

令和 6 年 4 月 2 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K14683

研究課題名（和文）新規グリコシルラジカル発生法の開発と無保護C-グリコシル化反応への応用

研究課題名（英文）Development of a new method for generating glycosyl radical and application to C-glycosylation

研究代表者

寄立 麻琴 (Yoritate, Makoto)

九州大学・薬学研究院・助教

研究者番号：70843788

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：C-グリコシドアナログは、天然型糖鎖に糖加水分解酵素耐性を付与した糖鎖アナログ分子であり、創薬やケミカルバイオロジー分野において注目されている。しかしその合成には糖水酸基およびアグリコンの保護が必須であり、水溶性の生体内高分子などを直接就職することは困難であった。そこで我々は、高い水溶性を有する無保護グリコシルスルフィネートを新たな糖ドナーとした新規C-グリコシル化反応を開発した。無保護グリコシルスルフィネートを光触媒と混合し青色LEDを照射するとグリコシルラジカルが生じた。マイケルアクセプターと反応させることで無保護C-グリコシドの直接合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、これまでに困難であった無保護C-グリコシドの直接合成法を開発した。新たに見出した無保護グリコシルスルフィネートは、安価な原料と試薬から大量合成することが可能であり、室温下極めて安定な固体である。水溶性が極めて高く、水や緩衝溶液に容易に溶解し、水溶性アグリコンと直接反応させることが可能である。これまでに、無保護アクリル酸やN-アセチルデヒドロアラニンとの直接C-グリコシル化に成功した。本結果は、翻訳後修飾により生じたデヒドロアラニンを有するたんぱく質などと直接連結できる可能性を示唆している。

研究成果の概要（英文）：While native glycans consist of enzymatically cleavable O-glycosidic linkage, C-glycoside analogs exhibit glycosyl hydrolase resistance, thus capturing attention from researchers in glycoscience and chemical biology. Nevertheless, their synthesis has required the protection of the sugar hydroxyl groups and the aglycone, making direct C-glycosylation with water-soluble biomacromolecules challenging. In response to this challenge, we have developed an innovative C-glycosylation strategy utilizing unprotected glycosyl sulfinate, notable for its high water solubility, as a novel sugar donor. Upon photo-irradiation of a solution of glycosyl sulfinate and photocatalyst, unprotected glycosyl radicals were formed. Subsequent Giese radical addition to a Michael acceptor facilitated the successful direct synthesis of unprotected C-glycosides.

研究分野：有機合成化学

キーワード：擬糖鎖 C-グリコシド 光触媒 無保護 グリコシルラジカル ラジカル

1. 研究開始当初の背景

天然に存在する糖鎖に含まれる *O*-グリコシド結合の酸素原子を炭素に置換した *C*-グリコシドアナログは、糖加水分解酵素による分解を受けないアナログとして注目を集めている。近年我々は *C*-グリコシド炭素上に様々な置換基を導入することで、活性を増強・減弱・改変したアナログを創生する連結部編集戦略を提案した(*JACS* 2024)。有機合成および光触媒分野の発展により、近年効率的な *C*-グリコシドの合成法が多数報告されている。しかし、糖の水酸基の保護が必要な場合がほとんどであり、保護脱保護による工程数・廃棄物の増加が問題となる。また、生体内に存在するオリゴ糖や糖ペプチドなどはアグリコンの水溶性が高い。このため、無保護の水溶性アグリコンとの直接的な *C*-グリコシル化には、水溶性のグリコシルドナーの開発が必要であると考えた。

2. 研究の目的

上記課題に対し、水溶性が高く、室温にて安定な無保護グリコシルラジカル前駆体を開発し、*C*-グリコシル化に応用することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

完全無保護、2段階 *C*-グリコシル化の反応設計を示す (Fig 3)。1段階目は糖還元末端の選択的な活性化であり(1→2)、2段階目は photoredox 触媒と遷移金属触媒による *C*-グリコシル化反応である(2→4)。光触媒による 2 の温和な活性化によりグリコシルラジカル 3 を形成し、マイケルアクセプターとの Giese 付加反応により無保護 *C*-グリコシド 4 を合成できると考えた。

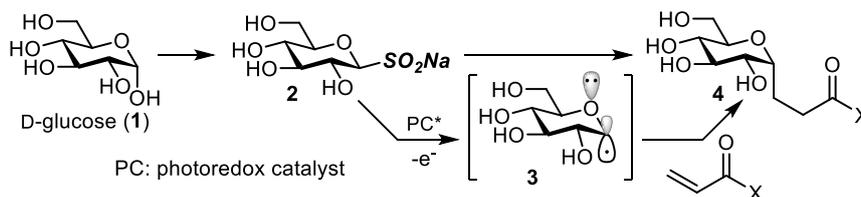


Fig 1. 完全無保護・2段階*C*-グリコシル化の反応設計

4. 研究成果

市販のペンタ-*O*-アセチルグルコピラノース由来のプロモ糖 5 にチオピリミジンを導入し、スルフィド 6 を形成した。続いて *m*CPBA によるスルフィドの酸化、ピリミジンとアセチル基の加水分解により無保護グリコシルスルフィネートを収率良く合成した。

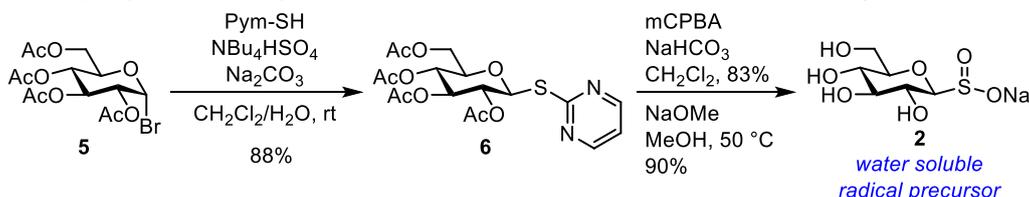


Fig 2. 無保護グリコシルスルフィネート 2 の合成

合成した 2 をマイケルアクセプターと有機光触媒であるアクリジニウム塩 (MesAcrMe·ClO₄) 共存下、メタノール水混合溶媒中で光照射することで、グリコシルラジカルを経由して Giese 反応が進行し、7 を中～高収率で与えた。不飽和エステルや不飽和アミドを利用可能であり、対応する *C*-グリコシド 7a-e を合成できた。また、水溶性かつ酸性プロトンを持つアクリル酸は中程度の収率で付加体 7f を与えた。さらに、ペプチドの翻訳後修飾などにより生じるデヒドロアラニンの単量体に対する付加反応は中程度の収率で進行し、目的の *C*-グリコシド 7g を与えた。本結果は、水溶性アグリコンとの直接カップリングへの応用可能性を示唆する結果であり、今後の発展が期待できる。

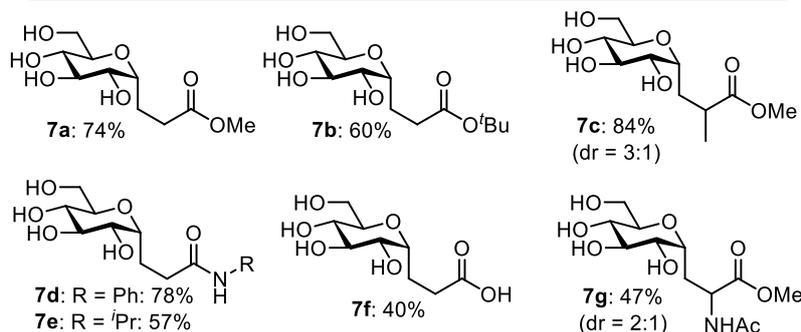
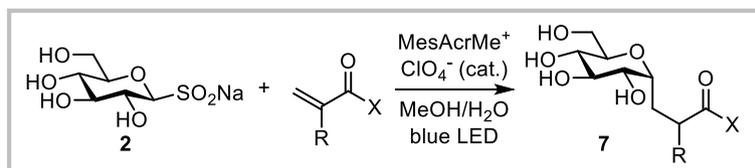
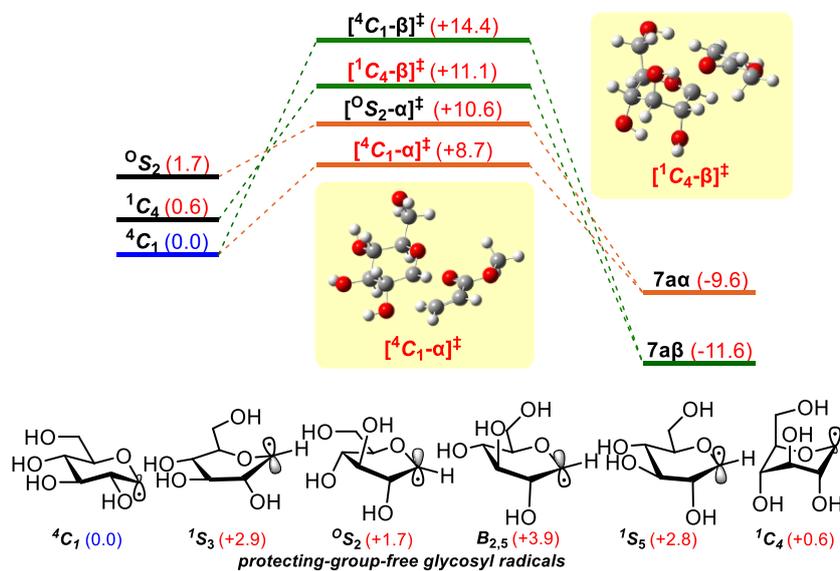


Fig 3. 光レドックス触媒による無保護C-グリコシル化

Giese 付加反応は完全な立体選択性で進行し α -付加体を与えたが、その立体選択性を DFT 計算により考察した。すなわち、グリコシルラジカルの配座を網羅的に発生させ、グリコシルラジカルにおいて安定な配座を探索した。アセチル保護されたグルコース由来のグリコシルラジカルは、ボート型の $B_{2,5}$ 配座（ねじれ舟形の 1S_5 配座に近い）が最も有利であることを確認した。本結果は過去の報告と一致しており、使用した基底関数および汎関数の妥当性を示すことができた。本計算手法を無保護グリコシルラジカルにも適用したところ、 4C_1 , 1C_4 , 0S_2 , 1S_5 , 1S_3 , $B_{2,5}$ の順に安定であることが示唆された。続いて、それぞれの構造から α および β 体の生成物 $7a\alpha$ および $7a\beta$ を与える遷移状態を探索した結果、 4C_1 配座から α 体を与える遷移状態が最も有利であり、 1C_4 配座から β 体を与える遷移状態よりも 2.4 kcal/mol 有利であった。本計算は、 α 体を選択的に与えた実験結果を良く再現した。また、C-グリコシル化の立体選択性は中間体であるグリコシルラジカルの安定性で議論されることが多いが、（当然ではあるが）遷移状態を比較しなければ選択性の議論はできないという良い教訓になる結果であった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Soda Yasuki, Sugiyama Yasukazu, Sato Shunsei, Shibuya Kana, Saegusa Junya, Matagawa Tomoe, Kawano Sayaka, Yoritate Makoto, Fukaya Keisuke, Urabe Daisuke, Oishi Takeshi, Mori Kento, Simizu Siro, Chida Noritaka, Sato Takaaki	4. 巻 55
2. 論文標題 Total Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Stemoamide-Type Alkaloids Including Totally Substituted Butenolides and Pyrroles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 617 ~ 636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1941-8680	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoritate Makoto, Hirai Go, Yasutomi Hiroki, Takeda Daiki, Higashibayashi Shuhei, Sugai Takeshi	4. 巻 34
2. 論文標題 Transition-Metal-Free α -Selective C-Glycosylation of β -Glycosyl Boronates via Stereoretentive 1,2-Migration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 347 ~ 352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1989-2541	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ota Eisuke, Takeda Daiki, Onuma Kana, Kato Marie, Matoba Hiroaki, Yoritate Makoto, Sodeoka Mikiko, Hirai Go	4. 巻 -
2. 論文標題 Synthesis and biological activity of ganglioside GM3 analogues with a (S)-CHF-Sialoside linkage and an alkyne tag	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Glycoconjugate Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10719-023-10111-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uezono Keiya, Maeda Risa, Yoritate Makoto, Matoba Hiroaki, Hirai Go	4. 巻 52
2. 論文標題 Modification of the C3-Position of 2,3-Dehydro-2-deoxy- <i>N</i> -acetylneuraminic Acid with An Acetic Acid Equivalent	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 71 ~ 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.220507	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計36件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 竹田大樹、安富弘樹、千馬鈴華、寄立麻琴、平井剛
2. 発表標題 トリフルオロボレート塩を前駆体とした直接的2-デオキシ-β-C-グリコシドの合成法開発
3. 学会等名 第33回万有仙台シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Makoto Yoritate, Daiki Takeda, Hiroki Yasutomi, Suzuka Chiba, Go Hirai
2. 発表標題 Stereo-Controlled Synthesis of C-Glycosides from α-Glycosyl Boronic Acids
3. 学会等名 第20回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○伊ヶ崎孝洋、石川絵里、秋山央子、木室佑亮、寄立麻琴、山崎晶、平井剛
2. 発表標題 2-エキソメチレン型複合型擬糖質の立体選択的合成と生物活性
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第16回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○森山貴博、水上大輝、寄立麻琴、臼井一晃、高橋大輔、平井剛
2. 発表標題 β-ケトアミド構造を基盤とする光親和性 minimalist probe の開発
3. 学会等名 第32回万有福岡シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○伊ヶ崎孝洋、石川絵里、秋山央子、木室佑亮、寄立麻琴、山崎晶、平井剛
2. 発表標題 2-エキソメチレン型複合糖質の立体選択的合成と生物活性
3. 学会等名 創薬懇話会2022 in 名古屋
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○田邊理子、森山貴博、寄立麻琴、的場博亮、沼本穂、加藤直樹、平井剛
2. 発表標題 二糖型C-グリコシドアナログの修飾と生物活性評価
3. 学会等名 第59回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森塚夏帆、木谷憲昭、寄立麻琴、的場博亮、平井剛
2. 発表標題 含フッ素炭素連結型メリピオサミンアナログの合成研究
3. 学会等名 第59回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○前田梨紗、上園慶也、深澤亮、的場博亮、寄立麻琴、袖岡幹子、平井剛
2. 発表標題 新規シアリダーゼ阻害剤の反応メカニズム解析研究
3. 学会等名 第59回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○江口桃菜、的場博亮、寄立麻琴、平井剛
2. 発表標題 糖骨格をアミノ酸ユニットとする環状ペプチドの合成研究
3. 学会等名 第59回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Daiki Takeda, Hiroki Yasutomi, Suzuka Chiba, Makoto Yoritate, Go Hirai
2. 発表標題 -Selective Direct C-Glycosylation with -Glycosyl Trifluoroborates for Synthesis of 2-Deoxy- -C-Glycosides
3. 学会等名 30th Interntional Carbohydrate Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○Takahiro Ikazaki, Eri Ishikawa, Hisako Akiyama, Yusuke Kimuro, Makoto Yoritate, Sho Yamasaki, Go Hirai
2. 発表標題 Stereoselective Synthesis of Pseudo-Glycoconjugates with 2-Exomethylene Group and their biological activity
3. 学会等名 30th Interntional Carbohydrate Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Makoto Yoritate, Hiroki Yasutomi, Daiki Takeda, Go Hirai
2. 発表標題 Transition-Metal-Free -Selective C-Glycosylation of -Glycosyl Boronate via Stereoretentive 1,2-Rearrangement
3. 学会等名 30th Interntional Carbohydrate Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takahiro Moriyama, Shunsuke Ono, Makoto Yoritate, Suzuka Chiba, Riko Tanabe, Go Hirai
2. 発表標題 Development of efficient synthesis method of carbohydrate analogues by direct C-glycosylation
3. 学会等名 30th International Carbohydrate Symposium (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○田邊理子、森山貴博、寄立麻琴、的場博亮、沼本穂、加藤直樹、平井剛
2. 発表標題 炭素連結型イソマルトースの構造活性相関研究
3. 学会等名 第38回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森塚夏帆、木谷憲昭、寄立麻琴、的場博亮、平井剛
2. 発表標題 含フッ素炭素連結型メリピオサミンアナログの合成研究
3. 学会等名 第38回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○Risa Maeda, Keiya Uezono, Ryo Fukazawa, Hiroaki Matoba, Makoto Yoritate, Mikiko Sodeoka, Go Hirai
2. 発表標題 Sialylgalactose analogue with exomethylene group acts as a substrate but inhibits sialidase activity
3. 学会等名 Sialoglyco 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Keiya Uezono, Risa Maeda, Hiroaki Matoba, Makoto Yoritake, Go Hirai
2. 発表標題 Efficient synthetic method for C3-modified sialoglycans and their inhibitory activity for sialidases
3. 学会等名 Sialoglyco 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上園 慶也、前田 梨紗、的場 博亮、寄立 麻琴、平井 剛
2. 発表標題 3位修飾型シアロ糖鎖の効率的合成法開発とシアリダーゼ阻害活性
3. 学会等名 第64回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○田邊理子、森山貴博、寄立麻琴、的場博亮、沼本穂、加藤直樹、平井剛
2. 発表標題 炭素連結型イソマルトース誘導体の合成と生物活性評価
3. 学会等名 第39回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森塚夏帆、木谷憲昭、寄立麻琴、的場博亮、平井剛
2. 発表標題 含フッ素炭素連結型メリピオサミンアナログの合成研究および活性評価
3. 学会等名 第39回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○前田梨紗、上園慶也、的場博亮、寄立麻琴、平井剛
2. 発表標題 3 位修飾型 DANA 誘導体の合成とシアリダーゼ阻害活性評価
3. 学会等名 第39回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○江口桃菜、的場博亮、寄立麻琴、平井剛
2. 発表標題 糖骨格をアミノ酸ユニットとする環状ペプチドの合成研究
3. 学会等名 第39回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○伊ヶ崎孝洋、石川絵里、秋山央子、木室佑亮、寄立麻琴、山崎晶、平井剛
2. 発表標題 2-エキソメチレン型複合型擬糖質の立体選択的合成と生物活性
3. 学会等名 第39回メメディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 ○田邊理子、森山貴博、寄立麻琴、的場博亮、沼本穂、加藤直樹、平井剛
2. 発表標題 炭素連結型イソマルトース誘導体の合成と生物活性評価
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 ○森塚夏帆、木谷憲昭、寄立麻琴、的場博亮、平井剛
2. 発表標題 含フッ素炭素連結型メリピオサミンアナログの合成研究および活性評価
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中橋 凜太郎、森山 貴博、的場 博亮、寄立 麻琴、平井 剛
2. 発表標題 炭素連結型ネオトレハロースアナログの合成研究
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 ○江口桃菜、的場博亮、寄立麻琴、平井剛
2. 発表標題 糖骨格をアミノ酸ユニットとする環状ペプチドの合成研究
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 ?行永 悠成・土井 一毅・伊ヶ崎 孝洋・的場 博亮・寄立 麻琴・平井 剛
2. 発表標題 新規マルトースアナログの合成研究とマルターゼ阻害活性
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 前田 梨紗・上園 慶也・的場 博亮・寄立 麻琴・平井 剛
2. 発表標題 3 位にエキソメチレン基をもつシアロ糖鎖のシアリダーゼ阻害メカニズム
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三浦大志、寄立麻琴、的場博亮、平井剛
2. 発表標題 Photoredox触媒を利用した環境調和型無保護C-グリコシル化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 玉島博人、伊ヶ崎孝洋、木室佑亮、土井一毅、寄立麻琴、的場博亮、平井剛
2. 発表標題 基質アナログ型トレハラーゼ阻害剤の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 ○伊ヶ崎孝洋、石川絵里、玉島博人、秋山央子、木室佑亮、寄立麻琴、的場博亮、山崎晶、平井剛
2. 発表標題 2-エキソメチレン型擬複合糖質の開発と擬グルコシルセラミドの生物活性
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 寄立麻琴、安富弘樹、竹田大樹、平井剛
2. 発表標題 2-デオキシ-C-グリコシドの立体選択的合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中橋 凜太郎、森山 貴博、〇的場 博亮、寄立 麻琴、平井 剛
2. 発表標題 炭素連結型トレハロースアナログの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 〇森山 貴博、水上 大輝、寄立 麻琴、臼井 一晃、高橋 大輔、植田 正、平井 剛
2. 発表標題 2-チエニル置換型 -ケトアミド基の光反応性に対するアルキニル基の効果
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上園 慶也、前田 梨紗、的場 博亮、寄立 麻琴、平井 剛
2. 発表標題 3位修飾型シアル酸誘導体の効率的合成法開発およびシアリダーゼ阻害活性
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 脂質ナノ粒子	発明者 寄立麻琴;平井剛;松 永直哉;大戸茂弘;近 藤裕郷	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、52202018610	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------