การสังเคราะห์ลิแกนด์สามขาที่จำกัดคอนฟอร์เมชันเพื่อใช้ในการจดจำโมเลกุล

นางสาวเสาวนาภรณ์ โชคสกุลพร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2553

SYNTHESIS OF CONFORMATION-RESTRICTED TRIPODAL LIGANDS FOR MOLECULAR RECOGNITION

Miss Saowanaporn Choksakulporn

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy Program in Chemistry
Department of Chemistry
Faculty of Science
Chulalongkorn University
Academic Year 2010

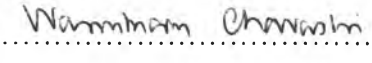
Thesis Title	SYNTHESIS OF CONFORMATION-RESTRICTED TRIPODAL LIGANDS FOR MOLECULAR RECOGNITION
By	Saowanaporn Choksakulporn
Field of Study	Chemistry
Thesis Advisor	Assistant Professor Yongsak Sritana-anant, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Amarawan Intasiri, Ph.D.

Accepted by the Faculty of Science, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Doctoral Degree

..... Dean of the Faculty of Science

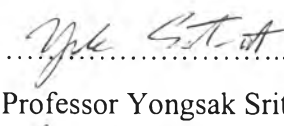
(Professor Supot Hannongbua, Dr.rer.nat.)

THESIS COMMITTEE



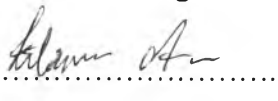
.....Chairman

(Assistant Professor Warinthorn Chavasiri, Ph.D.)



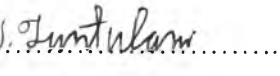
.....Thesis Advisor

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



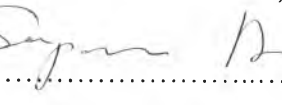
.....Thesis Co-advisor

(Amarawan Intasiri, Ph.D.)



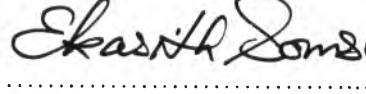
.....Examiner

(Professor Thawatchai Tuntulani, Ph.D.)



.....Examiner

(Associate Professor Supason Wanichweacharungruang, Ph.D.)



.....External Examiner

(Assistant Professor Ekasith Somsook, Ph.D.)

เสาวนาภรณ์ โชคสกุลพร : การสังเคราะห์ลิแกนด์สามขาที่จำกัดคอนฟอร์เมชันเพื่อใช้ในการจดจำโมเลกุล. (SYNTHESIS OF CONFORMATION-RESTRICTED TRIPODAL LIGANDS FOR MOLECULAR RECOGNITION) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ยงศักดิ์ ศรีธนาอนันต์, อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : อาจารย์ ดร.อมราวรรณ อินทศิริ, 111 หน้า.

1,3,5-ไตรแอซิทิล-2,4,6-ไตรแอลคอกซีเบนซีนเป็นอนุพันธ์ของเบนซีนที่มีการจัดเรียงตัวของหมู่แทนที่ทั้งหกตำแหน่งในลักษณะสลับขึ้น-ลงของระนาบวงเบนซีนซึ่งสามารถนำไปใช้ประโยชน์เป็นลิแกนด์สามขาได้ สารตั้งต้น 1,3,5-ไตรแอซิทิล-2,4,6-ไตรไฮดรอกซีเบนซีน (53) สังเคราะห์ได้จากกระบวนการแอซิทิลเลชันของฟลอโรกลูซินอลในภาชนะเดียวให้ผลิตภัณฑ์สูงถึง 91% การทำแอลคิเลชันที่หมู่ไฮดรอกซีทำให้ได้โครงสร้าง 70-72 มีปริมาณในช่วง 72-93% ซึ่งมีการจัดเรียงตัวของหมู่แทนที่รอบวงเบนซีนที่ชี้ออกไปทั้งสองด้านของระนาบวงเบนซีนในลักษณะ *ababab* สารตั้งต้น 53 ทำปฏิกิริยาการแทนที่กับสารประกอบ 1,5-ไดโบรโมเพนเทนได้สารประกอบ 72 ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยาต่อกับเกลือเอไซด์และตามด้วยกระบวนการรีดักชันจะได้ลิแกนด์เอมีนสามขา 86 เป็นผลิตภัณฑ์ในปริมาณรวม 59% และเมื่อนำสารประกอบ 72 ทำปฏิกิริยาต่อกับสารประกอบ (*R*)-(+)-1-เฟนิลเอทิลเอมีนจะได้ลิแกนด์สามขาที่เป็นไครัลโมเลกุล 94 เป็นผลิตภัณฑ์ในปริมาณรวม 34% สารประกอบ 70 ที่มาจากการทำเมทิลเลชันสามารถเกิดปฏิกิริยาการควบแน่นกับไฮดรอกซิลเอมีนได้เป็นสารประกอบ 75 จากนั้นทำปฏิกิริยาการแทนที่กับอนุพันธ์ที่มีหมู่ปกป้องของ L-โพรลีนทำให้ได้ลิแกนด์สามขาที่เป็นไครัลโมเลกุล 100 เป็นผลิตภัณฑ์ในปริมาณรวม 18%

ภาควิชา เคมี ลายมือชื่อนิสิต เสาวนาภรณ์ โชคสกุลพร

สาขาวิชา เคมี ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ปีการศึกษา 2553 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

4973858123 : MAJOR CHEMISTRY
KEYWORDS : TRIPODAL LIGAND / HEXASUBSTITUTED BENZENE

SAOWANAPORN CHOKSAKULPORN : SYNTHESIS OF CONFORMATION-RESTRICTED TRIPODAL LIGANDS FOR MOLECULAR RECOGNITION. ADVISOR : ASSISTANT PROFESSOR YONGSAK SRITANA-ANANT, Ph.D., CO-ADVISOR : AMARAWAN INTASIRI, Ph.D., 111 pp.

1,3,5-Triacetyl-2,4,6-trialkoxybenzenes are the derivatives of hexasubstituted benzene with fully alternated up-down arrangements of the binding arms to be exploited as the tripodal ligands. The precursor, 1,3,5-triacetyl-2,4,6-trihydroxybenzene **(53)**, was synthesized from acetylations of phloroglucinol in one-pot process with 91% yield. Alkylations on the phenolic hydroxyl groups provided the scaffold **70-72** in the range of 72-93% yields, displaying *ababab* facial segregation of the respective substituents around the phenyl plane. Triple *O*-alkylations of the core structure **53** by 1,5-dibromopentane generated the symmetric intermediate **72** and subsequent substitutions with azide followed by reduction achieved the tris-amine ligand **86** in overall 59% yield. Chiral tripodal ligand **94** could also be obtained in overall 34% yield from the substitutions of intermediate **72** with (*R*)-(+)-1-phenylethylamine. The methylated product **70** was condensed with hydroxylamine to generate compound **75**, which was substituted with protected L-proline derivatives. Chiral tripodal ligand **100** was obtained in overall 18% yield.

Department : Chemistry	Student's Signature S. Choksakulporn
Field of Study : Chemistry	Advisor's Signature
Academic Year : 2010	Co-advisor's Signature

ACKNOWLEDGEMENTS

First of all, I wish to send my tremendous gratitude to my advisor, Assistant Professsor Dr. Yongsak Sritana-anant, for his incredible guidance, training, and influence. He helps me to absorb knowledge from different scientific areas and teaches me to solve the problem like a chemist. His positive attitude towards unknown scientific mysteries always encourages me to overcome the frustrations in the experiments. I would also like to thank my committee members Assistant Professor Dr.Warinthorn Chavasiri, Professor Dr. Thawatchai Tuntulani, Associate Professor Dr. Supason Wanichweacharungruang, Dr. Amarawan Intasiri and Assistant Professor Dr. Ekasith Somsook for their valuable comments and suggestions.

I greatly appreciated the Faculty of Science, Center for Petroleum, Petrochemicals, and Advanced Materials, Chulalongkorn University and The Development and Promotion of Science and Technology Talents Project (DPST) for their financial support throughout the entire study.

I have many colleagues I want to thank here. First, I have to thank Mr. Preecha Tiampanya. He taught me about NMR titration related to my project. I also need to thank Miss Wipa Tupchiangmai and Mr. Muhammad Niyomdecha, who helped and gave advices and suggestions. I have to thank everyone in Yongsak's research group and Supason's research group, present ones and old ones, Pui, Em, Sao, Gear, New, Dada, Fon, Golf, Rong, Poo, Mhee, Nat, Ton, Oil, Pa, Sine, for their help and care made my life and my research program interesting and easier. At the same time, I need to thank the great help and support coming from my friends, Sunisa Suwancharoen and Jumreang Tummathorn.

Finally, I want to give thanks to 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

Page

LIST OF FIGURES

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

LIST OF SCHEMES

Scheme **Page**

LIST OF ABBREVIATIONS

^{13}C-NMR	: carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy
^{1}H-NMR	: proton nuclear magnetic resonance spectroscopy
Acetone-d_6	: hexadeuterated acetone
anh.	: anhydrous
Ar	: aryl
atm	: atmosphere
bend	: bending vibration (IR)
Boc	: tertiarybutyloxycarbonyl
br	: broad peak (NMR)
$CDCl_3$	: deuterated chloroform
CD_3OD	: tetradeuterated methanol
cm^{-1}	: unit of wavenumber (IR)
d	: doublet (NMR)
d	: day (s)
dd	: double of doublet (NMR)
DMAP	: *N,N*-dimethylaminopyridine
DMF	: *N,N*-dimethylformamide
DMSO	: dimethyl sulfoxide
DMSO-d_6	: hexadeuterated dimethyl sulfoxide
eq	: equivalent (s)
EtOAc	: ethyl acetate
EtOH	: ethanol
FT-IR	: Fourier transform infrared spectroscopy
g	: gram (s)
h	: hour (s)
Hz	: hertz (s)
IR	: infrared 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)
MHz	: megahertz (s)
min	: minute (s)
mL	: milliliter (s)
mM	: millimolar (s)
mmol	: millimole (s)
MS	: mass spectrometry
NMR	: nuclear magnetic resonance spectroscopy
°C	: degree Celsius
Ph	: phenyl
ppm	: parts per million (unit of chemical shift)
q	: quartet (NMR)
R_f	: retardation factor
RT	: room temperature
s	: singlet (NMR)
st	: stretching vibration (IR)
t	: triplet (NMR)
td	: triple of doublet (NMR)
THF	: tetrahydrofuran
TLC	: thin layer chromatography
δ	: chemical shift