

การออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์ของกรด ferulic
ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้า
โดยปฏิกิริยา click

นาย ศาสวัต

นางสาว ศุจินตรา

วิศาลศิริกุล

ไทยรัตน์กุล

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ. 2554

Design and synthesis of ferulic acid derivatives as
amyloid-beta(A β) aggregation inhibitor
by click reaction.

Mr. SATSAWAT VISANSIRIKUL
MISS SUJINTRA THAIRATANAKUL

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

2011

โครงการพิเศษ

เรื่อง การออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์ของกรด ferulic
ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้า โดยปฏิกิริยา click

.....
(นาย ศาสวัต วิชาลศิริกุล)

.....
(นางสาวศุจินตรา ไทยรัตนกุล)

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

บทคัดย่อ

การออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์ของกรด ferulic ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้า โดยปฏิกิริยา click

ศุจินทรา ไทยรัตนกุล, ศาสตราจารย์ ดร.วิศาลศิริกุล

อาจารย์ที่ปรึกษา : กิตติศักดิ์ ศรีภา*

*ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : การเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้า, ปฏิกิริยา click, กรด ferulic, โรควิลสัน

โครงการพิเศษนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อออกแบบ สังเคราะห์ และทดสอบฤทธิ์ของอนุพันธ์ของกรด ferulic ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้า การศึกษาแบ่งออกเป็น 3 ส่วน ส่วนแรกเป็นการออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์ของกรด ferulic โดยใช้ปฏิกิริยา click ซึ่งเป็นการทำปฏิกิริยาระหว่างสารตั้งต้นชนิด terminal alkyne และ อนุพันธ์ benzyl azide สารตั้งต้นชนิด terminal alkyne เตรียมได้จากการทำปฏิกิริยา amide coupling ระหว่าง ferulic acid และ propargyl amine และ สารตั้งต้นชนิด benzyl azide สามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยา azidation ของอนุพันธ์ benzyl halide ปฏิกิริยา click ของสารตั้งต้นทั้ง 2 ชนิด ภายใต้สภาวะมาตรฐาน ได้แก่ copper (II) sulfate, sodium ascorbate และ ตัวทำละลายผสมระหว่าง tert-butanol และน้ำ ทำให้ได้อนุพันธ์ตามที่ต้องการ ส่วนที่สองเป็นการทดสอบฤทธิ์การยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้าของอนุพันธ์ของกรด ferulic ด้วยวิธี thioflavin T (ThT) fluorescence assay ซึ่งกระตุ้นและวัดการปลดปล่อยคลื่นแสงที่ความยาวคลื่น 446 และ 500 nm ตามลำดับ โดยใช้ curcumin เป็น positive control และส่วนสุดท้ายเป็นการศึกษาแบบจำลองการเกิด interaction ของสารที่สังเคราะห์ได้กับแอมิลอยด์เบต้า ($A\beta_{1-40}$) (pdb code: 1Z0Q) ด้วยโปรแกรม AutoDock 4.2 จากการศึกษาพบว่าอนุพันธ์ของกรด ferulic ที่สังเคราะห์ได้ทั้งหมด 8 ตัว มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้า โดยมี % การยับยั้งตั้งอยู่ในช่วง 63-99% ที่ความเข้มข้น 100 μ M และมีอนุพันธ์ของกรด ferulic 4 ตัว (98-99%) ที่มีฤทธิ์ดีกว่า curcumin (97%) และจากการศึกษาแบบจำลองการเกิด interaction พบว่าสารทั้ง 8 ตัวมีค่า binding energy อยู่ในช่วง -5.77 – -7.00. สารดังกล่าวที่มีฤทธิ์ดีอาจจะถูกพัฒนาต่อเป็นสารต้นแบบในการพัฒนายาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้า อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาออกแบบและสังเคราะห์เพิ่มเติมเพื่อให้การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างและการออกฤทธิ์มีความสมบูรณ์ต่อไป

Abstract

Design and synthesis of ferulic acid derivatives as amyloid-beta aggregation inhibitor by click reaction

Satsawat Visansirikul, Sujintra Thairatanakul

Project advisor : Kittisak Sripha*

* Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Keyword : Amyloid-beta ($A\beta$) aggregation, Click reaction, Ferulic acid, Alzheimer's disease

The aim of our study was to design, synthesize and test the activity of ferulic acid derivatives as $A\beta$ aggregation inhibitor. The study was divided into three parts. The first part involved the design and synthesis of ferulic acid derivatives by click reaction. This reaction was performed by using terminal alkyne and benzyl azide derivatives as precursors. The terminal alkyne precursor was prepared by amide coupling between ferulic acid and propargyl amine and the benzyl azide precursor was provided by azidation benzyl halide derivatives. The reaction between two key precursors, azides and terminal alkynes, under standard conditions of click reaction defined as copper (II) sulfate, sodium ascorbate, and the solvent mixing of *tert*-butanol and water, proceeded the formation of desired compounds. A thioflavin T (ThT) fluorescence assay was used for evaluation of $A\beta$ aggregation inhibitory activity and curcumin was used as a positive control. The fluorescence of thioflavin T (ThT) was measured at an excitation and emission wavelength of 446 and 500 nm, respectively. Finally, docking of our synthesized compounds with $A\beta_{1-40}$ (pdb code: 1Z0Q) by Autodock 4.2 was carried out to reveal the binding interaction between the compounds and the target protein, $A\beta_{1-40}$. From this work, eight synthesized ferulic acid derivatives showed good activity against $A\beta$ aggregation with % inhibition in the range of 63-99% at 100 μ M. Interestingly, four compounds showed more potent activity (97-99%) than curcumin (97%). The binding energies of most compounds were in the range of -5.77 – -7.00. These compounds may develop as new lead compounds for $A\beta$ aggregation inhibitor. However, more derivatives are required to make a complete structure-activity relationship (SAR).