



**I. SYNTHESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATION OF  
OXY-BENZYLISOQUINOLINE ALKALOIDS  
II. SYNTHETIC UTILITIES OF HYPERVALENT  
ORGANOIODINE REAGENTS :  
APPLICATIONS TO THE SYNTHESIS OF SOME  
ALKALOID DERIVATIVES.**

**THOSAPORN RITWIRUNE**

With compliments  
of



**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY  
(ORGANIC CHEMISTRY)  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY**

**1998**

**ISBN 974-661-511-4**

**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

3231036 SCOC/D : MAJOR : ORGANIC CHEMISTRY; Ph.D. (Organic Chemistry)  
: OXY-BENZYLISOQUINOLINE/HYPervalent ORGANOIODINES  
THOSAPORN RITWIRUNE : I. SYNTHESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATION  
OF OXY-BENZYLISOQUINOLINE ALKALOIDS II. SYNTHETIC UTILITIES OF  
HYPervalent ORGANOIODINE REAGENTS : APPLICATIONS TO THE SYNTHESIS OF  
SOME ALKALOID DERIVATIVES. THESIS ADVISOR : SOMSAK RUCHIRAWAT Ph.D.,  
AMORNSRI CHERMPRAPAI Ph.D., SUNANTA VIBULJAN Ph.D., SUPALUK  
PRACHAYASITTIKUL Ph.D., SOMYOTE SUTTHIVAIYAKIT Ph.D. 394 p. ISBN 974-661-511-4

In Chapter I,  $\alpha$ -hydroxybenzylisoquinolines were synthesized by various methods: (i) reduction of 1-benzoylisoquinolines with sodium borohydride (ii) metalations of *N*-formamidine derivatives,  $\text{BF}_3$  complex and  $\text{BH}_3$  complex of the tetrahydroisoquinoline derivatives, as well as the application of Reissert compounds. In addition, the preparation of  $\alpha$ -hydroxybenzylisoquinolines chromium(0) complexes was also investigated. It was found that such complexes could only be obtained from the metalation reaction of  $\text{BF}_3$  complex of the simple tetrahydroisoquinolines. Furthermore, the reactions of the  $\alpha$ -hydroxybenzylisoquinolines with formic acid or with iodotrimethylsilane were studied. It was found that 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-substituted-7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H-[3]benzazepines could be synthesized from the reactions of  $\alpha$ -hydroxybenzyltetrahydroisoquinolines having secondary amine moieties and substrates of *N*-methyl or *N*-benzyl-1,2,3,4-tetrahydropapaverinol. However, in the case of the starting  $\alpha$ -hydroxybenzylisoquinoline compounds containing the oxygenated aromatic moieties on the *N*-benzyl ring, the protoberberine alkaloids were found to be the products of the reaction. In addition,  $\alpha$ -hydroxybenzylisoquinoline chromium(0) complexes were found to resist the transformation to 1-phenyl-3-methylbenzazepine.

For chapter II, synthetic application of hypervalent organoiodines such as (diacetoxyiodo)benzene (DIB) and [bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene (BTI) for the syntheses of some interesting alkaloids was studied. As a result, we have developed an approach to the syntheses of 1-arylisoquinoline alkaloids, employing the BTI oxidation of the 3,4-dihydroisoquinoline alkaloids affording high yield of 1-aryl-3,4-dihydroisoquinolines. In addition, various enamide derivatives were found to react with DIB or BTI to furnish oxazoline derivatives. It was found that the oxidation of urethane enamides gave the oxazolidone derivatives, but when simple enamides were used as starting materials, hydroxy oxazolines were instead obtained from the reaction. Moreover, it was found the application of DIB or BTI for the high yield synthesis of glaucine and neospirinedienone *via* the intramolecular coupling of nonphenolic benzylisoquinolines. In the case of BTI oxidation of tetrahydroisoquinoline lacking 3,4-dimethoxy groups on benzyl moiety, the iminium salts were achieved as products. However, phenylisoquinoline derivatives were oxidized under similar condition to form the phenyl iminium salt. In addition, papaverinol was oxidized by BTI to yield the fragmented aldehyde product.

3231036 SCOC/D : สาขาวิชา : อินทรีย์เคมี ; ปร.ค. (อินทรีย์เคมี)

บทสรุป ฤทธิวิรุฬห์ : 1) การสังเคราะห์และการเปลี่ยนแปลงทางเคมีของออกซีเบนซิลไอโซควิโนลีน อัลคาลอยด์ 2) การใช้ประโยชน์ของไฮเปอร์วาเลนต์ออร์กาโนไอโอดีนรีเอเจนต์ในการสังเคราะห์ : การประยุกต์ใช้ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของอัลคาลอยด์ (I. SYNTHESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATION OF OXY-BENZYLISOQUINOLINE ALKALOIDS II. SYNTHETIC UTILITIES OF HYPERVALENT ORGANOIODINE REAGENTS : APPLICATIONS TO THE SYNTHESIS OF SOME ALKALOID DERIVATIVES.) คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : สมศักดิ์ ฐิรวิวัฒน์ Ph.D., อมรศรี เจริญประไพ Ph.D., สุภัททา วิบูลย์จันทร์ Ph.D., สุภาลักษณ์ ปรัชญาสิทธิกุล Ph.D., สมยศ สุทธิไวยกิจ Ph.D 394 หน้า. ISBN 974-661-511-4

บทที่ 1 สารประกอบแอลฟาไฮดรอกซีเบนซิลไอโซควิโนลีนสังเคราะห์ได้ด้วยวิธีต่างๆ คือ (1) ปฏิกิริยารีดักชันของ 1-เบนซิลไอโซควิโนลีนด้วยโซเดียมโบโรไฮไดรด์ (2) ปฏิกิริยาเมทิลเลชันของอนุพันธ์ฟอร์มามิติน, สารประกอบเชิงซ้อนของโบรอนไตรฟลูออไรด์, สารประกอบเชิงซ้อนของโบรอนกับเททระไฮโดรไอโซควิโนลีน และสารประกอบไรเซอิก จากการศึกษาพบว่าสารประกอบเชิงซ้อนของแอลฟาไฮดรอกซีเบนซิลไอโซควิโนลีนกับโครเมียม(0) สามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาเมทิลเลชันของสารประกอบเชิงซ้อนของโบรอนไตรฟลูออไรด์กับเททระไฮโดรไอโซควิโนลีน นอกจากนี้เราได้ศึกษาปฏิกิริยาของสารประกอบแอลฟาไฮดรอกซีเบนซิลไอโซควิโนลีนกับกรดฟอร์มิคหรือไอโอดोटโรเมทิลเฮน และพบว่าสารประกอบ 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-substituted-7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H-[3]benzazepines สามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยาของแอลฟาไฮดรอกซีเบนซิลไอโซควิโนลีนที่เป็นเอมีนชนิดทุติยภูมิ หรือมีหมู่เมทิลหรือ หมู่เบนซิลเกาะอยู่กับไนโตรเจนอะตอม กรณีที่เป็นปฏิกิริยาของแอลฟาไฮดรอกซีเบนซิลไอโซควิโนลีนที่มีออกซิเจนอะตอมอยู่ในวงอะโรแมติกของหมู่เบนซิลซึ่งต่อกับไนโตรเจนอะตอมจะให้สารประกอบโปรโทเบอร์เบอร์น นอกจากนี้เราได้พบว่าสารประกอบเชิงซ้อนโครเมียม(0) ของแอลฟาไฮดรอกซีเบนซิลไอโซควิโนลีนไม่สามารถเปลี่ยนไปเป็น 1-phenyl-3-methylbenzazepine ได้.

บทที่2 เราได้ศึกษาถึงการนำไฮเปอร์วาเลนต์ออร์กาโนไอโอดีนรีเอเจนต์ ได้แก่ ไดอะเซทอกซีไอโอดobenzen และบิสไตรฟลูออโรอะเซทอกซีไอโอดobenzen มาใช้ในการสังเคราะห์อัลคาลอยด์บางชนิดที่น่าสนใจ และพบว่าสามารถสังเคราะห์สารประกอบที่มีโครงสร้าง 1-aryloisoquinoline ได้ดี โดยเฉพาะปฏิกิริยาออกซิเดชันโดยบิสไตรฟลูออโรอะเซทอกซีไอโอดobenzen จะให้ผลิตภัณฑ์ 1-aryl-3,4-dihydro-isoquinoline ในปริมาณสูง นอกจากนี้ยังได้ศึกษาปฏิกิริยาของพวกอินามาต์กับไดอะเซทอกซีไอโอดobenzen หรือบิสไตรฟลูออโรอะเซทอกซีไอโอดobenzen พบว่าในกรณีของยูริเทนอินามาต์จะได้ผลิตภัณฑ์เป็นอนุพันธ์ของออกซาโซลิโดน และจะได้สารประเภทไฮดรอกซีออกซาโซลิโดน เมื่อสารตั้งต้นเป็นพวกอินามาต์ทั่วไป นอกจากนี้ยังได้ประยุกต์ใช้ไดอะเซทอกซีไอโอดobenzen หรือบิสไตรฟลูออโรอะเซทอกซีไอโอดobenzen ในการสังเคราะห์สารเกลตาซินและนิโอสไปรินโคอีโนน ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ การศึกษาที่พบว่าปฏิกิริยาของสารเททระไฮโดรไอโซควิโนลีนที่ไม่มี 3,4-ไดเมทอกซีบนหมู่เบนซิล จะให้ผลิตภัณฑ์เกลลิอิมิเนียมที่เกิดจากการแตกตัวของสารตั้งต้น อย่างไรก็ตามพบว่าอนุพันธ์ของฟิโนลไอโซควิโนลีนสามารถเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันให้เกลลิอิมิเนียม และในกรณีที่เป็นการพาพาเวอรินอลพบว่าเกิดปฏิกิริยากับ BTI แล้วแตกตัวให้พวกอัลดีไฮด์