บทที่ 5

บทสรุป

สืบเนื่องมาจากโรคมาลาเรียเป็นโรคติดต่อที่ยังคงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญ ของโลก มาลาเรียมีความรุนแรงมากขึ้นเมื่อเชื้อมาลาเรียพัฒนาดื้อต่อยารักษามาลาเรียที่ใช้อยู่ปกติ เช่น ยากลุ่มควิโนลีนส์ ยากลุ่มแอนติโฟเลต ทำให้ประสิทธิภาพการรักษามาลาเรียด้วยยาเหล่านี้ลดลงอย่างมากหรือใช้ไม่ได้ผลในบางส่วนของโลก

งานวิจัยนี้จึงได้ทำการสังเคราะห์และการศึกษาการออกฤทธิ์ทางชีวภาพในการต้านเชื้อมาลาเรียของสารอนุพันธ์ Diendoperoxide ชนิดใหม่คือ สารอนุพันธ์ Diendoperoxide ของ Indene และ Styrene และสารอนุพันธ์ Diendoperoxide ของอนุพันธ์ artemisinin ที่มี peptide nucleic acid (PNA) เป็นโครงสร้างหลัก งานวิจัยได้ดำเนินการสังเคราะห์อนุพันธ์ Artemisinin และ peptide nucleic acid (PNA) เพื่อใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ Diendoperoxide ของอนุพันธ์ artemisinin ที่มี peptide nucleic acid (PNA) เป็นโครงสร้างหลัก โดยการใช้ standard coupling reaction ที่มี HOBt/TBTU ซึ่งเป็น peptide-coupling reagent ที่ใช้ต่อโครงสร้างของอนุพันธ์ artemisinin เข้ากับ PNA backbone และงานวิจัยที่จะดำเนินการต่อไปคือสังเคราะห์ Artemisinin dimer derivative และศึกษาการออกฤทธิ์ทางชีวภาพในการต้านเชื้อมาลาเรีย

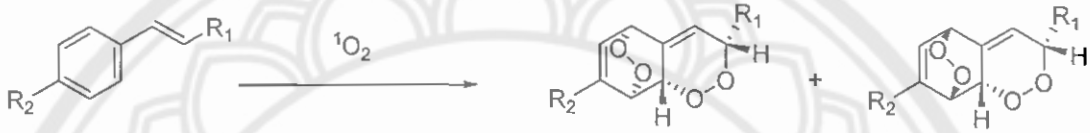
1 การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ Diendoperoxide ของ Indene และ Styrene โดยใช้ *meso*-tetraphenyl porphyrine เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

งานวิจัยนี้ไม่สามารถสังเคราะห์สารอนุพันธ์ Diendoperoxide ของ Indene (6) และ Styrene (7) เนื่องจากปัจจัยต่างๆ ดังนี้

1.1 การเกิด photooxygenation ระหว่าง singlet oxygen กับสารประกอบ Indene (170) และ Styrene (172) โดยมี *meso*-Tetraphenylporphyrine (171) เป็นตัว sensitizer ซึ่งถูกกระตุ้นจากแหล่งกำเนิดแสงทำให้ sensitizer อยู่ในสภาวะเร้าเพื่อใช้เตรียม singlet oxygen เป็น intermediate ที่จะเกิดปฏิกิริยา 1,4-cycloaddition กับ สารประกอบ Indene และ Styrene นั้น ไม่สามารถ generate singlet oxygen ได้ เพราะในการเตรียม singlet oxygen นั้น Matsumoto และคณะ [53] ต้องใช้แหล่งกำเนิดแสงคือ 60-W low pressure sodium vapor lamps 8 ตัว ซึ่งในการทดลองในครั้งนี้แหล่งกำเนิดแสงที่ใช้มีกำลังเพียงแค่ 35 W และมีเพียง 2 ตัวเท่านั้น ซึ่งอาจเป็น

สาเหตุที่ทำให้ไม่สามารถเตรียม singlet oxygen ได้ ซึ่งแนวทางแก้ไขคือควรใช้แหล่งกำเนิดแสง Na lamb ที่ใช้ให้พลังงานสูงพอที่สามารถเตรียม singlet oxygen ได้

1.2 ผลจากสารตั้งต้น โดยธรรมชาติของปฏิกิริยาค่อนข้างเกิดได้ยาก การเข้าทำปฏิกิริยาของ singlet oxygen ในตำแหน่งที่จำเพาะของ 1,3 diene ซึ่งอิทธิพลของหมู่แทนที่น่าจะมีผลต่อปฏิกิริยา (Correlation of Structure with reactivity) ซึ่งถ้ามีหมู่ที่ให้อิเล็กตรอน (Electron Donating Group) อาจส่งผลทำให้เกิดปฏิกิริยาได้ดีกว่า (more favorable) ตัวอย่างเช่นการศึกษาของ Matsumoto และคณะ [54] ดังแสดงในภาพ 64



(120)	(130)	(131)
a : $R_1 = CH_3$, $R_2 = CH_3$	24%	16%
b : $R_1 = CH_3$, $R_2 = H$	13%	10%

ภาพ 64 การสังเคราะห์สารประกอบ diendoperoxide [54]

ดังนั้นโครงสร้างของสารตั้งต้น น่าจะมีผลต่อการเกิดปฏิกิริยา 1,4-cycloaddition อย่างมาก ซึ่งถ้าสารตั้งต้นในตำแหน่ง double bond มีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนสูง โดยผลจากมีหมู่แทนที่ที่เป็น electron donating group (EDG) ก็จะมีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาสูง แนวทางแก้ไข คือ อาจใช้อนุพันธ์ของ Styrene และ Indene ที่มีหมู่แทนที่ที่เป็น electron donating group (EDG) แทน ทั้งนี้ควรคำนึงถึง steric effect ด้วย

1.3 สารผลิตภัณฑ์ในกลุ่ม diendoperoxide ที่เกิดขึ้นไม่มีความเสถียร ซึ่งสังเกตได้ว่าจากปฏิกิริยาในภาพ 66 ให้ % yield ต่ำ

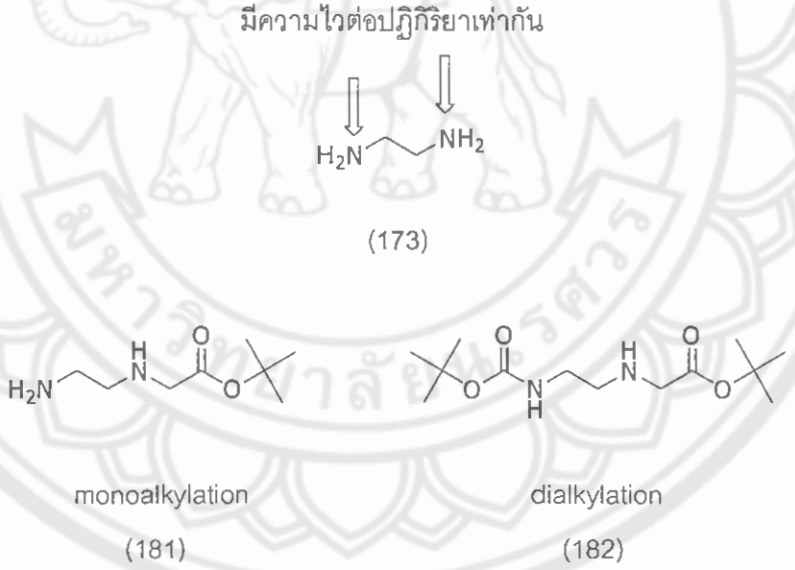
2 การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ Diendoperoxide โดยใช้ Peptide Nucleic Acid (PNA) เป็นโครงสร้างหลัก

2.1 การสังเคราะห์สาร monomer ของ Peptide Nucleic Acid (PNA)

การสังเคราะห์ PNA backbone ที่ผ่านการสังเคราะห์ 2 ขั้นตอนได้ผลิตภัณฑ์เป็นผลึกสีขาว มีความบริสุทธิ์สูง เพราะจากผลพิสูจน์เอกลักษณ์โครงสร้างทางเคมีโดยอาศัยข้อมูลทางด้าน ^{1}H NMR และ ^{13}C NMR สัญญาณที่เกิดขึ้นตรงตามโครงสร้างทุกประการ

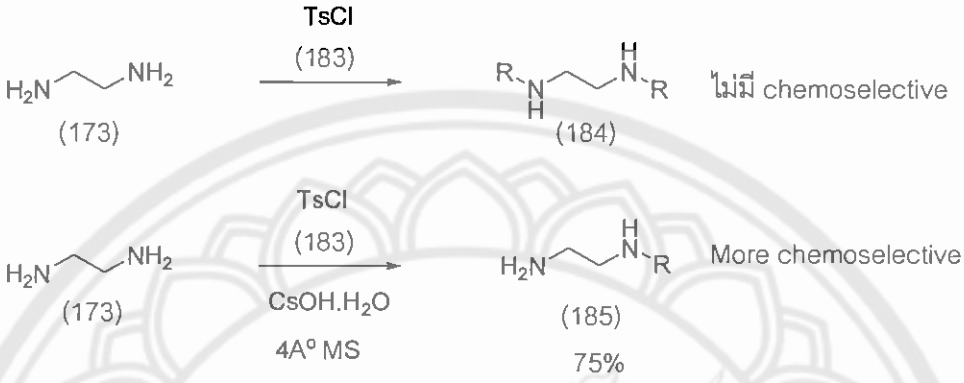
โดยในขั้นตอนแรกเป็นการทำปฏิกิริยากันระหว่าง ethylenediamine (173) กับ *t*-butyl bromoacetate (174) สารผลิตที่ได้ในขั้นตอนนี้ต้องการให้เกิดเป็น monoalkylation เพราะ ethylenediamine มี active sites 2 ตำแหน่งในโครงสร้างดังนั้นสภาวะของปฏิกิริยาต้องมีความเป็น high chemoselective โดยให้ระบบมีความเข้มข้นน้อย และให้มีความแตกต่างของจำนวนโมลของสารตั้งต้นเป็นตัวกำหนด โดยอัตราส่วนโมลที่เหมาะสมคือ ใช้ ethylenediamine 8 equivalences และ *t*-butyl bromoacetate 1 equivalence การเติมสารต้องเติมแบบ dropwise เพื่อต้องการให้เกิดปฏิกิริยา selective มากขึ้น ได้สารผลิตภัณฑ์มีลักษณะของเหลว (oil) สีเหลืองอ่อน นำสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ขั้นที่ 2 โดยทำปฏิกิริยากับ *N*-(9-fluorenylmethoxycarbonyloxy) succinamide (176) และเมื่อทำการตกผลึกที่อุณหภูมิ –20 องศาเซลเซียส ได้ผลึกสีขาวของสาร PNA backbone

จากการทดลองพบว่า %yield ยังต่ำ อันเนื่องมาจาก ethylenediamine มี active sites 2 ตำแหน่งในโครงสร้างอาจเกิดสารผลิตภัณฑ์ทั้ง monoalkylation (181) และ dialkylation (182) ซึ่งอาจต้องทำการแยกบริสุทธิ์ก่อนทำปฏิกิริยาในขั้นตอนต่อไป



ภาพ 65 โครงสร้างทางเคมีของสารผลิตภัณฑ์ monoalkylation และ dialkylation

จากการศึกษาของ Salvatore และคณะ [67] เกี่ยวกับปฏิกิริยา N-alkylation ของ Diamineพบว่า สภาวะของปฏิกิริยามีผลต่อการเกิด monoalkylation และ dialkylation product ดังแสดงในภาพ 66



ภาพ 66 N-alkylation ของ Diamine [67]

2.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ Artemisinin

การสังเคราะห์อนุพันธ์ Artemisinin เพื่อใช้เชื่อมต่อกับ PNA backbone (167) ได้ทำการสังเคราะห์ Allyldeoxoartemisinin (31) ผ่าน 3 วิธี ซึ่งในแต่ละวิธีได้ปริมาณสารผลิตภัณฑ์แตกต่างกันไปขึ้นกับสภาวะของปฏิกิริยาเคมี และปริมาณสารเคมีที่เกี่ยวข้อง ซึ่งสรุปดังตาราง 15 และความแรงของ lewis acid ที่ใช้ต่างกัน จะมีผลต่อปฏิกิริยาข้างเคียง ทำให้เกิด byproduct คือ Anhydroartemisinin (AHA) (180) ซึ่งทำให้ปฏิกิริยามี %yield ต่ำ และยากต่อการทำให้บริสุทธิ์ และจากการใช้ $ZnCl_2$ เป็น lewis acid ที่อ่อน พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ Allyldeoxoartemisin คิดเป็นร้อยละ 33 ซึ่งสูงกว่าการใช้ $TiCl_4$ และ $BF_3 \cdot Et_2O$

ตาราง 15 เปรียบเทียบการสังเคราะห์ Allyldeoxoartemisin 3 แบบ

Pathway	Starting Material	Reagent	solvent	Lewis acid	%yield
1	DHA acetate	allylTMS	CH_3CN	$TiCl_4$	8-19
2	DHA	allylTMS	CH_2Cl_2	BF_3Et_2O	3-6
3	DHA benzoate	allylTMS	1,2 DCE	$ZnCl_2$	33

2.2.1 การสังเคราะห์ Allyldeoxoartemisinin แบบที่ 1

ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากขั้นตอนนี้ยังมี %yield ต่ำ ทั้งนี้เกิดขึ้นจากหลายสาเหตุ ดังต่อไปนี้

1 ปฏิกิริยาเคมีมีความไวต่อความชื้นมาก ปฏิกิริยาดังกล่าวจะไม่สามารถเกิดได้สมบูรณ์ และปฏิกิริยาการเตรียม Allyldeoxyartemisinin ในขั้นตอนนี้ สารผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นกลับไปเป็นสารตั้งต้นในปฏิกิริยา acetylation นั่นก็คือ Dihydroartemisinin (DHA) ร้อยละ 24 ซึ่งคุณสมบัติของ DHA จะตกผลึกได้ดีมากจากระบบตัวทำละลายที่ใช้ในการแยกบริสุทธิ์

แนวทางแก้ไขเพื่อไม่ให้มีความชื้นรบกวน คือ สารเคมีทุกชนิด และตัวทำละลายต้องแห้งปราศจากน้ำ โดยเฉพาะตัวทำละลายจะต้องแห้ง และเลือกที่ต้องเตรียมใช้ใหม่เสมอ

2 สาร Dihydroartemisinin acetate ที่ใช้เป็นสารตั้งต้นในการเตรียม Allyldeoxyartemisinin นั้นในโครงสร้างของ Dihydroartemisinin acetate มี alpha proton ซึ่งมีความว่องไวต่อปฏิกิริยา และอาจมีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาเคมีข้างเคียง

3 สารสกัดแห้งจากปฏิกิริยาข้างต้น มี by-product เกิดขึ้นหลายชนิด เพราะจากผลการทดสอบเอกลักษณ์ทางเคมีเบื้องต้นด้วยเทคนิค Thin layer chromatography โดยมีตัวดูดซับเป็น silica gel และมี 10% EtOAc/Hexane เป็นตัวชะ พบว่ามีองค์ประกอบเกิดขึ้นหลายชนิด และบางชนิด มีค่า R_f ใกล้เคียงกันมาก ทำให้ยากต่อการแยกให้บริสุทธิ์

2.2.2 การสังเคราะห์ Allyldeoxoartemisinin แบบที่ 2

ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากขั้นตอนนี้ยังมี %yield ต่ำ ทั้งนี้เกิดขึ้นจากหลายสาเหตุ ดังต่อไปนี้

1 ปฏิกิริยาในขั้นนี้ สารตั้งต้นคือ DHA ซึ่ง หมู่ hydroxyl group ที่ตำแหน่ง C-10 เป็นหมู่ leaving group ที่ไม่ดี เมื่อเทียบกับ หมู่ acetate ที่ตำแหน่ง C-10 ในแบบที่ 1

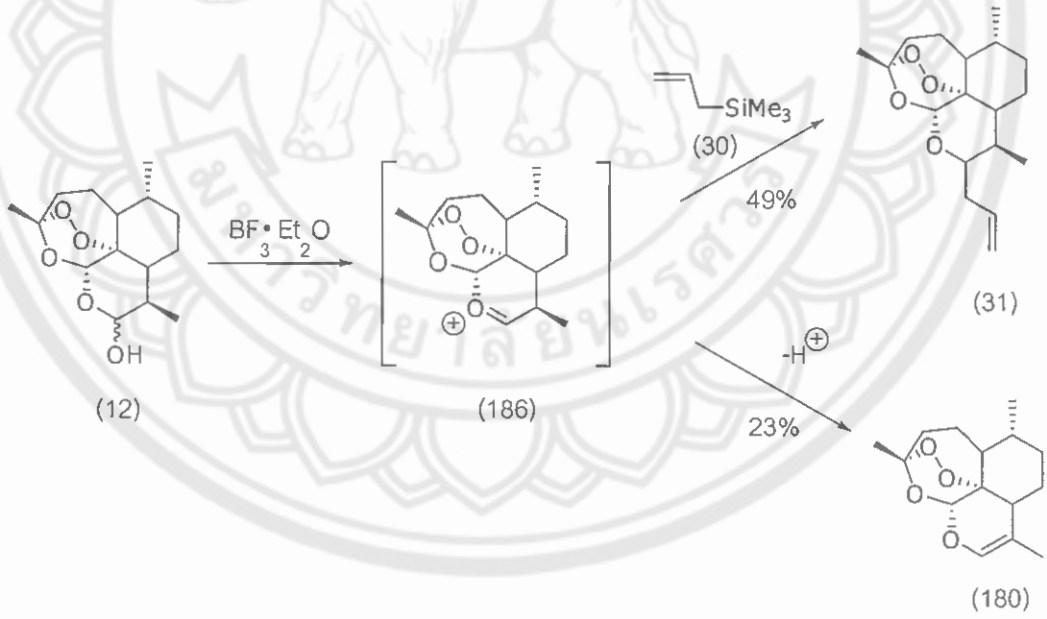
2 ปฏิกิริยาในขั้นนี้ จะเกิดผ่าน oxonium intermediate ซึ่งจะมีปฏิกิริยาที่แข่งขันกันคือ เกิดปฏิกิริยา dehydration ทำให้เกิด Anhydroartemisinin (AHA) ทุกครั้ง ดังภาพ 66 มีผลทำให้ได้สารผลิตภัณฑ์มี %yield ต่ำ เมื่อเทียบกับ Pu และคณะ [65] ที่สังเคราะห์ได้ประมาณ 49%

3 Anhydroartemisinin (AHA) มีค่า R_f ใกล้เคียงกับ Allyldeoxyartemisinin ทำให้ยากต่อการแยก จากการทดลองพบว่า การแยกบริสุทธิ์โดยใช้เทคนิค

Column chromatography และ Preparative Thin layer chromatography ที่มี siliga gel เป็นตัวดูดซับไม่สามารถแยกได้ ซึ่งแนวทางแก้ไขคือ ต้องใช้ Column chromatography ที่มีการบรรจุตัวดูดซับยาวมากขึ้น จึงจะสามารถแยกสารให้มีความบริสุทธิ์ได้

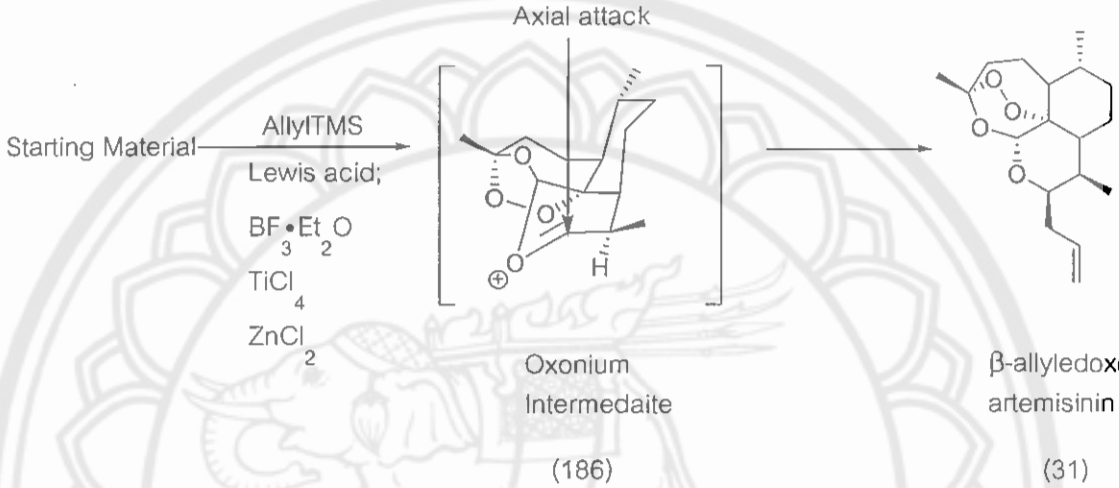
4 ปฏิกิริยาเคมีมีความไวต่อความชื้นมาก ปฏิกิริยาเคมีจะไม่สามารถเกิดได้สมบูรณ์ ซึ่งแนวทางแก้ไขเพื่อไม่ให้มีความชื้นรบกวน คือ สารเคมีทุกชนิด และตัวทำละลายต้องแห้งปราศจากน้ำ โดยเฉพาะตัวทำละลายจะต้องแห้ง และเลือกที่ต้องเตรียมใช้ใหม่เสมอ

5 สารสกัดแห้งจากปฏิกิริยาข้างต้น มี by-product เกิดขึ้นหลายชนิด เพราะจากผลการทดสอบเอกลักษณ์ทางเคมีเบื้องต้นด้วยเทคนิค Thin layer chromatography โดยมีตัวดูดซับเป็น silica gel และมี 10% EtOAc/Hexane เป็นตัวชะ พบว่ามีองค์ประกอบเกิดขึ้นหลายชนิด และบางชนิด มีค่า R_f ใกล้เคียงกันมาก ทำให้ยากต่อการแยก ซึ่งต้องใช้ทั้ง Column chromatography และ Preparative Thin layer chromatography ควบคู่กันในการแยกจึงจะสามารถแยกได้



ภาพ 67 การดำเนินไปของปฏิกิริยา

ปฏิกิริยาจะเกิดผ่าน Oxonium intermedaite (186) ซึ่งเกิดจาก Neighboring Group Participation ซึ่งกลุ่ม allyltrimethylsilane จะเข้าทำปฏิกิริยาแบบ Axial attack ที่ตำแหน่ง C-10 ทำให้ Stereochemistry ของสารผลิตภัณฑ์เป็น β-form ซึ่งสอดคล้องกับผลทดลอง แต่ก็ยังคงมี α-form ผสมอยู่ด้วย แต่ไม่สามารถระบุอัตราส่วน α : β ได้



ภาพ 68 การดำเนินไปของปฏิกิริยาการเตรียม β Allyldeoxyartemisinin

2.2.3 การสังเคราะห์ Allyldeoxoartemisinin แบบที่ 3

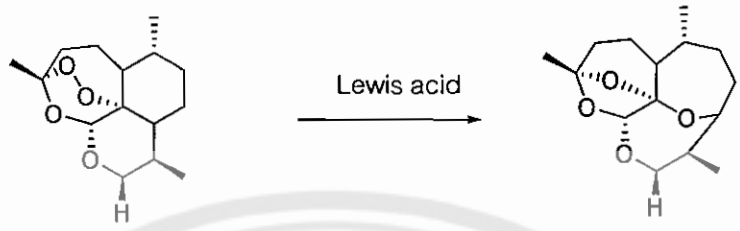
ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากขั้นตอนนี้สามารถเตรียม Allyldeoxoartemisinin ได้มากกว่า 2 แบบแรก ทั้งนี้เนื่องมาจาก

1 อิทธิพลของความแรงของ Lewis acid

สารอนุพันธ์ artemisinin มีกลุ่มของ endoperoxide อยู่ในโมเลกุล ซึ่งอะตอมของออกซิเจนใน peroxide bridge จะมีความเป็นเบสที่แรง (hard base) จะเกิด interaction กับ hard Lewis acid ที่ใช้ ทำให้เกิดปฏิกิริยาข้างเคียงอื่นๆ เช่น การเกิด rearrangement ของกลุ่มของ endoperoxide ทำให้ เตรียม Allyldeoxoartemisinin ได้ %yield ต่ำ

ในปี 1993 Pu และคณะ [68] ได้ศึกษาปฏิกิริยา Lewis Acid-Catalyzed Rearrangement ของสารอนุพันธ์ artemisinin (180) พบว่า ความแรงของ Lewis acid มีผลต่อการเกิดการ rearrangement ของ endoperoxide ในโมเลกุล โดย hard Lewis acid สามารถเกิด

complex กับ peroxide oxygen ซึ่งจะเหนี่ยวนำให้เกิดการ rearrangement เกิดสารผลิตภัณฑ์ (187) ดังแสดงในภาพ 69



(187) (188)

ภาพ 69 ปฏิกิริยา Acid-Catalyzed Rearrangement ของสารอนุพันธ์ artemisinin (188) [68]

จากการศึกษาพบว่า Lewis acid ที่มีความแรงมาก จะทำให้เกิดการ rearrangement เกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ (188) ในปริมาณที่สูง ดังแสดงในตาราง 16

ตาราง 16 เปรียบเทียบการเกิด Lewis Acid-Catalyzed Rearrangement ของสารอนุพันธ์ artemisinin (188) [68]

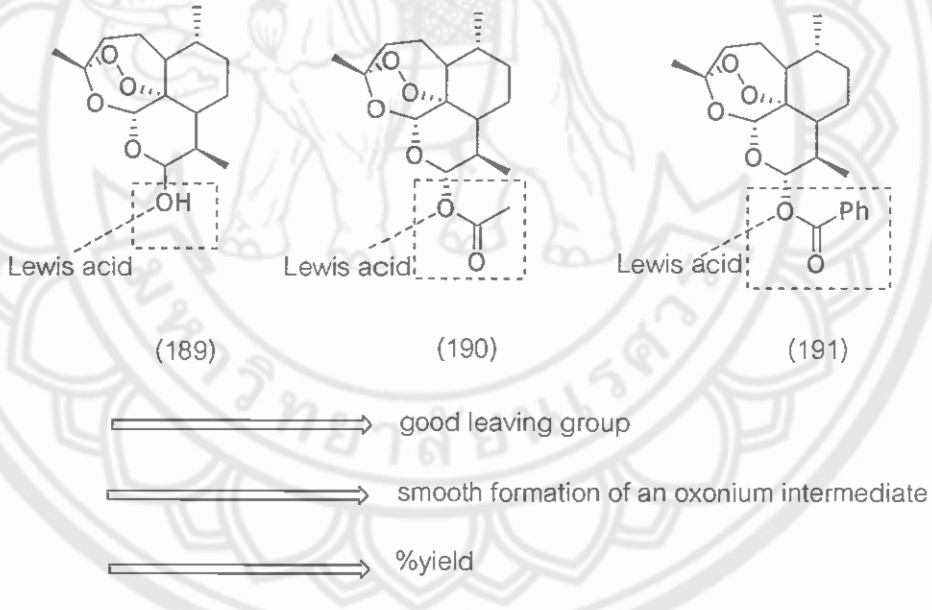
Lewis acid	solvent	187 (Recovered, %)	188 (%)
$BF_3 \cdot Et_2O$	CH_2Cl_2	<<1	60
	CH_3CN	8	65
$SnCl_4$	CH_2Cl_2	11	9
	CH_3CN	13	75
$TiCl_4$	CH_2Cl_2	8	40
	CH_3CN	<<1	65
TMSOTF	CH_2Cl_2	<<1	40
	CH_3CN	14	70
$ZnCl_2$	CH_2Cl_2	70	<<1
	CH_3CN	60	<<1

จากตาราง 16 พบว่า $ZnCl_2$ เป็น Lewis acid ที่อ่อน ทำให้การเกิด Lewis Acid-Catalyzed Rearrangement น้อยมาก เนื่องจาก %ของสารประกอบ (188) น้อยกว่า 1% และมี %Recovered ของสารอนุพันธ์ artemisinin (187) สูงที่สุด

สรุปได้ว่า การวิจัยของวิทยานิพนธ์นี้ สำหรับการสังเคราะห์ Allyldeoxoartemisinin แบบที่ 3 เป็นแนวทางที่ดีที่สุด ที่ให้ %yield ดีกว่ากรรมวิธี 2 แบบแรก

2 อิทธิพลของหมู่แทนที่ C-10 anomeric

การสังเคราะห์ Allyldeoxoartemisinin แบบที่ 3 หมู่ benzoate ที่ตำแหน่ง C-10 เป็นหมู่ leaving group ที่ดีกว่า หมู่ acetate ที่ตำแหน่ง C-10 ในแบบที่ 1และหมู่ hydroxyl group ที่ตำแหน่ง C-10 ในแบบที่ 2 เพราะจากการศึกษาพบว่าหมู่ leaving group ที่ดีทำให้เกิด Oxonium intermediate ได้ดียิ่งขึ้น [29]



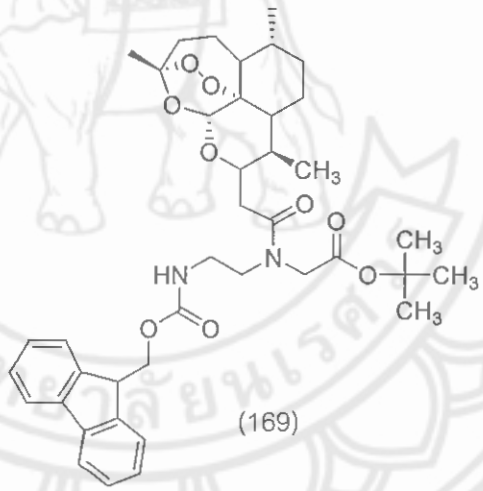
ภาพ 70 เปรียบเทียบโครงสร้างทางเคมีของสารตั้งต้นที่มีผลต่อปฏิกิริยา

2.2.4 **การสังเคราะห์** Carboxyalkyldeoxoartemisinin

ในลำดับต่อมาได้ทำการ oxidation พันธะคู่ของ C-10 Allyldeoxoartemisinin โดยใช้ $KMnO_4$ และ $NaHCO_3$ ปฏิกิริยาการเตรียม Carboxyalkyldeoxoartemisinin ในขั้นนี้ พบว่าได้ผลิตภัณฑ์คิดเป็นร้อยละ 54-82 ผลวิเคราะห์ NMR IR และ Mass spectroscopy สามารถยืนยันโครงสร้างที่เกิดขึ้นคือ Carboxyalkyldeoxoartemisinin (110)

2.3 การสังเคราะห์อนุพันธ์ Diendoperoxide โดยปฏิกิริยาเคมีระหว่าง PNA backbone กับ Carboxyalkyldeoxoartemisinin

เริ่มจากการเตรียมโมโนเมอร์ของสารอนุพันธ์ Artemisinin ต่อเข้ากับ PNA backbone ที่สังเคราะห์ขึ้น ซึ่งใช้ HOBt/TBTU เป็นสาร peptide-coupling reagent เมื่อทำการพิสูจน์เอกลักษณ์ทางเคมีเทคนิค NMR และ HRMS สามารถยืนยันโครงสร้างที่เกิดขึ้นคือ Artemisinin monomer derivative (169)



(169)

ภาพ 71 โครงสร้างทางเคมีของสารอนุพันธ์ Artemisinin PNAmonomer (169)

ปฏิกิริยาการเตรียม Diendoperoxide โดยการ coupling PNA backbone กับ Carboxyalkyldeoxoartemisinin ในขั้นนี้พบว่าสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นมีปริมาณน้อย

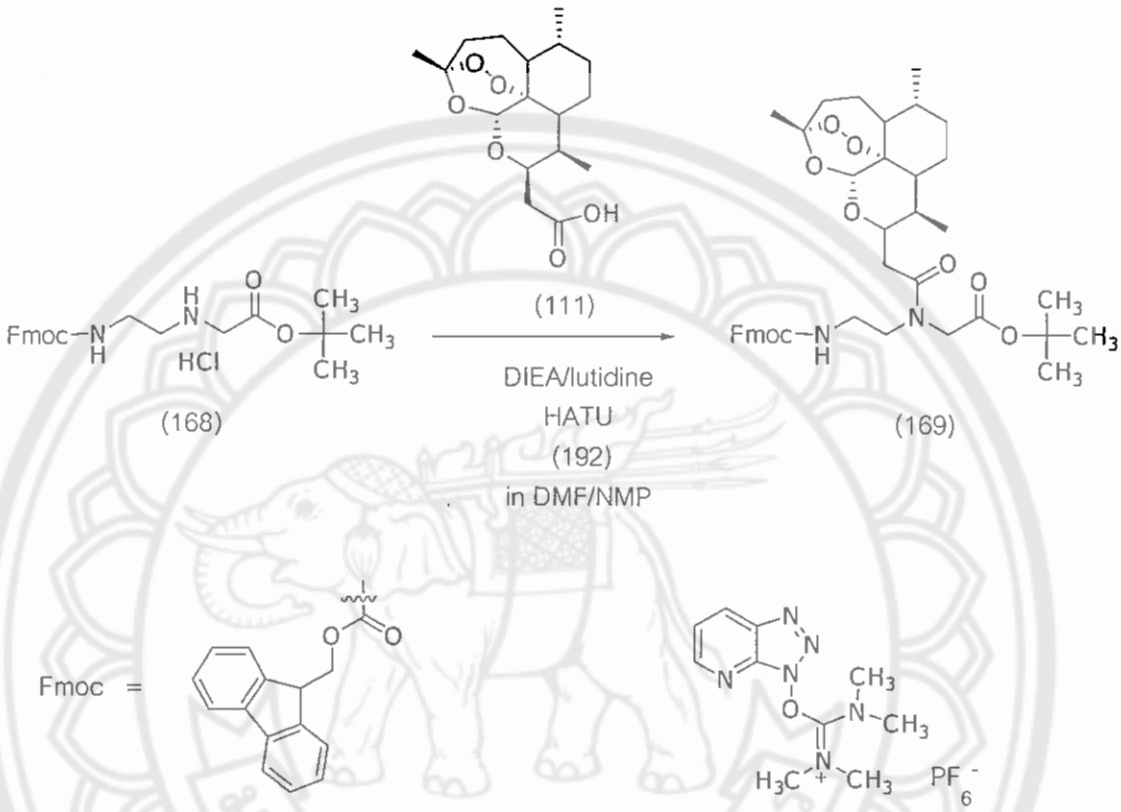
และเมื่อทำการแยกบริสุทธิ์แล้วสารที่แยกได้มีปริมาณน้อยมากสัญญาณของโปรตอนของส่วน Carboxyalkyldeoxoartemisinin ยังไม่ชัดเจน ซึ่งอาจเกิดจากสารมีปริมาณน้อย

เกินไปจนเกิดสัญญาณน้อยมาก ซึ่งแนวทางแก้ไขคือ ควรเพิ่มปริมาณสารตั้งต้นในระดับที่สามารถตรวจวัดและติดตามได้ง่าย และหาสภาวะที่เหมาะสม

3 ข้อเสนอแนะ

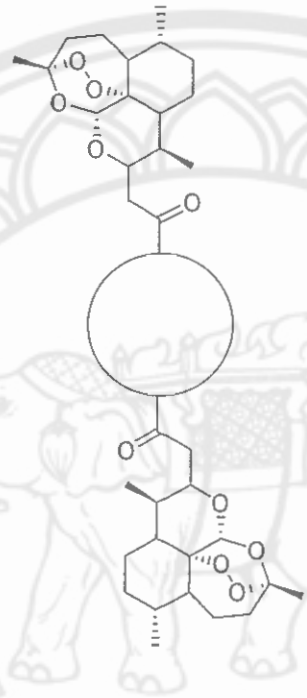
ดังได้กล่าวไว้แล้วในข้างต้นว่า Artemisinin เป็นสารในกลุ่ม sesquiterpene lactone และจากการพิสูจน์โครงสร้างพบว่ามีโครงสร้างเป็นกลุ่มของ endoperoxide ซึ่งเป็นโครงสร้างที่แตกต่างไปจากสารอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์ต้านมาลาเรีย จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและการออกฤทธิ์ของสารนี้พบว่ากลุ่มของ endoperoxide เป็นส่วนสำคัญในการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อมาลาเรีย นับตั้งแต่มีการค้นพบ Artemisinin นักวิจัยได้มีการพัฒนาไปเป็นอนุพันธ์ต่างๆ มากมาย โดยอนุพันธ์เหล่านี้ล้วนมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อมาลาเรียได้ดีทั้งสิ้น จะต่างกันก็ตรงที่ความสามารถในการละลายซึ่งส่งผลต่อการเตรียมใช้ยา และประสิทธิผลของสารอนุพันธ์

1 งานวิจัยนี้สามารถเตรียมสาร Artemisinin monomer derivative (169) ได้ซึ่งยืนยันโครงสร้างได้จากเทคนิค NMR และ HRMS แต่ยังมี %yield ต่ำ อีกแนวทางหนึ่งของการเตรียม Artemisinin monomer derivative (169) ที่น่าจะเพิ่ม %yield ให้สูงขึ้นได้คือ โดยใช้ HATU เป็นสาร coupling reagent หรือเป็นสาร activator ในปฏิกิริยาการ coupling PNA backbone กับ Carboxyalkyldeoxoartemisinin ดังแสดงในภาพ 72



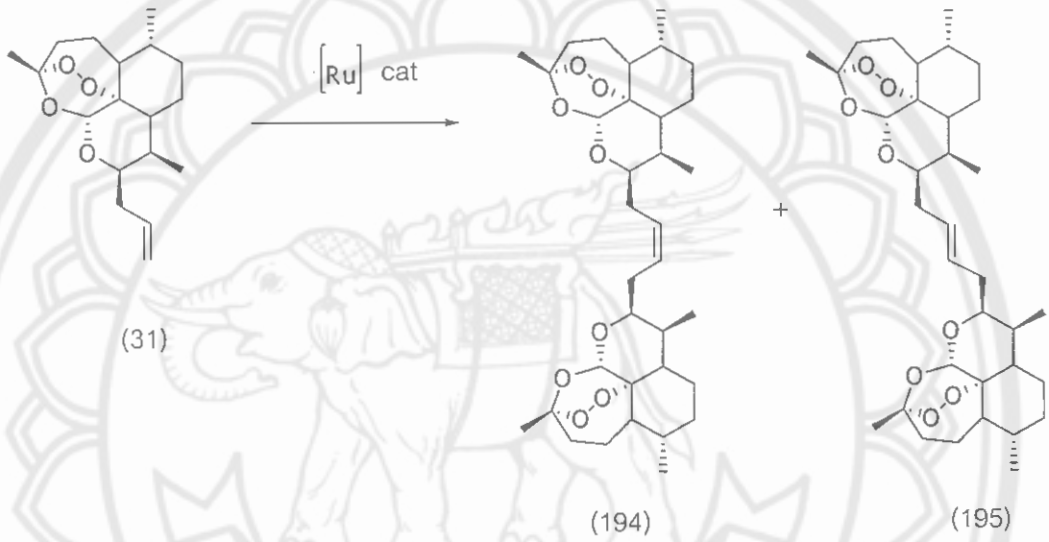
ภาพ 72 การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ Artemisinin monomer (169)

2 อีกแนวทางหนึ่งที่น่าสนใจคือทำการสังเคราะห์ Diendoperoxide ของสารอนุพันธ์ Artemisinin โดยมีกรดเป็ปไตด์นิวคลีอิกแบบวงแหวนปิดเป็นโครงสร้างหลัก (193) ดังแสดงในภาพ 73 และทำการศึกษาการออกฤทธิ์ทางชีวภาพในการฆ่าเชื้อมาลาเรียว่าแตกต่างกับกรดเป็ปไตด์นิวคลีอิกแบบ linear ไปเพียงไร



ภาพ 73 โครงสร้างทางเคมี Diendoperoxide ของสารอนุพันธ์ Artemisinin โดยมีกรดเป็ปไตด์นิวคลีอิกแบบวงแหวนปิดเป็นโครงสร้างหลัก (193)

3 อีกแนวทางหนึ่งคือการเตรียมสารอนุพันธ์ Artemisinin dimer (194 และ 195) โดยใช้ปฏิกิริยาเคมี self-cross metathesis reaction ซึ่งมี ruthenium complex เป็น catalyst ดังแสดงในภาพ 74



ภาพ 74 การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ Artemisinin dimer