


# 学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 <b>1105</b> 号	氏 名	福原 賢司
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 藤井 秀明 (副査) 北里大学教授 牧野 一石 (副査) 北里大学教授 長光 亨 (副査) 北里大学名誉教授 梶 英輔		
〔論文題目〕 「有機ボロン酸の特性を利用した硫酸化糖の合成に関する研究」			
〔論文審査結果の要旨〕 硫酸基を含む糖鎖は細胞表層に存在し、生体情報の伝達や細胞間認識において重要な機能を果たすことが明らかにされている。また、ウイルス感染やがん、アルツハイマー型認知症などの疾患と硫酸化糖鎖との関連性も示唆されており、予防や診断、治療において重要な標的分子となると期待されている。これらの生物活性は糖鎖の硫酸化の位置や割合さらにはその構成糖によって大きな影響を受ける。従って高純度の硫酸化糖およびその誘導体を合成する技術の確立は、その物質供給において重大な意味をもつ。福原氏は、有機ボロン酸を用いた硫酸化糖の高効率な化学変換法を開発し、硫酸化糖の物質供給への道を拓く端緒となる研究を行った。 従来の硫酸化糖の合成は、糖に複数存在するヒドロキシ基の保護—脱保護を繰り返すことによって、目的のヒドロキシ基の硫酸化を行う方法がとられていた。しかし、このような方法は必然的に硫酸化糖の合成工程数の増大をもたらす総収率の低下を招くことから、物質供給や誘導体合成という点において大きな問題を残していた。福原氏は有機ボロン酸のヒドロキシ基の分子認識能を利用することで、保護基をもたない遊離糖に対して位置選択的な硫酸化反応を行う方法論を確立した。本法は単糖のみならず、D-トレハロースのような有機溶媒への溶解性の極めて乏しい二糖にも適用可能であり、一般性の高い方法であることを示した。 さらに福原氏は硫酸化糖合成におけるもう一つの課題である硫酸基上のトリクロロエチル基の新規脱保護法の開発にも成功した。すなわち、触媒量のパラジウム炭素存在下、安価なジメチルフェニルシランを作用させることで、短時間でトリクロロエチル基が脱保護されることを見出した。本法は水溶性の無機塩を使用する必要がないことに特徴があり、濾過によ			

る触媒の除去に続く、水-有機相間の分液操作のみで硫酸化糖を反応系から分離することが可能であるため、精製法の困難な硫酸化糖の大量合成に道を拓くものである。

また、硫酸化糖の合成法の開発過程において、分子内のトリクロロエチル基の存在が有機ボロン酸エステルを著しく安定化するという新たな知見を見出し、この性質を利用することで有機ボロン酸をジオールの保護基として利用することに成功した。具体的には有機ボロン酸として、2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を合成し、ホウ素の両オルト位に存在するトリフルオロメチル基が対応するボロン酸エステルの安定化をもたらすことを明らかにした。2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸エステルは、酸または塩基による分液操作やシリカゲルカラムクロマトグラフィーに対して安定性を示すのみならず、アセチル化反応やシリル化反応、酸化反応、Wittig 反応による増炭反応、DIBAL-H による還元反応、塩化クロムやパラジウム錯体を用いた有機金属反応に対しても安定性を示した。加えて1,3-ジオールと 2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸から対応するボロン酸エステルの調製は、酸や塩基などの添加物を用いる必要がない上、副生物が水のみであることから、環境調和型の反応である。さらにボロン酸エステルの脱保護の際には、メタノール-エチレングリコール系でのエステル交換反応による方法を用いることができることから、中性条件での脱保護が可能である。ジオールの保護基としてはアセトニドに代表される環状アセタールを用いる方法が一般的であるが、福原氏の開発した 2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を保護基として利用する方法は、従来の方法を補完する有用なものである。この新たな保護基を用いることで、血管新生阻害活性をもつ天然有機化合物の合成にも成功している。

最後に、硫酸基の位置選択的導入および脱保護法、2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を保護基として利用することで、硫酸化糖脂質であるセミノリピドおよびその誘導体の化学合成を行った。福原氏の合成法によれば6工程総収率41%で目的物を得ることが可能であり、従来化学合成法を飛躍的に改善している。

以上、福原氏は有機ボロン酸の特性を利用し独自の方法論を開発することで、従来合成の困難であった硫酸化糖および硫酸化糖脂質の効率的な合成法を確立することに成功しており、博士(薬科学)の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。