

## 学位論文題名

# Synthesis of a benzophenone glucopyranoside from *Phaleria macrocarpa* and its related benzophenone glucopyranosides

(*Phaleria macrocarpa* 由来の benzophenone glucopyranoside および  
関連配糖体の合成)

## 学位論文内容の要旨

*Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl. [mahkota dewa in Indonesian] is a traditional medicine in Java Island, Indonesia. The fruits are the most commonly used for treatment of cancer, diabetic, liver and kidney disorders, various skin diseases and so forth. Four benzophenone glucopyranosides (1-4) have been reported from *P. macrocarpa* (Fig. 1). Recently benzophenone derivatives showed notable cytotoxicity against cancer cell and antioxidant activity which might be beneficial to humans as a potential drug candidate. As far as we know, the synthetic studies

towards this group of natural products are rare. We here describe a total synthesis of the

benzophenone

glucopyranosides (1, 2, 4)

reported as constituents of *P. macrocarpa*, and their related benzophenone glucopyranosides (5, 6).

Benzophenone glucopyranosides were synthesized by the Friedel-Crafts (type) acylation as the key step for construction of the benzophenone skeleton and regioselective dealkylation of alkyl aryl ethers.

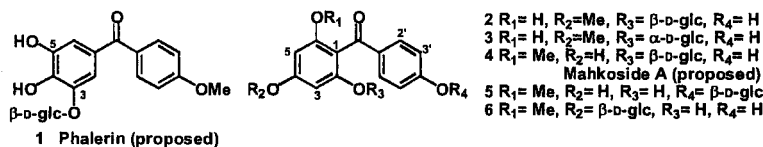
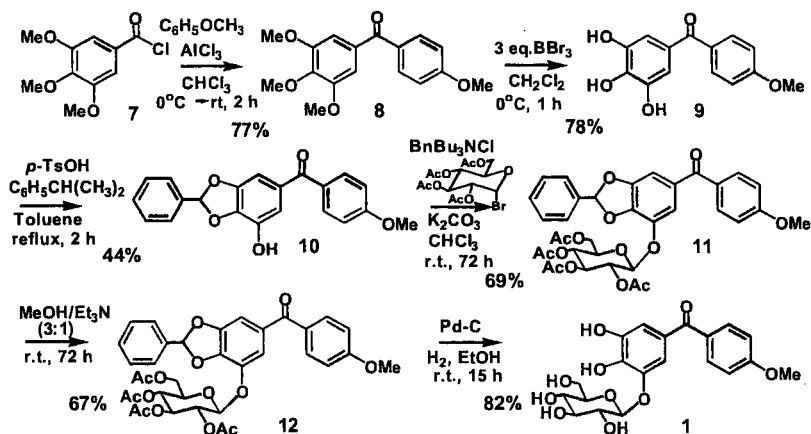


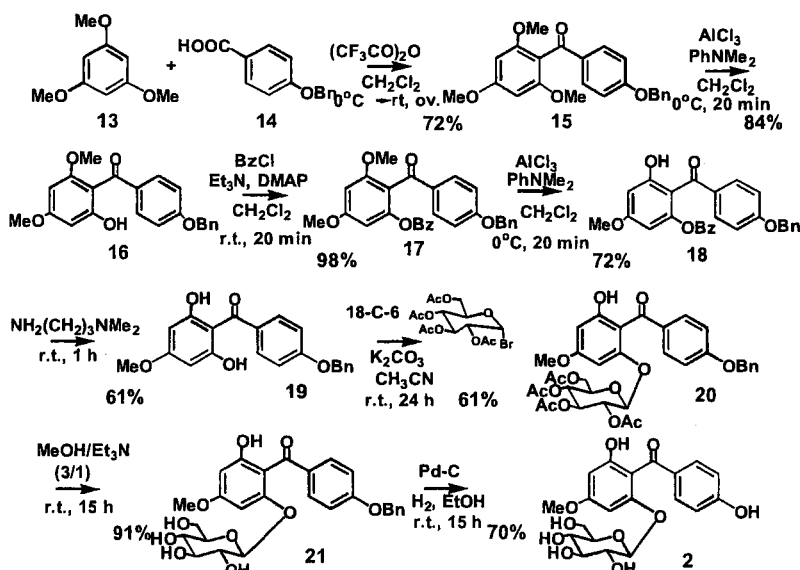
Fig. 1 Structures of isolated compound from *P. macrocarpa* and related benzophenone glucopyranosides.



Scheme 1. Synthesis of 3,4,5-trihydroxy-4'-methoxybenzophenone 3-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (**1**).

Compound **1** was synthesized as shown in Scheme 1. 3,4,4',5-Tetramethoxybenzophenone (**8**) was prepared by the Friedel-Crafts acylation of anisole with **7** and subsequent demethylation with  $\text{BBr}_3$  gave **9**. Protection of OH groups at C-4 and C-5 in **9** by using benzaldehyde dimethyl acetal yielded **10**. Glucosylation of **10** afforded **11** as a 1:1 mixture of diastereomers. Deacetylation of **11** in a mixture of  $\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$  (3:1) and following hydrogenolysis led to **1**.

By comparison between the NMR data of synthesized **1** with those of phalerin, they were not identical. The structure of phalerin had been revised as another benzophenone glucopyranoside (**2**) that was isolated from the same plant. We therefore prepared **2**.



Scheme 2. Synthesis of 2,4,6-trihydroxy-4'-methoxybenzophenone 2-O- $\beta$ -D-glucopyranoside (**2**).

2,4,6-Trimethoxy-4'-benzyloxybenzophenone (**15**) was obtained from **13** and **14** by trifluoroacetic anhydride condensation. We demonstrated that selective *ortho* monodemethylation of **15** occurs by the system  $\text{AlCl}_3\text{-PhNMe}_2$  at  $0^\circ\text{C}$  to yield **16**. After benzoyl protection, the subsequent product **17** was *ortho* monodemethylated by the same system. After

debenzoylation of **18**, the product (**19**) was then subjected to glucosylation. Finally deacetylation of **20**, followed by hydrogenolysis yielded **2**.

The similar synthetic routes were used to prepare **4-6**. In these synthetic studies, we found that the alkoxy groups present *ortho* to carbonyl group in polyalkoxybenzophenones were selectively deprotected by  $\text{AlCl}_3\text{-PhNMe}_2$  in high yields leaving other alkoxy groups unaffected. The  $\text{MeOH/Et}_3\text{N}$  (3:1) system is an excellent reagent system for the cleavage of acetates of sugar moiety.

By comparing the NMR data of the four benzophenone glucopyranosides reported as **1-4** with those of synthesized ones (**1, 2, 4**), the four benzophenone glucopyranosides were revealed to be the same as 2,4',6-trihydroxy-4-methoxybenzophenone 2-*O*- $\beta$ -D-glucopyranoside (**2**). Further *in vivo* study is awaited for evaluation anticancer effect of these benzophenone glucopyranosides.

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 橋 床 泰 之  
副 査 教 授 生 方 信  
副 査 講 師 福 士 幸 治

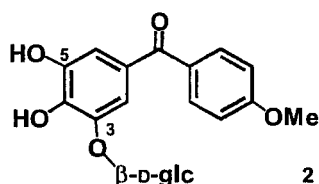
学 位 論 文 題 名

## Synthesis of a benzophenone glucopyranoside from *Phaleria macrocarpa* and its related benzophenone glucopyranosides

(*Phaleria macrocarpa* 由来の benzophenone glucopyranoside および  
関連配糖体の合成)

本論文は英文126頁、図56、表9、スキーム4、4章からなる。なお、本論文の内容をまとめたものが一般論文として本年6月、日本農芸化学会英文誌 (*Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*) に採択されている。

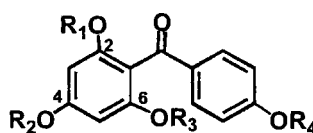
*Phaleria macrocarpa* は、インドネシア伝承医療ジャムウの薬草のひとつとして古くから癌、糖尿病、肝臓および腎臓疾患あるいは皮膚病などに利用されてきた。これまで本植物から4種の benzophenone 配糖体 (1-4) が報告されている。Benzophenone 配糖体は、癌細胞に対する細胞毒性や抗酸化活性等が報告されており、薬剤候補物質として期待されているがそれら配糖体の合成報告は極めて少ない。本研究は、*P. macrocarpa* 由来の benzophenone 配糖体 (1, 2, 4) および関連配糖体 (5, 6) の効率的合成法についてまとめたものである。



1 Phalerin (proposed)

2  $R_1 = H, R_2 = Me, R_3 = \beta$ -D-glc,  $R_4 = H$ ;  
phalerin (revised)

3  $R_1 = H, R_2 = Me, R_3 = \alpha$ -D-glc,  $R_4 = H$ ;



4  $R_1 = Me, R_2 = H, R_3 = \beta$ -D-glc,  $R_4 = H$ ;  
Mahkoside A

5  $R_1 = Me, R_2 = H, R_3 = H, R_4 = \beta$ -D-glc

6  $R_1 = Me, R_2 = \beta$ -D-glc,  $R_3 = H, R_4 = H$

*P. macrocarpa* 由来の benzophenone 配糖体(1, 2, 4)および関連配糖体(5, 6)

### 1) Benzophenone 骨格合成法の確立

Benzophenone は、一般に  $AlCl_3$  等の Lewis 酸存在下、置換された benzoyl chloride と置換された benzene との Friedel-Crafts 反応により調製できる。しかし、反応基質に benzyl ether や acetate 等がある場合、それらの部分で副反応が起こる惧れがある。

そこで、本論文では trifluoroacetic anhydride (TFAA) を用いる穏やかな縮合反応条件についても検討した。その結果、フェノール性水酸基を benzyl、methyl あるいは allyl ether 等の電子供与性基で保護した場合、触媒なしでも高収率で目的の benzophenone を合成できることを見出した。一方、acetate 等の ester で保護した場合、触媒として  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  等を加えることで目的物が合成できた。

## 2) Ether 性保護基の選択的脱保護法の確立

上記合成中間体の保護基の位置選択的脱保護法を検討した。分子内に複数の ether 性保護基を有する化合物で ketone や ester のような carbonyl 官能基がある場合、その *ortho* 位の ether 性保護基が  $\text{BBr}_3$  や  $\text{AlCl}_3$  を用いると高選択的に脱保護できることが知られている。しかし、*ortho* 位に異なる ether 置換基を有する中間体に対し  $\text{BBr}_3$  を用いたところ低収率かつ低選択性であった。そこで、種々反応条件を検討した結果、秋山らが開発した一般的な benzyl phenyl ether に対する脱保護条件 ( $\text{AlCl}_3$  (3 eq.),  $\text{PhNMe}_2$  (6 eq.), rt) を本中間体に適用し、 $0^\circ\text{C}$  で、高位置、高化学選択的に脱保護できることを見出した。

## 3) Benzophenone 配糖体 1 の全合成

配糖体 1 は  $\text{AlCl}_3$  存在下 3,4,5-trimethoxybenzoyl chloride と anisole との Friedel-Crafts 反応により benzophenone 骨格を調製し、ついで  $\text{BBr}_3$  を用いた選択的脱 methyl 化、隣接水酸基の phenylmethlene ketal 保護、glucosyl 化、acetate および ketal の脱保護反応を経て全合成できた。合成した化合物の物性値を phalerin の文献値と比較し、別化合物であることが判明した。さらに、2008 年に以前同植物から単離報告された配糖体 2 が phalerin であるという報告がなされた。

## 4) Benzophenone 配糖体 2 および 4-6 の全合成

そこで、これまで *P. macrocarpa* から報告されている benzophenone 配糖体 2, 4 および関連配糖体 5, 6 を TFAA を用いた縮合反応以外は上記の反応条件を踏襲し合成した。得られた化合物を文献と同じ条件で分析し文献値と詳細に比較検討した結果、これまで同植物成分として報告されていた 1-4 の物性値は、旋光性を除き化合物 2 の物性値とよい一致を示した。

## 5) *P. macrocarpa* からの phalerin の単離と構造の最終確認

Phalerin の構造を最終決定するため、*P. macrocarpa* 乾燥果実および乾燥葉のメタノール抽出物から配糖体 2 を指標に、乾燥果実から 0.98%、乾燥葉から 2.0% の収率で benzophenone 配糖体を得た。その物性値は、融点および旋光性を含め、合成した benzophenone 配糖体 2 と一致した。

以上、本研究では、*P. macrocarpa* 由来の benzophenone 配糖体 (1, 2, 4) および関連配糖体 (5, 6) を例に汎用的かつ効率的な benzophenone 配糖体の合成法を確立す

ることができた。この結果、これまで本植物成分として報告されていた 4 種の benzophenone 配糖体はすべて 2,4',6-trihydroxybenzophenone 2- $\beta$ -D-glucopyranoside **2** であることが判明した。さらにこの過程で、carbonyl 基の *ortho* 位での高化学選択的脱保護条件を見出した。

よって審査員一同は、Phebe Hendra が博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。