



**SYNTHETIC STUDIES OF THE NEW LAMELLARIN-CLASS  
ALKALOIDS  
AND  
SYNTHETIC UTILITIES OF GLYOXAL AND RELATED  
COMPOUNDS FOR THE SYNTHESIS OF ALKALOIDS**

**THUMNOON MUTARAPAT**

**With compliments  
of**

ศาสตราจารย์ ดร. ชัยวัฒน์  
.....

**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 974-661-230-1**

**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

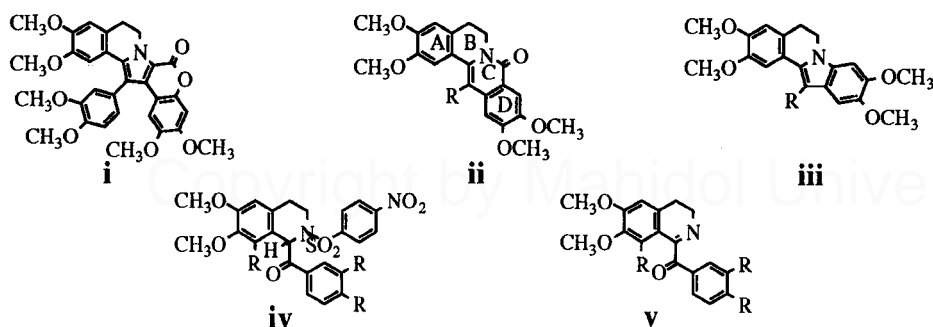
TH  
T5340  
1998

3331048 SCOC/D : MAJOR : ORGANIC CHEMISTRY; Ph.D. (Organic Chemistry)  
: LAMELLARIN / 8-OXOPROTOBERBERINE ALKALOIDS

THUMNOON MUTARAPAT : SYNTHETIC STUDIES OF THE NEW LAMELLARIN-CLASS ALKALOIDS AND SYNTHETIC UTILITIES OF GLYOXAL AND RELATED COMPOUNDS FOR THE SYNTHESIS OF ALKALOIDS. THESIS ADVISOR: SOMSAK RUCHIRAWAT, Ph.D., YODHATHAI THEBTARANONTH, Ph.D., SUNANTA VIBULJAN, Ph.D., SUPALUK PRACHAYASITTIKUL, Ph.D. SOMYOTE SUTTHIVAIYAKIT, Ph.D. 456 p. ISBN 974-661-230-1

In Chapter I, lamellarins are a group of marine natural products which were isolated from the prosobranch mollusc *Lamellarin sp.* and the ascidians. Some of these lamellarins exhibit interesting biological activities including cell division inhibition, cytotoxicity, and immunomodulatory activity. We have developed a novel approach in the elegant new total synthesis of lamellarin starting from the  $S_N2$  reaction of 3,4-dihydropapaverine with suitable phenacyl bromide derivatives to form directly the pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline. Subsequent formylation and deprotection of the phenolic group followed by oxidative lactonization using  $MnO_2$  in dichloromethane furnished the desired lamellarin. It is postulated that the hemiacetal is involved in the key step lactonization. The application of our new approach could be extended fruitfully to the high yield synthesis of natural lamellarin G trimethyl ether **i**. Moreover it was found that  $Pd(OAc)_2$  and  $Pd(PPh_3)_4$  are the best catalysts for this oxidative lactonization.

In Chapter II, we have successfully devised a one-pot synthesis of 8-oxoprotuberberine alkaloids from the reaction of appropriate amides and glyoxal or related compounds. Condensation of the amide and glyoxal in acid catalyst afforded the *N*-benzoyltetrahydroisoquinoline (ring B formation), and this was cyclised by electrophilic aromatic substitution (ring C formation) to give 8-oxoprotuberberine **ii**. Analogues of 8-oxoprotuberberine were also prepared in this way, as were 13-methyl and 13-aryl compounds using methylglyoxal or arylglyoxal instead of glyoxal. Moreover, 12-alkyl-5,6-dihydroindolo[2,1-*a*]isoquinoline alkaloids **iii**, 1-benzoyl-6,7-dimethoxy-*N*-4-nitrobenzenesulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **iv** and 1-benzoyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolines **v** were also prepared successfully in this way, by using aniline or sulfonamide instead of amide.



3331048 SCOC/D : สาขาวิชา : อินทรีย์เคมี ; ปร.ด. (อินทรีย์เคมี)

ธรรมนูญ มุทระพัฒน์ : การศึกษาวิธีการสังเคราะห์อัลคาลอยด์กลุ่มใหม่ลามेलลาริน และ การศึกษาประโยชน์ของไกลออกซัล และ สารอนุพันธ์ในการสังเคราะห์อัลคาลอยด์ (SYNTHETIC STUDIES OF THE NEW LAMELLARIN-CLASS ALKALOIDS AND SYNTHETIC UTILITIES OF GLYOXAL AND RELATED COMPOUNDS FOR THE SYNTHESIS OF ALKALOIDS). คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : สมศักดิ์ รุจิรวัดน์ Ph.D., ยอดททัย เทพธรานนท์ Ph.D., สุนันทา วิบูลย์จันทร์ Ph.D., สุภาลักษณ์ ปรัชญาสิทธิกุล Ph.D., สมยศ สุทธิไวยกิจ Ph.D. 456 หน้า ISBN 974-661-230-1

ในบทที่ 1 ลามेलลารินเป็นสารธรรมชาติทางทะเลซึ่งสกัดได้จาก the prosobranch mollusc *Lamellarin sp.* และ the ascidians ได้มีการค้นพบว่าลามेलลารินบางชนิดแสดงคุณสมบัติทางชีวภาพที่น่าสนใจ เช่น cell division inhibition, cytotoxicity และ immunomodulatory activity เราได้ค้นพบวิธีการใหม่ในการสังเคราะห์สารประกอบลามेलลาริน โดยใช้ปฏิกิริยาของ 3,4-dihydropapaverine กับสารอนุพันธ์ของ phenacyl bromide เกิดผลิตภัณฑ์เป็น pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline สารประกอบ pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline สามารถทำปฏิกิริยา formylation และ deprotection ที่ตำแหน่ง phenolic group ตามด้วยปฏิกิริยา oxidative lactonization โดยใช้  $MnO_2$  ซึ่งให้สารผลิตภัณฑ์ลามेलลารินตามต้องการ โดยที่ hemiacetal เป็นสารมัธยันต์ในขั้นตอนการเกิดปฏิกิริยา lactonization เราสามารถนำวิธีการใหม่นี้มาประยุกต์ใช้ในการสังเคราะห์ลามेलลาริน G trimethyl ether i ซึ่งเป็นสารจากธรรมชาติได้ในปริมาณมาก ยิ่งไปกว่านั้นเราพบว่า  $Pd(OAc)_2$  และ  $Pd(PPh_3)_4$  เป็นสารเร่งปฏิกิริยาที่ดีสำหรับปฏิกิริยา oxidative lactonization นี้ด้วย

ในบทที่ 2 เราประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์ 8-oxoprotuberberine alkaloids ในปฏิกิริยาขั้นตอนเดียว จากปฏิกิริยาของ amides ที่เหมาะสมและ glyoxal หรือสารอนุพันธ์ โดยเกิดจากปฏิกิริยาการรวมตัวของ amide และ glyoxal ในสภาวะกรดให้สารประกอบ *N*-benzoyltetrahydroisoquinoline (เกิดวงแหวน B) และเกิดการปิดวงแหวนโดยปฏิกิริยาการแทนที่ด้วย electrophilic ของ aromatic (เกิดวงแหวน C) ให้ได้ 8-oxoprotuberberine ii และอนุพันธ์ของสารประเภทนี้สามารถเตรียมได้โดยวิธีการดังกล่าวข้างต้น ตัวอย่างเช่น สารที่มีหมู่แทนที่ ตำแหน่งที่ 13 เป็นหมู่ methyl และ ตำแหน่งที่ 13 เป็นหมู่ aryl โดยใช้ methylglyoxal และ arylglyoxal แทน glyoxal นอกจากนี้สารประเภท 12-alkyl-5,6-dihydroindolo[2,1-*a*]isoquinoline alkaloids iii, 1-benzoyl-6,7-dimethoxy-*N*-4-nitrobenzenesulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline iv และ 1-benzoyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolines v ก็สามารเตรียมได้โดยการใช้ aniline หรือ sulfonamide แทน amide

