

การใช้ไมโครเวฟช่วยวิธีเคมีสีเขียวสำหรับการ
สังเคราะห์ขั้นตอนเดียวของอนุพันธ์
ไดไฮโดรไพริมิดิโนนและการประเมินฤทธิ์ต้านอนุมูล
อิสระและการยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้า

นายชินพันธ์ เมธีวัชรสิริชาติ
นายวิศรุต ชัยเฉลิมวุฒิมงคล

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2560

MICROWAVE ASSISTED GREEN CHEMISTRY
APPROACH FOR ONE-POT SYNTHESIS OF
DIHYDROPYRIMIDINONE DERIVATIVES AND
THEIR EVALUATION OF ANTI-OXIDANT AND
ANTI-AMYLOID-BETA AGGREGATION ACTIVITIES

MR. CHINNAPAN MAETEEWATCHARASIRICHART
MR. WISARUT CHAICHALERMWUTTHIPONG

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

2017

โครงการพิเศษ

เรื่อง การใช้ไมโครเวฟช่วยวิธีเคมีสีเขียวสำหรับการสังเคราะห์ขั้นตอนเดียวของ
อนุพันธ์ไดไฮโดรไพริมิดิโนนและการประเมินฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและการ
ยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้า

.....

(นายชินพันธ์ เมธีวัชรศิริชาติ)

.....

(นายวิศรุต ชัยเฉลิมวุฒิพงศ์)

.....

(รองศาสตราจารย์ ดร.ภก.กิตติศักดิ์ ศรีภา)

อาจารย์ที่ปรึกษา

.....

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภญ.วีณา นุฏกุลการ)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

.....

(อาจารย์ ดร.ภญ.ปัทมพรรณ โลมะรัตน์)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

การใช้ไมโครเวฟช่วยวิธีเคมีสีเขียวสำหรับการสังเคราะห์ขั้นตอนเดียวของอนุพันธ์ไดไฮโดรไพริมิดิโนนและการประเมินฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและการยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้า

ชินพันธ์ เมธีวัชรสิริชาติ, วิศรุต ชัยเฉลิมวุฒิมงคล

อาจารย์ที่ปรึกษา: กิตติศักดิ์ ศรีภา*, วัฒนา นุกูลการ**, ปัทมพรรณ โลมะรัตน์***

* ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

** ภาควิชาเภสัชวินิจฉัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

*** ภาควิชาอาหารเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : วิธีเคมีสีเขียว, เทคนิคไมโครเวฟ, ปฏิกริยาไบจีนลีส, ไดไฮโดรไพริมิดิโนน, ต้านอนุมูลอิสระ, ยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้า

โครงการพิเศษนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ขั้นตอนเดียวของอนุพันธ์ไดไฮโดรไพริมิดิโนนโดยการใช้ไมโครเวฟช่วยวิธีเคมีสีเขียว และทดสอบฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและการยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้าของสารที่สังเคราะห์ได้ ปฏิกริยาไบจีนลีสซึ่งเป็นปฏิกริยาที่มีคุณสมบัติเป็นไปตามเทคนิคเคมีสีเขียวถูกนำมาใช้เป็นเครื่องมือหลักสำหรับการสร้างส่วนสำคัญของอนุพันธ์ไดไฮโดรไพริมิดิโนนภายใต้สภาวะที่เหมาะสมของไมโครเวฟและการจับคู่อย่างเป็นระบบของสารตั้งต้นที่เป็นอนุพันธ์ของเบนซิลดีไฮด์, อนุพันธ์ของยูเรียและอนุพันธ์ของเบต้าไดคีโตน สารผลิตภัณฑ์จำนวน 17 ตัว ถูกเตรียมโดยมีปริมาณผลผลิตอยู่ในช่วง 2.14-82.52% เมื่อนำไปทดสอบฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระด้วยวิธี DPPH assay และทดสอบฤทธิ์การยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้าด้วยวิธี thioflavin T (ThT) fluorescence assay ที่ความเข้มข้น 100 ไมโครโมลาร์ พบว่าสาร 3c และ 3d มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระดี ($74.75\% \pm 2.22$, $83.43\% \pm 1.60$) และสาร 3c, 3d และ 4a มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้าปานกลาง ($50.89\% \pm 6.82$, $52.91\% \pm 8.81$, $56.31\% \pm 2.94$) ซึ่งจะเห็นได้ว่าสาร 3c และ 3d เป็นสารที่มีฤทธิ์ทั้งในการต้านอนุมูลอิสระและยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้า โมเลกุลาร์ดีอกกิ่งถูกนำมาศึกษากลไกการจับของ 3c, 3d และ 4a บนแอมิลอยด์เบต้าไฟบริล พบว่าสารที่สังเคราะห์ได้สามารถจับกับไกลซีนลำดับที่ 37 ซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่สำคัญในการเกิดเป็นไฟบริลและพลาแก มีค่า binding energy อยู่ในช่วง -6.01 - -9.33 กิโลแคลอรีต่อโมล

Abstract

Microwave assisted green chemistry approach for one-pot synthesis of dihydropyrimidinone derivatives and their evaluation of anti-oxidative and anti-amyloid-beta aggregation activities

Chinnapan Maeteewatcharasirichart, Wisarut Chaichalermwuthipong

Project advisor: Kittisak Sripha*, Veena Nukoolkarn**, Pattamapan Lomarat***

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

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

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

Keyword: Green chemistry, Microwave technique, Biginelli reaction, Dihydropyrimidinone, Antioxidant, Anti-amyloid-beta aggregation

The aim of our study was to develop the one pot synthesis of dihydropyrimidinone derivatives, which were synthesized by microwave assisted green chemistry technique and tested their activities as antioxidant and amyloid-beta aggregation inhibitor. The biginelli reaction, which is qualified as a green chemistry technique, was taken to be a main tool for the construction of dihydropyrimidinone scaffold. Under optimized conditions of microwave and by systematic matching of precursors, benzaldehyde derivatives, urea derivatives and β -diketone derivatives, 17 compounds were prepared with a yield range of 2.14-82.52%. The antioxidant and anti-amyloid-beta aggregation of 17 compounds were evaluated by DPPH and thioflavin T assays. At 100 μ M, 3c and 3d showed the potent antioxidant ($74.75\% \pm 2.22$, $83.43\% \pm 1.60$) and 3c, 3d, and 4a gave moderate activity against amyloid-beta aggregation ($50.89\% \pm 6.82$, $52.91\% \pm 8.81$, $56.31\% \pm 2.94$). It should be noted that 3c and 3d revealed a dual activity of antioxidant and amyloid-beta aggregation inhibitor. In order to propose the binding mechanism of 3c, 3d, and 4a on amyloid-beta fibril, molecular docking was carried out. It appeared that the compounds could bind on GLY37, an important amino acid, for fibrils and plaques formation, with a binding energy range of -6.01 - -9.33 kcal/mol.