

【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*-パチカハイノール A、*epi*-パチカハイノール B、ホピーハイノール A の全合成に成功した。特に、*epi*-パチカハイノール A、*epi*-パチカハイノール 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ピチシノール 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】 ピチシノール 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 of 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、ピチシノール 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ピチシノール 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。アムレンシン 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、 $C(sp^2)-C(sp)$ 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

