

ストリクチニンとダビジインの高効率全合成

関西学院大学大学院理工学研究科
化学専攻 山田英俊研究室 道畑 直起

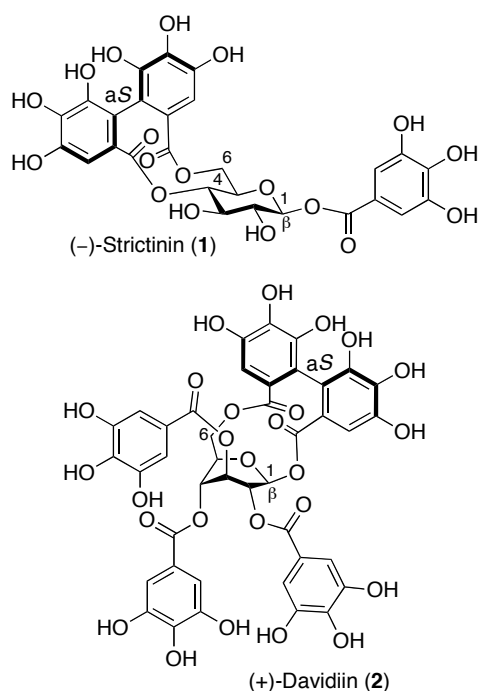


図1 Strictinin と Davidiin

エラジタンニンとは酸や酵素によりエラール酸と多価アルコールに加水分解されるタンニンの総称で、500種類以上が単離、構造決定されている。この化合物群は抗ウイルス活性などの多彩な生理活性を有しており近年注目されているが、天然資源から純粋なエラジタンニンを大量に得る事は難しい。合成による大量供給ができれば、多様な生理活性試験が可能となる。これまでにエラジタンニンの全合成は11化合物について報告されているが、いずれも全合成経路の開拓が到着点となっており大量合成には適さない。私は、合成による量的供給を目的とした研究を行い、 $^4\text{C}_1$ 型エラジタンニン Strictinin (1) と $^1\text{C}_4/\text{B}$ 型エラジタンニン Davidiin (2) の全合成を達成した。どちらの全合成においても、位置、立体、化学選択性が考えられる段階全てを高度に制御した。

1. Strictinin (1) の全合成

1は、グルコースの4,6位にヘキサヒドロキシジフェノイル (HHDP) 基を有するエラジタンニンであり、抗アレルギー活性を有する。ドイツの Khanbabaee らが全合成を達成しているが、全収率は2%であった。私は全収率向上を目指し、各段階の収率向上に力を入れた。その結果、D-グルコース (5) から全13段階、全収率70%で1の全合成を達成した。まず、メチルガラクト (3) の4位水酸基を選択的にベンジル保護し、残る二つの水酸基のメトキシメチル保護、メチルエステルの加水分解により4を合成した。次に、既知法の収率を改善しながら、5から6段階かけて6を合成した。続いて、4と6をエステル化し、ガロイル基上の4つのメトキシメチル基の除去によりカップリング前駆体7を合成した。鍵反応である $\text{CuCl}_2/n\text{-BuNH}_2$ 錯体による7の分子内酸化フェノールカップリング反応では、 $n\text{-BuNH}_2$ の添加量を増加させる事により、高収率で8を合成する条件を見出した。一方、この段階ではスケールアップに伴い収率が大きく低下する事も分かった。この問題に対応するために、マイクロリアクターを用いたフロー合成による8の合成を試みたが、バッチ反応の収率には及ばなかった。続いて、8の4つの

水酸基のベンジル保護，1位エチルチオ基の除去，9とのエステル化，そして11個のベンジル基の除去により **1** へ導いた。最終段階では，逆相クロマトグラフィーとゲルろ過クロマトグラフィーを続けて行なう事により完全に精製でき，無色の **1** を得る事に成功した。この方法は，エラジタンニンの最終精製法として非常に有効である。

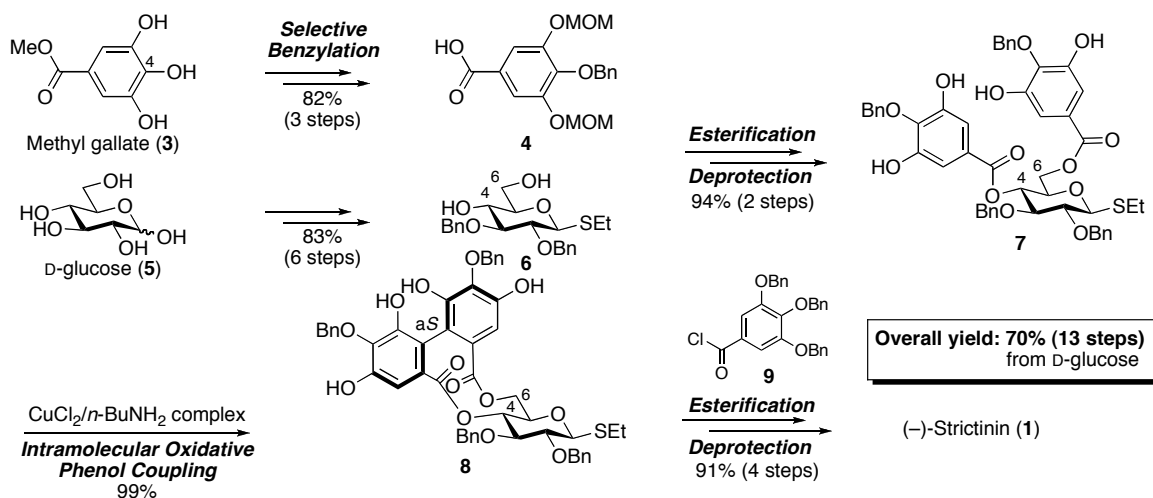


図2 (-)-Strictininの全合成経路

2. Davidiin (**2**) の全合成

2 は ¹C₄/B 型エラジタンニンであり，グルコースの1,6位にHHDP基を有する。西村が全収率0.37%で全合成を達成したが，アノマー位にガロイル基を導入する際，立体選択性がなかった ($\alpha/\beta = 50/50$)。私は岡田が開発した β 選択的グリコシル化反応を応用することで，既知化合物 **10** より合成した **11** の1位にガロイル基を高 β 選択的 ($\alpha/\beta = 1/>99$) に導入した。続いて，**12** の4つのアセチル基を除去し，**13** を得た。この **13** を分子内カップリング反応により1,6-HHDP基架橋体 **14** とした。その後，4つの水酸基のBn保護，3つのトリイソプロピルシリル基の除去，**15** とのエステル化，そして15個のベンジル基の除去により **2** へ導いた。以上の改善によって，D-グルコース (**5**) から全14段階，全収率4%で **2** の全合成を達成した。

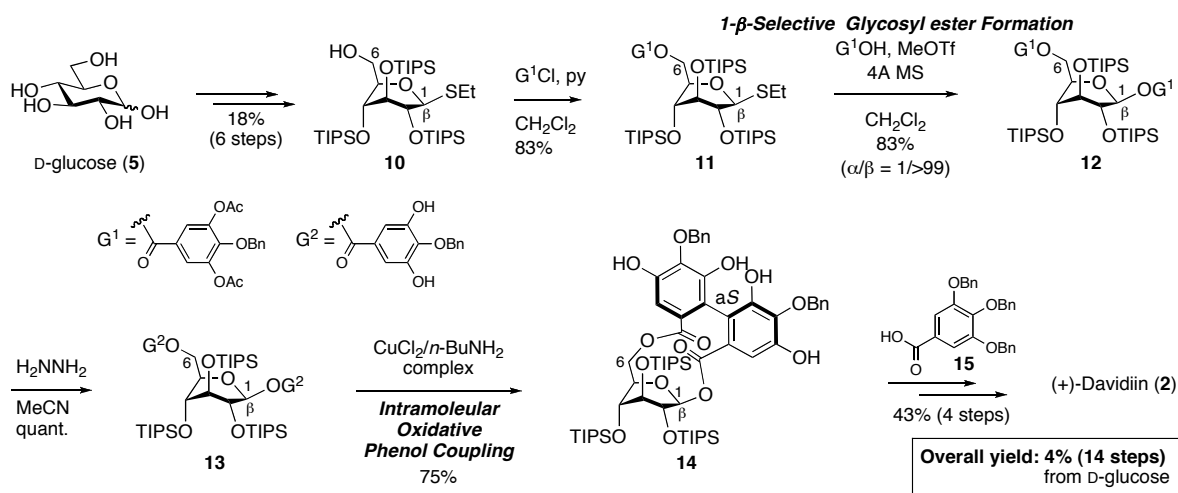


図3 (+)-Davidiinの全合成経路