

การพัฒนาวิธีสังเคราะห์บีต้าอะมิโนแอลกอฮอล์ที่มีสมบัติบิเคราะห์นาบแสงโดยผ่านสารประกอบ
อิพอกไซด์



นายบุญยงค์ สมบูรณ์ศักดิ์กุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-14-3292-5

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I 22645706

DEVELOPMENT OF A SYNTHETIC ROUTE TOWARDS OPTICALLY ACTIVE
 β -AMINO ALCOHOLS VIA EPOXIDES

Mr. Bunyong Sombunsakdikun

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 2005

ISBN 974-14-3292-5

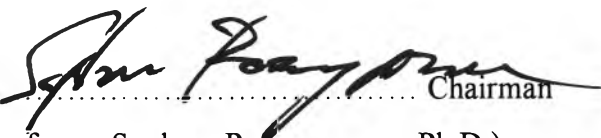
481541

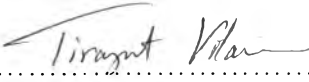
Thesis Title Development of a Synthetic Route toward Optically Active
 β -Amino Alcohols *via* Epoxides
By Mr. Bunyong Sombunsakdikun
Field of Study Chemistry
Thesis Advisor Associate Professor Tirayut Vilaivan, D.Phil.

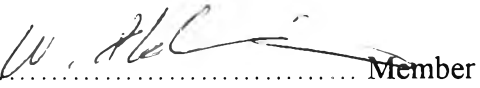
Accepted by the Faculty of Science, Chulalongkorn University in Partial
Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

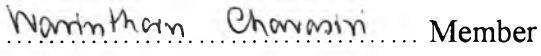
 Deputy Dean for Administrative Affairs,
..... Acting Dean, The Faculty of Science
(Associate Professor Tharapong Vitidsant, Ph.D.)

Thesis Committee

 Chairman
(Professor Sophon Roengsumran, Ph.D.)

 Thesis Advisor
(Associate Professor Tirayut Vilaivan, D.Phil.)

 Member
(Assistant Professor Worawan Bhanthumnavin, Ph.D.)

 Member
(Assistant Professor Warinthorn Chavasiri, Ph.D.)

บุญยงค์ สมบูรณ์ศักดิ์กุล : การพัฒนาวิธีสังเคราะห์บีต้าอะมิโนแอลกอฮอล์ที่มีสมบัติ
 บิเคราะห์นาบแสงโดยผ่านสารประกอบอีพอกไซด์: (DEVELOPMENT OF A
 SYNTHETIC ROUTE TOWARDS OPTICALLY ACTIVE β -AMINO
 ALCOHOLS VIA EPOXIDES): รศ. ดร. ชีรยุทธ วิไลวัลย์; 141 หน้า.
 ISBN 974-14-3292-5

ปฏิกิริยาการเปิดวงแหวนของสไตรีนออกไซด์และออกซิเรนชนิดอื่นๆด้วยเอมีนนิวคลีโอ
 ไฟล์อื่นเป็นวิธีที่น่าสนใจและมีศักยภาพสูงในการสังเคราะห์บีต้าอะมิโนแอลกอฮอล์แต่โดยปกติ
 ปัจจุบันทางด้านสเตอริกและอิเล็กทรอนิกส์ที่ขัดแย้งกันของหมู่ฟีนิลซึ่งเป็นหมู่แทนที่ของสไตรีนออก
 ไซด์ทำให้การเลือกเกิดรีจีโอไอโซเมอร์ยังไม่ค่อยมีประสิทธิภาพ ในงานวิจัยนี้พบว่านิวคลีโอไฟล์ที่
 เป็นประจุลบได้แก่ เอไซด์และพทาไลไมด์ (N_3^- , PhI⁻) ทำปฏิกิริยากับสไตรีนออกไซด์ใน DMF ทำ
 ให้ได้ผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่ที่เป็นบีต้า โดยเฉพาะพทาไลไมด์ สำหรับการเปิดวงด้วยเอมีนการจำเพาะ
 เจาะจงให้ได้บีต้าอาจจะเพิ่มด้วยการใช้ crown ether รวมทั้งยังได้แสดงให้เห็นว่าตัวทำละลายชนิด
 โพรติกสามารถควบคุมรีจีโอไอโซเล็กติวิตีและเร่งปฏิกิริยาอะมิโนลิซิสของสไตรีนออกไซด์ด้วยไพ
 รามารีและเซกันคาร์เอมีนทั้งแบบอะลิฟาติกและอะโรมาติกโดยไม่จำเป็นต้องใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาลิวอิส
 แอซิด ความว่องไวและรีจีโอไอโซเล็กติวิตีของปฏิกิริยาการเปิดวงแหวนของสไตรีนออกไซด์ด้วยเอมีน
 ในตัวทำละลายที่เป็น โพรติกนี้ขึ้นกับความเป็นกรดของแอลกอฮอล์ ซึ่งจะทำหน้าที่กระตุ้นออกซิ
 เรนโดยการเกิดพันธะไฮโดรเจนพร้อมๆกับการลดความว่องไวของเอมีน โดยการเกิดอันตรกิริยา
 กรด-เบส ซึ่งถูกกำหนดจากโดยค่า pK_a ของตัวทำละลายและ pK_{aH} ของเอมีน ถ้า pK_a ของตัวทำ
 ละลายยิ่งต่ำ (มีความเป็นกรดยิ่งมาก) อัตราเร็วของปฏิกิริยาและรีจีโอไอโซเล็กติวิตีของการแทนที่ที่
 แอลฟาต่อบีต้ายิ่งมากด้วย แต่ปฏิกิริยาใน HFIP ไม่เกิด เมื่อใช้เอมีนที่มีความเป็นนิวคลีโอไฟล์สูง
 เนื่องจากการเกิดอันตรกิริยาระหว่างเอมีน-HFIP และรีจีโอไอโซเล็กติวิตีของการเปิดวงด้วยออกซิเลน
 ชนิดอื่นๆเช่น เบนซิลไกลซิดิลอีเธอร์ บีต้าเนบทีลออกซิเลน และไซโคลเฮกซีนออกไซด์ถูกนำมา
 ศึกษาด้วย ผลของมันสัมพันธ์กับผลของสไตรีน ออกไซด์ และยังพบอีกว่าการเปิดวงแหวนของสไต
 รีนออกไซด์ยังคงรักษาข้อมูลทางสเตอริโอเคมีของอีพอกไซด์ที่เป็นสารตั้งต้นไว้อย่างสมบูรณ์

ภาควิชา.....เคมี.....ลายมือชื่อนิสิต.....บุญยงค์ สมบูรณ์ศักดิ์กุล.....
 สาขาวิชา.....เคมี.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ปีการศึกษา.....2548.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4572354623 : MAJOR CHEMISTRY

KEY WORD : protic solvent / alcohols / styrene oxide / azide / phthalimide / amines

BUNYONG SOMBUNSAKDIKUN : DEVELOPMENT OF A SYNTHETIC ROUTE
TOWARDS OPTICALLY ACTIVE β -AMINO ALCOHOLS VIA EPOXIDES. THESIS
ADVISOR: ASSOC. PROF. TIRAYUT VILAIVAN, D. Phil, 141 pp. ISBN 974-14-
3292-5

Regioselective aminolysis and other nucleophilic ring opening of styrene oxide and other oxiranes has been of interest as a powerful mean to synthesize β -aminoalcohols, but in general due to the opposing steric and electronic effect of the phenyl substituent in the styrene oxide such synthesis of desired regioisomers has been inefficient. In this study, we found that anionic nucleophiles (N_3^- , Pht^-) react with styrene oxide in DMF to provide mainly the β product, especially for Pht^- . The β selectivity for ring opening with azide may be increased by addition of crown ether. We have demonstrated how protic solvents can efficiently promote regioselectivity and reactivity of the aminolysis of styrene oxide by a variety of primary and secondary aliphatic and aromatic amines without the need for Lewis acid catalysts. The reactivity and regioselectivity of reactions of styrene oxide ring opening with amines in protic solvents largely depends on the acidity of the alcohols which simultaneously activates the oxirane by hydrogen bonding and deactivates the amines by acid-base interaction as determined by pK_a of the solvents and pK_{aH} of the amines. The lower the pK_a of the solvents (higher acidity), the higher the reaction rate and the higher the regioselectivity for alpha- to beta-attack. Reactions in HFIP, however, did not take place with highly nucleophilic amines as a result of amine-HFIP interaction. The reactivity and regioselectivity of other oxiranes ring opening of other oxiranes including benzyl glycidyl ether, β -naphthyloxirane, and cyclohexene oxide were also investigated. Their results were in parallel with those of styrene oxide. It was also confirmed that the stereochemical information in the ring opening of styrene oxide with morpholine was almost completely preserved for both regioisomers.

Department.....Chemistry.....Student's signature.....
Field of study.....Chemistry.....Advisor's signature.....
Academic year.....2005.....Co-advisor's signature.....

Bunyong Sombunsakdikun
Tirayut Vilaivan

ต้นฉบับ หน้าขาดหาย

CONTENTS

	page
Abstract in Thai.....	iv
Abstract in English.....	v
Acknowledgements.....	vi
List of Figures.....	x
List of Tables.....	xii
List of Abbreviations.....	xiv
CHAPTER I INTRODUCTION.....	1
1.1 Vicinal amino alcohols	1
1.2 Synthetic routes to vicinal amino alcohols.....	7
1.2.1 Addition of one heteroatom	7
(a) Addition of nitrogen.....	7
(b) Addition of oxygen.....	8
(c) Aziridine ring opening.....	8
(d) Epoxide ring opening.....	9
1.2.2 Aminohydroxylation reactions	10
1.2.3 Coupling reactions	11
1.2.4 Functional group manipulation	12
(a) Addition of a nucleophile to an α -amino carbonyl.....	13
(b) Addition of a nucleophile to an α -hydroxy imine	14
1.3 Regioselectivity and stereoselectivity in ring opening of epoxides by nitrogen nucleophiles.....	15
1.4 Objectives of this research.....	38
CHAPTER II EXPERIMENTAL.....	39
2.1 General procedure and materials.....	39
2.1.1 Measurement.....	39
2.1.2 Materials.....	40
2.2 Synthesis of vicinal azido alcohols and phthalimido alcohols.....	40

2.2.1	General procedure for synthesis of vicinal azido alcohols with and without phase transfer catalysts.....	40
2.2.2	General procedure for synthesis of vicinal phthalimido alcohols	42
2.3	Synthesis of vicinal amino alcohols	43
2.3.1	General procedure of kinetic reaction for synthesis of vicinal racemic amino alcohols	43
2.3.1.1	General procedure of kinetics reaction for synthesis of racemic vicinal amino alcohols with a variety of solvents in two different temperatures.....	43
2.3.1.2	General procedure of kinetic reaction for synthesis of racemic vicinal amino alcohols with a variety of solvents and oxiranes	45
2.3.2	General procedure of reaction for synthesis of racemic vicinal amino alcohols from a variety of amines	48
2.3.3	General procedure for stereospecific synthesis of optically active vicinal amino alcohols with different protic solvents	56
CHAPTER III RESULTS AND DISCUSSION.....		58
3.1	Analytical method for the determination of regioselectivity of either azidolysis or aminolysis of oxiranes under conditions	58
3.1.1	NMR spectroscopy	58
3.1.1.1	Direct determination of regioselectivity of the regioisomeric products.....	58
3.1.1.2	Indirect determination of regioselectivity of the regioisomeric products: Internal standard.....	60
3.1.2	Chromatography	62
3.2	Analytical methods for the determination of enantiomeric purity of β -amino alcohols by chiral HPLC	63
3.3	Synthesis of vicinal azido alcohols and phthalimido alcohol.....	63
3.3.1	Regioselective ring opening of styrene oxide with azide as a nucleophile	64
3.3.2	Regioselective ring opening of styrene oxide with	

	page
phthalimide as a nucleophile	71
3.4 Synthesis of vicinal amino alcohols by epoxide ring opening with amines	75
3.4.1 Kinetics of aminolysis of styrene oxide with morpholine in protic and aprotic solvents.....	76
3.4.2 Study of other nucleophilic ring opening of styrene oxide in alcoholic solvents	80
3.4.3 Kinetics of aminolysis of other oxiranes with morpholine in protic and aprotic solvents.....	90
3.4.4 Stereospecificity study of the protic solvents on morpholine ring opening of optically active styrene oxide under the specified condition.....	93
CHAPTER IV CONCLUSION.....	98
REFERENCES.....	100
APPENDIX.....	112
VITA.....	141

LIST OF FIGURES

	page
Figure 1.1 Synthetic molecules containing vicinal amino alcohols.....	1
Figure 1.2 Aminol: selectively interact with RNA	2
Figure 1.3 <i>N</i> -(5(<i>S</i>)-amino-6,7-dihydroxyheptyl)ethanimidamide dihydrochloride: nitric oxide synthetase inhibitor.....	2
Figure 1.4 Diastereomers of oxazaphosphorinanes (6a and 6b).....	3
Figure 1.5 bestatin (7a), myriocin (7b), and anisomycin (7c).....	3
Figure 1.6 Asymmetric alkylation of carboxamides	4
Figure 1.7 Enantioselective addition of ZnEt ₂ to benzaldehyde.....	4
Figure 1.8 Preparation of (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-4-amino-3-caranol (13c).....	5
Figure 1.9 Catalytic asymmetric Mannich-type reaction to <i>syn</i> -amino alcohol with dinuclear zinc catalyst.....	6
Figure 1.10 Asymmetric diethylzinc addition to imine (20) in the presence of a chiral amino alcohol (21).....	6
Figure 1.11 General disconnections for the synthesis of vicinal amino alcohols....	7
Figure 1.12 Intramolecular cyclization of the allenyl carbamate (23).....	8
Figure 1.13 Intramolecular reaction of a hemiaminal (25b) to oxazolidines (26a , b).....	8
Figure 1.14 Preparation of the amino alcohol (29) by two sequential steps.....	10
Figure 1.15 One step for asymmetric aminohydroxylation by Sharpless.....	11
Figure 1.16 Diastereoselective and enantioselective nitroaldol reaction to a precursor of amino alcohol.....	11
Figure 1.17 Catalytic asymmetric synthesis of <i>syn</i> -amino alcohol (38).....	12
Figure 1.18 Radical cyclization of oxime ether (39).....	12
Figure 1.19 Addition of a Grignard reagent to aldehyde.....	13
Figure 1.20 Reduction of an α -Amino Acid with NaBH ₄ -Iodine.....	14
Figure 1.21 Addition of an organometallic reagent to an α -hydroxy imine.....	14
Figure 1.22 Synthesis of <i>anti</i> - α -amino alcohols (48) by the reaction of organoboronic acids (47a) with amines (47c) and α -hydroxy aldehydes (47b).....	15

	page
Figure 1.23 Ring opening of cyclohexene oxide with secondary amines.....	15
Figure 1.24 Direct alkylation of primary amine with aryloxyethylene oxide in protic solvents.....	16
Figure 1.25 Regioselectivity of metal amides.....	17
Figure 1.26 Reaction of cyclohexene oxide with lithium alkylamides.....	18
Figure 1.27 Regioselective aminolysis of optically active styrene oxide in the presence of metal salts.....	22
Figure 1.28 Regioselectivity of <i>m</i> - and <i>p</i> -substituted styrene oxide ring opening with benzylamine in ethanol.....	27
Figure 1.29 Transition states with charge distribution of the aromatic oxide ring opening with benzylamine.....	28
Figure 1.30 Oxirane ring opening with phthalimide in the presence of a catalytic amount of potassium phthalimide.....	36
Figure 3.1 The crude ¹ H NMR spectrum of morpholine ring opening of styrene oxide with an internal standard (C ₁₆ H ₃₄) in TFE at 60 °C for 3h.....	59
Figure 3.2 The crude ¹ H NMR spectrum of morpholine ring opening of styrene oxide with an internal standard (C ₁₆ H ₃₄) in TFE at 60 °C for 3h, identified for the 6H of CH ₃ of C ₁₆ H ₃₄	61
Figure 3.3 The proposed mechanism of phthalimide ring opening with catalytic amount of K ₂ CO ₃ in DMF.....	73
Figure 3.4 Transition state of the aminolysis of styrene oxide ring opening.....	79
Figure 3.5 Proposed stereospecificity mechanisms between S _N 2 or S _N 1 processes for α regioisomeric product.....	95
Figure 3.6 ¹ H NMR of racemic styrene oxide spiked with Pr(hfc) ₃ (Line 1) and optically active (<i>R</i>)-styrene oxide after addition of Pr(hfc) ₃ (Line 2)...	97

LIST OF TABLES

	page
Table 1.1 Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by β -amino alcohol (13c).....	5
Table 1.2 Regioselectivity of epoxide ring opening by metal amides for type A...	18
Table 1.3 Regioselectivity of epoxides by metal amides for type B.....	20
Table 1.4 Regioselectivity of the aminolysis of styrene oxide in the presence of metal salts.....	22
Table 1.5 Ring opening of cyclohexene oxide with aromatic amines in HFIP.....	29
Table 1.6 Styrene oxide ring opening with aniline (a) in HFIP and TFE at room temp.....	29
Table 1.7 Azidolysis of styrene oxide with neutral azides in the presence of catalytic organometallic reagents.....	31
Table 1.8 Azidolysis of styrene oxide with anionic azides in the presence of metal salts and under some other representative reaction conditions...	32
Table 1.9 The reaction of trifluoroacetamide with a series of epoxides under SL-PTC condition and catalytic amount of K_2CO_3	36
Table 1.10 The reaction of <i>p</i> -toluenesulfonamide with a series of epoxides under SL-PTC condition and catalytic amount of K_2CO_3	37
Table 2.1 Elution system of chromatography for each amine.....	48
Table 2.2 The conditions of chiral column chromatography for determining enantiomeric purity of pure α and β regioisomers.....	57
Table 3.1 Azidolysis of styrene oxide under different conditions.....	65
Table 3.2 Effects of PTC on yield and regioselectivity in azidolysis of styrene oxide.....	69
Table 3.3 Phthalimide ring opening of styrene oxide in protic and aprotic solvents under conditions.....	72
Table 3.4 Lists of pK_a of conjugate acids.....	75
Table 3.5 Ring opening styrene oxide with morpholine under protic and aprotic solvents at 29 and 60 °C.....	77
Table 3.6 Regioselective ring opening of styrene oxide with amines in the protic	

	page
solvents at 60 °C for 3 h.....	80
Table 3.7 Lists of K_a and pK_a of protic solvents in H_2O	89
Table 3.8 Lists of K_{aH} , pK_{aH} of their conjugate acids in H_2O	89
Table 3.9 Regioselective ring opening of unsymmetrical and symmetrical oxiranes with morpholine in protic and aprotic solvents at 60 °C.....	90
Table 3.10 Regioselectivity and stereospecificity of (<i>R</i>)-styrene oxide ring opening with morpholine at 60 °C for 3h.....	94

LIST OF ABBREVIATIONS

DMF	dimethyl formamide
MeCN	acetonitrile
DMSO	dimethylsulfoxide
EtOH	ethanol
THF	tetrahydrofuran
TFE	trifluoroethanol
HFIP	1,1,1,3,3,3- hexafluoro-2-propanol
HOAc	acetic acid
<i>ee</i>	enantiomeric excess
NMR	nuclear magnetic resonance
mmol	millimole
TLC	thin layer chromatography
PMA	phosphomolybdic acid
°C	degree celcius
equiv	equivalent
mg	milligram
h	hour
<i>J</i>	coupling constant
MO	molecular orbital
HOMO	highest occupied molecular orbital
TMGA	1,1,3,3-tetramethylguanidinium azide
CD	cyclodextrin
PTC	Phase transfer catalysts
BTEAC	benzyltriethylammonium chloride

TBAH	tetrabutylammonium hydroxide
TAHS	tetrabutylammonium hydrogensulfate
bs	broad singlet
s	singlet
t	triplet
m	multiplet
d	doublet
dd	doublet of doublet
ddd	doublet of doublet of double
mp.	melting point
μL	microliter
mL	milliliter
CH_2Cl_2	dichloromethane
MHz	megahertz
δ	chemical shift
HPLC	high performance liquid chromatography
dr	diastereomeric ratio
de	diastereomeric excess
SL-PTC	solid-liquid phase transfer catalyst
Rxn	reaction
Bn	benzyl
Bu	butyl
Et	ethyl
<i>i</i> -	iso
<i>tert</i>	tertiary

OTf	trifluoromethanesulfonate
NTf	trifluoromethanesulfoimide
Ph	phenyl
<i>o</i>	ortho
<i>m</i>	meta
<i>p</i>	para
abs	absorbance
λ	lamda
nm	nanometer
H	proton
α	alpha
β	beta