

アカデミックプログラム [ポスター] | 16. 天然物化学・ケミカルバイオロジー：ポスター

📅 2025年3月28日(金) 15:45 ~ 17:15 🏢 ポスター会場A(第4学舎 4号館 [B1階] 4001)

[[PA]-3vn] 16. 天然物化学・ケミカルバイオロジー

◆ 日本語

[[PA]-3vn-01]

ブレビスルセナル-FのQ環部の合成研究

○佐藤 智也¹、田中 健太¹、門田 功¹、高村 浩由¹ (1. 岡山大学)

◆ 日本語

[[PA]-3vn-02]

パッションフルーツ種子由来ポリフェノール化合物のアミロイドポリペプチド凝集に対する効果

○繁森 英幸^{1,2}、三瓶 達矢³、呉 映雪³、宮前 友策¹ (1. 筑波大学生命環境系、2. 筑波大学微生物サステイナビリティ研究センター、3. 筑波大学大学院理工情報生命学術院)

◆ 日本語

[[PA]-3vn-03]

中心から軸への不斉伝達を鍵とする軸不斉リグナン類の合成研究

○白倉 奨久¹、内野 正博、井内 亮介、西井 良典² (1. 信州大学大学院、2. 信州大学)

◆ 日本語

[[PA]-3vn-04]

モノテルペンーフランーモノテルペン ハイブリッド分子の合成と付着阻害活性評価

○松山 大希¹、杉浦 立暉¹、田中 健太¹、門田 功¹、高村 浩由¹ (1. 岡山大学)

◆ 日本語

[[PA]-3vn-05]

タカノツメ (*Evodiopanax innovans*) 樹液の成分組成に影響を与える要因の調査○保戸塚 俊希¹、本多 貴之² (1. 明治大学大学院、2. 明治大学)

◆ 日本語

[[PA]-3vn-06]

5,6-ジヒドロソラナコールの合成研究

○内田 裕一郎¹、杉本 幸裕¹、滝川 浩郷²、姜 法雄¹ (1. 神戸大、2. 東大)

◆ 英語

[[PA]-3vn-07]

ピリジノファン型環状desmosineの合成研究

○YAO YUCHEN¹、上原 理彩¹、臼杵 豊展¹ (1. 上智大学)

◆ 日本語

[[PA]-3vn-08]

NLP様毒素のエピトープの解明を目指した植物スフィンゴ糖脂質由来二糖の合成

○永井 祐馬¹、浪花 剛史¹、佐々木 克聡^{1,2}、Peter Greimel³、花島 慎弥^{1,2} (1. 鳥取大工、2. 鳥取大工GSCセンター、3. 理研 脳神経センター)

◆ 日本語

[[PA]-3vn-09]

システインをセレノシステインに置換したレクチンPhoSLアナログの合成研究

○長島 匡輝¹、和泉 雅之¹ (1. 高知大理工)

◆ 日本語

[[PA]-3vn-10]

鶏卵からのハイマンノース型糖鎖アスパラギンの単離法の検討

○赤山 泰斗¹、岡本 里英¹、和泉 雅之¹ (1. 高知大理工)

◆ 日本語

[[PA]-3vn-11]

氷再結晶化抑制活性を持つアリアルグリコシドの探索

○譚 斌駿¹、林 さくら¹、井手 晴絵¹、住 天乃¹、住吉 孝明¹、長岡 康夫¹ (1. 関西大学)

◆ 日本語

[[PA]-3vn-12]

海洋天然物aculeine Aの推定構造に着想を得た、ペプチドのN末端トリプトファン選択的な二重修飾の試み

○向井 崇晃¹、入江 樂¹、及川 雅人¹ (1. 横浜市立大学)

◆ 日本語

[[PA]-3vn-13]

Fragranone Aとその非天然型アナログ体の効率的な合成法に関する研究

小島 勝¹、○小鷹 天音¹、川口 礼¹、田村 万李¹、中村 豊¹ (1. 新潟薬大)

◆ 日本語

[[PA]-3vn-14]

1,2-アンヒドロ糖を供与体とする無溶媒グリコシル化反応の検討

小島 勝¹、○長谷川 未空¹、平林 あこ¹、鈴木 将也¹、山田 理緒¹、中村 豊¹ (1. 新潟薬大)

◆ 日本語

[[PA]-3vn-15]

カルボキシペプチダーゼ活性を可視化する新規ラマンプローブの開発

○出口 海斗¹、河谷 稔¹、藤岡 礼任¹、藤後 貴也¹、Spencer Spratt²、車 一宏²、小関 泰之²、神谷 真子^{1,3} (1. 東京科学大学生命理工、2. 東大先端研、3. 自律システム材料学研究センター)

◆ 英語

[[PA]-3vn-16]

Investigating the Antimicrobial Activity, Redox Behavior, and Optical Features of 7H-Benzo[c]carbazol-10-ol Derivatives: An Integrated Experimental and Computational Study

○Sharvari Mahesh Patil¹, Mohamed Salem^{1,2}, Manar El Samak², Yasmine M. Abdel Aziz², Tin Zar Aye¹, Shinobu Takizawa¹ (1. Sanken, Osaka University, Osaka, Japan, 2. Suez Canal University, Ismailia, Egypt)

◆ 日本語

[[PA]-3vn-17]

免疫調節性化合物探索を志向した植物由来6-アシルステリルグリコシドの合成と機能

○吉田 健二¹、松丸 尊紀¹、藤本 ゆかり¹ (1. 慶大理工)

◆ 日本語

[[PA]-3vn-18]

求核性アミノ酸に対するエチニルスルホンアミドの共役付加反応の評価

○京谷 竜宏¹、石田 寛明¹、齋藤 俊昭²、伊藤 俊将¹ (1. 昭和薬大、2. 日本薬大)

◆ 日本語

[[PA]-3vn-19]

アミノグリコシド系抗生物質イスタマイシン類の生合成における1,4-ジアミノサイクリトール部位の構築機構に関する研究

○平尾 柊二¹、安富 里菜²、江口 正²、工藤 史貴¹ (1. 東京科学大学、2. 東京工業大学)

◆ 日本語

[[PA]-3vn-20]

アミノグリコシド系抗生物質4'-デオキシブチロシン生合成における4'位デオキシ化に関する研究

○川崎 雄基¹、坂本 葵²、江口 正²、工藤 史貴¹ (1. 東京科学大学、2. 東京工業大学)

◆ 英語

[[PA]-3vn-21]

バイオ触媒を用いた炭素固定化技術の開発

○草野 修平¹、四坂 勇磨¹、萩原 伸也¹ (1. 理化学研究所)

ブレビスルセナル-F の Q 環部の合成研究

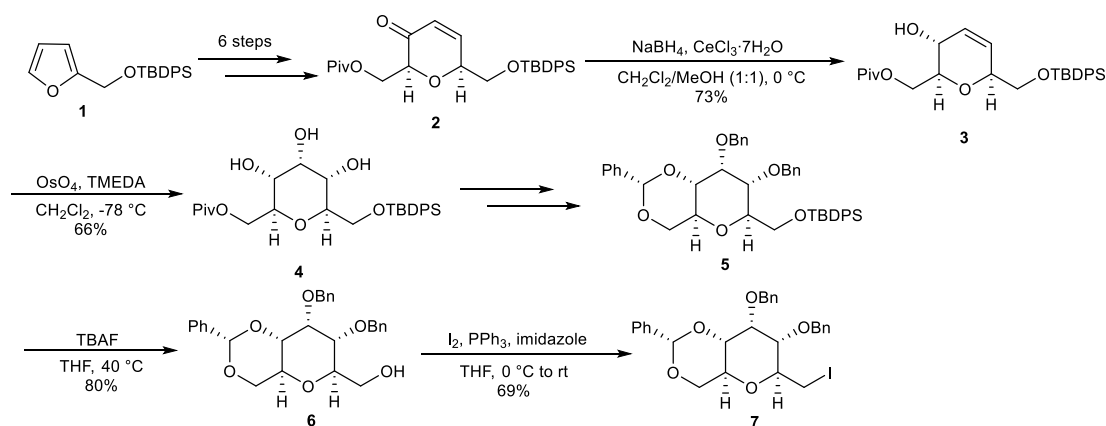
(岡山大学院自然科学¹・岡山大基礎研²) ○佐藤 智也¹・田中 健太²・門田 功¹・高村 浩由¹

Synthetic Study of the Q Ring System of Brevisulcenal-F (¹*Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University*, ²*Research Institute for Interdisciplinary Science, Okayama University*) ○Tomoya Sato,¹ Kenta Tanaka,² Isao Kadota,¹ Hiroyoshi Takamura¹

The absolute configuration of the entire molecule of polycyclic ether natural product brevisulcenal-F has not been determined. In this study, the synthesis of both enantiomers of the Q ring system was investigated toward stereostructure determination of the QR ring system. Enone **2** was synthesized from compound **1**, the TBDPS ether of furfuryl alcohol, by known method. The resulting enone **2** was converted to the common synthetic intermediate **4** by Luche reduction and dihydroxylation. Acetal **5** was obtained by solvolysis, acetal protection, and benzyl protection. Acetal **5** was converted to alcohol **6** by removal of the TBDPS group followed by Appel reaction to afford the desired iodoalkane **7**.

Keywords : Brevisulcenal-F; Stereostructural Elucidation; Stereoselective Synthesis; Luche Reduction; Dihydroxylation

ポリ環状エーテル天然物ブレビスルセナル-F の分子全体の絶対立体配置は未解明である。本研究では本天然物の QR 環部の立体構造を決定することを目的とし、Q 環部の両エナンチオマーを合成標的とした。フルフリルアルコールの TBDPS 保護体である化合物 **1** に対し、論文既知の方法で変換を行うことでエノン **2** を得た¹⁾。得られたエノン **2** に対して、ルーシェ還元およびジヒドロキシ化²⁾を行うことで共通の合成中間体であるトリオール **4** を合成した。加溶媒分解およびアセタール保護、ベンジル保護を行うことでアセタール **5** を合成した。TBDPS 基の除去を行うことでアルコール **6** へと変換したのち、アッペル反応を行うことでヨードアルカン **7** を得た。



1) Nicolaou, K. C.; Aversa, R. J.; Rivas, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6855-6861.

2) Donohoe, T. J.; Blades, K.; Moore, P. R.; Waring, M. J.; Winter, J. J. G.; Helliwell, M. Newcombe, N. J.; Stemp, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7946-7956.

パッションフルーツ種子由来ポリフェノール化合物のアミロイドポリペプチド凝集に対する効果

(筑波大生命環境¹・筑波大 MiCS²・筑波大院理工情報生命³) ○繁森 英幸^{1,2}・三瓶 達矢³・呉 映雪³・宮前 友策¹

Effects of Polyphenols from Passion Fruit Seeds for Amyloid Polypeptide Aggregation (¹*Institute of Life and Environmental Sciences, University of Tsukuba*, ²*Microbiology Research Center for Sustainability (MiCS), University of Tsukuba*, ³*Graduate School of Science and Technology, University of Tsukuba*) ○Hideyuki Shigemori,^{1,2} Tatsuya Sampei,³ Yingxue Wu,³ Yusaku Miyamae¹

In an aging society, the prevalence of Alzheimer's disease (AD) and type 2 diabetes (T2D) has increased. These diseases are currently thought to be caused by the aggregation of amyloid β (A β) in the brain and human islet amyloid polypeptide (hIAPP) in the islets of Langerhans. Therefore, anti-aggregation and disaggregation of these amyloid polypeptides is a promising approach for the prevention and treatment of both diseases. In this study, we investigated the A β 42 and hIAPP anti-aggregation and disaggregation activities of scirpusin B, a polyphenolic compound found in passion fruit seeds, and related compounds by thioflavin T assays and transmission electron microscopy. The results showed that scirpusin B and its related compounds exhibited remarkable both activities. The structure-activity relationship of these compounds revealed that the presence of catechol moieties is important for these activities.¹⁾

Keywords : Alzheimer's disease, type 2 diabetes, amyloid β , human islet amyloid polypeptide, scirpusin B

高齢化社会において、アルツハイマー型認知症 (AD) や 2 型糖尿病 (T2D) の有病率が増加している。これらの疾患は、脳ではアミロイド β (A β)、膵臓のランゲルハンス島ではヒト膵島アミロイドポリペプチド (hIAPP) がそれぞれ凝集することによって引き起こされるということが知られている。したがって、これらのアミロイドポリペプチドの凝集を阻害ならびに脱凝集させることは、両疾患の予防と治療への有望なアプローチである。そこで本研究では、パッションフルーツ種子に含まれるポリフェノール化合物 scirpusin B およびその関連化合物について、チオフラビン T アッセイと透過型電子顕微鏡観察を用いて A β 42 および hIAPP 凝集阻害ならびに脱凝集活性を評価した。その結果、scirpusin B とその関連化合物は顕著な凝集阻害ならびに脱凝集活性を示した。これらの化合物の構造活性相関から、カテコール構造がこれらの活性に重要であることが明らかになった¹⁾。

1) Amyloid polypeptide disaggregation activity of passion-fruit-seed-derived polyphenol compounds. T. Sampei, Y. Wu, and H. Shigemori, " *Nat. Prod. Commun.* **2022**, *17*, 1-9.

中心から軸への不斉伝達を鍵とする軸不斉リグナン類の合成研究

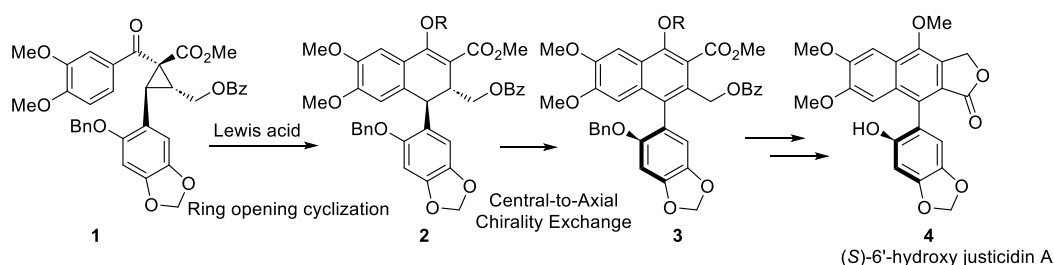
(信州大学大学院¹・信州大学²) ○白倉 奨久¹・内野 正博・井内 亮介・西井 良典²
 Synthetic study of axially chiral lignans using central-to-axial chirality exchange as key steps
 (¹Graduate School of Shinshu University, ²The University of Shinshu) ○Tasuku Shirakura,¹
 Masahiro Uchino, Ryosuke Inouchi, Yoshinori Nishii²

Transformations of enantioenriched donor-acceptor (D-A) cyclopropylcarbinols to enantioenriched 1-hydroxy-4-arylnaphthalenes that bear an ortho-substituent on a pendant-benzene ring provided a successful chirality-exchange method with a high level of stereoinduction. A central-to-central chirality-transfer step, i.e., a Lewis-acid-mediated ring-opening cyclization of enantioenriched D-A cyclopropylketones **1** (chiral transfer homo-Nazarov-type cyclization), afforded 4-aryl-2,3-dihydronaphthols **2** with an ortho-alkoxy substituent on the benzene ring with high enantioselectivity. The central-to-axial chirality-exchange step, i.e., the dehydrogenation of the obtained enantioenriched 4-aryl-2,3-dihydronaphthols **2** using DDQ, furnished the axially chiral 1-hydroxy-4-arylnaphthalenes **3** which is the synthetic intermediate for the total synthesis of axially chiral lignans.

Keywords : D-A cyclopropane; central chirality; axial chirality; chirality conversion

我々は中心不斉から軸不斉への変換による軸不斉アリールナフタレンの合成を既に報告している¹⁾。一方、軸不斉を有するリグナン類として、6'-Hydroxy justicidin A や Justatropmer が報告されている。しかし、未だにそれぞれの不斉全合成は報告されていない。本研究では光学活性 D-A シクロプロパンの構築、続く不斉転写を伴う分子内開環-環化反応、4-アリールジヒドロナフトール **2** から 4-アリールナフトール **3** への中心から軸への不斉変換を鍵反応とする 6'-Hydroxy justicidin A と Justatropmer A の合成研究をおこなった。

まず、不斉転写ホモナザロフ型環化によりアリールジヒドロナフトール **2** を不斉合成した²⁾。次に、DDQ による酸化的脱水素化による中心から軸への不斉変換をおこない、軸不斉アリールナフトール基本骨格を有する合成中間体 **3** の不斉合成を達成した。OR 基の不斉変換に対する影響についても述べる。



- 1) T. Saito, Y. Shimizu, Y. Araki, Y. Kitazawa, Y. Nishii, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101213
- 2) S. Takada, N. Takaki, K. Yamada, Y. Nishii, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 2443.

モノテルペン－フラン－モノテルペン ハイブリッド分子の合成と付着阻害活性評価

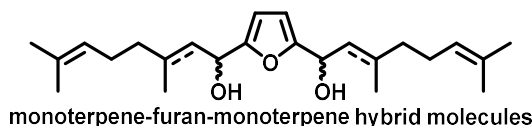
(岡山大理¹・岡山大基礎研²・岡山大院自然科学³) ○松山 大希¹・杉浦 立暉¹・田中 健太²・門田 功³・高村 浩由³

Chemical Synthesis and Evaluation of Antifouling Activity of Monoterpene-Furan-Monoterpene Hybrid Molecules (¹*School of Science, Okayama University*, ²*Research Interdisciplinary Science, Okayama University*, ³*Graduate School of Natural Science and Technology, Okayama University*) ○Daiki Matsuyama,¹ Ritsuki Sugiura,¹ Kenta Tanaka,² Isao Kadota,³ Hiroyoshi Takamura³

Prevention of damage caused by adherent organisms is one of the social issues. When sessile organisms adhere to a hull, it causes a decrease in fuel efficiency, and due to this, increase in greenhouse gas emissions. One of the countermeasures to prevent sessile organisms from adhering to a hull is antifouling paint. Organotin compounds were used as antifouling paints for ship bottoms in the past, but their use is now banned worldwide due to their high toxicity to many organisms. Therefore, there is a need to develop adhesion inhibitors that are not toxic to organisms. It has been reported that geraniol, a monoterpene, and furan compounds have antifouling activity. In this study, monoterpene-furan-monoterpene hybrid molecules were synthesized and their antifouling activity was evaluated. Geraniol, nerol, (*R*)-citronellol, and (*S*)-citronellol were used as monoterpene moieties to synthesize hybrid molecules by coupling with furan. We evaluated the antifouling activity and toxicity of the synthetic products against the cypris larvae of the barnacle *Amphibaranus amphitrite*.

Keywords : Monoterpene; Furan; Hybrid Molecules; Antifouling Activity

付着生物による被害の防止は社会的課題のひとつである。付着生物が船体に固着すると燃費効率の悪化やそれに伴う温室効果ガス排出量の増加を引き起こす。生物付着への対策のひとつに防汚塗装が挙げられる。これまでに、船底の防汚塗料として有機スズ化合物が用いられてきたが、これらは多くの生物に対して強い毒性を有するため、現在では世界中でその使用が禁止されている。このことから、生物に対して毒性を示さない付着阻害剤の開発が求められている。モノテルペンのひとつであるゲラニオールやフラン化合物は付着阻害活性を有していることが報告されている¹⁾。本研究ではモノテルペン－フラン－モノテルペン ハイブリッド分子の合成と付着阻害活性評価を行った。モノテルペン部位にゲラニオール、ネロール、(*R*)-シトロネロール、(*S*)-シトロネロールを用いてフランとのカップリングを行い、ハイブリッド分子を合成した。合成品を用いてタテジマフジツボのキプリス幼生に対する付着阻害活性と毒性を評価した。



- 1) Takamura, H.; Kinishita, Y.; Yorisue, T.; Kadota, I. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, 21, 632-638.

タカノツメ (*Evodiopanax innovans*) 樹液の成分組成に影響を与える要因の調査

(明大院理工¹・明大理工²) ○保戸塚 俊希¹・本多 貴之²

Investigation of factors affecting the composition of Takanotsume (*Evodiopanax innovans*) sap (¹*Graduate School of Science and Technology, Meiji University*, ²*School of Science and Technology, Meiji University*) ○Shunki Hotozuka,¹ Takayuki Honda,²

Takanotsume (*Evodiopanax innovans*) is a tree that grows in the mountains of Hokkaido, Honshu, Shikoku, and Kyushu at altitudes of up to 2000 m.¹⁾ Its sap was applied to armor and iron arrowheads as gold lacquer during the Nara and Heian periods.²⁾ Takanotsume sap is composed of oil, gum, and water, and the essential oil contains diacetylene-containing components such as Falcarinol and terpenes (**Figure**).

This study investigated changes in the composition of hawkweed sap at different collection times. Centrifugation was performed on hawkweed sap, and the essential oil was collected and measured by gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS). The results suggest that sesquiterpenes in hawthorn sap can be oxidized to sesquiterpene oxides. *Keywords* : Takanotsume; natural products chemistry; terpene

タカノツメ (*Evodiopanax innovans*) は北海道、本州、四国、九州の山地帯から標高 2000 m ほどの高所に生える樹木である。¹⁾ その樹液は奈良時代から平安時代かけて、金漆として鎧や鉄鏃などに塗られており、塗膜は黄金色で、防腐蚀性、防水性、錆止めの効果を持つ。²⁾ タカノツメ樹液は製油、ガム質、水分から構成されており、精油にはジアセチレンを含む成分である Falcarinol やセスキテルペン類 (**Figure**) が含まれている。

本研究は採取時期の異なるタカノツメ樹液の成分組成の変化を調査した。タカノツメ樹液に遠心分離を行い、精油を採取、ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS) で測定を行った。結果、採取時期が遅くなるにつれてタカノツメに含まれるセスキテルペン酸化物の割合が増加することが示唆された。

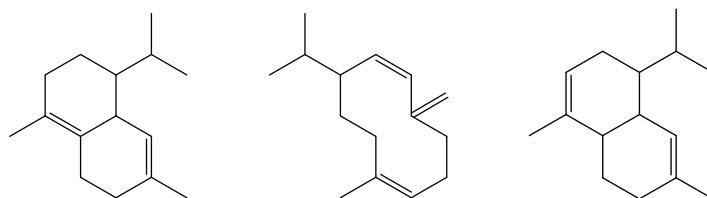


Figure Structure of Sesquiterpenes

1) 八田洋章, 「植物の世界」, 週刊 朝日百科, 第 29 巻, 6-7 (1994)

2) Akira Terada, Yasuhiro Tanoue, Seiji Shimamoto, “Photopolymerizable golden-varnish in the ancient East-Asian countries, and KOSHIABURA of Japan”, *Progress in Organic Coatings*, 31(1-2), pp. 81-86 (1997)

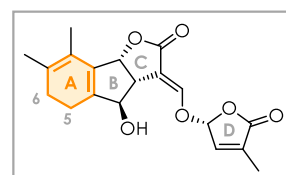
5,6-ジヒドロソラナコールの合成研究

(神戸大院農¹・東大院農生科²) ○内田 裕一郎¹・杉本 幸裕¹・滝川 浩郷²・姜 法雄¹
 Synthetic Study of 5,6-Dihydrosolanacol (¹*Graduate School of Agricultural Science, Kobe University*, ²*Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo*)
 ○Yuichiro Uchida,¹ Yukihiro Sugimoto,¹ Hirosato Takikawa,² Bubwoong Kang¹

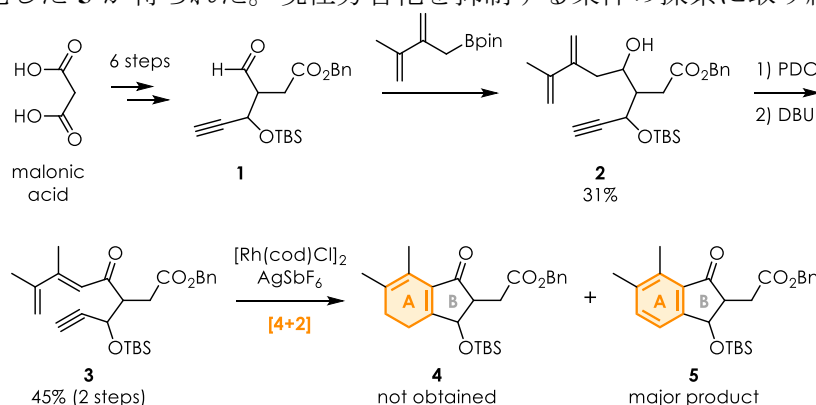
Solanacol has been presumed to be biosynthesized from orobanchol via an intermediate with its structure undetermined, which is likely to be 5,6-dihydrosolanacol.^{a)} However, sufficient quantity of the natural product for its structure determination have not been isolated. Therefore, we aimed to chemically synthesize 5,6-dihydrosolanacol for the purpose of its structural elucidation. Aldehyde **1** was synthesized from malonic acid in six steps, and diene moiety was introduced by Brown allylation to give alcohol **2**. This was oxidized to a ketone and then isomerized to **3**. With **3** in hand, one-step construction of A and B rings was attempted by intramolecular [4+2] cycloaddition. Although cyclization occurred by treating **3** by Rh(I),^{b)} the desired cyclohexadiene **4** was not detected, and its aromatized derivative **5** was obtained instead. We are currently investigating condition suppressing such aromatization.

Keywords : Total Synthesis; Natural Products; Strigolactone

ストリゴラクトン的一种ソラナコールは、オロバンコールから構造未知中間体を経て生合成されると推定されている。この中間体は 5,6-ジヒドロソラナコールである可能性が高い^{a)}が、構造決定に足る量の天然物が単離できていないため、構造決定を志向した化学合成を行うこととした。マロン酸から 6 工程でアルデヒド **1** を合成し、Brown アリル化によってジエン部位を導入しアルコール **2** とした。**2** をケトンへと酸化しさらにジエンイン **3** へと異性化させた。**3** の分子内[4+2]環化付加によって A・B 環を一挙に構築し、シクロヘキサジエン **4** の合成を試みた。**3** に Rh(I)^{b)} を作用させたところ、環化は進行したものの目的の **4** は検出されず、芳香化した **5** が得られた。現在芳香化を抑制する条件の探索に取り組んでいる。



5,6-ジヒドロソラナコール



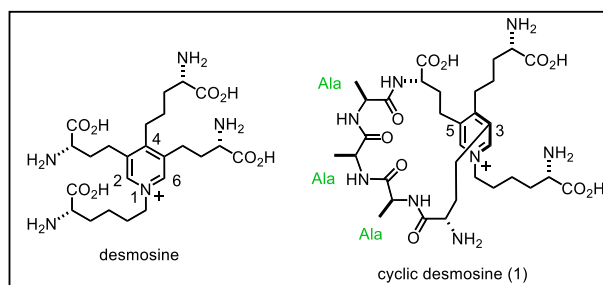
- a) T. Wakabayashi, D. Moriyama, A. Miyamoto, H. Okamura, N. Shiotani, N. Shimizu, M. Mizutani, H. Takikawa, Y. Sugimoto, *Front. Plant Sci.* **2022**, *13*, 1064378.
 b) A. Saito, T. Ono, A. Takahashi, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 891–895.

Synthetic study of pyridinophane cyclic desmosine

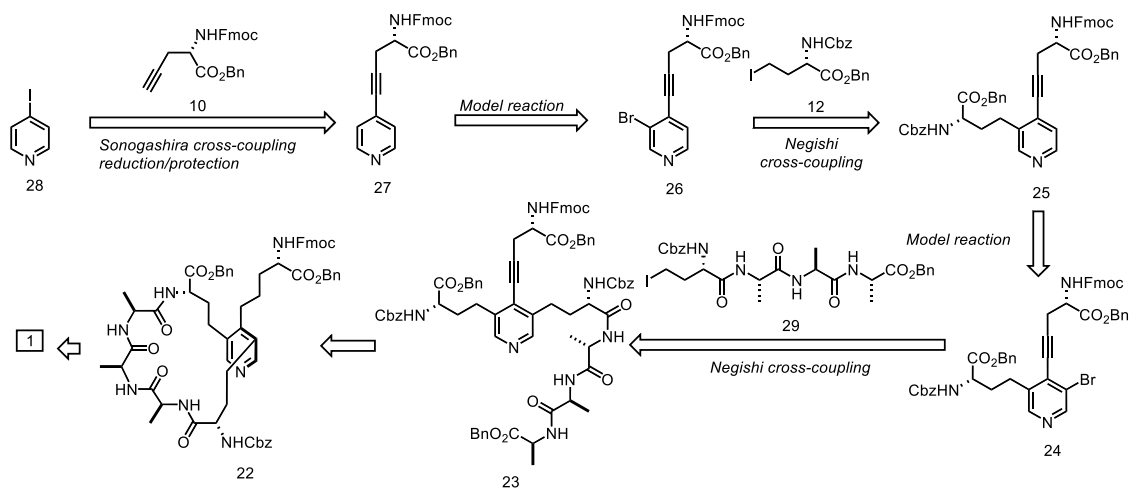
(¹Graduate School of Science and Technology, Sophia University) ○Yuchen Yao,¹ Risa Uehara,¹ Toyonobu Usuki¹

Keywords: elastin; cyclic desmosine

Desmosine is the main crosslinking amino acid of elastin which is an elastic fiber protein contained in tissues.¹ In this study, pyridinophane cyclic desmosine with tripeptides in 3,5- positions of pyridine was designed based on structure proposed by Mecham and co-workers. The obtained cyclic peptides would be useful for elucidation of 3D structure of crosslinkers using LC-MS/MS analysis.



Taking the Sonogashira and Negishi cross-coupling reaction as the key reaction, a triple-coupling product has been synthesized. After intramolecular condensation reaction and N-alkylation reaction, the required cyclic desmosin is synthesized.



1) Lasio, Maria Laura Duque; Kozel, Beth A. Matrix Biology, 2018, 71, 144-160.

NLP 様毒素のエピトープの解明を目指した植物スフィンゴ糖脂質由来二糖の合成

(鳥取大工¹・鳥取大工 GSC センター²・理研 脳神経センター³) ○永井 祐馬¹・浪花 剛史¹・佐々木 克聡^{1,2}・Peter Greimel³・花島 慎弥^{1,2}

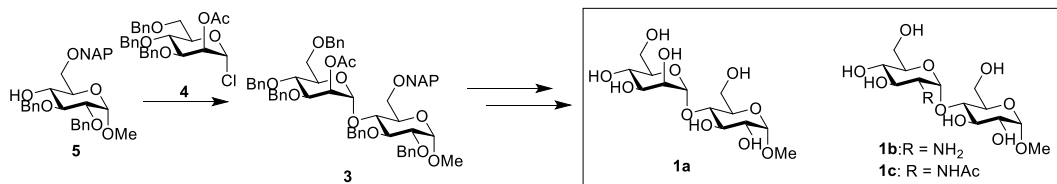
Synthesis of disaccharide units from plant glycosphingolipids toward elucidation of the NLP-toxin epitopes (¹*Department of Engineering, Tottori University*, ²*GSC center, Department of Engineering, Tottori University*, ³*RIKEN CBS*) ○Yuhma Nagai,¹ Tsuyoshi Naniwa,¹ Katsuaki Sasaki,^{1,2} Peter Greimel,³ Shinya Hanashima^{1,2}

Glycosylinositol phosphorylceramide (GIPC) is a plant-specific glycosphingolipid found in plant cell membranes. Recent studies suggest that necrosis-inducing toxin-like proteins (NLPs) recognize a GIPC-glycan on plant cell membranes as an epitope and induce necrosis; however, the precise target structure remains unclear owing to the heterogeneity of GIPC structures. This study aims to elucidate the glycan epitope recognized by NLPs through synthetic chemistry and to provide the binding mode. GIPC contains unknown sugar units attached to the core Ins-GlcA structure. We set three potential disaccharide epitopes, GlcA-Man **1a**, GlcA-GlcN **1b**, and GlcA-GlcNAc **1c**, as synthetic targets. To avoid α -glucosaminylation, a selective synthetic pathway through common intermediate **3** was explored. The α -selective glycosylation reaction using compound **4** produced **3**, and subsequent deprotections yielded GlcA-Man **1a**. Synthesis of GlcA-GlcN **1b** and GlcA-GlcNAc **1c** from intermediate **3** are currently under investigation.

Keywords : NLP; Glycolipid; Glycosylation; Interaction Analysis

グリコシルイノシトールホスホセラミド (GIPC) は、植物細胞膜の主要なスフィンゴ糖脂質である。近年、毒素タンパク質 NLP が、GIPC 糖鎖を認識エピトープとして植物細胞に結合し、細胞死を誘導することが示された¹⁾。しかし、GIPC は構造多様性を持つため、詳細な標的構造は未だ解明されていない。本研究は、NLP が認識する GIPC の糖鎖エピトープ構造を決定し、結合様式を精密に解明することを目指す。

GIPC は Ins-GlcA のコア構造に糖鎖伸長を受ける。今回、NLP の標的となる可能性のあるエピトープとして、GlcA-Man **1a**、GlcA-GlcN **1b**、GlcA-GlcNAc **1c** の三種類を標的とした。選択性の低い α グルコサミン化を避けるため、二糖 **3** を共通中間体として合成をおこなったのち、全ての保護基を除去して Man 型 **1a** を合成した。現在、中間体 **3** から GlcN 型 **1b** および GlcNAc 型 **1c** への合成経路を検討している。



1) Tea Lenarčič et al., *Science*. **2017**, 358, 1431-1434.

システインをセレノシステインに置換したレクチン PhoSL アナログの合成研究

(高知大理工) ○長島匡輝・和泉雅之

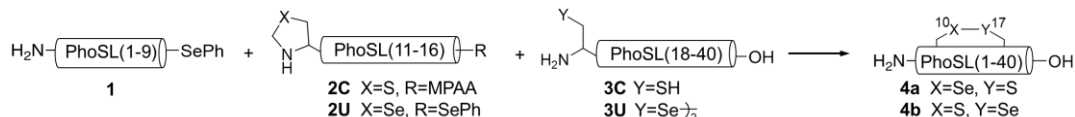
Synthetic Studies of Lectin PhoSL Analogs containing a Selenocysteine Residue in Place of Cysteine. (*Faculty of Science and Technology, Kochi University*) ○Masaki Nagashima, Masayuki Izumi

Replacing a protein's disulfide bond with a diselenide bond with a lower redox potential can create a stable analog under reducing conditions. We reported on the chemical synthesis of a lectin PhoSL analog in which the disulfide bond between Cys10 and Cys17 was substituted with a diselenide bond at the last annual meeting. In this presentation, we investigated the chemical synthesis of PhoSL analogs in which one of the cysteines at position 10 or 17 has been replaced with selenocysteine. PhoSL analog having selenocysteine at position 10 (**4a**) was synthesized by three-segment condensation strategy using PhoSL (1–9)-SePh **1**, PhoSL (10Sez–16)-R **2U**, and PhoSL (17–40) **3C** as shown in the figure. The synthesis of PhoSL analog having selenocysteine at position 17 (**4b**) using **1**, **2C**, and **3U** is underway.

Keywords : selenocysteine, chemical protein synthesis, lectin

タンパク質のジスルフィド結合をより酸化還元電位の低いジセレニド結合に置換することで、還元条件に安定なアナログに改変できる。昨年度の年会では、レクチン PhoSL のジスルフィド結合をジセレニド結合に置換したアナログの化学合成について報告した。本年度は、10 位または 17 位の一方のシステイン (C) だけをセレノシステイン (U) に置換したアナログの化学合成を検討したので報告する。

全長 40 残基の PhoSL ポリペプチド鎖を、図に示したように 10 位と 17 位で 3 つのセグメントに分割し、C 末端側から連結するストラテジーで合成することとした。10 位にセレノシステインを有するアナログの合成のため、10 位にセレノシステイン保護体であるセレナゾリジン (Sez)¹を導入した PhoSL (10Sez–16)-R **2U**、17 位にシステインを有する PhoSL (17C–40) **3C** をそれぞれ合成した。**2U** と **3C** を Native Chemical Ligation (NCL)により連結し、次に連結したポリペプチドと PhoSL (1–9)-SePh **1** を Diselenide Selenoester Ligation (DSL)²により連結して、目的物 PhoSL (C10U) **4a** を得た。一方、17 位にセレノシステインを有するアナログの合成のため、10 位にシステイン保護体であるチアゾリジン (Thz) を有する PhoSL (10Thz–16)-SePh **2C** の合成を検討中である。合成完了後、17 位をセレノシステインに置換した PhoSL (17Sec–40) dimer **3U** との DSL、および **1** との NCL により目的物 PhoSL (C17U) **4b** が得られると考えている。



1) N. Metanis et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 992.

2) R. J. Payne et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 14011.; *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 1090.

鶏卵からのハイマンノース型糖鎖アスパラギンの単離法の検討

(高知大理工) ○赤山 泰斗・岡本 里英・和泉 雅之

Investigation of Method for Isolation of High Mannose-type glycosylated asparagines from Hen Egg Yolk (*Faculty of Science and Technology, Kochi University*) ○Taito Akayama, Rie Okamoto, Masayuki Izumi

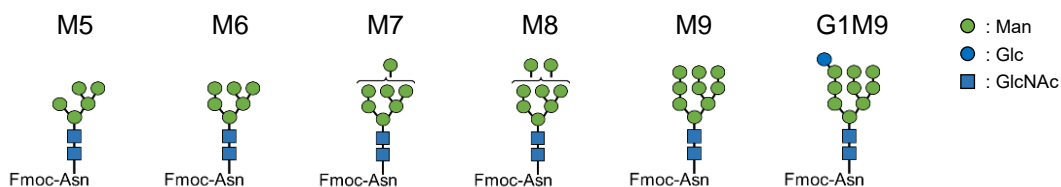
High mannose-type glycans play a crucial role in the glycoprotein quality control system within the endoplasmic reticulum. They are also valuable in drug delivery, particularly for targeting the mannose receptor. Fmoc high mannose-type glycosylated asparagines were isolated from delipidated hen egg yolk using HILIC-HPLC with an amino column and a nonvolatile eluent.¹ However, this method requires a time-consuming desalting process, accompanied by a side reaction, preventing us from utilizing all the isolated glycans.

To improve the isolation of high mannose-type glycans, our study aimed to eliminate the desalting step by employing a volatile eluent. We switched the HPLC column to an amide column, allowing us to isolate Fmoc-Asn(M5) to Fmoc-Asn(G1M9) using a water-acetonitrile gradient containing 0.1% formic acid (Figure). Lyophilization of each fraction yielded approximately 5 to 20 mg of high mannose-type glycans from 60 g of delipidated egg yolk. This simple procedure enabled us to utilize all the isolated glycosyl asparagines.

Keywords : *high mannose-type glycan, delipidated egg yolk, HILIC-HPLC*

ハイマンノース型糖鎖は、小胞体における糖タンパク質の品質管理機構などで重要な役割を果たしており、薬剤と複合化することでマンノースレセプターを標的にしたドラッグデリバリーへの応用も期待される有用な分子である。我々は、これまで梶原らの報告にしたがって脱脂卵黄から Fmoc 化ハイマンノース型糖鎖アスパラギンを単離しており、糖鎖の糖残基ごとの分離に不揮発性の塩を含む溶離液を用いたアミノカラムによる HILIC-HPLC を用いていた¹。その後の脱塩工程には、時間がかかる、脱 Fmoc 化の副反応が起こる、という問題点があり、分離した一部の糖鎖しか利用できていなかった。そこで、本研究では HILIC-HPLC による分離工程を再検討した。

糖鎖分離後の脱塩工程を解消するため、揮発性の溶離液の利用を検討した。HPLC カラムをアミドカラムに変更することで、0.1%ギ酸含有水-アセトニトリルのグラジエントを用いて図に示した Fmoc-Asn(M5)から Fmoc-Asn(G1M9)までを良好に分離することができた。溶離液を揮発性に変えたことで、各糖鎖フラクションを凍結乾燥するだけで脱脂卵黄 60 g からハイマンノース型糖鎖が 5~20 mg 程度得られ、単離したすべてのハイマンノース型糖鎖の利用が容易になった。



1) Y. Kajihara, et al., *Carbohydr. Res.* **2012**, 364, 41; **2022**, 521, 108680.

氷再結晶化抑制活性を持つアリールグリコシドの探索

(関西大化学生命工¹) ○譚 斌駿¹・林 さくら¹・井手 晴絵¹・住 天乃¹・住吉 孝明¹・長岡 康夫¹

Exploration of aryl glycosides with ice recrystallisation inhibition activity (¹*Faculty of chemistry, Materials and Bioengineering, Kansai University*) ○ Binjun Tan,¹ Sakura Hayashi,¹ Haruka Ide,¹ Sorano Sumi,¹ Takaaki Sumiyoshi,¹ Yasuo Nagaoka¹

In cell cryopreservation, the freeze-thaw cycle causes a decrease in cell viability and function. Ice recrystallization (IR) in cells is one of the contributing factors, but no small molecule compounds with strong IR inhibitory activity have yet been found. We have found that glucovanillin (GV), a natural aryl glycoside, has strong IR inhibitory activity and is useful as a protective agent of cell cryopreservation. In this study, various aryl glycoside derivatives were synthesized in 30-70% yields by the protection-free glycosylation of phenols with glucose- α -O-dimethylimidazolinium and found that 2-methoxy-4-nitrophenyl O- β -D-glucoside has comparative to stronger IR inhibitory activity than that of GV.

Keyword: Ice recrystallisation, aryl glycoside, Glucoside, Vanillin

細胞の凍結保存では、冷凍—解凍サイクルにより、細胞の生存率や機能の低下が引き起こされる。その一因として細胞内での氷再結晶化 (IR) があげられるが、これを強力に抑制する低分子化合物は知られていなかった。我々は、天然アリールグリコシド類の一種であるグルコバニリン (GV) が強い IR 抑制活性を有し、細胞の冷凍保存時の保護剤とし有用であることを見いだしている。本研究では、 α -O-dimethylimidazolinium 化したグルコースを用いた、フェノール類の無保護グリコシル反応により、30-70%の収率で各種アリールグリコシド誘導体を合成し、その中から GV と同等かそれ以上の IR 抑制活性を有する化合物として、2-methoxy-4-nitrophenyl O- β -D-glucoside を見いだした。

海洋天然物 aculeine A の推定構造に着想を得た、ペプチドの N 末端トリプトファン選択的な二重修飾の試み

(横浜市大理) ○向井 崇晃・入江 樂・及川 雅人

Model studies on the N-terminal-tryptophan-specific dual modification of peptides inspired by the proposed structure of a marine natural product aculeine A
(Yokohama City University) ○Takaaki Mukai, Raku Irie, Masato Oikawa

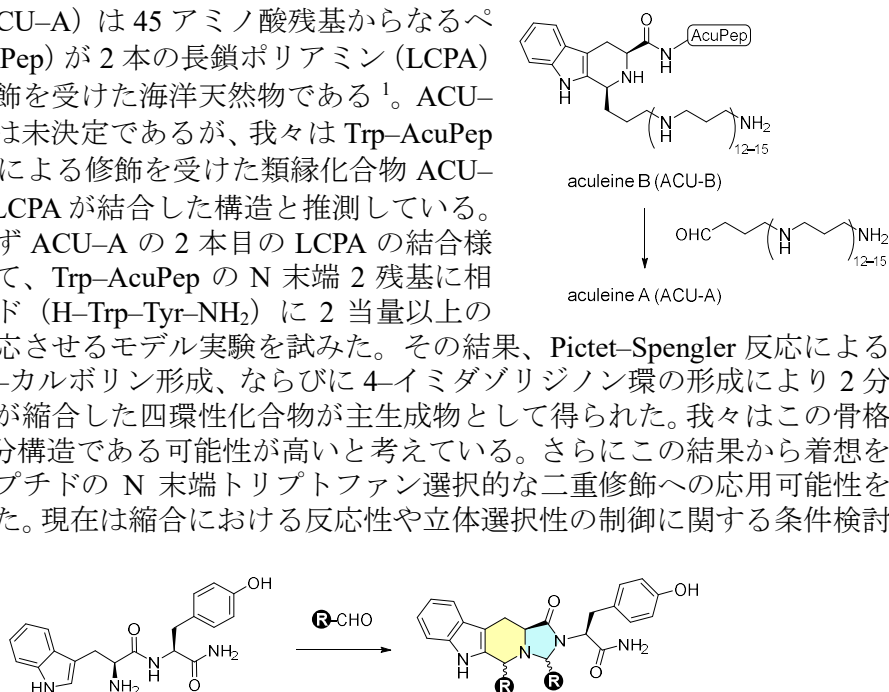
Aculeine A (ACU-A) is a marine natural product in which a peptide consisting of 45 amino acids (Trp-AcuPep) is post-translationally modified by two long-chain polyamines (LCPAs).¹ Although the structure of ACU-A has yet to be determined, we hypothesize that a congener aculeine B (ACU-B), in which Trp-AcuPep is modified by an LCPA, is additionally modified by another LCPA to form ACU-A.

In this study, some experiments were conducted to clarify the mode of condensation of the second LCPA in ACU-A; a series of model reactions of a dipeptide (H-Trp-Tyr-NH₂) corresponding to the N-terminal residues of Trp-AcuPep, with excess amounts of model aldehydes. It was found that two moles of aldehyde reacted with the dipeptide to form piperidine and 4-imidazolidinone rings, suggesting that this tetracyclic moiety is the partial structure of ACU-A. We are currently investigating the effective conditions for controlling reactivity and diastereoselectivity toward application of this transformation to the N-terminal-tryptophan-selective dual modification of peptides.

Keywords : Peptide; N-terminus; Tryptophan; Dual modification; Aculeine A

Aculeine A (ACU-A) は 45 アミノ酸残基からなるペプチド (Trp-AcuPep) が 2 本の長鎖ポリアミン (LCPA) による翻訳後修飾を受けた海洋天然物である¹。ACU-A の詳細な構造は未決定であるが、我々は Trp-AcuPep が 1 本の LCPA による修飾を受けた類縁化合物 ACU-B にもう 1 本の LCPA が結合した構造と推測している。

本研究ではまず ACU-A の 2 本目の LCPA の結合様式の決定に向けて、Trp-AcuPep の N 末端 2 残基に相当するジペプチド (H-Trp-Tyr-NH₂) に 2 当量以上のアルデヒドを反応させるモデル実験を試みた。その結果、Pictet-Spengler 反応によるテトラヒドロ-β-カルボリン形成、ならびに 4-イミダゾリジノン環の形成により 2 分子のアルデヒドが縮合した四環性化合物が主生成物として得られた。我々はこの骨格が ACU-A の部分構造である可能性が高いと考えている。さらにこの結果から着想を得て、我々はペプチドの N 末端トリプトファン選択的な二重修飾への応用可能性を調べることにした。現在は縮合における反応性や立体選択性の制御に関する条件検討を行っている。



- 1) S. Matsunaga et al., *ChemBioChem* **2011**, 12, 2191-2200.

Fragranone A とその非天然型アナログ体の効率的な合成法に関する研究

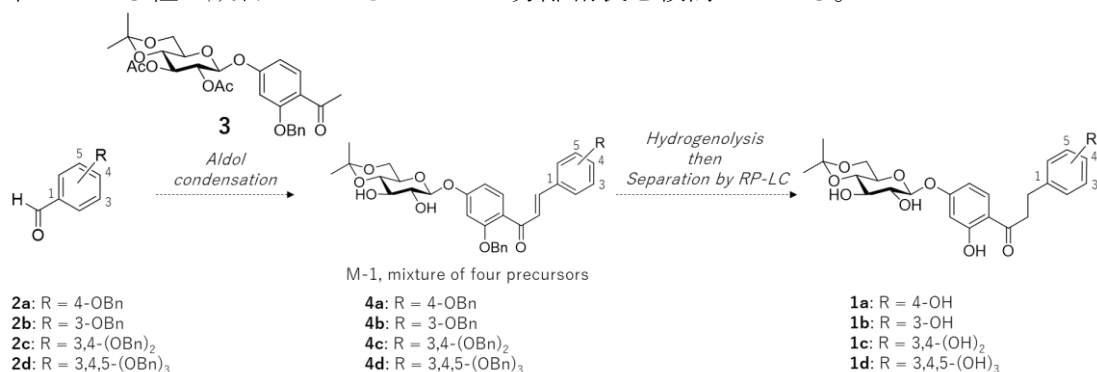
(新潟薬大¹) 小島 勝¹・○小鷹 天音¹・川口 礼¹・田村 万李¹・中村 豊¹

Studies on efficient synthetic method for Fraganone A and its unnatural analogs (¹Niigata University of Pharmacy and Medical and Life Sciences) Masaru Kojima,¹ ○Amane Kotaka,¹ Aya Kawaguchi,¹ Mari Tamura,¹ Yutaka Nakamura¹

New secondary metabolite, Fraganone A (**1a**), was isolated from the leaves of *Anneslea fragrans*. The natural **1a** was shown to inhibit the migration of PANC-1 cancer cells. Recently, we achieved the first total synthesis of Fraganone A (**1a**) in 6 steps from 4,6-*O*-isopropylidene- α/β -D-glucopyranose. Additionally, the synthetic **1a** moderately inhibited the migration of B16F10 melanoma cells under nutrient-deprived conditions. To elucidate the structure-activity relationship of **1a**, we attempted to synthesize **1a** and its unnatural analogs **1b-1d** simultaneously. A mixture of four precursors (**M-1**), in which the structure of aglycons differed, was prepared by aldol condensation of acetophenone **3** with a mixture of four benzaldehydes **2a-2d**. The hydrogenolysis of **M-1** was carried out using a catalytic amount of 10% Pd-C in EtOAc under hydrogen gas. We are currently attempting to separate the four components of **M-2** into its individual pure compounds **1a-1d** by reverse-phase liquid chromatography with an ODS column.

Keywords : Fraganone A; Unnatural Analogs; PANC-1 Cancer Cells

Fragranone A (**1a**)は、タイ産ツバキ科植物 *Anneslea fragrans* の葉から単離構造決定された二次代謝産物で、ヒト膀胱癌細胞に対する遊走抑制効果を示すことが明らかになっている¹⁾。我々は、詳細な活性試験の為に試料供給を目的として **1a** の合成を検討した。その結果、4,6-*O*-イソプロピリデン- α/β -D-グルコピラノースから 6 工程、総収率 19% で **1a** の最初の全合成を達成した。さらに、合成した **1a** は B16F10 メラノーマ細胞の遊走を阻害することも明らかにした。今回、**1a** の構造活性相関を解明するために、**1a** とその非天然型アナログ体 **1b-1d** を一斉に合成することを試みた。すなわち、エタノール中、水酸化ナトリウム存在下、**3** とベンズアルデヒド **2a-2d** とのアルドール縮合を行うことで生成物 **4a-4d** を含む **M-1** を得た。ついで **M-1** の接触水素化分解によって標的化合物 **1a-1d** を含む **M-2** を得た。現在、逆相クロマトグラフィーによる粗生成物 **M-2** から **1a-1d** の分離精製を検討している。



- 1) A. Omar, D. F. Dibwe, A. M. Tawila, S. Sun, A. Phrutivorapongkul, S. Awale, *J. Nat. Prod.* **2019**, 82, 3133.

1,2-アンヒドロ糖を供与体とする無溶媒グリコシル化反応の検討

(新潟薬大¹⁾ 小島 勝¹・ 〇長谷川 未空¹・ 平林 あこ¹・ 鈴木 将也¹・ 山田 理緒¹・ 中村 豊¹

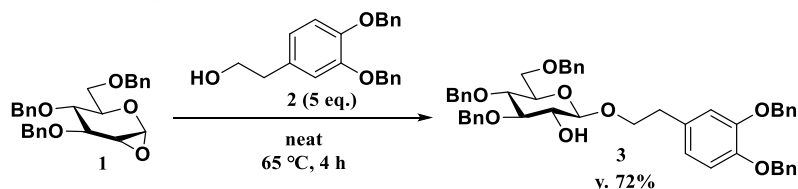
Investigation of solvent-free glycosylation with 1,2-anhydrosugars as glycosyl donors (¹Niigata University of Pharmacy and Medical and Life Sciences) Masaru Kojima,¹ 〇Miku Hasegawa,¹ Ako Hirabayashi,¹ Masaya Suzuki,¹ Rio Yamada,¹ Yutaka Nakamura¹

Solvent-free reactions, which have advantages of minimizing the use of solvents and reducing the generation of waste, have attracted attention as an environmentally friendly organic synthesis method. On the other hand, glycosylation is an essential reaction for syntheses of biologically potent oligosaccharides and glycoconjugates. In the conventional glycosylation, organic solvents, activators, and additives have been used to promote the reaction. However, the use of these auxiliary substances has disadvantages, such as high cost, toxicity, flammability, and environmental pollution. We recently found that the glycosylation of 1,2-anhydro- α -D-glucopyranose derivative with 2-phenylethanol derivative smoothly proceeds without the use of organic solvents and activators.

The glycosylation of 1,2-anhydrosugar **1** with alcohol **2** at 65°C under neat condition selectively gave the desired compound **3** in 72% yield. We would like to report this time an examination of the solvent-free glycosylation reaction using various 1,2-anhydrosugars as glycosyl donors.

Keywords :Solvent-free Glycosylation; 1,2-Anhydrosugars

無溶媒反応は、簡便な操作手順で反応が行えること、有機溶媒の使用量と廃棄物の産出量が削減できることから、安全、低コスト、環境にやさしい有機合成法の一つとして注目されている。一方、グリコシル化は糖鎖含有化合物を化学的に合成する上で欠かすことができない反応である。これまで開発されてきた多くのグリコシル化反応は、活性化剤と添加剤存在下、有機溶媒を用いた溶液状態で行われる。しかしながら、環境への負荷、コスト、安全性の観点からそれらの使用量を削減する反応条件の開発も望まれている。最近、我々は Danishefsky らによって報告された 1,2-アンヒドロ糖を供与体として用いたグリコシル化反応¹⁾が有機溶媒と活性化剤を用いなくても進行することを見出した。すなわち、無溶媒条件下、加熱融解したアルコール **2** と 1,2-アンヒドロ糖 **1** を 65°C で 4 時間反応させると、**3** が収率 72% で選択的に得られた。本発表では、様々な 1,2-アンヒドロ糖を供与体として用いた無溶媒グリコシル化反応の検討について報告する。



1) R. L. Halcomb, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6661.

カルボキシペプチダーゼ活性検出新規ラマンプローブの開発

(東京科学大生命理工¹・東大先端研²・東京科学大自律システム材料学研究センター³) ○出口 海斗¹・河谷 稔¹・藤岡 礼任¹・藤後 貴也¹・Spencer John Spratt²・車 一宏²・小関 泰之²・神谷 真子^{1,3}

Development of Novel Raman Probe for Visualizing Carboxypeptidase Activities

(¹Department of Life Science and Technology, Institute of Science Tokyo, ²Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo, ³Research Center for Autonomous Systems Materialogy, Institute of Science Tokyo.) ○Kaito Deguchi,¹ Minoru Kawatani,¹ Hiroyoshi Fujioka,¹ Takaya Togo,¹ Spencer John Spratt,² Kazuhiro Kuruma,² Yasuyuki Ozeki,² Mako Kamiya^{1,3}

Carboxypeptidases (CPs) are enzymes involved in various physiological functions and diseases. We recently developed activatable fluorescent probes for CP activities and succeeded in visualizing cells and tissues overexpressing target CPs¹⁾. However, due to their broad absorption and fluorescence spectral widths of the fluorophore, it was difficult to visualize plural CP activities simultaneously. Here, we focused on Raman imaging characterized by superior multiplexed detection capability, and developed a novel Raman probe for carboxypeptidase M (CPM) which is known to be overexpressed in several cancers. Based on ProTide chemistry-based molecular design, we designed and synthesized 9CN-JP-Bn-eaSoul-AR by conjugating substrate amino acid (arginine) to Raman scaffold dye 9CN-JP. The probe exhibited Raman signal activation at 2227 cm⁻¹ from the nitrile group of 9CN-JP upon reaction with CPM, demonstrating the potential for visualizing target CP enzyme activity.

Keywords : Raman imaging, Raman probe, Carboxypeptidase

生体内では多様なカルボキシペプチダーゼ (CP) が生理機能や疾患に関与している。我々はこれまでに CP 活性を高感度に検出可能な activatable 型蛍光プローブの分子設計を確立し、標的酵素活性が亢進するがん細胞やがん組織の可視化に成功した¹⁾。一方で幅広い吸収・蛍光スペクトルの重なりが原因で、様々な CP 活性を同時に可視化することが難しいという課題があった。そこで本研究では多重検出能に優れたラマンイメージングに着目し、CP 活性を標的とした activatable 型ラマンプローブの開発を行った。具体的には、ProTide 化学に基づく分子設計により、いくつかのがんで高発現していることが知られる carboxypeptidase M (CPM) を標的として、基質アミノ酸 (arginine) をラマン色素母核 (9CN-JP) に導入した 9CN-JP-Bn-eaSoul-AR を開発した。本プローブを精製 CPM タンパク質と反応させたところ、反応前後で吸収波長が長波長化し、2227cm⁻¹におけるニトリル伸縮振動由来のラマン信号が大幅に増大することが明らかとなった。これらの結果から、CP 活性検出の検出が可能であることが示唆される結果を得た。

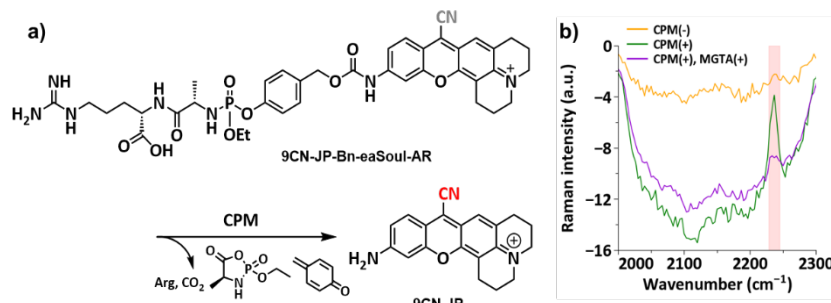


Fig.) Design of novel Raman probe for CPM. (a) Reaction scheme of the probe with CPM. (b) Raman spectra change of the probe upon reaction with CPM and inhibitor (MGTA).

1) Y. Kuriki et. al., *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 521.

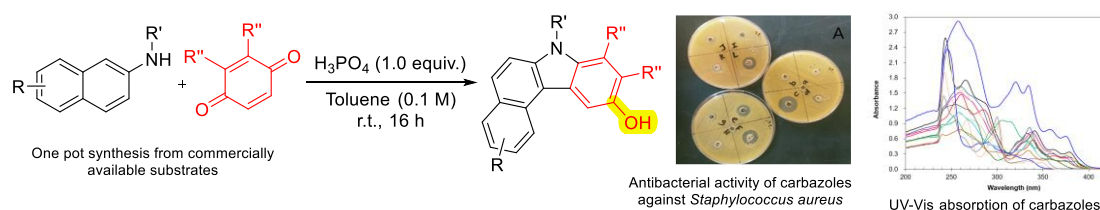
Investigating the Antimicrobial Activity, Redox Behavior, and Optical Features of 7*H*-Benzo[*c*]carbazol-10-ol Derivatives: An Integrated Experimental and Computational Study

(¹*SANKEN, Osaka University*, ²*Faculty of Pharmacy, Suez Canal University*) ○ Sharvari Patil,¹ Mohamed S. H. Salem,^{1,2*} Manar El Samak,² Yasmine M. Abdel Aziz,² Tin Zar Aye,¹ Shinobu Takizawa^{1*} (mohamedsalem43@sanken.osaka-u.ac.jp; taki@sanken.osaka-u.ac.jp)

Keywords: Hydroxylated Carbazole; Antibacterial Activity; Docking; UV-Vis Absorption; Oxidation Potential and DFT studies.

Carbazoles have garnered significant attention for their diverse biological activities, attributed to their unique structural features that enable effective interactions with biological targets. While many carbazole derivatives have been extensively studied, 7*H*-benzo[*c*]carbazol-10-ol derivatives remain relatively unexplored despite their promising potential.¹ In this study, we investigate the antimicrobial activity, optical properties, and redox behavior of these derivatives. Employing highly efficient one-pot synthesis methods and various C–C bond coupling reaction strategies², we obtained derivatives with exceptional activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria as well as fungi.

Minimum inhibitory concentration (MIC) tests showed that some compounds exhibited significant antibacterial effects against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*, with MIC values of 8 µg/mL—notably more potent than some reported antibiotics. The mechanism of antibacterial action was studied using Scanning electron microscopy (SEM) and molecular docking. Study of the optical and electronic properties of 7*H*-benzo[*c*]carbazol-10-ol derivatives revealed pronounced UV/Vis absorption starting around 400 nm with high absorption coefficients and distinct electronic transitions, as revealed by TD-DFT calculations. Electrochemical studies showed their redox stability and adaptability, indicating their potential as photocatalysts.^{2,3}



1) S. A. Patil, S. A. Patil, E. A. Ble-González, S. R. Isabel, S. M. Hampton, A. Bugarin, *Molecules* **2022**, 27, 6575. 2) M. S. H. Salem, M. I. Khalid, H. Sasai, S. Takizawa, *Tetrahedron* **2023**, 133, 133266. 3) a) M. S. H. Salem, R. Sharma, M. I. Khalid, M. Sasi, R. Amasaki, Y. Imai, M. Arisawa, S. Takizawa, *Electrochemistry* **2023**, 91, 112015. b) M. I. Khalid, M. S. H. Salem, M. Sako, M. Kondo, H. Sasai, S. Takizawa, *Chem. Commun.* **2022**, 5, 166.

免疫調節性化合物探索を志向した植物由来 6-アシルステリルグリコシドの合成と機能

(慶大理工¹) ○吉田健二¹・松丸尊紀¹・藤本ゆかり¹

Synthesis and immunomodulatory functional analysis of plant-derived 6-acylated sterol glycosides (¹*Faculty of Science and Technology, Keio University*) ○Kenji Yoshida,¹ Takanori Matsumaru,¹ Yukari Fujimoto¹

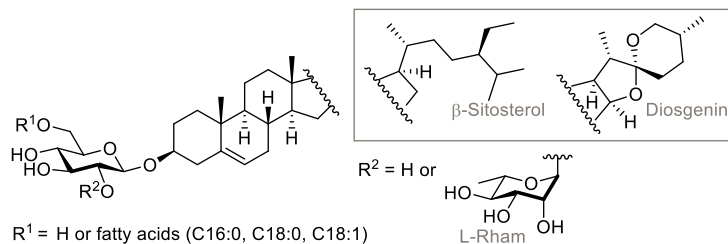
6-Acylated sterol glycoside (ASG), predominantly derived from plants, is a glycolipid composed of a basic backbone consisting of a fatty acid at the glucose 6-position and a sterol attached to the anomeric position. These molecules, or their substructures, serve as components of cell membranes, and some have been reported to exhibit immunomodulatory properties. However, the mechanism underlying these properties is not fully understood, and the details of the immunomodulatory function of plant-derived β -ASG have not been elucidated.

In this study, we established a new β -ASG synthesis method that enables the efficient synthesis of a wide variety of analogues, including mono- and disaccharides. A protecting group strategy with orthogonal deprotection conditions was employed to allow the introduction of a variety of sugars, sterols, and unsaturated fatty acids, as well as selective modification of the sugar at the 2- and 6-positions. Using this strategy, we have achieved the synthesis of mono- and disaccharide-type ASGs, as well as analogues with alternative fatty acid moieties. The results of immunomodulatory activity evaluation of these synthesized compounds are also reported.

Keywords : Glycolipid; immunomodulation; total synthesis

主に植物より単離される 6-アシルステリルグリコシド(ASG)はグルコース 6 位に脂肪酸、アノマー位にステロールが結合した基本骨格をもつ糖脂質である。ASG、あるいはその部分構造は細胞膜構成成分として機能する一方で、一部の分子は免疫活性化能を示すことが報告されている。しかし、そのメカニズムについては不明点が多く、植物由来の β -ASG の免疫調節機能の詳細は明らかになっていない。

そこで本研究では、単糖あるいは二糖を有する幅広い類縁体の効率的な合成を可能にする新たな β -ASG 合成法を確立した。多様な糖、ステロール、および不飽和脂肪酸等の導入を可能にするとともに、糖 2 位、6 位を選択的に修飾できるよう、直交的な脱保護条件を持つ保護基戦略とした。本手法を用いて、単糖および二糖型 ASG の合成を達成するとともに、脂肪酸修飾構造の異なる類縁体を合成した。さらに、これらの合成化合物について免疫調節活性評価を行った結果についても報告する。



Structures of 6-acylated sterol glycoside (ASG)

求核性アミノ酸に対するエチニルスルホンアミドの共役付加反応の評価

(昭和薬大¹・日本薬大²) ○京谷 竜宏¹・石田 寛明¹・齋藤 俊昭²・伊藤 俊将¹

A Study on the Conjugate-addition of Ethynylsulfonamide with Nucleophilic Amino Acids

(¹Showa Pharmaceutical University, ²Nihon Pharmaceutical University) ○Tatsuhiro Kyoya,¹ Hiroaki Ishida,¹ Toshiaki Saitoh,² Toshimasa Itoh¹

Covalent drugs have numerous therapeutic benefits, including improved, prolonged duration of effect and resistance to mutations. However, the potential for non-specific binding to off-target molecules, which can lead to side effects. Thus, traditional covalent drugs were to be avoided in drug discovery. In the last decade, covalent drugs widely serve as amide-type Michael acceptors and are designed to undergo conjugate-addition with cysteine residues in proteins.

On the other hand, sulfonamides, bioisostere of amides, are known to be less susceptible to metabolism. The sulfonamide structure is advantage in water solubility over the amide structure and is a well-known motif in some drugs.

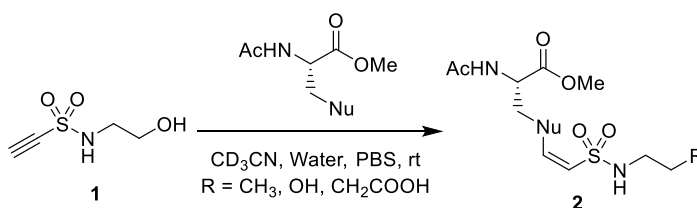
We focused on Michael acceptors containing sulfonamide groups. Among these, ethynylsulfonamide (**1**), which has a terminal alkyne structure with a small reactive site, despite its simple structure. **1** has few reported synthetic examples and its reaction properties remain largely unexplored. We studied conjugate-addition with various nucleophilic amino acids by NMR.

As a result, **1** showed high reactivity with cysteine residues, and the conjugate adducts (**2**) was quantitatively obtained as the *cis*-form. Interestingly, the conjugate-addition with cysteine was accelerated in water and PBS compared to CD₃CN.

Keywords : Covalent drugs; sulfonamide; Michael acceptor; Alkyne; Conjugate-addition

共有結合型医薬品はタンパク質の機能を不可逆的に阻害するため、可逆的な低分子医薬品に比べて、強力かつ持続的な薬効や変異に対する抵抗性といった利点がある。しかし、標的以外の分子へ非特異的に結合し、副作用を引き起こす可能性があるため、これまでの創薬研究では避けられてきた。この十年程度の間に、意図して設計された共有結合型医薬品が次々に登場し、近年見直され盛んに研究されている。このような医薬品は、アミドを有するマイケルアクセプター型共有結合モチーフが多く採用されている。これに対し、アミドの生物学的等価体であるスルホンアミドは、アミドに比べて水溶性と代謝安定性に優れ、既存の医薬品に利用されている一般的な構造である。このような背景から、スルホンアミドを有するマイケルアクセプターに着目した。中でも反応点が小さい末端アルキン構造を有するエチニルスルホンアミド (**1**) は簡素な構造にもかかわらず、合成例が乏しく反応特性に不明な点が多いため、各種求核性アミノ酸との共役付加反応を NMR を用いて評価した。

その結果、**1** はシステイン残基と高い反応性を示し、付加生成物 (**2**) はシス体が定量的に得られた。興味深いことに、CD₃CN 中に比べ水中及びリン酸緩衝液 (PBS) 中ではシステインの共役付加反応が加速した。

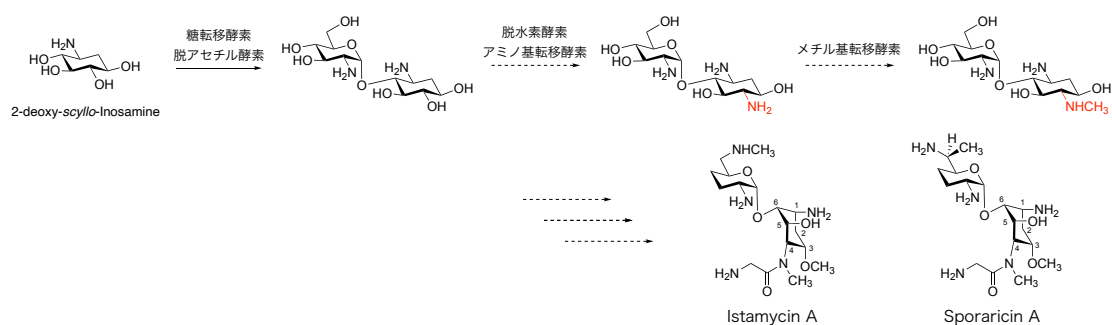


アミノグリコシド系抗生物質イスタマイシン類の生合成における1,4-ジアミノサイクリトール部位の構築機構に関する研究

(科学大理¹・東工大理²) ○平尾 柊二¹・安富 里菜²・江口 正²・工藤 史貴¹
 Study on the Biosynthetic Mechanism of the Unique 1,4-Diaminocyclitol Moiety in the Aminoglycoside Antibiotic Istamycins (¹*School of Science, Institute of Science Tokyo*, ²*School of Science, Tokyo Institute of Technology*) ○Shuji Hirao,¹ Rina Yasutomi,² Tadashi Eguchi,² Fumitaka Kudo¹

Istamycins are pseudo-disaccharide aminoglycoside antibiotics characterized by their 1,4-diaminocyclitol aglycone. Previously, we demonstrated that glycosylation of 2-deoxy-*scyllo*-inosamine occurs prior to the introduction of the second amino group into the 1,4-diaminocyclitol moiety during istamycin biosynthesis. Furthermore, we identified that a dehydrogenase and an aminotransferase are responsible for introducing the second amino group into the pseudo-disaccharide intermediate. However, the exact position of the introduced amino group remained unclear. In this study, we optimized the enzymatic reaction conditions and incorporated the *N*-methyltransferase involved in *N*-methylation to confirm the generation of the 1,4-diaminocyclitol product. Furthermore, in silico docking analysis of the dehydrogenase with its substrate enabled us to propose a mechanism for substrate recognition. **Keywords** : Aminoglycoside antibiotics; Istamycins; Enzyme; Biosynthesis; Biochemistry

アミノグリコシド系抗生物質イスタマイシン類に見られる 1,4-ジアミノサイクリトール部位の生合成機構の解明を目的として研究を行った。先行研究では、2-デオキシ-*scyllo*-イノサミンの配糖化後、2つ目のアミノ基が導入されることが示唆されていたが、生成物の構造は不明であった。本研究では、アミノ基導入に関わる脱水素酵素とアミノ基転移酵素に加えて、次段階に関わると推定された *N*-メチル化酵素の機能解析を行い、導入されるアミノ基の位置を決定することにした。また、脱水素酵素については、in silico にて基質とのドッキング解析を行い、基質認識機構を推定した。



アミノグリコシド系抗生物質 4'-デオキシブチロシン生合成における 4' 位デオキシ化に関する研究

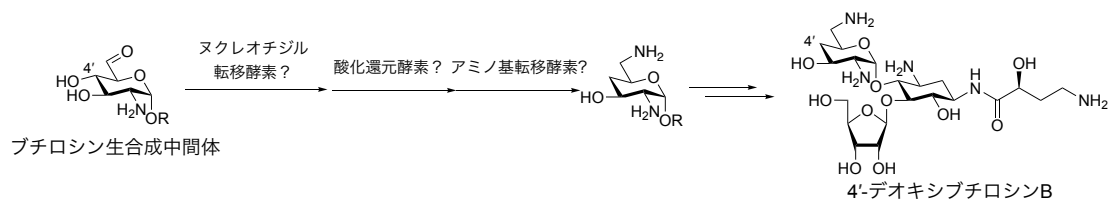
(科大院理¹・東工大理²) ○川崎 雄基¹・坂本 葵²・江口 正²・工藤 史貴¹

Study of 4'-Deoxygenation in the Biosynthesis of the Aminoglycoside Antibiotic 4'-Deoxybutirosin (¹*School of Science, Institute of Science Tokyo*, ²*School of Science, Tokyo Institute of Technology*) ○Yuki Kawasaki¹, Aoi Sakamoto², Tadashi Eguchi², Fumitaka Kudo¹

4' -Deoxybutirosin is an aminoglycoside antibiotic that exhibits antibacterial activity against certain butirosin-resistant bacteria due to the absence of a hydroxy group at the C4' position. We are investigating the mechanism of 4' -deoxygenation and have identified the putative biosynthetic gene cluster (BGC) of 4' -deoxybutirosin. This discovery revealed two unique enzymes: a putative nucleotidyltransferase and a putative reductase, based on comparisons with the butirosin BGC. Previously, we characterized the nucleotidyltransferase, which catalyzes the adenylation at the 4' -OH group of pseudodisaccharide intermediates, leading to the formation of an α, β -unsaturated aldehyde via elimination. Additionally, we observed that the putative reductase appears to reduce the resulting α, β -unsaturated aldehyde. However, the conversion yield was too low to determine the product's structure. In this study, we further incorporated a putative aminotransferase to facilitate the amination of the product, allowing us to determine the structure of the deoxygenated compound.

Keywords : Biosynthesis; Aminoglycoside Antibiotics; Butirosin; Deoxygenation

4' -デオキシブチロシンはアミノグリコシド系抗生物質の一つであり、一部のブチロシン耐性菌に抗菌活性を示すことが知られている。4' 位の水酸基の有無が抗菌活性の違いに寄与すると考えられ、4' -デオキシブチロシン生合成におけるデオキシ部位の構築機構に興味をもたれた。当研究室ではこれまでに、4' -デオキシブチロシンの推定生合成遺伝子クラスター (BGC) を特定し、ブチロシンの BGC と比較することで、生合成中間体の 4' 位のデオキシ化に関わると予想される 2 つの酵素、推定ヌクレオチド転移酵素と推定還元酵素を見出している。また、前者の酵素が、擬似二糖型の生合成中間体をアデニル化し、さらに、脱離反応が進行して α, β -不飽和アルデヒドが生成することを報告している。また、後者の酵素が α, β -不飽和アルデヒドを還元することを示唆している。しかし、この酵素による変換効率が低く、4' 位のデオキシ化機構の解明には至っていない。そこで本研究では、推定アミノ基転移酵素をさらに加えて、酵素反応生成物の構造決定を進めており、その詳細について報告する。



Development of carbon fixation technology with biocatalyst

(RIKEN Center for Sustainable Resource Science) ○Shuhei Kusano,¹ Yuma Shisaka,¹ Shinya Hagihara¹

Keywords: Enzyme; Reaction design; Carbon dioxide

Plants are outstanding synthetic chemist, creating a diverse array of metabolites (organic compounds) *via* well-designed metabolic pathway driven by multiple enzymes.¹⁻³⁾ Those enzymes can mediate highly challenging organic transformation reactions and thus have significant potential to serve as biocatalysts for producing high-value-added compounds in an environmentally friendly manner, without the need for organic solvents, hazardous reagents, and transition metals. One of the remarkable reactions mediated by plant enzymes is carbon fixation, a process by which inorganic carbon such as carbon dioxide is incorporated into organic molecules. We have recently launched a campaign to learn and elaborate the carbon-fixing systems of plants. In this context, we are endeavoring to unlock the inherent potential of carbon-fixing enzymes as biocatalyst and developing artificial carbon-fixing reactions, aiming to create a novel production system of organic compounds from carbon dioxide. Here we will present the design of the artificial reactions of plant derived carbon-fixing enzymes and the details such as scope and limitations, kinetic analyses, and mechanistic insights.

1) P. Intasian, K. Prakinee, A. Phintha, D. Trisrivirat, N. Weeranoppanant, T. Wongnate, P. Chaiyen, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 103678. 2) P. N. Devine, R. M. Howard, R. Kumar, M. P. Thompson, M. D. Truppo, N. J. Turner, *Nat. Chem. Rev.* **2018**, *2*, 409. 3) H. Kries, S. E O'Connor, *Current Opinion in Chemical Biology*, **2016**, *31*, 22.