



28 JAN 1991

**SYNTHETIC UTILITIES OF THE ENAMIDES
FOR THE SYNTHESIS OF SOME ALKALOIDS**

VANIDA BHAVAKUL

๒



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

16439

ชื่อวิทยานิพนธ์	การนำสารอินาไมด์มาใช้ประโยชน์ในการสังเคราะห์- อัลคาลอยด์
ผู้วิจัย	วนิดา พวงกุล
ปริญญา	ปรัชญาคุษฎีบัณฑิต (อินทรีย์เคมี)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์	
	สมศักดิ์ รุจิรวัดน์ Ph.D. ยอดททัย เทพธรานนท์ Ph.D. สุนันทา วิบูลย์จันทร์ Ph.D. วิชัย รวีตระกูล Ph.D.
วันที่สำเร็จการศึกษา	19 มิถุนายน พ.ศ. 2533

บทคัดย่อ

บทที่ 1

เป็นการศึกษาปฏิกิริยาของสารอินาไมด์หลายประเภท กับ ทาลเลียม (III) ไนเตรท พบว่าปฏิกิริยาดังกล่าวดำเนินไปได้ 3 ทิศทางขึ้นอยู่กับลักษณะโครงสร้างของสารอินาไมด์ที่ใช้ ในกรณีของสารอินาไมด์ที่เตรียมมาจากปฏิกิริยา N-acylation ของสารจำพวก 1-alkyl-3,4-dihydroisoquinolines จะได้ผลิตภัณฑ์เป็นอนุพันธ์ของ benzazepine ซึ่งเกิดจากการย้ายตำแหน่งในนิวเคลียสของ isoquinoline การค้นพบการขยายวงชนิดนี้เป็นประโยชน์ในการสังเคราะห์สารจำพวก benzazepine และอนุพันธ์ของมันเป็นอย่างมาก อย่างไรก็ตามในกรณีของสารอินาไมด์ที่เตรียมมาจาก 1-benzyl และ 1-substituted benzyl-3,4-dihydroisoquinolines และอะตอมของไนโตรเจนเกาะอยู่กับหมู่ alkoxy carbonyl หรือ phenoxy carbonyl นั้น ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะเป็นสารประเภท oxazolidones นอกจากนั้นในกรณีของสารอินาไมด์ประเภทที่สาม ซึ่งเตรียมมาจาก 1-benzyl และ 1-substituted benzyl-3,4-dihydroisoquinolines และอะตอมของไนโตรเจนเกาะอยู่กับหมู่ aroyl ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะเป็นสารประเภท oxazolines ซึ่งได้เสนอกลไกของการเกิดปฏิกิริยาทั้ง 3 แบบ ดังกล่าวข้างต้นด้วย

นอกจากนี้ยังได้ศึกษาปฏิกิริยาการย้ายตำแหน่งของสารอินาไมด์ต่างๆ โดยใช้ความร้อนอีกด้วย โดยเมื่อให้ความร้อนกับสารอินาไมด์ พบว่ามีการย้ายตำแหน่งที่เรียกว่า 1,3-acyl shift จากอะตอมของไนโตรเจนไปยังอะตอมของคาร์บอน ซึ่งการค้นพบปฏิกิริยาของสารอินาไมด์โดยใช้ความร้อนและได้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวนี้ ยังไม่มีรายงานมาก่อนเลย

บทที่ 2

เป็นการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์อัลคาลอยด์ ประเภท isoindoloisoquinoline โดยศึกษาจากลำดับการสร้างพันธะในขบวนการสังเคราะห์ วิธีการแรกเป็นการสร้างพันธะระหว่างคาร์บอนที่ตำแหน่ง ortho กับ side chain ตามด้วยการสร้างพันธะของคาร์บอนกับไนโตรเจน และสร้างพันธะสุดท้ายระหว่างคาร์บอน โดยปฏิกิริยา electrophilic aromatic substitution วิธีที่สอง เป็นการสร้างพันธะระหว่างคาร์บอน (aromatic) กับคาร์บอนก่อนแล้วตามด้วยการสร้างพันธะระหว่างคาร์บอนกับคาร์บอน และคาร์บอนกับไนโตรเจนตามลำดับ นอกจากนี้ในวิธีที่สาม เป็นการสร้างวง isoquinoline ก่อนเช่นกันแต่ต่างจาก 2 วิธีการข้างต้น เนื่องจากเป็นปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุล ไม่ใช่ปฏิกิริยาในโมเลกุล และ ปฏิกิริยาจบลงด้วยการเกิดพันธะของ intramolecular lactam

Thesis Title Synthetic Utilities of the Enamides for the Synthesis of some Alkaloids

Name Vanida Bhavakul

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

The reaction of various enamide derivatives with thallium (III) nitrate was investigated. Three different pathways were found to involve in such a reaction depending on the structural feature of the enamide intermediates. In the case of enamides derived from N-acylation of the simple 1-alkyl-3,4-dihydroisoquinolines, the rearrangement of the isoquinoline nucleus to the benzazepine derivative was observed. This finding of the crucial ring enlargement made the synthesis of the useful benzazepine derivatives more accessible. However, in the case of the enamides derived from the more complex 1-benzyl and 1-substituted benzyl-3,4-dihydroisoquinolines and the nitrogen atom substituted with alkoxy carbonyl groups or phenoxy carbonyl groups, the corresponding oxazolidone derivatives were the products of the reaction. The synthetic utility of the derived oxazolidone was briefly investigated. Moreover, in the third type of enamides derived from 1-benzyl and 1-substituted benzyl-3,4-dihydroisoquinolines with the nitrogen atom substituted with aroyl groups, the oxazolines were obtained. The mechanistic details of the above reactions were also discussed.

Thermal rearrangement of various enamides was also investigated. It was found that 1,3-acyl shift from the nitrogen atom to the carbon atom to give the vinylogous amide was observed upon heating of the enamide intermediates. The

above finding proved that the thermal reaction of the enamide is a viable process in contrast with the previously accepted view.

Chapter II

Three approaches for the synthesis of isoindoloisoquinoline alkaloids were developed. The analysis of the syntheses of these alkaloids in term of bond formation was discussed. In the first approach, carbon-carbon bond formation ortho to the side chain was effected followed by carbon-nitrogen bond formation. Final electrophilic aromatic substitution completed the final carbon-carbon bond formation. In the second approach, the (aromatic) carbon-carbon bond was formed first which was then followed by the formation of carbon-carbon bond and carbon-nitrogen bond respectively. Moreover, in the third approach the isoquinoline ring was formed first, however unlike the first two approaches, the formation of the isoquinoline ring is intermolecular reaction rather than the intramolecular reaction, the reaction was completed by the intramolecular lactam bond formation.