

SYNTHETIC STUDIES
OF
8-OXOPROTOBERBERINE ALKALOIDS



WINIT TEPAYAKOOL

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

**With compliments
of**

ศุภมิตร เตพยากูล อ.วินิต

IN
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY

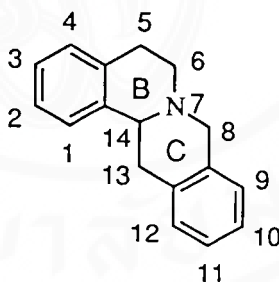
1997

TH
61786
1997

ชื่อวิทยานิพนธ์	การศึกษาการสังเคราะห์อัลคาลอยด์ประเภท 8-ออกโซโปรโต-เบอร์เบอร์รีน
ผู้วิจัย	วินิต เทพยกุล
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (อินทรีย์เคมี)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์	สมศักดิ์ รุจิรวัดน์ Ph.D. สุนันทา วิบูลจันทร์ Ph.D. อมรศรี เจิมประไพ Ph.D.
วันที่สำเร็จการศึกษา	10 มีนาคม พ.ศ. 2540

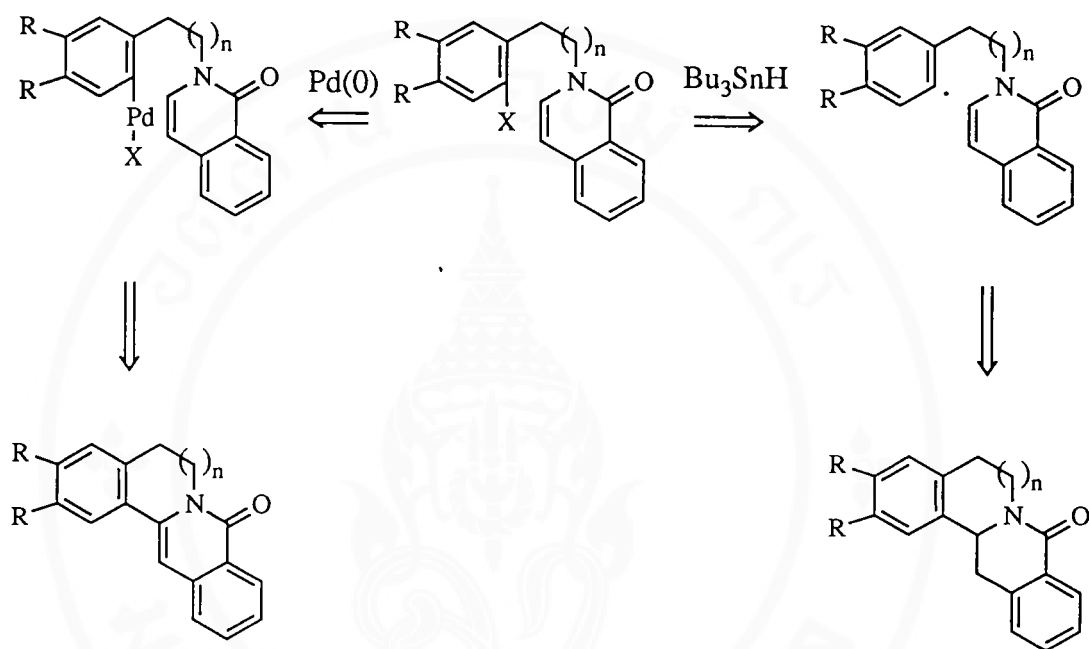
บทคัดย่อ

อนุพันธ์ของสารในอัลคาลอยด์กลุ่มโปรโตเบอร์เบอร์รีนเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ ซึ่งสามารถสกัดได้จากต้นไม้มันตระกูลแอนโนนาซี เบอเบอร์รีดาซี คอนโวลูลาซี โดยมีวงคาร์บอนสี่วงเชื่อมต่อกันเป็นโครงสร้างหลัก จากการศึกษาทางด้านเภสัชวิทยาพบว่า สารประกอบกลุ่มนี้มีผลในการฆ่าเชื้อจุลินทรีย์และฆ่าเซลล์มะเร็ง เป็นต้น นอกจากนี้ ยังสามารถใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สารประกอบอัลคาลอยด์กลุ่มอื่นๆ ได้อีก ทำให้ในระยะกว่า 20 ปีที่ผ่านมา มีรายงานเกี่ยวกับการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบโปรโตเบอร์เบอร์รีนกันมาก



อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีรายงานฉบับใดที่ศึกษาถึงการปิดวงแหวนบี โดยการสร้างพันธะระหว่าง คาร์บอนที่ 14 และคาร์บอนที่ 14 เอ โดยการใส่สารประกอบเชิงซ้อนพัลเลเดียมเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และการใส่สารประกอบไตรบิวทิลทินไฮไดรด์โดยมีสารประกอบเอโซบิสบิวทิลโรโนไทรล์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา แม้ว่าในปี ค.ศ. 1994 ได้มีรายงานการใช้สารประกอบไตรบิวทิลทินไฮไดรด์ในการปิดวงแหวน ซี โดยการสร้างพันธะ ระหว่างคาร์บอนที่ 12 เอ และ คาร์บอนที่ 13 ดังนั้นวิทยานิพนธ์ฉบับนี้จึงเป็นรายงานการศึกษาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 8-ออกโซเตตตระไฮโดรโปรโตเบอร์เบอร์รีนอัลคาลอยด์ โดยการใส่สารประกอบทั้ง 2 ชนิดตั้ง กล่าวเป็นรีเอเจนต์ นอกจากนี้ วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ยังรายงานถึงปัจจัยที่มีผลต่อปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่ได้จาก ปฏิกิริยาทั้งสอง เช่น หมู่แทนที่บนวงแหวนเบนซีน เอ ของสารตั้งต้น ขนาดของวงแหวนที่ทำปฏิกิริยา การปิดวงแหวน ความเป็นกรดและเบส และชนิดของลิแกนด์ของสารประกอบเชิงซ้อนพัลเลเดียม สำหรับโครงร่างของการศึกษา ทั้งหมดได้แสดงไว้ในแผนภาพที่ I

แผนภาพที่ I

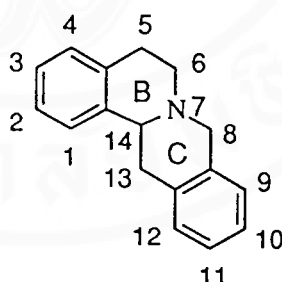


$n = 1$ R = OCH_3 X = I
 $n = 1$ R = H X = I
 $n = 1$ R = H X = Br
 $n = 2$ R = OCH_3 X = I

Thesis Title	Synthetic Studies of 8-Oxoprotoberberine Alkaloids
Name	Winit Tepayakool
Degree	Master of Science (Organic Chemistry)
Thesis Supervisory Committee	Somsak Ruchirawat, Ph.D. Sunanta Vibuljan, Ph.D. Amornsri Chermprapai, Ph.D.
Date of Graduation	10 March B.E. 2540 (1997)

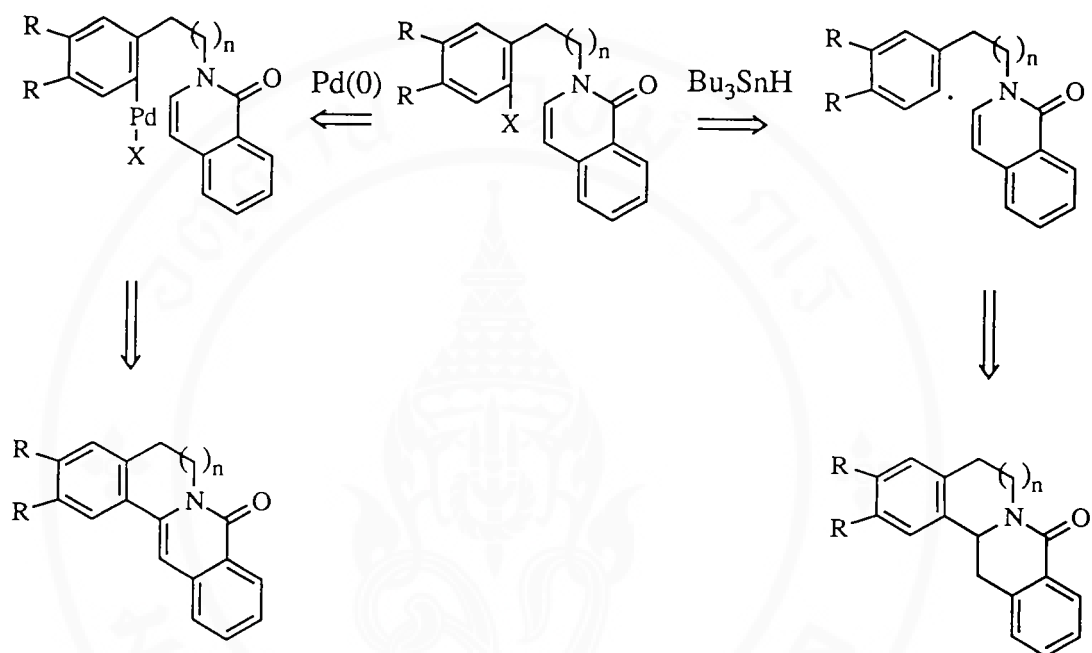
ABSTRACT

Derivatives of protoberberine alkaloids are natural products from numerous plants of Anonaceae, Berberidaceae, Convolvulaceae etc. which have four rings system as the main structure. In pharmacological studies, they possess various biological activities such as antimicrobial, uterine contracting or stimulating and anticancer. Furthermore, protoberberine alkaloids act as very important precursors and can be transformed to other alkaloids such as protopine, spirobenzylisoquinoline, secoberberine, indenobenzanepine, benzo[c]-phenanthridine derivatives. So, in the past two decades, numerous studies of protoberberine alkaloids synthesis have been reported.



In our studies, we have devised a new synthetic route for the synthesis of 8-oxoprotoberberine derivatives, using as the key reaction, the formation of carbon 14 and 14a to cyclize ring B of the protoberberine skeleton using palladium (0) complex and tributyltin hydride in the presence of azobisbutyronitrile. We have utilized this new approach to successfully synthesize many 8-oxoprotoberberine alkaloids. In addition, we have also carried out the detailed investigation concerning the contributing factors which might govern the yields of products in the cyclization reactions such as substituents on the aromatic ring A, the magnitude of the ring size, base, acid and types of ligands of palladium (0) complex. The approach of our study was outlined as shown in scheme I.

Scheme I



$n = 1$ $R = \text{OCH}_3$ $X = \text{I}$
 $n = 1$ $R = \text{H}$ $X = \text{I}$
 $n = 1$ $R = \text{H}$ $X = \text{Br}$
 $n = 2$ $R = \text{OCH}_3$ $X = \text{I}$