

การสังเคราะห์อนุพันธ์ของกรดแอลฟาอะมิโนฟอสฟอนิก

นางสาวเสาวลักษณ์ เฉลียวเลิศอำพล

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-9893-8

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

SYNTHESIS OF α -AMINOPHOSPHONIC ACID DERIVATIVES



Miss Saowaluk Chaleawlertumpon

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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 2002

ISBN 974-17-9893-8

Thesis Title Synthesis of α -Aminophosphonic Acid Derivatives
By Miss Saowaluk Chaleawlertumpon
Field of Study Chemistry
Thesis Advisor Assistant Professor Worawan Bhanthumnavin, Ph.D.
Thesis Co-Advisor Assistant Professor Tirayut Vilaivan, D.Phil.

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

Wanchai Ph.D.
..... Dean of Faculty of Science
(Associate Professor Wanchai Phothiphichitr, Ph.D.)

Thesis Committee

Udom Kokpol
..... Chairman
(Professor Udom Kokpol, Ph.D.)

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

Tirayut Vilaivan
..... Thesis Co-Advisor
(Assistant Professor Tirayut Vilaivan, D.Phil.)

Santi Tip-pyang
..... Member
(Assistant Professor Santi Tip-pyang, Ph.D.)

O. Sanguanruang
..... Member
(Oravan Sanguanruang, Ph.D.)

เสาวลักษณ์ เฉลียวเลิศอำพล : การสังเคราะห์อนุพันธ์ของกรดแอลฟาอะมิโนฟอสโฟนิก
(SYNTHESIS OF α -AMINOPHOSPHONIC ACID DERIVATIVES)

อ. ที่ปรึกษา: ผศ. ดร. วรธรรม พันธุนาวิน; อ. ที่ปรึกษาร่วม: ผศ. ดร. ชีรยุทธ วิไลวัลย์;

204 หน้า. ISBN 974-17-9893-8

ได้พยายามทำปฏิกิริยาอะคะตะลิติกอะซิมเมตริกไฮโดรฟอสโฟนิเลชันของอะโรมาติกอิมินกับ ไดเอทิลฟอสไฟต์ พบว่าเมื่อใช้กรดลูอิสเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาจะได้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณปานกลางถึงสูง แต่ไม่มีอิมินที่โอซีเลกติวิตี

ในด้านการสังเคราะห์แบบที่ควบคุมโดยไครัลออกซิเลียร์ โดยใช้(เอส)-ฟีนิลไกลซีนอลเป็น ออกซิเลียร์ พบว่าให้ผลิตภัณฑ์ที่มีไดอะสเตอร์ไอซีเลกติวิตีที่ดี กรณีที่ดีที่สุดพบว่าให้อัตราส่วนของ ไดอะสเตอร์ไอเมอร์หลักและรองเป็น 88 ต่อ 12 จึงได้เสนอว่าความเลือกจำเพาะนี้ส่วนหนึ่งเกิดจากการ เลือกเข้าทำปฏิกิริยาของการเกิดผ่านพันธะไฮโดรเจนภายในโมเลกุลของสารตั้งต้น

ได้พัฒนาวิธีการสังเคราะห์ไดเอทิลเอ็น-บอค-1-อะมิโนแอลคิลฟอสโฟเนต โดยใช้เบสเป็น ตัวเร่งปฏิกิริยาการเติมของไดเอทิลฟอสไฟต์เข้าที่เอ็นบอคอิมินซึ่งเกิดขึ้นอย่างทันทีโดยปฏิกิริยาจาก เบสที่เหมาะสมกับแอลฟาอะมิโนแอลคิลฟีนิลซัลโฟน ได้ทดสอบเบสหลายตัวเพื่อเร่งปฏิกิริยานี้พบว่า 1,8-ไดเอซาไบโซโคล [5,4,0] อุนเดค-7-อิน (ดีบียู) เหมาะกับปฏิกิริยาของแอลฟาอะมิโนฟีนิลซัลโฟน ซึ่งหมู่แทนที่เป็นกลุ่มของสารประกอบอะโรมาติกให้ผลิตภัณฑ์สูง ในขณะที่โพแทสเซียมคาร์บอเนต เหมาะกับหมู่แทนที่กลุ่มสารประกอบอะลิฟาติกให้ผลิตภัณฑ์สูง นอกจากนี้ยังได้มีการเปลี่ยนหมู่ ปกป้องไนโตรเจนของแอลฟาอะมิโนเบนซิลฟีนิลซัลโฟน เป็นหมู่ต่าง ๆ ก็พบว่ายังคงให้ผลิตภัณฑ์ที่ดี เช่นเดียวกัน การทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสของ เอ็น-บอค-1-อะมิโนแอลคิลฟอสโฟเนต เพื่อกำจัดหมู่ บอคและไดเอทิลเอสเทอร์ออกพบว่าให้ แอลฟาอะมิโนฟอสโฟนิกเป็นผลิตภัณฑ์ที่สูง

ภาควิชา.....เคมี..... ลายมือชื่อนิสิต.....เสาวลักษณ์ เฉลียวเลิศอำพล.....
สาขาวิชา.....เคมี..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา.....2545..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4272457323: MAJOR CHEMISTRY

KEY WORD: α -AMIDO SULFONES/ *N*-BOC IMINES/ α -AMINOPHOSPHONATES.

SAOWALUK CHALEAWLERTUMPON: SYNTHESIS OF α -AMINOPHOSPHONIC ACID DERIVATIVES

THESIS ADVISOR: ASST. PROF. WORAWAN BHATHUMNAVIN, Ph.D.

THESIS CO-ADVISOR: ASST. PROF. TIRAYUT VILAIVAN, D.Phil. 204 pp.

ISBN 974-17-9893-8

Exhaustive attempts have been made to carry out catalytic asymmetric hydrophosphonylation of aromatic imines with dialkyl phosphite. The use of various Lewis acid catalysts resulted in the desired product in fair to good yields. However, no enantioselectivity was observed in the product.

An alternative chiral auxiliary-controlled synthesis with (*S*)-phenylglycinol as an auxiliary afforded the corresponding product with good diastereoselectivity. In the best case, the major to minor diastereomers ratio was 88:12. The selectivity was proposed to be due partly to intramolecular H-bonding interaction in the substrate.

In addition, facile synthetic methods of diethyl *N*-Boc-1-aminoalkyl phosphonates have been developed. The procedures involve base-catalyzed addition of diethyl phosphite to *N*-Boc imine generated *in situ* by the reaction of a suitable base on α -amido sulfones. Among a variety of bases, 1,8 diazabicyclo [5,4,0] undec-7-ene (DBU) in THF gave the best yields for aromatic sulfones in short time. For aliphatic counterparts, K₂CO₃ in CH₃CN provided high yields in 2 days. Other *N*-substituted substrates of α -amido sulfones also gave high yields. Hydrolysis of the *N*-Boc-1-aminoalkylphosphonates to remove the Boc group and diethyl ester resulted in a high yield of α -aminophosphonic acids.

Department.....Chemistry.....Student's signature.....*S. Chaludatops*
 Field of study.....Chemistry.....Advisor's signature.....*W. Bhathumnavin*
 Academic year.....2002.....Co-advisor's signature.....*Tirayut Vilaivan*

ACKNOWLEDGEMENT

The author wishes to express her deepest gratitude to her advisors, Assistant Professor Worawan Bhanthumnavin and Assistant Professor Tirayut Vilaivan, for their advice, help, and encouragement throughout the course of this research. Their kind suggestions gave the author the strength and perseverance to do this thesis. Although, there were obstacles, this thesis could finally be completed by their advice.

The author is grateful to Professor Udom Kokpol as the chairman, and to Assistant Professor Santi Tip-pyang and Dr. Oravan Sanguanruang, thesis examiners, for their valuable comments and suggestions.

In addition, 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 spectrometer)

Moreover, the author gratefully thank the Graduate School, Chulalongkorn University for granting her a research assistantship during the 1999-2000 academic year and partial financial support to this research work. Research financial supports from the Thailand Research Fund and the Ministry of University Affairs are greatly appreciated.

Special thanks are extended to Miss Woraluk Mansawat, Miss Siriporn Jiwpanich, and Mr. Vorawit Banphavichit for providing some catalysts and starting materials.

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

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	Pages
Abstract in Thai.....	iv
Abstract in English.....	v
Acknowledgement.....	vi
Contents.....	vii
List of Figures.....	xi
List of Tables.....	xiii
List of Abbreviations.....	xv
CHAPTER I : INTRODUCTION.....	1
1.1 α -Aminophosphonic acids.....	1
1.1.1 Mode of action.....	2
1.2 α -Aminophosphonate synthesis.....	6
1.2.1 General synthesis methods.....	7
1.2.1.1 The nucleophilic addition to the C=N bond.....	7
1.2.1.2 Alkylation of phosphonate imines.....	8
1.2.1.3 Amination.....	9
1.2.2 Asymmetric synthesis.....	9
1.3 Literature reviews of hydrophosphonylation of imines.....	11
1.3.1 Nucleophilic addition to imines.....	11
1.3.2 Non asymmetric synthesis of α -aminophosphonates.....	14
1.3.3 Asymmetric synthesis of α -aminophosphonates.....	17
1.4 Objectives of this research.....	26
CHAPTER II : EXPERIMENTAL.....	27
2.1 General and materials.....	27
2.2 Synthesis of diethyl phosphite.....	28
2.3 Catalytic asymmetric synthesis of α -aminophosphonates.....	29
2.3.1 Synthesis of imine.....	29
2.3.2 Procedures for the preparation of racemic α -aminophosphonates.....	29

2.3.3 General methods for optical purity determination of α -aminophosphonates.....	30
2.3.3.1 Analysis of α -aminophosphonates I-2 using a chiral HPLC column.....	30
2.3.3.2 Analysis of α -aminophosphonates I-2 using ^1H NMR spectroscopy.....	31
2.3.4 General procedure for asymmetric synthesis of α -aminophosphonate (d-2).....	31
2.4 Synthesis of α -aminophosphonates by using chiral auxiliary imine.....	32
2.4.1 Synthesis of imine III-1	32
2.4.2 Synthesis of imine III-2	32
2.4.3 General procedure for the preparation of α -aminophosphonate (IV-1, IV-2).....	33
2.5 Synthesis of α -aminophosphonates by using an activated imines.....	35
2.5.1 The preparation of <i>tert</i> -butylcarbamate (V).....	35
2.5.2 General procedure for the preparation of <i>tert</i> -Butyl <i>N</i> -((benzenesulfonyl)alkyl)carbamate (VI).....	35
2.5.3 General procedure for the preparation of α -aminophosphonates (VIII).....	51
2.6 Hydrolysis of α -aminophosphonates.....	74
2.6.1 General procedure for the preparation of α -aminophosphonic acids (X).....	74
CHAPTER III: RESULTS AND DISCUSSION.....	77
3.1 Catalytic asymmetric synthesis of α -aminophosphonates.....	77
3.1.1 Analytical methods for a literature survey determination of enantiomeric purity of α -aminophosphonates.....	77
3.1.1.1 Chromatographic method.....	77
3.1.1.2 NMR spectroscopy.....	77
3.1.2 The results of analytical methods.....	79
3.1.2.1 Chiral HPLC analysis.....	80

3.1.2.2 ^1H NMR spectroscopic analysis.....	80
3.1.2.3 Analysis employing chiral solvaing agents.....	81
3.1.3 The results of asymmetric synthesis of α -aminophosphonate.....	87
3.1.3.1 Synthesis of imines.....	87
3.1.3.2 Asymmetric synthesis of α -aminophosphonate: Method A: A chiral Lewis acid approach.....	87
3.1.3.3 Catalytic asymmetric synthesis of α -aminophosphonates: Method B: A chiral lithium phosphonate approach.....	93
3.2 Asymmetric synthesis of α -aminophosphonates from chiral aldimines derivatives from aldehydes and (<i>S</i>)-phenylglycinol.....	96
3.2.1 Addition of phosphite reagent to chiral aldimines derived from benzaldehyde and (<i>S</i>)-phenylglycinol.....	97
3.2.2 Addition of phosphite reagent to chiral aldimines derived from isobutyraldehyde and (<i>S</i>)-phenylglycinol.....	103
3.2.3 Prediction of stereochemical outcome of the reaction.....	105
3.3 Synthesis of <i>N</i> -protected diethyl 1-aminoalkyl phosphonates from α -amido sulfones.....	109
3.3.1 Synthesis of α -amido sulfones.....	110
3.3.2 The hydrophosphonylation.....	112
3.3.3 The substrate generality.....	116
3.3.3.1 Variation of type and position of substituents on the aromatic amido sulfones.....	116
3.3.3.2 Addition of diethyl phosphite to aliphatic amido sulfones.....	119
3.3.3.3 Variation of type of <i>N</i> -protected 1-amino sulfones.....	124
3.3.4 Attempts on asymmetric synthesis of <i>N</i> -protected diethyl 1-aminoalkyl phosphonates from α -amido sulfones.....	127
3.3.4.1 Catalyst-controlled (fourth generation) method.....	127
3.3.4.2 Reagent-controlled (third generation) method.....	128
3.3.4.3 Auxiliary-controlled (second generation) method.....	129

3.4 Hydrolysis of α -aminophosphonates.....	131
CHAPTER IV : CONCLUSION.....	133
REFERENCES.....	134
APPENDIX.....	141
CURRICURUM VITAE.....	204



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Figures

Figure	Pages
1.1 α -Amino acids and their phosphonic analogue.....	1
1.2 3,4-dihydroxyphenylalanine (dopa, 2), and the phosphonic analogues of dopa (3, 4).....	3
1.3 Examples of the enzyme inhibitors	3
1.4 Examples of antibiotic agents	4
1.5 Examples of plant growth regulators	5
1.6 Example of neuroactive agents	5
1.7 Examples of the HIV protease inhibitor (16), anticancer (17), antithrombin (18), and human collagenease inhibitor (19).....	6
1.8 Examples of chiral ligands used in asymmetric synthesis of amino compounds	13
1.9 Example for chiral ligand in Strecker reaction	14
1.10 Structure of scandium tris(dodecyl sulfate).....	16
1.11 Ionic liquid, [bmin][X].....	17
3.1 The ^1H NMR spectra of α -aminophosphonate II-1 in the presence of 65 as CSA: (a)-1 Before adding 65 ; (a)-2 After adding 1 eq of 65 ; (a)-3 After adding 2 eq of 65 ; (a)-4 After adding 3 eq of 65	82
3.2 The ^1H NMR spectra of α -aminophosphonate II-1 in the presence of 67 as CSAs: (a)-1 Before adding 67 ; (a)-2 After adding 1 eq of 67 ; (a)-3 After adding 2 eq of 67 ; (a)-4 After adding 3 eq of 67	84
3.3 The possible geometric isomers of imines.....	87
3.4 Various interesting chiral ligands.....	92
3.5 ^{13}C NMR spectrum of IV-I obtained from LiCl-catalyzed hydrophosphonylation of III-1	99
3.6 ^{13}C NMR spectrum of IV-1 obtained from MgCl_2 -catalyzed hydrophosphonylation of III-1	102

3.7 ^{13}C NMR spectrum of IV-2 obtained from LiCl-catalyzed hydrophosphonylation of III-2	104
3.8 Cram's or Felkin-Anh's models and other modified versions.....	105
3.9 A transition state model of Qian.....	106
3.10 A nucleophilic attack to H-bonded aldimine (a) A Nucleophilic trajectory (Bürgi-Dunitz angle). (b) Newman projection of III . (c) Newman projection of III viewing from the opposite direction.....	106



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Tables

Tables	Pages
1.1 Asymmetric addition of LiPO_3Et_2 to imines 49 derived from chiral auxiliary.....	22
1.2 Diastereoselective addition of metallo phosphite 52 to sulfinimines 53 at -78°C in THF.....	23
1.3 Diastereoselective synthesis of α -amino phosphonates by use the analogue urea derivatives 55	23
1.4 Shibasaki's catalytic enantioselective hydrophosphonylation of imines 60	25
3.1 Summary of the ^1H NMR spectroscopic analysis of α -aminophosphonate II-1 using various chiral solvating agents at 200 MHz in CDCl_3	86
3.2 Hydrophosphonylation of imine I-1 by diethyl phosphite with various Lewis acid catalysts.....	88
3.3 Hydrophosphonylation of diethyl phosphite and imine I-1 in different solvents.....	89
3.4 Hydrophosphonylation of diethyl phosphite and imine I-1 under various conditions.....	90
3.5 Asymmetric synthesis of II-1 via titanium-complex-catalyzed hydrophosphonylation of I-1	93
3.6 Asymmetric addition of LiPO_3Et_2 to imine I-1	94
3.7 Hydrophosphonylation of III-1 in the presence of LiCl in various solvents.....	100
3.8 Hydrophosphoylation of III-1 in the presence of various Lewis acids in THF.....	101
3.9 Hydrophosphoylation of aldimine derived (<i>S</i>)-phenylglycinol and isobutyraldehyde with diethylphosphite in the presence of various Lewis acids.....	103
3.10 Product yields on the preparation of amido sulfones VI	111
3.11 Hydrophosphonylation of amido sulfone (VI-1) with diethyl phosphite.....	113
3.12 Hydrophosphonylation of amido sulfone (VI-1) in inorganic bases.....	115

3.13 Hydrophosphonylation of various amido sulfones (VI) bearing different substituents on the aromatic ring by diethyl phosphite in the presence of DBU (2 eq).....	117
3.14 Hydrophosphonulation of diethyl phosphite and isopropyl amido sulfone (VI-23) in different bases.....	119
3.15 Comparison of yields of aliphatic substrates between Method B and A.....	121
3.16 Hydrophosphonylation of aromatic substrates using a modified Method B.....	123
3.17 Hydrophosphonylation of various of types of <i>N</i> -protected amido sulfones (VII-1-4).....	125
3.18 Attempts on asymmetric phosphonylation in the presence of chiral bases.....	129
3.19 Hydrolysis of diethyl phosphonates to α -aminophosphonic acids (X) using concentrated HCl.....	132



ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Abbreviations

Å	angstrom	Hz	hertz
Ar	aromatic	<i>J</i>	coupling constant
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	K ₂ CO ₃	potassium carbonate
br	broad	lit	literature
°C	degree celsius	m	multiplet (NMR)
CDA	chiral derivatizing agent	MHz	megahertz
CDCl ₃	deuterated chloroform	mL	milliliter (s)
CLSR	chiral lanthanide shift reagent	mm	millimeter
Co(SCN) ₂	cobalt dithiocyanate	mmol	millimole
CSA	chiral solvating agent	mp	melting point
d	day (s)	NMR	nuclear magnetic resonance
d	doublet (NMR)	Ph	phenyl
DBU	1,8 diazabicyclo [5,4,0] undec-7-ene	ppm	part per million
DEP	diethyl phosphite	q	quartet (NMR)
D ₂ O	deuterated water	rt	room temperature
dd	doublet of doublet (NMR)	s	singlet (NMR)
dr	diastereomeric ratio	t	triplet (NMR)
ds	diastereoselectivity	THF	tetrahydrofuran
ee	enantiomeric excess	TBD	1,5,7-triazabicyclo [4.4.0]dec-5-ene
eq	equivalent	μL	microliter
eV	electron volt	μm	micrometer
g	gram	δ	chemical shift
h	hour	%	percent