



**APPLICATION OF SULFONAMIDES TO THE SYNTHESIS OF
ISOQUINOLINE ALKALOIDS**

WANNA PHOUSAHA

ฉบับนี้แทนการ

จาก

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล

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

2001

ISBN 974-665-541-8

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

TH

W 249 a

8001

C: 2

4136300 SCOC / M: MAJOR: ORGANIC CHEMISTRY; M.Sc. (ORGANIC CHEMISTRY)

KEY WORDS: PICTET-SPENGLER, SULFONAMIDE, ISOQUINOLINE

WANNA PHOUSAHA: APPLICATION OF SULFONAMIDES TO THE SYNTHESIS OF ISOQUINOLINE ALKALOIDS. THESIS ADVISOR: SOMSAK RUCHIRAWAT, Ph.D., AMORNSRI CHERMPRAPAI, Ph.D., SUNANTA VIBULJAN, Ph.D., 243 P. ISBN 974-665-541-8.

This research was done to test the difference in results using a modified method for synthesis isoquinolines. A comparison was made to results achieved using the traditional Pictet-Spengler reaction.

The Pictet-Spengler reaction is a route for the synthesis of isoquinoline alkaloids and derivatives. The reaction utilized acid-catalyzed intramolecular cyclization of imine intermediates, forming by condensation of β -arylethylamine with carbonyl compound, to give 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives. The Pictet-Spengler reaction has long been limited to active substrates in which the aromatic ring is activated by electron donating substituents such as methoxy or hydroxy group mainly at the *para* position to the point of cyclization. In our work, we presented the modified method by increasing the electrophilicity of iminium group by means of an electron withdrawing substituent, sulfonyl group, on the nitrogen.

It was found that this synthetic route provided in moderate to high yields of isoquinolines, 3,4-dihydroisoquinolines and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines, depending on the appropriate deprotection of the sulfonyl group in the final step. In addition, the reaction can be applied to both activated and non-activated aromatic compounds.

4136300 SCOC / M : สาขาวิชา : เคมีอินทรีย์; วท.ม. (เคมีอินทรีย์)

วรรณภา ผู้จัดทำ: การประยุกต์ใช้สารซัลโฟนามายด์ ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของไอโซควิโนลีนอัลคาลอยด์ (APPLICATION OF SULFONAMIDES TO THE SYNTHESIS OF ISOQUINOLINE ALKALOIDS) คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: สมศักดิ์ รุจิรวัดน์, Ph.D., อมรศรี เจริญประไพ, Ph.D., สุนันทา วิทยัญจันทร์, Ph.D., 243 หน้า ISBN 974-665-541-8.

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาปรับปรุงวิธีการสังเคราะห์ไอโซควิโนลีน เมื่อเปรียบเทียบแล้วพบว่าได้ผลที่ดีกว่าการสังเคราะห์โดยวิธีการของฟิกเตต-สเฟงเกลอร์

ปฏิกิริยาฟิกเตต-สเฟงเกลอร์เป็นปฏิกิริยาสำหรับการสังเคราะห์ไอโซควิโนลีนอัลคาลอยด์ และ สารอนุพันธ์ ในการเกิดปฏิกิริยาจะใช้กรดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาการปัดวงภายในโมเลกุลของตัวกลางที่เป็นสารประกอบอิมีน และ ได้อนุพันธ์ของ 1,2,3,4-เตตระไฮโดรไอโซควิโนลีน โดยสารอิมีนเกิดจากเบตา-เอริลเททริลเอมีน เข้าทำปฏิกิริยากับสารประกอบที่มีหมู่คาร์บอนิล ข้อจำกัดของปฏิกิริยาฟิกเตต-สเฟงเกลอร์ ขึ้นอยู่กับสารตั้งต้นซึ่งวงอะโรมาติกต้องถูกกระตุ้นด้วยหมู่ให้อิเล็กตรอนที่ตำแหน่งพาราที่เกิดปฏิกิริยาการปัดวง การศึกษานี้เราได้เสนอการปรับเปลี่ยนปฏิกิริยาดังกล่าว โดยเพิ่มความเป็นอิเล็กโตรไฟล์ของกลุ่มอิมิเนียม โดยเพิ่มหมู่ดึงอิเล็กตรอนที่เป็นหมู่ซัลโฟนิลที่อะตอมของไนโตรเจน

พบว่าการสังเคราะห์โดยวิธีการนี้ จะให้สารประกอบไอโซควิโนลีน, 3,4-ไดไฮโดรไอโซควิโนลีน และ 1,2,3,4-เตตระไฮโดรไอโซควิโนลีน ในปริมาณที่ค่อนข้างสูงถึงสูงมาก ซึ่งผลิตภัณฑ์ที่ได้จะขึ้นอยู่กับปฏิกิริยาที่เหมาะสมในการกำจัดหมู่ซัลโฟนิลออกในขั้นตอนสุดท้าย ปฏิกิริยานี้สามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้ทั้งในกรณีที่สารประกอบอะโรมาติกมีหมู่กระตุ้น และไม่มีหมู่กระตุ้น