Recent Approaches to the Chemical Synthesis of Sugar Nucleoside Diphosphates

糖ヌクレオシド二リン酸の化学合成に向けた最近のアプローチ

Tanaka, Hidenori

Oceanography Section, Science Research Center, Kochi University, 2-17-47 Asakurahonmachi, Kochi-shi, Kochi, 780-8073, Japan

FAX: +81-88-888-8035, E-mail: htanaka@kochi-u.ac.jp

(Received on September 30, 2014, accepted on October 17, 2014)

Key Words: *glycosyltransferase, sugar nucleotide, sugar nucleoside diphosphate, pyrophosphate, glycosylation, phosphoramidite*

Abstract

Sugar nucleotides are important intermediates in carbohydrate metabolism and function as activated glycosyl donors for the biosynthesis of oligosaccharides. This review focuses on recent progress in the chemical synthesis of sugar nucleoside diphosphates.

要 約

糖ヌクレオチドは糖質代謝で重要な中間体であり、糖鎖の生合成において活性な糖供与体として用いられている。本総説では糖ヌクレオシド二リン酸の化学合成の最近の進展について論じる。

A. Introduction

Chemical synthesis of naturally occurring complex oligosaccharides is increasingly more accessible due to recent progress in the development of protection (1) and glycosylation methods (2–6). Despite these advances, such synthesis is still time-consuming since it requires multiple steps, including protection–deprotection manipulations and region-/stereo-selective glycosylations. To overcome this limitation, the Seeberger research group has worked intensively toward an automated oligosaccharide synthesis (7, 8) and developed the first commercial fully automated synthesizer. Synthetic approaches for complex oligosaccharides using glycosyltransferase reactions (9, 10) are also becoming more feasible because a large number of glycosyltransferase genes have been cloned (11). The enzymes that use sugar nucleotides as glycosyl donors are able to glycosylate acceptor molecules with regio- and stereo-selectively in the absence of protecting groups.

This review describes recent progress in the chemical synthesis of sugar nucleoside diphosphates (sugar NDPs), which function as activated donors in most glycosyltransferase-catalyzed glycosylations (12). Although other sugar nucleotides, such as members of the cytidine-5'-monophospho-*N*-acetylneuraminic acid (CMP-sialic acid) family, are also important in a number of biological events, the synthetic approaches for only sugar NDPs are detailed here. In the following discussion, both methods by pyrophosphate (diphosphate) formation and glycosylation for sugar NDP synthesis are described (Fig. 1).

A. はじめに

近年の保護基(1)、グリコシル化法(2–6)の開発により、天然に存在する複雑な糖鎖の化学合成が以前よりも容易に行えるようになってきたが、保護・脱保護、位置および立体選択的グリコシル化反応を含む多段階を必要とすることからその合成には未だ多くの労力と時間がかかる。この欠点を解決するべく Seeberger のグループは糖鎖自動合成の研究を精力的に行い(7, 8)、世界初の市販型完全自動合成機を開発した。一方、数多くの糖転移酵素遺伝子のクローニング(11)が進んでいることから糖転移酵素反応を用いた合成アプローチもより実現可能なものになってきた(9, 10)。糖供与体として糖ヌクレオチドを利用する本酵素は受容体分子を位置および立体選択的に配糖化することができる。

本稿では、多くの糖転移酵素が基質とする糖ヌクレシド二リン酸(糖NDP)の化学合成についての最近の動向を紹介したい(12)。もちろんCMPシアル酸ファミリーなどの他の糖ヌクレオチドもさまざまな生命現象において重要ではあるが、ここでは糖NDPの合成アプローチについてのみ論じる。以後の議論では、糖NDPのピロリン酸(二リン酸)結合形成による合成法とグリコシル化による合成法を示す(図1)。

Fig. 1. General approaches to the chemical synthesis of sugar NDPs.

Fig. 2. Synthesis of glucose UDP (3) with phosphoramidate-activated UMP (1).

B. Synthesis of Sugar NDPs by Pyrophosphate Formation between Sugar 1-Phosphate and Activated Nucleoside-5'-Monophosphate (NMP)

B-1. Using Phosphoramidate

Carbodiimides are powerful reagents for pyrophosphate formation, but disrupt for hetero-phosphate condensation reactions (13). This problem can be solved by the cross-coupling of nucleophilic phosphates with electrophilic phosphates that contain a leaving group on the phosphorus atom. Following this idea, the Khorana group first reported the preparation of uridine-5'-phosphoramidate **1** (14) for use in the synthesis of UDP- α -D-glucose **3** (Fig. 2) (15). This activated UMP **1** is readily prepared by the reaction of UMP with *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) and ammonia water in pyridine. However, the disadvantage of phosphoramidate is its low solubility in organic solvents, a property that reduces the efficiency of pyrophosphate formation.

B-2. Using Phosphoromorpholidate

The Khorana group also developed an improved pyrophosphate formation by the replacement of amine with morpholine as a

B. 糖ーリン酸とヌクレオシドモノリン酸（NMP）とのピロリン酸結合形成による糖NDPの合成

B-1. ホスホロアミドを用いる方法

カルボジイミドはピロリン酸結合形成において効果的な試薬であるが、ヘテロナリン酸縮合反応には適してはいない(13)。この問題はリン原子に脱離基を有する求電子体を用いたクロスカップリングにより解決することができる。そこで、Khoranaのグループは初めてウリジンホスホロアミド**1**を調製し(14)、UDP- α -D-グルコース**3**の合成に応用した(図2)(15)。この活性化されたUMP**1**はピリジン中DCCとアンモニア水を作用させることにより容易に調製可能である。しかしながら、ホスホロアミドは有機溶媒に対して溶解度が小さく、ピロリン酸結合形成の効率を低下させるため、その利用には制限がある。

B-2. ホスホロモルホリデートを用いる方法

Khoranaのグループは次に溶解性と反応性の向上を狙い、脱離基をアミンからモルホリンに置換することでピロリ

B-3. Effect of Additives

B-4. Using Phosphorimidazolid

ン酸結合同形成効率は改善した(16)。ホスホロモルホリデートと呼ばれるこの活性なリン酸分子4は天然型、ならびに非天然型糖NDPの合成に広く用いられた(図3)。例えば、酵素活性部位のプロープとして用いることができるUDP- α -D-フッ化糖(17)、酵素阻害剤として働くUDP- α -D-N-アセチルグルコサミン誘導体(18)の合成に応用された。ホスホロモルホリデートを用いる本合成法は糖やヌクレオシドの水酸基・アミノ基を保護する必要がない。一方、Kosmaらは糖一リン酸の有機溶媒に対する溶解性の向上を狙いアセチル化ヘプトース一リン酸を用いることで、極めて高い収率でヘプトースNDPの合成に成功した(19, 20)。モルホリデート法でさまざまな糖NDPが合成されてきたが、その縮合反応の完結にはおよそ5日必要であった。

B-3. 添加剤の効果

B-4. ホスホロイミダゾリドを用いる方法

© 2015 FCCA (Forum: Carbohydrates Coming of Age)

Fig. 4. Improvement of pyrophosphate formation by addition of 1H-tetrazole (9) versus N-methylimidazolium chloride (10).

pound can be prepared by the treatment of 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) **14** under mild conditions (25). Öhrlein *et al.* utilized imidazolidate-activated NMPs **15** for the synthesis of NDP- β -L-fucose analogs **17** (Fig. 5) (26). The use of morpholidate-activated GMP has been reported to increase reaction times and generate large amounts of undesired byproducts that are difficult to remove. Phosphorimidazolidate is more active than the combination of phosphoromorpholidate and 1H-tetrazole. Although this method of pyrophosphate formation has been widely applied to the synthesis of many types of sugar NDPs (27, 28), it often suffers from poor reproducibility due to the difficulty in maintaining anhydrous reaction conditions because of the requirement for hygroscopic substrates and reagents. Recently, Hindsgaul *et al.* accomplished the chemical synthesis of sugar NDPs in water (Fig. 6) (29). The key to their method was the *in situ* generation of an 2-imidazolyl-1,3-dimethylimidazolinium (ImIm) intermediate **23** through the reaction of 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride (DMC) **19** and imidazole **20**. As the ImIm intermediate **23** was able to activate the phosphate groups in NMPs into phosphorimidazolidate in water, this method was used to successfully synthesize several sugar NDPs **22** in a one-pot synthetic fashion by mixing sugar 1-phosphates **21** with *in situ* generated imidazolidate-activated NMPs **24**. Even though high yields were not obtained (30, 31), the advantage

もまたピロリン酸結合形成に広く用いられている。NDP- β -L-フコース **17** の合成で Öhrlein らは活性 NMP イミダゾリド体 **15** を利用した (図 5) (26)。GMP ホスホロモルホリデート体を用いた場合は反応が遅く、さらに除去が難しい副産物を大量に生成することが報告されている。また、ホスホロイミダゾリドはホスホロモルホリデートと 1H-テトラゾールとの組み合わせと比べてより活性である。CDI を用いた本方法はさまざまな糖 NDP 合成に応用されてきたが (27, 28)、吸湿性の基質や試薬を用いるために脱水条件を保つのが難しいことからしばしば再現性に問題を抱えていた。最近、Hindsgaul らによって水中での糖ヌクレオチドの化学合成が達成された (図 6) (29)。本方法で鍵となったのが、DMC **19** とイミダゾール **20** から ImIm 中間体 **23** を系中で発生させたことであった。ImIm 中間体 **23** は水中で NMP のリン酸基をホスホロイミダゾリドへ活性化できたため、彼らは系中で発生した活性 NMP イミダゾリド体 **24** を直接糖一リン酸 **21** との縮合に供するワンポット法を利用することで数種の糖 NDP **22** の合成に成功した。本合成法の収率は高くはないが (30, 31)、合成操

Fig. 5. Synthesis of NDP- β -L-fucose analogs (17) with phosphorimidazolide-activated NMPs (15) by using CDI activation method.

Fig. 6. Synthesis of sugar NDPs (22) with phosphorimidazolide-activated NMPs (24) by using ImIm activation method.

of this synthetic procedure is that it is relatively simple and can be performed with commercially available inorganic salts of NMPs (sodium form) and sugar 1-phosphates (potassium form). Additionally, the synthesized sugar NDPs in the reaction mixture can be directly used as a source of glycosyl donors without purification for glycosyltransferase reactions on a milligram scale.

B-5. Using Phosphoro-*N*-methylimidazole

The above-mentioned enhancement of pyrophosphate for-

作が単純であること、入手可能な無機塩体であるNMP（ナトリウム体）、糖-リン酸（カリウム体）を用いて行えることが強みである。さらに、ミリグラムスケールであれば反応混合物中に存在する合成糖NDPを精製せずに直接糖供与体として糖転移反応に用いることが可能である。

B-5. ホスホロ-*N*-メチルイミダゾリドを用いる方法

上述した*N*-メチルイミダゾール塩酸塩 **10** の添加による

Fig. 7. Synthesis of sugar NDPs (28) with phosphoro-*N*-methylimidazolide-activated NMPs (26).

Fig. 8. Activation of NMPs (29) with a novel reagent (30).

mation by the addition of *N*-methylimidazolium chloride **10** was triggered by the phosphoro-*N*-methylimidazole **12** that was generated *in situ* as a highly reactive intermediate (23). Bogachev *et al.* first reported the use of this intermediate in nucleoside triphosphate (NTP) synthesis (32), and their method was later adapted for the synthesis of dinucleoside polyphosphates (33) and sugar NDPs (34, 35). Although the *N*-methylimidazolide-activated species **26** is extremely reactive and the coupling reaction can be completed within 2 h at room temperature, a number of troublesome procedures, including the trifluoroacetylation of NMP **25** and incorporation of *N*-methylimidazole, are needed for the preparation of the intermediate (Fig. 7). More recently, Taylor *et al.* developed a new phosphate-selective reagent **30** that readily converts into *N*-methylimidazolide-activated intermediate **31** (Fig. 8) (36). Using this reagent, they successfully synthesized not only sugar NDP, but also symmetric and asymmetric dinucleoside polyphosphates.

反応促進効果は、系中に発生した高反応性中間体であるホスホロ-*N*-メチルイミダゾリド **12** によるものであった(23)。Bogachev らは NTP 合成においてこの中間体を初めて報告し(32)、その後彼らの方法はジヌクレオシドポリリン酸(33)、糖 NDP 合成(34, 35) へと応用された。ホスホロ-*N*-メチルイミダゾリド種 **26** は非常に反応性が高く、その縮合反応は室温下2時間以内で完結するが、この中間体の調製には酸性型 NMP のトリフルオロアセチル化、続く *N*-メチルイミダゾールの導入を含む煩雑な操作が必要であった(図7)。つい最近、Taylor らによって活性 *N*-メチルイミダゾリド中間体 **31** へ簡便に変換できるリン酸基選択的な試薬 **30** が開発された(図8)。本反応剤を用いることで、糖 NDP だけでなく、対称・非対称のジヌクレオシドポリリン酸のワンポット合成にも成功している。

B-6. *cycloSal* Chemistry

The Meier group developed a novel approach using a *cycloSal* group (37) to sugar NDP synthesis that differs from P–N chemistry based on phosphoromorpholidate and phosphorimidazolid (38). In this method, *cycloSal* is used not only as a protecting group of trivalent phosphorous, but also as a leaving group for pentavalent phosphorous. The *cycloSal* on phosphorous (V) first reacts with a phosphate nucleophile **35** along with cleavage of the phenolic P–O bond, which is followed by the spontaneous elimination of the *cycloSal* group to give the pyrophosphate product **37** (Fig. 9). *cycloSal* protected NMPs **34** are easily prepared by reaction of the hydroxyl group located at the 5' position of nucleosides **32** with *cycloSal* phosphorochloridite **33** and oxidation of the resulting phosphites. Notably, the coupling of *cycloSal* protected NMPs with sugar 1-phosphates gave relatively high yields compared with P–N chemistry-based synthetic approaches (39, 40). However, the synthesis of TDP- α -L-6-deoxyaltrose **39** could not be achieved using this method, as the product was decomposed by the intramolecular attack of the generated hydroxyl group at the 3 position of sugar under deacetylation conditions (Fig. 10) (41).

B-7. Using Phosphoramidite

The phosphoramidite method (21), which is widely used for RNA and DNA synthesis, was applied to the synthesis of naturally occurring UDP- α -D-*N*-acetylglucosamine and its derivatives **44** by the van der Marel group (Fig. 11) (42). Using a similar procedure as used for oligonucleotide synthesis, uridine phosphoramidite **41**

B-6. シクロサリザニル (*cycloSal*) 化学

ホスホロホルリデート、ホスホロイミダゾリドを利用したP–N化学とは異なる *cycloSal* 基(37) を用いた新たな糖NDPの合成アプローチ(38) がMeierのグループによって開発された。本方法では、*cycloSal*を三価のリンの保護基としてだけでなく五価のリンの脱離基として用いる。五価リン上の *cycloSal* 基は始めに求核種**35**との反応でフェノール性P–O結合の切断を導き、続く自発的な *cycloSal* 基の脱離によりピロリン酸生成物**37**を与える(図9)。*cycloSal*保護NMP**34**はヌクレオシド**32**の5位水酸基と *cycloSal*ホスホクロリド**33**との反応、生じたホスファイトの酸化によって容易に調製が行える。糖ーリン酸とのカップリング反応はP–N化学を用いた合成法と比べて良好な収率を与えた(39, 40)。しかしながら、本方法によるTDP- α -L-6-デオキシアルトロース**39**の合成は脱アセチル化で生じた3位糖水酸基の分子内環化によって生成物の分解を導くために困難であった(図10)(41)。

B-7. ホスホロアミダイトを用いる方法

van der MarelのグループはDNA、RNA合成に広く用いられているホスホロアミダイト法(21)を天然型UDP- α -D-*N*-アセチルグルコサミンとその誘導体**44**の合成に応用した(図11)(42)。オリゴヌクレオチド合成の操作と同様に、ジシアノイミダゾール存在下ウリジンホスホロアミダイト**41**と糖

Fig. 9. Pyrophosphate formation by using *cycloSal* chemistry.

Fig. 10. Decomposition of TDP- α -L-6-deoxyaltrose (39).

Fig. 11. Synthesis of UDP- α -D-N-acetylglucosamine derivatives (44) with uridine phosphoramidite (41).

was coupled with sugar 1-phosphate **42** in the presence of 4,5-dicyanoimidazole, followed by the oxidation to phosphotriester **43** and deprotection to give the desired products **44** in high yields (63–76%). Even though nucleoside phosphoramidites must be prepared from nucleosides in at least three reaction steps, the main advantage of this synthetic method is the theoretical inhibition of the formation of homo-coupled NMP dimers, which are often difficult to separate from the desired product. The modified sugar NDPs

ーリン酸**42**との縮合を行い、続くリン酸トリエステル**43**への酸化と脱保護によって目的生成物**44**を高い収率（63–76%）にて得た。ヌクレオシドホスホアミダイトの調製はヌクレオシドから少なくとも三段階必要であるが、本合成法は通常目的生成物と分離しにくいNMPの自己縮合体の形成を理論的に排除することができる点で優れている。合成した糖

44 would be used as chain terminators for the enzyme mediated-polymerization.

C. Synthesis of Sugar NDPs by Glycosylation of NDP

Glycosylation of NDP is a direct method of sugar NDP synthesis because monosaccharide substrates are more readily available compared with sugar 1-phosphates for above-mentioned methods involving pyrophosphate formation. The Hindsgaul group first developed a direct approach for sugar NDP synthesis (43, 44). As shown in Fig. 12, *O*-trimethylsilyl (TMS)-protected glycosyl iodides **46**, which are easily prepared from free monosaccharides **45**, were coupled to UDP tetrabutylammonium salt **47** and the resulting products were desilylated with tetrabutylammonium fluoride (TBAF) to give the corresponding sugar UDPs **48** in good yields (30–49%). Although this represents a relatively short synthetic route, the glycosylation reaction is poorly stereoselective ($\alpha/\beta=0.6/1-3/1$). In the case of sugar NDPs having 1,2-*trans*-glycosidic bonding, Jakeman *et al.* demonstrated that the stereoselectivity could be controlled by using 2-*O*-acylated sugar donors (Fig. 13) (45). This method was used to provide glycosyltransferase substrates **51**, including GDP- α -D-mannose, in acceptable yields (29–35%) with complete α -stereoselectivity. Following this positive result, Klaffke *et al.* investigated glycosylation with 1,2-anhydrosugar donors **52** (Fig. 14), but found that these donors **52** gave poor stereoselectivity ($\alpha/\beta=1/1$) in the glycosylation reaction (46). Hanessian *et al.* reported the synthesis of UDP- α -D-glucose and -

NDP 誘導体 **44** は酵素触媒型ポリマー化における連鎖停止剤として用いることが期待される。

C. NDPのグリコシル化によるNDP糖の合成

上述したピロリン酸形成反応を経る手法で用いられる糖一リン酸と比べ、単糖基質は入手容易であるためにNDPのグリコシル化は直接的な糖NDPの合成法と言える。Hindsgaulのグループによって初めて糖NDP合成の直接的なアプローチが開発された(43, 44)。図12に示すように、無保護単糖**45**から容易に調製される*O*-TMS化されたヨウ化グリコシド**46**とUDPテトラブチルアンモニウム塩**47**との縮合反応、続いて得られた生成物をTBAFによる脱シリル化で対応する糖UDP**48**を良い収率(30–49%)で合成した。本方法は合成行程が比較的短い、そのグリコシル化反応は低い立体選択性($\alpha/\beta=0.6/1-3/1$)であった。Jakemanらは1,2-*trans*-グリコシド結合を有する糖NDPの合成に限り、2-*O*-アシル化糖供与体**49**の利用で立体制御できることを明らかにした(図13)(45)。本方法を用いて、GDP- α -D-マンノースを含む糖転移酵素基質**51**を中程度の収率(29–35%)で α 選択的に合成した。このポジティブな結果を受けKlaffkeらは1,2-アンヒドロ糖供与体**52**の利用を試みたが(図14)、そのグリコシル化反応は低い立体選択性($\alpha/\beta=1/1$)を与える結果となった(46)。Hanessianらは無保護 β -MOPグリコシド**55**と酸性型UDP**56**

Fig. 12. Glycosylation of UDP (**47**) with *O*-TMS protected glycosyl iodides (**46**).

Fig. 13. Glycosylation of UDP (50) with 2-O-acetylated mannosyl bromide (49).

Fig. 14. Glycosylation of UDP (53) with 1,2-anhydrosugar donors (52).

galactose **57** yields with the desired α -selectivity by condensation reactions between unprotected β -3-methoxy-2-pyridyl (β -MOP) glycoside **55** and acidic UDP **56** (Fig. 15) (47). Although this method has not been applied to the synthesis of other sugar NDPs, it represents a unique one-step synthetic approach as it does not use any protecting groups.

D. Conclusion

In this review, recent progress in the chemical synthesis of sugar NDPs is summarized. Although both synthetic methods by pyrophosphate formation and glycosylation have developed and improved, a few problems remain. First, most synthetic schemes require deprotection manipulation in the final step, which is associated with increased product decomposition and decreased

との縮合反応によって目的とするUDP- α -D-グルコースおよびガラクトース**57**を α 選択的に合成できることを見出した(図15)(47)。他の糖NDPの合成への応用はされていないが、本方法は保護基を用いないユニークな一段階合成アプローチと言える。

D. まとめ

本稿では糖NDP化学合成の最近の進展について紹介した。これまでにピロリン酸結合形成を用いた合成法ならびにグリコシル化を用いた合成法が開発・改良されてきたが、未だ解決すべき問題がいくつか存在している。まず、合成法の多くは最終段階で脱保護が必要であり、その段階で生成物の

Fig. 15. Glycosylation of UDP (56) with β -MOP glycosides (55).

yields. Additionally, poor reproducibility is often encountered as dehydrated conditions are needed during the coupling reactions. In recent years, a number of promising approaches have emerged that can potentially overcome these limitations. Further studies on the chemical synthesis of sugar nucleotides are expected to facilitate the efficient synthesis of glycoconjugates (glycolipids and glycoproteins) and also help elucidate the role of glycans and glycosyl-transferases in biological events.

Acknowledgments

The author is deeply grateful to Prof. Ole Hindsgaul and Prof. Monica M. Palcic for their helpful support and suggestions.

References

- Wang, C.-C., Lee, J.-C., Luo, S.-Y., Kulkarni, S. S., Huang, Y.-W., Lee, C.-C., Chang, K.-L., and Hung, S.-C. (2007) *Nature* **446**, 896–899.
- Imamura, A., Ando, H., Ishida, H., and Kiso, M. (2008) *Heterocycles* **76**, 883–908.
- Manabe, S., Ishii, K., and Ito, Y. (2008) *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **20**, 187–202.
- Yu, B., and Sun, J. (2010) *Chem. Commun. (Camb.)* **46**, 4668–4679.
- Ishiwata, A., Lee, Y. J., and Ito, Y. (2010) *Org. Biomol. Chem.* **8**, 3596–3608.
- Hanashima, S. (2011) *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **23**, 111–121.
- Plante, O. J., Palmacci, E. R., and Seeberger, P. H. (2001) *Science* **291**, 1523–1527.
- Kröck, L., Esposito, D., Castagner, B., Wang, C.-C., Bindschädlér, P., and Seeberger, P. H. (2012) *Chem. Sci.* **3**, 1617–1622.
- Palcic, M. M. (1999) *Curr. Opin. Biotechnol.* **10**, 616–624.
- Xu, Y., Masuko, S., Takieddin, M., Xu, H., Liu, R., Jing, J., Mousa, S. A., Linhardt, R. J., and Liu, J. (2011) *Science* **334**, 498–501.
- Taniguchi, N., Honke, K., and Fukuda, M. (2001) *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes*.
- Wagner, G. K., Pesnot, T., and Field, R. A. (2009) *Nat. Prod. Rep.* **26**, 1172–1194.
- Chambers, R. W., and Khorana, H. G. (1958) *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 3749–3752.
- Chambers, R. W., and Moffatt, J. G. (1958) *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 3752–3756.
- Moffatt, J. G., and Khorana, H. G. (1958) *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 3756–3761.
- Roseman, S., Distler, J. J., Moffatt, J. G., and Khorana, H. G. (1961) *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 659–663.
- Chapeau, M.-C., and Frey, P. A. (1994) *J. Org. Chem.* **59**, 6994–6998.
- Reck, F., Marmor, S., Fisher, S., and Wuonola, M. A. (2001) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 1451–1454.
- Zamyatina, A., Gronow, S., Puchberger, M., Graziani, A., Hofinger, A., and Kosma, P. (2003) *Carbohydr.* **338**, 2571–2589.
- Graziani, A., Zamyatina, A., and Kosma, P. (2004) *Carbohydr.* **339**, 147–151.
- Beaucage, S. L., and Iyer, R. P. (1992) *Tetrahedron* **48**, 2224–2311.
- Wittmann, V., and Wong, C.-H. (1997) *J. Org. Chem.* **62**, 2144–2147.
- Tsukamoto, H., and Kahne, D. (2011) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **21**, 5050–5053.
- Sun, Q., Li, X., Sun, J., Gong, S., Liu, G., and Liu, G. (2014) *Tetrahedron* **70**, 294–300.
- Simon, E. S., Grabowski, S., and Whitesides, G. (1990) *J. Org. Chem.* **55**, 1834–1841.
- Baisch, G., and Öhrlein, R. (1997) *Bioorg. Med. Chem.* **5**, 383–391.

分解、収率の低下を招いてしまう。次に、カップリング反応で脱水条件が必須であるために再現性がしばしば得られない。近年、これら欠点を克服することができる合成法が報告されている。糖ヌクレオチドの化学合成に向けたさらなる研究は糖複合体（糖脂質、糖タンパク質）の効率的な合成が行えることに加え、生命現象における糖鎖や糖転移酵素の働きを理解する手助けにもなりうると期待される。

謝辞

多くのご支援、ご助言を賜りましたOle Hindsgaul教授、Monica M. Palcic教授に厚く御礼申し上げます。

27. Takaku, H., Sato, J., Ishida, H., Inazu, T., Ishida, H., and Kiso, M. (2006) *Glycoconj. J.* **23**, 565–573.
28. Ko, H., Fricks, I., Ivanov, A. A., Harden, T. K., and Jacobson, K. A. (2007) *J. Med. Chem.* **50**, 2030–2039.
29. Tanaka, H., Yoshimura, Y., Jørgensen, M. R., Cuesta-Seijo, J. A., and Hindsgaul, O. (2012) *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 11531–11534.
30. Wang, S., Tanaka, H., Hindsgaul, O., Lam, J. S., and Brockhausen, I. (2013) *Bioorg. Med. Chem.* **23**, 3491–3495.
31. Snitynsky, R. B., and Lowary, T. L. (2004) *Org. Lett.* **16**, 212–215.
32. Bogachev, V. S. (1996) *Bioorg. Chem.* **22**, 599–604.
33. Mohamady, S., and Taylor, S. D. (2011) *J. Org. Chem.* **76**, 6344–6349.
34. Marlow, A. L., and Kiessling, L. L. (2001) *Org. Lett.* **3**, 2517–2519.
35. Timmons, S. C., and Jakeman, D. L. (2008) *Carbohydr. Res.* **343**, 865–874.
36. Mohamady, S., Desoky, A., and Taylor, S. D. (2012) *Org. Lett.* **14**, 402–405.
37. Meier, C. (2006) *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1081–1102.
38. Wolf, S., Zismann, T., Lunau, N., Warnecke, S., Wendicke, S., and Meier, C. (2010) *Eur. J. Cell Biol.* **89**, 63–75.
39. Wendicke, S., Warnecke, S., and Meier, C. (2008) *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 1500–1502.
40. Wolf, S., Berrio, R. M., and Meier, C. (2011) *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6304–6313.
41. Lunau, N., and Meier, C. (2012) *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6260–6270.
42. Gold, H., van Delft, P., Meeuwenoord, N., Codée, J. D. C., Filippov, D. V., Eggink, G., Overkleeft, H. S., and van der Marel, G. A. (2008) *J. Org. Chem.* **73**, 9458–9460.
43. Arlt, M., and Hindsgaul, O. (1995) *J. Org. Chem.* **60**, 14–15.
44. Uchiyama, T., and Hindsgaul, O. (1998) *J. Carbohydr. Chem.* **17**, 1181–1190.
45. Timmons, S., and Jakeman, D. L. (2007) *Org. Lett.* **9**, 1227–1230.
46. Ernst, C., and Klaffke, W. (2001) *Tetrahedron Lett.* **42**, 2973–2975.
47. Hanessian, S., Lu, P.-P., and Ishida, H. (1998) *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 13296–13300.

Profile of the Author

Hidenori Tanaka received his Ph.D. degree from Gifu University. After carrying out his post-doctoral work at Carlsberg Laboratory, Max Planck Institute of Colloids and Interfaces, University of Shizuoka, he moved to Kochi University as a tenure-track assistant professor. His research interest is focused on synthesizing marine natural products and developing new methods for sugar nucleotide synthesis.