

การสังเคราะห์อนุพันธ์เบนซีนที่มีหมู่แทนที่ทั้งหกตำแหน่งจากฟลูออโรเบนซีน



นางสาวเสาวนาภรณ์ โชคสกุลพร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN : 974-14-1842-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

๕๑๑๓๖๖๘๑๓

SYNTHESIS OF HEXASUBSTITUTED BENZENE DERIVATIVES FROM
PHLOROGLUCINOL

Miss Saowanaporn Choksakulporn

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Chemistry

Department of Chemistry

Faculty of Science

Chulalongkorn University

Academic Year 2005

ISBN : 974-14-1842-6

Thesis Title Synthesis of hexasubstituted benzene derivatives from
 phloroglucinol
By Miss Saowanaporn Choksakulporn
Field of Study Chemistry
Thesis Advisor Assistant Professor Yongsak Sritana-anant, Ph.D.

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


.....Dean of the Faculty of Science

(Professor Piamsak Menasveta, Ph.D.)

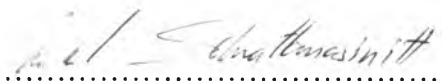
THESIS COMMITTEE


.....Chairman

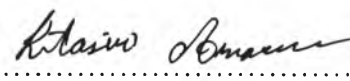
(Professor Udom Kokpol, Ph.D.)


.....Thesis Advisor

(Assistant Professor Yongsak Sritana-anant, Ph.D.)


.....Member

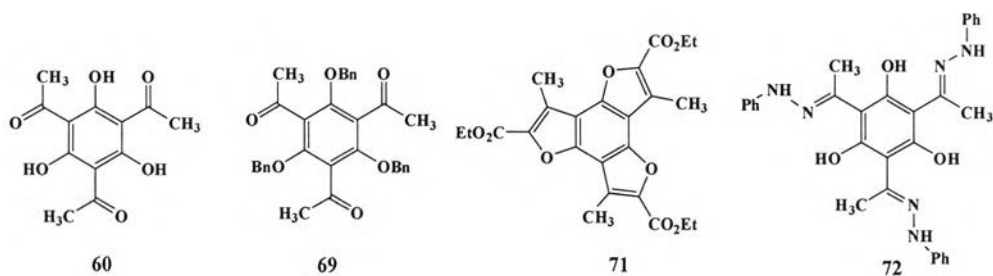
(Associate Professor Mongkol Sukwattanasinitt, Ph.D.)


.....Member

(Amarawan Intasiri, Ph.D.)

เสาวนาภรณ์ โชคสกุลพร: การสังเคราะห์อนุพันธ์เบนซีนที่มีหมู่แทนที่ทั้งหกตำแหน่งจาก
 ฟลอรอกลูซินอล (SYNTHESIS OF HEXASUBSTITUTED BENZENE
 DERIVATIVES FROM PHLOROGLUCINOL) อ.ที่ปรึกษา: ผศ. ดร. ยงศักดิ์
 ศรีธนาอนันต์, 103 หน้า, ISBN: 974-14-1842-6

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาการสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารที่มีโครงสร้างเป็นวงเบนซีนที่มีหมู่
 แทนที่ทั้งหกตำแหน่ง โดยใช้สารตั้งต้นคือฟลอรอกลูซินอล ปฏิกริยาการเกิดเอสเทอร์ที่ออกซิเจน
 ทั้งสามอะตอม โดยใช้อิเลคโตรไฟล์จำพวกเอซิดคลอไรด์ (RCOCl; R = เมทิล, เบนซิล และ เฮปทิล)
 จากนั้นเกิดการจัดเรียงโมเลกุลใหม่ของฟริสส์ได้ผลิตภัณฑ์เป็นวงเบนซีนที่มีหมู่ไฮดรอกซีและหมู่เอ
 ซิลอยู่ข้างเคียงกัน (1,3,5-ไตรเอซิล-2,4,6-ไตรไฮดรอกซีเบนซีน) วิเคราะห์ผลทางโปรตอนเอ็นเอ็ม
 อาร์สเปกโตรสโกปีพบว่าผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นโมเลกุลค่อนข้างแบนราบและมีพันธะไฮโดรเจน
 ภายในโมเลกุลระหว่างหมู่แทนที่ที่อยู่ข้างเคียงกัน สำหรับปฏิกิริยาของอัลลิลโบรมไนด์กับฟลอรอกลู
 ซินอล ได้อนุพันธ์ของอัลลิลที่มีหมู่แทนที่เพียงห้าหมู่ **68** เป็นผลิตภัณฑ์ในปริมาณ 35% การ
 ปรับเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันของสารประกอบ **60** โดยปฏิกิริยาอัลคิลเลชันของหมู่ฟีนอลิกไฮดรอกซี
 ได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบ **69** (65%) และสารประกอบ **71** (18%) ส่วนปฏิกิริยาการเติมบนหมู่คี
 โตนด้วยฟีนิลไฮดราซีนได้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบ **72** (18%) สารประกอบนี้สามารถเกิด
 สารประกอบเชิงซ้อนกับ Fe(III) และ Cu(II) โดยปรากฏ λ_{max} ที่ความยาวคลื่นลดลง อีกทั้งสัญญาณ
 โปรตอนเอ็นเอ็มอาร์ของหมู่เมทิลและอะโรมาติกก็แตกต่างจากสารประกอบ **72**



ภาควิชา.....เคมี.....ลายมือชื่อนิสิต...เสาวนาภรณ์ โชคสกุลพร.....

สาขาวิชา.....เคมี.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....*ks*.....

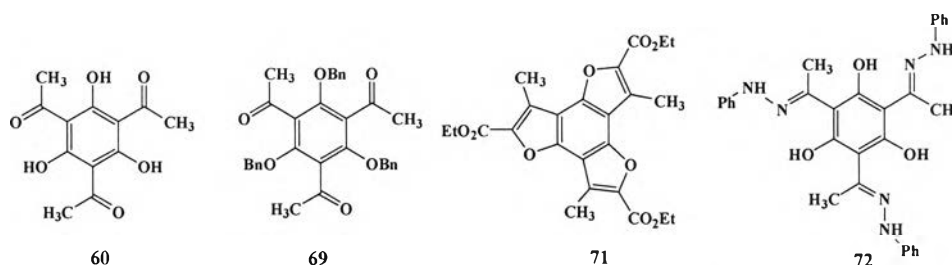
ปีการศึกษา.....2548.....

4672477223: MAJOR ORGANIC CHEMISTRY

KEYWORD: HEXASUBSTITUTED BENZENE/PHLOROGLUCINOL

SAOWANAPORN CHOKSAKULPORN: SYNTHESIS OF
HEXASUBSTITUTED BENZENE DERIVATIVES FROM
PHLOROGLUCINOL. THESIS ADVISOR: ASST. PROF. YONGSAK
SRITANA-ANANT, Ph.D., 103 pp, ISBN: 974-14-1842-6

The synthesis of hexasubstituted benzene has been successfully performed by using phloroglucinol dihydrate as the starting material reacting with various acid chlorides (RCOCl ; $\text{R} = \text{CH}_3, \text{Ph}$ and C_7H_{15}). The 1,3,5-triacyl-2,4,6-trihydroxy benzene products were synthesized presumably through triple O-acylation and then underwent Fries rearrangement to become tris(*ortho*-hydroxyacyl)aromatic molecules. $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy suggested that the molecules were relatively flat induced by three strong intramolecular hydrogen bonds between the hydroxy groups and the adjacent carbonyl groups. The reaction with allyl bromide gave pentasubstituted benzene **68** in 35% yield. Compound **60** was modified into the *ababab* geometry by alkylations on the phenolic hydroxy groups, giving compounds **69** and **71** in 65 and 18% yield, respectively. The addition on the ketone carbonyl was carried out by the reaction with phenylhydrazine yielding tris-hydrazone **72** in 18% yield. Compound **72** was found to form complexes with Fe(III) and Cu(II), evidenced by hypsochromic shift of the λ_{max} of the complexes and the changes of the methyl and aromatic protons of the complexes relative to that of compound **72**.



Department.....Chemistry.....Student's signature.....*S. Chaksakulporn*.....

Field of Study.....Chemistry.....Advisor's signature.....*[Signature]*.....

Academic Year.....2005.....

ACKNOWLEDGEMENTS

Firstly, I would like to express my gratitude to Assistant Professor Dr. Yongsak Sritana-anant, my advisor, for his kindly helpful suggestions, valuable assistance and encouragement throughout the entire period of this research. Sincere thanks are also extended to Professor Dr. Udom Kokpol, Associate Professor Dr. Mongkol Sukwattanasinitt and Dr. Amarawan Intasiri, attending as the chairman and members of my thesis committee, respectively, for their valuable comments and suggestions.

I greatly appreciated the Faculty of Science and Graduate School, Chulalongkorn University and The Development and Promotion of Science and Technology Talents Project (DPST) for their financial support of this research work. I also gratefully thank Miss Thitima Maneekul for mass analysis of some of my compounds.

Moreover, I would like to thank the members of the research groups on the fourteenth floor, Mahamakut building for their companionship and friendship. Finally, I would like to thank my parents and family members for their encouragement and understanding throughout the entire study. Without them, I would never have been able to achieve this goal.

CONTENTS

	Page
ABSTRACT IN THAI	iv
ABSTRACT IN ENGLISH	v
ACKNOWLEDGEMENTS	vi
CONTENTS	vii
LIST OF SCHEMES	ix
LIST OF FIGURES	x
LIST OF TABLES	xi
LIST OF ABBREVIATIONS	xii
CHAPTER I : INTRODUCTIONS	1
1.1 Hexasubstituted benzene.....	2
1.2 Stereochemistry of hexasubstituted benzene.....	3
1.2.1 The ethyl group.....	3
1.2.2 Conformation of hexaethylbenzene.....	3
1.2.3 Rotational barriers.....	6
1.2.4 Polyethylated benzene.....	7
1.3 Synthesis of hexasubstituted benzene.....	9
1.3.1 Cyclotrimerization.....	9
1.3.2 Benzene substitution.....	11
1.3.3 1,3,5-Trialkylbenzene substitution.....	12
1.3.4 Hexasubstitued benzene functionalization.....	13
1.3.4.1 Homohexasubstituted benzene.....	13
1.3.4.2 Derivatives of 1,3,5-trisubstitued-2,4,6- triethylbenzene.....	15
1.3.5 Phloroglucinol.....	15
1.4 Applications.....	17
1.4.1 Cationic receptors.....	17
1.4.2 Anionic receptors.....	18
1.4.3 Cage molecules.....	21
1.4.4 Molecular receptors.....	24
1.5 Objectives.....	25

	Page
CHAPTER II : EXPERIMENTS.....	26
2.1 Instruments and equipments.....	26
2.2 Chemicals.....	26
2.3 Synthesis of hexasubstituted benzene derivatives.....	27
2.3.1 1,3,5-Triacetyl-2,4,6-trihydroxybenzene 60	27
2.3.2 1,3,5-Tribenzoyl-2,4,6-trihydroxybenzene 61	28
2.3.3 1,3,5-Trihydroxy-2,4,6-trioctanoylbenzene 62	29
2.3.4 Allylation of phloroglucinol.....	29
2.3.5 1,3,5-Triacetyl-2,4,6-tribenzyloxybenzene 69	30
2.3.6 1,3,5-Tribenzyloxybenzene 70	31
2.3.7 Trifuranyl triester derivative 71	31
2.3.8 Phenylhydrazone derivative 72	33
2.4 Procedures for complexes analysis.....	33
2.4.1 UV-Visible spectrophotometry.....	33
2.4.2 ¹ H-NMR spectroscopy.....	34
CHAPTER III : RESULTS AND DISCUSSION.....	35
3.1 Synthesis of 1,3,5-trisubstituted-2,4,6-trihydroxybenzene.....	36
3.2 Functionalization of 1,3,5-Triacetyl-2,4,6-Trihydroxybenzene.....	43
3.2.1 The functionalization of the phenolic hydroxy groups.....	43
3.2.2 The functionalization on the ketone carbonyls.....	45
CHAPTER IV : CONCLUSION.....	50
REFERENCES.....	52
APPENDIX.....	60
VITA.....	103

LIST OF SCHEMES

Schemes	Page
1.1 Diastereoisomeric transition states and diastereotopic protons in pentaethylphenyl derivatives.....	7
1.2 Diastereotopic protons in pentaethylphenyl acetone 4c and 4c'	8
1.3 Cyclotrimerization of alkynes with Pd catalyst.....	10
1.4 CuCl ₂ -induced regiospecific cyclotrimerization of alkynes.....	11
1.5 Syntheses and structures of the hexa(methylsilylated)benzenes.....	11
1.6 Synthesis of triarylmesitylenes derivatives.....	12
1.7 Synthesis of hexabromomethylbenzene.....	13
1.8 Synthesis of 1,3,5-tribromomethyl-2,4,6-triethylbenzene.....	13
1.9 Synthetic pathway to hexa(but-3-ynyl)benzene 19	14
1.10 Synthesis of hexasubstituted benzene from hexabromomethylbenzene.....	14
1.11 Synthetic of hexasubstituted benzene from hexafluorobenzene.....	15
1.12 Synthetic pathways to tris(amino)benzene 20 and 21	15
1.13 Synthetic pathways to hexasubstituted benzene from phloroglucinol.....	16
1.14 Synthetic pathways to hexasubstituted benzene from 1,3,5-tribenzoyloxy-benzene 32	16
1.15 The one-dimension (1D) coordination polymer complexes from tripodal tripyridine ligand containing a 1,3,5-triethylbenzene spacer.....	23
3.1 Synthesis of hexasubstituted benzene from phloroglucinol.....	35
3.2 Mechanism of the Fries rearrangement of acyloxybenzene to hydroxyl alkophenone derivatives	35
3.3 Synthesis of hexasubstituted benzene derivatives from 3 types of acid chlorides.....	38
3.4 Synthesis of 1,3,5-tribenzoyl-2,4,6-trihydroxybenzene 61	38
3.5 Synthesis of 1,3,5-triallyloxy-2,4-di(1-propenyl)benzene 67	41
3.6 Proposed mechanism of allylation and rearrangement of allyl groups.....	42
3.7 The synthetic pathways of compound 68	43
3.8 Alkylations of 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trihydroxybenzene 60 with iodo ethylacetate to trifuranyl trimer derivative 70	44
3.9 Formation of the hydrazone derivative 71	45

LIST OF FIGURES

Figures	Page
1.1 <i>ababab</i> -hexasubstituted benzene scaffold.....	2
1.2 Hexaethylbenzene.....	3
1.3 The eight ideal up-down forms of hexaethylbenzene and their calculated EFF (BIGSTRN-2) relative steric energies	4
1.4 The eight up-down isomers of 1	5
1.5 Stereochemical regions in the tricarbonylchromium 2 , and dicarbonyl (triphenylphosphine)chromium 3 complexes with 1	6
1.6 Experimentally measured topomerization barriers of pentaethylphenyl derivatives 4	7
1.7 The barriers to rotation about the sp^2 - sp^3 bond for 1,4-dimethoxy-2,3,5,6- tetraethylbenzene 5 , 1,4-bis(methoxymethyl)-2,3,5,6-tetraethylbenzene 6 , and 1,4-dineohexyl-2,3,5,6-tetraethylbenzene 7 and their tricarbonyl- chromium complexes, 5-Cr , 6-Cr and 7-Cr	9
1.8 1,3,5-Trisubstitued-2,4,6-triethylbenzene 34 , 36-41 for the complexation of cationic species.....	18
1.9 1,3,5-Trisubstitued-2,4,6-triethylbenzene based receptors 42-47 for biorelevant anionic guests.....	20
1.10 ATP-selective resin bound chemosensor ensemble.....	21
1.11 Macrobicyclic compounds for anion 49 , cation sensing 50 and from self-assembled formation into 51	22
1.12 Monomers 52 and 53 that self-assembled into dimeric capsules.....	22
1.13 The tripodal receptors for molecular recognition of monosaccharides.....	24
3.1 Intramolecular hydrogen bonds of the <i>ortho</i> -hydroxy acyl aromatics and steric crowd between neighboring groups	39
3.2 Other expected hexasubstituted benzene derivatives	40
3.3 Absorption spectra of compound 72 , $FeCl_3$ and their complex.....	46
3.4 Absorption spectra of compound 72 , $Cu(OAc)_2$ and their complex	47
3.5 Absorption spectra of compound 72 , $Co(OAc)_2$ and their mixture.....	47
3.6 Absorption spectra of compound 72 , $Zn(OAc)_2$ and their mixture.....	48

LIST OF TABLES

Tables	Page
3.1 Conditions for the synthesis of 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trihydroxy-benzene 60	37
3.2 The color changed of the salt solution upon complexation with compound 72 in EtOAc	45
3.3 ¹ H-NMR signals of compound 72 and its complexes.....	49

LIST OF ABBREVIATIONS

$^{13}\text{C-NMR}$: carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy
$^1\text{H-NMR}$: proton nuclear magnetic resonance spectroscopy
anh.	: anhydrous
Ar	: aryl
bend	: bending vibration (IR)
Boc	: tertiarybutyloxycarbonyl
CDCl_3	: deuterated chloroform
CH_2Cl_2	: methylene chloride
CHCl_3	: chloroform
cm^{-1}	: unit of wavenumber (IR)
d	: doublet (NMR)
DMF	: <i>N,N</i> -dimethylformamide
$\text{DMSO-}d_6$: hexadeuterated dimethyl sulfoxide
EFF	: empirical force field calculation
EFF-EHMO	: empirical force field and extended Hückle molecular orbital calculation
eq	: equivalent (s)
EtOAc	: ethyl acetate
EtOH	: ethanol
g	: gram (s)
h	: hour (s)
Hz	: hertz (s)
IR	: infrared resonance spectroscopy
J	: coupling constant
M	: molar (s)
m	: multiplet (NMR)
m.p.	: melting point
m/z	: mass per charge ratio
MeCN	: acetonitrile
MeOH	: methanol
mg	: milligram (s)

mL	: milliliter (s)
mM	: millimolar (s)
mmol	: millimole (s)
MS	: mass spectroscopy
nm	: nanometer (s)
NMR	: nuclear magnetic resonance spectroscopy
°C	: degree Celsius
Ph	: phenyl
ppm	: parts per million (unit of chemical shift)
q	: quartet (NMR)
RT	: room temperature
s	: singlet (NMR)
st	: stretching vibration (IR)
t	: triplet (NMR)
TLC	: thin layer chromatography
δ	: chemical shift
λ_{\max}	: maximum wavelength