

## บทคัดย่อ

จากการแยกสกัดรากว่านตี่งูเห่าได้สารบริสุทธิ์ 18 สาร โดยมีสารใหม่ 2 สารได้แก่ toddayanin (1) และ 8S-10-O-demethylbocconoline (2) พบว่าสาร 3 แสดงฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งช่องปาก เต้านมและมะเร็งปอด ในระดับปานกลาง

สารเบนโซไทราซีนชนิดใหม่ชื่อ atalantums A-G (19–25) และสารที่ทราบโครงสร้างแล้ว 5 สาร สามารถแยกได้จากเปลือกผลมะนาวฝี เมื่อนำสารทั้งหมดไปทดสอบฤทธิ์ต้านมะเร็งท่อน้ำดี KKU-M214, KKU-M213 และ KKU-M156 พบว่าสาร 23 แสดงค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $1.97 \pm 0.73 \mu M$  กับเซลล์ KKU-M156 ซึ่งแรงกว่าสารมาตรฐาน ellipticine ถึง 4.7 เท่า สาร 19 แสดงฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็ง KKU-M214 ด้วยค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $3.06 \pm 0.51 \mu M$  ซึ่งใกล้เคียงกับสารมาตรฐาน 5-fluorouracil

สารไลโมนอยด์ชนิดใหม่ 3 สารได้แก่ limonophyllines A-C (31, 34 และ 35) และพบสารที่ทราบโครงสร้างแล้ว 2 สาร (32 และ 33) พบสารประเภทอะคริไดโนอัลคาลอยด์ 11 สาร (36–46) ทั้งหมดแยกได้จากลำต้นของมะนาวฝี เมื่อทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่าสาร 42, 44 และ 46 แสดงฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง KKU-M156 โดยมีค่า  $IC_{50}$  ระหว่าง 3.39 ถึง 4.1  $\mu g/ml$  แต่กับเซลล์มะเร็งตับ (HepG2) แสดงค่า  $IC_{50}$  ระหว่าง 1.43 ถึง 8.4  $\mu g/ml$

ในการแยกสกัดใบมะนาวฝีพบสารประเภทฟลาโวนอยด์ชนิดใหม่ชื่อ atalantraflavone (47) และยังพบสารที่ทราบโครงสร้างแล้ว 8 สาร จากการทดสอบฤทธิ์ต้านเอนไซม์อะซีทิลโคลีนเอสเตอเรส พบว่าสาร lupalbigenin แสดงเปอร์เซ็นต์การยับยั้งที่ 79% โดยออกฤทธิ์ที่ดีกว่า tacrine ถึง 1.4 เท่า

ในการแยกเมล็ดโพกระดิ่งพบลิแกน 11 สาร (59–66) สารเหล่านี้แสดงฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีและมะเร็งตับในระดับปานกลางถึงดี จากนั้นนำสาร deoxypodophyllotoxin ซึ่งเป็นสารหลัก มาดัดแปลงโครงสร้างด้วยวิธีทางเคมีอินทรีย์ได้ทั้งสิ้น 12 อนุพันธ์ เมื่อทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ พบว่าสาร 68, 74, 75 และ 78 แสดงฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็ง KKU-100 และ HepG2 ด้วยค่า  $IC_{50}$  ระหว่าง 0.42 ถึง 2.01  $\mu M$  ซึ่งแรงกว่าสารตั้งต้น deoxypodophyllotoxin สำหรับสาร 75 แสดงค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ 0.75 และ 0.46  $\mu M$  ต่อเซลล์ KKU-100 และ HepG2 ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าสาร 75 น่าจะเป็นสารต้นแบบในการพัฒนาเป็นสารต้านมะเร็งต่อไป

## Abstract

Chemical investigation of the roots of *Toddalia asiatica* led to the isolation and purification of 18 compounds including two new compounds, toddayanin (**1**) and 8S-10-O-demethylboconoline (**2**). Coumarin **3** showed moderate cytotoxicity against KB, NCI-H187 and MCF-7 cell lines.

Seven new benzoyltyramines, atalantums A–G (**19–25**), and five known compounds were isolated from the peels of *Atalantia monophylla*. All compounds were examined for cytotoxicity against the cholangiocarcinoma cell lines KKU-M214, KKU-M213, and KKU-M156. Compound **23** exhibited the strongest cytotoxicity against KKU-M156 cells, with an  $IC_{50}$  value of  $1.97 \pm 0.73 \mu M$ , an approximately 4.7-fold higher activity than that of the ellipticine standard. Compound **19** displayed strong cytotoxicity against KKU-M214 cells, with an  $IC_{50}$  value of  $3.06 \pm 0.51 \mu M$ , nearly equal to that of the 5-fluorouracil standard.

Three new limonoids, limonophyllines A–C (**31**, **34** and **35**), along with two known limonoids (**32** and **33**) and 11 acridone alkaloids (**36–46**) were isolated from the stems of *Atalantia monophylla*. Compounds **42**, **44** and **46** displayed cytotoxicity against KKU-M156 cell line with  $IC_{50}$  ranging from 3.39 to 4.1  $\mu g/ml$  while cytotoxicity against HepG2 cell line with  $IC_{50}$  ranging from 1.43 to 8.4  $\mu g/ml$ .

A new flavonoid, atalantraflavone (**47**) as well as eight known compounds were isolated from the leaves of *Atalantia monophylla* (L.) DC. It was found that isoflavonoid **51**, lupalbigenin, showed 79% inhibition to AChE by the modified Ellman's method and was 1.4 fold stronger than the tacrine standard.

Eleven lignans (**59–66**) were isolated from the seed of *Hernandia nymphaeifolia*. Most of the lignans exhibited strong to moderate cytotoxicity against cholangiocarcinoma KKU-M156 and HepG2 cell lines. Deoxypodophyllotoxin was used as the starting material for structural modification. Twelve lignan derivatives were synthesized from deoxypodophyllotoxin. Cytotoxicity evaluation against cholangiocarcinoma, KKU-100 and HepG2 cell lines, showed that compounds **68**, **74**, **75** and **78** exhibited stronger cytotoxicity than the starting material, **56**, with  $IC_{50}$  ranging from 0.42 to 2.01  $\mu M$ . Compound **75** displayed interesting activity by showing  $IC_{50}$  values of 0.75 and 0.46  $\mu M$  against KKU-100 and HepG2 cell lines, respectively.

From these observation, **75** seems to be useful as a lead compound for the development of anticancer agents.