

53302204 : MAJOR : ORGANIC CHEMISTRY

KEY WORD : STAMOAMIDE, CRISPINE A, LENTIGINOSINE, *N*-ACYLIMINIUMION CYCLICZATION  
PIJITRA BUNROD :SYNTHETIC STUDIES OF INDOLIZIDINE AND STEMONA ALKALOIDS.

THESIS ADVISOR :PUNLOP KUNTIYONG, Ph.D. 71 pp.

Indolizidine is a major group of alkaloids, many of which possess interesting biological activities. Herein we report our synthetic studies toward two selected indolizidine alkaloids; Crispine A is a benzoindolizidine alkaloid which was isolated from the Chinese plant *Carduus crispus*. It has been used as folk medicine for treatment of stomachache and rheumatism and was recently also found that it inhibits the growth of cancer. We used *N*-acyliminium ion cyclization to construct the tricyclic dibenzylamino benzoindolizidine core of crispine A. Treatment of this reaction's product with excess iodomethane in expecting Hoffmann elimination resulted in unexpected deamination. This serendipitously gave a known intermediate in a previously reported synthesis of crispine A.; Lentiginosine is a dihydroxylated indolizidine alkaloid. It was isolated from leaves of *Astragalus lentiginosus*. Biological activity studies have found that it is a glucosadase inhibitor and an anti-HIV agent. We used *N*-acyliminium ion cyclization and subsequent Cope elimination to synthesized a bicyclic diene indolizidinone intermediate for lentiginosine synthesis, albeit low yield was obtained in the last step. In addition, we plan to use *N*-acyliminium ion cyclization in tandem with lactonization in synthesis of another biologically active alkaloid, stemoamide's tricyclic fused pyrrodoindone-azepine- $\gamma$ -lactone structure (tricyclic 5-7-5 system). In this thesis we report the progress of a model study aiming to create a tricyclic 5-6-6 system using the same reaction sequence as proof of concept.

---

Department of Chemistry

Graduate School, Silpakorn University

Student's signature .....

Academic Year 2013

Thesis Advisor's signature .....

55302202 : สาขาวิชาเคมีอินทรีย์

คำสำคัญ : Stemoamide, Crispine A, Lentiginosine, ปฏิกิริยาการปิดวงของ *N*-acyliminium ion

พิจิตรา บุญรอด : การศึกษาการสังเคราะห์อัลคาลอยด์ในกลุ่มอินโดลิซิดีนและสเตโมนาอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : อ.ดร.พัลลภ คันธิงศ์.71หน้า.

อินโดลิซิดีนเป็นอัลคาลอยด์ที่สำคัญกลุ่มหนึ่ง อัลคาลอยด์หลายชนิดในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ ในวิทยานิพนธ์นี้เรารายงานการศึกษาการสังเคราะห์อินโดลิซิดีนอัลคาลอยด์ 2 ชนิด; crispine A เป็น benzoindolizidine alkaloid ที่สกัดแยกได้จากพืชจีน *Carduus crispus* ซึ่งถูกใช้เป็นยาพื้นบ้านเพื่อรักษาอาการปวดท้องและข้ออักเสบ และปัจจุบันยังมีการศึกษาที่พบว่าต้านเซลล์มะเร็งได้ด้วย เราได้ใช้ *N*-acyliminium ion cyclization ในการสังเคราะห์โครงหลักสามวง dibenzylaminoindolizidine ของ crispine A และเมื่อนำมาทำปฏิกิริยากับ iodomethane ที่มากเกินไปโดยคาดว่าจะเกิด Hoffmann elimination แต่กลับเกิดปฏิกิริยา deamination ซึ่งทำให้ได้เป็นโมเลกุลตัวกลางที่เคมีมีผู้นำไปสังเคราะห์เป็น crispine A ได้สำเร็จมาแล้ว; lentiginosine เป็น dihydroxylated indolizidine alkaloid ที่แยกได้จากใบของ *Astragalus lentiginosus* และพบว่ามียุทธิต้านเอนไซม์ glucosidase และต้านไวรัส HIV เราใช้ปฏิกิริยา *N*-acyliminium ion cyclization ตามด้วย Cope elimination ทำให้ได้โมเลกุลตัวกลางขั้นสูงที่จะนำไปสังเคราะห์ต่อไปเป็น lentiginosine ได้ ในรูปของ bicyclic diene indolizidinone ถึงแม้ประสิทธิภาพของปฏิกิริยาในขั้นสุดท้ายจะไม่สูงนัก นอกจากนี้เรายังวางแผนที่จะใช้ปฏิกิริยา *N*-acyliminium ion cyclization แบบ tandem กับปฏิกิริยา lactonization ในการสังเคราะห์อัลคาลอยด์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจอีกชนิดหนึ่งคือ stemoamide ซึ่งมีโครงสร้างหลักเป็น tricyclic fused pyrolidinone-azepine- $\gamma$ -lactone (ระบบวง 5-7-5) ในวิทยานิพนธ์นี้เราได้รายงานความก้าวหน้าของการศึกษาการสังเคราะห์ต้นแบบที่จะใช้ปฏิกิริยาเดียวกันนี้ในการสร้างระบบสามวงแบบ 5-6-6 เพื่อพิสูจน์ความเป็นไปได้ในการใช้สังเคราะห์ stemoamide

---

ภาควิชาเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ลายมือชื่อนักศึกษา.....

ปีการศึกษา 2556

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ .....

## ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to take this opportunity to thank all the people who have supported me during my education. I could not have performed my work without their help.

First of all, I would like to thank Dr. Punlop Kuntiyong, my advisor, for his guidance, encouragement and support throughout my years in graduate school including revision of this thesis.

I would like to thank Department of Chemistry, Faculty of Science, Silpakorn university for funding my education and I would like to express my appreciation to the all staff for their help as well.

I would like to acknowledge the Graduate School of Silpakorn University for the Thesis Development Scholarship.

To committee members, I thank them for time and support.

Finally, I would like to thank my mom and dad, and my sisters for their love and support.