

**CHEMICAL CONSTITUENTS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES
OF THE WOOD-DECAY FUNGI
HYPOCREA SP. BCC 14122 AND *XYLARIA* SP. BCC 23304**



**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
(PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHYTOCHEMISTRY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2008**

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

องค์ประกอบทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพของเชื้อราบนซากไม้ *HYPOCREA* SP. BCC 14122 และ *XYLARIA* SP. BCC 23304 (CHEMICAL CONSTITUENTS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF THE WOOD-DECAY FUNGI *HYPOCREA* SP. BCC 14122 AND *XYLARIA* SP. BCC 23304)

พิชชาภา เบอร์แก้ว 4937072 PYPP/M

วท.ม. (เภสัชเคมีและพฤกษเคมี)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : นพมาศ สุนทรเจริญนนท์, Ph.D. (Pharmaceutical Chemistry and Natural Products), ภาสกร อธิชากร, Ph.D. (Organic Chemistry).

บทคัดย่อ

การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสกัดและแยกสารออกฤทธิ์ทางธรรมชาติ จากข้อมูลทาง NMR และการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพเบื้องต้นของสารสกัดหยาบจากเชื้อราบนซากไม้สายพันธุ์ *Hypocrea* sp. BCC 14122 และ *Xylaria* sp. BCC 23304 ทำให้แยกสารจากเชื้อราสายพันธุ์ *Hypocrea* sp. BCC 14122 จำนวน 6 สาร ประกอบด้วย สารที่เคยมีรายงานแล้ว คือ aurocitrin (1) ซึ่งมีฤทธิ์ต้านจุลชีพซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม gentisaldehyde และสารใหม่อีก 5 สาร ประกอบด้วย ไอโซเมอร์ของสาร 1 คือ *cis*-aurocitrin (80) สารกลุ่ม salicylaldehyde (81) อนุพันธ์ของสารกลุ่ม benzofuran คือ 82 และ 83 และสารกลุ่ม dihydroisocoumarin (84) สารที่เป็นพิษต่อเซลล์ซึ่งมีรายงานมาแล้ว 3 สาร คือ dechlorogriseofulvin (58) griseofulvin (59) และ cytochalasin D (85) แยกได้จากเชื้อราสายพันธุ์ *Xylaria* sp. BCC 23304 โครงสร้างทางเคมีของสารเหล่านี้พิสูจน์โดยการวิเคราะห์ข้อมูลทาง UV IR MS และ NMR สเปกโตรสโคปี ส่วน relative configuration ของ สาร 84 พิสูจน์โดยการวิเคราะห์ข้อมูลทาง NMR และเทียบค่า coupling constant กับสารที่มีโครงสร้างคล้ายกันที่เคยมีรายงานแล้ว จากการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพ พบว่า สาร 1 80 และ 81 มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง KB (IC₅₀ 1.2 5.9 และ 3.6 µg/mL ตามลำดับ) BC (IC₅₀ 0.7 µg/mL สำหรับสาร 1 และ 2.4 µg/mL สำหรับสาร 80) และ NCI-H187 (IC₅₀ 0.25 1.2 และ 1.4 µg/mL ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม สารทั้งสามนี้ก็มีพิษต่อเซลล์ปกติที่ IC₅₀ 4.4 9.9 และ 1.6 µg/mL ตามลำดับ สาร 1 กับ 80 มีฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรียที่ IC₅₀ 1.8 และ 2.0 µg/mL ตามลำดับ

129 หน้า.

CHEMICAL CONSTITUENTS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF THE WOOD-DECAY FUNGI *HYPOCREA* SP. BCC 14122 AND *XYLARIA* SP. BCC 23304

PITCHAPA BERKAEW 4937072 PYPP/M

M.Sc. (PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHYTOCHEMISTRY)

THESIS ADVISORS: NOPPAMAS SOONTHORNCHAREONNON, Ph.D. (PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND NATURAL PRODUCTS),
MASAHIKO ISAKA, Ph.D. (ORGANIC CHEMISTRY)

ABSTRACT

This study aims to isolate and identify bioactive compounds from fungi. Two wood-decay fungi, *Hypocrea* sp. BCC 14122 and *Xylaria* sp. BCC 23304, were selected based on NMR profile and biological activities in the primary bioassay screening of crude extracts. Chemical investigation of the fungus *Hypocrea* sp. BCC 14122 led to the isolation of six compounds, a known gentisaldehyde antibiotic, aurocitrin (**1**), together with five new compounds: its *cis*-olefinic isomer (**80**), a salicylaldehyde analogue (**81**), two benzofuran derivatives (**82**) and (**83**), and a dihydroisocoumarin derivative (**84**). Three known cytotoxic compounds, dechlorogriseofulvin (**58**), griseofulvin (**59**), and cytochalasin D (**85**), were isolated from the fungus *Xylaria* sp. BCC 23304. The structures of all isolated compounds were elucidated by UV, IR, MS, and NMR spectroscopic data. The relative configuration of **84** was elucidated by NMR spectral analysis and comparison of coupling constant to related known compounds. Compounds **1**, **80**, and **81** displayed strong activity against cancer cell-lines, KB (IC₅₀ values of 1.2, 5.9, and 3.6 µg/mL, respectively), BC (IC₅₀ 0.7 µg/mL for **1** and 2.4 µg/mL for **80**), and NCI-H187 (IC₅₀ values of 0.25, 1.2, and 1.4 µg/mL, respectively). However, all these compounds also showed cytotoxicity to noncancerous Vero cells with IC₅₀ values of 4.4, 9.9, and 1.6 µg/mL, respectively. Compounds **1** and **80** also showed antimalarial activity with respective IC₅₀ 1.8 and 2.0 µg/mL.

KEY WORDS: WOOD-DECAY FUNGI / *HYPOCREA* SP./ *XYLARIA* SP./ *CIS*-AUROCITRIN/ BENZOFURAN/ ISOCOUMARIN

129 pp.