ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ ความสัมพันธ์เชิงปริมาณระหว่างโครงสร้างกับการออกฤทธิ์ของสารอนุพันธ์ 2-ไฮดรอกซีไซโคลเฮกซิลซัลโฟนาไมด์ในการต้านเชื้อ *Botrytis cinerea*

ผู้เขียน นายวรท โชติปฏิเวชกุล

ปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เคมี)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ดร. นาวี กังวาลย์ อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก

ดร. นรินทร์ ลาวัลย์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

วิธีการศึกษาความสัมพันธ์เชิงปริมาณระหว่างคุณสมบัติทางโครงสร้างกับการออกฤทธิ์ของยาและวิธีการศึกษาความสัมพันธ์เชิงปริมาณระหว่างคุณสมบัติทางโครงสร้างกับการออกฤทธิ์ของยาแบบสามมิติโดยใช้การวิเคราะห์เปรียบเทียบสนามพลังงานของโมเลกุลนั้นถูกแสดงบนอนุพันธ์ของ 2-ไฮดรอกโซไซโคลเฮกซิลซัลโฟนาไมด์ ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อราสีเทาโบไทร์ทิส ซินีเรียโดยการหาความสัมพันธ์ระหว่างสมบัติทางเคมีฟิกส์และการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ โครงสร้างทางเรขาคนิตถูกสร้างขึ้นและถูกทำให้เหมาะสมโดยการคำนวณแบบเซมิอิมพิลิคัลโมเลกุลาออบิทัล (AM1) โดยโมเดลที่ได้รับของคิวซาและคอมฟานั้นเป็นที่น่าพอใจโดยยึดเอาความสำคัญของข้อมูลทางสถิติและความสามารถในการทำนายค่าการยับยั้งเชื้อราสีเทาโบไทร์ทิส ซินีเรีย เป็นหลัก ในการศึกษาทางคอมฟาได้ให้ความแตกต่างทางค่าความสามารถในการทำนายของโมเดลเส้นตรงของไอโซเมอร์แบบ ซิน และ แอนไทด์ ของสารกลุ่มอนุพันธ์ของ 2-ไฮดรอกโซไซโคลเฮกซิล ซัลโฟนาไมด์ซึ่งมีความสัมพันธ์กับค่า EC_{50} ของเชื้อราโบไทร์ทิส ซินีเรีย ซึ่งมีค่า 0.234 และ 0.662 ตามลำดับ ดังนั้นผลลัพธ์ของค่าทางสถิติของคอมฟาโมเดลของไอโซเมอร์แบบแอนไทด์ ของสารกลุ่มอนุพันธ์ของ 2-ไฮดรอกโซไซโคลเฮกซิล ซัลโฟนาไมด์วึ่งน่าจะเป็นโครงสร้างที่สามรถออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อราโบไทร์ทิส ซินีเรีย คือ r^2_{cv} = 0.662, r^2_{nv} = 0.877, noc = 2, *Spress* = 0.267, *SE* = 0.161, *F* = 42.770, ผลของสเตอร์ริก = 40.0% และ ผลของอิเลกโทรสเตติก = 60.0% ส่วนผลลัพธ์ของคิวซาโมเดลนั้น เพื่อเข้าใจสมบัติอื่นซึ่งส่งผลกับค่าความสามารถในการยับยั้งเชื้อราโบไทร์ทิส ซินีเรีย นอกเหนือจากสมบัติทางสเตอร์ริกและสมบัติทางอิเลกโทรสเตติกซึ่งคิวซาโมเดลที่ได้คือ pEC_{50} = 3.547 - 1.822(AM1_LUMO) - 0.463(Vsurf_Wp6) + 0.053(Vsurf_DD13) ข้อมูลที่ได้รับ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

จากโมเดลทั้งคู่สามารถใช้เป็นเหตุผลประกอบในการออกแบบสารยับยั้งที่มีประสิทธิภาพตัวใหม่ ที่ปรับปรุงค่าการออกออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อราสีเทาโบไทร์ทิส ซินีเรีย ก่อนทำการสังเคราะห์

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

Thesis Title Quantitative Structure-Activity Relationships in 2-Hydroxycyclohexylsulfonamide Derivatives Against *Botrytis cinerea*

Author Mr. Warot Chotpatiwetchkul

Degree Master of Science (Chemistry)

Thesis Advisory Committee Dr. Nawee Kungwan Advisor

Dr. Narin Lawan Co-advisor

ABSTRACT

Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) and three-dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship (3D-QSAR) by using Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) method were performed on a series of 2-hydroxocyclohexylsulfonamide derivatives active against the grey mould fungus *Botrytis cinerea* to find the relationship between physicochemical properties and the biological activities. The geometric structures were constructed and optimized, based on semiempirical molecular orbital calculations (AM1). The obtained models of QSAR and CoMFA are satisfying based on statistical significance and predictive ability. The CoMFA study gives the different cross validation predictive ability of the linear models of *syn*- and *anti*-configurational isomers of 2-hydroxycyclohexyl-sulfonamide derivatives related to *Botrytis cinerea EC50* with 0.234 and 0.662, respectively. Thus, the obtained statistical CoMFA results of *anti*-configurational isomer, which may be an active form against *Botrytis cinerea*, were

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

r^2_{cv} = 0.662, r^2_{nv} = 0.877, noc = 2, *Spress* = 0.267, *SE* = 0.161, *F* = 42.770, steric contribution = 40.0% and electrostatic contribution = 60.0%. The result of QSAR model enhances the understanding of the other properties that have an effect on the biological activities of 2-hydroxycyclohexylsulfonamide derivatives against *Botrytis cinerea*. Moreover, the obtained QSAR model for steric and electrostatic properties was pEC_{50} = 3.547 - 1.822(AM1_LUMO) - 0.463(Vsurf_Wp6) + 0.053(Vsurf_DD13). The information obtained from both methods was used for rational design of the new potent inhibitors with enhanced *Botrytis cinerea* inhibitory activities prior synthesis.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved