

Title	アミノ基あるいはヒドロキシ基がアリール化された糖類の合成とその応用
Author(s)	大塚, 祐治
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/70716">https://hdl.handle.net/11094/70716</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論文内容の要旨

氏名 (大塚 祐治)

論文題名

アミノ基あるいはヒドロキシ基がアリール化された糖類の合成とその応用

## 論文内容の要旨

糖類のアミノ基がアリール化された誘導体、またアノマー位以外のヒドロキシ基がアリール化された誘導体は、天然には存在せず、新たな機能分子としての応用が期待される。しかし種々のアリール基を導入可能な方法は少ないため、あまり着目されてこなかった。そこで本研究において新規な蛍光標識グルコースの合成といった生物学的応用や保護基の開発およびグリコシル化の立体選択性の制御といった糖鎖合成への応用を目的として、種々の置換基を導入したアリール化糖類の合成およびその応用について研究を行った。

まずグルコサミン誘導体に対し、Pd触媒を用いるBuchwaldアミノ化反応を利用することで収率よくアリール基を導入できた。アリール基として蛍光基を結合させることにより、新規蛍光標識グルコースを開発した。細胞を用いた取り込み試験を行ったところ、クマリンを導入した青色蛍光標識グルコースCDGが、既知の蛍光標識グルコース2-NBDGと同様に、グルコーストランスポーターを介して細胞へ取り込まれることを見出した。一方で $\alpha$ -アリール化糖供与体を用いるグリコシル化の立体選択性について検討を行った。その結果、2,4-ジメトキシフェニル基(DMP基)を導入した糖供与体は高い $\beta$ 選択性を示した。また導入したDMP基は、酸化剤CANを用いて容易に脱保護可能であった。

次に新規なヒドロキシ基の保護基として $\alpha$ -アリール型保護基4-クロロフェニル基について検討した。その結果、ジアリールヨードニウム塩と $t$ BuOKを用いることで4-クロロフェニル基が容易に導入でき、Pd触媒を用いてメトキシ化することで4-メトキシフェニル基へと変換できた。さらに銅触媒とジアリールヨードニウム塩を用いて糖のジオールに対して位置選択的な4-クロロフェニル基の導入を検討したところ、 $\text{CuBr}_2$ と $\text{Na}_3\text{PO}_4$ を用いることで位置選択的に4-クロロフェニル化が進行することを見出した。

最後に $\alpha$ -アリール基で保護された糖供与体によるグリコシル化の立体選択性および反応性について検討した。まず4-ニトロフェニル基で4つのヒドロキシ基を保護したチオグリコシドを合成し、種々の条件にて活性化してグリコシル化の検討を行った。その結果、低温で $\text{Ph}_2\text{SO}/\text{Ti}_2\text{O}$ を用いることで高い $\beta$ 選択性を示すことを見出した。この結果は $\alpha$ -アリール基によるグリコシル化中間体配座への影響を示唆した。次に $\alpha$ -アリール型保護基ピバロイルアミノフェニル基で保護されたチオグリコシドの反応性について既存の保護チオグリコシドと比較したところ、ベンジル基ならびにベンゾイル保護チオグリコシドの中間の反応性であることを見出した。この結果から選択的活性化に基づく連続的グリコシル化により四糖の合成に成功した。

以上のようにアミノ基あるいはヒドロキシ基がアリール化された糖類の合成法の開発に成功し、生物学的応用および合成化学的応用を達成した。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 大塚 祐治 )	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教授 深瀬 浩一
	副 査 教授 村田 道雄
	副 査 教授 久保 孝史
	副 査 招へい准教授 山本 敏弘
論文審査の結果の要旨	
<p>大塚祐治は、「アミノ基あるいは水酸基がアリール化された糖類の合成とその応用」と題して、糖鎖合成について研究を行った。</p> <p>大塚祐治は、4つの研究テーマ（新規蛍光グルコース誘導体 CDG の開発、<i>N</i>-アリール型グルコサミン誘導体の合成とグリコシル化への応用、<i>O</i>-アリール型保護基 4-クロロフェニル (4-ClPhe) 基の開発、<i>O</i>-アリール型糖誘導体を用いるグリコシル化反応)に取り組んだ。</p> <p>グルコースの細胞内への取り込みを可視化するための試薬として、緑色蛍光を有する D-グルコース誘導体 2-NBDG が開発されていた。その鏡像体である 2-NBDLG は正常細胞には取り込まれず、ある種のがん細胞に取り込まれる。大塚祐治は、クマリンがグルコサミンに結合した青色蛍光グルコース誘導体 CDG を新たに開発した。CDG は 2-NBDG と同様にグルコーストランスポーターを介して細胞に取り込まれることを示した。CDG は 2-NBDLG と併用することにより、がん細胞の正確な識別に利用可能である。</p> <p>CDG の合成にグルコサミンの <i>N</i>-アリール化反応を利用したことを契機に、大塚祐治はアリール型保護基を利用した新たな糖鎖合成に取り組んだ。アリール型保護基はアノマー位を除いてこれまで糖鎖合成にはほとんど用いられることはなかった。<i>N</i>-アリール型グルコサミン誘導体を用いたグリコシル化は <math>\beta</math>-選択的に進行することを示した。次に水酸基の保護基として、4-クロロフェニル (4-ClPhe) 基を開発した。この保護基は 4-メトキシフェニル基に変換後、硝酸アンモニウムセリウム (IV) (CAN)酸化によって容易に切断される。糖のアリール系保護基は、酸性ならびに塩基性条件下で安定であり、複雑構造の複合糖質合成に新たな合成法を提供するものである。また、糖鎖の官能基保護に利用可能なアリール化法を見出した点も、糖鎖化学に対する貢献である。さらには、<i>O</i>-アリール型糖誘導体を用いることにより、これまでになかった新たな制御法で <math>\beta</math> 選択的なグリコシル化を達成したことは、グリコシル化反応の化学に新たな知見を加えるものである。</p> <p>以上のように、有用な新規蛍光標識グルコースプローブの開発や、高いレベルの合成技術に裏付けられた選択性や反応性に関する研究は、糖鎖化学分野の発展に貢献するものである。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。</p>	