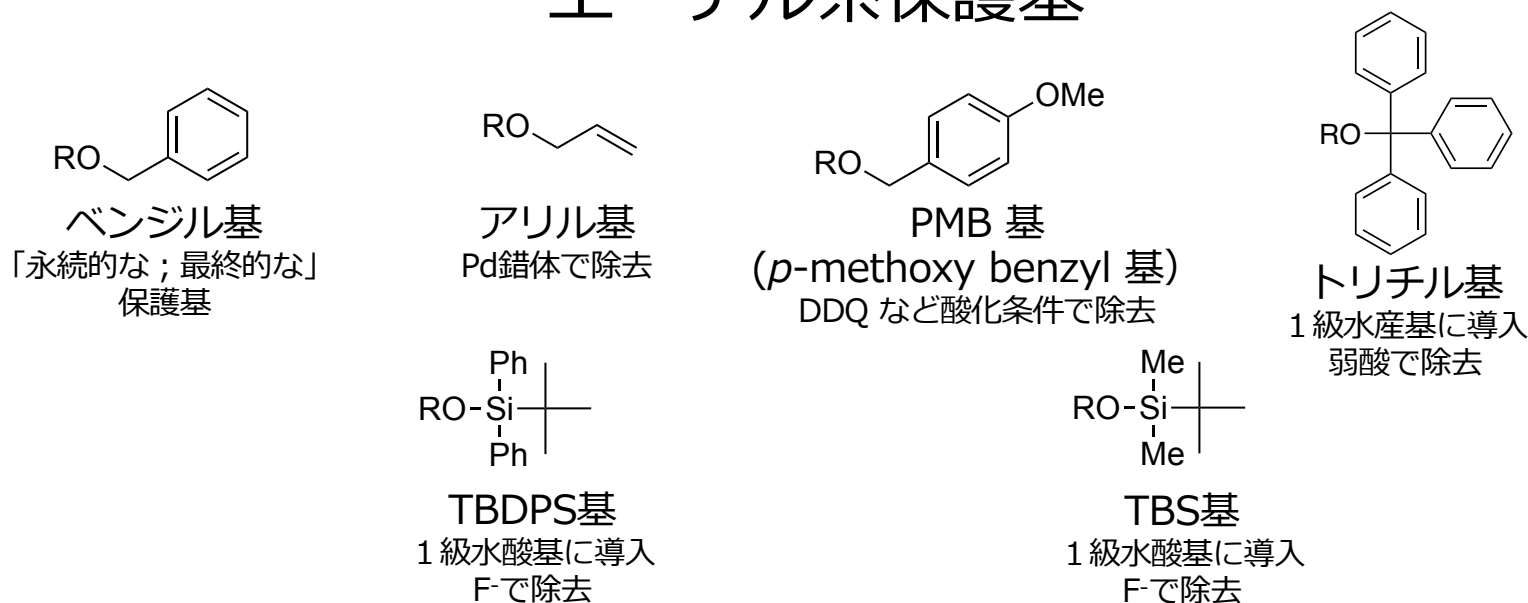


糖鎖合成に汎用される水酸基保護基

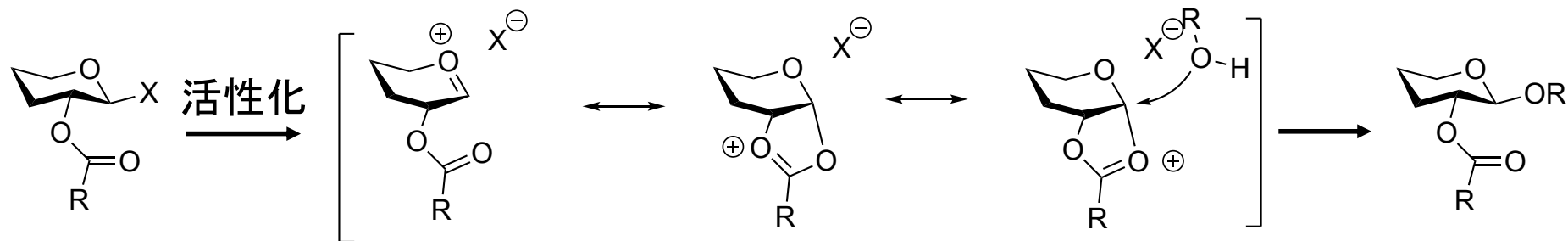
アシル系保護基



エーテル系保護基



1,2-*trans* グリコシド結合の形成



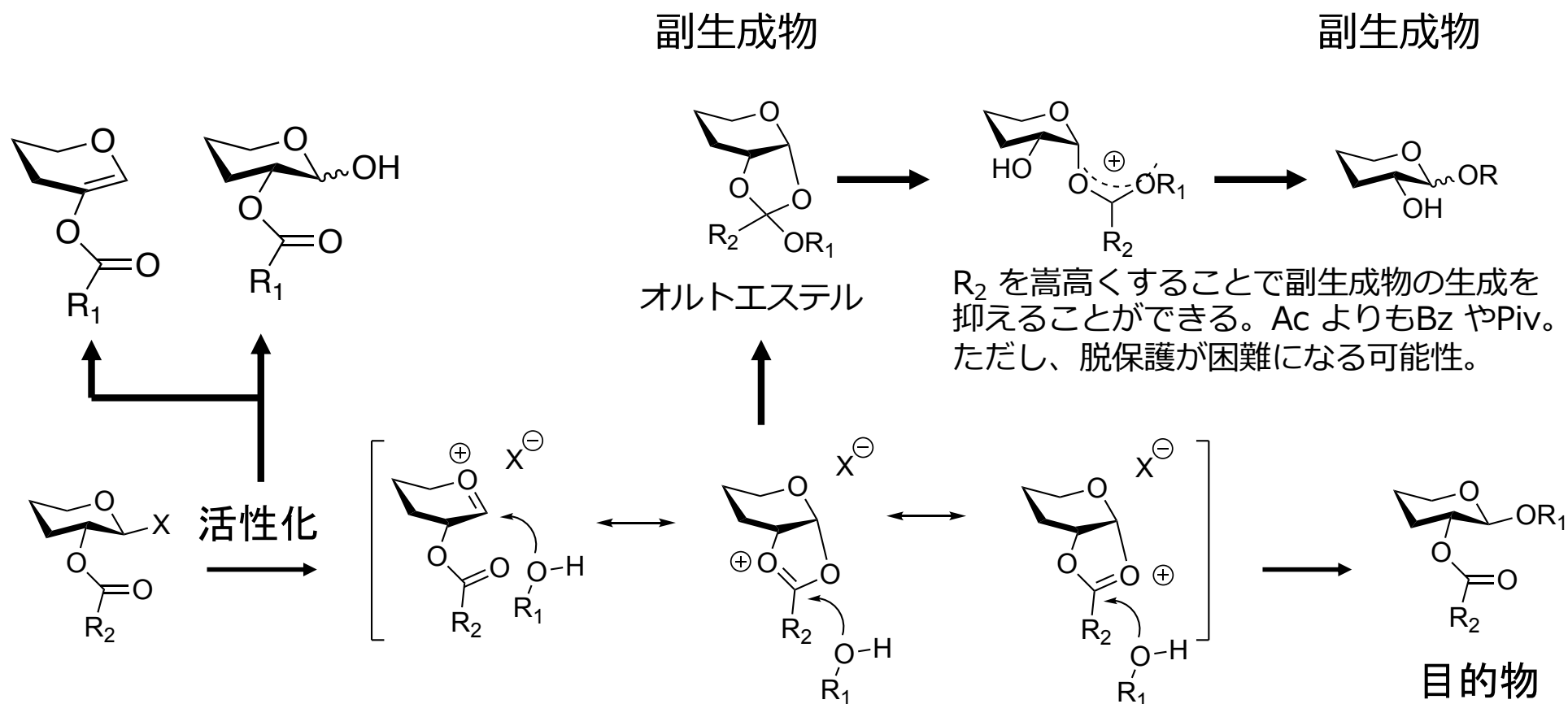
2 位保護基に**アシル系保護基**を用いる。

1. 脱離基X が離れて生じたオキサ（オキシ）カルベニウムイオンにアシル系保護基のカルボニル基が**隣接基関与**をおこす。
2. 5 員環の反対側から立体障害を避ける形で糖受容体が反応する。



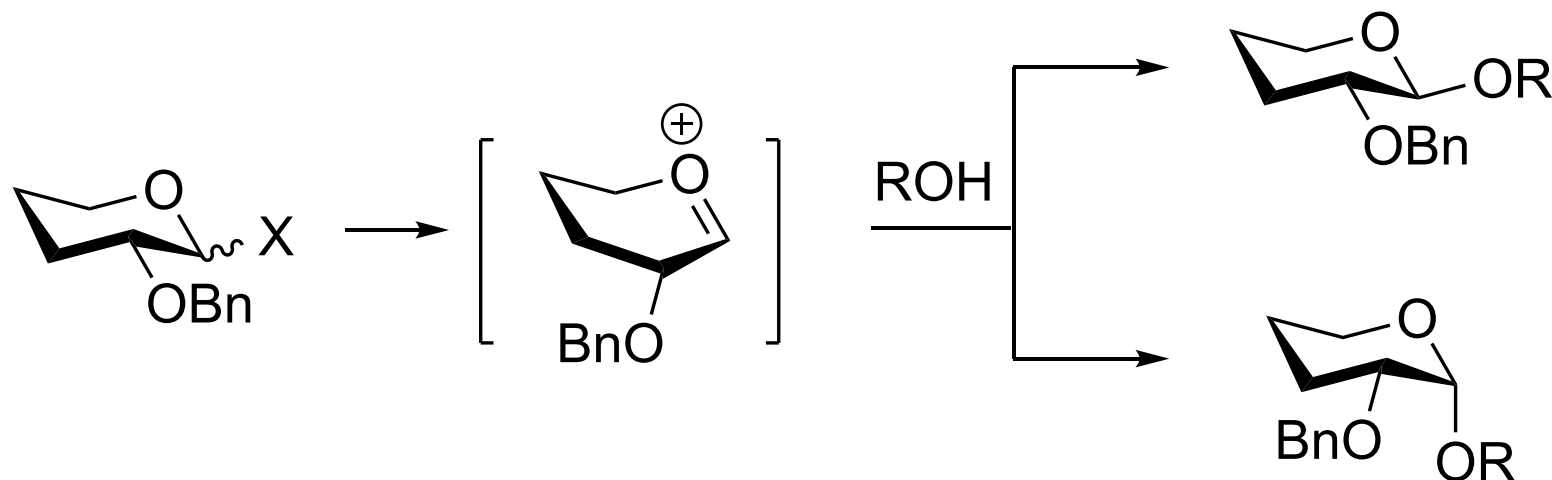
2 位水酸基と糖受容体の立体関係はピラノシド環に対して***trans***になる。

1,2-*trans* グリコシド結合の形成 副生成物



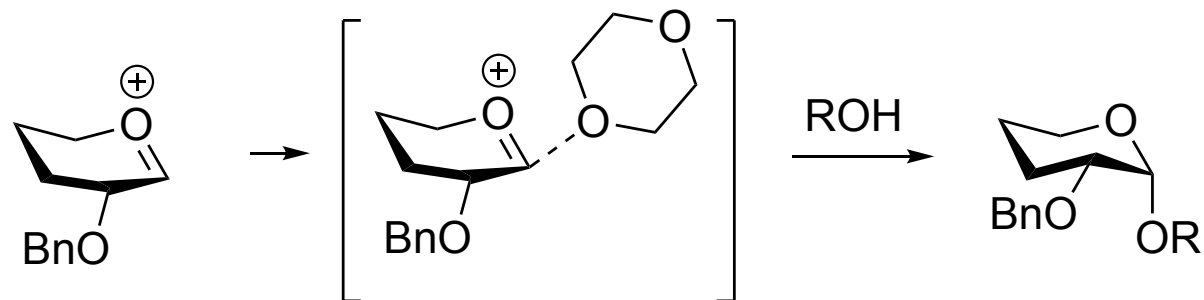
1,2-*cis* グリコシド結合の形成

- 高い選択性で1,2-*cis* グリコシル化反応を行うことは難しい。
- 解決策はないといってもよい。
- 2位の保護基は**エーテル系保護基**を用いる。



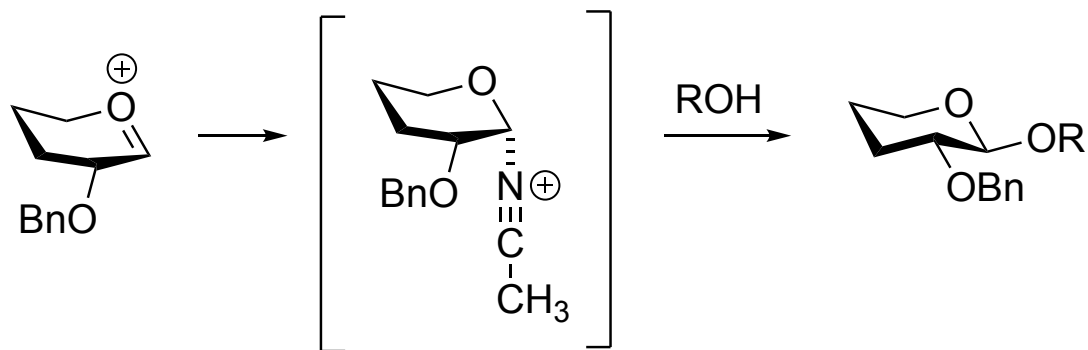
溶媒効果

エーテル、ジオキサンのようなエーテル系溶媒



1,2-*cis* 体が優先的に生じる。

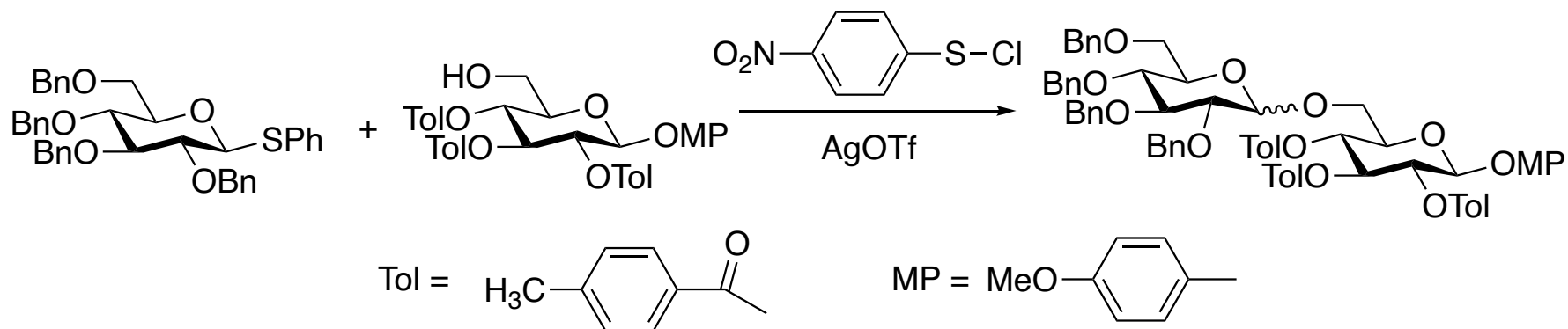
ニトリル系溶媒



1,2-*trans* 体が優先的に生じる。

一般的には溶媒がカルボカチオンに配位するためと説明される。

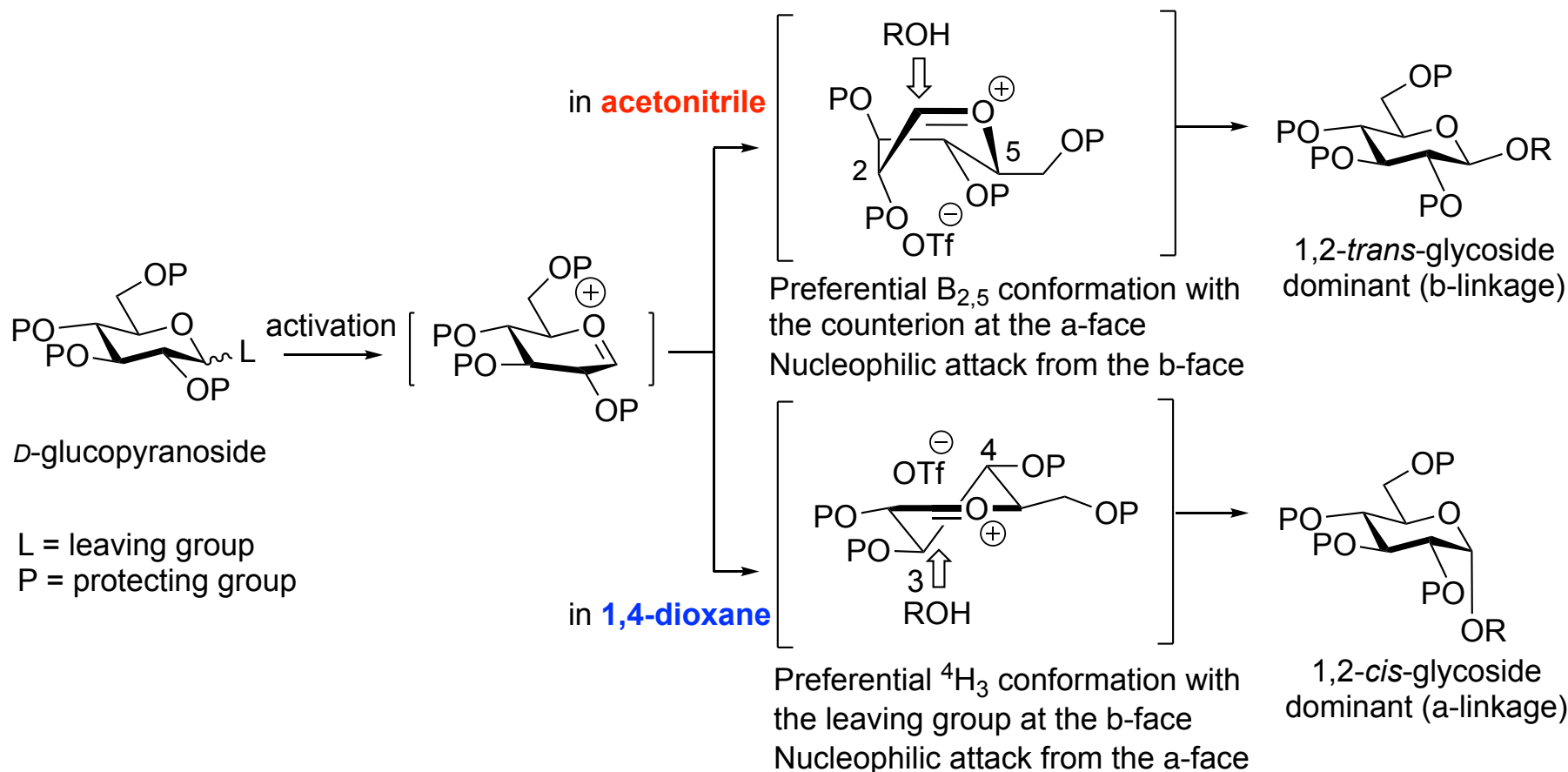
溶媒効果の実際



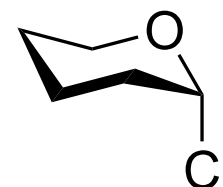
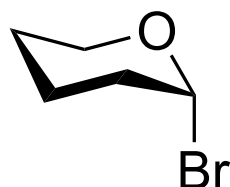
Solvent	1,2- <i>cis</i>	1,2- <i>trans</i>
Et ₂ O	50	50
CH ₃ CN	18	82
toluene-dioxane	53	47
toluene	24	76
dioxane-CH ₃ CN	24	76
CH ₂ Cl ₂	44	56

グリコシル化反応

溶媒がカチオンに（選択性に都合良く？）配位するのだろうか？
計算化学からのアプローチ：コンフォメーションが溶媒中でかわる。

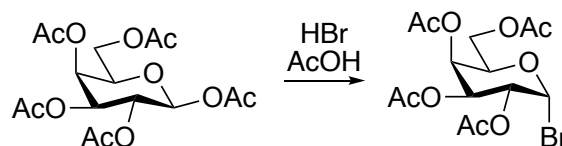


典型的糖供与体 ハロゲン化糖 Konig-Knorr 法(最も古典的)

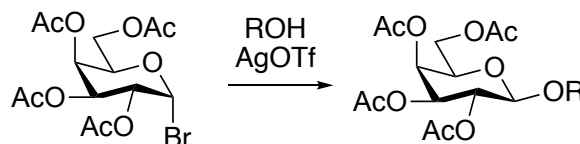


- 臭化糖、塩化糖を糖供与体とする。
- 水銀塩(HgBr_2 , $\text{Hg}(\text{CN})_2$)や銀塩(Ag_2O)などのソフトなLewis酸で活性化する。
- 糖供与体が不安定である。
- 臭化糖、塩化糖を合成する条件(HBr in AcOH 、 AcCl など) が過酷であることが多い。
(それらの条件下では不安定な保護基が多い)

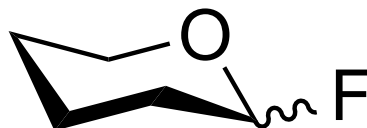
合成法



反応



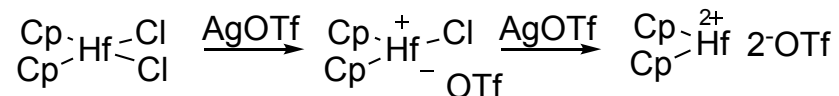
典型的糖供与体 フッ化糖



- C-F 結合の結合エネルギーが高いため、ブロモ糖と比較すると安定で反応性が低い。
- ハードなルイス酸で活性化できる。
- ヘミアセタールからDAST ((Diethylamino)sulfur trifluoride) などのフッ素化剤により合成できる。
- $\text{SnCl}_2\text{-AgClO}_4$ (ClO_4^- は爆発性を持つのでAgOTfの代替が望ましい:向山法)
- $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2\text{-AgOTf}$ (鈴木法)

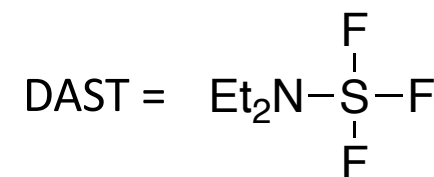
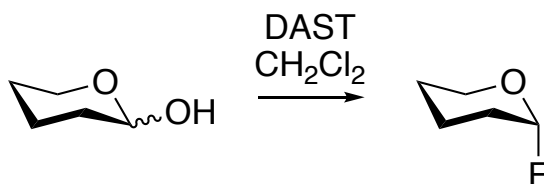
向山法よりも活性が高い。ただし、ルイス酸性を中和するためにコリジンなどの有機塩基を入れると活性が著しく落ちる。

- Hf(OTf)_4 (眞鍋法)



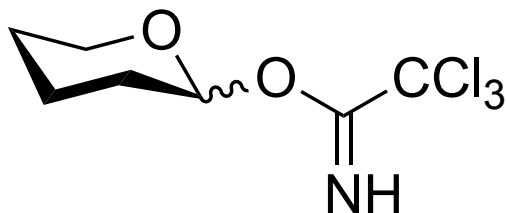
向山法や鈴木法では試薬を*in situ* で試薬を活性化する必要があるが、市販の試薬をそのまま使用できる。活性は鈴木法とほぼ同等。

合成法

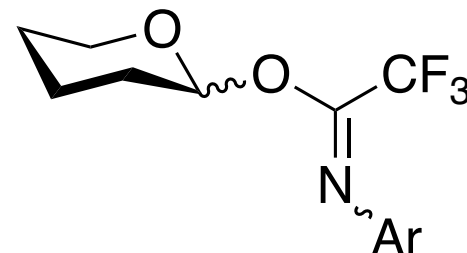


典型的糖供与体

トリクロロアセトイミデート
(Schmidt 法) 最も一般的

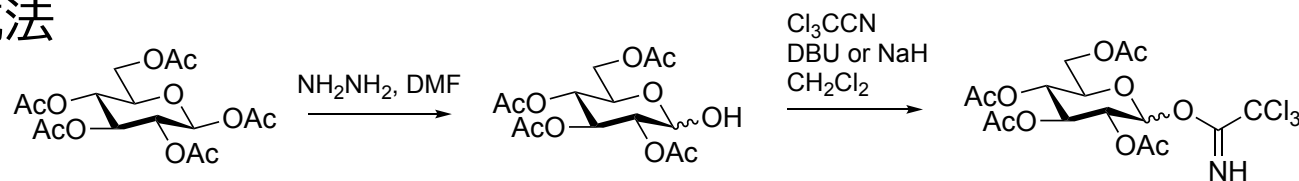


フェニルトリフルオロアセトイミデート

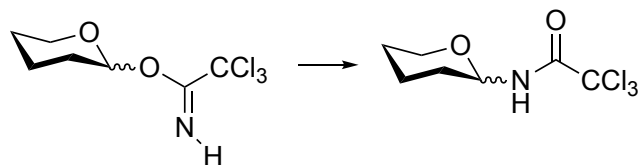


- $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ や TMSOTf (それぞれ触媒量) で活性化可能。
- ヘミアセタールからトリクロロアセトニトリルと塩基により合成。
- 現時点での第一選択。

合成法



トリクロロアセトイミデートからはアミド体の副生成物が生じるが、
フェニルトリフルオロアセトイミデートからは生じない。



典型的糖供与体

チオグリコシド



- 保護基の変換に安定。

フッ化糖、イミデートはヘミアセタールを経由して合成するが、チオグリコシドは、チオグリコシドにしてから保護基の変換が可能。

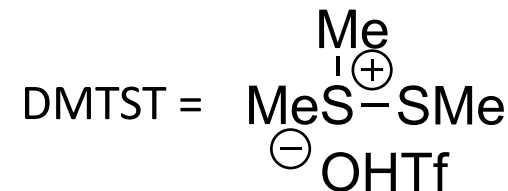
- 親硫黄試薬で活性化。

MeOTf, **NIS-TMSOTf**, DMTST (Dimethyl(methylthio)sulfonium trifluoromethanesulfonate), **PhSCl-AgOTf** (活性種はPhSOTf)

MeOTf などは室温以上の温度が必要であり、活性化に限界があった。

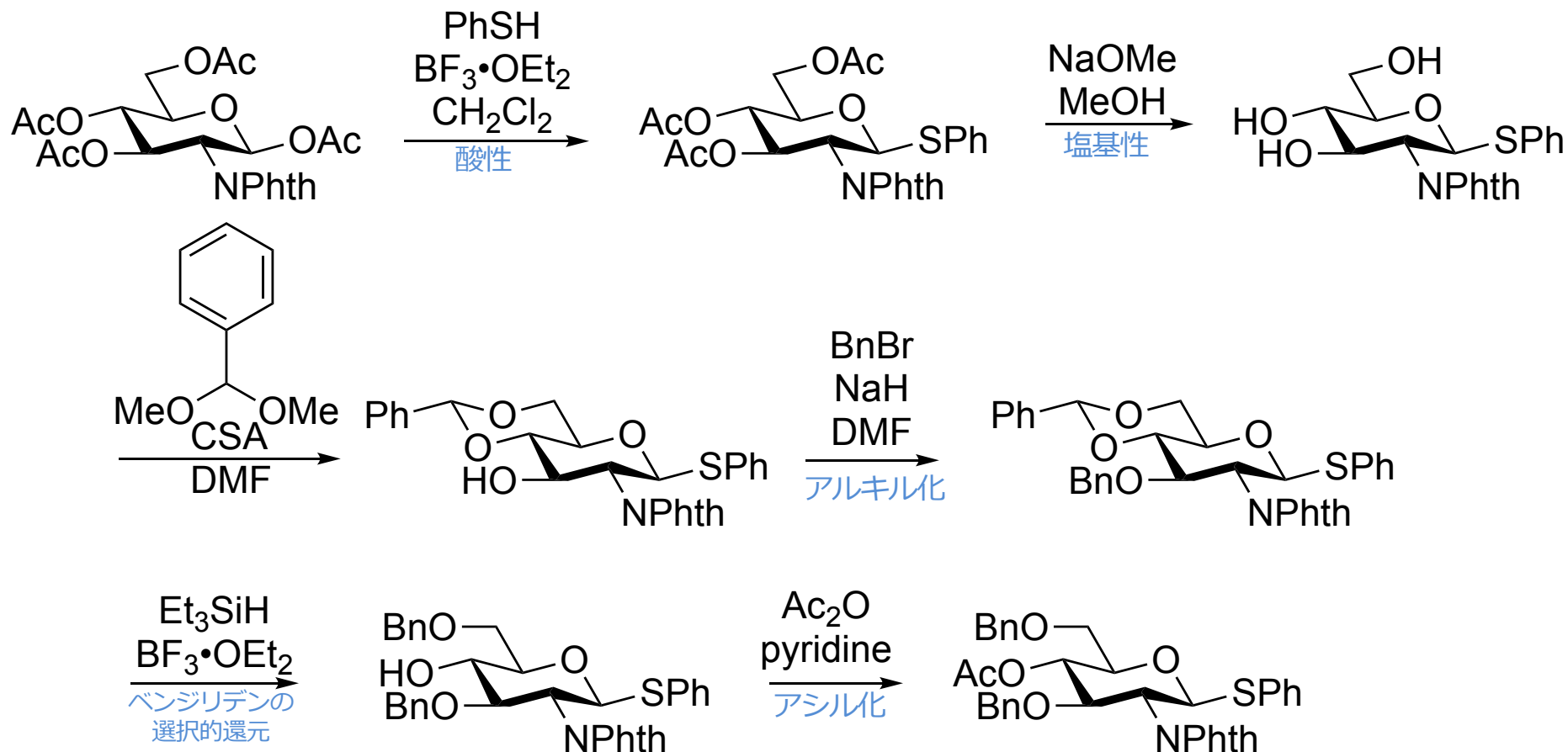
PhSCl-AgOTfでは-78度でも活性化可能である。

- ルイス酸では活性化されない。



注意：PhSClは長期保存には適しない。かつ、アレルギーを引き起こすことが知られている。

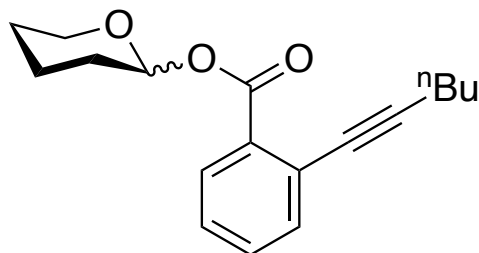
チオグリコシドのヒドロキシ基保護基変換



チオグリコシドは安定なので、様々な保護基変換が可能である。
保護基変換の後、すぐにグリコシル化反応に供することができる。

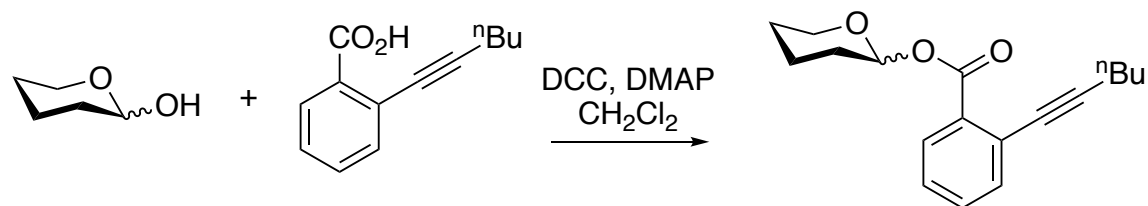
最近開発された糖供与体

アルキン

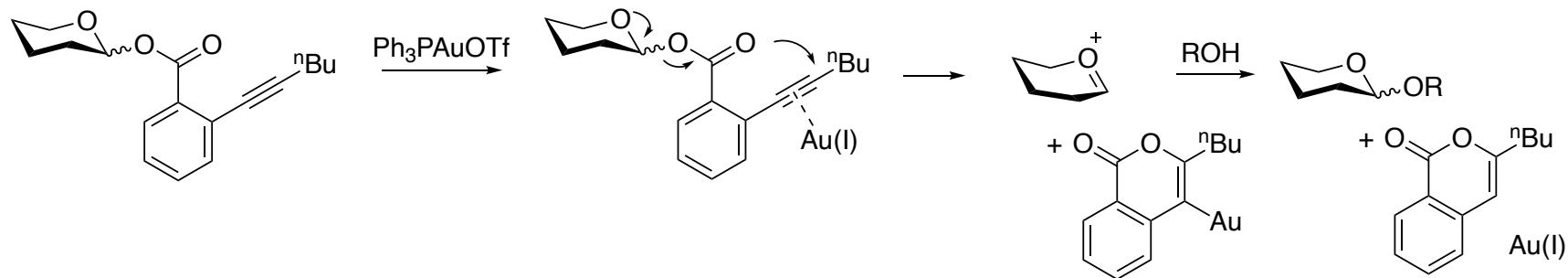


アルキンのAu(I)触媒による活性化が駆動力
現在、適用範囲が広がっている糖供与体

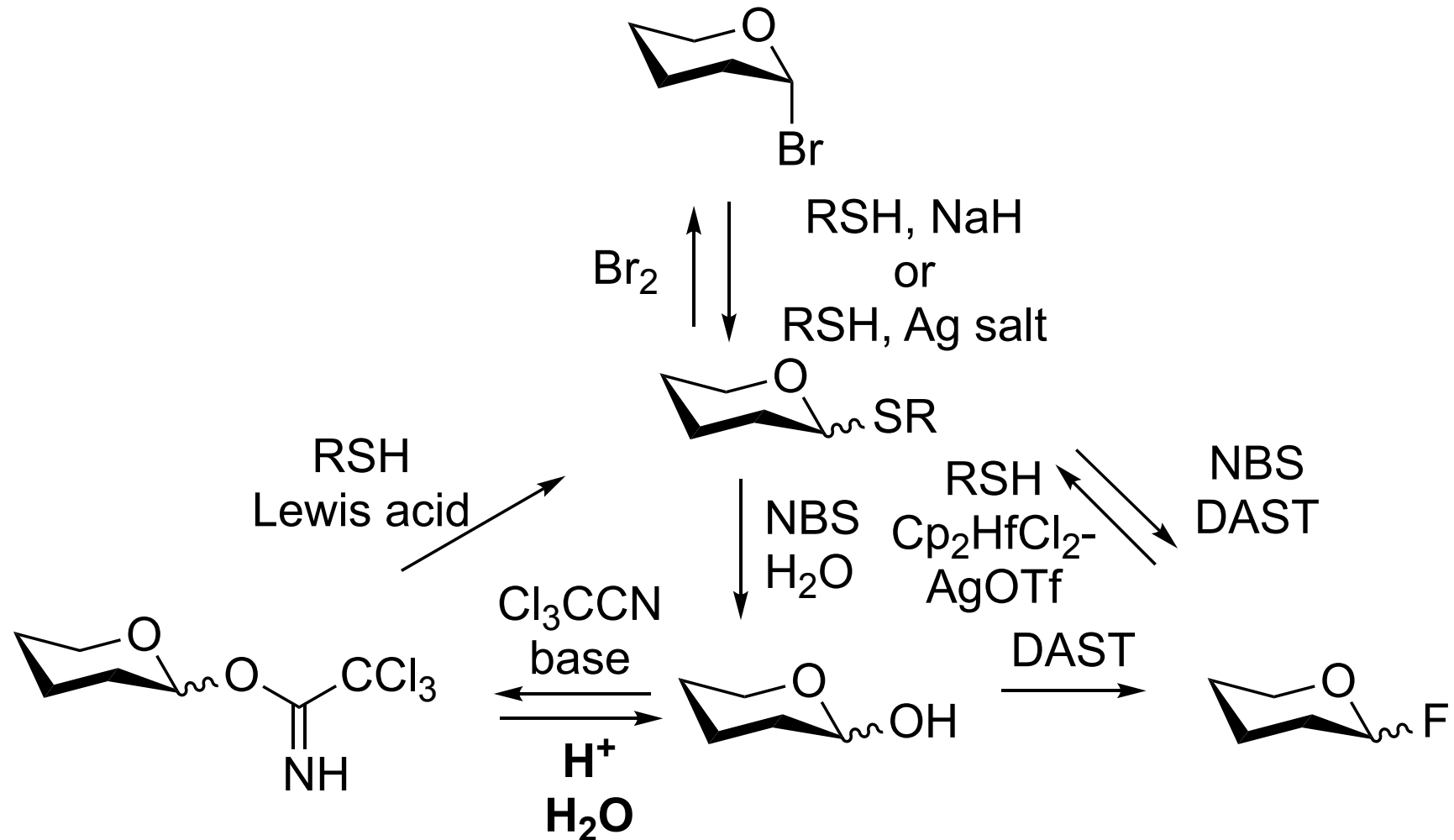
合成法



反応機構

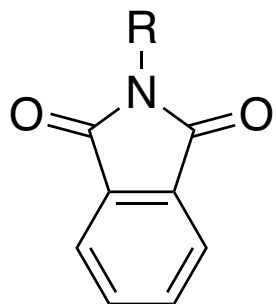


糖供与体は相互変換できる

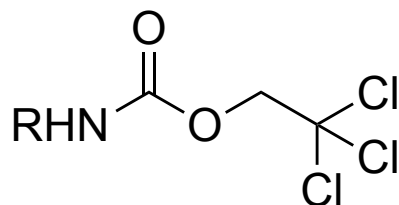


2 位がアミノ基の 1,2-*trans* グリコシド結合の形成

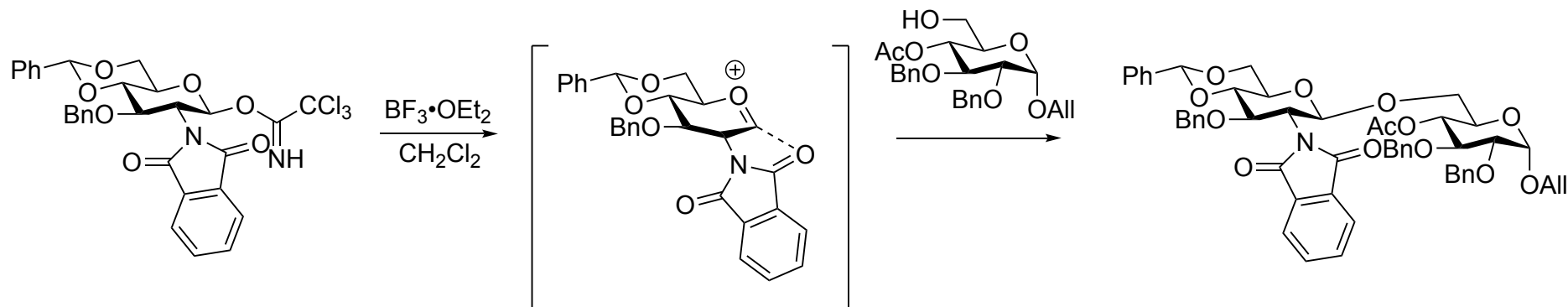
隣接基関与が期待できる保護基



Phthalimide (Phth)
フタルイミド基
ヒドラジンで除去

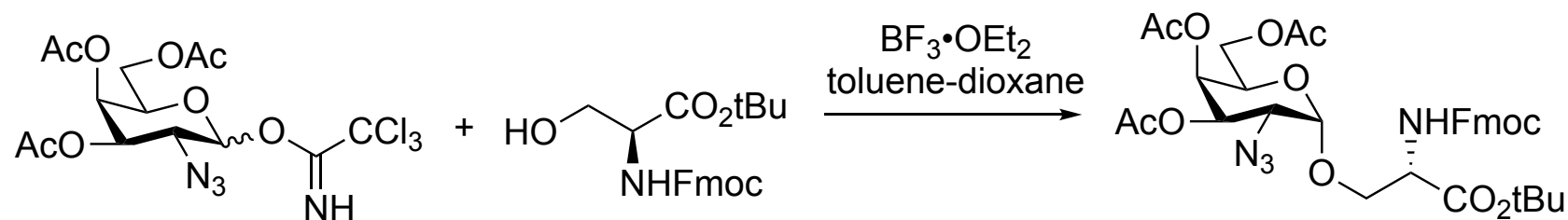
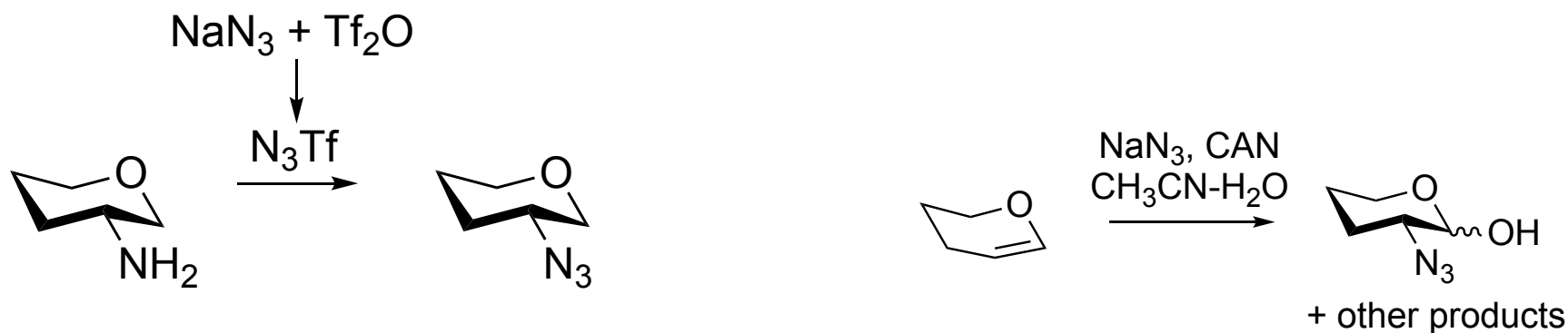


Trichloroethyl carbamate (Troc)
トリクロロエチルカーバメート基
Zn-AcOH など還元的に除去

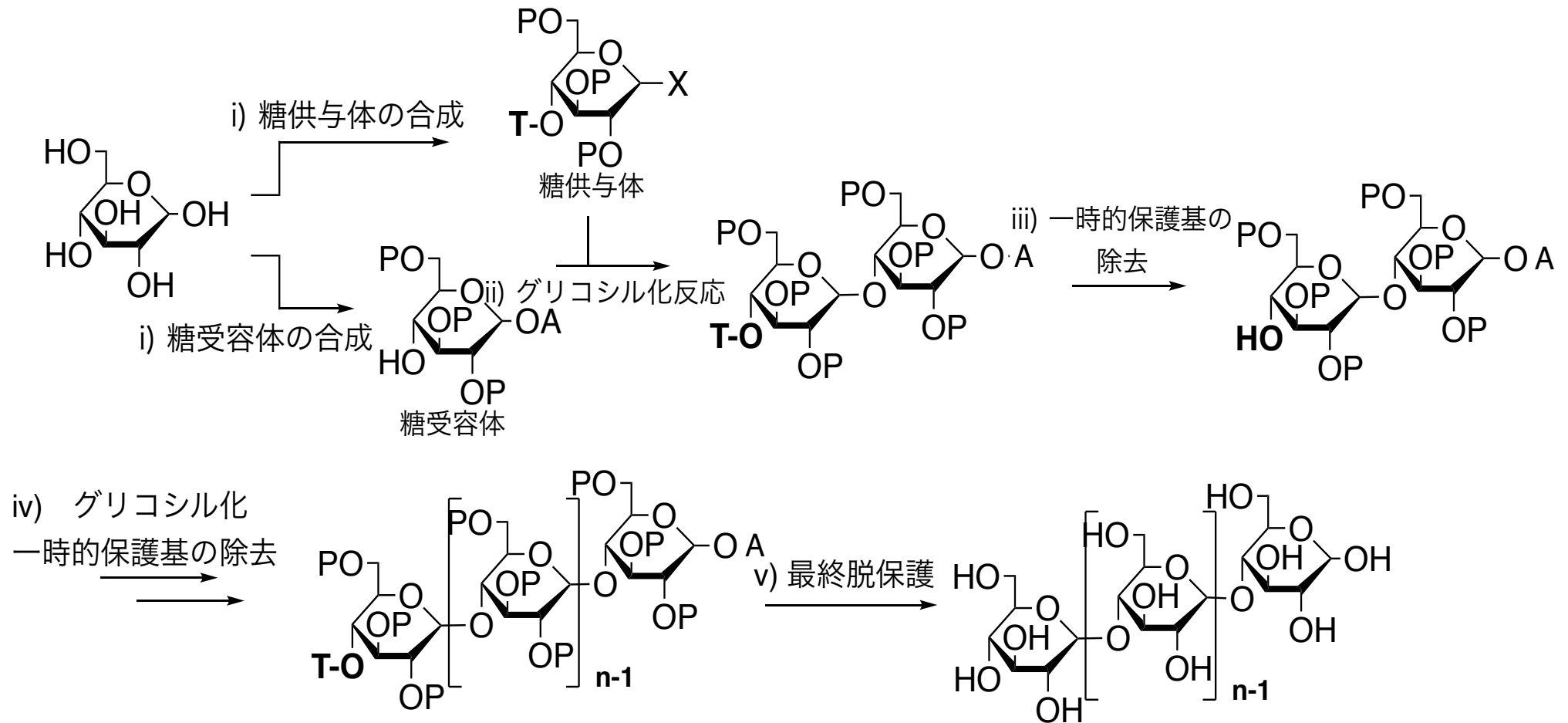


2 位がアミノ基の 1,2-*cis* グリコシド結合の形成

隣接基をおこさないアジド基をアミノ基の保護基として用いる
アジド基は還元（ $\text{PPh}_3\text{-H}_2\text{O}$, 接触水素添加など）でアミノ基になる



実際の糖鎖合成



A: アグリコン保護基

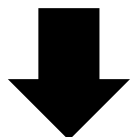
P: 永続的な保護基

T: 一時的な保護基

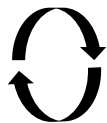
実際の糖鎖合成

タンパク質N-結合型糖鎖の部分構造を一例として

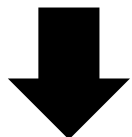
糖供与体、受容体の合成
保護基の変換



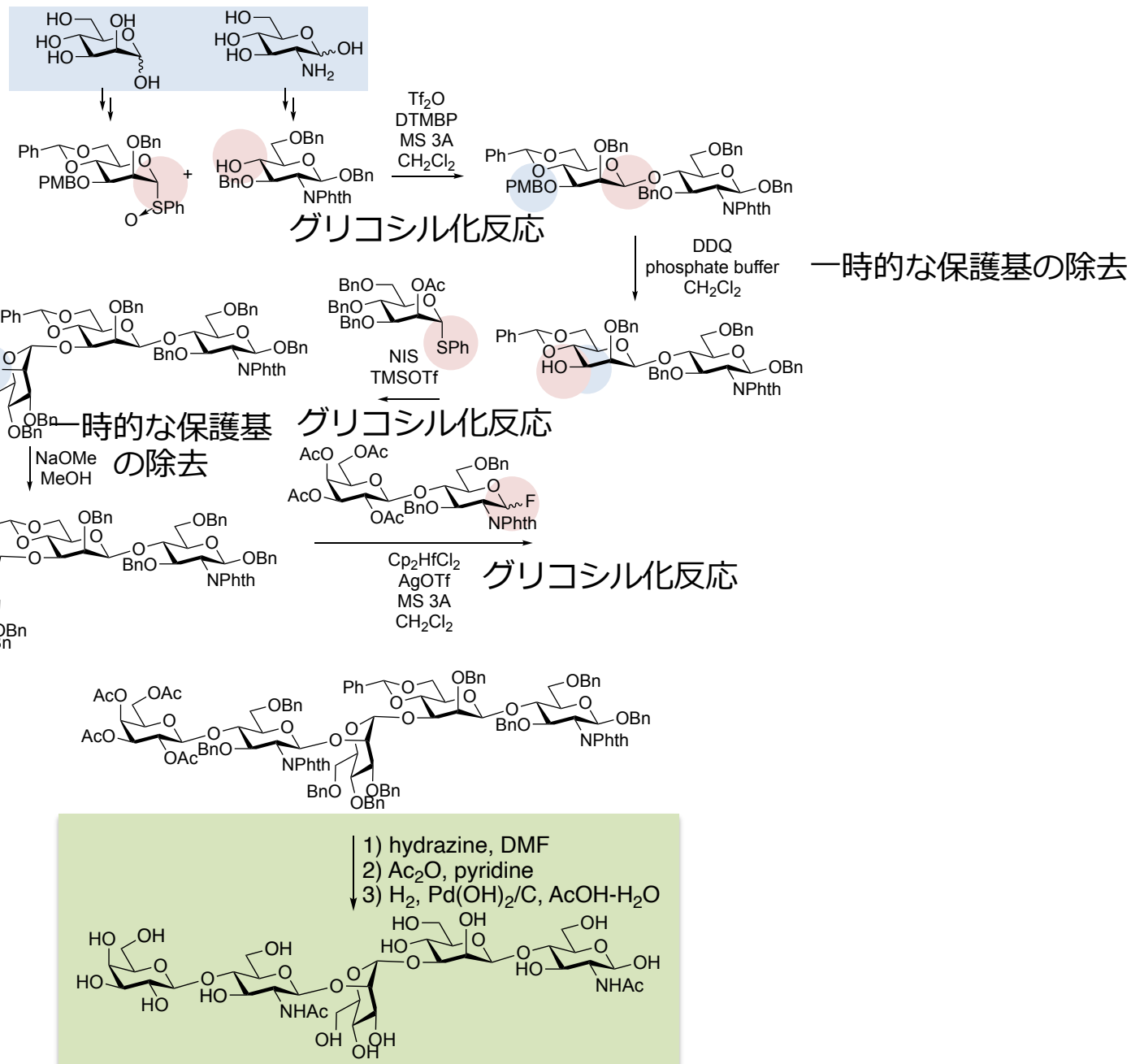
グリコシル化反応



一時的な保護基の除去



最終脱保護



糖ペプチド・糖タンパク質の合成

	伸長反応	最終脱保護
ペプチド合成	ほぼ中性	Fmoc 法でも側鎖官能基はBnエーテルなどで保護する。 したがって最終脱保護には強い酸性 (TFA など) が必要。 (塩基性は好ましくない)
糖鎖合成	ルイス酸性	中性、あるいは塩基性(酸性では壊れる)

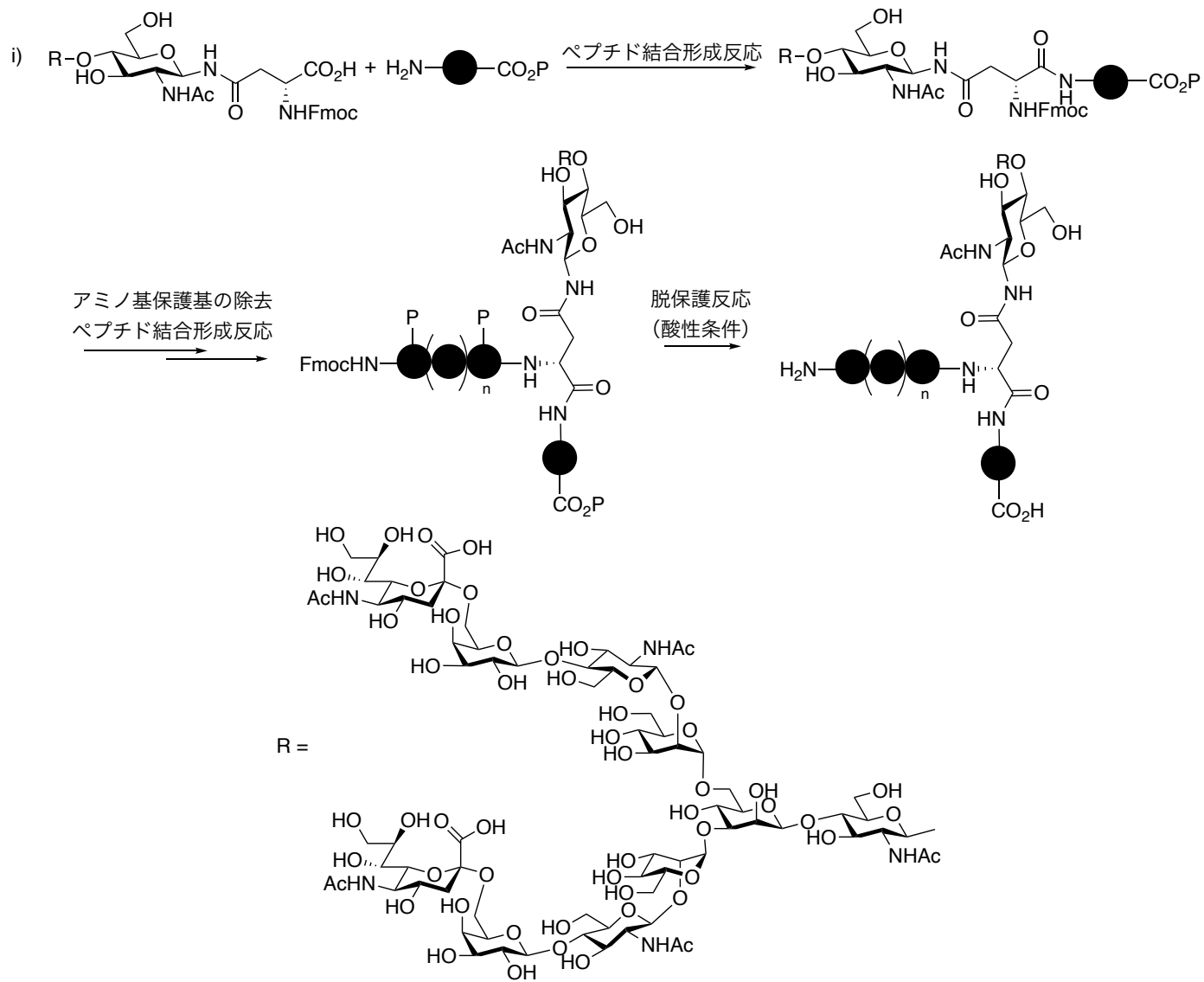


- ペプチドの最終脱保護法で用いる酸性条件では、糖鎖部分がもたない。
- 糖鎖合成で使用するBn除去はペプチドだとアミド基がPd に配位するなど問題がある。
- ペプチド固相合成で合成できるペプチド鎖は50mer が限度。
- ペプチド/糖ペプチドの溶解性に難あり。

十分に解決されたとはいえない。

糖鎖合成の実際

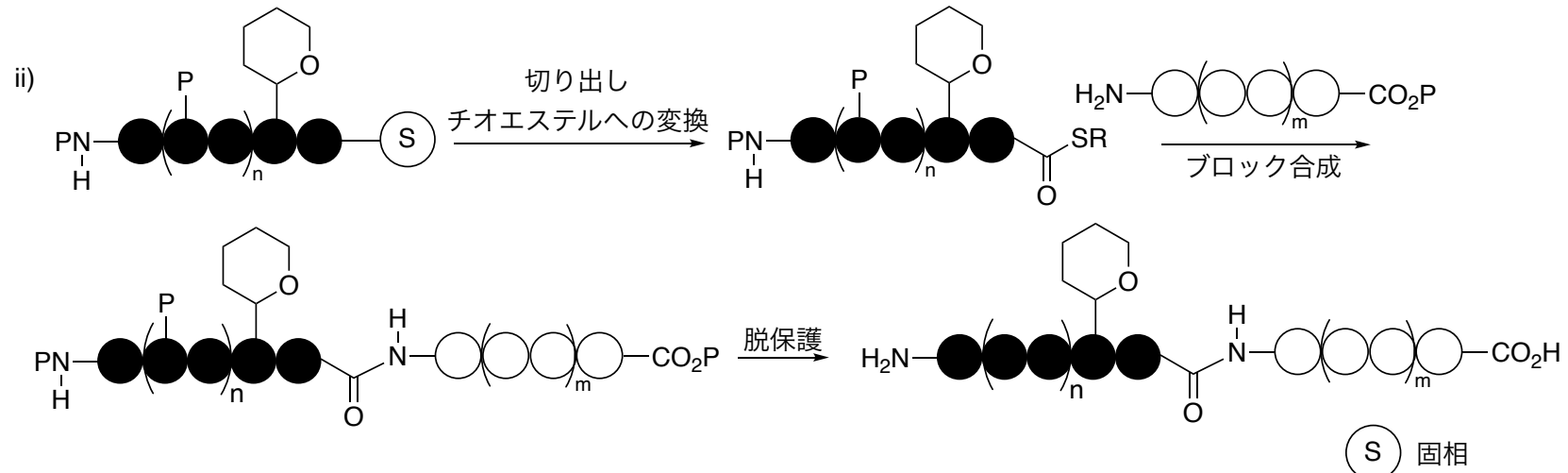
i) 糖アミノ酸ユニットを特殊なアミノ酸として順次ペプチド伸長を行う手法



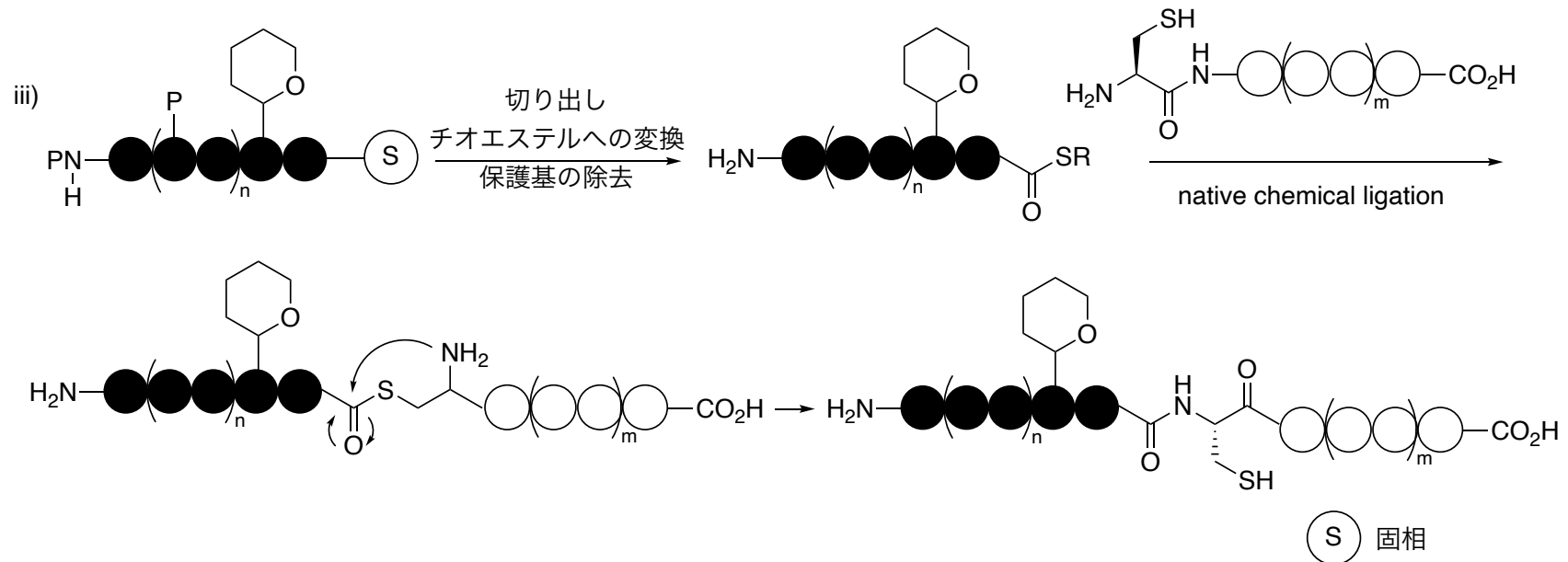
ペプチド固相合成では、50-mer くらいの長さが限界

糖鎖合成の実際

ii) 糖アミノ酸ユニットを特殊なアミノ酸として短いペプチドをユニットとして長い糖ペプチドとする手法：ブロック合成

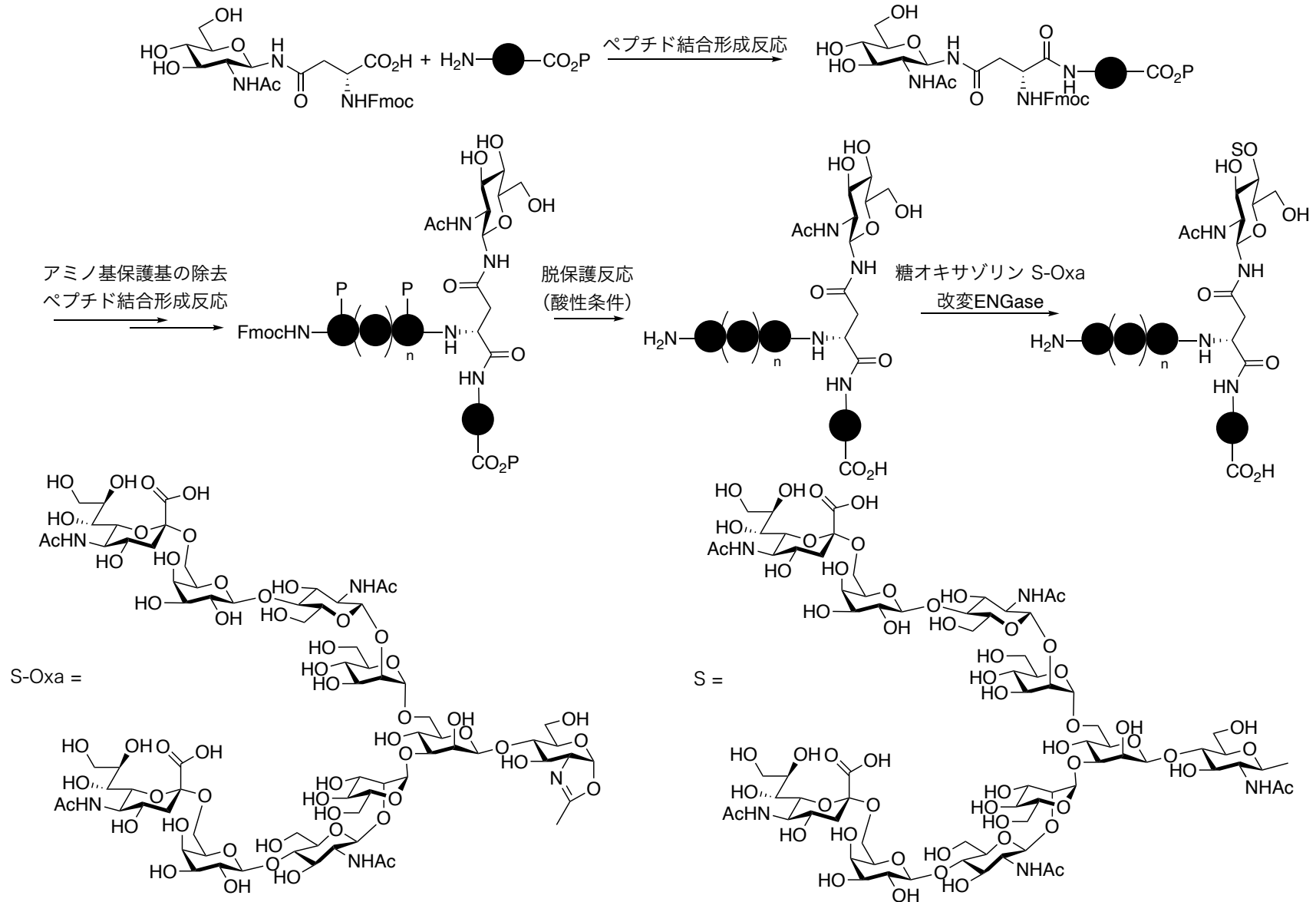


iii) 糖アミノ酸ユニットを特殊なアミノ酸として短いペプチドをユニットとして長い糖ペプチドとする手法：Native Chemical Ligation



糖鎖合成の実際

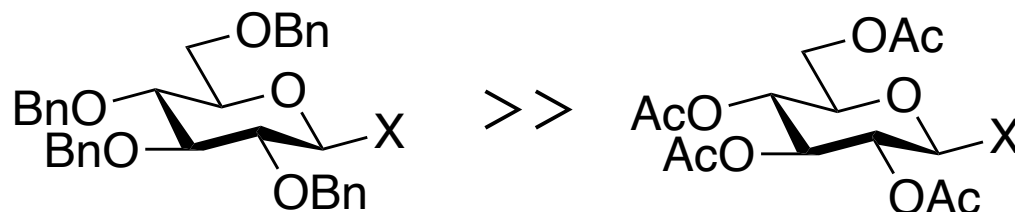
iv) 化学—酵素合成：糖オキサゾリンとENGase 変異体を用いる。
酸性条件でペプチド保護基を除去した後に糖鎖を導入。



糖鎖合成を効率化するために

armed-disarmed概念

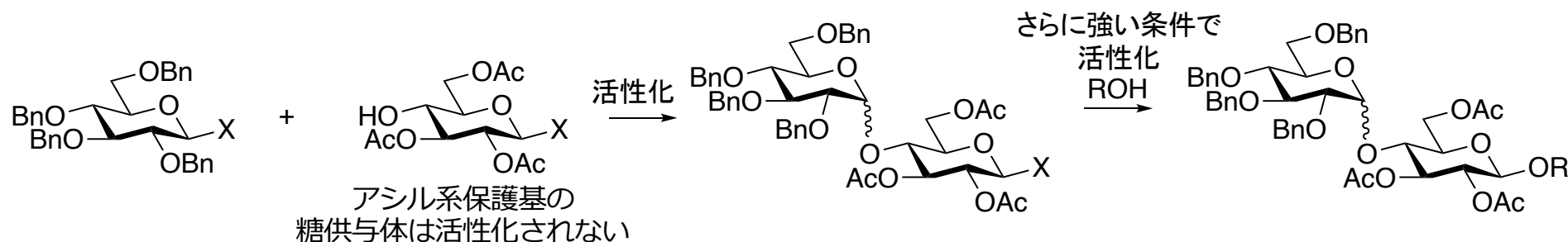
糖供与体の反応性は保護基によって大きく変化する。



10,000倍反応性が高い。

エーテル系保護基とアシル系保護基の電子求引性が異なるため

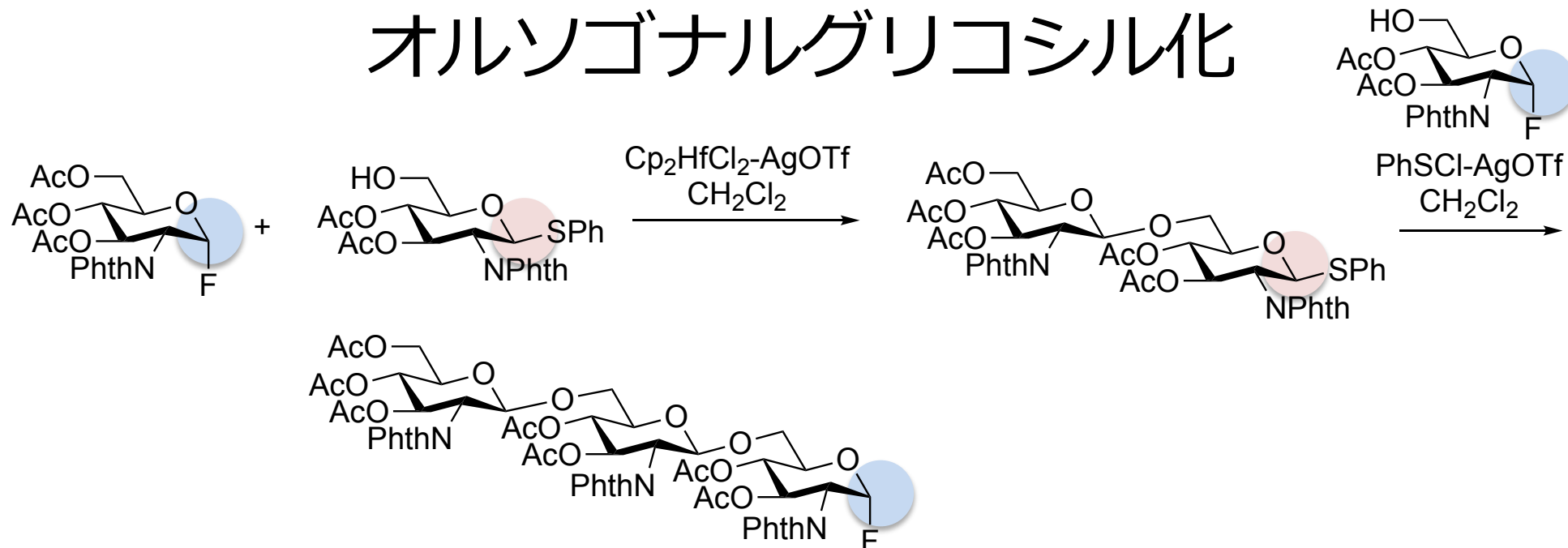
Fraser-Reid et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5583.



1. アノマー位、水酸基の保護基の着脱のステップを省略することができる。
2. 1回目のグリコシル化反応の後処理を行わずにone-potで行うこともできる。

糖鎖合成を効率化するために

オルソゴナルグリコシル化



フッ化糖とチオグリコシドは特異的に活性化できるので交互に水酸基を持つフッ化糖/チオグリコシドを用いれば、合成経路を短縮することができる。

アノマー位、受容体水酸基保護基の着脱の段階を省略することができる。

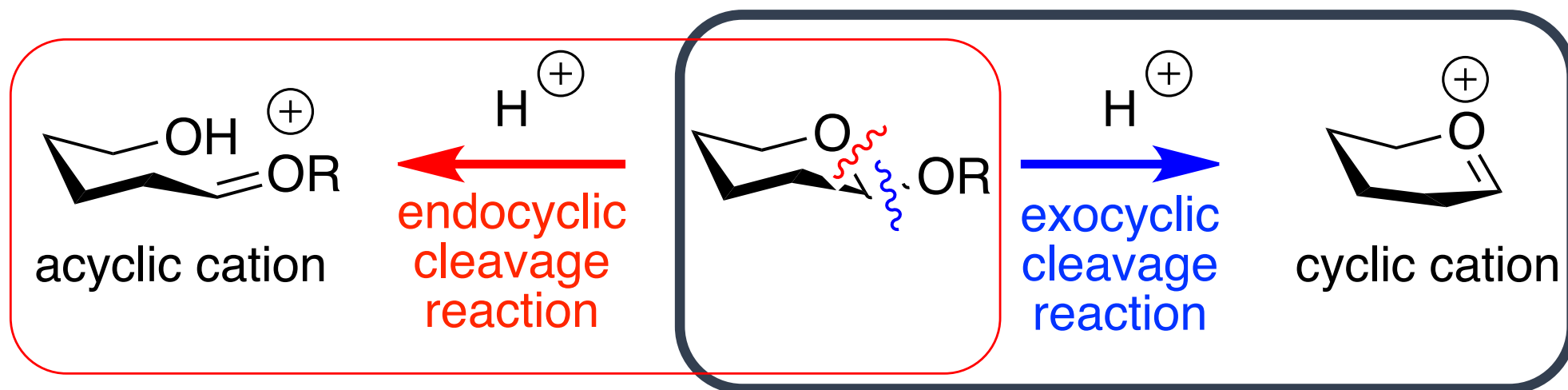
Kanie et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12073.

オルソゴナル（直交性）とは

BaranyとMerrifieldによるペプチドの保護基に関する論文において、化学選択的な脱保護条件を説明するときに登場した言葉。複数の保護基の存在下で特定の保護基のみを選択的に除去するためには、脱保護条件がその他の保護基に影響を及ぼさない必要がある。こうした保護基の**独立した反応性**のことを「オルソゴナル (orthogonal)」と表現している。最近では、アジドと3重結合の反応がバイオオルソゴナルな反応として使われる。 *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7363.

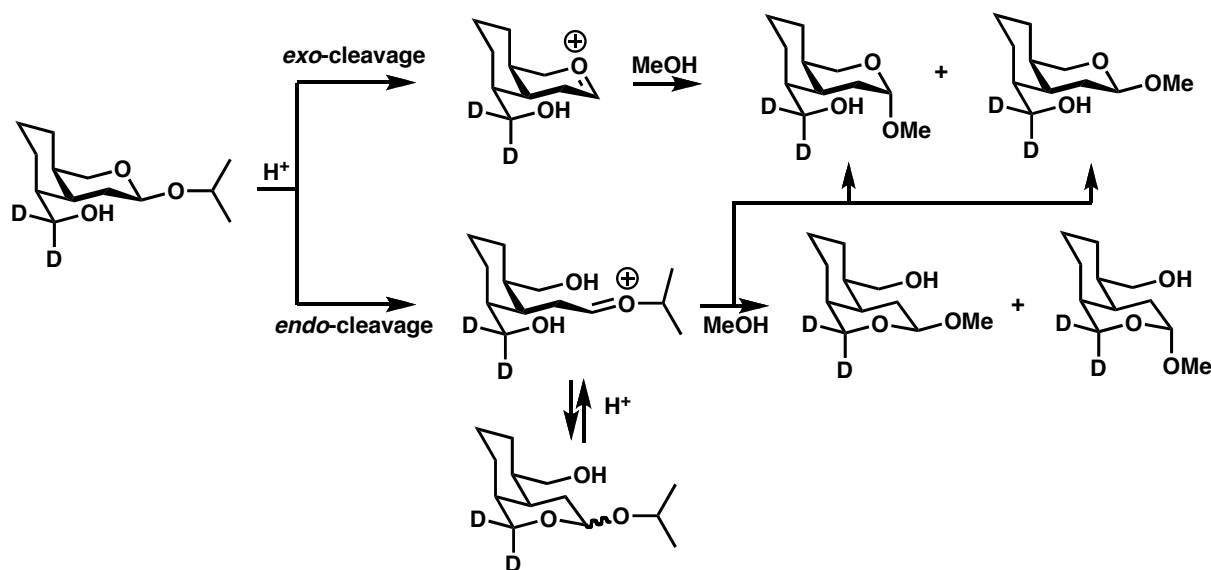
グリコシド結合はアセタール構造なので
2つの開裂パターンがあってもよいはず。。

エンド開裂反応 vs エキソ開裂反応



エンド開裂反応を証明する実験的試み：1980~1990年代

- リゾチームの糖鎖加水分解機構の計算科学によりエンド開裂反応が提唱された。
- (*J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1317.)
- 実験的にエンド開裂反応を証明するための報告がなされた。
- 立体電子効果を強調するため、糖構造ミミックが用いられている。

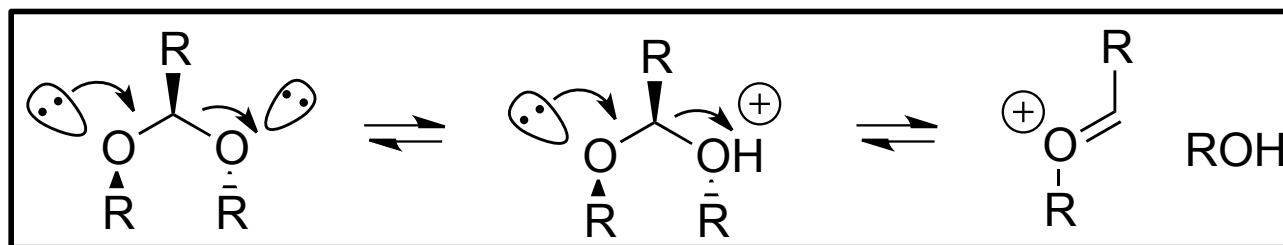


J. L. Liras, E. V. Anslyn, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2645.

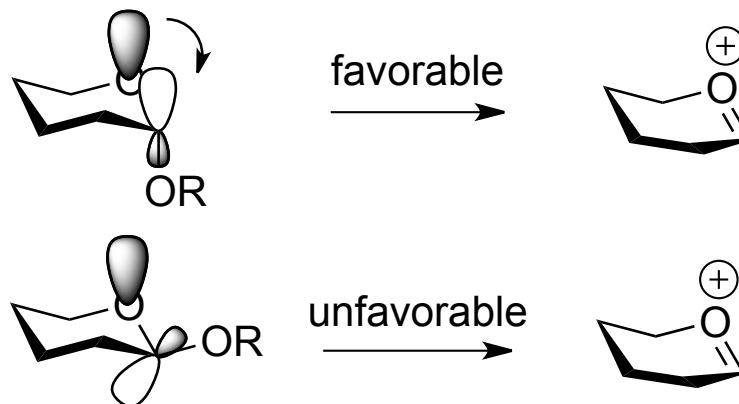
R. B. Gupta, R. W. Franck, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6554.

- エンド開裂反応はエキソ開裂反応に比較して格段に割合が小さい。
- エンド開裂には室温付近の温度が必要である。
- β -グリコシドミミック化合物しかエンド開裂反応をおこさない。

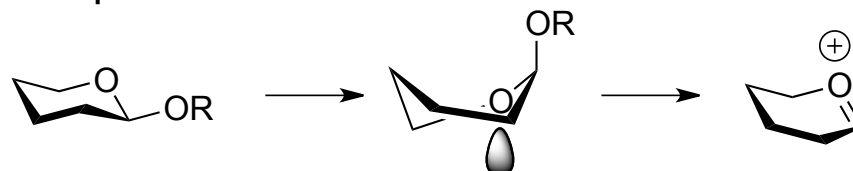
アセタール加水分解における立体電子効果



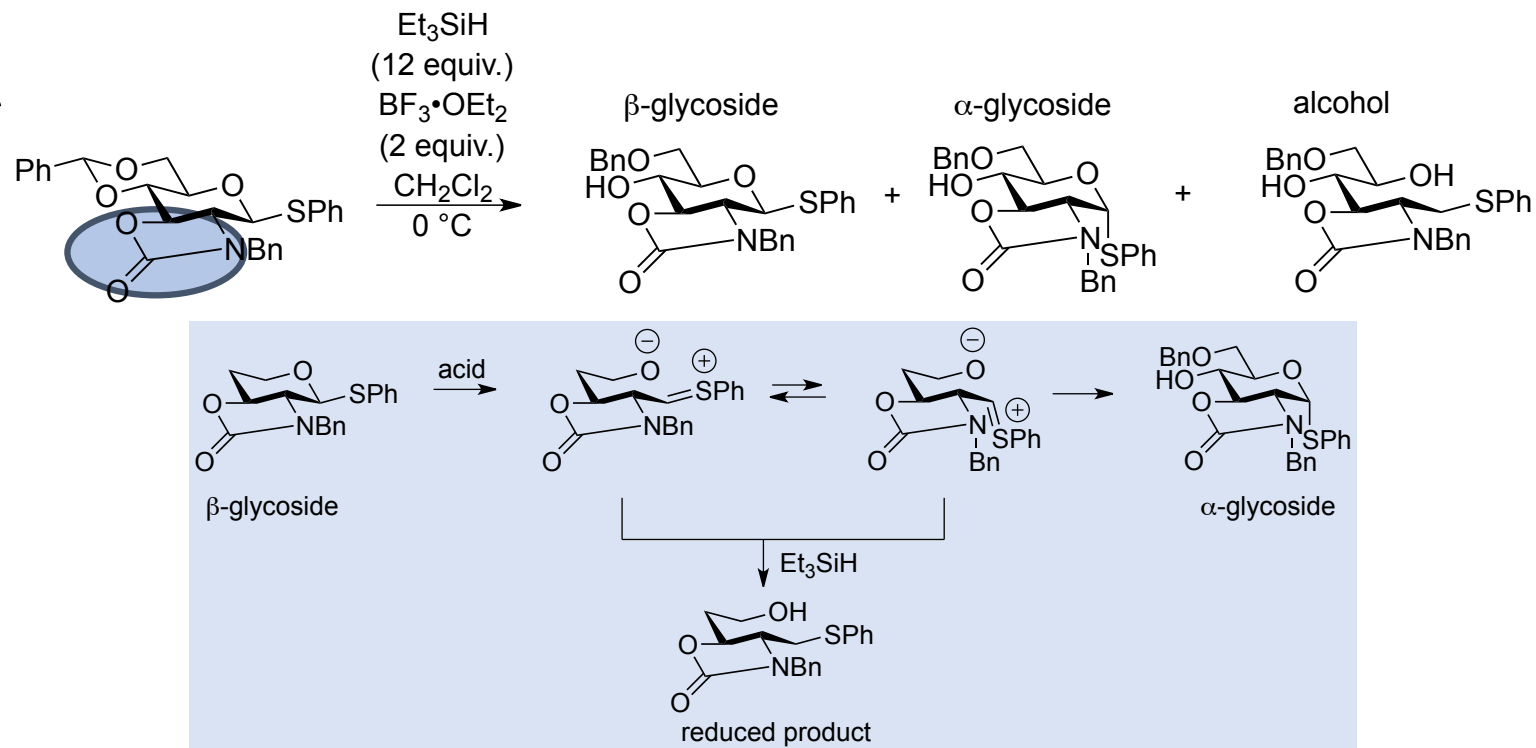
アセタールの加水分解では軌道の相互作用が最大化する
アンチペリプラナーの立体配座が重要である。
切断されるC-O結合と反対側の酸素原子からの電子の流れ込みが必要。



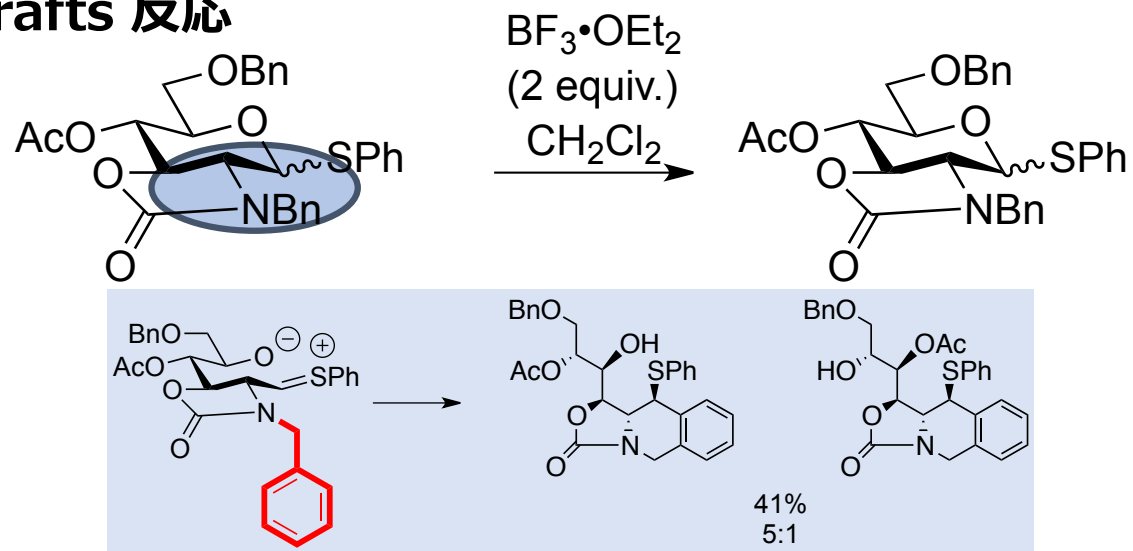
立体電子効果理論からは、 α -グリコシドは、環内酸素原子からの軌道相互作用が存在するが、 β -グリコシドは存在せず、加水分解されないことになる。しかし、実際は β -グリコシドも同様に加水分解される。これは、 β -グリコシドの配座が変化するからである。



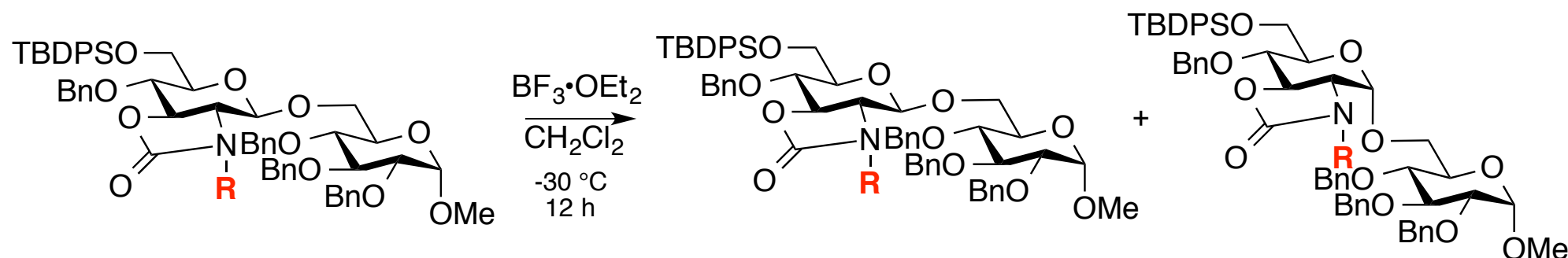
還元反応



分子内Friedel-Crafts 反応



2 糖のエンド開裂を経る異性化における置換基効果



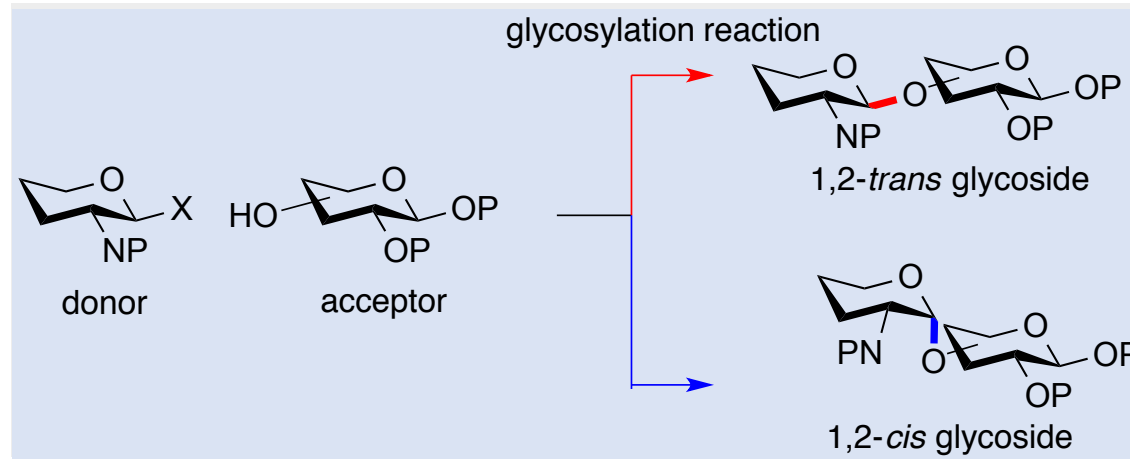
R	β	α
H	86	0
Bn	90	5
CO ₂ Me	21	73
Ac	0	88

N-アセチル2,3-*trans* カーバメート基を導入すると、異性化を経て、立体選択的な合成が難しい1,2-*cis* グリコシドを合成できる。
他の保護基では弱いレイス酸条件でのこのような異性化は観測されない。

- S. Manabe *et al.* *Tetrahedron*, **2011**, 67, 9966.
H. Satoh *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5610.
S. Manabe *et al.* *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 497.
S. Manabe *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10666.

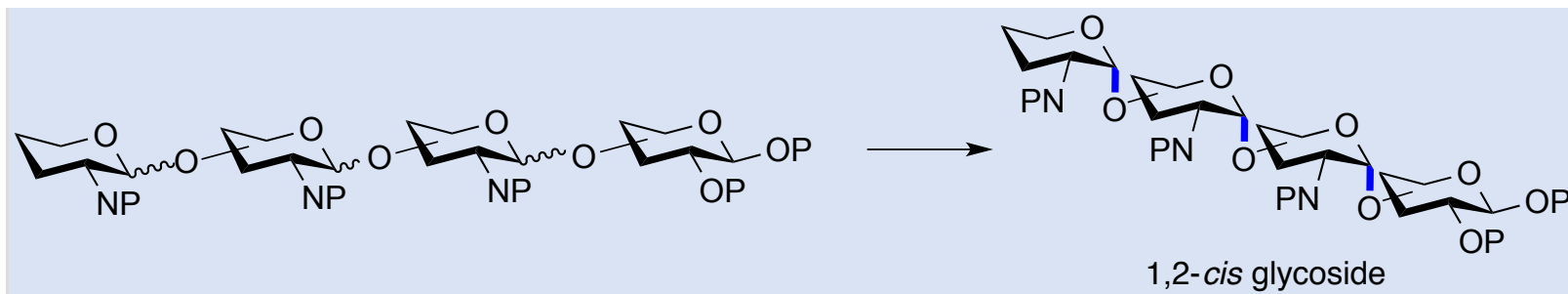
グリコシル化反応における立体化学制御

従来のグリコシル化反応 (Fischer 以来1893年から)



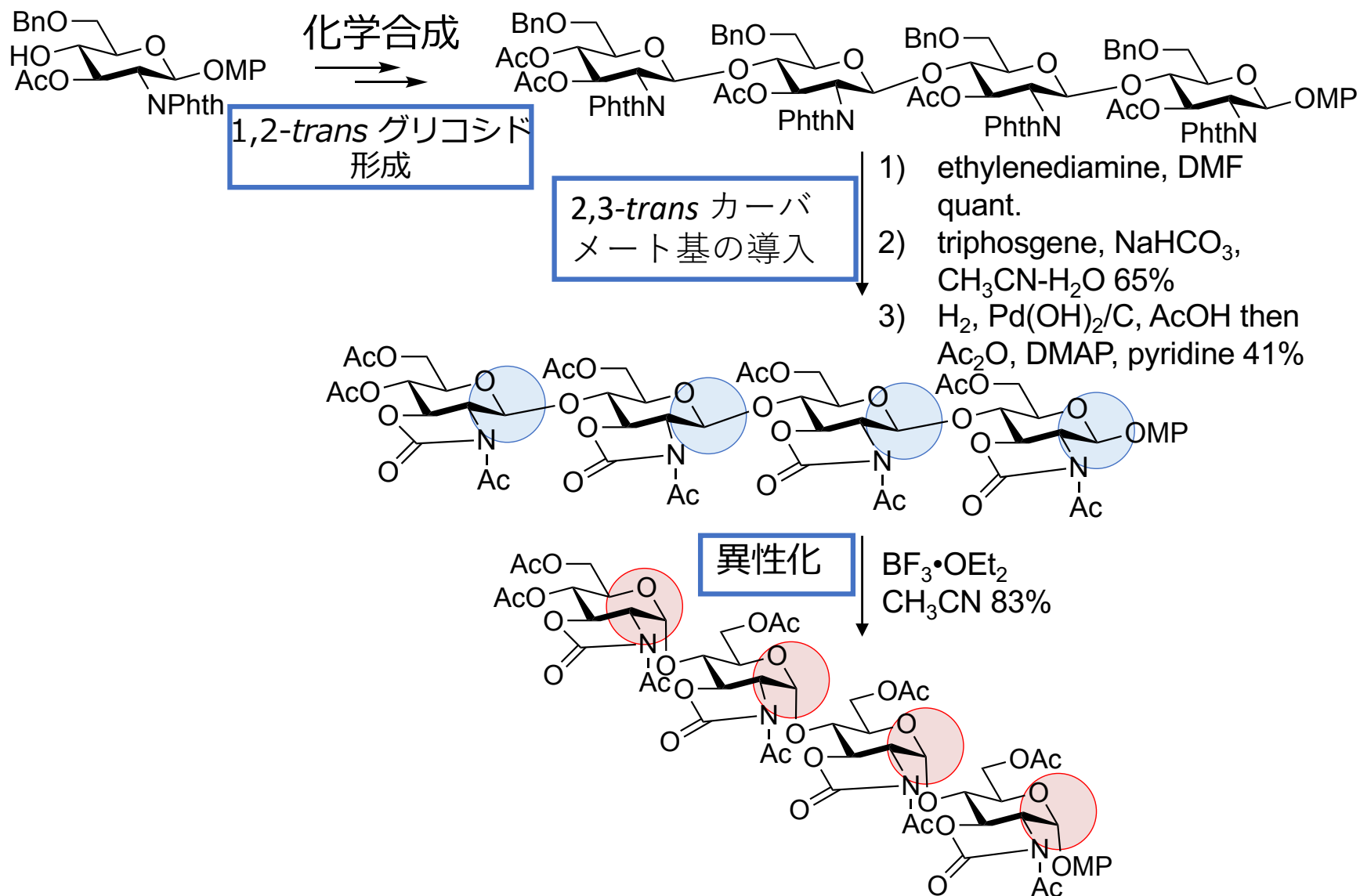
- アノマー位の立体配置は、結合形成時に決定される。
- **1回**のグリコシル化反応で**1つ**のアノマー位の立体配置が決定される。

エンド開裂反応による異性化反応

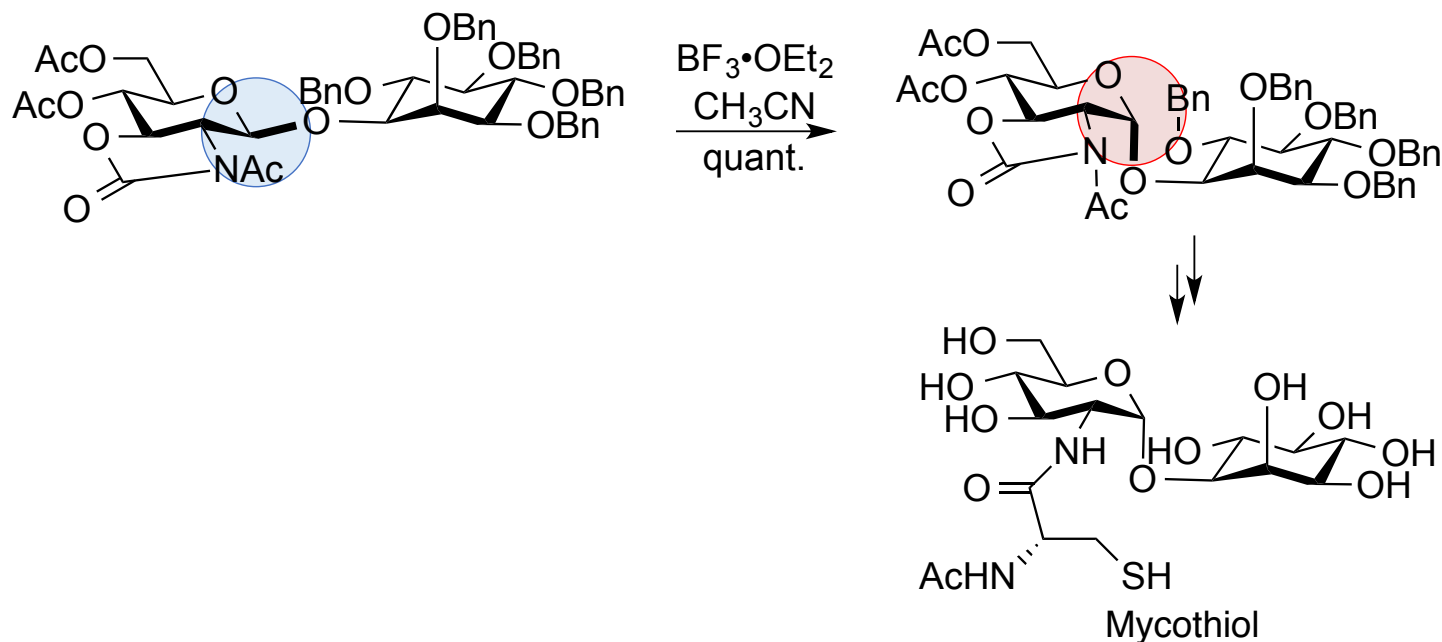


- 既存の複数のグリコシド結合の立体配置を一挙に変換できる。

エンド開裂により複数のグリコシド結合の立体配置を一挙に変換できる。
 難しい1,2-*cis* グリコシド結合が非常に高い選択性で合成できる。



異性化反応を生かした生理活性を持つ糖鎖の合成

Mycothiols 合成
抗結核剤開発の鍵化合物

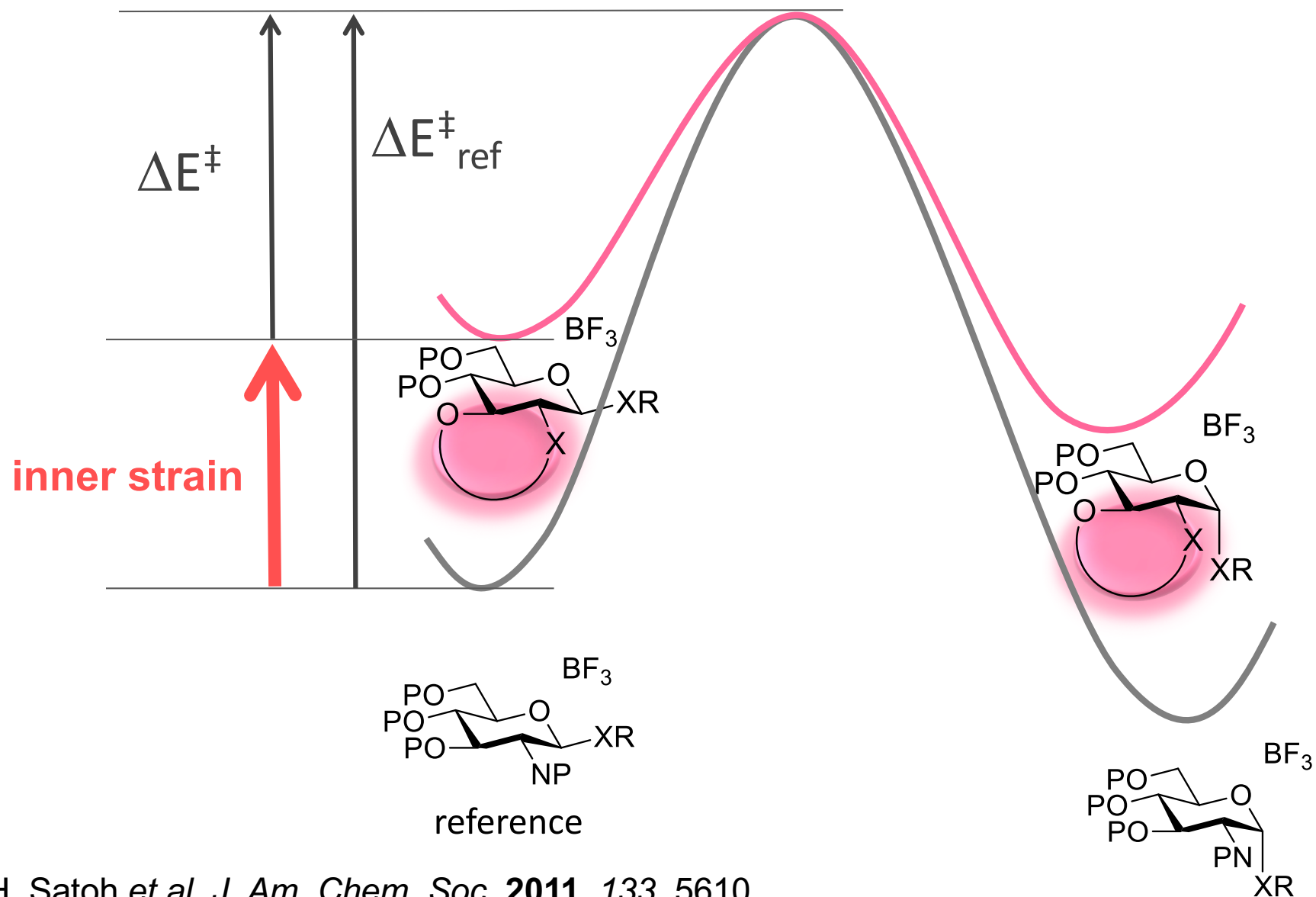
S. Manabe, Y. Ito, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 328.

S. Manabe, Y. Ito, *Tetrahedron*, **2018**, 74, 2440.

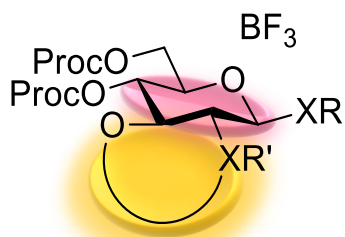
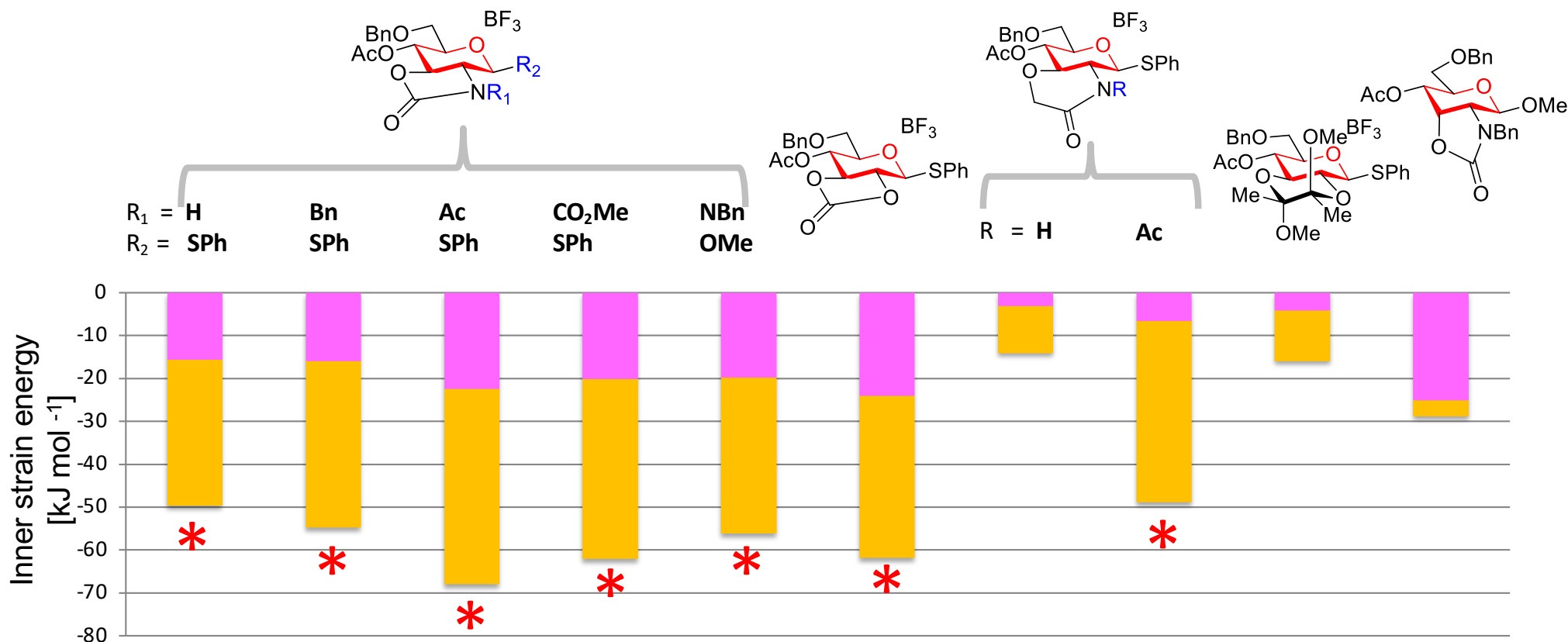
S. Travis *et al.* *Med. Chem. Commun.* **2019**, 10, 1948.

エンド開裂反応の駆動力

内部ひずみが反応系のエネルギーを押し上げるため



計算による内部ひずみエネルギーと実験による異性化のしやすさはよい一致を示す。



■ E_I : Strain from pyranose ring

■ E_{II} : Strain from fused ring

* : Anomerization was observed (experiments)

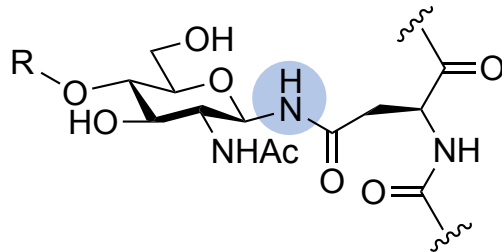
Gaussian03
B3LYP/6-31G(d,p)

計算結果と実験結果がよく一致する。

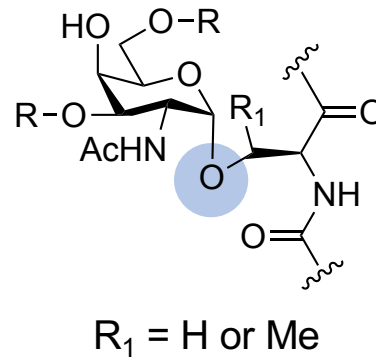
タンパク質翻訳後修飾 C-Man-Trp の全合成と生物学的意義の解明

- タンパク質は、翻訳後修飾（リン酸化、ジスルフィド結合形成など）を受けて機能を発揮するものが多い。
- タンパク質の半数以上は翻訳後修飾として糖鎖付加を受けている。

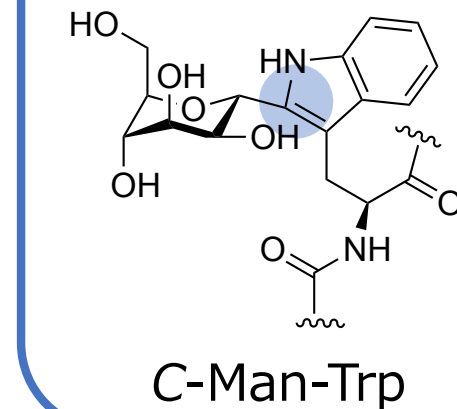
N-結合型糖鎖



O-結合型糖鎖



C-結合型糖鎖



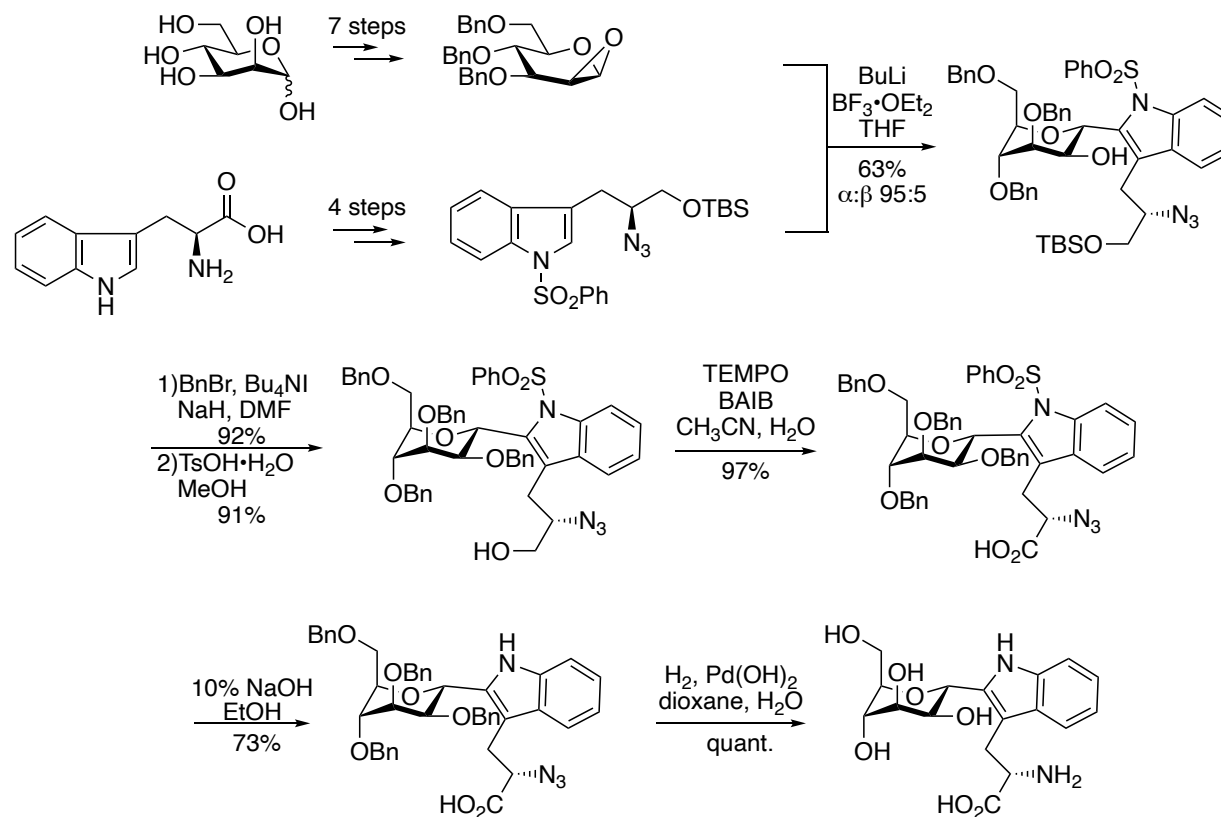
C-Man-Trpの同定と生物学的意義

- 1994年にヒトRNase において初めて同定。
- ヒトからエボラウイルスまで広く存在する。
- マンノース供与体は、ドリコリルリン酸マンノースである。
- Recognition 配列は、**Trp**-Xxx-Xxx-Trpである。
- タンパク質フォールディングに寄与？構造安定化？
- 生物学的な意義は現時点でも不明。

Hofsteenge *et al. Biochemistry* **1994**, 33, 13524.

Goddard-Borger *et al. Nat. Chem. Biol.* **2021**, 17, 428.

C-Man-Trp の初の全合成と生物学的意義の解明



J. Am. Chem. Soc. **1999**, 121, 9754.

和歌山県立医科大・井原義人教授との共同研究

- 初の全合成
- 短工程
- 高収率



- 抗体作製
- プローブ化
- ペプチド合成



- 糖尿病モデルラットで増加
 - 腎機能低下により増加
 - 卵巣がんのバイオマーカーになりうる
- 現在のバイオマーカーCA125(感度72.4%)よりも
高感度(93.1%)

N. Iwahashi *et al.* *Oncol. Lett.* **2020**, 19, 908; S. Sakurai *et al.* *Sci. Rep.* **2019**, 9, 4675;
Y. Ihara *et al.* *Glycobiology* **2010**, 20, 1298; Y. Ihara *et al.* *Glycobiology* **2005**, 15, 383.