

การพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารประกอบไพเพอริดีนและไพโรลิดีนแอลคาลอยด์



นายคณินา สาย้าย

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

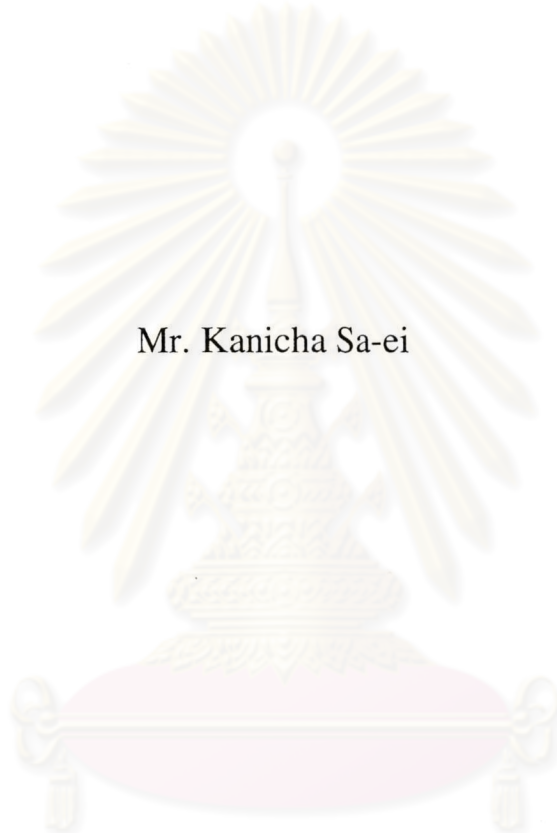
ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-0863-7

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I20473138

DEVELOPMENT OF A NEW STRATEGY FOR THE SYNTHESIS OF
PIPERIDINE AND PYRROLIDINE ALKALOIDS



Mr. Kanicha Sa-ei

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 2002
ISBN 974-17-0863-7


Thesis Title	Development of a new strategy for the Synthesis of Piperidine and Pyrrolidine Alkaloids
By	Mr. Kanicha Sa-ei
Field of study	Chemistry
Thesis Advisor	Assistant Professor Nuanphun Chantarasiri
Thesis Co-advisor	Dr. Roderick W. Bates


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.)

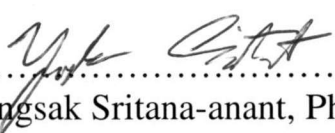
THESIS COMMITTEE


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


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


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


..... Member
(Assistant Professor Orawan Chailapakul, Ph.D.)


..... Member
(Yongsak Sritana-anant, Ph.D.)

คณิฉนา สาอำ่าย : การพัฒนำวธการสังเคราะห์สารประกอบไพเพอริดีนและไพโรลิดีนแอลคาลอยด์
(DEVELOPMENT OF A NEW STRATEGY SYNTHESIS FOR THE
PYPERIDINE AND PYRROLIDINE ALKALOIDS)

อ.ที่ปรกษา ผศ.ดร. นวลพรรณ จันทรศิริ; อ.ที่ปรกษาร่วม Dr. Roderick W. Bates;

62 หน้า; 974-17-0863-7

ปฏิกิริยาการปิดวงของสารประกอบพวกเอน-เอซิล-โฮโมอัลลิลไฮดรอกซีลามีน โดยมีเกลือของคอปเปอร์(II), คาร์บอนมอนอกไซด์, เมทานอล และใช้ฟัลลาเดียม(II)คลอไรด์ เป็นตัวเร่งการเกิดปฏิกิริยาได้ไอซอกซาโซลิดีน โดยที่ไนโตรเจนจะต่อกับหมู่ป้องกันพวกคาบาเมต ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยาจะเป็นซิสไอโซเมอร์ การใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาทำให้เกิดไฮโดรจีเนชันของหมู่เบนซิลออกซีคาร์บอนิลของไอซอกซาโซลิดีน จะให้ผลิตภัณฑ์เป็นซิน-1,3-อะมิโนอัลกอฮอล์ ซึ่งเป็นตัวกลางสำคัญที่ใช้สำหรับการสังเคราะห์สารประกอบพวกไพเพอริดีนและไพโรลิดีนแอลคาลอยด์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เคมี.....ลายมือชื่อนิติ..... *ม.ว. น.ร.*
ภาควิชา.....เคมี.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรกษา..... *ร.น.พ. จันทรศิริ*
ปีการศึกษา.....2545.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรกษาร่วม..... *R. Bates*

4372223923: MAJOR CHEMISTRY

KEY WORD: PIPERIDINE, PYRROLIDINE, ISOXAZOLIDINE, CYCLOFUNCTIONALIZATION

KANICHA SA-EI : DEVELOPMENT OF A NEW STRATEGY SYNTHESIS OF PIPERIDINE AND PYRROLIDINE ALKALOIDS.

THESIS ADVISOR : ASSISTANT PROFESSOR NUANPHUN CHANTARASIRI Ph.D.; THESIS CO-ADVISOR: RODERICK W. BATES, Ph.D.; 62 PP. 974-17-0863-7

Cyclofunctionalization of N-acyl-O-homoallyl hydroxylamines using palladium(II)chloride as a catalyst in the presence of copper(II) salts, carbon monoxide and methanol gives isoxazolidine products. When the nitrogen is protected as a carbamate, the products are obtained exclusively as their *cis*-isomer. Catalytic hydrogenation of the benzyloxy carbonyl protected isoxazolidine yields *syn*-1,3-amino alcohols, the valuable intermediates for the synthesis of many pyrrolidine and piperidine natural products.

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Department.....Chemistry.....Student's signature.....*msn nse*

Field of study...Chemistry....Advisor's signature.....*Nuanphun Chantarasiri*

Academic year...2002.....Co-Advisor's signature.....*Roderick W. Bates*

ACKNOWLEDGEMENTS

The author would like to thank his advisor, Assistant professor Nuanphun Chantarasiri, and his co-advisor, Dr. Roderick Bates for their advice on research and chemistry, and Professor Steven V. Ley FRS CBE and Mrs Rosemary Ley for reading and commenting on this thesis. In addition, the author would like to thank Professor Udom kokpol as the chairman, Assitant Professor Orawan Chailapakul and Dr. Yongsak Sritana-anant as members of the thesis committee.

Moreover, the author would like to thank the Chulabhorn Research Institute for laboratory facilities and the Faculty of Science, Chulalongkorn University, for giving the opportunity to study. Finally, the author would like to thank his friends: Nunth, Pam, Nick and Karn for support during the lab course, and his family for everything that takes him to this point.



ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	Pages
Abstract in Thai.....	iv
Abstract in English.....	v
Acknowledgments.....	vi
List of Figures.....	viii
List of Schemes.....	ix
List of Tables.....	xi
List of Abbreviations.....	xii
CHAPTER	
I : INTRODUCTION.....	1
II : RESULTS AND DISCUSSION.....	20
III : CONCLUSION.....	41
IV : EXPERIMENTAL.....	42
REFERENCES.....	56
VITA.....	62



ศูนย์วิจัยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Figures

Figures	Pages
1. The isoxazolidine product.....	25
2. The isoxazolidine (13) spectra.....	26
3. Irradiation of H5.....	27
4. Irradiation of H3.....	28
5. Irradiation of H4a and side chain protons.....	29
6. Irradiation of side chain protons.....	30
7. Irradiation of H4b.....	31



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Schemes

Schemes	Pages
1. Alkene cyclofunctionalization.....	1
2. Corey's cyclofunctionalization.....	1
3. Cyclofunctionalization modes.....	2
4. 5- <i>exo</i> -cyclofunctionalization.....	2
5. 6- <i>endo</i> -cyclofunctionalization.....	2
6. Allylic alcohol iodolactonization.....	4
7. Bromolactonization.....	6
8. Ohfuné's cyclofunctionalization.....	6
9. Cyclic bromonium ion intermediates.....	6
10. Lactam cyclofunctionalization.....	7
11. Selenocyclofunctionalization of amino alcohols.....	7
12. The selenocyclofunctionalization of N-arylcarbamates.....	8
13. Ley's tetrahydropyran synthesis.....	9
14. The general mechanism of palladium catalyzed Cyclofunctionalization.....	10
15. Palladium cyclofunctionalization.....	10
16. Palladium catalyzed dihydropyran formation.....	11
17. Semmelhack's cyclization.....	11
18. The alkoxy carbonylation of bishomoallylic alcohols.....	11
19. Palladium catalyzed cyclofunctionalization.....	12
20. Effect of α – and β – substituents on cyclocarbonylation.....	12
21. γ -Substituent effect.....	13
22. Ring formation of tetrahydropyran of tetranomycin	13
23. Intermediate conformation of 6-membered rings.....	14
24. Stereoselective THP formation.....	14
25. Halolactonization of an unsaturated carboxylic acid.....	15
26. Amide cyclization.....	15
27. O-Silyl amidates nitrogen nucleophile.....	16
28. Carbamate tethered cyclization reaction.....	16
29. The cyclization of a nitrogen nucleophile with PdCl ₂	16
30. Tethered cyclization strategy.....	17
31. The carbonate extension method.....	18
32. Iodocyclofunctionalization of tethered nitrogen.....	18
33. Carbamate cyclofunctionalization.....	20
34. Tamaru's cyclofunctionalization.....	21
35. Hydroxylamine cyclofunctionalization.....	21
36. Synthesis of homoallylic alcohols.....	22
37. Synthesis of hydroxylamines.....	23
38. Unsuccessful cyclization of hydroxylamine.....	23

List of Schemes (continued)

Schemes	Pages
39. Competing Palladium pathways.....	24
40. Hydroxylamine protection.....	24
41. Cyclofunctionalization of a protected hydroxylamine.....	25
42. 5-membered ring intermediated conformation.....	32
43. 6-membered ring cyclization.....	35
44. Preparation of the hydroxylamine.....	35
45. 6-membered ring attempting of cyclization.....	36
46. Synthesis strategy for the internal alkene hydroxylamine.....	36
47. Preparation of an internal alkene.....	37
48. Attempted cyclofunctionalization.....	37
49. Testing of cyclofunctionalization.....	37
50. The cyclofunctionalization reaction with Ru(III) and Rh(III).....	38
51. The allene cyclofunctionalization.....	38
52. The hydroxylamine allene synthesis.....	39
53. Allene intermediates.....	39
54. Attempted removal of the tether.....	40
55. Removal of the tether.....	40



 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Tables

Tables	Pages
1. Kinetic and thermodynamic cyclofunctionalization.....	3
2. Iodocyclofunctionalization.....	5
3. The results of Ward's selenocyclofunctionalization.....	8
4. Tamaru's carbonylation.....	19
5. Cyclofunctionalization reaction.....	33
6. List of cyclized products from the cyclofunctionalization reaction using Palladium (II).....	34



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Abbreviations

THP	Tetrahydropyranyl	δ	Chemical shift
THF	Tetrahydrofuran	J	Coupling constant
s	Singlet	TMS	Trimethylsilyl
d	Doublet	cm^{-1}	Wave number
dd	Double Doublet	m	Multiplet
ddd	Double Double Doublet	m/z	Mass per charge
ddt	Double Double Triplet	m.p.	Melting point
t	Triplet	IR	Infrared
dt	Double triplet	CI	Chemical ionization
tt	Triple Triplet	FAB	Fast atom bombardment
Boc	<i>t</i> -Butoxycarbonyl	EA	Elemental analysis
Cbz	Benzyloxycarbonyl	DMSO	Dimethyl sulfoxide
Ns	4-Nitrobenzylsulfonyl	Nu	Nucleophile
E	Electrophile	NBS	N-Bromosuccinimide
NIS	N-Iodosuccinimide	Ts	<i>p</i> -Toluenesulfonyl
Boc ₂ O	Di- <i>t</i> -butyldicarbonate	py	pyridine
HFAB	High Resolution Fast Atom Bombardment	CbzOSu	N-Benzyloxycarbonyloxy succinimide
RSM	Recovered starting material	TMG	1,1,3,3- tetramethylguanidine
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0] undec-7-ene	TBS	Tertiary butyldimethylsilyl
DMPU	1,3-Dimethyl 3, 4, 5, 6- tetrahydro-2(1H) pyrimidinone	EI	Electrochemical ionization
Phth	phthalimide		
HONPhth	N-hydroxyphthalimide		

ศูนย์ยาไทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย