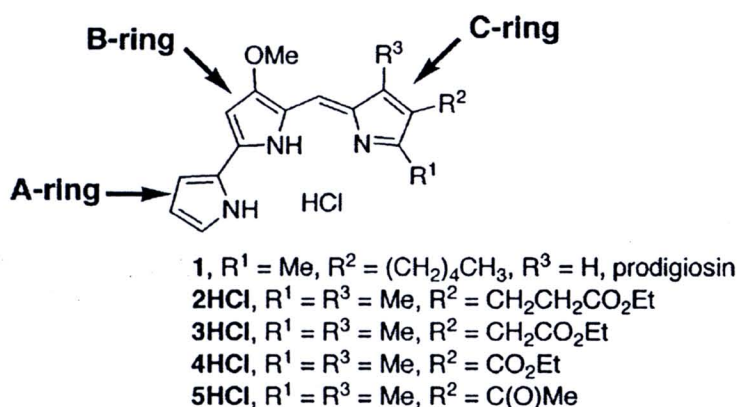


ในปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์ให้ความสนใจในการศึกษาสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่ได้จากทะเลเนื่องจากการค้นพบฤทธิ์ทางชีวภาพ มีรายงานถึงการพยายามนำสารเหล่านี้มาพัฒนาเป็นยาหลังจากการแยกได้จากธรรมชาติหรือจากการสังเคราะห์เลียนแบบ ซึ่งปัจจุบันมีสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลหลายตัวที่มีฤทธิ์ antitumor และอยู่ในการทดลองในระดับ phase II/III clinical trial

สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่ได้จากทะเลสามารถนำมาสกัดและแยกได้สารที่สามารถพัฒนาเป็นยาได้ ฟองน้ำและจุลชีพที่อาศัยอยู่กับฟองน้ำเป็นแหล่งสำคัญของสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพหลายชนิด พบว่ามีมากกว่า 10% ของสารสกัดที่ได้จากฟองน้ำแสดงฤทธิ์ cytotoxic activity สารเหล่านี้บางชนิดมีโครงสร้างทางเคมีที่ซับซ้อน

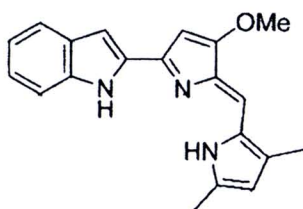
สาร prodigiosin ซึ่งเป็นสาร alkaloid เป็น pigment สีแดงที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ คือมีฤทธิ์ cytotoxic, antimalaria, antimicrobial และ anticancer มีรายงานของการสกัดสาร prodigiosin จากแบคทีเรียในกลุ่มสายพันธุ์ Serratia, Streptomyces และ Bacillus ที่อยู่ในฟองน้ำ และมีงานวิจัยหลายกลุ่มที่พยายามสังเคราะห์สาร prodigiosin รวมถึงอนุพันธ์เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ของโครงสร้างทางเคมีต่อฤทธิ์ทางชีวภาพ

สำหรับ Prodigiosins ที่กลุ่มผู้วิจัยสนใจสังเคราะห์โครงสร้างบางส่วนเพื่อตรวจสอบฤทธิ์ทางชีวภาพเป็น alkaloid ที่มีโครงสร้างที่ประกอบด้วยวง pyrrole จำนวนสามวงเป็น pyrrolylpyrromethene skeleton ซึ่งมีหมู่ methoxy เกาะอยู่บนวง B



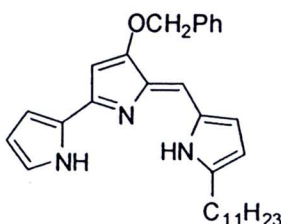
สาร 1: prodigiosin สาร 2: prodigiosenes

มีรายงานวิจัยการสังเคราะห์สารที่มีโครงสร้างบางส่วนหรือโครงสร้างคล้ายสารธรรมชาติ prodigiosin ที่พบว่าเมื่อนำสารสังเคราะห์มาทดสอบฤทธิ์แล้วมีฤทธิ์ต้านมะเร็ง เช่นสารสังเคราะห์ prodigiosene และ Obatoclax สำหรับสาร Obatoclax นั้น ปัจจุบันอยู่ระหว่างการตรวจสอบในระดับ Phase 1b และ 2 clinical trials เพื่อใช้เป็นยาด้านมะเร็งชนิดที่เป็นก้อนเนื้อ (solid tumors) และมะเร็งในระบบเลือด (hematologic malignancies).



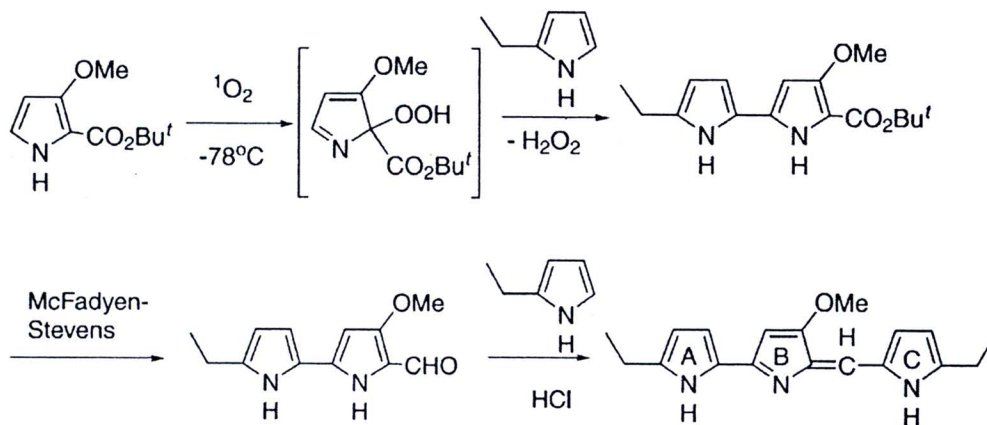
สาร Obatoclax

นอกจากฤทธิ์ต้านมะเร็งแล้ว สารสังเคราะห์เลียนแบบ prodigiosin ยังมีรายงานว่ามียุทธวิธี Immunosuppression คือ การกดหรือยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งยาที่มีฤทธิ์นี้จะใช้ในกรณีกับผู้ป่วยที่เปลี่ยนถ่ายอวัยวะใหม่ซึ่งต้องใช้ยานี้เพื่อไม่ให้ต่อต้านอวัยวะใหม่ที่ได้รับมา สารสังเคราะห์ที่มีฤทธิ์ดังกล่าว คือสาร 4-benzyloxy-5-[(5-undecyl-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl]-2,2C-bi-1H-pyrrole

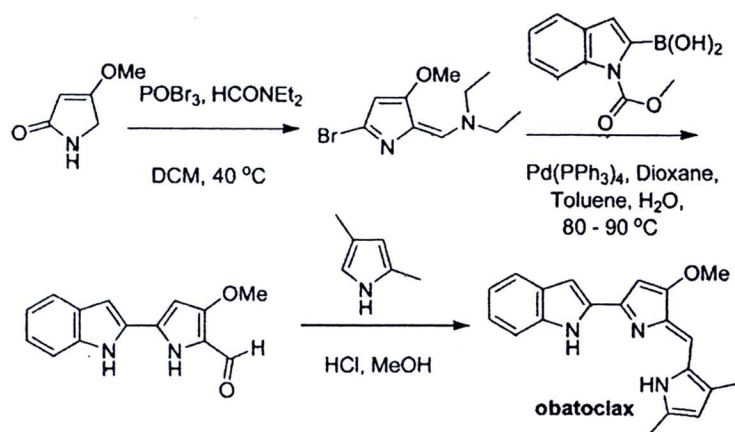


สาร 4-benzyloxy-5-[(5-undecyl-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl]-2,2C-bi-1H-pyrrole

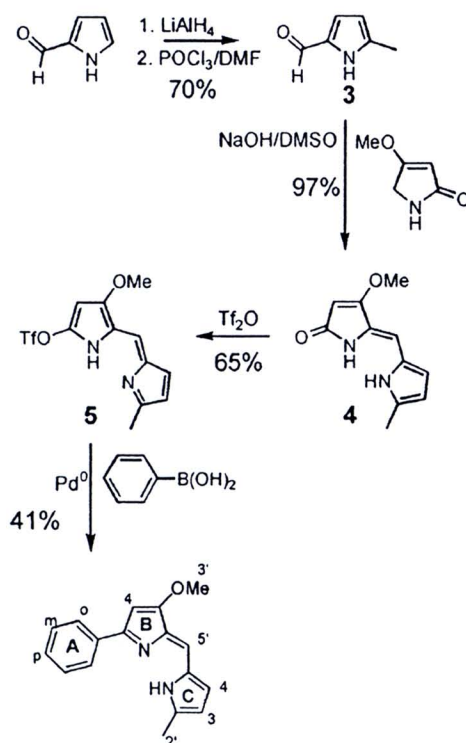
ได้นำนักวิทยาศาสตร์หลายกลุ่มตีพิมพ์รายงานการสังเคราะห์สารเลียนแบบ prodigiosin เช่นกลุ่ม Wasserman โดยใช้ปฏิกิริยา singlet oxygen ในการเตรียมสารตั้งต้นสำคัญสำหรับ prodigiosin ดังแผนภาพข้างล่าง



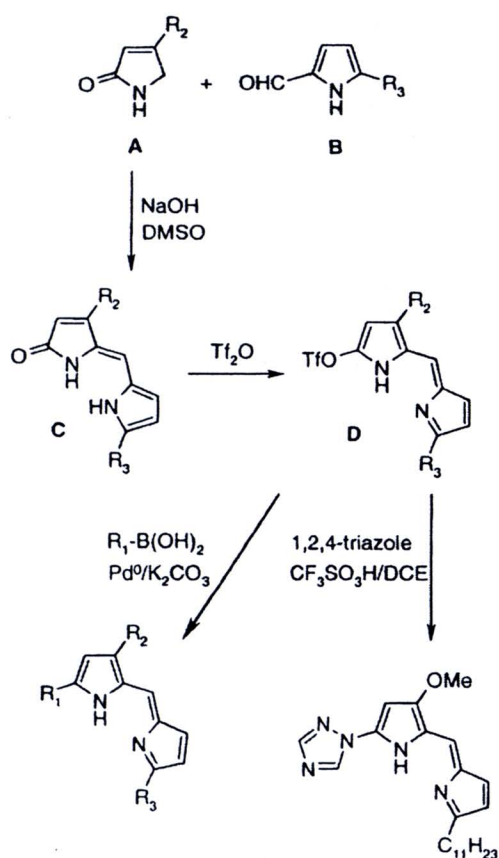
สาร obatoclax ที่มีโครงสร้างคล้าย prodigiosin สามารถสังเคราะห์ได้โดย สามารถสังเคราะห์ได้ใน 3 ขั้นตอน เริ่มต้นจากสารที่หาซื้อได้คือ 4-methoxy-3-pyrrolin-2-one. ปฏิกิริยาเกิดผ่าน haloformylation ตามด้วยปฏิกิริยา Suzuki cross-coupling กับ indole-2-boronic acid. ปฏิกิริยาสิ้นสุดโดยใช้กรดเร่งปฏิกิริยา condensation กับ 2,4-dimethyl-1H-pyrrole.



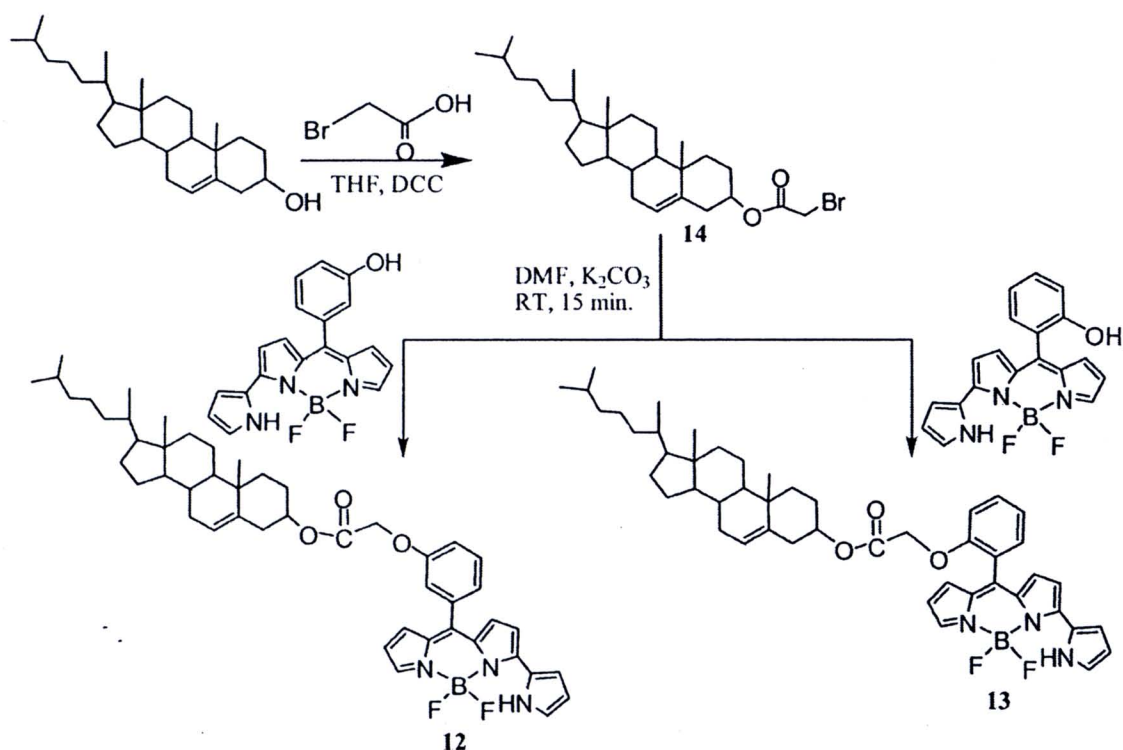
Tomlinson ได้รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ prodigiosin alkaloid ผ่านสี่ขั้นตอนและจบด้วยปฏิกิริยา Suzuki cross-coupling และตรวจสอบฤทธิ์ cytotoxicity ของสารที่ได้ใน HL-60 cancer cells. พบว่ามีฤทธิ์



Alessio และคณะได้รายงานการสังเคราะห์อนุพันธ์ใหม่ของ prodigiosin และตรวจสอบฤทธิ์ immuno suppressive activity การสังเคราะห์ทำโดยการต่อพันธะของ pyrrolidinone A และ formylpyrrole B โดยปฏิกิริยา aldol condensation และทำการต่อวงที่เหลือกับ dimer C ด้วยปฏิกิริยา Suzuki coupling หรือแทนที่ triflate D ด้วย 1,2,4-Triazole



M. Ravikanth และคณะ ได้ศึกษาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ prodigiosin ที่ต่อกับ cholesterol ดังแสดง สารสังเคราะห์ที่ได้มีความสามารถในการดูดกลืนแสง fluorescence ซึ่งช่วยในการตรวจสอบหามะเร็งได้



สาร prodigiosin ที่สกัดได้จากฟองน้ำหรือจุลชีพทะเลจำพวกแบคทีเรียที่อาศัยอยู่กับฟองน้ำจากทะเล ซึ่งสกัดได้ในปริมาณน้อย มีโครงสร้างทางเคมีที่ซับซ้อน แสดง cytotoxic activity ที่ดี การพัฒนาเป็นยา จำเป็นต้องใช้การสังเคราะห์เพื่อให้ได้ปริมาณมาก งานวิจัยนี้ต้องการสังเคราะห์โครงสร้างเพียงบางส่วนของ prodigiosin เพื่อให้ได้สารอนุพันธ์ใหม่ที่มีโครงสร้างทางเคมีที่ซับซ้อนน้อยกว่า และตรวจหาฤทธิ์ทางชีวภาพ ของโครงสร้างส่วนต่างๆ ถ้าโครงสร้างเพียงบางส่วนของสารสามารถให้ฤทธิ์ที่ดีเทียบเท่าหรือมากกว่ากับสาร จริงที่มีโครงสร้างซับซ้อน จะช่วยลดเวลาและค่าใช้จ่ายที่จะต้องสังเคราะห์โมเลกุลที่ซับซ้อนทั้งหมด