

液相電解自動合成法によるオリゴ糖の自在合成を目指して

野上 敏材

鳥取大学大学院持続性社会創生科学研究科工学専攻応用化学コース

Towards Development of a Practical Method for Oligosaccharide Synthesis Based on Automated Electrochemical Solution-Phase Synthesis

Toshiki NOKAMI

Department of Engineering, Graduate School of Sustainable Sciences

Tottori University, Tottori, 680-8552 Japan

E-mail: tnokami@chem.tottori-u.ac.jp

Abstract: The author and his co-workers are developing a method for automated solution-phase synthesis of oligosaccharides based on electrochemical oxidation. In this article how the author connected the dots of oligosaccharide synthesis and electrochemical oxidation and merged into the automated electrochemical synthesizer are described.

Key Words: Automated synthesis, Electrochemical Oxidation, Oligosaccharide, Glycosylation

1. はじめに

頂いた執筆依頼を読みながら、ご退職予定の江坂享男先生（現名誉教授）に原稿をお願いしたのを懐かしく思い出した。さて、この歴史ある工学部研究報告であるが、年1回業績リストを作成する機会を除けば、構成員ですら存在を意識することは無いだろう。また、オンラインの業績報告やデータベースも存在する昨今、なぜ部局独自の業績リストを作成する必要があるのだろうか、編集委員会委員として考える機会があった。

この種の報告には、少なくとも2つの意義があると思う。まずは工学部の学科間や研究室間で業績を毎年、定量的に比較するための情報を提供する意義である。これは専門が違うため普段意識することの無い他学科や他研究室との間に競争意識を植え付ける意義があると思う。もう1点は自らが1年間の研究活動を振り返る意義である。どうしても成果が出る年もあればそうでない年もある。業績リストを見ながら、理由を考えることは無意味ではないし、報告書を作成するともなればこれまでの歩みを振り返る貴重な機会となる。また、気楽に読める内容を含むのであれば、他の業績報告などとの差別化も可能なのではないだろうか。そこで、今回は筆者が着任するまでの歩みに

も触れつつ、これまでの研究について化学や有機化学を専門としない方にも分かり易く紹介する機会にしたいと思った。

2. 糖鎖自動合成との出会い

早いもので、当学部に採用して頂いてから丸5年が過ぎようとしている。この間に改組があり、初めて講義を担当した物質工学科2年生も修士課程を修了して4月から社会人となっている。筆者の所属する化学・バイオ系学科応用化学コース伊藤研究室は伊藤敏幸教授が主宰し、准教授の野上、早瀬修一助教を加えたスタッフ3名で教育・研究を行っている。なお、院生、学部生、事務補佐員を加えるとこの3~4年間は25名以上のメンバーが在籍している。研究テーマは多岐に渡っており、イオン液体、酵素反応、フッ素化学、計算化学、電気・電子デバイスなど、有機合成化学をベースに様々な研究を手がけている。ここに筆者が参画してからは糖鎖合成や有機電池のテーマが加わり、数名の院生と学部生とで構成される研究チームが多数存在するような体制で日々研究に励んでいる。このように、多くの研究テーマを抱えるのか、一つの研究テーマとその周辺に絞って徹底的にやる

のかは、研究室の主宰者によって大きく好みが変わるところである。しかしながら筆者が大学院生～講師として過ごした吉田潤一先生の研究室（京大院工）でも有機合成化学に基づく幅広い研究テーマが行われていたため、特に違いを感じることも無く今に至っている。筆者が取り組んでいる糖鎖合成の研究テーマも学生時代に当時助教授として吉田研に在籍されていた山子茂先生（京大化研）が数名の学生さんと共に進んでいたテーマの延長線上にあり、学生時代に研究室で学んだことが大きな財産となっており、研究室内に色々な研究テーマがあるのはむしろ重要だと感じている。

そもそも、筆者が何故糖鎖に興味を持ったのかははっきりとは分からない。自分が取り組んでいた遷移金属触媒反応や水中での有機反応などをこの先研究者としてずっとやり続けることがイメージ出来なかったのが理由かもしれない。一方、糖鎖については研究室で取り組んでいる先輩や後輩が居たが、必ずしも彼らは順風満帆という訳ではなく、正直しんどい割に論文が出ない研究テーマという印象であった。しかも不勉強で糖鎖自体がどれほど大切な生体分子なのかもよく分からなかったが、そのよく分からない部分に魅かれたのかもしれない。このように漠然と糖鎖に対する興味は持っていたが、筆者自身が学生時代に糖や糖鎖を扱ったことは無く、2004~2005年にかけてスイス連邦工科大学チューリヒ校(ETH チューリヒ)での博士研究員(ポスドク)時代にご指導頂いたPeter H. Seeberger先生(現マックスプランク研究所ポツダム、ドイツ)の研究室で行った糖鎖合成が初めてかつ貴重な経験となった。チューリヒでの1年間は筆者にとって充実した日々であったが、駆け出しの合成屋として世界のトップレベルとの埋めようもない差や、自らの能力・経験値の低さを実感した。ただ、スイスでの生活は快適であり、雪の降る地域で暮らしたことの無かった筆者にとって日常風景さえも新鮮であった。しかし、年末にもなると午後4時には暗くなり、アパートと丘の上のキャンパスとの行き帰りの雪道は寒く長く感じられた(図1)。



図1 ホンガーベルグキャンパスの中通り、年末に降った雪は2月末に帰国するまで融けなかった

当時、Seeberger先生はマサチューセッツ工科大学(MIT)からETHチューリヒに異動して間もなく、研究室はお世辞にも充実していると言えるような状況では無かった。また、MITの新進気鋭の若手科学者として先生を一躍有名にし、*Science*誌を飾った自動合成装置も誰も居ない実験室にひっそりと鎮座していた¹。ただし、異動とほぼ同時に新しい自動合成装置の開発も始まっており、悪戦苦闘するポスドクのWerz博士(現ブラウンシュバイク工科大学准教授)らの様子を装置の傍らで見守ることもあった。装置自体は非常に洗練された形になっていたが、ベースになっている固相合成法と呼ばれる合成手法はお世辞にも糖鎖合成に向いている方法とは言えなかった(ただし1984年にMerrifield博士はペプチド固相合成法の開発でノーベル化学賞を受賞)。合成方法を大まかに説明すると、次のようなものである(図2)。まず、固相合成には担体と呼ばれる、糖を固定化するための樹脂製ビーズが必要であり、まずこの樹脂上に糖Aを導入する。その上で、次の反応部位を準備する脱保護反応(脱保護)とグリコシル化反応(グリコシル化)と呼ばれる糖と糖を繋ぐグリコシド結合の形成とを繰り返して糖鎖を伸長させる。最後に糖鎖を樹脂上から切り出せば、保護基のついた状態のオリゴ糖 $B-(B)_{n+1}-A$ が得られる。ただし、この時点では長さが異なるオリゴ糖の混合物であり、目的のオリゴ糖を分離精製する必要があるのは固相合成法でも後述の液相合成法でも同じである。

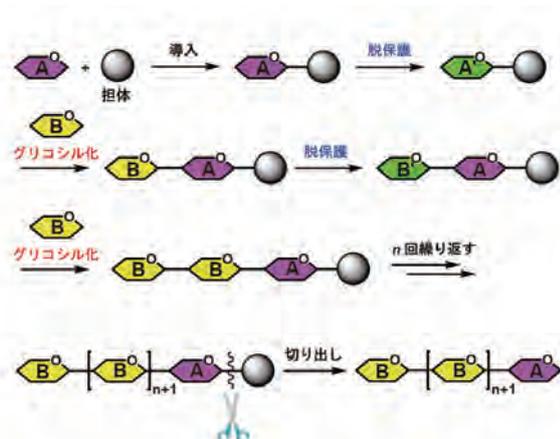


図2 固相合成法によるオリゴ糖合成の概略

筆者が初めて三糖（糖が3個連なった糖鎖）を固相合成した際、最終的に樹脂から切り出された三糖はわずか10 mgであった。しかも糖鎖中の水酸基（OH基）が保護基と呼ばれる置換基で修飾されていた状態であったため、保護基を外した純粋な三糖に換算すれば、数 mg程度得られたに過ぎなかった。合成屋としてのプライドは遙か彼方の日本に置いて来たが、その日はさすがに凹んだ。しかし、冷静に周りを見渡すと、固相合成法でオリゴ糖の大量合成など出来ている研究室メンバーはポストドクを含め誰一人いなかった。従って、ペプチド合成などでは有用だと言われている固相合成法が、糖鎖合成においてはこれほどまでに無力だということを経験することになった。しかし、この体験が筆者のポストドク時代における最大の収穫であった。

3. オリジナルな自動合成法を求めて

スイスに渡って8ヶ月、研究は遅々として進む気配がなかったものの、ETHチューリヒの院生はもちろん、各国を代表する大学から集まったポストドク仲間とのディスカッションや実験は非常に楽しかった。そして、2年目を飛躍（観光のためヨーロッパ各地を飛び回る？）の年にしたいと思っていた矢先、日本で職を得ることになった。2005年3月、糖鎖合成修行の道半ばで戻った出身研究室の吉田研では、電解合成と新たに有機二次電池のテーマとが与えられた。その他は特に具体的な指示もなく、駆け出しの助手として自らが手を動

かして行う研究テーマを考えた時、どうしても糖鎖の自動合成が気になった。しかし、固相合成を改良するつもりは微塵もなく、固相合成から脱却して、大量合成が可能な自動合成法を開発したいと思った。その際、やはり液相合成法（いわゆる普通の化学合成法、原料や反応剤は全て溶媒に均一に溶かして反応を行う）に基づくオリゴ糖の自動合成が望ましく、出来れば自動合成装置が複雑にならないような手法が理想的であるとの結論に至った。

そのような考えの下、改めて学生時代に学んだ化学を思い起こしてみると、電解反応が適しているように感じた。吉田研ではカチオンプール法と呼ぶ、低温条件下で電解反応によって非常に不安定な化学種である炭素カチオンを発生・蓄積する手法を開発していた（Olah博士は超強酸を用いた炭素カチオンの発生手法の開発や構造の解明で1994年のノーベル化学賞を受賞）。この手法は炭素カチオンの発生・蓄積だけでなく、炭素カチオンを反応中間体として経路する有機合成にも応用可能な手法であったが、合成装置のセットアップなどが面倒くさいと感じられた。幸運なことに、助手として着任してすぐ渋谷章人くん（元武田薬品工業）が学部4年生として、Albert A. Bowersくん（現ノースカロライナ大学助教）がイリノイ大シカゴ校からの短期留学生として研究に加わった。彼らはカチオンプール法とほとんど同じ条件で、糖鎖合成に適した中間体の電解反応による発生・蓄積に成功し、2007年に論文を発表した²。その後、自動合成のアイデアは抱きつつも、眞鍋史乃博士（理化学研究所）らと共同で反応中間体に関する基礎的な研究を行ったり³⁻⁶、他の研究テーマ⁷⁻⁹に時間を割いたりしている間に、5年近い月日が流れた。

2012年は研究の上でも環境の上でも大きな変化が訪れた。存在をどこで知ったのか、今となっては記憶も定かでは無いが、テクノシグマ（岡山市）が売り出している極低温反応装置（UCリアクター）を見たとき、糖鎖自動合成装置のイメージがほぼ出来上がった。ちょうどその時、宇部興産財団から助成金を頂いたのでそれを全額つぎ込んで装置を作りたいと思った。幸運は重なるもので、劉知岳くんが台湾交通大学から短期留学生として、林竜太朗くん（現吉田研博士3年生）が4年生として研究に加わった上にテクノシグマのサポートもあって、スムーズに装置製作と試験に取り掛かることが出来た（図3）。



図3 液相電解自動合成装置（1号機）の外観

装置の詳細を述べる前に筆者らが開発しているオリゴ糖の液相電解自動合成法について、その原理を紹介したい(図4)。液相電解合成法では単糖Aと任意数の単糖Bを足し合わせて目的の長さのオリゴ糖A-(B)_{n+1}-Bを作る際に固相合成法で必要となるグリコシド結合形成後の脱保護が省略できる。ただ、その代わりに「活性化」と呼ばれるプロセスが必要となる。まず、単糖Aを活性化して反応中間体A'とする。ここに反応相手となる単糖Bを加えてグリコシル化を行い、目的の二糖A-Bを得る。後はこの操作(活性化とグリコシル化)をn回繰り返せば、オリゴ糖A-(B)_{n+1}-Bが得られる。これだと、単に「脱保護」が「活性化」に代わったのと、糖鎖が伸びる方向がB←AからA→Bになっただけと思われるかもしれない。それはある意味正解であるが、「脱保護」と「グリコシル化」は互いに反応を邪魔し合うため、基本的には同じ反応容器内で行うことが出来ない。固相合成法でそれが可能なのは途中で洗浄操作が入るためであり、この洗浄操作を可能にしているのが糖鎖の担体への固定化である。一方、液相電解自動合成法は代わりに「活性化」を行い、反応中間体を低温で蓄積する必要があるものの、「活性化」と「グリコシル化」は同じ反応容器内で連続的に行うことが出来る。また「活性化」は電気化学的に行う(糖を電極上で酸化的に活性化すること)で自動化や精密化が出来るのも大きなメリットである。

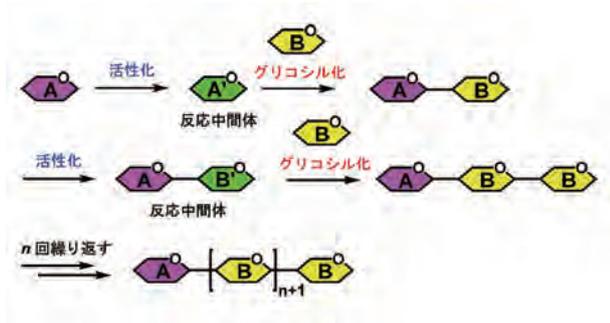
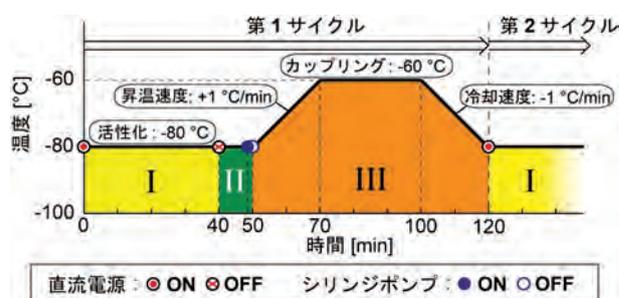


図4 液相電解自動合成法によるオリゴ糖合成の概略

二糖A-Bの合成を例に、基本的な合成スケジュール(第1サイクル目)は図5に示すようなものである。このI~IIIの操作を任意の回数だけ自動で繰り返すのが液相電解自動合成装置である。電気化学的な活性化を行うのは通常の電解セル①と直流安定電源②であるが、温度を自動で制御するために極低温反応槽③を用いた。単糖Bを溶液の状態に添加するためにはシリンジポンプ④を用い、低温装置の温度制御も含めた合成スケジュールの管理は自動制御プログラムを内蔵したパソコン⑤で行った。この装置の開発で時間を要したのは温度制御、特に-50~-80℃という低温領域で温度を上げ下げした場合に所要時間短縮しつつ制御の精度を保つのに苦心した。また、自動制御に関しても開発当初はシーケンサーを用いていたが、制御可能なパラメータ数の制約や操作性に難があり、最終的にはLabVIEW®を用いて操作性の高いプログラムへと改良した(図6)。そして、装置と基本的な合成条件を確立したところで、筆者は鳥取大に異動することになった¹⁰。



- I. 単糖Aを低温条件下、電気化学的に活性化して反応中間体A'へと変換
- II. 反応中間体A'に対して単糖Bを添加
- III. グリコシル化を促進するために温度を制御

図5 合成スケジュール

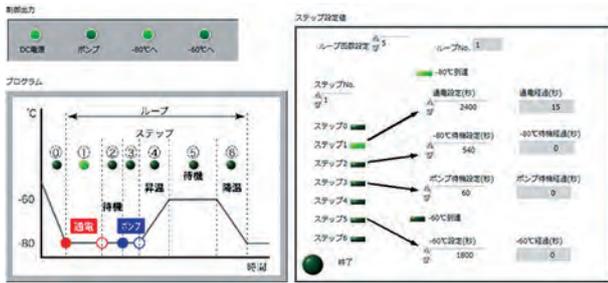


図6 自動合成装置の操作画面

4. 人の役に立つ化学を目指して

新しい環境で研究を始めるにあたって、これまでとは違ったアプローチで研究に取り組みたいと思っていた。特に自動合成装置なんて人の役に立つものが作れてなんぼのものではないだろうかと思うようになった。そのような観点で何報かの論文を眺めていると神崎浩先生ら(岡山大農学部)が土壤中の菌から発見された TMG-キトトリオマイシンが目に留まった¹¹(図7)。この物質は微生物・昆虫のグリコシダーゼ(キチンの糖鎖構造を切断して分解する酵素、以下では単に酵素と呼ぶ)を阻害するが、哺乳類や植物の酵素は阻害しない。微生物・昆虫と哺乳類とで持っている酵素の構造が違うのが原因ではあるが、無差別に阻害する化合物もある。キチンはカニ殻だけでなく、微生物や昆虫にも広く存在する重要な成分であるため、その合成や分解は生物の生死にも関わる重要な生体内の化学プロセスである。TMG-キトトリオマイシンはキチンに類似した構造的特徴から、微生物と昆虫が持つ酵素を選択的に阻害し、哺乳類や植物の酵素を阻害することはない。従って、TMG-キトトリオマイシンが抗菌剤・殺虫剤として働く可能性が示唆されている。

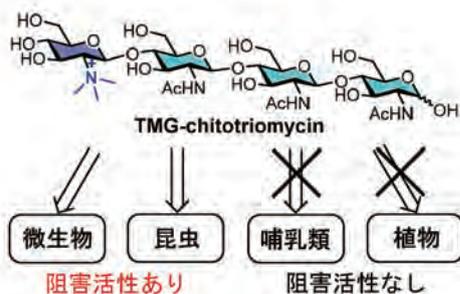


図7 TMG-キトトリオマイシンと各種の

グリコシダーゼに対する阻害活性

さて、構造をご覧頂くと分かるように、TMG-キトトリオマイシンはグルコサミンが4つ繋がった比較的単純な四糖である。ただし、末端のグルコサミンはアミノ基がアンモニウム塩と呼ばれる正電荷を帯びた構造(以下 TMG)になっており、他の3つはカニ殻の構成成分であるキチンと同じ構造(キトトリオース)である。化学合成は残念ながら俞飈(Biao Yu)博士ら(上海有機化学研究所)によって達成されていたが、将来的に大量供給が可能な方法とは思えなかった¹²。何故なら、Yu 先生らの方法では繰り返し構造であるにも関わらず、四糖を4つの異なる糖鎖ビルディングブロックを用いて合成していたからである(図8)。一方、筆者らは四糖を2つの糖鎖ビルディングブロックで順次つなげて行く方法を考えた。そしてこれが液相電解自動合成の有用性を示す良い例になると思いい、TMG-キトトリオマイシンの全合成を磯田悠太くん(現博士2年)の卒業研究テーマに設定した。

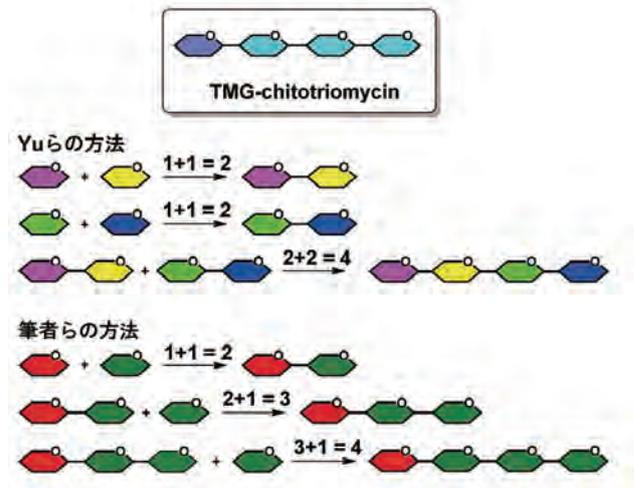


図8 合成アプローチの比較(色の違いは糖鎖ビルディングブロックの構造の違いを意味する)

磯田くんが最初に取り組んだのはキトトリオース三糖の合成であるが液相電解自動合成法はこの検討段階から威力を発揮した。すなわち、筆者らの自動合成装置は単に合成を自動化するだけではなく、データの再現性が極めて高い。従って、わずかな合成収率の変化も議論に値し、研究を進める上で再現性やデータの信頼性の確認に大きく時間を割く必要が無い。具体的には図9に示すよ

うな種々の単糖の糖鎖ビルディングブロックを合成し、自動合成装置を用いて合成した三糖の収率を比較、最適な構造を選定した。続く末端の TMG 部分との連結も保護基を適切に選択することで、まずまずの選択性で目的の TMG-キトトリオマイシン前駆体の液相電解自動合成を達成した。ここまでの成果を論文として発表しようとした。しかし論文改訂の最終段階で学術誌の編集者から「脱保護までしていないから、合成した化合物を TMG-キトトリオマイシン前駆体と呼ぶことは認められない、TMG-キトトリオマイシン前駆体候補化合物と呼びなさい」とクレームがついた¹³。

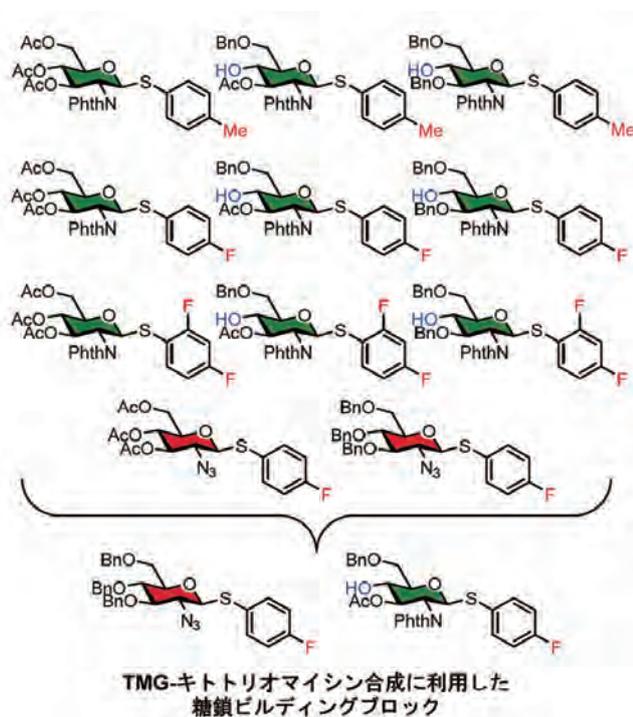


図9 検討した糖鎖ビルディングブロック

正直、脱保護が可能なのは専門家なら誰でも容易に想像出来ると思われたが、実証していないので要求通りに加筆した。論文タイトルはシンプルの方が読者にとって分かりやすく、目にも留まり易いので、渋々要求に応えた。これでいよいよ前駆体を脱保護して TMG-キトトリオマイシンの合成を完了しない訳に行かなくなったが、糖鎖全体を覆う保護基全部の脱保護は筆者にとっても学生さんにとっても初めての経験であった。そこで、地域学部の田村純一先生（現農学部）、武田尚子博士に脱保護と脱保護後の分離精製についてご指導頂き、田村研の装置もお借りすることでスムーズに研究を前進させることが出来た。また、一柳剛

先生（農学部）からは鍵中間体であるアジド糖の合成について相談に乗って頂いた。このアジド糖のグリコシル化反応については特許出願に繋がる発見があり、今後さらに優れた方法へと改良される可能性が高い¹⁴。この発見も磯田くんと当時4年生の北村京くん（修士2年）のデータを元に彼らとの議論の中で生まれたアイデアがきっかけとなっており、若者の可能性を強く感じる経験となった。脱保護については多少の紆余曲折があったものの、前述のようなサポートもあって、研究開始から約2年で合成を完了し¹⁵、共同研究者の大沼貴之先生（近畿大農学部）にサンプルとして提供することも出来た。現在は TMG-キトトリオマイシンが持つ阻害剤としてのポテンシャルを様々な酵素で明らかにする生化学的アプローチと筆者らが得意とする TMG-キトトリオマイシン誘導体の開発という合成化学的アプローチの二本立てで研究が進んでいる。なお、誘導体の合成に関しては高橋宗治くん（修士1年）を中心に検討が進められている。

この他にも、現在進行中の関連プロジェクトについて紹介させて頂きたい。先にも述べたが、伊藤研究室ではイオン液体を用いた様々なプロジェクトが行われている。このイオン液体と同じ構造を糖鎖に導入することで、糖鎖合成の効率化を図る取り組みを行っており、佐々木紀彦くん（現九州大学博士1年）が4年生と修士課程の3年間でほぼゼロから研究を大きく進展させた¹⁶⁻¹⁷。また、糖鎖ビルディングブロックについてもこれまで述べたグルコサミンだけでなく、マンノース¹⁸やグルコースにも適用範囲は広がりつつあり、インドからの留学生である Sujit Manmode 君（博士2年生）を中心に検討が進められている。この他にも天然には存在しないグルコサミンの環状オリゴ糖合成にも挑戦しており、田部七太くん（修士1年）が中心となって合成を行っている。さらに、(株)コガネイ（東京都小金井市）との共同研究により、液相電解自動合成装置（2号機）の完成が近づいている。これらの糖鎖自動合成に関連する研究プロジェクトはいずれも今後の成果が楽しみであると同時に、単にスゴイとかやっている人間が楽しいというだけではなく、「実用化出来た！」と胸を張って言えるような成果が出せるまで、この場所で努力を続けたい（図10）。



図 10 今年は 33 年ぶりの豪雪となった
(居室から学生会館・図書館方面を望む)

5. おわりに

液相電解自動合成法は、単に 2 つの化学（電解反応とオリゴ糖合成）を組み合わせ、自動化したに過ぎない。しかし、これらを組み合わせるというコンセプトを自動合成装置で実証した点については新しい取り組みであった。院生であった当時、この 2 つの化学は筆者の目には完全に別々の化学として映り、その接点を見出すことが出来なかった。しかし、ポストドク時代の経験を踏まえて、2 つの化学を結び付けることが出来た。かつて、スティーブ ジョブスが語っていた、*connecting the dots*（過去を振り返り、別々の経験や知識どうしを結びつけて新しいものを生み出す）という行為を筆者も行ったと言えるかもしれない。ただ、筆者自身はまだ何も達成していないと感じている。今は DNA やペプチドに比べてマイナーな糖鎖にも DNA やペプチドに匹敵するポテンシャルがあると信じており、来るべき日に備えて研鑽を積みみたい。

最後になるが、充実した教育・研究活動の場を与えて下さり、ご指導頂いている伊藤敏幸先生と化学バイオ系学科の先生方ならびに日夜努力している共同研究者諸氏に深謝する。なお、同学科の坂口裕樹先生、薄井洋行先生、道見康弘先生ならびに農学部の田村純一先生、一柳剛先生との研究や学会を通じた交流は、電気化学と糖質化学分野の研究を行う上で大きな励みとなっており、改めて感謝する次第である。また、技術職員や事務職員をはじめ、教育・研究活動を支えて頂いている工学部の関係各位にもこの場を借りて感謝申し上げる。

参考文献

- [1] Plante, O.J., Palmacci, E.R., Seeberger, P.H. : Automated Solid-Phase Synthesis of Oligosaccharides, *Science*, 291, pp.1523-1527, 2001.
- [2] Nokami, T., Shibuya, A., Tsuyama, H., Suga, S., Bowers, A.A., Crich, D., Yoshida, J. : Electrochemical Generation of Glycosyl Triflate Pools, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 10922-10928.
- [3] Nokami, T., Tsuyama, H., Shibuya, A., Nakatsutsumi, T., Yoshida, J. : Oligosaccharide Synthesis based on a One-pot Electrochemical Glycosylation-Fmoc Deprotection Sequence, *Chem. Lett.*, 37, pp.942-943, 2008.
- [4] Nokami, T., Shibuya, A., Manabe, S., Ito, Y., Yoshida, J. : α and β -Glycosyl Sulfonium Ions; Generation and Reactivity, *Chem. Eur. J.*, 15, pp.2252-2255, 2009.
- [5] Nokami, T., Nozaki, Y., Saigusa, Y., Shibuya, A., Manabe, S., Ito, Y., Yoshida, J. : Glycosyl Sulfonium Ions as Storable Intermediates for Glycosylations, *Org. Lett.*, 13, pp.1544-1547, 2011.
- [6] Nokami, T., Shibuya, A., Saigusa, Y., Manabe, S., Ito, Y., Yoshida, J. : Electrochemical Generation of 2,3-Oxazolidinone Glycosyl Triflates as an Intermediate for Stereoselective Glycosylation, *Beilstein J. Org. Chem.*, 8, pp.456-460, 2012.
- [7] Nokami, T., Ohata, K., Inoue, M., Tsuyama, H., Shibuya, A., Soga, K., Okajima, M., Suga, S., Yoshida, J. : Iterative Molecular Assembly Based on the Cation-Pool Method. Convergent Synthesis of Dendritic Molecules, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, pp.10864-10865, 2008.
- [8] Nokami, T., Watanabe, T., Musya, N., Morofuji, T., Tahara, K., Tobe, Y., Yoshida, J. : Direct Dendronization of Polystyrenes Using Dendritic Diarylcarbenium Ion Pools, *Chem. Commun.*, 47, pp.5575-5577, 2011.
- [9] Nokami, T., Matsuo, T., Inatomi, Y., Hojo, N., Tsukagoshi, T., Yoshizawa, H., Shimizu, A., Kuramoto, H., Komae, K., Tsuyama, H., Yoshida, J. : Polymer-Bound Pyrene-4,5,9,10-Tetraones for Ultrafast-Charge and -Discharge Lithium-Ion Batteries with High Capacity, *J. Am. Chem. Soc.*, 134, pp.19694-19700, 2012.

- [10] Nokami, T., Hayashi, R., Saigusa, Y., Shimizu, A., Liu, C.Y., Mong, K.K., Yoshida, J. : Automated Solution-Phase Synthesis of Oligosaccharides via Iterative Electrochemical Assembly of Thioglycosides, *Org. Lett.*, 15, pp.4520-4523, 2013.
- [11] Usuki, H., Nitoda, T., Ichikawa, M., Yamaji, N., Iwashita, T., Komura, H., Kanzaki, H. : TMG-chitotriomycin, an enzyme inhibitor specific for insect and fungal β -N-acetylglucosaminidases, produced by actinomycete *Streptomyces anulatus* NBRC 13369, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, pp.4146-4152, 2008.
- [12] Yang, Y., Li, Y., Yu, B. : Total Synthesis and Structural Revision of TMG-chitotriomycin, a Specific Inhibitor of Insect and Fungal β -N-Acetylglucosaminidases, *J. Am. Chem. Soc.*, 131, pp.4146-4152, 2009.
- [13] Nokami, T., Isoda, Y., Sasaki, N., Takaiso, A., Hayase, S., Itoh, T., Hayashi, R., Shimizu, A., Yoshida, J. : Automated Electrochemical Assembly of the Protected Potential TMG-chitotriomycin Precursor Based on Rational Optimization of the Carbohydrate Building Block, *Org. Lett.*, 17, pp.1525-1528, 2015.
- [14] 特願 2017-045179, 野上敏材, 伊藤敏幸
- [15] Isoda, Y., Sasaki, N., Kitamura, K., Takahashi, S., Manmode, S., Takeda-Okuda, N., Tamura, J., Nokami, T., Itoh, T. : Total Synthesis of TMG-chitotriomycin Based on Automated Electrochemical Assembly of a Disaccharide Building Block, *Beilstein J. Org. Chem.*, 13, pp.919-924, 2017.
- [16] Nokami, T., Sasaki, N., Isoda, Y., Itoh, T. : Ionic Liquid Tag with Multiple Functions in Electrochemical Glycosylation, *ChemElectroChem*, 3, pp.2012-2016, 2016.
- [17] Sasaki, N., Nokami, T., Itoh, T. : Synthesis of TMG-chitotriomycin Precursor Based on Electrolyte-Free Electrochemical Glycosylation Using an Ionic Liquid Tag, *Chem. Lett.*, 46, pp.683-685, 2017.
- [18] Manmode, S., Sato, T., Sasaki, N., Notsu, I., Hayase, S., Nokami, T., Itoh, T. : Rational Optimization of the Mannoside Building Block for Automated Electrochemical Assembly of the Core Trisaccharide of GPI Anchor Oligosaccharides, *Carbohydr. Res.*, 450, pp.44-48, 2017.

(受理 平成 29 年 9 月 25 日)