

## 寄稿論文

## 無保護グリコシル化反応

東北大学名誉教授 正田 晋一郎

**Abstract:** グリコシル化反応は、糖質化学の最も基本的かつ重要な反応の一つである。本稿では、保護基を用いないグリコシル化、特に複雑なオリゴ糖のグリコシル化プロセスについて、我々の研究成果を中心に紹介する。前半はアルコキシトリアジン糖供与体を、後半は糖エポキシドならびに糖オキサゾリンを中間体とするプロセスについて述べる。

**Keywords:** オリゴ糖、無保護グリコシル化反応、糖エポキシド、糖オキサゾリン

## 1. はじめに

自然界における機能性物質としての糖質に大きな関心が寄せられている<sup>1)</sup>。天然の糖質は、ほとんどが糖部分とそれ以外の部分の間で脱水縮合したグリコシル化合物である<sup>2)</sup>。糖部分はOH基をたくさんもっているので水への親和性が高い<sup>3)</sup>。だから、フラスコ内でグリコシル化を行う場合、本来ならば水溶媒を使うのが筋であろう。しかし、水の中での脱水縮合は大変難しいとされている。グリコシル化合物の加水分解の標準生成ギブスエネルギーが大きな負の値をとる、つまり平衡が加水分解物側に偏っているからである。そこで、末端のOH基(ヘミアセタール)に脱離基を導入して活性化することが必須となる。

話は変わって、最近非天然オリゴ糖材料が、生化学分野・医薬品分野において大変注目されている。例えば、糖結合リポソーム<sup>4)</sup>、DNA-オリゴ糖複合体<sup>5)</sup>、糖脂質誘導体<sup>6)</sup>、糖鎖チップ<sup>7)</sup>、糖鎖高分子<sup>8)</sup>などである(図1)。これまで、オリゴ糖供与体を用いるグリコシル化が数多く報告されてきたが、OH基の保護が必要であった<sup>9)</sup>。本稿では、保護基を用いずにオリゴ糖をグリコシル化するプロセスについて、著者らが開発した例を中心に紹介する。

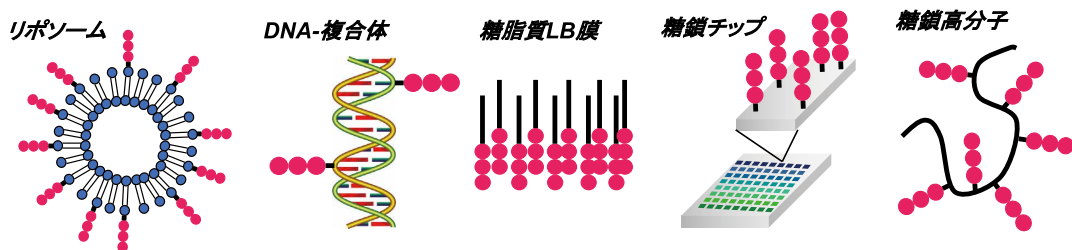


図1. 身の回りのオリゴ糖材料  
●●●●: オリゴ糖鎖

## 2. アルコキシトリアジン型糖供与体の開発

オリゴ糖のグリコシル化合物は、糖鎖材料のビルディングブロックとして重要である<sup>10)</sup>。無保護糖をグリコシル化する最も有名な方法は、エミール=フィッシャーが1893年に報告した、いわゆるフィッシャー法であろう<sup>11)</sup>。これは、単糖を塩化水素の存在下、大過剰のアルコールとともに加熱するもので、オキソニウムイオンを経由して進む<sup>12)</sup>。フィッシャー法には、トリフルオロメタンスルホン酸、ルイス酸、超音波、塩化アンモニウム等を使った改良法も報告されている<sup>13)</sup>。驚くべきことに、その簡便性ゆえに100年以上経った現在でも幅広く利用されている方法である。

このようにフィッシャー法は大変優れてはいるが、強酸を用いるため副反応を起こす。例えば、酸に弱い1,6結合をもつメリビオースの場合、内部グリコシド結合へのプロトン化により、アセタール交換を起こしてしまう(図2(A))。この副反応を防ぐためには、末端のOH基だけがプロトン化される仕掛けが必要である(図2(B))。最近、ヘミアセタール部位のみを活性化する挑戦的な試みがなされ、*O*-アリールグリコシド<sup>14a,b)</sup>、*O*-アルキルグリコシド<sup>14c-l)</sup>、グリコルアジド<sup>14g)</sup>、スクレオシド<sup>14m)</sup>が合成されている。

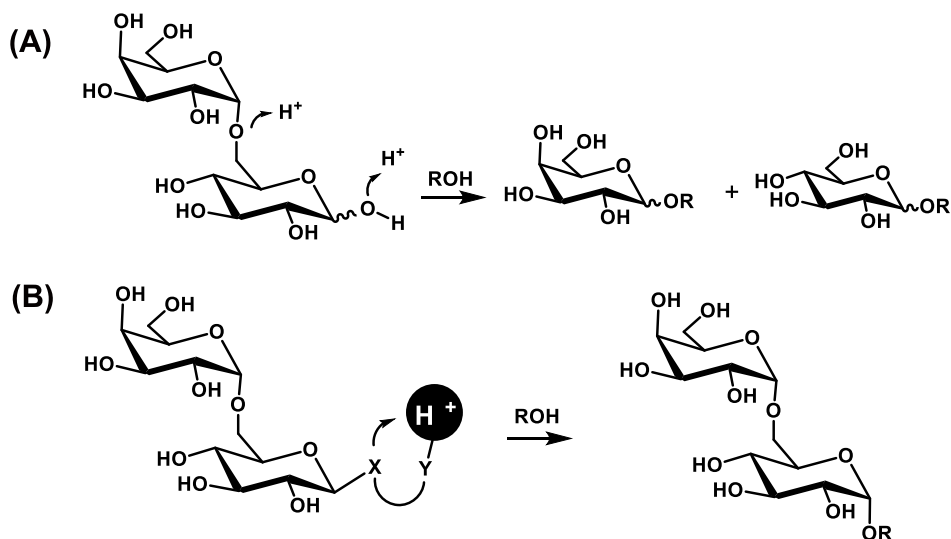


図2. (A) フィッシャー法の条件下では内部グリコシド結合のプロトン化により開裂が起きる。  
(B) X-Y-H 部位をオリゴ糖に導入することによって、還元末端の位置特異的なグリコシル化が可能になる。  
酸に弱い1,6-結合をもつメリビオースの例を示す。

2008年、著者らは水溶液中でジアルコキシトリアジン環を無保護糖に結合する手法を開発した<sup>15)</sup>。グルコース水溶液へ、2,4-ビス(ベンジルオキシ)-6-クロロ-1,3,5-トリアジン(CDBT)<sup>16)</sup>を加え、生じた沈殿をろ過することにより、4,6-ジベンジルオキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル グルコシド(DBT-グルコシド)のβ体が収率よく得られる。糖のOH基を保護する必要がなく、実験操作も非常に簡単である(図3)。β体が優先するのは、β-グルコースの方が、それと平衡にあるα-グルコースよりも求核性が高いからである。

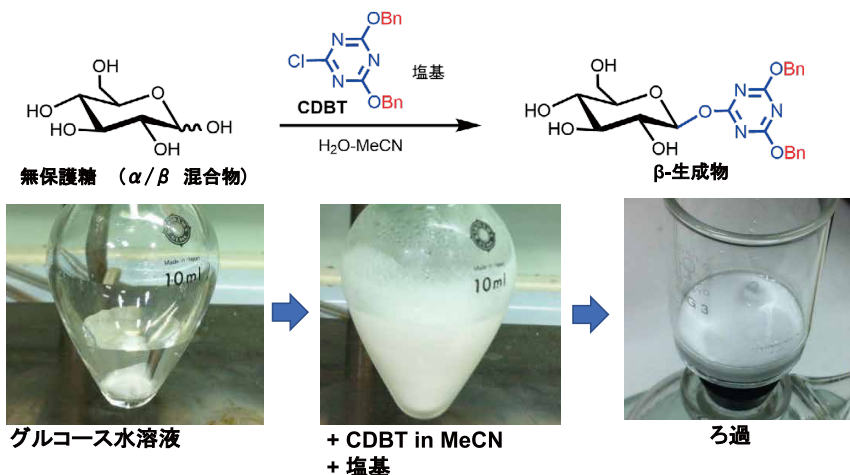


図3. 保護基を使わないDBT-グルコシド誘導体の合成

次に、得られたDBT誘導体を、どのようにしてアルコールと反応させるのか説明しよう。反応開始は、パラジウム-炭素触媒存在下、接触水素還元によるベンジル基の除去である(図4)<sup>17)</sup>。本反応の最大のメリットは、酸に不安定なメリピオースのようなオリゴ糖に対しても、内部グリコシド結合を壊さずに行なえることである。第一級アルコールを用いた場合は、 $\alpha$ -グリコシドが高選択的に得られる。第二級アルコールの場合は、 $\alpha/\beta$ 混合物が生成する。炭素-炭素二重結合や三重結合をもつアルコールをグリコシル化したい場合は、還元剤にトリエチルシラン<sup>18)</sup>を用いればよい。

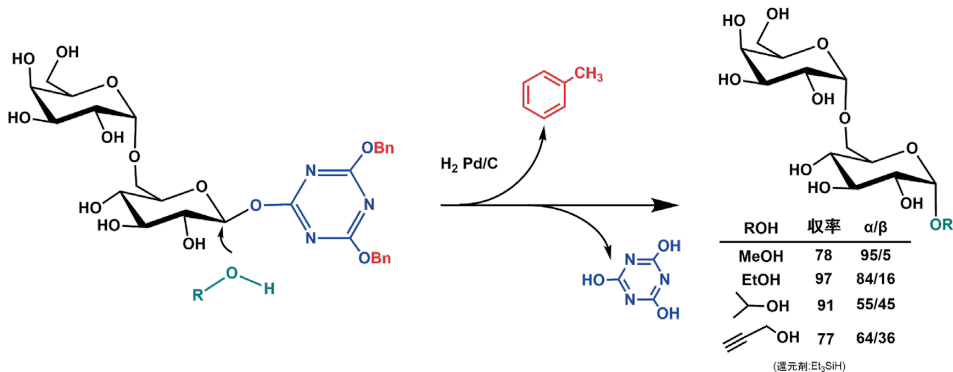


図4. 還元条件下DBT-メリトリオシドを供与体とするグリコシル化反応

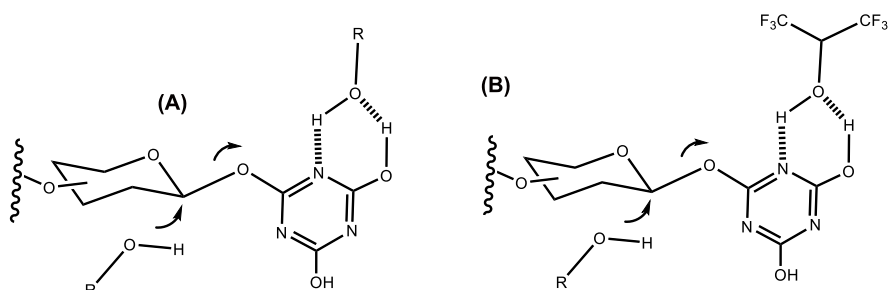


図5. 水素結合によるトリアジン環内窒素原子の活性化

反応は以下のような機構で進む。水素化によりベンジル基が除去されると、トリアジン環上に酸性のOH基が生じ、これがアルコールとの水素結合を介して窒素原子上の孤立電子対を活性化する。同時にアルコールがアノマー炭素へ求核攻撃してグリコシド結合が生成する(図5(A))。より強力に水素結合を形成させる目的で、クロラール水和物あるいはヘキサフルオロ-2-プロパノールを添加すると、 $\alpha$ 選択性の向上が見られ、この現象に関するNMR解析とDFT計算がなされている(図5(B))<sup>19)</sup>。

DBT-グリコシル供与体を用いる本反応は、還元反応を使って位置特異的に発生させたプロトンにより、トリアジン環内の窒素原子を活性化するものであった。最近、無保護糖から一段階で合成可能な4,6-ジメトキシトリアジン糖供与体を用い、各種金属触媒により駆動される1,2-シス-グリコシドの合成が、田中らにより報告されている<sup>20)</sup>。

### 3. 保護基を使わない化学 - 酵素プロセス — トリアジン構造は酵素に認識される —

グリコシダーゼ(糖加水分解酵素)を触媒とするグリコシル化は、酵素が安定かつ安価であることから、実用的な方法として有望視されてきた<sup>21)</sup>。しかし、合成の要となる糖供与体の調製に、OH基の保護・脱保護という煩雑な操作を必要とした。本節では、保護・脱保護を全く含まない化学-酵素的グリコシル化プロセスを紹介する。

糖供与体は当然のことながら、酵素に認識され(図6(A))、脱離した化合物が触媒酵素を失活しないことが求められる。これらの条件を満たす基質として、ジアルコキシトリアジン誘導体(DAT-グリコシド)を選択した(図6(B))。DAT-グリコシドは、孤立電子対を複数もつので、酵素活性中心に存在する酸点からのプロトン化に有利である。

無保護糖に、2-クロロ-4,6-ジメトキシトリアジン(CDMT)あるいは4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホニウム クロリド(DMT-MM)<sup>22)</sup>を、塩基とともに作用させると、対応するDMT-グリコシドの $\beta$ 体が好収率で得られる(表1)<sup>15, 23-28)</sup>。2-アセタミド糖を用いた場合は、逆の立体配置をもつ $\alpha$ 体が生成する。これらDMT体は、はたしてグリコシダーゼに認識されるであろうか?まず、水溶液を放置してもDMT体の濃度はほとんど変化しないことから、安定な基質であることが分かった。次にグリコシダーゼを添加すると、速やかに出発原料の無保護糖へ加水分解された。この実験事実は、明らかにDMT体と酵素から、酵素-基質複合体が形成したことを示していた。

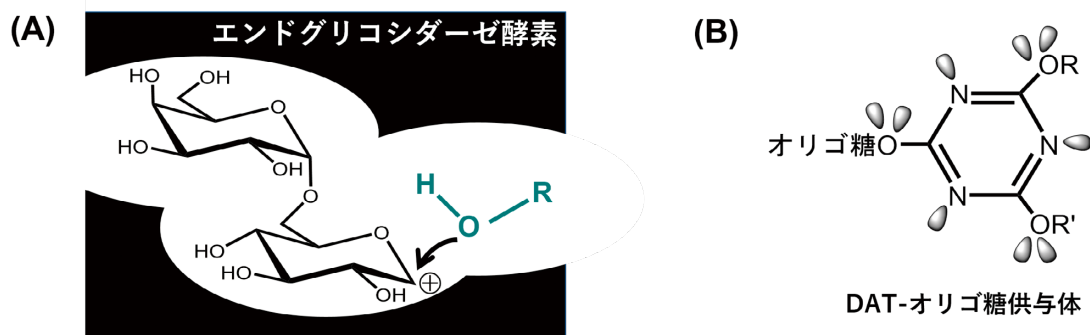


図6. DAT-糖供与体を用いるエンドグリコシダーゼ触媒によるグリコシル化

- (A) 酵素活性中心において生成する化学種に対するアルコールの攻撃。糖供与体と糖受容体(ROH)の双方が認識されるため、高い位置および立体選択性が実現される。
- (B) 4,6-ジアルコキシトリアジン-2-イル 糖供与体 (DAT-オリゴ糖供与体)の構造

表1. 一段階で合成可能なDMT-グリコシドと認識酵素

NMM: N-メチルモルホリン

DMT-グリコシド	グリコシダーゼ
	<p><b>Endo-β1,4-glucanase III</b> <i>Trichoderma reesei</i></p> <p>Ref. (15, 23)</p>
	<p><b>Exo-chitinase</b> <i>Amycolatopsis orientalis</i></p> <p>Ref. (26)</p>
<p>R = H or β-D-Gal</p>	<p><b>Endo-β1,4-glucanase II, III</b> <i>Trichoderma reesei</i></p> <p>Ref. (24, 30)</p>
	<p><b>α-N-Acetylglucosaminidase</b> <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> VPN5482</p> <p>Ref. (27)</p>
	<p><b>α-L-Arabinofuranosidase</b> <i>Thermotoga maritima</i></p> <p>Ref. (25)</p>
	<p><b>α-N-Acetylgalactosaminidase</b> <i>Bifidobacterium bifidum</i></p> <p>Ref. (28)</p>

### DMT-オリゴ糖の利用-その1 —エンドグルカナーゼ解析のための新規基質—

食品科学やバイオマス利用において、多糖加水分解酵素であるエンドグルカナーゼ<sup>29)</sup>の速度論的パラメータの決定は大変重要である。解析用の基質として天然多糖を用いると、分解に伴い構造や分子量が変化してしまう。一方、ニトロフェニルグリコシドは、分解の進行とともに、黄色のニトロフェノールを遊離するため、速度論的解析に頻繁に利用され<sup>30)</sup>、多くが市販されている。しかし、分子量の大きなオリゴ糖のニトロフェニル化は極めて難しい。

エンドβ-グルカナーゼIII(*Trichoderma reesei*由来)(EGIII)は、天然のキシログルカン分解し、オリゴキシログルカン(XXXGあるいはXLLG)を与える酵素である<sup>31)</sup>。EGIIIの挙動をより正確に評価するため、発色団をもつ人工基質が求められていた。著者らは、ジメチルピリミジン環をオリゴ糖へ直接結合させることに成功し、生成DMT誘導体を用いてEGIIIの速度論的パラメータを決定した(図7)<sup>32)</sup>。

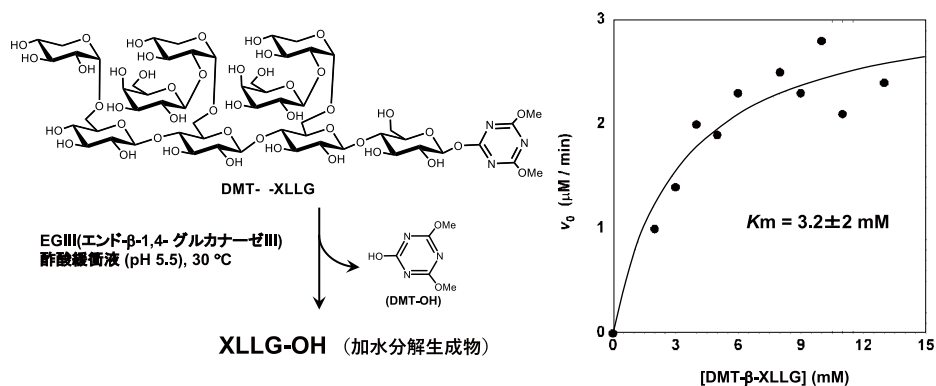


図7. 一段階で合成可能な新規基質DMT誘導体を用いるエンドβ-グルカナーゼの速度論的パラメータの決定

DMT体が加水分解されたという事実は、活性中心内でジメトキシトリアジン部位が脱離基としてうまく働いたことを意味する。立体電子効果を考えてみよう。酵素の-1サブサイトに取り込まれたピラノース環のコンホメーションは ${}^4C_1$ である(図8(A))。ピラノース環内の酸素原子上にある孤立電子対の流れ込みによりDMT基が脱離するためには、ピラノース環がコンホメーション変化し、孤立電子対とDMT基はアンチペリプラナーの位置関係になる必要がある(図8(B))。このコンホメーション変化は、+1サブサイトに取り込まれたDMT基と近傍アミノ酸の強い相互作用により達成される。本DMT法は、副生する2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン(DMT-OH)が無色であり、ニトロフェノール法のような検出の容易さはないものの、合成の簡便さと適用性の広さをもつ解析法として期待されている。

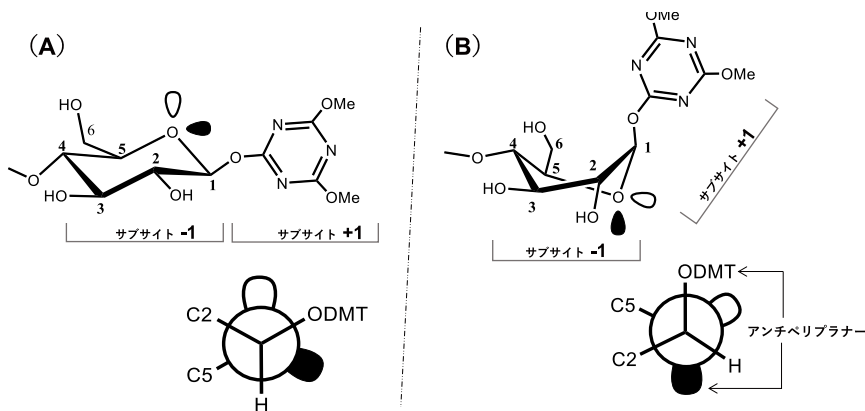


図8. -1および+1サブサイトにおけるDMT-グルコース部位のコンホメーション

(A)イソ形( ${}^4C_1$ ):脱離基ODMTに対してアンチペリプラナーとなる孤立電子対は無い。

(B)孤立電子対の一つが脱離基ODMTに対してアンチペリプラナーとなる。ねじれ舟形( ${}^1S_3$ )コンホメーションを記載。

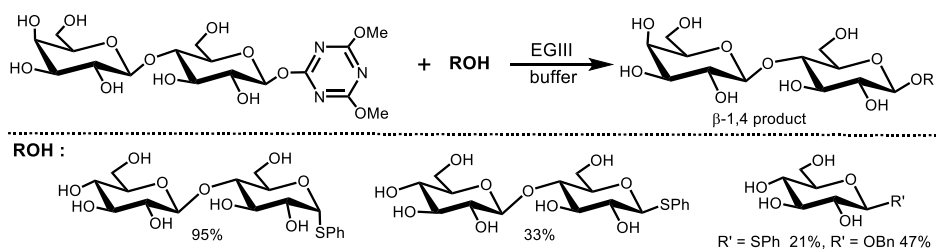


図9. 一段階で合成可能なDMT-糖供与体を合成中間体とする化学-酵素的グリコシル化

## DMT-オリゴ糖の利用-その2 一酵素的グリコシル化における新規糖供与体一

酢酸緩衝液中、触媒量のEGIIIの存在下、DMT-オリゴ糖に対してさまざまな糖受容体を作作用させると、対応するグリコシル化合物が21-95%の収率で得られる(供与体/受容体=2.5/1)(図9)。このプロセスの大きな特色は、糖供与体が水溶液中、一段階で調製できることである。したがって、オリゴ糖原料からグリコシル化生成物までを、保護・脱保護なしで行うことができる<sup>15, 23)</sup>。この方法により、非天然型キシログルカン<sup>24)</sup>、 $\alpha$ で結合したムチン由来の*N*-アセチルグルコサミニル-ガラクトース<sup>27)</sup>、*N*-アセチルガラクサミニルアミノ酸<sup>28)</sup>、 $\beta$ -グルコサミニド<sup>26)</sup>、 $\beta$ -キシロピラノシド<sup>25)</sup>、キトオリゴ糖<sup>33)</sup>、ラクト-*N*-ビオース<sup>34)</sup>、糖鎖高分子<sup>35-37)</sup>等の無保護合成が達成されている。

## 4. ホルムアミジン型試薬によるグリコシル化合物の合成

前節において、ジアルコキシトリアジン (DAT) 型合成中間体を用いる無保護グリコシル化について述べた。これらの方法は、プロトン酸やLewis酸による活性化を必要とした(図10(A))。本節では、分子内反応と分子間反応の組み合わせによるグリコシル化プロセスを紹介する(図10(B))。このプロセスの第一段階目はエントロピー的に有利な分子内脱水反応であり、第二段階目は分子間付加反応である。求核試薬(RYH)としてアルコールやチオールを考える。注目すべきは、分子内環化+分子間付加により水をとっていることである。

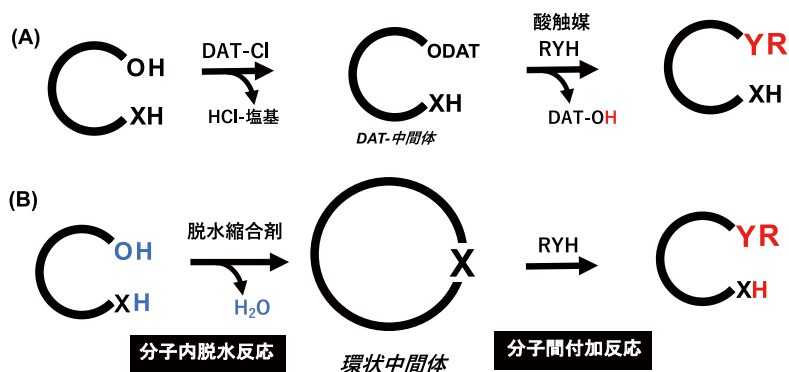


図10. 水中における脱水プロセスの概念

基質中のOHとXHは、それぞれヘミアセタールと糖2位置換基を表す。

(A) DAT-中間体を経由する脱水プロセス。2位XH基は反応に関与しない。DAT-Cl: 2-クロロ-4,6-ジアルコキシトリアジン

(B) XH基の分子内関与により生ずる環状中間体を経由する脱水プロセス。

それでは、どのように環化反応の効率を高めればよいであろうか? 著者らは、前節で述べたジアルコキシトリアジン誘導体に代わり、より強力な求電子剤を用いれば、分子内環化生成物である1,2-アンロ糖や糖オキサゾリンの生成が格段に有利になるものと考え、求電子試薬として窒素原子上に正電荷をもつホルムアミジニウム塩を選択した(図11)。

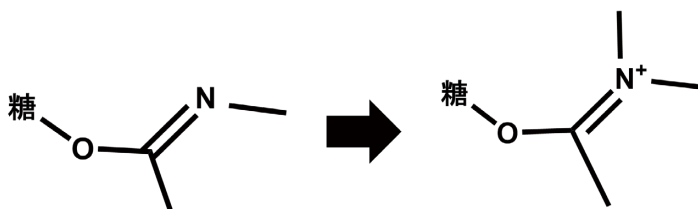


図11. 窒素原子上に正電荷をもたせることによる、より強力なアノマー位の活性化

### 無保護 1,2-アンヒドロ糖の存在が初めて明らかにされた

OH基が無保護状態の1,2-アンヒドロ糖は、100年以上にわたり謎に包まれた未知化合物であった。2017年、著者らは、2-クロロジメチルイミダゾリニウム クロリド (DMC)<sup>38)</sup>あるいは独自に開発した2-クロロジメチルベンズイミダゾリニウム クロリド (CDMBI)<sup>39)</sup>を用いることにより、ヘミアセタールと2位OH基間の脱水生成物である1,2-アンヒドロ糖を合成し、その構造を初めて同定した<sup>40)</sup>。エポキシド環の生成は、<sup>13</sup>CNMRにおいて1位と2位の炭素が約15 ppm高磁場シフトしたことから判断した。不安定な無保護1,2-アンヒドロ糖が合成できたのは、極めて温和な条件下で反応が進行したためである。以下の節では、1,2-アンヒドロ糖に対し各種求核試薬を作用させることにより、さまざまなグリコシル化合物を水溶液中で合成した結果を述べる(図12)<sup>41)</sup>。

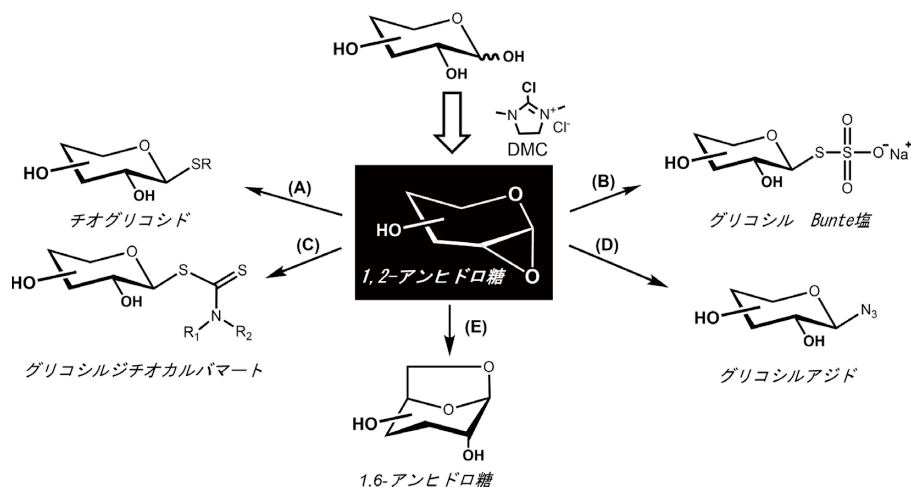


図12. 1,2-アンヒドロ糖の化学

### 保護基を用いない *S*-グリコシド誘導体の合成

無保護糖を出発原料として、DMCを脱水縮合剤として用いるチオグリコシド<sup>42)</sup>ならびにグリコシルチオール<sup>43)</sup>の合成が報告されている(図12(A))。本反応は単糖類だけでなく、セロオリゴ糖、キトオリゴ糖、マルトオリゴ糖、グルコサミンオリゴマーを、対応する*S*-グリコシド誘導体へと変換できることから、糖質化学におけるチオ糖のスコープを広げるものである。事実この基盤技術は、非天然型糖タンパク質<sup>44a)</sup>、ラベル化されたオリゴ糖<sup>44b)</sup>、糖鎖高分子<sup>44c)</sup>などの糖鎖関連材料の合成に使われている。

### グリコシルブンテ塩 —糖鎖合成における新規中間体の創出—

糖化学における新しい合成中間体として、*S*-グリコシルチオスルファートが開発され、19世紀ドイツの化学者ハンス=ブンテに因んでグリコシルブンテ塩と名付けられた(図12(B))<sup>45)</sup>。無保護糖の水溶液にチオ硫酸ナトリウムとDMCを混合するという簡単な操作で合成できる。グリコシルブンテ塩は、*S*-グリコシド合成<sup>46)</sup>、ペプチドやタンパク質の部位特異的修飾<sup>47)</sup>、糖鎖高分子により被覆されたマイクロビーズ<sup>48)</sup>などへ応用されている。

### 糖ジチオカルバマートの無保護・一段階合成

脱水剤としてDMCを用い、無保護糖、二硫化炭素、第二級アミンから糖ジチオカルバマートが一気に合成できる(図12(C))<sup>49)</sup>。この反応とラジカル反応を組み合わせることにより、1-デオキシ糖<sup>50)</sup>、 $\alpha$ -*C*-スクレオシド前駆体<sup>51)</sup>の無保護合成が達成されている。

### 保護基を用いないグリコシルアジド合成

グリコシルアジドは、いわゆる“クリック反応”<sup>52)</sup>により、糖鎖アレイや複合糖質を構築できることから、近年注目を集めている合成中間体である。DMCを用いることにより、無保護糖とアジ化ナトリウムから、対応するグリコシルアジドを一段階で合成する手法が報告された(図12(D))<sup>53)</sup>。本法により、例えばシアル酸を2個もつシアロ複合型10糖を、内部グリコシド結合を開裂することなく、対応するグリコシルアジドへと変換可能である。

### 1,6-アンヒドロ糖の無保護合成

従来1,6-アンヒドロ糖の合成は、もっぱら多糖の熱分解によって行われていたため、単糖の1,6-アンヒドロ化は容易であるが、1,6-アンヒドロオリゴ糖を得るのは困難であった。DMC試薬を用いることにより、これまで合成困難であった1,6-アンヒドロオリゴ糖が簡便に合成できるようになった(図12(E))<sup>54)</sup>。



## 糖オキサゾリン合成

1996年に糖オキサゾリンがグリコシダーゼにより認識され糖供与体として振る舞うことが初めて見出されて以来<sup>55)</sup>、糖オキサゾリンと低活性グリコシダーゼを組み合わせて用いるグリコシル化が数多く報告されている<sup>56)</sup>。糖オキサゾリンは、分子内脱水生成物とみなすことができる。そこで各種脱水縮合剤について検討した結果<sup>57)</sup>、保護基を用いることなく、*N*-アセチル-2-アミノ糖を水溶液中で対応する糖オキサゾリン体へ定量的に変換する手法を見出した(図13)。脱水縮合剤としてはDMC<sup>58)</sup>あるいはCDMBI<sup>39)</sup>が用いられる。

## キトオリゴ糖誘導体合成への展開

キトオリゴ糖オキサゾリンを供与体、キトオリゴ糖を受容体として用い、加水分解活性を低下させた変異型キチナーゼを触媒とすることで、酵素的グリコシル化が進行し、キトヘptaオースが合成されている(図13(A))<sup>59)</sup>。キトヘptaオースは、植物の免疫物質であるエリシターとして働くことが知られている<sup>60)</sup>。

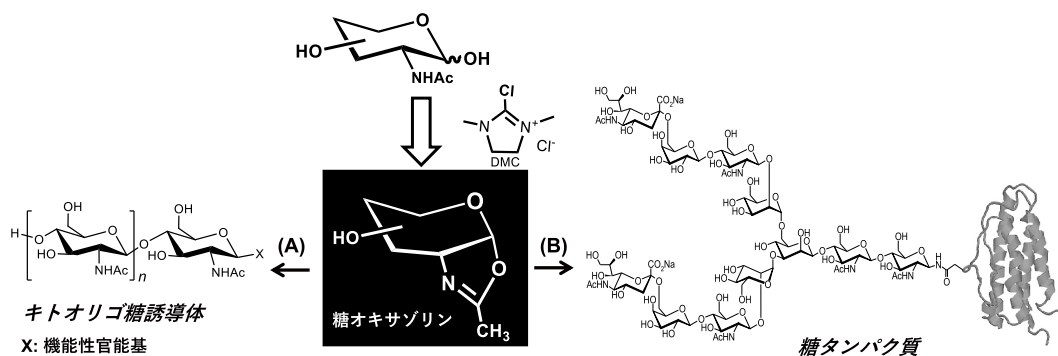


図13. 糖オキサゾリンの化学

## 均一糖鎖を有する糖タンパク質合成に向けて

バイオ医薬品の開発や糖タンパク糖鎖の役割の解明のため、均一オリゴ糖鎖をもつタンパク質の調製は非常に重要である。DMCに代表されるホルムアミジニウム型の試薬を用いることで、複雑な構造をもつオリゴ糖のオキサゾリン化が定量的に進行し、これまで合成困難であった糖供与体が容易に調達できるようになった。この基盤技術の発見を契機に、現在さまざまな均一な糖鎖をもつタンパク質の合成が、世界中の研究者によって行われている(図13(B))<sup>61)</sup>。また最近、眞鍋らにより、抗体薬物複合体 (Antibody Drug Conjugate)の合成へと展開されている<sup>62)</sup>。

## 5. おわりに

糖鎖工学の目的の一つは、天然にある糖骨格をきれいに再構築することである。近代有機化学は、“保護基”という便利な道具を取り入れながら、糖と糖を丁寧につないでいく方法論を生み出してきた。そして合成化学者の関心は、グリコシル化反応そのものに向けられることが多かった。しかし、合成の現場において重要なのは、原料糖鎖の調達や生成物に至るプロセスの短縮等々、モノづくりの視座をより高めることである。本稿では、保護基を使わずに、天然の糖骨格を、できるだけ保持しながら再構築する方法を紹介した。その枢要となるのが、“水中におけるアノマー位の直接活性化”である<sup>63)</sup>。化学者が使うことのできる元素の組み合わせ、および生物学者が利用できる微生物は無限にあると言ってよいであろう。大変幸いなことに著者らが先鞭をつけた“無保護グリコシル化”という概念が、糖質科学の礎の一つとなれば幸いである。

本稿に記載した研究成果は、東北大学における共同研究者の協力の賜物である。ここに献身的な協力に対し深い感謝の意を表す。また、研究費支援をいただいた日本学術振興会、科学技術振興機構、新エネルギー・産業技術総合開発機構ならびに東北大学グローバルCOEプログラムに深く感謝する。

## 参考文献

- 1) (a) *Carbohydrates in Chemistry and Biology* B. Ernst, G. W. Hart, P. Sinaÿ, Eds., Wiley-VCH (2000). (b) *Comprehensive Glycoscience -From Chemistry to System Biology-* J. P. Kamerling, G.-J. Boons, Y. C. Lee, A. Suzuki, N. Taniguchi, A. G. J. Voragen, Eds., Elsevier (2007).
- 2) *Naturally Occurring Glycosides* R. Ikan, Ed., John Wiley & Sons (1999).
- 3) (a) A. Kabayama, D. Patterson, *Can. J. Chem.* **1958**, *36*, 563. (b) J. Hirabayashi, *Viva Origino* **2001**, *29*, 119.
- 4) (a) Y. Ding, R. Yang, W. Yu, C. Hu, Z. Zhang, D. Liu, Y. An, X. Wang, C. He, P. Liu, Q. Tang, D. Chen, *J. Nanobiotechnol.* **2021**, *19*, 147. (b) S. Deng, L. Bai, R. Reboulet, R. Matthew, D. A. Engler, L. Teyton, A. Bendelac, P. B. Savage, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1437. (c) T. Mizuochi, R. W. Loveless, A. M. Lawson, W. Chai, P. J. Lachmann, R. A. Childs, S. Thiel, T. Feizi, *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 13834.
- 5) (a) K. Sakurai, S. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4520. (b) H. Yuasa, *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2000**, *12*, 267.
- 6) W. Curatolo, *Biochim. Biophys. Acta.* **1987**, *906*, 111.
- 7) N. V. Bovin, M. E. Huflejt, *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2008**, *20*, 245.
- 8) (a) S. Saxena, B. Kandasubramanian, *Int. J. Polym. Mat. Polym. Biomat.* **2022**, *71*, 756. (b) Y. Miura, *Polym. J.* **2012**, *44*, 679. (c) M. Stenzel, *Macromolecules*, **2022**, *55*, 4867.
- 9) *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance* A. V. Demchenko, Ed., Wiley-VCH (2008).
- 10) (a) *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis* S. H. Khan, R. A. O'Neill, Eds., Harwood Academic Publishers (1996). (b) *Glycochemistry* P. G. Wang, C. R. Bertozzi, Eds., Marcel Dekker, Inc. (2001).
- 11) E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 2400.
- 12) B. Capon, *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 407.
- 13) (a) H. P. Wessel, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 263. (b) A. Lubineau, J.-C. Fischer, *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 815. (c) V. Ferrières, J.-N. Bertho, D. Plusquellec, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2749. (d) J.-N. Bertho, V. Ferrières, D. Plusquellec, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1391. (e) M. Izumi, K. Fukase, S. Kusumoto, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66*, 211. (f) L. F. Bornaghi, S.-A. Poulsen, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3485. (g) D. K. Sharma, M. R. Lambu, T. Sidiq, A. Khajuria, A. K. Tripathi, S. K. Yousuf, D. Mukherjee, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 11450.
- 14) (a) G. Grynkiewicz, *Pol. J. Chem.* **1979**, *53*, 1571. (b) U. Huchel, C. Schmidt, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1353. (c) W. Klotz, R. R. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 683. (d) G. Hodosi, P. Kováč, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2335. (e) G. Hodosi, P. Kováč, *Carbohydr. Res.* **1998**, *308*, 63. (f) U. Schmid, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 494. (g) A. V. Gudmundsdottir, M. Nitz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3461. (h) S. Dasgupta, M. Nitz, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1918. (i) F. Cheng, J. Shang, D. M. Ratner, *Bioconj. Chem.* **2011**, *22*, 50. (j) S. Schmalisch, R. Mahrwald, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5854. (k) A. M. Downey, M. Hocek, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1239. (l) K. Villadsen, M.C. Martos-Maldonado, K. J. Jensen, M. B. Thygesen, *ChemBioChem* **2017**, *18*, 574. (m) A. M. Downey, C. Richter, R. Pohl, R. Mahrwald, M. Hocek, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4604.
- 15) T. Tanaka, M. Noguchi, A. Kobayashi, S. Shoda, *Chem. Commun.* **2008**, 2016.
- 16) (a) K. Jastrzabek, B. Kolesińska, G. Sabatino, F. Rizzolo, A. M. Papini, Z. J. Kamiński, *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2007**, *13*, 229. (b) CDBTは東京化成工業（株）より市販されている。

- 17) M. Ishihara, Y. Takagi, G. Li, M. Noguchi, S. Shoda, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1235.
- 18) R. S. Coleman, *Synthesis* **1999**, 1399.
- 19) G. Li, Y. Luo, J. Mo, M. Noguchi, J. Jing, Z. Luo, S. Shoda, X.-S. Ye, *Chin. Chem. Lett.* in press.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2022.107754>
- 20) T. Tanaka, N. Kikuta, Y. Kimura, S. Shoda, *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 846.
- 21) (a) S. Shoda, *Glycoscience*, B. O. Fraser-Reid, K. Tatsuta, J. Thiem, Eds., Springer-Verlag, (2001), p. 1465.  
(b) J. Thiem, *Glycoscience*, J. Thiem, B. O. Fraser-Reid, K. Tatsuta, Eds., Springer-Verlag, (2008), p. 1387.
- 22) M. Kunishima, C. Kawachi, J. Morita, K. Terao, F. Iwasaki, S. Tani, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 13159.
- 23) (a) T. Tanaka, A. Kobayashi, M. Noguchi, K. Kimura, K. Watanabe, S. Shoda, *J. Appl. Glycosci.* **2009**, *56*, 83. (b) T. Tanaka, M. Noguchi, K. Watanabe, T. Misawa, M. Ishihara, A. Kobayashi, S. Shoda, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5126.
- 24) T. Tanaka, M. Noguchi, M. Ishihara, A. Kobayashi, S. Shoda, *Macromol. Symp.* **2010**, *297*, 200.
- 25) D.-H. Im, K. Kimura, F. Hayasaka, T. Tanaka, M. Noguchi, A. Kobayashi, S. Shoda, K. Miyazaki, T. Wakagi, S. Fushinobu, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2012**, *76*, 423.
- 26) T. Tanaka, T. Wada, M. Noguchi, M. Ishihara, A. Kobayashi, T. Ohnuma, T. Fukamizo, R. Brzezinski, S. Shoda, *J. Carbohydr. Chem.* **2012**, *31*, 634.
- 27) M. Noguchi, M. Nakamura, A. Ohno, T. Tanaka, A. Kobayashi, M. Ishihara, M. Fujita, A. Tsuchida, M. Mizuno, S. Shoda, *Chem. Commun.* **2012**, 5560.
- 28) M. Kiyohara, T. Nakatomi, S. Kurihara, S. Fushinobu, H. Suzuki, T. Tanaka, S. Shoda, M. Kitaoka, T. Katayama, K. Yamamoto, H. Ashida, *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 693.
- 29) *Endoglycosidases*, M. Endo, S. Hase, K. Yamamoto, K. Takagaki, Eds., Kodansha Ltd., (2006).
- 30) E. Rauscher, *Methods of Enzymatic Analysis*, E. Bergmeyer, Ed., VHC, (1984), Vol. 4, p 157.
- 31) 大文字のGは置換されていないグルコースを表す。大文字のXはグルコースに $\alpha$ -1,6でキシロースが結合した二糖単位を表す。大文字のLはさらにガラクトースが $\beta$ -1,2で結合した三糖単位を表す。
- 32) A. Kobayashi, T. Tanaka, K. Watanabe, M. Ishihara, M. Noguchi, H. Okada, Y. Morikawa, S. Shoda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3588.
- 33) T. Ohnuma, T. Tanaka, A. Urasaki, S. Dozen, T. Fukamizo, *J. Biochem.* **2019**, *165*, 497.
- 34) T. Ohnuma, T. Taku, T. Nagatani, A. Horii, S. Imaoka, T. Tanaka, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2021**, *85*, 1716.
- 35) T. Tanaka, *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2016**, *28*, E101.
- 36) T. Tanaka, A. Matsuura, Y. Aso, H. Ohara, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 10321.
- 37) T. Tanaka, A. Matsuura, Y. Aso, H. Ohara, *J. Appl. Glycosci.* **2020**, *67*, 119.
- 38) T. Isobe, T. Ishikawa, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6984.
- 39) M. Noguchi, T. Fujieda, W. C. Huang, M. Ishihara, A. Kobayashi, S. Shoda, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1928.
- 40) K. Serizawa, M. Noguchi, G. Li, S. Shoda, *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1024.
- 41) G. Li, M. Noguchi, K. Serizawa, S. Shoda, *CHIMIA* **2018**, *72*, 874.
- 42) (a) T. Tanaka, T. Matsumoto, M. Noguchi, A. Kobayashi, S. Shoda, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 458. (b) N. Yoshida, M. Noguchi, T. Tanaka, T. Matsumoto, N. Aida, M. Ishihara, A. Kobayashi, S. Shoda, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1876. (c) S. R. Alexander, A. J. Fairbanks, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6679.
- 43) (a) S. Koehling, M. P. Exner, S. Nojumi, J. Schiller, N. Budisa, J. Rademann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15510. (b) S. R. Alexander, D. Lim, Z. Amso, M. A. Brimble, A. J. Fairbanks, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2152.
- 44) (a) A. Novoa, S. Barluenga, C. Serba, N. Winsinger, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7608. (b) N. Yoshida, T. Fujieda, A. Kobayashi, M. Ishihara, M. Noguchi, S. Shoda, *Chem. Lett.* **2014**, *42*, 1038. (c) T. Tanaka, G. Inoue, S. Shoda, Y. Kimura, *Polym. Chem.* **2014**, *52*, 3513.

- 45) Y. Meguro, M. Noguchi, G. Li, S. Shoda, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 76.  
 46) Y. Meguro, M. Noguchi, G. Li, S. Shoda, *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152198.  
 47) G. Li, Y. Dao, J. Mo, S. Dong, S. Shoda, X.-S. Ye, *CCS Chem.* **2021**, *3*, 2316.  
 48) G. Li, W. Ma, J. Mo, B. Cheng, S. Shoda, D. Zhou, X.-S. Ye, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13*, 46260.  
 49) G. Li, M. Noguchi, H. Kashiwagura, Y. Tanaka, K. Serizawa, S. Shoda, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3529.  
 50) G. Li, M. Noguchi, K. Nakamura, R. Hayasaka, Y. Tanaka, S. Shoda, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3428.  
 51) G. Li, M. Noguchi, G. Arisaka, Y. Tanaka, S. Shoda, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 3134.  
 52) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.  
 53) T. Tanaka, H. Nagai, M. Noguchi, A. Kobayashi, S. Shoda, *Chem. Commun.* **2009**, 3378.  
 54) T. Tanaka, W. C. Huang, M. Noguchi, A. Kobayashi, S. Shoda, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2154.  
 55) S. Kobayashi, T. Kiyosada, S. Shoda, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13113.  
 56) S. Shoda, H. Uyama, J. Kadokawa, S. Kimura, S. Kobayashi, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2307.  
 57) J. Kadokawa, M. Mito, S. Takahashi, M. Noguchi, S. Shoda, *Heterocycles* **2004**, *63*, 1531.  
 58) M. Noguchi, T. Tanaka, H. Gyakushi, A. Kobayashi, S. Shoda, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2210.  
 59) (a) N. Yoshida, T. Tanaka, M. Noguchi, A. Kobayashi, K. Ishikura, T. Ikenuma, H. Seno, T. Watanabe, M. Kohri, S. Shoda, *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 689. (b) N. Umemoto, N. Saito, M. Noguchi, S. Shoda, T. Ohnuma, T. Watanabe, S. Sakuda, T. Fukamizo, *J. Agric. Food Chem.* in press. **2022**, *70*, 12897.  
 60) A. Yamada, N. Shibuya, O. Kodama, T. Akatsuka, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1993**, *57*, 405.  
 61) (a) M. Umekawa, T. Higashiyama, Y. Koga, T. Tanaka, M. Noguchi, A. Kobayashi, S. Shoda, W. Huang, L.-X. Wang, H. Ashida, K. Yamamoto, *Biochim. Biophys. Acta* **2010**, *1800*, 1203. (b) M. Kuroguchi, M. Mori, K. Osumi, M. Tojino, S. Sugawara, S. Takashima, Y. Hirose, W. Tsukimura, M. Mizuno, J. Amano, A. Matsuda, M. Tomita, A. Takayanagi, S. Shoda, T. Shirai, *PLoS One* **2015**, *10*, e0132848. (c) J. J. Goodfellow, K. Baruah, K. Yamamoto, C. Bonomelli, B. Krishna, D. J. Harvey, M. Crispin, C. N. Scanlan, B. G. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8030. (d) W. Huang, J. Giddens, S. Q. Fan, C. Toonstra, L.-X. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12308. (e) S. Q. Fan, W. Huang, L.-X. Wang, *J. Biol. Chem.* **2012**, *287*, 11272.  
 62) S. Manabe, Y. Yamaguchi, K. Matsumoto, H. Fuchigami, T. Kawase, K. Hirose, A. Mitani, W. Sumiyoshi, T. Kinoshita, J. Abe, M. Yasunaga, Y. Matsumura, Y. Ito, *Bioconj. Chem.* **2019**, *30*, 1343.  
 63) S. Shoda, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2017**, *93*, 125.

## 執筆者紹介

### 正田 晋一郎 (Shin-ichiro Shoda) 東北大学名誉教授 東京農業大学非常勤講師

[略歴] 1976年 東京大学理学部化学科卒業、1981年 同理学系研究科博士課程修了(向山光昭教授)、同年 東京大学理学部助手、1984年 スイス連邦工科大学博士研究員(D. Seebach教授)、1986年 東北大学工学部助手(小林四郎教授)、1987年 同講師、1991年 同助教授、1999年 同大学院工学研究科教授、2019年 同大名誉教授

[主な受賞歴] 1986年 日本化学会進歩賞、2002年 セルロース学会賞、2013年 有機合成化学協会賞、2019年 市村学術賞

[研究分野] 糖鎖工学、高分子合成

[連絡先] E-mail: shinichiro.shoda.a6@tohoku.ac.jp

#### 関連製品

2,4-Bis(benzyloxy)-6-chloro-1,3,5-triazine (= CDBT)	200mg 6,300円	1g 19,800円	B4587
Triethylsilane	25mL 5,900円	250mL 30,100円	T0662
4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium Chloride (= DMT-MM)	5g 6,600円	25g 19,300円	D2919