วิธีสังเคราะห์พันธะคาร์บอน-คาร์บอนและคาร์บอน-เฮเทอโรอะตอมโดยใช้ฟอสฟอรัสรีเอเจนต์

นายวันชัย ปลื้มภาณุภัทร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-14-1830-2

SYNTHETIC METHOD FOR CARBON-CARBON AND CARBON-HETEROATOM BONDS USING PHOSPHORUS REAGENTS

Mr. Wanchai Pluempanupat

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy Program in Chemistry
Department of Chemistry
Faculty of Science
Chulalongkorn University
Academic Year 2005

ISBN 974-14-1830-2

Thesis Title	Synthetic Method for Carbon-Carbon and Carbon-Heteroatom Bonds Using Phosphorus Reagents
By	Mr. Wanchai Pluempanupat
Field of Study	Chemistry
Thesis Advisor	Assistant Professor Warinthorn Chavasiri, Ph.D.

Accepted by the Faculty of Science, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Doctor's Degree

T. Vitidsant ..... Deputy Dean for Administrative Affairs,
.....Acting Dean, The Faculty of Science

(Associate Professor Tharapong Vitidsant, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman

(Professor Udom Kokpol, Ph.D.)

Warinthorn Chavasiri ..... Thesis Advisor

(Assistant Professor Warinthorn Chavasiri, Ph.D.)

..... Member

(Professor Padet Sidisunthorn, Ph.D.)

Nuanphun Chantarasiri ....Member

(Associate Professor Nuanphun Chantarasiri, Ph.D.)

Supanna Techasakul ..... Member

(Associate Professor Supanna Techasakul, Ph.D.)

..... Member

(Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.)

วันชัย ปลื้มภาณุภัทร: วิธีสังเคราะห์พันธะคาร์บอน-คาร์บอนและคาร์บอน-เฮเทอโรอะตอม โดยใช้ฟอสฟอรัสรีเอเจนต์ (SYNTHETIC METHOD FOR CARBON-CARBON AND CARBON-HETEROATOM BONDS USING PHOSPHORUS REAGENTS) อ. ที่ปรึกษา: ผศ. ดร. วรินทร ชวศิริ, 156 หน้า. ISBN 974-14-1830-2.

ได้ค้นพบวิธีการสังเคราะห์พันธะคาร์บอน-คาร์บอนและคาร์บอน-เฮเทอโรอะตอมโดยใช้ฟอสฟอรัสรีเอเจนต์ แบบใหม่และมีประสิทธิภาพ

1) ออกซิเดชัน-รีดักชัน คอนเดนเซชันระหว่าง 2-ซัลฟานิล-1,3-เบนโซไทเอซอล (HSBtz) และเทอร์เชียรีแอลคิลไดเฟนิลฟอสฟีไนด์ สามารถเกิดขึ้นได้อย่างมีประสิทธิภาพโดยมีแคมฟอร์ควิโนน ซึ่งเป็นสารออกซิแดนท์ชนิดใหม่อยู่ด้วย ได้ผลผลิตซัลไฟด์ในปริมาณสูง ผ่านการแทนที่แบบ S_N2 เมื่อกำจัดหมู่ Btz ของผลิตภัณฑ์ *เอส*-แอลคิลเลชันออกจะได้ไดแอลคิลซัลไฟด์

2) ได้ค้นพบรีเอเจนต์ผสมระหว่างแอลคิลไดเฟนิลฟอสฟีไนด์และ 2,6-ได-เทอร์เชียรีบิวทิล-1,4-เบนโซควิโนน (DBBQ) เพื่อใช้เป็นแนวทางการสังเคราะห์ใหม่สำหรับการสร้างพันธะคาร์บอน-คาร์บอน คอนเดนเซชันที่มี DBBQ เป็นตัวชักนำของไพรมารีและเซคันดารี แอลคิลไดเฟนิลฟอสฟีไนต์กับสารประกอบเมทิลีนที่มีความว่องไว เช่น (เฟนิลซัลโฟนิล)แอซีโทไนทริล, บิส(เฟนิลซัลโฟนิล)มีเทน และไดเบนซิลมาโลเนท ได้ผลิตภัณฑ์ ซี-แอลคิลเลเทต ในปริมาณปานกลางจนถึงสูงที่อุณหภูมิห้อง

3) คลอริเนชันของแอลกอฮอล์โดยใช้รีเอเจนต์ผสมใหม่ระหว่างไทรเฟนิลฟอสฟีน (PPh_3) และไทรคลอโรแอเซทามีด (Cl_3CCONH_2) ให้แอลคิลคลอไรด์ที่สอดคล้องกันในปริมาณสูง ภายใต้ภาวะที่ไม่รุนแรง ระยะเวลาสั้น พบว่าไพรมารีแอลกอฮอล์ว่องไวต่อ Cl_3CCONH_2/PPh_3 มากที่สุด และให้แอลคิลคลอไรด์ทั้งหมด เชื่อว่ากลไกการเกิดปฏิกิริยาเกิดผ่านการแทนที่แบบ S_N2 โดยมีหลักฐานสนับสนุนจากการได้ผลิตภัณฑ์แอลคิลคลอไรด์ที่มีคอนฟิกุเรชันแบบอินเวอร์ชัน

ภาควิชา.....เคมี..... ลายมือชื่อนิสิต.....วันชัย ปลื้มภาณุภัทร.....

สาขาวิชา.....เคมี..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....วรินทร ชวศิริ.....

ปีการศึกษา.....2548.....

4473834623: MAJOR CHEMISTRY
KEY WORD: OXIDATION-REDUCTION CONDENSATION/ HALOGENATED REAGENTS/ ALKYL DIPHENYLPHOSPHINITES

WANCHAI PLUEMPANUPAT: SYNTHETIC METHOD FOR CARBON-CARBON AND CARBON-HETEROATOM BONDS USING PHOSPHORUS REAGENTS. THESIS ADVISOR: ASST. PROF. WARINTHORN CHAVASIRI, Ph.D., 156 pp. ISBN 974-14-1830-2.

A novel and efficient synthetic method for carbon-sulfur, carbon-carbon and carbon-chlorine bonds using phosphorus reagents was disclosed.

1) Oxidation-reduction condensation between 2-sulfanyl-1,3-benzothiazole (HSBtz) and tertiary alkyl diphenylphosphinites could smoothly be proceeded in the presence of camphor quinone (CPQ) as a new oxidant to furnish the corresponding sulfide in good yields *via* S_N2 displacement. Subsequent removal of the Btz groups of *S*-alkylated products provided dialkyl sulfides.

2) The combination of alkyl diphenylphosphinites and 2,6-di-*tert*-butyl-1,4-benzoquinone (DBBQ) was disclosed as a new synthetic route for carbon-carbon bond formation. The DBBQ-induced condensation of primary and secondary alkyl diphenylphosphinites with active methylene compounds such as (phenylsulfonyl)acetonitrile, *bis*(phenylsulfonyl)methane and dibenzyl malonate proceeded smoothly at room temperature to form the *C*-alkylated products in moderate to high yields.

3) The chlorination of alcohols utilizing a new combination of triphenylphosphine (PPh_3) and trichloroacetamide (Cl_3CCONH_2) furnished the corresponding alkyl chlorides in high yield under mild conditions within short reaction time. Primary alcohols appear to be the most reactive substrate towards Cl_3CCONH_2/PPh_3 yielding exclusively the corresponding chlorides. The general mechanism was believed to occur *via* S_N2 supporting by the evidence of the inversion of configuration of the analogous alkyl chloride.

Department.....Chemistry..... Student's signature Wanchai Pluempanupat

Field of study.....Chemistry..... Advisor's signature Warinthorn Chavasiri

Academic year.....2005.....

ACKNOWLEDGEMENTS

The author would like to express his deep appreciation to his advisor, Assistant Professor Dr. Warinthorn Chavasiri for his very kind assistance, generous guidance, and encouragement throughout the course of this research. Sincere thanks are extended to Natural Products Research Unit, Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University for the support of chemicals and laboratory facilities and Chulalongkorn University for the HM. King Rama IX 72th Anniversary scholarship. In addition, the author also wishes to express gratitude to Professor Dr. Udom Kokpol, Professor Dr. Padet Sidisunthorn, Associate Professor Dr. Nuanphun Chantarasiri, Associate Professor Dr. Supanna Techasakul and Assistant Professor Dr. Chamnan Patarapanich serving as the chairman and members of this thesis committee, respectively, for their valuable discussion and suggestion.

The author also acknowledged Professor Dr. Teruaki Mukaiyama and Kazuhiro Ikegai, Center for basic research, the Kitasato institute, Toshima, Kita-ku, Tokyo, Japan, for providing the knowledge and practical skill on a new methodology study for the preparation of carbon-sulfur and carbon-carbon bond formations by oxidation-reduction condensation.

The author would also like to express his special thanks to gratitude to his parents, family members and Miss Sujittra Deesamer for their inspiration, understanding, great support and encouragement throughout the entire course of study. Finally his great thanks are expanded to all of his friends and member in Natural Products Research Unit for their friendship, helps and limitless effort during his graduate studies. Without them, the author would never have been able to achieve this goal.

CONTENTS

Pages

Pages

Pages

LIST OF FIGURES

LIST OF FIGURES (continued)

LIST OF TABLES

Tables **Pages**

LIST SCHEMES

LIST OF ABBREVIATIONS

%	percent
°C	degree of Celsius
A	angstrom
Σ	mass balance
anh	anhydrous
β	beta
BQ	1,4-benzoquinone
Bz	benzoyl
Bn	benzyl
$CDCl_3$	deuterate chloroform
CH_2Cl_2	dichloromethane
$CHCl_3$	chloroform
cm	centimeter
cm^{-1}	unit of wavelength
CPQ	camphor quinone
d	doublet (NMR)
DBBQ	2,6-di-*tert*-butyl-1,4-benzoquinone
dd	doublet of doublet (NMR)
DEAD	diethyl azo dicarboxylate
DMBQ	2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone
DMSO	dimethylsulfoxide
eq	equivalent
Et_2O	diethyl ether
EtOAc	ethyl acetate
Fig	figure
FT	fourier transform
γ	gamma
g	gram (s)
h	hour (s)
HME	hydroquinone monobenzyl ether

HSBtz	2-sulfanyl-1,3-benzothiazole
Hz	hertz
IR	infrared
J	coupling constant
M	molar
m	multiplet (NMR)
m.p.	melting point
mg	milligram (s)
min	minute (s)
mL	milliliter
mm	millimeter
mmol	millimole
MS	molecular sieve
MW	molecular weight
nm	nanometer
NMR	nuclear magnetic resonance
ppm	part per million
PTLC	preparative thin layer chromatography
q	quatet (NMR)
quant	quantitative
quin	quintet (NMR)
RT	room temperature
s	singlet (NMR)
sex	sextet (NMR)
t	triplet (NMR)
TfOH	trifluoromethane sulfonic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
UV	ultra violet
vol	volume
wt	weight
α	alpha
δ	chemical shift

λ	wavelength
μg	microgram (s)
μM	micromolar