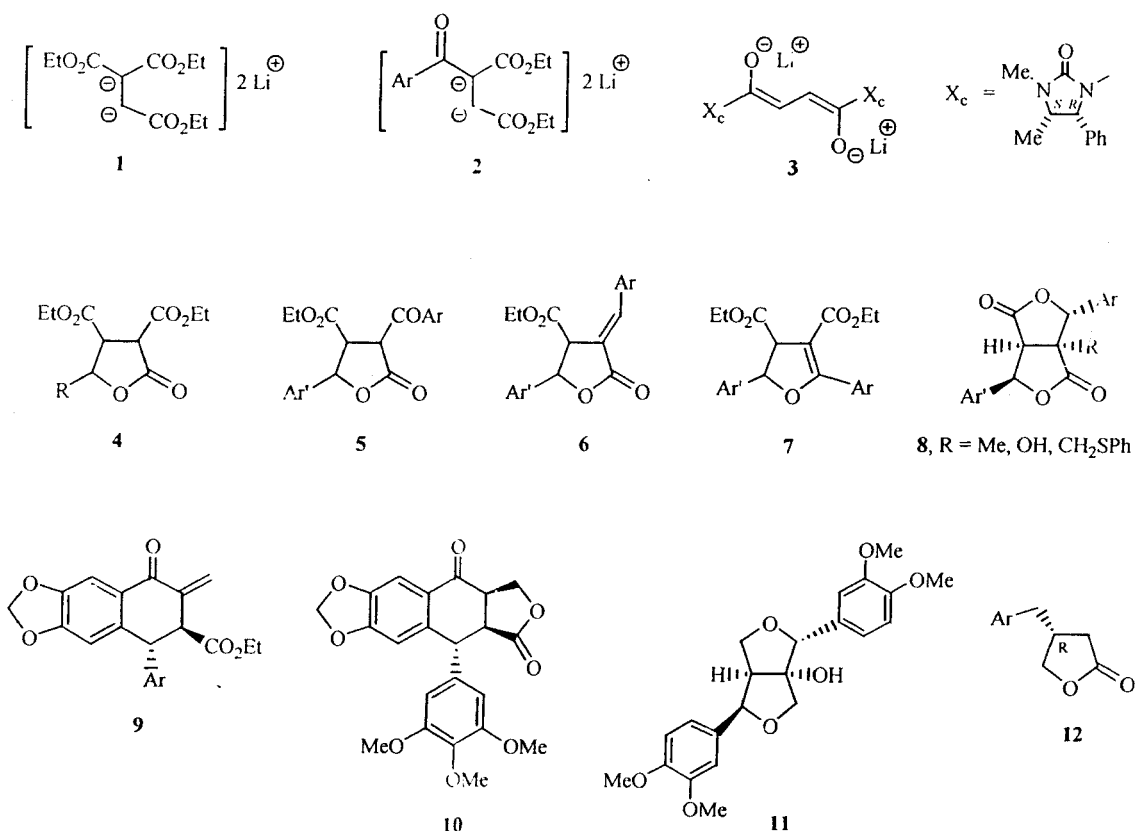


การสร้างพันธะ carbon-carbon โดยใช้ปฏิกิริยาของ vicinal dianion มีความสำคัญและเป็นที่น่าสนใจมาก เนื่องจากปฏิกิริยากับ electrophiles จะเป็นแบบ regioselective และ stereoselective

Vicinal dianion ของอนุพันธ์ของ succinic acid ก็เป็น vicinal dianion ที่มีผู้ศึกษาปฏิกิริยากันมาก และใช้ประโยชน์ในการเตรียมสารประเภทต่าง ๆ ที่สำคัญ คณะวิจัยของเราก็สนใจที่จะพัฒนาวิธีการสังเคราะห์โดยใช้อนุพันธ์ของ succinic acid เป็น "4-carbon building block" ในการสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มี γ -butyrolactone เป็น nucleus ตลอดจนสารจำพวก lignans จึงทำให้ศึกษาปฏิกิริยาของ vicinal dianion 1, 2 และ 3 ซึ่งสามารถเตรียมขึ้นมาได้ง่ายโดยให้ triethyl ethanetricarboxylate, diethyl α -arylsuccinates และ (4*S*, 5*R*)-3,4-(dimethyl-2-oxo-5-phenylimidazolidin-1-yl)butane-1,4-dione ทำปฏิกิริยากับ lithium diisopropylamide (2 equiv) ใน THF ที่ -78°C เป็นเวลา 1 ชม.

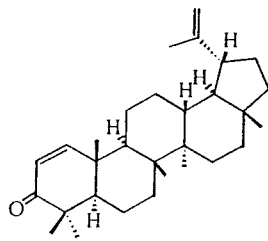
Vicinal dianions ของ 1 และ 2 ทำปฏิกิริยากับ carbonyl compounds แบบ regioselective ที่ β -carbon จะได้ γ -butyrolactones 4 และ 5 ตามลำดับ ภายใต้ conditions ที่เหมาะสม vicinal dianion 2 จะทำปฏิกิริยากับ aromatic aldehydes จะได้ dihydrofurans 7 สารประเภท 4 สามารถใช้เป็นสารเริ่มต้นในการเตรียม (\pm)-lichesterinic acid, (\pm)-phaseolinic acid, (\pm)-nephromopsinic acid และ (\pm)-dihydroprotolichesterinic acid ส่วนสารประเภท 5 สามารถใช้เป็นสารเริ่มต้นในการเตรียมสารประกอบ α -arylidene- γ -butyrolactones 6, 2,6-diaryl-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane-4,8-diones 7, thuriferic ethyl ester และ อนุพันธ์ 8 และ picropodophyllone 9 สาร bislactone ประเภท 7 สามารถใช้เป็นสารเริ่มต้นสำหรับการเตรียม gmelinol (10) ซึ่งมี anti-malarial activity

ส่วน vicinal dianion 3 ก็ทำปฏิกิริยากับ arylmethyl bromides แบบ high diastereoselective ได้ product ที่สามารถใช้เตรียม (*R*)- β -arylmethyl- γ -butyrolactones 11 ได้ ซึ่งสารชนิดนี้ใช้เป็นสารเริ่มต้นที่สำคัญในการเตรียม lignan natural products ต่าง ๆ

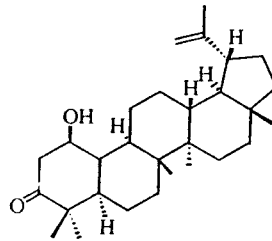


กลุ่มวิจัยของเราได้ทำการค้นหาสารประเภท cytotoxic lignans และ ประเภทอื่น ๆ จากพืชด้วย ด้วยจุดมุ่งหมายที่จะได้สารต้นแบบที่จะนำมาพัฒนาเป็นยารักษามะเร็ง ได้ทำการเก็บตัวอย่างพืชในสกุล *Phyllanthus* จากส่วนต่าง ๆ ของประเทศไทยมาได้ทั้งหมด 18 สปีชีส์ แต่ได้ตัดสินใจทำการศึกษาแบบลึกในพืชเพียง 2 สปีชีส์เท่านั้น ทั้งนี้เพราะว่า ส่วนสกัดเมทานอลของพืชทั้งสอง และส่วนสกัดจากการ partition นั้นแสดง cytotoxic activity ในเกณฑ์ดีมาก

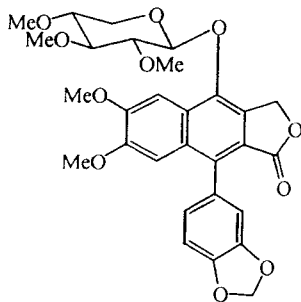
ได้ทำการแยกสารองค์ประกอบของ *Phyllanthus taxodiifolius* และวิเคราะห์หาโครงสร้างของสารที่แยกได้ ปรากฏว่าได้สาร triterpenes 1 และ 2, lignans glycosides 3-5 และ 9, และ amides 7 และ 8 และพบว่า 9 เป็น lignan glycoside ใหม่ ซึ่งยังไม่มีผู้รายงานมาก่อน ได้ทดสอบ cytotoxic activity ของสาร 1-6 แล้ว แต่ของสาร 7-9 ยังไม่ได้ผลการทดสอบ สาร 3 and 4 แสดง cytotoxic activity ใน cancer cell lines ของมนุษย์ และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม



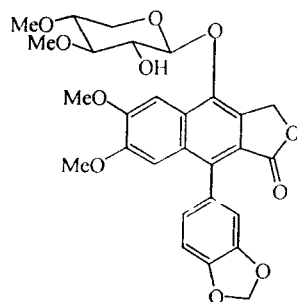
1



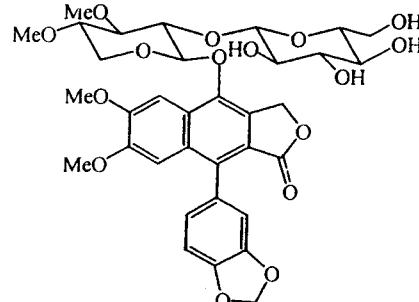
2



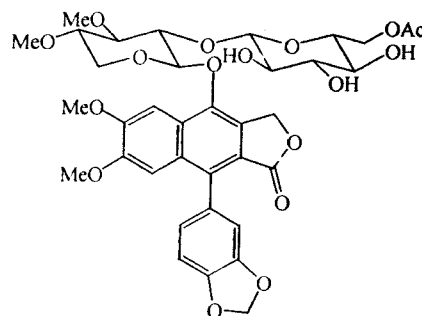
3



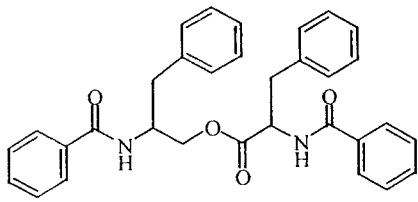
4



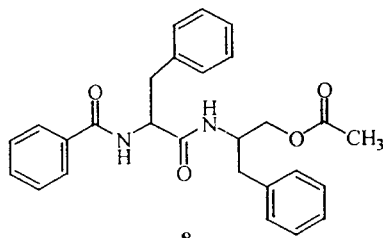
5



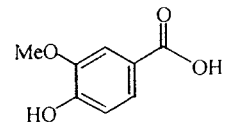
9 (New)



7

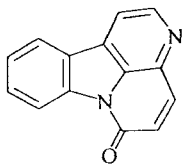


8

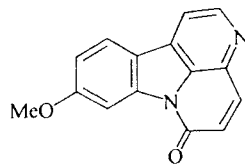


10

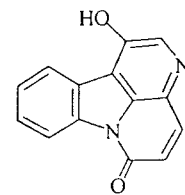
จากการศึกษาทางเคมีของ *Phyllanthus acutissimus* ทำให้สามารถแยกสารได้ทั้งหมด 7 ตัว ได้วิเคราะห์หาโครงสร้างของ known canthin-6 one alkaloids **11-14** และ coumarin **15** ได้แล้ว แต่โครงสร้างของ triterpenes **16 and 17** ซึ่งคาดว่าจะป็นสารใหม่ยังอยู่ในระหว่างดำเนินการ สำหรับการทดสอบ cytotoxicity ของสารที่แยกได้จาก *Phyllanthus acutissimus* ยังอยู่ระหว่างการรอผล



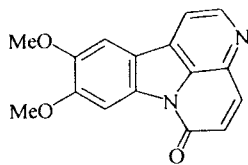
11



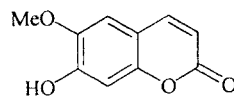
12



13

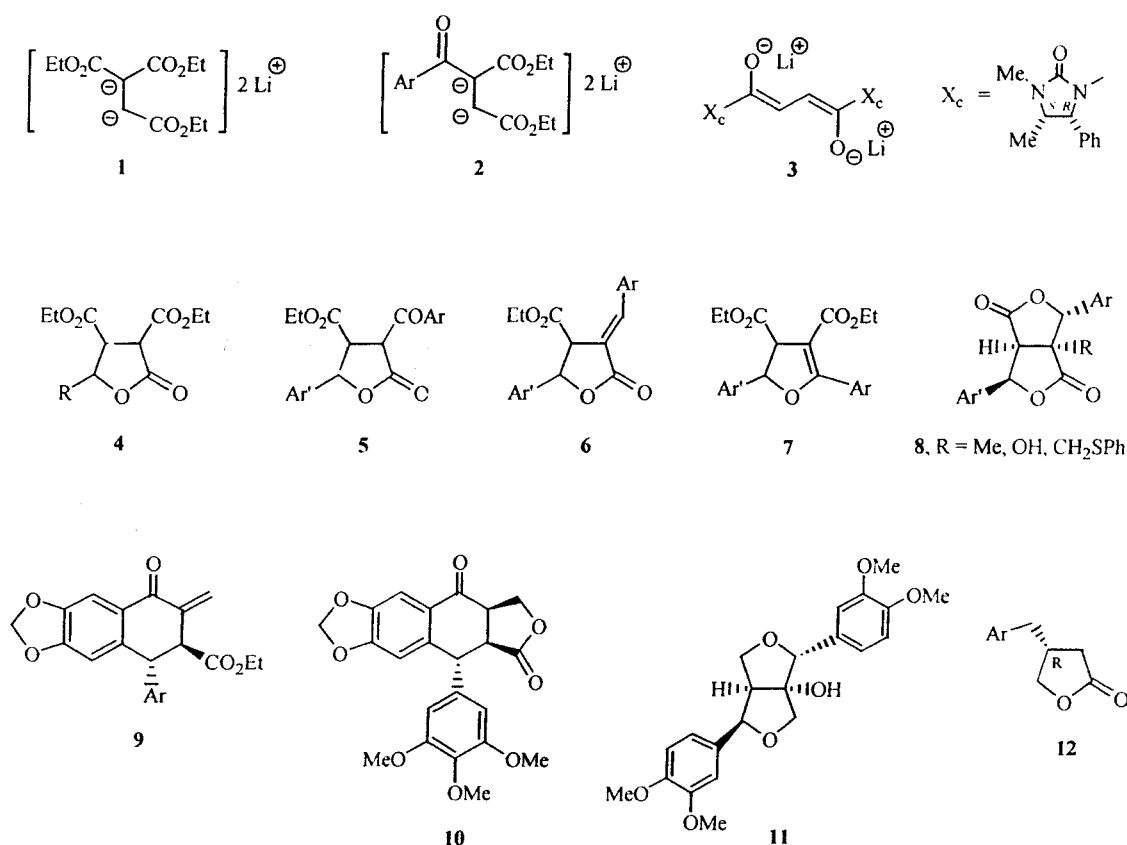


14



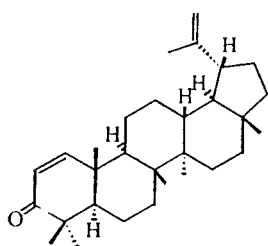
15

Carbon-carbon bond formations based on the reactions of dianions are of interest, because high regio- and stereoselectivities towards electrophiles have been achieved. Among these dianions, the vicinal dianions of succinic acid derivatives have been extensively demonstrated to be useful reagents for the preparation of various classes of compounds. In the course of our study on using succinic acid derivatives as versatile 4-carbon building blocks for synthesis of some natural products containing the γ -butyrolactone nucleus, including lignans; we investigated the reactions of the vicinal dianions **1**, **2** and **3**, which could be obtained by treatment of triethyl ethanetricarboxylate, diethyl α -aroylsuccinates and (4*S*,5*R*)-3,4-(dimethyl-2-oxo-5-phenyl-imidazolidin-1-yl)butane-1,4-dione with 2 equivalents of lithium diisopropylamide in tetrahydrofuran at -78°C for 1h. The vicinal dianions **1** and **2** reacted with carbonyl compounds regioselectively at β -carbon to furnish the corresponding β -hydroxy adducts which underwent lactonisation to provide γ -butyrolactones **4** and **5**, respectively, upon acidic work-up. These γ -butyrolactones were found to be versatile inter-mediate for preparation of various types of compounds. Thus, γ -butyrolactones of type **4** were converted into (\pm)-lichesterinic acid, (\pm)-phaseolinic acid, (\pm)-nephromopsinic acid and (\pm)-dihydroprotolichesterinic acid. Furthermore, α -aroyl- γ -butyrolactones **5** were used as starting materials for syntheses of α -arylidene- γ -butyrolactones **6**, 2,6-diaryl-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane-4,8-diones **7**, thuriferic acid ethyl ester and analogues **8**, and picrodophyllone (**9**). The bis-lactone of type **7** was used as an important precursor for the preparation of gmelinol (**10**), which exhibited anti-malarial activity. Highly diastereoselective alkylation of chiral vicinal dianion **3** was also investigated. The method provided a new general strategy to (*R*)- β -arylmethyl- γ -butyrolactones **11**, which are important precursors for syntheses of some lignan natural products.

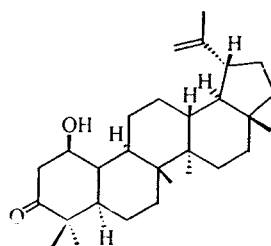


Our research group has also searched for cytotoxic lignans or other types from plants with the aim of obtaining lead compounds for the development to anti-cancer drugs. Eighteen species of *Phyllanthus* were collected from all parts of Thailand. Only two species, *Phyllanthus taxodiifolius* and *Phyllanthus acutissima* were chosen for detailed investigation as the potent cytotoxic activities were found in their crude MeOH extracts and the fractions from the partitions.

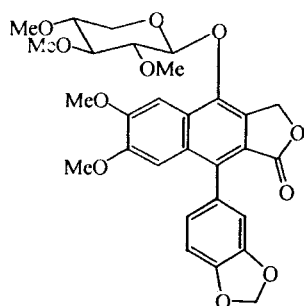
Ten compounds have been so far isolated from *Phyllanthus taxodiifolius*. The structures of triterpenes **1** and **2**, lignans glycosides **3**-**5** and **9**, and amides **7** and **8** have been characterized. Compound **9** is a new lignan glycoside. Cytotoxic activity evaluation of compound **1**-**6** have been carried out, but the evaluation of compounds **7**-**9** is in progress. Compounds **3** and **4** showed potent cytotoxic activity in several human and mammalian cancer cell lines.



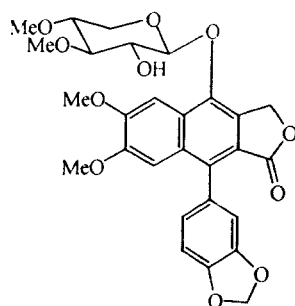
1



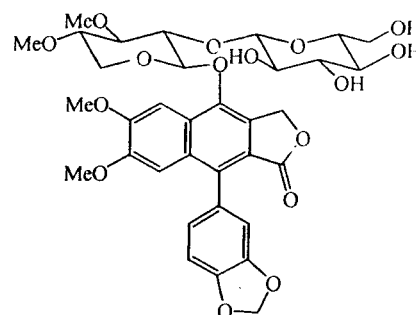
2



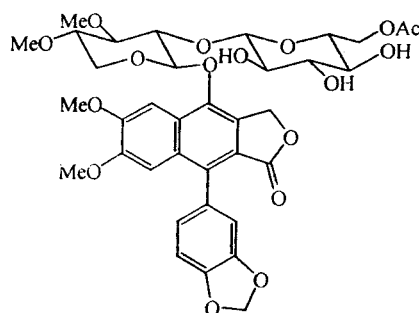
3



4

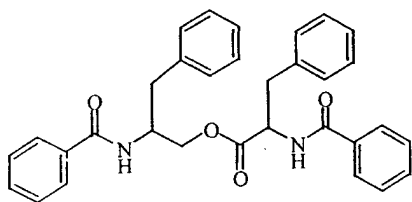


5

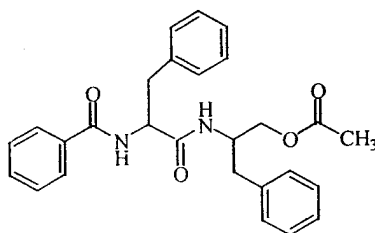


9 (New)

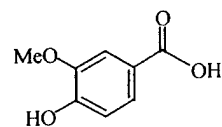
TE 159865



7

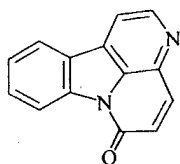


8

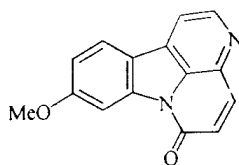


10

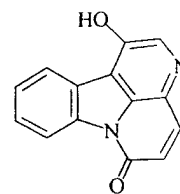
The investigation of *Phyllanthus acutissima* has resulted in the isolation of seven compounds. The structures of four known canthin-6 one alkaloids **11-14** and known coumarin **15** have been identified. The structure elucidation of two isolated new triterpenes **16** and **17** have not been fully characterized. Cytotoxicity evaluation of all isolated compounds against a panel of human and mammalian cancer cell lines is in progress.



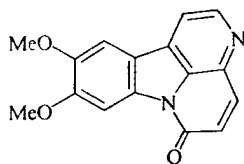
11



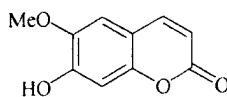
12



13



14



15