Carbohydrate-Related Libraries

糖関連ライブラリー

Kanemitsu, Takuya ; and Kanie, Osamu

Mitsubishi-Kagaku Institute of Life Sciences, Machida-shi, Tokyo 194-8511, Japan

FAX:81 42-724-6317, E-mail:kokanee@libra.ls.m-kagaku.co.jp

Key Words : carbohydrates, diversity, library, oligosaccharides, recognition**Abstract**

Carbohydrates, sometimes in the form of oligosaccharides, are deeply involved in a wide range of biological phenomena including metabolism, intercellular recognition, and infection, *etc.* Adding the fact that the expression of some glycosyltransferase is directly related to metastasis, it is important to pursue a research into the recognition mechanism between carbohydrates and proteins, which may lead to the discovery of new therapeutic treatment. However, our current knowledge regarding these bindings limits designing and creating potent inhibitors of such interactions. Combinatorial chemistry, therefore, is considered very useful and important in discovering what we are looking for. Another aspect of carbohydrates is that they consist of continuous chiral centers, which can be utilized as a scaffold. This review attempts to summarize the current growth area of carbohydrate based library synthesis. Research, which describes ideas aiming at a carbohydrate library and is very important in the future, had to be omitted.

要約

糖あるいは糖鎖は代謝、細胞間認識、感染といった様々な生体認識現象に一次的に関与しているばかりでなく、癌の転移に伴い発現する糖転位酵素もあり、タンパク質と糖の間の認識機構を調べ阻害剤等の研究を行うことは、将来的に新しい医薬へと繋がる可能性を秘めており重要である。ところが、現時点においては如何なる化合物がこうした生体反応を効率良く阻害するかを予測することは不可能に近い。このような理由から多岐に渡る化合物群の中から、目的に合うものを検索しようとするコンビナトリアルケミストリーの手法に基づく研究が有効である。また、糖が連続するキラルな炭素から成っていることを考えると、糖をキラルテンプレートに利用することも考えられる。本レビューは、盛んになりつつある糖関連ライブラリーに関する研究についての概説を試みるが、あくまでも“糖”が中心になっている研究に限定した。また、今後のライブラリー研究に展開が期待されるものについても割愛させていただいた。

A. Introduction

Oligosaccharides contribute towards keeping each cell in a certain community as can be seen in differentiation and development of the cells and intercellular adhesion, or cancer metastasis(1). They are also responsible for microbial and viral infections through specific receptor-ligand interactions(2). There are nine carbohydrates often found in mammalian cells, which are used to produce a large number of molecular species because of the configuration of each hydroxyl group, anomeric configurations to be formed in glycosylation reactions and the blanching. Oligosaccharides as one of the bio-polymers, are therefore discriminated from other linear polymers such as nucleic acids and peptides. Our cells use a limited number of existing structures in various interactions in a highly specific manner. However, the unidentified oligosaccharides or the enzymes to be used to create such structures may exist in very small amounts that we have never been able to isolate, or in a local area. There might be a chance, in the future, that our cells find the importance of such “forgotten” structures.

In order to pursue the investigation of the biological func-

A. 序

オリゴ糖鎖は、細胞の分化、誘導、接着など、細胞社会の秩序形成に深く関与すると同時に、細菌やウイルスのレセプターとしての役割も果たしている(1,2)。糖は、例えば我々は乳類の体において主に用いられる9つの単糖のみを考慮しても、単糖の水酸基の立体、グリコシド結合形成における立体および位置異性体の組み合わせ、および枝分れから、膨大な数のオリゴ糖鎖形成の可能性を有し、他の2つの生体ポリマーとは一線を画するといえることができる。もちろん、それらすべての構造が存在しているわけではなく、我々すべての生命は一部の特異的な糖鎖構造を巧みに利用している。しかし、未知の糖鎖構造、あるいは、これを合成する糖転移酵素が存在する可能性も残され、また、“使い忘れた”構造を、“使う”可能性もある。さらに、現実的な部分では、あまりにもその存在が微量であったり、非常に局所的に存在しているために、単離同定がされずにいるオリゴ糖鎖構造が存在するかもしれない。

このように細胞活動の場において重要な役割を担っている

tions of oligosaccharides as each single molecule or as a collective of the structures, we have to have a good system to supply such materials. Oligosaccharides can be obtained by means of either extraction from nature or chemical and enzymatic synthesis, or by combined manner. The chemical synthesis is capable of creating materials that are difficult to isolate or expected to have biological significance, and so on.

Over twenty years of research has made it possible to synthesize almost any oligosaccharides or their conjugates at will (3). However, chemical synthesis inevitably requires tedious purification steps and sometimes almost has an aspect of craftsmanship (4). The solid-phase synthesis is a promising technology to solve this problem, which is evident from the success in the fields of peptide and nucleic acid synthesis. Although solid-phase oligosaccharide synthesis has been a difficult subject because stereoselective glycosylation and delicate protecting group manipulation have to be carried out in order to achieve regio- and stereoselective reactions, a number of successes based on an enormous amount of solution phase synthesis can be seen (5).

The combinatorial chemistry, in which the idea is to create a wide array of compounds by chemical synthetic manner, is currently attracting a lot of attention and can be considered as an alternative to the excavation of lead compounds for pharmaceuticals from natural sources. Further, the importance of the concept of combinations is obvious for the process to create antibodies against a large number of incoming chemicals in the immune system. The logic of combinations, therefore, may be the solution for the generation of molecular diversities in the recognition process.

The carbohydrate related library synthesis may be categorized into the following four groups; I) synthesis of oligosaccharide library; II) investigation of pharmaceuticals utilizing carbohydrates as chiral scaffolds; III) increase of affinity be-

個々の、あるいは、集合としてのオリゴ糖鎖の詳細な役割を研究するためには、何らかの方法で純粋なオリゴ糖鎖を供給する必要がある。そのための方法論としては、天然物からの抽出、化学合成、酵素合成などを駆使した合成が考えられる。化学合成は、生体微量成分、あるいは、生理機能が示唆される構造の合成といったあらゆる要求を満たす可能性のある方法である。

20年以上の先駆者の研究の末、化学合成によるオリゴ糖鎖、あるいは、その複合体の自在合成がほぼ可能となった(3)。しかしながら、現存の化学合成には、煩雑で時間を要する反応後のクロマトグラフィーによる単離精製操作が必要不可欠であり、いわゆる“職人芸”的な側面も否めない(4)。解決法として、アイデアとしては非常に古く、また、オリゴペプチドやオリゴヌクレオチド合成についてはすでに開発が完了している固相合成がある。固相合成法の有用性は、ペプチド、ヌクレオチド合成の分野を概観すれば、誰しもが認めるところであろう。オリゴ糖鎖の合成には、カップリング反応に伴う立体選択的なグリコシド結合形成と、位置選択的なグリコシル化を行うための保護基の巧みな使い分けが必要不可欠であり、近年まで極めて困難な課題と考えられてきたが、溶液反応から得られた莫大な知識の蓄積に基づき世界中で活発に研究がなされており、幾つかの成功例を挙げることができる(5)。

現在世界的に注目されているコンビナトリアルケミストリーの基本的なアイデアは、多くの薬品のリード化合物が天然物に端を発していることに着目し、自然界に存在するような膨大な化合物群を人為的に合成し、その中から必要とされる化合物(群)を適宜検索、リード化合物として利用しようとするものである。コンビナトリアルケミストリーの重要性は、免疫系において抗体分子群が外来分子を認識する過程を知れば明かと思われる。多彩な認識反応を考えると、分子種多様性の発現を獲得するためには組合せの論理こそが我々がめざすべき最終の姿であろう。

糖関連ライブラリーに関するこれまでの研究を分類すると

Fig. 1.

tween sugar and its receptor, enzyme, or nucleic acid by addition of and/or replacement of functionality; IV) library of mimetics of carbohydrates (Fig. 1).

This review briefly summarizes the current status of research on carbohydrate related libraries including those involving parallel and mapping strategies in addition to the split and mix approach. Each research is based on the enormous amount of efforts, most of which are not mentioned in this article.

B. Oligosaccharide

Although nine monosaccharides could form tremendous numbers of oligosaccharides as described above, only a small number of molecules is known so far, and thus, there are chances to discover novel oligosaccharide structures with biological importance. The oligosaccharide library synthesis might be the most challenging and it requires solid strategy and methodology.

Hindsgaul *et al.* re-examined the basis of carbohydrate chemistry glycosylating unprotected glycosyl acceptors with benzyl protected glycosyl imidates (so called random glycosylation), and found that randomly formed glycosides could easily be obtained. This method does not aim to obtain a single compound but to obtain a mixture of oligosaccharides with known sequences. They have also shown that glycosyl transferase catalyzes a known reaction out of the random mixture as an example of screening(6) (Fig. 2).

A split and mix synthesis of oligosaccharide related library has been reported by Kahne and Still, where glycosylation reaction and derivatization of amino function were carried out

I)オリゴ糖鎖ライブラリーの構築、II)糖を光学活性な鋳型として用い様々な医薬を探索、III)糖を母核とし、糖関連レセプター、酵素、核酸に対する親和性の増強を期待する、IV)糖類似体に関するライブラリーの四種に大別される(図1)。

本レビューはこれらの分類におおまかに従い、必ずしもコンビナトリアルケミストリーに捕らわれず糖関連ライブラリーの研究の概説を試みることにする。なお、それらの背景にある膨大な研究については割愛させていただくこととする。

B. オリゴ糖鎖

糖鎖構造は先にも述べたように非常に複雑多岐に渡る分子群を形成することが可能であるが、極一部の構造が知られているにしか過ぎず、未知の構造中にさらなる活性糖鎖発見の可能性が秘められている。また、オリゴ糖鎖ライブラリーの合成はもっともチャレンジングな研究の一つでもある。現在、糖鎖ライブラリー構築のための方法論を模索している段階である。

Hindsgaulらは、糖鎖化学の基礎を根底から見直し無保護の糖受容体に対する Bn 保護された糖供与体(イミデート)によるグリコシル化反応(ランダムグリコシル化)を試し、その結果位置選択性の無いランダムな縮合物混合物が容易に得られることを見出した。本法は単一化合物の合成を目的としていないが、シーケンスは反応の順に従っている。さらに、与えられた混合物が糖転移酵素によりスクリーニングされ、特異的に既知反応をピックアップすることが示された(6)(図2)。

固相上でグリコシル化とアミノ基の誘導化を行い split and mix 法によるライブラリー合成も Kahne, Still らにより報告され

Fig. 3. Kahne *et al.* showed that it is possible to synthesize and screen a large carbohydrate library in a parallel fashion.

Di- and trisaccharides were produced in three combinatorial steps. Each bead contained a single carbohydrate product and was encoded using Still's method.

on a solid-support. Tags were introduced after every reaction for identification purposes. After deprotection and decoding, a stronger binder for the *B. purpurea* lectin than the natural ligand was discovered (7) (Fig. 3).

Boons *et al.* attempted to synthesize a trisaccharide library using their glycosylation strategy, which relies on the double bond isomerization of allyl to the vinyl group, and showed its potency. A library consisting of trisaccharides which have a defined position of glycosidic linkage was created in a solution by the split and mix manner (8). They have also examined solid-phase synthesis using chemoselective activation of various glycosyl donors and reported a library which consists of 12 trisaccharides (9,10) (Fig. 4).

An approach to the 2-deoxy oligosaccharides library has been made by Ichikawa and a coworker, where glycals were activated in the presence of IDCIP to react with a diol system to give a stereospecific but non regiospecific 2-deoxy trisaccharide library after two reaction cycles (11).

Wong and his coworkers have shown the potential of the orthogonally protected monosaccharide in creating a protected branched pentasaccharide library (12). Another important con-

た。おのおののステップ毎にタグgingがなされ、固相上での脱保護の後、アッセイとデコーディングにより *B. purpurea* レクチンに対する既知リガンドよりも強力なリガンド構造が見い出された (7)(図 3)。

アリル-ビニルの二重結合異性化を巧みに糖鎖合成に用いる合成法により、三糖ライブラリーが Boons らにより合成され、今後への可能性が示された。ここでは溶液反応が用いられ、“split and mix”法により糖結合位置の決定したライブラリーを得ることに成功している(8)。Boons らは、また、固相上での化学種選択的なグリコシル化反応を試みるとともに、ライブラリー合成も行い 12 三糖のライブラリーを報告した (9,10) (図 4)。

Ichikawa らはグリカルを IDCIP によって活性化し、無保護のジオール単糖受容体とカップリング、立体選択的であるが、位置選択性の無い 2-deoxy 糖三糖ライブラリーを合成した(11)。

Wong らは、オルトゴナル保護した単糖を母核とし保護基を欲しい順に脱保護することで直鎖三糖から高度に分岐した五糖保護糖のライブラリーを合成した (12)。また、化学種選択的な

Fig. 4. Boons' two-directional strategy for the synthesis of trisaccharide libraries. Immobilized thioglycoside acts first as a donor, and the product bearing a free hydroxyl group is used in subsequent glycosylation as an acceptor and glycosylated with a thioglycosyl donor. Alternatively, the resin-bound saccharide can act as an acceptor and on coupling with a donor ($X = F$, SPh , or $OCNHCCl_3$) will give a resin-bound disaccharide donor, which in a subsequent step can be coupled with an acceptor to give a trisaccharide.

Fig. 5. Wong's one-pot oligosaccharide synthesis strategy. After inspection of reactivities of thioglycosides (STol) as both donors and acceptors, one-pot synthesis of linear and branched oligosaccharides was achieved. In this strategy, a library of oligosaccharides can be created one-by-one, as individual compounds.

tribution can be found in oligosaccharide library synthesis by the one-pot manner after inspection of reactivities of thioglycosides as both donors and acceptors. They have opened the door to automated library synthesis showing computerized operation of these building blocks and orthogonal protecting group manipulations (13) (Fig. 5).

Armstrong *et al.* has started to investigate the C-glycoside library in 1994. They employed C-glycosides with a diene system having a terminal carboxylic acid function, which gave a library of reducing end stereoisomers by acetal formation after osmium oxidation (14).

Glycosidases have also been used to form an oligosaccharide library (15).

グリコシル化反応におけるアノメリック位保護基(チオグリコシド)の反応性を精査し、Armed-disarmed グリコシル化による one-pot グリコシル化を完成、これに基づくコンピューターによる反応の選択、オルトゴナルな保護基の除去を通じ、糖鎖ライブラリーの自動化への道を開いた (13) (図 5)。

Armstrong らは 1994 年いち早く糖鎖ライブラリーに着目し、末端にカルボン酸をもつジエン系のオスミウム酸化と還元的環化により C-グリコシル二糖の還元末端相当糖の水酸基の立体異性体ライブラリーを発表した (14)。

これらの他にも、加水分解酵素を用いる方法も検討された (15)。

Fig. 6. Hirschmann *et al.* synthesized a series of glucose-based peptidomimetics. Some of these compounds bind to receptors for the peptide hormone somatostatin.

C. Scaffold

Carbohydrates especially those having four continuous hydroxyl groups with defined stereochemistry in a rigid pyranoid ring can be useful when they are used as a scaffold.

The groups of Hirschmann, Nicolaou and Smith have investigated the alkylation of carbohydrates in a mapping manner to mimic a cyclic hexapeptide, the antagonist of peptide hormone somatostatin(16) (Fig. 6). In order to speed up the process of research, solid-phase synthesis in connection to orthogonal reactions to introduce various functional groups has also been investigated(17,18).

D. Affinity Enhancement

Recognition of carbohydrates is known to be relatively weak. On the other hand, the binding specificity of this class of molecule is very high probably due to the rigidity of the pyranoid ring having OH groups with special orientations as described above. In order to obtain carbohydrate related ligands with enhanced affinity, various functional groups can be introduced to

C. 骨組

糖は立体の知られた連続する水酸基を有し、特に六炭糖はそのピラノース環の堅固さのために骨組と捕らえると有効である。Hirschmann, Nicolaou, Smithのグループは、ペプチド類似物質を探索する中で、ペプチドホルモンsomatostatinのアンタゴニストである環状ヘキサペプチドの糖骨格ミミックを研究し、水酸基のアルキル化等によるマッピングを行った(16) (図6)。

このような研究をより迅速に行うべく、固相上での反応に最適化する試みもなされている。ここで鍵となるのは、多官能性分子に対する選択的な置換基の導入を可能とするため、オルトゴナルな化学反応を用いる点である(17,18)。

D. 親和性の増強

糖の関係する認識反応は結合力が比較的弱いことが知られている。しかし、先に述べたとおりおそらく糖の固定された水酸基の立体配置により、非常に特異性が高い場合が多い。したがって、より良い糖関連リガンドを得るために、認識の鍵となる糖残基を残しこれを基に種々の官能基を結合することにより

a key carbohydrate residue that is involved in receptor binding.

Wong's group has investigated the substitution of a disaccharide moiety of an aminoglycoside, neomycin B which binds to a specific RNA sequence. They have transformed the neamine structure, component of neomycin B, into protected aldehyde, and used it in a four component Ugi reaction. Thus the aldehyde, R-isocyanide, R'-carboxylic acid and PEG ester of glycine (amine) were reacted to form 52 analogs in a short period. From such a library, four compounds with improved DNA binding affinity compared to that of neamine were found. In their work,

レセプターとの親和性が改善されることが期待される。

Wongらは特異的なRNA構造に結合することが知られているアミノグリコシドの中からneomycin Bを取り上げ、特異的結合に不可欠な二糖部分を母画に4-コンポーネントUgi反応を行った。すなわち、neamineから誘導したアルデヒド、R-イソシアニド、R'-カルボン酸、およびPEG-アミンの反応を行い、非常に容易に52類縁体を合成し、この中からRNA結合力の改善されたneamine誘導体4種を見い出した。ここでは、PEGが生成物を釣

$X = \text{OH}, \text{HN}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}, \text{HN}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}, \text{HN}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}, \text{HN}-\text{CH}(\text{pyrrolidin-2-yl})-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}, \text{HN}-\text{CH}(\text{indol-3-yl})-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$

30 1-thio-β-D-galactopyranoside library

Hindsgaulらは、糖-タンパク間の結合性を増強するための研究の一環として、シアノメチル基を様々な官能基へと導き分子多様性を導いた(22)。また、アグリコン部分による結合力の改

finity(22). 30 separate compounds each consisting of four diastereo mixtures were also synthesized by Michael addition of 1-thio-galactose and were screened for potential galactosidase inhibitors. They protected OH groups with lauryl ester, which enabled rapid isolation of the product by C-18 column chromatography(23) (Fig. 9).

E. Carbopeptoid

It has been a while since the announcement of a polymeric compound called carbopeptoid that has both aspects of carbohydrates and peptides. The advantage of such compounds is that they can be obtained easily by amide formation reactions and they also have continuous stereo centers with OH groups, which is the feature of carbohydrates.

The possibility for a library has been shown by Nielsen and Bol's groups. The split and mix library synthesis on a solid-support was reported using a synthesized six-membered ring α , β and γ - amino acids(24).

F. Other Approaches

Research into glycopeptides library(25), addition reaction to multiple bond of monosaccharide to increase molecular diversity (26) and derivatization of oligosaccharide based on the glycosyltransferase tolerance (27) have also been studied.

G. Conclusion

The overall direction and potential of oligosaccharide library synthesis was well described by Kahne *et al.* However, generally the investigation has just begun in this field and many other possibilities remain. Further research addressing two major problems in carbohydrate chemistry which are improvements in glycosylation reaction and protecting group manipulation has to be carried out. Research on carbohydrate recognizing receptors may also be important in both the designed and combinatorial manner.

References

1. Varki, A. (1993) *Glycobiology* **3**, 97-130
2. a) Karsson, K.-A. (1989) *Annu. Rev. Biochem.* **58**, 309-350; b) Fishman, P.H., Pacuszka, T., and Orlandi, P.A. (1993) *Adv. Lipid Res.* **25**, 165-188; c) Suzuki, Y. (1994) *Prog. Lipid Res.* **33**, 429-457
3. a) Paulsen, H. (1982) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21**, 155-173; b) Toshima, K., and Tatsuta, K. (1993) *Chem. Rev.* **93**, 1503-1531, c) Boons, G.-J. (1996) *Tetrahedron*, **52**, 1095-1121
4. Kanie, O., and Hindsgaul, O. (1992) *Curr. Opin. Struc. Biol.* **2**, 674-681
5. a) Fréchet, J.M., and Schuerch, C. (1972) *Carbohydr. Res.* **22**, 399-412; b) Chiu, S.-H.L., and Anderson, L. (1976) *Carbohydr. Res.* **50**, 227-238; c) Yan, L., Taylor, C.M., Goodnow, R. Jr., and Kahne, D. (1994) *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 6953-6954; d) Redemann, J., Schmidt, R.R. (1997) *J. Org. Chem.* **62**, 3650-3653; e) Heckel, A., Mross, E., Jung, K.-H., Rademann, J., and Schmidt, R.R. (1998) *Synlett*, 171-173; f) Nicolaou, K.C., Winssinger, N., Pastor, J., and DeRoose, F. (1997) *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 449-450; g) Nicolaou, K.C., Watanabe, N., Li, J., Pastor, J., and Winssinger, N. (1998) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **37**, 1559-1561; h) Rodebaugh, R., Joshi, S., Fraser-Reid, B., and Geysen, H.M. (1997) *J. Org. Chem.* **62**, 5660-5661; i) Danishefsky, S.J., McClure, K.F., Randolph, J.T., and Ruggeri, R.B. (1993) *Science*, **260**, 1307-1309; j) Zheng, C., Seiberger, P.H., and Danishefsky, S.J. (1998) *J. Org. Chem.* **63**, 1126-1130; k) Ito, Y., Kanie, O., and Ogawa, T. (1996) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **35**, 2510-2512; l) Douglas, S.P., Whitfield, D.M., and Krepinsky, J.J. (1995) *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 2116-2117; m) Verduyn, R., van der Klein, P.A.M., Douwes, M., van der Marel, G.A., and van Boom, J.H. (1993) *J. R. Neth. Chem. Soc.* **112**, 464-466; n) Shimizu, H., Ito, Y., Kanie, O., and Ogawa, T. (1996) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **6**, 2841-2846; o) Adoinolfi, M., Barone, G., De Napoli, L., Ladonisi, A., and Piccialli, G. (1996) *Tetrahedron Lett.* **37**, 5007-5010; p) Seiberger, P.H., Beebe, X., Sukenick, G.D., Pochapsky,

善を目指し、1-チオガラクトースのマイケル付加反応等を行い、30化合物をおのおの4ジアステレオ混合物として得、ガラクトシダーゼに対する阻害物質のスクリーニングを行った。彼らは、パラレル合成を行っているが、糖水酸基をラウリルエステルとして合成しC-18カラムによる簡略精製を達成している(23)(図9)。

E. 糖類似アミド

カーボペプチドと呼ばれる糖類とペプチドの中間的な化合物群が提唱されて久しい。この種の化合物は容易に縮合反応が可能であると同時に光学活性な連続した水酸基を持つなど糖としての性質を兼ね備えている。

Nielsen、Bolのグループは6員環状 α 、 β 、および γ -アミノ酸を合成し、固相上でのSprit-mix法によるライブラリー合成への可能性を示した(24)。

F. その他

その他の重要な試みとして糖ペプチドライブラリーの研究(25)、単糖二重結合への付加反応による多様性の研究(26)、糖転移酵素の基質寛容性を利用するオリゴ糖誘導体の合成(27)、などがあげられる。

G. 結論

オリゴ糖鎖ライブラリー研究の可能性と方向性についてはKahneらによりよく示されているが、一般的には糖関連ライブラリーに関する研究は始まったばかりであり、ここに挙げたもの以外にもまだまだ可能性は残されている。糖化学における二つの難関であるグリコシド結合の形成反応と保護基の問題の改善される必要もあり、これからのさらなる研究が待たれる。また、糖関連レセプターライブラリーの研究には、デザイン合成と共に非常に興味もたれる。

- S., and Danishefsky, S.J. (1997) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **36**, 491–493; q) Kanemitsu, T., Kanie, O., and Wong, C.-H. (1998) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **37**, 3415–3418
6. Kanie, O., Barresi, F., Ding, Y., Labbe, J., Otter, A., Forsberg, L.S., Ernst, B., and Hindsgaul, O. (1995) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 2720–2722; b) Ding, Y., Kanie, O., Labbe, J., Palcic, M.M., Ernst, B., and Hindsgaul, O. "Synthesis and Biological Activity of Oligosaccharide Libraries" in *Glycoimmunology*, Eds. by Alavi, A., Axford, J.S., (1995) *Adv. Exp. Med. Biol.* **376**, Plenum press, New York, pp.259–269
7. Liang, R., Yan, L., Loebach, J., Ge, M., Uozumi, Y., Sekanina, K., Horan, N., Gildersleeve, J., Thompson, C., Smith, A., Biswas, K., Still, W. C., and Kahne, D. (1996) *Science* **274**, 1520–1522
8. Boons, G.-J., Heskamp, B., and Hout, F. (1996) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **35**, 2845–2847
9. Johnson, M., Arles, C., and Boons, G.-J. (1998) *Tetrahedron Lett.* **39**, 9801–9804
10. Zhu, T., and Boons, G.-J. (1998) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **37**, 1898–1900
11. Izumi, M., and Ichikawa, Y. (1998) *Tetrahedron Lett.* **39**, 2079–2082
12. Wong, C.-H., Ye, X.-S., and Zhang, Z. (1998) *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 7137–7138
13. Zhang, Z., Ollmann, I. R., Ye, X.-S., Wischnat, R., Baasov, T., and Wong, C.-H. (1999) *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 734–753
14. Armstrong, R.W., and Sutherlin, D.P. (1994) *Tetrahedron Lett.* **35**, 7743–7745
15. Murata, T., and Usui, T. (1997) *Boisci. Biotech. Biochem.* **61**, 1059–1066
16. a) Hirschmann, R., Nicolaou, K.C., Pietranico, S., Salvino, J., Leahy, E.M., Sprengeler, P.A., Furst, G., Smith, A.B. III., Strader, C.D., Cascieri, M.A., Candelore, M. R., Donaldson, C., Vale, W., and Maechler, L. (1992) *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 9217–9218; b) Hirschmann, R., Nicolaou, N.C., Pietranico, S., Leahy, E.M., Salvino, J., Arison, B., Cichy, M. A., Spoors, P. G., Shakespeare, W. C., Sprengeler, P. A., Hamley, P., Smith, A. B. III., Reisine, T., Rayner, K., Maechler, L., Donaldson, C., Vale, W., Freidinger, R. M., Cascieri, M. R., and Strader, C.D. (1993) *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 12550–12568; c) Hirschmann, R., Hynes, Jr. J., Cichy-Knight, M.A., van Rijn, R.D., Sprengeler, P. A., Spoors, P. G., Shakespeare, W.C., Pietranico-Cole, S., Barbosa, J., Liu, J., Yao, W., Rohrer, S., and Smith, A.B. III. (1998) *J. Med. Chem.* **41**, 1382–1391
17. Sofia, M.J., Hunter, R., Chan, T.Y., Vaughan, A., Dulina, R., Wang, H., and Gange, D. (1998) *J. Org. Chem.* **63**, 2802–2803
18. Wunberg, T., Kallus, C., Opatz, T., Henke, S., Schmidt, W., and Kunz, H. (1998) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **37**, 2503–2505
19. Park, W. K.C., Auer, M., Jaksche, H., and Wong, C.-H. (1996) *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 10150–10155
20. Sutherlin, D.P., Stark, T.M., Hughes, R., and Armstrong, R.W. (1996) *J. Org. Chem.* **61**, 8350–8354
21. Lampe, T.F.J., Weitz-Schmidt, G., and Wong, C.-H. (1998) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **37**, 1707–1711
22. Malet, C., and Hindsgaul, O. (1997) *Carbohydr. Res.* **303**, 51–65
23. Nilsson, U.J., Fournier, E. J.-L., Hindsgaul, O. (1998) *Bioorg. Med. Chem.* **6**, 1563–1575
24. Byrgesen, E., Nielsen, J., Willert, M., and Bols, M. (1997) *Tetrahedron Lett.* **38**, 5697–5700
25. Peters, S., Bielfeldt, T., Meldal, M., Bock, K., and Paulsen, H. (1992) *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*, 1163–1367
26. Goebel, M., and Ugi, I. (1995) *Tetrahedron, Lett.* **36**, 6043–6046.
27. Baisch, G., Örlin, R., Streiff, M., and Kolbinger, F. (1998) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8**, 755–758

Received on June 8, 1999, accepted on August 2, 1999

Profile of Authors

Takuya Kanemitsu

He obtained Dr. Pharm. from Nagoya City University in 1996: "Synthetic and biological studies on glycopeptides concerned with defence response of plants". He worked as a Special Researcher at RIKEN (1996–1999), where he worked on developing a quantitative monitoring method of solid phase oligosaccharide synthesis (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **37**, 3415–3418, 1998). 1999-present: Post-Doctoral Fellow in Glycotechnology Laboratory of Mitsubishi Kasei Institute of Life Sciences.

His current interests are centered on developing methodology for solid phase oligosaccharide synthesis directed towards automated synthesizer.

★★★★★★★

Osamu Kanie

Education: 1987 Ms. Agr., Gifu University, Department of Agricultural Chemistry. 1990 Dr. Pharm., Nagoya City University: "Synthetic studies on oligosaccharide of glycolipid from the spermatozoa of Bivalves".

He worked as a Post-Doctoral Fellow at the University of Alberta, Alberta, Canada (1990–1994), where he worked on the carbohydrate library synthesis by so-called "random glycosylation". He came back to Japan as a Special Researcher at the Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN) (1994–1996), where he developed an "orthogonal glycosylation strategy". Then, he joined Frontier Research Program at RIKEN as deputy leader of the laboratory for Glycotechnology (1996–1999). Current status is a senior researcher at Mitsubishi Kasei Institute of Life Sciences.

His research interests include chemical synthesis of solid phase oligosaccharide synthesis and combinatorial chemistry, and binding properties between carbohydrates and proteins.