



การศึกษาการสังเคราะห์โปรตีนที่มีทินอล

โดย

นางสาวศศิภา บุรณะมณฑล



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมี แผน ก แบบ ก 2

ภาควิชาเคมี

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2568

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร

การศึกษาการสังเคราะห์โปรโตอิมินอล



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมี แผน ก แบบ ก 2

ภาควิชาเคมี

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2568

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร

# SYNTHETIC STUDY OF PROTOEMETINOL



By

MISS Sasipa BOORANAMONTHOL

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for Master of Science CHEMISTRY

Department of CHEMISTRY

Academic Year 2025

Copyright of Silpakorn University

หัวข้อ	การศึกษาการสังเคราะห์โปรโตอิมิทินอล
โดย	นางสาวศศิภา บุรณะมณฑล
สาขาวิชา	เคมี แผนก ก แบบ ก 2
อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก	รองศาสตราจารย์ ดร. พัลลภ คັນธิงค์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุนิสา อัครศรีสมิโย

---

คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะวิทยาศาสตร์  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. กรกช ชันจิรกุล)

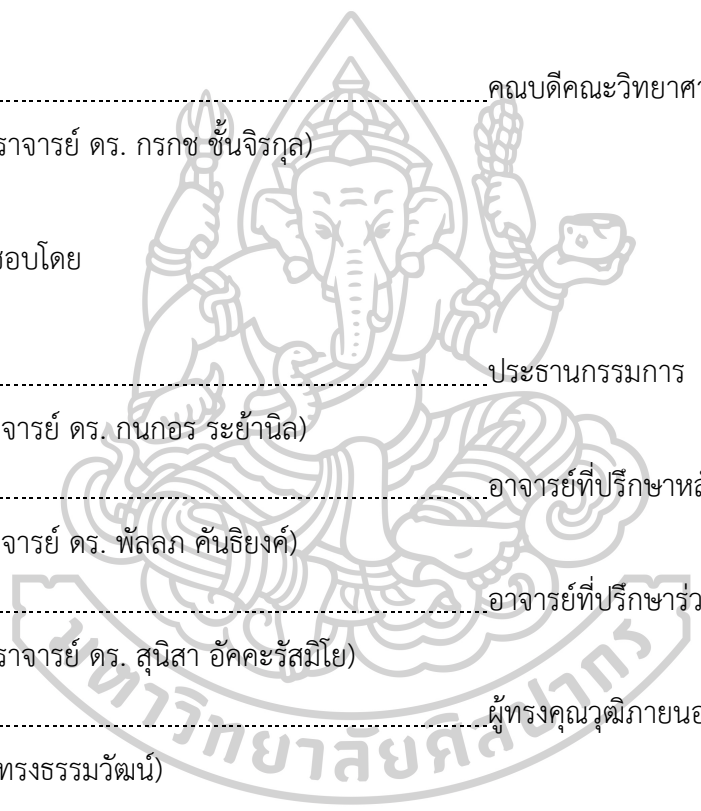
พิจารณาเห็นชอบโดย

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร. กนกอร รัชยานิล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก  
(รองศาสตราจารย์ ดร. พัลลภ คันธิงค์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุนิสา อัครศรีสมิโย)

..... ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก  
(ดร. ประเมธ ทรงธรรมวัฒน์)



660720021 : เคมี แผน ก แบบ ก 2

คำสำคัญ : โพรโตอิมิทีนอล, อัลคาลอยด์กลุ่มเบนโซควิโนลิซิดีน, Oxidative Mannich reaction, Radical cyclization, Indoloquinolizidine

นางสาว ศศิภา บุรณะมณฑล: การศึกษาการสังเคราะห์โพรโตอิมิทีนอล อาจารย์ที่ปรึกษา  
วิทยานิพนธ์หลัก : รองศาสตราจารย์ ดร. พัลลภ คันธิยงค์

อัลคาลอยด์กลุ่มควิโนลิซิดีน (Quinolizidine alkaloids) ทั้งที่เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและสารสังเคราะห์มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาหลากหลาย เช่น ฤทธิ์ต้านอะมีบา ต้านไวรัส และต้านมะเร็ง ซึ่งแบ่งเป็นกลุ่มย่อยลงไปได้ เช่น indoloquinolizidine และ benzoquinolizidine ในงานวิจัยนี้เราทำการสังเคราะห์ quinolizidine โดยใช้ L-glutamic acid กับ tryptamine เป็นสารตั้งต้นให้ได้เป็น chiral glutarimide ซึ่งเมื่อรีดิทซ์ด้วยจะได้ hydroxylactam ที่เกิดปฏิกิริยาผ่าน *N*-acyliminium ion โดยการกระตุ้นด้วย Lewis acid นำไปสู่ปฏิกิริยา intramolecular cyclization ที่มี diastereoselectivity สูง ให้ผลิตภัณฑ์ indoloquinolizidine ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และก็ได้มีการสังเคราะห์ spiro[indolizidine-1,3'-oxindole] และอนุพันธ์ indoloquinolizidine และหากใช้ arylethylamine แทน tryptamine ในกระบวนการเดียวกันจะได้ benzoquinolizidine

จากแนวทางการสังเคราะห์ข้างต้นการควบคุม stereochemistry และการปิดวงแบบ intramolecular ที่คล้ายกัน เรานำมาใช้ในการสังเคราะห์ protoemetinol ซึ่งเป็นสารตั้งต้นทางชีวสังเคราะห์ของ emetine ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง ต้านไวรัสและปรสิต และเป็นโครงสร้างหลักที่เหมาะสมต่อการพัฒนาเป็นสารต้นแบบในกระบวนการออกแบบยา งานวิจัยนี้ศึกษากระบวนการสังเคราะห์ Protoemetinol โดยได้มีการสังเคราะห์โครงสร้างหลัก benzoquinolizidine โดยใช้ chiral glutarimide ที่เหมาะสมทำปฏิกิริยา diastereoselective aldol reaction เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ชนิด *syn* aldol adduct เป็นผลิตภัณฑ์หลัก และสังเคราะห์ benzoquinolizidine ผ่านปฏิกิริยา *N*-acyliminium ion cyclization ที่สามารถเกิดการปิดวงได้อย่างมีประสิทธิภาพและมี diastereoselective ที่ดีเยี่ยม และในการสังเคราะห์ tetracyclic เราได้นำเสนอ 2 แนวทาง ได้แก่ oxidative vinylogous Mannich reaction โดยใช้ DDQ และ  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  และ radical cyclization โดยใช้สารตั้งต้นที่มีหมู่ bromo acetate ร่วมกับ AIBN และ *n*- $\text{Bu}_3\text{SnH}$  แม้ว่าจะได้ผลผลิตในระดับปานกลาง เนื่องจากมีปฏิกิริยาข้างเคียง เช่น dehalogenation แต่ทั้งสองแนวทางสามารถเพิ่มหมู่แทนที่บนวงแหวน piperidone ได้สำเร็จ ซึ่งงานวิจัยนี้แสดงให้เห็นถึงแนวทางการสังเคราะห์ที่มีประสิทธิภาพ และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการสังเคราะห์อัลคาลอยด์โครงสร้างซับซ้อนอื่น ๆ ในอนาคต



660720021 : Major CHEMISTRY

Keyword : Protoemetinol, Benzoquinolizidine alkaloids, Oxidative Mannich reaction, Radical cyclization, Indoloquinolizidine

MISS Sasipa BOORANAMONTHOL : Synthetic study of Protoemetinol Thesis advisor : Associate Professor Punlop Kuntiyong, Ph.D.

Natural and synthetic quinolizidine alkaloid compounds possess a wide range of pharmacological properties, including anti-amoebic, antiviral, and anticancer activities. They can be subdivided into smaller classes such as benzoquinolizidine and indoloquinolizidine. In this research we synthesized quinolizidine utilizing L-glutamic acid as a chiral starting material. The reaction with tryptamine constructs chiral glutarimide, which, upon reduction, yields hydroxylactam. Activation by a Lewis acid promotes the formation of an *N*-acyliminium ion, triggering a highly diastereoselective intramolecular cyclization to afford indoloquinolizidine efficiently. Additionally, the synthesis of spiro[indolizidine-1,3'-oxindole] and other indoloquinolizidine derivatives was achieved. Using arylethylamine instead of tryptamine in the same procedure leads to formation of benzoquinolizidine.

Building on this intramolecular cyclization strategy and stereochemical control, the study then proceeds with the synthesis of protoemetinol. Protoemetinol, a biosynthetic precursor of emetine with anti-cancers, antiparasitic and antiviral properties, features a relatively simple structure and is well-suited as a lead compound for drug design. This study focuses on the synthetic approach toward protoemetinol, beginning with the construction of benzoquinolizidine. The chiral glutarimide intermediate undergoes a diastereoselective aldol reaction, primarily yielding the *syn* product. The resulting structure is then cyclized via *N*-acyliminium ion cyclization to form the benzoquinolizidine core with excellent diastereoselectivity. For the synthesis of the tetracyclic protoemetinol precursor, two complementary strategies were explored: (1) the oxidative vinylogous Mannich reaction employing DDQ and  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  and (2) radical cyclization using a bromoacetate-containing substrate activated by AIBN and *n*- $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . While both approaches provided moderate yields due to side reactions such as dehalogenation, they successfully enabled the installation of functional groups

on the piperidone ring. This research demonstrates an efficient and stereocontrolled synthetic pathway, offering valuable insight for the future development of structurally complex alkaloids with potential biological activity.



## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เนื่องจากได้รับความอนุเคราะห์และการสนับสนุนจากผู้มีพระคุณหลายท่าน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.พัลลภ คັນธิงค์ ที่กรุณาเป็นอาจารย์ที่ปรึกษา และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุนิสา อัครศรีสมิโย อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการวางแผนการดำเนินงานวิจัย ตลอดจนช่วยชี้แนะแนวทางในการแก้ไขปัญหาอุปสรรคต่าง ๆ ทำให้งานวิจัยสามารถดำเนินไปได้อย่างราบรื่นและสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.กนกอร ระย้านิล และ ดร.ปรเมธ ทรงธรรมวัฒน์ ที่เมตตาเป็นกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ และกรุณาสละเวลาให้คำแนะนำ ตรวจสอบ และพิจารณาแก้งานวิจัยฉบับนี้จนสำเร็จลุล่วงด้วยดี

นอกจากนี้ ผู้วิจัยขอแสดงความขอบคุณอย่างสูงต่อ คณาจารย์ บุคลากร และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ สำหรับการให้ความรู้ คำแนะนำ ความช่วยเหลือ และอำนวยความสะดวกด้านเครื่องมือ อุปกรณ์ และสารเคมีที่ใช้ในการทดลอง ตลอดระยะเวลาของการวิจัย และผู้วิจัยขอขอบคุณ สมาชิกในห้องปฏิบัติการของรองศาสตราจารย์ ดร.พัลลภ คັນธิงค์ ทุกท่าน สำหรับการสนับสนุน ช่วยเหลือ และสร้างบรรยากาศที่เอื้อต่อการวิจัยอย่างดียิ่ง

ท้ายที่สุดนี้ ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าวิทยานิพนธ์ฉบับนี้จะเป็นประโยชน์แก่ผู้ที่สนใจในสาขาวิชาเคมี และสามารถนำไปต่อยอดความรู้ในอนาคตได้ต่อไป

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญ.....	ฌ
สารบัญรูปภาพ.....	ฉ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ที่มาและความสำคัญ.....	1
วัตถุประสงค์.....	4
ขอบเขตงานวิจัย.....	4
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
อัลคาลอยด์ (Alkaloids).....	5
Indolizidine Alkaloids.....	7
Benzoquinolizidine Alkaloids.....	7
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	8
บทที่ 3 การศึกษาการสังเคราะห์โปรโตอิมิทีนอล.....	15
การศึกษาการสังเคราะห์ Indoloquinolizidine และ spiro[indolizidine-1,3'-oxindole].....	15
การศึกษาการสังเคราะห์ Protoemetinol.....	17
แผนการสังเคราะห์ Protoemetinol แบบที่ 1.....	17
แผนการสังเคราะห์ Protoemetinol แบบที่ 2.....	19
บทที่ 4 วิธีการทดลอง.....	23
บทที่ 5 สรุปผลการทดลอง.....	37

รายการอ้างอิง .....	40
ภาคผนวก.....	42
ประวัติผู้เขียน .....	69



## สารบัญรูปภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 แสดงการสังเคราะห์สารอัลคาลอยด์กลุ่ม benzoquinolizidine และสาร benzoquinolizidine และ quinolizidine ที่สามารถสังเคราะห์ได้แล้ว.....	2
ภาพที่ 2 โครงสร้างของ Protoemetinol, Alangine, Emethine, Carmegliptin และ Tetrabenazine.....	3
ภาพที่ 3 กลุ่มโครงสร้างอัลคาลอยด์ 14 กลุ่ม.....	6
ภาพที่ 4 แสดงแนวทางการสังเคราะห์ Dihydrocorynantheol และ Protoemetinol.....	9
ภาพที่ 5 แสดงการสังเคราะห์ Protoemetinol ของคุณ Yuichi Kobayashi และคณะ.....	9
ภาพที่ 6 แสดงวิธีการสังเคราะห์ Protoemetinol ของคุณ Andrew F. Parsons และคณะ.....	10
ภาพที่ 7 แสดงวิธีการสังเคราะห์ Protometinol ของคุณ Armando Córdova และคณะ.....	11
ภาพที่ 8 แสดงการสังเคราะห์ benzoquinolizidine 4.....	12
ภาพที่ 9 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาของ $\alpha$ -allylation ระหว่าง 3,4-dihydroisoquinolines กับ MBH carbonates.....	13
ภาพที่ 10 แสดงการสังเคราะห์ของ quinolizidine และ quinolizidione.....	14
ภาพที่ 11 แผนการสังเคราะห์ indoloquinolizidine.....	15
ภาพที่ 12 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ indolizidine และ spiro[indolizidine-1,3'-oxindole].....	16
ภาพที่ 13 Retrosynthetic analysis ของ Protoemetinol ตามแผนการสังเคราะห์ที่ 1.....	17
ภาพที่ 14 แสดงการสังเคราะห์ aldol adduct 17 จาก L-glutamic acid.....	18
ภาพที่ 15 แสดงการสังเคราะห์ปฏิกิริยา acetylation ของ alcohol 4, ปฏิกิริยา Cope-elimination ของ malonate 5, ปฏิกิริยา Cope-elimination ของ alcohol 4.....	19
ภาพที่ 16 Retrosynthetic analysis ของ Protoemetinol ตามแผนการสังเคราะห์แบบที่ 2.....	20
ภาพที่ 17 แสดงการสังเคราะห์ enamide 26 จาก aldol adduct 17.....	20
ภาพที่ 18 การสังเคราะห์ tetracyclic 32.....	21

ภาพที่ 19 แสดงการสังเคราะห์ tetracyclic 36..... 22

ภาพที่ 20 แสดง future work plan การสังเคราะห์ Protoemetinol จาก tetracyclic 32 ..... 22

ภาพที่ 21 ภาพสรุปการสังเคราะห์ indoloquinolizidine และ spiro[indolizidine-1,3'-oxindole]  
..... 37

ภาพที่ 22 สรุปการสังเคราะห์ precursor ของ protoemetinol ..... 38



## บทที่ 1

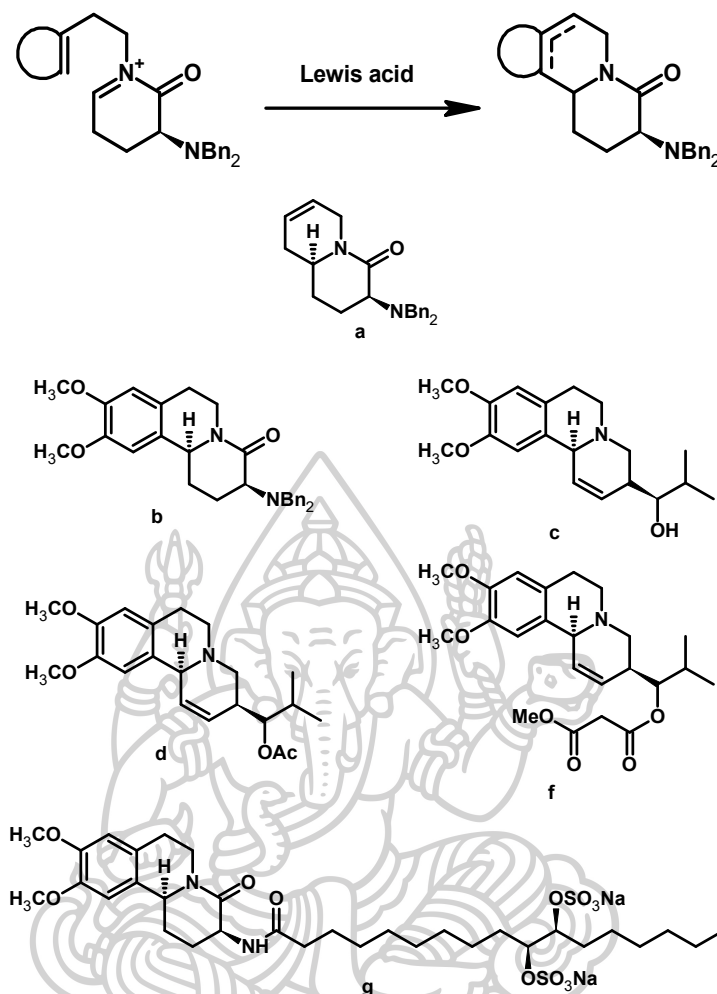
### บทนำ

#### ที่มาและความสำคัญ

อัลคาลอยด์ (Alkaloids) มาจากคำว่า “alkaline” ซึ่งมีความหมายว่า สารที่ละลายน้ำแล้วมีสมบัติเป็นเบส (water soluble base) เป็นกลุ่มสารธรรมชาติที่สำคัญซึ่งเป็นสารประกอบอินทรีย์ที่มีลักษณะเฉพาะคือมีธาตุไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบภายในโมเลกุลในรูปของเอมีน (Amine) เอมีนออกไซด์ (Amine oxide) เอไมด์ (Amide) และอีไมด์ (Imide) ซึ่งมักมีที่มาจากกรดอะมิโน สารเหล่านี้พบได้ในสิ่งมีชีวิตหลากหลายชนิด ทั้งในพืช เห็ดรา และจุลินทรีย์ มีความสำคัญทางด้านชีววิทยาและการประยุกต์ใช้ในอุตสาหกรรมยา เนื่องจากมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลาย

โดยสามารถแบ่งอัลคาลอยด์ตามโครงสร้างทางเคมีได้เป็น อัลคาลอยด์ที่มีไนโตรเจนอยู่นอกวง (non-heterocyclic alkaloids) อัลคาลอยด์กลุ่มนี้มีอะตอมไนโตรเจนที่ไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของวงแหวนเฮเทอโรไซคลิก และอัลคาลอยด์ที่มีไนโตรเจนเป็นส่วนหนึ่งของวง (heterocyclic alkaloids) อัลคาลอยด์กลุ่มนี้มีอะตอมไนโตรเจนที่เป็นส่วนหนึ่งของวงแหวนเฮเทอโรไซคลิก ซึ่งสามารถแบ่งแยกย่อยตามชนิดของวงแหวนที่มีไนโตรเจนเป็นส่วนประกอบ เช่น กลุ่มไพโรล (pyrrole) ไพโรลิดีน (pyrrolidine) ไพริดีน (pyridine) พิเพอริดีน (piperidine) ไพโรโลลิดีน (pyrrolizidine) โทรเพน (tropane) ควิโนลีน (quinoline) ไอโซควิโนลีน (isoquinoline) ออกซอินโดล (oxindole) อินโดล (indole) อิมิดาโซล (imidazole) พิวรีน (purine) และสเตอรอยด์ (steroids) การจำแนกอัลคาลอยด์ตามโครงสร้างนี้ช่วยในการทำความเข้าใจคุณสมบัติและการทำงานของอัลคาลอยด์ในระบบชีวภาพ รวมถึงการพัฒนายาและสารประกอบทางเภสัชกรรมที่มีความจำเพาะต่อโรคหรืออาการต่าง ๆ ในบรรดาอัลคาลอยด์ทั้งหมด กลุ่ม quinolizidine และ indolizidine ถือว่าโดดเด่นมาก ด้วยโครงสร้างที่ซับซ้อนและฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ

กลุ่มงานวิจัยของเราศึกษาการสังเคราะห์สารในกลุ่ม benzoquinolizidine และ indolizidine ผ่านกระบวนการสร้างวง tricyclic ของ *N*-acyliminium ion ผ่านปฏิกิริยา Pictet-Spengler โดยสังเคราะห์จาก 2-(3,5-dihydroxyphenyl)ethylamine และอนุพันธ์ของ L-glutamic acid และกลุ่มของเราได้มีการสังเคราะห์ benzoquinolizidine, indolizidine และ quinolizidine ดังแสดงในภาพที่ 1

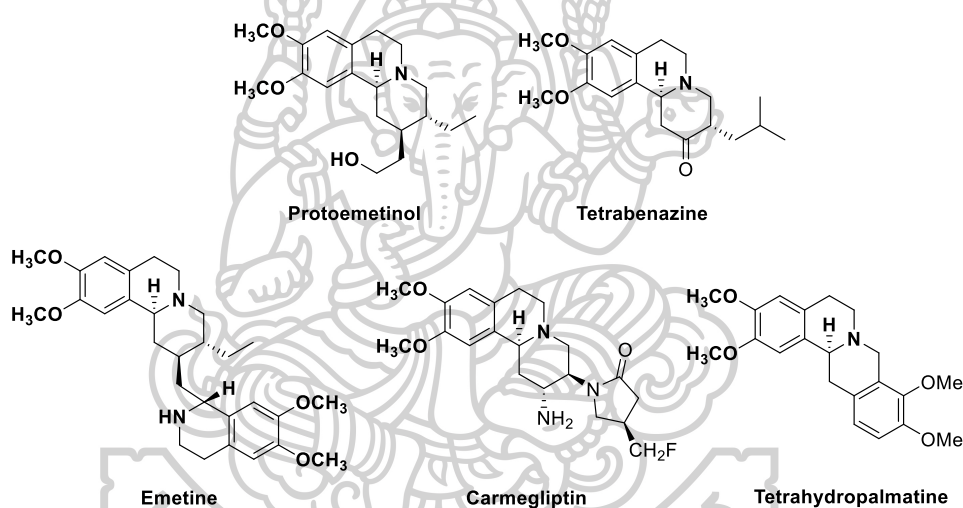


ภาพที่ 1 แสดงการสังเคราะห์สารอัลคาลอยด์กลุ่ม benzoquinolizidine และสาร benzoquinolizidine และ quinolizidine ที่สามารถสังเคราะห์ได้แล้ว

ในการสังเคราะห์สารประกอบที่มีโครงสร้างสามมิติที่ซับซ้อน การเลือกใช้สารตั้งต้นที่มี chirality เช่น L-glutamic acid ถือเป็นทางเลือกที่น่าสนใจ เนื่องจากมีราคาถูก หาได้ง่าย และสามารถควบคุมสเตอริโอเคมีได้ดี จากงานก่อนหน้านี้นี้ กลุ่มงานวิจัยของเราสามารถสังเคราะห์ indolizidine ผู้วิจัยจึงสังเคราะห์อนุพันธ์ของ indolo[2,3-a]quinolizidine และ spiro[indolizidine-1,3'-oxindole] โดยเน้นการสร้างโครงสร้าง tricyclic ที่ซับซ้อนผ่านปฏิกิริยา N-acyliminium ion cyclization และพบว่าแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพ เช่น การยับยั้งเอนไซม์  $\alpha$ -glucosidase ที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญ

จากการสังเคราะห์ benzoquinolizidine ที่ผู้วิจัยสนใจศึกษาการสังเคราะห์ Protoemetinol ซึ่งพบได้ในพืช *Alangium Salviifolium Lamarckii* โดย Protoemetinol เป็น

สารตั้งต้นของ emetine ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ เช่น ฤทธิ์กระตุ้นอาเจียน ใช้รักษาโรคบิดอะมีบาและในปัจจุบันยังพบว่ามียุทธวิธีต้านไวรัสและมะเร็ง โดยออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนและกระตุ้นการตายของเซลล์ (apoptosis) แม้ว่า Protoemetinol จะมีการศึกษาการสังเคราะห์น้อยกว่า แต่ก็มีโครงสร้างที่เรียบง่ายซึ่งเอื้อต่อการพัฒนาในอนาคต และยังพบว่า Protoemetinol เป็นอนุพันธ์ของสารอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ เช่น tetrabenazine ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง VMAT2 ที่ใช้รักษาโรคฮันติงตัน และ carmegliptin ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง DPP-4 ที่ใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ล้วนสะท้อนให้เห็นถึงความสำคัญทางการแพทย์ของโครงสร้างเบนโซควิโนลิซีน นอกจากนี้ tetrahydropalmatine ยังแสดงฤทธิ์เป็นยาก่อประสาทยับยั้งและระงับปวด โดยมีศักยภาพในการประยุกต์ใช้รักษาโรคจิตกำกวมและการติดยา



ภาพที่ 2 โครงสร้างของ Protoemetinol, Alangine, Emethine, Carmegliptin และ Tetrabenazine

ผู้วิจัยได้ออกแบบเส้นทางการสังเคราะห์ protoemetinol โดยเริ่มจากการเปลี่ยน L-glutamic acid ให้เป็นโครงสร้าง chiral glutarimide แล้วดำเนินปฏิกิริยา diastereoselective aldol reaction เพื่อสร้างความสัมพันธ์ของหมู่แทนที่ จากนั้นใช้เทคนิค N-acyliminium ion cyclization ซึ่งเป็นกลไกการปิดวงที่สามารถควบคุมสมมาตรของผลิตภัณฑ์ได้ดีเยี่ยม เพื่อให้ได้โครงสร้างแกน benzoquinolizidine ที่เป็นเป้าหมายเบื้องต้น

เพื่อให้โครงสร้าง protoemetinol สมบูรณ์ยิ่งขึ้น งานวิจัยนี้ยังศึกษาวิธีการเพิ่มวงแหวนที่สี่เข้าสู่โครงสร้างผ่านสองแนวทาง ได้แก่ (1) ปฏิกิริยา oxidative vinylogous Mannich โดยใช้ DDQ

และ  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  และ (2) ปฏิกิริยา radical cyclization โดยใช้ AIBN และ  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  ร่วมกับหมู่ bromoacetate ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าทั้งสองแนวทางสามารถติดตั้งหมู่ฟังก์ชันบนวง piperidone ได้สำเร็จ แม้จะมีผลข้างเคียงบางประการ เช่น dehalogenation หรือการเกิด hydrolysis

ด้วยเหตุนี้ วิทยานิพนธ์ฉบับนี้จึงมุ่งเน้นการพัฒนาเส้นทางการสังเคราะห์ protoemetinol ที่สามารถควบคุมสเตอริโอเคมีได้อย่างแม่นยำ โดยใช้สารตั้งต้นจากธรรมชาติ และประยุกต์ใช้กลไกปฏิกิริยาแบบเลือกทิศทาง พร้อมทั้งเปิดโอกาสต่อการนำไปสู่การสังเคราะห์อนุพันธ์ใหม่ที่มีศักยภาพทางชีวภาพในอนาคต

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาการสังเคราะห์ indoloquinolizidine, spiro[indolizidine-oxindole] และ Protoemetinol
2. เพื่อนำอนุพันธ์ indoloquinolizidine และ spiro[indolizidine-oxindole] ที่สังเคราะห์ได้ไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ
3. เพื่อนำ Protoemetinol ที่สังเคราะห์ได้นำไปสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในกลุ่มของ Benzoquinolizidine alkaloids ได้หลายชนิด และเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย

### ขอบเขตงานวิจัย

1. ออกแบบและสังเคราะห์ indoloquinolizidine, spiro[indolizidine-oxindole] และ Protoemetinol โดยใช้สารตั้งต้นที่เป็น L-glutamic acid ที่สามารถหาได้ซื้อง่าย และเป็น chiral starting material
2. นำ indoloquinolizidine, spiro[indolizidine-oxindole] และ Protoemetinol ที่สังเคราะห์ได้ไปยืนยันโครงสร้างด้วยวิธีทางสเปกโตรสโคปี

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาและพัฒนาสารประกอบธรรมชาติกลุ่มอัลคาลอยด์ยังคงเป็นประเด็นสำคัญในวิทยาศาสตร์เคมีและเภสัชกรรม โดยเฉพาะการออกแบบโครงสร้างเพื่อเลียนแบบสารในธรรมชาติที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพหลากหลาย เช่น ต้านไวรัส ต้านมะเร็ง ต้านจุลชีพ และต้านเบาหวาน งานวิจัยนี้มีเป้าหมายในการสังเคราะห์ protoemetinol ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ในกลุ่ม benzoquinolizidine โดยเนื้อหาที่เกี่ยวข้องสามารถสรุปได้เป็นประเด็นต่าง ๆ ดังนี้

#### อัลคาลอยด์ (Alkaloids)

อัลคาลอยด์ (alkaloids) เป็นกลุ่มของสารประกอบอินทรีย์ที่มีโครงสร้างหลากหลายและพบได้ทั่วไปในธรรมชาติ โดยเฉพาะในพืชกว่า 300 วงศ์ รวมถึงแบคทีเรีย เชื้อรา และสัตว์บางชนิด อัลคาลอยด์มีสมบัติร่วมกันคือเป็นสารที่มีฤทธิ์เป็นเบส (alkali-like) และมี อะตอมไนโตรเจน (N) อยู่ในโมเลกุล ซึ่งมักอยู่ในรูปของ primary amine, secondary amine หรือ tertiary amine ( $\text{RNH}_2$ ,  $\text{R}_2\text{NH}$ ,  $\text{R}_3\text{N}$  ตามลำดับ) ปัจจุบันมีการค้นพบอัลคาลอยด์แล้วมากกว่า 18,000 ชนิด

อัลคาลอยด์ส่วนใหญ่จัดอยู่ในกลุ่มสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิ (secondary metabolites) ซึ่งพืชสร้างขึ้นเพื่อใช้ในการป้องกันตนเองหรือการอยู่รอด โดยสารในกลุ่มนี้แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย เช่น ฤทธิ์ต้านจุลชีพ ต้านมะเร็ง ต้านไวรัส ต้านการอักเสบ และออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง จึงเป็นเป้าหมายสำคัญในการพัฒนาเป็นสารออกฤทธิ์ทางยา

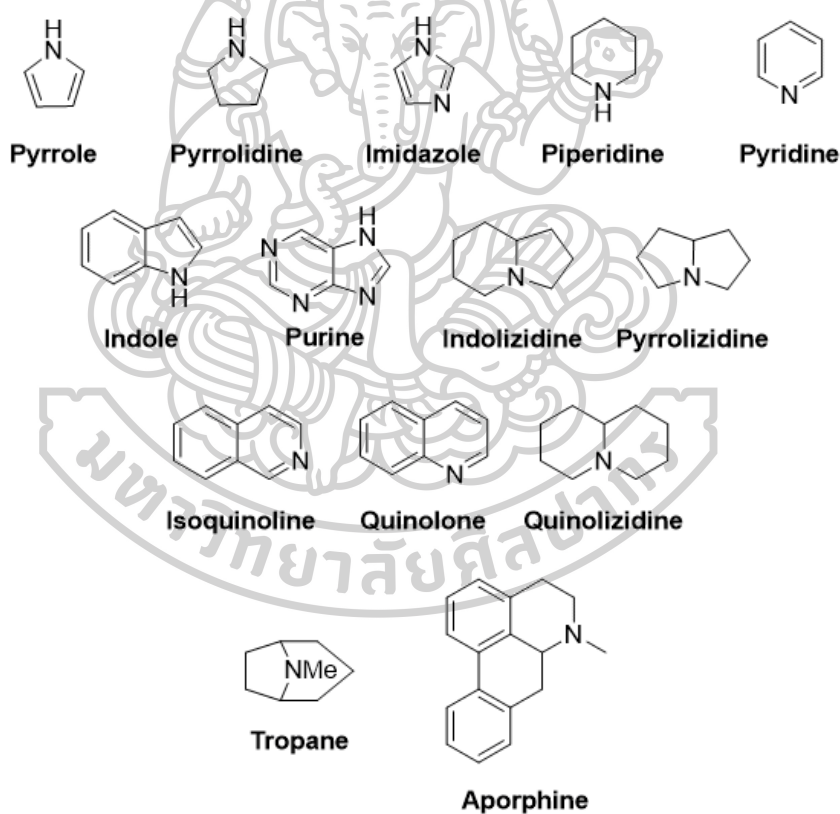
#### การจำแนกตามแหล่งกำเนิดทางชีวสังเคราะห์ (Biosynthetic Origin)

อัลคาลอยด์สามารถแบ่งออกเป็น 3 ประเภทหลัก ดังนี้:

1. True alkaloids เป็นอัลคาลอยด์ที่มีกรดอะมิโนเป็นสารตั้งต้น และมีอะตอมไนโตรเจนอยู่ในวงแหวนเฮเทอโรไซคลิก โครงสร้างของสารกลุ่มนี้มักมีความซับซ้อน และมักแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่เด่นชัด ได้แก่ morphine, quinine, vincristine
2. Proto-alkaloids เป็นอัลคาลอยด์ที่แม้จะมีกรดอะมิโนเป็นสารตั้งต้นเช่นกัน แต่ไนโตรเจนไม่ได้อยู่ในวงแหวนหลัก แต่อยู่ในสายโซ่ด้านข้าง ได้แก่ mescaline, ephedrine
3. Pseudo-alkaloids เป็นอัลคาลอยด์ที่โครงสร้างหลักไม่ได้มาจากกรดอะมิโน แต่ยังมีธาตุไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบ พบได้ในกลุ่มสารที่มีโครงสร้างจากสารเมตาบอไลต์ปฐมภูมิอื่น เช่น เทอร์พีนอยด์ หรือ purine ได้แก่ caffeine, capsaicin, nicotine

### การจำแนกตามโครงสร้างทางเคมี (Chemical Structure Classification)

จากลักษณะโครงสร้างของวงแหวนไนโตรเจน (nitrogen-containing ring) อัลคาลอยด์สามารถแบ่งได้เพิ่มเติมตามหมู่โครงสร้างหลักของวงแหวน โดยเฉพาะในกลุ่ม true alkaloids ซึ่งสามารถแบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยสำคัญอย่างน้อย 14 กลุ่ม ได้แก่: Indole (yohimbine, vincristine), Isoquinoline (berberine, emetine, morphine), Quinolizidine (sparteine, cytisine, benzoquinolizidine), Pyrrolizidine (monocrotaline), Tropane (atropine, scopolamine), Purine (caffeine, theobromine), Piperidine (coniine), Imidazole (pilocarpine), Carbazole (clausamine), Benzophenanthridine (sanguinarine, chelerythrine), Aporphine (roemerine), Bisbenzylisoquinoline (tetrandrine, fangchinoline), Clavine (lysergol, chanoclavine) และ Steroidal glycoalkaloids (solamargine)



ภาพที่ 3 กลุ่มโครงสร้างอัลคาลอยด์ 14 กลุ่ม

การจำแนกอัลคาลอยด์ในลักษณะนี้ช่วยให้นักวิจัยสามารถเข้าใจโครงสร้างและหน้าที่ของสารแต่ละกลุ่มได้ชัดเจนยิ่งขึ้น และยังใช้เป็นพื้นฐานในการออกแบบการสังเคราะห์ การแยกสาร และการประเมินฤทธิ์ทางชีวภาพอย่างเป็นระบบ นอกจากนี้ยังช่วยในการวางแผนเพื่อดัดแปลงโครงสร้างเคมี

(structural modification) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและความจำเพาะในการออกฤทธิ์ทางเภสัชกรรมอีกด้วย[1]

### Indolizidine Alkaloids

Indolizidine alkaloids เป็นกลุ่มของอัลคาลอยด์ที่มีโครงสร้างวงไปไซคลิกแบบ [5.3.0] ซึ่งประกอบด้วยวง pyrrolidine และ piperidine เชื่อมต่อกันโดยมีอะตอมไนโตรเจนในระบบ ทำให้สามารถมีปฏิสัมพันธ์กับเอนไซม์หรือโปรตีนเป้าหมายในระบบชีวภาพได้อย่างจำเพาะ โครงสร้างนี้พบได้ในสารที่แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย เช่น ฤทธิ์ต้านไวรัส ยับยั้งเอนไซม์ และฤทธิ์ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง ตัวอย่าง indolizidine alkaloids ที่สำคัญ ได้แก่

1. Swainsonine: สาร indolizidine alkaloid ที่เป็นสารยับยั้ง  $\alpha$ -mannosidase ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยมีรายงานจากการทดลองว่ามีฤทธิ์ยับยั้ง  $\alpha$ -mannosidase ที่พบใน lysosomal และ jack bean รวมถึงมีฤทธิ์เป็น immunomodulator ในระดับโมเลกุลชัดเจนจากการสกัดและทดสอบค่าการยับยั้ง enzyme ในหนู[2, 3]
2. Castanospermine: เป็นสารยับยั้ง  $\alpha$ - และ  $\beta$ -glucosidase ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ตัวอย่างเช่น ลดกิจกรรมของเอนไซม์ glucosidases ในสัตว์ทดลอง (หนู) และมีฤทธิ์ต้านไวรัสในระดับ in vitro[4]
3. Mitragynine: เป็น indole-indolizidine alkaloid ที่พบใน Mitragyna speciosa (กระท่อม) มีฤทธิ์ออกฤทธิ์ต่อ receptors  $\mu$ -opioid ในระบบประสาทส่วนกลาง โดยแสดงฤทธิ์ระงับปวดและมีฤทธิ์ทางจิตประสาทคล้าย opioid แต่มีโครงสร้างทางเคมีต่างออกไปอย่างชัดเจน ซึ่งประกอบด้วยระบบวง indole ควบคู่กับระบบ indolizidine[5, 6]

จากการศึกษาทางชีวภาพ mitragynine ยังแสดงฤทธิ์ต้านการอักเสบ ต้านออกซิเดชัน และต้านอาการซึมเศร้าในแบบ analog ของ opioid โดยไม่ก่อให้เกิดฤทธิ์กดหายใจที่รุนแรงเช่นเดียวกับ morphine ซึ่งทำให้สารนี้ได้รับความสนใจอย่างสูงในงานวิจัยเชิงเภสัชวิทยา

ในแง่ของการสังเคราะห์ สารกลุ่ม indolizidine ยังเป็นที่สนใจอย่างมาก เนื่องจากมี chiral centers หลายตำแหน่ง การควบคุม stereochemistry ในกระบวนการสังเคราะห์จึงต้องอาศัยกลไกเฉพาะ

### Benzoquinolizidine Alkaloids

Benzoquinolizidine alkaloids เป็นกลุ่มของอัลคาลอยด์ที่มีโครงสร้างประกอบด้วยวง bicyclic quinolizidine ซึ่งหลอมรวมกับวงเบนซีน ทำให้เกิดโครงสร้าง polycyclic ที่ซับซ้อนและแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพหลากหลาย พบได้ในพืช เช่น *Cephaelis ipecacuanha*, *Psychotria* spp.,

และพืชวงศ์ Rubiaceae หลายชนิด โดยมีตัวอย่างสำคัญของสารในกลุ่มนี้ เช่น emetine และ cephaeline ซึ่งแสดงฤทธิ์ต้านโปรโตซัวและยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์

ในด้านเคมีสังเคราะห์ โครงสร้าง benzoquinolizidine ได้ถูกพัฒนาต่อยอดเป็นสารต้นแบบที่มีศักยภาพทางการแพทย์หลากหลายชนิด ตัวอย่างเช่น

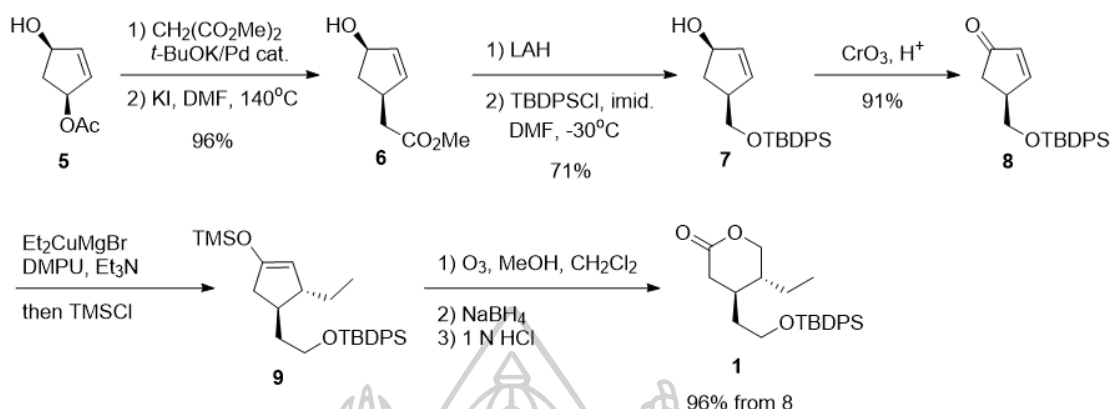
1. Emetine และ cephaeline: พบใน *Cephaelis ipecacuanha* มีฤทธิ์ต้านโปรโตซัว ต้านไวรัส และต้านการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง[7, 8]
2. Tetrabenazine: เป็นอนุพันธ์ของ benzoquinolizidine ที่ใช้เป็นยารักษาอาการผิดปกติของการเคลื่อนไหวในโรคฮันติงตัน โดยทำหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์ VMAT2 (vesicular monoamine transporter type 2) ซึ่งลดระดับ dopamine ในสมอง ช่วยบรรเทาอาการกล้ามเนื้อกระตุกหรือเคลื่อนไหวผิดปกติ[9]
3. Carmegliptin: เป็นสารต้านเบาหวานชนิดใหม่ที่มีโครงสร้าง benzoquinolizidine ใช้เป็นตัวยับยั้ง DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) ซึ่งช่วยยืดอายุของ incretin hormones และกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน ช่วยควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2[10]
4. Tetrahydropalmatine: อัลคาลอยด์จากพืชจีน (*Corydalis* spp.) ที่มีโครงสร้างใกล้เคียง benzoquinolizidine และแสดงฤทธิ์ต้านปวด, ต้านความวิตกกังวล และส่งผลต่อระบบ dopaminergic ในสมอง ได้รับการศึกษาว่าอาจมีผลคล้าย opioid อย่างอ่อน แต่มีความเป็นพิษต่ำกว่า[11]

ตัวอย่างเหล่านี้สะท้อนให้เห็นถึงความสำคัญของโครงสร้าง benzoquinolizidine ในฐานะ scaffold ทางเภสัชกรรม ที่สามารถถูกดัดแปลงให้เกิดสารออกฤทธิ์ทางการแพทย์ได้หลากหลายรูปแบบ ตั้งแต่ยาต้านการเคลื่อนไหวผิดปกติ จนถึงยาควบคุมระดับน้ำตาลและสารกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง

### งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

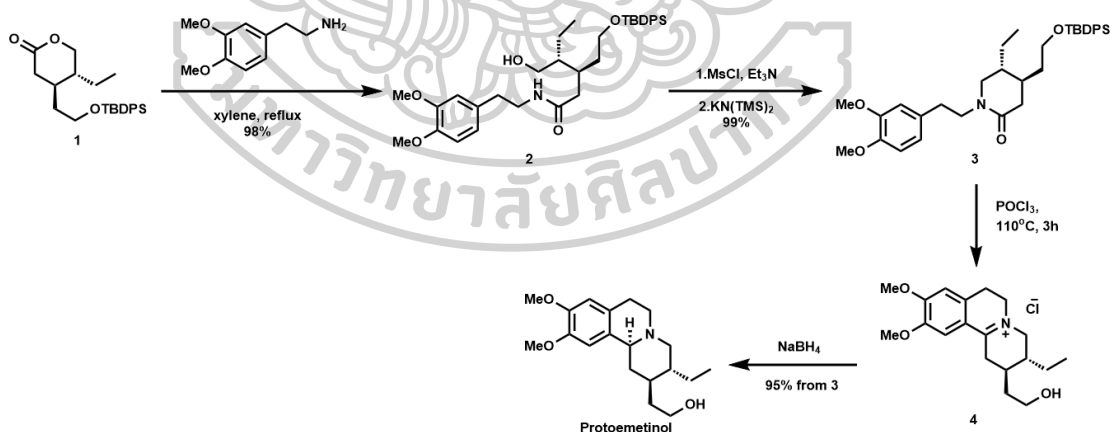
1) ในปี 2010 คุณ Yuichi Kobayashi และคณะได้เสนอวิธีการสังเคราะห์ Dihydrocorynantheol และ Protoemetinol จาก Monoacetate ของ 4-Cyclopentene-1,3-diol โดยเริ่มจากการสร้าง  $\delta$ -lactone ที่มีหมู่แทนที่  $(\text{CH}_2)_2\text{OTBDPS}$  และหมู่เอทิลที่ตำแหน่ง C3 และ C4 ดังที่แสดงใน ภาพที่ 4 โดยใช้ acetate ของ 4-Cyclopentene-1,3-diol นำไปทำปฏิกิริยา allylation โดยมี Pd เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา กับ malonate anion เพื่อเชื่อมกับหมู่  $(\text{CH}_2)_2\text{OTBDPS}$  หลังจากนั้นนำหมู่เอทิลโดยผ่านปฏิกิริยา 1,4-addition กับ enone ที่ได้มา สุดท้าย enol TMS

ether ที่เกิดขึ้นถูกออกซิไดซ์ได้ผลิตภัณฑ์เป็น lactone จากนั้น lactone ถูกนำไปใช้เป็น starting material ในการสังเคราะห์ Dihydrocorynantheol และ Protoemetinol



ภาพที่ 4 แสดงแนวทางการสังเคราะห์ Dihydrocorynantheol และ Protoemetinol

ในงานวิจัยนี้ทางผู้วิจัยการสังเคราะห์ Protoemetinol ผ่านปฏิกิริยา 5 ขั้นตอน ดังแสดงในภาพที่ 5 เริ่มแรกนำ lactone 1 ทำปฏิกิริยากับ homoveratrylamine ใน xylene ได้ hydroxyamide 2 ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยากับ MsCl ตามด้วยสร้างวงผ่านปฏิกิริยา cyclization ด้วย  $\text{KN}(\text{TMS})_2$  จะได้ lactam 3 สุดท้ายทำปฏิกิริยากับ  $\text{POCl}_3$  ตามด้วยทำปฏิกิริยา hydride reduction ของ iminium salt 4 ด้วย  $\text{NaBH}_4$  จะได้ Protoemetinol[12]

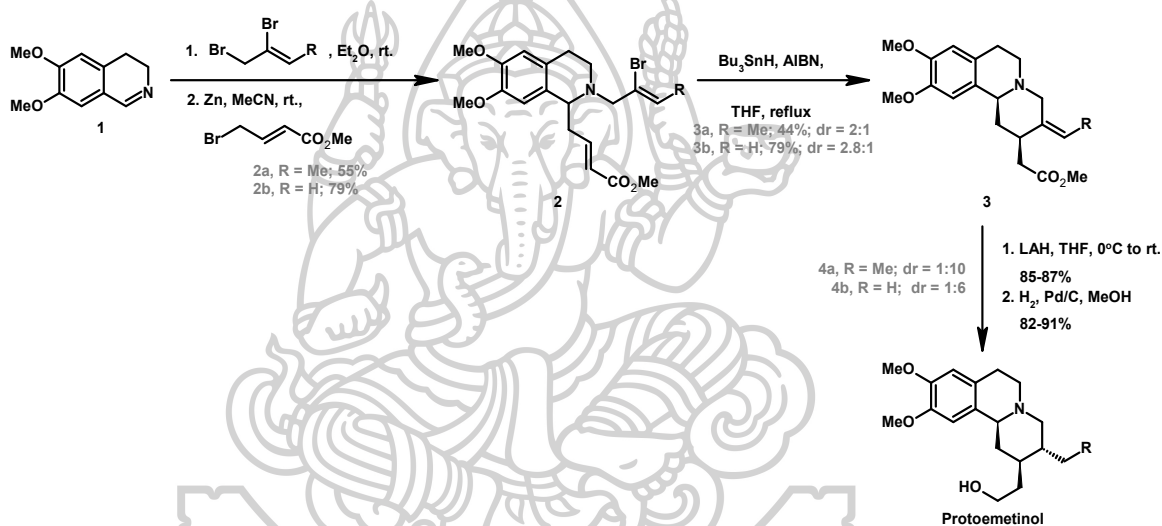


ภาพที่ 5 แสดงการสังเคราะห์ Protoemetinol ของคุณ Yuichi Kobayashi และคณะ

2) ในปี 2011 Andrew F. Parsons และคณะ เสนอวิธีการสังเคราะห์สารประกอบ (+)-protoemetinol และอนุพันธ์ที่เกี่ยวข้อง โดยใช้กระบวนการ radical cyclization และใช้ขั้นตอนที่สั้นเพียง 5 ขั้นตอนจากสารตั้งต้น dihydroisoquinoline เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีประสิทธิภาพสูงและ

ลดขั้นตอนการสังเคราะห์ โดยเฉพาะการใช้ปฏิกิริยา 6-exo-trig cyclization ของ vinyl radical ซึ่งเป็นขั้นตอนสำคัญในกระบวนการนี้

ขั้นตอนหลักในการสังเคราะห์ ( $\pm$ )-protoemetinol ประกอบด้วยการใช้ vinyl bromide ที่ทำปฏิกิริยากับ tributyltin hydride ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) และ AIBN (radical initiator) ในสารละลาย THF ที่อุณหภูมิสูง กระบวนการนี้ทำให้เกิด radical cyclization แบบ 6-exo-trig เพื่อสร้างโครงสร้าง 6,6,6-tricycle ของสารเป้าหมาย จากนั้นทำปฏิกิริยา reduction โดยใช้ Lithium Aluminum Hydride (LAH) รีดิวซ์หมู่เอสเทอร์ สุดท้ายทำปฏิกิริยา hydrogenation เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น ( $\pm$ )-protoemetinol[13] ดังแสดงภาพที่ 6



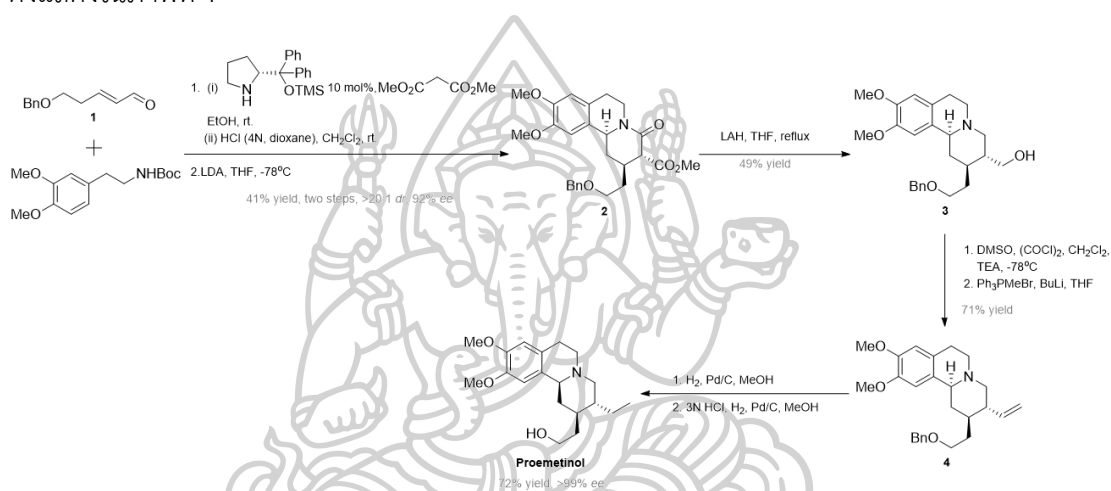
ภาพที่ 6 แสดงวิธีการสังเคราะห์ Protoemetinol ของคุณ Andrew F. Parsons และคณะ

3) ในปี 2012 Armando Córdova และคณะ งานวิจัยนี้มุ่งเน้นการสังเคราะห์ protoemetinol และอนุพันธ์อื่นๆ ของ secologanine tryptamine และ dopamine alkaloids โดยใช้ปฏิกิริยา one-pot three-component catalytic asymmetric reaction ซึ่งเน้นการลดจำนวนขั้นตอนการสังเคราะห์และเพิ่มความสมมาตรของผลิตภัณฑ์

ในกระบวนการสังเคราะห์ Protoemetinol เริ่มต้นด้วยปฏิกิริยา Michael addition ระหว่าง enol **1** และ dimethyl malonate โดยมี chiral amine (ent-7) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้สารประกอบ aldehyde จากนั้นนำมาทำปฏิกิริยากับ homoveratrylamine ในสภาวะกรด (HCl)

ได้ imine intermediate และเกิดกระบวนการ Pictet–Spengler cyclization ตามมาเกิดการปิดวง quinolizidine โดยใช้ lithium diisopropylamide (LDA)

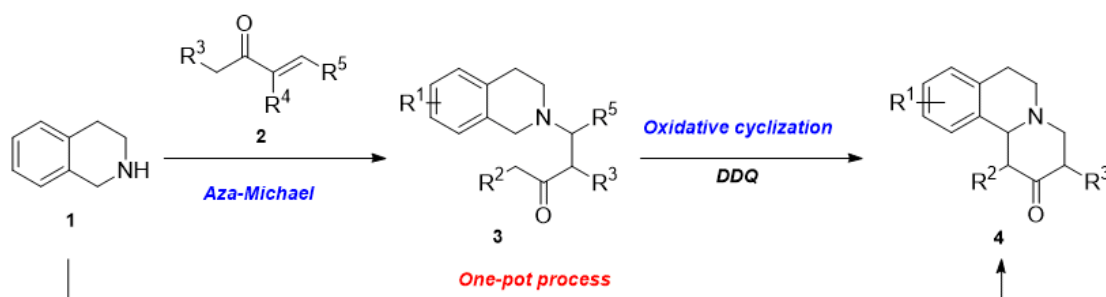
ในขั้นต่อมาสารประกอบ quinolizidine **2** จะถูกรีดิวซ์ด้วย LAH ได้ผลิตภัณฑ์ alcohol **3** ซึ่งถูกออกซิไดซ์ผ่านปฏิกิริยา Swern oxidation เพื่อเปลี่ยนเป็น aldehyde และทำปฏิกิริยา Wittig reaction เพื่อสร้างพันธะคู่ olefin **4** ขั้นตอนสุดท้ายคือการเติมไฮโดรเจนโดยใช้ Pd/C เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในกระบวนการ one-pot hydrogenation เพื่อเปลี่ยน olefin **4** เป็น Protoemetinol[8] ดังแสดงในภาพที่ 7



ภาพที่ 7 แสดงวิธีการสังเคราะห์ Protometinol ของคุณ Armando Córdova และคณะ

4) ในปี 2019 Areum Jung และ Sun-Joon Min ได้รายงานการสังเคราะห์ benzoquinolizidine ได้อย่างมีประสิทธิภาพโดยใช้วิธี oxidative Mannich cyclization ภายใต้เงื่อนไขที่ไม่ใช้โลหะ (metal-free conditions) ซึ่งนำเสนอแนวทางใหม่ที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมและควบคุมสเตอริโอเคมีได้ดี

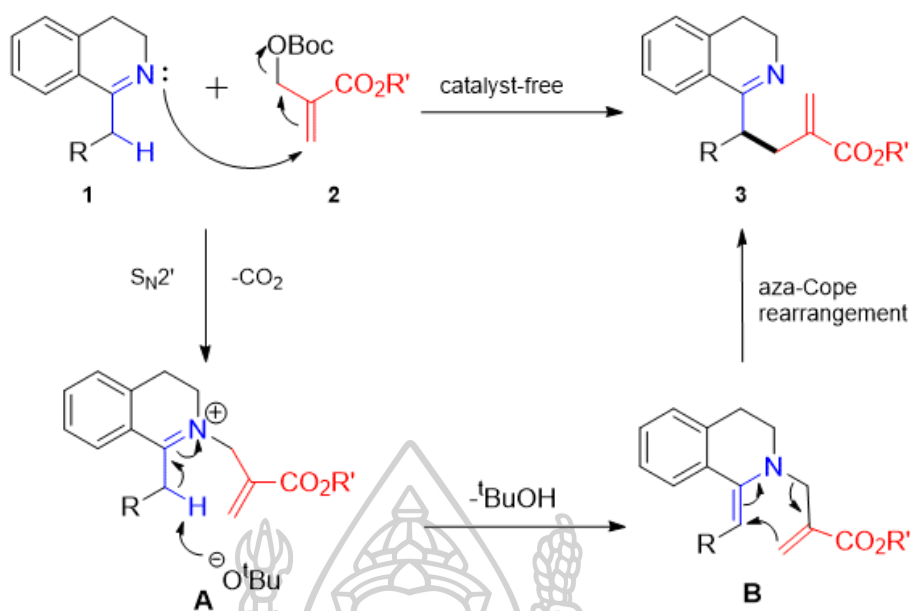
กระบวนการสังเคราะห์ประกอบด้วยสองขั้นตอนหลัก โดยสามารถเกิด one pot reaction ได้ ในขั้นแรกเกิดปฏิกิริยา Aza-Michael addition ระหว่าง tetrahydroisoquinoline กับ  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketone เพื่อสร้างสารประกอบ  $\gamma$ -aminoketone จากนั้นเกิดปฏิกิริยา oxidative Mannich cyclization โดยใช้ออกซิแดนท์ DDQ เพื่อปิดวงเป็นโครงสร้าง benzoquinolizidine ดังแสดงภาพที่ 8



ภาพที่ 8 แสดงการสังเคราะห์ benzoquinolizidine 4

กลไกการเกิดปฏิกิริยาเริ่มจาก DDQ ทำหน้าที่ออกซิไดซ์หมู่เอมีนให้กลายเป็น iminium ion จากนั้นหมู่คาร์บอนิลที่อยู่ใกล้เคียงจะเกิด enolization กลายเป็น enol หรือ enolate ซึ่งทำหน้าที่เป็น nucleophile โจมตี iminium carbon แบบ intramolecular ทำให้เกิดพันธะ C-C ใหม่และปิดวง tricyclic ได้สำเร็จ กลไกนี้ควบคุม selectivity ได้ดี[14]

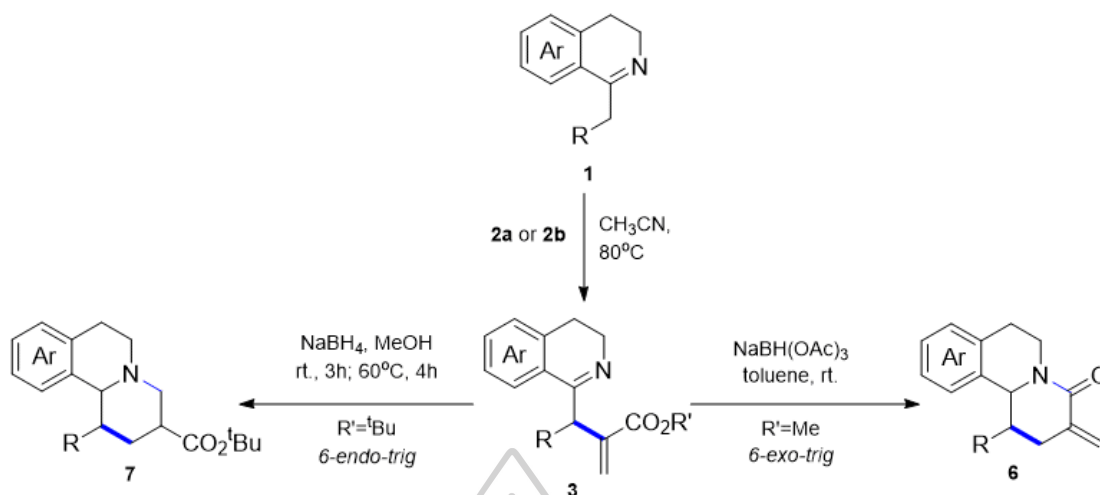
5) ในปี 2023 คุณ Lianyou Zheng และคณะ ได้รายงานการพัฒนาปฏิกิริยา  $\alpha$ -allylation ของ 3,4-dihydroisoquinolines กับ Morita-Baylis-Hillman (MBH) carbonates โดยไม่ต้องใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่งนับว่าเป็นวิธีที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมและเกิดขึ้นภายใต้สภาวะที่อ่อนโยน กลไกของปฏิกิริยานี้ดำเนินผ่านกระบวนการ  $SN2'$  substitution ตามด้วย aza-Cope rearrangement ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ allylated imine 3 ดังแสดงภาพที่ 9 และสามารถนำไปพัฒนาต่อเป็นโครงสร้าง heterocycle ที่ซับซ้อนได้ เช่น benzo[a]quinolizidine ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับโครงสร้างของ protoemetinol ที่เป็นอัลคาลอยด์ออกฤทธิ์ทางชีวภาพ



ภาพที่ 9 แสดงกลไกการเกิดปฏิกิริยาของ  $\alpha$ -allylation ระหว่าง 3,4-dihydroisoquinolines กับ MBH carbonates

ในขั้นตอนต่อมาของการสังเคราะห์ งานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าการเลือกตัวรีดิวซ์และตัวทำละลายสามารถควบคุมทิศทางการปฏิกิริยาได้ โดยเมื่อใช้  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  ในตัวทำละลาย toluene จะได้ผลิตภัณฑ์เป็น benzo[a]quinolizidinone ผ่านกระบวนการ lactamization (6-exo-trig) ที่ nitrogen โจมตีหมู่ ester ซึ่งมักเกิดได้ดีเมื่อใช้ MBH carbonate ที่มีหมู่  $\text{CO}_2\text{Me}$  ขนาดเล็ก ในทางตรงกันข้าม เมื่อใช้  $\text{NaBH}_4$  ใน MeOH ซึ่งเป็น reductant ที่แรงกว่า และอยู่ในตัวทำละลาย polar protic จะส่งเสริมให้เกิดการรีดิวซ์ imine ได้อย่างรวดเร็ว และทำให้ nitrogen ที่เป็น amine โจมตีหมู่ alkene ซึ่งทำหน้าที่เป็น Michael acceptor ได้ง่าย ส่งผลให้เกิดการปฏิกิริยาแบบ aza-Michael addition (6-endo-trig) ได้เป็น benzo[a]quinolizidine

นอกจากนี้หมู่แทนที่บน MBH carbonate เองก็มีผลต่อผลลัพธ์ของปฏิกิริยาเช่นกัน โดยหมู่  $\text{CO}_2\text{Me}$  (methyl ester) มีขนาดเล็ก ไม่ขัดขวางเชิงพื้นที่ ทำให้เหมาะกับการเกิด lactamization ขณะที่หมู่  $\text{CO}_2\text{tBu}$  (tert-butyl ester) มีขนาดใหญ่ ทำให้ยับยั้งการเกิด lactamization และส่งเสริมการเกิด aza-Michael แทน[15] ดังแสดงภาพที่ 10



ภาพที่ 10 แสดงการสังเคราะห์ของ quinolizidine และ quinolizidione

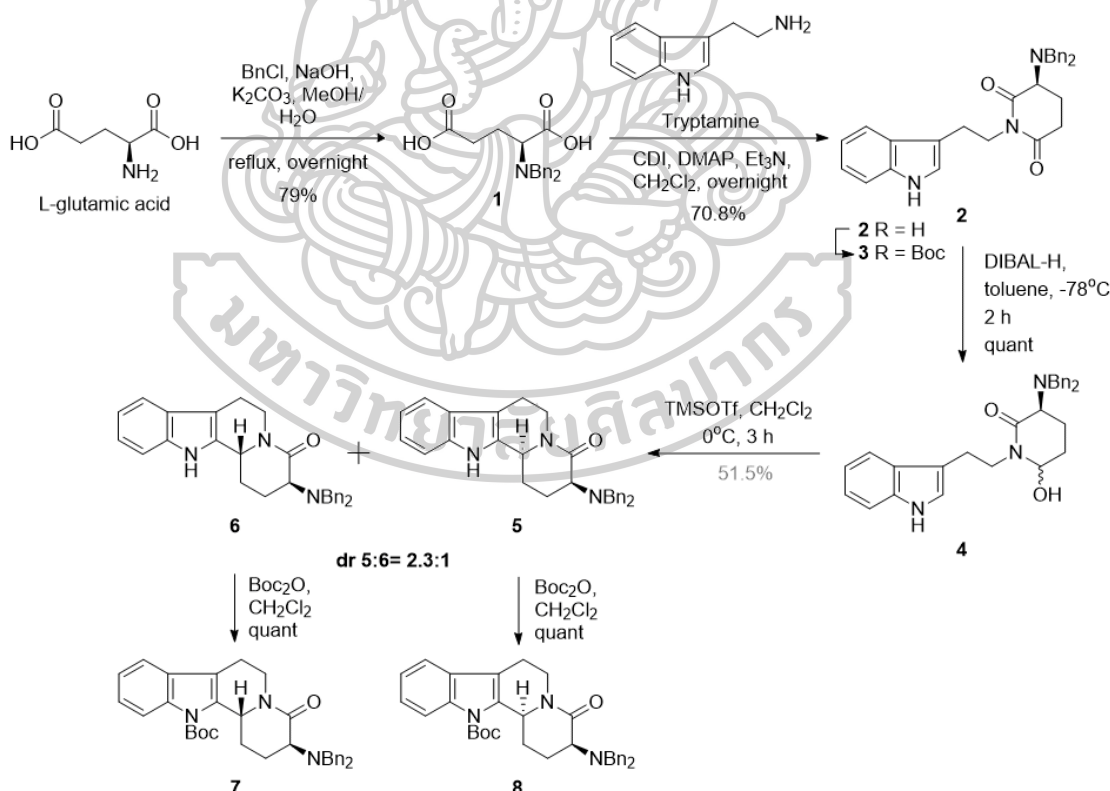
รายงานวิจัยนี้เราได้ทำการศึกษาการสังเคราะห์ Protoemetinol โดยการสังเคราะห์ benzoquinolizidine ที่เป็นโครงสร้างหลักของ Protoemetinol ได้ทำการสังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา *N*-acyliminium ion cyclization เป็น key reaction โดยใช้ L-glutamic acid เป็นสารตั้งต้น และโครงสร้าง benzoquinolizidine ที่ได้ถูกนำไปพัฒนาเป็น tetracyclic โดยได้มีวิธีการสังเคราะห์ 2 แนวทาง ได้แก่ แนวทางที่ 1 ได้ทำผ่านปฏิกิริยา oxidative Mannich โดยใช้ DDQ และ  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  เพื่อกระตุ้นให้เกิดการปิดวงผ่านกลไกของ *N*-acyliminium ion และแนวทางที่ 2 ปฏิกิริยา radical cyclization โดยใช้ AIBN และ *n*- $\text{Bu}_3\text{SnH}$  ร่วมกับบอนุพันธ์ bromo acetate โดยการสังเคราะห์ tetracyclic ได้ผ่านปฏิกิริยาทั้งหมด 8 ขั้นตอน

## บทที่ 3

## การศึกษาการสังเคราะห์โปรโตอิมิทิโนล

## การศึกษาการสังเคราะห์ Indoloquinolizidine และ spiro[indolizidine-1,3'-oxindole]

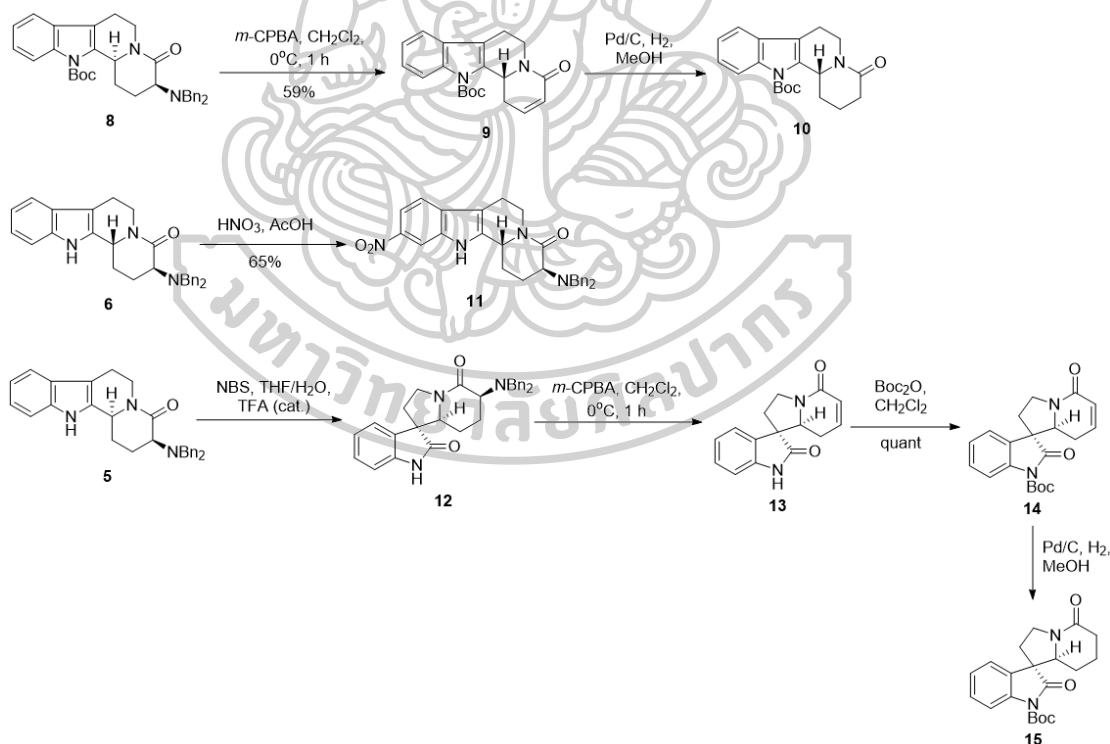
ในการศึกษาการสังเคราะห์สาร Indolizidine และ spiro[indolizidine-1,3'-oxindole] ในขั้นแรกได้ทำปฏิกิริยา Benzyltion ของ L-glutamic acid โดยใช้ benzyl chloride ในสภาวะเบส ได้ผลิตภัณฑ์เป็น *N,N*-dibenzyl Glutamic acid **1** จากนั้นทำปฏิกิริยา Imide formation กับ Tryptamine โดยใช้ CDI, DMAP เป็น coupling reagent และมี  $\text{Et}_3\text{N}$  เป็นเบส ได้ผลิตภัณฑ์เป็น chiral Imide **2** จากนั้นรีดิวซ์หมู่คาร์บอนิลที่มี steric hindrance ต่ำได้ hydroxylactam **4** และเมื่อทำปฏิกิริยาปิดวงแบบ *N*-acyliminium ion ภายใต้ภาวะกรด จะให้ผลิตภัณฑ์ indoloquinolizidinone (**5** และ **6**) เป็น diastereoisomer ผสมกัน. จากนั้น Boc Protection ของ *N* บนวง Indole ได้ *N*-Boc indoloquinolizidinone **7** และ **8** ดังแสดงภาพที่ 11



ภาพที่ 11 แผนการสังเคราะห์ indoloquinolizidine

ในสารสังเคราะห์สารอนุพันธ์ tert-butylcarbamate **3** และ **8** ได้นำ *N*-Boc indoloquinolizidinone **8** กำจัดหมู่ dibenzyl amino group ผ่านปฏิกิริยา Cope-elimination โดยมี *m*-CPBA เป็น oxidant ได้ enamide **9** แล้วนำไปทำปฏิกิริยา hydrogenation ได้ผลิตภัณฑ์ quinolizidinone **10**

และได้นำ Benzoquinolizidinone **6** มาทำปฏิกิริยา Nitration ได้ผลิตภัณฑ์เป็น nitroindoloquinolizidinone **11** และในการสังเคราะห์ spiro[indolizidine-1,3'-oxindole] Benzoquinolizidinone **5** มาทำปฏิกิริยากับ NBS ผ่านปฏิกิริยา Oxidative rearrangement ได้ผลิตภัณฑ์เป็น spiro[indolizidine-1,3'-oxindole] **12** ที่เป็น single diastereoisomer เนื่องจากถูกควบคุมโดย dibenzylamino group จากนั้น กำจัดหมู่ dibenzyl amino group ผ่านปฏิกิริยา Cope-elimination โดยมี *m*-CPBA เป็น oxidant ได้ spirocyclic enamide **13** ซึ่งสามารถทำปฏิกิริยา Boc-protection ที่ N ของ oxindole เพื่อให้ oxindole carbamate **14** ได้ทำการ hydrogenation ของสารนี้ให้สารประกอบ quinolizidinone **15** ดังแสดงภาพที่ 12

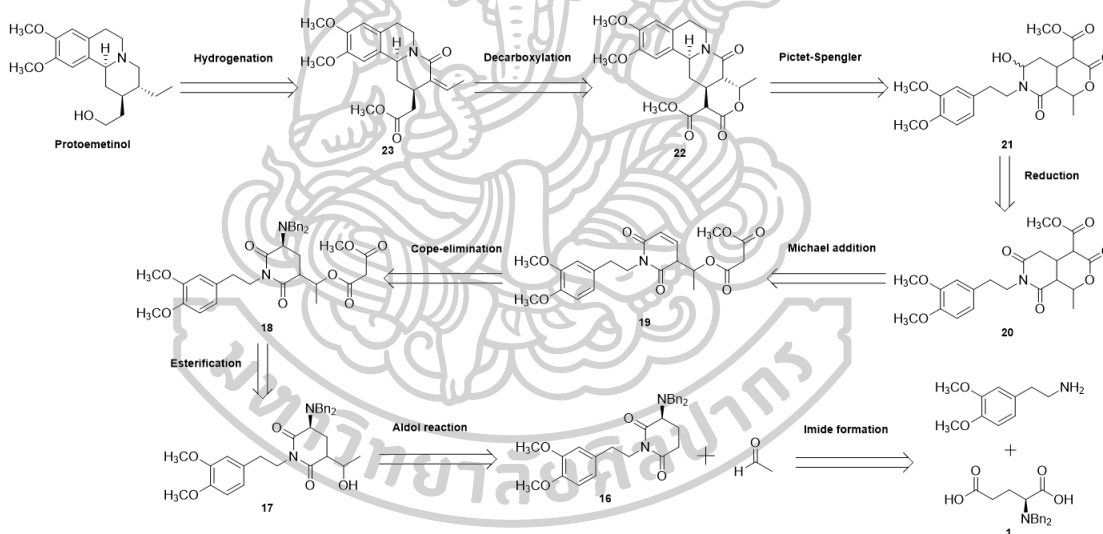


ภาพที่ 12 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ indolizidine และ spiro[indolizidine-1,3'-oxindole]

## การศึกษาการสังเคราะห์ Protoemetinol

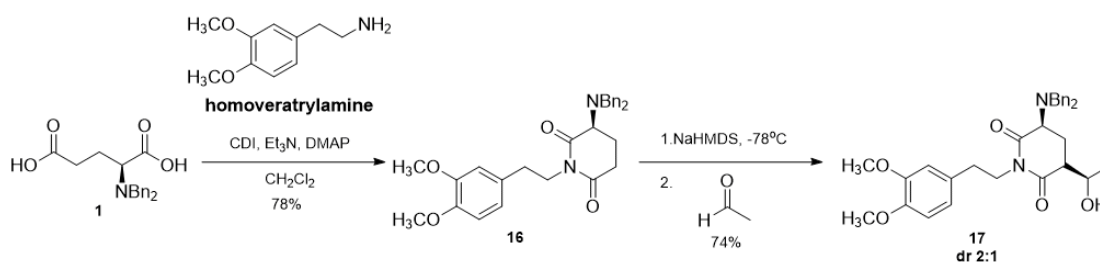
### แผนการสังเคราะห์ Protoemetinol แบบที่ 1

การศึกษาการสังเคราะห์ Protoemetinol สังเคราะห์ได้จาก acetate **23** ที่ได้จากปฏิกิริยา decarboxylation ของ tetracyclic benzoquinolizidione **22** ซึ่งได้จากการปิดวงผ่านปฏิกิริยา Pictet-Spengler ของ hydroxylactam **21** โดย hydroxylactam **21** สังเคราะห์ผ่านปฏิกิริยา reduction ของ quinolizidione **20** ที่ได้จากการปิดวงผ่านปฏิกิริยา Michael addition ของ enamide **19** ซึ่งได้จากการกำจัดหมู่ *N*-dibenzyl ผ่านปฏิกิริยา Cope-elimination ของ malonate **18** โดย malonate **18** ได้จาก alcohol **17** ที่ทำปฏิกิริยา Esterification กับ methyl ester ที่ได้จาก malonic acid และ aldol adduct **17** ซึ่งจะสังเคราะห์ได้จาก Aldol reaction ของ Imide **16** ที่สังเคราะห์ได้จาก *N,N*-dibenzyl Glutamic acid **1** กับ homoveratrylamine โดย retrosynthesis analysis ของ Protoemetinol เป็นดังแสดงในภาพที่ 13



ภาพที่ 13 Retrosynthetic analysis ของ Protoemetinol ตามแผนการสังเคราะห์ที่ 1

ในขั้นแรกนำ L-glutamic acid ทำปฏิกิริยา benzylation โดยใช้ benzyl chloride ในสภาวะเบส ได้ผลิตภัณฑ์เป็น *N,N*-dibenzyl Glutamic acid **1** จากนั้นทำปฏิกิริยา Imide formation กับ homoveratrylamine โดยใช้ CDI, DMAP เป็น coupling reagent และมี Et<sub>3</sub>N เป็นเบส ได้ผลิตภัณฑ์เป็น Imide **16** และทำปฏิกิริยา Aldol reaction กับ acetaldehyde โดยใช้เบส NaHMDS ได้ผลิตภัณฑ์เป็น *syn*-aldol adduct **17** เป็นผลิตภัณฑ์หลัก ดังแสดงในภาพที่ 14

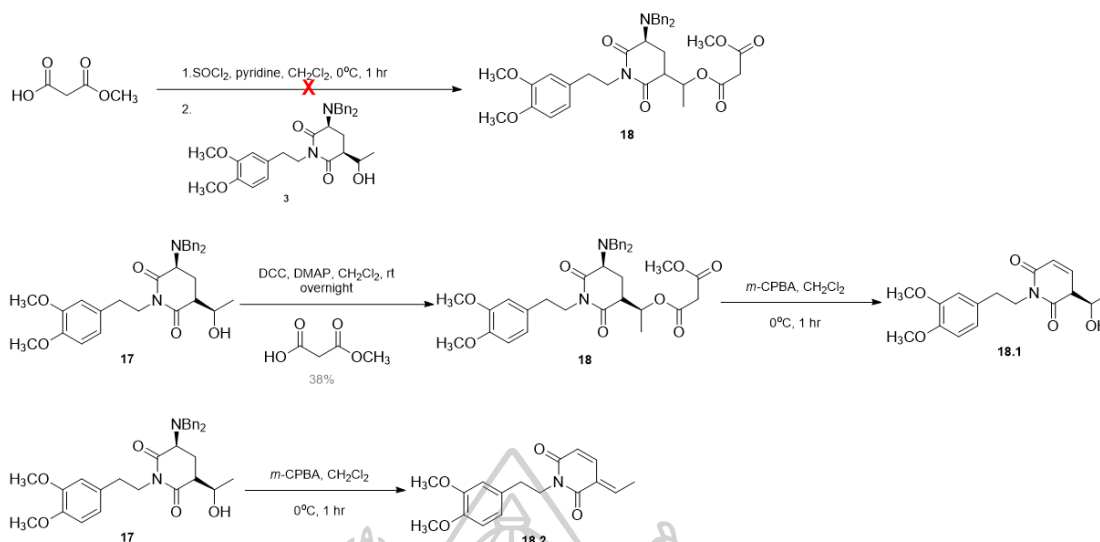


ภาพที่ 14 แสดงการสังเคราะห์ aldol adduct 17 จาก L-glutamic acid

จากนั้นผู้วิจัยนำ methyl ester ที่ได้จากการทำปฏิกิริยา Esterification ของ malonic acid กับ MeOH/HCl มาทำปฏิกิริยา Chlorination กับ SOCl<sub>2</sub> แล้วทำปฏิกิริยา acetylation กับ alcohol 17 แต่พบว่าไม่เกิดปฏิกิริยา

จากนั้นผู้วิจัยนำ alcohol 17 ทำปฏิกิริยา acetylation กับ methyl ester โดยใช้ DCC ได้ malonate 18 แล้วนำไปทำปฏิกิริยา Cope-elimination เพื่อกำจัดหมู่ N-dibenzyl โดยมี *m*-CPBA เป็นตัวออกซิไดซ์ แต่ไม่ได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ จากผล NMR spectroscopy พบว่าไม่มีหมู่ NBN<sub>2</sub> และไม่พบโปรตอนของ methoxy ของ methyl ester

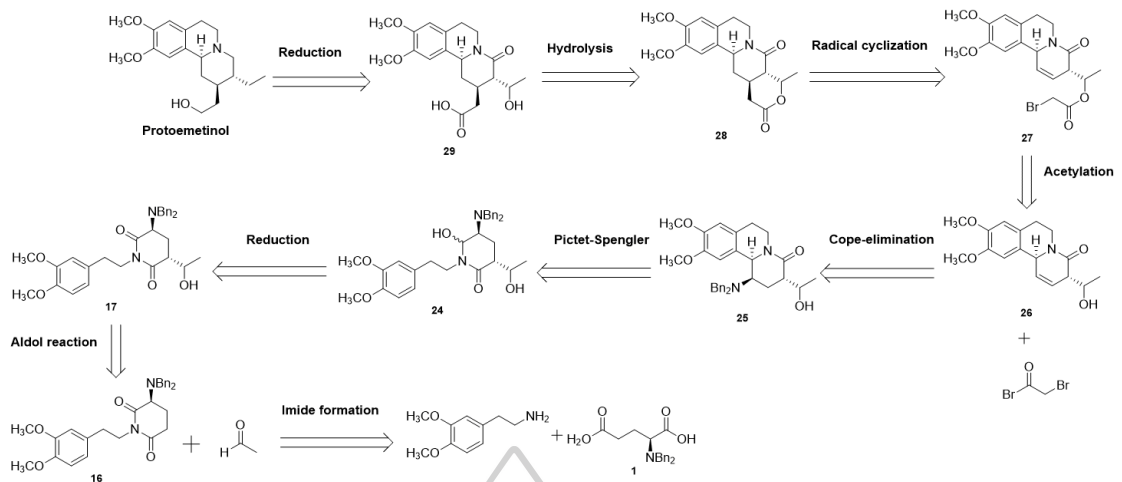
จากนั้นผู้วิจัยนำ alcohol 17 ทำปฏิกิริยา Cope-elimination โดยมี *m*-CPBA เป็นตัวออกซิไดซ์ แต่ไม่ได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ จากผล NMR spectroscopy พบว่าไม่มีหมู่ *N*-dibenzyl และคาดว่าได้ผลิตภัณฑ์เป็น diene ดังแสดงภาพที่ 15



ภาพที่ 15 แสดงการสังเคราะห์ปฏิกิริยา acetylation ของ alcohol 4, ปฏิกิริยา Cope-elimination ของ malonate 5, ปฏิกิริยา Cope-elimination ของ alcohol 4

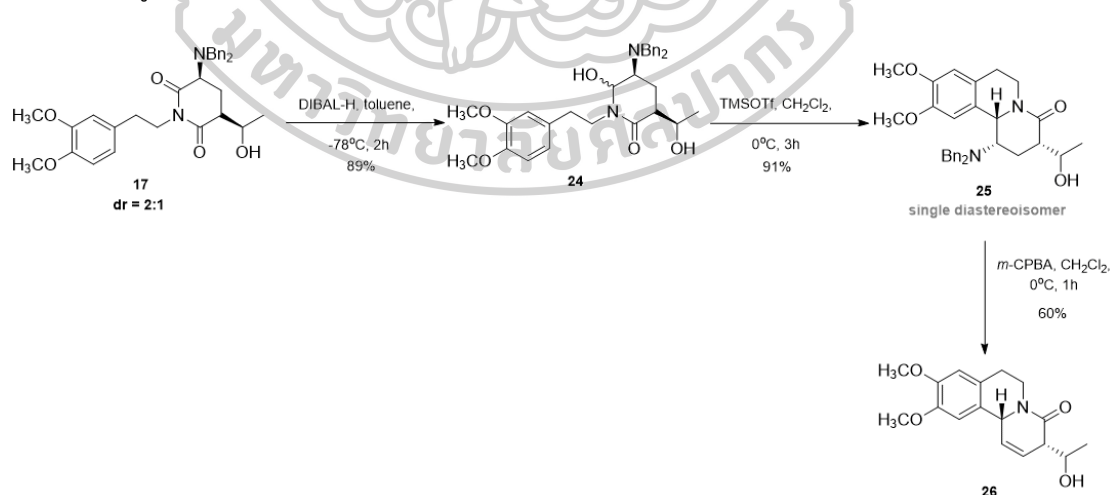
### แผนการสังเคราะห์ Protoemetinol แบบที่ 2

การศึกษาการสังเคราะห์ Retrosynthetic analysis ของ Protoemetinol แบบที่ 2 แสดงดังในภาพที่ ซึ่งคาดว่า Protoemetinol สามารถสังเคราะห์ได้จาก acetate 29 ผ่านปฏิกิริยา Hydrogenation โดย acetate 29 ได้จากการ hydrolysis ของ tetracyclic 28 และ คาดว่าสามารถสังเคราะห์ tetracyclic 28 ได้โดยการปิดวงผ่านปฏิกิริยา radical cyclization ของ bromoacetate 27 ที่ได้จากการทำปฏิกิริยา acetylation ของ unsaturated lactam 26 และ tricyclic enamide 26 ได้จากการทำปฏิกิริยา Cope-elimination ที่กำจัด *N*-dibenzyl โดย benzoquinolizidione 25 สามารถสังเคราะห์ได้จาก alcohol 17 ที่ทำปฏิกิริยา reduction ได้ hydroxylactam 24 จากนั้นปิดวงผ่านปฏิกิริยา Pictet-Spengler ได้ benzoquinolizidione 25 ดังแสดงภาพที่ 16



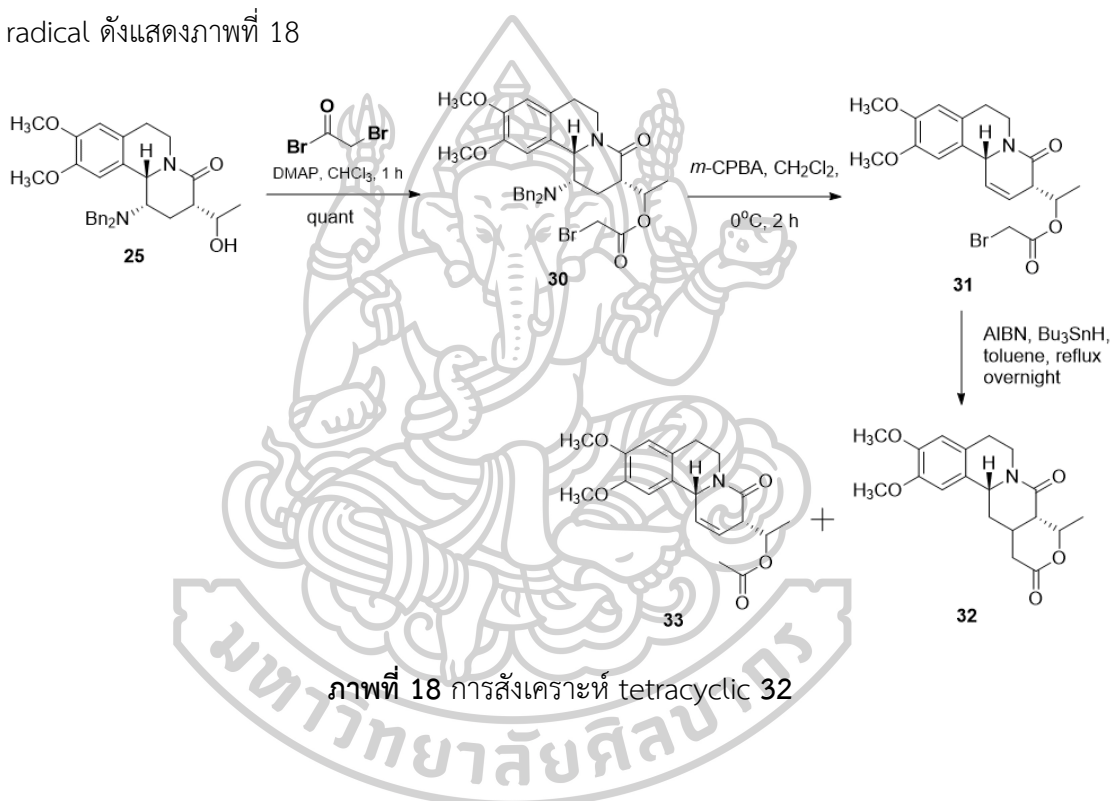
ภาพที่ 16 Retrosynthetic analysis ของ Protoemetinol ตามแผนการสังเคราะห์แบบที่ 2

ในการสังเคราะห์ aldol adduct 17 ได้ทำการสังเคราะห์แบบเดียวกันแบบที่ 1 จากนั้นเราทำได้ทำปฏิกิริยา reduction โดยใช้ DIBAL-H เป็นตัวรีดิวซ์ได้ โดยที่ไม่ต้อง protect หมู่ hydroxyl ได้ผลิตภัณฑ์เป็น hydroxylactam 24 และปัดวงผ่านปฏิกิริยา Pictet-Spengler ได้ผลิตภัณฑ์ tricyclic benzoquinolizidione 25 เป็น single diastereoisomer จากนั้นทำปฏิกิริยา Cope-elimination เพื่อกำจัดหมู่ *N*-dibenzyl โดยใช้ *m*-CPBA ได้ enamide 26 ดังแสดงภาพที่ 17



ภาพที่ 17 แสดงการสังเคราะห์ enamide 26 จาก aldol adduct 17

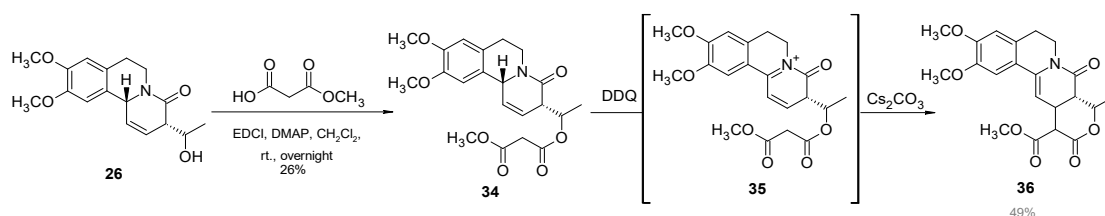
จากนั้นเราได้เพิ่มหมู่แทนที่บนวงแหวน piperidone เริ่มต้นด้วยปฏิกิริยา Acetylation กับ bromo acetyl bromide เพื่อให้ได้สารประกอบ bromo acetate **27** พบว่าไม่เกิดปฏิกิริยา จึงได้เปลี่ยนลำดับขั้นตอนการสังเคราะห์โดยนำ alcohol **25** มาทำปฏิกิริยา Acetylation กับ bromo acetyl bromide ได้ bromo acetate **30** จากนั้น กำจัดหมู่ dibenzyl amino group โดยใช้ *m*-CPBA ได้ enamide **31** และปิดวงผ่านปฏิกิริยา Radical cyclization ที่มี AIBN และ *n*-Bu<sub>3</sub>SnH ในตัวทำละลาย toluene ส่งผลให้เกิดสารประกอบโครงสร้าง tetracyclic **32** อย่างไรก็ตาม ผลผลิตของสารประกอบนี้อยู่ในระดับต่ำ เนื่องจากเกิดปฏิกิริยา dehalogenation แข่งขันระหว่างกระบวนการ radical ดังแสดงภาพที่ 18



และอีกหนึ่งแนวทางได้มีการนำ alcohol **26** ทำปฏิกิริยา esterification โดยใช้ EDCI/DMAP เป็นตัวกระตุ้นระหว่าง alcohol **26** กับ methyl malonate monoester ส่งผลให้ได้สารประกอบ malonate monoester **34** จากนั้นนำไปเข้าสู่กระบวนการปิดวงผ่านปฏิกิริยา oxidative vinylogous Mannich cyclization โดยใช้ DDQ เพื่อสร้างสารตัวกลางชนิด *N*-acyliminium ion ซึ่งถูก attack โดยหมู่ malonate ก่อให้เกิดผลิตภัณฑ์ lactone **36** ผ่านการปิดวงแบบ diastereoselective ring closure

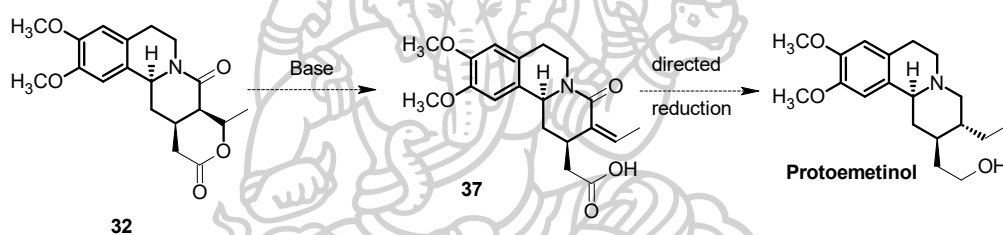
DDQ มีบทบาทสำคัญในการสร้าง iminium ion ภายใต้สภาวะที่อ่อนโยนและไม่ต้องใช้โลหะ ขณะที่ Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ช่วยเพิ่มความนิวคลีโอฟิลิกของ malonate และมีส่วนช่วยในการรักษาเสถียรภาพ

ของ transition state อย่างไรก็ตาม ผลผลิตของปฏิกิริยาดังกล่าวอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากเกิดการ hydrolysis บางส่วนไปเป็น alcohol **26**



ภาพที่ 19 แสดงการสังเคราะห์ tetracyclic **36**

เมื่อผู้วิจัยสังเคราะห์ tetracyclic **32** ได้สำเร็จแล้ว ผู้วิจัยคาดว่าจะสามารถสังเคราะห์ Protoemetinol ตามแผนการสังเคราะห์ดังภาพที่ 20 โดยนำ tetracyclic **32** มาทำปฏิกิริยา elimination จากนั้น reduction คาดว่าจะได้ผลิตภัณฑ์เป็น Protoemetinol



ภาพที่ 20 แสดง future work plan การสังเคราะห์ Protoemetinol จาก tetracyclic **32**

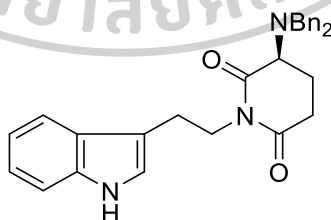


## บทที่ 4

### วิธีการทดลอง

สารเคมีที่ซื้อจากแหล่งจำหน่ายทั่วไปทั้งหมดถูกนำมาใช้โดยไม่ผ่านการทำให้บริสุทธิ์เพิ่มเติม สารประกอบที่ไวต่อความชื้นและอากาศถูกใช้งานภายใต้บรรยากาศของแก๊สอาร์กอน โดยใช้เครื่องแก้วที่ผ่านการอบแห้ง สเปกตรัมนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ (NMR) ถูกบันทึกในตัวทำละลาย  $\text{CDCl}_3$  ด้วยเครื่องสเปกโตรมิเตอร์ Bruker ความถี่ 300 MHz โดยค่า chemical shift แสดงเป็นค่า  $\delta$  (ppm) โดยมี trimethylsilane (TMS) เป็นมาตรฐาน ค่า coupling constant รายงานในหน่วย เฮิร์ตซ์ (Hz) สเปกตรัมการดูดกลืนแสง (UV-Vis) ถูกวัดด้วยเครื่องสเปกโตรมิเตอร์ Hewett Packard รุ่น 8453 ส่วนสเปกตรัมอินฟราเรด (IR) ถูกบันทึกด้วยเครื่อง Perkin Elmer Spectrum GX FT-IR โดยแถบการดูดกลืนหลัก ( $\nu_{\text{max}}$ ) รายงานในหน่วยเลขคลื่น ( $\text{cm}^{-1}$ ) ค่าการหมุนของแสงโพลาไรซ์ (optical rotation) ถูกวัดในสารละลายคลอโรฟอร์มโดยใช้แสงโซเดียม D line ( $\lambda = 590 \text{ nm}$ ) ด้วยเครื่องโพลาไรมิเตอร์ JASCO รุ่น P-1010 โครมาโทกราฟีแบบบางชั้น (TLC) ใช้แผ่นซิลิกาเจลชนิดสำเร็จรูปจาก Fluka ที่มีแผ่นรองเป็นอะลูมิเนียม และความหนาชั้นซิลิกาเจล 0.2 มม. สารที่ดูดกลืนรังสีอัลตราไวโอเล็ต (UV-active compounds) ถูกตรวจสอบด้วยแสง UV ที่ความยาวคลื่น 254 นาโนเมตร และการแยกด้วยสารละลาย vanillin โครมาโทกราฟีคอลัมน์ (Column chromatography) ดำเนินการโดยใช้ซิลิกาเจลชนิด 60, 230–400 mesh

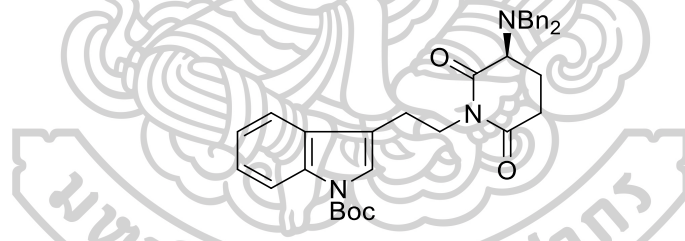
#### (S)-1-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-3-(dibenzylamino)piperidine-2,6-dione (2)



นำ  $\text{NBn}_2$ -Glutamic acid (1022 mg, 3.121 mmol), Tryptamine (500 mg, 3.121), CDI (1518 mg, 9.362 mmol) และ DMAP (38 mg, 0.312 mmol) ละลายด้วย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10.00 mL ภายใต้แก๊สอาร์กอนแล้วกวนให้เข้ากัน หลังจากนั้นเติม  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.298 mL, 9.362 mmol) กวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 16 ชั่วโมง แล้วนำไปสกัดด้วย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 20 \text{ mL}$ ) จากนั้นรวมชั้น Organic phase นำมากำจัดน้ำออกด้วย  $\text{anh. Na}_2\text{SO}_4$  แล้วกรองผ่านสำลีจากนั้นนำตัวทำละลายออกภายใต้

ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่บริสุทธิ์มาแยกโดย column chromatography (silica gel, 2:1 Hexane:EtOAc) ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีฟ้า (356.7 mg);  $R_f$  (4:1 Hexane/EtOAc) 0.25,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (brs, 1H); 7.80 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H); 7.48-7.19 (m, 11H); 7.14 (td,  $J = 7.0$  Hz, 1.4 Hz, 1H); 7.10 (td,  $J = 7.0$ , 1.4 Hz, 1H); 7.02 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H); 4.13 (ddd,  $J = 12.0$ , 9.0, 7.5 Hz, 1H); 3.99 (ddd,  $J = 12.0$ , 8.7, 5.5, 1H); 3.84 (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H); 3.54 (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H); 3.39 (dd,  $J = 12.0$ , 5.4, 1H); 3.11-2.91 (m, 2H); 2.73 (ddd,  $J = 17.2$ , 4.0, 2.9 Hz, 1H); 2.35 (ddd,  $J = 17.2$ , 13.2, 5.8 Hz, 1H); 2.10 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.2, 171.8, 139.7, 139.4, 136.1, 128.8, 128.5, 128.3, 127.7, 127.5, 127.1, 122.2, 122.0, 119.4, 119.0, 114.4, 112.8, 111.0, 66.1, 60.6, 59.2, 54.8, 54.6, 48.1, 40.5, 33.5, 33.0, 32.2, 29.6;  $\nu_{\text{max}}$  (film) 3057, 3030, 2925, 2890, 1711, 1669, 1459, 1441, 1143, 1017, 736, 697  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{25}^D -45.9$  (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ ).

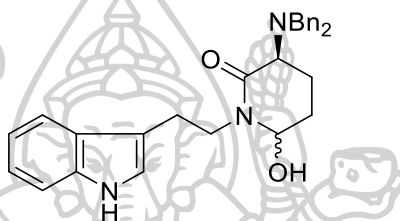
*tert*-butyl (S)-3-(2-(3-(dibenzylamino)-2,6-dioxopiperidin-1-yl)ethyl)-1H-indole-1-carboxylate (3)



นำ indolyethylglutarimide **2** (32 mg, 0.07 mmol) ละลายใน  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL.) จากนั้นเติม  $\text{Boc}_2\text{O}$  (46 mg, 0.21 mmol), DMAP (2.0 mg) และ  $\text{Et}_3\text{N}$  (29  $\mu\text{L}$ , 0.21 mmol) ลงไปในสารละลาย และกวนสารผสมนี้เป็นเวลา 3 ชั่วโมง หลังจากนั้นเติมน้ำ (10 mL) ลงไป แยกชั้นของสารออก โดยนำชั้นน้ำไปสกัดด้วย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2  $\times$  5 mL) จากนั้นรวมชั้น Organic phase นำมากำจัดน้ำออกด้วย anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  แล้วกรองผ่านสำลีจากนั้นนำตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่บริสุทธิ์มาแยกโดย column chromatography (silica gel, 2:1 Hexane:EtOAc) ได้ผลิตภัณฑ์ *N*-Boc-indolyethylglutarimide **3** เป็นของเหลวใสไม่มีสี (39 mg) ให้ผลผลิต quantitative yield, ;  $R_f$  (4:1 Hexane/EtOAc) 0.55;  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J = 6.9$ , 1.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42-7.19 (m, 12H), 4.16-3.96 (m, 2H), 3.90 (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H), 3.62 (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H), 3.46 (dd,  $J = 9.3$ , 8.4 Hz, 1H),

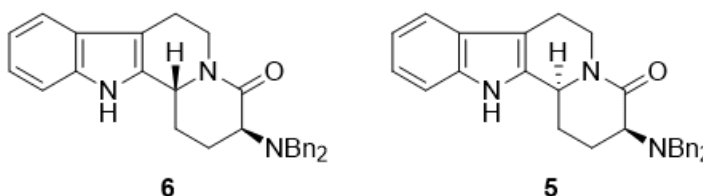
3.00-2.85 (m, 2H), 2.79 (dt,  $J = 17.2, 3.5$  Hz, 1H), 2.43 (ddd,  $J = 19.0, 8.0, 6.9$  Hz, 1H)  
 2.05-1.90 (m, 2H), 1.63 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  173.2, 171.7, 149.6, 139.6, 135.5,  
 130.6 (2C), 128.6 (4C), 128.4 (4C), 127.2 (2C), 124.4, 123.5, 122.6, 119.2, 117.3, 115.3,  
 83.5, 59.3, 54.9, 39.8, 32.3, 29.7, 28.2 (3C), 23.5, 22.6,  $[\alpha]_{25}^D -2.2$  (c 2.0, MeOH);  $\nu_{\text{max}}$   
 (film) 3204, 2926, 1720, 1655, 1471, 1336, 1228, 1155, 822, 795  $\text{cm}^{-1}$

(3S)-1-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(dibenzylamino)-6-hydroxypiperidin-2-one (4)



นำ  $\text{NBn}_2$ -Glutarimide (350.5 mg, 0.78 mmol) ละลายใน toluene (10 mL) ภายใต้แก๊ส  
 อาร์กอนและเติม 1M DIBAL-H (2.34 mL, 2.34 mmol) โดยใช้หลอดฉีดยาที่อุณหภูมิ  $-78$  °C แล้ว  
 กวนเป็นเวลา 2 จากนั้นหยุดปฏิกิริยาด้วย sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  แล้วนำไปสกัดด้วย EtOAc (3 x 20 mL)  
 จากนั้นรวมชั้น Organic phase นำมากำจัดน้ำออกด้วย anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  แล้วกรองผ่านสำลีจากนั้นนำ  
 ตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่บริสุทธิ์มาแยกโดย column  
 chromatography (silica gel, 2:1 Hexane:EtOAc) ได้ผลิตภัณฑ์ Hydroxylactam เป็นของเหลว  
 หนืดใสเหลือง (280.3 mg, 79.61%)

การสังเคราะห์ Indoloquinolizidine



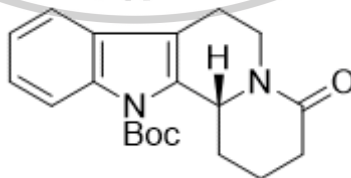
นำ Hydroxylactam (280 mg, 0.68 mmol) ละลายใน  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) ภายใต้แก๊ส  
 อาร์กอนและเติม TMSOTf (0.22 mL, 1.24 mmol) โดยใช้หลอดฉีดยาที่อุณหภูมิ  $0$  °C แล้วกวนเป็น  
 เวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นหยุดปฏิกิริยาด้วย sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  แล้วนำไปสกัดด้วย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL)

จากนั้นรวมชั้น Organic phase นำมากำจัดน้ำออกด้วย anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  แล้วกรองผ่านสำลีจากนั้นนำตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ซึ่งจะมีผลิตภัณฑ์ 2 ชนิด คือ

**5-**  $R_f$  (4:1 Hexane/EtOAc) 0.48;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (brs, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.40-7.02 (m, 13H); 5.22 (dd,  $J = 16.0, 8.0$  Hz, 1H); 4.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H); 4.15 (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H); 3.80 (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H); 3.39 (dd,  $J = 12.1, 6.4$  Hz, 1H); 2.94-2.70 (m, 3H); 2.40 (dq,  $J = 13.2, 3.5$  Hz, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.06-1.91 (m, 1H); 1.60 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.5, 140.4, 140.0, 136.2, 133.2, 129.2, 128.9, 128.8, 128.7, 128.7, 128.6, 128.5, 127.9, 127.5, 127.0, 126.8, 126.7, 125.8, 122.0, 119.7, 110.9, 109.3, 58.5, 55.6, 54.4, 54.1, 29.6, 28.4, 25.9.  $\nu_{\text{max}}$  (film) 3228, 2923, 1618, 1453, 1431, 1263, 1155  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{25}^D +44.0$  (c 1.3,  $\text{CHCl}_3$ ).

**6-**  $R_f$  (4:1 Hexane/EtOAc) 0.30;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.80 (brs, 1H); 7.50 (d,  $J = 7.20$  Hz, 1H); 7.42 (m, 13H); 5.03 (dd,  $J = 12.0$  Hz,  $J = 3.2$  Hz, 1H); 4.75 (brs, 1H); 4.04 (d,  $J = 13.9$  Hz, 2H); 3.65 (d,  $J = 13.9$  Hz, 2H); 3.41 (dd,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 6.9$  Hz, 1H); 3.07-2.82 (m, 2H); 2.73 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H); 2.30-2.10 (m, 2H); 2.00-1.77 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5, 140.4, 136.0, 133.0, 128.9, 128.6, 128.5, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 127.2, 126.7, 119.6, 118.1, 111.0, 110.5, 111.0, 58.3, 55.5, 53.8, 42.0, 25.8, 23.7, 21.2;  $\nu_{\text{max}}$  (film) 3283, 3027, 2921, 1619, 1444, 1420, 1374, 1300  $\text{cm}^{-1}$ ;  $[\alpha]_{25}^D -50.1$  (c 1.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

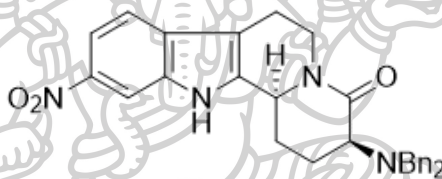
***tert*-butyl (12bR)-4-oxo-1,3,4,6,7,7a,12a,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizine-12(2H)-carboxylate (10)**



นำ *N*-Boc-indoloquinolizidinone **10** (23 mL, 0.07 mmol) ละลายในเมทานอล (5 mL) จากนั้นเติม Pd/C (2 mL) และติดตั้งลูกโป่งที่บรรจุแก๊สไฮโดรเจน (1.1 atm) ที่ปากขวดปฏิกิริยา จากนั้นกวนสารผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ตัวเร่งปฏิกิริยา (Pd/C) ถูกกำจัดออกโดยการกรองผ่าน celite แล้วนำสารกรองมาระเหยตัวทำละลายภายใต้ความดันลด ได้ผลิตภัณฑ์ *N*-Boc-indoloquinolizidinone **10** เป็นของเหลวใสไม่มีสี ปริมาณ 23 mg ให้ผลผลิต quantitative yield,  $R_f$  (1:1 hexane/EtOAc) 0.55;  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  8.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.29 (d,  $J =$

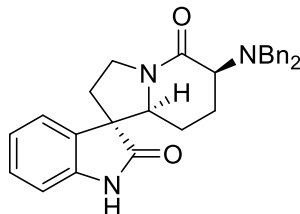
1.9 Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.38-7.13 (m, 10H), 5.06 (dd,  $J = 11.5, 5.0$  Hz, 1H), 4.79 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.02 (d,  $J = 14.1$  Hz, 2H), 3.65 (d,  $J = 14.1$  Hz, 2H), 3.44 (dd,  $J = 10.2, 6.0$  Hz, 1H), 3.04-2.84 (m, 2H), 2.75 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  171.5, 143.0, 139.5, 134.6, 131.9 (2C), 129.0, 128.4 (4C), 128.4 (4C), 127.3 (2C), 118.0, 115.4, 111.6, 108.2, 58.7, 55.9, 54.1, 42.0, 29.7, 25.5, 23.8, 21.0;  $[\alpha]_{25}^D$  -163.5(c 0.8, MeOH);  $\nu_{\text{max}}$  (film) 2924, 1619, 1511, 1454, 1321, 1065, 734, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-HRMS calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  341.1860, found 341.1862.

**(3*S*,12*bS*)-3-(dibenzylamino)-10-nitro-2,3,6,7,7*a*,12,12*a*,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-4(1*H*)-one (11)**



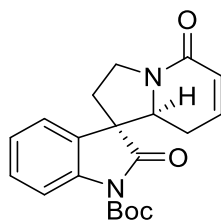
นำ Indoloquinolizidine **5** (47 mg, 0.10 mmol) ละลายด้วย conc. $\text{CH}_3\text{COOH}$  10 mL แล้วเติม conc. $\text{HNO}_3$  (0.3 mL, 0.0052 mmol) ที่อุณหภูมิ  $0^\circ\text{C}$  กวนเป็นเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นหยุดปฏิกิริยาด้วย sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  แล้วนำไปสกัดด้วย EtOAc ( $3 \times 20$  mL) จากนั้นรวมชั้น Organic phase นำมากำจัดน้ำออกด้วย anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  แล้วกรองผ่านสำลีจากนั้นนำตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ได้ผลิตภัณฑ์เป็นของเหลวหนืดสีเหลือง (13.7 mg, 27.83%)  $R_f$  (2:1 Hexane:EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28 (s, 1H), 8.01 (dd,  $J=1.79$  Hz,  $J=7.83$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J=8.76$  Hz, 1H), 7.35-7.14 (m, 11H), 5.06 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.01 (d,  $J=14.1$  Hz, 2H), 3.63 (d,  $J=14.2$  Hz, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.71 (dd,  $J=1.41$  Hz,  $J=1.95$  Hz, 1H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.91-1.70 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.02, 139.51, 134.56, 131.88, 128.96, 128.36, 127.32, 118.00, 115.44, 111.60, 108.23, 58.66, 55.91, 54.06, 41.96, 29.70, 25.49, 23.79, 20.96

(3*S*,6'*S*,8*a*'*S*)-6'-(dibenzylamino)-2',3',6',7',8',8*a*'-hexahydro-5'*H*-spiro[indoline-3,1'-indolizine]-2,5'-dione (12)



นำ Indoloquinolizidine **5** ( 69.5 mg, 0.16 mmol) มาละลายด้วยน้ำ 3 mL และ THF 3 mL แล้วเติม NBS (56.9 mg, 0.32 mmol) และ THF (1 หยด) แล้วกวนในอุณหภูมิห้องเป็นเวลา 16 ชั่วโมง จากนั้นหยุดปฏิกิริยาด้วย sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> แล้วนำไปสกัดด้วย EtOAc (3 × 20 mL) จากนั้นรวมชั้น Organic phase นำมากำจัดน้ำออกด้วย anhyd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> แล้วกรองผ่านสำลีจากนั้นนำตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ได้ผลิตภัณฑ์ของเหลวสีเหลืองอ่อน (91.20 mg, 100%) R<sub>f</sub> (1:1 Hexane/EtOAc) 0.40; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (s, 1H); 7.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H); 7.15-7.32 (m, 7H); 7.08 (m, 3H); 6.90 (m, 3H); 4.13 (m, 1H); 4.08 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H); 3.89 (m, 2H); 3.70 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H); 3.2-3.4 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H); 2.50 (dd, *J* = 13.0, 10.2 Hz, 1H); 2.10 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2, 1H); 1.80-1.90 (m, 2H); 1.50 (dd, *J* = 14.0, 5.7 Hz, 1H); 1.20 (dd, *J* = 14.0, 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.7, 177.4, 171.0, 140.2, 129.8, 128.7, 128.5, 128.5, 128.5, 128.5, 128.2, 128.2, 128.2, 128.2, 126.8, 126.8, 124.0, 122.9, 110.3, 63.2, 57.4, 56.0, 55.3, 43.9, 33.3, 29.5, 25.1, 22.2; ν<sub>max</sub> (film) 3207, 2927, 2890, 1714, 1619, 1477, 1333, 1310, 750 cm<sup>-1</sup>; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +40.5 (c 0.9, CHCl<sub>3</sub>).

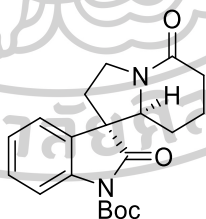
*tert*-butyl (3*S*,8*a*'*S*)-2,5'-dioxo-2',3',8',8*a*'-tetrahydro-5'*H*-spiro[indoline-3,1'-indolizine]-1-carboxylate (14)



นำ enamide **13** (38 mg, 0.15 mmol) ละลายใน CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) จากนั้นเติม Boc<sub>2</sub>O (79 mg, 0.36 mmol), DMAP (3.0 mg) และ Et<sub>3</sub>N (50 mL, 0.36 mmol) ทำการกวนสารผสมเป็นเวลา 3 ชั่วโมง เติมน้ำ (10 mL) แยกชั้นของสารออก โดยนำชั้นน้ำไปสกัดด้วย CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 5 mL)

จากนั้นรวมชั้น Organic phase นำมากำจัดน้ำออกด้วย anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  แล้วกรองผ่านสำลีจากนั้นนำตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่บริสุทธิ์มาแยกโดย column chromatography (silica gel, 1:2 Hexane/EtOAc) ได้ผลิตภัณฑ์เป็น [indolizidine-1,3'-oxindole] carbamate **14** (53 mg, quantitative) ของเหลวใสไม่มีสี;  $R_f$  (1:2 hexane/EtOAc) 0.44;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.37 (td,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.25-7.12 (m, 2H), 6.42 (ddd,  $J = 9.6, 6.3, 2.1$  Hz, 1H), 5.95 (dd,  $J = 9.6, 2.4$  Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 14.1, 5.7$  Hz, 1H) 4.05 (dd,  $J = 11.2, 10.5$  Hz, 1H), 3.86 (ddd,  $J = 12.8, 10.8, 8.1$  Hz, 1H), 2.53 (dt,  $J = 12.9, 10.2$  Hz, 1H), 2.12 (ddd,  $J = 12.6, 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 2.04 (dt,  $J = 17.4, 6.3$  Hz, 1H), 1.84 (dddd,  $J = 15.9, 8.4, 5.4, 3.0$  Hz, 1H), 1.64 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.4, 163.8, 148.8, 138.9, 138.3, 129.0, 128.3, 125.0, 124.0, 115.4, 85.0, 63.1, 57.2, 43.5, 34.8, 29.7, 28.0 (3C), 25.3;  $[\alpha]_{25}^D -17.1$  (c 1.0, MeOH);  $\nu_{\text{max}}$  (film) 2931, 1762, 1731, 1664, 1600, 1283, 1147, 1071, 750  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-HRMS calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  355.1652, found 355.1650.

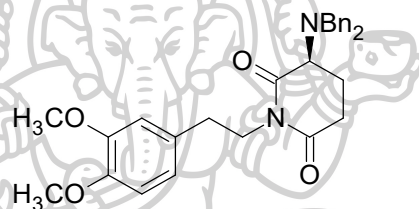
*tert*-butyl (3*S*,8*a*'*S*')-2,5'-dioxo-2',3',6',7',8',8*a*'-hexahydro-5'*H*-spiro[indoline-3,1'-indolizine]-1-carboxylate (**15**)



นำ *N*-Boc-spiroindolizidine-oxindole **14** (43 mg, 0.12 mmol) ละลายในเมทานอล (5 mL) จากนั้นเติม Pd/C (4 mg) และติดตั้งลูกโป่งที่บรรจุแก๊สไฮโดรเจน (1.1 atm) ที่ปากขวดปฏิกิริยา จากนั้นกวนสารผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง ตัวเร่งปฏิกิริยา (Pd/C) ถูกกำจัดออกโดยการกรองผ่าน celite แล้วนำสารกรองมาระเหยตัวทำละลายภายใต้ความดันต่ำ ได้ผลิตภัณฑ์ *N*-Boc-spiroindolizidine-oxindole **15** (42 mg, 98%) ของเหลวใสไม่มีสี;  $R_f$  (1:1 hexane/EtOAc) 0.58;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.41 (brs, 1H), 8.29 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J = 8.8, 2.0$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.38-7.13 (m, 10H), 5.06 (dd,  $J = 11.5, 5.0$  Hz, 1H), 4.79

(t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 4.02 (d,  $J = 14.1$  Hz, 2H), 3.65 (d,  $J = 14.1$  Hz, 2H), 3.44 (dd,  $J = 10.2$ , 6.0 Hz, 1H), 3.04-2.84 (m, 2H), 2.75 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.5, 143.0, 139.5, 134.6, 131.9 (2C), 129.0, 128.4 (4C), 128.4 (4C), 127.3 (2C), 118.0, 115.4, 111.6, 108.2, 58.7, 55.9, 54.1, 42.0, 29.7, 25.5, 23.8, 21.0;  $[\alpha]_{25}^D +52.9$  (c 0.8, MeOH);  $\nu_{\text{max}}$  (film) 2924, 1619, 1511, 1454, 1321, 1065, 734, 698  $\text{cm}^{-1}$ ; ESI-HRMS calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  357.1809, found 357.1809.

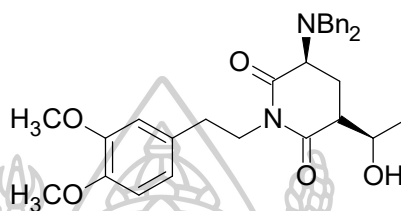
**(S)-3-(dibenzylamino)-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)piperidine-2,6-dione (16)**



นำ L-glutamic acid (15.0 g, 0.10 mol) ละลายใน MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 120 mL) จากนั้นเติม  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (35.2 g, 0.26 mol), NaOH (10.2 g, 0.26 mol), และ benzyl chloride (47.0 mL, 0.41 mol) ทำการ reflux 1 คืน แล้วปล่อยให้เย็น จากนั้นสกัดด้วย  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1×200 mL) แล้วเติม 5M HCl. แล้วนำมากรองลดความดันได้ผลิตภัณฑ์เป็น N,N-benzyl glutamic acid **1** (22.4 g, 78.8%) เป็นตะกอนสีขาว และนำ N,N-benzyl glutamic acid **1** (823.1 mg, 2.51 mmol) ละลายใน  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) จากนั้นเติม CDI (1216 mg, 7.50 mmol), DMAP (30.5 mg, 0.25 mmol), homoveratrylamine (0.42 mL, 2.51 mmol), และ  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.04 mL, 7.50 mmol) กวนสารผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 คืน จากนั้นหยุดปฏิกิริยาด้วยน้ำ สกัดกับ  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×10 mL) กำจัดน้ำออกด้วย anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  แล้วกรองผ่านสำลีจากนั้นนำตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่บริสุทธิ์มาแยกโดย column chromatography (silica gel, 2:1 Hexane/ $\text{EtOAc}$ ) ได้ผลิตภัณฑ์เป็น chiral glutarimide **2** (935.4 mg, 79.1%) ของเหลวหนืดสีฟ้า  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38-7.16 (m, 10H), 6.76-6.65 (m, 3H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.88 (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (d,  $J = 14.1$  Hz, 2H), 3.38 (dd,  $J = 11.7$ , 5.9 Hz, 1H), 2.76 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.68-2.63 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.26-1.19 (m, 1H);

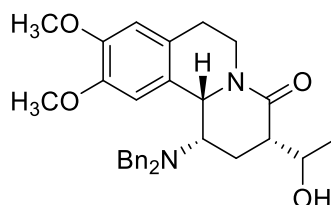
$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.05, 171.55, 148.72, 147.55, 139.54, 130.75, 128.45, 128.29, 127.06, 121.01, 112.22, 110.88, 59.16, 55.75, 54.87, 40.62, 33.46, 32.07, 22.42.

(3*S*,5*R*)-3-(dibenzylamino)-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-((*R*)-1-hydroxyethyl)piperidine-2,6-dione (17)



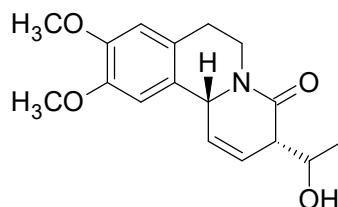
นำ chiral glutarimide **16** (371.5 mg, 0.79 mmol) ละลายใน dry THF 10 mL จากนั้นเติม 1.9 M NaHMDS (1.70 mL, 3.14 mmol) ที่  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  ภายใต้บรรยากาศ Ar จากนั้นกวนสารละลายผสมเป็นเวลา 15 นาที เติม Acetaldehyde (0.20 mL, 3.16 mmol) และกวนสารละลายต่ออีก 30 นาที ที่อุณหภูมิต่ำ  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  ภายใต้บรรยากาศ Ar เมื่อปฏิกิริยาเสร็จสมบูรณ์ทำการหยุดปฏิกิริยาด้วย sat. aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) สกัดด้วย EtOAc ( $3 \times 10$  mL) กำจัดน้ำออกด้วย anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  แล้วกรองผ่านสำลีจากนั้นนำตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่บริสุทธิ์มาแยกโดย column chromatography (silica gel, 3:1 Hexane/EtOAc) ได้ผลิตภัณฑ์ *syn* aldol adduct **17** เป็น major diastereomer (300.7 mg, 74.2%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39-7.22 (m, 10H), 6.75-6.69 (m, 3H), 4.11-4.01 (m, 3H), 3.92 (d,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H), 3.46 (dd,  $J = 12.5, 4.6$  Hz, 1H), 2.78 (t,  $J = 7.38$  Hz, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.19 (d,  $J = 6.06$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.12, 172.86, 148.88, 147.75, 139.54, 139.39, 130.58, 128.57, 128.45, 127.27, 121.12, 112.35, 111.01, 68.16, 58.97, 55.90, 54.94, 48.32, 40.90, 33.53, 29.72, 22.73, 20.02.

(1*R*,3*S*,11*bR*)-1-(dibenzylamino)-3-((*R*)-1-hydroxyethyl)-9,10-dimethoxy-1,2,3,6,7,11*b*-hexahydro-4*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-4-one (25)



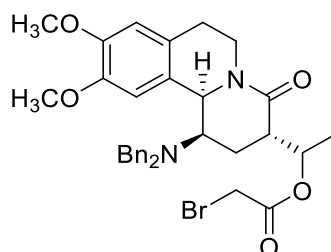
นำ imide **17** (91.2 mg, 0.18 mmol) ละลายใน dry toluene (5 mL) จากในเดิม 1M DIBAL-H (0.53 mL, 0.53 mmol) อุณหภูมิ  $-78^{\circ}\text{C}$  ภายใต้บรรยากาศอาร์กอน กวนสารผสมเป็นเวลา 2 ชั่วโมง และหยุดปฏิกิริยาด้วย sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) สกัดกับ EtOAc (3x10 mL) กำจัดน้ำออกด้วย anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  แล้วกรองผ่านสำลีจากนั้นนำตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ได้ผลิตภัณฑ์ hydroxylactam **24** (88.7 mg, 95.1%) ของเหลวหนืดสีเหลือง แล้วนำ hydroxylactam ละลายใน  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) และเติม TMSOTf (0.1 mL, 0.51 mmol) ที่อุณหภูมิ  $0^{\circ}\text{C}$  ภายใต้บรรยากาศ Ar เป็นเวลา 3 ชั่วโมง และหยุดปฏิกิริยาด้วย sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) สกัดกับ  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 mL). กำจัดน้ำออกด้วย anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  แล้วกรองผ่านสำลีจากนั้นนำตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ได้ผลิตภัณฑ์เป็น dibenzyl-quinolizidine **25** (78.0 mg, 91.1%) ของเหลวสีเหลือง  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38-7.08 (m, 10H), 6.83 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.03-4.01 (m, 2H), 3.82-3.68 (m, 11H), 3.26-3.12 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.19-2.02 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.27-1.16 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169.86, 146.22, 145.21, 138.56, 128.26, 127.33, 126.61, 126.33, 124.76, 109.31, 107.02, 67.39, 55.99, 54.13, 53.40, 41.15, 40.61, 23.97, 27.40, 19.39.

(3*S*,11*bS*)-3-((*R*)-1-hydroxyethyl)-9,10-dimethoxy-3,6,7,11*b*-tetrahydro-4*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-4-one (**26**)



นำ dibenzyl-quinolizidine (19.7 mg, 0.04 mmol) ละลายใน CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) เติม *m*-CPBA 70% w/w (29.7 mg, 0.12 mmol) ที่อุณหภูมิ 0°C กวนสารผสมเป็นเวลา 1 ชั่วโมง และหยุดปฏิกิริยาด้วย sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) สกัดกับ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×10 mL). กำจัดน้ำออกด้วย anhyd. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> แล้วกรองผ่านสำลีจากนั้นนำตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่บริสุทธิ์มาแยกโดย thin layer chromatography (silica gel, 1:2 Hexane/EtOAc) ได้ผลิตภัณฑ์เป็น enamide **26** (7.3 mg, 60.2%) ของเหลวหนืดสีเหลือง <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.66 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.48 (dd, *J* = 9.96, 5.55 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 9.87 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.68-4.62 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.18-3.0 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.15 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164.04, 148.24, 147.14, 138.35, 128.75, 125.77, 112.58, 107.70, 68.68, 56.86, 56.30, 55.94, 44.60, 42.65, 27.52, 21.23.

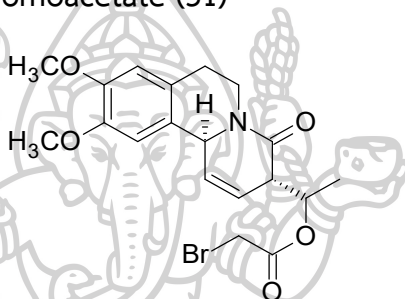
(*R*)-1-((1*R*,3*S*,11*bR*)-1-(dibenzylamino)-9,10-dimethoxy-4-oxo-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-3-yl)ethyl 2-bromoacetate (**30**)



นำ alcohol **25** มาละลายใน CHCl<sub>3</sub> (5 mL) แล้วเติม bromoacetyl bromide (0.1 mL) กวนสารผสมเป็นเวลา 1 ชั่วโมง เมื่อปฏิกิริยาเกิดเสร็จสมบูรณ์นำไปกำจัดสารละลาย ภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่บริสุทธิ์มาแยกโดย thin layer chromatography (silica gel, 2:1

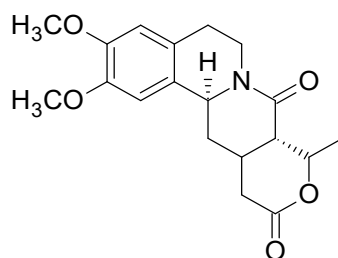
Hexane/EtOAc) ได้ผลิตภัณฑ์เป็น bromoacetate **30** เป็นของเหลวไม่มีสี  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45-7.16 (m, 11H), 6.69 (s, 1H), 5.50-5.42 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 4.09 (d,  $J= 14.2$  Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (d,  $J= 14.5$  Hz, 2H), 3.49-3.37 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.68-2.49 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.33 (d,  $J= 6.5$  Hz, 3H).

(*R*)-1-((3*S*,11*bS*)-9,10-dimethoxy-4-oxo-3,6,7,11*b*-tetrahydro-4*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-3-yl)ethyl 2-bromoacetate (**31**)



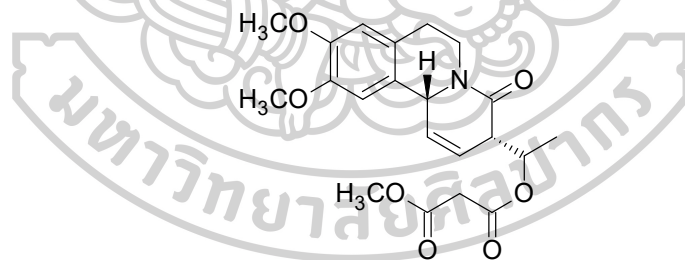
นำ bromoacetate **30** (13.0 mg, 0.02 mmol) ละลายใน  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) เติม *m*-CPBA 70% w/w (15.5 mg, 0.06 mmol) ที่อุณหภูมิ  $0^\circ\text{C}$  กวนสารผสมเป็นเวลา 1 ชั่วโมง และหยุดปฏิกิริยาด้วย sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) สกัดกับ  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  mL). กำจัดน้ำออกด้วย anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  แล้วกรองผ่านสำลีจากนั้นนำตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่บริสุทธิ์มาแยกโดย thin layer chromatography (silica gel, 1:1 Hexane/EtOAc) ได้ผลิตภัณฑ์เป็น enamide **31** (7.0 mg, 78.9%) ของเหลวหนืดสีเหลือง  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.66 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.51-6.42 (m, 1H), 6.01 (dd,  $J= 28.6, 10.3$ , 1H), 5.30-5.22 (m, 1H), 4.69-4.63 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.74-3.62 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 1.40 (d,  $J= 6.42$  Hz, 3H).

(8a*S*,9*R*,13a*S*)-2,3-dimethoxy-9-methyl-5,6,8a,9,12,12a,13,13a-octahydro-8*H*,11*H*-pyrano[4',3':4,5]pyrido[2,1-*a*]isoquinoline-8,11-dione (32)



นำ  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (14  $\mu\text{L}$ , 0.053 mmol) และ AIBN (0.6 mg, 0.004 mmol) ละลายใน toluene (1 mL) แล้วเติมลงใน enamide **31** (14.5 mg, 0.035 mmol) ที่ละลายใน toluene (2.0 mL) จากนั้น reflux 1 คืน นำตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่บริสุทธิ์มาแยกโดย thin layer chromatography (silica gel, 1:1 Hexane/EtOAc) ได้ผลิตภัณฑ์เป็น tetracyclic **32** (9.3 mg, 76.9%) ได้ของเหลวหนืดสีน้ำตาล

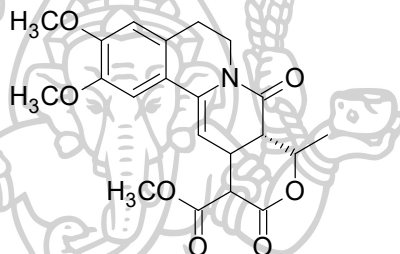
(*R*)-1-((3*S*,11*bS*)-9,10-dimethoxy-4-oxo-3,6,7,11*b*-tetrahydro-4*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-3-yl)ethyl methyl malonate (34)



นำ Malonic acid ละลายใน HCl/MeOH ทำการกวนสารผสมเป็นเวลา 1 คืน จากนั้น นำตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ ได้ผลิตภัณฑ์เป็น methyl malonate monoester ของเหลวสีเหลือง จากนั้นนำ alcohol **26** (20.0 mg, 0.07 mmol) ละลายใน  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) แล้วเติม EDCI (50.6 mg, 0.26 mmol), DMAP (1.2 mg, 0.01 mmol) และ malonate (0.1 mL) กวนสารผสมที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 คืน จากนั้นหยุดปฏิกิริยาด่วน sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) สกัดกับ  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×10 mL) กำจัดน้ำออกด้วย anhyd.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  แล้วกรองผ่านสำลีจากนั้นนำตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่บริสุทธิ์มาแยกโดย thin layer chromatography (silica gel, 1:2 Hexane/EtOAc) ได้ผลิตภัณฑ์เป็น malonate **34** (32 mg, 88%) ของเหลวสีเหลือง.  $^1\text{H}$  NMR (300

MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.76 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.42 (dd,  $J = 10.0, 4.86$  Hz, 1H), 6.04 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.25-3.24 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 1H), 1.41 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  166.8, 165.8, 163.3, 148.3, 147.4, 136.6, 128.5, 127.9, 126.1, 112.3, 107.5, 72.8, 56.7, 56.3, 55.94, 52.6, 42.2, 41.9, 41.5, 27.6, 16.6.

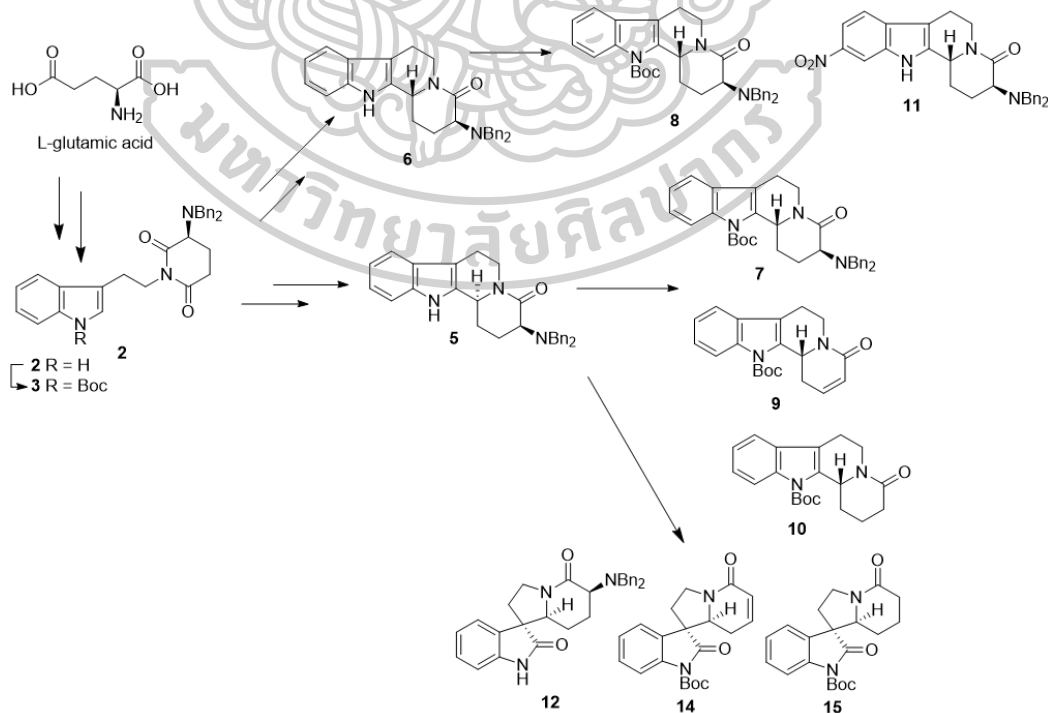
Methyl (8a*S*,9*R*,12a*S*)-2,3-dimethoxy-9-methyl-8,11-dioxo-5,8a,9,11,12,12a-hexahydro-6*H*,8*H*-pyrano[4',3':4,5]pyrido[2,1-*a*]isoquinoline-12-carboxylate (**36**)



นำ lactam **9** (6.5 mg, 0.02 mmol) ละลายใน CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) จากนั้นเติม DDQ (17.0 mg, 0.08 mmol), และ Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mg, 0.24 mmol) ทำการ reflux เป็นเวลา 2 วัน จากนั้นหยุดปฏิกิริยาด้วย 1M NaOH และสกัดกับ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). กำจัดน้ำออกด้วย anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> แล้วกรองผ่านสำลีจากนั้นนำตัวทำละลายออกภายใต้ความดันต่ำ นำผลิตภัณฑ์ที่ยังไม่บริสุทธิ์มาแยกโดย thin layer chromatography (silica gel, 1:2 Hexane/EtOAc) produced lactone **36** (2.5 mg, 30.9%) ได้ของเหลวสีเหลือง และ alcohol **26** (2.0 mg, 47%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.88 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.67 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.76-4.66 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 3H), 3.26 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 1H), 1.80 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170.0, 169.9, 163.4, 148.9, 146.9, 134.9, 129.4, 128.0, 111.4, 109.7, 100.2, 70.0, 56.2, 56.1, 51.9, 50.6, 48.9, 44.0, 27.2, 24.2, 16.8.

## บทที่ 5 สรุปผลการทดลอง

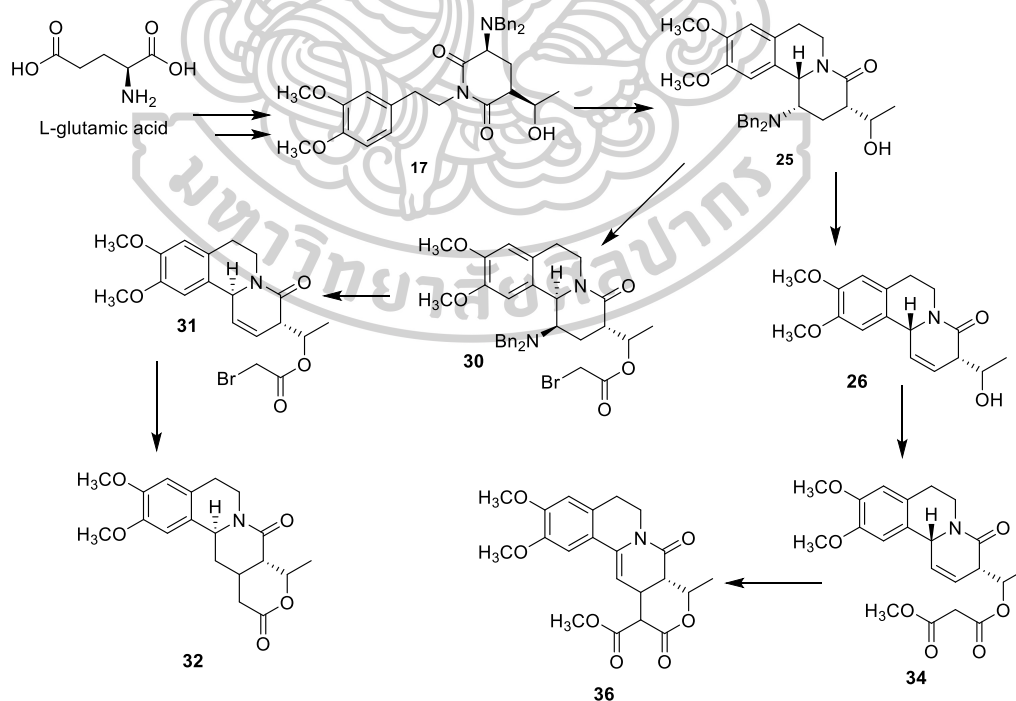
งานวิจัยฉบับนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาเส้นทางการสังเคราะห์ Protoemetinol ซึ่งเป็นสารตั้งต้นทางชีวสังเคราะห์ของ emetine เป็นอัลคาลอยด์กลุ่มเบนโซควิโนลิซิดีนที่มีศักยภาพทางชีวภาพหลากหลาย เช่น ฤทธิ์ต้านอะมีบา ต้านไวรัส และต้านเซลล์มะเร็ง ด้วยโครงสร้างที่ซับซ้อน การออกแบบกระบวนการสังเคราะห์จึงต้องอาศัยกลยุทธ์ที่สามารถควบคุมตำแหน่งของหมู่แทนที่ได้้อย่างแม่นยำ ในงานวิจัยนี้ได้ใช้ L-glutamic acid เป็นสารตั้งต้น ซึ่งเป็นสารประกอบเชิงไครัลจากธรรมชาติที่สามารถนำมาสังเคราะห์ chiral glutarimide จากนั้นนำไปรีดิวซ์ด้วย DIBAL-H เพื่อให้ได้สารประกอบ hydroxylactam ที่เป็นสารตั้งต้นในการสร้าง N-acyliminium ion เมื่อกระตุ้นด้วย Lewis acid โดยกลไกนี้นำไปสู่การเกิดปฏิกิริยา cyclization ภายในโมเลกุลอย่างมีทิศทางและเลือกตำแหน่งได้ดีเยี่ยม ทำให้สามารถปดวงเกิดเป็นโครงสร้าง indoloquinolizidine ได้สำเร็จ และยังได้มีการสังเคราะห์สารในกลุ่ม spiro[indolizidine-1,3'-oxindole] และอนุพันธ์ ซึ่งสารอนุพันธ์เหล่านี้พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้ง  $\alpha$ -glucosidase ได้ในระดับดี ซึ่งสัมพันธ์กับแนวทางการพัฒนาสารต้านเบาหวาน



ภาพที่ 21 ภาพสรุปการสังเคราะห์ indoloquinolizidine และ spiro[indolizidine-1,3'-oxindole]

จากแนวทางการสังเคราะห์ข้างต้นการควบคุม stereochemistry และการปิดวงแบบ intramolecular ที่คล้ายกัน จึงได้มีการศึกษาการสังเคราะห์ Protoemetinol โดยเมื่อได้ chiral glutarimide ที่เหมาะสมต่อการเกิดปฏิกิริยา aldol แบบควบคุมสมมาตร (diastereoselective aldol reaction) ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยนำไปทำปฏิกิริยากับ aldehyde โดยใช้เบสที่อ่อนหภูมิต่ำ เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ aldol adduct ที่มีลักษณะ stereoselective แบบ syn เป็นผลิตภัณฑ์หลัก และสร้าง benzoquinolizidinone ผ่านปฏิกิริยา *N*-acyliminium ion cyclization โดยผลิตภัณฑ์เป็น single diastereoisomer พร้อมทั้งสามารถเติมหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญบนวง piperidone ได้อีกด้วย

ในการสังเคราะห์ tetracyclic ที่เป็น precursor ของ protoemetinol ได้มีการนำเสนอและเปรียบเทียบวิธีการ functionalization ด้วย 2 แนวทางหลัก ได้แก่ ปฏิกิริยา oxidative vinylogous Mannich ซึ่งอาศัยการกระตุ้นด้วย DDO เป็นตัวออกซิเดชันร่วมกับเบส  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  เพื่อให้เกิด *N*-acyliminium ion ที่สามารถปิดวงร่วมกับหมู่ malonate ester ภายในโมเลกุลเดียวกันได้ในระดับผลผลิตปานกลาง อีกแนวทางคือ radical cyclization โดยใช้สารตั้งต้นที่มีหมู่ bromoacetate และกระตุ้นด้วย AIBN และ *n*- $\text{Bu}_3\text{SnH}$  ซึ่งให้ผลผลิต tetracyclic ได้ในระดับ 70–80% แม้ว่าจะมีการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงบางส่วน เช่น การหลุดของหมู่ halogen (dehalogenation)



ภาพที่ 22 สรุปการสังเคราะห์ precursor ของ protoemetinol

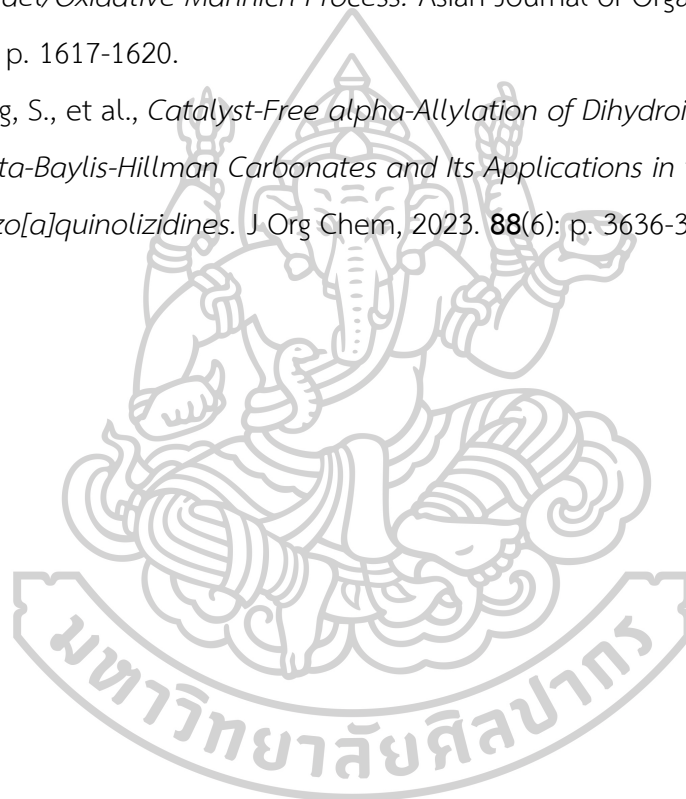
โดยสรุป งานวิจัยนี้ได้เสนอแนวทางการสังเคราะห์ protoemetinol และสารอนุพันธ์ที่เกี่ยวข้องอย่างเป็นระบบ โดยใช้กลยุทธ์ปฏิกิริยาที่สามารถควบคุม stereoselectivity และสร้างโครงสร้างหลายวงได้อย่างมีประสิทธิภาพ ผลลัพธ์ที่ได้สามารถนำไปต่อยอดในงานวิจัยด้านเคมีอินทรีย์และเคมีเภสัชกรรม โดยเฉพาะในการออกแบบโครงสร้างอัลคาลอยด์เชิงซ้อนที่มีคุณสมบัติทางชีวภาพโดดเด่นและเลือกจำเพาะต่อเป้าหมายทางชีววิทยาในอนาคต



## รายการอ้างอิง

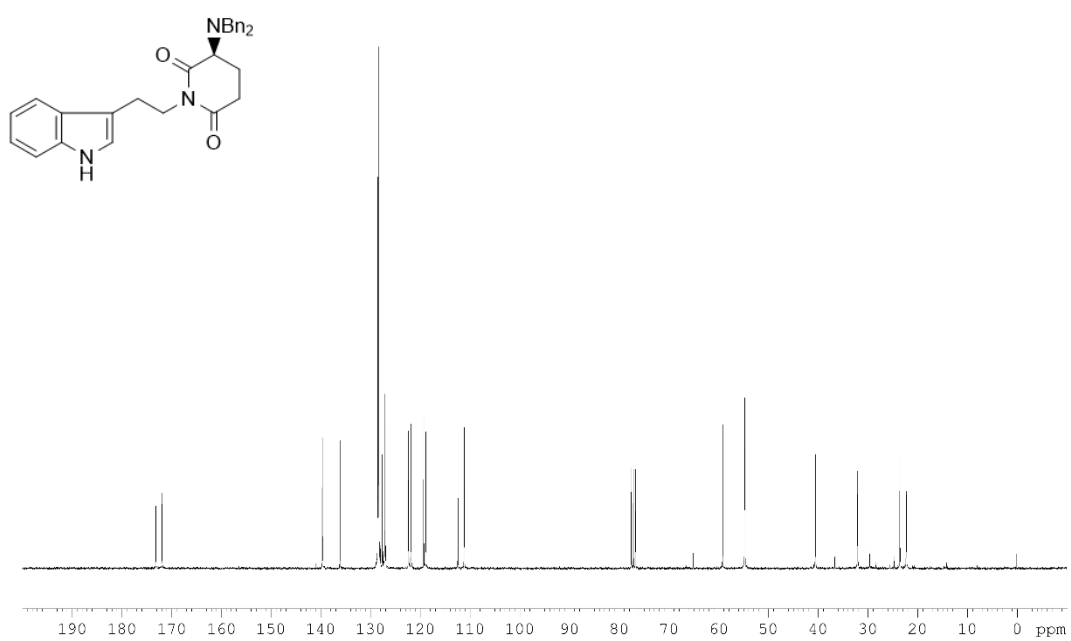
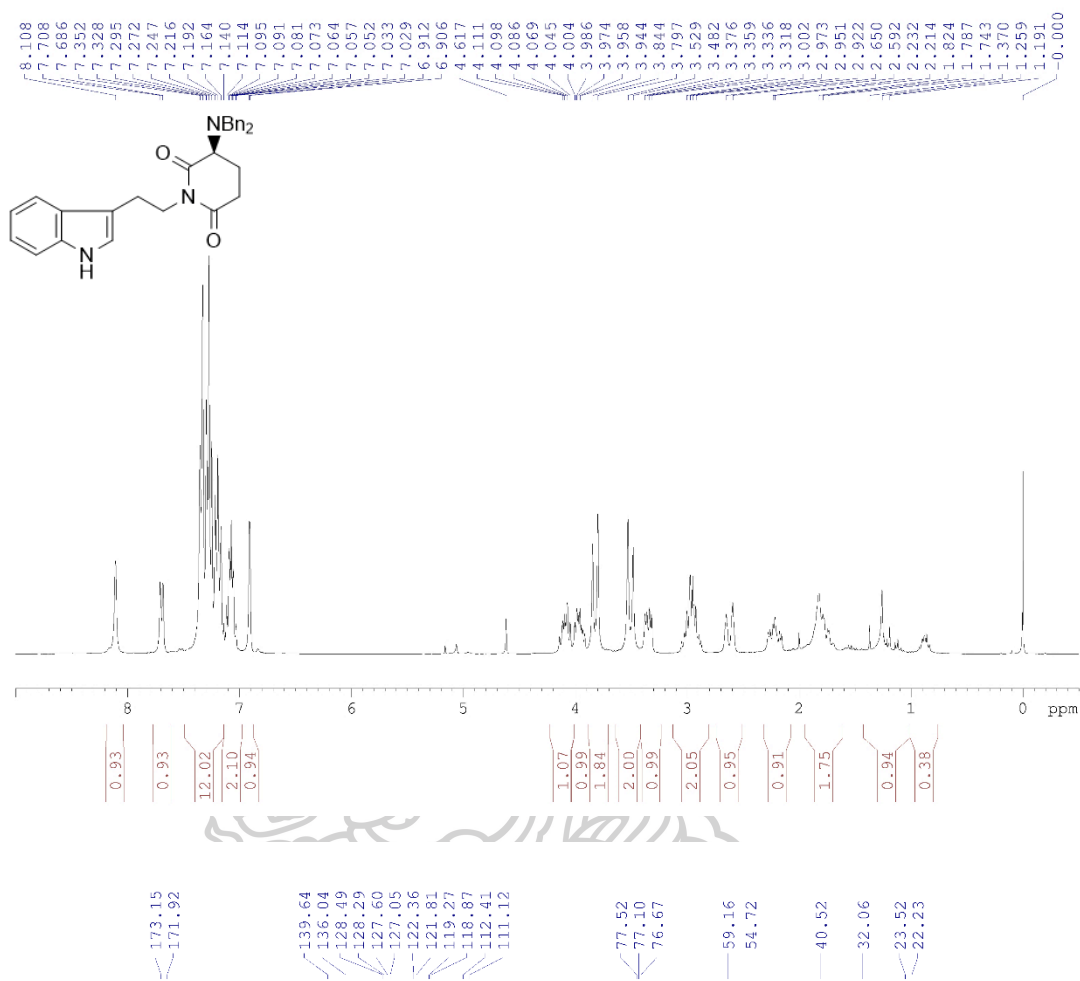
1. Casciaro, B., et al., *Naturally-Occurring Alkaloids of Plant Origin as Potential Antimicrobials against Antibiotic-Resistant Infections*. *Molecules*, 2020. **25**(16).
2. Dorling Pr Fau - Huxtable, C.R., S.M. Huxtable Cr Fau - Colegate, and S.M. Colegate, *Inhibition of lysosomal alpha-mannosidase by swainsonine, an indolizidine alkaloid isolated from Swainsona canescens*. (0264-6021 (Print)).
3. Kang, M.S. and A.D. Elbein, *Mechanism of Inhibition of Jack Bean alpha-Mannosidase by Swainsonine*. (0032-0889 (Print)).
4. Saul R. Fau-Ghidoni, J.J., et al., *Castanospermine inhibits alpha-glucosidase activities and alters glycogen distribution in animals*. (0027-8424 (Print)).
5. Kruegel, A.C. and O. Grundmann, *The medicinal chemistry and neuropharmacology of kratom: A preliminary discussion of a promising medicinal plant and analysis of its potential for abuse*. *Neuropharmacology*, 2018. **134**: p. 108-120.
6. Karunakaran, T., et al., *The Chemical and Pharmacological Properties of Mitragynine and Its Diastereomers: An Insight Review*. (1663-9812 (Print)).
7. Kumar, R., et al., *Emetine suppresses SARS-CoV-2 replication by inhibiting interaction of viral mRNA with eIF4E*. (1872-9096 (Electronic)).
8. Lin, S., et al., *Concise Total Synthesis of Dihydrocorynanthenol, Protoemetinol, Protoemetine, 3-epi-Protoemetinol and Emetine*. *European Journal of Organic Chemistry*, 2011. **2012**(2): p. 398-408.
9. Paleacu, D., *Tetrabenazine in the treatment of Huntington's disease*. (1176-6328 (Print)).
10. Mattei, P., et al., *Discovery of carmegliptin: a potent and long-acting dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes*. (1464-3405 (Electronic)).
11. Du, Q., X. Meng, and S. Wang, *A Comprehensive Review on the Chemical Properties, Plant Sources, Pharmacological Activities, Pharmacokinetic and Toxicological Characteristics of Tetrahydropalmatine*. (1663-9812 (Print)).

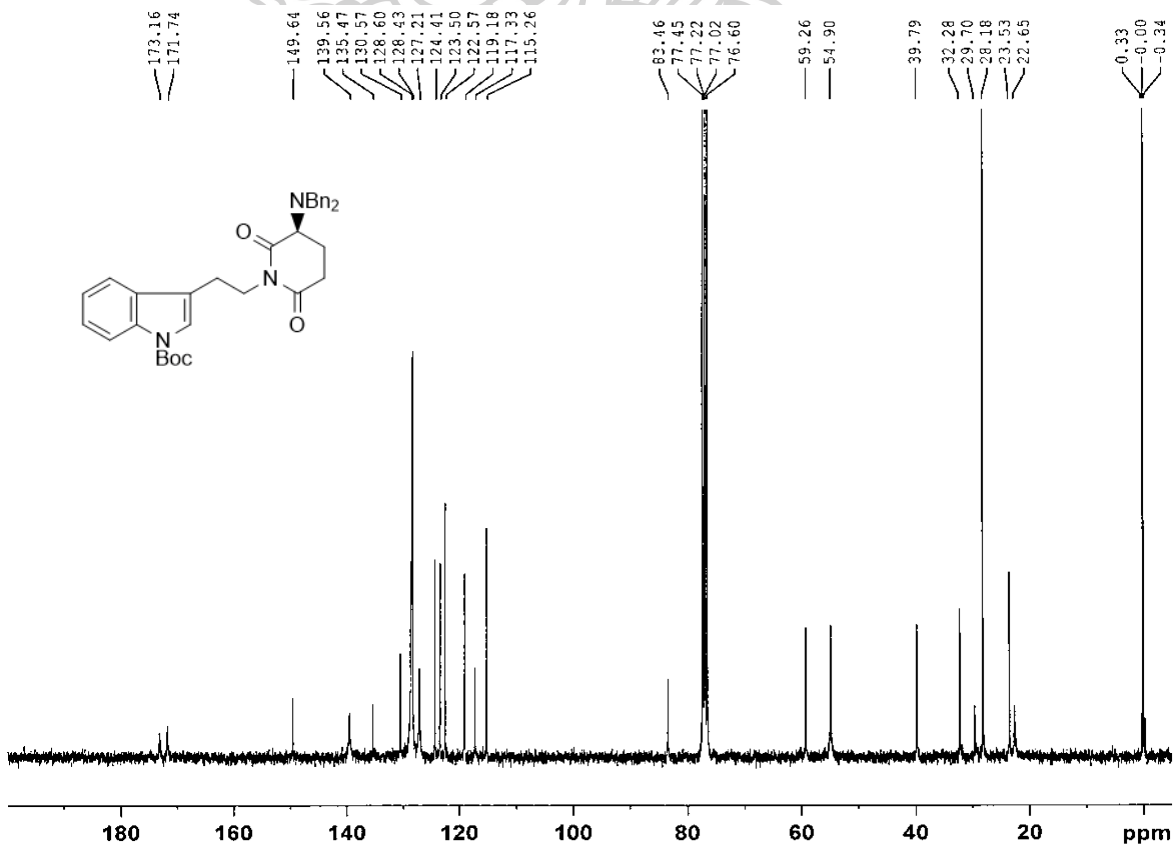
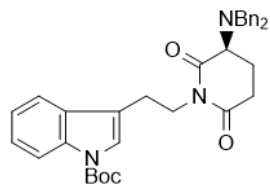
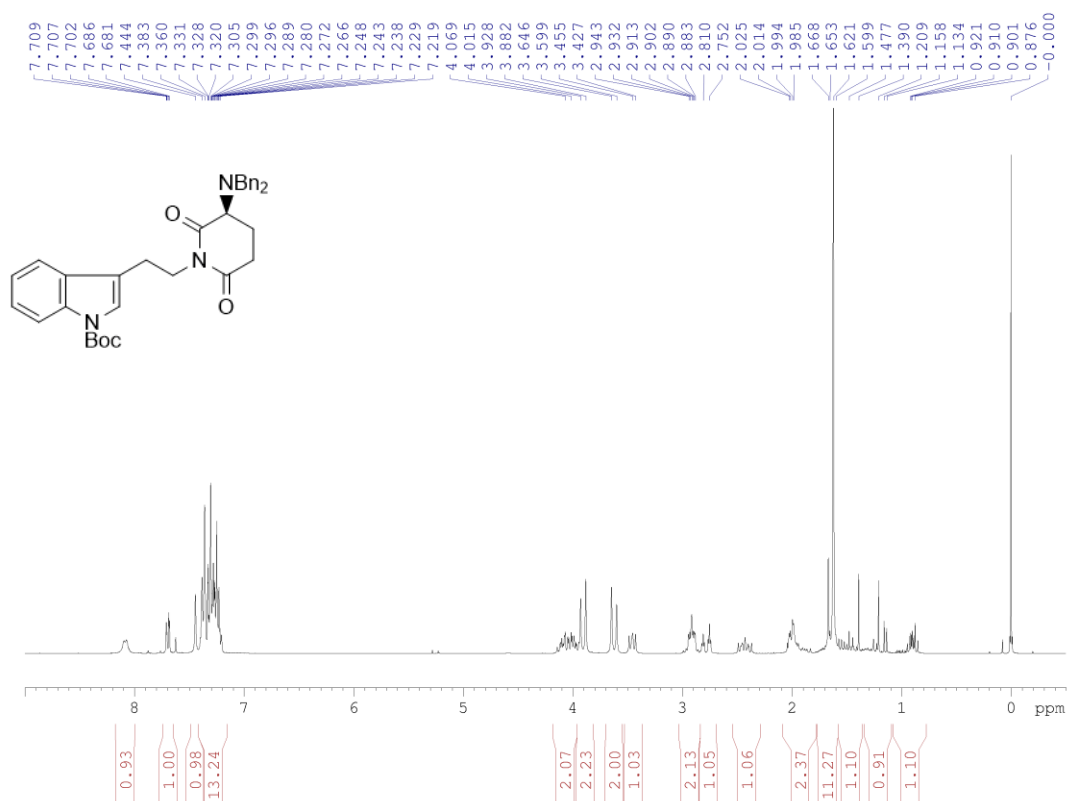
12. Kobayashi, Y., K. Yagi, and Y. Kaneko, *Convenient Synthesis of the Key Intermediate for Dihydrocorynantheol and Protoemetinol from the Monoacetate of 4-Cyclopentene-1,3-diol*. *Heterocycles*, 2010. **82**(2).
13. Palframan, M.J., A.F. Parsons, and P. Johnson, *Concise syntheses of ( $\pm$ )-protoemetinol and related alkaloids using radical cyclisation*. *Tetrahedron Letters*, 2011. **52**(11): p. 1154-1156.
14. Jung, A. and S.-J. Min, *Synthesis of Benzo[a]quinolizidines via an Aza-Michael/Oxidative Mannich Process*. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 2019. **8**(9): p. 1617-1620.
15. Wang, S., et al., *Catalyst-Free  $\alpha$ -Allylation of Dihydroisoquinolines with Morita-Baylis-Hillman Carbonates and Its Applications in the Construction of Benzo[a]quinolizidines*. *J Org Chem*, 2023. **88**(6): p. 3636-3649.

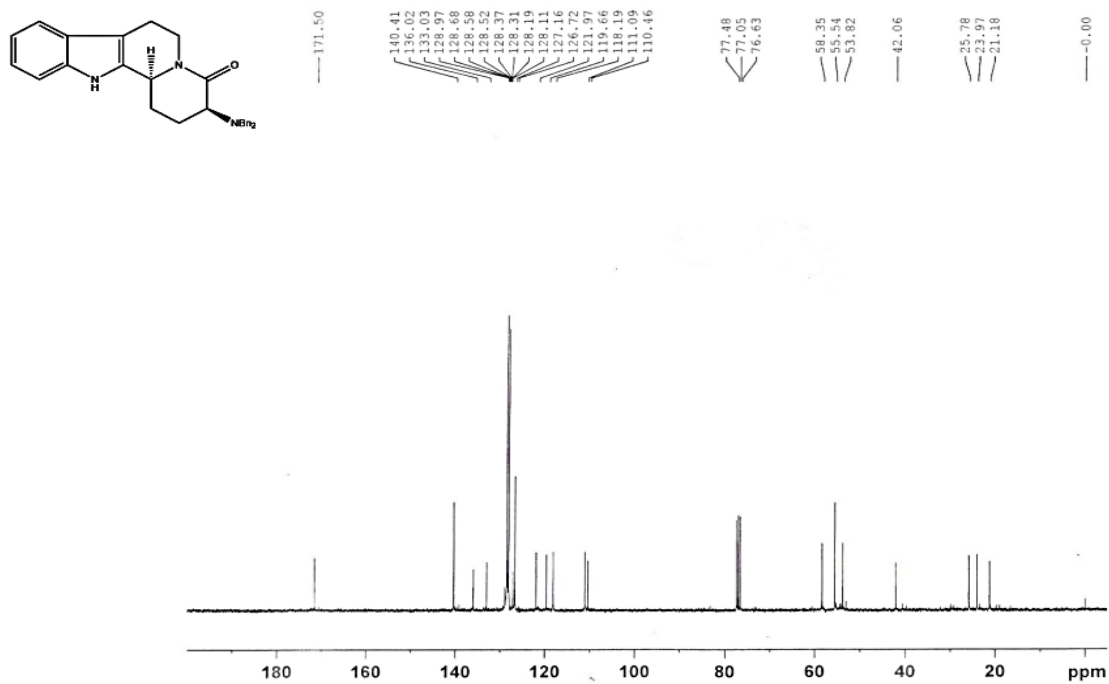
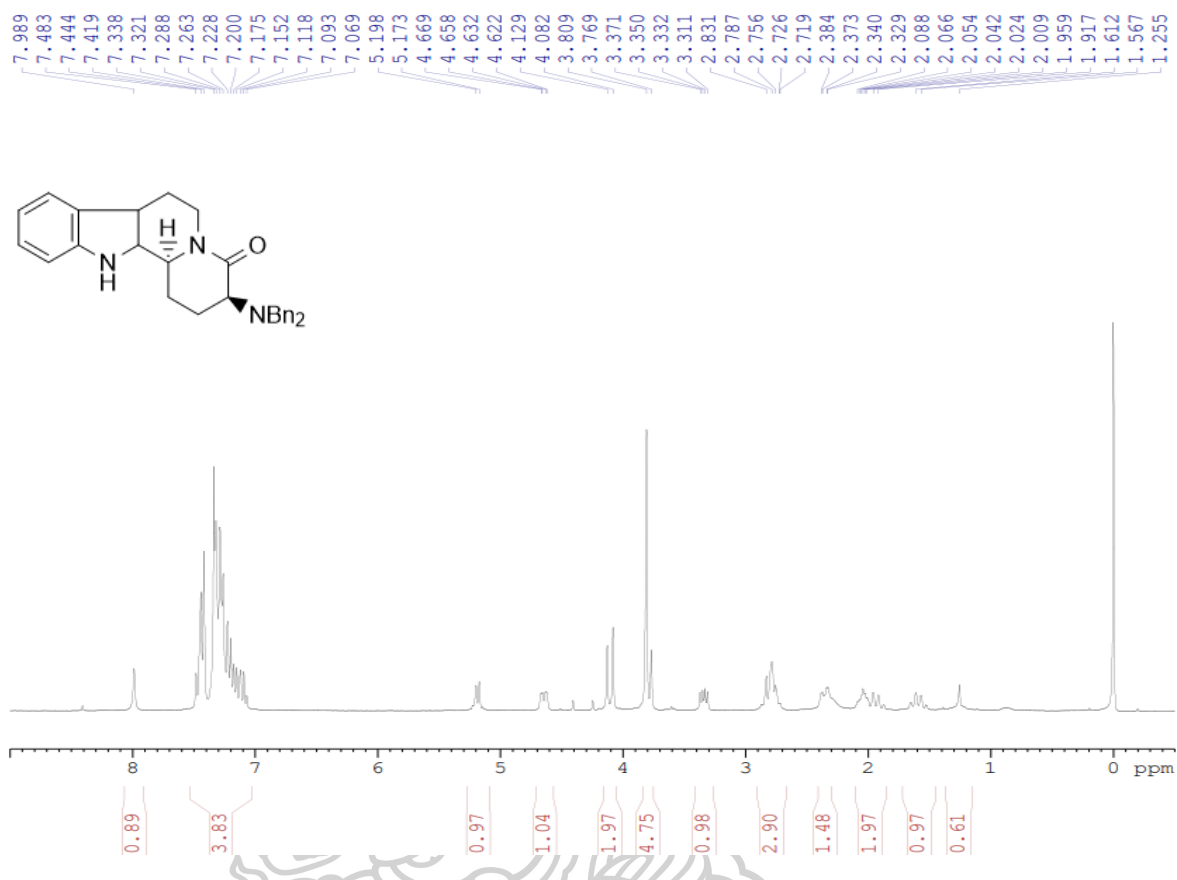


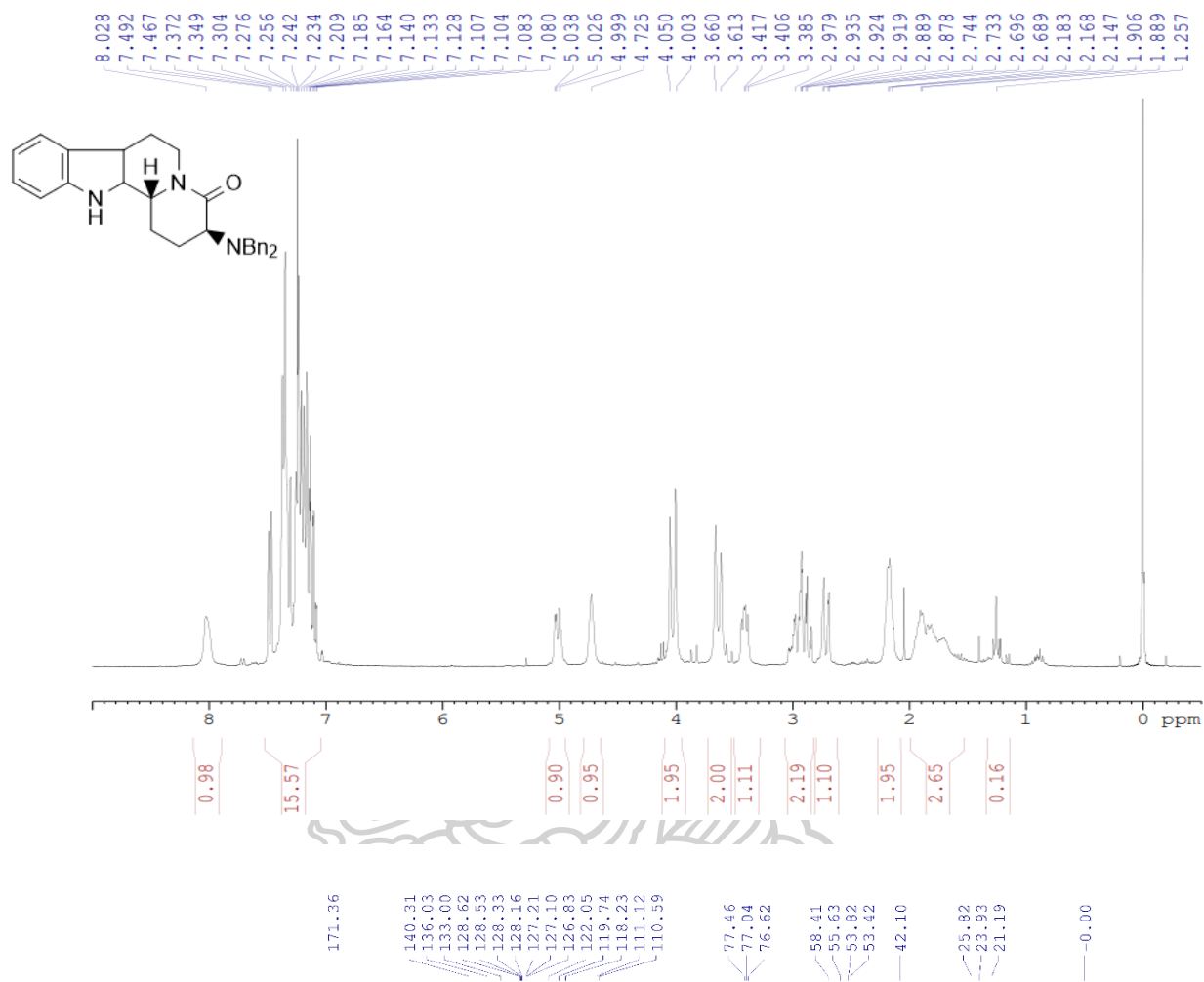


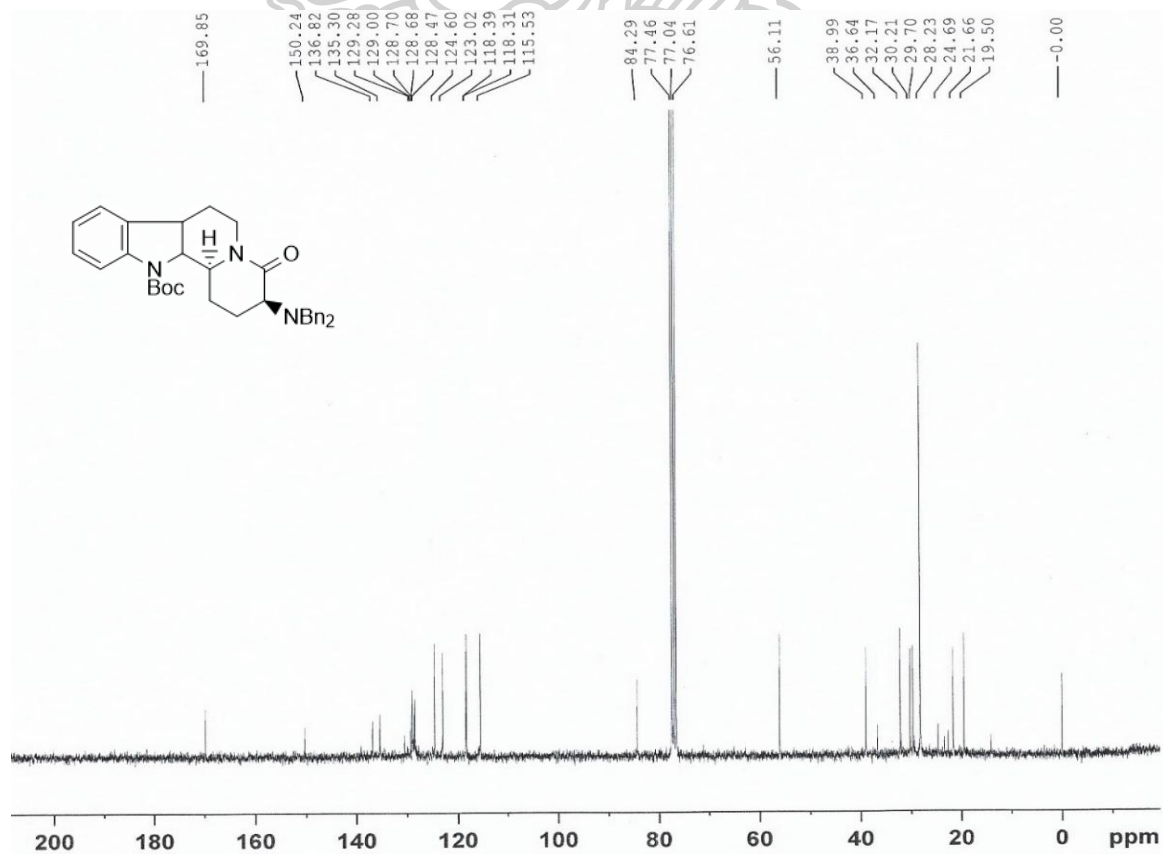
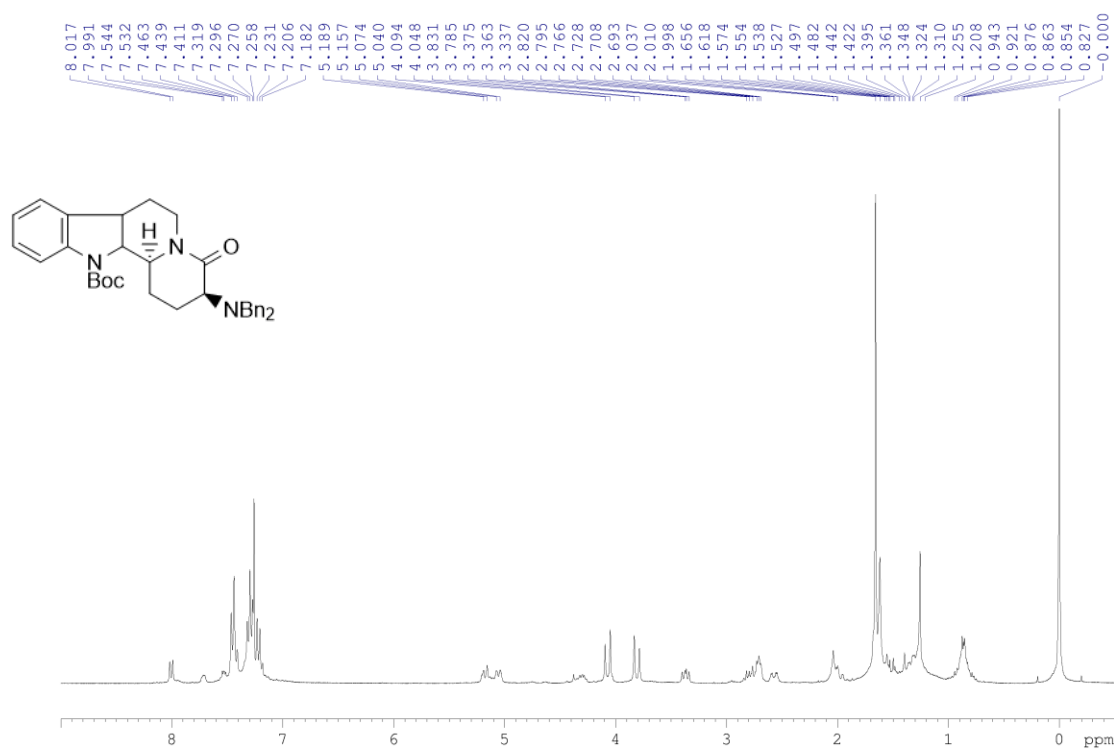
ภาคผนวก



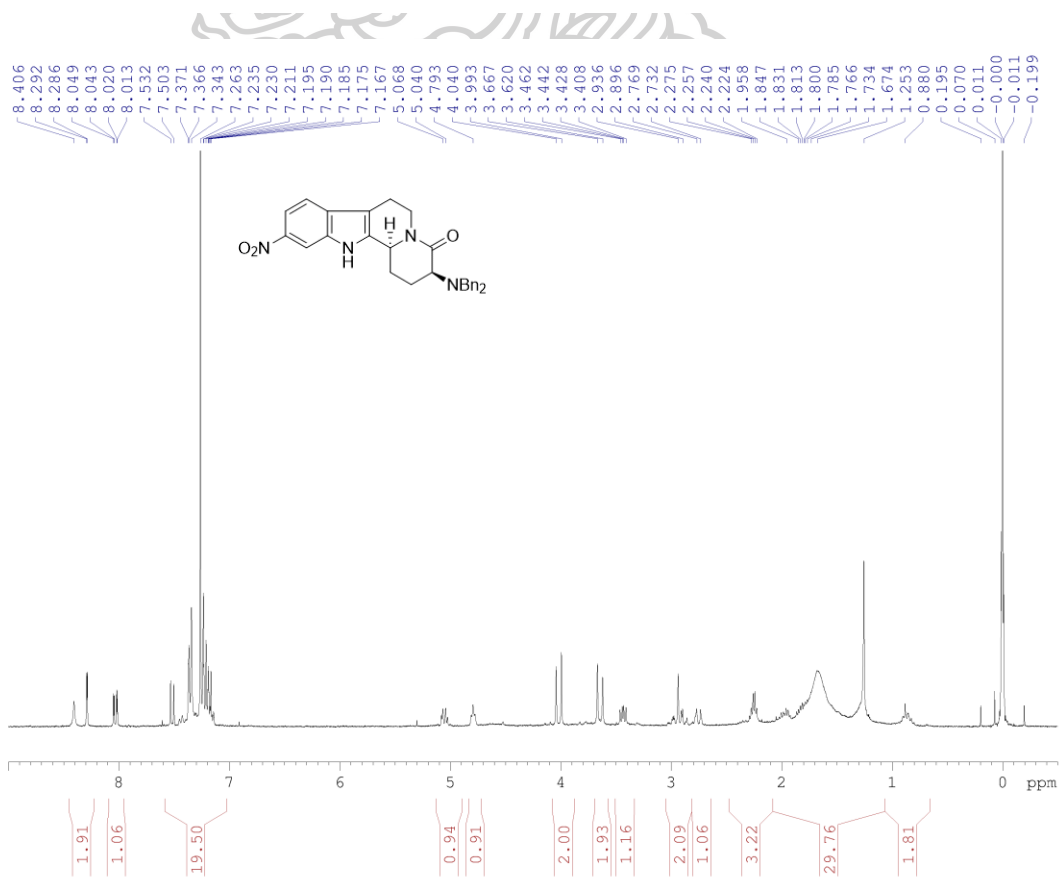
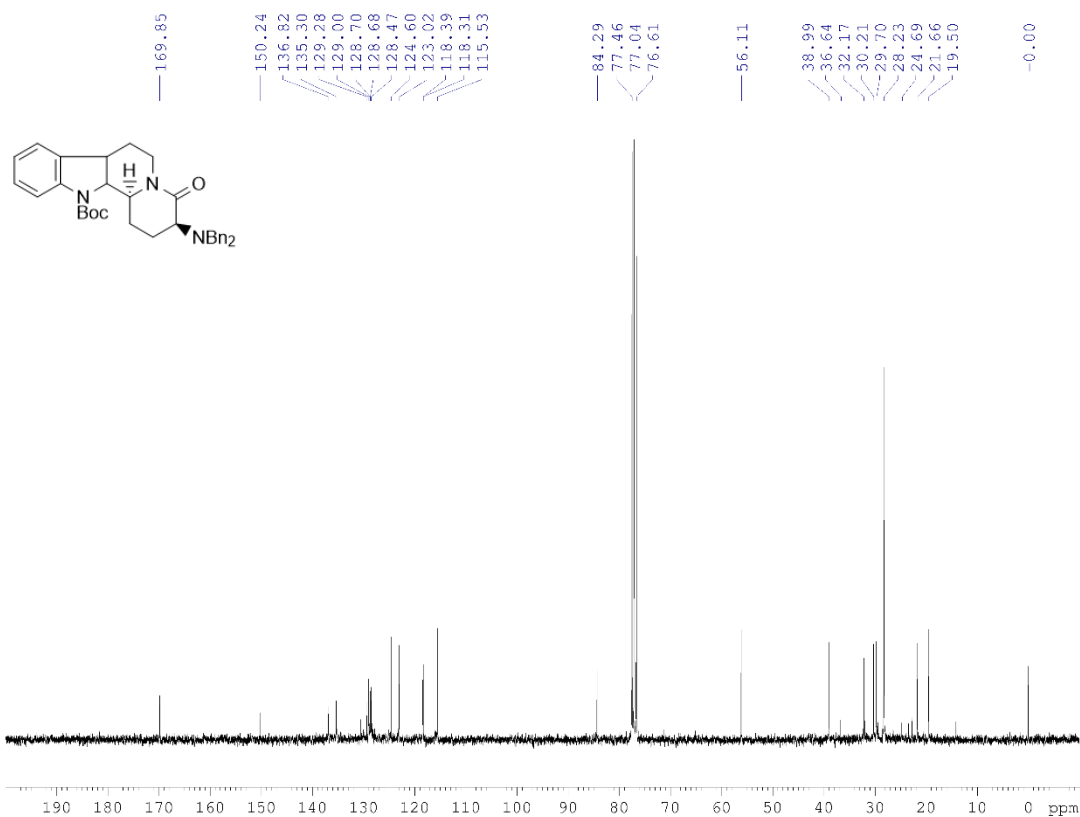


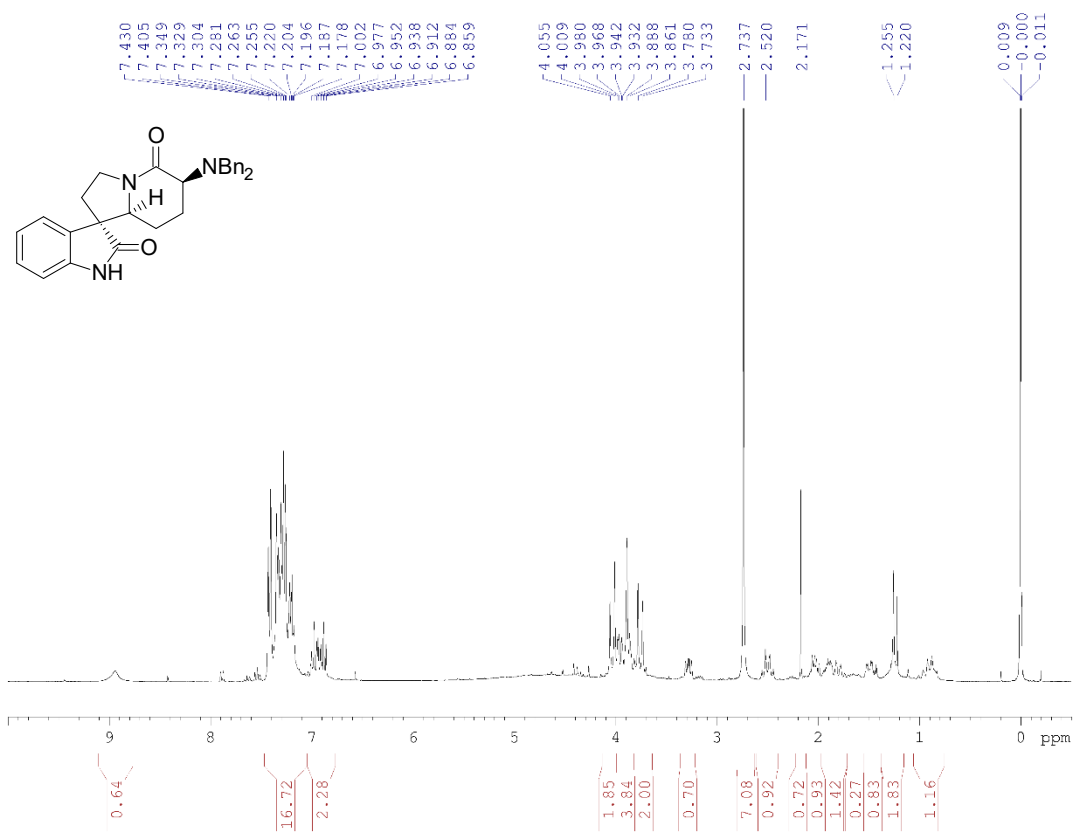
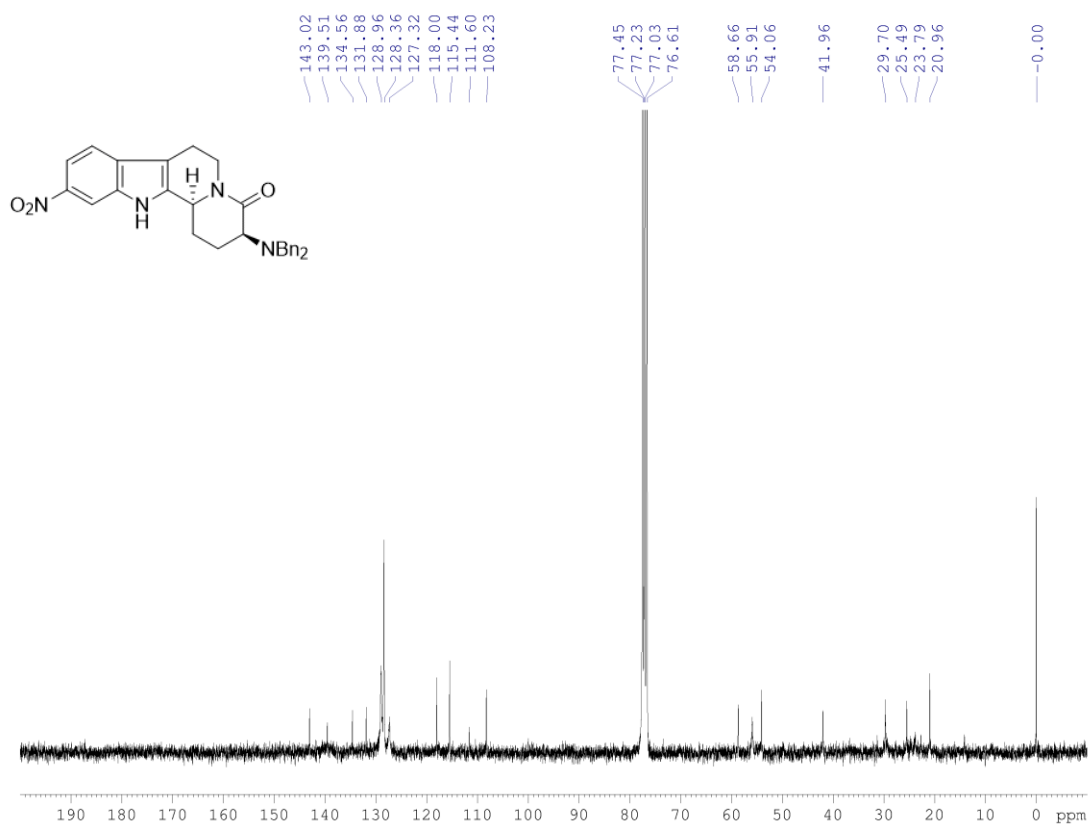


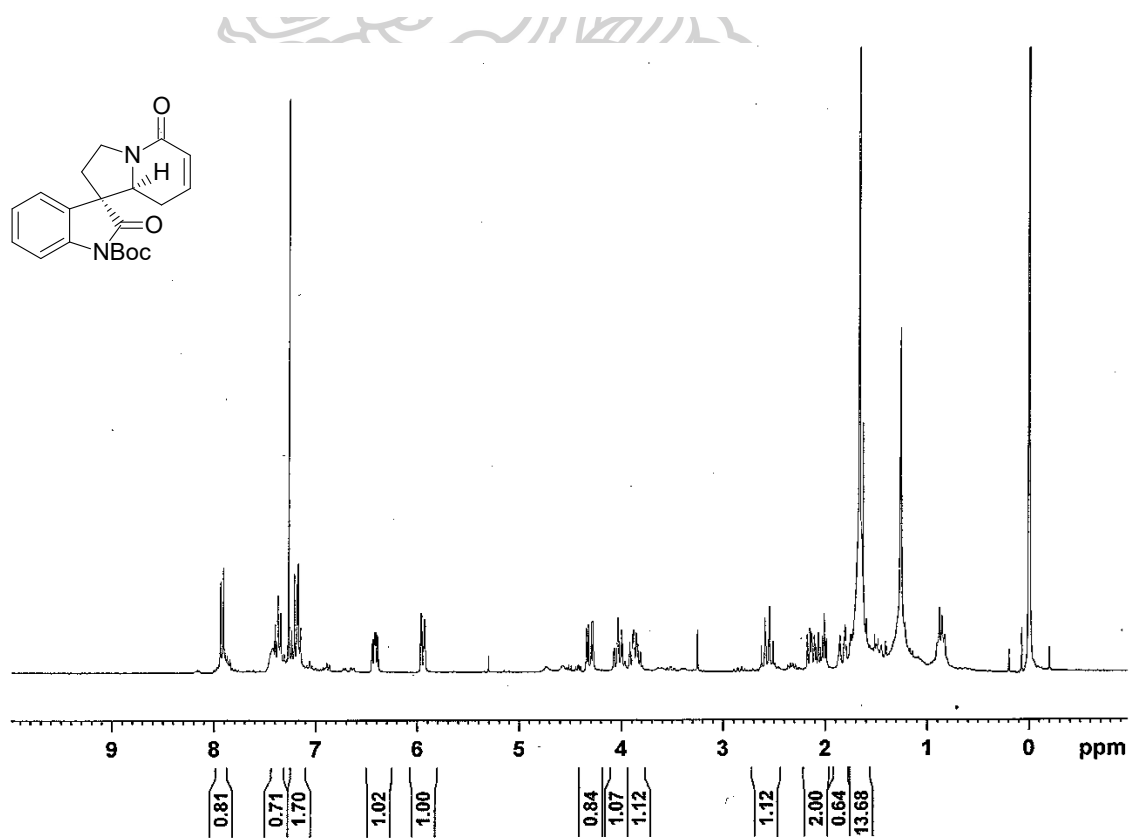
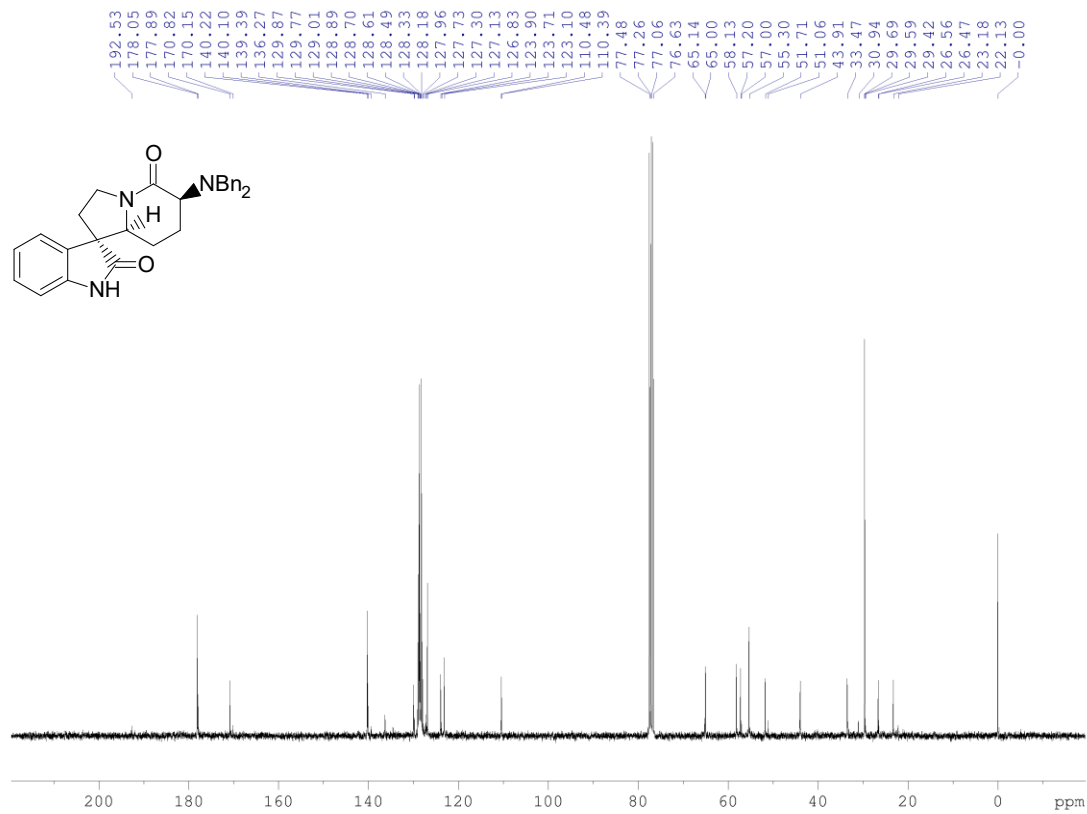


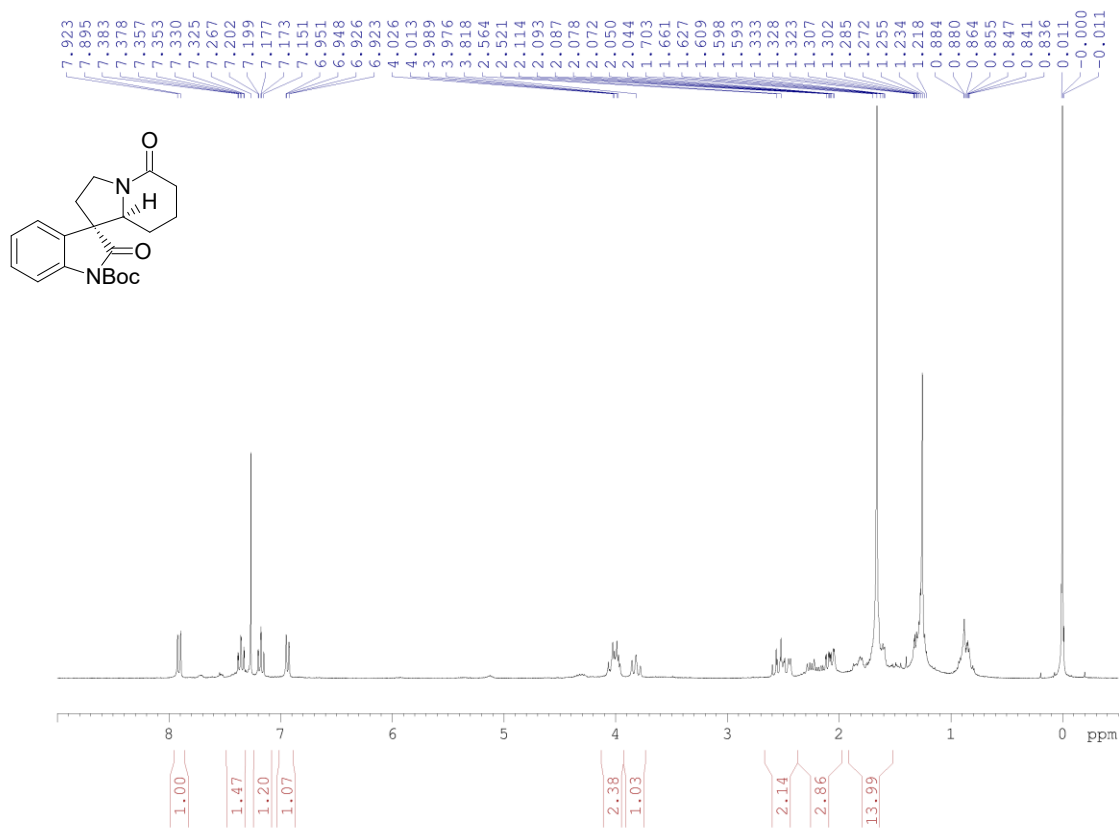
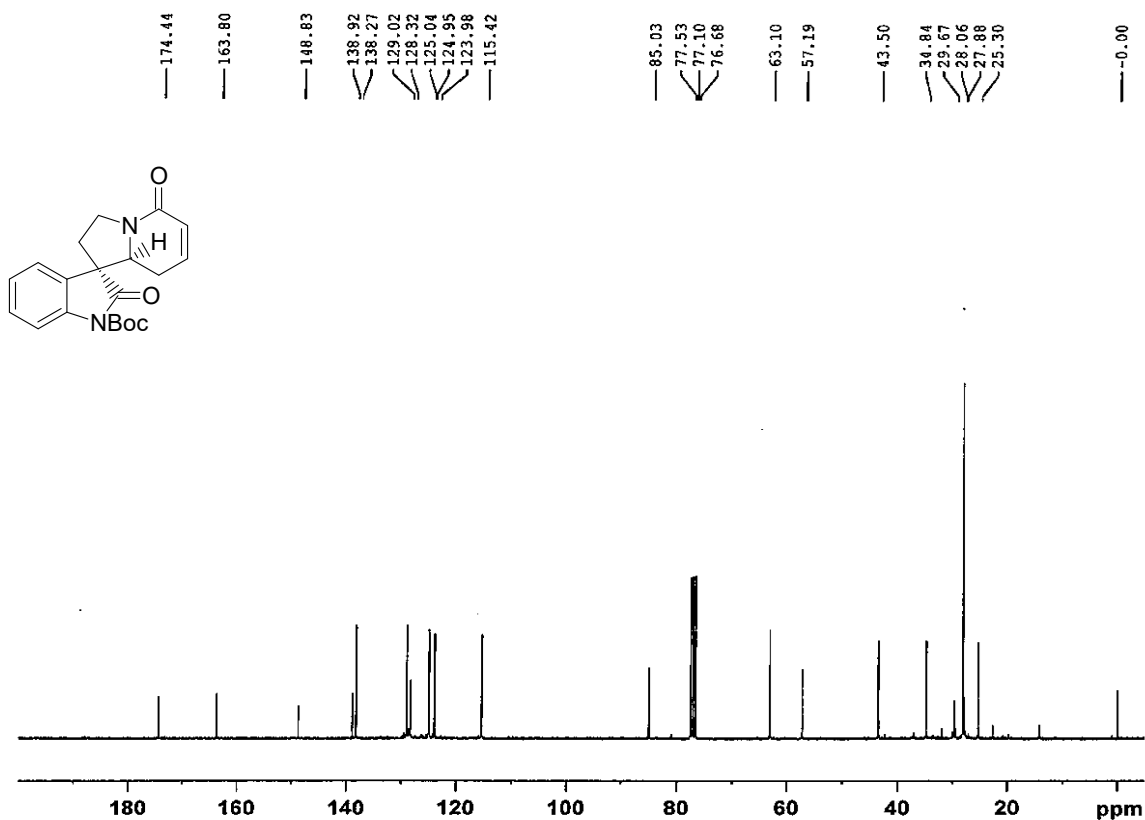


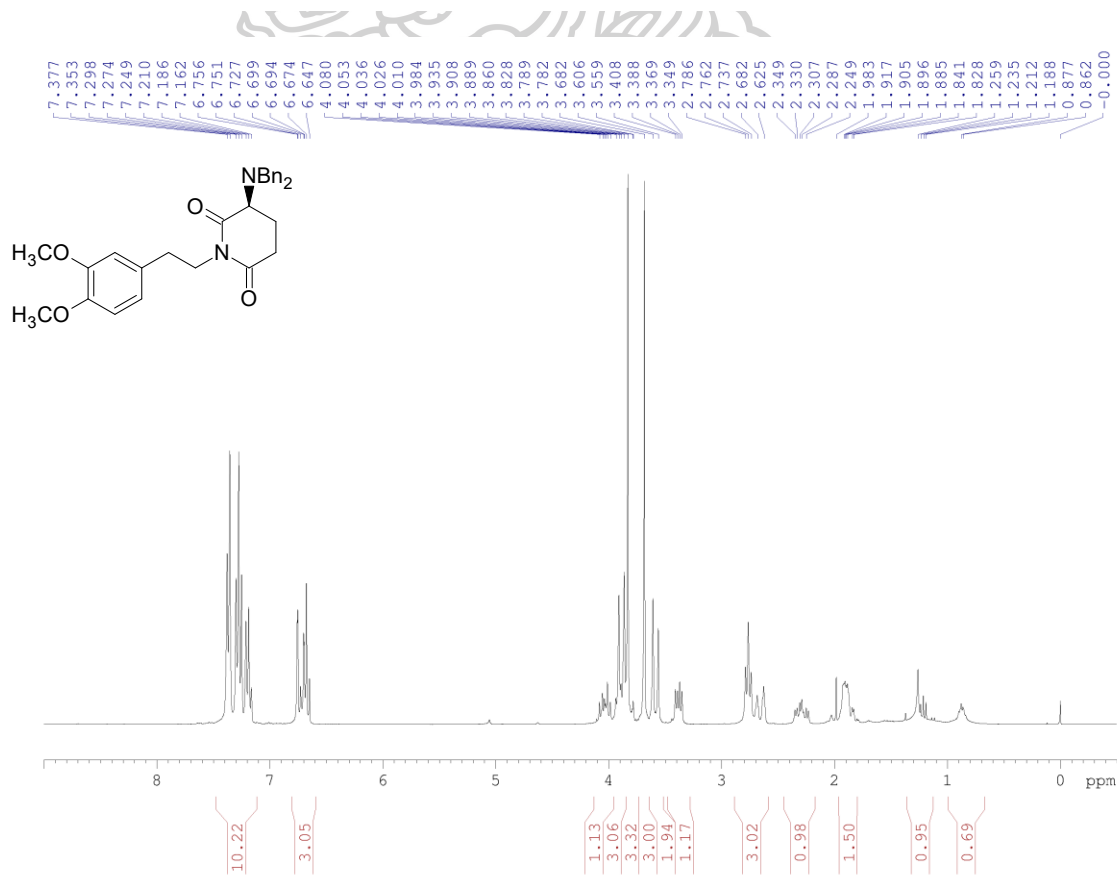
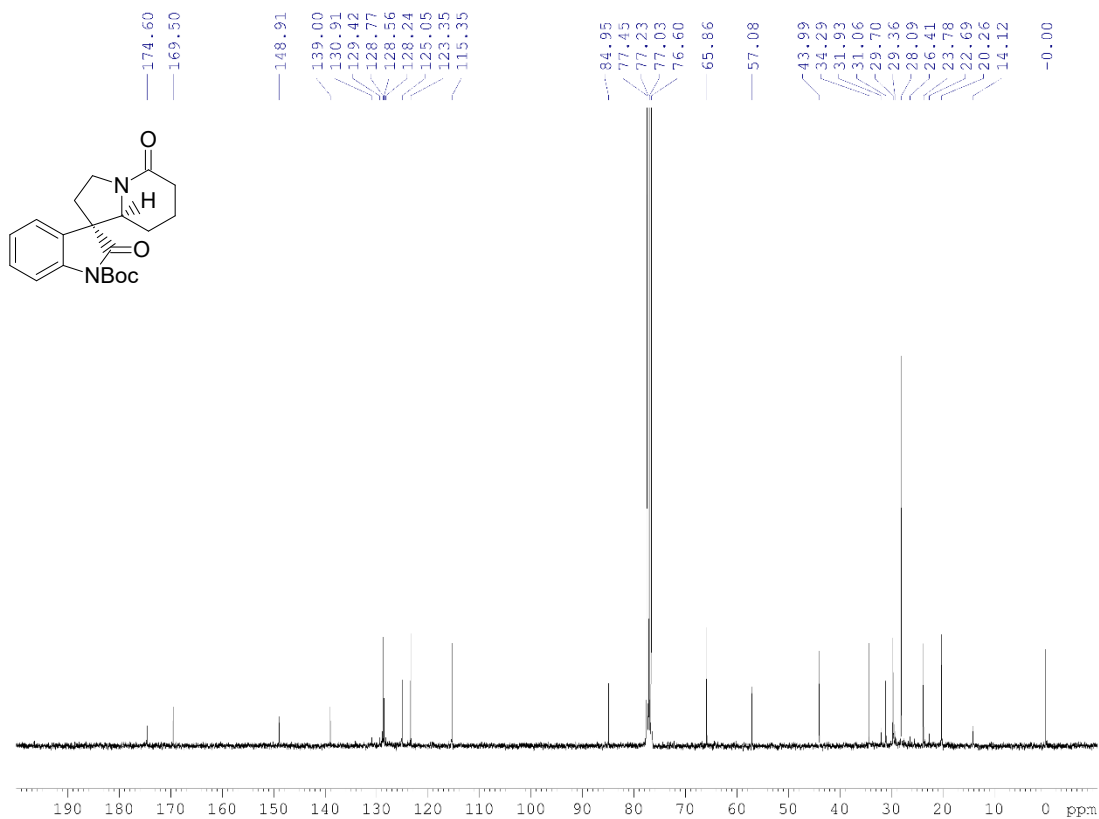


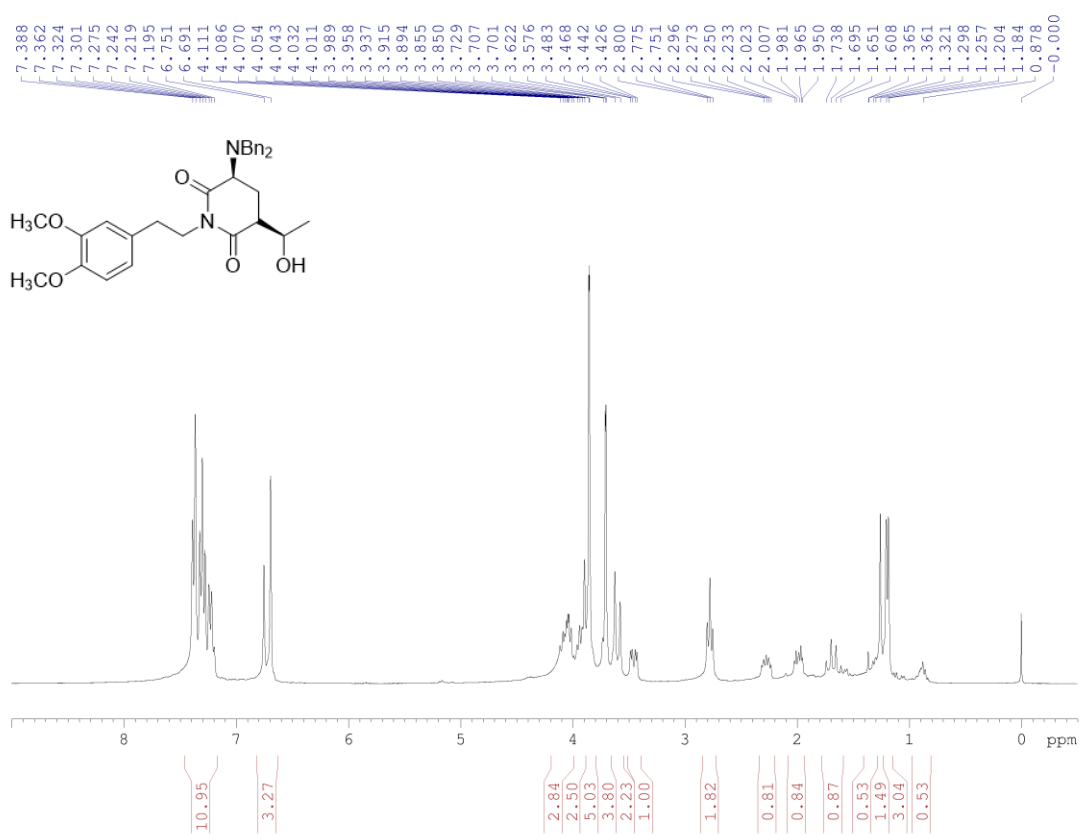
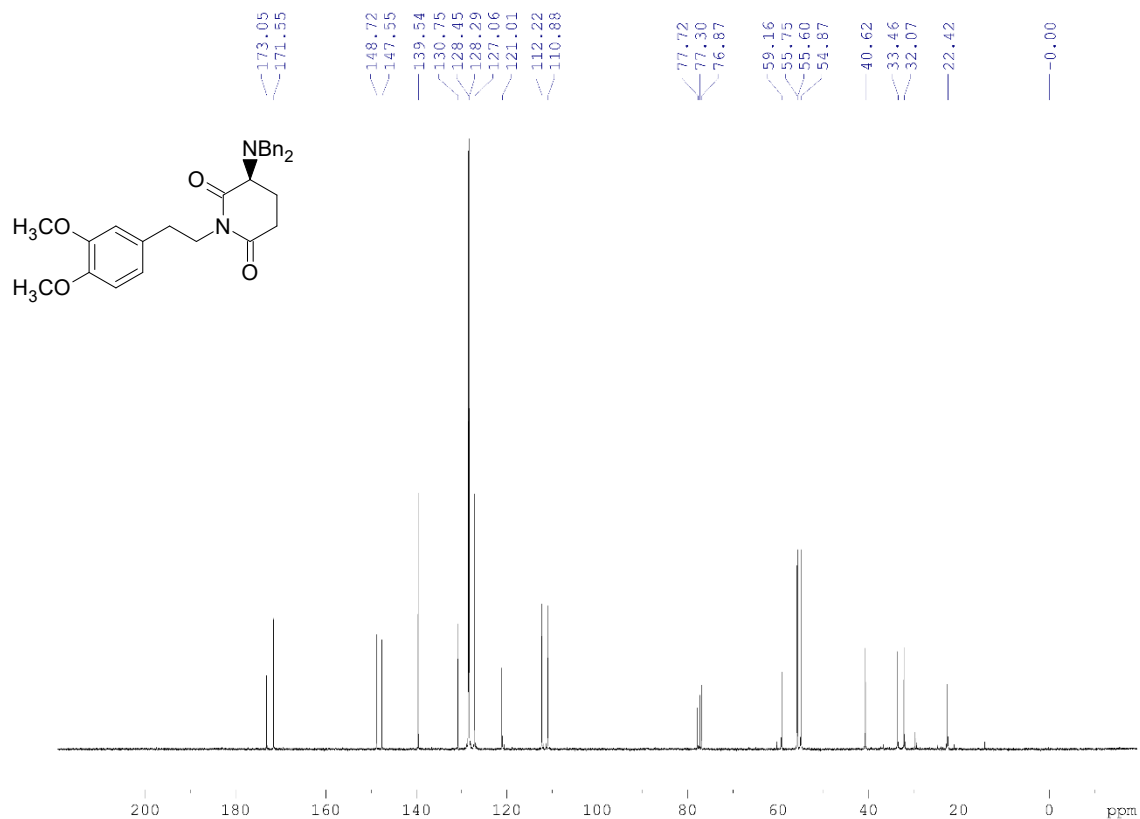


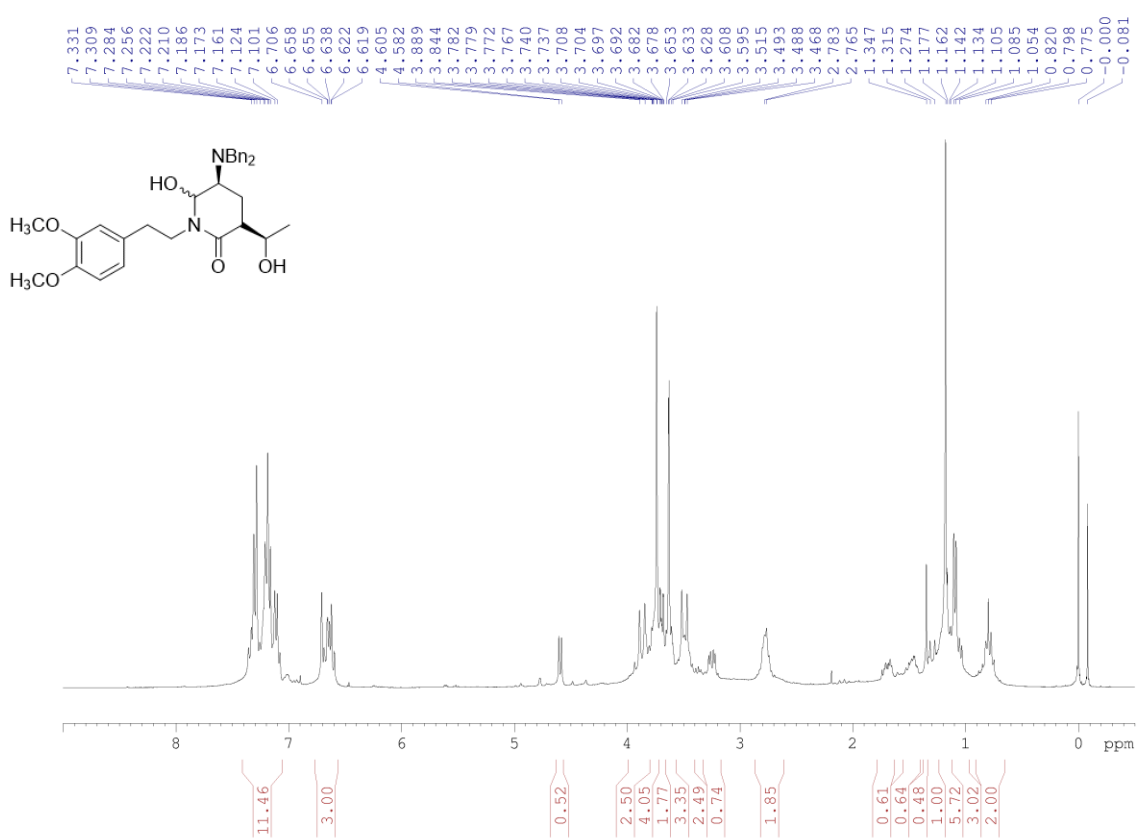
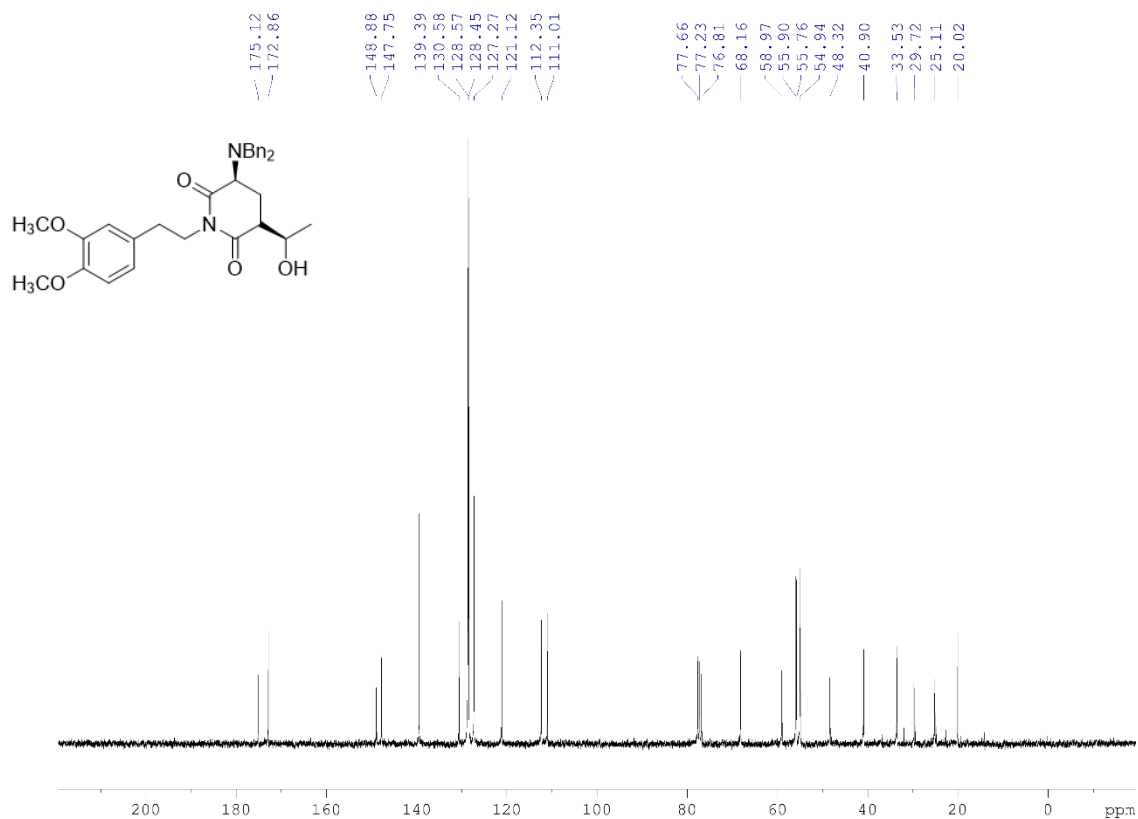


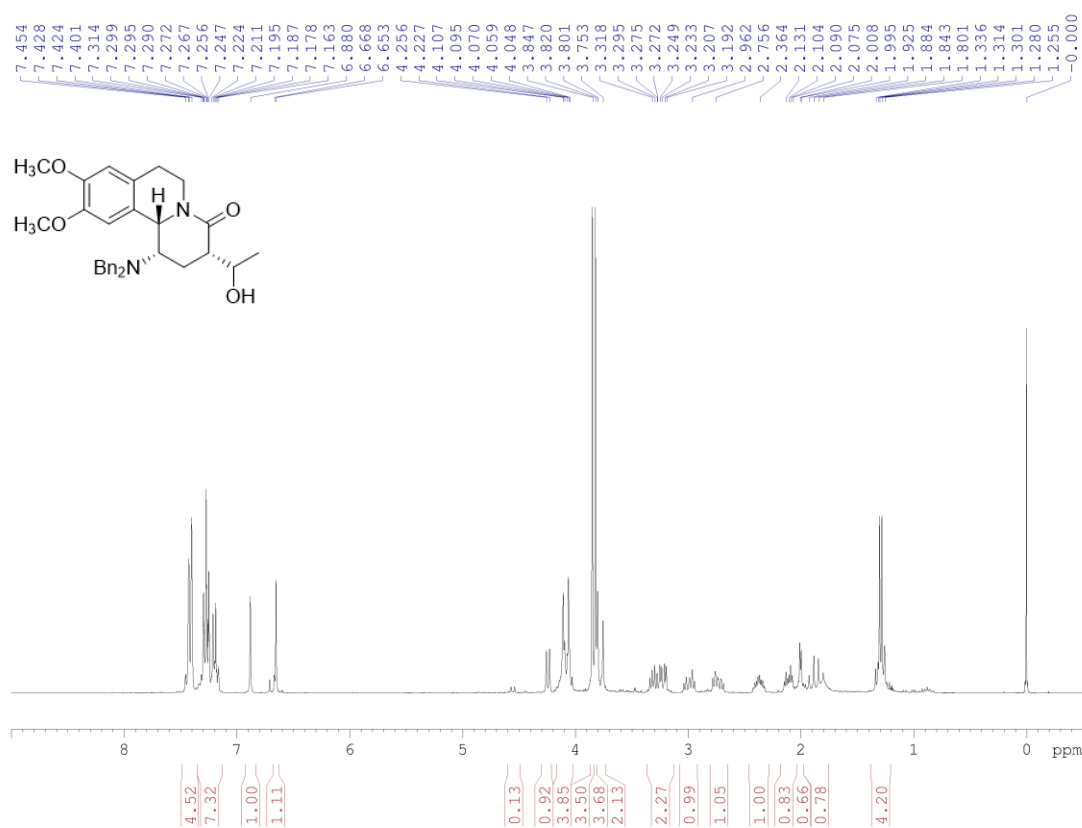
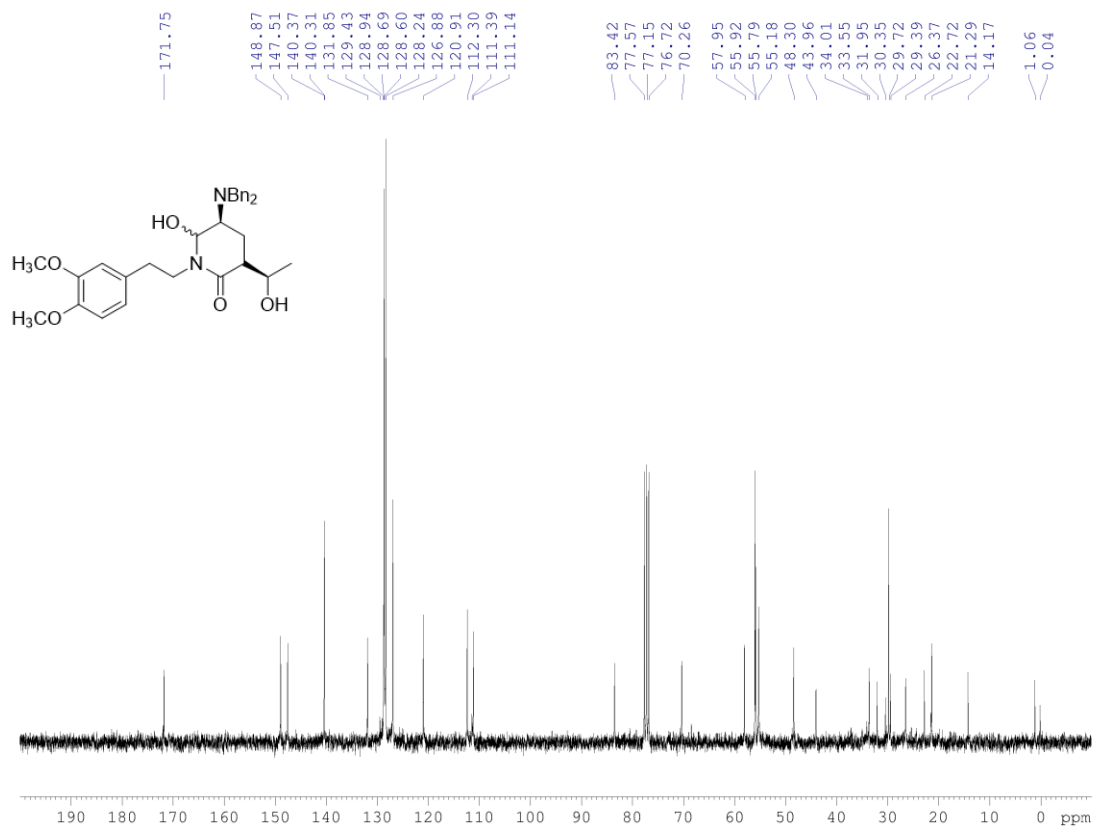


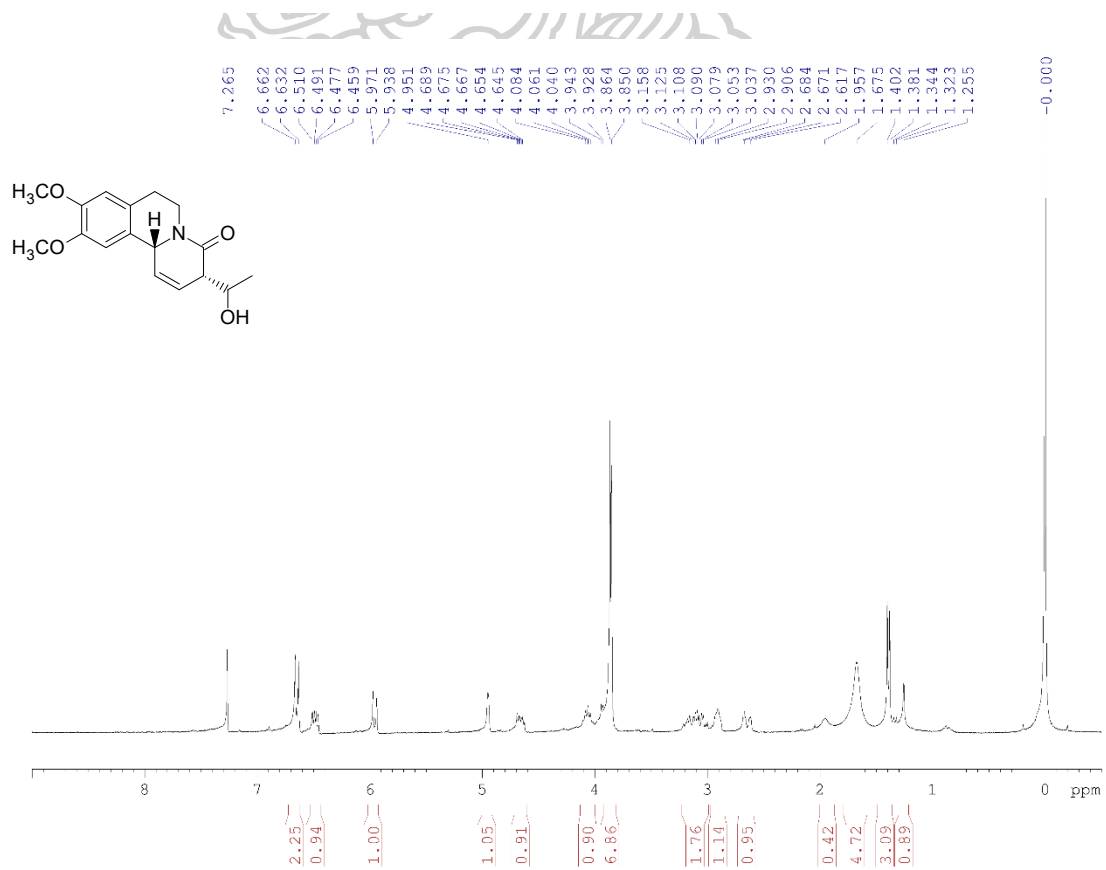
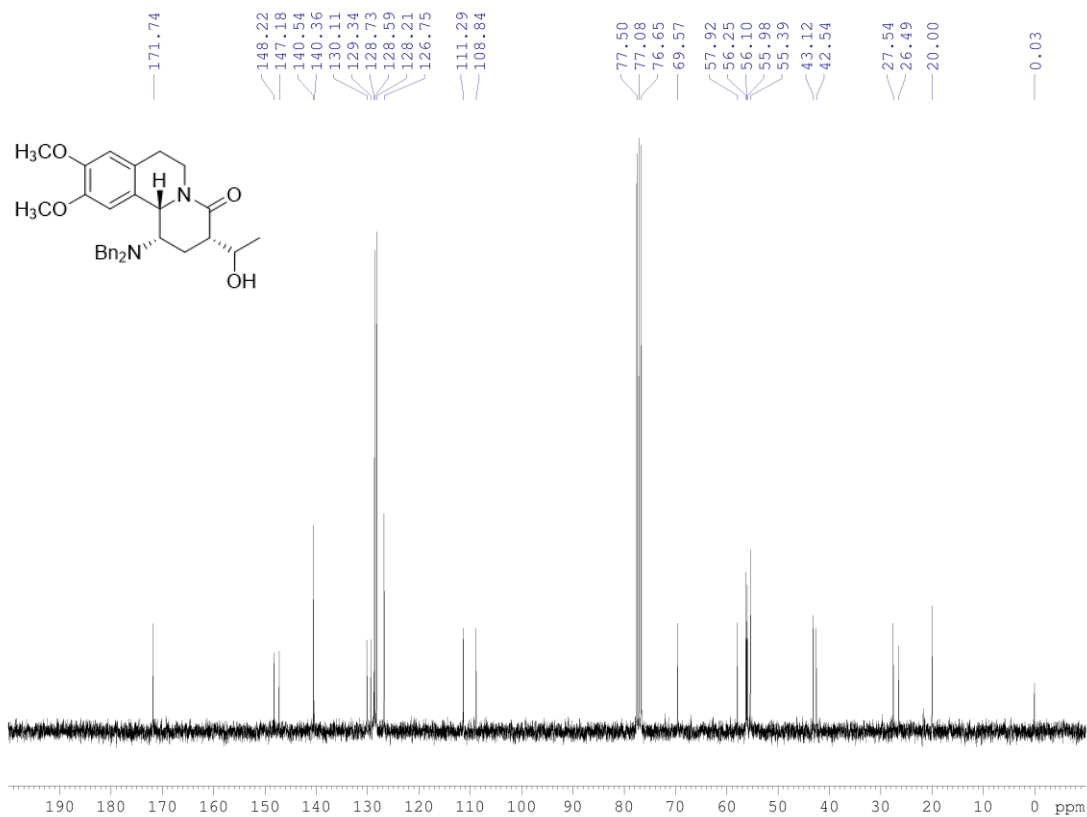


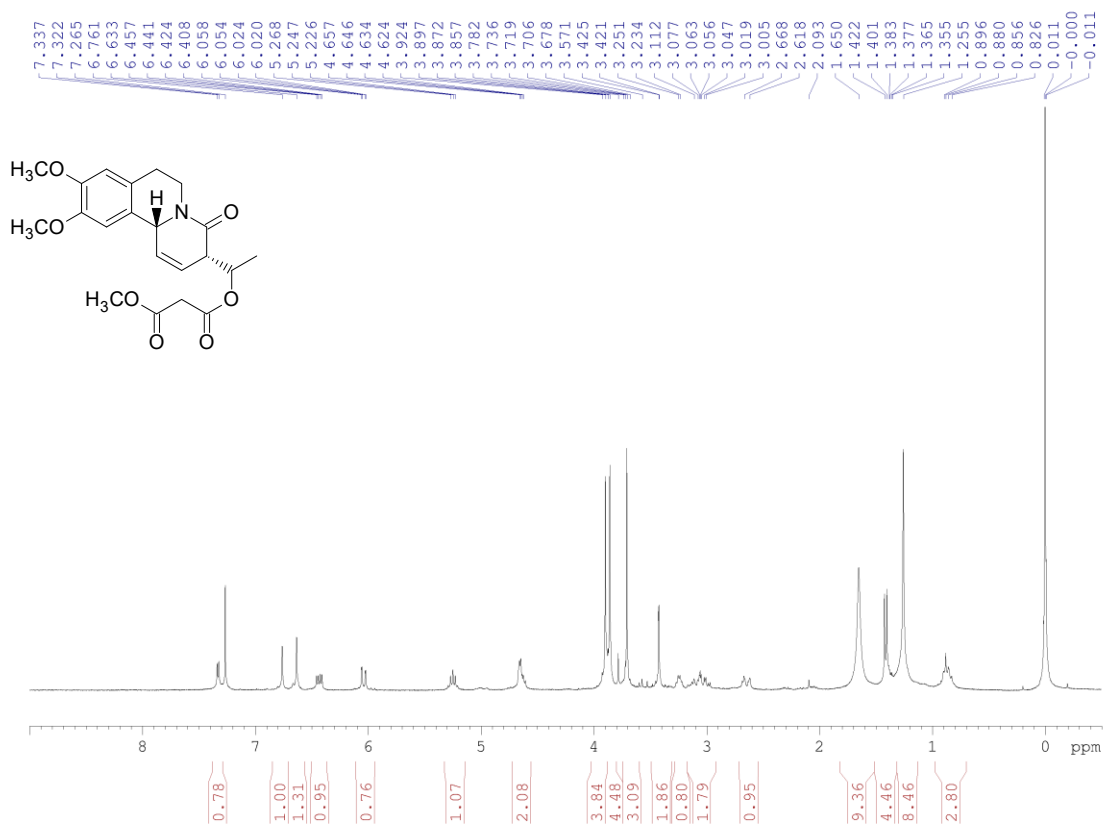
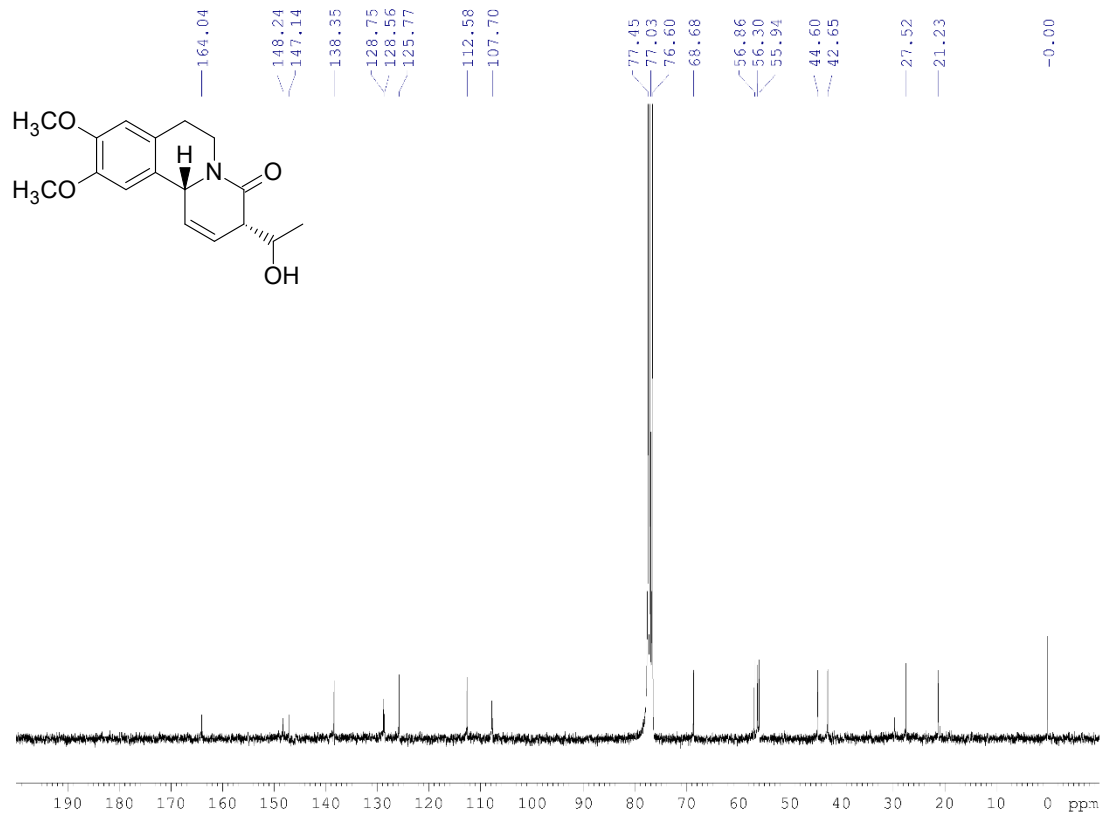


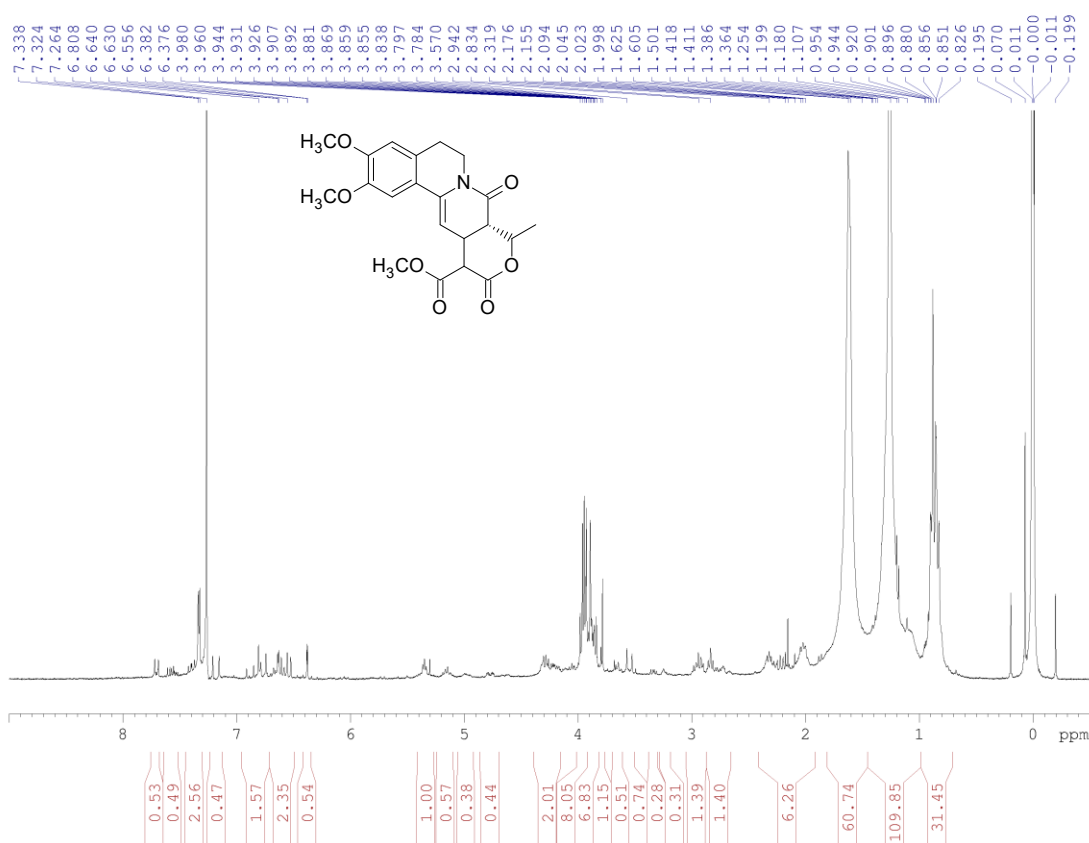
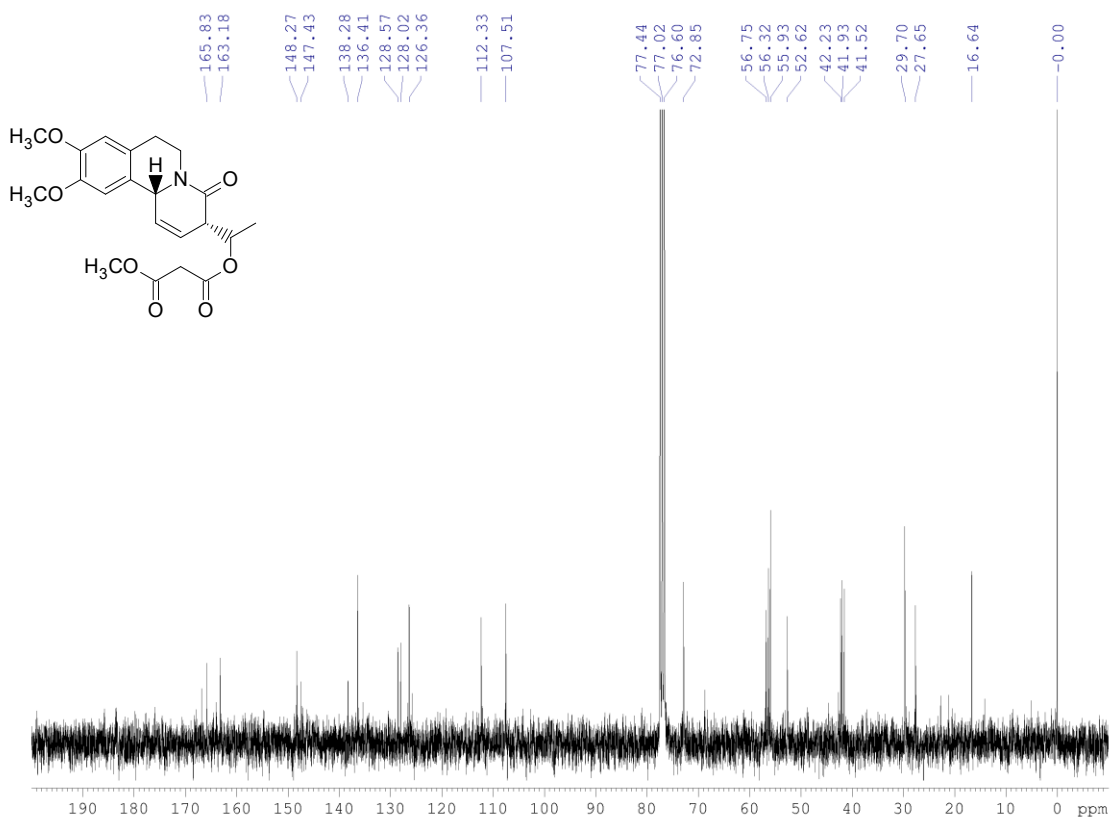


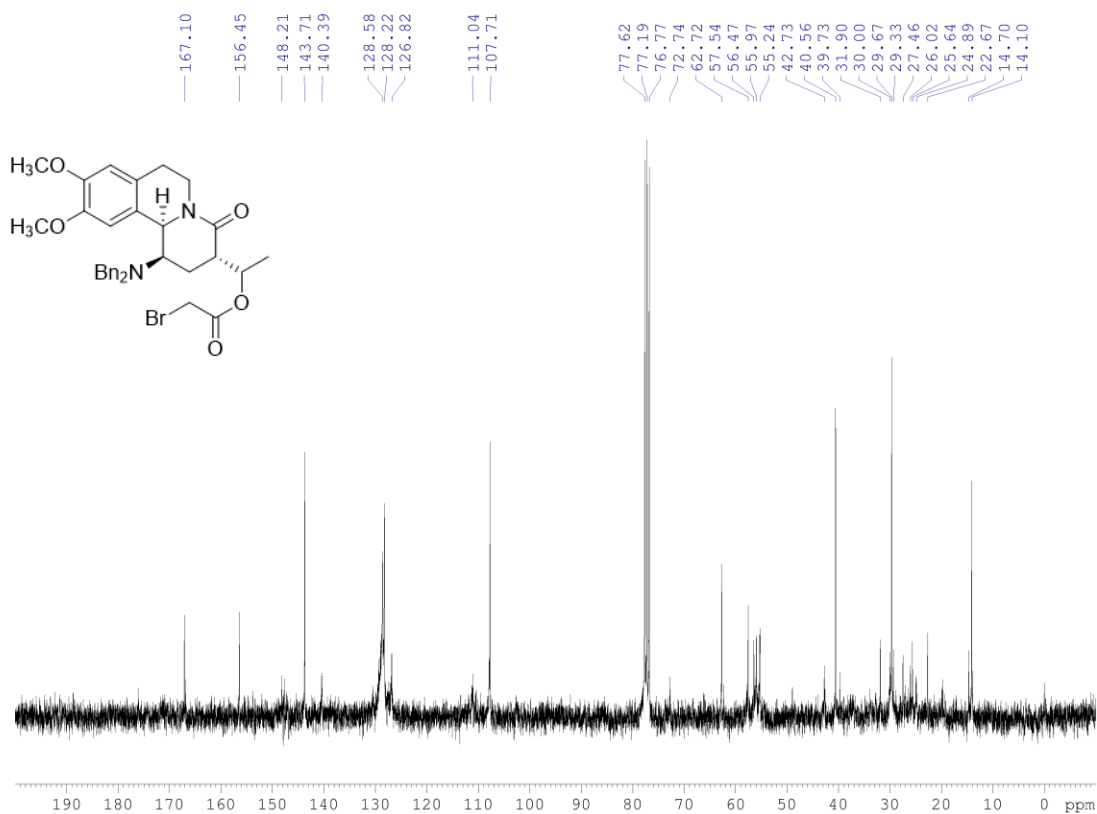
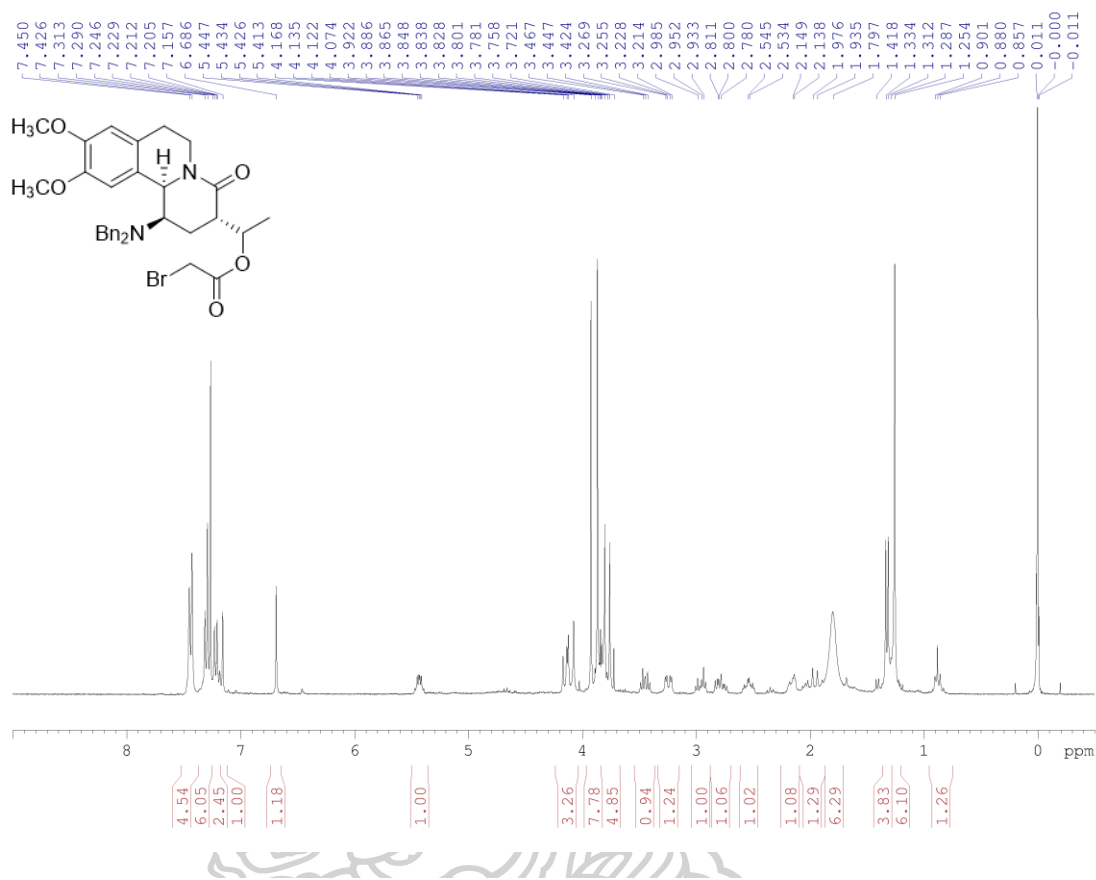


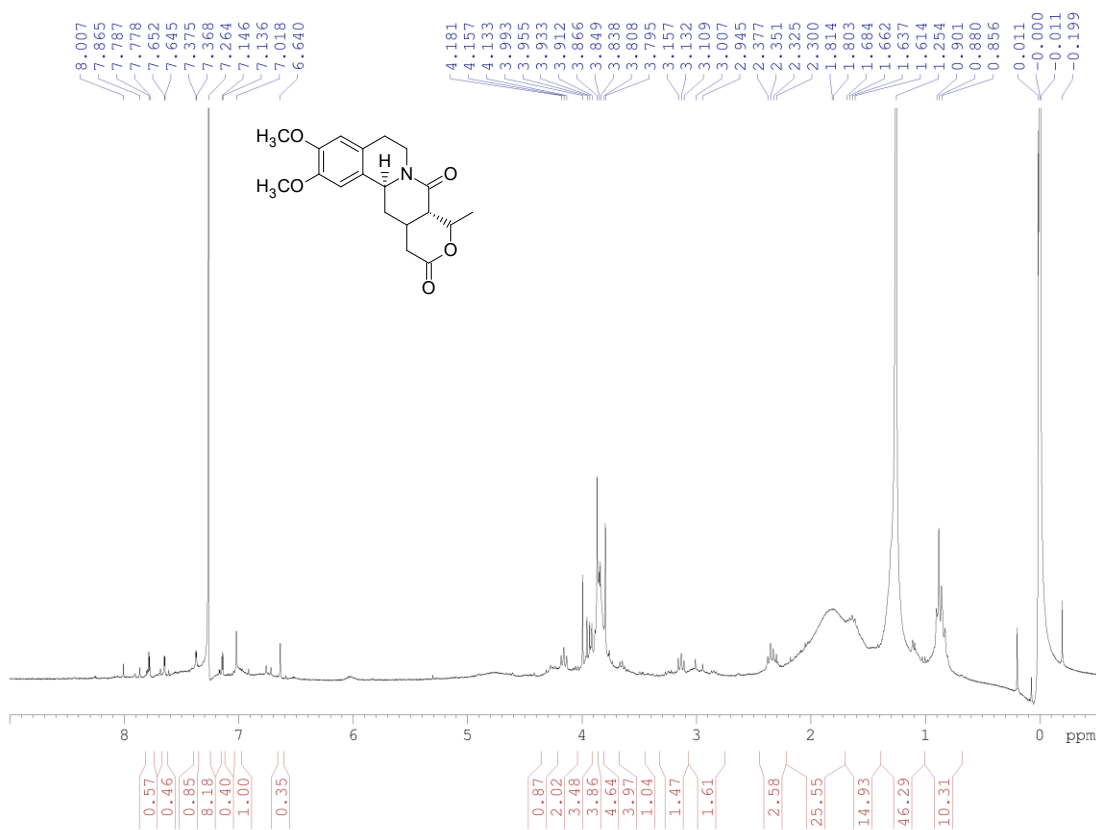
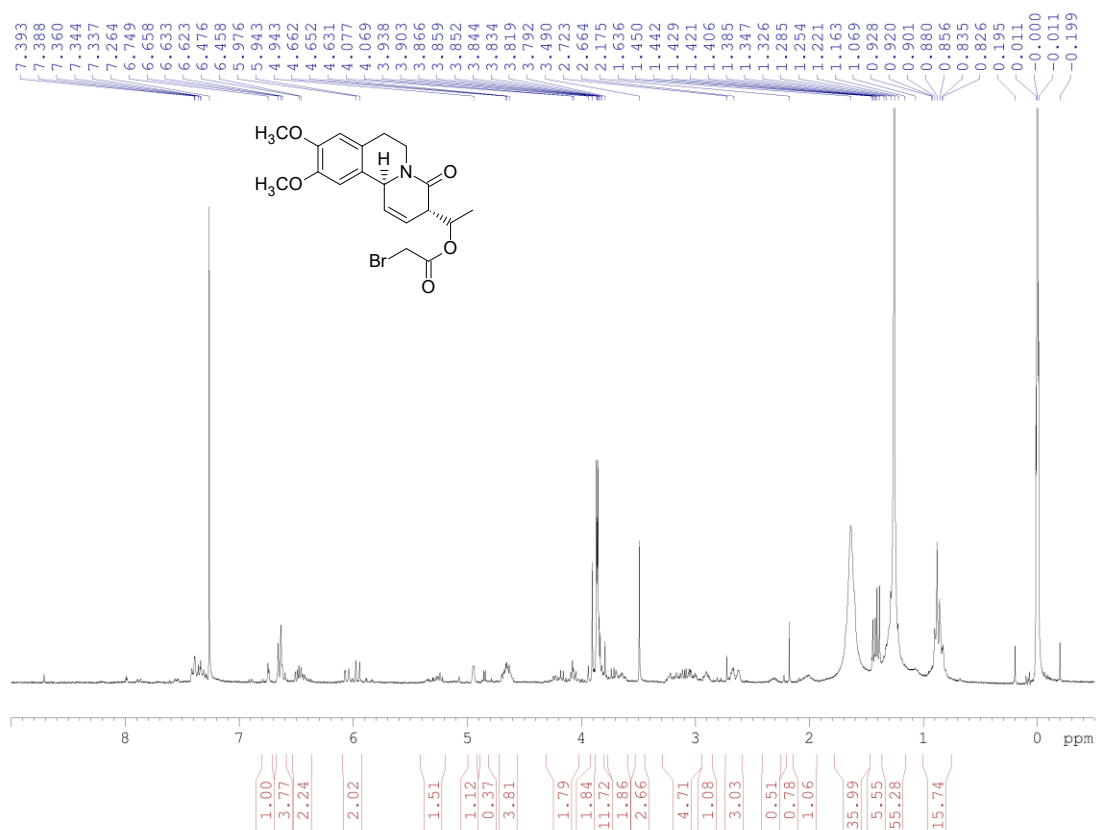


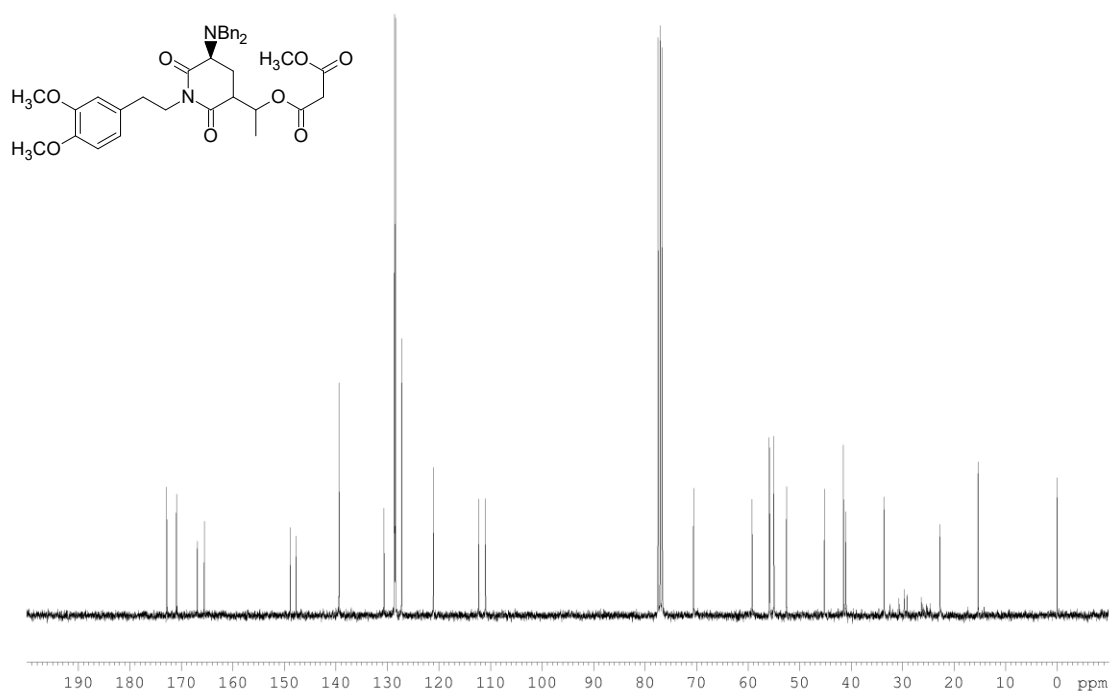
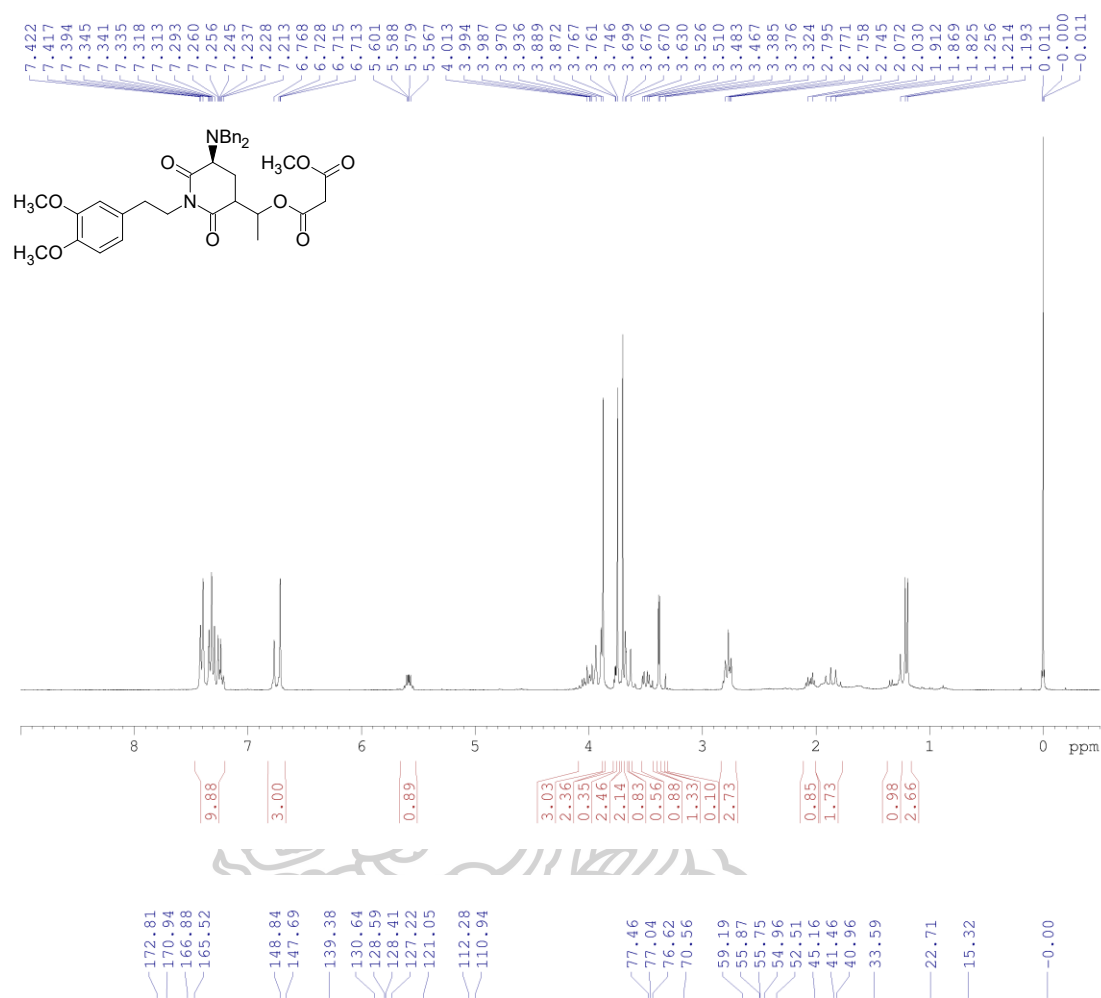


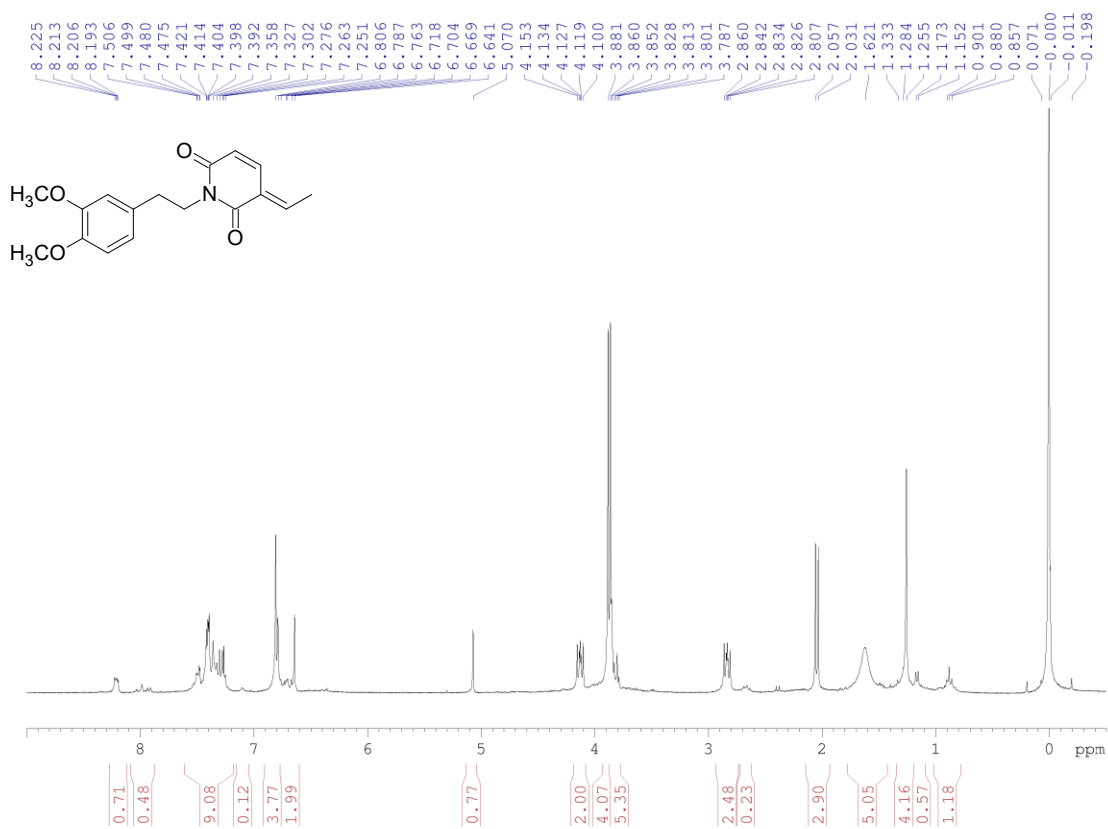
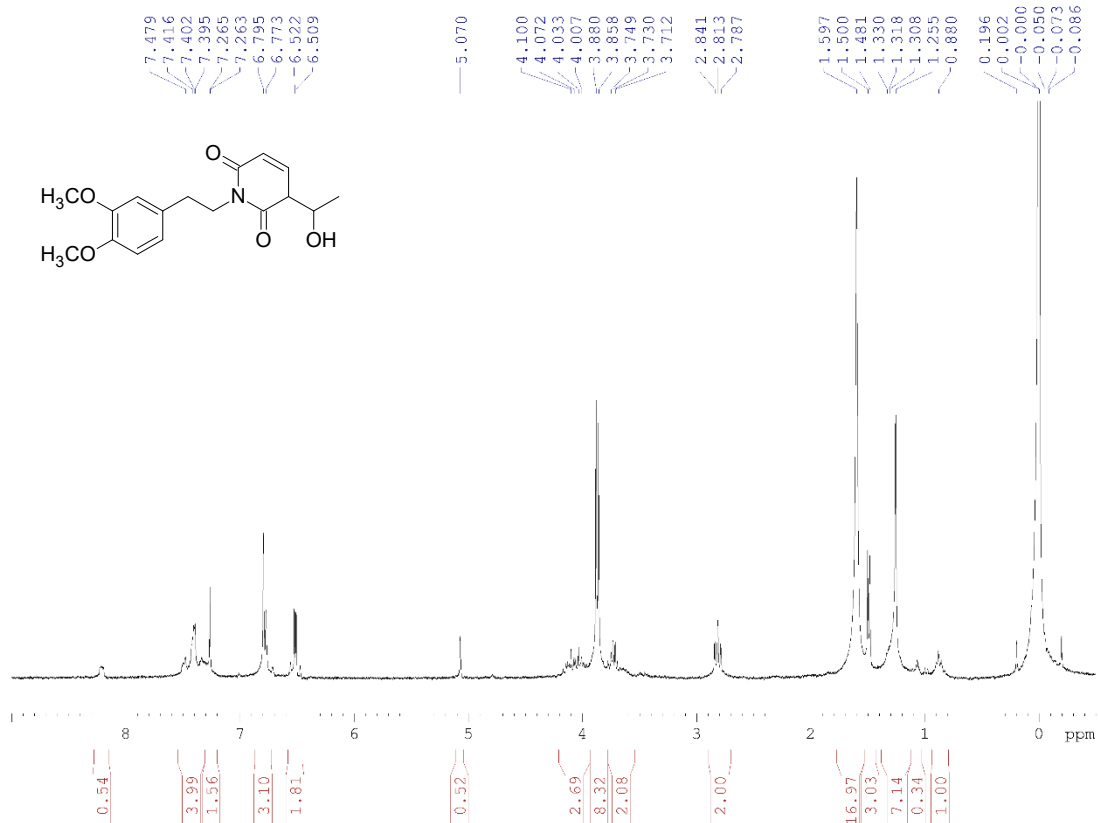












## Synthetic study of benzoquinolizidine alkaloids: Functionalization of the piperidine ring by oxidative addition to the unsaturated lactam

Sasipa Booranamonthol, Duangkamon Namborisut, Punlop Kuntiyong\*

Department of Chemistry, Faculty of Science, Silpakorn University, Sanamchandra Palace, Muang, Nakhon Pathom, Thailand

\*E-mail: kuntiyong\_p@su.ac.th

### Abstract:

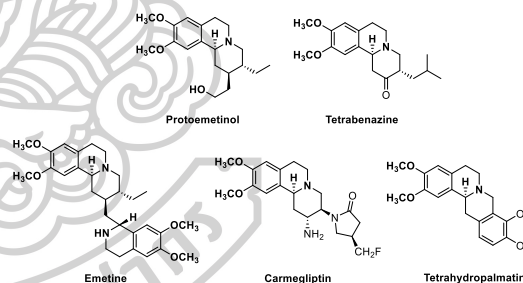
Benzoquinolizidine is an important structural feature found in many biologically active alkaloids. Herein, we discuss a synthetic study of benzoquinolizidine alkaloid emetine, focusing on the installation of a substituent on the C ring of benzoquinolizidine system using the oxidative bond formation. Emetine is a cytotoxic benzoquinolizidine alkaloid found in the root of *Psychotria ipecacuanha*. Our synthetic study led to benzoquinolizidiny ethyl malonate ester **9** as the key precursor. We envision the installation of a malonate moiety on the piperidone C ring to be achieved by oxidative vinylogous Mannich reaction of the unsaturated lactam **9** via *N*-acyliminium ion **A**. DDQ was used as an oxidant while cesium carbonate was used as a base to affect the diastereoselective formation of lactone **C**. In addition, in a synthetic study of related compound tetrabenazine, oxygenation of the benzoquinolizidine precursor **10** was accomplished using Wacker type reaction.

### 1. Introduction

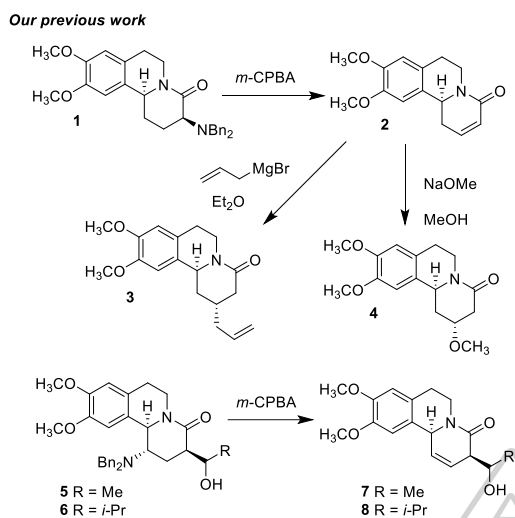
Benzoquinolizidine alkaloids are a prominent class of natural and synthetic compounds that exhibit diverse and potent biological activities, making them attractive scaffolds for medicinal chemistry and drug discovery. Notable examples include emetine, historically used as an anti-amoebic agent and more recently recognized for its antiviral and anticancer activities via inhibition of protein synthesis and induction of apoptosis<sup>1</sup>. Its biosynthetic precursor, protoemetinol, although less studied, shares the core structure and presents a simplified scaffold for further drug development. Synthetic derivatives such as tetrabenazine (a VMAT2 inhibitor for Huntington's disease)<sup>2</sup> and carmegliptin (a DPP-4 inhibitor for type 2 diabetes)<sup>3</sup> further highlight the therapeutic relevance of this scaffold. Additionally, tetrahydropalmatine demonstrates sedative and analgesic effects, with potential applications in anxiety and addiction treatment<sup>4</sup>. The chemical structures of these representative compounds are shown in Figure 1. These examples underscore the pharmacological significance of benzoquinolizidines and the need for efficient synthetic methodologies to access them.

We have previously reported synthesis of benzoquinolizidine **1** via diastereoselective *N*-acyliminium ions cyclization. The chiral *N*-acyliminium ion was derived from 2-(3,5-dihydroxyphenyl) ethylamine and derivative of L-glutamic acid as a starting material. The dibenzylamino group gave stereocontrol in the reaction. After the key reaction the dibenzylamino

group was removed using Cope elimination to give conjugated unsaturated lactam **2** which could readily be converted to the allylated benzoquinolizidine **3** and methyl ether **4** via conjugate nucleophilic addition.<sup>5</sup> On the other hand, we also reported Cope elimination of benzoquinolizidines **5** and **6** giving non-conjugated unsaturated lactams **7** and **8**. Installation of a substituent on the lactam C ring in this case cannot proceed via conjugate addition.<sup>6</sup>

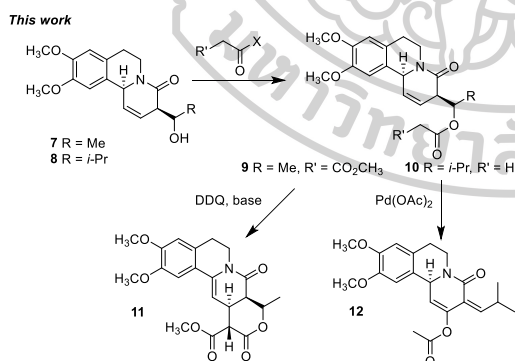


**Figure 1.** Examples of bioactive molecules of benzoquinolizidine skeleton.



**Scheme 1.** Our previous reports on synthesis of benzoquinolizidines

In this work, we discuss a synthetic study of emetine via protoemetinol as the key precursor. Installation of the substituent on the unsaturated lactam C ring would employ the oxidative vinylogous Mannich reaction. This strategy was an adaptation from a one-pot transformation strategy reported by Jung and Min.<sup>7</sup> They synthesized benzoquinolizidine via the aza-Michael and oxidative Mannich process, in which DDQ was a key oxidant with high diastereoselectivity. In addition, in a synthetic study of related compound tetrabenazine, oxygenation of the benzoquinolizidine precursor was accomplished using Wacker-type reaction.



**Scheme 2.** Functionalization of the piperidine ring by oxidative addition to the unsaturated lactam

## 2. Experimental Methods.

All reagents and starting materials were obtained from commercial sources and used without further purification. Reaction progress was monitored by TLC on Fluka silica gel 60 F-254

plates (0.2 mm) and visualized under UV light or by heating after staining with 1% vanillin in 0.1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/EtOH. Flash chromatography was performed using 40  $\mu\text{m}$  silica gel (Scientific Absorbents Inc.). NMR spectra (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C) were recorded on a Bruker Avance-300 spectrometer in CDCl<sub>3</sub> with TMS as the internal standard.

### 2.1 (*R*)-1-((3*S*,11*bS*)-9,10-dimethoxy-4-oxo-3,6,7,11*b*-tetrahydro-4*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-3-yl)ethyl methyl malonate (9)

Malonic acid was dissolved in a mixture of HCl/MeOH. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure. To a solution of alcohol 7 (20.0 mg, 0.07 mmol) in 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EDCI (50.6 mg, 0.26 mmol), DMAP (1.2 mg, 0.01 mmol), and an excess of malonate was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 $\times$ 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. Purification of the crude material by thin layer chromatography (silica gel, 1:2 Hexane/EtOAc) produced malonate 9 (32 mg, 88%) as a yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.76 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.42 (dd, *J* = 10.0, 4.86 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.25-3.24 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  166.8, 165.8, 163.3, 148.3, 147.4, 136.6, 128.5, 127.9, 126.1, 112.3, 107.5, 72.8, 56.7, 56.3, 55.9, 52.6, 42.2, 41.9, 41.5, 27.6, 16.6.

### 2.2 Methyl (8*aS*,9*R*,12*aS*)-2,3-dimethoxy-9-methyl-8,11-dioxo-5,8*a*,9,11,12,12*a*-hexahydro-6*H*,8*H*-pyrano[4',3':4,5]pyrido[2,1-*a*]isoquinoline-12-carboxylate (11)

To a solution of lactam 9 (6.5 mg, 0.02 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) was added DDQ (17.0 mg, 0.08 mmol), and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mg, 0.24 mmol). The mixture was heated to reflux for 2 days. The reaction was quenched with 1M NaOH and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 $\times$ 10 mL). The organic phase was washed with water and brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. Purification of the crude material by preparative thin layer chromatography (silica gel, 1:2 Hexane/EtOAc) produced lactone 11 (3.2 mg, 49%, dr = 10:1) as a yellow oil along with

alcohol **7** (2.3 mg, 47%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.88 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.76-4.66 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 3H), 3.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 1H), 1.80 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H); <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170.0, 169.9, 163.4, 148.9, 146.9, 134.9, 129.4, 128.0, 111.4, 109.7, 100.2, 70.0, 56.2, 56.1, 51.9, 50.6, 48.9, 44.0, 27.2, 24.2, 16.8.

### 2.3 Benzoquinolizidine Acetate **10**

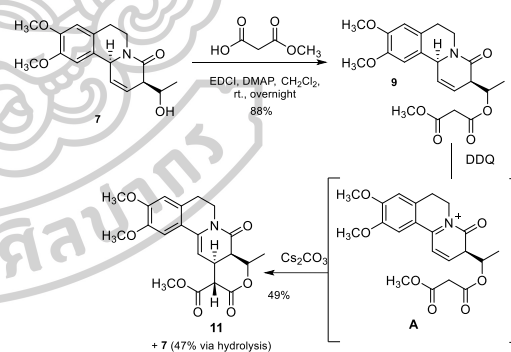
To a solution of alcohol **8** (46.5 mg, 0.14 mmol) in dried CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) was added pyridine (1 drop) under an argon atmosphere. To this solution was added excess Ac<sub>2</sub>O (0.50 mL) and stirred overnight. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to give the product **10** (quantitative yield) as a yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.70 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.40 (dd, *J* = 6.7, 2.3 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 169.8, 146.2, 145.2, 138.5, 128.2, 127.33, 126.6, 126.3, 124.7, 109.3, 107.0, 67.3, 55.9, 54.1, 53.40, 41.1, 40.6, 23.9, 27.4, 19.3.

### 2.4 Benzoquinolizidine vinyl acetate **12**

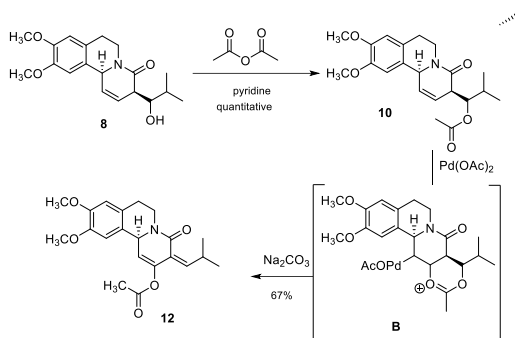
A solution of unsaturated lactam-acetate **10** (20 mg, 0.05 mmol) in toluene (5 mL) was treated with Pd(OAc)<sub>2</sub> (13 mg, 0.06 mmol) and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14 mg, 0.12 mmol) and the mixture was heated to reflux for 12 hours. The reaction was concentrated under reduced pressure and water (10 mL) was added. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). The combined organic layers were dried over anh. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. Purification of the crude material by preparative thin layer chromatography (silica gel, 1:2 Hexane/EtOAc) produced vinyl acetate **12** (13.4 mg, 67%) as a yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.05 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.28 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 2.99-2.84 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168.0, 157.0, 148.0, 146.8, 146.7, 140.8, 132.4, 129.5, 125.9, 111.5, 109.5, 100.6, 56.3, 56.1 (2C), 45.7, 29.3, 24.6, 22.3(2C), 21.2.

### 3. Results and Discussion

The synthesis of functionalized benzoquinolizidine started with conversion of the alcohol **7** to malonate ester **9** via EDCI-mediated esterification with methyl malonate monoester in the presence of DMAP in dichloromethane. This key precursor underwent oxidative vinylogous Mannich cyclization under the influence of DDQ, via single-electron oxidation at the nitrogen center to generate an *N*-acyliminium ion intermediate **A**. This electrophilic species was attacked by the enolizable malonate side chain at the vinylogous site, resulting in the diastereoselective ring closure to form lactone **11**. DDQ plays a critical role in forming the iminium intermediate under mild, metal-free conditions. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> served as a mild, non-nucleophilic base that facilitated deprotonation of the malonate side chain, thereby enhancing its nucleophilicity and promoting efficient C–C bond formation. Unfortunately, the product was obtained in moderate yield due to partial hydrolysis of the malonate ester to give alcohol **7** as the undesired side product. In a related study of the synthesis of tetrabenazine, alcohol **8** with an isopropyl group was converted to acetate **10** in a standard procedure. Treatment of this compound with palladium acetate resulted in addition of the acetyl group to the unsaturated lactam ring in a Wacker type reaction to give vinyl acetate **12** via organopalladium intermediate **B**. This compound will be used for the synthesis of commercial drug tetrabenazine.



**Scheme 3.** Oxidative vinylogous Mannich reaction of unsaturated lactam **9**



**Scheme 4.** Oxygenation of the unsaturated lactam **10** via Wacker-type reaction

#### 4. Conclusions

In this study, we demonstrated the synthesis of benzoquinolizidine scaffold via

oxidative vinylogous Mannich reaction using unsaturated lactam **9** derived from L-glutamic acid. The key transformation involved the diastereoselective formation of lactone **11** using DDQ as an oxidant and cesium carbonate as a base. Based on the structural framework obtained, it is expected that lactone **11** can be further converted to protoemetinol through decarboxylation followed by directed reduction. In addition, in a synthetic study of tetrabenazine, unsaturated lactam **10** underwent intramolecular Wacker-type reaction in which the acetate group added to the C=C bond in the presence of palladium acetate. The product **12** has the desired functionality for the synthesis of commercial drug tetrabenazine. This synthetic strategy provides a promising platform for the preparation of emetine analogs and highlights the utility of amino acid-derived intermediates in alkaloid synthesis.

#### Acknowledgments

This work was financially supported by Thailand Science Research and Innovation (TSRI)'s Fundamental Fund (FF67) and the Faculty of Science, Silpakorn University's Grant SRF-JRG-2566-13. SB is supported by a scholarship for Master Student Research Assistant from the Faculty of Science, Silpakorn University.

#### References

- Kumar, R.; Afsar, M.; Khandelwal, N.; Chander, Y.; Riyesh, T.; Dedar, R.; Gulati, B. R.; Pal, Y.; Barua, S.; Tripathi, B. N.; Hussain, T.; Kumar, N. Emetine suppresses SARS-CoV-2 replication by inhibiting interaction of viral mRNA with eIF4E. *Antiviral Res.* **2021**, *189*, 105056.
- Paleacu, D., Tetrabenazine in the treatment of Huntington's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* **2007**, *3*, 743-748.
- Patrizio Mattei, Markus Boehringer, Patrick Di Giorgio, Holger Fischer, Michael Hennig, Joerg Huwyler, Buelent Koçer, Bernd Kuhn, Bernd M. Loeffler, Alexander MacDonald, Robert Narquizian, Etienne Rauber, Elena Sebkova, Urs Sprecher, Discovery of carmegliptin: A potent and long-acting dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1109-1113.
- Du Q, Meng X, Wang S. A Comprehensive Review on the Chemical Properties, Plant Sources, Pharmacological Activities, Pharmacokinetic and Toxicological Characteristics of Tetrahydropalmatine. *Front Pharmacol.* **2022**, *13*, 890078.
- Kuntiyong, P.; Piboonsrinakara, N.; Bunrod, P.; Namborisut, D.; Akkarasamiyo, S.; Songthammawat, P.; Hemmara, C.; Buaphan, A.; Kongkathip, B. "Synthesis of quinolizidinone and indolizidinone systems using N-acyliminium ion cyclization and a one-pot procedure for preparation of benzoquinolizidinone" *Heterocycles*, **2014**, *89*, 437-452.
- Punlop Kuntiyong, Duangkamon Namborisut, Kunita Phakdeeyothin, Rungrawin Chatpreecha and Kittisak Thammaphichai, Enantiodivergent Synthesis of Benzoquinolizidinones from L-Glutamic Acid, *Molecules* **2021**, *26*, 5866.
- Areum Jung and Sun-Joon Min, Synthesis of Benzo[a]quinolizidines via Aza-Michael/Oxidative Mannich Process. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1617-1620.



Date: 28 July 2025

Subject: Acceptance of full paper for ASIACHEM2025

Dear Ms. Sasipa Booranamonthol,

I am pleased to inform you that your abstract entitled "Synthetic study of emetine; Functionalization of the piperidine ring by oxidative vinylogous Mannich reaction" has been accepted for full paper at the The 20<sup>th</sup> Asian Chemical Congress (20ACC) which will be held at the Berkeley Hotel Pratunam in Bangkok, Thailand, during June 23–27, 2025. Your article will be further processed and published as conference proceedings in electronic format.

Should you have further enquiries, please do not hesitate to contact us at [acc2025thailand@gmail.com](mailto:acc2025thailand@gmail.com)

Best Regards,  
Prof. Dr. Tirayut Vilaivan  
Chair of Scientific Committee  
ASIACHEM2025

*Secretariat Office:*

Tel. +66 94 251 2103 | e-mail: [acc2025thailand@gmail.com](mailto:acc2025thailand@gmail.com) | Web site: <http://acc2025thailand.com>

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล

Sasipa Booranamonthol

วุฒิการศึกษา

2019 - 2022 Bachelor of Science (Chemistry), Silpakorn University, Thailand

2023 - 2025 Master of Science (Organic Chemistry), Silpakorn University, Thailand

ผลงานตีพิมพ์

1. Kuntiyong, P., Buaphan, A., Sirirak, J., Booranamonthol, S., Khlongkhlaeo, P., Thammapichai, K., Sanongkiet, S., (2024)

“Synthesis of Spiro[isoxazolidino[4,5-f]indolizidine-8,3'-oxindole], Spiro[indolizidine-1,3'-oxindoles], Indolo[2,3-a]quinolizidines and their anti-alpha glucosidase activity” Tetrahedron, 155: 133907

2. Booranamonthol, S., Namborisut, D., Kuntiyong, P.,(2025) " Synthetic study of benzoquinolizidine alkaloids:

Functionalization of the piperidine ring by oxidative addition to the unsaturated lactam" Proceeding of 20th Asian Chemical Congress, Thailand, 23-27 June 2025

