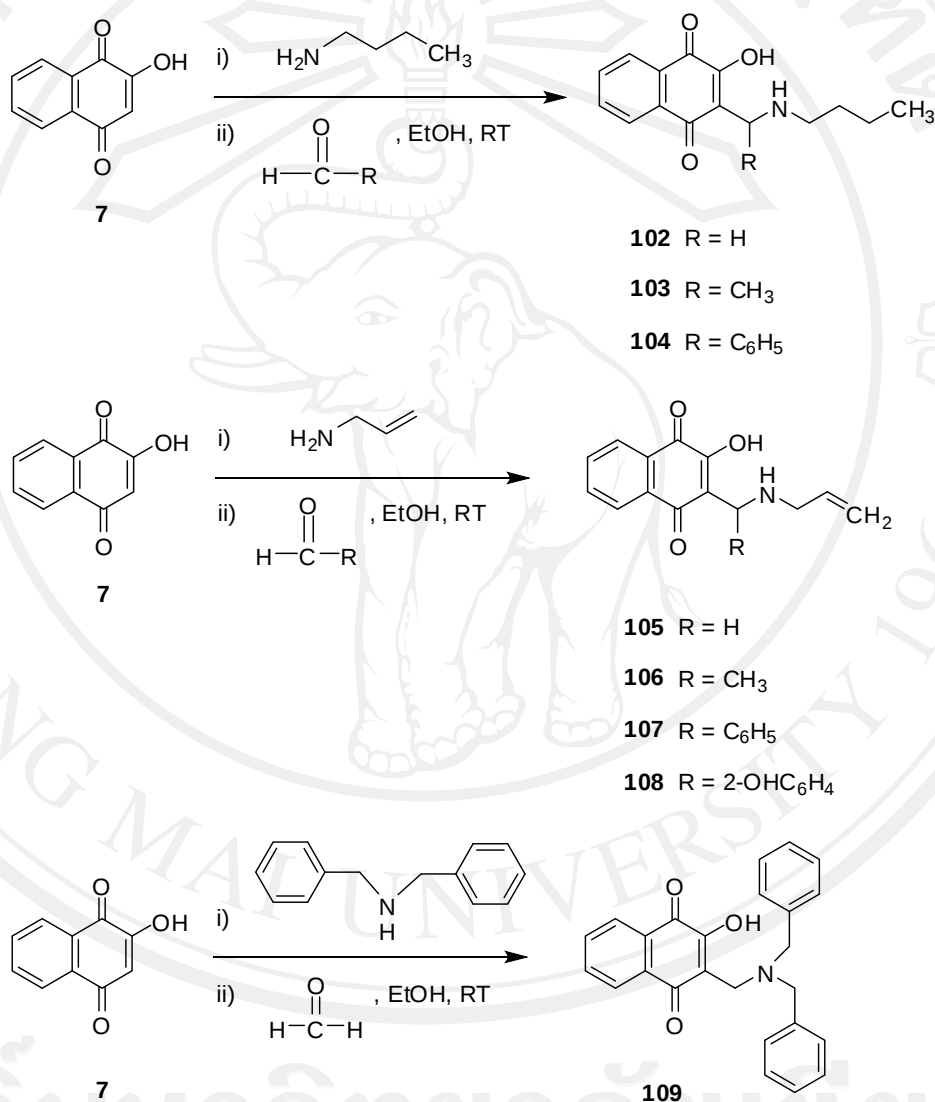


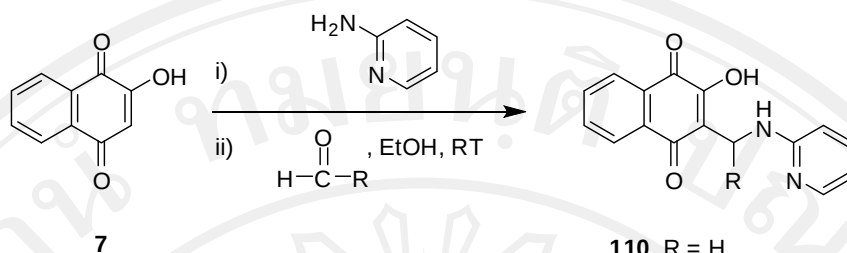
Thesis Title	Synthesis of Naphthoquinone Derivatives and Piperine Analogues	
Author	Mrs. Wanthani Paengsri	
Degree	Doctor of Philosophy (Chemistry)	
Thesis Advisory Committee	Asst. Prof. Dr. Apiwat Baramée	Advisor
	Asst. Prof. Dr. Mookda Pattarawarapan	Co-advisor
	Asst. Prof. Dr. Puttinan Meepowpan	Co-advisor

ABSTRACT

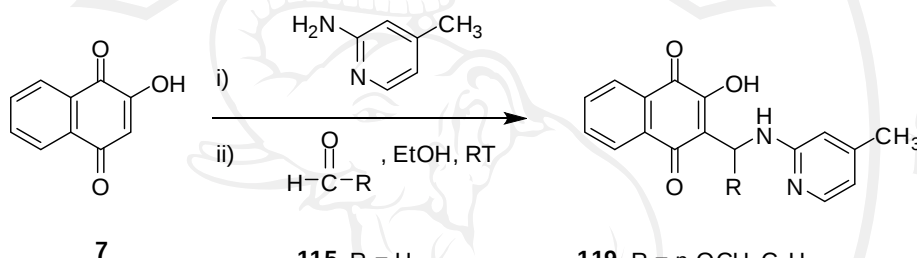
A series of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone derivatives (**102-122**) in the range 20-90% yield using Mannich reaction and piperine analogues (**123-126**) in the range 25-76% yield were successfully synthesized. These compounds were then evaluated for their biological activities, anti-tuberculosis activity against *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra, anti-malaria activity against *Plasmodium falciparum* and anti-cancer cell lines (breast cancer MCF-7 and lung cancer NCI-H187). It was found that (*E*)-2-hydroxy-3-(1-(4-methylpyridin-2-yl-amino)-3-phenylallyl)naphthalene-1,4-dione (**122**) showed a significant activity against tuberculosis, anti-malaria and lung cancer cell lines, 2-((butylamino)methyl)-3-hydroxynaphthalene-1,4-dione (**102**), 2-((butylamino)(phenyl)methyl)-3-hydroxynaphthalene-1,4-dione (**103**) and 2-((dibenzylamino)methyl)-3-hydroxynaphthalene-1,4-dione (**109**) presented strong activity of anti-malaria with the IC₅₀ values of 0.77, 1.47 and 3.14 µg/mL respectively. For the piperine analogues (2*E*,4*E*)-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-

yl-5(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)penta-2,4-dienoate (**124**) having 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone in the side chain showed significant selective cytotoxic to the breast cancer (MCF-7) and lung cancer (NCI-H187) cell lines with the IC_{50} values of 3.84 and 2.24 $\mu\text{g/mL}$ respectively.

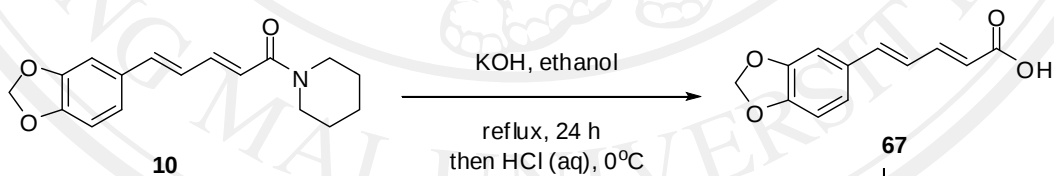




110 R = H

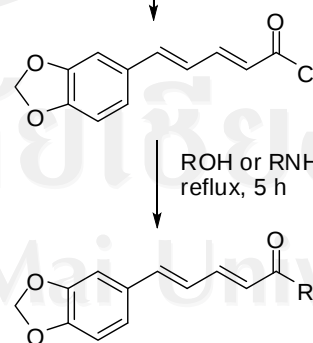
111 R = CH₃112 R = C₆H₅113 R = 2-OHC₆H₄114 R = OC₄H₃

115 R = H

116 R = CH₃117 R = C₆H₅118 R = 2-OHC₆H₄119 R = *p*-OCH₃C₆H₄120 R = OC₄H₃121 R = C₉H₁₅122 R = (CH)₂C₆H₅

10

67

(COCl)₂
25°C, 6 h

123 R =

124 R =

125 R =

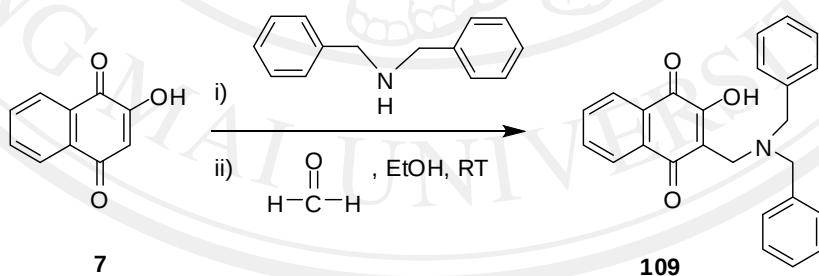
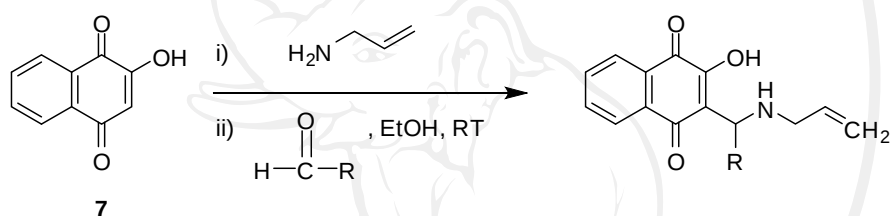
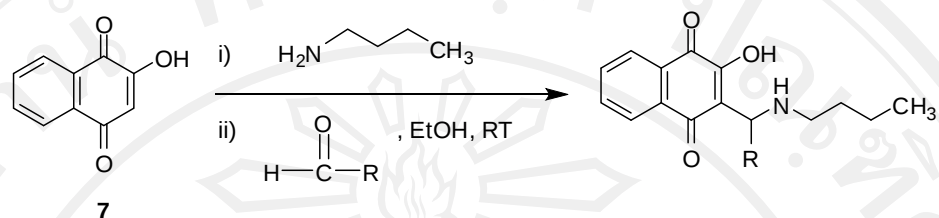
126 R =

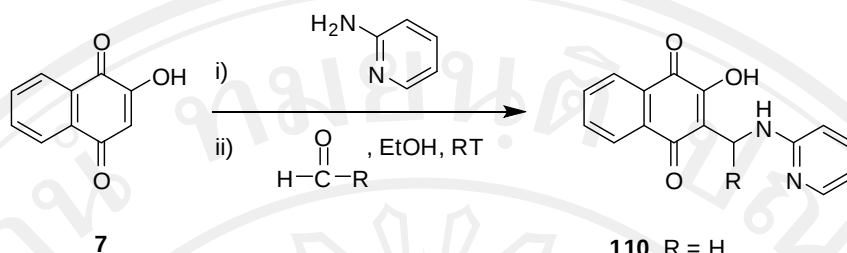
ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การสังเคราะห์อนุพันธ์ของแนฟโทควิโนนและสารหน้าที่คล้าย พิเพอรีน	
ผู้เขียน	นางวันทนีץ แพงศรี	
ปริญญา	วิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต (เคมี)	
คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์		
	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อภิวัฒน์ บารมี	อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. มุกดา ภัทราราวพันธุ์	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. พุฒินันท์ มีเผ่าพันธุ์	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

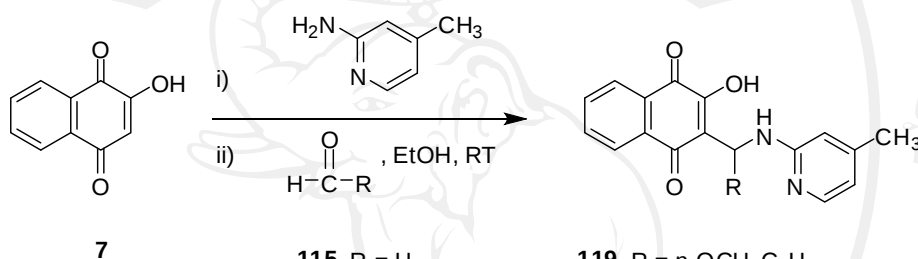
สารอนุพันธ์ของ 2-ไฮดรอกซี-1,4-แนฟโทควิโนน (102-122) สามารถถูกสังเคราะห์ได้ในช่วง 20-90% โดยใช้ปฏิกิริยาแมนนิชและสารหน้าที่คล้ายพิเพอรีน (123-124) มีผลผลิตอยู่ในช่วง 25-76% ได้ถูกสังเคราะห์ขึ้น และนำสารเหล่านี้ไปศึกษาถึงผลการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ ได้แก่ การยับยั้งไมโทแบคทีเรียม ทูเบอคูโลซิส, ยับยั้งเชื้อ พลาสโมเดียม ฟัลซิพารัม ที่ก่อให้เกิดโรคมาลาเรียและยับยั้งเซลล์มะเร็งเต้านม (MCF-7 Breast cancer) และมะเร็งปอด (NCI-H187-Small cell lung cancer) พบว่าสาร (E)-2-ไฮดรอกซี-3-(1-(4-เมธิลไพรีดีน-2-อิล-อะมิโน)-3-ฟีนิลอัลลิล)แนฟทาลีน-1,4-ไดโอน (122) แสดงการยับยั้งทูเบอคูโลซิส, ยับยั้งมาลาเรียและมะเร็งปอดอย่างมีนัยสำคัญ สาร 2-((บิวทิลอะมิโน)เมธิล)-3-ไฮดรอกซีแนฟทาลีน-1,4-ไดโอน (102), สาร 2-((บิวทิลอะมิโน(ฟีนิล)เมธิล)-3-ไฮดรอกซีแนฟทาลีน-1,4-ไดโอน (103) และ สาร 2-((ไดเบนซิลอะมิโน)เมธิล)-3-ไฮดรอกซีแนฟทาลีน-1,4-ไดโอน (109) แสดงการยับยั้งเชื้อมาลาเรียได้ดี โดยมีค่าการยับยั้งเท่ากับ 0.77, 1.47 และ 3.14 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ สำหรับสารหน้าที่คล้ายพิเพอรีน สาร (2E,4E)-1,4-ไดออกโซ-1,4-ไดไฮโดรแนฟทาลีน-2-อิล-5(เบนโซ[d][1,3]ไดออกโซล-5-อิล)เพนตะ-2,4-ไดอีนเอต (124) ซึ่งมี 2-ไฮดรอกซี-1,4-แนฟโทควิโนนอยู่ในโครงสร้าง แสดงผล

ยับยั้งมะเร็งเต้านมและมะเร็งปอด ด้วยค่าการยับยั้งเท่ากับ 3.84 และ 2.24 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ

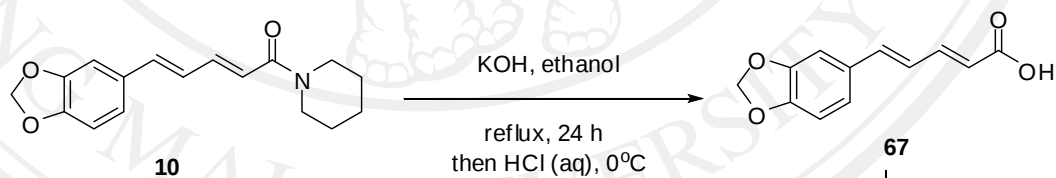




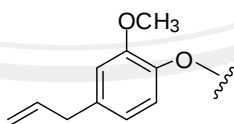
110 R = H

111 R = CH₃112 R = C₆H₅113 R = 2-OHC₆H₄114 R = OC₄H₉

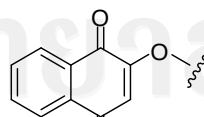
115 R = H

116 R = CH₃117 R = C₆H₅118 R = 2-OHC₆H₄119 R = *p*-OCH₃C₆H₄120 R = OC₄H₉121 R = C₉H₁₅122 R = (CH₂)₂C₆H₅

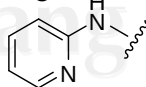
123 R =



124 R =



125 R =



126 R =

