

บทคัดย่อ

ได้ทำการสังเคราะห์สาร Rhinacanthin-M, -N, -Q ซึ่งเป็นสารประเภท naphthoquinone esters ที่แยกได้จากต้นทองพันชั่ง และสาร naphthoquinone esters ชนิดใหม่อีก 55 สาร จากปฏิกิริยา esterification ของสาร naphthoquinone-3-(propan-3'-ol) ซึ่งมีหมู่ methyl หรือ วง alkyl ต่ออยู่ที่ตำแหน่ง C-2' ของสายโซ่คาร์บอน 3 หน่วย กับ กรดเบนโซอิก หรือ กรดแนฟโทอิก สารสังเคราะห์ที่มีหมู่ไฮดรอกซิลที่ตำแหน่ง C-3 จะออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งช่องปาก(KB) เซลล์มะเร็งมดลูก(Hela) เซลล์มะเร็งตับ(HepG₂) และ เซลล์มะเร็งเต้านม(MCF-7) ได้ดี ในขณะที่สารที่ไม่มีหมู่ไฮดรอกซิลที่ตำแหน่งนี้จะไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งที่ทดสอบเลย นอกจากนั้นยังพบว่าสารสังเคราะห์ที่มีหมู่ methyl 1 หรือ 2 หมู่ ต่ออยู่ที่ตำแหน่ง C-2' ของสายโซ่คาร์บอน 3 หน่วย จะออกฤทธิ์สูงกว่าสารที่มีวงคาร์บอน 5 หรือ 6 เหลี่ยมต่ออยู่หรือไม่มีหมู่ใดๆต่ออยู่เลย สาร naphthoquinone esters ชนิด naphthoates จะออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งสูงกว่าชนิด benzoate เป็นส่วนใหญ่ หมู่ hydroxyl หรือ methoxyl ที่ต่ออยู่กับวง naphthalene หรือวง benzene ไม่ทำให้การออกฤทธิ์เปลี่ยนไปมากนัก ได้ใช้วิธีคำนวณโมเลกุลาร์ดอกกิ้ง และ ศึกษาอันตรกิริยาระหว่างสารสังเคราะห์กับเอนไซม์เพื่อวิเคราะห์เบื้องต้นถึงการออกฤทธิ์ของสารที่สังเคราะห์ นอกจากนั้นยังได้ศึกษา mode of action เบื้องต้นของ naphthoquinone esters 2 สาร ที่ออกฤทธิ์สูงสุด กับเอนไซม์ topoisomerase II โดยวิธี electrophoresis พบว่าสารทั้งสองยังยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase II

สาร 2-(Hydroxypropyl)-naphthalen-ol ซึ่งเป็นสารมัธยันตร์ในการเตรียมสาร naphthoquinone esters และอนุพันธ์ methyl ethers ของสารนี้ เมื่อนำไปทดสอบการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 พบว่าสารประกอบนี้เมื่อมีหมู่ไฮดรอกซิลที่ตำแหน่ง C-1 ของโครงสร้าง naphthalene จะออกฤทธิ์ต่อเอนไซม์ COX-2 ได้ดีกว่า ในขณะที่เมื่อมีหมู่ methoxy ที่ตำแหน่งเดียวกันจะออกฤทธิ์ได้ลดลง จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับการออกฤทธิ์ โดยใช้การศึกษานันตรกิริยาระหว่างตัวยับยั้งกับเอนไซม์ด้วยวิธีโมเลกุลาร์ดอกกิ้ง (molecular docking) ได้แสดงให้เห็นว่า หมู่ไฮดรอกซิลที่ตำแหน่ง C-1 ของโครงสร้าง naphthalene ซึ่งทำให้ออกฤทธิ์ต่อเอนไซม์ COX-2 เกิดได้ดีนั้น สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับกรดอะมิโน Val 523 ในโครงสร้างของเอนไซม์ COX-2 ได้ และหมู่ methyl 2 หมู่ที่สายโซ่คาร์บอน 3 หน่วยก็ช่วยให้การออกฤทธิ์ต่อเอนไซม์สูงขึ้นด้วย

Abstract

Rhinacanthin-M, -N and -Q, natural naphthoquinone esters isolated from the medicinal plant *Rhinacanthus nasutus*, and fifty five novel naphthoquinone esters have been synthesized in excellent yield by esterification of naphthoquinone-3-(propan-3'-ols) bearing methyl or cycloalkyl substituent at the C-2' position of the propyl chain with benzoic or naphthoic acids. Almost all the naphthoquinone esters which contain a C-3 hydroxy group showed significant cytotoxicities against human epidermoid carcinoma (KB), human cervical carcinoma (HeLa), human hepatocellular carcinoma (HepG₂) and human breast cancer (MCF-7) cell lines. In contrast, ester derivatives lacking the C-3 hydroxy group were inactive to the cancer cell lines. Two methyl substituents on the C-2' of the propyl chain conferred more potent cytotoxicity than there is only one methyl, cycloalkyl group or no substituent. The naphthoquinone naphthoates inhibited the cancer cell lines more effectively than the corresponding benzoates. The naphthoquinone esters containing hydroxy and methoxy substituent on the benzene or naphthalene ring displayed similar cytotoxicity potency as the corresponding non substitution one. The mode of action of the most active naphthoquinone esters of our series have been preliminary tested for topoisomerase II inhibitory activity by electrophoresis method. The result showed that both compound inhibited topoisomerase II. Computer modeling has been employed to obtain a first look at the mode of action in connection with these observations.

2-Substituted-1-naphthol derivatives were synthesized in high yield starting from 1-hydroxy-2-naphthoic acid. 2-(3'-Hydroxy)substituted-1-naphthols and 2-(3'-methoxy)substituted-1-naphthols had selective inhibition of COX-2 over COX-1. More rigidity or strain in molecule affected less COX inhibitory activity. The structure-activity relationships of these naphthols analyzed by docking experiments, indicated that 1-hydroxyl group and C-5 hydrogen on naphthalene nucleus enhanced the anti-inflammatory activity by formation of H-bonding with Val523 and van der Waals interaction with Tyr385, respectively.