แรดิคัลโอเลฟีเนชันเพื่อสังเคราะห์สารประกอบที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพ

นางสาววนิดา มั่นบรรจง

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-14-3325-5

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I22467312

RADICAL OLEFINATION FOR THE SYNTHESIS OF BIOACTIVE COMPOUNDS

Miss Wanida Munbunjong

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 974-14-3325-5

481733

Thesis Title	Radical Olefination for the Synthesis of Bioactive Compounds
By	Miss Wanida Munbunjong
Field of Study	Chemistry
Thesis Advisor	Professor Udom Kokpol, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Assistant Professor Warinthorn Chavasiri, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Professor Doo Ok Jang, 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 Sophon Roengsumran, Ph.D.)

Udom Kokpol ..... Thesis Advisor
(Professor Udom Kokpol, Ph.D.)

Warinthorn Chavasiri ..... Thesis Co-advisor
(Assistant Professor Warinthorn Chavasiri, Ph.D.)

Doo Ok Jang ..... Thesis Co-advisor
(Professor Doo Ok Jang, Ph.D.)

Padet S. ..... Member
(Professor Padet Sidisunthorn, Ph.D.)

Preecha Lertpratchya ..... Member
(Assistant Professor Preecha Lertpratchya, Ph.D.)

P. Tuntiwachwuttikul ..... Member
(Professor Pittaya Tuntiwachwuttikul, Ph.D.)

วนิดา มั่นบรรจง : แรดิคัลโอเลฟิเนชันเพื่อสังเคราะห์สารประกอบที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (RADICAL OLEFINATION FOR THE SYNTHESIS OF BIOACTIVE COMPOUNDS) อ. ที่ปรึกษา: ศ. ดร. อุดม ก๊กผล, อ. ที่ปรึกษาร่วม: ผศ. ดร. วรินทร ชวศิริ และ Prof. Doo Ok Jang, Ph.D., 160 หน้า. ISBN 974-14-3325-5.

โอเลฟินมีความสำคัญทั้งในแง่เป็นสารขั้นกลางในเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ ในการเปลี่ยนรูปเป็นหมู่ฟังก์ชันอื่นที่หลากหลายและเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ จึงมีงานวิจัยจำนวนมากพยายามพัฒนาวิธีการที่หลากหลายเพื่อสังเคราะห์สารในกลุ่มนี้ หนึ่งในวิธีการเหล่านั้นคือ การสังเคราะห์จากวิธีการขั้นตอนเดียวของปฏิกิริยา Horner-Witting ซึ่งเป็นวิธีการที่รวมปฏิกิริยา Horner-Witting และตามด้วยปฏิกิริยาแรดิคัลที่เป็นกลางเข้าด้วยกัน ที่ได้ทำการศึกษาในการเตรียมแอลคีนที่มีความจำเพาะเจาะจงทางสเทอริโอเคมี โดยปราศจากขั้นตอนการแยกของผสมของไดแอสเทอริโอเมอร์ที่เป็นอีรีโทรและทรีโอออกจากกัน จากการศึกษาโดยทั่วถึงภายใต้ภาวะการกำจัดออกโดยใช้ Ph_2SiH_2 หนึ่งส่วน ในขณะที่มีตัวเริ่มต้นที่เป็นแรดิคัลทำปฏิกิริยากับเอสเมทิลไดไทโอคาร์บอเนตหรือแซนเทรตของเบต้าไฮดรอกซีฟอสฟีนออกไซด์นั้น พบว่าไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการเปลี่ยนรูปเป็นโอเลฟิน เนื่องจากความแข็งแรงของพันธะคาร์บอน-ฟอสฟอรัส อย่างไรก็ตามแซนเทรตเหล่านี้ที่มีฟอสฟอรัสเป็นองค์ประกอบนั้น สามารถใช้เป็นสารขั้นกลางในงานวิจัยต่อไปในอนาคตทั้งในแง่ของปฏิกิริยาดีออกซิจิเนชันและงานวิจัยในด้านอื่นๆ

อีกแนวทางหนึ่งคือ การสังเคราะห์จากปฏิกิริยาการกำจัดออกด้านเดียวของซีลีนอกไซด์ผ่านไดออร์แกนนิลซีลีไนด์ที่ไม่สมมาตร วิธีการใหม่ที่ได้พัฒนาขึ้นนั้นเป็นปฏิกิริยาขั้นตอนเดียวที่ไม่รุนแรง และทำได้ในทางปฏิบัติในการสังเคราะห์ไดออร์แกนนิลซีลีไนด์จากสารตั้งต้นสองชนิดที่เป็นออร์แกนนิลเฮไลด์และแอลคิลไดฟีนิลฟอสฟีไนท์ ภายใต้ภาวะที่เหมาะสมสารตั้งต้นเหล่านี้ทำปฏิกิริยากับ PhSeSePh ที่มีอินเดียมในตัวทำละลาย CH_2Cl_2 ที่อุณหภูมิรีฟลักซ์เกิดเป็นไดออร์แกนนิลซีลีไนด์ที่ไม่สมมาตรเพียงอย่างเดียว ไพรมารี เซกันดารีและเทอร์เชียรีแอลคิลและเอซิลฟีนิลซีลีไนด์สามารถเตรียมได้สำเร็จในปริมาณปานกลางถึงสูงมาก ไดออร์แกนนิลซีลีไนด์ที่ไม่สมมาตรสามารถเตรียมโอเลฟินได้ โดยใช้ H_2O_2 ภายใต้ภาวะที่ไม่รุนแรงและเป็นกลาง ซึ่งสามารถประยุกต์ในการสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติบางชนิดที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพได้

ภาควิชา.....เคมี..... ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา.....เคมี..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา.....2548..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4473832323: MAJOR CHEMISTRY
KEY WORDS: OLEFINATION/ OLEFIN/ XANTHATE DERIVATIVES/ INDIUM/ HORNOR-WITTIG REACTION/ SELENIDE

WANIDA MUNBUNJONG: RADICAL OLEFINATION FOR THE SYNTHESIS OF BIOACTIVE COMPOUNDS. THESIS ADVISOR: PROF. UDOM KOKPOL, Ph.D. THESIS COADVISOR: ASST. PROF. WARINTHORN CHAVASIRI, Ph.D. AND PROF. DOO OK JANG, Ph.D., 160 pp. ISBN 974-14-3325-5.

Olefins are of important as both intermediates in organic synthesis for transformation into various functional groups and biologically active compounds. There have been an enormous number of research efforts for the development of many methodologies to synthesize compounds in these classes. One of them was synthesized from one-pot Horner-Wittig procedure, combined methodology of the Horner-Wittig reaction and then using neutral radical reaction for the preparation of stereospecific alkene was investigated without purification step in the mixture of *erythro* and *threo* diastereomers. After thorough investigations, under the elimination condition using an equivalent of Ph_2SiH_2 in the presence of radical initiators reacted with *S*-methyl dithiocarbonate or xanthate of the *β*-hydroxy-phosphine oxide could not be efficiently used for the transformation to olefin due to the strength of C-P bond. However, these xanthates used as intermediates that embodied phosphorus reagents should offer a fertile area for future research both of deoxygenation and other related fields.

Another approach was synthesized from *syn*-elimination of selenoxides *via* unsymmetrical diorganyl selenides. The novel, one-pot, mild and practical approaches for the synthesis of unsymmetrical diorganyl selenides were developed from two kinds of starting materials, organyl halides and alkyl diphenylphosphinites. Under the optimal condition, these starting materials reacted with PhSeSePh in the presence of In in CH_2Cl_2 at reflux brought about successfully to exclusive unsymmetrical diorganyl selenides. Primary, secondary and tertiary alkyl and acyl phenyl selenides could be attained in moderate to excellent yields. Unsymmetrical diorganyl selenides led to the formation of olefin which could be applied to synthesize some biologically active natural products using H_2O_2 under mild and neutral conditions.

Department.....Chemistry..... Student's signature.....W. Munbunjong.....
Field of study.....Chemistry..... Advisor's signature.....U. Kokpol.....
Academic year.....2005..... Co-advisor's signature.....W. Chavasiri.....
Co-advisor's signature.....Doo Ok Jang.....

ACKNOWLEDGEMENTS

The author would like to express her deep gratitude to her advisors, Professor Udom Kokpol, Professor Doo Ok Jang and Assistant Professor Warinthorn Chavasiri for their very kind assistance, generous guidance and encouragement throughout the course of this research. She is grateful to Professor Sophon Roengsumran, Professor Padet Sidisunthorn, Professor Pittaya Tuntiwachwuttikul and Assistant Professor Preecha Lertpratchya, serving as the chairman and members of her thesis committee, respectively, for their valuable comments and suggestions.

Appreciation is also expressed to the Thailand Research Fund for the 2004 Royal Golden Jubilee Ph.D. program for financial support; the Faculty of Science, Chulalongkorn University for granting a teaching assistant fellowship during 2001-2003, and the Graduate School for financial support as a part of this research work. Special thanks are acknowledged to Organic Synthesis Laboratory, Department of Chemistry, Yonsei University (Wonju campus), and Natural Products Research Laboratory for permision to use some equipments and instruments.

The author would also like to thank to her experience in other laboratory: Professor Doo Ok Jang (Organic Synthesis Laboratory, Department of chemistry, Yonsei University, Wonju campus, South Korea) for providing a financial support and giving an advice in her research, especially concerning radical chemistry.

Finally, the author would like to express her deep gratitude to her parents, family members and her best friends including laboratory members in Natural Products Research Laboratory and Organic Synthesis Laboratory, for their love, understanding, encouragement and social support throughout her entire education. Without them, the author would have never been able to achieve this goal.

CONTENTS

	Pages
Abstract in Thai	iv
Abstract in English	v
Acknowledgements	vi
Contents	vii
List of Tables	x
List of Schemes	xii
List of Figures	xiii
Abbreviations	xiv
CHAPTER I: INTRODUCTION	1
1.1 Olefins and the advantage of their bioactive compounds	1
1.2 Olefinations	4
1.3 The objectives of this research	16
CHAPTER II: OLEFINATION *via* β-HYDROXYDIPHENYL-PHOSPHINEOXIDES APPROACH	17
2.1 Introduction and literature reviews	17
2.2 Results and discussion	30
2.2.1 Synthesis of alkyl diphenylphosphine oxides	31
2.2.2 Synthesis of β-hydroxydiphenylphosphine oxides	33
2.2.3 Synthesis of xanthate derivatives	37
2.2.4 Radical olefination	44
2.3 Conclusion	50
2.4 Experiment	51
2.4.1 Instrument and equipment	51
2.4.2 Chemicals	51
2.4.3 General procedure	52
CHAPTER III: OLEFINATION *via* ALKYL PHENYL SELENIDES APPROACH	63
3.1 Introduction and literature reviews	63
3.2 Results and discussion	83

Pages

Part I: Optimized condition for synthesis of alkyl phenyl selenides 83
3.2.1 Optimized conditions 83
3.2.2 Effect of solvents 87
3.2.3 The screening of substrates 89
3.2.4 Competitive ability of alkyl halides 98
3.2.5 Plausible mechanism 99
Part II: Synthesis of alkyl and acyl phenyl chalcogenides 101
3.2.6 Synthesis of acyl phenyl selenides 101
3.2.7 Synthesis of alkyl phenyl sulfides and tellurides 108
Part III: Synthesis of alkyl phenyl selenides from alkyl diphenyl-phosphinites 112
3.2.8 Synthesis of alkyl diphenylphosphinites 112
3.2.9 Optimized conditions 114
3.2.10 Synthesis of alkyl phenyl selenides from alkyl diphenyl phosphinites 117
3.2.11 Plausible mechanism 119
Part IV: Olefination 119
3.3 Conclusion 121
3.4 Experiment 123
3.4.1 Instrument and equipment 123
3.4.2 Chemicals 123
3.4.3 General procedure for the synthesis of alkyl and acyl phenyl selenides 124
3.4.4 General procedure for the synthesis of alkyl phenyl tellurides and sulfides 133
3.4.5 General procedure for the synthesis of alkyl diphenyl-phosphinites 135
3.4.6 General procedure for the synthesis of olefination 138
CHAPTER IV: CONCLUSION 140
4.1 Conclusion 140
4.2 Propose for Future Work 141

Pages

REFERENCES 143
VITA 160

LIST OF TABLES

Tables		Pages
1.1	Selected methodologies for the olefination of carbonyl compounds	9
2.1	Commonly used peroxides radical initiators	26
2.2	Synthesis of selected alkyldiphenylphosphine oxides	31
2.3	The synthesis of *β*-hydroxydiphenylphosphine oxides	33
2.4	The optimized condition for synthesis of xanthate derivatives of *β*–hydroxylphosphine oxides	39
2.5	Radical olefination of xanthate derivatives (**2-1a**)	45
2.6	Radical olefination of xanthate derivatives (**2-1e**)	48
3.1	Effects of ratios of *tert*-butyl chloride and reagents on the synthesis of *tert*-butyl phenyl selenide	83
3.2	Effects of temperature, reaction time and the amount of indium metal on the synthesis of *tert*-butyl phenyl selenide	85
3.3	Effects of temperature, reaction time and the amount of iodine on the synthesis of *tert*-butyl phenyl selenide in benzene	86
3.4	Effects of solvents on the reaction of ^{t}BuCl with PhSeSePh	88
3.5	Effect of the amount of CH_2Cl_2 in the reaction of ^{t}BuCl with PhSeSePh	88
3.6	Synthesis of alkyl phenylselenides from various types of alkyl halides under optimal conditions	89
3.7	Synthesis of primary and secondary alkyl phenyl selenides adding catalytic amount of iodine	96
3.8	Competitive reactions of *tert*-butyl halides for evaluated their relative reactivity	98
3.9	Optimal conditions for the preparation of benzoyl phenyl selenide from benzoyl chloride	102
3.10	Synthesis of acyl phenyl selenides from various acid chlorides	103
3.11	Synthesis of *tert*-butyl phenyl chalcogenides varying type of reagents under optimal conditions	108

Tables **Pages**

3.12 Synthesis of alkyl phenyl sulfides from various alkyl halides 109

3.13 Synthesis of alkyl diphenylphosphinites from various alcohols 113

3.14 Synthesis of *tert*-butyl phenylselenides from *tert*-butyl diphenyl-phosphinites 115

3.15 Synthesis of adamantyl phenylselenides from adamantyl diphenylphosphinites 116

3.16 Synthesis of several alkyl phenyl selenides from corresponding diphenylphosphinites 118

LIST OF SCHEMES

Schemes		Pages
1.1	The reactions of alkenes in organic synthesis	4
1.2	Methodologies for the formation of alkenes	4
2.1	The plan for synthesis of alkene *via O'*-phenyl thiocarbonate or xanthate derivatives	30
2.2	Mechanistic pathway for the occurrence of olefin and deoxygenation product	50
3.1	Preparation of organoselenides and organodiselenides	65
3.2	Synthesis of alkyl phenyl selenides in the presence of indium	83
3.3	Mechanistic pathway for conversion of organic halides	100
3.4	A mechanistic pathway for conversion of alkyl diphenylphosphinites	119

LIST OF FIGURES

Figures		Pages
2.1	The ^{1}H-NMR spectrum of butyldiphenylphosphine oxide (**1a**)	32
2.2	The ^{1}H-NMR spectrum of benzyldiphenylphosphine oxide (**1d**)	32
2.3	The ^{1}H-NMR spectrum of *erythro*-2-diphenylphosphinoyl-1-phenylpentan-1-ol (*erythro*-**2a**)	35
2.4	The ^{1}H-NMR spectrum of *threo*-2-diphenylphosphinoyl-1-phenylpentan-1-ol (*threo*-**2a**)	35
2.5	The ^{1}H-NMR spectrum of 2-diphenylphosphinoyl-1-(4-methoxyphenyl)pentan-1-ol (**2e**)	37
2.6	^{1}H-NMR of xanthate derivative of 2-diphenylphosphinoyl-1-phenylpentan-1-ol (**2-1a**)	40
2.7	^{1}H-NMR of xanthate derivative of 2-diphenylphosphinoyl-1-(4-methoxyphenyl)-pentan-1-ol (**2-1e**)	41
3.1	Temperature effects on the reaction of ^{t}BuCl with PhSeSePh	87
3.2	The ^{1}H-NMR spectrum of adamantyl phenyl selenide	93
3.3	The ^{13}C-NMR spectrum of adamantyl phenyl selenide	93
3.4	The ^{1}H-NMR spectrum of allyl phenyl selenide	94
3.5	The ^{13}C-NMR spectrum of allyl phenyl selenide	95
3.6	The ^{1}H-NMR spectrum of 4-methoxybenzoyl phenyl selenide	105
3.7	The ^{1}H-NMR spectrum of 4-bromobenzoyl phenyl selenide	105
3.8	The ^{1}H-NMR spectrum of 4-nitrobenzoyl phenyl selenide	106
3.9	The ^{1}H-NMR spectrum of isobutyryl phenyl selenide	107
3.10	The ^{13}C-NMR spectrum of isobutyryl phenyl selenide	107
3.11	The ^{1}H-NMR spectrum of adamantyl phenyl sulfide	111
3.12	The ^{13}C-NMR spectrum of adamantyl phenyl sulfide	111
3.13	The ^{1}H-NMR spectrum of allyl diphenylphosphinite	114

LIST OF ABBREVIATIONS

anh	anhydrous
aq	aqueous
$CDCl_3$	deuterated chloroform
CH_2Cl_2	dichloromethane
cm	centimeter (s)
cm^{-1}	unit of wavelength
d	doublet (NMR)
dd	doublet of doublet (NMR)
DMSO	dimethylsulfoxide
dt	doublet of triplet (NMR)
equiv	equivalent
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
FT	fourier transform
g	gram (s)
GC	gas chromatography
h	hour (s)
H_2O	water
Hz	hertz
In	indium
IR	infrared
J	coupling constant
m	multiplet (NMR)
mg	milligram (s)
min	minute
mL	milliliter (s)
mmol	millimole
m.p.	melting point
m/z	mass to charge ratio
M^+	molecular ion
MeOH	methanol

MS	mass spectrometry
MW	molecular weight
NMR	nuclear magnetic resonance
PhSSPh	diphenyl disulfide
PhSeSePh	diphenyl diselenide
ppm	part per million
PhTeTePh	diphenyl ditelluride
R_f	retardation factor
$ROPPh_2$	alkyl diphenylphosphinite
RSPh	alkyl phenyl sulfide
RSePh	alkyl phenyl selenide
rt	room temperature
rxn	reaction
s	singlet (NMR)
t	triplet (NMR)
^{t}Bu	*tert*-butyl
tert	tertiary
TLC	thin layer chromatography
UV	ultra violet
wt	weight
δ	chemical shift
%	percent
°C	degree of Celcius