

53302204 : MAJOR : ORGANIC CHEMISTRY

KEY WORD : ANALOGUES OF SCHULZEINES/*N*-ACYLIMINIUM ION
CYCLICIZATION

PORAMATE SONGTHAMMAWAT : TOTAL SYNTHESIS OF SCHULZEINE
ANALOGUES AND BIOLOGICAL ACTIVITIES AND TOTAL SYNTHESIS OF
AGGRECERIDE B. THESIS ADVISOR : PUNLOP KUNTIYONG, Ph.D. 161 pp.

The Schulzeines, a new class of marine alkaloid isolated from Japanese sponge, *Penares schulzei*, inhibit the enzyme alpha-glucosidase with IC₅₀ value of 48-150 nM. The structure of schulzeine consist of two major subunits; the benzoquinolizidinone core and C₂₈ fatty acis side chain with three stereocenters bearing polar sulfate groups. In this thesis, we describe the syntheses of a small library of designed molecules based on the structure of schulzeines. The key reaction in the syntheses of the three heterocyclic core was cyclization of *N*-acyliminium ion with three different π -nucleophiles which were benzene ring, indole and terminal alkene. For the fatty acid side chain of the analogues, a C₂₁ fatty acid was synthesized which still remains the polar functionality in the form of 1,2-diol. The non-natural analogues of schulzeines were used for Structure-Activity Relationship (SAR) studies for better understanding of the mode of reactivity of schulzeines accompanied by screening for new active compounds

Aggreceiveride B, a monoacylglyceride isolated from *Streptomyces* strain OM-3209, inhibits platelet aggregation as well as the activity of *Ralstonia solanacearum* which causes bacterial wilt in tomatoes. The structure of aggreceiveride B consists of Aseanostatin P1 (C₁₅-fatty acid) bonded to a glycerol molecule with one stereocenter and there have been no report on synthesis of the two enantiomeric forms. In this thesis, we describe the syntheses of (+)-aggreceiveride B and (-)-aggreceiveride B. The key reactions in the synthesis of aseanostatin P1 was malonate alkylation, oxidative cleavage of double bond and Julia-Kocienski olefination. For the synthesis of chiral glycerol, a acylative enzymatic kinetic resolution, acylative enzymatic desymmetrization were used for separating enantiomerically pure form

Department of Chemistry

Student's signature

Thesis Advisor's signature

Graduate School, Silpakorn University

Academic Year 2012

53302204 : สาขาวิชาเคมีอินทรีย์

คำสำคัญ : สารอนุพันธ์ของซูลเซอิน/ปฏิกิริยาการปิดวงของ *N*-acyliminium ion

ประเมธ ทรงธรรมวัฒน์ : การสังเคราะห์สารตามแบบโครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติซูลเซอิน และการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพและการสังเคราะห์ Aggreceide B. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : อ.ดร.พัลลภ กันธิยงค์. 161 หน้า.

ซูลเซอินซึ่งเป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่สกัดได้จากฟองน้ำทะเล *Penares schulzei* มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อัลฟาไกลูโคซิเดส โดยมีค่า IC_{50} อยู่ในช่วง 48-150 nM โครงสร้างของซูลเซอินประกอบด้วยหน่วยโครงสร้างหลักสองส่วนคือวง benzoquinolizidinone และสายโซ่กรดไขมัน 28 คาร์บอน ที่มีหมู่ซัลเฟตอยู่ด้วย ในวิทยานิพนธ์นี้จะบรรยายการสังเคราะห์ไลบรารีขนาดเล็กตามแบบโครงสร้างของซูลเซอิน 4 ชนิดโดยอาศัยปฏิกิริยาหลัก *N*-acyliminium ion กับ π -นิวคลีโอไฟล์สามชนิดคือ วงเบนซีน วงอินโดลและอัลคีน สำหรับสายโซ่กรดไขมันของสารประกอบ 4 ตัวนี้ เราได้สังเคราะห์สายโซ่กรดไขมันที่มีความซับซ้อนน้อยกว่าแต่ยังคงมีหมู่ฟังก์ชันที่มีขั้วในรูปของไดออล และการสังเคราะห์นี้ได้ถูกนำไปทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์อัลฟาไกลูโคซิเดสเพื่อความเข้าใจในกลไกการทำงานของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติซูลเซอินรวมทั้งค้นหาสารที่อาจมีฤทธิ์ที่ดีกว่าซูลเซอิน

Aggreceide B เป็นสารประกอบ monoacylglyceride ที่สกัดได้จาก *Actinomyces* ซึ่งมีฤทธิ์เป็น platelet aggregate inhibitor และยับยั้งแบคทีเรีย *Ralstonia solanacearum* ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคเหี่ยวเฉาในผักหลายชนิดโดยเฉพาะอย่างยิ่งผักตระกูลมะเขือ โครงสร้างของ aggreceide B ประกอบด้วย Aseanostatin P1 ซึ่งเป็นสารประกอบประเภทกรดไขมันที่สร้างพันธะกับ glycerol ที่มี stereocenter อยู่ 1 ตำแหน่ง ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีรายงานการวิจัยเกี่ยวกับการสังเคราะห์คู่ enantiomer ของ aggreceide B ในวิทยานิพนธ์นี้จะบรรยายการสังเคราะห์ (+)-aggreceide B และ (-)-aggreceide B ปฏิกิริยาที่สำคัญในการสังเคราะห์ Aseanostatin P1 คือ ปฏิกิริยา malonate alkylation oxidative cleavage double bond และปฏิกิริยา Julia-Kocienski olefination สำหรับการสังเคราะห์โมเลกุลของ chiral glycerol นั้น จะอาศัยปฏิกิริยา acylative enzymatic kinetic resolution acylative enzymatic desymmetrization และ classical resolution

ภาควิชาเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ลายมือชื่อนักศึกษา.....

ปีการศึกษา 2555

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to take this opportunity to thank all the people who have supported me during my education. I could not have obtained my work without their help.

First of all, I would like to thank Dr. Punlop Kuntiyong, my advisor, for his guidance, encouragement and support throughout my year in graduate school including revision this thesis.

I would like to thank Department of Chemistry, Faculty of Science, Silpakorn university for funding my education and I would like to express my appreciation to the all staff for their help as well.

To committee members, Assoc. Prof. Dr. Boongsong Kongkathip, Dr. Kanok-on Rayanil, I thank them for time and support.

Finally, I would like to thank my mom and dad, my sister and brother for their love and support

