CYTOTOXIC EFFECT OF COMPOUNDS ISOLATED FROM *GONIOTHALAMUS MARCANII* CRAIB STEM BARKS

KORNKAMOL THIENTHITI

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN PHARMACY (PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHARMACEUTICAL PHYTOCHEMISTRY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2016

Copyright by Mahidol University

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

CYTOTOXIC EFFECT OF COMPOUNDS ISOLATED FROM *GONIOTHALAMUS MARCANII* CRAIB STEM BARKS

KORNKAMOL THIENTHITI 5736144 PYPC/M

M.Sc. in Pharm. (PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHARMACEUTICAL PHYTOCHEMISTRY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: NOPPAMAS SOONTHORNCHAREONNON, Ph.D., PATOOMRATANA TUCHINDA, Ph.D., NATTHINEE ANANTACHOKE, Ph.D.

ABSTRACT

Goniothalamus marcanii Craib (synonym of *Goniothalamus tamirensis* Pierre ex Finet & Gagnep) belongs to the Annonaceae family, locally known as Khao Lam in Thai. One study showed that the isolated compounds from stem barks exhibited a highly cytotoxic effect to human tumor cell lines. The objective of this study was to investigate the compounds which showed cytotoxic effect. The methods for isolation was a column chromatography, while the structures were identified by the spectroscopic methods. The bioactivity was determined by using SRB assay. The results showed that four compounds, a styryl-lactone; (+)-goniodiol (**1**); and three alkaloids; ouregidione (**2**); noraristolodione (**3**); velutinam (**4**) were isolated from *G. marcanii* stem barks. Compound **3** possessed the strongest activity (ED_{50} 35.56 and 50.75 μM), for A549 (lung) cells and HeLa (cervix) cells, respectively. The compounds displayed cytotoxic activity but less than that of doxorubicin; a conventional chemotherapeutic drug, the ED_{50} levels of which were 0.13 and 0.12 μM for A549 and HeLa cells, respectively. On the other hand, compound **2** and **4** which could be evaluated from selective index values (SI 1.25 and 1.70, respectively) showed lower toxicity toward normal cells (MRC5) than doxorubicin (SI = 1.07). From this study, *G. marcanii* stem barks found to be a new source of compounds **1**-**4**. In addition, the investigation of compound **3** for cytotoxic activity and the evaluation of compounds **1** and **2** for cytotoxic activity to HeLa cell line have been reported for the first time. Likewise, compound **4** was first evaluated for cytotoxic activity to A549 cell line.

KEY WORDS: GONIOTHALAMUS MARCANII / STYRYLLACTONE / ALKALOID / CYTOTOXIC / ANNONACEAE

170 pages

Copyright© by Mahidol University

ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งของสารจากเปลือกต้นข้าวหลาม

CYTOTOXIC EFFECT OF COMPOUNDS ISOLATED FROM *GONIOTHALAMUS MARCANII* CRAIB STEM BARKS

กรกมล เธียรธิติ 5736144 PYPC/M

ภ.ม. (เภสัชเคมีและเภสัชพฤกษเคมี)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : นพมาศ สุนทรเจริญนนท์, Ph.D., ปทุมรัตน์ ตู้จินดา, Ph.D., ณัฏฐินี อนันตโชค, Ph.D.

บทคัดย่อ

Goniothalamus marcanii Craib (ชื่อพ้อง *Goniothalamus tamirensis* Pierre ex Finet & Gagnep) วงศ์ Annonaceae มีชื่อไทยว่าข้าวหลาม จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าเปลือกต้นมีสารสำคัญที่เป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อศึกษาหาสารสำคัญและทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งของสารที่แยกได้ เทคนิคที่ใช้ในการแยกได้แก่ column chromatography ได้หาโครงสร้างสารด้วยวิธีทางสเปกโตรสโคปี (UV, IR, MS, optical rotation, 1D และ 2D NMR) และทดสอบฤทธิ์ด้วยวิธี SRB assay ผลการวิจัยพบว่าสาร 4 ตัวที่แยกได้จากเปลือกต้น *G. marcanii* เป็นสารกลุ่ม styryl lactone คือ (+)-goniodiol (**1**) และกลุ่ม alkaloids คือ ouregidione (**2**), noraristolodione (**3**) และ velutinam (**4**) โดยสารตัวที่ **3** มีฤทธิ์เป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งได้สูงที่สุดต่อเซลล์มะเร็งปอด (A549) และเซลล์มะเร็งปากมดลูก (HeLa) ที่ค่า ED_{50} 35.63 μM และ 35.29 μM ตามลำดับ แต่มีฤทธิ์น้อยกว่ายาที่ใช้รักษาโรคมะเร็งคือ doxorubicin (ED_{50} 0.13 และ 0.12 μM สำหรับเซลล์มะเร็งปอดและปากมดลูก ตามลำดับ) แต่สารตัวที่ **2** และ **4** พบความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติ (MRC5) น้อยกว่าโดยมีค่า selective index (SI) เท่ากับ 1.25 และ 1.70 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับ doxorubicin ที่มีค่า SI เท่ากับ 1.07 การศึกษานี้เป็นการสกัดแยกสารตัวที่ **1**,**2**, **3**, และ **4** ได้เป็นครั้งแรกจากเปลือกต้นข้าวหลาม นอกจากนี้ยังเป็นครั้งแรกของการพิสูจน์ฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งของสารตัวที่ **3** และฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งปากมดลูกของสารตัวที่ **1** และ **2** และสารตัวที่ **4** ได้ทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งปอดเป็นครั้งแรก

Copyright by Mahidol University

170 หน้า