

## บทคัดย่อ

**ชื่อเรื่อง** : การจำลองแบบ การออกแบบ การสังเคราะห์และการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสารออกฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็งที่มีโครงสร้างพื้นฐานเป็นเอซาแนพโทควิโนนที่ต่ออยู่กับวงไรโอพีน

**โดย** : นางสาวนิภาวรรณ พองพรหม และคณะ

**คำสำคัญ** : เอซาแนพโทควิโนนที่ต่ออยู่กับวงไรโอพีน, สารอินเตอร์คาลาติง, สารต้านมะเร็ง

โครงการวิจัยนี้ศึกษาการการจำลองแบบ การออกแบบ การสังเคราะห์และการทดสอบฤทธิ์ของสารออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งที่มีโครงสร้างพื้นฐานเป็นเอซาแนพโทควิโนนต่อกับวงไรโอพีน เป็นการพัฒนาต่อจากโครงสร้างพื้นฐานที่เป็นเอซาแนพโทควิโนนต่อกับวงพิวโรล ที่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งปากมดลูกได้เป็นอย่างดี โดยศึกษาการจำลองแบบและการออกแบบโมเลกุลเป้าหมายด้วยระเบียบวิธีการออกแบบโมเลกุลด้วยการคำนวณ (Computer-Aided Molecular Design) บนพื้นฐานของเคมีควอนตัม (Quantum Chemistry) และการจำลองแบบ (Molecular Modelling) เพื่อศึกษาสมบัติทางโครงสร้างของสารออกฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็งของสารในกลุ่มนี้ เพื่อให้ได้สารใหม่ที่มีให้ศักยภาพสูงขึ้นในการยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์ ดีเอ็นเอและลดผลข้างเคียงที่มีต่อเซลล์ อย่างไรก็ตามในกระบวนการสังเคราะห์โครงสร้างหลักที่ต่อกับวงไรโอพีนไม่ประสบความสำเร็จ จึงเปลี่ยนแผนการสังเคราะห์เป็นโครงสร้างหลักที่ต่อกับวงไตรเอซีน ไรโอเนแทน โดยกระบวนการสังเคราะห์เริ่มต้นจากการทำปฏิกิริยาออกซิเดชันของ 5-ไฮดรอกซีไอโซควิโนลีน (3) กับกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น ที่มีกรดไนตริกเข้มข้นเป็นตัวออกซิไดซ์ ที่อุณหภูมิ 80-90 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ คือ 6,7-ไดคลอโรไอโซควิโนลีน-5,8-ไดโอน (4) ลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง จากนั้นทำปฏิกิริยาการปิดวงด้วยไฮโอเซมิคาร์บาไซด์ โดยมีกรดไฮโดรคลอริกเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาและตัวทำละลายเป็นเอทานอล ที่อุณหภูมิ 85 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 8 ชั่วโมง พบว่าเกิดการควบแน่นเข้าที่ตำแหน่งคาร์บอนิลทั้งสองตำแหน่ง ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารหมายเลข 5 ลักษณะเป็นของแข็งสีขาวอมน้ำตาล หลังจากนั้นทำปฏิกิริยาอัลคิลเลชันกับสายโซ่ที่มีความยาวสองและสามคาร์บอนโดยมีปลายสายโซ่เป็นหมู่เอมีน พบว่าได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารหมายเลข 6 ลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองส้ม ปฏิกิริยาการปิดวงด้วยไฮโอเซมิคาร์บาไซด์ โดยมีเบสโปแทสเซียมคาร์บอเนตเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาและตัวทำละลายเป็นเอทานอล พบว่าเกิดการควบแน่นเข้าที่ตำแหน่งคาร์บอนิลทั้งสองตำแหน่ง ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารหมายเลข 7 หลังจากนั้นทำปฏิกิริยาอัลคิลเลชันกับสายโซ่ที่มีความยาวสองและสามคาร์บอนโดยมีปลายสายโซ่เป็นหมู่เอมีน พบว่าได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารหมายเลข 8 ลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองส้ม สารทั้งหมดออกฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็งในระดับปานกลางถึงดี

## ABSTRACT

**TITLE :** Molecular modeling, design, synthesis and biological evaluation of azanaphthoquinone annelated thiophene derivatives as cytostatic compounds

**RESEARCHER** Asst. Prof. Dr. Nipawan Pongprom

**KEYWORDS:** azanaphthoquinone annelated triazine thione, intercalating agents, anticancer compounds

In this work, we study molecular modeling, design, synthesis and biological evaluation of azanaphthoquinone annelated thiophene derivatives as cytostatic compounds. This is the continuous work after we have succeeded synthesizing azanaphthoquinone annelated pyrroles which exhibited remarkable inhibition on cervical carcinoma (HeLa cell). Molecular design was performed by using computer-aided molecular design on the basis of quantum chemistry. Molecular modelling was carried out to study quantitative structure activity relationship in order to obtain the potential target molecules. However, we was not successful building up the core structure with thiophene ring. Therefore, we synthesized azanaphthoquinone annelated triazine thione derivatives instead. The synthetic pathway was using 5-hydroxyisoquinoline (**3**) as a precursor which underwent oxidation reaction with hydrochloric acid using nitric acid as oxidize at 80-90°C for 1 hour to obtain 6,7-dichloroisoquinoline-5,8-dione (**4**) as yellow solid. In the next step, cyclization reaction under acid conditions by using 6,7-dichloroisoquinoline-5,8-dione reacted with thiosemicarbazide. Ethanol was used as solvent and hydrochloric acid as catalyst at 85 °C for 5 hours. We obtained condensed products of thiosemicarbazide at both carbonyl carbons, compound **5** as green brown solid. Finally, alkylation reaction with two- and three-carbon side chains ending with amino group to furnish target molecules **6**. Cyclization reaction of compound **4** under basic conditions by using potassium carbonate as catalyst gave condensed product with both carbonyl carbons, compound **7**. Finally, alkylation reaction with two- and three-carbon side chains ending with amino group to furnish target molecules **8**. The synthesized compounds were evaluated on antiproliferative activity with colon cancer cell and human normal cell. They showed moderate to high antiproliferative activity.