



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ

การพัฒนาวิธีการสังเคราะห์พันธะคาร์บอน-ซัลเฟอร์ โดยใช้ปฏิกิริยาออกซิเดชัน-รีดักชัน คอนเดนเซชัน
ที่มีสารผสมระหว่างแอลคิลไดเฟนิลฟอสไฟน์ และสารประกอบ 1,2-ไดคาร์บอนิล

โดย ดร. วันชัย ปลื้มภาณุภัทร และคณะ

มีนาคม พ.ศ. 2554

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ

การพัฒนาวิธีการสังเคราะห์พันธะคาร์บอน-ซิลเฟอร์ โดยใช้ปฏิกิริยาออกซิเดชัน-รีดักชัน คอนเดนเซชัน
ที่มีสารผสมระหว่างแอลคิลไฮโดรเจนฟอสไฟน์ และสารประกอบ 1,2-ไดคาร์บอนิล

คณะผู้วิจัย

สังกัด

- | | |
|--|---|
| 1. ดร. วันชัย ปลื้มภาณุภัทร | ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ |
| 2. นายปรินทร์ เต็มญารศิลป์ | ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ |
| 3. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. วรินทร์ ชวศิริ | ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย |

สนับสนุนโดยสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา และสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกอ. และ สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

Abstract

Project Code: MRG5280046

Project Title: Synthetic Method for Carbon-Sulfur Bond by Oxidation-Reduction Condensation
Using the Combination of Alkyl Diphenylphosphinites and 1,2-Dicarbonyl Compounds

Investigator: Dr. Wanchai Pluempanupat

Department of Chemistry, Faculty of Science, Kasetsart University

E-mail: fsciwcp@ku.ac.th

Project Period: 16 March 2009 - 15 March 2011

A new and efficient method for the preparation of alkyl aryl sulfides from alcohols by oxidation-reduction condensation using 1,2-dicarbonyl compound is disclosed. The condensation between 2-sulfanyl-1,3-benzothiazole and alkyl diphenylphosphinites, generated *in situ* from alcohols, proceeded smoothly in the presence of camphorquinone to furnish the corresponding sulfides in moderate to high yields.

Keywords: Camphorquinone; Sulfide; Oxidation-Reduction Condensation

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MRG5280046

ชื่อโครงการ: การพัฒนาวิธีการสังเคราะห์พันธะคาร์บอน-ซัลเฟอร์ โดยใช้ปฏิกิริยาออกซิเดชัน-รีดักชัน
คอนเดนเซชัน ที่มีสารผสมระหว่างแอลคิลไดเฟนิลฟอสไฟน์ดี และสารประกอบ
1,2-ไดคาร์บอนิล

ชื่อนักวิจัย: ดร.วันชัย ปลื้มภาณุภัทร

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

E-mail: fsciwcp@ku.ac.th

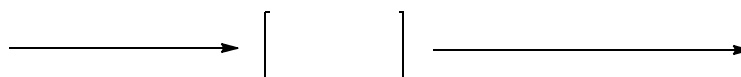
ระยะเวลาโครงการ 16 มีนาคม 2552 - 15 มีนาคม 2554

ได้มีการพัฒนาวิธีการเตรียมสารประกอบ แอลคิล เอริล ซัลไฟด์ จากแอลกอฮอล์ แบบใหม่และมีประสิทธิภาพ ตามหลักออกซิเดชัน-รีดักชัน คอนเดนเซชัน โดยใช้สารประกอบ 1,2-ไดคาร์บอนิล การทำปฏิกิริยาระหว่าง 2-ซัลฟานิล-1,3-เบนโซไทเอโซล และแอลคิล ไดเฟนิลฟอสไฟน์ดี ซึ่งถูกเตรียมมาจากแอลกอฮอล์แบบ *in situ* ในภาวะที่มีแคมฟอร์ควิโนนเป็นตัวออกซิแดนซ์ จะได้ซัลไฟด์ที่มีเปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์ ปานกลางจนถึงสูง

คำหลัก: แคมฟอร์ควิโนน; ซัลไฟด์; ออกซิเดชัน-รีดักชัน คอนเดนเซชัน

Executive Summary

Carbon-sulfur bond formation is one of important synthetic routes in organic and medicinal chemistry. The methods for the conversion of alcohols into the corresponding sulfides by oxidation-reduction condensation using a reductant and an oxidant are commonly employed. However, there was still a great need to pursue the development of applicable methods towards the preparation of sulfides. We have now extended this condensation concept for the exploration of a new and efficient oxidant to be utilized in a practical and convenient method for carbon-sulfur bond formation. The 1,2-dicarbonyl compounds were also tested for their efficiency as an oxidant. The results were summarized that the condensation between 2-sulfanyl-1,3-benzothiazole (0.5 eq) and alkyl diphenylphosphinites, derived *in situ* from alcohols on treatment with chlorodiphenylphosphine (1.2 eq) and triethylamine (1.2 eq) in CHCl_3 , could be smoothly proceeded in the presence of camphorquinone (1 eq) to furnish the corresponding sulfide in moderate to high yields. Moreover, thioetherification of alcohols under the developed conditions proceeded mainly *via* $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanism. In summary, we have described an efficient and convenient one pot reaction for the preparation of alkyl aryl sulfides from alcohols by oxidation-reduction condensation using camphorquinone as a new oxidant.



เนื้อหางานวิจัย

1. วัตถุประสงค์ของโครงการ

- 1.1 ค้นหาสาร Oxidant ชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพ จาก 1,2-Dicarbonyl compound สำหรับการสร้างพันธะ Carbon-Sulfur ตามหลัก Oxidation-Reduction Condensation
- 1.2 ศึกษาภาวะและปัจจัยที่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์ Sulfide เพื่อให้ได้เปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์ที่สูง โดยใช้ Alkyl diphenylphosphinite ที่เตรียมมาจาก Alcohol แบบ *in situ*, Oxidant ที่ได้จากข้อ 1.1 และใช้ 2-Sulfanyl-1,3-benzothiazole (HSBtz) เป็น Nucleophile
- 1.3 ศึกษาผลของสเทอริโอเคมีของ Sulfide จากการใช้ปฏิกิริยาที่ได้จากข้อ 1.2

2. วิธีการทดลอง

2.1 เครื่องมือและสารเคมี

สารเคมีที่ใช้ในการทดลองทุกตัว สามารถซื้อจากบริษัท Aldrich, Fluka, Acros และ TCI และทำการยืนยันโครงสร้างของผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้โดยใช้เทคนิค Nuclear Magnetic Resonance (NMR) จากเครื่องรุ่น Varian Inova 400 โดย operating ที่ 400 (^1H) และ 100 MHz (^{13}C)

2.2 วิธีการสังเคราะห์

2.2.1 การเตรียม Alkyl diphenylphosphinite

นำ Alcohol (10 mmol), 4-Dimethylamino pyridine (3 mmol) และ Triethylamine (12 mmol) มาละลายใน Dry THF (20 mL) ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน จากนั้นค่อยๆเติม Chloro diphenylphosphine (11 mmol) อย่างช้าๆ พร้อมทั้งคนปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 2 ชั่วโมง เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์แล้ว นำสารละลายผสมที่ได้ไประเหย THF ออกจนเกือบแห้ง โดยใช้เครื่อง rotary evaporator จากนั้นเติมตัวทำละลายผสมระหว่าง Hexane/Ethyl acetate (8/1) ในปริมาณ 100 มิลลิลิตร แล้วนำสารละลายผสมไปกรองผ่านชั้น Alumina-Celite จะได้ผลิตภัณฑ์ Alkyl diphenylphosphinite ที่มีความบริสุทธิ์

Methyl 2-[(diphenylphosphino)oxy]-2-methylpropionate: 99%, white solid; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.45-7.57 (m, 4H), 7.25-7.40 (m, 6H), 3.66 (s, 3H), 1.60 (s, 6H); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 174.7, 142.5, 130.0, 128.8, 128.0, 79.1, 52.1, 27.0.

1-Methyl-3-phenylpropyl diphenylphosphinite: 94%, colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.44-7.58 (m, 4H), 7.02-7.41 (m, 11H), 4.00-4.16 (m, 1H), 2.52-2.78 (m, 2H), 1.75-2.10 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 143.0, 142.6, 141.9, 130.6, 130.3, 130.1, 129.8, 129.1, 128.8, 128.3, 128.2, 128.1, 128.1, 128.0, 125.6, 76.9, 40.1, 31.9, 22.4.

2.2.2 การศึกษาวิธีการสังเคราะห์ Sulfide ตามหลัก Oxidation-Reduction Condensation

นำสาร Alkyl diphenylphosphinite มาละลายด้วย CHCl_3 0.5 mL ที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นเติมสาร Oxidant ที่จะทดสอบ และ 2-Sulfanyl-1,3-benzothiazole (HSBtz) ลงไปในของผสมตามลำดับ คนปฏิกิริยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 12 ชั่วโมง และทำการแยกผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นโดยเทคนิค Preparative TLC (hexane/EtOAc = 10/1) ได้ผลิตภัณฑ์ Sulfide ที่ต้องการ

2.2.3 วิธีการสังเคราะห์ Sulfide ตามหลัก Oxidation-Reduction Condensation แบบขั้นตอนเดียวจาก Alcohol

ผสม Alcohol (1 mmol), Triethylamine (1.2 mmol) ใน dry CHCl_3 (1 mL) จากนั้นเติม Chlorodiphenylphosphine (1.2 mmol) ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน คนปฏิกิริยาอย่างต่อเนื่องที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นเติม HSBtz (0.5 mmol) และ Camphorquinone (1 mmol) ลงในสารละลายผสมตามลำดับ คนปฏิกิริยาอย่างต่อเนื่อง 9 ชั่วโมง นำของผสมไปสกัดด้วย $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. รวมชั้น Organic เข้าด้วยกันแล้วล้างด้วย Brine แล้วดูดน้ำออกชั้น Organic โดยใช้ Na_2SO_4 และทำการแยกผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นโดยเทคนิค Preparative TLC (hexane/EtOAc = 10/1)

2-(Octylthio)-benzothiazole: colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.28-1.51 (m, 8H), 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

2-(Benzylthio)-benzothiazole: colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.39 (m, 7H), 4.53 (s, 2H).

2-(Phenethylthio)-benzothiazole: colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.25-7.46 (m, 7H), 3.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

2-(3-Phenylpropylthio)-benzothiazole: colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21-7.40 (m, 7H), 3.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (m, 2H).

2-(Cinnamylthio)-benzothiazole: colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.9 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.44 (m, 7H), 6.71 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.38 (m, 1H), 4.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H).

2-(1-Phenylpropan-2-ylthio)-benzothiazole: colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.35 (m, 7H), 3.89-3.94 (m, 1H), 2.73-2.77 (m, 2H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

2-(4-phenylbutan-2-ylthio)-benzothiazole: colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18-7.42 (m, 7H), 3.92-4.03 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 2H), 1.93-2.19 (m, 2H), 1.55 (s, 3H).

(S)-2-(4-phenylbutan-2-ylthio)-benzothiazole: colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20-7.41 (m, 7H), 4.00 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.83 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

Ethyl-3-(benzothiazol-2-ylthio)-butanoate: colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), , 4.31-4.40 (m, 1H), 4.16 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.95-3.01 (d, 1H), 2.74-2.67 (dd, 1H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H).

2-(Cyclohexylthio)-benzothiazole: colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.86-3.93 (m, 1H), 1.31-2.20 (m, 10H).

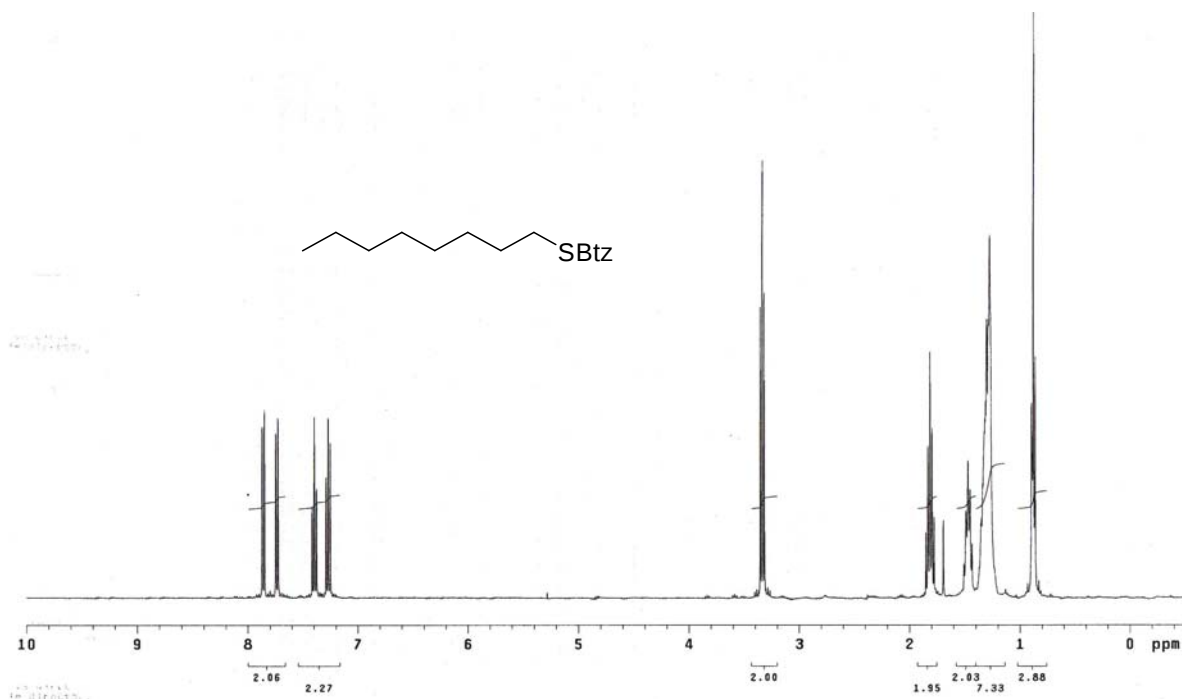
2-(2-Isopropyl-5-methylcyclohexylthio)-benzothiazole: colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 2.19 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 0.83-1.85 (m, 18H).

2-(2-Adamantylthio)-benzothiazole: colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.12 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.79 (s, 2H), 1.68 (d, J = 12.8 Hz, 2H).

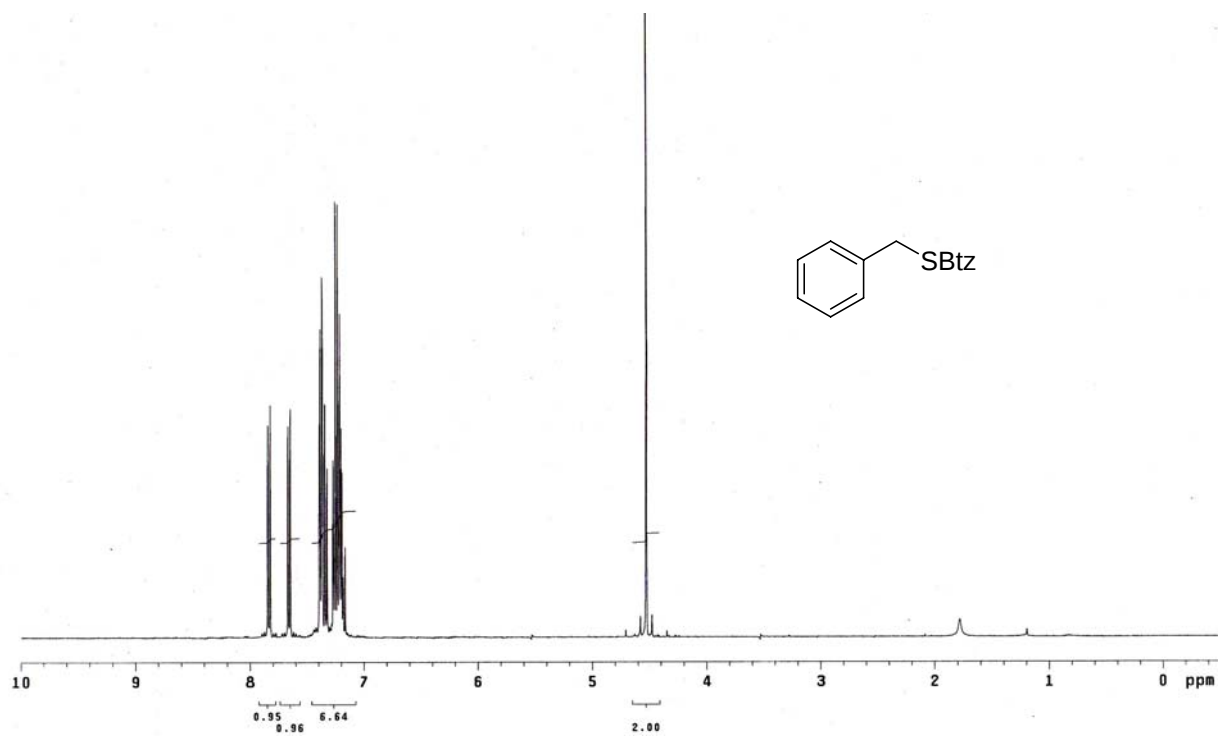
2-(1-Adamantylthio)-benzothiazole: colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.71 (t, J = 2.8 Hz, 6H).

2-(Benzothiazol-2-ylthio)-2-methyl-1-phenylpropan-1-one: colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26-7.48 (m, 5H), 1.87(s, 6H).

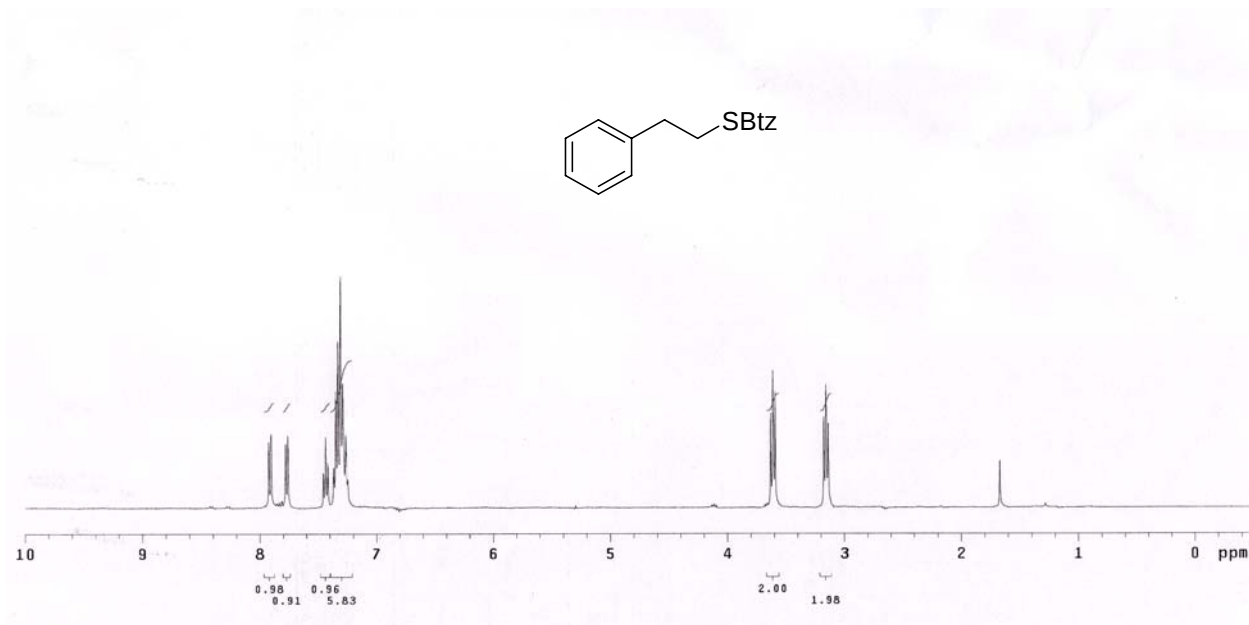
Methyl 2-(benzothiazol-2-ylthio)-2-methylpropanoate: colorless oil; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.74 (s, 6H).



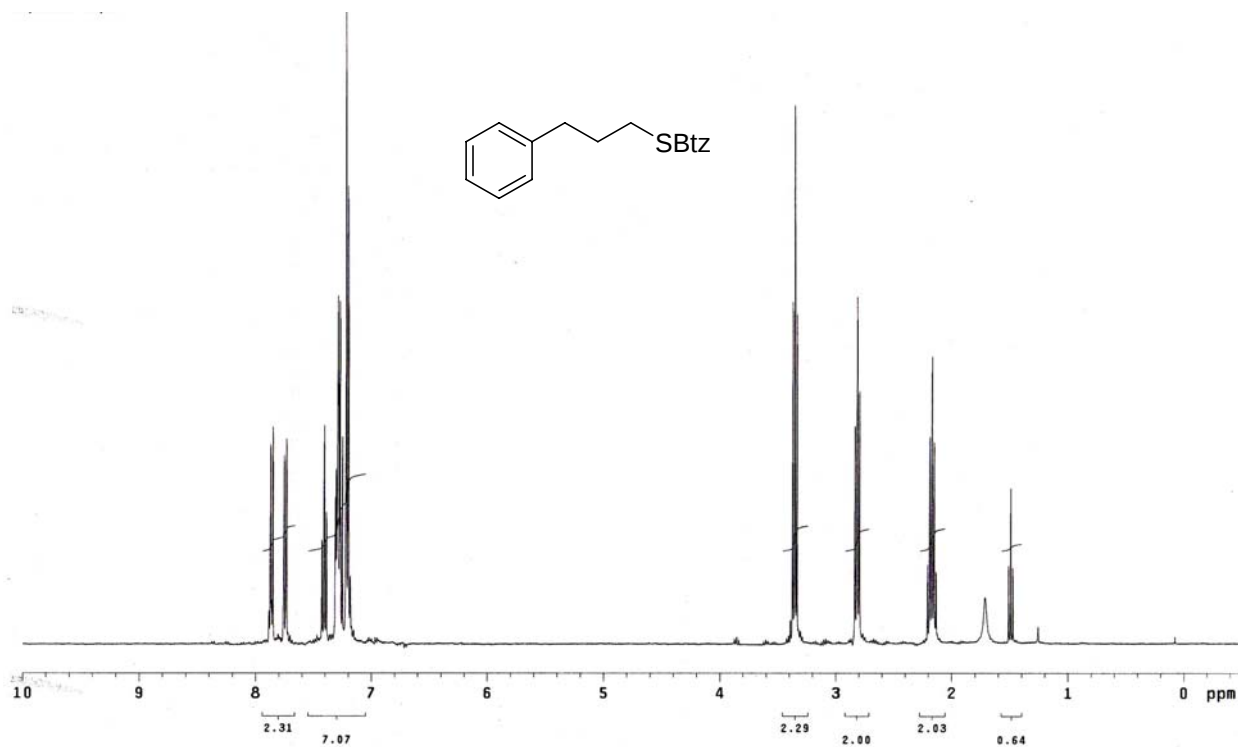
รูปที่ 1 ¹H NMR ของ 2-(Octylthio)-benzothiazole



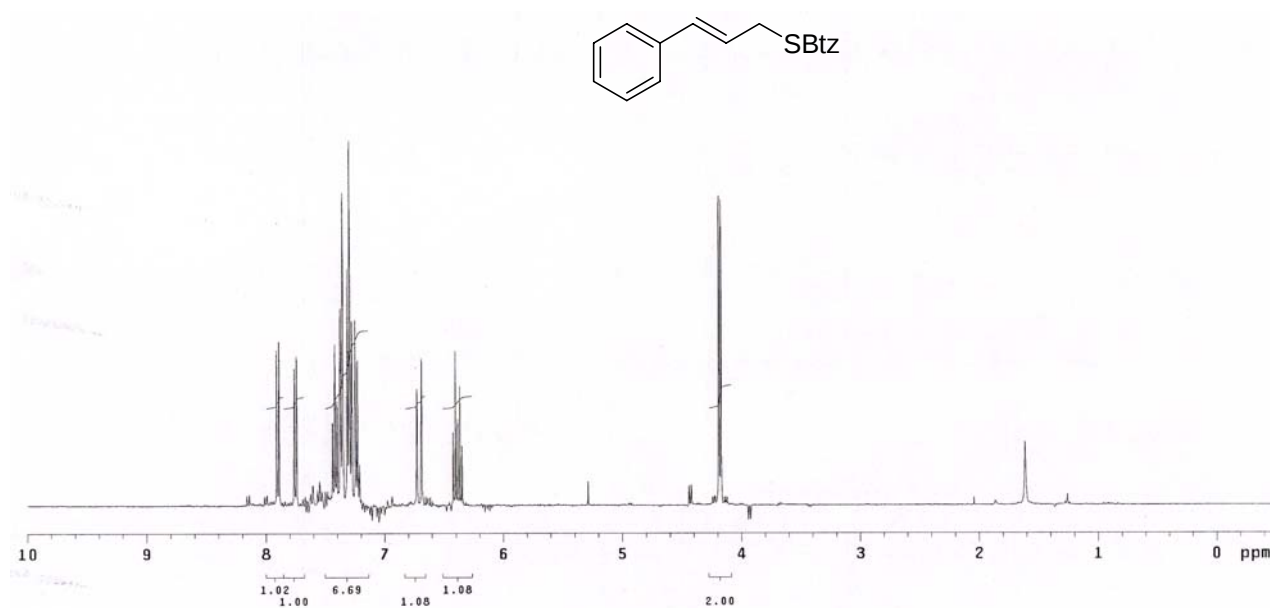
รูปที่ 2 ¹H NMR ของ 2-(Benzylthio)-benzothiazole



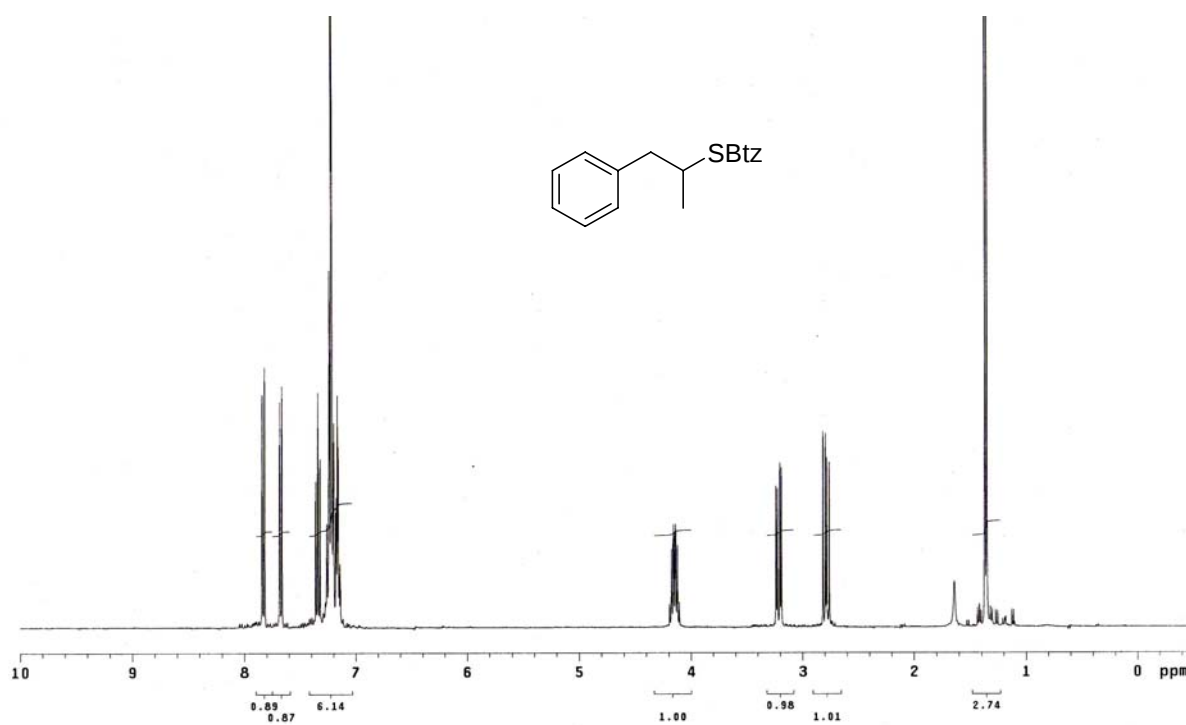
รูปที่ 3 ^1H NMR ของ 2-(Phenethylthio)-benzothiazole



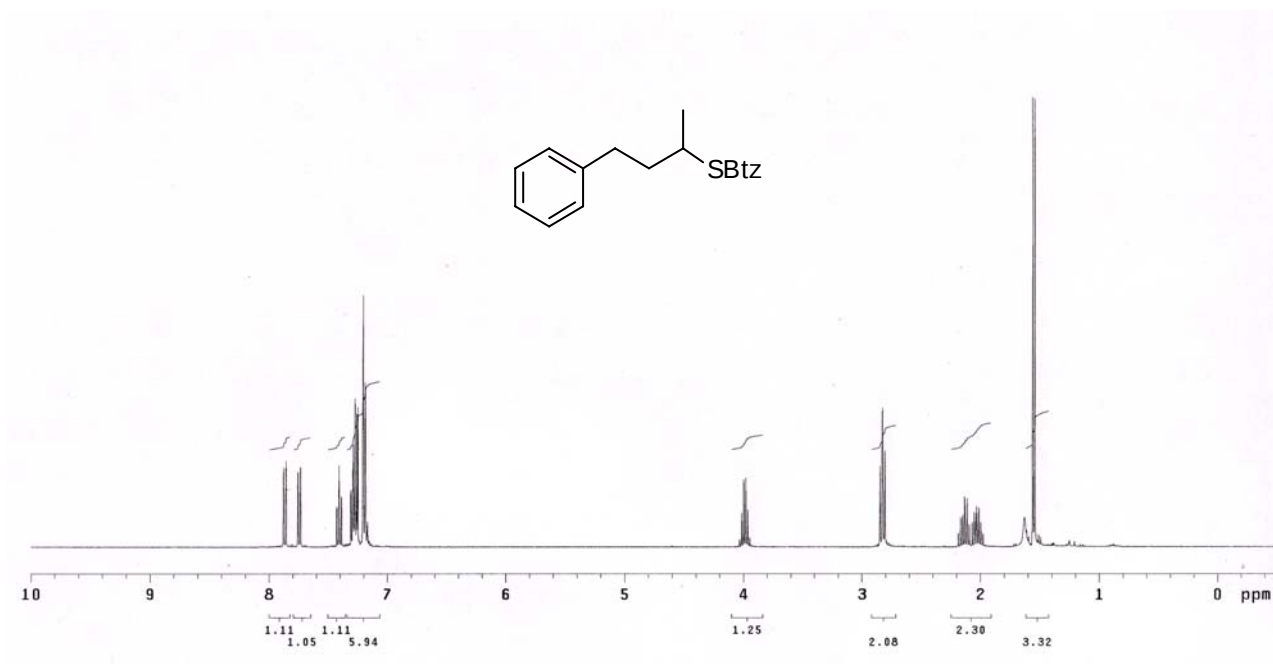
รูปที่ 4 ^1H NMR ของ 2-(3-Phenylpropylthio)-benzothiazole



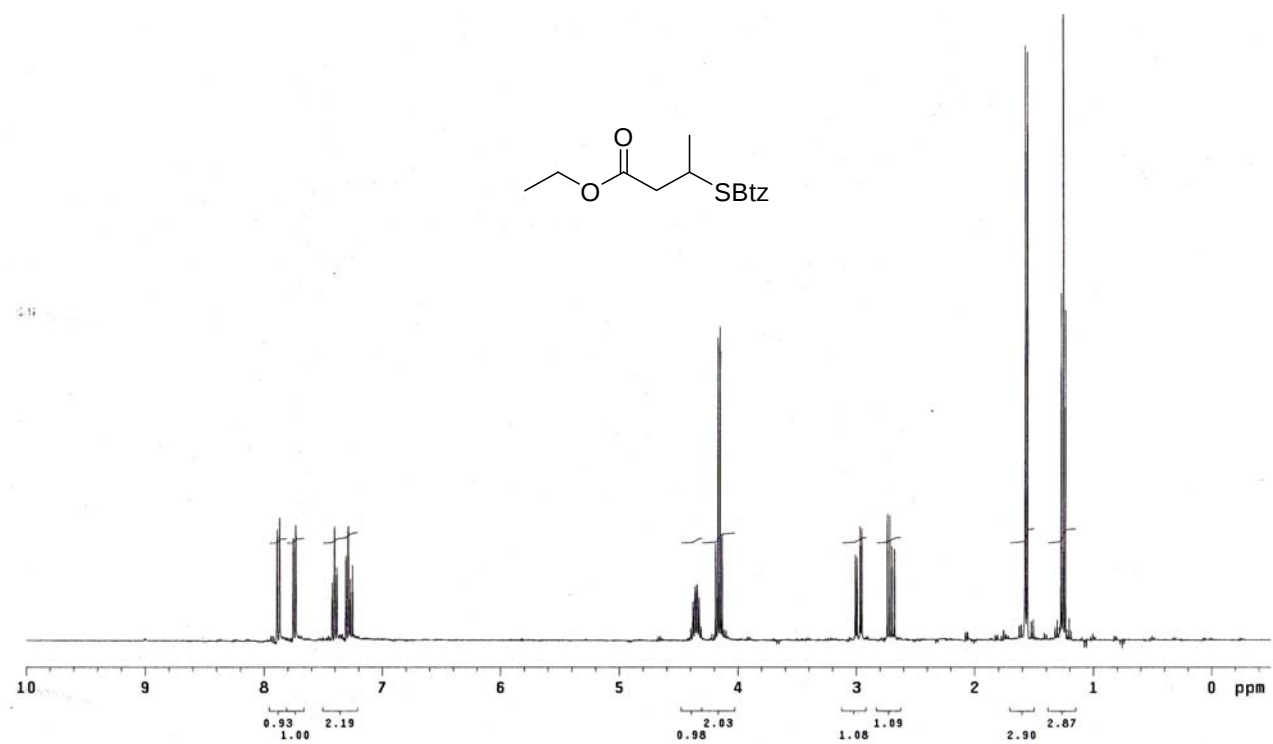
รูปที่ 5 ^1H NMR ของ 2-(Cinnamylthio)-benzothiazole



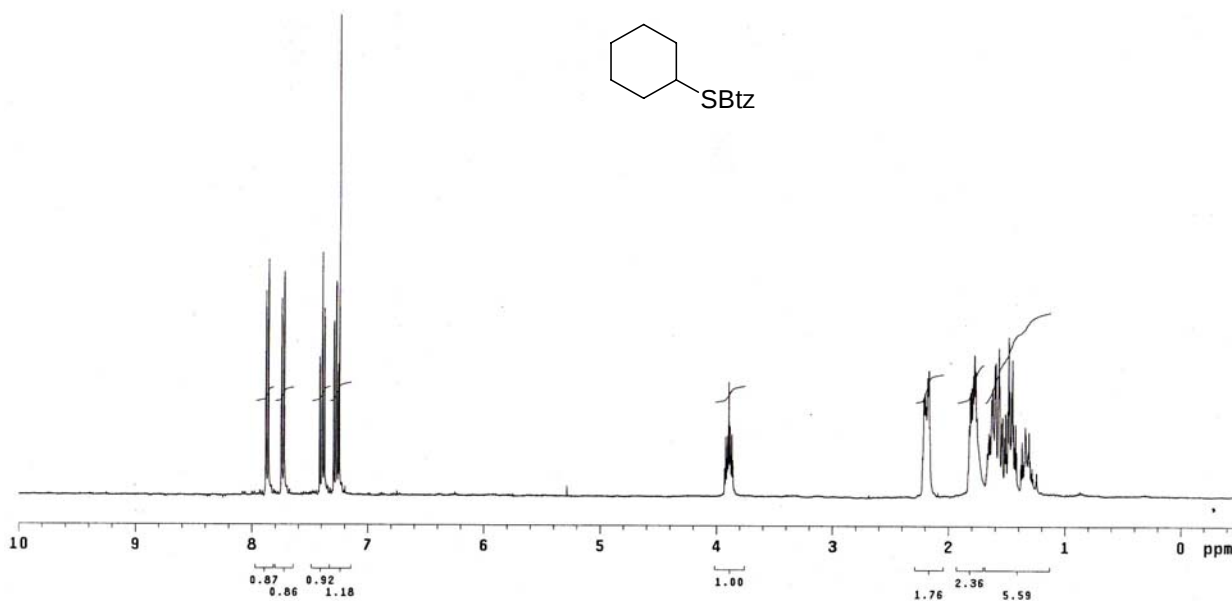
รูปที่ 6 ^1H NMR ของ 2-(1-Phenylpropan-2-ylthio)-benzothiazole



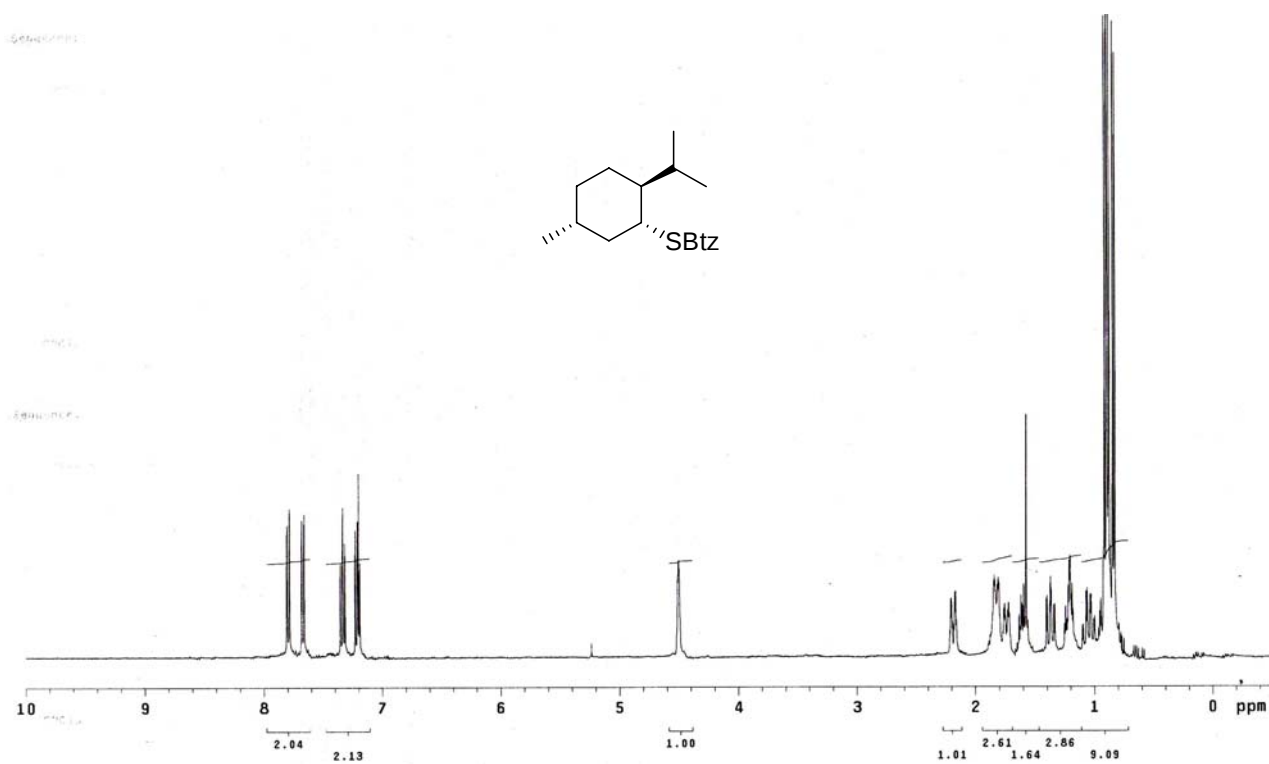
รูปที่ 7 ¹H NMR ของ 2-(4-phenylbutan-2-ylthio)-benzothiazole



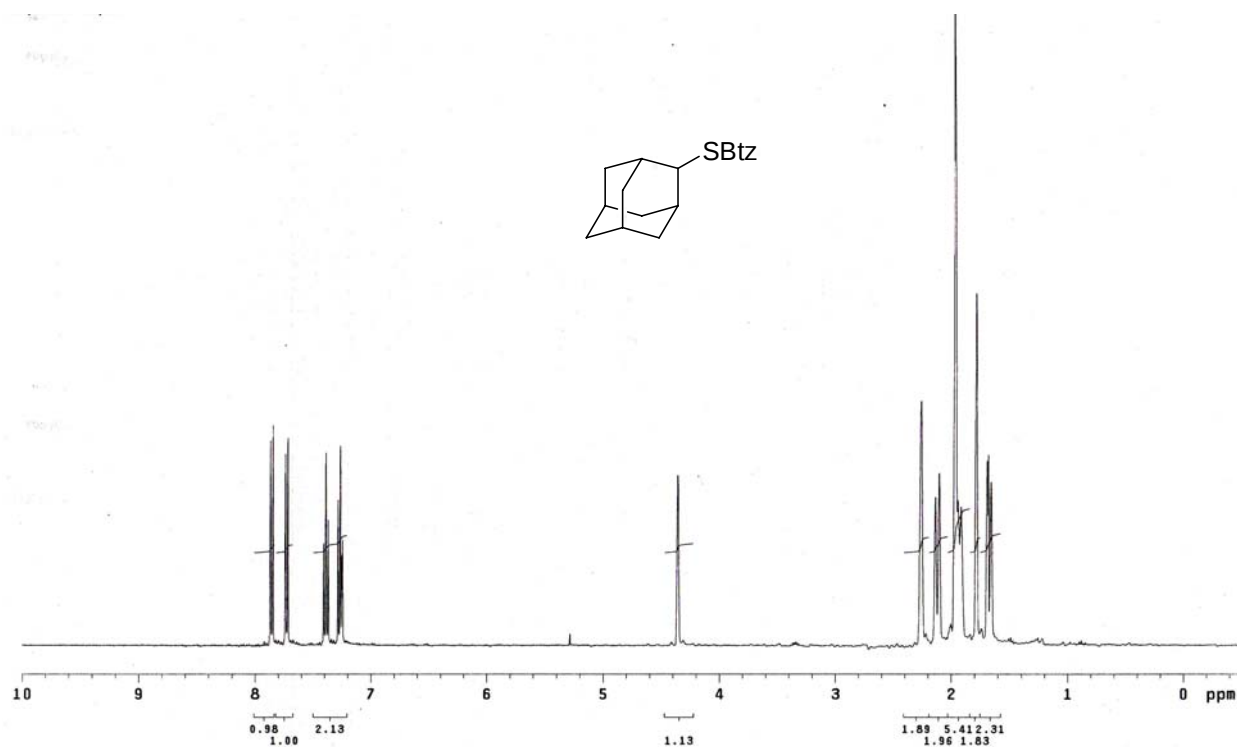
รูปที่ 8 ¹H NMR ของ Ethyl-3-(benzothiazol-2-ylthio)-butanoate



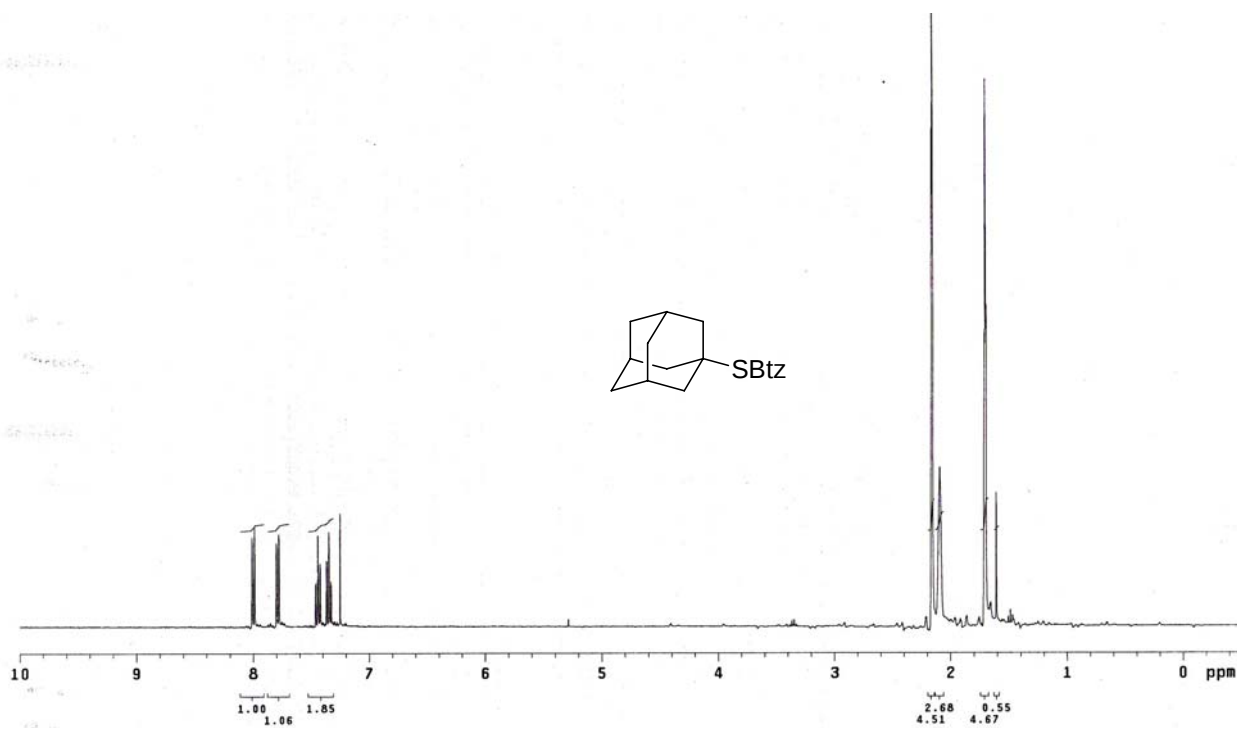
รูปที่ 9 ¹H NMR ของ 2-(Cyclohexylthio)-benzothiazole



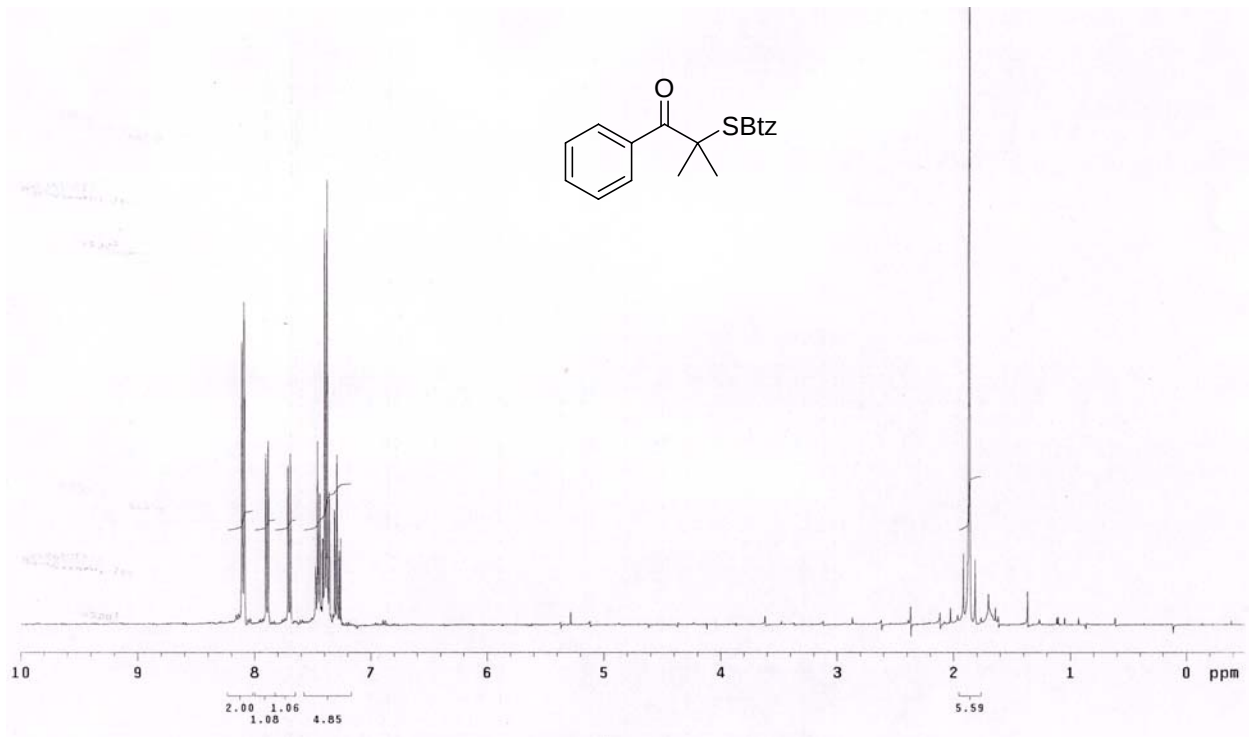
รูปที่ 10 ¹H NMR ของ 2-(2-Isopropyl-5-methylcyclohexylthio)-benzothiazole



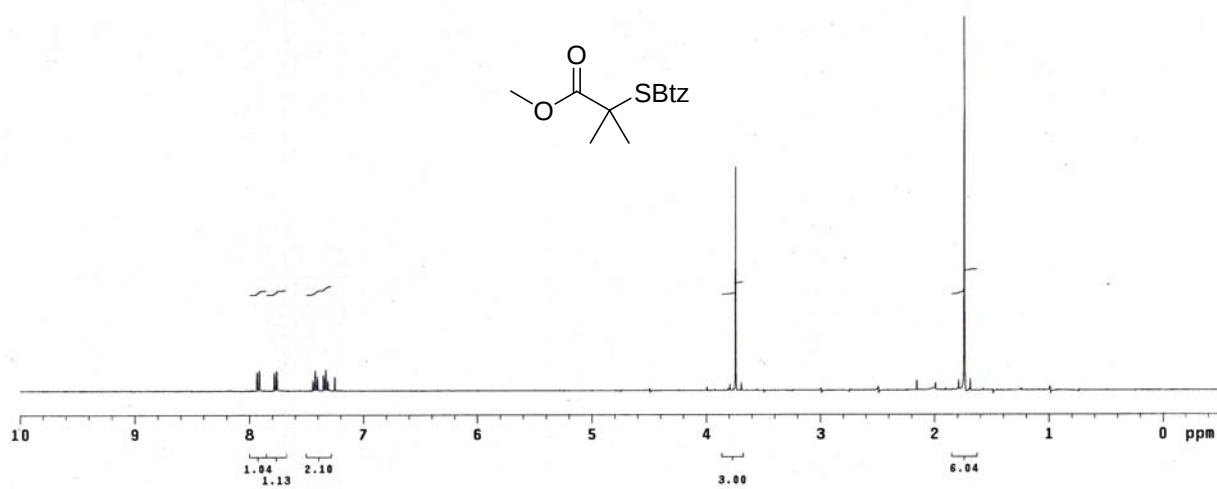
รูปที่ 11 ^1H NMR ของ 2-(2-Adamantylthio)-benzothiazole



รูปที่ 12 ^1H NMR ของ 2-(1-Adamantylthio)-benzothiazole



รูปที่ 13 ¹H NMR ของ 2-(Benzothiazol-2-ylthio)-2-methyl-1-phenylpropan-1-one



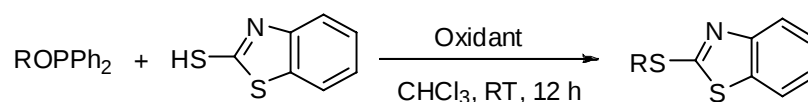
รูปที่ 14 ¹H NMR ของ Methyl 2-(benzothiazol-2-ylthio)-2-methylpropanoate

3. ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

3.1 การศึกษาประสิทธิภาพในการเป็นตัว Oxidant ของสารในกลุ่ม 1,2-Dicarbonyl compound

เริ่มต้นจะทำการสังเคราะห์สารตั้งต้น Alkyl diphenylphosphinites บางชนิด เพื่อนำมาใช้เป็นสารตั้งต้นสำหรับศึกษาประสิทธิภาพในการเป็นสาร Oxidant ของสารในกลุ่ม 1,2-Dicarbonyl compounds เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับตัว Oxidant อื่นๆ ที่เคยมีรายงานมาแล้ว เช่น 2,6-Di-*tert*-butyl-1,4-benzoquinone (DBBQ) โดยใช้ปฏิกิริยาที่จะใช้ศึกษาคือ นำสาร Alkyl diphenylphosphinite มาทำปฏิกิริยากับตัวออกซิแดนซ์ที่กล่าวมาข้างต้น และใช้ HSBtz เป็น Nucleophile เนื่องจากได้มีการศึกษาและรายงานการใช้ HSBtz และมีตัว Oxidant เป็น DBBQ สำหรับเตรียม Sulfide ที่มี %Yield สูง

ตารางที่ 1 การศึกษาผลของ 1,2-Dicarbonyl compound ในการเป็นตัว Oxidant



Entry	ROPPH ₂	Oxidant	Condition	% Yield
1		DBBQ	A	quant
2		2,3-Butadione	A	0
3		Benzil	A	0
4		Cyclohexane-1,2-dione	A	0
5		Camphorquinone	A	96
6		2,3-Butadione	B	0
7		Benzil	B	0
8		Cyclohexane-1,2-dione	B	0
9		Camphorquinone	B	80

Condition A: ROPPh₂ (2 eq), Oxidant (2 eq), HSBtz (1 eq)

B: ROPPh₂ (1 eq), Oxidant (1.1 eq), HSBtz (1.5 eq)

จากการศึกษาผลของตัว Oxidant ของสาร 1,2-Dicarbonyl compound 4 ชนิด ประกอบด้วย 2,3-Butadione, Benzil, Cyclohexane-1,2-dione, และ Camphorquinone (ตารางที่ 1) โดยศึกษาด้วย Alkyl diphenylphosphinite 2 ชนิดดังแสดงในตาราง พบว่า Camphorquinone มีประสิทธิภาพในการ

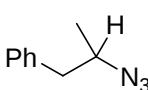
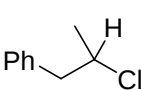
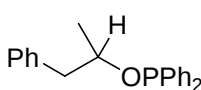
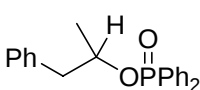
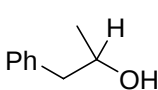
เป็นสาร Oxidant มากที่สุดในการสังเคราะห์สารประกอบ Sulfide (entries 5 และ 9) และมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ DBBQ (entry 1) ในขณะที่ 2,3-Butadione, Benzil และ Cyclohexane-1,2-dione ไม่แสดงประสิทธิภาพใดๆ

3.2 ศึกษาภาวะและปัจจัยที่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์ Azide

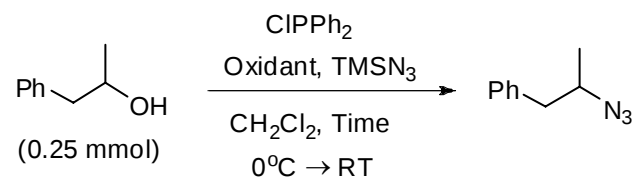
3.2.1 การสังเคราะห์ Azide จาก Alcohol แบบขั้นตอนเดียว

จากผลการการศึกษาข้อ 3.1 พบว่า Camphorquinone แสดงประสิทธิภาพในการเป็นตัว Oxidant ที่ดีสำหรับปฏิกิริยา Oxidation-Reduction Condensation จึงนำมาศึกษาการสังเคราะห์พันธะคาร์บอน-ไนโตรเจน โดยใช้ TMSN_3 เป็น Nucleophile แต่อย่างไรก็ตาม พบว่าการสังเคราะห์สาร Alkyl diphenylphosphinite ในห้องปฏิบัติการที่มีความชื้นในอากาศสูงอย่างประเทศไทย จะพบปัญหาการสลายตัวของสารดังกล่าวไปเป็นสารประกอบ Alkyl diphenylphosphine oxide ได้ง่ายเมื่อสัมผัสความชื้นหรือ Oxygen ในอากาศ ทำให้ต้องเก็บสาร Alkyl diphenylphosphinite ไว้ภายใต้บรรยากาศเฉื่อยเสมอ จึงยากลำบากในขั้นตอนการสังเคราะห์สารก่อนทำปฏิกิริยา ทำให้มีแนวความคิดที่จะพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ Azide จาก Alcohol แบบขั้นตอนเดียว โดยมี Alkyl diphenylphosphinite เป็น Intermediate นอกจากนี้จะศึกษาการดำเนินไปของปฏิกิริยา และ %Yield ของ Azide หรือผลิตภัณฑ์อื่นๆ ที่เกิดขึ้น โดยใช้เทคนิค ^1H NMR เพื่อความสะดวกและรวดเร็ว

วิธีทำการทดลองคือ นำ 1-Methyl-2-phenylethanol (0.25 mmol) มาละลายใน dry CH_2Cl_2 (0.5 mL) ภายใต้บรรยากาศ N_2 จากนั้นเติม Chlorodiphenylphosphine และสาร Oxidant ลงในปฏิกิริยาตามลำดับ เปลี่ยนอุณหภูมิของปฏิกิริยาไปที่ 0°C โดยใช้ ice bath จากนั้นเติม TMSN_3 ลงไปในปฏิกิริยาแล้วค่อยๆ เปลี่ยนอุณหภูมิของปฏิกิริยาจาก 0°C ไปยังอุณหภูมิห้อง (30°C) คนปฏิกิริยาอย่างต่อเนื่อง 15 ชั่วโมง จากนั้นนำ Crude ของปฏิกิริยาที่ได้ทั้งหมด ไปตรวจสอบผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นโดยใช้ ^1H NMR (ตารางที่ 2) โดยสัญญาณของ ^1H NMR ของ Methine proton ที่ใช้ในการตรวจสอบ %Yield ของสารต่างๆ ที่เกิดขึ้นมีดังนี้

					
δ_{H} (PPM)	3.67	4.15-4.20	4.25-4.30	4.60-4.70	3.90-4.00

ตารางที่ 2 การศึกษาภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ Azide จาก Alcohol แบบขั้นตอนเดียว



Entry	Oxidant		CIPPh ₂ (eq)	TMSN ₃ (eq)	Time (h)	% Yield ^a				Recovered ROH
	Type	(eq)				RN ₃	RCI	ROPPh ₂	ROP(O)Ph ₂	
1	Camphorquinone	0.5	1	0.5	15	N.D.	25	-	-	75
2	Camphorquinone	1	1	1	15	N.D.	64	-	-	36
3	Camphorquinone	2	2	2	15	N.D.	50	-	trace	50
4	Camphorquinone	2	2 ^b	2	15	N.D.	-	-	-	quant
5	Camphorquinone	2	2	2	24	N.D.	30	-	trace	70
6	Camphorquinone	2	2	4	15	N.D.	42	-	trace	58
7	DBBQ	2	2	2	15	N.D.	trace	-	-	quant
8	DBBQ	2	2	4	15	N.D.	32	15	23	30
9	2,3-Butadione	1	1	1	15	N.D.	trace	-	-	quant
10	3,4-Hexanedione	1	1	1	15	N.D.	34	-	29	37
11	Acenaphthenequinone	1	1	1	15	N.D.	6	-	52	41
12	Acenaphthenequinone	1	1	3	15	trace	trace	-	43	57

^a Determined by ¹H NMR

^b PPh₃ was used instead of CIPPh₂

จากผลการทดลองแบบขั้นตอนเดียว เพื่อเป็นแนวทางสังเคราะห์ที่สะดวกเร็ว และหลีกเลี่ยงความไม่เสถียรของสาร Alkyl diphenylphosphinite จะไม่ตรวจพบผลิตภัณฑ์ Azide ที่ต้องการ ไม่ว่าจะศึกษา ชนิดของตัว Oxidant และจำนวนโมลของสารตั้งต้นและรีเอเจนต์ที่หลากหลาย อาจจะเป็นเพราะมีปฏิกิริยาการแข่งขันเกิดขึ้น เช่น ปฏิกิริยา Chlorination เนื่องจากการตรวจพบ Alkyl chloride ซึ่งอาจมาจากการใช้ ClPPh_2 ที่มีการรายงานว่าเป็น Chlorinating agent ตัวหนึ่ง

นอกจากนี้ ยังพบจุดสังเกตที่น่าสนใจอย่างหนึ่งคือ การใช้ Acenaphthenequinone เป็นสาร Oxidant (entries 11 และ 12) จะตรวจพบสาร Alkyl diphenylphosphine oxide (ROP(O)Ph_2) ซึ่งเป็นสารที่เกิดมาจาก Alkyl diphenylphosphinite โดยที่ Alkyl diphenylphosphinite จะเป็นสารที่จะทำปฏิกิริยาต่อกับตัว Oxidant และ TMSN_3 เกิดสารชั้นกลาง ที่จะนำไปสู่ผลิตภัณฑ์ Azide ที่ต้องการ แต่จากการทดลองนี้ไม่ตรวจพบ Azide นั้น อาจจะเป็นเพราะ Azide ion (N_3^-) ซึ่งเป็น Nucleophile เกิดการฟอร์ม Complex กับสารอื่นๆ ทำให้การดำเนินไปของปฏิกิริยาไปสู่ Azide หยุดลง จึงทำให้ Alkyl diphenylphosphinite เกิดการสลายตัวไปเป็น Alkyl diphenylphosphine oxide หรืออาจเกิดปฏิกิริยาการแข่งขัน โดย Chloride ion (Cl^-) เข้าทำปฏิกิริยาแทน

แนวทางที่จะศึกษาต่อไปสำหรับการทดลองแบบขั้นตอนเดียว นี้คือเปลี่ยน Nitrogen nucleophile จาก TMSN_3 เป็นสาร Phthalimide เนื่องจากสารชนิดนี้มีค่า pKa ที่ต่ำ (จากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าปฏิกิริยา Oxidation-Reduction Condensation จะเกิดได้ดีกับ Nucleophile ที่มีค่า pKa ต่ำ) รวมถึงจะศึกษาผลของการเติมตัว Additive เช่น Base บางชนิด เพื่อใช้ในการจับ Chloride ion เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาการแข่งขัน

3.2.2 การสังเคราะห์ Azides จาก Alcohols แบบสองขั้นตอน

การศึกษานี้จะเป็นการสังเคราะห์ Azides ที่ต้องการ โดยแบ่งออกเป็น 2 ขั้นตอน คือ ขั้นตอนเตรียม Alkyl diphenylphosphinite จาก Alcohol จากนั้นนำสาร Alkyl diphenylphosphinite ไปทำปฏิกิริยาต่อกับ Oxidant และ Nucleophile นั้นขั้นที่ 2 ต่อทันที

ขั้นที่ 1 สังเคราะห์ Alkyl diphenylphosphinite มี 2 วิธีดังนี้

1) นำ 1-Methyl-2-phenylethanol (0.25 mmol), DMAP (0.3 eq) และ Triethylamine (1.2 eq) มาละลายใน dry THF (0.5 mL) ภายใต้ N_2 จากนั้นค่อยๆเติม Chloro diphenylphosphine (1.1 eq) พร้อมทั้งคนปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นนำไประเหยจนเกือบแห้ง โดยใช้เครื่อง Rotary

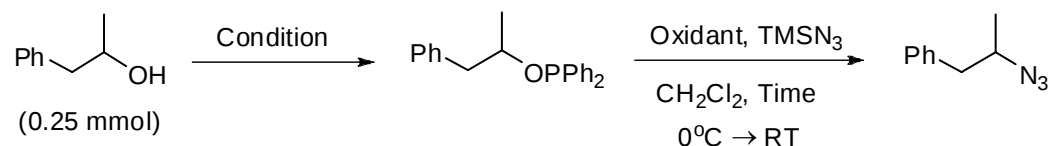
evaporator แล้วเติมตัวทำละลายผสม Hexane/EtOAc อัตราส่วน 8/1 แล้วนำไปกรองผ่านชั้น Alumina-Celite จากนั้นนำสารละลายไประเหยตัวทำละลายออกจนแห้ง

2) นำ 1-Methyl-2-phenylethanol มาละลายใน dry THF 0.5 mL ภายใต้ N_2 จากนั้นค่อยๆเติม n-Butyl Lithium (1eq) และ Chloro diphenylphosphine (1 eq) ตามลำดับ คนปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นนำไประเหยจนเกือบแห้ง โดยใช้เครื่อง Rotary evaporator แล้วเติมตัวทำละลายผสม Hexane/EtOAc อัตราส่วน 8/1 แล้วนำไปกรองผ่านชั้น Alumina-Celite จากนั้นนำสารละลายไประเหยตัวทำละลายออกจนแห้ง

ขั้นที่ 2 นำ Crude ที่ได้จากขั้นที่ 1 มาละลายใน dry CH_2Cl_2 (0.5 mL) และเติมสาร Oxidant ลงในปฏิกิริยา เปลี่ยนอุณหภูมิของปฏิกิริยาไปที่ $0^\circ C$ โดยใช้ Ice bath แล้วเติม $TMSN_3$ ลงไปในปฏิกิริยา ค่อยๆเปลี่ยนอุณหภูมิของปฏิกิริยาจาก $0^\circ C$ ไปยังอุณหภูมิห้อง คนปฏิกิริยาอย่างต่อเนื่อง 15 ชั่วโมง จากนั้นนำ crude ของปฏิกิริยาที่ได้ทั้งหมด ไปตรวจสอบผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นโดยใช้ 1H NMR ผลที่ได้แสดงในตารางที่ 3

จากผลการทดลองพบว่า ยังไม่ตรวจพบผลิตภัณฑ์ Azide ที่ต้องการเช่นเดียวกัน จึงมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการเตรียม Alkyl diphenylphosphinite ว่าปฏิกิริยาเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์หรือไม่ จึงลองนำ Crude ที่ได้จากข้อที่ 1 ไปตรวจสอบผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นโดยใช้ 1H NMR พบว่าเกิด Alkyl diphenylphosphinite ในปริมาณน้อยมาก ซึ่งอาจเกิดมาจาก ความชื้นในอากาศ หรือตัวทำละลาย (THF) ไม่แห้งสนิท ส่งผลให้ reagent ที่เติมลงไปเกิดการสลายตัวได้ง่าย จึงอาจส่งผลให้ ขั้นที่ 2 เกิดผลที่ผิดพลาดได้ ในการทดลองครั้งต่อไปจึงมีความจำเป็นที่จะต้องควบคุมความชื้นในปฏิกิริยา โดยอาจจะศึกษาผลของปฏิกิริยา หลังจากเติม Molecular sieve ลงไป

ตารางที่ 3 การศึกษาภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ Azides แบบ 2 ขั้นตอน



Entry	Condition ^a	Oxidant		TMSN ₃	Time	% Yield ^b						
		Type	(eq)			(eq)	(h)	RN ₃	RCI	ROPPh ₂	ROP(O)Ph ₂	Recovered ROH
1	A	Camphorquinone	1	1	15	trace	-	18	60	21		
2	A	Camphorquinone	1	0.5	15	trace	-	22	51	26		
3	B	Camphorquinone	1	0.75	15	trace	-	-	trace	quant		

^aCondition A: DMAP (0.3 eq), Et₃N (1.2 eq), ClPPh₂ (1.1 eq), THF, RT, 2 h

B: ⁿBuLi (1 eq), ClPPh₂ (1 eq), THF, RT, 1 h

^bDetermined by ¹H NMR

เนื่องจาก %Yield ของ Azide ที่ต้องการยังมีปริมาณต่ำมาก อาจส่งผลมาจากความชื้นในอากาศของเมืองไทย มีค่าสูง ทำให้ Alkyl diphenylphosphinite หรือ Reagent ที่ใช้ในการเตรียมสลายตัวได้ง่าย ทำให้เกิดข้อผิดพลาดในการศึกษาประสิทธิภาพของตัว Oxidant

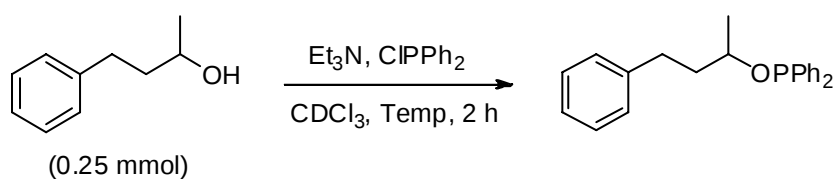
จากการศึกษาวิธีการสังเคราะห์พันธะ Carbon-Nitrogen จะพบปัญหาจากการใช้ Nitrogen nucleophile ชนิดต่างๆเช่น Trimethyl silyl azide หรือ Phthalimide ทำปฏิกิริยากับ Alkyl diphenylphosphinite และ 1,2-Dicarbonyl compound จะได้ %Yield ของผลิตภัณฑ์ที่ต่ำ หรือไม่เกิดปฏิกิริยา แต่ในขณะที่ใช้ Sulfur nucleophile เช่น 2-Sulfanyl-1,3-benzothiazole (HSBtz) ได้ %Yield ของผลิตภัณฑ์ในช่วง 75-84% ทำให้การสังเคราะห์พันธะคาร์บอน-ไนโตรเจนจะต้องมีการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์ที่เหมาะสมต่อไปในภายภาคหน้า

ดังนั้น งานวิจัยที่จะศึกษาต่อไป จะมุ่งเน้นพัฒนาวิธีการสังเคราะห์พันธะ Carbon-Sulfur ตามหลัก Oxidation-Reduction Condensation แบบขั้นตอนเดียว โดยจะเน้นศึกษาวิธีการเตรียม Alkyl diphenylphosphinite จาก Alcohol แบบ *in situ* เพื่อป้องกันปัญหาสารเกิดการสลายตัวกลายเป็น Alkyl diphenylphosphine oxide ดังที่กล่าวไว้ก่อนหน้านี้ และนำสารที่เกิดขึ้นดังกล่าวมาทำปฏิกิริยากับ 1,2-Dicarbonyl compound และใช้ HSBtz เป็น Sulfur nucleophile โดยยังคงใช้ระเบียบวิธีวิจัยเหมือนตามที่เสนอไว้เช่นเดิม จะเปลี่ยนเฉพาะในส่วน Nucleophile เท่านั้น ซึ่งงานที่จะศึกษานี้ ยังเป็นงานวิจัยที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อนหน้านี้ เช่นเดียวกัน

3.3 การศึกษาวิธีการสังเคราะห์ Sulfide จาก Alcohol ตามหลัก Oxidation-Reduction Condensation แบบขั้นตอนเดียว

การศึกษาภาวะที่เหมาะสมสำหรับการเตรียม Alkyl diphenylphosphinite จาก alcohol โดยใช้ Base และ ClPPH_2 จะประกอบด้วย ชนิดของ Base ปริมาณของรีเอเจนต์ ปริมาณของตัวทำละลาย โดยมีวิธีการทดลองดังนี้ นำ 4-Phenyl-2-butanol (0.25 mmol) มาละลายใน Chloroform- d_1 จากนั้นเติม Base และ ClPPH_2 ลงไปตามลำดับ กวนปฏิกิริยาอย่างต่อเนื่องที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 2 ชั่วโมง แล้วนำของผสมทั้งหมด ไปตรวจวัดปริมาณ %Yield ของ Alkyl diphenylphosphinite จากการใช้ ^1H NMR (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ผลของ Base ในการเตรียม Alkyl diphenylphosphinite



Entry	Base		ClPPh ₂ (eq)	Temp (°C)	Conc. (M)	Yield ^{a,b} (%)
	Type	eq				
1	None	1.0	1.0	RT	0.5	0
2	DMAP	1.0	1.0	RT	0.5	54
3	Pyridine	1.0	1.0	RT	0.5	28
4	4-Picoline	1.0	1.0	RT	0.5	44
5	Piperidine	1.0	1.0	RT	0.5	26
6	Et ₃ N	1.0	1.0	RT	0.5	80
7	Et ₃ N	1.2	1.2	RT	0.5	85
8	Et ₃ N	1.3	1.3	RT	0.5	80
9	Et ₃ N	1.4	1.4	RT	0.5	74
10	Et ₃ N	1.2	1.2	Reflux	0.5	86
11	Et ₃ N	1.2	1.2	RT	1.0	85
12	Et ₃ N	1.2	1.2	RT	1.0	73 ^c

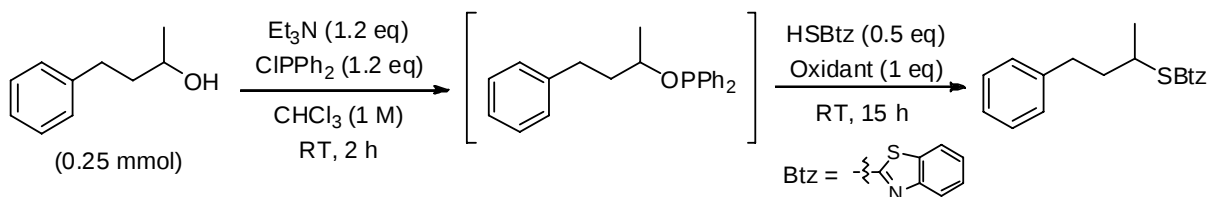
^a Determined by ¹H NMR.

^b Alkyl chloride was obtained as an undesired product.

^c 0.1 eq of DMAP was added.

จากผลการทดลอง พบว่าปฏิกิริยาที่ไม่มีการเติม Base ชนิดใดๆลงไป จะไม่เกิด Alkyl diphenylphosphinite ที่ต้องการ (entry 1) ในขณะที่การใช้ Et₃N เป็นเบส จะได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการมากที่สุด เมื่อเทียบกับ DMAP, Pyridine, 4-Picoline และ Piperidine (entries 2-6) โดยภาวะที่เหมาะสมสำหรับการเตรียม Alkyl diphenylphosphinite คือใช้ Et₃N และ ClPPh₂ ที่ 1.2 equivalent ซึ่งจะได้ผลิตภัณฑ์ 85% (entry 7) นอกจากนี้ยังพบว่า ความเข้มข้นและอุณหภูมิของปฏิกิริยาไม่ผลต่อการเกิดปฏิกิริยา (entries 10-11) ในขั้นต่อไปจะศึกษาประสิทธิภาพในการเป็นตัว Oxidant ของสารกลุ่ม 1,2-dicarbonyl compound โดยนำมาทำปฏิกิริยากับ Alkyl diphenylphosphinite ที่เตรียมจาก Alcohol แบบ *in situ* จากวิธีที่ได้ศึกษาข้างต้น และมี HSBtz เป็น Sulfur nucleophile (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 ผลของสาร 1,2-Dicarbonyl compound ในการเป็นตัว Oxidant



Entry	Oxidant	Yield ^a (%)
1	None	0
2	2,3-Butanedione	trace
3	3,4-Hexanedione	trace
4	Benzil	trace
5	1,2-Cyclohexanedione	0
6	3-Methyl-1,2-cyclopentanedione	0
7	Acenaphthenequinone	trace
8	Camphorquinone	84
9	Camphorquinone	13 ^b
10	Camphorquinone	58 ^c
11	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-1,4-benzoquinone (DBBQ)	69
12	2,6-Dimethoxy-1,4-benzoquinone (DMOBQ)	75

^a Isolated yield.

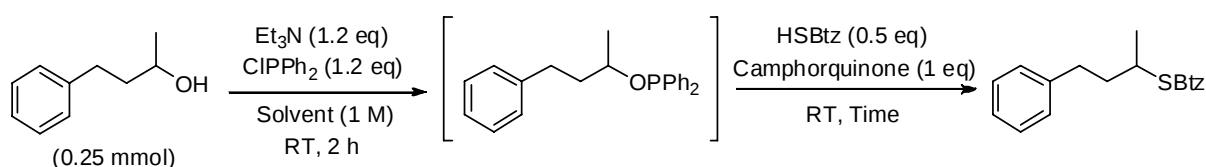
^b The reaction concentration was 0.5 M in CHCl_3 (instead of 1 M).

^c HSBtz and camphorquinone were suddenly added after the addition ClPPh_2 .

จากการศึกษาผลของตัว Oxidant ของสาร 1,2-Dicarbonyl compound ทั้ง 7 ชนิดดังนี้ 2,3-Butanedione, 3,4-Hexanedione Benzil, Acenaphthenequinone, 1,2-Cyclohexanedione and 3-Methyl-1,2-Cyclopentanedione และ Camphorquinone สำหรับการสังเคราะห์ Sulfide จาก Alcohol ตามหลัก Oxidation-Reduction Condensation แบบขั้นตอนเดียว พบว่า Camphorquinone มีประสิทธิภาพในการเป็นตัว Oxidant โดยได้ Sulfide ที่ต้องการ 84% (entries 2-8) และมีประสิทธิภาพดีกว่าสาร Oxidant ที่เคยมีการรายงานมาก่อนหน้านี้แล้ว เช่น 2,6-Di-*tert*-butyl-1,4-benzoquinone และ 2,6-Dimethoxy-1,4-benzoquinone ในการทำปฏิกิริยาแบบขั้นตอนเดียว (entries 11-12)

นอกจากนี้ ยังศึกษาผลตัวทำละลาย โดยทดลองปฏิกิริยาการสังเคราะห์ Sulfide จาก Alcohol แบบขั้นตอนที่พัฒนาขึ้นมานี้ กับตัวทำละลายที่เคยมีการรายงานว่าถูกนำมาใช้ในปฏิกิริยา Oxidation-Reduction Condensation เช่น CH_2Cl_2 , THF หรือ Toluene เป็นต้น (ตารางที่ 6) แต่อย่างไรก็ตาม ยังพบว่า CHCl_3 เป็นตัวทำละลายที่มีความเหมาะสมมากที่สุด และปฏิกิริยาที่พัฒนาขึ้นนี้ สามารถเกิด Sulfide ได้ในปริมาณ 84% เมื่อใช้เวลาเพียง 9 ชั่วโมง

ตารางที่ 6 ผลของตัวทำละลาย และเวลาในการเกิดปฏิกิริยา

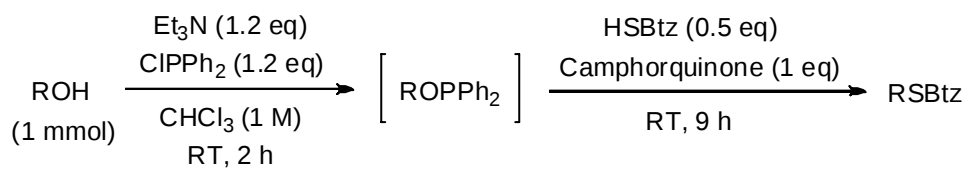


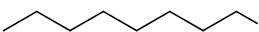
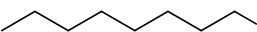
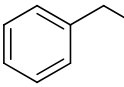
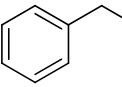
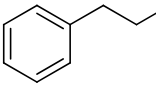
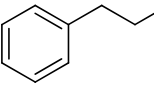
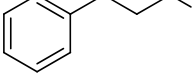
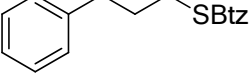
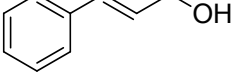
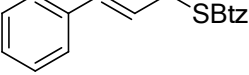
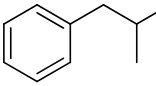
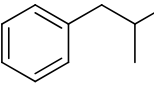
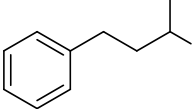
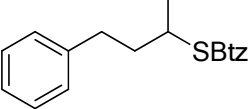
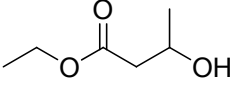
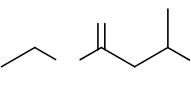
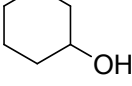
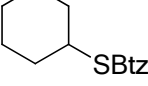
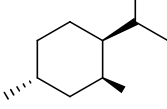
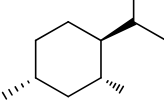
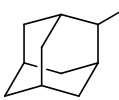
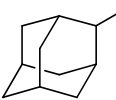
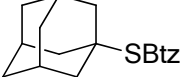
Entry	Solvent	Time (h)	Yield ^a (%)
1	Neat	15	40
2	THF	15	17
3	Toluene	15	28
4	CH_2Cl_2	15	81
5	CHCl_3	15	84
6	CHCl_3	6	64
7	CHCl_3	9	83
8	CHCl_3	12	81
9	CHCl_3	24	61

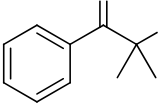
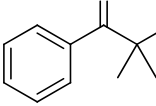
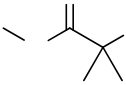
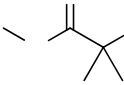
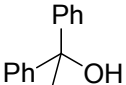
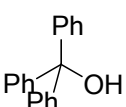
^a Isolated yield.

การศึกษาในขั้นต่อไปจะเป็นการนำภาวะที่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์ Sulfide จาก Alcohol ตามหลัก Oxidation-Reduction Condensation แบบขั้นตอนเดียว ไปทดสอบกับ Alcohol ชนิดต่างๆ (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7 การทำปฏิกิริยา Thioetherification ของ Alcohol ชนิดต่างๆ



Entry	ROH	RSBtz	Yield ^a (%)
1			77
2			86
3			74
4			75
5			55
6			78
7			84
8			69
9			32
10			47
11			58
12			38

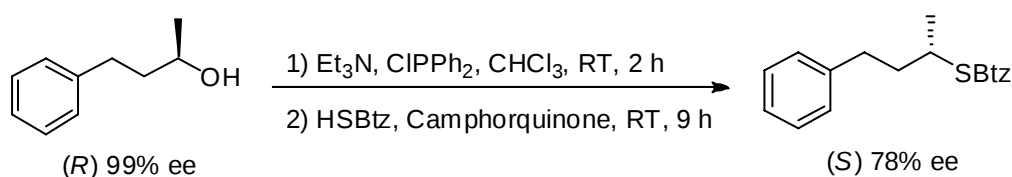
13			64
14			50
15			Not Detected
16			Not Detected
17			Not Detected
18			Not Detected

^aIsolated yield.

จากการใช้ปฏิกิริยาที่พัฒนาขึ้นนี้พบว่า Primary และ Secondary alkyl alcohol จะถูกเปลี่ยนไปเป็น Alkyl diphenylphosphinite และทำปฏิกิริยาต่อกับ Camphorquinone และ HSBtz จะได้ Sulfide ที่มี %Yield ในปริมาณที่สูง (entries 1-7) ในขณะที่ Cyclic Alcohol จะได้ Sulfide ที่มี %Yield ในปริมาณปานกลาง (entries 8-9) เช่นเดียวกันกับ Tertiary alcohol (entries 10-12) ยกเว้น Tertiary alcohol 4 ชนิดที่นำมาทดลองใน entries 15-18 พบว่าไม่เกิด Sulfide ที่ต้องการ จากผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า กลไกการเกิดปฏิกิริยาการเปลี่ยน Alcohol ไปเป็น Sulfide ตามหลัก Oxidation-Reduction Condensation แบบขั้นตอนเดียว น่าจะเกิดผ่านการแทนที่แบบ S_N2 เนื่องจากการใช้ Alcohol ที่มีความเกะกะ เป็นสารตั้งต้น ส่วนมากจะเกิด Sulfide ที่มี %Yield ปริมาณปานกลาง หรือไม่เกิดปฏิกิริยา

การทดสอบว่ากลไกการเกิดปฏิกิริยา เกิดผ่าน S_N2 ทำได้โดยใช้สารตั้งต้นที่มีสมบัติ Optically active คือ (*R*)-4-phenyl-2-butanol (*R*, 99% ee) ดังแสดงในแผนภาพที่ 1 จากการศึกษาคพบว่าจะได้ Sulfide ที่ต้องการในปริมาณ 78% Yield และมีค่า Optical rotation = $[\alpha]_D^{25}$ -30.7, *c* 0.95, CHCl₃ และเมื่อนำสารดังกล่าวไปหาค่า %ee ของ Sulfide ที่เกิดขึ้นโดยใช้ Chiral HPLC พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ *S/R* Configuration ใน

อัตราส่วน 89/11 (*S*, 78% ee) ซึ่งทำให้ทราบว่าปฏิกิริยาแบบใหม่ที่พัฒนาขึ้นนี้ มีการแข่งขันกันระหว่าง S_N2 และ S_N1 displacement โดยเกิดกลไกแบบ S_N2 เป็นหลัก



แผนภาพที่ 1 การทำปฏิกิริยา Thioetherification ของ (*R*)-4-Phenyl-2-butanol

4. สรุปผลการทดลอง

งานวิจัยนี้ได้ค้นพบประสิทธิภาพในการเป็นตัว Oxidant ของสารในกลุ่ม 1,2-Dicarbonyl compound โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Camphorquinone ซึ่งเป็นตัว Oxidant ที่ไม่เคยมีการรายงานมาก่อนหน้านี้ ในการเปลี่ยน Alcohol ไปเป็นสารประกอบอื่นๆ เช่น Sulfide ตามหลัก Oxidation-Reduction Condensation นอกจากนี้ยังได้มีการพัฒนาปฏิกิริยาการสังเคราะห์ Sulfide จากการใช้ Alcohol แบบขั้นตอนเดียว ที่มี %Yield ปานกลางถึงสูง และ Stereochemistry ของผลิตภัณฑ์ที่เกิดขึ้นเป็นแบบ Inversion of configuration

Output ที่ได้จากโครงการ

1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ (ระบุชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร ปี เล่มที่ เลขที่ และหน้า) หรือผลงานตามที่คาดไว้ในสัญญาโครงการ

Wanchai Pluempanupat*, Parinthorn Temyarasilp, Pitak Chuawong and Warinthorn Chavasiri

Camphorquinone: A New and Efficient Oxidant for Conversion of Alcohols to Alkyl Aryl Sulfides
by Oxidation-Reduction Condensation

ซึ่งขณะนี้ อยู่ในช่วงรอผลการตีพิมพ์ในวารสาร Tetrahedron Letters (IF 2.66 จากข้อมูลปี 2009)

2. การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

- เชิงพาณิชย์ (มีการนำไปผลิต/ขาย/ก่อให้เกิดรายได้ หรือมีการนำไปประยุกต์ใช้โดยภาคธุรกิจ/บุคคลทั่วไป)

ไม่มี

- เชิงนโยบาย (มีการกำหนดนโยบายอิงงานวิจัย/เกิดมาตรการใหม่/เปลี่ยนแปลงระเบียบข้อบังคับหรือวิธีทำงาน)

ไม่มี

- เชิงสาธารณะ (มีเครือข่ายความร่วมมือ/สร้างกระแสความสนใจในวงกว้าง)

ไม่มี

- เชิงวิชาการ (มีการพัฒนาการเรียนการสอน/สร้างนักวิจัยใหม่)

นิสิตหรือนักวิจัยที่ได้ร่วมงานโครงการนี้ จะได้รับความรู้ความสามารถในการวิจัย ระเบียบวิธีวิจัย รู้จักแก้ปัญหา และมีความเชี่ยวชาญในการปฏิบัติการทดลองทางเคมีอินทรีย์ขั้นสูง ที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการทำงานหรือเรียนต่อในระดับที่สูงขึ้น ซึ่งนำไปสู่การพัฒนาประเทศไทยต่อไปในภายภาคหน้า

3. อื่นๆ (เช่น ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการในประเทศ การเสนอผลงานในที่ประชุมวิชาการ หนังสือ การจดสิทธิบัตร)

ไม่มี

ภาคผนวก

1. Manuscript ของงานวิจัยที่จะตีพิมพ์ในวารสารวิชาการระดับนานาชาติ

Camphorquinone: A New and Efficient Oxidant for Conversion of Alcohols to Alkyl Aryl Sulfides by Oxidation-Reduction Condensation

Wanchai Pluempanupat^{a,*}, Parinthorn Temyarasilp^a, Pitak Chuawong^a and Warinthorn Chavasiri^{b,c}

^aDepartment of Chemistry and Center of Excellence for Innovation in Chemistry, Faculty of Science, Kasetsart University, Bangkok 10900, Thailand

^bNatural Products Research Unit, Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

^cCenter for Petroleum, Petrochemicals, and Advance Materials, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

Abstract

A new and efficient method for the preparation of alkyl aryl sulfides from alcohols by oxidation-reduction condensation using 1,2-dicarbonyl compound is disclosed. The condensation between 2-sulfanyl-1,3-benzothiazole and alkyl diphenylphosphinites, generated *in situ* from alcohols, proceeded smoothly in the presence of camphorquinone to furnish the corresponding sulfides in moderate to high yields.

Keywords: Camphorquinone; Alkyl Aryl Sulfide; Oxidation-Reduction Condensation.

*Corresponding author: Tel: +66-2-5625555 #2209; fax; +66-2-5625555 #2207; E-mail address:

fsciwcp@ku.ac.th (W. Pluempanupat)

Carbon-sulfur bond formation is one of important synthetic routes in organic and medicinal chemistry.¹ The methods for the conversion of alcohols into the corresponding sulfides by oxidation-reduction condensation using a reductant and an oxidant are commonly employed. The combination of reagents such as PPh₃/diethyl azodicarboxylate (DEAD), PPh₃/diisopropyl azodicarboxylate (DIAD) or PPh₃/di-*p*-nitrobenzyl azodicarboxylate (DNAD) have been reported as viable routes for the thioetherification of alcohols with high efficiency.² These reagents are attractive since reactions can be performed under mild conditions with good yields. However, it has generally been known that sterically-hindered tertiary alcohols do not give the corresponding sulfides by the above condensation reactions as the olefinic products or remaining alcohols are often detected.³ Recently, Mukaiyama and co-worker reported a new type of oxidation-reduction condensation using the combination of alkyl diphenylphosphinites (ROPh₂) and 1,4-benzoquinone derivatives or azide compounds such as 2,6-di-*tert*-butyl-1,4-benzoquinone (DBBQ)⁴, 2,6-dimethyl-1,4-benzoquinone (DMBQ)⁴, 2,6-dimethoxy-1,4-benzoquinone (DMOBQ)⁵ or ethyl azidoacetate^{5b,6}. Under these condensation conditions, tertiary alcohols could be converted to the corresponding sulfides in high to excellent yields with almost complete inversion of configuration (S_N2). However, alkyl or phenyl diphenylphosphinites are not commercially available. Although, they could be easily prepared from alcohols by simply adding ClPPh₂ in the presence of Et₃N and DMAP, conditions resisting to moisture and air-oxidation are required to avoid decomposition.^{4a} There was still a great need to pursue the development of applicable methods towards the preparation of sulfides.

Therefore, we have now extended this condensation concept for the exploration of a new and efficient oxidant to be utilised in a practical and convenient method for carbon-sulfur bond formation. The 1,2-dicarbonyl compounds were tested for their efficiency as an oxidant. We wish to report herein, the preparation of alkyl aryl sulfides from alkyl diphenylphosphinites, derived *in situ* from alcohols in the presence of 1,2-dicarbonyl compounds and 2-sulfanyl-1,3-benzothiazole (HSBtz).

Firstly, optimum conditions for the preparation of alkyl diphenylphosphinite from alcohol utilizing base and ClPPh₂ were examined. Variable parameters including types of base, stoichiometric ratio of base and ClPPh₂, and the amount of solvent were examined using 4-phenyl-2-butanol as a model substrate (Table 1). A typical procedure involved the reaction of alcohol (0.25 mmol), base, and ClPPh₂ in CDCl₃ at room temperature (30°C) for 2 h. Then the crude product was directly analysed for %yield of alkyl diphenylphosphinite by ¹H NMR.

(insert Table 1)

The reaction could not be performed without using any extra base to yield the desired diphenylphosphinite product (entry 1) whereas the quantity of the desired product was significantly increased when Et₃N was used (entry 6). Nonetheless, the reaction did not completely proceed because the remaining alcohol was still detected. The quantities of Et₃N and ClPPh₂ were also varied in order to find a suitable stoichiometric ratio that provides the maximum yield of alkyl diphenylphosphinite. Increasing the amount of Et₃N and ClPPh₂ from 1 to 1.2 equivalents afforded the highest yield of the target product (entry 7). On the other hand, the yield was slightly decreased when both reagents were used as 1.3 and 1.4 equivalents (entries 8-9). In addition, the concentration and reaction temperature did not affect the yield of the desired product (entries 10-11).

The screening of oxidants in the class of 1,2-dicarbonyl compounds was further examined for the condensation of alkyl diphenylphosphinite, formed *in situ* from alcohol and chlorodiphenylphosphine, with HSBtz using a suitable stoichiometric ratio of substrate and reagent previously reported in the literature (Table 2).^{4a}

(insert Table 2)

In the absence of an oxidant, the desired product was not obtained indicating that an oxidant was crucial for this reaction (entry 1). In the presence of 2,3-butanedione, 3,4-hexanedione benzil, and acenaphthenequinone, the desired product was obtained only in trace amounts (entries 2-4 and 7) whereas the use of 1,2-cyclohexanedione and 3-methyl-1,2-cyclopentanedione did not yield

desired sulfide product (entries 5-6). Interestingly, the corresponding sulfide was attained in 84% yield in the presence of camphorquinone (entry 8). However, at lower reaction concentration (0.5 M), the reaction did not proceed to give the desired product (entry 9). Furthermore, the efficiency comparison between previous oxidants^{4a} and camphorquinone was also examined. Under our newly developed conditions, camphorquinone could afford the desired product in higher yield compared with DBBQ and DMOBQ (entries 11-12).

According to previous studies, CHCl_3 was the first medium used in the reaction due to the solubility of both substrate and reagent.⁴ In this study, THF and toluene were selected and examined for the possibility of replacing CHCl_3 with these common, nonhalogenated solvents for the condensation reaction (Table 3). The reaction condition without any solvent was also tested. Along with solvent variation, the reaction time was also varied in order to optimize the yield for the condensation.

(insert Table 3)

The highest yield of the desired product was obtained when CHCl_3 was used, (entry 5). Similarly, performing this reaction with CH_2Cl_2 as a solvent also provided the desired product in high yield (entry 4). On the other hand, the %yield of the desired product was reduced to 17-40% when THF, toluene, and neat condition were used (entries 1-3). Moreover, a reaction time of 9 h in the condensation step was also possible with the production of the desired product in 83% yield (entry 7).

Next, the optimized conditions were utilized in the study of thioetherification of various primary, secondary, and tertiary alcohols (Table 4).

(insert Table 4)

All the primary and secondary alkyl alcohols studied were smoothly transformed into alkyl diphenylphosphinites, which then reacted with camphorquinone and HSBtz to give the corresponding sulfides in high yields (entries 1-7). The cyclic compounds, on the other hand, were converted into cyclic sulfides in moderate yields (entries 8-9). Tertiary alcohols were also

converted to the corresponding sulfides in moderate yields (entries 10-12), peradventure, the proceeding reaction depended on steric hindrance of the alcohols. Therefore, the reactions with alcohols having more bulky substituent proceeded with lower %yields of the corresponding sulfide. This observation is also an indication of the S_N2 displacement mechanism. Then, a closer examination of the reaction mechanism was performed using an optically active substrate, (*R*)-4-phenyl-2-butanol (Scheme 1). Under the standard protocol, chiral alcohol was successfully transformed into the desired sulfides ($[\alpha]_D^{25}$ -30.7, c 0.95, CHCl₃) in 78% yield. The stereochemistry of the chiral substrate was converted from 99% (*R*) to 78% (*S*).^{5b,7} The nearly complete inversion of configuration is an indicative of a competition between S_N2 and S_N1 displacement with the S_N2 mechanism as a predominant pathway.

(insert Scheme 1)

In summary, we have described an efficient and convenient one pot reaction for the preparation of alkyl aryl sulfides from alcohols by oxidation-reduction condensation using camphorquinone as a new oxidant. Thioetherification of alcohols under the developed conditions proceeded mainly *via* S_N2 mechanism.

A typical experimental procedure is as follows: a stirred solution of alcohol (1 mmol), triethylamine (1.2 eq) in dry CHCl₃ (1 mL) was successively added chlorodiphenylphosphine (1.2 eq) at RT under N₂ atmosphere. After 2 h, 2-sulfanyl-1,3-benzothiazole (0.5 eq) and camphorquinone (1 eq) were added to the mixture, respectively. After the reaction was continually stirred for 9 h, the mixture was extracted with CH₂Cl₂/H₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by preparative TLC on silica gel (hexane/EtOAc = 10/1) to afford the desired sulfide.

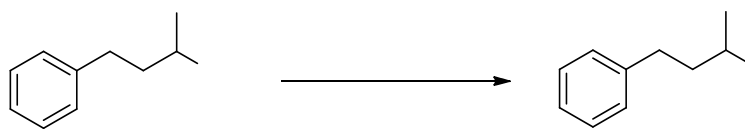
Acknowledgement

This work was supported by The Thailand Research Fund (TRF) (MRG5280046) and the Center of Excellence for Innovation in Chemistry (PERCH-CIC), Office of the Higher Education

Commission, Ministry of Education. The Science Research Fund from the Faculty of Science, Kasetsart University (ScRF-E4/2553) and the support from The Kasetsart University Research and Development Institute (KURDI) are also acknowledged.

References and notes

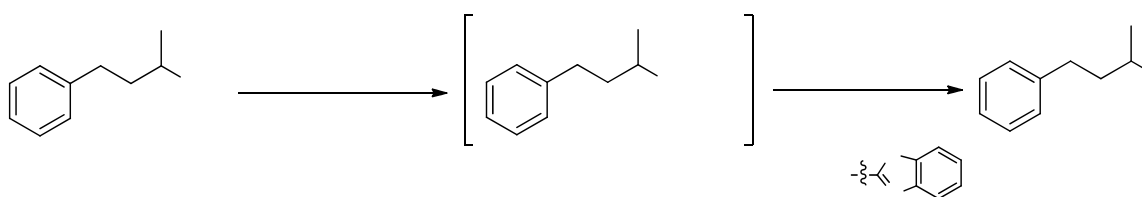
1. (a) Fletcher, S.; Shahani, V. M.; Lough, A. J.; Gunning, P. T. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4621-4632; (b) Navickas, S.; Maier, M. E. *Tetrahedron* **2010**, 66, 94-101; (c) Wang, T.; Zhou, L.; Cao, X. P. *Chin. Chem. Lett.* **2009**, 20, 147-149; (d) Gangjee, A.; Lin, X.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3689-3692.
2. (a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28; (b) Huges, D. L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, 28, 127-164; (c) Yang, J.; Dai, L.; Wang, X.; Chen, Y. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1456-1462; (d) Kotsuki, H.; Matsumoto, K.; Nishizawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4155-4158. .
3. (a) Ahn, C.; Correia, R.; DeShong, P. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 1751-1753; (b) Shi, Y. J.; Hughes, D. L.; McNamara, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3609-3611.
4. (a) Ikegai, K.; Pluempunupat, W.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, 79, 780-790; (b) Ikegai, K.; Pluempunupat, W.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 638-639; (c) Mukaiyama, T.; Ikegai, K.; Aoki, H.; Pluempunupat, W.; Masutani, K. *Proc. Japan. Acad., Ser. B* **2005**, 81, 103-109; (d) Mukaiyama, T.; Ikegai, K. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 1522-1523;
5. (a) Kuroda, K.; Hayashi, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2008**, 37, 592-593; (b) Kuroda, K.; Maruyama, Y.; Hayashi, Y.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, 82, 381-392.
6. Kuroda, K.; Maruyama, Y.; Hayashi, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2008**, 37, 836-837.
7. The ee value was determined by chiral HPLC analysis (DAICEL CHIRALCEL OD-H column, hexane/isopropanol = 250/1, flow rate = 1.0 mLmin⁻¹); t_R = 20.2 min (S), 33.3 min (R).

Table 1. Effect of base for the preparation of alkyl diphenylphosphinite

Entry	Base		ClPPh ₂ (eq)	Temp (°C)	Conc. (M)	Yield ^{a,b} (%)
	Type	eq				
1	None	1.0	1.0	RT	0.5	0
2	DMAP	1.0	1.0	RT	0.5	54
3	Pyridine	1.0	1.0	RT	0.5	28
4	4-Picoline	1.0	1.0	RT	0.5	44
5	Piperidine	1.0	1.0	RT	0.5	26
6	Et ₃ N	1.0	1.0	RT	0.5	80
7	Et ₃ N	1.2	1.2	RT	0.5	85
8	Et ₃ N	1.3	1.3	RT	0.5	80
9	Et ₃ N	1.4	1.4	RT	0.5	74
10	Et ₃ N	1.2	1.2	Reflux	0.5	86
11	Et ₃ N	1.2	1.2	RT	1.0	85
12	Et ₃ N	1.2	1.2	RT	1.0	73 ^c

^aDetermined by ¹H NMR.^bAlkyl chloride was obtained as an undesired product.^c0.1 eq of DMAP was added.

Table 2. Effect of 1,2-dicarbonyl compounds as an oxidant



Entry	Oxidant	Yield ^a (%)
1	None	0
2	2,3-Butanedione	trace
3	3,4-Hexanedione	trace
4	Benzil	trace
5	1,2-Cyclohexanedione	0
6	3-Methyl-1,2-cyclopentanedione	0
7	Acenaphthenequinone	trace
8	Camphorquinone	84
9	Camphorquinone	13 ^b
10	Camphorquinone	58 ^c
11	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-1,4-benzoquinone (DBBQ)	69
12	2,6-Dimethoxy-1,4-benzoquinone (DMOBQ)	75

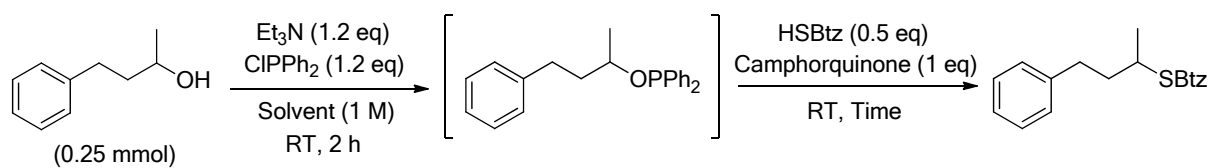
^aIsolated yield.

^bThe reaction concentration was 0.5 M in CHCl₃ (instead of 1 M).

^cHSBtz and camphorquinone were suddenly added after the addition ClPPh₂.

Et₃N (1.2
 ClPPh₂ (1.
 CHCl₃ (1
 RT, 2 h

(0.25 mmol)

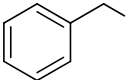
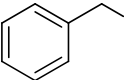
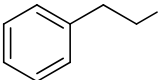
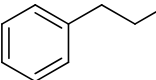
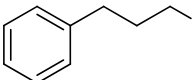
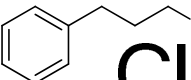
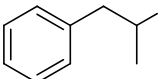
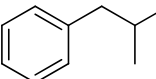
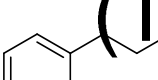
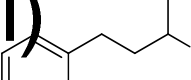
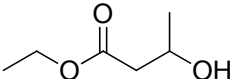
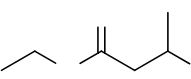
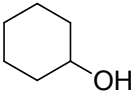
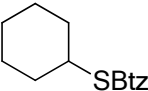
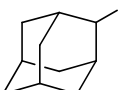
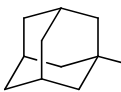
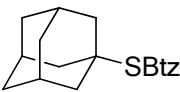
Table 3. Effect of solvent and reaction time

Entry	Solvent	Time (h)	Yield ^a (%)
1	Neat	15	40
2	THF	15	17
3	Toluene	15	28
4	CH_2Cl_2	15	81
5	CHCl_3	15	84
6	CHCl_3	6	64
7	CHCl_3	9	83
8	CHCl_3	12	81
9	CHCl_3	24	61

^aIsolated yield.

Table 4. Thioetherification of various alcohols

$\longrightarrow \left[\quad \right] \longrightarrow$

Entry	ROH	RSBtz	Yield ^a (%)
1			77
2			86
3			74
4			75
5			78
6			84
7			69
8			32
9			58
10			38

Et₃N (1.2 eq)

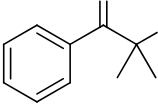
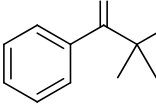
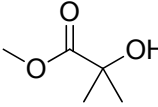
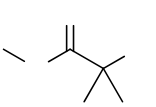
CIPPh₂ (1.2 eq)

CHCl₃ (1 M)

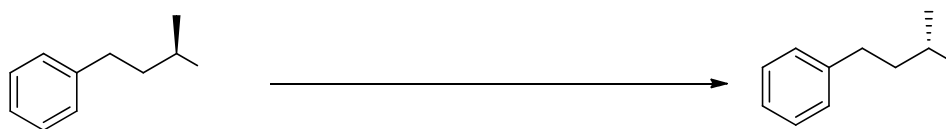
RT, 2 h

ROH

(1 mmol)

11			64
12			50

^aIsolated yield.



Scheme 1. Thioetherification of (*R*)-4-phenyl-2-butanol.