

ปฏิกิริยาไมเคิลแบบอสมมาตร

เร่งปฏิกิริยาโดยสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะกับไคร์ลอะมีโนแอลกอฮอล์



นางสาว แพทอง ศรีแก่นจันทร์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของวิชาการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN:974-53-1969-4

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ASYMMETRIC MICHAEL REACTION
CATALYZED BY METAL-CHIRAL AMINO ALCOHOL COMPLEXES



Miss Paethong Srikaenjan

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Chemistry

Department of Chemistry
Chulalongkorn University

Academic Year 2004

ISBN: 974-53-1969-4

THESIS TITLE ASYMMETRIC MICHAEL REACTION CATALYZED BY
METAL-CHIRAL AMINO ALCOHOL COMPLEXES
By Miss Paethong Srikaenjan
Field of Study Chemistry
Thesis Advisor Associate Professor Tirayut Vilaivan, D.Phil.
Thesis Co-Advisor Assistant Professor Worawan Bhanthumnavin, Ph.D.

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


.....Dean of the Faculty of Science
(Professor Piamsak Menasveta, Ph.D.)

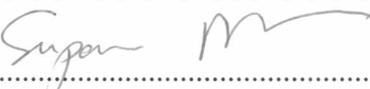
Thesis committee


.....Chairman
(Professor Sophon Roengsumran, Ph.D.)


.....Thesis Advisor
(Associate Professor Tirayut Vilaivan, D.Phil.)


..... Thesis Co-Advisor
(Assistant Professor Worawan Bhanthumnavin, Ph.D.)


.....Member
(Assistant Professor Aroonsiri Shitangkoon, Ph.D.)


.....Member
(Associate Professor Supasorn Wanichwecharungruang, Ph.D.)

แพททอง ศรีแก่นจันทร์ : ปฏิกริยาไมเคิลแบบอสมมาตรเร่งปฏิกริยาโดยสารประกอบเชิงซ้อน
ของโลหะกับไครัลอะมิโนแอลกอฮอล์ (ASYMMETRIC MICHAEL REACTION
CATALYZED BY METAL-CHIRAL AMINO ALCOHOL COMPLEXES)
อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร. ธีรยุทธ วิไลวัลย์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. ดร. วรพรรณ พันธุมนาวิน
105 หน้า, ISBN: 974-53-1969-4

ในงานวิจัยนี้ได้สังเคราะห์ไครัล เอ็น-ซาลิซิล-บีต้า-อะมิโนแอลกอฮอล์ และศึกษาความ
สามารถในการเป็นลิแกนด์สำหรับปฏิกริยาไมเคิลแอดดิชันแบบอสมมาตรระหว่างไดแอลคิลมาโลเนต
และไซโคลเฮกซ-2-อีโนนที่ถูกเร่งโดยคะตะลิสต์ ได้ศึกษาตัวแปรของปฏิกริยาได้แก่ตัวทำละลาย
อุณหภูมิ โครงสร้างของลิแกนด์ ชนิดของโลหะที่เป็นคะตะลิสต์ร่วม และอัตราส่วนระหว่างโลหะต่อลิ
แกนด์ จากการทดลองพบว่าปฏิกริยาที่เร่งโดยคะตะลิสต์ที่เตรียมจากลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์และลิ
แกนด์ที่ 10 โมลเปอร์เซ็นต์ ให้ผลิตภัณฑ์จากปฏิกริยาไมเคิลแอดดิชัน อย่างอีนานซีโอซีเล็กทีฟ โดยมี
ปริมาณผลผลิตที่สูงและมีอีนานซีโอเมอริก เอ็กเซส (*ee*) สูงถึง 88 เปอร์เซ็นต์ นอกจากนี้ยังพบว่าความ
เกะกะของหมู่แอลคิลบนโซ่ยาวของไครัล เอ็น-ซาลิซิล-เบต้า-อะมิโนแอลกอฮอล์ มีผลต่อเปอร์เซ็นต์
อีนานซีโอซีเอมอริกเอ็กเซสของผลิตภัณฑ์ หมู่แทนที่เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนอยู่บนส่วนซาลิซิลไม่มีผลต่อ
การมีอีนานซีโอเมอริกเอ็กเซสของผลิตภัณฑ์อย่างเห็นได้ชัด แต่หมู่แทนที่เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนที่อยู่
บนส่วนซาลิซิลจะทำให้อีนานซีโอเมอริกเอ็กเซสของผลิตภัณฑ์ลดลง นอกจากนี้หมู่เกะกะขนาดใหญ่ที่
อยู่บนส่วนซาลิซิลจะส่งผลให้ผลิตภัณฑ์เป็นราซีมิก ตัวเร่งปฏิกริยาชนิดนี้ก็ยังมีข้อจำกัดกับสารตั้งต้น
ประเภทอื่นเช่น อะไซคลิกอีโนน และนิวคลีโอไฟล์อื่นๆ

ศูนย์วิทยทรัพยากร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชาเคมี.....เคมี.....ลายมือชื่อนิสิต.....แพททอง ศรีแก่นจันทร์
สาขาวิชา.....เคมี.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....Tirayut Vilain
ปีการศึกษา.....2547.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....W. K. K.

472427823 : MAJOR CHEMISTRY

KEY WORD : ASYMMETRIC MICHAEL REACTION

PAETHONG SRIKAENJUN : ASYMMETRIC MICHAEL REACTION CATALYZED BY METAL-CHIRAL AMINO ALCOHOL COMPLEXES THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. TIRAYUT VILAIVAN, D.Phil, THESIS CO-ADVISOR : ASST. PROF. WORAWAN BHANTHUMNAVIN, Ph.D, 105 pp. ISBN: 974-53-1969-4

A series of chiral *N*-salicyl- β -amino alcohol was synthesized and evaluated as potential ligand for catalytic asymmetric Michael addition between dialkyl malonates and cyclohex-2-enone. Several reaction parameters have been optimized including solvent, temperature, ligand structure, type of metal co-catalyst, and metal-ligand ratio. The reaction in the presence of 10 % mol catalyst prepared from LiAlH_4 proceeded enantioselectively giving the Michael adduct in good yield and up to 88 % *ee*. Furthermore, it was revealed that steric effect of the alkyl substituent on the side chain of the *N*-salicyl- β -amino alcohol have a dramatic effect on the *ee* of the products. Electron donating substituents on the salicyl part of the ligand had no effect on the *ee* while electron withdrawing substituents decreased the *ee*. Bulky substituents on the salicyl group provide racemic product. The limitations of catalyst system depended on nucleophile and structure of substrate. No enantioselectivity was observed with acyclic enones and with other nucleophiles.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Department.....Chemistry.....Student's signature.....*Paethong Srikaenjan*
Field of Study.....Chemistry.....Advisor's signature.....*Tirayut Vilaivan*
Academic year.....2547.....Co-advisor's signature.....*W. Phantumnavin*

ACKNOWLEDGEMENT

The author wishes to thank her advisor, Associate Professor Tirayut Vilaivan, and Assistant Professor Worawan Bhanthumnawin, for their advice, help, patience, and suggestions.

Her appreciation is also extended to Professor Sophon Roengsumran as chairman, and to Assistant Professor Aroonsiri Shitangkoon and Associate Professor Supasorn Wanichwecharungruang, the thesis examiners, for valuable constructive comments and suggestions.

The author would like to thank Assistant Professor Aroonsiri Shitangkoon and Miss Jirawit Yanchinda for determination of enantiomeric excess by chiral GC.

The author gratefully thanks the Development and Promotion of Science and Technology Talents Project (DPST) for granting her a financial support to study and to this research. Research financial supports from the Ministry of University Affairs are greatly appreciated.

Special thanks are also given to Mr. Vorawit Banphavichit and Miss Woraluk Mansawat for providing some ligands and valuable suggestions for writing this thesis. Moreover, special thanks are extended to Miss Rojarek Kanjanawarut for supplying non-salicyl amino alcohol ligands.

Finally, the author would like to thank her parents, her friends, WB, and TV group members for strong moral support.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	page
Abstract in Thai.....	iv
Abstract in English.....	v
Acknowledgement.....	vi
Contents.....	vii
List of Figures.....	ix
List of Table.....	xii
List of Abbreviations.....	xiii
CHAPTER I INTRODUCTION.....	1
1.1 What causes chirality?	1
1.2 The biological significance of chirality.....	1
1.3 Methods of asymmetric synthesis.....	2
1.4 Mechanistic considerations.....	6
1.5 Asymmetric Michael reaction.....	7
1.5.1 Asymmetric Michael addition reactions catalyzed by monometallic catalysts.....	7
1.5.2 Asymmetric Michael addition catalyzed by organocatalysts.....	16
1.5.3 Asymmetric Michael addition catalyzed by heterobimetallic complex..	17
1.5.4 Application of asymmetric Michael addition reaction.....	26
1.6 Objectives of this research.....	28
CHAPTER II EXPERIMENTAL.....	29
2.1 General and materials.....	29
2.2 General procedure for the synthesis of ligands 87	30
2.3 General procedure for Michael addition reaction of dialkyl malonate to cyclic enones.....	36
2.4 Determination of the enantiomeric excess.....	41
CHAPTER III RESULTS AND DISCUSSION.....	43
3.1 Synthesis of racemic Michael adducts.....	43
3.2 Determination of enantiomeric excess.....	44
3.2.1 NMR spectroscopy.....	44

	Page
3.2.2 High Performance Liquid Chromatography (HPLC).....	46
3.2.3 Gas chromatographic methods.....	47
3.3 Synthesis of ligands.....	48
3.3.1 Structure of ligands for asymmetric Michael reaction.....	48
3.3.2 Synthesis of <i>N</i> -salicyl- β -amino alcohol ligands by NaBH ₄ reduction and hydrogenation.....	50
3.3.3 Synthesis of other ligands.....	51
3.4 Asymmetric Michael reaction catalyzed by metal-chiral amino alcohol ligands complexes.....	52
3.4.1 Optimization of the reaction conditions.....	52
3.4.2 The screening of ligands.....	53
3.4.3 Effect of substrate structure.....	54
3.4.4 Effect of ligand structure.....	55
3.4.4.1 Side chain.....	55
3.4.4.2 Electronic effect on the salicyl moiety of the ligands.....	57
3.4.4.3 The effect of bulky group on salicyl moiety.....	58
3.4.4.4 Comparison between salicyl and non salicyl ligand.....	59
1) Bidentate and tridentate salicyl ligands.....	59
3) Non salicyl ligands.....	59
3.4.5 Effect of metals.....	61
3.5 Application of the catalyst to other Michael-type additions.....	62
3.6 Absolute configuration and Mechanistic study.....	63
CHAPTER IV CONCLUSION.....	66
REFERENCES.....	67
APPENDIX.....	72
VITA.....	91

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	The amino acid alanine in two enantiomeric forms (1) and (2).....	1
2	The drug thalidomide (3) and DOPA (4).....	2
3	Asymmetric Michael addition of ester enolate ions to butenoid sulfoxide (S)-(+)-5.....	3
4	Michael additions of camTHP*-desymmetrized glycinamide 7 to reactive nitroolefin.....	4
5	The conjugate addition of the copper azaenolate to an equimolar amount of cyclohex-2-enone and cyclopent-2-enone.....	5
6	The conjugate addition of isopropyl 2-cyanopropionate to ethyl vinyl ketone.....	6
7	The asymmetric Michael addition of diethylzinc to enone.....	8
8	The enantioselective 1,4-additions of arylboronic acids to enone.....	9
9	The asymmetric conjugate addition of potassium organotrifluoroborates to various enones.....	9
10	Conjugate addition of Et ₂ Zn to enones using spiro phosphoramidite ligand.....	10
11	Asymmetric conjugate addition of diethylzinc to nitroalkenes.....	10
12	The asymmetric conjugate addition of arylboronic acids 31 to nitroalkenes 30.....	11
13	A highly enantioselective 1,4-addition of organosiloxanes to α,β - unsaturated carbonyl compounds.....	11
14	Conjugate addition reactions of diethylzinc to Michael accepters catalyzed by well-defined (chiral) copper(I)aminoarenethiolates.....	12
15	Asymmetric Michael reaction of phenylacetate esters and methyl acrylate	12
16	Asymmetric Michael reaction of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds and enamines.....	13
17	Asymmetric conjugate addition of carbamates to α -hydroxy enones....	13
18	Asymmetric Michael reaction of enone and dialkyl malonate using chiral diamine ruthenium complexes 41.....	14

Figure		Page
19	The Michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds to nitro alkenes.....	14
20	The Friedel-craft reaction of indole to α,β -unsaturated ketone.....	14
21	Asymmetric Michael addition reactions of dimethyl malonate to enones and enals.....	15
22	Asymmetric 1,4-addition of organometallic reagents to enones.....	15
23	L-Proline rubidium salt (46) catalyzed the asymmetric Michael addition of malonate anions to prochiral enones and enals.....	16
24	Thiourea 47 catalyzed Michael addition of diethyl malonate to various nitroolefins.....	16
25	Michael addition of aldehyde to vinyl ketone using chiral amine 49 as the catalyst leading to optically active substituted 5-ketoaldehyde.....	17
26	Structure of heterobimetallic complex.....	17
27	(<i>R</i>)-LPB 50 catalyzed asymmetric Michael reaction.....	18
28	Asymmetric Michael reaction of dialkyl malonate to enone and tandem Michael-aldol reaction of cyclopentenone, dialkyl malonate and benzaldehyde.....	19
29	Ga-Na-BINOL(GaSB) 55 as catalyst for asymmetric Michael reaction	19
30	The multifunctional catalyst (<i>R</i>)-LPB (56).....	20
31	La-linked-BINOL complex 57 catalyze the asymmetric Michael reaction.....	20
32	Asymmetric Michael reaction of cyclic enone with Horner-Wadsworth Emmons reagents.....	21
33	Asymmetric Michael addition of dibenzyl malonate to enone catalyzed by polymer Al-Li-bis(binaphthoxide) catalysts 58	21
34	(<i>R</i>)-Al-Li-BINOL complex (51)-catalyzed asymmetric Michael reaction of diethyl malonate and enones in large scale.....	22
35	Asymmetric Michael reaction of acyclic β -keto esters to cyclic enones	22
36	Aluminium-sodium heterobimetallic complexes derived form chiral salen ligand.....	23
37	Asymmetric Michael addition of alkyl malonate to several cyclic and acyclic enones catalyzed by Al-Li-amino alcohol complex 63	23

Figure		Page
38	Michael addition of malonic ester and thiophenols to a variety of α,β -unsaturated compounds like aldehydes, cyano and nitro compounds catalyzed by complex 63	24
39	Michael addition of malonic ester to enone catalyzed by complexes 64	24
40	Michael addition of malonic ester to enone catalyzed by complexes 64	25
41	Asymmetric total synthesis of (+)-coronafacic acid and (+)-coronatine.....	26
42	Asymmetric total synthesis of 11-deoxy-PGF _{1α}	26
43	Asymmetric total synthesis of tubifolidine and tubifoline.....	27
44	Asymmetric total synthesis of (-)-strychnine.....	27
45	Chromatogram of Michael adduct (a) 70 (87 % <i>ee</i>) and (b) 69 (79 % <i>ee</i>).....	42
46	Structure of racemic Michael adducts.....	43
47	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-butanediol (76) and (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-diphenyl-ethane-1,2-diamine (77).....	45
48	Several structures of Michael adducts.....	46
49	Representative chiral GC chromatograms of (a) a racemic mixture of Michael adduct 67 . and (b) an enantiomerically enriched Michael adduct 67 (60 % <i>ee</i>).....	47
50	The synthesis of ligand 87v	51
51	Several structures of Michael adduct.....	62
52	Decarboxylation and esterification with diazomethane of the Michael adduct 70	63
53	Proposed mechanistic pathway of Michael addition.....	64
54	The proposed transition state model of asymmetric Michael addition...	65

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Synthesis of racemic Michael adducts.....	44
2	Comparison of <i>N</i> -salicyl- β -amino alcohol ligands by using NaBH ₄ and hydrogenation.....	50
3	Asymmetric Michael reaction of diethyl malonate to cyclohex-2-enone catalyzed by 10 % mol of LiAlH ₄ : 87 complexes.....	52
4	Asymmetric Michael reactions of diethyl malonate and cyclohex-2-enone catalyzed by several LiAlH ₄ : 87 complexes.....	54
5	Asymmetric Michael reactions of diethyl malonate and cyclohex-2-enone catalyzed by LiAlH ₄ : 87e complex.....	55
6	Asymmetric Michael reaction of di- <i>tert</i> -butyl malonate to cyclohex-2-enone catalyzed by 10 % mol of LiAlH ₄ : 87 complexes.....	56
7	The effect of electronic on salicyl group was investigated asymmetric Michael reaction of dialkyl malonate to cyclohex-2-enone.....	57
8	The effect of bulky group on salicyl moiety was explored by using 10 mol % of LiAlH ₄ :ligand 87 catalyzed Asymmetric Michael addition.....	58
9	The effect of number of chelating group was tested by 10 mol% of LiAlH ₄ :chiral amino alcohol (87) catalyzed asymmetric Michael reaction.....	59
10	Asymmetric Michael reaction of di- <i>tert</i> -butyl malonate to cyclohex-2-enone was catalyzed by using 10 % mol of heterobimetallic complexes of metal and chiral non-salicyl amino alcohol (88a-g).....	60
11	Asymmetric Michael reaction of di- <i>tert</i> -butyl malonate to cyclohex-2-enone was catalyzed by 10 mol % of metal: 87e (1:1) complexes.....	61
12	Asymmetric Michael reaction of several nucleophiles such as di- <i>tert</i> -butyl malonate, nitroalkane, and carbonyl derivatives to cyclic and acyclic enone was catalyzed by 10 mol % of LiAlH ₄ : 87e (1:1) complexes.....	63

LIST OF ABBREVIATIONS

Ar	aromatic	m	multiplet
bs	broad singlet	MHz	megaHertz
Bu	butyl	mg	milligram(s)
Bn	benzyl	mL	milliliter(s)
°C	degree Celsius	mmol	millimole
CDA	chiral derivatizing agent	m.p.	melting point
CDCl ₃	deuterated chloroform	NMR	nuclear magnetic resonance
CLSR	chiral lanthanide shift reagent	Ph	phenyl
CSA	chiral solvating agent	ppm	part per million
d	doublet (NMR)	q	quartet
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene	rt	room temperature
DCM	dichloromethane	s	singlet
dd	doublet of doublet (NMR)	t	triplet
dr	diastereomeric ratio	THF	tetrahydrofuran
de	diastereomeric excess	TLC	thin layer chromatography
ds	diastereoselectivity	TMS	tetramethylsilane
ee	enantiomeric excess	μL	microliter
equiv	equivalent	δ	chemical shift
Et	ethyl		
g	gram		
GC	gas chromatography		
h	hour(s)		
HPLC	high performance liquid chromatography		
Hz	hertz		
ⁱ Pr	isopropyl		
<i>J</i>	coupling constant		
K	Kelvin		
k	rate constant		
Lit.	literature		
LiAlH ₄	lithium aluminium hydride		
LiBH ₄	lithium borohydride		