





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 1360 号	氏 名	中村 優生
論文審査担当者	<div> (主査) 北里大学教授 藤井 秀明  </div> <div> (副査) 北里大学名誉教授 梶 英輔  </div> <div> (副査) 北里大学教授 長光 亨  </div> <div> (副査) 北里大学教授 牧野 一石  </div>		
<p>〔論文題目〕</p> <p>ボロン酸触媒を用いた糖質の位置選択的官能基化反応の開発と天然物の短工程全合成への応用</p> <p>〔論文審査結果の要旨〕</p> <p>生体において糖質化合物は、生命を維持するためのエネルギー貯蔵分子としての役割の他に、細胞表層において特定のタンパク質や別の糖鎖と結合することで、抗原-抗体反応や細胞接着、細胞認識、細胞分化、微生物やウイルスとの宿主相互作用など様々な生理現象に関与することが知られている。このため、糖質化合物は医薬品開発の一端を担う分子として注目されているが、多数のヒドロキシ基をもつため、その化学合成には保護基の導入・脱保護の過程が必須となり、多段階の化学変換が求められることになる。このため糖質化合物の効率的な化学合成を実現するためには、特定のヒドロキシ基のみが化学変換可能となる方法論が求められている。このような糖質化学における課題の解決法の一つとして、中村氏は特定のヒドロキシ基の求核性の向上させる有機ボロン酸触媒を開発し、求電子剤を位置選択的に導入可能となる方法論を開発した。以下に中村氏の研究の経緯と成果について概説する。</p> <p>フェニルボロン酸は、糖質の1,2-シスジオールやヘキソースの4位と5位ヒドロキシ基間で3配位の環状ボロン酸エステルを形成することが知られている。中村氏は、このようなフェニルボロン酸のもつ分子認識能に着目し、そのオルト位にルイス塩基性をもつ置換基を導入することで、4配位の環状ボラートアニオン中間体を介したヒドロキシ基の位置選択的な求核性の向上が可能であると考えた。このような作業仮説に基づき、フェニルボロン酸のオルト位にイミダゾリル基を導入した化合物が、メチル α-L-フコピラノシドの3位ヒドロキシ基に対して位置選択的なベンゾイル化反応を触媒することを見出した。触媒構造の最適化の結果、イミダゾリルフェニルボロン酸の4位に電子供与性のメトキシ基を導入した化合物がさらに高い触媒活性を示すことを見出した。すなわち、1,4-ジオキサン中、室温にてメチル α-L-フコピラノシドと塩化ベンゾイル、ジイソプロピルエチルアミン存在下に、0.2 mol% の上記のボロン酸触媒を作用させるのみで、3位のみがベンゾイル化された生成物を単一の</p>			

も行っており、アシル化剤としては芳香族カルボン酸塩化物のみならず、脂肪族カルボン酸塩化物、 α,β -不飽和カルボン酸塩化物が適用可能である。また、CbzCl や AllocCl, TrocCl, FmocCl を用いて、アルコキシカルボニル基を 3 位ヒドロキシ基に位置選択的に導入可能であることが見出されている。糖に関しては、6 位ヒドロキシ基が *tert*-ブチルジメチルシリル化されたガラクトピラノシドやマンノピラノシド、ラムノピラノシド、アラビノピラノシドの 3 位ヒドロキシ基の位置選択的ベンゾイル化反応が可能であり、本触媒反応が様々なアシル化剤や糖質に対して適用範囲であることが確認されている。

このようなイミダゾリルボロン酸の触媒反応の位置選択性の発現に関して、中村氏は $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{11}\text{B-NMR}$ 、質量分析および対照実験を行うことで、当初に仮定した 4 配位のボートアニオン中間体が活性中間体として存在することを傍証している。

また中村氏は、イミダゾリルボロン酸触媒をパラジウム錯体との協働触媒系における位置選択的アリル位置換反応に適用できることを明らかにした。すなわち、2 位にイミダゾリル基、4 位にクロロ基を導入したフェニルボロン酸誘導体およびパラジウム錯体、トリフェニルホスフィン存在下に、アリルメチルカルボナートをメチル 6-*O*-(*tert*-ブチルジメチルシリル)- α -D-マンノピラノシドに作用させたところ、3 位アリル化体が 91% の単離収率で得られることを示した。この位置選択的アリル位置換反応は、ガラクトールやラムノピラノシド、フコピラノシドの他に、二糖を基質に用いても反応は円滑に進行し、いずれも対応するモノアリル化体が高収率で得られることを見出している。さらにイミダゾリルボロン酸触媒を用いた位置選択的な糖質のアリル化反応を利用することで、フェニル 1-チオ- β -D-ガラクトピラノシドのオルソゴナル糖質アクセプターの合成を達成している。

さらに中村氏は、自身の開発したボロン酸触媒による位置選択的なヒドロキシ基のアシル化反応を鍵段階として、天然有機化合物であるアシルピサボロールグリコシドやアシルフラボノールグリコシドの初の全合成を達成するとともに、それら類縁体の効率的な合成経路の確立に成功している。

以上のように、中村氏はフェニルボロン酸のオルト位にイミダゾリル基を導入した化合物を合成し、それが糖質のヒドロキシ基の位置選択的アシル化反応やアリル位置換反応において、高い触媒活性を有することを見出した。中村氏の開発した触媒反応は、糖質化学のみならず創薬研究にも大きく貢献するものであり、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。