การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 5-เอริล-3-เมทิล-1,2,3,4-เททระไฮโดรไอโซควิโนลิน

นาย วิสูจน์ วิจิตรนิเทศ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชา เภสัชเคมี ภาควิชา เภสัชเคมี
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-5016-1

SYNTHESIS OF 5-ARYL-3-METHYL-1,2,3,4-TETRAHYDRO-ISOQUINOLINE DERIVATIVES

Mr. Wisut Wichitnithad

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Pharmaceutical Chemistry

Department of Pharmaceutical Chemistry

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic year 2003

ISBN 974-17-5016-1

Thesis Title	SYNTHESIS OF 5-ARYL-3-METHYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISO-QUINOLINE DERIVATIVES
By	Mr. Wisut Wichitnithad
Field of Study	Pharmaceutical Chemistry
Thesis Advisor	Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph.D.

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

.....Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences

(Associate Professor Boonyoung Tantisira, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

.....Chairman

(Assistant Professor Mitr Pathipvanich, Ph.D.)

.....Thesis Advisor

(Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.)

.....Thesis Co-Advisor

(Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph.D.)

.....Member

(Professor Apichart Suksamrarn, Ph.D.)

.....Member

(Pornchai Rojsitthisak, Ph.D.)

วิสูจน์ วิจิตรนิเทศ : การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 5-เอริล-3-เมทิล-1,2,3,4-เททระไฮโดรไอโซควิโนลิน. (SYNTHESIS OF 5-ARYL-3-METHYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINE DERIVATIVES) อ. ที่ปรึกษา : ผศ. ดร. ชำนาญ ภัตรพานิช, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. ดร. สุนิพนธ์ ภุมมางกูร, 290 หน้า. ISBN 974-17-5016-1.

แอนซิสโตรคาดีน และ อนุพันธ์ของแนปทิลไอโซควิโนลีน ซึ่งมีรายงานว่ามีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลาย ๆ อย่างรวมทั้งฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย ในงานวิจัยครั้งนี้เป็นการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 5-เอริล-3-เมทิล-1,2,3,4-เททระไฮโดรไอโซควิโนลีน ซึ่งเป็นสารอินทรีย์กลุ่มใหม่ที่ใช้ 5-เนปทิล-1,2,3,4-เททระไฮโดรไอโซควิโนลิน อัลคาลอยด์ เป็นสารต้นแบบ

สารประกอบในกลุ่มนี้ถูกสังเคราะห์ขึ้นโดยกระบวนการสังเคราะห์เริ่มจากการเตรียม อนุพันธ์ของ 1,2,3,4-เททระไฮโดรไอโซควิโนลีน โดยผ่านกระบวนการปิดวงแหวนผ่านสารตัวกลางที่เป็นเอน,โอ-อะซีทาว จากอนุพันธ์ของเฟนิลเอทิลเอมีน ซึ่งอนุพันธ์ของ 1,2,3,4-เททระไฮโดรไอโซควิโนลีน จะถูกนำไปทำปฏิกิริยา ไอโอดิเนชัน ได้เป็นอนุพันธ์ของ 5-ไอโอโด-3-เมทิล-1,2,3,4-เททระไฮโดร-ไอโซควิโนลีน ซึ่งได้เติมหมู่ เอริล กรุ๊ป ที่หลากหลาย โดยผ่านปฏิกิริยา ซูซูกิ คับปิ้ง โดยมี เททระกิส ไตรเฟนิลฟอสฟีน พาราเดียม เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในด่างที่เหมาะสม ซึ่งจะได้ผลิตภัณฑ์เป็น อนุพันธ์ต่าง ๆ ของ 5-เอริล-3-เมทิล-1,2,3,4-เททระไฮโดรไอโซคิวโนลีน โดยสารที่สามารถสังเคราะห์ได้ในครั้งนี้สามารถพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิคทาง สเปคโตรสโคปี (IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR และ 2-D NMR) และ การวิเคราะห์องค์ประกอบของธาตุ

ภาควิชา เภสัชเคมี ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา เภสัชเคมี ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา 2546 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4576601333 : MAJOR PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

KEY WORDS : SYNTHESIS / ANCISTROCLADINE / ANTIMALARIAL ACTIVITY /SUZUKI CROSS COUPING/ 5-ARYL-3-METHYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISO-QUINOLINE

WISUT WICHITNITHAD: SYNTHESIS OF 5-ARYL-3-METHYL-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINE DERIVATIVES. THESIS ADVISOR: ASST. PROF. CHAMNAN PATARAPANICH, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR: ASSOC. PROF. SUNIBHOND PUMMANGURA, Ph.D., 290 pp. ISBN 974-17-5016-1.

Ancistrocladine and other naphthylisoquinoline alkaloids have been reported to possess various interesting biological activities including an antimalarial activity. The present investigation was to synthesize new series of 5-aryl-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives. These synthetic derivatives were designed using the 5-naphthyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline alkaloid as lead compound.

The synthetic procedure was started with the reaction of 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline derivatives (THIQ), prepared through *O,N*-acetal intermediates from the phenylethylamine derivative and consequently reacted with iodine to afford the corresponding 5-iodo-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives. Various aryl groups were introduced in to the position-5 of the THIQ via an efficient Suzuki coupling reaction in the presence of tetrakis (triphenylphosphine) palladium and a suitable base in toluene to give the corresponding 5-aryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives in good yields. The structures of synthetic products were identified by the spectroscopic techniques (IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR and 2-D NMR) and elemental analysis.

Department Pharmaceutical chemistry Student's signature.....
Field of study Pharmaceutical chemistry Advisor's signature.....
Academic year 2003 Co-advisor's signature.....

ACKNOWLEDGEMENT

First, I wish to express my sincerely indebted to my thesis advisor, Assistant Professor Chamnan Patarapanich, and my thesis co-advisor, Associate Professor Sunibhond Pummangura, for their valuable advice, continual guidance, kindness, and understanding throughout my graduate study period. His scientific open-mindedness encouraged me to successfully complete this unique research.

Second, I am sincerely grateful to Professor Apichart suksamrarn and Dr. Pornchai Rojsitthisak for serving on my committee. Their valuable suggestions and discussions made this thesis more complete.

I would also like to acknowledge Professor Akinori Kubo and Dr. Naoki Saito for their valuable information suggestion and some reagent supply. In addition, I thank Dr. Khanit Suwanborirux for sharing his exceptional NMR interpreting skills and for providing so much help.

Furthermore, I would like to thank all staff members, including the scientists of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical sciences, Chulalongkorn University for proving facilities during my study. I also grateful to all my friends for their encouragement throughout this graduate study.

Finally, I am grateful to my beloved parents for their love and understanding that enabled me to have willpower and inspiration to finish this work.

LIST OF TABLES

CONTENTS

LIST OF SCHEMES

Schemes Page

Schemes Page

LIST OF FIGURES

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

LIST OF ABBREVIATIONS

%	percent
ν	stretching vibration (for IR spectra)
ν_{as}	asymmetrical stretching (for IR spectra)
ν_{s}	symmetrical stretching (for IR spectra)
µl	micro liter
µM	micro molar
^{o}C	degree celsius
^{13}C-NMR	carbon-13-nuclear magnetic resonance
cm^{-1}	reciprocal centimeter (for IR spectra)
d	doublet (for NMR spectra)
dd	doublet of doublet (for NMR spectra)
eq.	equation or equivalent
^{1}H-NMR	proton nuclear magnetic resonance
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
h	hour
Hz	hertz
IR	infrared spectrometry
J	coupling constant (for NMR spectra)
J_{vic}	vicinal coupling constant (for NMR spectra)
J_{gem}	geminal coupling constant (for NMR spectra)
m	multiplet (for NMR spectra)
mg	milligram
min	minute
MHz	megahertz
ml	milliliter

Mmol	millimole
m.p.	melting point
NOE	nuclear overhauser effect
Pd/C	palladium on activated charcoal
PNMT	phenylethanolamine *N*-methyltransferase
ppm	part(s) per million
rt	room temperature
s	singlet (for NMR spectra)
SAM	S-adenosylmethionine
SAH	S-adenosylhomocysteine
t	triplet (for NMR spectra)
THIQ	tetrahydroisoquinoline