





学位論文審査報告書

| | | | |
|---|--|-----|-------|
| 報告番号 | 北里大 甲 第 1299 号 | 氏 名 | 浦田 沙梨 |
| 論文審査担当者 | (主査) 北里大学教授 長光 亨  (副査) 北里大学名誉教授 梶 英輔  (副査) 北里大学教授 藤井 秀明  (副査) 北里大学教授 牧野 一石  | | |
| <p>[論文題目]</p> <p>「ボロン酸エステルを用いるジオールの保護基の開発と硫酸化糖脂質全合成への応用」</p> <p>[論文審査結果の要旨]</p> <p>多官能基された複雑な化学構造をもつ有機化合物の合成では、複数の官能基存在下に特定の官能基のみを化学変換することがしばしば求められる。近年では、官能基許容性の高い分子変換反応の開発が行われているが、依然として有機合成化学における保護基は重要な役割を果たしている。とりわけ、ヒドロキシ基が連続して存在するジオールは、糖質やヌクレオシドなどの生体分子、天然有機化合物や医薬品に頻繁にみられる部分構造であり、有機合成化学におけるジオールの保護基の開発は古くから精力的に行われてきた。従来、知られているジオールの保護基には環状アセタールや環状オルトエステル、環状炭酸エステル、環状シリレンアセタールがあるが、これらは保護基の導入や脱保護の際に酸性または塩基性条件が必要であるとともに、一部の保護基に関しては化学変換における許容性が低いという問題が存在している。浦田氏はこれらのジオールの保護基が抱える問題を克服しうる有機ボロン酸を用いた新規保護基の開発及びその応用に成功した。</p> <p>通常、有機ボロン酸はジオールと反応し、環状ボロン酸エステルを形成することは知られているが、形成されたボロン酸エステルは一般に化学的に不安定であり、後処理における水との分液操作やシリカゲルクロマトグラフィーによる精製、薄層クロマトグラフィーによる分析において容易に分解することが知られている。したがって、フェニルボロン酸などは一過性のマスキング剤としての利用に限定されていた。浦田氏はこのようなフェニルボロン酸のもつ問題を解決すべく検討を行い、フェニルボロン酸の両オルト位にトリフルオロメチル基を導入した 2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸 ($\sigma\text{-FXylB(OH)}_2$) がジオールの一般性の高い保護基として利用できることを実証した。</p> <p>浦田氏は最初に 2,6-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸と 1,3-ジオールから</p> | | | |

得られる環状ボロン酸エステルの化学的安定性を確認し、室温下、重メタノール-重水混合溶媒中において半減期が 27 日であることを示した。次に、様々な環状ジオールや鎖状ジオール、トリオールとのボロン酸エステル形成を検討した結果、ジクロロエタン中で加熱するのみで、対応する環状ボロン酸エステルが得られるとともに、得られた生成物はシリカゲルクロマトグラフィーにより精製が可能であることを確認している。さらに環状ボロン酸エステルに対して、酸化反応や還元反応、炭素-炭素結合形成反応や炭素-窒素結合形成反応、遷移金属錯体による触媒反応を含む計 20 種類以上の反応を適用し、様々な化学変換に対する環状ボロン酸エステルの保護基としての許容性を明らかにしている。また、浦田氏は環状ボロン酸エステルの複数の脱保護法も確立しており、2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオールによるエステル交換による方法、 KHF_2 を用いたトリフルオロボラート塩を介した方法、触媒量のテトラブチルアンモニウムフルオリドを用いた新規な方法を見出している。

以上の知見をもとに、浦田氏は二大硫酸化糖脂質の一つであるスルファチドの全合成を達成している。合成の鍵となるのは、浦田氏が開発した 2,6-ビス（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸をガラクトピラノシド誘導体に適用し、4 位と 6 位のヒドロキシ基を環状ボロン酸エステルとして保護した点にある。これにより誘導体の合成も可能となる柔軟な合成経路を確立することができ、既存のスルファチドの化学合成法を大幅に上まわる総収率ならびに工程数の短縮化に成功している。

以上のように、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の化学的安定性の提示、ジオール保護基への適用、保護基の反応許容性、新規脱保護法の開発、さらには生理活性物質の合成への応用に関する浦田氏の一連の研究成果は、有機合成化学分野に新たな方法論を与えるものであり、博士（薬科学）の学位に値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。