

Thesis Title Synthesis and Study of Biological Activities of Linear and Cyclic C-10 Non-Acetal Artemisinin Pseudo Peptide Nucleic Acid Oligomers

Author Ms. Supanee Phothongkam

Degree Doctor of Philosophy (Chemistry)

Thesis Advisory Committee

Asst. Prof. Dr. Sirirat Chancharunee Advisor

Asst. Prof. Dr. Apiwat Baramee Co-advisor

Asst. Prof. Dr. Mookda Pattarawarapan Co-advisor

ABSTRACT

In this research, 2-aminoethyl glycine-linked oligomer containing C-10 non-acetal deoxoartemisinin having two, three and four repeating units and the corresponding cyclic oligomer were synthesized by using the sequential deprotection–coupling approach in solution phase. The synthesized oligomer were characterized by spectroscopic techniques. The biological activities of these new series of C-10 non-acetal oligomers and cyclic-deoxoartemisinin oligomers were evaluated. In addition, the chemical modification of these new series by adding one lysine unit to the N-terminal end has been studied to investigate its effect to their biological activities. The oligo peptide with one lysine attached to the N-terminal were prepared by coupling of NH₂-aeg-deoxoartemisinin-*t*Bu oligomers with Fmoc-lys(Boc)-OH. It was revealed that the Fmoc-aeg-deoxoartemisinin-*t*Bu monomer and Fmoc-lys-aeg-deoxoartemisinin-*t*Bu monomer, including the Fmoc-aeg-deoxoartemisinin-*t*Bu dimer and Fmoc-lys-aeg-deoxoartemisinin-*t*Bu dimer, exhibited

moderate to excellent cytotoxic activity against the HT-29, Caco-2 and A549 cancer cell lines. The addition of lysine to the peptide backbone significantly enhanced the potency of the compounds. Fmoc-lys-aeg-deoxoartemisinin-*t*Bu dimer showed the highest activity against HT-29 cancer cell line with IC_{50} of 0.18 μ M. Furthermore, this active compound showed very low cytotoxicity to normal cells while other derivatives possessed high cytotoxicity toward normal cell. Additionally, Fmoc-aeg-deoxoartemisinin-*t*Bu monomer, as well as Fmoc-aeg-deoxoartemisinin-*t*Bu dimer showed mild to good antimalarial activity. These findings clearly, indicated that some of these compounds might serve as potential candidates for anticancer and antimalarial agents, particularly, the amino dimer lysine analogue.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การสังเคราะห์และการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของสารกลุ่ม C-10 นอนแอสีแทลอาร์ทีมิซินินซูโดเพปไทด์นิวคลีอิกแอซิดโอลิโกเมอร์ประเภทสายยาวและประเภทวง	
ผู้เขียน	นางสาวสุพรรณิ โพธิ์ทองคำ	
ปริญญา	วิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต (เคมี)	
คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	ผศ. ดร. ศิริรัตน์ จันท์จรรุณี	อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
	ผศ. ดร. อภิวัฒน์ บารมี	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
	ผศ. ดร. มุกดา ภัทราราวพันธ์	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้เป็นการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเอททิลไกลซีน โอลิโกเมอร์ที่มีหน่วยที่ซ้ำกันของ C-10 นอนแอสีแทลอาร์ทีมิซินินจำนวน 2 3 และ 4 หน่วย และสังเคราะห์โอลิโกเมอร์ประเภทวงของสารดังกล่าวโดยอาศัยวิธีการกำจัดหมู่ปกป้องและการดับปลิงอย่างเป็นลำดับในสภาวะสารละลายโดยทำการพิสูจน์โครงสร้างของโอลิโกเมอร์ที่สังเคราะห์ได้ด้วยเทคนิคสเปกโตรสโคปี และทำการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบนอนแอสีแทล C-10 โอลิโกเมอร์และโอลิโกเมอร์ประเภทวง นอกจากนี้ทำการศึกษาโดยการเติมไลซีนอะมิโนแอซิดไปที่ปลายตำแหน่งในไตรเจนเพื่อศึกษาผลของอะมิโนแอซิดที่มีต่อการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ โอลิโกไลซีนเพปไทด์ที่มีหน่วยของไลซีน 1 หน่วยนี้ที่ปลายสายด้านในไตรเจนเตรียมโดยการดับปลิงของ $\text{NH}_2\text{-aeg-deoxoartemisinin-}t\text{Bu}$ oligomers กับ Fmoc-lys(Boc)-OH ผลการศึกษาการออกฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่า Fmoc-aeg-deoxoartemisinin-*t*Bu monomer และ Fmoc-lys-aeg-deoxoartemisinin-*t*Bu monomer รวมทั้ง Fmoc-aeg-deoxoartemisinin-*t*Bu dimer และ Fmoc-lys-aeg-deoxoartemisinin-*t*Bu dimer มีผลความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งชนิด HT-29 Caco-2 และ A549 ในระดับปานกลางถึงดีมาก การเติมไลซีนอะมิโนแอซิดไปที่สายโซ่ของเพปไทด์เพิ่มศักยภาพของสารประกอบดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญ Fmoc-lys-aeg-deoxoartemisinin-*t*Bu dimer แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งชนิด HT-29 สูงที่สุดและมีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.18 ไมโครโมลาร์ นอกจากนี้สารประกอบดังกล่าว ยังแสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติน้อยในขณะที่สารอนุพันธ์อื่น แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติสูง นอกจากนี้ยังพบว่า Fmoc-aeg-deoxoartemisinin-*t*Bu monomer และ Fmoc-aeg-deoxoartemisinin-*t*Bu dimer มีความสามารถในการออกฤทธิ์ต้านมาลาเรียในระดับปานกลางถึงระดับดี ผลจากการวิจัยแสดงให้เห็น

เห็นว่าสารประกอบเหล่านี้บางตัวมีศักยภาพในการต้านมะเร็งและต้านมาลาเรียโดยเฉพาะอย่างยิ่ง
สารประกอบอะมิโนอนาสีอกของไดเมอร์ไลซีน



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved