องค์ประกอบทางเคมีที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพจากหมามุ้ยช้างและกล้อง

นางสาว จรินพร ผ่องเมฆินทร์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชเคมีและผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2549

BIOACTIVE CHEMICAL CONSTITUENTS FROM *CHISOCHETON PENDULIFLORUS* AND CF. *AGLAIA ERYTHROSPERMA*

Miss Jarinporn Phongmaykin

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy Program in Pharmaceutical Chemistry and Natural Products
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2006

Thesis Title	BIOACTIVE CHEMICAL CONSTITUENTS FROM *CHISOCHETON PENDULIFLORUS* AND CF. *AGLAIA ERYTHROSPERMA*
By	Miss Jarinporn Phongmaykin
Field of Study	Pharmaceutical Chemistry and Natural Products
Thesis Advisor	Associate Professor Ekarin Saifah, Ph.D.
Thesis Co-Advisor	Associate Professor Rutt Suttisri, Ph.D.

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Doctoral Degree

Pornpen Pramyothin .....Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Pornpen Pramyothin, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

Witchuda Thanakijcharoenpath .....Chairman
(Witchuda Thanakijcharoenpath, Ph.D.)

Ekarin Saifah .....Thesis Advisor
(Associate Professor Ekarin Saifah, Ph.D.)

Rutt Suttisri .....Thesis Co-Advisor
(Associate Professor Rutt Suttisri, Ph.D.)

Weena .....Member
(Associate Professor Weena Jiratchariyakul, Dr. rer. nat.)

Nijsiri Ruangrungsi .....Member
(Associate Professor Nijsiri Ruangrungsi, Ph.D.)

Uthai Sotanaphun .....Member
(Associate Professor Uthai Sotanaphun, Ph.D.)

จรินพร ผ่องเมฆินทร์: องค์ประกอบทางเคมีที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพจากหมามุ้ยช้างและกล้อง (BIOACTIVE CHEMICAL CONSTITUENTS FROM *CHISOCHETON PENDULIFLORUS* AND CF. *AGLAIA ERYTHROSPERMA*)

อ. ที่ปรึกษา: รศ. ดร. เอกรินทร์ สายฟ้า, อ. ที่ปรึกษาร่วม: รศ. ดร. รุทธ์ สุทธิศรี 335 หน้า.

การศึกษาองค์ประกอบทางเคมีจากใบ เนื้อไม้และเปลือกต้นของหมามุ้ยช้าง (วงศ์ Meliaceae) สามารถแยกสารในกลุ่ม aromadendrane sesquiterpene จำนวน 3 ชนิด คือ 14-hydroxyviridiflorol, (-)-10β,13,14-trihydroxy-*allo*-aromadendrane และ 14-hydroxyepiviridiflorol ซึ่งเป็นสารชนิดใหม่ พร้อมกับ สารในกลุ่ม dammarane triterpene จำนวน 5 ชนิด คือ dammaradienone, cabraleadiol, eichlerialactone, cabralealactone และ cabraleahydroxylactone พบสารในกลุ่ม hexanortriterpene 1 ชนิด คือ hollongdione สารในกลุ่ม coumarin 2 ชนิด คือ scoparone และ scopoletin สารในกลุ่ม chromone 1 ชนิด คือ 5-hydroxy-7-methoxy-2-pentylchromone นอกจากนี้ยังพบสาร vanillic acid, ethyl orsellinate และ β-sitosterol glucoside สำหรับการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีจากใบ เนื้อผล และเมล็ดของต้นกล้องซึ่งเป็นพืชอีกชนิดหนึ่งในวงศ์ Meliaceae สามารถแยกสารในกลุ่ม dammarane triterpene จำนวน 2 ชนิด คือ ethyl eichlerianoate และ aglinin A สารในกลุ่ม coumarin 2 ชนิด คือ scoparone และ scopoletin พบสารในกลุ่ม aglalactone 1 ชนิด คือ 5,6-desmethylenedioxy-5-methoxy-aglalactone นอกจากนี้ยังพบสารในกลุ่ม flavagline 1 ชนิด คือ 4′-demethoxy-3′,4′-methylenedioxy-methyl rocaglate การพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสารทั้งหมดที่สกัดแยกได้โดยอาศัยการวิเคราะห์เชิงสเปคตรัมของ UV, IR, MS และ NMR ร่วมกับการเปรียบเทียบข้อมูลของสารที่เคยมีการรายงานมาแล้ว พบว่าสาร cabraleadiol, cabraleahydroxylactone, cabralealactone, eichlerialactone, 14-hydroxyviridiflorol, (-)-10β,13,14-trihydroxy-*allo*-aromadendrane, สารผสมระหว่าง 14-hydroxyviridiflorol และ 14-hydroxyepiviridiflorol ในอัตราส่วน 2:3, 5,6-desmethylenedioxy-5-methoxy-aglalactone, 4′-demethoxy-3′,4′-methylenedioxy-methyl rocaglate และ ethyl eichlerianoate แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อวัณโรค cabraleadiol, cabraleahydroxylactone, cabralealactone, eichlerialactone, 5,6-desmethylenedioxy-5-methoxy-aglalactone, 4′-demethoxy-3′,4′-methylenedioxy-methyl rocaglate, ethyl eichlerianoate และ aglinin A แสดงฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง ขณะที่สาร cabraleahydroxylactone, 5,6-desmethylenedioxy-5-methoxy-aglalactone, 4′-demethoxy-3′,4′-methylenedioxy-methyl rocaglate และ aglinin A แสดงฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสเริม และยังพบว่า 4′-demethoxy-3′,4′-methylenedioxy-methyl rocaglate สามารถแสดงฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรียได้

สาขาวิชา: เภสัชเคมีและผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ
ปีการศึกษา 2549

ลายมือชื่อนิสิต.....จรินพร ผ่องเมฆินทร์.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....รุทธ์ สุทธิศรี.....

4476979533:MAJOR PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND NATURAL PRODUCTS
KEY WORDS:*CHISOCHETON PENDULIFLORUS*/CF. *AGLAIA ERYTHROSPERMA*/ AROMADENDRANE-TYPE SESQUITERPENES/ DAMMARANE TRITERPENES/ HEXANORTRITERPENES/ AGLALACTONES/ FLAVAGLINES

JARINPORN PHONGMAYKIN: BIOACTIVE CHEMICAL CONSTITUENTS FROM *CHISOCHETON PENDULIFLORUS* AND CF. *AGLAIA ERYTHROSPERMA* THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. EKARIN SAIFAH, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR: ASSOC. PROF. RUTT SUTTISRI, Ph.D., 335 pp.

Chemical investigation of the leaves, wood and stem bark of *Chisocheton penduliflorus* Planch. ex Hiern (family Meliaceae) led to the isolation of three aromadendrane sesquiterpenes, namely 14-hydroxyviridiflorol, (-)-10β,13,14-trihydroxy-*allo*-aromadendrane and a new derivative, five dammarane triterpenes: dammaradienone, cabraleadiol, eichlerialactone, cabralealactone and cabraleahydroxylactone, a hexanortriterpene, hollongdione, two coumarins, scoparone and scopoletin, a chromone, 5-hydroxy-7-methoxy-2-pentylchromone, along with vanillic acid, ethyl orsellinate and β-sitosterol glucoside. Investigation of the leaves, fruits and seeds of another meliaceous plant, cf. *Aglaia erythrosperma* C.M. Pannell yielded two dammarane triterpenes, ethyl eichlerianoate and aglinin A, and two coumarins, scoparone and scopoletin. Futhermore, an aglalactone, 5,6-desmethylenedioxy-5-methoxy-aglalactone, and a flavagline, 4′-demethoxy-3′,4′-methylenedioxy-methyl rocaglate, were also isolated. The structure determination of these compounds was accomplished by spectroscopic methods, including UV, IR, MS and NMR, and comparison with previously reported data. Cabraleadiol, cabraleahydroxylactone, cabralealactone, eichlerialactone, 14-hydroxyviridiflorol, (-)-10β,13,14-trihydroxy-*allo*-aromadendrane, a 3:2 mixture of 14-hydroxyviridiflorol and 14-hydroxyepiviridiflorol, 5,6-desmethylenedioxy-5-methoxy-aglalactone, 4′-demethoxy-3′,4′-methylenedioxy-methyl rocaglate and ethyl eichlerianoate exhibited antituberculosis activity. Cabraleadiol, cabraleahydroxylactone, cabralealactone, eichlerialactone, 5,6-desmethylenedioxy-5-methoxy-aglalactone, 4′-demethoxy-3′,4′-methylenedioxy-methyl rocaglate, ethyl eichlerianoate and aglinin A displayed cytotoxic activity, whereas cabraleahydroxylactone, 5,6-desmethylenedioxy-5-methoxy-aglalactone, 4′-demethoxy-3′,4′-methylenedioxy-methyl rocaglate and aglinin A also showed anti HSV-1 activity. Furthermore, 4′-demethoxy-3′,4′-methylenedioxy-methyl rocaglate exhibited antimalarial activity.

Field of study Pharmaceutical Chemistry and Natural Products
Academic year 2006

Student's signature...Jarinporn Phongmaykin
Advisor's signature.....
Co-advisor's signature....Rutt Suttisri

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my deepest gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Dr. Ekarin Saifah of the Department of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University. I greatly appreciate his valuable advice, kindness, patience, and constant encouragement throughout my research study.

I am very thankful to my thesis co-advisor, Associate Professor Dr. Rutt Suttisri of the Department of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for his help and valuable suggestions in several matters, especially on the interpretation of NMR spectra.

My appreciations are extended to Professor Dr. Tsutomu Ishikawa of the Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, for his kindness, hospitality and guidance during my research at Chiba University, Chiba, Japan and to Dr. Takuya Kumamoto for his advice and useful assistance on the operation of NMR apparatus.

I would like to thank all members of my thesis committee for their constructive suggestions and critical review of this thesis.

I am particularly indebted to the Thailand Research Fund (TRF) for financial support (grant no. PHD/0161/2544) through the 2001 Royal Golden Jubilee Ph.D. program.

I would also like to acknowledge a partial financial support by a grant from the Biodiversity Research and Training Program (BRT) and BIOTEC laboratories, NSTD, Thailand for the evaluation of antituberculosis, antimalarial, antiviral and anticancer activities of plant extracts and pure compounds.

On the personal side, I would like to thank previous/present graduate students and all staff members of the Department of Pharmaceutical Botany, Chulalongkorn University for their friendship, kind support and encouragement throughout the period of my study.

Finally, I would like to express my special and deepest appreciation to my family for their love, understanding and encouragement.

CONTENTS

CHAPTER **Page**

CHAPTER **Page**

CHAPTER **Page**

CHAPTER **Page**

CHAPTER **Page**

LIST OF TABLES

Table **Page**

Table **Page**

LIST OF FIGURES

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

LIST OF SCHEMES

Scheme **Page**

LIST OF ABBREVIATIONS AND SYMBOLS

$[\alpha]^{25}_{D}$	=	Specific rotation at 25° and sodium D line (589 nm)
br s	=	Broad singlet (for NMR spectra)
BSA	=	Bovine serum albumin
BuOH	=	Butanol
c	=	Concentration
°C	=	Degree Celsius
calcd	=	Calculated
$CDCl_3$	=	Deuterated chloroform
cf.	=	Compare or consult
CFU	=	Colony forming unit
$CHCl_3$	=	Chloroform
CH_2Cl_2	=	Dichloromethane
CD_3OD	=	Deuterated methanol
cm	=	Centimetre
cm^{-1}	=	Reciprocal centimeter (unit of wave number)
^{13}C NMR	=	Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance
2D NMR	=	Two dimensional Nuclear Magnetic Resonance
d	=	Doublet (for NMR spectra)
dd	=	Doublet of doublets (for NMR spectra)
ddd	=	Doublet of doublets of doublets (for NMR spectra)
DEPT	=	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMSO	=	Dimethyl sulfoxide
DMSO-d_6	=	Deuterated dimethyl sulfoxide
δ	=	Chemical shift
ED_{50}	=	Median effective dose
EIMS	=	Electron Impact Mass Spectrometry
ESIMS	=	Electrospray Ionization Mass Spectrometry
ESITOFMS	=	Electrospray Ionization Time of Flight Mass Spectrometry
EtOAc	=	Ethyl acetate
em.	=	emission
ex aff.	=	of affinity
ex.	=	excitation

LIST OF ABBREVIATIONS AND SYMBOLS (continued)

g	=	Gram
hr	=	Hour
^{1}H NMR	=	Proton Nuclear Magnetic Resonance
^{1}H-^{1}H COSY	=	Homonuclear (Proton-Proton) Correlation Spectroscopy
HMBC	=	^{1}H-detected Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMQC	=	^{1}H-detected Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
H_2O	=	Water
HREIMS	=	High Resolution Electron Impact Mass Spectrometry
HRESIMS	=	High Resolution Electrospray Ionization Mass Spectrometry
HSQC	=	Heteronuclear Single Quantum Correlation
Hz	=	Hertz
IC_{50}	=	Median Inhibitory Concentration
IR	=	Infrared Spectrum
J	=	Coupling constant
KBr	=	Potassium bromide
Kg	=	Kilogram
L	=	Liter
µg	=	Microgram
µCi	=	MicroCurie
µl	=	Microliter
µM	=	Micromolar
λ_{max}	=	Wavelength at maximal absorption
ε	=	Molar absorptivity
$[M]^+$	=	Molecular ion
m	=	Metre
m	=	Multiplet (for NMR spectra)
$[M+H]^+$	=	Protonated molecular ion
MeOH	=	Methanol
mg	=	Milligram
MHz	=	Megahertz
MIC	=	Minimum inhibitory concentration
min	=	Minute

LIST OF ABBREVIATIONS AND SYMBOLS (continued)

ml	=	Milliliter
mM	=	Millimolar
mm	=	Millimeter
mp	=	Meling point
MS	=	Mass Spectrometry
MW	=	Molecular weight
m/z	=	Mass to charge ratio
NaCl	=	Sodium chloride
nm	=	Nanometer
NMR	=	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	=	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
OD	=	Optical Density
PBS	=	Phosphate Buffer Saline
ppm	=	Part-per-million
q	=	Quartet (for NMR spectra)
s	=	Singlet (for NMR spectra)
ν_{max}	=	Wave number at maximal absorption
rpm	=	round per minute
spp.	=	Species
TFA	=	Trifluoroacetic acid
t	=	Triplet (for NMR spectrum)
tdd	=	Triplet of doublet of doublets (for NMR spectrum)
THF	=	Tetrahydrofuran
TLC	=	Thin Layer Chromatography
UV	=	Ultraviolet