

**MOLECULAR DESIGNS AND DEVELOPMENT OF
MONO-SUBSTITUTED PHENOL-BASED BENZOXAZINES:
A CONTROLLED STRUCTURE AT MOLECULAR LEVEL
AND THEIR UNIQUE SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY**

Mr. Apirat Laobuthee

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy
The Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University
in Academic Partnership with
The University of Michigan, The University of Oklahoma,
and Case Western Reserve University

2002

ISBN 974-03-1556-9

I 2069 4015

Thesis Title: Molecular Designs and Development of Mono-Substituted Phenol-Based Benzoxazines: A Controlled Structure at Molecular Level and Their Unique Supramolecular Chemistry

By: Mr. Apirat Laobuthee

Program: Polymer Science

Thesis Advisors: Asst. Prof. Suwabun Chirachanchai
Prof. Hatsuo Ishida

Accepted by the Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University, in partial fulfillment of the requirements for the Degree of Doctor of Philosophy.

K. Bunyakiat.
..... College Director
(Assoc. Prof. Kunchana Bunyakiat)

Thesis Committee:

K. Bunyakiat.
..... (Chairman)
(Assoc. Prof. Kunchana Bunyakiat)

Suwabun Chirachanchai
.....
(Asst. Prof. Suwabun Chirachanchai)

Hatsuo Ishida
.....
(Prof. Hatsuo Ishida)

N. Yanumet.
.....
(Asst. Prof. Nantaya Yanumet)

V. Bhavakul
.....
(Asst. Prof. Vanida Bhavakul)

ABSTRACT

4092001063 : POLYMER SCIENCE PROGRAM

Apirat Laobuthee: Molecular Designs and Development of Mono-Substituted Phenol-Based Benzoxazines: A Controlled Structure at Molecular Level and Their Unique Supramolecular Chemistry.

Thesis Advisors: Asst. Prof. Suwabun Chirachanchai,
Prof. Hatsuo Ishida, 119 pp. ISBN 974-03-1556-9

Keywords : *p*-Substituted phenol based benzoxazines / Ring opening polymerization/ Self termination / Obstructive effect / Inter- and intramolecular hydrogen bonds / Asymmetric reaction / Mono-oxazine / Difunctional 30-membered macrocyclic esters / Difunctional 30-membered macrocyclic ethers / Inclusion properties Metal ion extraction / Host-guest compound

A series of molecular designs and syntheses of the open ring *p*-substituted phenol based benzoxazines as well as their structures of aza-methylene linkage calixarene-like and the induced inclusion phenomena have been studied. Against the theoretical ring opening mechanism, *p*-substituted phenol-based benzoxazines self-terminate their polymerization to give neither polymer nor macrocyclic compounds but only dimer products. The networks of inter- and intramolecular hydrogen bonds are the key factors to give an obstructive effect on the polymerization as clarified by X-ray structural analyses. The intramolecular hydrogen bond of O---H---N further affects the reactivity of hydroxyl groups on the phenol units and controls the Mannich reaction of the dimers to produce an asymmetric mono-oxazine. The reaction of the *p*-substituted phenol-based benzoxazine dimers with diacid chloride or ditosylated glycol is simple, effective, and highly selective, without using any specific catalyst to quantitatively produce a series of oligo linear or difunctional 30-membered macrocyclic ester and ether compounds. The *p*-substituted phenol based benzoxazine dimers reacts with monoacid chloride to obtain a series of diester benzoxazine dimers. The studies on inclusion phenomena clarify that *p*-substituted

phenol-based benzoxazine dimers and their derivatives including macrocyclic compounds are a novel type of host compound interacting with metal ions. In the case of *p*-substituted phenol-based dimers and their derivatives, the metal interaction is formed in an assembly type. The efficiency is dependent on (i) ester group on phenol ring, (ii) bulky group at aza group, and (iii) bulky group at para and ortho positions of phenol unit. Meanwhile, in the case of difunctional 30-membered macrocyclic, especially ether compounds, the host-guest interaction is under the stoichiometric ratios implying the interaction between cyclic compounds and metal ions at individual molecular level.

บทคัดย่อ

นายอภิรัตน์ เล่าห์บุตร : การออกแบบและการพัฒนาเบนซอกซาซีนที่มีโครงสร้างหลักของฟีนอลที่แทนที่ด้วยหมู่เดี่ยว: การควบคุมโครงสร้างในระดับโมเลกุลและความเป็นเอกภาพทางเคมีซูปราโมเลกุล (Molecular Designs and Development of Mono-Substituted Phenol-Based Benzoxazines: A Controlled Structure at Molecular Level and Their Unique Supramolecular Chemistry) อ. ที่ปรึกษา : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุวบุญ จิราญชัย และศาสตราจารย์ ดร. ฮัตสึโอะ อิซิดะ, 119 หน้า ISBN 974-03-1556-9

งานวิจัยนี้เน้นถึงการออกแบบโมเลกุลและการสังเคราะห์เบนซอกซาซีนชนิดวงแหวนเปิดที่มีโครงสร้างหลักเป็นฟีนอลซึ่งมีหมู่แทนที่อยู่ตำแหน่งพารา พร้อมกับการพิจารณาโครงสร้างที่คล้ายคลึงกับคาลิกซารินแต่เชื่อมต่อกันด้วยหมู่อะซามะทิลลินรวมถึงปรากฏการณ์อันคลุ้กันที่เกิดขึ้น กลไกการเกิดปฏิกิริยาพอลิเมอไรเซชันโดยการเปิดวงแหวนไม่เป็นไปตามทฤษฎี โดยเบนซอกซาซีนที่มีโครงสร้างหลักเป็นฟีนอลซึ่งมีหมู่แทนที่อยู่ตำแหน่งพาราลิ้นสุดปฏิกิริยาดำเนินไปเองและไม่ให้ผลผลิตใดๆทั้งที่เป็นพอลิเมอร์และสารประกอบวงแหวนขนาดใหญ่แต่ให้เพียงไดเมอร์จากการศึกษาโครงสร้างผลึกด้วยรังสีเอกซ์เรย์ทำให้ทราบว่าโครงสร้างร่างแหของพันธะไฮโดรเจนทั้งระหว่าง และภายในโมเลกุล ที่เกิดในไดเมอร์เป็นองค์ประกอบสำคัญที่ขัดขวางการเกิดพอลิเมอไรเซชัน พันธะไฮโดรเจนที่เกิดภายในโมเลกุลของ O---H---N ยังส่งผลเหนี่ยวนำให้ ความว่องไวต่อปฏิกิริยาของหมู่ไฮดรอกซิลของไดเมอร์ทั้งสองไม่เท่ากันและควบคุมให้ปฏิกิริยาเมานิสตีให้ผลิตภัณฑ์มอนอออกซาซีนที่มีโครงสร้างแบบไม่สมมาตรอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ การทำปฏิกิริยาระหว่างไดเมอร์ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งพารากับไดเอซิดคัลไรด์หรือไดโทซิลไกลคอลลเป็นปฏิกิริยาที่งดงาม คือเป็นปฏิกิริยาที่ง่าย ได้ผลดี และมีความเฉพาะสูง โดยไม่จำเป็นต้องใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาพิเศษอย่างใดและให้สารออกออลิโกเอสเทอร์แบบสายตรง หรือ วงแหวน ในขณะที่ปฏิกิริยาระหว่างไดเมอร์ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งพารากับมอนอเอซิดคัลไรด์ให้ไดเอสเตอร์เบนซอกซาซีนไดเมอร์ การศึกษาปรากฏการณ์อันคลุ้กันชี้ให้เห็นว่าไดเมอร์ที่มีหมู่แทนที่ที่อยู่ตำแหน่งพาราและอนุพันธ์รวมทั้งสารวงแหวนที่เตรียมได้เป็นสารหลักประเภทใหม่ซึ่งสามารถสร้างปฏิสัมพันธ์กับไอออนของโลหะ ในกรณีของอนุพันธ์ไดเมอร์ที่มีหมู่แทนที่ที่อยู่ตำแหน่งพารา ปฏิสัมพันธ์กับไอออนโลหะเกิดขึ้นในลักษณะโครงสร้างโมเลกุลกลุ่มก้อน ประสิทธิภาพนั้นขึ้นอยู่กับ (i) หมู่เอสเทอร์บนวงแหวนฟีนอล (ii) หมู่อะซามะทิลลิน และ (iii) หมู่อะซามะทิลลินที่ตำแหน่งพาราและอโทของหน่วยฟีนอล ในขณะที่ สารวงแหวนคู่ 30-หน่วยนั้น โดยเฉพาะสารอีเทอร์

ปฏิสัมพันธ์ของสารหลัก-สารรองเป็นไปในอัตราส่วนมวลสารสัมพันธ์ ซึ่งบ่งชี้ว่าสารวงแหวน
และไอออนโลหะสร้างปฏิสัมพันธ์ในระดับโมเลกุลต่อโมเลกุล

ACKNOWLEDGMENTS

The present dissertation would not have been possible without his Thai supervisor, Assistant Professor Suwabun Chirachanchai, who not only originated this work, but also gave him intensive recommendation, constructive criticism, suggestions, constant encouragement, inspiration and the opportunity to have more experiences in Japan.

He would like to extend his appreciation to his US co-advisor, Professor Hatsuo Ishida, who gave valuable advice and discussions on the research including an opportunity to do some experiments in USA.

He is indebted to Assistant Professor Vanida Bhavakul (Department of Chemistry, Faculty of Science, King Mongkut's University of Technology, Thonburi) who not only gave him the valuable comment and suggestion but also always supports him since his Bachelor time.

He wants to express appreciation to all the Professors who have tendered invaluable knowledge to him at the Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University.

A deep gratitude is expressed to Assistant Professor Buncha Pulpoka, (the Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University) for the fruitful discussion and helps in NMR measurements, and Dr. Sathorn Suwan (the Center Laboratory Instrument of Chulalongkorn University, Thailand) for the knowledge and technique in interpretation of 2D-NMR results. His deep gratitude is also extended to Assistant Professor Nittaya Ketkaew and Ms. Nanticha Tekchein (Department of Chemistry, Faculty of Science, King Mongkut's University of Technology, Thonburi) for HPLC measurements.

He would like to acknowledge all Japanese Professors, Professor Kohji Tashiro (Department of Macromolecular Science, Graduate School of Science, Osaka University, Japan), Professor Mikiji Miyata (Department of Material and Life Science, Faculty of Engineering, Osaka University, Japan), Professor Koichi Kondo (Department of Chemistry, Faculty of Science and Engineering, Ritsumeikan University, Japan), and Professor Yoshihisa Inoue (Department of Molecular

Chemistry, Faculty of Engineering, Osaka University, Japan), for the valuable time in discussions, suggestions and the equipment and chemicals.

He wishes to express his gratitude to Dr. Seichi Saragai, and Mr. Hisakatsu Hama (Department of Macromolecular Science, Graduate School of Science, Osaka University, Japan) for the many helps in elemental analyses and single-crystal analyses. Dr. Keonil Lee (Graduate School of Science, Osaka University, Japan) for 2D-NMR measurements, and Mr. Hiroshi Hirano (Osaka Municipal Technology Research Institute: OMTRI) for the NMR measurement.

Special thanks are due to Ms. Nungruethai Yoswathananont, Ms. Pavena Techakamolsuk, Ms. Amornrat Lertworasirikul, Mr. Attaphon Phraephrewngarm, Mr. Pittaya Takolpuckdee, Ms. Rangrong Yoksan, Ms. Dararat Mekkriengkrai, Ms. Nattha Chiravanichanun, Ms. Bussarin Ksapabutr, Mr. Chatchai Viranitisagul, Mr. Chanchai Threeraworakul, and Ms. Kosum Samakrat, for giving him helps, good time and good memories in SWB group.

He wishes to thank to his friends in USA, Ms. Thankyalak Chaisuwan, Ms. Kasinee Hemvichian, and Ms. Vituruch Goodwin for the many helps during his stay at Case Western Reserve University.

He also wishes to thank, Mr. Oran Phrommalikit, Ms. Wanida Siripattansarakit, Ms. Nattakamol Naiyakul, Ms. Suchada Tangsirikulchai, Mr. Nirandorn Tongaroon, and Ms. Khine Yi Mya, for the encouragement and helps during his Ph.D. time.

He is grateful to The Petroleum and Petrochemical College for the invaluable opportunity with the Ph.D. scholarship.

Finally, he wishes to express his gratitude to his family for their love, understanding, encouragement, limitless sacrifice, and for being a constant source of his inspiration.

TABLE OF CONTENTS

	PAGE
Title Page	i
Abstract (in English)	iii
Abstract (in Thai)	v
Acknowledgements	vii
Table of Contents	ix
List of Schemes	xii
List of Tables	xiv
List of Figures	xv
 CHAPTER	
I	Introduction 1
	The Molecules and Chemistry of Benzoxazines 1
	Development of Benzoxazines 4
	Ring Opening Reaction of Benzoxazines 5
	Biphenol-Based Polybenzoxazines 7
	Another Challenge: From Benzoxazines to a Novel Inclusion Compound 8
	Molecular Design of Controlled Structure Benzoxazines 10
	The Scope of the Present Work 12
 II	 Self Termination of Benzoxazine Dimer: An Obstructive Effect on Polymerization of <i>p</i>-Substituted Phenol-Based Benzoxazine Monomers 13
	Abstract 13
	Introduction 14
	Results and Discussion 15
	Experimental Section 20
	Conclusions 24

CHAPTER		PAGE
	Acknowledgements	24
	References	25
III	Asymmetric Mono-oxazine: An Inevitable Product from Mannich Reaction of Benzoxazine Dimers	41
	Abstract	41
	Introduction	42
	Results and Discussion	44
	Experimental Section	49
	Conclusions	53
	Acknowledgements	53
	References	54
	Supplementary Materials	68
IV	An Elegant; -Simple, Effective, and Selective-, Synthesis Route for Difunctional 30-Membered Macrocyclic Ester and Linear Oligoester Derived from Benzoxazine Dimers	73
	Abstract	73
	Introduction	74
	Experimental	74
	Results and Discussion	75
	Acknowledgements	76
	References and Notes	76
V	Metal Ion Guest Responsive of Benzoxazine Dimers via Molecular Assembly and Stoichiometric Inclusion Phenomena of Cyclic Derivatives	85
	Abstract	85
	Introduction	86
	Experimental Section	87

CHAPTER		PAGE
	Results and Discussion	92
	Conclusions	95
	Acknowledgements	96
	References	96
VI	Conclusions and Recommendations	113
	References	115
	Curriculum Vitae	117

LIST OF SCHEMES

SCHEME		PAGE
Chapter I		
1	Scheme I	1
2	Scheme II	2
3	Scheme III	3
4	Scheme IV	4
5	Scheme V	5
6	Scheme VI	6
7	Scheme VII	6
8	Scheme VIII	7
9	Scheme IX	8
10	Scheme X	9
11	Scheme XI	11
Chapter II		
1	Scheme I	26
2	Scheme II	27
3	Scheme III	28
4	Scheme IV	29
5	Scheme V	30
Chapter III		
1	Scheme I	65
2	Scheme II	66
3	Scheme III	67

SCHEME		PAGE
Chapter IV		
1	Scheme I	79
2	Scheme II	80
3	Scheme III	81
Chapter V		
1	Scheme I	98
2	Scheme II	99
3	Scheme III	100
4	Scheme IV	101

LIST OF TABLES

TABLE		PAGE
Chapter III		
1	NMR Data for Mono-oxazine Benzoxazine Dimer 5	61
2	Intramolecular Bond lengths and Angles of Dimer 1	62
3	Reference of Atomic Numbers and Co-ordinators from X-ray Structural Analyses	63
Chapter V		
1	¹ H NMR data of 21 and 21 -metal ion complexes	111
2	¹ H NMR data of 22 and 22 -metal ion complexes	112

LIST OF FIGURES

FIGURE		PAGE
Chapter II		
1	HPLC chromatograms of, (a) <i>p</i> -cresol; (b) 1a ; and (c) 4a .	32
2	FTIR spectra of, (a) 1a ; and (b) 4a .	33
3	¹ H NMR spectrum of 4a .	34
4	Yields of the product obtained from the reaction of 1a and <i>p</i> -cresol carried out at the boiling point of each solvent, (◆) MeOH; (■) iso-PrOH; (▲) iso-BuOH; (●) cyclohexane; and (□) xylene.	35
5	Yields of the product obtained from 1a and <i>p</i> -cresol under various temperatures: 65, 80, 110, and 135°C in various solvents, (▣) MeOH; (▢) iso-PrOH; (▤) iso-BuOH; (□) xylene; and (⊞) cyclohexane.	36
6	HPLC chromatograms of the product obtained from 1a and <i>p</i> -cresol at 65°C in neat condition with various ratios, (a) 0.5:1; (b) 1:1; (c) 2:1; (d) 3:1; (e) 4:1; (f) 10:1; and (g) 20:1.	37
7	Yields of the product obtained from 1a and <i>p</i> -cresol at various temperatures, 25; 40; 65; 80; 110; 135; 160; and 180°C in (□) mixed xylenes, and (▣) neat condition.	38
8	Mass spectrum of the mixture obtained from 1a and <i>p</i> -cresol at 180°C.	39
9	Yields of the product obtained from 1a and <i>p</i> -cresol in various temperatures, (◆) 25; (■) 40; (▲) 65; (Δ) 80; (◇) 110; (○) 135; (●) 160; and (X) 180°C in neat condition.	40

FIGURE **PAGE****Chapter III**

1	¹ H- ¹ H COSY correlation spectra of mono-oxazine benzoxazine dimer 5 .	56
2	¹ H- ¹³ C HMBC correlation spectra of mono-oxazine benzoxazine dimer 5 .	57
3	¹ H- ¹³ C HMBC correlation spectra of mono-oxazine benzoxazine dimer 5 .	58
4	Dimer 1 packing structure.	59

Supplementary Materials: Chapter III

1	FT-IR spectra of (a) dimer 1 and (b) mono-oxazine benzoxazine dimer 5 .	69
2	¹ H-NMR spectrum of mono-oxazine benzoxazine dimer 5 .	70
3	¹³ C-NMR spectrum of mono-oxazine benzoxazine dimer 5 .	71
4	FT-IR spectra of (a) mono-oxazine benzoxazine dimer 5 , (b) mono-oxazine benzoxazine dimer 6 , and (c) mono-oxazine benzoxazine dimer 7 .	72

Chapter IV

1	FTIR spectra of (a) Benzoxazine dimer 1 , (b) Compound 4 , and (c) Compound 5 .	83
2	MALDI-TOF mass spectra of (a) Compound 4 , and (b) Compound 5 .	84

FIGURE		PAGE
Chapter V		
1	Extraction percentage of potassium picrate at the concentration of 7×10^{-5} M by (■) 1, (◆) 2, and (▲) 3 with various concentrations in CHCl_3 at 25°C .	103
2	Extraction percentage of potassium picrate at the concentration of 7×10^{-5} M by 1-9 at the concentration of 7×10^{-2} M in CHCl_3 at 25°C .	104
3	Extraction percentage of potassium picrate at the concentration of 7×10^{-5} M by (■) 10, (◆) 11, and (▲) 12 with various concentrations in CHCl_3 at 25°C .	105
4	Extraction percentage of potassium picrate at the concentration of 7×10^{-5} M by 10-18 at the concentration of 7×10^{-2} M in CHCl_3 at 25°C .	106
5	Extraction Percentage of (□) sodium picrate, (◻) potassium picrate, and (■) cesium picrate at the concentration of 7×10^{-5} M by 19-22 in CHCl_3 at 25°C .	107
6	^1H NMR spectra of (a) 21 and (b) complex of 21 and cesium ion.	108
7	^1H NMR spectra of (a) 22 and (b) complex of 22 and potassium ion.	109