การสังเคราะห์อนุพันธ์ของกรดแอลฟาไฮดรอกซีฟอสโฟนิก

นางสาวจินตนา นามมูลน้อย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของวิชาการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2546
ISBN: 974-17-5169-9

SYNTHESIS OF α-HYDROXYPHOSPHONIC ACID DERIVATIVES

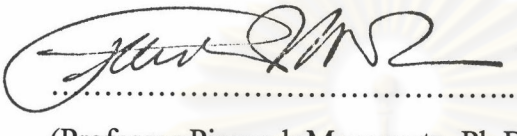
Miss Jintana Nammoonnoy

A thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Chemistry
Department of Chemistry
Faculty of Science
Chulalongkorn University
Academic Year 2003

ISBN: 974-17-5169-9

Thesis title	Synthesis of α-Hydroxyphosphonic Acid Derivatives
By	Miss Jintana Nammoonnoy
Field of Study	Chemistry
Thesis Advisor	Assistant Professor Worawan Bhanthumnavin, Ph.D.

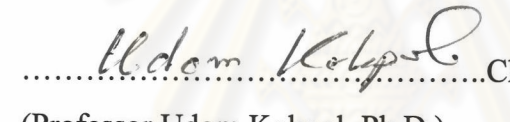
Accepted by the Faculty of Science, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree



..... Dean of Faculty of Science

(Professor Piamsak Menasveta, Ph.D.)

Thesis Committee



.....Chairman

(Professor Udom Kokpol, Ph.D.)

.....Thesis Advisor

(Assistant Professor Worawan Bhanthumnavin, Ph.D.)

.....Member

(Assistant Professor Tirayut Vilaivan, D.Phil.)

.....Member

(Soamwadee Chaianansutcharit, Ph.D.)

จินตนา นามมูลน้อย: การสังเคราะห์อนุพันธ์ของกรดแอลฟาไฮดรอกซีฟอสโฟนิก

(SYNTHESIS OF α-HYDROXYPHOSPHONIC ACID DERIVATIVES)

อ. ที่ปรึกษา: ผศ. ดร. วรวรรณ พันธุมนาวิน

121 หน้า, ISBN: 974-17-5169-9

ได้เตรียมแอลฟาไฮดรอกซีฟอสโฟเนตจากปฏิกิริยาระหว่างแอลดีไฮด์กับไดอัลคิลฟอสไฟต์โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาหลายชนิดได้แก่ ไตรเอทิลามีน อะลูมินา ทิเทเนียมไอโซโพรพอกไซด์ และลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ พบว่าตัวเร่งปฏิกิริยาที่เหมาะสมที่สุดในการเตรียมแอลฟาไฮดรอกซีฟอสโฟเนตได้แก่ ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์ โดยให้เปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์ประมาณ 43-84 % นอกจากนี้ยังได้ศึกษาปฏิกิริยาคะตะลิติกอะซิมเมตริกไฮโดรฟอสโฟนิเลชันของแอลดีไฮด์กับไดอัลคิลฟอสไฟต์โดยใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นสารประกอบเชิงซ้อนของลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์กับลิแกนด์ต่างๆได้แก่ ลิแกนด์กลุ่มซิฟเบส เปปไทด์ซิฟเบสและกลุ่มเอ็นซาลิซิลเบตาอะมิโนแอลกอฮอล์ จากผลการทดลองพบว่าตัวเร่งปฏิกิริยาระหว่างอัลดีไฮด์กับไดอัลคิลฟอสไฟต์ที่มีประสิทธิภาพที่สุดคือตัวเร่งปฏิกิริยาที่เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์กับลิแกนด์กลุ่มเอ็นซาลิซิลเบตาอะมิโนแอลกอฮอล์โดยให้เปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์ประมาณ 50-75 % และสามารถให้สารที่มีเปอร์เซ็นต์อิแนนซิโอเมอริกเอ็กเซสปานกลางคือประมาณ 32-70 % ซึ่งเปอร์เซนต์อิแนนซิโอเมอริกเอ็กเซสวิเคราะห์โดยใช้เทคนิคแก๊สโครมาโตรกราฟีบนไครัลคอลัมน์ จากการศึกษาพบว่าความเกะกะของหมู่แทนที่ในส่วนที่เป็นเอ็นซาลิซิลและเบตาอะมิโนแอลกอฮอล์จะมีผลต่อการเหนี่ยวนำให้เกิดซีเล็กติวิตี นอกจากนี้ยังพบว่าปฏิกิริยาของอะลิฟาติกอัลดีไฮด์จะให้อิแนนซิโอซีเล็กติวิตีสูงกว่าของอะโรมาติกอัลดีไฮด์

ภาควิชา.....เคมี..... รายมือชื่อนิสิต.....จินตนา นามมูลน้อย.....

สาขาวิชา.....เคมี..... รายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา.....2546..... รายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4372232523: MAJOR CHEMISTRY

KEY WORD: α-HYDROXYPHOSPHONIC ACID, HYDROPHOSPHONYLATION

JINTANA NAMMOONNOY: SYNTHESIS OF α-HYDROXYPHOSPHONIC ACID DERIVATIVES

THESIS ADVISOR: ASSISTANT PROFESSOR WORAWAN BHANTHUMNAVIN, Ph.D.

121 pp. ISBN: 974-17-5169-9

The synthesis of α-hydroxyphosphonates by the reaction between dialkyl phosphites and aldehydes using various catalysts such as triethylamine, alumina, titanium isoproproxide, and lithium aluminium hydride were studied. The use of lithium aluminium hydride as catalyst resulted in the desired products in moderate to high yields (43-84%). The asymmetric synthesis of α-hydroxyphosphonates by asymmetric hydrophosphonylation reaction of aromatic aldehyde with dialkyl phosphites in the presence of a catalytic amount of complexes of lithium aluminium hydride and chiral ligands was carried out. The ligands of interest are chiral Schiff's base, peptide Schiff's base, and *N*-salicyl-β-aminoalcohol ligands. The reaction of aldehydes and dialkyl phosphites in the presence of Li-Al-*N*-salicyl-β-aminoalcohol complexes proceeded efficiently to give the corresponding α-hydroxyphosphonate in moderate yields (50-75%) and moderate enantioselectivity (32-70% *ee*). The enantiomeric excess was observed by chiral gas chromatography. The bulkiness of substituents on the salicyl and β-amino alcohol moiety plays a significant role in the induction of enantioselectivities. In addition, the aliphatic aldehydes gave product in higher enantiomeric excess than aromatic aldehydes.

Department.....Chemistry.... Student's signature.....Jintana Nammoonnoy...
Field of Study.....Chemistry.... Advisor's signature.....W. Bhanthumnavin...
Academic year.....2003..... Co-advisor's signature.....

ACKNOWLEDGEMENT

The author wishes to express her deepest gratitude to her advisor, Assistant Professor Worawan Bhanthumnavin, for her help, advice, encouragement, and patience throughout the course of this thesis. Her kind suggestions gave the author the strength and perseverance to do this thesis. Although, there were obstacles, this thesis could finally be completed by her advice. As with the highest honor dedicated to Assistant Professor Tirayut Vilaivan, the author received his help in such a way that he helped her to pursue many of the specific problems such as selection of catalysts used in the reactions, and suggestion of reaction conditions.

Her appreciation is also extended to Professor Udom Kokpol as the chairman, and to Assistant Professor Tirayut Vilaivan and Dr. Soamwadee Chaianansutcharit, the thesis examiners, for their valuable constructive comments and suggestions.

The author would like to thank Associate Professor Somsak Ruchirawat of Chulabhorn Research Institute (CRI) for his courtesy of instrument usage (200 MHz NMR spectrometer and mass spectrometry facilities). In addition, the author would like to thank Dr. Aroonsiri Shitangkoon and Miss Jirawit Yanchinda for their kind hospitality in the determination of enantiomeric excess by chiral GC. Moreover, the author would like to thank Dr. Yongsak Sritana-anant for his kindness, advice, and suggestions. Furthermore, the permission to use low pressure vacuum system by Assistant Professor Varawut Tangpasuthadol and the help in operating such system by Miss Weerawan Sunsaneeyametha is gratefully acknowledged.

The author gratefully thanks the Development and Promotion for Science and Technology Talents Project of Thailand (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 extended to Miss Paethong Srikaenjun for providing the stimulating idea of using heterobimetallic complexes in this reaction. Special thanks are also extended to Miss Woraluk Mansawat, Miss Saowaluk Chaleawlertumpon, Miss Siriporn Jiwpanich, and Mr. Vorawit Banphavichit for providing some catalysts or starting materials.

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

CONTENTS

CONTENTS (Continued)

CONTENTS (Continued)

LIST OF FIGURES

LIST OF FIGURES (Continued)

LIST OF TABLES

LIST OF TABLES (Continued)

List of Abbreviations

Ar	aromatic
bs	broad singlet
Bu	butyl
°C	degree Celsius
CDA	chiral derivatizing agent
$CDCl_3$	deuterated chloroform
CLSR	chiral lanthanide shift reagent
CSA	chiral solvating agent
d	day(s)
d	doublet (NMR)
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DMAP	4-*N,N*-dimethylamino pyridine
DEHP	diethyl phosphite
DMHP	dimethyl phosphite
dd	doublet of doublet (NMR)
de	diastereomeric excess
dr	diastereomeric ratio
ds	diastereoselectivity
ee	enantiomeric excess
equiv	equivalent
Et	ethyl
g	gram
h	hour(s)
Hz	Hertz
J	coupling constant
K	Kelvin
lit.	literature
LAH	lithium aluminium hydride
m	multiplet
Me	methyl
MHz	megaHertz
mg	milligram(s)
mL	milliliter(s)
mmol	millimole
m.p.	melting point
MS	molecular sieves
MTPA	α-methoxy-α-(trifluoro methyl)phenylacetic acid, Mosher's acid
NMR	nuclear magnetic resonance
Tf	trifluoromethanesulfonyl
Ph	phenyl
ppm	parts per million
Pr	propyl
rt	room temperature
s	singlet
t	triplet
THF	tetrahydrofuran
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-ene
TMG	trimethylguanidine
µL	microliter
δ	chemical shift
%	percent