



**APPLICATIONS OF ACID-CATALYZED CYCLIZATION AND  
RADICAL CYCLIZATION TO THE SYNTHESIS OF  
PROTOBERBERINE ALKALOIDS**

**THAWATCHAI LOKANUNG**

**อภิรักษ์ ทนสาร**

**จาก**

**บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล**

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE  
(ORGANIC CHEMISTRY)  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY**

**2001**

**ISBN 974-04-0610-6**

**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

TH  
Tg680  
2001  
e.2

4136293 SCOC/M : MAJOR : ORGANIC CHEMISTRY; M.Sc. (ORGANIC CHEMISTRY)

KEY WORDS : ACID-CATALYZED CYCLIZATION / RADICAL CYCLIZATION /  
ALKALOIDS / PROTOBERBERINE / YOHIMBINE / 2,3-  
DIHYDROXY-1,4-DIOXANE

THAWATCHAI LOKANUNG : APPLICATIONS OF ACID-CATALYZED  
CYCLIZATION AND RADICAL CYCLIZATION TO THE SYNTHESIS OF 8-  
OXOPROTOBERBERINE ALKALOIDS. THESIS ADVISORS: SOMSAK  
RUCHIRAWAT, Ph.D., AMORNSRI CHERMPRAPAI, Ph.D., SUNANTA VIBULJAN,  
Ph.D., SUPALUK PRACHAYASITTIKUL, Ph.D. 133 p. ISBN 974-04-0610-6

Protoberberine alkaloids are natural products that possess a variety of biological activities, including antitumor and anticancer activities. The applications of acid-catalyzed cyclization and radical cyclization approach to the synthesis of protoberberines were studied. In addition, the synthetic utility of 2,3-dihydroxy-1,4-dioxane **149** as C-2 unit was investigated.

It was found that 8-oxoprotoberberine **4** could be synthesized *via* radical cyclization leading to the formation of a carbon-carbon bond at 14 and 14a position of ring B by using tributyltin hydride in the presence of azobisisobutyronitrile. Acid-catalyzed cyclization of isocarbostyryl, as the key step was achieved for the syntheses of 8-oxoprotoberberine **4**, 13-methylprotoberberine **146**, and yohimbine **167**. The results showed that *N*-phenylethylbenzamide (**155**, **161**) reacted with 2,3-dihydroxy-1,4-dioxane **149** in refluxing trifluoroacetic acid to produce the expected 8-oxoprotoberberines such as cerasodine **2** and cerasonine **3** in high yield. Also, the syntheses of 8-oxoprotoberberine alkaloids by using the applications of acid-catalyzed cyclization and radical cyclization were achieved in good yield.

4136293 SCOC/M : สาขาวิชา : เคมีอินทรีย์; วท.ม. (เคมีอินทรีย์)

รัชชัย โลกะนัง: การประยุกต์การสังเคราะห์สารอัลคาลอยด์ประเภท 8-ออกโซโปรโตเบอร์เบอร์รีน (APPLICATIONS OF ACID-CATALYZED CYCLIZATION AND RADICAL CYCLIZATION TO THE SYNTHESIS OF 8-OXOPROTOBERBERINE ALKALOIDS) คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: สมศักดิ์ รุจิรวัดน์, Ph.D., อมรศรี เจิมประไพ, Ph.D., สุนันทา วิบูลย์จันทร์, Ph.D., สุภาลักษณ์ ปรัชญาสิทธิกุล, Ph.D., 133 หน้า ISBN 974-04-0610-6

กลุ่มอัลคาลอยด์ โปรโตเบอร์เบอร์รีน เป็นสารธรรมชาติที่แสดงคุณสมบัติการออกฤทธิ์ทางชีววิทยาที่หลากหลายรวมถึง คุณสมบัติการต่อต้านเนื้องอก และคุณสมบัติการต่อต้านมะเร็ง ได้มีการศึกษาการสังเคราะห์สารโปรโตเบอร์เบอร์รีน โดยใช้การประยุกต์วิธีการปิดวงโดยใช้กรดเป็นตัวเร่ง และวิธีการปิดวงโดยใช้แรดิคัล นอกจากนี้ ยังได้มีการทดสอบการใช้ประโยชน์ของ 2,3-ไดไฮดรอกซี-1,4-ไดออกเซน 149 ในการสังเคราะห์สารประเภทโปรโตเบอร์เบอร์รีนด้วย

ซึ่งพบว่า สามารถสังเคราะห์สาร 8-ออกโซโปรโตเบอร์เบอร์รีน 4 โดยผ่านการปิดวงแบบแรดิคัล ทำให้เกิดการสร้างพันธะระหว่างคาร์บอนตำแหน่งที่ 14 และ 14a ของวง B โดยการใช้ไตรบิวทิลทิน ไฮไดรด์ และ เอโซบิสโอโซบิวทิวโรไนโตรล ยิ่งกว่านั้นการปิดวงของไอโซคาร์โบสทิวริลโดยใช้กรดเป็นตัวเร่งซึ่งเป็นขั้นตอนที่สำคัญสามารถนำมาใช้สังเคราะห์ 8-ออกโซโปรโตเบอร์เบอร์รีน 4 13-เมทิลโปรโตเบอร์เบอร์รีน 146 และ โยฮิมบิน 167 การใช้ประโยชน์จากไดออกเซน 149 ได้แสดงให้เห็นว่า เมื่อนำฟีนิลเอธิลเบนซามาย (155, 161) มาทำปฏิกิริยากับ 2,3-ไดไฮดรอกซี-1,4-ไดออกเซน 149 ในกรดไตรฟลูออโรอะซิติก จะได้ 8-ออกโซโปรโตเบอร์เบอร์รีน เช่น เซราโลนิน 2 และ เซราโลนิน 3 การสังเคราะห์สารอัลคาลอยด์ประเภท 8-ออกโซโปรโตเบอร์เบอร์รีนประสบความสำเร็จเป็นอย่างดีจากการประยุกต์ใช้ การปิดวงโดยใช้กรดเป็นตัวเร่ง และการปิดวงแบบแรดิคัล