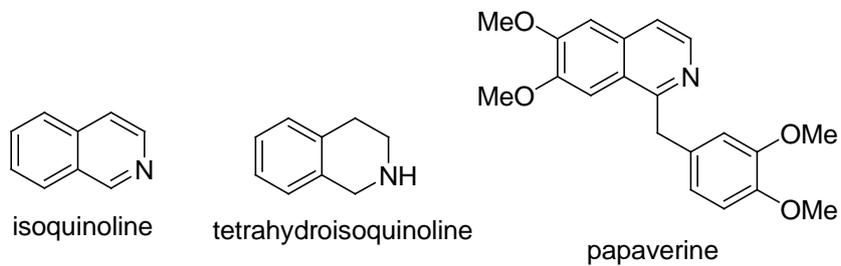
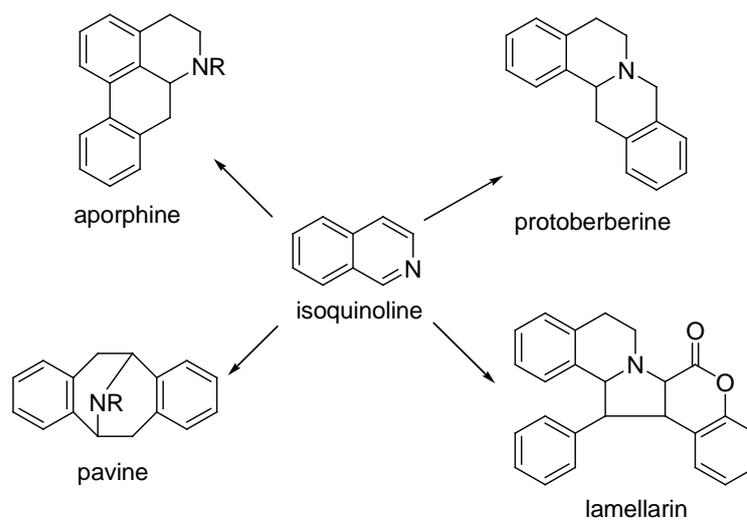


## บทที่ 1 บทนำ

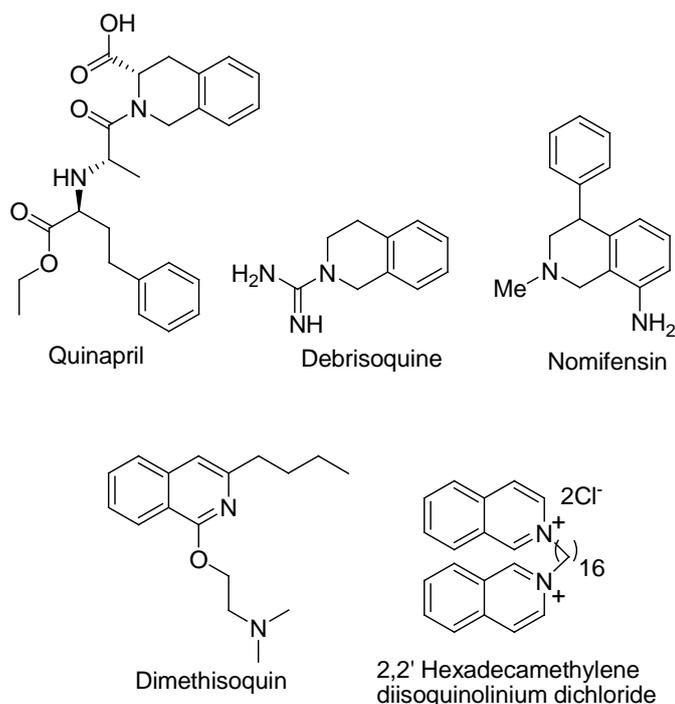
ปัจจุบันการพัฒนาการรักษาโรคนั้นได้มาจากสารที่เป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ หรือสารที่มาจากการปรับปรุงโครงสร้างยาที่มีอยู่เดิม การปรับเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีของยาที่มีอยู่เดิมเพื่อให้ได้ยาใหม่มีเหตุผลหลายประการ เช่น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ ลดความเป็นพิษ และปัญหาการดื้อยาของยา ในปัจจุบันพบว่ายาประมาณ 40% ได้มาจากธรรมชาติ และผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่กว้างขวางที่สุดก็คือสารในกลุ่มอัลคาลอยด์ (alkaloid) โดยเฉพาะ ไอโซควิโนลิโน อัลคาลอยด์ (isoquinoline alkaloid) เช่น papaverine ใช้เป็นยาขยายหลอดเลือด<sup>1</sup>



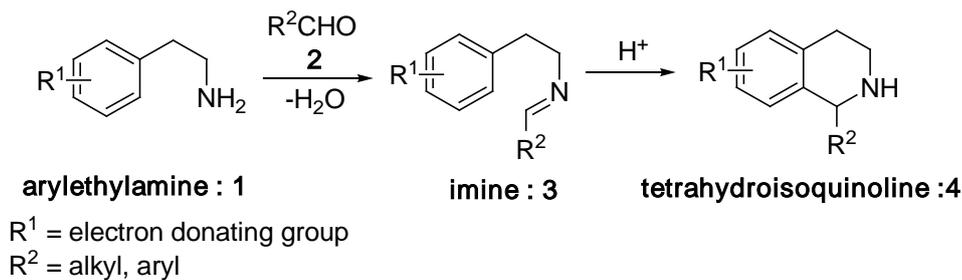
นอกจากนี้ไอโซควิโนลิโนลิโนยังเป็นโครงสร้างหลักของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติซึ่งแสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่น่าสนใจเช่นเอพอร์ฟีน (aporphine) โปรโตเบอร์เบรีน (protoberberine) พาวีน (pavine) และ ลามลลาริน (lamellarin)



นอกจากไอโซควิโนลีนที่แยกได้จากธรรมชาติแล้ว ยังมีอนุพันธ์ไอโซควิโนลีนที่ได้จากการสังเคราะห์ใช้เป็นยาเช่น Quinapril และ Debrisoquine ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของเตตระไฮโดรไอโซควิโนลีน (tetrahydroisoquinoline) ใช้เป็นยารักษาโรคความดันโลหิตสูง Nomifensin ใช้เป็นยารักษาโรคซึมเศร้า Dimethisoquin ใช้เป็นยาชา และ 2,2' Hexadecamethylenediisoquinolinium dichloride ใช้เป็นยาต้านเชื้อรา



โดยทั่วไปสารประกอบไอโซควิโนลีนสามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาพิกเตต-สเพงเกลอร์ (Pictet-Spengler reaction) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่นิยมที่สุดในการสังเคราะห์เตตระไฮโดรไอโซควิโนลีน 4 โดยการนำเอริลเอทิลเอมีน (arylethylamine) 1 มาทำปฏิกิริยากับอัลดีไฮด์ 2 และใช้กรดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จากนั้นเกิดการปิดวงภายในโมเลกุลของตัวกลางอิมีน (imine) 3 จะได้เตตระไฮโดรไอโซควิโนลีน 4 ดังแสดงในแผนภาพที่ 1 ข้อจำกัดของปฏิกิริยานี้คือ วงอะโรมาติกของสารตั้งต้นเอริลเอทิลเอมีนต้องมีหมู่ให้อิเล็กตรอนจึงจะเกิดปฏิกิริยาปิดวง<sup>2</sup>



แผนภาพที่ 1

ข้อจำกัดของปฏิกิริยานี้คือ วงอะโรมาติกของสารตั้งต้นเอริลเอทิลเอมีน 1 ต้องมีหมู่ให้อิเล็กตรอนจึงจะเกิดปฏิกิริยาการปิดวง จากข้อจำกัดนี้จึงได้มีคณะวิจัยต่างๆทำการศึกษาวิธีการใหม่ๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของปฏิกิริยาดังกล่าว โดยสามารถทำได้ 3 แนวทางคือ

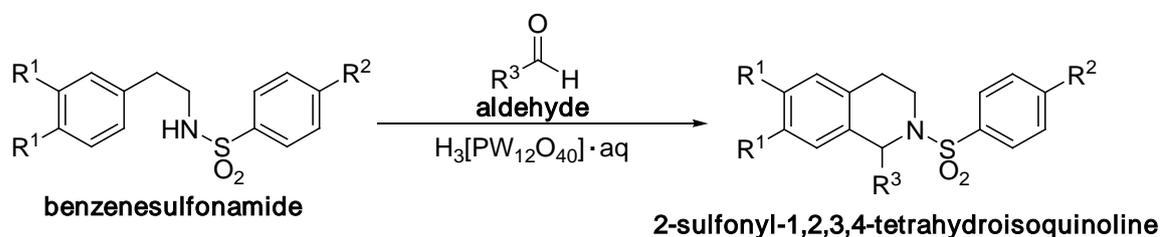
1. เพิ่มความเป็นอิเล็กโตรไฟล์ของตัวกลางเอมีน 3 โดยให้ในโตรเจนของสารตั้งต้นเอริลเอทิลเอมีนต่อกับหมู่ดึงอิเล็กตรอนเช่น หมู่เอซิล (acyl) หรือหมู่ซัลโฟนิล (sulfonyl)

2. เพิ่มความว่องไวของอัลดีไฮด์ โดยใช้สารที่มีสมบัติเท่าเทียมกับอัลดีไฮด์ (aldehyde equivalent) เช่น acetal, enol ether, อนุพันธ์  $\alpha$ -halo- $\alpha$ -phenylthio หรือ อนุพันธ์  $\alpha$ -halo- $\alpha$ -phenylseleno แทนอัลดีไฮด์

3. เพิ่มความว่องไวของอัลดีไฮด์ โดยเติมสาร additive เช่น thiophenol

แต่วิธีการที่พัฒนาขึ้นมานี้บางครั้งก็พบว่ายังมีข้อจำกัดคือ ได้ผลิตภัณฑ์เตตระไฮโดรไอโซควิโนลีนในปริมาณต่ำ ใช้กรดที่แรง สภาพที่ใช้ในการเกิดปฏิกิริยาต้องมีการควบคุมพิเศษเช่นปราศจากความชื้น และบางวิธีต้องเพิ่มขึ้นตอนในการเตรียม  $\alpha$ -halo- $\alpha$ -phenylthio ketone

กรด heteropoly acid ยกตัวอย่างเช่น tungstophosphoric acid hydrate ( $H_3[PW_{12}O_{40}] \cdot n \cdot aq$ ) และ tungstosilicic acid hydrate ( $H_4[SiW_{12}O_{40}] \cdot n \cdot aq$ ) เป็นกรดที่แรงกว่ากรดลิวอิสเช่น  $AlCl_3$  และกรดแร่บางชนิดเช่น  $H_2SO_4$  และ  $HCl$  พบว่ากรด heteropoly acid มีสมบัติที่ดีหลายประการเช่นเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม หารื้อได้ ราคาไม่แพง ไม่กัดกร่อน รวมถึงวิธีการทดลองที่ทำได้ง่าย ทำให้ในปัจจุบันนิยมใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ และใช้ในอุตสาหกรรมอย่างกว้างขวาง จากสมบัติที่ดีของกรด heteropoly acid งานวิจัยนี้จึงได้ศึกษาการใช้กรดดังกล่าว เพื่อใช้เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาฟิคเตด-สเฟกเกลอร์ โดยงานวิจัยนี้สนใจสังเคราะห์สารในกลุ่ม 2-sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์ที่มีศักยภาพ อาจนำไปประยุกต์ใช้พัฒนาเป็นยารักษาโรคต่อไป

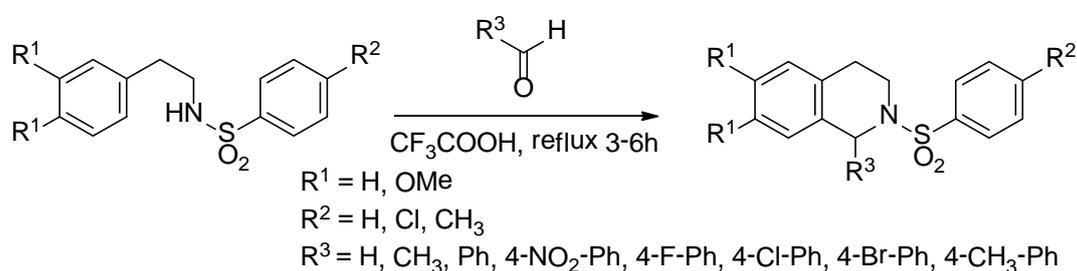


แผนภาพที่ 2

## บทที่ 2

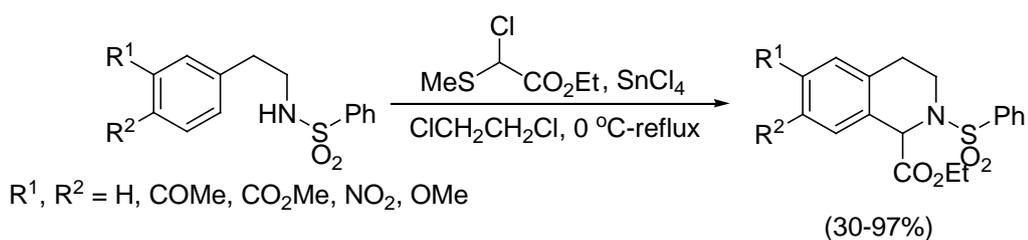
### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

กลุ่มของ Mollov รายงานการสังเคราะห์ 2-เอริลซัลโฟนิล-1,2,3,4-เตตระไฮโดรไอโซควิโนลีน (2-arylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline) ด้วยปฏิกิริยาฟิคเตต-สเฟกเจลอร์ โดยใช้กรด trifluoroacetic acid เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าได้ผลผลิตทั้งหมดไอโซควิโนลีนในปริมาณ 63-96% ดังแสดงในแผนภาพที่ 3<sup>4</sup>



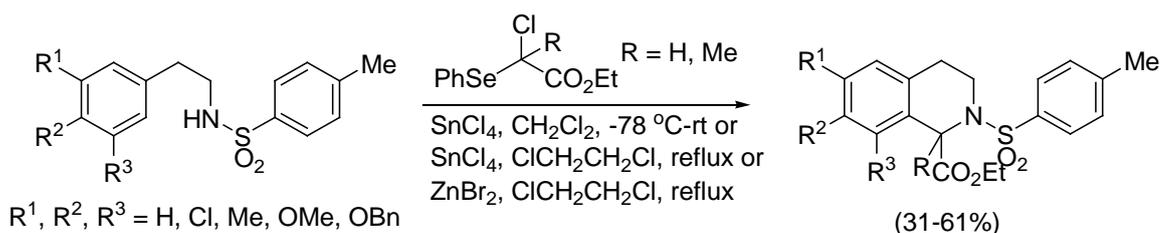
แผนภาพที่ 3

ปีค.ศ.1999 กลุ่มของ Yamada รายงานการสังเคราะห์ไอโซควิโนลีน-1-คาร์บอกซิเลต (isoquinoline-1-carboxylate) ด้วยปฏิกิริยาฟิคเตต-สเฟกเจลอร์ โดยใช้ ethyl chloro(methylthio) acetate แทนอัลดีไฮด์ ดังแสดงในแผนภาพที่ 4 พบว่าในกรณีที่สารตั้งต้นมีหมู่ให้อิเล็กตรอนบนวงเบนซีน จะเกิดไอโซควิโนลีนในปริมาณต่ำหรือไม่เกิดเลย เนื่องจากวงเบนซีนเกิดปฏิกิริยา Friedel-Crafts ได้ดีกว่า<sup>5</sup>



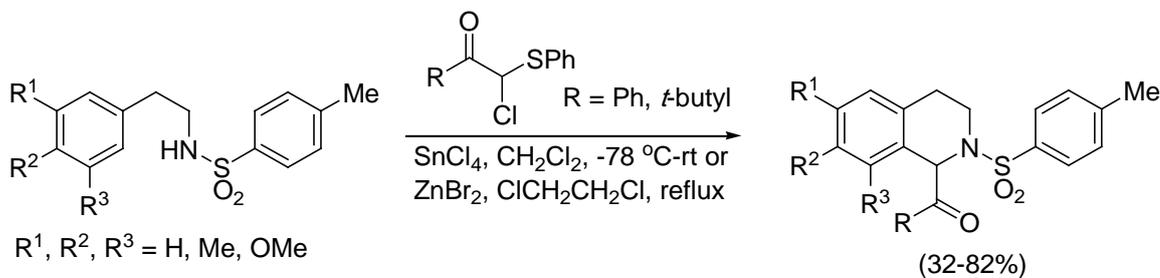
แผนภาพที่ 4

ในปีเดียวกันกลุ่มของ Kaufman รายงานการสังเคราะห์ไอโซควิโนลีน-1-คาร์บอกซิเลต ด้วยปฏิกิริยาฟิคเตต-สเฟกเจลอร์ โดยใช้  $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -phenylselenoester แทนอัลดีไฮด์ อย่างไรก็ตามวิธีนี้ได้ผลผลิตไอโซควิโนลีนในปริมาณไม่สูง (31-61%) ดังแสดงในแผนภาพที่ 5<sup>6</sup>



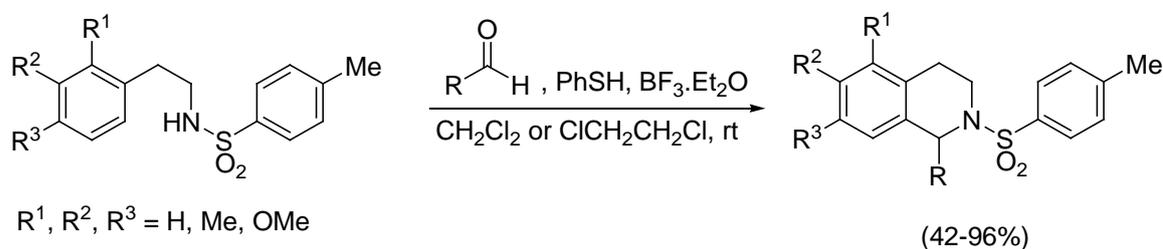
แผนภาพที่ 5

ต่อมาในปีค.ศ.2001 กลุ่มของ Kaufman ได้รายงานการใช้  $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -phenylthio ketone เพื่อสังเคราะห์ 1-เบนโซอิล-เอ็น-โทซิล-ไอโซควิโนลีน (1-benzoyl-N-tosyl-isoquinoline) ด้วยปฏิกิริยาฟิกเตต-สเฟกเกลอร์ อย่างไรก็ตามวิธีนี้ต้องเพิ่มขั้นตอนในการเตรียม  $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -phenylthio ketone ดังแสดงในแผนภาพที่ 6<sup>7</sup>



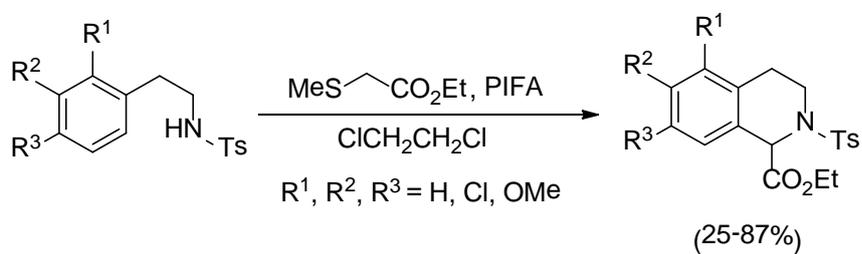
แผนภาพที่ 6

นอกจากนี้กลุ่มของ Kaufman ได้รายงานการสังเคราะห์ เอ็น-โทซิล ไอโซควิโนลีน (N-tosyl-isoquinoline) ด้วยปฏิกิริยาฟิกเตต-สเฟกเกลอร์ โดยมีไทโอเฟนอล (thiophenol : PhSH) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา อย่างไรก็ตามในกรณีที่สารตั้งต้นไม่มีหมู่ให้อิเล็กตรอนบนวงเบนซีน ( $R_1 = R_2 = R_3 = H$ ) ไม่สามารถเกิดปฏิกิริยาดังกล่าวได้ ดังแสดงในแผนภาพที่ 7<sup>8</sup>



แผนภาพที่ 7

กลุ่มของ Chen รายงานการสังเคราะห์ไอโซควิโนลีน-1-คาร์บอกซิเลต ด้วยปฏิกิริยาฟิกเตต-สเพงเกลอร์ โดยใช้ phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate) (PIFA) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าได้ผลผลิตไอโซควิโนลีนในปริมาณ 25-87% ดังแสดงในแผนภาพที่ 8<sup>9</sup>



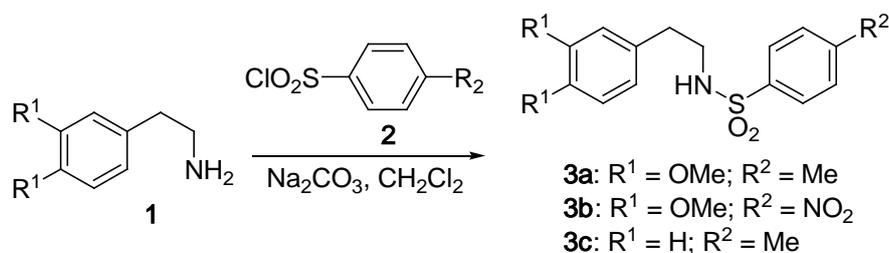
แผนภาพที่ 8

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษารูปแบบใหม่ในการเพิ่มประสิทธิภาพของปฏิกิริยาฟิกเตต-สเพงเกลอร์ โดยการเพิ่มความเข้มข้นของตัวกลางอิมินด้วยหมู่ซัลโฟนิล ( $-SO_2R$ ) และเลือกที่จะใช้กรด tungstophosphoric acid hydrate เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเนื่องจากสมบัติที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม เพื่อสังเคราะห์สารในกลุ่ม 2-sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline ซึ่งใช้เป็นสารตัวกลางในการสังเคราะห์อนุพันธ์ tetrahydroisoquinoline ซึ่งอาจนำไปประยุกต์ใช้พัฒนาเป็นยารักษาโรคต่อไป

บทที่ 3

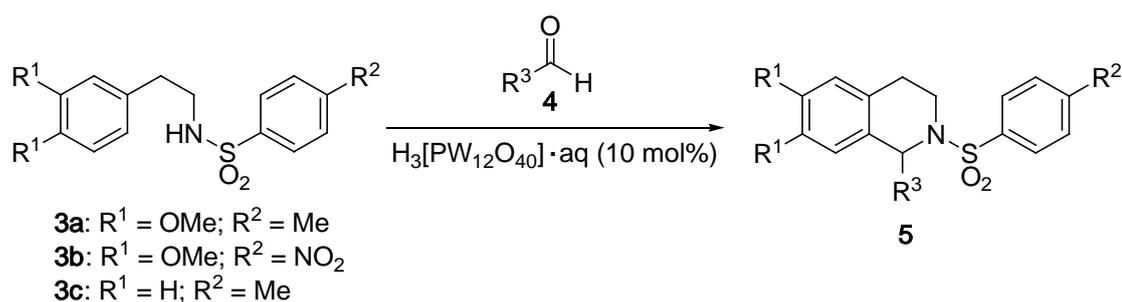
วิธีดำเนินการวิจัย

1. วิธีทั่วไปในการสังเคราะห์อนุพันธ์ benzenesulfonamide (3a-c)



เติมสารละลายของ phenylethylamine **1** (10 มิลลิโมล) ใน dichloromethane (50 มิลลิลิตร) ในสารผสมของ benzene sulfonyl chloride **2** (10 มิลลิโมล) และโซเดียมคาร์บอเนต (14 มิลลิโมล) ในตัวทำละลาย dichloromethane (20 มิลลิลิตร) ปฏิกริยาจะถูกกวนที่อุณหภูมิห้องข้ามคืน จากนั้นเติมน้ำกลั่น (20 มิลลิลิตร) สกัดด้วย dichloromethane (2 × 30 มิลลิลิตร) นำชั้นสารละลายอินทรีย์ที่สกัดได้รวมกันและล้างด้วยน้ำ (30 มิลลิลิตร) ใส่โซเดียมซัลเฟตเพื่อกำจัดน้ำ, กรอง และระเหยตัวทำละลายให้แห้ง ผลิตภัณฑ์สามารถทำให้บริสุทธิ์ได้โดยการตกผลึก

2. วิธีทั่วไปในการสังเคราะห์ N-sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (**5**)

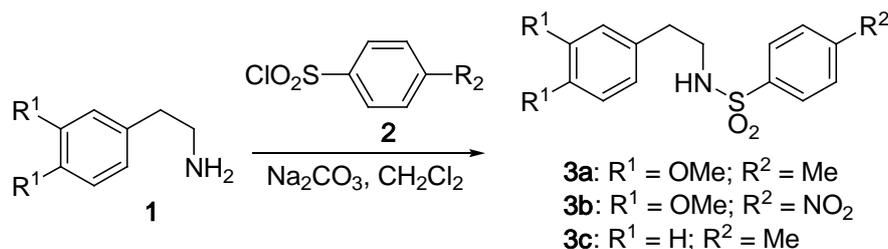


กวนสารผสมของ benzenesulfonamide **3** (0.5 มิลลิโมล), aldehyde **4** (0.6 มิลลิโมล) และ H<sub>3</sub>[PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>]·aq (10 mol%) ในตัวทำละลาย acetonitrile (2 มิลลิลิตร) ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 0.5-48 ชั่วโมง หลังจากปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ ซึ่งสามารถติดตามปฏิกิริยาโดยใช้ TLC ระเหยตัวทำละลายให้แห้ง ผลิตภัณฑ์สามารถทำให้บริสุทธิ์โดยใช้ เทคนิค column chromatography

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

1. ผลการพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสาร benzenesulfonamide (3a-c) โดยใช้ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปี



**4-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-benzenesulfonamide (3a)**

Yield: 76%; mp 136-137 °C. IR (UATR): 3274, 1516, 1325, 1261, 1156 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.41 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.80, 3.84 (2s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 4.45 (br s, 1H, NH), 6.56 (s, 1H, ArH), 6.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.26 (d, 2H, J = 7.8 Hz, ArH), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ArH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.5, 35.3, 44.3, 55.8, 55.9, 111.4, 111.8, 120.8, 127.1, 129.7, 130.1, 136.9, 143.4, 147.9, 149.1. HRMS-TOF: m/z [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>S: 336.1264; found: 336.1260.

**4-Nitro-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-benzenesulfonamide (3b)**

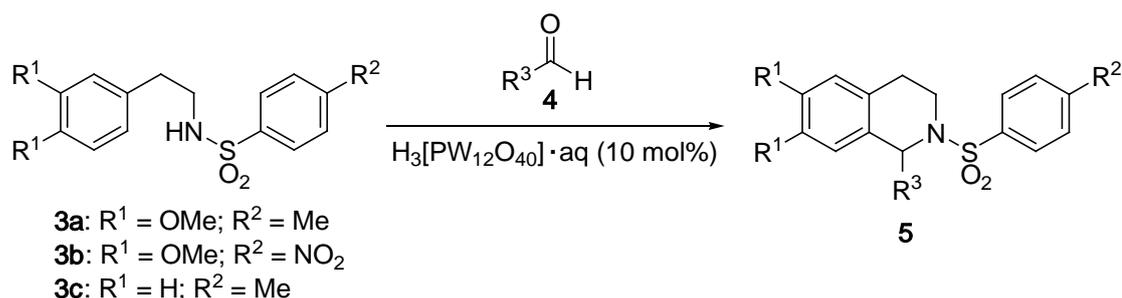
Yield: 80%; mp 118-119 °C. IR (UATR): 3278, 1517, 1349, 1161 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.74 (t, J = 6.6 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.27 (q, J = 6.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.80, 3.83 (2s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 4.65 (br t, 1H, NH), 6.56 (s, 1H, ArH), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 6.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H, ArH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 35.5, 44.5, 55.9, 111.4, 111.8, 120.7, 124.3, 128.2, 129.5, 145.9, 148.1, 149.2, 150.0. HRMS-TOF: m/z [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S 367.0958; found: 367.0960.

**4-Methyl-N-(2-phenylethyl)-benzenesulfonamide (3c)**

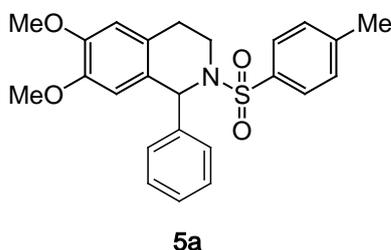
Yield: 89%; mp 64-65 °C. IR (UATR): 3282, 1326, 1158 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.40 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 3.19 (br t, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 4.49 (br s, 1H, NH), 7.05 (d, J =

6.8 Hz, 2H, ArH), 7.16-7.29 (m, 5H, ArH), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.5, 35.8, 44.2, 126.8, 127.1, 128.7, 128.8, 129.7, 136.9, 137.7, 143.4. HRMS-TOF:  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ : 276.1053; found: 276.1077.

## 2. ผลการพิสูจน์โครงสร้างทางเคมีของสาร *N*-sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (5) โดยใช้ข้อมูลทางสเปกโทรสโกปี

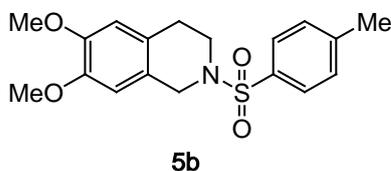


### *1,2,3,4*-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-phenylisoquinoline (5a)



86% yield. mp: 122-123 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.40-2.65 (m, 2H, C4), 3.15-3.30, 3.71-3.90 (m, 2H, C3), 3.78, 3.84 (2s, 6H,  $2 \times \text{OCH}_3$ ), 6.19 (s, 1H, C1), 6.46 (s, 2H, C5-ArH, C8-ArH), 7.13 (d, J=8.0 Hz, 2H, C3''-ArH<sub>2</sub>), 7.19-7.31 (m, 5H, C2'-ArH<sub>2</sub>, C3'-ArH<sub>2</sub>, C4'-ArH), 7.58 (d, J=8.2 Hz, 2H, C2''-ArH<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 21.4, 26.1, 38.7, 55.8, 55.9, 58.8, 110.7, 111.2, 125.6, 126.0, 127.0, 127.6, 128.2, 128.8, 129.3, 137.9, 141.5, 143.0, 147.5, 148.2. IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1611, 1516, 1336, 1157, 1116. TOF-MS  $m/z$ : 424.1583 (Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$ : 424.1577).

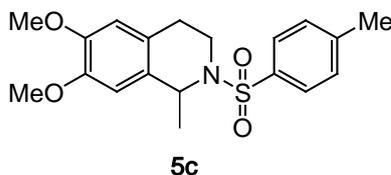
**1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-isoquinoline (5b)**



**5b**

95% yield. mp 144-145 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.40 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.82 (t, J=5.8 Hz, 2H, C4), 3.30 (t, J=5.8 Hz, 2H, C3), 3.79, 3.80 (2s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 4.14 (s, 2H, C-1), 6.48 (s, 1H, C5-ArH), 6.52 (s, 1H, C8-ArH), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 2H, C3'-ArH<sub>2</sub>), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 2H, C2'-ArH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 21.5, 28.4, 43.8, 47.2, 55.9, 109.0, 111.3, 123.4, 125.0, 127.7, 129.7, 133.3, 143.6, 147.7, 147.9. IR (UATR) cm<sup>-1</sup>: 1612, 1518, 1342, 1161, 1116. TOF-MS *m/z*: 348.1271 (Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>S: 348.1270).

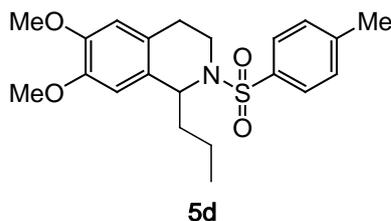
**1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-methylisoquinoline (5c)**



**5c**

90% yield. mp: 150-151 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.43 (d, J=6.7 Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.36-2.68 (m, 2H, C4), 3.30-3.41, 3.75-3.92 (m, 2H, C3), 3.77, 3.81 (2s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 5.03 (q, J=6.7 Hz, 1H, C1), 6.42, 6.49 (2s, 2H, C5-ArH, C8-ArH), 7.17 (d, J=7.8 Hz, 2H, C3'-ArH<sub>2</sub>), 7.64 (d, J=7.8 Hz, 2H, C2'-ArH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 21.4, 23.3, 27.3, 38.5, 51.7, 55.9, 56.0, 109.5, 111.4, 124.7, 126.9, 129.5, 129.7, 138.1, 143.0, 147.6, 147.8. IR (UATR) cm<sup>-1</sup>: 1612, 1518, 1323, 1154, 1125. TOF-MS *m/z*: 362.1423 (Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>S: 362.1421).

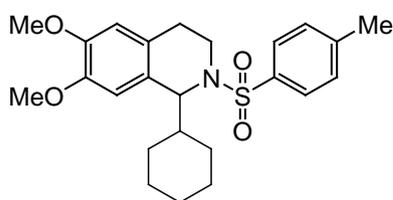
**1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-propylisoquinoline (5d)**



**5d**

89% yield.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 0.90-1.85 (m, 7H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.30 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.32-2.40 (m, 2H, C4), 3.32-3.45, 3.75-3.90 (m, 2H, C3), 3.74, 3.84 (2s, 6H,  $2\times\text{OCH}_3$ ), 4.87 (dd,  $J=9.3, 4.3$  Hz, 1H, C1), 6.30, 6.48 (2s, 2H, C5-ArH, C8-ArH), 7.08 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H, C3'-ArH<sub>2</sub>), 7.55 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H, C2'-ArH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 13.8, 19.8, 21.4, 25.7, 38.5, 39.7, 55.8, 56.0, 56.2, 109.7, 111.4, 124.6, 127.0, 129.1, 129.3, 138.1, 142.9, 147.4, 147.7. IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1612, 1518, 1322, 1158, 1120. TOF-MS  $m/z$ : 390.1726 (Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}$ : 390.1734).

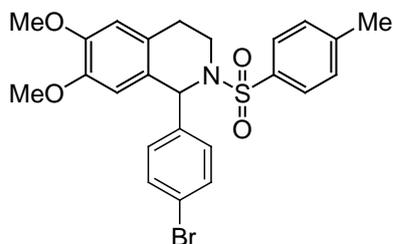
**1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-cyclohexylisoquinoline (5e)**



**5e**

68% yield. mp: 122-124 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.00-2.02 (m, 11H, CyH), 2.25 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.26-2.57 (m, 2H, C4), 3.44-3.70 (m, 2H, C3), 3.73, 3.82 (2s, 6H,  $2\times\text{OCH}_3$ ), 4.49 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H, C1), 6.27, 6.45 (2s, 2H, C5-ArH, C8-ArH), 7.00 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, C3'-ArH<sub>2</sub>), 7.44 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, C2'-ArH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 21.3, 25.3, 26.2, 26.3, 30.4, 30.7, 55.8, 56.1, 61.8, 111.4, 111.5, 125.2, 127.1, 127.5, 129.1, 137.4, 142.7, 146.5, 147.9. IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1611, 1514, 1336, 1158, 1114. TOF-MS  $m/z$ : 452.1865 (Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NNaO}_4\text{S}$ : 452.1866).

**1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-(4-bromophenyl)-isoquinoline (5f)**

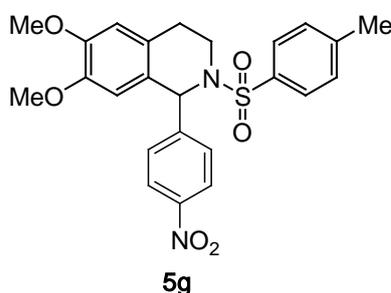


**5f**

79% yield. mp: 120-121 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.30-2.60 (m, 2H, C4), 3.05-3.20, 3.65-3.85 (m, 2H, C3), 3.74, 3.80 (2s, 6H,  $2\times\text{OCH}_3$ ), 6.09 (s, 1H, C1), 6.37,

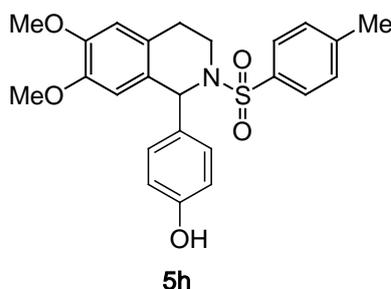
6.41 (2s, 2H, C5-ArH, C8-ArH), 7.06 (d, J=8.5 Hz, 2H, C2'-ArH<sub>2</sub>), 7.09 (d, J=8.5 Hz, 2H, C3'-ArH<sub>2</sub>), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 2H, C3''-ArH<sub>2</sub>), 7.54 (d, J=8.2 Hz, 2H, C2''-ArH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 21.5, 26.1, 38.8, 55.8, 55.9, 58.2, 110.5, 111.2, 121.8, 125.0, 126.0, 127.0, 129.4, 130.5, 131.4, 137.7, 140.7, 143.2, 147.6, 148.3. IR (UATR) cm<sup>-1</sup>: 1611, 1516, 1339, 1158, 1117. IR (UATR) cm<sup>-1</sup>: 1611, 1516, 1339, 1158, 1117. TOF-MS *m/z*: 502.0676 (Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>BrNO<sub>4</sub>S: 502.0682).

**1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-(4-nitrophenyl)-isoquinoline (5g)**



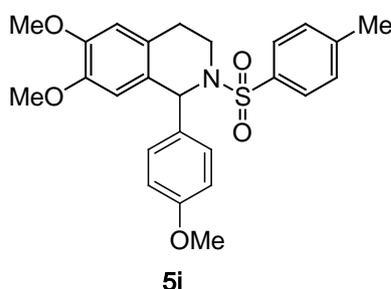
80% yield. mp: 103-104 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.42-2.64 (m, 2H, C4), 3.13-3.25, 3.75-3.85 (m, 2H, C3), 3.78, 3.85 (2s, 6H, 2×OCH<sub>3</sub>), 6.22 (s, 1H, C1), 6.41, 6.49 (2s, 2H, C5-ArH, C8-ArH), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 2H, C2''-ArH<sub>2</sub>), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 2H, C3'-ArH<sub>2</sub>), 7.60 (d, J=8.2 Hz, 2H, C2'-ArH<sub>2</sub>). 8.15 (d, J=8.8Hz, 2H, C3''-ArH<sub>2</sub>), <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 21.5, 26.1, 39.2, 55.9, 58.2, 110.4, 111.5, 123.5, 124.2, 126.1, 127.0, 129.5, 129.6, 137.4, 143.5, 147.4, 147.8, 148.7, 148.9. IR (UATR) cm<sup>-1</sup>: 1607, 1516, 1345, 1158, 1117. TOF-MS *m/z*: 469.1433 (Calcd for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: 469.1428).

**1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-(4-hydroxyphenyl)-isoquinoline (5h)**



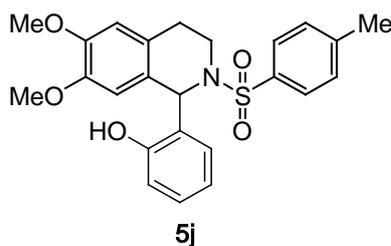
66% yield. mp: 146-147 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.25-2.55 (m, 2H, C4), 3.10-3.22, 3.65-3.80 (m, 2H, C3), 3.73, 3.78 (2s, 6H,  $2\times\text{OCH}_3$ ), 6.10 (s, 1H, C1), 6.39, 6.40 (2s, 2H, C5-ArH, C8-ArH), 6.70 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H, C3'-ArH<sub>2</sub>), 7.02 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H, C2'-ArH<sub>2</sub>), 7.08 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H, C3''-ArH<sub>2</sub>), 7.54 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H, C2''-ArH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 21.4, 26.0, 38.4, 55.8, 56.0, 58.4, 110.7, 111.2, 115.1, 125.9, 127.0, 129.3, 130.2, 133.5, 137.9, 143.1, 147.4, 148.1, 155.4. IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3428, 1611, 1512, 1320, 1154, 1116. TOF-MS  $m/z$ : 440.1538 (Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}$ : 440.1532).

**1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-(4-methoxyphenyl)-isoquinoline (5i)**



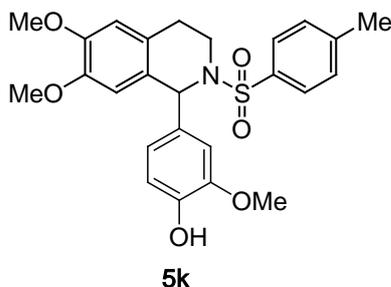
55% yield. mp: 119-120 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.40-2.65 (m, 2H, C4), 3.12-3.30, 3.70-3.90 (m, 2H, C3), 3.78, 3.80, 3.84 (3s, 9H,  $3\times\text{OCH}_3$ ), 6.16 (s, 1H, C1), 6.45 (s, H, C5-ArH, C8-ArH), 6.81 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H, C3''-ArH<sub>2</sub>), 7.13 (d,  $J=7.7$  Hz, 4H, C2'-ArH<sub>2</sub>, C3'-ArH<sub>2</sub>), 7.59 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H, C2''-ArH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 21.4, 26.1, 38.5, 55.3, 55.8, 55.9, 58.3, 110.7, 111.2, 113.5, 125.9, 127.0, 129.3, 130.0, 133.8, 138.0, 142.9, 147.5, 148.1, 159.1. IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1609, 1509, 1336, 1157, 1118. TOF-MS  $m/z$ : 454.1694 (Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}$ : 454.1683).

**1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-(2-hydroxyphenyl)isoquinoline (5j)**



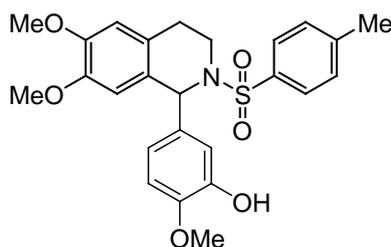
11% yield. mp: 96-97 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.30-2.60 (m, 2H, C4), 3.17-3.32, 3.77-3.92 (m, 2H, C3), 3.75, 3.85 (2s, 6H,  $2\times\text{OCH}_3$ ), 6.27 (s, 1H, C1), 6.32, 6.33 (s, 2H, C5-ArH, C8-ArH), 6.46 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H, C3'-ArH), 6.70 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H, C5'-ArH), 7.05 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H, C6'-ArH), 7.08 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H, C3''-ArH<sub>2</sub>), 7.20 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H, C4'-ArH), 7.61 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H, C2''-ArH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 21.5, 25.1, 38.4, 54.7, 55.8, 55.9, 110.3, 110.9, 117.9, 119.7, 124.2, 125.7, 126.4, 127.1, 129.5, 129.9, 130.0, 136.4, 143.9, 147.7, 148.3, 155.4. IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3405, 1611, 1517, 1322, 1151, 1119. TOF-MS  $m/z$ : 440.1531 (Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{S}$ : 440.1526).

***1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-isoquinoline (5k)***



62% yield. mp: 125-126 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.40-2.64 (m, 2H, C4), 3.15-3.30, 3.80-3.90 (m, 2H, C3), 3.78, 3.83, 3.84 (3s, 9H,  $3\times\text{OCH}_3$ ), 6.11 (s, 1H, C1), 6.42-6.48 (m, 3H, C5-ArH, C8-ArH, C6'-ArH), 6.76 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H, C5'-ArH), 6.92 (d,  $J=1.7$  Hz, 2H, C2'-ArH), 7.13 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H, C3''-ArH<sub>2</sub>), 7.59 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H, C2''-ArH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 21.4, 26.1, 38.5, 55.8, 55.9, 58.7, 110.7, 111.1, 111.5, 113.5, 121.8, 125.7, 126.0, 127.0, 129.3, 133.5, 138.1, 143.0, 145.2, 146.5, 147.4, 148.1. IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 1611, 1513, 1321, 1156. TOF-MS  $m/z$ : 470.1636 (Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{S}$ : 470.1632).

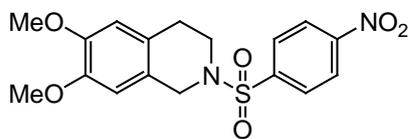
***1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-isoquinoline (5l)***



**5l**

67% yield. mp: 171-172 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.00-2.60 (m, 2H, C4), 3.12-3.30, 3.70-3.90 (m, 2H, C3), 3.73, 3.78, 3.83 (3s, 9H,  $3\times\text{OCH}_3$ ), 6.06 (s, 1H, C1), 6.39, 6.40 (2s, 2H, C5-ArH, C8-ArH), 6.63-6.76 (m, 3H, C2'-ArH, C5'-ArH, C6'-ArH), 7.07 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H, C3''-ArH<sub>2</sub>), 7.54 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H, C2''-ArH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 21.4, 26.1, 38.6, 55.8, 55.9, 56.0, 58.4, 110.2, 110.7, 111.2, 115.1, 120.8, 125.9, 127.0, 129.2, 134.9, 138.0, 142.9, 145.2, 146.0, 147.5, 148.1. IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 1596, 1509, 1318, 1157, 1113. TOF-MS  $m/z$ : 470.1629 (Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{S}$ : 470.1632).

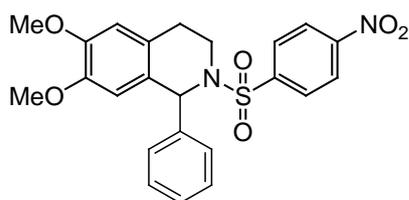
***1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]-isoquinoline (5p)***



**5p**

88 %yield. mp 141-142 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.84 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H, C4), 3.45 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H, C3), 3.83 (s, 6H,  $2\times\text{OCH}_3$ ), 4.28 (s, 2H, C-1), 6.52 (s, 1H, C5-ArH), 6.55 (s, 1H, C8-ArH), 8.02 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H, C2'-ArH<sub>2</sub>), 8.37 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H, C3'-ArH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 28.2, 43.8, 47.1, 55.9, 56.0, 108.8, 111.4, 122.6, 124.3, 124.7, 128.7, 143.1, 147.9, 148.1, 150.1. IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1610, 1518, 1347, 1164, 1117. TOF-MS  $m/z$ : 401.0776 (Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}$ : 401.0778).

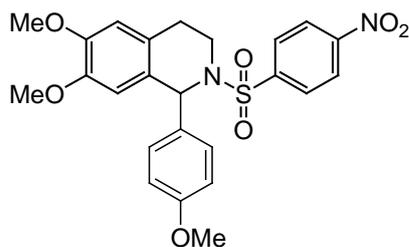
***1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]-1-phenylisoquinoline (5q)***



**5q**

68% yield; mp 128-129 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.50-2.60 (m, 2H, C4), 3.20-3.34, 3.72-3.90 (m, 2H, C3), 3.73, 3.79 (2s, 6H,  $2\times\text{OCH}_3$ ), 6.17 (s, 1H, C1), 6.40, 6.43 (2s, 2H, C5-ArH, C8-ArH), 7.12-7.28 (m, 5H, C2'-ArH<sub>2</sub>, C3'-ArH<sub>2</sub>, C4'-ArH), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 2H, C2''-ArH<sub>2</sub>), 8.12 (d, J=8.8 Hz, 2H, C3''-ArH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 26.5, 39.1, 55.9, 56.0, 59.3, 110.6, 111.1, 123.9, 125.1, 125.3, 128.1, 128.5, 128.8, 140.7, 146.8, 147.8, 148.5, 149.6. IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1609, 1529, 1348, 1162, 1117. TOF-MS  $m/z$ : 477.1091 (Calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}$ : 477.1091).

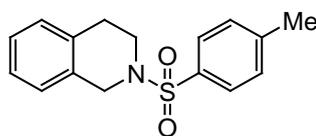
**1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-[(4-nitrophenyl)sulfonyl]-1-(4-methoxyphenyl)-isoquinoline (3r)**



**5r**

12% yield. mp: 279-281 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45-2.65 (m, 2H, C4), 3.20-3.35, 3.70-3.90 (m, 2H, C3), 3.73, 3.76, 3.79 (3s, 9H,  $3\times\text{OCH}_3$ ), 6.13 (s, 1H, C1), 6.39, 6.41 (2s, H, C5-ArH, C8-ArH), 6.76 (d, J=8.7 Hz, 2H, C3'-ArH<sub>2</sub>), 7.07 (d, J=8.7 Hz, 2H, C2'-ArH<sub>2</sub>), 7.79 (d, J=8.9 Hz, 2H, C2''-ArH<sub>2</sub>), 8.11 (d, J=8.9 Hz, 2H, C3''-ArH<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 26.5, 38.9, 55.3, 55.9, 56.0, 58.8, 110.6, 111.1, 113.7, 123.9, 125.2, 128.1, 130.0, 132.9, 147.0, 147.8, 148.5, 149.6, 159.4; IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1608, 1510, 1347, 1248, 1162. TOF-MS  $m/z$ : 485.1382 (Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ : 485.1377).

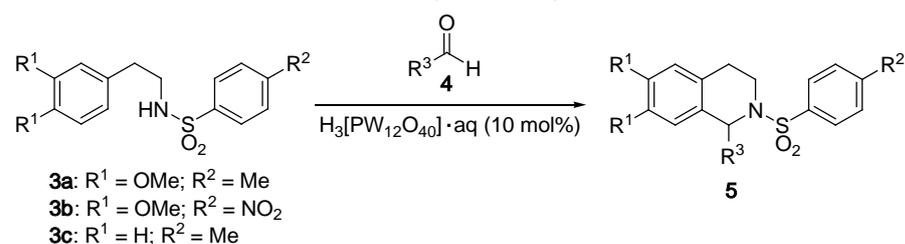
**1,2,3,4-tetrahydro-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-isoquinoline (3s)**



**5s**

81 %yield. mp 145-146 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2.44 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.95 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H, C4), 3.35 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H, C3), 4.27 (s, 2H, C-1), 6.66-7.15 (m, 4H, C5-ArH, C6-ArH, C7-ArH, C8-ArH), 7.30 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H, C3'-ArH<sub>2</sub>), 7.70 (d,  $J=8.2$  Hz, 2H, C2'-ArH<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 21.5, 28.9, 43.7, 47.5, 126.4, 126.7, 127.8, 128.8, 129.7, 131.7, 133.1, 143.7. IR (UATR)  $\text{cm}^{-1}$ : 1643, 1558, 1396, 1200, 1117. TOF-MS  $m/z$ : 288.1058 (Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{S}$ : 288.1053).

3. ตาราง 1 ปฏิกริยาระหว่าง *N*-sulfonylarylethylamines 3a-d กับ แอลดีไฮด์ ชนิดต่างๆ โดยมีกรด tungstophosphoric acid hydrate ( $\text{H}_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot \text{aq}$ ) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



entry	sulfonamide	aldehyde	isoquinoline	time (h)	yield (%)
1	<b>3a</b>	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$	<b>5a</b>	12	86
2	<b>3a</b>	$(\text{CH}_2\text{O})_n$	<b>5b</b>	0.5	95
3	<b>3a</b>	$\text{CH}_3\text{CHO}$	<b>5c</b>	1	90
4	<b>3a</b>	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$	<b>5d</b>	2	89
5	<b>3a</b>	cyclohexane carboxaldehyde	<b>5e</b>	2	68
6	<b>3a</b>	$4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CHO}$	<b>5f</b>	8	79
7	<b>3a</b>	$4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CHO}$	<b>5g</b>	8	80
8	<b>3a</b>	$4\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{CHO}$	<b>5h</b>	48	66
9	<b>3a</b>	$4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CHO}$	<b>5i</b>	48	55
10	<b>3a</b>	$2\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{CHO}$	<b>5j</b>	48	11
11	<b>3a</b>	$4\text{-HO}, 3\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3\text{CHO}$	<b>5k</b>	48	62
12	<b>3a</b>	$4\text{-CH}_3\text{O}, 3\text{-HOC}_6\text{H}_3\text{CHO}$	<b>5l</b>	48	67
13	<b>3a</b>	$3,4,5\text{-(CH}_3\text{O)}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CHO}$	<b>5m</b>	48	- <sup>b</sup>

14	<b>3a</b>	pyridine-3-carboxaldehyde	<b>5n</b>	48	- <sup>b</sup>
15	<b>3a</b>	indole-3-carboxaldehyde	<b>3o</b>	48	- <sup>b</sup>
16	<b>3b</b>	(CH <sub>2</sub> O) <sub>n</sub>	<b>5p</b>	0.5	88
17	<b>3b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	<b>5q</b>	48	68
18	<b>3b</b>	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	<b>5r</b>	48	12
19	<b>3c</b>	(CH <sub>2</sub> O) <sub>n</sub>	<b>5s</b>	3	81
20	<b>3c</b>	CH <sub>3</sub> CHO	<b>5t</b>	48	- <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Reaction of benzene sulfonamide **3** (0.5 mmol), aldehyde **4** (0.6 mmol), H<sub>3</sub>[PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>]·aq (0.05 mmol) in refluxing CH<sub>3</sub>CN (2 mL). <sup>b</sup> No reaction based on TLC analysis

## บทที่ 5

### สรุปอภิปราย และข้อเสนอแนะ

งานวิจัยนี้ได้ทำการหาสภาวะที่เหมาะสมในการเกิดปฏิกิริยา Pictet–Spengler โดยได้ศึกษาปฏิกิริยาระหว่าง 4-methyl-*N*-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-benzenesulfonamide **3a** กับ benzaldehyde พบว่าสภาวะที่เหมาะสมที่สุดในการเกิดปฏิกิริยาคือใช้ตัวเร่งปฏิกิริยา H<sub>3</sub>[PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>]·aq ในปริมาณ 10 mol% ในตัวทำละลาย acetonitrile โดยทำปฏิกิริยาภายใต้สภาวะ reflux ให้ผลิตภัณฑ์ 1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1-phenylisoquinoline **5a** ปริมาณ 86% ใช้เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 12 h (ตาราง 1; รายการที่ 1) พิสูจน์โครงสร้างของ isoquinoline (**5a**) โดยใช้เทคนิค <sup>1</sup>H NMR พบว่าโปรตอนของ NH หายไป และเกิดพีคใหม่ของ CH มีลักษณะเป็น singlet ที่ δ 6.19 ppm นอกจากนี้โครงสร้างของสาร **5a** ได้รับการยืนยันโดยใช้ข้อมูล <sup>13</sup>C NMR, 2D NMR, IR และ HRMS

เนื่องจากความสำเร็จในการสังเคราะห์สาร **5a** งานวิจัยนี้จึงได้ทำการศึกษาปฏิกิริยาดังกล่าว กับ aliphatic aldehyde และ aromatic aldehyde ชนิดอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 1 พบว่า aromatic aldehyde ที่มีหมู่ดึงอิเล็กตรอน (Br, NO<sub>2</sub>) ใช้เวลาในการเกิดปฏิกิริยาน้อยกว่า aromatic aldehyde ที่มีหมู่ให้อิเล็กตรอน (OH, OCH<sub>3</sub>) ส่วนการทำปฏิกิริยากับ salisaldehyde ซึ่งเป็น aldehyde ที่มีหมู่ hydroxyl (OH) แทนที่ในตำแหน่งออร์โธ (*ortho*) ใช้เวลาในการเกิดปฏิกิริยานาน และให้ผลิตภัณฑ์ปริมาณต่ำ (รายการที่ 10) เนื่องจากผลของ steric effect ปฏิกิริยานี้ไม่สามารถเกิดกับ aldehyde ที่มีความว่องไว น้อยเช่น 3,4,5-trimethoxy benzaldehyde (รายการที่ 13) และ heterocyclic aldehyde เช่น pyridine-3-carboxaldehyde และ indole-3-carboxaldehyde (รายการที่ 14-15) นอกจากนี้ปฏิกิริยานี้สามารถใช้

benzene sulfonamide (**3b** และ **3c**) เป็นสารตั้งต้นได้ โดยถ้าใช้สารตั้งต้น (**3c**) ที่มีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาน้อยเนื่องจากไม่มีหมู่ methoxy จะเกิดปฏิกิริยาเฉพาะกับ paraformaldehyde เท่านั้น (รายการที่ 19)

งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จในการประยุกต์ใช้กรด tungstophosphoric acid hydrate ( $H_3[PW_{12}O_{40}] \cdot aq$ ) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาสำหรับการสังเคราะห์สาร 2-benzenesulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline วิธีการนี้เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์อนุพันธ์ดังกล่าวเนื่องจากมีข้อดีหลายประการเช่นใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่หาซื้อได้ และไม่กัดกร่อน รวมถึงการใช้กระบวนการสังเคราะห์ที่ไม่ยุ่งยาก

### เอกสารอ้างอิง

1. Bentley, K. W., in: *The Isoquinoline Alkaloids*, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, (1998).
2. Cox, E. D., and Cook, J. M., The pictet-spengler condensation: a new direction for an old reaction. *Chem. Rev.* 1995, 95, 1797–1842.
3. Ueda, T., and Kotsuki, H., Heteropoly acids: green chemical catalysts in organic synthesis. *Heterocycles* 2008, 76, 73-97.
4. Lukanov, L. K., Venkov, A. P., Mollov, N. M. Application of the intramolecular  $\alpha$ -amidoalkylation reaction for the synthesis of 2-arylsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines. *Synthesis* 1987, 204-206.
5. Kohno, H., Yamada, K. A novel synthesis of isoquinolines containing an electron withdrawing substituent. *Heterocycles* 1999, 51, 103-117.
6. Silveira, C. C., Bernardi, C. R., Braga, A. L., Kaufman, T. S. Pictet-Spengler condensation of *N*-sulfonyl- $\beta$ -phenethylamines with  $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -phenylselenoesters. New synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxylates. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4969-4972.
7. Silveira, C. C., Bernardi, C. R., Braga, A. L., Kaufman, T. S. Elaboration of 1-benzoyltetrahydroisoquinoline derivatives employing a Pictet-Spengler cyclization with  $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -phenylthioketones. Synthesis of *O*-methylvelucryptine. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8947-8950.

8. Silveira, C. C., Vieira, A. S., Kaufman, T. S. Thiophenol-mediated improvement of the Pictet-Spengler cyclization of *N*-tosyl- $\beta$ -phenethylamines with aldehydes. *Tetrahedron Lett.* 2006, 40, 7545-7549.

9. Kang, I.-J., Wang, H.-M., Su, C.-H., Chen, L.-C. Synthesis of ethyl 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-1-carboxylates by Pictet—Spengler condensation using phenyliodine(III) bis(trifluoroacetate). *Heterocycles* 2002, 57, 1-4.

#### ภาคผนวก

##### หัวหน้าโครงการ

ผศ.ดร. รักษนก ปิ่นแก้ว

ภาควิชา เคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัย ศรีนครินทรวิโรฒ

โทรศัพท์ (02) 6495000 ต่อ 18253 e-mail ratchanok@swu.ac.th

##### ประวัติการศึกษา

วุฒิ	ปีที่สำเร็จ	สาขาวิชา	สถาบัน
วท.บ.	2541	เคมี	มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์
วท.ม.	2544	เคมีอินทรีย์	มหาวิทยาลัยมหิดล
ปร.ด.	2550	เคมีอินทรีย์	มหาวิทยาลัยมหิดล

สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ Organic Chemistry

##### ผู้ร่วมวิจัย

ศ.ดร. สุภาลักษณ์ ปรัชญาสิทธิกุล

ศูนย์วิจัยพัฒนานวัตกรรม และการถ่ายทอดเทคโนโลยี

คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล

##### ประวัติการศึกษา

วุฒิ	ปีที่สำเร็จ	สาขาวิชา	สถาบัน
------	-------------	----------	--------

วท.บ.	2518	เคมี	มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์
วท.ม.	2520	อินทรีย์เคมี	มหาวิทยาลัยมหิดล
Ph.D.	1985	Medicinal Chemistry	University of Illinois at Chicago (Health Science Center)

สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ Organic-Medicinal Chemistry