

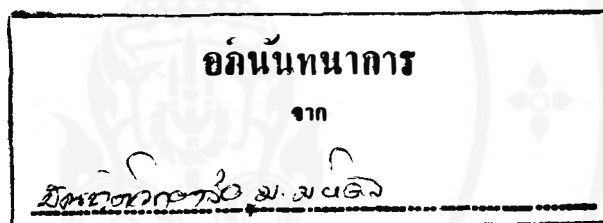


128 JAN 1991

**SYNTHETIC STUDIES OF ISOINDOLOBENZAZEPINE
AND HOMOPROTOBERBERINE ALKALOIDS**

POOLSAK SAHAKITPICHAN

๕



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

16437

ชื่อวิทยานิพนธ์	การศึกษาการสังเคราะห์อัลคาลอยด์ประเภทไอโซอินโดโล-เบนซาซีพินและโฮโมโปรโตเบอร์เบอร์รีน
ผู้วิจัย	พุดศักดิ์ สหกิจพิจารณา
ปริญญา	ปรัชญาดุษฎีบัณฑิต (อินทรีเคมี)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์	สมศักดิ์ รุจิรวัดน์ Ph.D. ยอดหทัย เทพธรรานนท์ Ph.D. สุนันทา วิบูลย์จันทร์ Ph.D. วิชัย รั้วตระกูล Ph.D.
วันที่สำเร็จการศึกษา	19 มิถุนายน พ.ศ. 2533

บทคัดย่อ

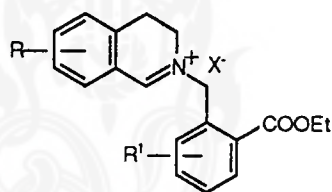
บทที่ 1

งานวิจัยได้ประสบความสำเร็จ ในการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ เลนออกซามีน ซึ่งเป็นสารประเภทไอโซอินโดโลเบนซาซีพินที่พบในธรรมชาติ แบบใหม่ 2 วิธี วิธีแรก สารมัธยันต์หลัก ได้แก่ อนุพันธ์ของ 2-ethoxycarbonylbenzyl-3,4-dihydroisoquinolinium salt ซึ่งสามารถเตรียมได้โดยง่าย ด้วยปฏิกิริยาอัลคิเลชันของอนุพันธ์ 3,4-dihydroisoquinoline กับอนุพันธ์ ethyl 2-chloromethylbenzoate สารมัธยันต์ที่ได้เมื่อนำมาทำปฏิกิริยากับ สารละลายโปแตสเซียมไฮดรอกไซด์ในเอทานอล หรือ โซเดียมไฮดรอกไซด์ในเอทานอล จะได้อนุพันธ์ dehydrolennoxamine ซึ่งสามารถเปลี่ยนให้เป็นอัลคาลอยด์ที่ต้องการได้ วิธีที่สอง สารมัธยันต์หลัก คือ aldehydic lactam สามารถเตรียมได้โดยใช้ปฏิกิริยา bis alkylation-acylation ระหว่างอนุพันธ์ phenethylamine กับ อนุพันธ์ ethyl 2-chloromethylbenzoate ตามด้วยปฏิกิริยา formylation ซึ่งพบว่าวิธีการที่ดี คือ นำมาทำปฏิกิริยากับ ไคคลอโรเมทิล เมทิลอีเทอร์ ($\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$) aldehydic lactam ที่ได้นี้ เมื่อนำมาทำปฏิกิริยากับสารละลายโปแตสเซียมไฮดรอกไซด์ในเอทานอล หรือ โซเดียมไฮดรอกไซด์ในเอทานอล จะได้อนุพันธ์ของ dehydrolennoxamine ซึ่งสามารถเปลี่ยนให้เป็นเลนออกซามีนด้วยผลผลิตที่สูง โดยใช้ปฏิกิริยาไฮโดรจีเนชันที่มีแคตาลิสต์ร่วมด้วย วิธีการดังกล่าวข้างต้นยังสามารถนำไปใช้สังเคราะห์อัลคาลอยด์ประเภทไอโซอินโดโลเบนซาซีพินชนิดอื่นๆ ได้อีกด้วย

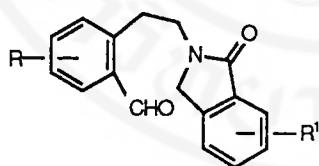
บทที่ 2

ได้พัฒนาวิธีการใหม่ สำหรับสังเคราะห์อัลคาลอยด์ประเภท โฮโมโปรโตเบอร์เบอร์รีน ปฏิกริยาหลัก เป็นปฏิกริยาอัลคิลเลชันของ aromatic carbanion กับ 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกริยาอัลคิลเลชัน ถูกเปลี่ยนให้เป็นอัลคาลอยด์ประเภทโฮโมโปรโตเบอร์เบอร์รีน โดยการปิววงแหวนด้วย formic acid และรีคิวส์ต่อกด้วย lithium aluminium hydride

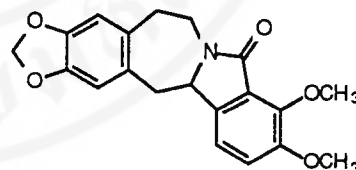
พราซิแควนเทลและอนุพันธ์ เป็นสารที่มีโครงสร้างจำพวก pyrazinoisoquinoline สามารถเตรียมได้โดยใช้ปฏิกริยาการรวมตัว ระหว่าง phenethylamine กับ chloroacetyl chloride และตามด้วยปฏิกริยา N-alkylation ของ 2-aminoacetaldehyde dimethyl acetal กับ chloro amide ที่ได้จากปฏิกริยาการรวมตัว amino amide ที่เกิดขึ้นนี้ สามารถทำปฏิกริยาปิววงแหวนด้วยกรดกำมะถัน ได้สารสำคัญ คือ tricyclic amine พราซิแควนเทลและอนุพันธ์ชนิดต่างๆ สามารถเตรียมได้ง่ายโดยใช้ปฏิกริยา amidification ของ tricyclic amine กับ acid chlorides ที่เหมาะสม



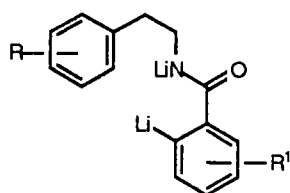
2-ethoxycarbonylbenzyl-3,4-dihydroisoquinolinium salt



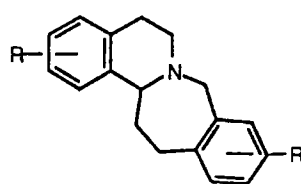
aldehydic lactam



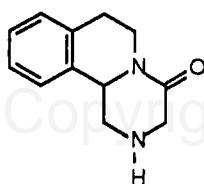
lennoxamine



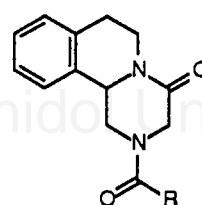
aromatic carbanion



homoprotoberberine



tricyclic amine



praziquantel (R = C₆H₁₁)

Thesis Title	Synthetic Studies of Isoindolobenzazepine and Homoprotoberberine Alkaloids
Name	Poolsak Sahakitpichan
Degree	Doctor of Philosophy (Organic Chemistry)
Thesis Supervisory Committee	
	Somsak Ruchirawat, Ph.D.
	Yodhathai Thebtaranonth, Ph.D.
	Sunanta Vibuljan, Ph.D.
	Vichai Reutrakul, Ph.D.
Date of Graduation	19 June B.E. 2533 (1990)

ABSTRACT

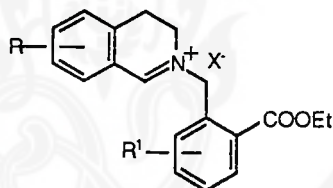
Chapter I

Lennoxamine, the natural isoindolobenzazepine, and its derivatives, were synthesized by two newly developed routes. In the first route, 2-ethoxycarbonylbenzyl-3,4-dihydroisoquinoline derivative was the key intermediate which could be readily synthesized by the N-alkylation of 3,4-dihydroisoquinoline with ethyl 2-chloromethylbenzoate derivative. This key intermediate, 2-ethoxycarbonylbenzyl-3,4-dihydroisoquinoline derivative was then treated with ethanolic potassium hydroxide or sodium hydroxide to give the dehydrolennoxamine derivative which could then be easily converted to the required alkaloid. In the second route, aldehydic lactam was used as the key intermediate. In this approach, the aldehydic lactam was synthesized by bis alkylation-acylation of phenethylamine derivative with ethyl 2-chloromethylbenzoate derivative followed by formylation which was found to be conveniently carried out by the reaction of dichloromethyl methyl ether ($\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3$). The aldehydic lactam was then further treated with ethanolic potassium hydroxide or sodium hydroxide to give the dehydrolennoxamine derivative which could be transformed to natural lennoxamine by catalytic hydrogenation in good yield. The above approaches could be extended to synthesize various isoindolobenzazepine alkaloids.

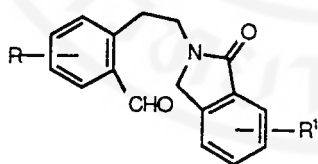
Chapter II

The new approach to the synthesis of homoprotoberberine alkaloids was developed. The key step of the reaction involved the alkylation of the aromatic carbanion with 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane. The alkylation product was then converted to the homoprotoberberine alkaloid by cyclization in the presence of formic acid and further reduction with lithium aluminium hydride.

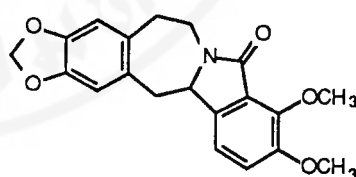
Praziquantel, the pyrazinoisoquinoline skeleton, and its analogue were prepared. The sequence of the reaction involved the condensation of phenethylamine with chloroacetyl chloride and subsequent N-alkylation of 2-aminoacetaldehyde dimethyl acetal with the resulting chloro amide. The amino amide so obtained could be cyclized by sulfuric acid to give the key tricyclic amine. The praziquantel and various other derivatives were easily prepared by amidification of the derived amine with the appropriate acid chlorides.



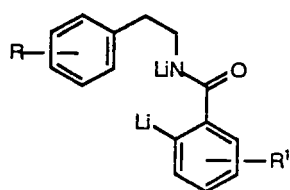
2-ethoxycarbonylbenzyl-3,4-dihydroisoquinolinium salt



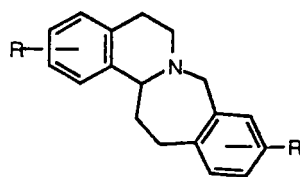
aldehydic lactam



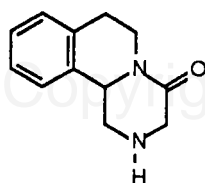
lennoxamine



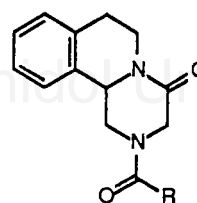
aromatic carbanion



homoprotoberberine



tricyclic amine



praziquantel (R = C₆H₁₁)