

การสังเคราะห์และทดสอบอนุพันธ์ของ Lupinifolin
ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดเนื้องอก

นาย กฤษฎา บุญทศ
นาย ธนวัต กาญจนวัฒนา

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ.2550

SYNTHESIS OF LUPINIFOLIN DERIVATIVES
AS ANTITUMOR AGENTS

MR. KRISDA BOOONTHOS
MR. DHANAWAT KARNCHANAWATTANA

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT
OF THE REQUIREMENT FOR
THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY

โครงการพิเศษ
เรื่อง การสังเคราะห์และทดสอบอนุพันธ์ของ lupinifolin
ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดเนื้องอก

.....
(นายกฤษฎา บุญทศ)

.....
(นายธนวัต กาญจนวัฒนา)

.....
(ผศ. กิตติศักดิ์ ศรีภา)
อาจารย์ที่ปรึกษา

.....
(รศ. นพมาศ สุนทรเจริญนนท์)
อาจารย์ที่ปรึกษา

บทคัดย่อ

การสังเคราะห์และทดสอบอนุพันธ์ของ lupinifolin ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดเนื้องอก

กฤษฎา บุญทศ, ธนวัต กาญจนวัฒนา

อาจารย์ที่ปรึกษา: กิตติศักดิ์ ศรีภา*, นพมาศ สุนทรเจริญนนท์**

*ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**ภาควิชาเภสัชวินิจฉัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ: ฤทธิ์ยับยั้งการเกิดเนื้องอก, cisplatin, สารประกอบเชิงซ้อนของทองแดง, ฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์, lupinifolin, สารประกอบเชิงซ้อนของพลาตินัม.

โครงการพิเศษนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสังเคราะห์และทดสอบฤทธิ์การยับยั้งการเกิดเนื้องอกของอนุพันธ์ lupinifolin ซึ่งจัดเป็นสารในกลุ่ม flavonoids เนื่องจากมีการค้นพบฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic activity) ของ lupinifolin ดังนั้นจึงมีการคิดค้นอนุพันธ์ตัวใหม่ที่เป็นสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง lupinifolin กับโลหะ 6 ชนิดได้แก่ แมงกานีส โคบอลต์ ทองแดง สังกะสี อะลูมิเนียม และพลาตินัม โดยคาดว่าสารประกอบเชิงซ้อนที่สังเคราะห์ขึ้นจะมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์เนื้องอกในหลอดทดลอง จากการทดลองสามารถสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนใหม่ได้ 1 ชนิด (lupicop) ซึ่งเตรียมได้จาก Copper (II) acetate monohydrate และ lupinifolin ทำการศึกษาคุณสมบัติและพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยวิธี UV-Vis spectrophotometry, Proton Nuclear Magnetic Resonance ($^1\text{H-NMR}$), Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance ($^{13}\text{C-NMR}$) และ Electrospray Ionization Mass Spectrometry (ESI-MS) ทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์เนื้องอก 3 ชนิดในหลอดทดลอง ได้แก่ KB (Oral cavity cancer), MCF7 (Breast cancer) และ NCI-H187 (Small cell lung cancer) จากผลการทดลองพบว่า lupicop แสดงฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ทั้ง 3 ชนิด และเมื่อเปรียบเทียบค่า IC_{50} ของ lupinifolin และ lupicop ที่มีฤทธิ์ต่อ breast cancer cell พบว่า lupicop มีฤทธิ์ดีกว่า lupinifolin 1.2 เท่า แสดงให้เห็นว่า lupicop มีฤทธิ์ที่มากกว่า lupinifolin แต่ในส่วนของข้อมูลการศึกษาคุณสมบัติยังไม่สามารถยืนยันได้ว่า lupicop ที่สังเคราะห์ขึ้นนั้นเป็นสารบริสุทธิ์แต่อาจเป็นสารผสมระหว่าง lupicop และ lupinifolin อย่างไรก็ตามผู้ทำการทดลองหวังว่าการทดลองนี้น่าจะนำไปสู่การวิจัยเพื่อพัฒนายาต้านมะเร็งที่มีประสิทธิภาพชนิดใหม่ได้ในอนาคต

ABSTRACT

Synthesis of lupinifolin derivatives as antitumor agents

Krisda Boonthos, Dhanawat Karnchanawattana

Project advisor: Kittisak Sripha*, Noppamas Soonthornchareonnon**

*Department of Pharmaceutical Chemistry

**Department of Pharmacognosy

Keyword: Antitumor activity, Antitumor agents, Cisplatin, Copper complex, Cytotoxic activity, lupinifolin, Platinum complex.

The purpose of this special project was to synthesize lupinifolin derivatives and evaluate their inhibitory activities on tumor cells proliferation. Due to the discovering of cytotoxic activity of lupinifolin, which is a member of flavonoid groups, the novel derivatives which reveal as a complex between lupinifolin and six metals such as manganese, cobalt, copper, zinc, aluminum and platinum were designed. We purposed that these synthesized compounds could inhibit *in vitro* tumor cell growth. The result showed that one novel complex (lupicop) was obtained from the reaction of copper (II) acetate monohydrate and lupinifolin. This compound was characterized by UV-Vis spectrophotometry, Proton Nuclear Magnetic Resonance ($^1\text{H-NMR}$), Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance ($^{13}\text{C-NMR}$) and Electrospray Ionization Mass Spectrometry (ESI-MS), respectively. The inhibition of lupicop on three tumor cells, KB (Oral cavity cancer), MCF7 (Breast cancer), and NCI-H187 (Small cell lung cancer) was investigated. The results reveal that lupicop had the good activity against on all tumor cells. The inhibitory activity of lupicop on breast cancer cells (MCF7) is 1.2 fold higher than lupinifolin. Although, the lupicop exhibited a promising anticancer activity, but it's characterization data has not yet confirmed that this compound was clearly separated from lupinifolin. Therefore, the anticancer activity can probably be the combination between lupicop and lupinifolin. However, we hope that, this special project might be a beneficial study for further development of antitumor drugs.