A NEW METHOD FOR THE SYNTHESIS OF PAVINE ALKALOIDS: APPLICATION TO THE SYNTHESIS OF NATURAL ARGEMONINE

ANUCHA NAMSA-AID

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

With compliments
of
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อนุชา

IN
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
1997

TH
A636n
1994

Copyright by Mahidol University

ชื่อวิทยานิพนธ์ วิธีการใหม่ในการสังเคราะห์พาวีนอัลคาลอยด์. และการประยุกต์เพื่อสังเคราะห์อาจิโมนีนธรรมชาติ

ผู้วิจัย อณุชา น้ำสอาด

ปริญญา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (อินทรียเคมี)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์

สมศักดิ์ รุจิรวัฒน์ Ph D

สุนันทา วิบูลย์จันทร์ Ph.D.

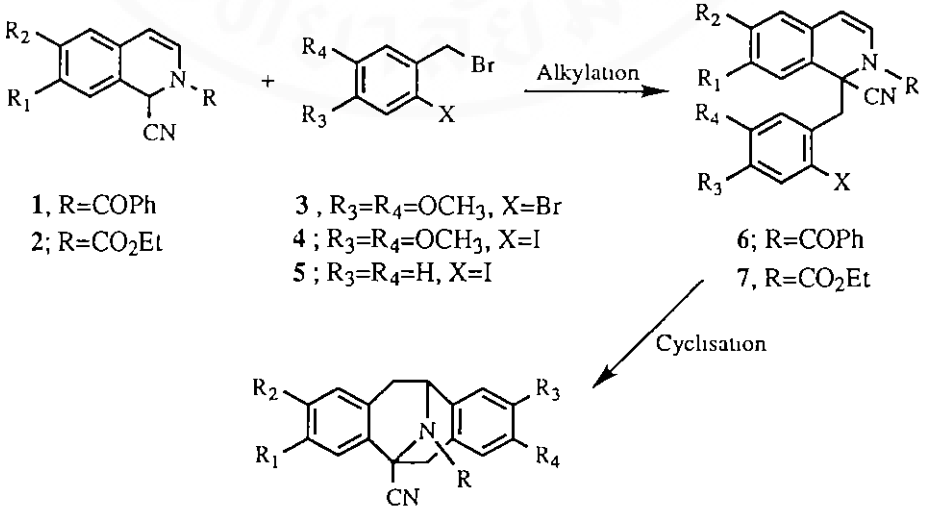
อมรศรี เจิมประไพ Ph D.

วันที่สำเร็จการศึกษา 12 พฤษภาคม พ ศ 2540

บทคัดย่อ

ในหลายปีที่ผ่านมาได้มีผู้สังเคราะห์สารประกอบพาวีนอัลคาลอยด์ขึ้นมาจำนวนมากมาย ส่วนใหญ่การสังเคราะห์จะใช้วิธีการรีดิวซ์สารพาพาเวอร์รีน หรือ เกลือพาพาเวอริเนียม โดยใช้พลวงในกรดไฮโดรคลอริก หรือจะใช้วิธีการปิดวงแหวนที่ตำแหน่งอีนามีน ของสารประกอบเบนซิลไอโซควิโนลีน

สำหรับการวิจัยในวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ได้ศึกษาถึงวิธีการใหม่ในการสังเคราะห์สารประกอบ พาวีนอัลคาลอยด์ 8 และ 9 วิธีนี้เป็นการศึกษาปฏิกิริยาคัพพลิงที่เกิดขึ้นในโมเลกุล ของสารประกอบจำพวกไอโซควินาลโดไนไตรล์ 6 และ 7 โดยใช้ เตตระคริสไตรฟีนิลฟอสฟีน พัลลาเดียม เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา นอกจากนี้แล้วยังใช้ปฏิกิริยาเรดิคัลอิสระมาใช้ในการปิดวงของสารประกอบ ไอโซควินาลไดไนไตรล์ 6 และ 7 อีกด้วย



1, R=COPh
2; R=CO_2Et

3 , R_3=R_4=OCH_3, X=Br
4 ; R_3=R_4=OCH_3, X=I
5 ; R_3=R_4=H, X=I

6; R=COPh
7, R=CO_2Et

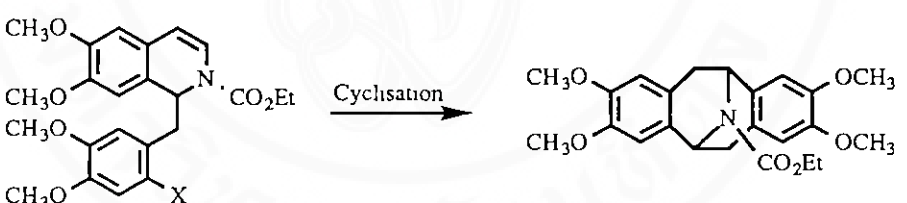
8, R=COPh
9; R=CO_2Et

R_1=R_2=R_3=R_4=H, OCH_3

Copyright© by Mahidol University

การศึกษาวิธีสังเคราะห์สารประกอบพาวีนอัลคาลอยด์โดยการปิดวง ด้วย 2 วิธีดังกล่าวนี้ พบว่าแต่ละวิธีนั้นให้ปริมาณของผลิตภัณฑ์ **8** และ **9** ที่ต่างกัน นอกจากนี้เรายังพบอีกว่า หมู่แทนที่ที่เป็นฮาโลเจนชนิดต่างๆ หรือหมู่เมทอกซี ที่ตำแหน่งต่างกันจะมีผลต่อปริมาณ ของผลิตภัณฑ์ **8** และ **9** ที่เกิดขึ้นอีกด้วย

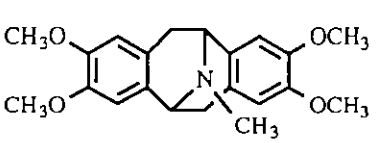
จากการค้นพบวิธีการสังเคราะห์สารประกอบพาวีนอัลคาลอยด์ข้างต้น เราสามารถนำมาประยุกต์ ในการสังเคราะห์สารประกอบอาร์จีโมนีนอัลคาลอยด์ **13** ซึ่งเป็นสารจากธรรมชาติได้ โดยสามารถใช้ได้ทั้งในปฏิกิริยาคัพพลิง หรือ ปฏิกริยาเรดิคัลอิสระ ในการปิดวงของสารประกอบ เบนซิลไอโซควิโนลีน **10** หรือ **11** ผลิตภัณฑ์พาวีน **12** ที่ได้เป็น 44% และ 55% ตามลำดับ ถ้านำสารประกอบพาวีน **12** มาทำปฏิกิริยากับลิเธียมอลูมีเนียมไฮไดรด์ จะได้สารประกอบ อาร์จีโมนีนอัลคาลอยด์ **13** ตามต้องการ ปฏิกิริยาทั้งหมดมีสารประกอบ เบนซิลไอโซควิโนลีน **10** และ **11** จะเป็นตัวกลางที่สำคัญมาก ซึ่งสามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ 2'-โบรโม พาพาเวอรีน **10** หรือ 2'-ไอโอโดพาพาเวอรีน **11** กับ ไตร-นอร์มัล-บิวทิลทินไฮไดรด์ ใน ไดคลอโรมีเทน และทำปฏิกิริยาต่อเนื่องกับ เอทิลคลอโรฟอร์เมต ที่ -78°เซลเซียส หลังจากนั้นปล่อยให้อุณหภูมิสูงขึ้นเท่าอุณหภูมิห้อง



10, X=Br

11, X=I

12



Argemonine

13

Copyright by Mahidol University

Thesis Title A New Method for Synthesis of Pavine Alkaloids: Application to the Synthesis of Natural Argemonine

Name Anucha Namsa-aid

Degree Master of Science (Organic Chemistry)

Thesis Supervisory Committee

Somsak Ruchirawat, Ph.D.

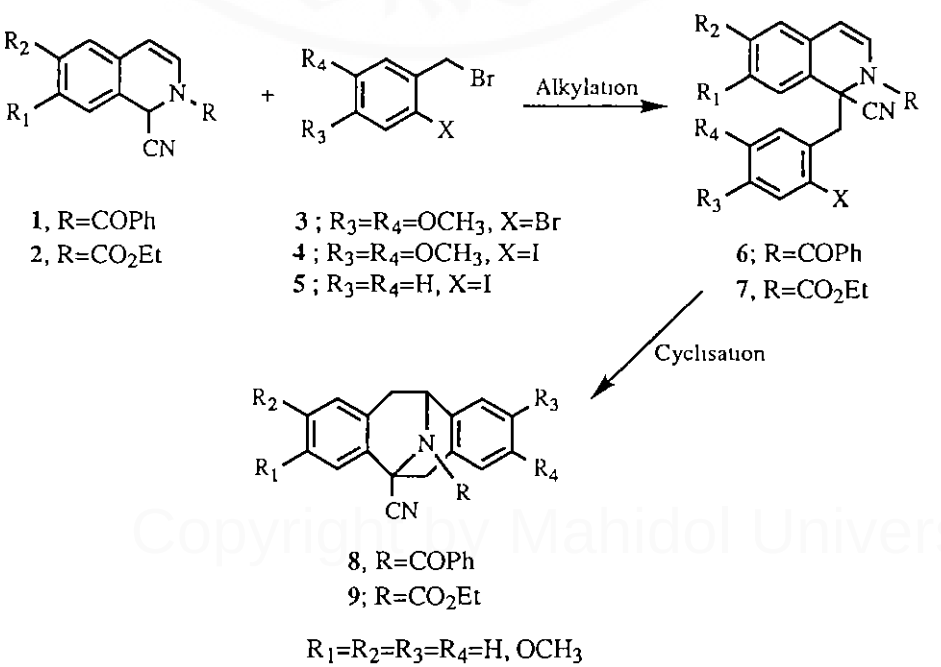
Sunanta Vibuljan, Ph.D.

Amornsri Chermprapai, Ph.D.

Date of Graduation 12 May B. E. 2540 (1997)

ABSTRACT

Many pavine alkaloids have been previously synthesized, the syntheses mainly involved the Sn/ HCl reduction of papaverine or papaverinium salts including acid catalyzed cyclization of enamine moieties of benzylisoquinolines. In this study a new method for the synthesis of aromatic ring system of pavine alkaloid **8** and **9** was described. The synthetic method involved the intramolecular coupling of isoquinaldonitrile **6** or **7** catalyzed by $Pd(PPh_3)_4$. In addition, the free radical catalyzed cyclization of **6** or **7** by Bu_3SnH/ AIBN was also investigated. The key intermediates **6** and **7** were obtained from the benzylation of Reissert compounds **1** and **2** respectively. In the course of intramolecular pavine ring formation, the effect of halogen and methoxy substituents on the intermediate **6** and **7** was also studied.



1, R=COPh
2, R=CO_2Et

3 ; $R_3=R_4=OCH_3$, X=Br
4 ; $R_3=R_4=OCH_3$, X=I
5 ; $R_3=R_4=H$, X=I

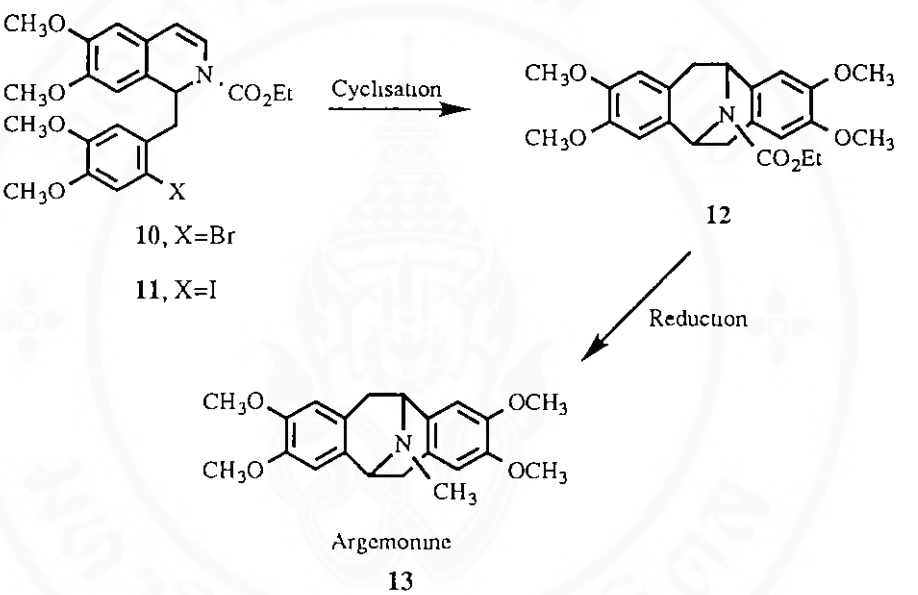
6; R=COPh
7, R=CO_2Et

8, R=COPh
9; R=CO_2Et

$R_1=R_2=R_3=R_4=H, OCH_3$

Copyright by Mahidol University

Our new method has been applied successfully to the synthesis of natural argemonine alkaloid **13**. The title compound **13** has been achieved by $Pd(PPh_3)_4$ or Bu_3SnH catalyzed intramolecular cyclization of bromo compound **10** (44%) or iodo compound **11** (56%) followed by lithium aluminium hydride reduction of pavine **12**. The starting compounds **10** and **11** were readily prepared from the reaction of 2'-bromo or 2'-iodopapaverine with Bu_3SnH/ CH_2Cl_2 at room temperature, then ethylchloroformate at -78° C and warmed up to room temperature.



10, X=Br

11, X=I

12

Argemonine

13

Copyright by Mahidol University