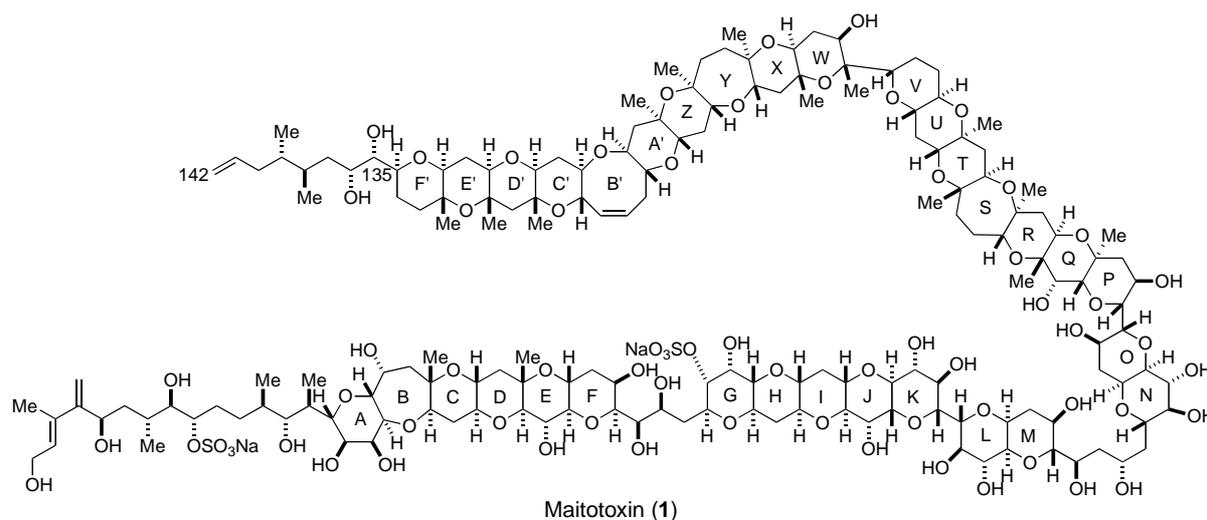


審査の結果の要旨

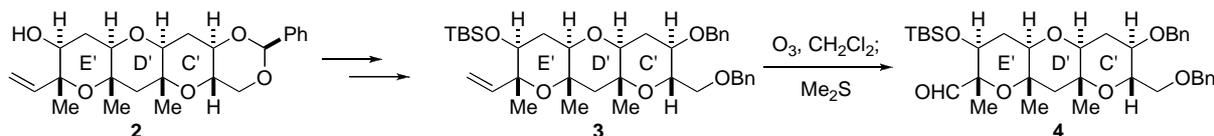
氏名 森田 雅之

マイトトキシン (MTX; **1**) は、1976年に安元等によって渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* の生産する海洋産多環状エーテル系天然物のひとつとして発見され、1996年に橘、及び岸等によってその絶対構造が決定された。MTX (**1**) は、タンパク質や核酸などの生体高分子を除く天然物として最大の分子量 (3,422) を有し、またカルシウムイオンチャンネルに特異的に作用して最大の毒性 ($LD_{50} = 50 \text{ ng/kg}$) を示すことなど、多くの合成化学者の興味深いターゲットとなっている。そこで森田は、MTX (**1**) の C.135-C.142 側鎖を含む C'D'E'F'環部、及び WXYZA'環部の効率的な合成を行うことが出来れば、MTX (**1**) の全合成研究や、生物活性発現機構の解明等に有用であると考え検討を行った。その結果、 SmI_2 を用いる還元的環化反応を基盤とした効率的な多環状エーテル合成法を駆使して、前記部位の合成に成功した。さらに、詳細な NMR 解析により、天然物の該当部位の立体構造を合成化学的に裏付けることに成功した。



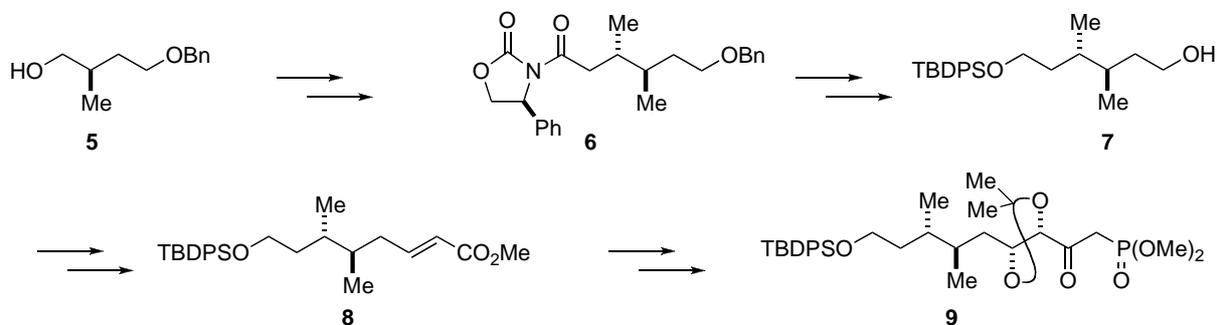
森田は、MTX (**1**) の側鎖を含む C'D'E'F'環部を、側鎖に相当する β -ケトホスホネートと C'D'E'環アルデヒドに分けた収束的合成を計画し実行した。まず、C'D'E'環 **2** より導いたジベンジルエーテル **3** をオゾン分解に付して C'D'E'環アルデヒド **4** を得た (Scheme 1)。

Scheme 1



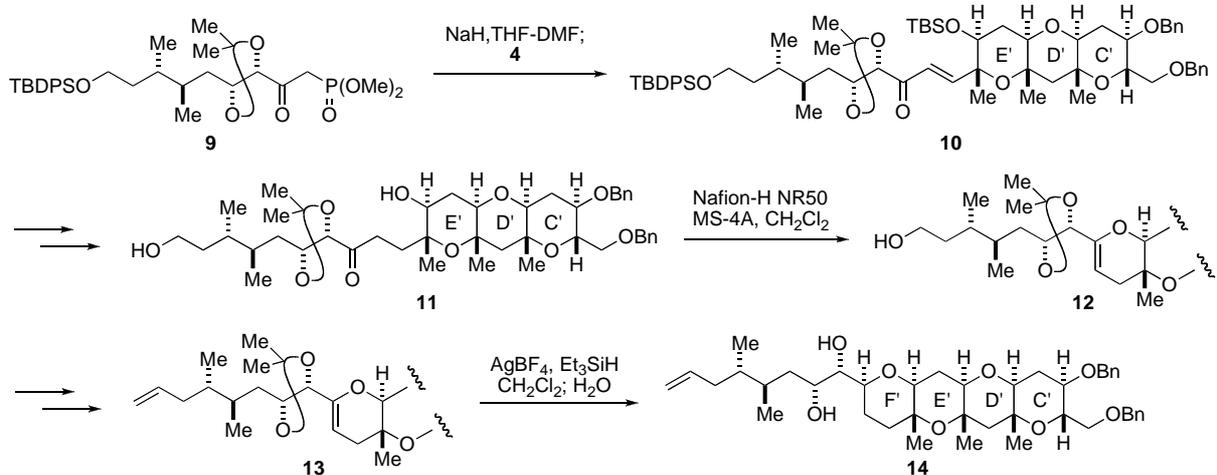
また、アルコール **5** より導いた α -メチル体 **6** をアルコール **7** へ誘導し、酸化とつづく Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応に付して (*E*)-選択的に α,β -不飽和エステル **8** を得た。その後、不斉ジオール化反応を経て、 β -ケトホスホネート **9** へと導いた (**Scheme 2**)。

Scheme 2



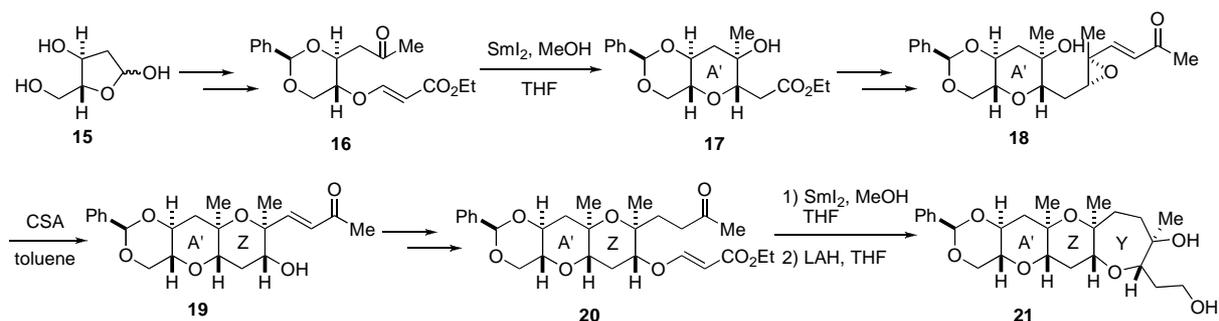
次に C'D'E'環アルデヒド **4** と β -ケトホスホネート **9** を HWE 反応でカップリングして、エノン **10** を得た。ジオール-ケトン **11** へと誘導した後、Nafion-H[®] を作用させジヒドロピラン **12** を得た。**12** の末端水酸基をオレフィンに変換し、最後に AgBF₄ と Et₃SiH を作用させることにより、C.135-C.142 側鎖を含む C'D'E'F'環部 **14** を合成した。合成セグメントの NMR 測定結果は天然物と非常に良い相関を示し、該当部位の立体構造を合成化学的に裏付けることが出来た (**Scheme 3**)。

Scheme 3



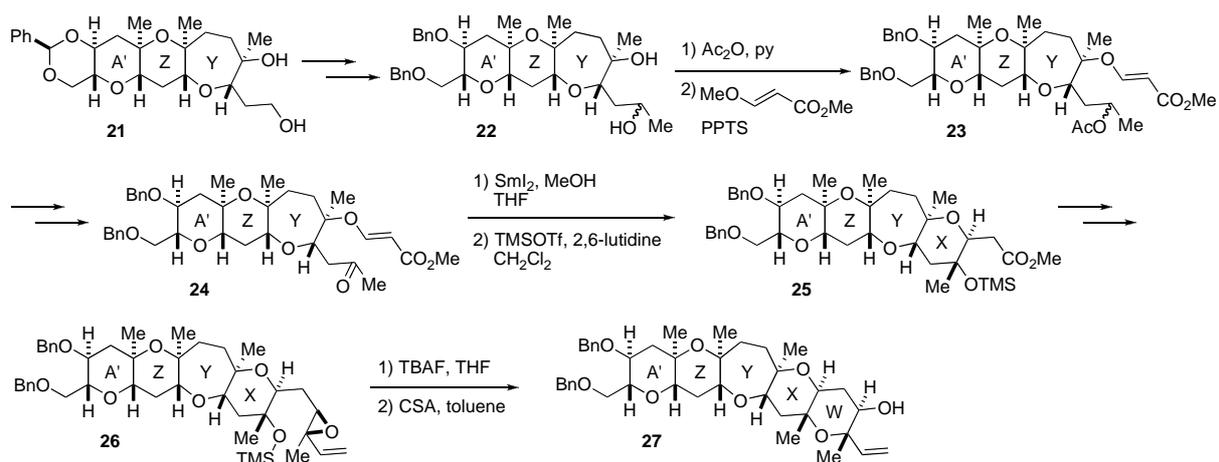
MTX (**1**) の WXYZA'環部は、A'環より ZYXW 環の順に直線的な合成を計画し実行した。2-Deoxy-D-ribose (**15**) をメチルケトン **16** に導き、SmI₂ を用いる還元的環化反応に付し、A'環 **17** を立体選択的に得ることができた。次いで、数工程を経て得られたメチルケトン **18** の 6-endo 閉環により、Z 環を構築し **19** を得ることができた。さらに数行程で β -アルコシアクリレート **20** へと導き、SmI₂ を用いる還元的環化反応に付し、YZA'環部 **21** を合成した (**Scheme 4**)。

Scheme 4



YZA'環部 **21** より誘導したジオール **22** の二級水酸基をアセチル化し、次いで Methyl 3-methoxyacrylate を作用させて **23** とした。脱保護と酸化でメチルケトン **24** へと導き、SmI₂ を用いる還元的環化反応に付して X 環を構築し **25** を得ることが出来た。最後に、ビニルエポキシド **26** へと導き、CSA を作用させ WXYZA'環部 **27** を合成した。合成セグメントの NMR 測定結果は天然物と非常に良い相関を示し、該当部位の立体構造を合成化学的に裏付けることが出来た (Scheme 5)。

Scheme 5



以上のように、森田は MTX (**1**) の C.135-C.142 側鎖を含む C'D'E'F'環部、及び WXYZA'環部の効率的な合成経路を確立し、また該当部位の立体構造を合成化学的に裏付けることが出来た。このことにより MTX (**1**) の全合成研究や合成セグメントによる構造活性相関研究の道を開き、その生物活性発現機構、及び作用機序解明研究の進展が期待される。従って、薬学研究に寄与するところ大であり、博士 (薬学) の学位を授与するに値すると認めた。