



**SYNTHETIC STUDIES OF ERYTHRINA ALKALOIDS
AND THE SYNTHESIS OF CHERYLLINE**

SOPCHOK TONTOOLARUG

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
DOCTOR OF PHILOSOPHY
(ORGANIC CHEMISTRY)

IN

FACULTY OF GRADUATE STUDIES

MAHIDOL UNIVERSITY

1990

อธิปัทนการ

๑๓๓

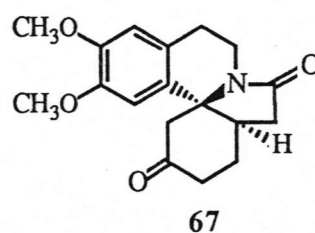
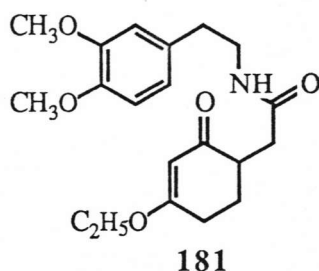
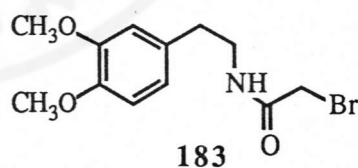
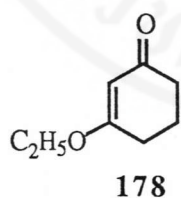
มีน ชาติวิมลกุล ม. มหิดล.

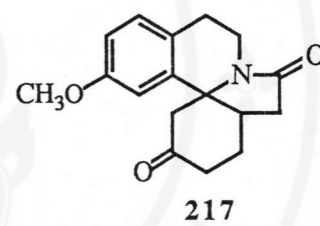
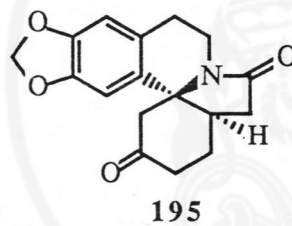
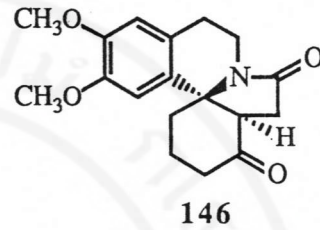
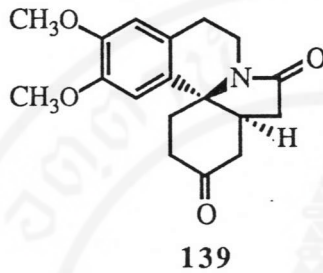
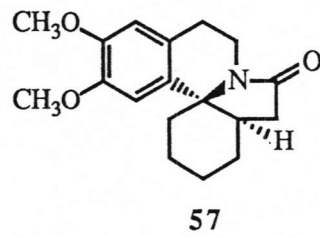
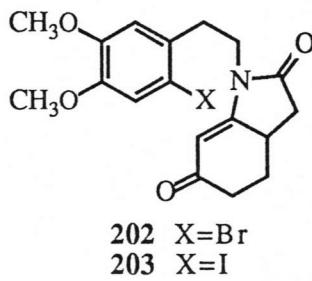
ชื่อวิทยานิพนธ์	การศึกษาการสังเคราะห์อิริทรีนาแอลคาลอยด์ และการสังเคราะห์เซอร์วิลลิน
ผู้วิจัย	ศพโชค คัดณฑลารักษ์
ปริญญา	ปรัชญาดุษฎีบัณฑิต (อินทรีย์เคมี)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์	สมศักดิ์ รุจิรวัฒน์ Ph.D. ยอดหทัย เทพรานนท์ Ph.D. สุนันทา วิบูลจันทร์ Ph.D.
วันที่สำเร็จการศึกษา	21 พฤศจิกายน พ.ศ. 2533

บทคัดย่อ

บทที่ 1

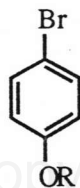
ได้เสนอวิธีการใหม่หลายวิธีในการสังเคราะห์อิริทรีนาแอลคาลอยด์ วิธีแรกเป็นปฏิกิริยาแอลคิลเลชันของอินอลอีเทอร์ (178) ด้วยโบรโมเอไมด์ (183) ให้เอไมด์ (181) ซึ่งเมื่อนำมาทำปฏิกิริยาในกรดซัลฟิวริก 10 % ใน *N,N*-dimethylformamide และในกรดฟอร์มิก จะได้ผลิตภัณฑ์ (67) ที่ต้องการ นอกจากนี้ยังได้ศึกษาปฏิกิริยาออกซิเดชันของอิริทรีนาแอลคาลอยด์ด้วย DDQ และศึกษาปฏิกิริยาปัดวงแหวนของ β -enamido ketones (202 และ 203) โดยวิธี free radical และวิธีใช้สารประกอบเชิงซ้อนของแพลเลเดียมเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ด้วยวิธีการดังกล่าวข้างต้นยังสามารถนำไปสังเคราะห์อิริทรีนาแอลคาลอยด์อื่นๆ ได้แก่สาร 57, 139, 146, 195 และ 217



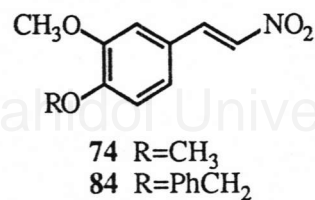


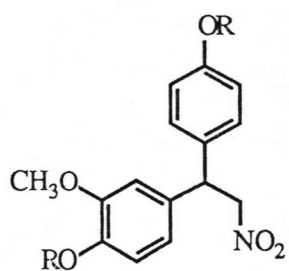
บทที่ 2

งานวิจัยได้เสนอวิธีการอย่างง่ายในการสังเคราะห์เซอร์ลิดิน (1) และไดเมทิลเซอร์ลิดิน (13) โดยใช้ปฏิกิริยาการเติมแบบคอนจูเกตของอนุพันธ์ไนโตรสไตรีน (74 และ 84) ด้วยแอนไอออนของ 4-bromoanisole และ 1-benzyloxy-4-bromobenzene (81) ซึ่งจะได้สารประกอบไนโตร (75 และ 85) ซึ่งถูกรีดิวซ์ต่อไปได้อะมีน (76 และ 86) จากนั้นนำอะมีน (76 และ 86) ไปทำปฏิกิริยากับ 37 % ฟอรัมาลดีไฮด์และกรดฟอร์มิกที่ 100°C. ให้ไดเมทิลเซอร์ลิดิน (13) และไดเบนซิลเซอร์ลิดิน (60) ตามลำดับ แต่เมื่อนำอะมีน (76) มาทำปฏิกิริยาเดียวกันที่อุณหภูมิห้อง จะได้สารประกอบ 12 และเมื่อนำอะมีน (60) ไปทำปฏิกิริยาการเติมไฮโดรเจนโดยมีตัวเร่งปฏิกิริยาจะได้เซอร์ลิดิน (1)

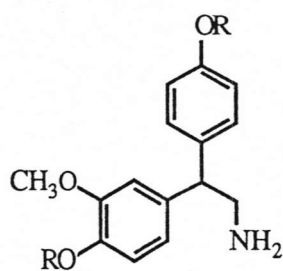


4-bromoanisole R=CH₃
81 R=CH₂Ph

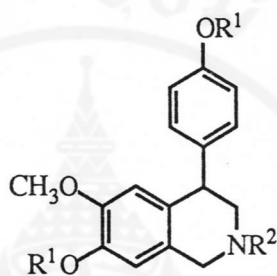




75 R=CH₃
85 R=PhCH₂



76 R=CH₃
86 R=PhCH₂



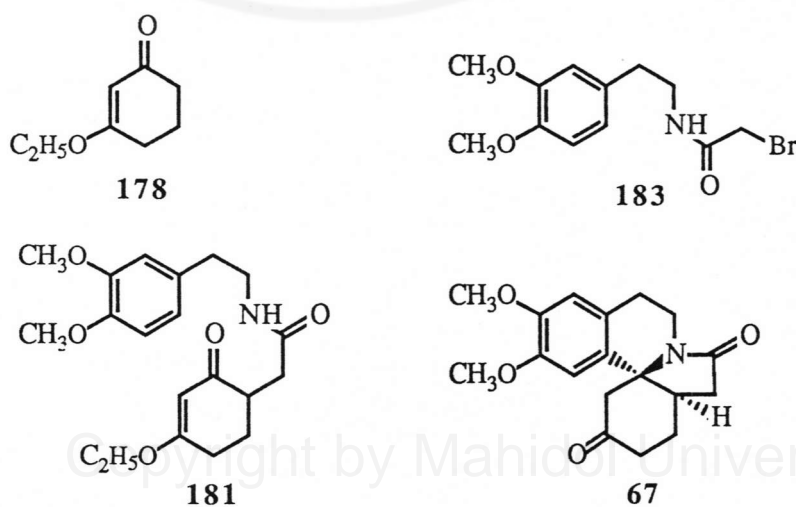
1 R¹=H, R²=CH₃
12 R¹=CH₃, R²=H
13 R¹=R²=CH₃
60 R¹=PhCH₂, R²=CH₃

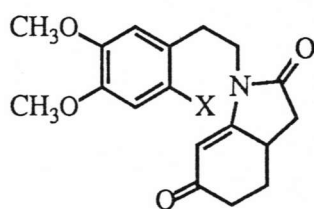
Thesis Title	Synthetic Studies of Erythrina Alkaloids and the Synthesis of Cherylline
Name	Sopchok Tontoolarug
Degree	Doctor of Philosophy (Organic Chemistry)
Thesis Supervisory Committee	Somsak Ruchirawat, Ph.D. Yodhathai Thebtaranonth, Ph.D. Sunanta Vibuljan, Ph.D.
Date of Graduation	21 November B.E. 2533 (1990)

ABSTRACT

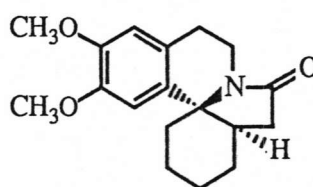
Chapter I

New methods for the synthesis of the complete ring system of the aromatic class of erythrina alkaloids are described. The basic strategy involves the alkylation of enol ether (178) with bromoamide (183) to give the amide (181) which underwent ring closure to the desired ring system (67) when treated with 10 % sulfuric acid in *N,N*-dimethylformamide followed by treatment with formic acid. DDQ oxidation of compound 67 was investigated. The synthetic utilities of the free radical and palladium-catalyzed cyclization of β -enamido ketones (202 and 203) are also demonstrated. Application of the same sequence with bromoamide (183) led ultimately to the synthesis of other erythrina alkaloids (57, 139, 146, 195, and 217). All products have been fully characterized.

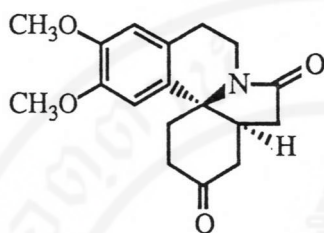




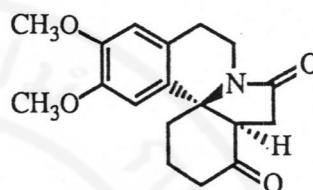
202 X=Br
203 X=I



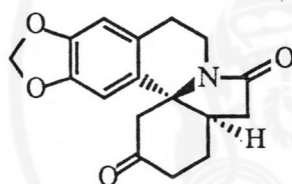
57



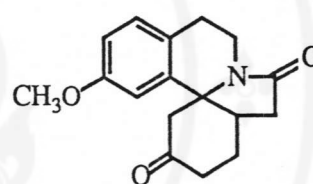
139



146



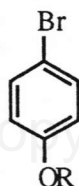
195



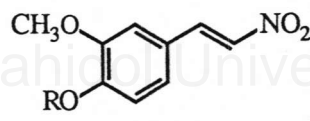
217

Chapter II

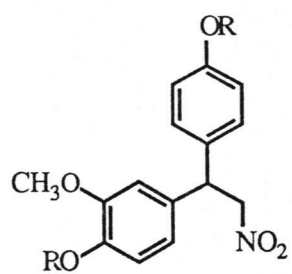
A facile total synthesis of (\pm)-cherylline (1) and (\pm)-dimethylcherylline (13) has been achieved *via* conjugate addition of anionic species of 4-bromoanisole and 1-benzyloxy-4-bromobenzene (81) to the nitrostyrene derivatives (74, 84) and subsequent reduction of nitro compounds (75, 85) to give amines (76, 86). Treatment of the amine derivatives (76, 86) with 37 % formaldehyde and formic acid at 100°C gave directly (\pm)-dimethylcherylline (13) and (\pm)-dibenzylcherylline (60), respectively. In contrast, reaction of the amine (76) with 37 % formaldehyde and formic acid at room temperature gave the dimethyl-*N*-demethylcherylline (12). The amine (60) was subjected to catalytic hydrogenation to give (\pm)-cherylline (1).



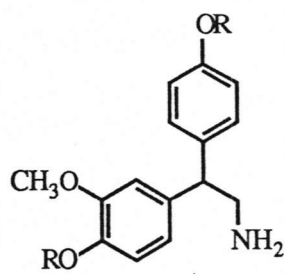
4-bromoanisole R=CH₃
81 R=CH₂Ph



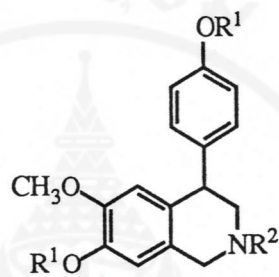
74 R=CH₃
84 R=PhCH₂



75 R=CH₃
85 R=PhCH₂



76 R=CH₃
86 R=PhCH₂



1 R¹=H, R²=CH₃
12 R¹=CH₃, R²=H
13 R¹=R²=CH₃
60 R¹=PhCH₂, R²=CH₃