

## บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : TRG4680008

ชื่อโครงการ : การสังเคราะห์สารประกอบไบแนพทาซีน หน่วยโครงสร้างหลัก ของสารมิเซลรา มีนัลคาลอยด์ โดยการใช้ปฏิกิริยาออร์กาโนลิธิเอชัน

ชื่อนักวิจัย : นายนพพร ทัดนา

สังกัด : สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์

E-mail Address : nopporn@cri.or.th

ระยะเวลาโครงการ : 1 กรกฎาคม 2546 ถึง 30 มิถุนายน 2548

งานวิจัยได้นำเสนอกระบวนการการสังเคราะห์สารไดออสไฟรอล ที่แยกได้จากต้นมะเกลือ ซึ่งผลสดของมะเกลือถูกใช้เป็นสมุนไพรพื้นบ้านในการขับพยาธิปากขอ ไดออสไฟรอลเป็นสารประกอบไบแนพทาซีนหรือไดเมอริกของแนพทอลซึ่งเชื่อมติดกันที่ตำแหน่งคาร์บอน 2 และ 2' นอกจากนี้พบว่าเป็นแกนกลางของมิเซลรามีน ซึ่งเป็นสารประกอบไดเมอริกแนพทิลไฮโซควิโนลีนอัลคาลอยด์ ที่มีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อไวรัสเอดส์

งานวิจัยนี้ ได้เสนอกระบวนการการสังเคราะห์สารไดออสไฟรอล 3 วิธี โดยการใช้ปฏิกิริยาออร์กาโนลิธิเอชัน เป็นขั้นตอนสำคัญในการสังเคราะห์สารมัธยันต์สำคัญของทุกวิธี รวมถึงปฏิกิริยาการปิดวงเพื่อให้ได้สารไดออสไฟรอล โดยทุกวิธีสามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยาที่ไม่ยุ่งยากซับซ้อนและสารตั้งต้นที่หาง่ายและราคาไม่แพง

วิธีแรก เป็นการใช้ออร์กาโนลิธิเอชันและทรานส์เมทัลเลชัน ในการสังเคราะห์สารมัธยันต์ที่มีแกนกลางเป็นสายเฮกซาไดอิน จากสารตั้งต้น ไดโบโรโมเฮกซาไดอิน 1 โมเลกุล กับอนุพันธ์ของ 2-อัลคอกซี-4-เมทิลเบนซาไมด์ 2 โมเลกุล ก่อนที่จะทำปฏิกิริยาการปิดวงจากด้านใน เพื่อให้ได้สารไดออสไฟรอล

วิธีที่สอง เป็นการใช้ออร์กาโนลิธิเอชันและทรานส์เมทัลเลชัน จากสารประกอบไบเอริลคาร์บอกซาไมด์ 1 โมเลกุล และ เบต้าเมทาลิลคลอไรด์ 2 โมเลกุล ที่ตำแหน่งที่ 4 และ 4' เพื่อให้ได้สารมัธยันต์ ที่พร้อมจะทำปฏิกิริยาการปิดวงจากด้านนอก เพื่อให้ได้สารไดออสไฟรอล

วิธีสุดท้าย เป็นการใช้ออร์กาโนลิธิเอชันในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของแนพทาซีน ที่ถูกนำไปใช้ในปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารไดออสไฟรอล โดยปฏิกิริยาลูกโซ่แบบปกติและแบบประยุกต์ จากเฮไลแนพทาซีน 1 โมเลกุล และแนพทาซีนโบโรนิก 1 โมเลกุล

คำหลัก : ไดออสไฟรอล ไบนแนพทาซีน ปฏิกิริยาออร์กาโนลิธิเอชัน

## Abstract

---

**Project Code :** TRG4680008

**Project Title :** New Syntheses of Central Binaphthalene Building Block, Core of the Anti-HIV Michellamine Alkaloids, Using Organolithiation Reactions

**Investigator :** Mr. Nopporn Thasana

**Institute :** Chulabhorn Research Institute

**E-mail Address :** nopporn@cri.or.th

**Project Period :** 1 July 2003 – 30 June 2005

The syntheses of diospyrol were reported. Diospyrol isolated from *Diospyros mollis* Griff., a shrub growing in South-East Asian countries, was used as an anthelmintic. It has a dimeric naphthalene skeleton with a C-2/C-2' linkage as the core of michellamine, the dimeric naphthylisoquinoline alkaloid. Michellamines B has shown in vitro activity against human immunodeficiency virus (HIV) strains in lymphocytes in culture. In this chemistry, the chemistry of organolithiation reaction was applied to the 3 synthetic routes of diospyrol. It was not only used as crucial steps for the synthesis of all of the key intermediates but also in the last steps for the ring closure of diospyrol synthesis. All the steps were efficient routes and prepared from available materials.

The first, using organolithiation and transmetallation the key intermediate, 1,6-dibenzamidehexa-2,4-diene, was achieved from 2 molecules of 2-alkoxy-4-methylbenzamide and a molecule of dibromo-2,4-hexadiene. The ring closure to form diospyrol was also studied using organolithiation cyclization and various bases.

The second, the key intermediate of this route was successfully prepared using organolithiation and transmetallation at C-4 and C-4' positions of biarylcarboxamide. The Li/M species was then trapped with  $\beta$ -methallylchloride. The formation of diospyrol by ring closure was successfully studied using various lithium bases.

In the last step, organolithiation was applied to the synthesis of naphthol which was further used to prepared both halonaphthalene and naphthalene boronic acid as key intermediates. Diospyrol was achieved through the key intermediates by both the convenient classical Suzuki cross-coupling reaction and the modified Suzuki cross-coupling reaction.

**Keywords :** Diospyrol, Binaphthalene, Organolithiation Reaction