

2-エキソメチレン型 UDP-グルコースの合成研究

(九大院薬) ○山口 昂太・木室 佑亮・寄立 麻琴・平井 剛

Synthetic Study of UDP-glucose with 2-exomethylene group

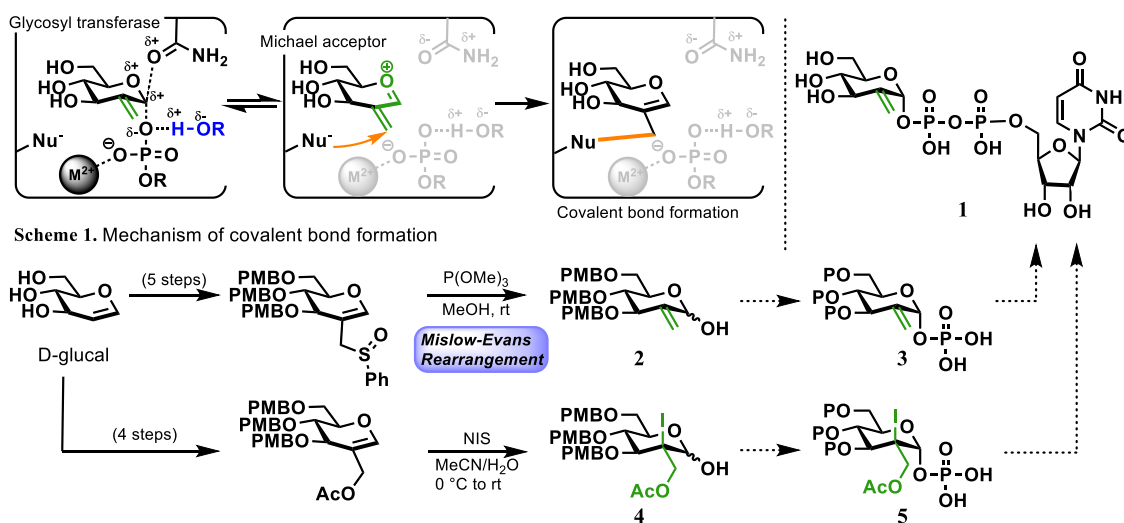
(Graduate School of Pharmaceutical sciences, Kyushu University) ○Kota Yamaguchi, Yusuke Kimuro, Makoto Yoritate, Go Hirai

Analysis of enzymes related to synthesis and degradation of glycans is of importance for functional analysis of glycans. We have developed the unique substrate analogues capable of making the covalent bond with target glycosyl hydrolases by replacement of 2-OH group into exomethylene group. This time, we aimed to apply this molecular design concept to a UDP-glucose, a substrate of glycosyltransferases. When this analogue with exomethylene group is recognized by enzyme, activated Michael acceptor would be generated. Then covalent bond would be formed by the attack of nucleophilic amino acid around the reactive intermediate.

Keywords; *glycosyltransferase, UDP-glucose*

当研究室ではこれまでに、非還元末端 2 位水酸基をエキソメチレン基に変換した糖鎖アナログが、これを基質として切断する糖加水分解酵素と共有結合を形成する *mechanism-based inhibitor* として機能することを見出している。これにより、生じた複合体を解析することで、特定の基質を分解する酵素を同定することができると考えている。今回我々は、複合糖質合成に重要な糖転移酵素に本コンセプトを適用することを志向し、UDP-Glc の 2 位をエキソメチレン基に変換した **1** を設計した。**1** が転移酵素に基質として認識されると、活性化したマイケルアクセプターが仮想的に生じる。これが、近傍に存在する求核性アミノ酸が共役付加することで共有結合を形成できると考えた (**Scheme 1**)。

これまでに、化合物 **1** の合成に必要な 2 位修飾型グルコースモノリン酸誘導体の合成を検討した。ラクトール **2** を D-glucal から Mislow-Evans 転位を鍵反応として合成し、**3** の合成を検討した。またモノリン酸エステル **3** の不安定性を懸念し、カップリング後にエキソメチレン基に変換できるヨード体 **4** から **5** への変換も同時に検討した。本発表ではこれらの詳細について報告する。



1) 平井 剛、森田昌樹、木室佑亮 特願 2019-052106.