

การศึกษาสารต้านเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเอสเตอเรสจากสมุนไพรในกลุ่มพืชตระกูล Stephania
และอนุพันธ์ที่เกิดจากการดัดแปลงโครงสร้างทางเคมี

กรรณก อิงคินันท์ และ นันทกา โกรานา
ภาควิชาเภสัชเคมีและเภสัชเวท คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยนครสวรรค์

บทคัดย่อ

T167122

ปัจจุบันนี้ สารต้านอะเซทิลโคลีนเอสเตอเรสกำลังได้รับความสนใจในแง่การใช้เป็นยารักษาโรคอัลไซเมอร์ โดยแหล่งที่ตีในการค้นหายาใหม่ก็คือผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ ดังนั้น ในการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัย ได้ทำการศึกษาสารต้านอะเซทิลโคลีนเอสเตอเรสจากหัวสมุนไพร และอนุพันธ์ที่ได้จากการสังเคราะห์ ผลการศึกษาพบว่าสารกลุ่ม quaternary protoberberine alkaloids ที่แยกได้สามชนิดจากสมุนไพร คือ stepharanine, cyclanoline และ N-methyl stepholidine แสดงฤทธิ์ต้านอะเซทิลโคลีนเอสเตอเรสในระดับปานกลาง เมื่อเทียบกับสารกลุ่มเดียวกันนี้ คือ palmatine, jatrorrhizine และ berberine ผลการทดลองชี้ให้เห็นว่าประจุบวกของไนโตรเจนในส่วน tetraisoquinoline รวมทั้ง กลุ่ม steric ที่เกาะอยู่กับไนโตรเจน ระนาบของโมเลกุล และกลุ่มแทนที่ที่ C-2,3,9, 10 อาจมีผลต่อฤทธิ์ต้านอะเซทิลโคลีนเอสเตอเรสของ protoberberine alkaloids และสำหรับในกลุ่มสารที่สังเคราะห์ขึ้นโดยมี bisbenzylisoquinoline ต้นแบบ พบว่า เมื่อลดรูปให้เหลือเป็น benzylisoquinoline และ dihydroisoquinoline ก็ยังคงมีฤทธิ์ต้านอะเซทิลโคลีนเอสเตอเรสอยู่เช่นเดิม และ 1-benzylisoquinoline ซึ่งคือ monomer ของ bisbenzylisoquinoline น่าจะเป็นส่วนที่จำเป็นสำหรับฤทธิ์ต้านอะเซทิลโคลีนเอสเตอเรส อย่างไรก็ตาม rigidity ของโมเลกุลก็มีความสำคัญต่อการเกิดฤทธิ์ จากการทดลองนี้ จะเห็นได้ว่าที่ตำแหน่ง 1 อาจมีการแทนที่เป็น benzyl หรือ methyl group ส่วนที่ตำแหน่ง C7 ไม่จำเป็นต้องมีหมู่แทน นอกจากนี้ ปัจจัยอื่นๆ เช่น ความอึดตัว quaternarization และ conformation ของโมเลกุลก็อาจมีผลต่อการเกิดฤทธิ์ต่อเอนไซม์ด้วย จากสารจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและสารสังเคราะห์ที่ได้ศึกษามา ผู้วิจัยพบว่าสารกลุ่ม monomeric 1-benzylisoquinoline และ quaternary protoberberine alkaloids เป็นสารต้านอะเซทิลโคลีนเอสเตอเรสที่มีศักยภาพที่จะนำมาศึกษาต่อไป

Keywords: acetylcholinesterase inhibitors; benzylisoquinoline alkaloids; Stephania venosa, protoberberines

Studies of acetylcholinesterase inhibitors from *Stephania* sp.
and their synthesized derivatives

Kornkanok Ingkaninan and Nantaka Khorana

Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand

Abstract

TE 167122

Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors have lately gained interest as potential drugs in the treatment of Alzheimer's diseases. Nature is the great source of the new leads for drug discovery. In this study, we investigated AChE inhibitors from tubers of a Thai medicinal plants, *Stephania venosa* (Bl) Spreng as well as their synthesized derivatives. Three quaternary protoberberine alkaloids, stepharanine, cyclanoline and N-methyl stepholidine were isolated. They expressed moderate inhibitory activity on AChE comparing with the related compounds, palmatine, jatrorrhizine and berberine. The results suggest that positive charge at the nitrogen of tetrahydroisoquinoline portion, steric substitution at the nitrogen, planarity of the molecule and substitutions at C-2, 3, 9,10 might affect AChE inhibitory activity of protoberberines alkaloids. For the synthesized compounds, the AChE inhibitor, bisbenzyltetrahydroisoquinoline was used as a template. Its reduced form, 1-benzylisoquinoline and dihydroisoquinoline derivatives, showed similar AChE inhibitory activity. It was likely that only monomer of 1-benzylisoquinoline was required for the activity. However, the rigidity of the molecule might play the important role. The variation at position 1 in 1-benzylisoquinoline derivatives showed that it might replace with substituted benzyl or methyl group, while the substitution at position 7 was not required the substitution for the acetylcholine inhibitory activity. Additionally, various factors such as saturation, quaternarization, and/or conformation of the molecules might effect on the inhibitory activity. From all screened natural products and synthesized molecules, the monomeric 1-benzylisoquinoline and quaternary protoberberine alkaloids gave a great potential for development of a novel group of AChE inhibitors.

Keywords: acetylcholinesterase inhibitors; benzylisoquinoline alkaloids; *Stephania venosa*, protoberberines