The 27 th Medicinal Chemistry Symposium

2P-07

「Synthesis and biological evaluation of bioactive constituents from the Brazilian plant, *Tabebuia avellanedae*」

ブラジル原産*Tabebuia avellanedae*由来活性成分の合成研究および生物活性

Mitsuaki Yamashita and Masafumi Kaneko (Faculty of Pharmacy, Takasaki University of Health and Welfare), Harukuni Tokuda (Department of Biochemistry, Kyoto Prefectural University of Medicine), Katsumi Nishimura (Organic Chemistry, Kobe Pharmaceutical University), Bacowsky Helmut (Zentrum Nosomi Clinic), Akira Iida (Faculty of Agriculture, Kinki University)others

【背景】

ノウゼンカズラ科*Tabebuia avellanedae*(Taheebo)は、ブラジルから北アルゼンチンまでの南アメリカを原産とする大木である。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、ナフトキノン類、アントラキノン類、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。その中でも、(-)-5-hydroxy-2-(1-hydroxyethyl)naphtho[2,3-b] furan-4,9-dione(1a)などのナフトキノン類に着目し研究を行っている。天然物から化合物1aは光学活性体として得られてくるものの収率は0.001%以下であり、その位置異性体である化合物1bはラセミ体として得られてくる。化合物1a, 1bの合成は光学分割を除いては達成されておらず、そのため詳細な生物活性評価も行われていなかった。そこで、化合物1a, 1bの不斉合成法の開発を行った。化合物1a, 1bの光学活性体とその鏡像異性体の細胞毒性、がん予防効果、抗菌活性についての結果と合わせて詳細を報告する[1]。

【合成方法】

文献に従い1,5-dihydroxynaphthalene(2)を酸化して5-hydroxy-1,4-naphthoquinone(3)に交換した後、ジメチルアミンを用いて酸化的アミノ化を行うと位置異性体4a,4bが各々48%と10%で得られた。酸加水分解をして化合物5へと変換した後、ヒドロフラン環構築、MnO2による酸化を経て、各々の異性体をケトン体7a,7bへと良好な収率にて変換した (Scheme 1)。

条件検討の結果、野依還元の条件にて不斉還元することで光学活性体1a及び1bを良好な化学収率、不斉収率（89-97% yield, 95-97% ee）にて得ることができた（Scheme 2)。

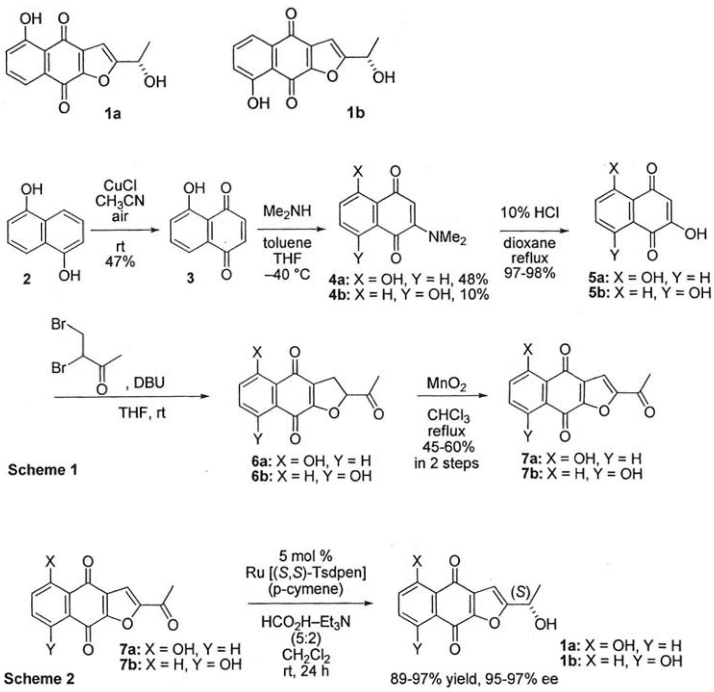
化合物1a及び 1bの鏡像異性体も同様の手法にて不斉合成した。合成した光学活性体を用いて活性評価を行った。

【結果･考察】

化合物1aは、ヒト腫瘍細胞に対してはマイトマイシンと同程度の細胞毒性を示した(EC_{50}=0.14-0.96μM)。その一方で、化合物1a(EC_{50}=11.1-54.5μM)はヒト正常細胞に対してはマイトマイシン(EC_{50}=0.93-2.1μM)の10倍以上細胞毒性が低いことが分かった。化合物1bに対しても同様に細胞毒性試験を行ったが、期待するほどの活性は示さなかった(EC_{50}＞1μM)。このことから、フェノール性水酸基の位置が活性増強に重要である事が明らかとなった。また、化合物1aはグラム陽性菌及び真菌類に対して抗菌活性を示すこと、*in vitro*の系で12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate(TPA)による発がんの化学予防効果を示すこと、また*in vivo* の系ではマウス皮膚二段階発がん試験において顕著な阻害効果を示すことも明らかとなった。さらに1aを用いた前臨床試験の結果についても併せて報告する。

【参考文献】

1) Yamashita, M. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, *17*, 6417.

■English abstract

The Bignoniaceae plant, *Tabebuia avellanedae Lorentz ex Griseb*, is a gigantic tropical tree native to South America from Brazil to north Argentina and has been known as a useful medicinal plant since the Incan Era. The stem bark of *T. avellanedae* has been utilized as a diuretic and as astringent, and as a folk remedy for the treatment of cancer and various diseases. Findings of the antitumor activity of an alcoholic extract of the stem bark of this plant and efforts to find clinically acceptable antitumor compounds led to the discovery of a series of naphthoquinones based on the naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione skeleton such as (-)-5-hydroxy-2-(1'-hydoxyethy1)naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione(1a) and its positional isomers, (±)-8-hydroxy-2-(1'-hydoxyethyl) naphtha[2,3-*b*]furan-4,9-dione. We describe herein the stereoselective synthesis of naphthoquinone 1a and 1b by utilizing Noyori reduction as a key step and these biological properties.