

The 52th Annual Meeting of the Japanese Society for Pharmacognosy

P456

# 「Synthetic Studies on Antitumor Naphthoquinones Isolated from Brazilian *Tabebuia avellanedae*」

## ブラジル原産*Tabebuia avellanedae*の抗腫瘍活性ナフトキノンの合成研究

Akira Iida (Formerly, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University), Harukuni Tokuda and Hoyoku Nishino (Department of Biochemistry, Kyoto Prefectural University of Medicine)

### 【目的】

ノウゼンカズラ科*Tabebuia avellanedae* (Tahebo) は、ブラジルから北アメリカまでの南アメリカを原産とする大木である。本植物は古代インカの時代より知られた伝統的な民間薬であり、その樹皮は利尿薬や収斂薬として利用されてきた。一方、本植物が、抗がん、抗真菌、抗菌、抗炎症等の効果を示す医薬資源として着目されたことから成分研究が進み、ナフトキノンの類、アントラキノンの類、ベンゾフラン化合物およびベンゼン誘導体等が単離された。中でも、(-)-5-hydroxy-2-(1'-hydroxyethyl)naphtho[2,3-b]furan-4,9-dione (1) やその位置異性体である(±)-8-hydroxy-2-(1'-hydroxyethyl)naphtho[2,3-b]furan-4,9-dione (2) は様々な腫瘍細胞に対して強力な細胞毒性を示すこと、またキノン1は同時に強力ながん予防効果をもつことが明らかになった。しかし、本植物におけるこれら有効成分の極めて低い含有量と両成分の類似した物理化学的特性に由来する分離の困難さは、さらなる活性特性を研究する上での障壁となった。

今回、5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (juglone, 3) を出発原料とするキノン1の化学合成に成功した。本合成法は、キノン1のみならず、キノン2や他の類似するキノンの合成にも応用が可能である。

### 【実験と結果】

Juglone (3) をジメチルアミンで処理して得たアミノ体を酸加水分解し、2-hydroxyjuglone (4) を得た。キノン4をHagiwara\*らの方法を用いてヒドロフラン化し、ケトン体5とそのジヒドロ体を得た。ジヒドロ体はMnO<sub>2</sub>で酸化してケトン体5に変換した。さらに、ケトン体5をNaBH<sub>4</sub>で還元することにより、目的とするキノン1をラセミ体として得た。このラセミ体は光学活性カラムを用いてHPLCで分離することにより、天然型のキノン1とそのエナンチオマーを得た。今回、この両エナンチオマーおよび合成中間体の細胞毒性とがん予防効果についても併せて報告する。

### ■English translation

#### [Introduction]

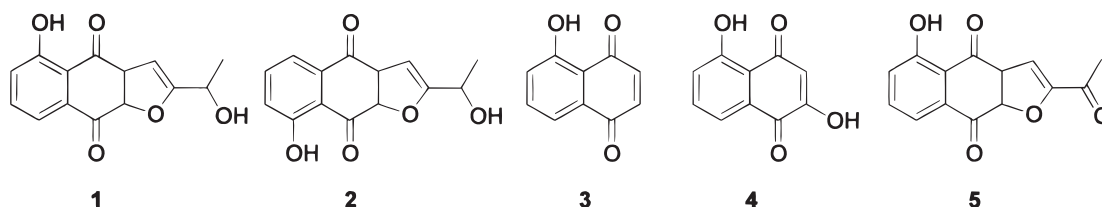
The Bignoniaceae plant, *Tabebuia avellanedae* (Tahebo), is a mighty tree native to South America from Brazil to north Argentina. This plant has been used in traditional folk medicine since the Incan Era, and its bark has been utilized as a diuretic and astringent. On the other hand, recent extensive studies on *Tabebuia* plants have shown that these plants exhibit a wide array of

biological activities such as antitumor, antifungal, antibiotic, antiinflammatory activity, leading to the isolation of their various chemical constituents, for examples, naphthoquinones, anthraquinones, benzofurans, benzene derivatives and so on. Among them, (-)-5-hydroxy-2-(1'-hydroxyethyl)naphtho[2,3-b]furan-4,9-dione (1) and its positional isomers, (±)-8-hydroxy-2-(1'-hydroxyethyl)naphtho[2,3-b]furan-4,9-dione (2), were found to have potent cytotoxicity against numerous tumor cell lines. In addition, quinone 1 was also shown to act as a potent cancer preventive. However, these plants are very low in compounds 1 and 2. Moreover, very similar physico-chemical properties of both compounds make it difficult to separate each other. These problems consequently prevent further studies on their biological properties.

We report herein the successful chemical synthesis of quinone 1 starting from 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (juglone, 3). This synthetic method is applicable to the preparation of not only quinone 1 but also quinone 2 and other analogous quinones.

### [Results]

Dimethylamine-treatment of juglone (3) leading to the corresponding amine was followed by acidic hydrolysis to give 2-hydroxyjuglone (4). Quinone 4 was converted to ketone 5 and the corresponding dihydrofuran according to the procedures by Hagiwara et al.. The dihydrofuran was further oxidized to 5 by MnO<sub>2</sub>. The combined ketone 5 was reduced by NaBH<sub>4</sub> to yield the target quinone 1 as a racemate. HPLC separation of the racemate using an optically active column afforded both enantiomers, one of which corresponds to natural quinone 1. The cytotoxicity and cancer preventive effects will also be discussed.



\*H. Hagiwara et al., J. Chem.Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 2946-2957.