総 合 論 文

糖質を基盤とする柔軟な不斉空間の開拓と代謝機構化学への応用

江 口 正*・柿 沼 勝 己*

Development of Methodology for Chirality Transcription on Carbohydrate Template and Its Application to Biochemical Studies

Tadashi EGUCHI* and Katsumi KAKINUMA*

Carbohydrates are important sources of chirality in organic synthesis. We became aware of possible stereocontrol elements, in which the intrinsic molecular architecture of a carbohydrate serves as a template for chirality transcription.

Oxidation of diacetone-D-glucose affords 1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-ribo-hexos-3-ulose **1**. Each of α - and β -substituents introduced onto the C-3 carbonyl group of **1** must sterically interact with the bulky α -oriented 1,2-isopropylidene group and the β -oriented substituent at C-4, respectively. These steric interactions may dictate the conformation of the substituents, thereby controlling stereochemistry of reactions on the chiral template **1**. Highly enantioselective synthetic method of chiral monodeuterated glycerol, chiral deuterated glycines, chiral amino acids, (2*R*, 3*S*)-3-alkylmalic acid, as well as mevalonolactone based on the chiral template **1** and its application to biochemical studies are described.

Key words: Carbohydrate template, Chirality transcription, Enantioselective synthesis, Deuterium labeling.

1. はじめに

天然有機化合物に見られる特徴的な不斉構造は有機合成における不斉環境として重要であり、Sharplessの不斉エポキシ化での酒石酸^{1a)}やEvansの不斉アルドール反応におけるアミノ酸^{1b)}、OppolzerのSultamとしてのテルベノイド^{1c)}やSharplessの不斉ジヒドロキシル化で重用されるアルカロイド等^{1d)}、多くの例が知られている。D-グルコースをはじめとする糖類はどうだろうか。地球上に存在する不斉素材の中でも最も大量にあるものであり、言うまでもなく天然物合成における優れた

不斉源として数多くの利用例がある。なかでも、糖質の個々の不斉炭素を標的化合物の不斉炭素として組み込もうとする利用戦略の成功例が多く見られる²⁾。しかし、糖質誘導体には注目すべき特徴ある構造を持つものがあり、分子総体としての不斉構造を利用する方策を探索することは興味深いばかりでなく重要である。最近、Kunzらによりジアセトングルコースをリガンドとした不斉チタン触媒による反応が開発されている³⁾。糖質は一般に変換可能な水酸基を多く持ち、分子認識や不斉触媒の開発等へと展開できる可能性を秘めている。我々はこのような視点から、糖質誘導体の分子全体を不斉転写の鋳型として活用するべく検討を行ってきた。

我々のアプローチの基盤はジアセトングルコース-3-ウロース **1** およびその関連分子を擬似 C₂ 対称性置換シクロペンタノンと見なし、中心に位置する C-3 位周辺を新しい柔軟な不斉反応空間とすることにある。その系統的な検討の主な合成標的は生物有機化学的な代謝反応機

本論文を、その 70 歳の誕生日をお祝いして東京工業大学名誉教授池川信夫博士に献呈いたします。

* 東京工業大学理学部化学科 ()

* Department of Chemistry, Tokyo Institute of Technology ()

構の研究に活用できる小分子ながらも合成には工夫のいる化合物群である。これまでに糖質鋳型の特性を生かしたいくつかの不斉誘導反応を開発し、キラル重水素化グリセロール、キラルグリシン、(2*R*,3*S*)-3-アルキルリンゴ酸、キラルアミノ酸、標識メバロン酸などの高立体選択的な合成に成功し、またそれらを代謝機構化学に応用してきたので、ここに紹介させていただく。

2. [1,2]-不斉誘導による重水素化キラルグリシン、重水素化キラルグリセロールの合成

ジアセトングルコースの酸化成績体 3-ウロース(1)の 3 α 位または 3 β 位にビニル基を導入すると、 α 配置ではかさ高い 1,2 位のイソプロピリデン基保護基による、 β 配置では 4 位に結合し、その配座に可動性のある柔軟なイソプロピリデン化グリコール基による立体障害を受けるため、図 1 に示すように二重結合に対する分子間反応

Fig. 1

Scheme 1

Scheme 2

では面選択が可能と考えられる。

そこで 1 から容易に調製できる 3-C-エチニル体を出発原料としてスキーム 1 に示したように、 LiAlH_4 (あるいは LiAlD_4) による還元反応で得られる 3-C-ビニル誘導体 3a およびその重水素標識体 3b, 3c⁴⁾ を用いて上記の作業仮説に基づいて [1,2]-不斉誘導を試み、重水素化置換エチレンオキシドシントン、重水素化キラルグリセロールの合成を行った。

オレフィン体 3b に対し、mCPBA 酸化を行うと、分離可能であり、結晶化できるエポキシド混合物を与え、4a が予想通り主生成物となる。4a, 4b などの一連の重水素化エチレンオキシドシントンは各種求核剤と反応が可能で各種のキラル重水素化メチレン含有化合物へと応用できる⁵⁾。我々はたとえばスキーム 2 のように (S)-[2-²H] グリシン^{6a)} やキラル酢酸^{6b)} に導いた。なお、フタルイミド誘導体 5 の非重水素化体の X 線結晶解析が Brimacombe により後に報告され、絶対配置が確定している⁷⁾。

3-C-エチニル体(3a-c)に対する OsO_4 酸化でも同様の面選択性が期待される。実際、スキーム 3 に示したようにジアステレオマーの分離と水酸基の選択的な保護を経由して、重水素化オレフィン 3b, 3c からキラル標識グリセロール 8a-8d を合成した⁸⁾。

グリセロールはあらゆる細胞の膜脂質の構成成分であり、また多様な代謝産物やエネルギー産生に不可欠な物質である。上記の場合のジアステレオ選択性は 3:1~4:1 であった。グリセロールはそのメチレン水素の 1 つを重水素置換すると不斉炭素が 2 箇所できるが、本法により、生合成研究等に有用なキラル重水素化グリセロールの 4 種の異性体を安価な原料と容易な反応によって合成する道を拓いた。

我々はこの反応を用いて好塩性古細菌の膜脂質生合成におけるグリセロール水素の挙動を追跡し、トリオースリン酸イソメラーゼによる異性化の立体化学を図 2 のように明らかにした⁹⁾。

3. 糖質を利用した遠隔不斉誘起

糖質を基盤とした不斉反応をさらに開拓すべく、また遠隔の位置にあってこの不斉空間がどの程度有効に不斉誘起を示すか、図 3 に示したジシクロヘキシリデングルコース上に

Scheme 3

Fig. 2 The stereochemical course of triose-phosphate isomerase reaction of halobacterium halobium.

Table 1 Stereoselectivity in the alkylation of ester enolate derived from **9a** and **9b** with benzyl bromide.

Reaction scheme: **9a**, **9b** + 1.05 eq LDA (2.1 eq for **9a**) in THF with additive at -78°C forms E or Z enolates. These react with BnBr at -78°C to give products.

run	ester	additive	E/Z of enolate ^a	yield (%)	de (%) ^b	conf.
1	9a	-	90 / 10	21	81	R
2	9a	LiCl (6 eq)	n.d.	60	92	R
3	9a	23% HMPA	>98 / <2	62	9	R
4	9b	-	6 / 94	28	43	R
5	9b	23% HMPA	>98 / <2	95	91	S

^aThe geometry of each enolate was assigned by derivatizing to the corresponding silyl ketene acetal, followed by ¹H NMR analysis. ^bde was estimated with ¹H NMR analysis. n.d.; not determined.

Fig. 3

Fig. 4

構築したプロピオン酸エステルエノラート誘導体のアルキル化反応で検討した¹⁰⁾。

その結果、表 1 に示したように、run 2 と 5 において効率の良い¹¹⁾、相補的な高い不斉誘導が実現できた。この高い不斉誘導は現在のところ、図 4 に示すような遷移状態を経て反応が進行するためと考えている。一方、フラノース 3 位のジアステレオマーであるアロース誘導体(10ab)では、同様な手法を用いても高い不斉誘起は見られない。すなわち、微妙な構造の違いや反応条件によるが糖質不斉反応場により高い遠隔[1,5]-不斉誘導が達成できることがわかり、その潜在能力を示すことができた。

4. 二重立体規制を利用した重水素化キラルグリシン、キラルアミノ酸の合成

上述の例は擬似 C₂ 対称と見なしたフラノース環 3 位の置換基に対する分子間反応の立体制御であった。ではフラノース環 3 位の α 位および β 位両方の置換基を導入した場合の配座はどうであろうか。上述の立体反発をそれぞれが同時に受けるため、図 5 に示すように分子内での二重立体反発を避ける方向に互いの配座は規制されると考えられる。従って、これら置換基間の分子内反応では高い不斉誘起が期待される。

まず上述の作業仮説の妥当性を検証し、この糖質鑄型の不斉制御能を知るため、反応への置換基効果を考慮する必要のない最小のアミノ酸としてキラルグリシンに注目した。

Fig. 5

Overman 転位はアリリックアルコールのトリクロロアセトイミダートに対する熱的分子内転位反応であり¹²⁾, アミノ酸の不斉合成に用いられた例がある¹³⁾。

重水素化オレフィン体 3b, 3c を Overman の方法に従ってイミダート体へと導き, 次のキシレン中加熱還流下で転位反応を行った。反応は良好に進行し, 選択性に重水素はほとんど影響せず両者ともほぼ 10:1 であり, NOE 測定により Z-オレフィン体が主生成物であつ

Scheme 4

Scheme 5

た。転位生成物はルテニウム酸化分解および酸加水分解により (S)-[2-²H] および (R)-[2-²H] グリシン 6a, 6b に導くことにより, その立体化学を確認した。

さらにこの反応の応用性を調べるべく, 小さなアミノ酸であるアラニンの不斉合成を試みた。スキーム 5 に示したように共通の原料から導くことのできる E-および Z-プロペニル体をイミダート化し, 次のキシレン中還流条件下で転位反応を行った。反応は高収率で良好に進行し, E-異性体からは 96:4 の比で転位生成物を与え, Z-異性体からは他の異性体の存在を検出せず, 99:1 以上の選択性を示した。いずれもグリシンの場合と同様に Z 体が主生成物であり, 原料のオレフィンの立体化学によらず, 同一面での反応が優先する。引き続きグリシンと同様の方法で, 光学活性アラニンに導いた¹⁴⁾。

これまで α -アミノ酸もキラルグリシンも同一の原料から同一の方法で合成した例はない。また, 上記の方法は糖質鑄型における転位反応を利用する α -アミノ酸の新しいエナンチオ選択的合成法である。

本合成の特徴は Overman 転位反応の極めて高い面選択性にある。これは上述の作業仮説の妥当性を示すが, この極めて高い選択性をさらに他の反応に拡張展開する

ために不斉発現機構の詳細な解析が重要となった。

5. イミダートの転位における不斉発現機構の理論的な考察

いかなる反応においても反応性, 選択性等を論じるには, その反応の遷移状態の構造を考察することが最も重要であることは言うまでもない。そこで我々は Overman 転位の遷移状態の構造を計算化学的に導出し, そこから求められる種々の熱力学的諸量と実験化学的に求まるそれらとを比較し, その遷移状態の構造の妥当性を議論することにした。遷移状態の計算には比較的大きな分子でも計算可能な半経験的分子軌道法 MNDO-PM3 を用いた¹⁵⁾。

鍵反応であるイミダートの転位は高選択的高収率で進行するだけでなく, 一分子反応と考えられ, 実験の解析がより容易と思われた。まず, 本反応の遷移状態を図 6 に示した簡略化モデル構造を用いて算出した。その結果, 2 種類の遷移状態が求まった。1 つは二重結合の面に対して窒素原子の非共有電子対がほぼ垂直に攻撃するいわ

ゆるイオン対型のアリル転位の遷移状態であり、他方は π 電子の関与する[3,3]-シグマトロピー転位の機構である。両遷移状態構造の生成熱の差は大きく、この転位反応はOvermanの提唱するシグマトロピックな転位反応機構ではなくイオン対型のアリル転位の機構で進行することが示唆される。また、出発物質19aの生成熱の計算より、活性化エントロピーはイオン対型のアリル転位では約26 kcal/mol、[3,3]-シグマトロピー転位では、37 kcal/molと算出でき、熱的転位の機構としてイオン対型のアリル転位の機構がはるかに有利である。

イミダートのNHは重水と交換可能であること、また後述の化合物15aのX線結晶解析でイミダートは*E*配置であることがわかり、本転位反応がイオン対型のアリル転位の機構で進行することを支持している。2-ブテニルイミダートの反応の遷移状態構造も同様に算出した。

さらに糖質鋳型上に組み上がったアリルイミダート分子総体の反応遷移状態を計算するため、*E*-および*Z*-2-ブテニルイミダートの反応の遷移状態構造を糖分子に組み込み、ビニル基に対する面選択性を考慮して、4種の初期構造を構築した。この際、糖部分の配座には自由度があるため、遷移状態モデル部分を固定化しておき、分子全体の立体配座をMM2計算を用いて最適化した。このようにして得た最安定構造について再度PM3計算を行い、分子全体としての遷移状態を算出した。4種の遷移状態の構造を図7に示す。また基底状態の構造もPM3計算で算出し、活性化エンタルピーを見積った(図8)。

一方、NMR管内で種々の温度で経時的に¹H-NMRを測定して、イミダート転位反応を実験的に追跡した。原料の消失と反応時間との相関から転位反応は一次反応であることがまず確認できた。さらに各温度での反応速度定数からこの反応における活性化エンタルピーを*E*体、*Z*体についてそれぞれ25.6 ± 0.4 kcal/mol, 28.3 ± 0.5 kcal/molと算出した。この活性化エンタルピーおよび転位反応の選択性から見積った $\Delta\Delta G^\ddagger$ 等の実験値を計算値と比較したところ(表2),

Fig. 6 Calculated transition states of model compounds.

Fig. 7 Transition state structures of the imidate rearrangement of 15a and 15b.

Fig. 8 Calculated transition states of the imidate rearrangement.

ほぼ完全に一致した。これは計算結果の妥当性を示し、遷移状態構造が正しく導かれていると考えて良い¹⁶⁾。

図6との比較からも明らかなようにOverman転位反応が[3,3]シグマトロピー転位ではなく、イオン対を経

Table 2 Theoretical and experimental kinetic parameters.

	$\Delta H^\ddagger$ (kcal/mol)	Selectivity
	calcd/exptl	calcd (415 K)/exptl
<i>E</i> -isomer (15a)	27.7 / 25.6	95:5 / 94:6
<i>Z</i> -isomer (15b)	28.1 / 28.3	99.2:0.8 / >99.5:<0.5

由したアリル転位型の反応であることが示された。イオン対を経由した反応であることは次の実験からも支持される。すなわち、スキーム 6 に示したように立体障害を大きく受ける系での反応では 1→3 の転位はほとんど進行せず、O→N の転位が進行する¹⁷⁾。

Scheme 6

これらの遷移状態の構造からイミダートの転位における不斉発現機構と特徴を考察すると、大きな 3 α 位のイミダート基は 1,2 位のイソプロピリデン基の立体反発だけではなく、4 β 位の側鎖とも相互作用し、立体配座が比較的規制されている。これにより、作業仮説で示したように 3 β 位の置換基は 4 位の置換基の反発を避ける配座を取ることとなる。すなわちビシクロ [3,3,0] オクタン構造をしめる 1,2-イソプロピリデン基の影響がイミダート基を介して 4 β 置換基に及ぼされ、結果的に 3 β 置換基の配座が規制される。不利な側の遷移状態では逆に 3 β 置換基が 4 位とより大きな相互作用を持たざるを得ないこととなる。換言すれば、本糖質鑄型の系ではかさ高い 3 α 位の置換基によって 3 位置置換基の立体配座を規制し、両置換基同士の分子内反応では高い面選択性が発現されるものである。

6. 二重立体規制を利用した (2*R*, 3*S*)-3-アルキルリンゴ酸の合成

3-イソプロピルリンゴ酸脱水素酵素 (IPMDH) は必須アミノ酸 L-ロイシンの生合成過程の律速酵素で、(2*R*, 3*S*)-3-イソプロピルリンゴ酸 (IPM) からの酸化、脱炭酸を触媒する (図 9)¹⁸⁾。我々は、酵素-基質-補酵素、三者の複合体超分子の相互作用を明らかにすべく研究を行っているが、その一環として基質である IPM およびその類

縁体を先に述べた二重立体規制を利用して合成することを検討した。

Fig. 9

すなわち、3 α 位と 3 β 位の置換基間の [2,3]-Wittig 転位反応を利用して、IPM およびその類縁体を合成した。3-ウロース 1 の β 位に 3-メチル-1-ブチニル基、3 α 位にカルボキシメチル基を導入した化合物 **23** において、ジアニオン [2,3]-Wittig 転位反応が、図 10 に示すように最も一般的な遷移状態を経て¹⁹⁾、かつ前述の二重立体規制を受けて、*Re*-面からの反応が進行すると、(2*R*, 3*S*)-IPM と同じ立体化学を有したトレオ体が得られるはずである。生じた二重結合を酸化的に切断することにより、望みの (2*R*, 3*S*)-IPM が得られると考えられる。また、3 β 位の置換基は各種に変換可能であるから、IPM の各種誘導体がこの方法によって得られると考えられる。

そこで、3-ウロース 1 に 3-メチル-1-ブチニル基を導入し、LiAlH₄ 還元を行い、*E*-オレフィン体へと導いた。DMSO 中水酸化ナトリウム存在下プロモ酢酸メチルを

Fig. 10

用いて **23** とした後, THF 中 2 当量の LDA によりジアニオンとして転位反応を行い, ジアゾメタンでメチルエステル体としたところ, 極めて選択性良く (トレオ:エリトロ=95:5) 生成物 **24ab** を与えることがわかった。生成物には二重結合に関する異性体の生成は見られず, その立体化学は NOE 実験により決定した。また, 新たに生じた不斉中心の絶対立体配置は, **24a** を酸化的な二重結合の切断を経て, (2*R*, 3*S*)-3-IPM へと導き決定した²⁰⁾。

[2,3]-Wittig 転位が選択性良く進行したので, 3β位の置換基を各種変換し同様に[2,3]-Wittig 転位反応を試みた。その結果を表 3, 4 に示す。いずれの場合も選択性良く反応が進行した²¹⁾。

ここに得られた生成物は, IPM と同様の反応に付き, 各種 3-アルキルリンゴ酸誘導体へ導いたが, それらは Oshima らによってクローニングされた高度好熱菌 *Thermus thermophilus* HB-8 由来の IPMDH の基質特異性の検討に用い¹⁸⁾, 基質認識における疎水性相互作用の重要性を明らかにした²²⁾。さらに, 本酵素反応の第二段階目の脱炭酸反応の研究では, 本転位反応で[3-²H]-IPM を合成するとともに, 酵素反応生成物のキラル標識誘導体として (2*R*, 3*S*)-[3-²H]-2-ヒドロキシソカプロン酸メチル(*R*)-MTPA エステルを, 前述のキラル重水素化エチレンオキシドシントン

Scheme 7

Table 3 Diastereoselectivity in [2,3]-Wittig rearrangement.

R ¹	R ²	threo-Isomer	erythro-Isomer
Me	H	87	13
Et	H	90	10
ⁱ Pr	H	95	5
ⁱ Pr	² H	94	6
ⁱ Bu	H	89	11
^t Bu	H	95	5
ⁱ Am	H	69	31

Table 4 Diastereoselectivity in [2,3]-Wittig rearrangement.

R	threo-Isomer	erythro-Isomer
Me	0	100
Et	0	100
ⁱ Pr	5	95

Fig. 11

4a から合成し, それが図 11 のように立体化学保持で反応が進行することを明らかにした²³⁾。すなわち, 本酵素反応の研究では本糖質鋳型が二重, 三重に有用性を発揮

した。

7. β -キラルモノ重水素化-L-セリンの合成

これまで二重立体規制を用いた分子内転位反応の例について述べたが、ここではそれを分子内環化反応に適用

した β -キラルモノ重水素化-L-セリンの合成例を示す。

L-セリンはアミノ酸の中でも特に多くの生化学反応に関わっており、 β 位キラルモノ重水素化セリンは、酵素反応等の立体化学を研究するうえで非常に重要である²⁴⁾。

Fig. 12

Scheme 8

ジアセトングルコースの 3β 位に導入したビニル基に対し、求電子試剤を反応させた後、 3α 位に予め導入してあるイミンにより求核的に環化反応を行わせれば、両方の反応で相乗的に立体規制が発現する可能性がある。すなわち、最初の求電子反応は Re 面から優先的に反応し、続く α 側置換基による求核反応は Si 面からの方が優先するはずで、もし最初の求電子反応が平衡であれば、一連の反応が高立体選択的に進行することが期待される。期待される主生成物はその後の変換反応により、容易に目的の β -キラルモノ重水素化-L-セリンに導くことが可能な立体化学を有することとなる。

化合物3をNaHを用いてアルコキシドとし、次いでベンジルイソチオアネートおよびヨードメタンと反応させることにより、ハロ環化反応の原料となるメチルチオイミダート26を定量的に得た。このものをアセトン-水の混合溶媒中でNBSと反応させると速やかに反応は進行し、期待通りの生成物を15:1という選択性で得た。生成物の立体化学はNOE実験等により決定した。

環状カルバマート27に酢酸カリウムを反応させて、 S_N2 的に立体反転とともに酸素官能基を導入し28とした。続いてこれらをアルカリ加水分解、 N -アセチル化、酸加水分解、過ヨウ素酸酸化、脱保護の一連の反応に付し、L-セリン30を得た。同様の方法で β モノキラル重水素化L-セリンを合成した。化合物27のハロゲン置換基は酸素官能基ばかりでなく、他の種々の官能基とも変換可能であり、本方法は種々のキラル- β -モノ重水素化- α -L-アミノ酸の合成法になりうると考えている²⁵⁾。

8. (R)-メバロノラクトンおよび(R)-メバロノラクトン- d_9 の合成

ここまで二重立体規制を利用した高選択的な分子内転位および環化反応について述べて

きたが、3位の α あるいは β 位の置換基に対する反応では立体配座が固定されないためか、重水素化キラルグリシン、重水素化キラルグリセロールの合成の際述べたように選択性は必ずしも高くはない。そこで、本糖質不斉空間をさらに利用すべく置換基3位の α, β 両置換基を環状としたスピロ構造における立体選択性を検討することとした。

ここでは(*R*)-メバロノラクトンを選択した。メバロノラクトンは言うまでもなくイソプレノイド生合成の鍵中間体である。本合成では、光学活性なメバロノラクトンだけではなく、イソプレノイドの生合成研究等に有用と考えられるすべての水素を重水素化した(*R*)-メバロノラクトン- d_9 の合成も念頭においた合成法を考案した。

鍵の3位上にスピロ環を形成させると、スピロ環は C_2 対称の中心面上に固定されると考えられ、この環上での反応には高い面選択性が期待できる。そこで、不斉誘導を検証する基質として図13に示した α, β -不飽和- δ -ラクトン体31を選択した。この α, β -不飽和- δ -ラクトン体31に対するエポキシ化反応において、その二重結合に対する高い面選択性が得られれば、後の誘導化によって(*R*)-メバロノラクトンのエナンチオ選択的合成が可能となる。

Fig. 13

鍵中間体の α, β -不飽和- δ -ラクトン体31aは、3-メチルクロトン酸メチルのアニオンをジアセトングルコース-3-ウロース1に付加させて得た。この反応の収率は低い(31%)、鍵中間体が1段階で得られることおよび重水素化した原料の入手等を考慮し、これを選択した。鍵となるエポキシ化反応では α, β -不飽和- δ -ラクトン体31aをメタノール中で塩基存在下過酸化水素と反応させたところ、18:1の選択性でエポキシラクトン体32aに変換することができた。この選択性は、予想通りスピロ環形成における配座固定のためと考えられる。これはラクトン環で固定化されていない化合物35, 36に対するエポキシ化反応がいずれも選択性は低かった(1.2:1)ことから明らかである。

Scheme 9

得られたエポキシラクトン体32aを水素化リチウムアルミニウムによって還元し、酸加水分解、過ヨウ素酸酸化に付することによって目的化合物である(*R*)-メバロノラクトン34aを1から5段階、11%の収率で得ることができた。

さらに、カルボメトキシメチレントリフェニルホスラン- d_1 と重アセトンとのWittig反応により得られる3-メチルクロトン酸メチルエステル- d_7 から、同様の方法によって(*R*)-メバロノラクトン- d_9 30bの合成を達成した。この合成経路によれば、最終的に得られる(*R*)-メバロノラクトン- d_9 の重水素源は重アセトン、重水、重水素化リチウムアルミニウムという入手容易な重水素化試薬でよいことになる²⁶⁾。

以上、ジアセトングルコースの3位上にスピロ環を形成させてその配座を固定するとその環上の反応は高い面選択性をもって不斉誘導できることが明らかになった。

9. おわりに

以上述べてきたように、我々は糖質誘導体固有の不斉構造を、個々の不斉炭素に注目するのではなく分子全体として活用すべく新しい不斉転写法を開発してきた。この方法は本論文で示したように、幅広い不斉化合物の合成に利用でき、さらに糖質ばかりではなく、他のシステムにも広く応用できると考えている。また、それらの結果として得た合成化合物の多くを代謝機構化学的研究に利用してきた。この分野での有機合成の果たす役割はより一層重要度を増すであろう。本論文では、それらの面

に関しては誌面の関係上詳述していないが、関心をお持ちの諸氏には文献を参照していただきたい。また、引用文献に関しても主に我々の発表論文を中心に挙げたが、個々のことがらに関しては同じく文献中に引用されている文献を参照していただきたい。

最後に、本研究は熱意を持って日夜研究に励んでくれた学生諸氏(文献に記載)に負うところが大きく、心から敬意と謝意を表します。また、本研究には文部省科学研究費補助金、内藤記念科学振興財団、財団法人医薬資源研究振興会のご援助をいただきました。心から感謝申し上げます。

(平成9年7月16日受理)

文 献

- 1) (a) T. Katsuki, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2127 (1980); (b) D.A. Evans, J. Barboroli, T.L. Shin, *ibid.*, **103**, 2127 (1981); (c) W. Oppolzer, R.J. Mills, M. Reglier, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 183 (1986); (d) E.N. Jacobsen, I. Marko, W.S. Mungall, G. Schroder, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 1988 (1988)
- 2) For reviews, see: (a) S. Hannessian, "Total Synthesis of Natural Products : The 'Chiron' Approach", Pergamon Press: Oxford, 1983; (b) *idem*, *Aldrichim. Acta*, **22**, 1 (1989); (c) B. Fraser-Reid, R. Tsang, "Strategies and Tactics in Organic Synthesis", Vol.2, Lindberg, T., Ed., Academic Press: New York, 1989, p.123
- 3) H. Kunz, K. Ruck, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **46**, 1296 (1993)
- 4) K. Kakinuma, T. Matsuzawa, T. Eguchi, *Tetrahedron*, **47**, 6975 (1991)
- 5) 柿沼勝己, 有合化, **41**, 755 (1983)
- 6) (a) K. Kakinuma, Imamura, Y. Saba, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1697 (1982); (b) K. Kobayashi, H.G. Floss, K. Kakinuma, *J. Org. Chem.*, **49**, 1290 (1984)
- 7) J.S. Brimacombe, R. Hanna, T.J.R. Weakley, *Carbohydrate Res.*, **123**, 145 (1983)
- 8) K. Kakinuma, Y. Iihama, I. Takagi, K. Ozawa, N. Yamauchi, N. Imamura, Y. Esumi, M. Uramoto, *Tetrahedron*, **48**, 3763 (1992)
- 9) K. Kakinuma, I. Takagi, T. Eguchi, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6479 (1992)
- 10) M. Kishida, T. Eguchi, K. Kakinuma, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2061 (1996)
- 11) (a) D.A. Evans, "Asymmetric Synthesis", Morrison, J.D., Ed., Academic Press: New York, 1984, Vol.3, Chapter 1; (b) A.G. Myers, B.H. Yang, H. Chen, J.L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 9361 (1994)
- 12) L.E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 2901 (1976)
- 13) (a) S. Takano, M. Akiyama, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 770; (b) N. Chida, J. Takeoka, N. Tsutsumi, S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 793
- 14) K. Kakinuma, T. Koudate, H.-Y. Li, T. Eguchi, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5801 (1991)
- 15) (a) J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **10**, 209 (1989); (b) *idem, ibid.*, **10**, 221 (1989)
- 16) T. Eguchi, T. Koudate, K. Kakinuma, *Tetrahedron*, **49**, 4527 (1993)
- 17) K. Tago, T. Eguchi, K. Kakinuma, unpublished data
- 18) (a) T. Oshima, K. Imahori, *J. Syst. Bacteriol.*, **24**, 102 (1974); (b) T. Tanaka, K. Kawano, T. Oshima, *J. Biochem.*, **89**, 677 (1981); (c) Y. Kagawa, H. Nojima, N. Nukiwa, M. Ishizuka, T. Nakajima, Y. Yasuhara, T. Tanaka, T. Oshima, *J. Biol. Chem.*, **259**, 2956 (1984); (d) T. Yamada, N. Akutsu, K. Miyazaki, K. Kakinuma, M. Yoshida, T. Oshima, *J. Biochem.*, **108**, 449 (1990); (e) K. Imada, M. Sato, N. Tanaka, Y. Katsube, Y. Matsuura, T. Oshima, *J. Mol. Biol.*, **222**, 725 (1991)
- 19) T. Nakai, K. Mikami, *Chem. Rev.*, **86**, 885 (1986)
- 20) K. Kakinuma, H.-Y. Li, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4157 (1989)
- 21) K. Kakinuma, H. Terasawa, H.-Y. Li, K. Miyazaki, T. Oshima, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**, 1916 (1993)
- 22) K. Miyazaki, K. Kakinuma, H. Terasawa, T. Oshima, *FEBS Lett.*, **332**, 35 (1993)
- 23) K. Kakinuma, K. Ozawa, Y. Fujimoto, N. Akutsu, T. Oshima, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1190
- 24) (a) R.K. Hill, "Bioorganic Chemistry", ed. by E.E. van Tamelen, Academic Press, New York, 1978, pp.111; (b) R.J. Parry, "Bioorganic Chemistry", ed. by E.E. van Tamelen, Academic Press, New York, 1978, pp.247
- 25) Y. Maeda, K. Tago, T. Eguchi, K. Kakinuma, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **60**, 1248 (1996)
- 26) M. Kishida, N. Yamauchi, K. Sawada, Y. Ohashi, T. Eguchi, K. Kakinuma, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 891