

論文要旨

天然アミノ酸の一つであるプロリンに、エナミン型反応を触媒する機能が見いだされるや、有機触媒反応の濫觴として、晦冥な酵素反応機構解明への一歩として、今日まで数多研究が重ねられている。特に、アルドラーゼとの意図した結び付けより、アルドール反応による糖類の合成へと関心が向けられ、それに類する研究報告も数多くある。

アルドラーゼとの比較、類似を云うのであれば、反応溶媒には水を用いるのが当然であるが、プロリン触媒反応の立体選択は、水溶液中で著しく損なわれる。ここから、疎水性部位において反応の立体化学が制御されるという結論が短絡され、論文著者はそれを無理に酵素反応へと結び付けている。そのこじつけは今日でも猖獗しているが、酵素反応では水溶性基質が水溶液中で反応するのが常であるから、Janda 教授の謂うように、水分子の関与が必須であると考えの方が自然である。

一方、水溶液中での高い立体選択性を謳った触媒も発表されてはいるものの、いずれも逕庭なく、水溶液中での反応にもかかわらず疎水性基質を用いる。また、触媒自体も疎水性であるので反応系は二相となり水溶液中とは言い難い。

キラルな水酸基を複数持つ糖が、その立体化学に応じた水和物となることは広く知られていて、触媒に糖を組み込みその性質を利用せしめれば、水溶液中で真に有効な触媒たると、プロリナミド糖が見いだされた (Fig. 1)。プロリナミド糖は水溶性で、疎水性基質よりも親水性基質に適合し、有機溶媒中よりも水溶液中で立体選択性が高くなる。

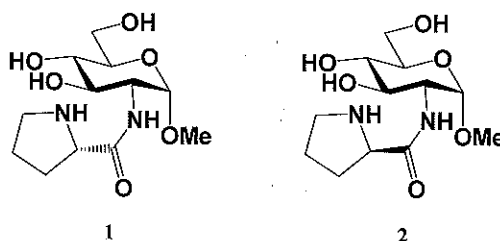
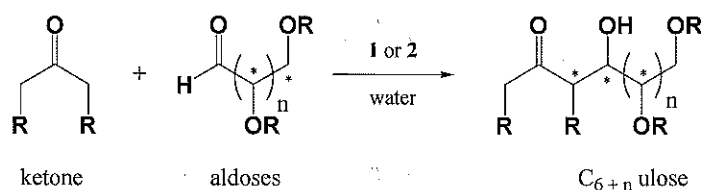


Fig. 1 プロリナミド糖触媒

このプロリナミド糖を触媒に用いたアルドール反応によって、水溶液中での糖類の立体選択的な合成を達し、更には数多の生理活性物質構造にみられるスピロアセタール骨格の立体特異的構築へとつながったので、以下概要を記す。

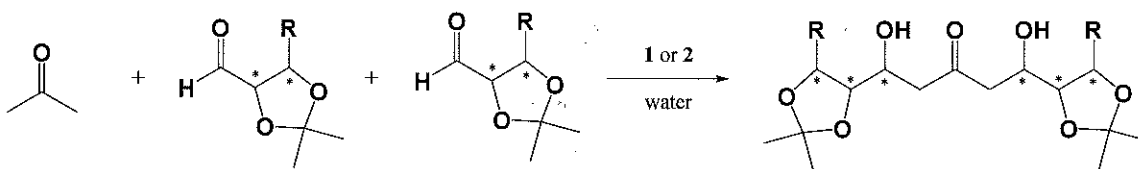
1. プロリナミド糖を用いたアルドースのアルドール反応 (Scheme 1)。



Scheme 1. プロリナミド触媒によるアルドール反応

L-プロリナミド糖はアルドースの二つのジアステレオトピック面のうち *re*-面より、D-プロリナミド糖は *si*-面より、それぞれ選択的にアルドール反応を触媒する。最安定化配座において、(2*S*)-アルドースは *re*-面の、(2*R*)-アルドースでは *si*-面の立体障害が相対的に少ないので、L-プロリナミド糖は(2*S*)-アルドースに、D-プロリナミド糖は(2*R*)-アルドースに適合した。触媒と基質が互いに適合していれば反応の立体選択性は高くなり、適合しなければ低くなった。反応立体化学は基質のアルドースの立体配座に大きく影響を受け、アルドースの立体配座が *P* (planar zigzag)コンフォメーションならば上記のように Felkin-Anh モデルに従い、*sickle* コンフォメーションならば、例外的に Felkin-Anh モデルに反して選択性が高くなった。イソプロピリデンアセタール体、アセチル体、無保護での立体選択性を比べた結果、アルドースの絶対配置と保護基がコンフォメーションを大きく変化させ、反応の立体化学に影響を与えることが明らかとなった。

2. プロリナミド糖を用いたアルドースのタンデム型アルドール反応 (Scheme 2)。



Scheme 2. プロリナミド触媒によるタンデム型アルドール反応

二当量のアルドースを用いれば、アルドール反応が続けて二回起こり、糖鎖中央にカルボニル基を持つ長鎖ウロースが得られた。立体選択性は一回目のアルドール反応に準じ、概ね Felkin-Anh モデルに従った。

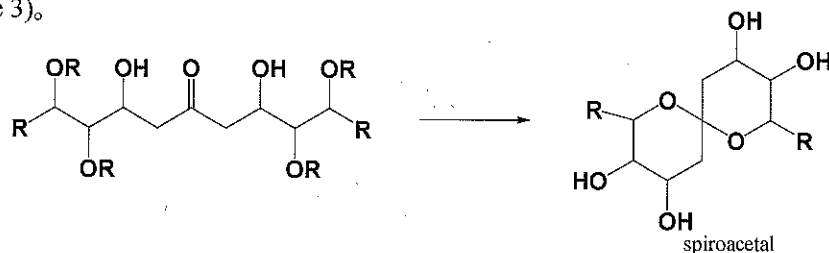
タンデム型アルドール反応はイソプロピリデンアセタール体基質に限られ、特に無保護体基質では、一回目のアルドール反応で生成したウロースが、系中でヘミアセタール化するため、二回目のアルドール反応は起こらなかった。

一種類のアルドースを二当量用いれば、 C_2 対称のウロースが得られるが、必ずしも同じ基質を用いる必要は無く、二種類の異なるアルドースをそれぞれ一当量ずつ用いても、同

様に長鎖ウロースが得られ、その反応収率、立体選択性共に遜色なかった。

3. 糖による立体選択的スピロアセタール化反応

上記の長鎖ウロースを酸処理すると、単一なスピロアセタールが立体特異的に得られた (Scheme 3)。



Scheme 3. ウロースのスピロアセタール化

スピロアセタールには (*E,E*)、(*E,Z*)、(*Z,Z*)の三種類のジアステレオマーがあるが、その中でも、二重アノマー効果によって最も安定な (*E,E*)-ジアステレオマーが生成し、結晶構造解析の結果、いずれもスピロアセタール内の糖環の水酸基が β -エクソトリアル、 γ -アキシアルを配向する配座であった (Fig. 2)。

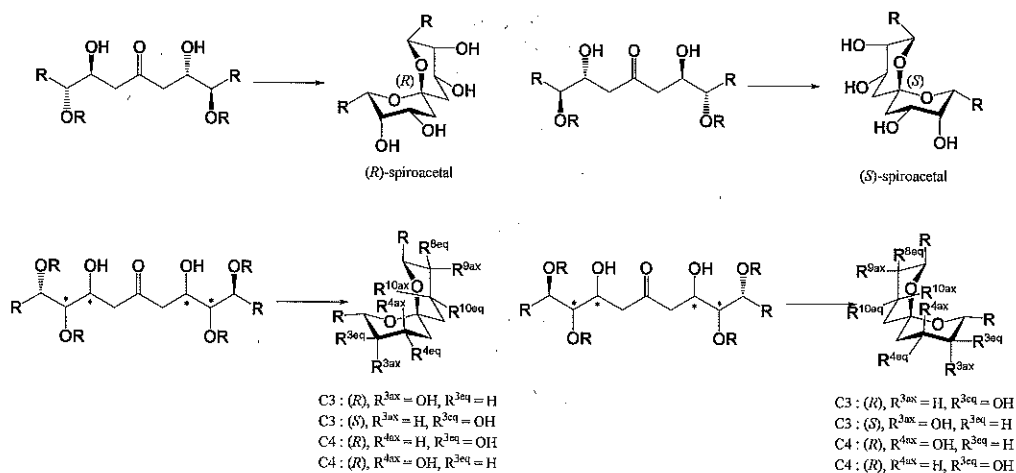


Fig. 2. プロリナミド糖触媒

スピロ中心炭素の立体化学は、水酸基の配向による糖環のコンフォメーションに決定され、(*R*)-スピロアセタールならば 1C_4 コンフォメーション、(*S*)-スピロアセタールならば 4C_1 コンフォメーションであった。