



1996

SYNTHETIC STUDIES OF INDOLO[2,1-a]ISOQUINOLINE DERIVATIVES AND APORPHINE DIMER ALKALOID

Sunthorn Predapitakkun

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE (ORGANIC CHEMISTRY)

อภินันท์นพการ

จาก

ภาควิชาเคมี มหาวิทยาลัยมหิดล

IN
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
1996

Copyright by Mahidol University

TH

5/58/96
1996

36528

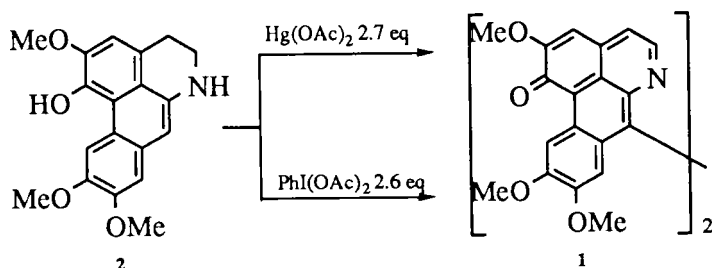
ชื่อวิทยานิพนธ์	การศึกษาวิธีการสังเคราะห์อินโดโล[2,1-a]ไอโซควิโนลีนและเอพอร์พีนโดเมอร์-อัลคาลอยด์
ผู้วิจัย	สุนทร ปรีดาพิทักษ์กุล
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (อินทรีย์เคมี)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์	สมศักดิ์ รุจิรวัฒน์ Ph.D. สุนันทา วิบูลย์จันทร์ Ph.D. อมรศรี เจิมประไพ Ph.D.
วันที่สำเร็จการศึกษา	1 กรกฎาคม พ.ศ. 2539

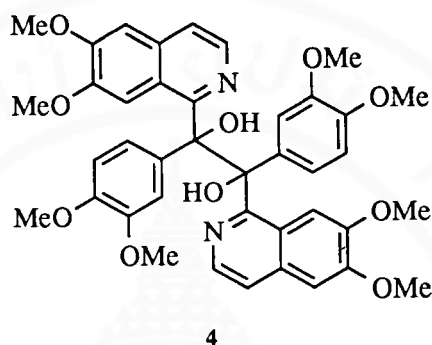
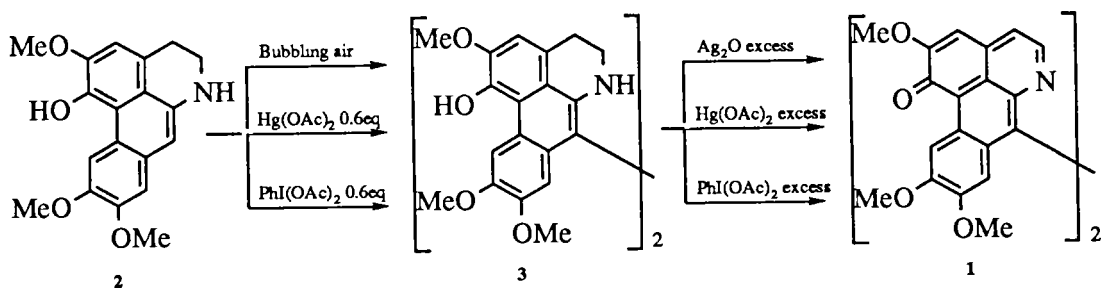
บทคัดย่อ

บทที่ 1

งานวิจัยได้ศึกษาวิธีการสังเคราะห์โบโพวินน 1 ซึ่งเป็น 7,7'-บิสเอพอร์พีนอัลคาลอยด์ชนิดหนึ่ง สารประกอบ 1 มีผู้สังเคราะห์ขึ้นจากปฏิกิริยาของไวโซนินกับเอ็น-คลอโรซัคซินาไมด์ ตามด้วยการให้ความร้อนในโซเดียมเอทอกไซด์ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนให้เปอร์เซนต์ผลิตภัณฑ์ที่ต่ำมาก จากการทดลองพบว่ามีสารออกซิไดส์หลายชนิดสามารถนำมาออกซิไดส์สารดีไฮโดรเอพอร์พีน 2 ให้เป็นสารประกอบ 1 ได้ สารตัวแรกคือ เมอร์คิวรี(II)อะซิเตท ($\text{Hg}(\text{OAc})_2$) สามารถออกซิไดส์สารประกอบ 2 ให้เป็น โบโพวิน 3 (60%) และถ้าใช้ปริมาณมากเกินไปจะได้สารประกอบ 1 (68%) แทน ตัวที่ 2 คือไดอะเซตทอกซิไอโอดobenซีน ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$) สามารถออกซิไดส์สารประกอบ 2 ให้เป็นสารประกอบ 3 (53%) และสารประกอบ 1 (75%) เช่นเดียวกัน และตัวที่ 3 คือ ออกซิเจนในอากาศที่ได้จากเครื่องบีมอากาศสามารถออกซิไดส์สารประกอบ 2 ให้เป็นสารประกอบ 3 (51%) เท่านั้น นอกจากนี้เรายังพบอีกว่า $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (100%), $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (73%) และ ซิลเวอร์(I)ออกไซด์ (Ag_2O) (90%) สามารถออกซิไดส์สารประกอบ 3 ให้เป็นสารประกอบ 1

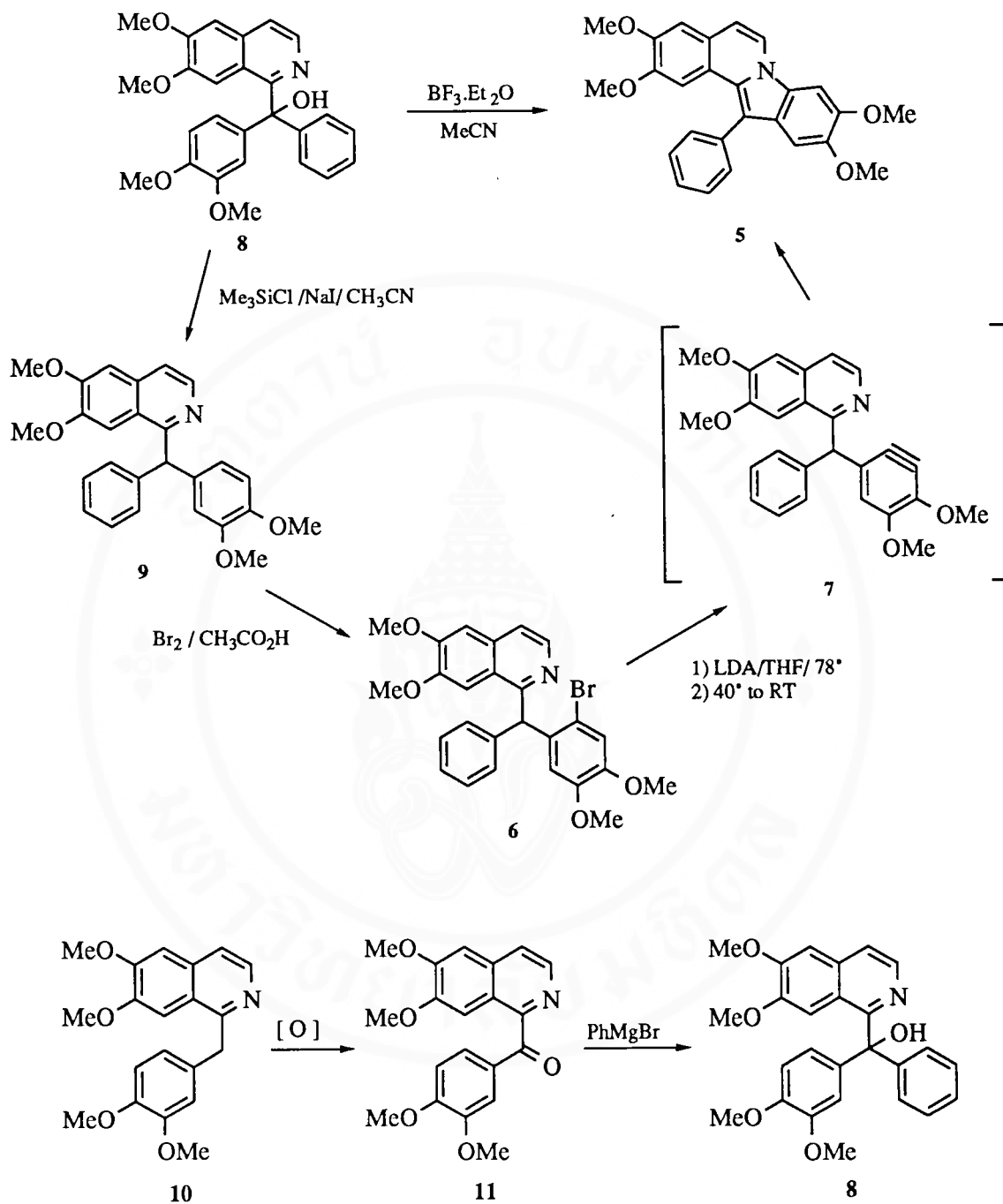
นอกจากนี้เราได้ลองหาวิธีอื่นในการสังเคราะห์สารประกอบ 1 โดยพยายามเตรียมสารไดออล 4 ซึ่งเป็นสารตัวกลางสำคัญที่จะนำไปสู่สารประกอบ 1 โดยใช้หลายวิธีด้วยกันเช่นการจับคู่ (coupling) ของสารประกอบคาร์บอนิลและการใช้สารประกอบไรเซทกับสารประกอบไดคาร์บอนิลในสภาวะpHเป็นเบส เป็นต้น แต่วิธีการเหล่านี้ไม่ประสบความสำเร็จ





บทที่ 2

อินโดโล[2,1-a]ไอโซควิโนลินเป็นสารประเภทหนึ่งที่สกัดได้จากธรรมชาติซึ่งเป็นสารที่พบยากมาก สารประเภทนี้สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งบางชนิดในมนุษย์ได้ เราจึงทำการสังเคราะห์สารนี้และประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์สารชนิดหนึ่งคือ 12-ฟีนิล-2,3,9,10-เตตระเมทอกซีอินโดโล[2,1-a]-ไอโซควิโนลิน 5 โดยการปิดวงแหวนของ 2'-โบรโม- α -ฟีนิลพาพาเวอริน 6 โดยผ่านตัวกลางเบนโซซีน 7 สารประกอบ 6 เตรียมขึ้นโดยการแทนกลุ่มไฮดรอกซีของ α -ไฮดรอกซี- α -ฟีนิลพาพาเวอริน 8 ด้วยไฮโดรเจนให้ α -ฟีนิลพาพาเวอริน 9 แล้วตามด้วยปฏิกิริยาโบรมิเนชัน นอกจากนี้เรายังสามารถสังเคราะห์สารประกอบ 5 ในหนึ่งขั้นตอนโดยใช้ปฏิกิริยาการปิดวงแหวนของสารประกอบ 8 ด้วย สารประกอบ 8 เตรียมจากการออกซิโดลัสพาพาเวอริน 10 ให้พาพาเวอริลดีน 11 แล้วตามด้วยการเติมฟีนิลแมกนีเซียม-โบรไมด์ (PhMgBr)



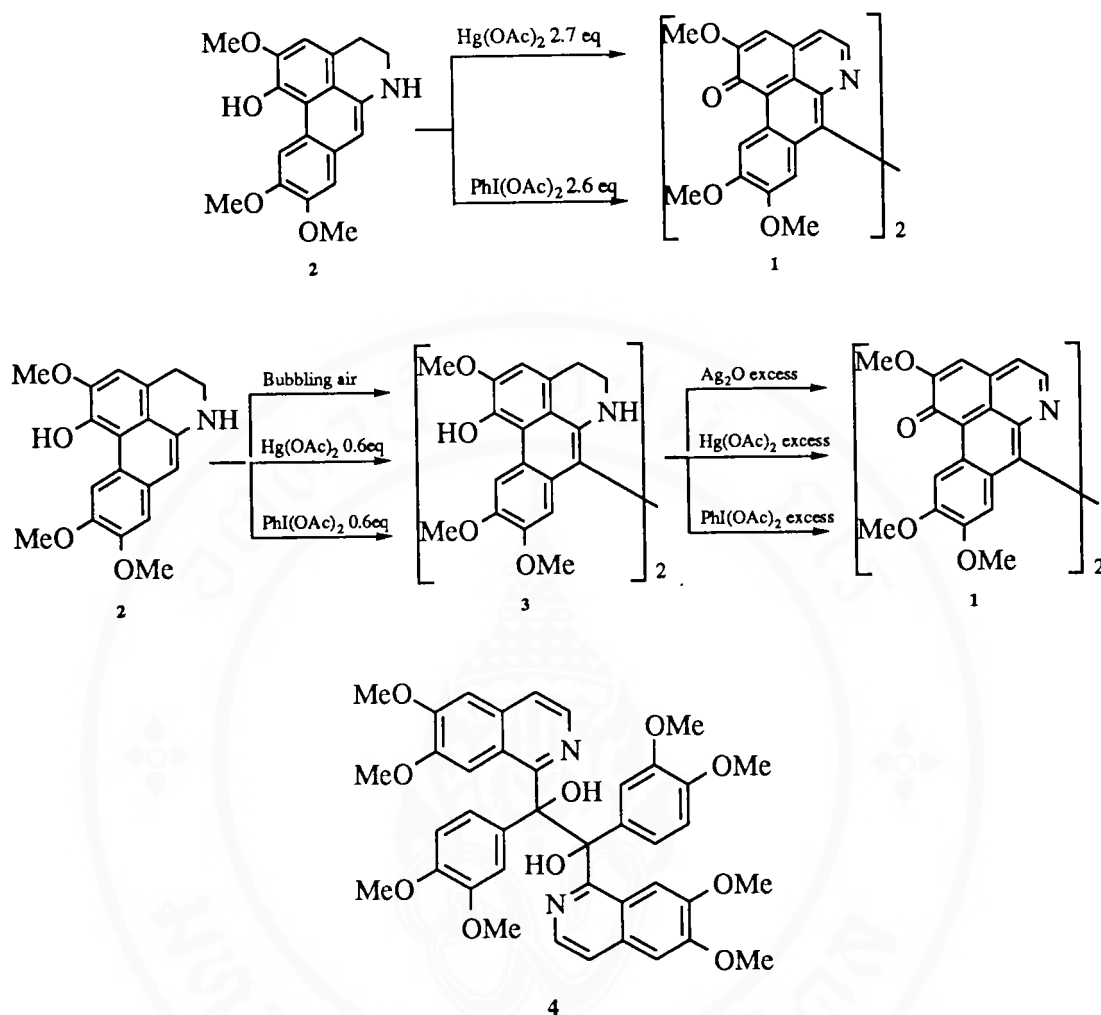
Thesis Title	Synthetic Studies of Indolo[2,1-a] isoquinoline Derivatives and Aporphine Dimer Alkaloid
Name	Sunthorn Predapitakkun
Degree	Master of Science (Organic Chemistry)
Thesis Supervisory Committee	Somsak Ruchirawat, Ph.D. Sunanta Vibuljan, Ph.D. Amornsri Chermprapai, Ph.D.
Date of Graduation	1 July B.E. 2539 (1996)

ABSTRACT

Chapter 1

Bipowinone **1** has been previously obtained, from the reaction of wilsonirine with *N*-chlorosuccinimide followed by refluxing the derived *N*-chloro derivative with sodium ethoxide under N₂ atmosphere, in a very low yield (1.6%). In this study various oxidising agents were investigated for the oxidation of dehydroaporphine **2** to the corresponding bipowinone **1**. Our investigation resulted in finding new oxidising agents for the coupling of the dehydroaporphine to the corresponding dimeric product. Thus bipowinone **1** was obtained from oxidation of **2** with 2.7 eq of Hg(OAc)₂ (68%). Very interestingly, compound **1** was also obtained from oxidation of **2** with 2.6 eq of PhI(OAc)₂ (74%). In addition, we have also accomplished the oxidation of **2** to the corresponding dimer, bipowine **3**, under various conditions using air (51%), 0.6 eq of Hg(OAc)₂ (59%) and 0.6 eq of PhI(OAc)₂ (53%). Furthermore we have also found that bipowine **3** was easily oxidized by excess of Hg(OAc)₂ (quantitative yield), excess of PhI(OAc)₂ (72%) and excess of Ag₂O (90%) to bipowinone **2**.

Various attempts to synthesize the diol **4** have been investigated including many methods for the reductive coupling of carbonyl compounds to synthesize the diol derivative for the key intermediate; also the applications of Reissert compounds for the attempted synthesis of the diol were studied.



Chapter 2

Indolo[2,1-a]isoquinolines were found to inhibit the growth of some human cancer cells. However, this type of skeleton is a rare natural product. We have succeeded to synthesize this type of skeleton, i.e. 12-phenyl-2,3,9,10-tetramethoxyindolo[2,1-a]isoquinoline alkaloids **5**. The synthesis involved the cyclization of 2'-bromo- α -phenylpapaverine **6** with LDA/THF through benzyne intermediate **7** leading smoothly to the required compound **5**. Compound **6** was prepared by removal of hydroxyl group from α -hydroxy- α -phenylpapaverine **8** to give α -phenylpapaverine **9**, followed by subsequent bromination. In addition, we found that compound **5** could be synthesized from cyclization of α -hydroxy- α -phenylpapaverine **8** by $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ in one pot reaction. The starting compound **8** was prepared by oxidation of papaverine **10** to give papaveraldine **11** followed by addition of PhMgBr .

