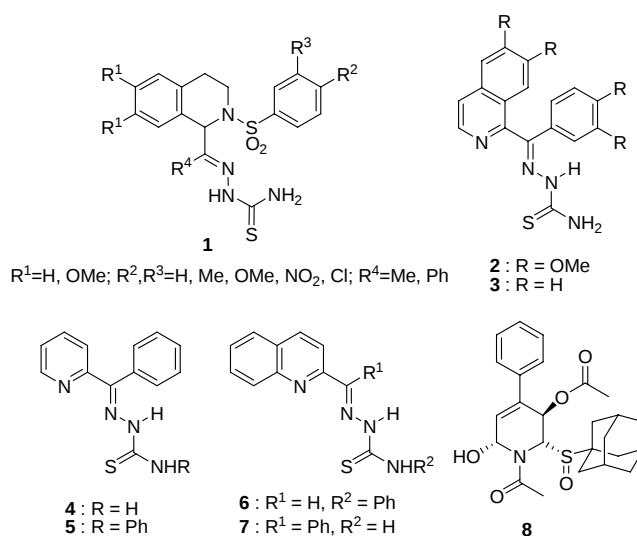


บทคัดย่อ

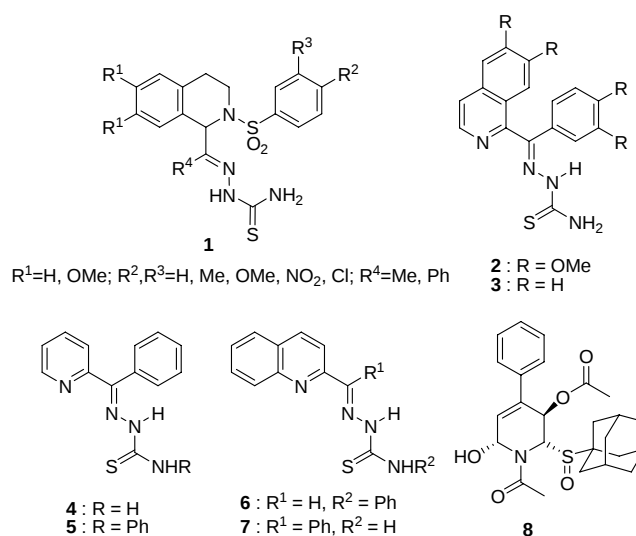
สาร 1-benzoyl- and 1-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยา Pictet-Spengler ระหว่างสาร phenylethylamine sulfonamide กับสาร glyoxal ที่หาซื้อได้ ปฏิกิริยานี้เกิดได้โดยไม่ต้องมีหมู่ให้อิเลคตรอนบนวงอะโรมาติก โดยผลิตภัณฑ์ที่ได้สามารถใช้สำหรับสังเคราะห์อนุพันธ์ 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline thiosemicarbazone (**1**) ชนิดใหม่ จากการศึกษาฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งของสารกลุ่มนี้ พบว่าสามารถแสดงฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวด้วยค่าความเข้มข้น (IC_{50}) น้อยกว่า 20 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร นอกจากนี้งานวิจัยนี้ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ thiosemicarbazone ของสาร papaveraldine และอนุพันธ์ที่เกี่ยวข้อง **2-7** จากนั้นนำอนุพันธ์ที่ได้มาศึกษาฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง และฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย โดยได้ทำการศึกษาฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง 4 ชนิดได้แก่ เซลล์มะเร็งท่อน้ำดี เซลล์มะเร็งตับ เซลล์มะเร็งปอด และเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว พบว่าอนุพันธ์ **2-6** แสดงฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ทุกชนิดที่ศึกษา ขณะที่อนุพันธ์ **3-6** แสดงฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเฉพาะเจาะจงกับเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว โดยสารที่มีศักยภาพมากที่สุดคืออนุพันธ์ **5** แสดงฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งด้วยค่าความเข้มข้น เท่ากับ 0.03, 4.75, 0.04 และ 0.004 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ นอกจากนี้อนุพันธ์ **4** และ **5** ยังแสดงฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรียด้วยค่าความเข้มข้น (IC_{50}) ในช่วง 10^{-7} ถึง $< 10^{-6}$ โมลาร์ ยิ่งไปกว่านั้นงานวิจัยนี้ได้รายงานฤทธิ์ทางชีวภาพของสาร *N*-acetyl-2-(1-adamantylsulfoxo)-3-acetoxy-4-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,6-tetrahydropyridine **8** ซึ่งสามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยา deoxydative substitution ของสาร 4-phenylpyridine 1-oxide พบว่า sulfoxide **8** แสดงฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียชนิด *Moraxella catarrhalis* และชนิด *Streptococcus pyogenes* ด้วยค่าความเข้มข้นยับยั้งต่ำสุดเท่ากับ 128 และ 256 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ งานวิจัยนี้ให้โมเลกุลต้นแบบชนิดใหม่สำหรับการพัฒนาด้านเคมีเภสัชต่อไป



คำหลัก: ไอโซควิโนลิน; ไธโอเซมิคาร์บาโซน; ซัลโฟนาไมด์; ฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง

Abstract

The modified Pictet-Spengler reaction of phenylethylbenzene sulfonamide with a commercially available glyoxal to construct 1-benzoyl- and 1-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines has been reported. The reaction could be accomplished, regardless of the oxygenation pattern on the aromatic ring, leading to the *N*-sulfonyltetrahydroisoquinoline analogs which are versatile intermediates for the synthesis of new thiosemicarbazone analogs of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**1**). Bioactivity test revealed that most thiosemicarbazones displayed cytotoxic potency against MOLT-3 cell lines with an IC_{50} less than 20 $\mu\text{g/mL}$. Moreover, thiosemicarbazone analogs of papaveraldine and related compounds **2-7** were synthesized and evaluated for cytotoxic and antimalarial activities. The cytotoxic activity was tested against HuCCA-1, HepG2, A549 and MOLT-3 human cancer cell lines. Thiosemicarbazones **2-6** displayed cytotoxicity toward all the tested cell lines, while compounds **3-6** selectively showed potent activity against the MOLT-3 cell lines. Significantly, *N*(4)-phenyl-2-benzoylpyridine thiosemicarbazone **5** exhibited the most potent activity against HuCCA-1, HepG2, A549 and MOLT-3 cell lines with IC_{50} values of 0.03, 4.75, 0.04 and 0.004 $\mu\text{g/mL}$, respectively. In addition, 2-benzoylpyridine thiosemicarbazones **4** and **5** showed antimalarial activity against *Plasmodium falciparum* with IC_{50} of 10^{-7} to $< 10^{-6}$ M. Furthermore, a novel bioactive sulfoxide analog; *N*-acetyl-2-(1-adamantylsulfoxo)-3-acetoxy-4-phenyl-6-hydroxy-1,2,3,6-tetrahydropyridine **8** from the deoxydative substitution of 4-phenylpyridine 1-oxide is reported. The sulfoxide **8** exhibited antibacterial activity against *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pyogenes* with minimum inhibitory concentration of 128 and 256 $\mu\text{g/mL}$, respectively. This work provides the novel lead molecules for further development.



Keywords: isoquinoline; thiosemicarbazone; sulfonamide; cytotoxicity