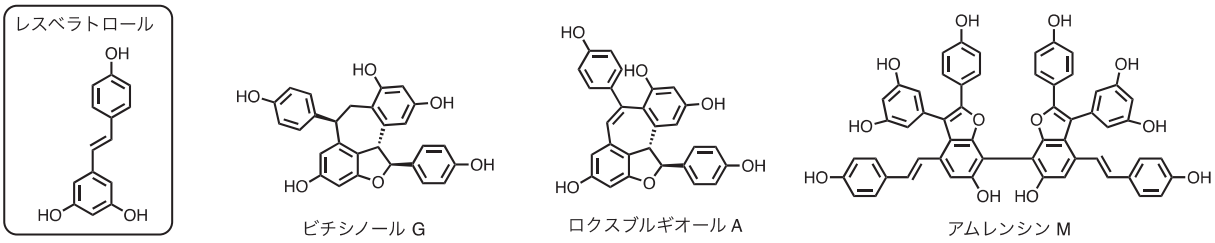
13　レスベラトロールオリゴマー天然物の合成と展開	根本　哲宏

【目的】レスベラトロールは、抗酸化作用や心血管疾患予防作用が知られる天然物であり、ブドウ科などの植物が生合成するレスベラトロールオリゴマーのモノマー単位である。レスベラトロールのラジカル重合により生合成されるレスベラトロールオリゴマーは、重合パターンが多様で、かつ立体異性体を含む類似の構造体が数多く存在することから、全合成が構造確認のための強力かつ確実な手段となっている。しかし、これまでに合成された天然物は、200 を超えるレスベラトロールオリゴマー誘導体の一部でしかなく、不斉合成に至っては殆ど達成されていない。天然からの単離量も微量であることから、生物活性評価研究に関しても十分には行われておらず、創薬化学的に未開拓の天然物群と言える。我々は、これらの背景を踏まえ、未開拓天然資源からの創薬有用分子の創出を目的に、レスベラトロールオリゴマー類を標的とした合成研究を進めている。

【方法】我々の研究の方法論的な特徴として、合成戦略立案における計算化学の活用が挙げられる。予想生合成経路に対応する分子変換過程を DFT 計算することでエネルギーダイアグラム化し、相対立体配置の妥当性を評価する試みを近年行っており、これまでにレスベラトロールダイマーとなるマリバトール A、epi-バチカハイノール A、epi-バチカハイノール B、ホピーハイノール A の全合成に成功した。特に、epi-バチカハイノール A、epi-バチカハイノール B に関しては、報告されていた立体配置の訂正に至った。本成果を基盤に、レスベラトロールダイマーとなるビチシノール G、ロクスブルギノール A の全合成、また、レスベラトロールテトラマーとなるアムレンシン M の合成研究を本研究にて行った。

【結果】ビチシノール G の全合成研究を開始するにあたり、想定生合成経路に対応する分子変換過程を DFT 計算によりエネルギーダイアグラム化して、合成ルートの妥当性評価を行った。その結果、想定されるエポキシド中間体のフェノール性水酸基を全てアセチル基で保護した場合に、Semi-pinacol 転位を経由する Friedel-Crafts 反応が効率よく進行することが予測された。実際、Lewis 酸存在下で検討を行った結果、目的の反応が円滑に進行し、ビチシノール G の全合成に成功した。ロクスブルギノール A の全合成に関しては、構造の類似性からアンペロシン A からの脱水反応による合成を試みたが、予想に反し、カルボカチオン生成後にフェノールユニットが転位したビチシノール G が得られるのみであった。そこで、e-ビニフェリンより誘導されるアルデヒド体を中間体にアルキン側鎖を導入し、Lewis 酸存在下、Friedel-Crafts 反応を行うことでロクスブルギノール A の全合成に成功した。アムレンシ M は、e-ビニフェリンが酸化されたアムレンシン H のベンゾフラン上で、C(sp^2)–C(spe)結合が形成され 2 量化したレスベラトロールテトラマーである。すなわち、アムレンシン H のベンゾフラン上に位置選択的にハロゲンを導入することができれば、カップリング反応を行うことでアムレンシン M を合成できるものと考えた。検討の結果、TMEDA の存在下、オルトリチオ化を行いヨウ素でアニオンをトラップすることで、収率 21%ながらも目的の位置のみがヨウ素化された生成物を得ることに成功した。

レスベラトロールと、合成研究を行なったレスベラトロールオリゴマー



ビチシノール G　　ロクスブルギオール A　　アムレンシン M

13. レスベラトロールオリゴマー天然物の合成と展開

根本　哲宏

千葉大学 大学院薬学研究院 薬化学研究室

Key words：レスベラトロール，生物活性天然物，有機合成化学，全合成，計算化学

緒　言

レスベラトロールは、抗酸化作用や心血管疾患予防作用が知られる天然物であり、ブドウ科などの植物が生合成するレスベラトロールオリゴマーのモノマー単位である。レスベラトロールのラジカル重合により生合成されるレスベラトロールオリゴマーは、重合パターンが多様で、かつ立体異性体を含む類似の構造体が数多く存在することから、全合成が構造確認のための強力かつ確実な手段となっている。しかし、これまでに合成された天然物は、200 を超えるレスベラトロールオリゴマー誘導体の一部でしかなく、不斉合成に至っては殆ど達成されていない。天然からの単離量も微量であることから、生物活性評価に関しての研究も十分には行われてはおらず、創薬化学的に未開拓の天然物群と言える。我々はこれらの背景を踏まえ、未開拓天然資源からの創薬有用分子の創出を目的に、レスベラトロールオリゴマー類を標的とした合成研究を進めている。

レスベラトロールオロゴマーの全合成研究を進めるにあたり、“計算化学先導型全合成”のコンセプトを新たに導入した。すなわち、天然物化学的に提唱された生合成経路の分子変換過程と、生成する可能性があるエピマー体などを与える分子変換過程とを、DFT 計算によってエネルギーダイアグラム化することで、提唱された構造の妥当性をバーチャルに検証するとともに、全合成ルートの設計をサポートするものである。本手法を応用することで、これまでにマリバトール A、epi-バチカハイノール A、epi-バチカハイノール B、ホピーハイノール A の全合成に成功した。特に、epi-バチカハイノール A、epi-バチカハイノール B に関しては、提唱分子構造とエピマー構造の計算化学的解析から構造訂正の必要性を予測し、実際に不斉全合成を行いバチカハイノール A、B の正しい構造を提示することで、その有用性を実証した（図 1a）[1]。本成果を基盤として本研究では、レスベラトロールダイマーとなるビチシノール G、ロクスブルギノール A の全合成、また、レスベラトロールテトラマーとなるアムレンシン M の合成研究を行った（図 1b）。

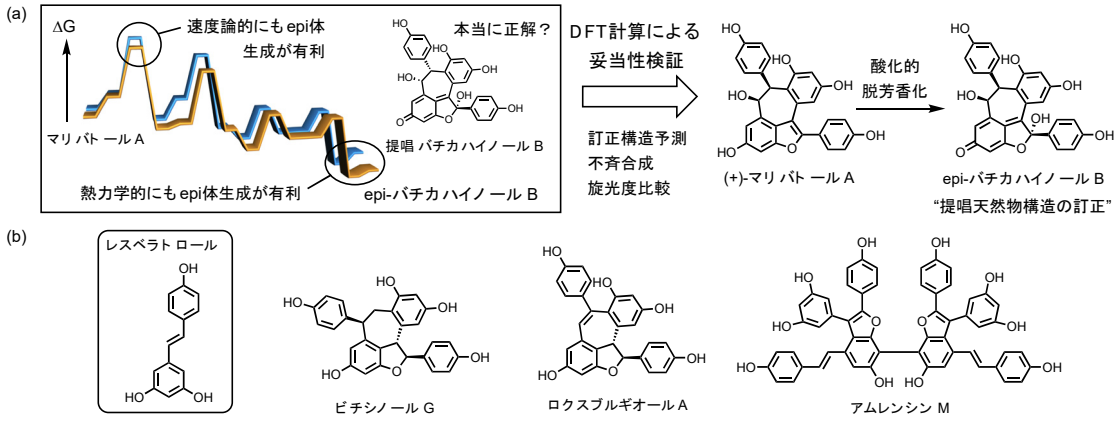


図 1. 研究の背景と本研究における合成標的天然物

a）我々の研究の方法論となる計算化学先導型全合成のコンセプトを活用した研究例。

b）本研究の全合成標的となるレスベラトロールオリゴマー類の構造。

方法、結果および考察

1. ビチシノール G の全合成［2］

ビチシノール G は、2009 年、Chiou らのグループにより *Vitis thunbergii* の根より単離、構造決定されたレスベラトロールダイマーである。その全合成は達成されていない。全合成の指針を定めるにあたり、生合成経路の分子変換過程における活性化エネルギーを DFT 計算により算出した。Gaussian 16 を用いて、関数に ωB97XD/6-31G（d,p）、溶媒に水、メタノール、ジクロロメタン溶媒（SMD model）を選択し、DFT 計算を行った（図 2）。フェノール性水酸基が無保護の天然物と同じ構造にて計算をした場合、e-ビニフェリンの酸化体であるエポキシド体を基準に、開環によって生成する中間体を経由し、最終的にビチシノール G へと至ることが期待される Semi-pinacol 転位の活性化エネルギーは 10.3 kcal/mol であった。一方で、アクミナトールを与える Friedel-Crafts 反応の活性化エネルギーは 5.6 kcal/mol と算出された。どちらも低い活性化エネルギーで進行するものの、非酵素条件下では、Friedel-Crafts 反応が優先的に進行することが予想された（図 2、黒線）。そのためアクミナトールとビチシノール G を同様の中間体から作り分けるには芳香環上の電子密度をコントロールすることが重要であると考えた。そこで水酸基の保護基を検討することとし、アセチル基を有する中間体にて両活性化エネルギーを再び算出した。その結果、Friedel-Crafts 反応の活性化エネルギーは 14.7 kcal/mol となり、保護されていない基質と比較して大幅に高くなることが明らかになった。一方で、Semi-pinacol 転位の活性化エネルギーは 8.1 kcal/mol となり、アセチル保護によって反応性が逆転する可能性が示唆された（図 2、赤線）。この計算結果は、2 つの反応機構の違いに起因するものと推察できる。すなわち、Friedel-Crafts 反応は p 電子による求核付加反応であるため、アセチル基の導入された芳香環では電子密度の低下から活性化エネルギーが増大する。一方、Semi-pinacol 転位は p 電子よりも p 軌道に垂直な s 軌道が反応に関与するため、芳香環の電子密度によって活性化エネルギーはほとんど変化しないと考えられる。従って、DFT 計算の結果からアセチル保護された基質を用いることにより、酸性条件で Semi-pinacol 転位が優先され、アルデヒドを得られることが示唆された。

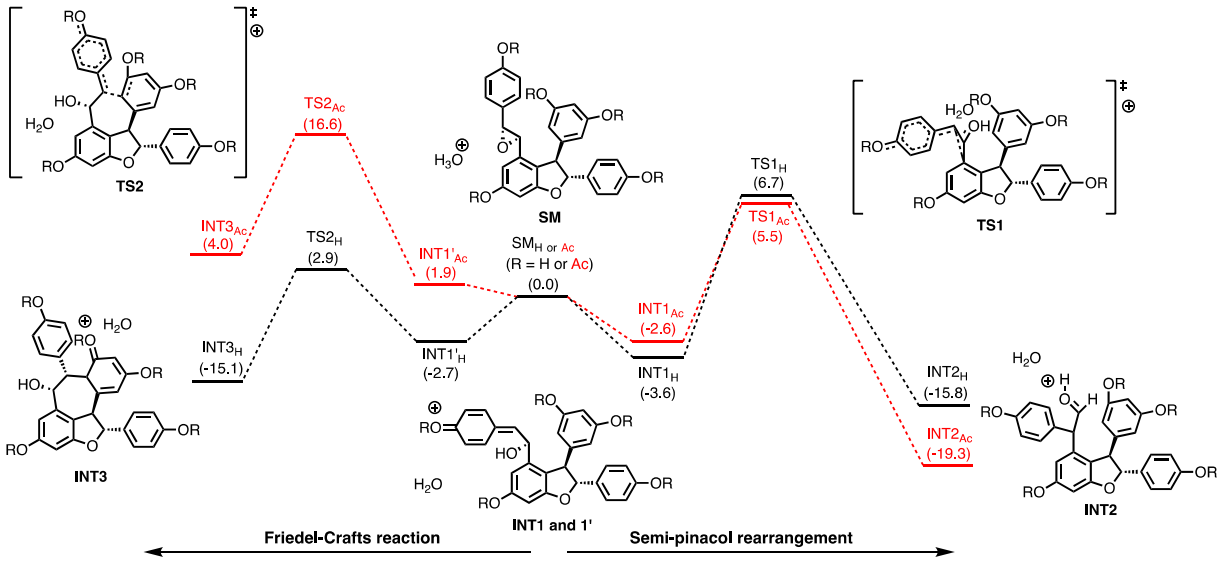


図 2. ビチシノール G 合成のための計算化学的な反応性予測
エポキシド体から予想される生合成経路の分子変換過程における活性化エネルギーをDFT 計算により算出した。黒字は R=H、赤字は R= Acの場合のエネルギー図。

実際の合成は、まず安価に入手可能なレスベラトロールを用いて、塩化鉄を用いる既知の酸化的 2 量化に付すことで *trans* 体と *cis* 体が混合した e-ビニフェリンを得た。得られた e-ビニフェリンに対して、アセチル化を行い *trans*-Ac$_5$-e-ビニフェリンをカラムクロマトグラフィーにより単離し、続く *m*CPBA によるエポキシ化によりエポキシド体を合

成した。得られたエポキシド体に対し Lewis 酸として $Gd(OTf)_3$を作用させたところ、計算による予測の通り Semi-pinacol 転位が進行し、アルデヒド体の生成が^{1}H NMR から確認された。しかし、アルデヒド体は互変異性化のためか不安定であり、単離することが困難であった。そこで、アルデヒド体を単離することなく、ワンポットで Friedel-Crafts 反応による閉環反応を検討することとした。エポキシド体に $Gd(OTf)_3$を作用させて、TLC 分析により原料の消失を確認した後、メタノールおよびトシル酸を加えて反応混合物を加熱条件に付した。その結果、Semi-pinacol 転位、脱アセチル化、Friedel-Crafts 環化、脱水反応が順次進行し、収率 60%でビチシノール G が得られた（図 3)。一方で、一段階目の Semi-pinacol 転位に用いる酸を Lewis 酸から Brønsted 酸に変更した場合は、いずれの条件においてもビチシノール G の生成は確認できなかった。

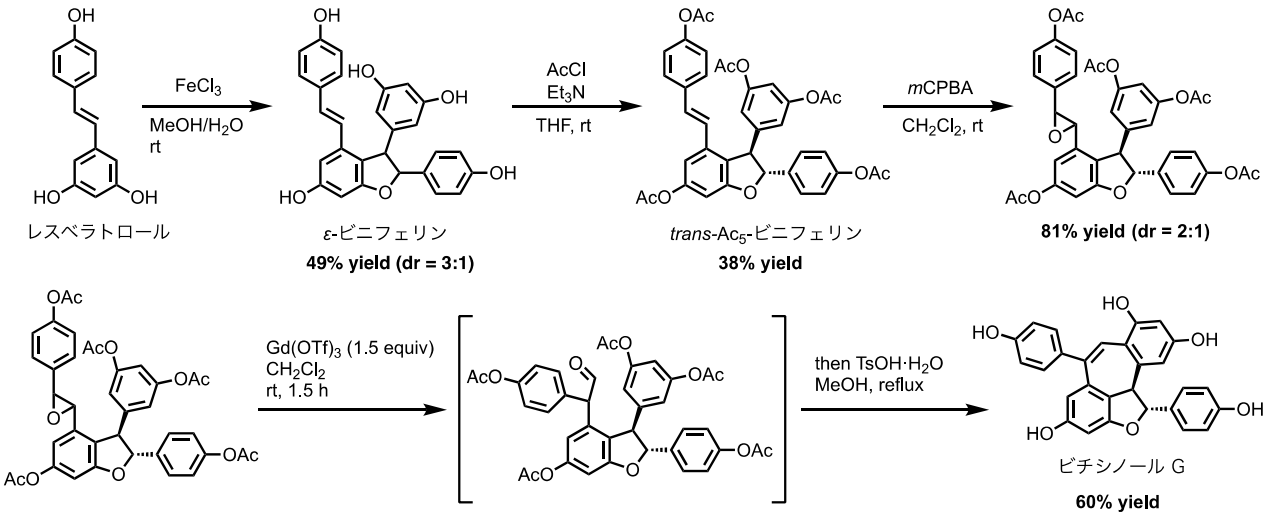


図 3. ビチシノール G の全合成

レスベラトロールを出発原料に、ビチシノールGの全合成に成功した。

2. ロクスブルギノール A の全合成

ロクスブルギノール A は、2011 年 Patcharamun らによって *Shorea roxburghii* の根から単離されたレスベラトロールダイマーである。全合成の報告例は無い。ロクスブルギノール A の構造に鑑みれば、アンペロシン A の脱水により合成できると考えられる。そこで、既知の手法により前述のエポキシド体を脱アセチル化し、続く Friedel-Crafts 型の反応を行うことでアンペロシン A を調製し、脱水反応を行うことによりロクスブルギノール A の合成を検討した。しかし、トシル酸存在下、加熱条件に付すことにより脱水反応を行ったところ、ロクスブルギノール A は一切得られず、予期せずビチシノール G が 52%で得られた（図 4)。生じたカルボカチオンよりも安定なカチオン中間体がフェノールの 1,2-転位によって生成し、その後に E1 反応が進行したと考察できる。

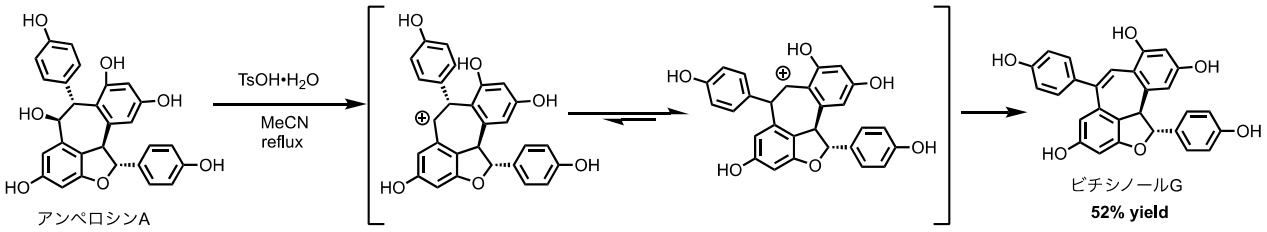


図 4. アンペロシン A を原料とする合成検討

アンペロシンAからの脱水反応によるロクスブルギノールへの返還は進行しなかった。

そこで戦略を変更し、e-ビニフェリンより調製可能なアルデヒド体よりアルキンユニットを導入し、p-Lewis 酸によるアルキンの活性化を経由する分子内 Friedel-Crafts 型反応を行うことで、ロクスブルギノール A へと誘導するルートを検討した。既知の手法を参考に e-ビニフェリンのペンタメチル体に対して、四酸化オスミウム及び過ヨウ素酸ナトリウムを作用させることでアルケンの酸化的開裂を行いアルデヒド体へと誘導した。続く大平−Bestmann 試薬により末端アルキンを導入した後、薗頭カップリング反応により芳香環を連結した。分子内 Friedel-Crafts 型反応に関しては、触媒量の金錯体を用いた場合には 33%収率にとどまったことから、化学量論量の酸を用いて検討を行った結果、$Bi(OTf)_3$ を用いた場合に 90%収率にて目的物を得るに至った。最後に三塩化ホウ素を用いてメチル基を脱保護することで、ロクスブルギノール A を収率 42%にて得た（図 5)。今後、本天然物の不斉合成について検討する。

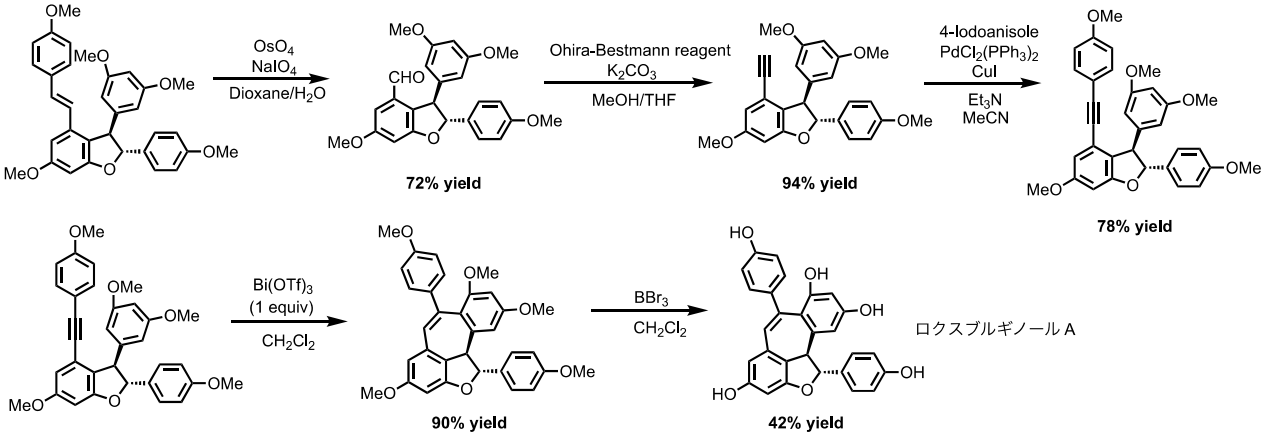


図 5. ロクスブルギノールの全合成

Lewis酸によるアルキンの活性化を利用したFriedel-Crafts反応を利用することでロクスブルギノールの全合成に成功した。

3. アムレンシン M の合成研究

アムレンシン M は、2001 年 Lin らによって *Vitis amurensis* の根から単離されたレスベラトロールテトラマーである。全ての構成炭素が不飽和化した誘導体であり、全合成の報告例も無い。e-ビニフェリンが酸化されたアムレンシン H のベンゾフラン上で、C(sp2)–C(sp2)結合が形成され 2 量化した構造を持つことから、アムレンシン H のベンゾフラン上に位置選択的にハロゲンを導入することができれば、カップリング反応を行うことでアムレンシン M を合成できるものと考えた。*trans*-Ac_5-ビニフェリンを出発原料に、DDQ により酸化することでアムレンシン H のペンタアセチル化体へと変換した。加水分解の後、フェノールをメチル化し、位置選択的オルトリチオ化の検討を行った。エーテル溶媒中、TMEDA の存在下でオルトリチオ化を行い、生じたアニオンをヨウ素でトラップした場合に、収率 21%ながらも目的の位置のみがヨウ素化された生成物を得ることに成功した（図 6)。今後、ヨウ素導入反応の収率改善に取り組むとともに、カップリング反応を行うことで、アムレンシン M の合成に展開する。

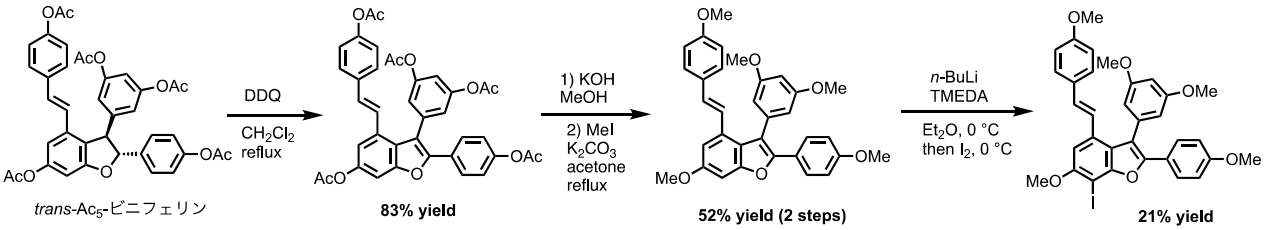


図 6. アムレンシン M の合成研究

アムレンシンHの骨格に対して、所望の位置に選択的にヨウ素原子を導入することに成功した。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、千葉大学大学院薬学研究院薬化学学研究室の中島誠也博士である（現所属：東京大学大学院薬学系研究科基礎有機化学研究室）。

文　献

1） Nakajima M, Adachi Y, Nemoto T. Computation-Guided Asymmetric Total Syntheses of Resveratrol Dimers. Nat. Commun. 2022 Jan 10;13:152. DOI: 10.1038/s41467-021-27546-4

2） Nakajima M, Yamauchi T, Adachi Y, Nemoto T. Computation-Guided Total Synthesis of Vitisinol G. Chem. Pharm. Bull. 2022 Oct 1; 70(10):735-739. DOI: 10.1248/cpb.c22-00438