

การสังเคราะห์และประเมินฤทธิ์ต้านออกซิเดชั่นของ
อนุพันธ์เรสเวอราทรอล

นางสาวสุพิชชา ศิลาพัชรนันท์
นางสาวสุพิชญา บุญมาลี

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2556

SYNTHESIS AND EVALUATION OF RESVERATROL
DERIVATIVES AS ANTIOXIDANT AGENTS

MISS SUPICHA SILAPACHARANAN

MISS SUPITCHAYA BOONMALEE

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

2013

โครงการพิเศษ
เรื่อง การสังเคราะห์และประเมินฤทธิ์ต้านออกซิเดชั่นของอนุพันธ์
เรสเวอราทรอล

.....
(นางสาวสุพิชชา ศิลาพัชรนันท์)

.....
(นางสาวสุพิชญา บุญมาลี)

.....
(ผศ.ดร.วีณา นุกูลการ)
อาจารย์ที่ปรึกษา

.....
(อ.ดร.วรวรรณ กิจผาติ)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ
การสังเคราะห์และประเมินฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน
ของอนุพันธ์เรสเวอราทรอล

สุพิชชา ศิลาพัชรนันท์, สุพิชญา บุญมาลี

อาจารย์ที่ปรึกษา : วิณา นุกุลการ*, วรวรรณ กิจผาดิ**

*ภาควิชาเภสัชวินิฉัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**ภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : เรสเวอราทรอลและอนุพันธ์, ฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน

โครงการพิเศษนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อศึกษาคุณสมบัติในการต้านออกซิเดชันของเรสเวอราทรอลและอนุพันธ์ ทั้งจากการกึ่งสังเคราะห์และจากสารสกัดจากแก่นมะหาดซึ่งมีออกซิเรสเวอราทรอลเป็นอนุพันธ์หลัก ตรวจสอบโครงสร้างอนุพันธ์ที่ได้ด้วยวิธีทางสเปคโตรสโคปี ได้แก่ Ultraviolet spectrophotometry , Infrared spectrometry และ Nuclear magnetic resonance spectroscopy โดยอนุพันธ์ที่ทำการสังเคราะห์ได้ มี 7 ชนิด คือ 3-methoxyresveratrol, 4'-methoxyresveratrol, 3,4'-dimethoxyresveratrol, 3,4',5-trimethoxyresveratrol, 2-prenylresveratrol, 4-prenylresveratrol และ 2,6-diprenylresveratrol จากการทดสอบฤทธิ์ในการต้านออกซิเดชัน ด้วยวิธี 2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazil radical scavenging assay พบว่า 2,6-diprenylresveratrol มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันดีที่สุด ให้ค่า EC_{50} 0.0287 ± 0.0002 mM ส่วนสารที่มีฤทธิ์ดีรองลงมาคือ 2-prenylresveratrol (EC_{50} 0.0312 ± 0.0006 mM), 4-prenylresveratrol (EC_{50} 0.0412 ± 0.0009 mM), oxyresveratrol (EC_{50} 0.0606 ± 0.0010 mM), resveratrol (EC_{50} 0.0669 ± 0.0008 mM), 3-methoxyresveratrol (EC_{50} 0.1228 ± 0.0076 mM), 3,4'-dimethoxyresveratrol (EC_{50} 0.3051 ± 0.0375 mM), 4'-methoxyresveratrol (EC_{50} 0.3915 ± 0.0046 mM) และ 3,4',5-trimethoxyresveratrol (EC_{50} >2.667) ตามลำดับ

จากผลการศึกษาฤทธิ์ต้านออกซิเดชันอาจกล่าวได้ว่าการมีหมู่ไฮดรอกซีในโครงสร้างของสารกลุ่มเรสเวอราทรอลมีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ การแทนที่หมู่ไฮดรอกซีด้วย หมู่เมทิล มีผลลดฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน นอกจากนี้ การปรากฏหมู่ไฮดรอกซี ตำแหน่ง C-4' มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์มากกว่าตำแหน่ง C-3 หรือ C-5 และการเพิ่มหมู่ฟีนิลในโครงสร้าง จะมีผลเพิ่มฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน โดยการมีหมู่แทนที่ฟีนิล 2 หมู่ ทำให้การแสดงฤทธิ์แรงขึ้นอย่างเห็นได้ชัด นอกจากนี้ การแทนที่ด้วยหมู่ฟีนิลที่ตำแหน่ง C-2 มีความสำคัญต่อการแสดงฤทธิ์มากกว่าตำแหน่งที่ C-4

Abstract
Synthesis and evaluation of resveratrol derivatives
as antioxidant agents

Supicha Silapacharanan, Supitchaya Boonmalee

Project advisor : Veena Nukoolkarn*, Worawan Kitphati**

*Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

**Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Keyword : Resveratrol and derivatives, Antioxidant activity

The aim of this project is to study the antioxidant activity of resveratrol and its derivatives from semi-synthesis and secondary metabolite; oxyresveratrol from the heartwood of *Artocarpus lakoocha* Roxb. The structure of resveratrol derivatives was determined by spectroscopic techniques such as Ultraviolet spectrophotometry, Infrared spectrometry and Nuclear magnetic resonance spectroscopy. Seven semi-synthetic derivatives, 3-methoxyresveratrol, 4'-methoxyresveratrol, 3,4'-dimethoxyresveratrol, 3,4',5-trimethoxyresveratrol, 2-prenylresveratrol, 4-prenylresveratrol and 2,6-diprenylresveratrol, were prepared. Antioxidant activity was adjudged by 2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazil radical scavenging assay method. The results revealed that 2,6-diprenylresveratrol exhibiting the best antioxidant activity with EC_{50} value of 0.0287 ± 0.0002 mM. While 2-prenylresveratrol, 4-prenylresveratrol, oxyresveratrol, resveratrol, 3-methoxyresveratrol, 3,4'-dimethoxyresveratrol, 4'-methoxyresveratrol and 3,4',5-trimethoxyresveratrol showed antioxidant activity with EC_{50} values of 0.0312 ± 0.0006 , 0.0412 ± 0.0009 , 0.0606 ± 0.0010 , 0.0669 ± 0.0008 , 0.1228 ± 0.0076 , 0.3051 ± 0.0375 , 0.3915 ± 0.0046 , and >2.667 mM, respectively.

According to the result, hydroxyl group tends to be responsible for antioxidant activity of the resveratrol derivatives. Substitution of hydroxyl group with methoxyl group tends to decrease the activity. The presence of hydroxyl group at C-4' position can increase antioxidant activity comparison to that of C-3 or C-5 position. Additionally, substitution with 2 prenyl groups showed the increasing of antioxidant activity significantly. The substituted prenyl group at C-2 is important for the activity.