

Executive Summary

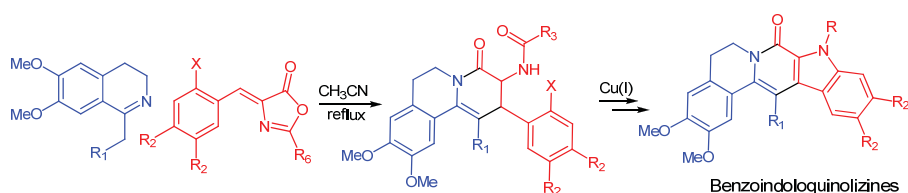
การสังเคราะห์ห่วงแลคโตนและแลคแทมของสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพโดยใช้ "เคมีสีเขียว" (RMU5380021)

ดร. นพพร ทัศนาศา nopporn@cri.or.th

หลักสูตรเคมีชีวภาพ สถาบันบัณฑิตศึกษาจุฬาภรณ์ และ ห้องปฏิบัติการเภสัชเคมี สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์

ถ.กำแพงเพชร 6 หลักสี่ กรุงเทพมหานคร 10210

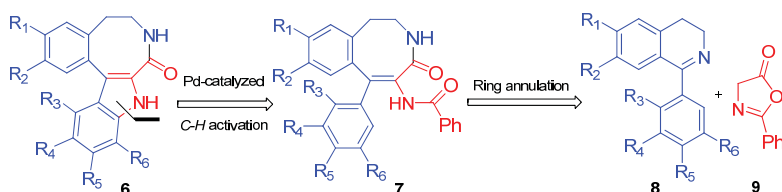
โครงการย่อยที่ 1: Copper(I) mediated and Palladium(II) catalyzed reaction: Synthesis of benzoquinolizine derivatives



Abstract: ค้นพบกระบวนการใช้เกลือของโลหะทองแดงและพลังงานไมโครเวฟ ในการสังเคราะห์สารประกอบเบนโซอินโดโลควิโนลิซีน โดยการสร้างพันธะคาร์บอนกับไนโตรเจนของวงอินโดล จากสารตั้งต้นเตตระไฮโดรไพริโดโอโซควิโนลีน ซึ่งสังเคราะห์มาจากปฏิกิริยารวมตัวและสร้างของสาร 3,4-ไดไฮโดรโอโซควิโนลีน กับอะซาลาคโตน นอกจากนี้พบว่าในสภาวะต่าง Cs_2CO_3 สามารถเกิดปฏิกิริยา deamidation ให้สารไดไฮโดรเบนโซควิโนลีน อีกด้วย

Keywords: benzoquinolizininone • benzoindoloquinolizine • Copper-mediated reaction • Pd(II)-catalyzed reaction • ring annulation

โครงการย่อยที่ 2: Palladium-catalyzed intramolecular C-H amidation: Synthesis and biological activities of indolobenzazocin-8-ones

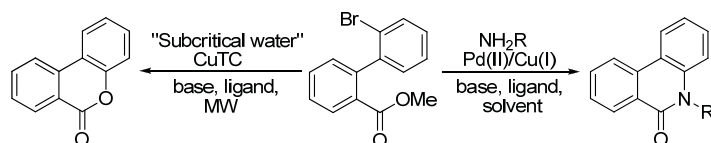


Abstract: การใช้โลหะพัลลาเดียมเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา C-H activation และ amidation ของสารเบนโซเอโซซินโน สามารถสังเคราะห์อนุพันธ์สารอินโดโลเบนซาโซซินโนที่แสดงฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็ง HUCAA-1 A-549 HepG2 และ MOLT-3 โดยแสดงความเป็นพิษต่อระดับนาโนโมลาร์ต่อเซลล์ HepG2 และ MOLT-3



Keywords: indolobenzazocinone • benzo[d]azocinone • palladium-catalyzed C-H activation • intramolecular amidation

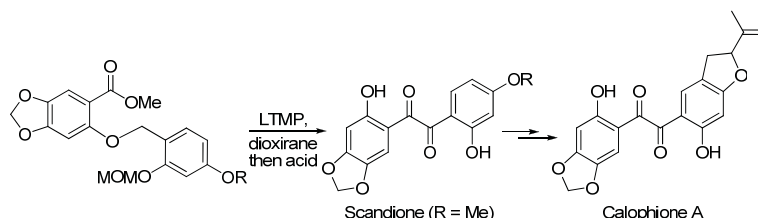
โครงการย่อยที่ 3: Cu(I)-mediated/subcritical water and Pd(II)-catalyzed C-O/C-N bond formation: Synthesis of benzopyranones and phenanthridinones



Abstract: การสร้างวงเลตโนและวงเลตแทมโดยใช้เกลือโลหะทองแดงถูกศึกษาในขั้นตอนเดียวภายใต้สภาวะที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมจากสารตั้งต้นเดียวกันคือ 2-เฮไลโบเอริลคาร์บอกซิเลต ซึ่งการสร้างพันธะคาร์บอนกับออกซิเจนในปฏิกิริยา intramolecular lactone formation จะให้สาร เบนโซไพแรนโนน และการสร้างพันธะคาร์บอนกับไนโตรเจนในปฏิกิริยา intermolecular lactam formation จะให้สารฟีแนนทรีดีโนน

Keywords: Dibenzopyranones • Phenanthredinones • Subcritical water • Microwave • C-O Bond formation • C-N Bond formation • Pd(II) catalyst • Cu(I) catalyst • Green chemistry

โครงการย่อยที่ 4: Synthesis of scandione and calophione A



Abstract: การศึกษาการสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติกลุ่มไดเอริลอีเทน1,2-ไดคีโตน หรือ เบนซิลชนิดไม่สมมาตร (unsymmetrical benzil) ได้แก่ scandione และ calophione A ถูกศึกษาโดยใช้ปฏิกิริยาการปิดวงแบบ intramolecular cyclization ของแอนไฮออนของสารตั้งต้น O-benzylsalicylate และต่อเนื่องด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชัน ให้ได้โครงสร้างหลักของเบนซิล ในขณะที่การสร้างวงไดไฮโดรเบนโซไพแรนของสาร calophione A ศึกษาโดยใช้ปฏิกิริยา palladium(II)-catalyzed oxidative cyclization

Keywords: benzil • scandione • calophione A • intramolecular cyclization • Pd(II)-catalyzed cyclization • biological activity



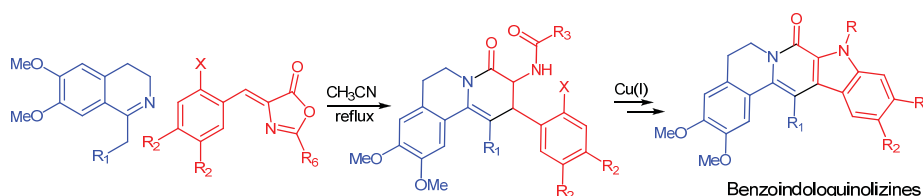
Executive Summary

“Green Chemistry” for the Synthesis of Bioactive Lactone and Lactam Derivatives in Drug Development (RMU5380021)

Nopporn Thasana, Ph.D. nopporn@cri.or.th

Program on Chemical Biology, Chulabhorn Graduate Institute and Laboratory of Medicinal Chemistry, Chulabhorn Research Institute, Kamphaeng Phet 6, Laksi, Bangkok 10210

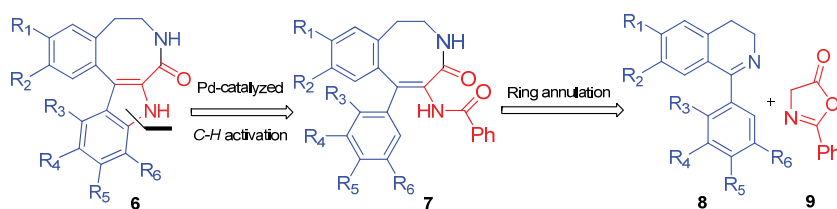
Subproject I: Copper(I) mediated and Palladium(II) catalyzed reaction: Synthesis of benzoquinolizine derivatives



Abstract: An effective synthesis of the multi ring-fused benzoindoloquinolizines has been accomplished by Cu(I)-mediated and MW-assisted C-N_{amide} bond formation of benzo[*a*]quinolizin-4-ones. The deamination of tetrahydro-2*H*-pyrido[2,1-*a*]isoquinolines was also studied and was found to give benzoquinolizines. The benzo[*a*]quinolizin-4-ones were prepared based on the annulations of C-1 substituted 3,4-dihydroisoquinolines and azlactones.

Keywords: benzoquinolizine • benzoindoloquinolizine • Copper-mediated reaction • Pd(II)-catalyzed reaction • ring annulation

Subproject II: Palladium-catalyzed intramolecular C-H amidation: Synthesis and biological activities of indolobenzazocin-8-ones

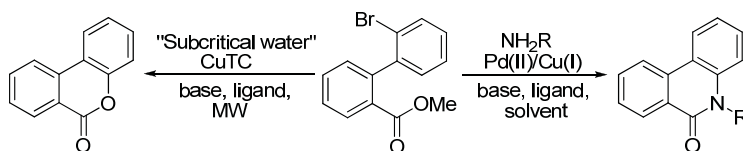


Abstract: The synthesis of multi ring-fused indolobenzazocinone derivatives, an antimitotic agent, has been carried out using palladium-catalyzed C-H activation/intramolecular amidation of benzo[*d*]azocinones which were synthesized by the ring annulations of dihydroisoquinolines and azlactone in refluxing acetonitrile. The target compounds, indolobenzazocin-8-one derivatives, were evaluated for their cytotoxicity against the cancer cell lines HUCCA-1, A-549, HepG2, and MOLT-3. The results showed that an unsubstituted indolobenzazocin-8-one **1e** exhibited very good activities in the nanomolar IC₅₀ value range (HepG2 and MOLT-3).

Keywords: indolobenzazocinone • benzo[*d*]azocinone • palladium-catalyzed C-H activation • intramolecular amidation



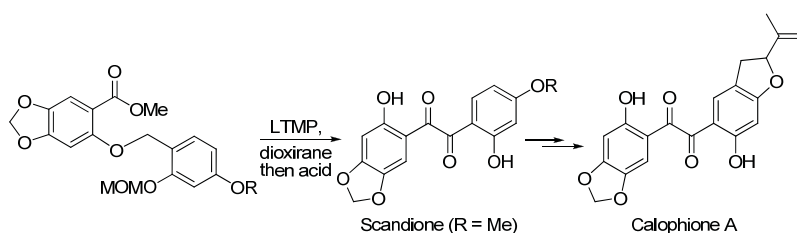
Subproject III: Cu(I)-mediated/subcritical water and Pd(II)-catalyzed C-O/C-N bond formation: Synthesis of benzopyranones and phenanthridinones



Abstract: Lactone and lactam formation was examined with copper(I)-mediated coupling reaction. The C-O bond formation of benzopyranone and C-N bond formation of phenanthridinone were selectively synthesized with specific conditions. Cu(I)-mediated and subcritical water were found to be a suitable reaction under the benign condition for the synthesis of dibenzopyranone derivatives from the intramolecular lactone formation of various 2-halobiarylcarboxylates. The one-pot synthesis of phenanthridinone was achieved by Pd(II)-mediated coupling reaction. The variation of N-substitute on phenanthridinone was archived in satisfied yield.

Keywords: Dibenzopyranones • Phenanthredinones • Subcritical water • Microwave • C-O Bond formation • C-N Bond formation • Pd(II) catalyst • Cu(I) catalyst • Green chemistry

Subproject IV: Synthesis of scandione and calophione A



Abstract: Described is the construction of unsymmetrical benzils, scandione and calophione A, involving the intramolecular cyclization of anionic benzylic ester of the aryl benzyl ether followed by the oxidation. The palladium(II)-catalyzed oxidative cyclization was also studied to establish the benzofuran unit of calophione A.

Keywords: benzil • scandione • calophione A • intramolecular cyclization • Pd(II)-catalyzed cyclization • biological activity

