

บทคัดย่อ

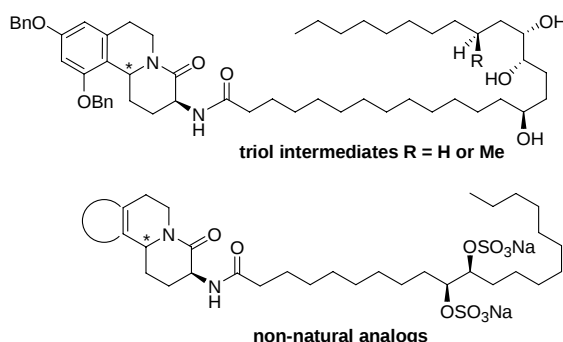
รหัสโครงการ : DBG4880012

ชื่อโครงการ : การสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติซูลเซอินและอนุพันธ์

ชื่อนักวิจัยและสถาบัน : อาจารย์ ดร. พัลลภ คันธิยังค์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

E-mail Address : punlop@su.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : สิงหาคม 2548 – สิงหาคม 2550



คณะผู้วิจัยได้ทำการสังเคราะห์ advanced intermediate ที่จะนำไปสู่การสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติซูลเซอิน (schulzeine) ซึ่งมีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อัลฟาไกลูโคซิเดส (α -glucosidase) โดยมีปฏิกิริยาหลักในการสังเคราะห์ได้แก่ *N*-acyliminium ion cyclization เพื่อสังเคราะห์โครงหลักสามวง Sharpless Asymmetric Dihydroxylation Julia-Kocienski olefination asymmetric allylboration cross olefin metathesis เพื่อสังเคราะห์สายโซ่กรดไขมัน 28 คาร์บอน โมเลกุลที่สังเคราะห์ขึ้นเป็น advanced intermediate ที่ใช้ในการสังเคราะห์ schulzeine B และ C ดังที่มีรายงานไว้ จึงทำให้การสังเคราะห์ที่ได้เป็นการสังเคราะห์แบบ formal synthesis สำหรับการสังเคราะห์ schulzeine A นั้นหลังจากที่คณะผู้วิจัยได้ทำการสังเคราะห์ triol intermediate ที่มีโครงสร้างดังแสดงแล้ว ได้มีรายงานการสังเคราะห์ schulzeine A โดย Wardop ที่รายงานว่าโครงสร้างของโมเลกุลนี้ที่รายงานไว้เบื้องต้นโดย Fusetani นั้นไม่ถูกต้อง ที่ตำแหน่ง C-20 ของสายโซ่กรดไขมัน คณะผู้วิจัยยังได้ออกแบบโครงสร้างและทำการสังเคราะห์ non-natural analog ของ schulzeine ที่มีส่วนโครงสร้างหลัก heterocyclic core แบบต่างๆ ซึ่งสามารถสังเคราะห์ได้ด้วยปฏิกิริยา *N*-acyliminium ion cyclization เช่นเดียวกับโครงหลักสามวงของ schulzeine โดยมีโครงสร้างแบบต่างๆ ได้แก่ indoloquinolizidinone 3,4-dimethoxybenzoquinolizidinone และ quinolizidinone และสายโซ่กรดไขมันที่มีขนาดสั้นกว่า natural schulzeine ซึ่งจำนวนขึ้นในการสังเคราะห์น้อยลงทำให้สังเคราะห์ได้ง่ายกว่า และได้ทำการทดสอบเบื้องต้นของผลการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ อัลฟาไกลูโคซิเดส (α -glucosidase) ซึ่งพบว่าสารที่สังเคราะห์ได้มีความสามารถในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าว

คำสำคัญ: ซูลเซอิน การสังเคราะห์ อนุพันธ์ที่ไม่พบในธรรมชาติ เอนไซม์อัลฟาไกลูโคซิเดส

ABSTRACT

Project Code : DBG4880012

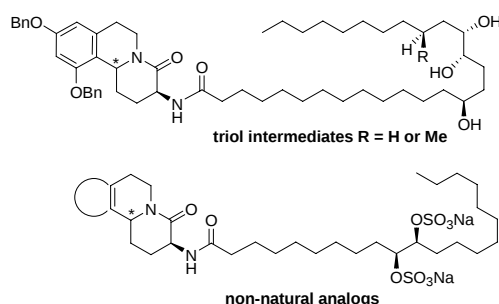
Project Title : Synthetic Studies of Schulzeines and Non-natural Analogs

Investigator : Punlop Kuntiyong, Ph.D.

Department of Chemistry, Faculty of Science, Silpakorn University

E-mail Address : punlop@su.ac.th

Project Period: August 2005 - August 2007



Advanced intermediates toward a total synthesis of schulzeines A, B, and C, a group of novel natural products isolated from Japanese marine sponge with potent activity against α -glucosidase, have been synthesized. The benzoquinolizidinone tricyclic core of these natural products was synthesized from 2-(3,5-dibenzyloxyphenyl)ethylamine with *N*-acyliminium ion cyclization as the key transformation whereas the syntheses of C28 fatty acid side chains featured Julia-Kocienski olefination, Sharpless asymmetric dihydroxylation, asymmetric allylboration, and olefin cross metathesis as key reactions. The absolute configuration of C20 stereogenic center of the fatty acid side chain of schulzeine A needs to be reversed according to reported total synthesis by Wardrop. We also synthesized non-natural analogs of schulzeines containing heterocyclic cores synthesized from commercially available tryptamine, homoveratrylamine, and 3-butenylamine and a shortened fatty acid side chain of 21 carbons. The heterocyclic core for the non-natural analogs are indoloquinolizidinone, 3,4-dimethoxybenzoquinolizidinone, and quinolizidinone, which were synthesized using *N*-acyliminium ion cyclization of the corresponding hydroxylactam. The synthetic compounds were subjected to preliminary testing of inhibitory activity against α -glucosidase. All compounds showed some activity against the action of the enzyme in hydrolysis of *p*-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside.

KEYWORDS: Schulzeines, Formal Synthesis, Non-natural Analogs, α -Glucosidase