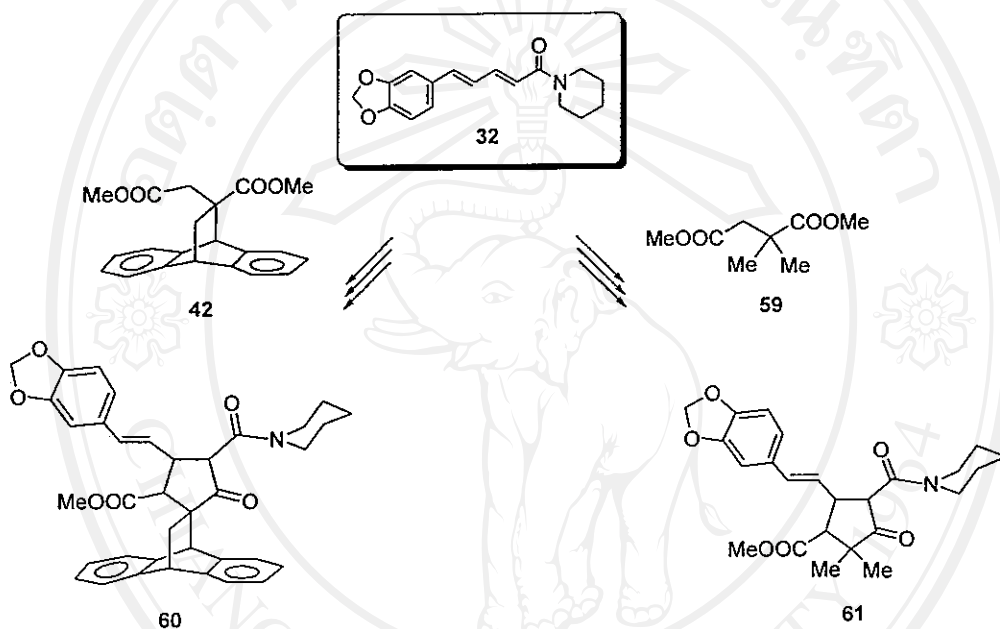


Thesis Title	Synthesis of Novel Antimalarial Class, Cyclopentanone Anthracene Adduct, <i>via</i> Tandem Michael Addition – Dieckmann Condensation Reactions
Author	Mr. Ruangrat Choommongkol
Degree	Master of Science (Chemistry)
Thesis Advisor	Dr. Puttinan Meepowpan

ABSTRACT

Malaria has been widely eradicated in many part of the world that has been stilled a serious problem of public health system. The prevalence of a multidrug resistant *P. falciparum* strain against currently available antimalarial drugs, together with the decline of support for antimalarial development from pharmaceutical companies, makes it imperative to search for new antimalarial drugs. The naturally available piperine (32) was utilized as the starting material which was reacted with dimethyl itaconate-anthracene adduct (42) and dimethyl 2,2-dimethylsuccinate (59) *via* tandem Michael addition–Dieckmann condensation reactions to give antimalarial analogs. The racemic cyclopentanone-anthracene adducts, (±)-60-*i* and (±)-60-*ii*, and optically active pure forms, (–)-60-*i*, (–)-60-*ii*, (+)-60-*i* and (+)-60-*ii*, displayed antimalarial activity against parasite *P. falciparum* (K1, multi-drug resistance strain) with IC₅₀ value of 4.7, 3.4 4.3, 3.6, 4.0 and 4.5 μg/ml respectively. Interestingly, none of these compounds showed cytotoxicity against Vero cells. The dimethyl 2,2-

dimethyl succinate adducts ((±)-61-*i* and (±)-61-*ii*) were inactive against *P. falciparum* and Vero cell. Interestingly, the anthracene moiety are important for antimalarial activity and the cyclopentanone-anthracene adducts are easily and rapidly synthesized from simple, commercially available starting materials.



ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การสังเคราะห์สารกลุ่มใหม่ที่ยับยั้งมาลาเรีย
	ไซโคลเพนทาโนน-แอนทราซีนแอคตัค โดยผ่านปฏิกิริยา
	แทนเดมไมเคิลแอคดิชัน-ดิคเมนน์ คอนเดนเซชัน
ผู้เขียน	นายเรืองเรศ ชุ่มมงคล
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เคมี)
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	ดร.พุดินันท์ มีเผ่าพันธ์

บทคัดย่อ

โรคมมาลาเรียถูกกำจัดในหลายส่วนของโลก แต่มาลาเรียยังคงเป็นปัญหาใหญ่ในด้านสาธารณสุข เนื่องจากเชื้อ *พลาสโมเดียม* สามารถดื้อต่อยาที่ใช้ในปัจจุบันได้หลากหลาย รวมถึงการขาดการสนับสนุนในด้านการพัฒนาต้านมาลาเรียจากกลุ่มบริษัทยาในการหายาด้านมาลาเรียตัวใหม่ สารพิพเพอริน (32) เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติถูกใช้เป็นสารตั้งต้นในการทำปฏิกิริยากับ ไดเมทิลอิทาโคเนท-แอนทราซีนแอคตัค (42) และ ไดเมทิล 2,2-ไดเมทิลซัคซิเนท (59) ผ่านปฏิกิริยาแทนเดมไมเคิลแอคดิชัน-ดิคเมนน์คอนเดนเซชัน ให้อนุพันธ์ของสารต้านมาลาเรีย ไซโครเพนทาโนน-แอนทราซีนชนิดราซีมิก (\pm)-60-*i* (\pm)-60-*ii* และสารบริสุทธิ์ออปติคัลแอคทิฟ (-)-60-*i* (-)-60-*ii* (+)-60-*i* และ (+)-60-*ii* พบว่าออกฤทธิ์ต้านมาลาเรียชนิด *พลาสโมเดียม* (เค1 ชนิดสายพันธุ์ที่ดื้อยาหลายชนิด) โดยมีค่า IC_{50} ที่ 4.7 3.4 4.3 3.6 4.0 และ 4.5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ และที่สำคัญสารประกอบเหล่านี้แสดงความไม่เป็นพิษต่อเซลล์ปกติ สารไดเมทิล 2,2-ไดเมทิลซัค

ซิเนทแอดดัก (\pm)-61-*i* และ (\pm)-61-*ii* ไม่ออกฤทธิ์ยับยั้งต่อเชื้อ พี. ฟิลิพิพลัม แลเชลล์ปกติ เป็นที่น่าสนใจว่าหมู่แอนทราซีนมีส่วนสำคัญในการออกฤทธิ์ต้านมาลาเรียและไซโครเพนทาโนน-แอนทราซีนแอดดักสามารถสังเคราะห์ได้ง่ายและรวดเร็วจากสารตั้งต้นที่หาง่ายและสะดวกในการซื้อหา

