

19 APR 2002



**SYNTHESIS OF ARTEMISININ DERIVATIVES FROM
ARTEMISITENE**

SANCHAI EKTHAWATCHAI
2

**With compliments
of**

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล
.....

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY
(ORGANIC CHEMISTRY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

2001

ISBN 974-04-1191-6

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

TH
S2114
2001
C.2

Copyright by Mahidol University

3836489 SCOC/D: MAJOR: ORGANIC CHEMISTRY; Ph.D. (ORGANIC CHEMISTRY)

KEY WORDS : ARTEMISININ/ ARTEMISITENE/ 1,2,4-TRIOXANES/

ANTIMALARIAL AGENT

SANCHAI EKTHAWATCHAI: SYNTHESIS OF ARTEMISININ DERIVATIVES FROM ARTEMISITENE. THESIS ADVISORS: YODHATHAI THEBTARANONTH, Ph.D., SUMALEE KAMCHORNWONGPAISAN, Ph.D., SHULEEWAN RAJVIROONGIT, Ph.D., TIENTHONG THONGPANCHANG, Ph.D., 217 p. ISBN 974-04-1191-6.

Malaria is one of the major infected diseases in developing countries. Increase in multi-drug resistant parasite strain to the classical antimalarial drugs, make it imperative to search for new antimalarial agents. Artemisinin (**1**) is a new clinically valuable antimalarial agent. Molecular modification of artemisinin is important in order to enhance its function. In this thesis, C-16 derived artemisinin from artemisitene (**61**) is being investigated.

Nucleophilic additions of alkyl lithium, keto- and ester enolates, Grignard and bifunctional Grignard reagents to artemisitene (**61**) led to various C-16 derived artemisinin analogues (**65**) including artemisinin monomers, dimers, trimers and tetramers.

Biological activities screening against *P. falciparum* (K1 strain), KB, BC and vero cells indicated that these compounds showed antimalarial activity better than, or comparable to, that of artemisinin (**1**). Some derivatives also exhibited cytotoxic activity.

3836489 SCOC/D : สาขาวิชา : เคมีอินทรีย์ ; ปร.ด. (เคมีอินทรีย์)

สัณชัย เอกธวัชชัย : การสังเคราะห์อนุพันธ์ของอาร์ทีมิซินินจากอาร์ทีมิสิทีน (SYNTHESIS OF ARTMISININ DERIVATIVES FROM ARTEMISITENE). คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: ยอดหทัย เทพธรานนท์, Ph.D., สุมาลี กำจรวงศ์ไพศาล, Ph.D., ชวลีวัลย์ ราษฎร์วิรุฬห์กิจ, Ph.D., เทียนทอง ทองพันชั่ง, Ph.D., 217 หน้า. ISBN 974-04-1191-6

มาเลเรียเป็นโรคติดต่อร้ายแรงที่พบมากในประเทศกำลังพัฒนาและเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของเชื้อมาเลเรียที่มีความต้านทานต่อยารักษาโรคมามาเลเรียที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องค้นคว้าหายาด้านมาเลเรียชนิดใหม่มาทดแทน

อาร์ทีมิซินินเป็นยารักษาโรคมามาเลเรียชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพดี แต่อย่างไรก็ตาม การปรับปรุงโครงสร้างของอาร์ทีมิซินิน เพื่อให้ได้ยาตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงขึ้นก็ยังเป็นสิ่งจำเป็นในวิทยานิพนธ์นี้จะศึกษาการเตรียมอนุพันธ์ของอาร์ทีมิซินินที่ตำแหน่งคาร์บอน 16 มีหมู่แทนที่ต่างๆ ติดอยู่ โดยเตรียมได้จากปฏิกิริยาการเติมหมู่นิวคลีโอไฟล์ ได้แก่ อัลคิลลิเทียม คีโตอีโนเลท เอสเทอร์อีโนเลท และกรินยาดีรีเอเจนท์ (Grignard reagents) ชนิด โมโนฟังก์ชันและไบฟังก์ชัน เข้าสู่โมเลกุลของอาร์ทีมิซินิน โมเลกุลที่ได้ประกอบด้วย อนุพันธ์ชนิด โมโนเมอร์ ไดเมอร์ ไตรเมอร์ และเตตราเมอร์ เมื่อนำอนุพันธ์เหล่านี้ไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ พบว่า สารเหล่านี้แสดงฤทธิ์ในการต้านทานเชื้อมาเลเรียดีกว่าหรือเท่ากับอาร์ทีมิซินิน นอกจากนี้อนุพันธ์บางชนิดยังแสดงฤทธิ์ในการต้านทานเซลล์มะเร็งบางชนิดได้อีกด้วย