

แฮโลจิเนชันของเบนซิลิกและแอลลิลิกแอลกอฮอล์ด้วยไตรเฟนิลฟอสฟีน/แฮโลจิเนทิงเอเจนต์



นางสาวปิยะดา ตะบุญพงศ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2552

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



5 1 7 2 3 6 5 4 2 3

HALOGENATION OF BENZYLIC AND ALLYLIC ALCOHOLS
WITH PPh₃/HALOGENATING AGENT

Miss Piyada Taboonpong

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 2009
Copyright of Chulalongkorn University

522368

ปิยะดา ตะบูนพงส์ : แฮโลจีนชันของเบนซิลิกและแอลลิลิกแอลกอฮอล์ด้วยไตรฟีนิลฟอสฟีน/แฮโลจีนทิงเอเจนต์ (HALOGENATION OF BENZYLIC AND ALLYLIC ALCOHOLS WITH PPh_3 /HALOGENATING AGENT) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ.ดร.วรินทร์ ชวศิริ, 69 หน้า.

ได้ค้นพบวิธีการสังเคราะห์ใหม่ภายใต้ภาวะที่ไม่รุนแรงและให้ผลผลิตสูงสำหรับแฮโลจีนชันของเบนซิลิกและแอลลิลิกแอลกอฮอล์โดยใช้รีเอเจนต์ผสมระหว่างไตรฟีนิลฟอสฟีน (PPh_3) และแฮโลจีนทิงเอเจนต์ เช่น ไตรคลอโรอะเซตามิด ($\text{Cl}_3\text{CCONH}_2$) เอทิลไตรโบรโมอะซิเตด ($\text{Br}_3\text{CCO}_2\text{Et}$) และเฮกซะโบรโมอะซิโตน ($\text{Br}_3\text{CCOCBr}_3$) ให้เบนซิลิกและแอลลิลิกแฮไลด์ที่สอดคล้องกันในปริมาณสูง ภายใต้ภาวะที่ไม่รุนแรง ระยะเวลาสั้น พบว่า ไพรมารีเบนซิลิกและแอลลิลิกแอลกอฮอล์ว่องไวต่อระบบรีเอเจนต์ผสมที่เลือกมาก โดยเกิดปฏิกิริยาผ่านปฏิกิริยาการแทนที่แบบ $\text{S}_{\text{N}}2$ เซกันดารีเบนซิลิกและแอลลิลิกแอลกอฮอล์ให้แฮไลด์ที่สอดคล้องกันในปริมาณสูง ยกเว้น แอลลิลิกแอลกอฮอล์ที่มีพันธะคู่อยู่ที่ปลายสายโซ่หลัก ซึ่งจะให้คลอไรด์ที่สอดคล้องกันผ่านปฏิกิริยาการแทนที่แบบ $\text{S}_{\text{N}}2$ สำหรับเซกันดารีแอลลิลิกแอลกอฮอล์และผ่านปฏิกิริยาการกำจัดแบบ E_2 สำหรับเทอเทียรีแอลลิลิกแอลกอฮอล์เป็นหลัก แต่ในทางตรงกันข้ามพบว่า ปฏิกิริยาโบรมิเนชันของแอลกอฮอล์ดังกล่าว ให้โบรมไนด์โดยผ่านปฏิกิริยาการแทนที่แบบ $\text{S}_{\text{N}}2'$ มากกว่าปฏิกิริยาการกำจัดแบบ E_2

ภาควิชาเคมี.....

สาขาวิชาเคมี.....

ปีการศึกษา2552.....

ลายมือชื่อนิสิตปิยะดา ตะบูนพงส์.....

ลายมือชื่อ อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลักอ. วรินทร์.....

5172365423 : MAJOR CHEMISTRY

KEYWORDS: HALOGENATION / BENZYLIC ALCOHOLS / ALLYLIC ALCOHOLS

PIYADA TABOONPONG: HALOGENATION OF BENZYLIC AND ALLYLIC ALCOHOLS WITH PPh₃/HALOGENATING AGENT THESIS
ADVISOR: ASST. PROF. WARINTHORN CHAVASIRI, Ph.D., 69 pp.

A novel, mild and high yielding synthetic method for the halogenation of benzylic and allylic alcohols using a combination of triphenylphosphine (PPh₃) and a halogenating agent, such as Cl₃CCONH₂, Br₃CCO₂Et and Br₃CCOCBr₃, is disclosed. The halogenation of benzylic and allylic alcohols utilizing a combination of PPh₃ and a selected halogenating agent furnished the corresponding halides in high yield under mild conditions within short reaction time. Primary benzylic and allylic alcohols appeared to be reactive alcohols for transformation to the corresponding halides *via* S_N2 mechanism without the formation of by-products. For secondary benzylic and allylic alcohols, the desired halides were attained in good yield except for terminal allylic alcohols. Secondary and tertiary terminal allylic alcohols mainly proceeded the desired chlorides *via* S_N2 and E₂ mechanisms, respectively. On the other hand, the bromination of those alcohols could be performed *via* S_N2' over E₂ pathway.

Department:.....Chemistry.....

Student's SignaturePiyada Taboonpong.....

Field of Study:.....Chemistry.....

Advisor's SignatureW. Chavasin.....

Academic Year:.....2009.....

ACKNOWLEDGEMENTS

The author would like to express her highest appreciation to her advisor, Assistant Professor Dr. Warinthorn Chavasiri for his valuable instructions, very kind assistance, generous guidance and encouragement throughout the course of this research. Furthermore sincere thanks are extended to Natural Products Research Unit, Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, for the support of chemical and laboratory facilities. I would like to thank the Graduate School, Chulalongkorn University, for financial support.

The greatest thanks are also extended to Associate Professor Dr. Nongnuj Muangsin, Assistant Professor Dr. Aroonsiri Shitangkoon, Dr. Anawat Ajavakom, and Dr. Wanchai Pluempanupat for their suggestion, comments, correction and helps as thesis examiners.

Moreover, thanks are extended to the HM. King Rama IX 72th Anniversary scholarship of Chulalongkorn University, the Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University and Center for Petroleum, Petrochemicals and Advanced Materials, Chulalongkorn University for granting financial support to fulfill this study and provision of experimental facilities.

Further acknowledgment is extended to her friends for friendship and helps throughout the entire of study. Especially, the author is very appreciate to her family members whose names are not mentioned for their love, assistance, understanding, encouragement and social support throughout her entire education. Without them, the author 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 Tables	x
List of Figures	xi
List of Schemes	xii
List of Abbreviations	xiii
CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
1.1 Introduction of Alkyl Halides	1
1.2 Classical Methods for the Preparation of Alkyl Halides from Alcohols	2
1.3 Literature Reviews on the Conversion of Alcohols into Halides by Organophosphorus/Halogenating Agent	3
1.4 Literature Reviews on the Conversion of Benzylic and Allylic Alcohols	7
1.5 Goal of The Research	10
II EXPERIMENTAL	11
2.1 Instruments and Equipment	11
2.2 Chemicals	11
2.3 Preparation of Brominating Agents	11
2.4 General Procedure	12
2.4.1 Preparation of Alcohols	12
2.4.2 Optimum Conditions Study for the Conversion of Benzylic and Allylic Alcohols to Their Corresponding Chlorides	13
2.4.2.1 Effects of Chlorinating Agents	14
2.4.2.2 Effects of PPh ₃ and Chlorinating Agent Ratio	14
2.4.2.3 Effects of Reaction Time	14

2.4.3 Optimum Conditions Study for the Conversion of Benzylic and Allylic Alcohols to Their Corresponding Bromides	15
2.4.3.1 Effect of Brominating Agents	16
2.4.3.2 Effects of PPh ₃ and Brominating Agent Ratio	16
2.4.3.3 Effects of Reaction Time	16
2.5 Comparative Reactivity Study of Halogenation between Benzylic and Allylic Alcohols	16
III RESULTS AND DISCUSSION	18
3.1 Synthesis of Brominating Agents	18
3.2 The Preparation of Alcohols	21
3.3 Condition Optimization for the Preparation of Halides	24
Part I Chlorination	24
Benzylic Alcohols	24
3.3.1 Effects of Types of Chlorinating Agents	25
3.3.2 Effects of Mol Ratio of PPh ₃ /Chlorinating Agent and Reaction Time	30
3.3.3 Chlorination of Selected Benzylic Alcohols	32
Allylic Alcohols	34
3.3.4 Effects of Types of Chlorinating Agents	35
3.3.5 Effects of Mol Ratio of PPh ₃ /Chlorinating Agent and Reaction Time	37
3.3.6 Chlorination of Selected Allylic Alcohols	39
Part II Bromination	43
Benzylic Alcohols	43
3.3.7 Effects of Types of Brominating Agents	44
3.3.8 Effects of Mol Ratio of PPh ₃ /Brominating Agent and Reaction Time	45
3.3.9 Bromination of Selected Benzylic Alcohols	47

Allylic Alcohols	48
3.3.10 Effects of Types of Brominating Agents	49
3.3.11 Effects of Mol Ratio of PPh ₃ /Brominating Agent and Reaction Time	51
3.3.12 Bromination of Selected Allylic Alcohols	53
3.4 Comparative Reactivity Study of Halogenation between Benzylic and Allylic Alcohols	58
IV CONCLUSION	60
REFERENCES	62
VITA	69

LIST OF TABLES

Table	page
1.1 Conversion of alkyl halides to other organic compounds	2
3.1 Effects of types of chlorinating agents	26
3.2 Effects of mol ratio of PPh ₃ : chlorinating agent and reaction time	30
3.3 Modified optimum conditions for the chlorination of benzyl alcohol	31
3.4 Chlorination of selected benzylic alcohols	32
3.5 Effects of types of chlorinating agents	36
3.6 Effects of mol ratio of PPh ₃ : chlorinating agent and reaction time	37
3.7 Modified conditions for the chlorination of <i>trans</i> -cinnamyl alcohol	39
3.8 Chlorination of selected allylic alcohols	40
3.9 Effects of types of brominating agents	44
3.10 Effects of mol ratio of PPh ₃ : brominating agent and reaction time	46
3.11 Bromination of selected benzylic alcohols	47
3.12 Effects of types of brominating agents	49
3.13 Effects of mol ratio of PPh ₃ : brominating agent and reaction time	52
3.14 Bromination of selected allylic alcohols	54
3.15 Bromination of the secondary and tertiary allylic alcohols	56
3.16 Comparative reactivity study of benzylic and allylic alcohols	58

LIST OF FIGURES

Figure	page
3.1 ¹ H-NMR spectrum of Br ₃ CCO ₂ Et	19
3.2 ¹³ C-NMR spectrum of Br ₃ CCO ₂ Et	20
3.3 ¹³ C-NMR spectrum of Br ₃ CCOCBr ₃	21
3.4 ¹ H-NMR spectrum of 1-phenylethanol	22
3.5 ¹³ C-NMR spectrum of 1-phenylethanol	22
3.6 ¹ H-NMR spectrum of ethyl mandelate	23
3.7 ¹³ C-NMR spectrum of ethyl mandelate	24
3.8 ¹ H-NMR spectrum of benzyl chloride in the crude mixture	25
3.9 ¹ H-NMR spectrum of phosphonium salt in the crude mixture	27
3.10 ¹ H-NMR spectrum of fufuryl chloride and its salt in the crude mixture	34
3.11 ¹ H-NMR spectrum of <i>trans</i> -cinnamyl chloride in the crude mixture	35
3.12 ¹ H-NMR spectrum of <i>trans</i> -cinnamyl phosphonium salt in the crude mixture	38
3.13 ¹ H-NMR spectrum of the chlorination of isophytol in the crude mixture	41
3.14 ¹ H-NMR spectrum of benzyl bromide in the crude mixture	43
3.15 ¹ H-NMR spectrum of <i>trans</i> -cinnamyl bromide in the crude mixture	49
3.16 ¹ H-NMR spectrum of 1,2,3-tribromo-3-phenylpropane in the crude mixture	51

LIST OF SCHEMES

Scheme	page
3.1 Proposed mechanistic pathways for chlorination of benzyl alcohol	29

LIST OF ABBREVIATIONS

br s	broad singlet (NMR)
conc.	concentrated
d	doublet (NMR)
dd	doublet of doublet (NMR)
eq	equivalent (s)
g	gram (s)
h	hour (s)
HPLC	high performance liquid chromatography
Hz	hertz
<i>J</i>	coupling constant (NMR)
m	multiplet (NMR)
m.p.	melting point
MB	mass balance
min	minute (s)
mL	milliliter (s)
mmol	millimole (s)
N	normal
nm	nanometer
NMR	nuclear magnetic resonance
°C	degree of Celsius
ppm	part per million
q	quartet (NMR)
quant	quantitative
RT	room temperature
s	singlet (NMR)
t	triplet (NMR)
TLC	thin layer chromatography
UV	ultraviolet
W	watt
#	amount

%	percent
α	alpha
δ	chemical shift