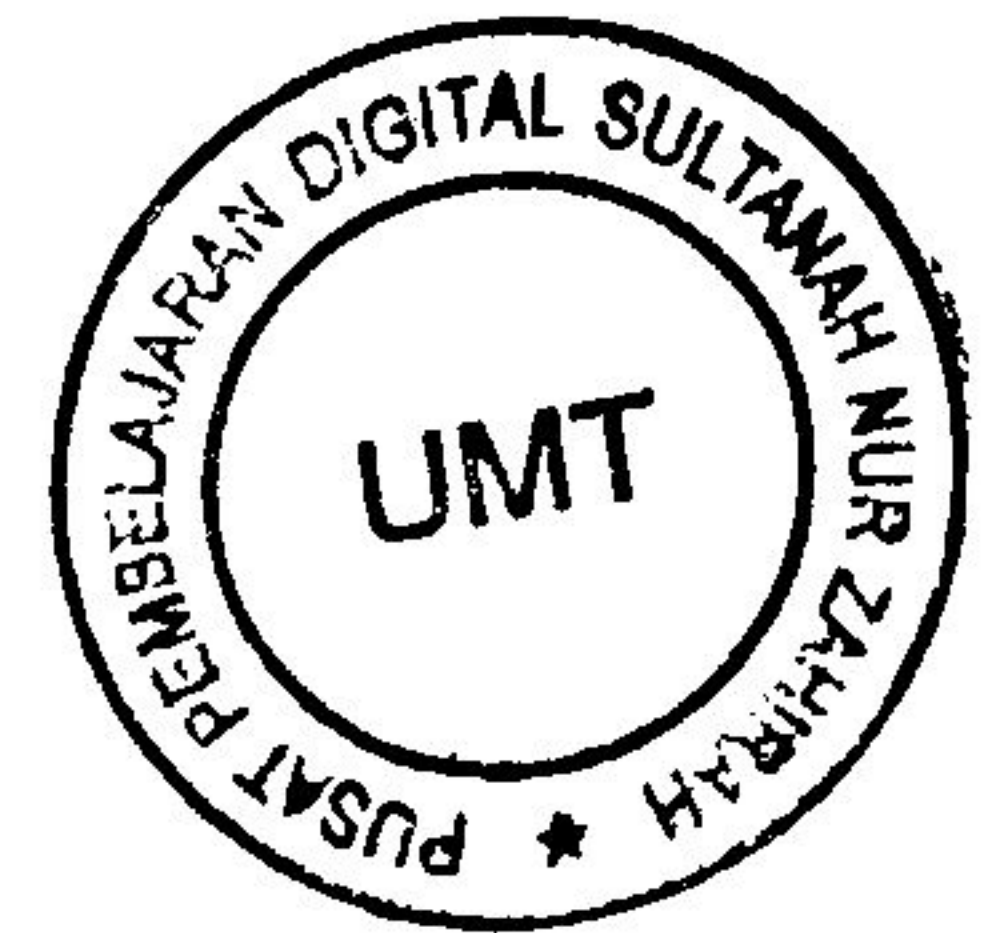


SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND  
ANTIBACTERIAL STUDY OF AAPTAMINE  
DERIVATIVES

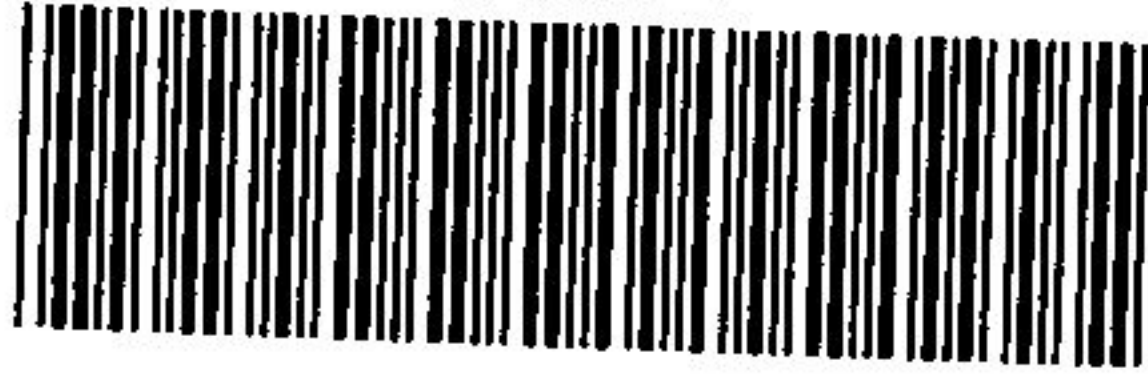
FATIN NUR AIN BINTI ABDUL RASHID

MASTER OF SCIENCE  
UNIVERSITI MALAYSIA TERENGGANU  
MALAYSIA

2014



tesis  
QA 325 .F3 2014



1100092098  
Synthesis, characterization and antibacterial study of aaptamine derivatives / Fatin Nur Ain Abdul Rashid.

PUSAT PEMBELAJARAN DIGITAL SULTANAH NUR ZAHIRAH  
UNIVERSITI MALAYSIA TERENGGANU (UMT)  
21030 KUALA TERENGGANU

1100092098


Lihat Sebelah

**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND  
ANTIBACTERIAL STUDY OF AAPTAMINE  
DERIVATIVES**

**FATIN NUR AIN BINTI ABDUL RASHID**

**Thesis Submitted in Fulfilment of the Requirement  
for the Degree of Master of Science in the School of  
Fundamental Science  
Universiti Malaysia Terengganu**

**March 2014**

Abstract of thesis presented to the Senate of Universiti Malaysia Terengganu in fulfilment of the requirement for the degree of Master of Science

**SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIBACTERIAL STUDY OF AAPTAMINE DERIVATIVES**

**FATIN NUR AIN BINTI ABDUL RASHID**

**March 2014**

**Main Supervisor : Dr Asnuzilawati binti Asari, Ph.D.**

**Co-Supervisor : Associate Prof Dr Habsah binti Mohamad, Ph.D.  
Dr Siti Mariam binti Mohd Nor, Ph.D.**

**School : Fundamental Science**

Aptamine is a bioactive marine alkaloid containing a unique 1*H*-benzo[de][1,6]naphthyridine skeleton. The remarkable biological activities displayed by aptamine and its congeners have prompted many researchers to explore this group of compound. In this study, aptamine was successfully isolated from marine sponge, *Aaptos aaptos* and was proposed as starting material for semi-synthetic modifications. Overall, twelve new aptamine derivatives together with six known aptamine derivatives were synthesized which consisted of 1,4-dialkyl, 4-alkyl and 9-*O*-butyryl-1,4-dialkyl aptamine derivatives. 1,4-dialkylaptamines and 4-alkylaptamines were obtained by alkylation of aptamine with various alkyl halide in the presence of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> as a base. Meanwhile, 9-*O*-butyryl-1,4-dialkylaptamines were obtained by selective *O*-demethylation of 1,4-dialkylaptamines at C-9 position followed by acylation with butyryl chloride.

Each derivative was characterized by typical spectroscopic techniques including FT-IR, UV-Vis, NMR and MS. The FT-IR spectra of 1,4-dialkylaptamines and 4-alkylaptamines showed the bands of interest such as  $\nu(\text{C-H})$ ,  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C-N})$  and  $\nu(\text{C-O})$  which can be observed at *ca.* 2900, 1700 and 1600, 1350 as well as 1300 and 1100 cm<sup>-1</sup>, respectively. For 9-*O*-butyryl-1,4-dialkylaptamines, an additional band can be observed at *ca.* 1700 cm<sup>-1</sup> corresponding to C=O stretch. <sup>1</sup>H NMR spectra data of all derivatives showed two sets of coupled proton and one isolated singlet which is confirming the structure of benzo[de][1,6]naphthyridine. Additional peaks for *N*-1 and *N*-4 alkyl groups were observed between  $\delta_{\text{H}}$  0.50-5.00 ppm and for butyryl group were between  $\delta_{\text{H}}$  0.50-3.00 ppm. Besides, <sup>13</sup>C NMR spectra of derivatives showed eleven signals for aromatic carbons. These signals were assigned to benzo[de][1,6]naphthyridine moiety. The signals for *N*-1 and *N*-4 alkyl groups were

appeared at  $\delta_C$  5.0-60.0 ppm. The carbonyl carbon signal for butyryl group was observed at downfield region.

Antibacterial activity of derivatives also had been investigated *via* disc diffusion method against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* and *Micrococcus sp.* bacterial strains. 1,4-dihexylaaptamine and 1,4-bis(4-methoxybenzyl)aaptamine exhibited most potent activity against *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* and *Micrococcus sp.* It was suggested that there was no relationship between number of carbon side chain at *N*-1 and *N*-4 positions with antibacterial activity.

PUSAT PEMBELAJARAN DIGITAL SULTANAH NUR ZAHIRAH

Abstrak tesis yang dikemukakan kepada Senat Universiti Malaysia Terengganu sebagai memenuhi keperluan untuk Ijazah Sarjana Sains

## SINTESIS, PENCIRIAN DAN KAJIAN ANTIBAKTERIA TERHADAP TERBITAN AAPTAMINE

FATIN NUR AIN BINTI ABDUL RASHID

Mac 2014

**Penyelia Utama** : Dr Asnuzilawati binti Asari, Ph.D.

**Penyelia Bersama** : Prof Madya Dr Habsah Mohamad, Ph.D.  
Dr Siti Mariam Mohd Nor, Ph.D.

**Pusat Pengajian** : Sains Asas

Aptamine ialah satu alkaloid marin yang aktif dan mempunyai satu rangka yang unik iaitu 1*H*-benzo[de][1,6]naphthyridine. Aktiviti-aktiviti biologi yang luar biasa yang telah ditunjukkan oleh aptamine dan sebatian yang berkait dengannya telah mendorong ramai penyelidik untuk mengkaji kumpulan sebatian ini. Dalam kajian ini, aptamine telah berjaya diasingkan daripada span marin, *Aptos aptos* dan telah dicadangkan sebagai bahan permulaan untuk pengubahsuaian semi-sintetik. Secara keseluruhannya, dua belas terbitan aptamine baru bersama enam terbitan aptamine yang sedia ada telah disintesis yang terdiri daripada 1,4-dialkil, 4-alkil dan 9-*O*-butiril-1,4-dialkil terbitan aptamine. 1,4-dialkilaaptamine dan 4-alkilaaptamine telah diperolehi dengan pengalkilan aptamine dengan pelbagai alkil halida dengan kehadiran kalium karbonat sebagai bes. Sementara itu, 9-*O*-butiril-1,4-dialkilaaptamine telah diperolehi dengan penyahmetilan terpilih 1,4-dialkilaaptamines pada kedudukan C-9 diikuti dengan pengacilan dengan butiril klorida.

Setiap terbitan dicirikan oleh teknik spektroskopi yang biasa iaitu FT-IR, UV-Vis, NMR dan MS. Spektra FT-IR 1,4-dialkilaaptamine dan 4-alkilaaptamine menunjukkan regangan-regangan yang penting seperti  $\nu(\text{C-H})$ ,  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C-N})$  dan  $\nu(\text{C-O})$  yang masing-masing dapat dilihat pada nilai 2900, 1700 dan 1600, 1350 serta 1300 dan 1100  $\text{cm}^{-1}$ . Untuk 9-*O*-butiril-1,4-dialkilaaptamine, regangan tambahan boleh diperhatikan pada nilai 1700  $\text{cm}^{-1}$  iaitu sepadan dengan regangan C=O. Data spektra  $^1\text{H}$  NMR bagi semua terbitan telah menunjukkan dua set pasangan proton dan satu tunggal terasing yang memastikan bentuk benzo[de][1,6]naphthyridine. Isyarat tambahan untuk kumpulan alkil pada *N*-1 dan *N*-4 dapat diperhatikan antara  $\delta_{\text{H}}$  0.50-5.00 ppm dan bagi kumpulan butiril pula adalah antara  $\delta_{\text{H}}$  0.50-3.00 ppm. Selain itu, spektra  $^{13}\text{C}$  NMR bagi semua terbitan telah menunjukkan sebelas isyarat untuk karbon aromatik. Isyarat-isyarat

ini telah menunjukkan bahagian benzo[de][1,6]naphthyridine. Isyarat untuk kumpulan alkil pada *N*-1 dan *N*-4 telah muncul di antara  $\delta_C$  5.0-60.0 ppm. Isyarat karbon karbonil untuk kumpulan butiril pula dapat diperhatikan pada medan rendah.

Aktiviti anti-bakteria terbitan juga telah disiasat melalui kaedah cakera resapan terhadap bakteria-bakteria seperti *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* dan *Micrococcus sp.* 1,4-dihexilaaptamine dan 1,4-bis(4-methoxybenzil)aaptamine telah mempamerkan aktiviti yang paling kuat terhadap *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* dan *Micrococcus sp.* Ini telah mencadangkan bahawa tidak ada hubungan antara beberapa rantaian sampingan karbon pada kedudukan *N*-1 dan *N*-4 dengan aktiviti anti-bakteria.

PUSAT PEMBELAJARAN DIGITAL SULTANAH NUR ZAHIRAH