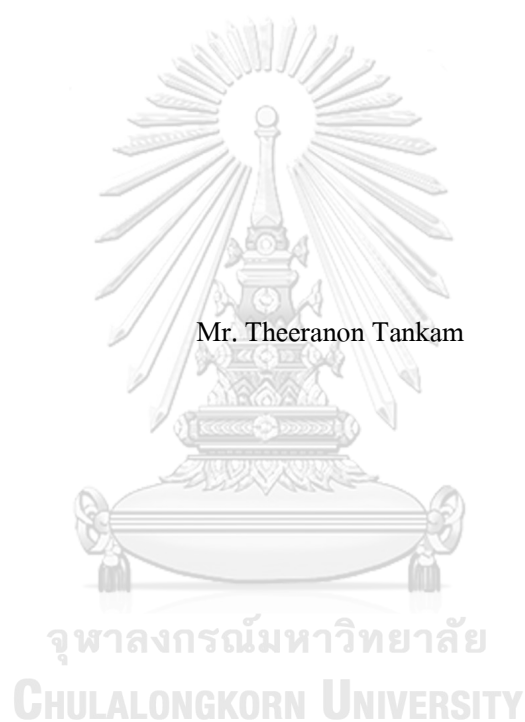


DEVELOPMENT OF GREEN METHODS FOR SYNTHESIS OF 2-AMINOBENZOXAZOLES  
FROM ORGANOSULFURS



A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Doctor of Philosophy in Chemistry

Department of Chemistry

Faculty of Science

Chulalongkorn University

Academic Year 2019

Copyright of Chulalongkorn University

การพัฒนาวิธีที่เป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อมสำหรับการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซลจากสาร  
ซัลเฟอร์อินทรีย์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต  
สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี  
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2562  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ธีรนนท์ แทนคำ : การพัฒนาวิธีที่เป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อมสำหรับการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซลจากสารซัลเฟอร์อินทรีย์. ( DEVELOPMENT OF GREEN METHODS FOR SYNTHESIS OF 2-AMINOBENZOXAZOLES FROM ORGANOSULFURS) อ.ที่ปรึกษาหลัก : รศ. ดร.สัมฤทธิ์ วัชรสินธุ์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : มงคล สุขวัฒนาสินธุ์

2-อะมิโนเบนซอกซาโซล เป็นสารสำคัญในอุตสาหกรรมยา อย่างไรก็ตามการสังเคราะห์สารกลุ่มนี้ยังต้องใช้รีเอเจนต์ที่เป็นพิษและตัวทำละลายอินทรีย์ ดังนั้นวิธีที่เป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อมสำหรับการเตรียม 2-อะมิโนเบนซอกซาโซลจึงเป็นที่ต้องการ ในงานนี้เราพัฒนาวิธีการใหม่สองวิธีสำหรับการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซลในตัวกลางที่เป็นน้ำ วิธีแรกเกี่ยวข้องกับการใช้ไมโครเวฟเพื่อเร่งปฏิกิริยาเอมิเนชันของสารตั้งต้นในน้ำเพื่อให้ได้ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล โดยอนุพันธ์ต่างๆของสารกลุ่มนี้ได้ถูกสังเคราะห์ภายใต้การฉายรังสีไมโครเวฟที่ 100 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 1 ชั่วโมง โดยให้ร้อยละผลิตภัณฑ์ที่ได้ในระดับปานกลางถึงดี กระบวนการสังเคราะห์นี้สามารถนำมาใช้เพื่อเตรียม 2-อะมิโนเบนซอกซาโซลในปริมาณสารระดับกรัม ยิ่งไปกว่านั้นกระบวนการนี้ยังสามารถใช้พัฒนาวิธีการสังเคราะห์ยาสำหรับรักษาอาการนอนไม่หลับได้ การศึกษาเชิงกลไกแสดงให้เห็นว่ากระบวนการเกิดขึ้นโดยการเปิด/ปิดวงแหวนตามด้วยการสูญเสียไฮโดรเจนซัลไฟด์ อีกวิธีหนึ่งคือการพัฒนาเทคนิคทางไฟฟ้าสำหรับการสังเคราะห์ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล จาก 2-อะมิโนฟินอล และ ไอโซไซโอไซยานาต โดยใช้ไซเคียมไอโอโดลด์เป็นอิเล็กโทรไลต์ โดยวิธีนี้ใช้แพลตตินัมเป็นขั้วไฟฟ้าภายใต้ความต่างศักย์คงที่ (5 V) ที่อุณหภูมิห้องในตัวกลางผสมระหว่างน้ำและเอทานอล (1: 1) เราสามารถใช้สภาวะที่เหมาะสมที่สุดนี้สังเคราะห์ 21 ตัวอย่างของ 2-อะมิโนเบนซอกซาโซล โดยให้ร้อยละผลิตภัณฑ์ที่ได้ในระดับปานกลางถึงดี นอกจากนี้สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่มีศักยภาพ (1aa และ 1dc) สำหรับการรักษาโรคหอบหืดสามารถเตรียมได้ด้วยวิธีทางไฟฟ้าในปริมาณสารระดับกรัม การทดลองด้วยโวลแทมเมตรีและการศึกษาเชิงกลไก แสดงให้เห็นว่าไซเคียมไอโอโดลด์ทำให้เกิดปฏิกิริยาไฟฟ้าเคมีทางอ้อม

สาขาวิชา เคมี  
ปีการศึกษา 2562

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....  
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

## 5872814523 : MAJOR CHEMISTRY

KEYWORD: Green Chemistry 2-Aminobenzoxazole Organosulfurs

Theeranon Tankam : DEVELOPMENT OF GREEN METHODS FOR SYNTHESIS OF 2-AMINOBENZOXAZOLES FROM ORGANOSULFURS. Advisor: Assoc. Prof. SUMRIT WACHARASINDHU, Ph.D. Co-advisor: Prof. MONGKOL SUKWATTANASINITT, Ph.D.

2-aminobenzoxazoles are an important motif in pharmaceutical and chemical industries, however, their preparations involve the use of toxic reagents and organic solvents. Therefore, greener methods for preparation of 2-aminobenzoxazoles are highly desired. In this work, we demonstrate two novel methodologies for synthesis of 2-aminobenzoxazoles in aqueous media. The first method involves the use of "on water" microwave reaction to perform the amination of 2-mercaptobenzoxazoles into 2-aminobenzoxazoles. Various 2-aminobenzoxazoles are synthesized under additive-free condition accelerating by microwave irradiation at 100 °C for 1 hour in moderate to good yields. This synthesis can be applied to prepare 2-aminobenzoxazole in gram scale quantity. Importantly, the formal synthesis of Suvorexant, a medication for the treatment of insomnia, is accomplished using our developed on-water amination process. The mechanistic study suggests that the amination process occur via ring-opening/closing process followed by the loss of hydrogen sulfide. Alternatively, we successfully develop an electrochemical one-pot synthesis of 2-aminobenzoxazoles from 2-aminophenols and isothiocyanates using sodium iodide as an electrolyte. The process is carried out in a simple undivided electro-cell equipped with platinum for both electrodes under constant voltage (5 V) at ambient temperature in the mixture of water and ethanol (1:1). With the optimal condition, 21 examples of 2-aminobenzoxazoles are successfully prepared in moderate to good yields. Moreover, potent bioactive compounds

Field of Study: Chemistry

Student's Signature .....

Academic Year: 2019

Advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

## ACKNOWLEDGEMENTS

The author would like to express my sincere appreciation to my advisor, Associate Professor Dr. Sumrit Wacharasindhu and co-advisor, Professor Dr. Mongkol Sukwattanasinitt, Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, for excellent instruction, great valuable advice, kind guidance and support throughout the course of this research.

In addition, many thanks to the Chairperson: Assistant Professor Dr. Vudhichai Parasuk, Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University; the thesis examiners: Professor Dr. Orawon Chailapakul and Assistant Professor Dr. Panuwat Padungros, Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University and Dr. Piyatida Klumphu for their invaluable discussion and suggestion.

I also especially thank Assistant Professor Dr. Siwarutt Boonyarattanakalin for his kind assistance providing gram-scale microwave reactor of School of Bio-Chemical Engineering and Technology (BCET), SIIT, Thammasart University to complete this research.

Moreover, I would like to specially thank MAPS group members including Dr. Nopparat Thavornsin who first teach me how to work in laboratory. I would like to express my gratitude to my co-workers Associate Professor Dr. Shinichi Koguchi from Tokai University, Japan as well as Mr. Jakkrit Srisa and Mr. Tanawat Rerkrachaneekorn and friends for their inspiration, encouragement, and understanding. I would not be able to achieve this accomplishment without them.

I wish to thank Science Achievement Scholarship of Thailand (SAST) for financial support to all my Ph.D. study. Finally, I am deeply grateful to my family for their love and encouragement throughout my Ph.D. study.

Theeranon Tankam

## TABLE OF CONTENTS

	<b>Page</b>
.....	iii
ABSTRACT (THAI) .....	iii
.....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	iv
ACKNOWLEDGEMENTS.....	v
TABLE OF CONTENTS .....	vi
REFERENCES .....	2
VITA .....	4



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**



## REFERENCES



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## VITA

**NAME** Theeranon Tankam

**DATE OF BIRTH** 22 September 1992

**PLACE OF BIRTH** Ubon Ratchathani

**INSTITUTIONS ATTENDED** Chulalongkorn University

**HOME ADDRESS** 25/172 2-Inthamara Alley, Samsen Nai, Phaya Thai, Bangkok

**PUBLICATION**

1. Theeranon Tankam, Kamolrut Poochampa, Tirayut Vilaivan, Mongkol Sukwattanasinitt, Sumrit Wacharasindhu  
“Organocatalytic visible light induced S-S bond formation for oxidative coupling of thiols to disulfides” Tetrahedron 2016, 72, 788-793.
2. Theeranon Tankam, Jakkrit Srisa, Mongkol Sukwattanasinitt, Sumrit Wacharasindhu “Microwave-enhanced On-Water amination of 2-mercaptobenzoxazoles to prepare 2-aminobenzoxazoles” J. Org. Chem. 2018, 83, 11936-11943.
3. Jakkrit Srisa, Theeranon Tankam, Mongkol Sukwattanasinitt, Sumrit Wacharasindhu “Micelle-enabled one-pot guanidine synthesis in water directly from isothiocyanate using hypervalent iodine (III) reagents under mild conditions” Chem. Asian J. 2019, 14, 3335-3343.

**AWARD RECEIVED** -