

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : TRG5280001

ชื่อโครงการ : การสังเคราะห์อนุพันธ์ตัวใหม่ของไทโลโพรินซึ่งมีฤทธิ์เป็นสารต้านมะเร็ง

ชื่อนักวิจัย : ดร.วรรณพร ดิสดี

สถาบัน : สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์

E-mail Address : wannapor@cri.or.th

ระยะเวลาโครงการ : 16 มีนาคม 2552 ถึง 15 มีนาคม 2554

งานวิจัยนี้เป็นการสังเคราะห์และประเมินค่าความเป็นพิษต่อเซลล์ของสารฟีนานโทรอนโดลิซิดินอัลคาลอยด์ โดยมีวัตถุประสงค์ เพื่อพัฒนาวิธีการสร้างวงอินโดลิซิดินจากปฏิกิริยาที่ง่ายและสารตั้งต้นที่ราคาไม่แพง และเพื่อเตรียมสารอนุพันธ์สำหรับประเมินค่าความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้เพื่อเป็นการปรับปรุงความสามารถในการละลายน้ำอีกด้วย

จากผลการทดลอง สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์ของฟีนานโทรอนโดลิซิดินอัลคาลอยด์ที่มีความแตกต่างกันบนวงฟีนานทรินได้ 32 สาร ใน 9 ถึง 10 ขั้นตอน ด้วยผลผลิตรวมสูงสุด 45 เปอร์เซ็นต์ ขั้นตอนที่สำคัญคือการสร้างวงอินโดลิซิดินโดยผ่านการปิดวงแบบพาร์แฮม ซึ่งเป็นการทำปฏิกิริยาระหว่างออร์กาโนลิเทียมและวินเรบเอไมด์ สำหรับการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพจะถูกประเมินผลในหลอดทดลอง โดยใช้เซลล์มะเร็ง 11 ชนิดและเซลล์ปกติ 1 ชนิด จากผลการทดลองพบว่า รูปแบบการแทนที่หมู่ฟังก์ชันบนวงฟีนานทรินมีความสำคัญต่อการแสดงฤทธิ์ และส่งผลต่อการเพิ่มประสิทธิภาพในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งและความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติ สารสังเคราะห์ที่น่าสนใจที่สุดคือ อนุพันธ์ไฮดรอกซีที่ตำแหน่งที่สอง ซึ่งแสดงฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตได้ดีทุกเซลล์มะเร็ง มีค่า IC_{50} ตั้งแต่ 0.1 นาโนโมลา ถึง 14 ไมโครโมลา นอกจากนี้ยังมีความจำเพาะสูงในการเลือกออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งปอด ซึ่งมีความเหมาะสมสำหรับการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการปรับปรุงความสามารถในการละลายน้ำ ดังนั้นจึงทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ที่ละลายน้ำได้โดยการเชื่อมต่อกับน้ำตาล 1 ถึง 3 โมเลกุลและซัลเฟต ทำให้ได้สารโปรตรักจำนวน 8 สาร ซึ่งสารเหล่านี้โดยเฉพาะอย่างยิ่งโปรตรักที่ต่อกับน้ำตาล 3 โมเลกุล ไม่แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติและมีความสามารถในการละลายน้ำได้ดีกว่าสารต้นแบบ งานวิจัยนี้เป็นรายงานฉบับแรกที่กล่าวถึงการสังเคราะห์และการประเมินผลของฟีนานโทรอนโดลิซิดินโปรตรัก

คำหลัก : ฟีนานโทรอนโดลิซิดิน การปิดวงแบบพาร์แฮม ความเป็นพิษต่อเซลล์ โปรตรัก การละลายน้ำ

Abstract

Project Code : TRG5280001

Project Title : Synthesis of Novel Analogues of Tylophora Alkaloids

Investigator : Dr. Wannaporn Disadee

Institute : Chulabhorn Research Institute

E-mail Address : wannapor@cri.or.th

Project Period : 16 March 2009 – 15 March 2011

Synthesis and cytotoxic evaluation of phenanthroindolizidine alkaloids were carried out in this research. These aims were (I) to develop the practical synthetic methodology for the construction of indolizidine ring, (II) to apply such method for preparation analogues and evaluation for their cytotoxicity, and (III) to improve some pharmacological properties such as water solubility.

Thirty two analogs with a functionalized phenanthrene ring were synthesized in a nine or ten-step process in up to 45% overall yield. The key step was based on the construction of indolizidine ring by modified Parham cyclization which was the coupling reaction between organolithium reagents and weinreb amide. In cytotoxic activities, twenty five out of thirty two analogs were evaluated for *in vitro* cytotoxicity against eleven cancer cell lines and one normal cell line. From the results, it was found that substituents pattern on the phenanthrene ring are very important structural requirements for enhancement cytotoxicity. The most interesting 2-hydroxy analogous exhibited the widest spectrum of action with the IC₅₀ values ranging from 0.1 nM to 14 μ M and good selectivity in lung organ, and thus, is the suitable candidate for further studies on the improvement of aqueous solubility. 2-Hydroxy analogous was converted to eight hydrophilic prodrugs bearing mono-, di-, and tri-saccharides and sulfate. These novel prodrugs, especially trisaccharides prodrug, exhibited relatively lower toxicity toward normal cell line and better aqueous solubility than respective parent compound. This is the first report for synthesis and evaluation of phenanthroindolizidine prodrugs.

Keywords : phenanthroindolizidine, Parham cyclization, cytotoxicity, prodrug, aqueous solubility