การปิดวงของแอลลีนโดยใช้รีเอเจนต์ออร์แกโนเมทัลลิก

นางสาว ณัฐกานต์ คุ้มกุมาร

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2546
ISBN 974-17-3427-1
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I21176937

CYCLIZATION OF ALLENE USING ORGANOMETALLIC REAGENTS

Miss Nuttakarn Khumkumarn

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Chemistry
Department of Chemistry
Faculty of Science
Chulalongkorn University
Academic Year 2003

ISBN 974-17-3427-1

Thesis Title	Cyclization of Allene Using Organometallic Reagents
By	Miss Nuttakarn Khumkumarn
Field of Study	Chemistry
Thesis Advisor	Associate Professor Nuanphun Chantarasiri, Ph.D.
Thesis Co-Advisor	Roderick W. Bates, Ph.D.

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

.....Dean of Faculty of Science
(Associate Professor Wanchai Phothiphichitr, Ph.D.)

Thesis committee

.....Chairman
(Professor Udom Kokpol, Ph.D.)

.....Thesis Advisor
(Associate Professor Nuanphun Chantarasiri, Ph.D.)

.....Thesis Co-Advisor
(Roderick W. Bates, Ph.D.)

.....Member
(Assistant Professor Tirayut Vilaivan, D.Phil.)

.....Member
(Assistant Professor Thawatchai Tuntulani, Ph.D.)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ณัฐกานต์ คุ้มกุมาร: ปฏิกิริยาการปิดวงของแอลลีนโดยใช้รีเอเจนต์ออร์แกโนเมทัลลิก (CYCLIZATION OF ALLENE USING ORGANOCOBALT REAGENTS), อ. ที่ปรึกษา: รศ.ดร. นวลพรรณ จันทรศิริ; อ. ที่ปรึกษาร่วม: Roderick W.Bates, Ph.D. ; 62 หน้า; ISBN 974-17-3427-1

งานวิจัยนี้เป็นการพัฒนาปฏิกิริยาการปิดวงของแอลลีนที่มีหมู่ไฮดรอกซิลที่ถูกปกป้องตรงตำแหน่งเบตา

การสังเคราะห์อนุพันธ์ของแอลลีนสามารถทำโดยใช้ไกลซิดอลเป็นสารตั้งต้น เมื่อนำแอลลีนมาทำปฏิกิริยากับอะเซตัลเททระคาร์บอนิลโคบอลต์ภายใต้สภาวะที่เหมาะสมจะได้ผลิตภัณฑ์เป็นไพโรลิดีนแบบทรานส์และไพโรลิดีนแบบซีสในอัตราส่วน 1:1 ซึ่งสามารถพิสูจน์สเทริโอเคมีที่ได้โดยใช้เอ็นโออีดิฟเฟอร์เรนซ์สเปกโทรสโกปี โดยอีกทางเลือกหนึ่ง เมื่อนำแอลลีนที่มีหมู่ไฮดรอกซิลมาทำปฏิกิริยากับแพลเลเดียม (II) คลอไรด์ และ คอปเปอร์ (II) คลอไรด์ ในเมทานอลภายใต้บรรยากาศของคาร์บอนมอนนอกไซด์ จะได้ผลิตภัณฑ์เป็นของผสมในอัตราส่วน 2:1 โดยดูจากการวิเคราะห์ด้วยโปรตอนเอ็นเอ็มอาร์สเปกโทรสโกปี ผลิตภัณฑ์ที่ได้สามารถนำมาใช้เป็นตัวกลางสำคัญในการสังเคราะห์แอมโฟโรไกลนินและแอลคาลอยด์ตัวอื่นๆได้ต่อไป

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เคมี.....ลายมือชื่อนิสิต.....ณัฐกานต์ คุ้มกุมาร.....

ภาควิชา.....เคมี.....ลายมืออาจารย์ที่ปรึกษา.....นวลพรรณ จันทรศิริ.....

ปีการศึกษา.....2546.....ลายมืออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....Rod Bates.....

4372255023 : MAJOR CHEMISTRY
KEY WORD PYRROLIDINE , AMPHOROGYNINE
NUTTAKARN KHUMKUMARN: CYCLIZATION OF ALLENE USING ORGANOMETALLIC REAGENTS. THESIS ADVISOR : ASSOCIATE PROFESSOR NUANPHUN CHANTARASIRI, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : RODERICK W. BATES, Ph.D., 62 pp. ISBN 974-17-3427-1

A metal mediated acylation-cyclization of γ-sulfonamidoallenes bearing a protected hydroxyl group in the β position has been developed.

The required disubstituted allenes were synthesized starting from glycidol. Treatment of the allenes with acetyl tetracarbonyl cobalt, under suitable condition, yielded a 1:1 the mixture of *trans*- and the *cis*-substituted pyrrolidine. The stereochemistry was determined by NOE difference spectroscopy. Alternatively, treatment of a hydroxy allene with palladium (II) chloride and copper (II) chloride in methanol under carbon monoxide, yielded a 2:1 mixture of stereoisomers by NMR spectroscopy. The products could be intermediates for the synthesis of amphorogynine and related alkaloids.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Department.....Chemistry.....Student's signature.....NUTTAKARN KHUMKUMARN.....

Field of study .....Chemistry.....Advisor's signature.....N. Chantarasiri.....

Academic year.....2003.....Co-Advisor's signature.....Rodbates.....

ACKNOWLEDGEMENT

The author would like to thank her advisor, Associate Professor Nuanphun Chantarasiri, and her co-advisor, Dr. Roderick W. Bates, for their advice in research and chemistry. In addition, the author wishes to thank Professor Udom Kokpol as chairman, Assistant Professor Tirayut Vilaivan and Assistant Professor Thawatchai Tuntulani as members of the thesis committee.

Moreover, the author would like to thank Professor Somsak Ruchirawat, Chulabhorn Research Institute for NMR facilities, spectroscopic data, mass spectrometry, high resolution mass spectrometry and much help. The author would like to express her appreciation to the Faculty of Science, Chulalongkorn University, for giving the opportunity to study. Finally the author would like to thank her friends: Nunth, Pam, Nick and Van for support during the lab course, and her parents for their great support.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

Pages

Abstact in Thai.....iv
Abstact in English.....v
Acknowledgment.....vi
List of Figures.....viii
List of Schemes.....ix
List of Abbreviations.....xi
CHAPTER
I : INTRODUCTION.....1
II : RESULTS AND DISCUSSION.....15
III : CONCLUSION..... 40
IV : EXPERIMENTAL.....41
REFERENCES.....56
VITA.....62

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Figures

Figures **Pages**

1. General structure and pyrrolizidine examples 1
2. (-)-Supinidine **(1)**.....3
3. (-)-Isoretronecanol **(6)**.....4
4. (-)-Hastanecine **(14)**.....5
5. Curassanecine **(22)**..... 7
6. Hadinecine **(36)**.....10
7. Amphorogynines A-D.....11
8. (+)-Casuarine and Castanospermine.....12
9. Diels-Alder reaction of a vinyl nitro compound.....13
10. 1,3-Dipolar cycloaddition of the nitronate.....13
11. NOE difference spectrum of *trans*-pyrrolidine with irradiation of H-3a and H-3b protonns.....33
12. NOE difference spectrum of *cis*-pyrrolidine with irradiation of H-3a and H-3b protonns.....34
13. The conformation of the π–allyl intermediate.....35

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Schemes

Schemes **Pages**

1. *In vivo* pyrrolizidine biotransformations.....2
2. Synthesis of (-)-Supinidine.....3
3. Synthesis of (+)-Isoretronecanol.....5
4. Synthesis of (-)-Hastanecine **(14)**.....7
5. Synthesis of (+/-) Curassanecine.....8
6. Synthesis of vinyl iodide.....8
7. Synthesis of (+/-) curassanecine.....10
8. Synthesis of Hadinecine from Retronecine.....10
9. Synthesis of (+)-Casuarine.....12
10. Completion of the Synthesis of (+)-Casuarine.....14
11. Acylation-cyclization of allenes.....15
12. The comformation of the intermediates for AcCo(CO)4-mediated cyclization of α-substituted allenes.....16
13. The conformation of the intermediates for a β-substituted allene.....17
14. Retrosynthetic strategy for a β-substituted allene.....17
15. Retrosynthesis of Amphorogynine A.....18
16. Transformation of a diol to a cyclic sulfate.....19
17. Comparative ring opening reactions.....19
18. Protection of allyl alcohols.....20
19. Transformation of the protected allyl alcohol to cyclic sulfate.....20
20. Transformation of the cyclic sulfate to the terminal alkyne.....21
21. Synthesis of the terminal alkyne by ring opening of glycidol.....22
22. Hydrolytic kinetic resolution using (salen)Co complex.....23
23. Protection of the hydroxyl group.....23
24. Synthesis of stereospecific allene from propagylic alcohol.....24
25. Indium mediated coupling of prop-2-ynyl systems.....24
26. Takai's allene synthesis.....25

List of Schemes (Continued)

Schemes Pages

27. The Skatterbøl reaction..... 25
28. The Searles-Crabbé reaction..... 26
29. The mechanism of the synthesis of the allene..... 26
30. Sufonamide synthesis.....27
31. Transformation of the primary alcohol to carbamate.....28
32. The mechanism proposed by Nicolaou..... 28
33. The mechanism of deprotection of the PMB group..... 29
34. Tranformation of the allene diol to 1,2 –amino alcohol.....30
35. Transformation to sulfonamides *via* Mitsunobu reaction 31
36. Generation of acyl tetracarbonyl cobalt complexes.....31
37. The acylation cyclization using cobalt complexes.....32
38. Pd(II)-catalyzed cyclization of allenic sulfonamides.....35
39. Synthesis of α-anatoxin.....36
40. Stereoselective cyclization using palladium catalysis.....36
41. Intramolecular cyclization of β-substituted allene..... 37
42. Pd(II) catalyst cyclization of β-substituted allene 37
43. Transformation to ketone **(90)**..... 38
44. Transformation to deprotected pyrrolidine **(97)**..... 39

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Abbreviations

CAN	Ceric ammonium nitrate	MS	Mass spectrometry
d	Doublet (NMR)	MW.	Molecular weight
dd	Double doublet (NMR)	*m/z*	Mass per charge
ddd	Double double doublet (NMR)	NMR	Nuclear Magnetic Resonance
		NOE	Nuclear Overhauser effect
dddd	Double double double doublet (NMR)	PMB	*p*-Methoxybenzyl
		PMP	*p*-Methoxyphenyl
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	ppm	Part per million
		q	Quartet (NMR)
DMAP	4-Dimethylaminopyridine	s	Singlet (NMR)
DME	Dimethoxyethane	t	Triplet (NMR)
DMF	*N,N*-Dimethylformamide	TBS	*tert*-Butyldimethylsilyl
dt	Double triplet (NMR)	TDS	Thexyldimethylsilyl
EI	Electrochemical ionization	TFA	Trifluoroacetyl
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry	THF	Tetrahydrofuran
		TMS	Trimethylsilyl
IR	Infrared	Ts	*p*-Toluenesulfonyl
J	Coupling constant	Wt.	Weight
m	Multiplet (NMR)	δ	Chemical Shift
m.p.	Melting point	ν	Wavenumber

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย