



รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

ลิแกนด์ P-Heterocyclic ที่มีความหนาแน่นอิเล็กตรอนสูง: การนำไป
ประยุกต์ในปฏิกิริยา Pd-catalyzed cross-coupling

P-Heterocyclic electron rich ligand: Applications in Pd-
catalyzed cross-coupling reaction

โดย

ดร.กิตติยา วงษ์จันทร์ และคณะ
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

กรกฎาคม 2555



รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

ลิแกนด์ P-Heterocyclic ที่มีความหนาแน่นอิเล็กตรอนสูง: การนำไป
ประยุกต์ในปฏิกิริยา Pd-catalyzed cross-coupling

P-Heterocyclic electron rich ligand: Applications in Pd-
catalyzed cross-coupling reaction

คณะผู้วิจัย

สังกัด

- | | |
|---------------------------|-------------|
| 1. ดร.กิตติยา วงษ์ชันธ์ | ภาควิชาเคมี |
| 2. นางสาวอโณทัย จันภักดี | ภาควิชาเคมี |
| 3. นางสาวเกษราภรณ์ จันงาม | ภาควิชาเคมี |

โครงการนี้ได้รับการอุดหนุนทุนวิจัย
ประจำปีงบประมาณ 2554

กรกฎาคม 2555



กิตติกรรมประกาศ

ทีมผู้วิจัยขอขอบคุณ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานีและสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติที่ให้
ทุนอุดหนุนการทำโครงการวิจัยนี้ และขอบคุณ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ที่
ให้ความอนุเคราะห์เครื่องแก้ว เครื่องมือวิทยาศาสตร์ และสถานที่ในการทำงานวิจัยจนเสร็จสิ้นโครงการ

ทีมผู้วิจัย



บทสรุปผู้บริหาร

พันธะ C—C, C—N, C—S และ C—O เป็นพันธะที่พบเสมอในโครงสร้างของสารชีวโมเลกุลและสารที่มีฤทธิ์ทางยา ในขณะที่ปฏิกิริยาที่เร่งโดยโลหะพาลาเดียม (Pd-catalyzed cross-coupling reaction) ก็ได้รับการยอมรับว่าเป็นปฏิกิริยาที่มีประสิทธิภาพสูงในงานด้านการสังเคราะห์สารอินทรีย์และได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย อย่างไรก็ตามการพัฒนาปฏิกิริยา Pd-catalyzed cross-coupling ก็ยังมีความสำคัญแนวทางหนึ่งที่มีความสนใจมากคือการพัฒนาลิแกนด์เพื่อใช้ในปฏิกิริยานี้ โดยพบว่าลิแกนด์ที่ความหนาแน่นของอิเล็กตรอนสูงและมีความเกะกะจะทำให้ปฏิกิริยามีประสิทธิภาพสูงทั้งในแง่ของเปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์และความเฉพาะเจาะจง ซึ่งลิแกนด์ที่มีคุณสมบัตินี้คือ ลิแกนด์ฟอสฟิน

สารประกอบในกลุ่มเฮเทอโรไซคลิก (heterocyclic) ถือว่าเป็นสารกลุ่มที่มีอิเล็กตรอนสูงอันเนื่องจากการมีอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยว (อิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวของ ซัลเฟอร์ ไนโตรเจน หรือ ออกซิเจน ใน heterocyclic) ซึ่งจากการทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้องพบว่ายังไม่เคยมีการรายงานการนำหมู่ฟังก์ชันของสารประกอบ pyrrole, furan, thiophene และอนุพันธ์ มาใช้เพื่อปรับเปลี่ยนโครงสร้างของลิแกนด์เพื่อเพิ่มความหนาแน่นของอิเล็กตรอนให้กับลิแกนด์ ดังนั้นจึงถือว่าเป็นแนวทางที่ดีถ้าสามารถนำหมู่ฟังก์ชันเหล่านี้มาช่วยเสริมทำให้ฟอสฟินลิแกนด์มีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนเพิ่มขึ้น ด้วยเหตุผลที่กล่าวมาทั้งหมดทำให้เกิดงานวิจัยนี้

1. วัตถุประสงค์หลัก

ศึกษาคูสมบัติของ P-Heterocyclic ในการเป็นตัวเร่งของลิแกนด์ในปฏิกิริยา Pd-catalyzed cross-coupling

2. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบคุณสมบัติของลิแกนด์ P-Heterocyclic ในการเร่งปฏิกิริยา Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling

3. แนวทางการดำเนินการวิจัย

ศึกษาคูสมบัติของ P-Heterocyclic ในการเป็นตัวเร่งของลิแกนด์ในปฏิกิริยา Pd-catalyzed cross-coupling โดยจำเพาะเจาะจงเป็น Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction นอกจากนี้จะได้เปรียบเทียบกับประสิทธิภาพของลิแกนด์ P-Heterocyclic กับลิแกนด์ Phosphine และในกรณีที่ไม่เติมลิแกนด์

4. ระยะเวลาการทำวิจัย

ระยะเวลาการทำวิจัย 1 ปี เริ่มต้น 1 ตุลาคม 2553 สิ้นสุด 31 กันยายน 2554

5. งบประมาณการวิจัย

งบประมาณการวิจัยรวม 210,200 บาท ซึ่งเป็นงบประมาณของปีงบประมาณ 2554



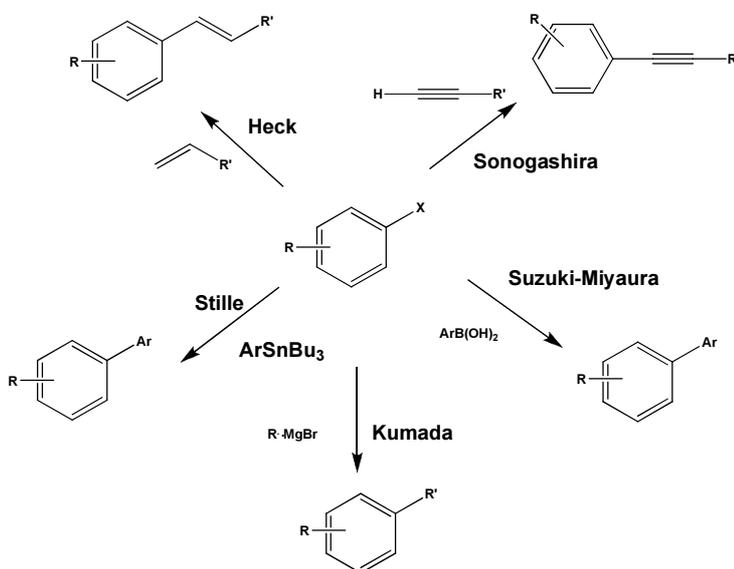
6. ผลสำเร็จที่ได้

เนื่องจากงานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยพื้นฐาน หลังจากทำงานวิจัยเสร็จสิ้นแล้วจะทำให้ทราบคุณสมบัติของ ลิแกนด์ P-Heterocyclic ในการเร่งปฏิกิริยา Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling ซึ่งจะเป็น ประโยชน์เพื่อต่อยอดการนำลิแกนด์ในกลุ่มนี้เพื่อไปนำไปประยุกต์ในการสังเคราะห์สารอินทรีย์ อันจะเป็น ประโยชน์ในการสังเคราะห์สารหลายกลุ่มเช่น สารที่มีฤทธิ์ทางยา สารพวก conjugated materials เพื่อนำไป ประยุกต์ใช้ด้านวัสดุศาสตร์

บทนำ

ปัจจุบันนี้มีการนำปฏิกิริยาที่ใช้โลหะทรานซิชันเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (transition metal catalyzed reactions) มาใช้ในการสังเคราะห์สารอินทรีย์โดยเฉพาะการสร้างพันธะระหว่าง C—C, C—N, C—O และ C—S เนื่องจากปฏิกิริยาที่ใช้โลหะทรานซิชันเป็นตัวเร่งมีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาและให้ผลผลิตสูง ตัวอย่างธาตุทรานซิชันที่นิยมใช้ได้แก่ นิกเกิล แพลเลเดียม และแพลททินัม

แพลเลเดียมเป็นหนึ่งในโลหะที่นิยมนำมาใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาอย่างแพร่หลายเนื่องจากสามารถใช้ได้กับสารตั้งต้นที่มีโครงสร้างหลากหลาย ไม่ต้องใช้สภาวะที่รุนแรง ตัวอย่างปฏิกิริยาที่เร่งโดยโลหะแพลเลเดียม ได้แก่ ปฏิกิริยา Suzuki-Miyaura (aryl halide กับ boronic acid), Heck (alkene กับ aryl halide), Sonogashira (terminal alkyne กับ aryl halide), Stille (aryltin derivative กับ aryl halide) และ Kumada (organomagnesium กับ aryl halide) ดังแสดงในรูปที่ 1



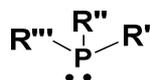
รูปที่ 1. ตัวอย่างปฏิกิริยาที่เร่งโดยโลหะแพลเลเดียม

พันธะ C—C, C—N, C—S และ C—O เป็นพันธะที่พบเสมอในโครงสร้างของสารชีวโมเลกุลและสารที่มีฤทธิ์ทางยา ในขณะที่ปฏิกิริยาที่เร่งโดยโลหะพาลาเดียม (Pd-catalyzed cross-coupling reaction) ก็ได้รับการยอมรับว่าเป็นปฏิกิริยาที่มีประสิทธิภาพสูงในงานด้านการสังเคราะห์สารอินทรีย์และได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย ตัวอย่างของสารชีวโมเลกุลที่สังเคราะห์ขึ้นโดยใช้ปฏิกิริยาที่เร่งโดยโลหะพาลาเดียม เช่น quinolin-2(1H)-one อนุพันธ์ของสารชนิดนี้ เช่น 3-amino-4-arylquinolin-2(1H)-ones แสดงคุณสมบัติเกี่ยวกับระบบประสาท และ 6-functionalized 4-arylquinolin-2(1H)-one มีฤทธิ์เป็นสารต้านเนื้องอก

เนื่องจากปฏิกิริยาที่เร่งโดยโลหะพาลาเดียมนี้เป็นปฏิกิริยาที่มีประสิทธิภาพสูง และในระยะหลังมานี้ได้รับความสนใจนำมาประยุกต์ใช้เพื่อการสังเคราะห์สารทั้งที่เป็น total synthesis และการสังเคราะห์สารพวก conjugated materials ปฏิกิริยาที่เร่งโดยโลหะพาลาเดียมที่ว่านี้ก็คือ Suzuki-Miyaura, Sonogashira,

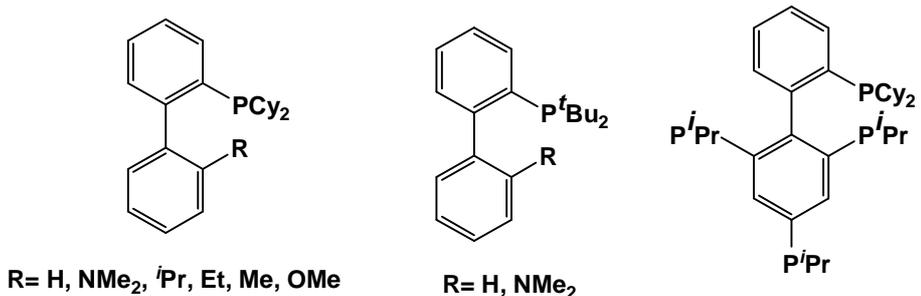
Stille, Heck-Mizoroki, และ Kumada (โตอะแกรมที่ 2) แม้ว่าปฏิกิริยาที่กล่าวมาทั้งหมดนั้นจะมีความแตกต่างกันบ้างในแง่ขององค์ประกอบที่จะเกิดปฏิกิริยา (ชนิดของสารตั้งต้น) แต่กลไกการเกิดปฏิกิริยามีความคล้ายคลึงกัน แสดงดังโตอะแกรมที่ 3 (ยกเว้นปฏิกิริยา Heck-Mizoroki ซึ่งให้สารผลิตภัณฑ์โดยเกิดปฏิกิริยา β -hydride elimination แทนที่จะเกิดปฏิกิริยา reductive elimination)

ในอดีตนั้นสารตั้งต้นที่สามารถนำมาใช้ cross-coupling เพื่อสร้างพันธะ C—C, C—N, C—S และ C—O จะเป็นสารตั้งต้นที่ว่องไวต่อปฏิกิริยา เช่น aryl bromides และ aryl iodides ในขณะที่สาร aryl chloride หาได้ง่ายและมีราคาถูกกว่าแต่เมื่อเทียบกับที่นำมาเป็นสารตั้งต้น และนี่เป็นสาเหตุที่ทำให้ความต้องการลิแกนด์และตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดใหม่ที่ทำให้หนักเคมีสามารถนำ aryl chloride มาใช้เป็นสารตั้งต้นเป็นงานวิจัยที่กำลังได้รับความสนใจอย่างมาก การพัฒนาปฏิกิริยา Pd-catalyzed cross-coupling ส่วนใหญ่เป็นการมุ่งไปที่การทำให้ขั้นตอนแรก (ขั้นกำหนดปฏิกิริยา) ซึ่งก็คือการเกิด oxidative addition เกิดได้ดีและมีประสิทธิภาพ ทั้งนี้สามารถทำได้โดยการใช้ลิแกนด์ที่มีอิเล็กตรอนสูง เช่น ฟอสฟีนลิแกนด์ ซึ่งเมื่อจับกับพาลาเดียมแล้วทำให้โลหะมีความเป็น nucleophile สูง ทำให้เกิดปฏิกิริยากับ electrophile ได้ดี ลิแกนด์ที่ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลายในปฏิกิริยา coupling คือฟอสฟีน (phosphines) ซึ่งมีโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 โครงสร้างทั่วไปของฟอสฟีน

การพัฒนาปฏิกิริยา Pd-catalyzed cross-coupling ส่วนใหญ่เป็นการมุ่งไปที่การทำให้ขั้นกำหนดปฏิกิริยา (oxidative addition) เกิดได้ดีและมีประสิทธิภาพ ทั้งนี้สามารถทำได้โดยการใช้ลิแกนด์ที่มีอิเล็กตรอนสูง เช่น ฟอสฟีนลิแกนด์ ซึ่งเมื่อจับกับพาลาเดียมแล้วทำให้โลหะมีความเป็น nucleophile สูง ทำให้เกิดปฏิกิริยากับ electrophile ได้ดี รูปที่ 3 แสดงโครงสร้างของลิแกนด์ที่มีอิเล็กตรอนสูงและมีความกะสูง

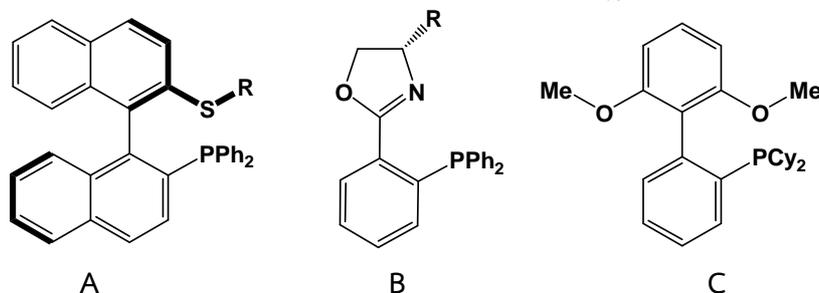


รูปที่ 3. Buchwald's biaryl phosphine ligands

ในปัจจุบันมีการคิดค้นฟอสฟีนลิแกนด์ที่มีความหนาแน่นอิเล็กตรอนสูง แต่การค้นหาลิแกนด์ชนิดใหม่เพื่อที่จะนำไปสู่การค้นพบลิแกนด์เพื่อให้ประสิทธิภาพที่ดีขึ้นไปอีกก็ยังคงเป็นสิ่งสำคัญและได้รับความสนใจจากการทบทวนเอกสารที่เกี่ยวข้องพบว่ายังไม่เคยมีการรายงานการนำหมู่ฟังก์ชันของสารประกอบ pyrrole, furan, thiophene และอนุพันธ์ มาใช้เพื่อปรับเปลี่ยนโครงสร้างของลิแกนด์เพื่อเพิ่มความหนาแน่นของอิเล็กตรอนให้กับลิแกนด์ ดังนั้นจึงถือว่าเป็นแนวทางที่ดีถ้าสามารถนำหมู่ฟังก์ชันเหล่านี้มาช่วยเสริมทำให้ฟอสฟีนลิแกนด์มีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนเพิ่มขึ้น นอกจากนี้เรายังสามารถปรับเปลี่ยนโครงสร้างของหมู่แทนที่

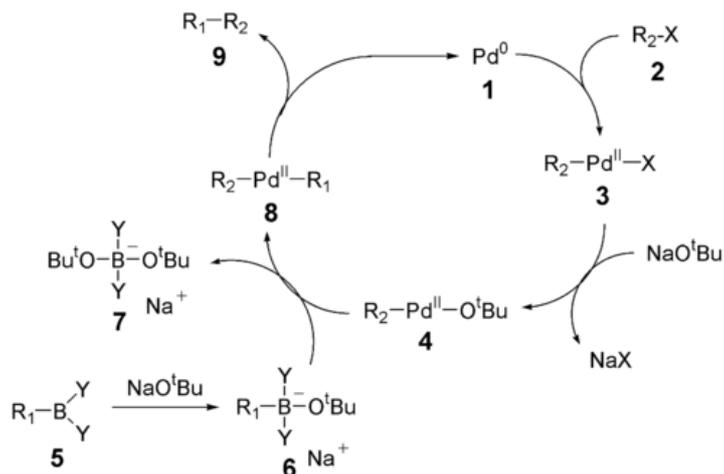
ของ pyrrole, furan, thiophene และอนุพันธ์ ทั้งหมดนี้ควรส่งเสริมให้กลไกขั้นการเกิด oxidative addition ได้ดีขึ้นและจะส่งผลให้เร่งปฏิกิริยาได้ดียิ่งขึ้นไปอีก

ทั้งนี้จากการสืบค้นเอกสาร มีงานวิจัยที่มีองค์ประกอบของ Sulfur, Nitrogen และ Oxygen ซึ่งเป็นแบบ bidentate (รูปที่ 4 A, B, C ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีรายงานว่ามีการนำอนุพันธ์ของ pyrrole, furan, thiophene มาเป็นลิแกนด์หรือใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเลย



รูปที่ 4. Bidentate ligands; K^2 -P,S (A),¹⁸ K^2 -P,N (B)¹⁹ และ K^2 -P,N (C)²⁰

ดังนั้นในงานวิจัยนี้จะทำการศึกษา P-Heterocyclic ลิแกนด์ที่มีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนสูง โดยมุ่งหวังการเพิ่มประสิทธิภาพการสังเคราะห์สารอินทรีย์จากเดิมใช้วิธี total synthesis มาเป็นกระบวนการที่ใช้ปฏิกิริยาการเร่งด้วยพลาสมาเดียมซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่มีประสิทธิภาพสูงและกำลังได้รับความนิยมอย่างมากกว่ามีความจำเพาะเจาะจงในการสร้างพันธะ เช่น พันธะ C-C, C-N, C-S หรือ C-O ซึ่งในงานวิจัยนี้จะนำลิแกนด์ที่ได้ไปทดสอบในปฏิกิริยา Suzuki-Miyaura ซึ่งมีกลไกการเกิดปฏิกิริยาแสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 กลไกการเกิดปฏิกิริยา Suzuki-Miyaura cross-coupling



วัตถุประสงค์ของการวิจัย

ศึกษาคุณสมบัติของ P-Heterocyclic ในการเป็นตัวเร่งของลิแกนด์ในปฏิกิริยา Pd-catalyzed cross-coupling

ขอบเขตงานวิจัย

ศึกษาคุณสมบัติของ P-Heterocyclic ในการเป็นตัวเร่งของลิแกนด์ในปฏิกิริยา Pd-catalyzed cross-coupling โดยจำเพาะเจาะจงเป็น Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction นอกจากนี้จะได้เปรียบเทียบประสิทธิภาพของลิแกนด์ P-Heterocyclic กับลิแกนด์ Phosphine และในกรณีที่ไม่เติมลิแกนด์

ผลที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบคุณสมบัติของลิแกนด์ P-Heterocyclic ในการเร่งปฏิกิริยา Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling



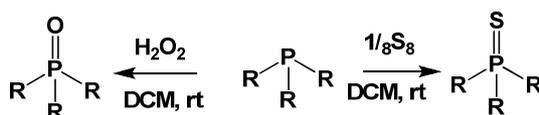
การทดลอง

การทดลองในโครงการนี้มีทั้งส่วนที่ทำภายใต้บรรยากาศเฉื่อยในลูกโป่ง ตัวทำละลายที่ใช้ในการ reflux สำหรับภายใต้บรรยากาศเฉื่อยจะทำการ degas ใหม่ก่อนใช้ทุกครั้ง สำหรับตัวทำละลายที่ใช้ทั้งใน ขั้นตอนการ reflux และอื่นๆ ไม่ได้ผ่านกระบวนการทำให้แห้ง (dry) หรือกลั่น และลิแกนด์ P-heterocyclic ที่ใช้ในงานวิจัยนี้ซื้อจากบริษัท Sigma Aldrich อันได้แก่ diphenyl-2-pyridylphosphine, tri-(2-thienyl)phosphine, tri-(2-furyl)phosphine

ลิแกนด์ที่สังเคราะห์ในห้องปฏิบัติการในงานวิจัยนี้คือ phosphine oxide (OPPh₃) และ phosphine sulfide (SPPh₃) และสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ทั้งหมดจะพิสูจน์เอกลักษณ์โดยเทคนิคโปรตอน (¹H) คาร์บอน (¹³C{¹H}) และฟอสฟอรัส (³¹P{¹H}) NMR สเปกโทรสโคปี ซึ่งวัดด้วยเครื่อง NMR Bruker AVANCE ที่ความถี่ ดังนี้ ¹H-300 MHz, ¹³C{¹H}-75 MHz และ ³¹P{¹H}-121 MHz ใน CDCl₃ เคมีคอลชิฟท์ (δ) รายงานในหน่วย ppm และใช้ SiMe₄ เป็นสารมาตรฐานภายใน (internal standard) Infrared spectra วัดด้วยเครื่อง Perkin-Elmer FT-IR spectrometer RXI โดยใช้เทคนิคอัดเม็ด NaCl และรายงานในหน่วยของ wave number (cm⁻¹)

Thin layer chromatography (TLC) ที่ใช้ในการตรวจสอบปฏิกิริยา และความบริสุทธิ์ของสารคือ TLC aluminium sheet (silica gel F₂₅₄) และแยกสารให้บริสุทธิ์โดยใช้เทคนิค column chromatography โดยใช้ silica gel 60 (0.063-0.2 mm) 70-230 mesh ASTM เป็น stationary phase และใช้สารละลาย commercial grade ที่มีขั้วเหมาะสมเป็น mobile phase ได้แก่ hexane, dichloromethane หรือ สารละลายในอัตราส่วนปริมาตรต่อปริมาตรที่เหมาะสม

1. การสังเคราะห์ฟอสฟีนออกไซด์และฟอสฟีนซัลไฟด์

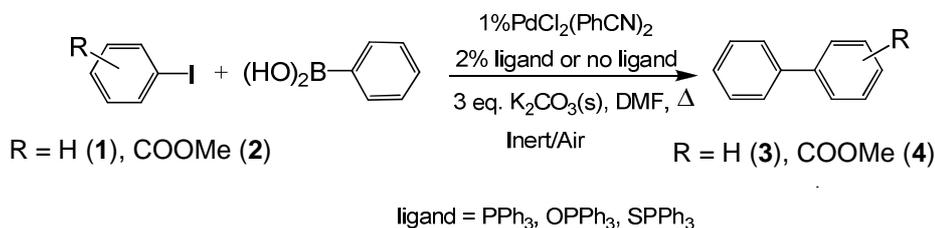


Triphenyl phosphine (PPh₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (m, H); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 137.4 (d, J = 11 Hz), 137.4 (d, J = 20 Hz), 128.7 (d, J = 20 Hz), 128.7; ³¹P{¹H} NMR (121 MHz, CDCl₃): δ -3.69

Triphenyl phosphine oxide (Ph₃PO); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.47 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 133.1 (d, J = 104 Hz), 132.1 (d, J = 11 Hz), 131.9 (d, J = 2 Hz), 128.4 (d, J = 11 Hz); ³¹P{¹H} NMR (121 MHz, CDCl₃): δ 30.98

Triphenyl phosphine sulfide (Ph₃PS); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (m, 2H), 7.47 (m, 3H); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 133.5 (d),* 132.3 (d, J = 12 Hz), 131.6 (d, J = 3 Hz), 128.5 (d, J = 12 Hz) ³¹P{¹H} NMR (121 MHz, CDCl₃): δ 45.0

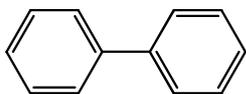
2. ศึกษาสถานะที่มีประสิทธิภาพของ ตัวเร่งปฏิกิริยา ใน cross-coupling Suzuki-Miyaura ระหว่าง 4-iodobenzene และ phenyl boronic acid



ซึ่ง phenylboronic acid (0.1220 g, 1 mmol), arylhalide (1 mmol), PdCl₂(PhCN)₂ (0.0038 g, 0.01 mmol), ligand (0.02 mmol) และ K₂CO₃ (0.4140 g, 3 mmol) ลงขวดกันกลม 2 คอ ที่มี magnetic bar อยู่ เติม degas DMF 10 mL จากนั้น reflux ทิ้งไว้ 18 ชม. หลังจากนั้นตั้งทิ้งไว้ให้เย็นที่ อุณหภูมิห้อง แล้วสกัดด้วย hexane (5 mL x 3 ครั้ง) จากนั้นทำให้แห้งด้วย MgSO₄ กรองและล้างด้วย DCM จากนั้นนำไประเหยตัวทำละลายจะได้ผลิตภัณฑ์ของแข็งสีขาว

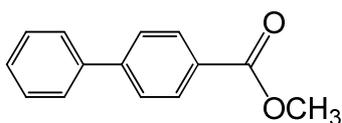
*หมายเหตุ การทดลองทำทั้งภายใต้แก๊ส Ar (บรรยากาศภายในลูกโป่ง) โดยใช้ปริมาณลิแกนด์ดังนี้ PPh₃ (0.0053 g, 0.02 mmol), Ph₃PO (0.0056 g, 0.02 mmol) และ Ph₃PS (0.0058 g, 0.02 mmol) และทำการเปรียบเทียบกับกรณีที่ไม่ใส่ลิแกนด์

(3)



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 1H); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): 141.3, 128.8, 127.3, 127.2

(4)

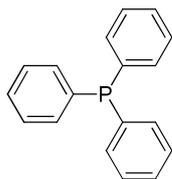


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.66 (m, 4H), 7.45 (m, 3H), 3.95 (s, 3H) ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 145.6, 140.0, 130.1, 128.9, 128.1, 127.3, 127.1, 52.0

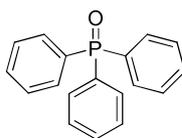
3. ศึกษาสถานะที่มีประสิทธิภาพของ ตัวเร่งปฏิกิริยา ใน cross-coupling Suzuki-Miyaura ระหว่าง 2-chloro pyridine และ phenyl boronic acid

ปัจจัยที่ศึกษาดังนี้

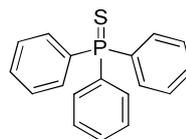
- สารตั้งต้นพาลาเดียม (II) (Palladium sources) แตกต่างกัน
- ผลของสถานะและชนิดของเบส
- ผลของเปอร์เซ็นต์ของลิแกนด์
- ชนิดของลิแกนด์ที่แตกต่างกันดังนี้



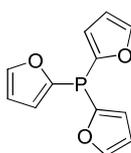
triphenylphosphine
PPh₃



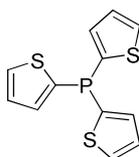
triphenyl phosphine oxide
OPPh₃



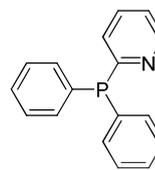
triphenyl phosphine sulfide
SPPH₃



tri-(2-furyl)phosphine
PO

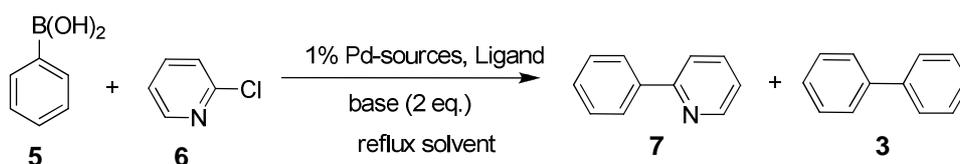


tri-(2-thienyl)phosphine
PS

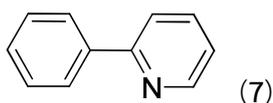


diphenyl-2-pyridylphosphine
PN

การทดลองสำหรับหาสถานะที่เหมาะสมที่สุดในการเร่งปฏิกิริยา Suzuki-Miyaura cross-coupling ระหว่าง 2-chloro pyridine และ phenyl boronic acid

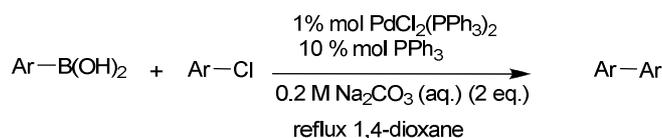


ซึ่ง 2-chloropyridine (0.1253 g, 1.10 mmol) ในขวดกันกลม 2 คอขนาด 50 ml เติม phenyl boronic acid (0.1397 g, 1.15 mmol) เติมตัวเร่งปฏิกิริยา Pd (0.011 mmol) และลิแกนด์ (กรณีศึกษาผลของเปอร์เซ็นต์ของลิแกนด์และชนิดของลิแกนด์) จากนั้นนำไป degas (ภายใต้สภาวะของแก๊สไนโตรเจน) 2-3 ครั้ง เติมตัวทำละลาย (10 ml) ตามด้วย base (0.22 mmol) นำของผสมทั้งหมดที่ได้ไป reflux ที่ 100 °C เป็นเวลา 4 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นที่อุณหภูมิห้อง จากนั้นสกัดด้วย DCM (5 mLx3) และเก็บชั้นสารอินทรีย์ไปสกัดน้ำต่อ 2-3 ครั้ง กำจัดน้ำโดยเติม Na₂SO₄ แล้วกรองด้วยสำลี นำสารละลายอินทรีย์ไประเหยตัวทำละลาย จากนั้นแยกด้วยคอลัมน์ (SiO₂) ใช้ตัวชะด้วยระบบ 2:3 hexane:DCM

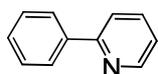


2-phenyl pyridine (cross-coupling product) เป็นของเหลวสีเหลือง; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.79 – 7.69 (m, 2H), 7.51– 7.39 (m, 3H), 7.25 – 7.17 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.50, 149.67, 139.42, 136.74, 128.96, 128.75, 126.93, 122.09, 120.58; IR(NaCl) 696, 746, 1295, 1468, 1586, 3053 cm^{-1}

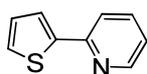
4. สังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมายจากปฏิกิริยา ใน Suzuki-Miyaura cross-coupling



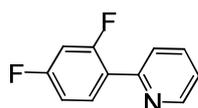
ทำการทดลองเหมือนการหาสภาวะที่เหมาะสมโดยใช้ 2-chloropyridine (0.1009 g, 0.88 mmol), phenyl boronic acid (0.1095 g, 0.88 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.0068 g, 0.0086 mmol), PPh_3 (0.024 g, 0.086 mmol) และ 0.2 M Na_2CO_3 (aq.) (10 ml, 1.91 mmol)



2-Phenyl pyridine (8); ของเหลวไม่มีสี; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.55–7.38 (m, 4H), 7.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 149.5, 139.4, 136.8, 128.9, 128.7, 126.9, 122.1, 120.5; IR(NaCl) 692, 746, 800, 920, 993, 1020, 1076, 1152, 1292, 1423, 1449, 1465, 1587, 1960, 2358, 2857, 2929, 3064 cm^{-1}

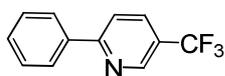


2-Thionyl pyridine (9); ของแข็งสีขาว; m.p. 59-61 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.78–7.63 (m, 3H), 7.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.20–7.07 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 152.6, 149.5, 136.6, 131.9, 130.8, 128.7, 128.0, 127.5, 124.5, 121.9, 118.78; IR(NaCl) 710, 779, 992, 1155, 1435, 1464, 1580, 3030 cm^{-1} .

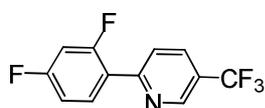


2,4-Difluorophenyl pyridine (10); ของเหลวไม่มีสี; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 15.7, 8.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.8, 4.5$ Hz, 1H), 7.05–6.96 (m, 1H), 6.91 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.7 (dd, $J = 253.0, 12.0$ Hz), 160.1 (dd, $J = 253.0, 12.0$ Hz), 152.6 (d, $J = 3.0$ Hz), 149.8 (s), 136.4 (s), 132.1 (dd, $J = 10.0, 4.0$ Hz), 124.2 (d, $J = 10.0$ Hz), 123.9–123.6 (m), 122.4 (s), 111.8 (dd, $J = 21.1, 3.7$ Hz),

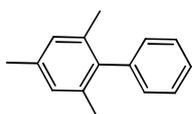
104.33 (dd, $J = 27.0, 25.4$ Hz); IR(NaCl) 456, 514, 563, 586, 749, 780, 855, 970, 1107, 1144, 1264, 1502, 1613, 2924, 3070 cm^{-1} .



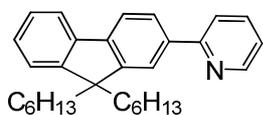
5-(Trifluoromethyl)-2-phenylpyridine (11); ของแข็งสีขาว; m.p. 60-62 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 2H), 7.99 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.56–7.47 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.3 (s), 146.5 (dd, $J = 13.7, 9.2$ Hz), 137.9 (s), 134.1–133.8 (m), 130.6–129.8 (m), 128.9 (s), 129.3–125.3 (m), 127.2 (s), 124.7–120.4 (m), 119.9 (s); IR(NaCl) 693, 741, 790, 839, 861, 1012, 1088, 1123, 1335, 1603, 2929, 3100 cm^{-1} .



2-(2,4-Difluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine (12); ของแข็งสีขาว; m.p. 80 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 15.5, 8.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 12.2, 4.3$ Hz, 1H), 6.99 – 6.88 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.1 (dd, $J = 221.5, 12.0$ Hz), 160.7 (dd, $J = 221.6, 12.7$ Hz), 155.7 (s), 146.5 (q, $J = 4.0$ Hz), 133.7 (d, $J = 3.4$ Hz), 132.4 (dd, $J = 9.8, 4.1$ Hz), 129.9 – 121.18 (m), 123.6 (d, $J = 10.9$ Hz), 112.2 (dd, $J = 21.3, 3.6$ Hz), 105.8 – 102.9 (m).



Trimethylphenylbenzene (13); ของเหลวไม่มีสี; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.2, 139.2, 136.6, 136.0, 129.4, 128.5, 128.2, 126.6, 21.1, 20.8.



2-(9,9-Dihexyl-9H-fluoren-2-yl)pyridine (14); ของเหลวหนืด; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 15.9, 6.8$ Hz, 4H), 7.44 – 7.29 (m, 3H), 7.27 – 7.15 (m, 1H), 2.07 (dt, $J = 10.6, 5.3$ Hz, 4H), 1.19 – 0.98 (m, 12H), 0.79 – 0.58 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 151.3, 151.3, 149.6, 142.2, 140.6, 138.2, 136.7, 127.3, 126.8, 125.9, 122.9, 121.9, 121.2, 120.6, 120.0, 119.9, 55.3, 40.5, 31.5, 29.8, 23.8, 22.6, 14.0.

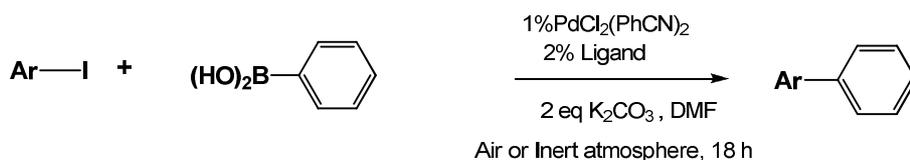
ผลการทดลองและวิจารณ์ผลการทดลอง

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาคุณสมบัติของ P-Heterocyclic ในการเป็นตัวเร่งของลิแกนด์ในปฏิกิริยา Pd-catalyzed cross-coupling เพื่อเปรียบเทียบกับฟอสฟินลิแกนด์

1. การสังเคราะห์ลิแกนด์ฟอสฟินออกไซด์และฟอสฟินซัลไฟด์

ฟอสฟินออกไซด์และฟอสฟินซัลไฟด์สามารถสังเคราะห์ได้ง่ายโดยการทำปฏิกิริยากับไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์และซัลเฟอร์ ตามลำดับ ซึ่งเปอร์เซ็นต์ผลิติดังกล่าวได้เกือบ 100 % เมื่อทำการตรวจสอบโครงสร้างด้วย $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR พบว่าฟอสฟิน ฟอสฟินออกไซด์ และฟอสฟินซัลไฟด์มีสัญญาณของ $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ เกิดขึ้นที่ -3.69, 30.98 และ 45.04 ppm ตามลำดับ ซึ่งตรงกับที่มีการรายงานไว้ในงานวิจัยอื่น (ฟอสฟิน ฟอสฟินออกไซด์ และฟอสฟินซัลไฟด์) จากสัญญาณของ $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ของฟอสฟินออกไซด์ และฟอสฟินซัลไฟด์ จะเห็นว่าปฏิกิริยาการสังเคราะห์ลิแกนด์เกิดอย่างสมบูรณ์ (ไม่มีสารตั้งต้นฟอสฟินเหลืออยู่)

2. ศึกษาสถานะที่มีประสิทธิภาพของตัวเร่งปฏิกิริยาใน Suzuki-Miyaura cross-coupling ระหว่าง 4-iodobenzene และ phenyl boronic acid ^{[a], [b]}



ตารางที่ 1 ประสิทธิภาพของตัวเร่งปฏิกิริยา ใน Suzuki-Miyaura cross-coupling ระหว่าง 4-iodobenzene และ phenyl boronic acid*

Entry	Ar-I	PPh ₃		Ph ₃ PO		Ph ₃ PS	
		Air	Inert	Air	Inert	Air	Inert
1		87%	84%	63%	63%	66%	73%
2		32%	26%	33%	49%	35%	30%

* Pd(PPh₃)₄ (1 mol%), phenyl boronic acid (3.51 mmol), 2-chloropyridine (3.51 mmol), ตัวทำละลาย (20 mL), base (8.75 mmol), separated yield

กรณีการสังเคราะห์ 1 เปอร์เซ็นต์ผลิติดังกล่าวมีค่าสูงเมื่อใช้ลิแกนด์ PPh₃ นอกจากนี้ยังพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างการทดลองที่ทำภายใต้บรรยากาศเฉื่อยหรือในบรรยากาศ (entry 1) อย่างไรก็ตามในกรณีที่ใช้ลิแกนด์ SPPH₃ เปอร์เซ็นต์ผลิติดังกล่าวมีค่าสูงกว่ากรณีทำในบรรยากาศปกติ กรณีการสังเคราะห์สารประกอบ

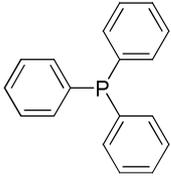
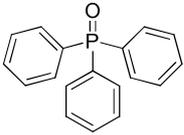
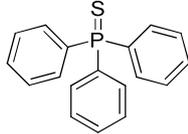
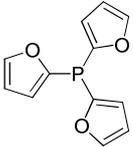
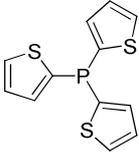
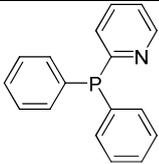
2 งานวิจัยนี้เริ่มต้นด้วยการสังเคราะห์สารตั้งต้นได้ Methyl-p-iodobenzoate โดยทำปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน p-iodobenzoic acid กับเมทานอล ซึ่งได้สารผลิตภัณฑ์เกือบ 100% จากนั้นนำไปสังเคราะห์ 2

โดยรวมแล้วผลการทดสอบประสิทธิภาพในการทำปฏิกิริยา Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling ของลิแกนด์ 3 ประเภท คือ PPh_3 , $OPPh_3$ และ SPh_3 พบว่า PPh_3 เป็นลิแกนด์ที่มีประสิทธิภาพดีกว่า $OPPh_3$ และ SPh_3 เพียงเล็กน้อย นอกจากนี้ยังไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการทำภายใต้สภาวะเฉื่อยหรือสภาวะปกติ นอกจากนี้สารตั้งต้นที่ใช้คือ 4-iodobenzene ถือว่าเป็นสารตั้งต้นที่ว่องไวและผลผลิตที่ได้อยู่ในเกณฑ์ปานกลางถึงระดับดี ดังนั้นงานวิจัยจึงทำการเปลี่ยนสารตั้งต้นเป็นสารที่เฉื่อยในการเกิดปฏิกิริยาขึ้น คือ 2-chloropyridine โดยทำปฏิกิริยา cross-coupling กับ phenyl boronic acid โดยสารผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการสังเคราะห์ทั้งหมดจะนำไปใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนอริเดียมและรูทีเนียมเพื่อใช้เป็น OLEDs และ Dye sensitized solar cell

3 การศึกษาสภาวะที่เหมาะสมของปฏิกิริยา Suzuki-Miyaura cross-coupling ของ phenyl boronic acid และ 2-chloro pyridine

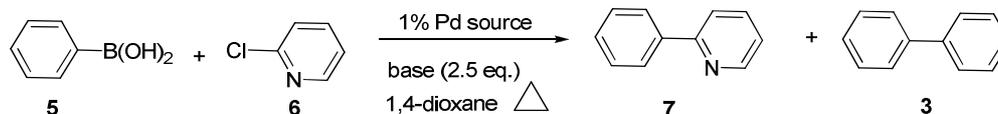
ปัจจัยที่ศึกษาดังนี้

- สารตั้งต้นพาลาเดียม (II) (Palladium sources) แตกต่างกัน
- ผลของสถานะและชนิดของเบส
- ผลของเปอร์เซ็นต์ของลิแกนด์
- ชนิดของลิแกนด์ที่แตกต่างกันดังนี้

 <p>triphenylphosphine PPh_3</p>	 <p>triphenyl phosphine oxide $OPPh_3$</p>	 <p>triphenyl phosphine sulfide SPh_3</p>
 <p>tri-(2-furyl)phosphine PO</p>	 <p>tri-(2-thienyl)phosphine PS</p>	 <p>diphenyl-2-pyridylphosphine PN</p>

ผลการศึกษาปัจจัยที่กล่าวมาข้างต้นแสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลของการศึกษาเพื่อหาสถานะที่เหมาะสมในการเร่งปฏิกิริยา Suzuki-Miyaura cross-coupling ระหว่าง 2-chloro pyridine และ phenyl boronic acid^[a]



Entry	1% Pd source	Base	Ligand	7/6 ^[b]	7/3 ^[b]
1	PdCl ₂	1 M K ₂ CO ₃	-	0.035	0.15
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M K ₂ CO ₃	-	16.66	11.59
3	PdCl ₂ (PhCN) ₂	1 M K ₂ CO ₃	-	0.01	0.05
4	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M Na ₂ CO ₃	-	17.64	11.97
5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M K ₂ CO ₃	1% PPh ₃	22.89	11.28
6	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M K ₂ CO ₃	2% PPh ₃	20.09	10.53
7	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M K ₂ CO ₃	3% PPh ₃	19.67	12.37
8	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M K ₂ CO ₃	5% PPh ₃	27.14	14.75
9	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M K ₂ CO ₃	10% PPh ₃	92.89	18.94
10	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M Na ₂ CO ₃	10% PPh ₃	126.97	13.91
11	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M Na ₂ CO ₃	10% OPPh ₃	0.04	0.50
12	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M Na ₂ CO ₃	10% SPPH ₃	7.86	6.05
13	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M Na ₂ CO ₃	10% PO	24.92	10.22
14	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M Na ₂ CO ₃	10% PS	7.49	6.52
15	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M Na ₂ CO ₃	10% PN	10.41	7.62

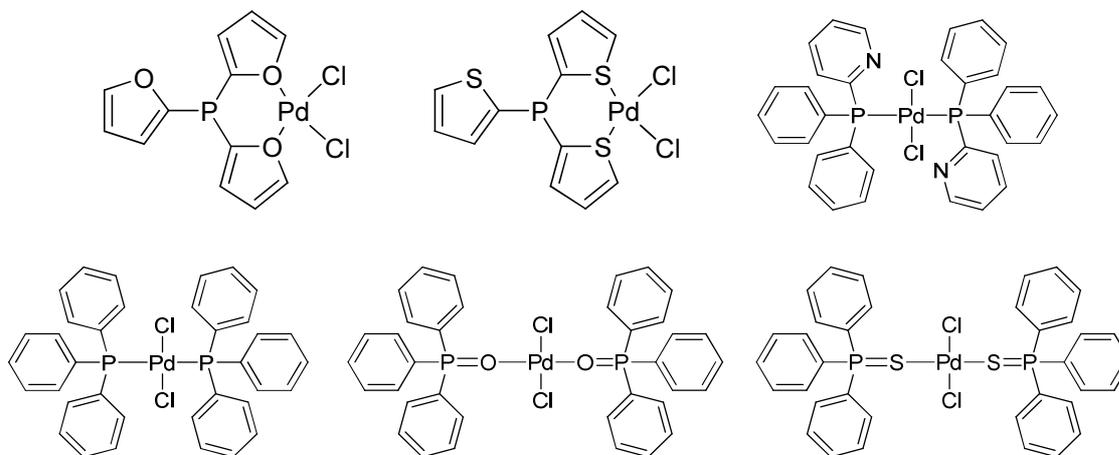
*[a] Pd (1 mol%), phenyl boronic acid (1 eq.), 2-chloropyridine (1.1 eq.), 1,4-dioxane (20 mL), 1 M base (2.5 eq.); [b] หากจาก GC และคำนวณจากพื้นที่ใต้กราฟหลังจากทำปฏิกิริยา 6 ชั่วโมง

เมื่อพิจารณาการทดลองที่ 1-3 ซึ่งใช้สารตั้งต้นพาลาเดียม (II) ที่แตกต่างกันโดยไม่มีการเติมลิแกนด์พบว่ากรณีที่ใช้ PdCl₂(PPh₃)₂ (การทดลองที่ 2) ให้ผลที่ดีที่สุด นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการเติมลิแกนด์ PPh₃ เพิ่มในการทำปฏิกิริยา (การทดลองที่ 2 กับ 5) การเกิดผลิตภัณฑ์ cross-coupling เพิ่มสูงขึ้น (อัตราส่วน 7/6 เปลี่ยนแปลงจาก 16.66 กรณีไม่เติมลิแกนด์ เพิ่มขึ้นเป็น 22.89) ในขณะที่การเกิดผลิตภัณฑ์ homo-coupling (อัตราส่วน 7/3) ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามการเพิ่ม % PPh₃ ให้สูงขึ้น (การทดลองที่ 5-9) พบว่า การเกิดผลิตภัณฑ์ cross-coupling เพิ่มสูงขึ้นอย่างชัดเจน ในขณะที่การเกิดผลิตภัณฑ์ homo-coupling เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยเท่านั้น

เมื่อใช้เบสที่ต่างกันระหว่าง K₂CO₃ กับ Na₂CO₃ (การทดลองที่ 2 กับ 4) พบว่าการเกิดผลิตภัณฑ์ cross-coupling ดีขึ้น (อัตราส่วน 7/6 เปลี่ยนแปลงจาก 16.66 กรณีใช้ K₂CO₃ และเพิ่มขึ้นเป็น 17.64 กรณีที่ใช้ Na₂CO₃) ผลของการใช้เบส Na₂CO₃ เห็นชัดมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกรณีที่เพิ่ม PPh₃ จาก 1% เป็น 10% PPh₃ (การทดลองที่ 9 กับ 10)

จากผลของผลิตภัณฑ์ที่มีแนวโน้มที่ดี เมื่อมีการเติมลิแกนด์ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงได้ใช้ลิแกนด์ชนิดอื่นๆ เพื่อดูประสิทธิภาพการเร่งปฏิกิริยา (การทดลองที่ 10 - 15) ผลการทดลองพบว่า PPh_3 ให้ประสิทธิภาพการเร่งที่สูงที่สุด กรณีที่ใช้ฟอสฟีนในรูป oxide และ sulfide ($OPPh_3$ และ SPh_3 ตามลำดับ) ซึ่งถือว่าอยู่ในรูปที่เสถียรกว่า PPh_3 อย่างไรก็ตามพบว่า ประสิทธิภาพการเร่งไม่เมื่อเทียบกับกรณีที่เป็น PPh_3

ในขณะที่ลิแกนด์ P-heterocyclic ในงานวิจัยนี้ (**PS, PO และ PN**) ซึ่งมีความหนาแน่นอิเล็กตรอนสูงกลับให้ผลไม่ดีเท่ากับ PPh_3 อย่างไรก็ตามยังอาจมีปัจจัยอื่นที่อาจต้องพิจารณานอกจากการมีความหนาแน่นอิเล็กตรอนสูง คือ การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของลิแกนด์กับ Pd เมื่อพิจารณาโครงสร้างของ **PS, PO และ PN** อาจมีความเป็นไปได้ที่อะตอมที่จับกับ Pd เพื่อเกิดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาไม่ได้เกิดที่ P อะตอม แต่อาจจับกับ heteroatom (O, S, N) หรือการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของ $PPh_3, OPPh_3$ และ SPh_3 ดังแสดงในรูปที่ 6

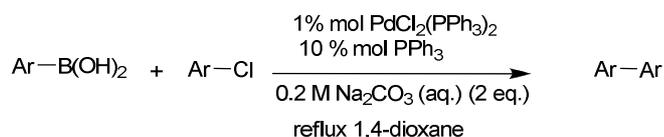


รูปที่ 6 โครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนของลิแกนด์กับ Pd

เมื่อพิจารณาถึงความเป็นไปได้ในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของลิแกนด์ **PS, PO และ PN** จะพบว่า การจับของซึ่งอาจให้ผลของความตั้งใจให้มี heterocyclic ในโครงสร้างเพื่อทำให้ความหนาแน่นอิเล็กตรอนสูงนั้นไม่ได้เป็นอย่างที่คาดหวังไว้ อย่างไรก็ตามการที่จะพิสูจน์ว่าการเกิด สารประกอบเชิงซ้อนของลิแกนด์ **PS, PO และ PN** กับ Pd เป็นเช่นนี้จริงหรือไม่ จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการเกิดสารประกอบซึ่งอาจใช้เทคนิค NMR และ single x-ray diffraction ซึ่งอาจเป็นงานวิจัยอื่นอีกในอนาคต

จากผลการทดลองทั้งหมดทำให้สรุปได้ว่าสภาวะที่เหมาะสมที่สุดในการเร่งปฏิกิริยา Suzuki-Miyaura cross-coupling ระหว่าง 2-chloro pyridine และ phenyl boronic acid คือ $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1 mol%), PPh_3 (10 mol%), an aqueous 1 M Na_2CO_3 (2.5 eq.) ใน refluxing 1,4-dioxane จึงได้นำสภาวะนี้ไปสังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมายที่ต้องการ ผลการทดลองแสดงดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3. สังเคราะห์โมเลกุลเป้าหมายโดยใช้ปฏิกิริยา Suzuki-Miyaura cross-coupling ระหว่าง aryl boronic acid กับ aryl halide



Entry	Aryl halide	Aryl boronic acid	Product	% Yield ^[a]
1				74
2				69
3				50
4				100
5				68
6				79
7				65

[a] เวลาในการเกิดปฏิกิริยา 4 ชั่วโมง และ % yield จากการแยกจากด้วย column chromatography.

โดยรวมแล้วถือว่าให้เปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์ปานกลางถึงระดับดี ยกเว้นการทดลองที่ 4 ที่ถือว่าให้ผลดีเยี่ยม มีสิ่งที่น่าสนใจดังนี้ ปฏิกิริยาดำเนินไปได้ดีทั้งในกรณีที่ใช้สารตั้งต้น boronic acid ทั้งที่เป็น electron-rich (การทดลอง 2) และ electron-poor (การทดลอง 3) โดยที่กรณี electron-rich boronic acids ให้ผลดีกว่าเล็กน้อย แต่ที่น่าสนใจคือในการทดลองที่ 4 ซึ่งเป็นการใช้ electron-poor aryl halide พบว่าให้ผลิตภัณฑ์ 100 % ซึ่งสารผลิตภัณฑ์ทั้งหมดจะนำไปใช้ในการสารประกอบเชิงซ้อนออร์แกนิกและรูทีเนียมเพื่อใช้เป็น OLEDs และ Dye sensitized solar cell



สรุปผลการทดลอง

งานวิจัยนี้ได้ทำการสังเคราะห์ลิแกนด์ฟอสฟีนออกไซด์และฟอสฟีนซัลไฟด์โดยพบว่า ฟอสฟีนออกไซด์และฟอสฟีนซัลไฟด์ลิแกนด์สามารถสังเคราะห์โดยการทำปฏิกิริยากับไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (H_2O_2) และซัลเฟอร์ (ตามลำดับ) และได้เปอร์เซ็นต์ผลิตภัณฑ์ที่บริสุทธิ์เกือบ 100% สำหรับสภาวะที่เหมาะสมที่สุดในการเร่งปฏิกิริยา Suzuki-Miyaura cross-coupling ระหว่าง 2-chloro pyridine และ phenyl boronic acid คือ $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1 mol%), PPh_3 (10 mol%), an aqueous 1 M Na_2CO_3 (2.5 eq.) ใน refluxing 1,4-dioxane

เมื่อทดสอบผลของลิแกนด์ กรณีไม่ใส่ลิแกนด์, PPh_3 , $OPPh_3$, $SPPH_3$, P-heterocyclic (PO, PS และ PN) พบว่า PPh_3 มีประสิทธิภาพทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่สูงที่สุด และในงานวิจัยนี้ประสบผลสำเร็จในการสังเคราะห์สารโมเลกุลเป้าหมายซึ่งสารผลิตภัณฑ์ทั้งหมดจะนำไปใช้ในการสารประกอบเชิงซ้อนอริดิเทียมและรูทีเนียมเพื่อใช้เป็น OLEDs และ Dye sensitized solar cell



รายงานการเงิน

รายการ	งบประมาณ (บาท)*
1. งบดำเนินงาน	
1.1 ค่าตอบแทนใช้สอยและวัสดุ	
1.1.1 ค่าตอบแทน	
ค่าทำงานนอกเวลาราชการ	9,555.00
1.1.2 ค่าใช้สอย	
ค่าเดินทางไปเสนอผลงานในงานประชุมวิชาการ	9,516.50
ค่าจ้างเหมาผู้ช่วยวิจัย 1 คน (3,000x12 เดือน)	36,000.00
ค่าเอกสารติดต่อต่างประเทศและในประเทศ	1,120.00
ประกอบกรวิจัย	
1.1.3 ค่าวัสดุ	5,841.00
ค่าวัสดุสำนักงานทั่วไป	5,685.00
ค่าวัสดุงานวิจัย	122,761.10
ค่าวัสดุสารเคมี	631.00
ค่าหนังสือ ตำรา เอกสารประกอบการวิจัย	19,100
1.2 ค่าสาธารณูปโภค รวม 10%	
คณะวิทยาศาสตร์ 5%	
มหาวิทยาลัย 5%	
รวมงบดำเนินการ	210,209.60
รวมงบประมาณที่เสนอขอทั้งโครงการ	210,200.00

.....

(ดร. กิตติยา วงษ์ขันธุ์)

หัวหน้าโครงการวิจัยและเจ้าหน้าที่การเงินโครงการ

13 กันยายน 2555



เอกสารอ้างอิง

1. Li, G. Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1513-1516.
2. Li, G. Y.; Zheng, G.; Noonan, A. F., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*(25), 8677-8681.
3. Li, G. Y., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*(11), 3643-3650.
4. Wolf, C.; Lerebours, R., *Org. Lett.* **2004**, *6*(7), 1147-1150.
5. Kim, S.-W.; Kim, S.; Tracy, J. B.; Jasanoff, A.; Bawendi, M. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*(13), 4556-4557.
6. Ackermann, L.; Born, R.; Spatz, J. H.; Althammer, A.; Gschrei, C. J., *Pure Appl. Chem.* **2006**, *72*(8), 209.
7. Faller, J. W.; Wilt, J. C.; Parr, J., *Org. Lett.* **2004**, *6*(8), 1301-1304.
8. Aizawa, S.-I.; Kondo, M.; Miyatake, R.; Tamai, M., *Inorg. Chim. Acta* **2007**, *360*, 2809.
9. Aizawa, S.-I.; Hase, T.; Wada, T., *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 813.
10. Kozlov, V. A.; Aleksanyan, D. V.; Nelyubina, Y. V.; Lyssenko, K. A.; Gutsul, E. I.; Puntus, L. N.; Vasilev, A. A.; Petrovskii, P. V.; Odinet, I. L., *Organometallics* **2008**, *27*, 4062.
11. Ainscough, E. W.; Brodie, A. M.; Furness, A. R., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 2360.
12. Coddington, P. W.; Kerr, K. A., *Acta Crystallogr.* **1978**, *B34*, 3785.



ประวัตินักวิจัยและคณะ

1. ดร. กิตติยา วงษ์ชันธ์
ตำแหน่ง อาจารย์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
โทร. 045-288400 ต่อ 4570 e-mail. kitt_w_2000@yahoo.ie
2. นางสาวอโนทัย จันภักดี
นักศึกษาภาควิชาเคมี รหัส 50117846 ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี
3. นางสาวเกษราภรณ์ จันงาม
นักศึกษาภาควิชาเคมี รหัส 511141223 ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี



ICCCP 2012: 5-6 May 2012, Kuala Lumpur, Malaysia

Air-Stable Anthracene-Phosphine Oxide Adduct Ligand in Pd Catalysed Suzuki-Miyaura Reactions

Yuranan Thathong^a, Rukkiat Jitchati^a, Kittiya Wongkhan^{a,*}

^a Center for Organic Electronic and Alternative Energy (COEA), Department of Chemistry, Faculty of Science, Ubon Ratchathani University, Warinchamrap, Ubon Ratchathani Province, 34190, Thailand

Abstract

The palladium(0) and palladium(II) catalysed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction has been established. We found that the optimized conditions are 1% PdCl₂(PPh₃)₂, 1 M aqueous Na₂CO₃ (2.5 eq.) and anthracene-phosphine oxide adduct (**3**) as a stable ligand (0.1 eq.) in only 4 hours refluxing 1,4-dioxane. The reactions proceed in moderate to good yields with a diverse array of coupling partners as substrates.

© 2012 Published by Elsevier B.V. Selection and/or peer review under responsibility of Asia-Pacific Chemical, Biological & Environmental Engineering Society

Keywords: Anthracene adduct, Palladium catalysed reaction, Phosphine oxide ligand, Suzuki-Miyaura reaction

1. Introduction

In recent decades, palladium-catalyzed coupling reactions have proven to be among the most powerful and versatile metal-mediated transformations in organic synthesis chemistry. Due to the excellent performance of these reactions, they have been used extensively, for example, in total synthesis and in the synthesis of conjugated materials and widespread used in many areas of organic chemistry, particularly in the synthesis of pharmaceuticals and compounds for materials chemistry applications [1,2,3]. Ideally, an efficient catalyst should have broad substrate activity under mild conditions at very low catalyst molar ratio. Initially, the substrates which were used in cross-coupling reactions were only reactive aryl bromides and iodides. However, aryl chlorides are more widely available and generally less expensive than the bromides and iodides. So the search for the suitable ligands showing higher reactivity and selectivity has been a field of enormous activity. The scope of this reaction has recently been enhanced by the addition of ligands, such as biphenyl phosphines [4,5,6] and NHC-ligands [7,8,9].

* Corresponding author. Tel.: +66-45-353400 ext 4570; Fax: +66-45-288379
E-mail address: kitt_w_2000@yahoo.ie

Recently, Doherty and co-workers reported that the phosphine adduct ligand namely, **KITPHOS** shows good properties as a co-catalyst in Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of the bulky and unreactive chlorobenzene with phenyl boronic acid using a catalyst ratio of only 1%mol [10]. However, the synthetic route to the phosphine anthracene adduct derivative ligand is difficult. From the applications point of view, phosphine ligands are affected by one problem: they are subject to oxidation. Therefore, reactions need to be carried out in an inert atmosphere. To overcome this problem, several stable phosphines have been reported [11,12,13,14]. Herein, we report the Pd-catalysed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction of aryl boronic acid and aryl halide with both reactive catalyst Pd(0) and stable Pd(II) complexes using various types of air stable ligand. The affect of cross- and homo-coupling products when different ligand types, including our a stable anthracene-phosphine oxide adduct, is also included.

2. Materials and Methods

All reactions were performed under a nitrogen balloon. Chemical reagents and solvents were purchased from commercial suppliers and used without further purification, unless noted. Methyl-2,3-(9,10-dihydroanthracenyl) propanoate (**1**) [15], mesityl boronic acid, 9,9-dihexyl-9H-fluoren-2-ylboronic acid [16], Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃) [17], 3-bromo-phenanthroline and 3,8-dibromo-phenanthroline [18] were synthesized as reported. Column chromatography was run on silica gel (100–200 mesh). ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker Avance 300 spectrometer. Chemical shifts are quoted downfield from internal standard TMS. IR spectra were measured on a Perkin–Elmer FT-IR spectroscopy spectrum RXI spectrometer as NaCl or KBr disc. Melting points were measured in open-end capillaries using a Buchi 530 melting point apparatus. The temperatures at the melting points were ramped at 2.5 °C/min and were uncorrected.

Methyl 2,3-(9,10-dihydroanthracenyl)-2-(diphenylphosphoryl oxide)propanoate (3): Diisopropylamine (3.90 ml, 27.60 mmole) was transferred by syringe to 100 ml round bottom flask in nitrogen system, followed by THF (40 ml). Subsequently, n-butyllithium (19.2 ml, 23.0 mmole) was slowly added at -78 °C and mixed at 0 °C for 1 hour. Methyl-2,3-(9,10-dihydroanthracenyl)propanoate (5.0 g, 19.1 mmole in THF 20 ml) was added to LDA solution at -78 °C. After the reaction was stirred at 0 °C for 2 hours, chlorodiphenyl phosphine (4.0 ml, 20.45 mmole) was added at -78 °C. The reaction was raised up to room temperature and kept for 6 hours. Then, the solution mixture was extracted with dichloromethane (3 x 50 ml). The organic content was dried with Na₂SO₄, then the crude reaction was evaporated to dryness and passed through silica column chromatography (10% EtOAc as the eluent) to obtain the target product; white solid (36% yield); m.p. 206-208 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.47 (ddd, *J* = 21, 15, 3 Hz, 1H), 2.94 (ddd, *J* = 15, 9, 3 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 4.31 (s, 1H), 3.56 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 7.03-7.28 (m, 13H), 7.53-7.56 (m, 3H) 7.85-7.91 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 33.8, 44.0, 49.6, 52.3, 58.1, 58.8, 123.0, 123.6, 124.1, 125.7, 125.8, 126.5, 126.7, 126.9, 127.7, 127.9, 128.1, 128.2, 131.1, 131.7, 131.8, 131.9, 132.0, 138.8, 140.6, 140.7, 143.9, 144.7, 171.7; IR(KBr) 536, 694, 706, 1193, 1217, 1434, 1732, 2946, 2960 cm⁻¹; MS (ESI) 465.09 (MH⁺, 100%).

General method for Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction; aryl boronic acid (2.7 g, 0.02 mol), aryl halide (2.7 g, 0.02 mol) and solvent (20 ml) were placed in a two necked round bottom flask, followed by base and palladium catalyst, respectively. Finally, the reaction was degassed several times with a nitrogen balloon. The reaction mixture was then heated to reflux until the reaction was completed. The mixture was cooled and extracted into dichloromethane (DCM). The organic part was dried with Na₂SO₄ then the crude reaction was evaporated to dryness and passed through silica column chromatography to obtain the pure product.

2-Phenyl pyridine (6); colourless liquid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.55–7.38 (m, 4H), 7.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.6, 149.5, 139.4, 136.8, 128.9, 128.7, 126.9, 122.1, 120.5; IR(NaCl) 692, 746, 800, 920, 993, 1020, 1076, 1152, 1292, 1423, 1449, 1465, 1587, 1960, 2358, 2857, 2929, 3064 cm⁻¹.

2-Thionyl pyridine (8); white solid; m.p. 59-61 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 4.8 Hz,

1H), 7.78–7.63 (m, 3H), 7.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.20–7.07 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 152.6, 149.5, 136.6, 131.9, 130.8, 128.7, 128.0, 127.5, 124.5, 121.9, 118.78; IR(NaCl) 710, 779, 992, 1155, 1435, 1464, 1580, 3030 cm^{-1} .

2,4-Difluorophenyl pyridine (9); colourless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 15.7$, 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.8$, 4.5 Hz, 1H), 7.05–6.96 (m, 1H), 6.91 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.7 (dd, $J = 253.0$, 12.0 Hz), 160.1 (dd, $J = 253.0$, 12.0 Hz), 152.6 (d, $J = 3.0$ Hz), 149.8 (s), 136.4 (s), 132.1 (dd, $J = 10.0$, 4.0 Hz), 124.2 (d, $J = 10.0$ Hz), 123.9–123.6 (m), 122.4 (s), 111.8 (dd, $J = 21.1$, 3.7 Hz), 104.33 (dd, $J = 27.0$, 25.4 Hz); IR(NaCl) 456, 514, 563, 586, 749, 780, 855, 970, 1107, 1144, 1264, 1502, 1613, 2924, 3070 cm^{-1} .

5-(Trifluoromethyl)-2-phenylpyridine (10); white solid; m.p. 60–62 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 7.6$, 1.7 Hz, 2H), 7.99 (dd, $J = 8.4$, 1.9 Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.56–7.47 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.3 (s), 146.5 (dd, $J = 13.7$, 9.2 Hz), 137.9 (s), 134.1–133.8 (m), 130.6–129.8 (m), 128.9 (s), 129.3–125.3 (m), 127.2 (s), 124.7–120.4 (m), 119.9 (s); IR(NaCl) 693, 741, 790, 839, 861, 1012, 1088, 1123, 1335, 1603, 2929, 3100 cm^{-1} .

Trimethylphenylbenzene (11); colourless liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.35 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.2, 139.2, 136.6, 136.0, 129.4, 128.5, 128.2, 126.6, 21.1, 20.8.

3-(9,9-Dihexyl-9H-fluoren-2-yl)-1,10-phenanthroline (12); viscous liquid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 14.6$, 7.9 Hz, 2H), 7.42–7.24 (m, 9H), 6.87–6.77 (m, 2H), 2.04–1.87 (m, 4H), 1.21–0.97 (m, 12H), 0.78 (t, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.71–0.62 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.3, 153.0, 150.7, 150.1, 141.1, 141.0, 134.3, 126.9, 126.6, 125.9, 122.8, 122.6, 120.5, 119.6, 118.7, 113.9, 110.1, 55.0, 55.1, 40.5, 40.4, 31.5, 31.4, 29.7, 29.6, 23.7, 23.6, 22.6, 22.5, 13.9; IR(NaCl) 741, 895, 1102, 1376, 1420, 1460, 2369, 2929, 3036 cm^{-1} .

3,8-bis(9,9-dihexyl-9H-fluoren-2-yl)-1,10-phenanthroline (13): ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.75–0.81 (m, 20H), 1.00–1.27 (m, 24H), 2.06–2.09 (m, 8H), 7.36–7.42 (m, 5H), 7.71–7.81 (m, 5H), 7.90 (dd, $J = 9$, 6 Hz, 2H), 7.97 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 8.45–8.50 (m, 3H), 9.23 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 9.52 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 9.54 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14.0, 22.5, 23.8, 29.7, 31.5, 40.3, 55.3, 119.7, 120.0, 120.4, 121.8, 123.0, 125.9, 126.5, 126.9, 127.0, 127.6, 128.2, 128.5, 129.6, 133.3, 136.0, 136.8, 137.5, 140.3, 140.4, 141.5, 141.7, 144.5, 149.7, 150.0, 151.1, 151.3, 152.0; IR(KBr) 541, 741, 1120, 1171, 1335, 1414, 1609, 2856, 2927, 3064, 3210 cm^{-1} .

3. Results and Discussion

The synthesis of an anthracene-phosphine oxide adduct (**3**) shows in Fig 1. The known methyl acrylate-anthracene adduct [15] was phosphinated by LDA and chlorodiphenyl phosphine. The stable anthracene-phosphine oxide was afforded after separated by column chromatography. The pure product was characterized and confirmed the molecular structure by ^1H and ^{13}C and IR spectroscopy as well as molecular mass.

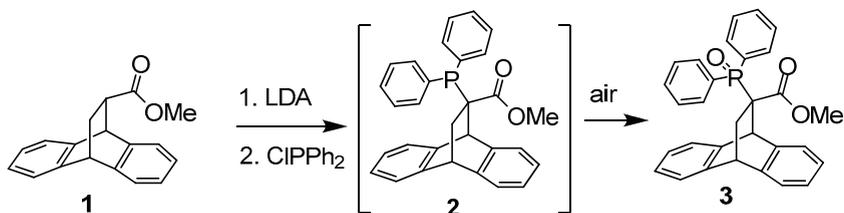


Fig. 1. The synthetic pathway to anthracene phosphine oxide adduct (3)

To determine the optimal reaction conditions, we began with the reaction of phenyl boronic acid (**4**) and 2-chloropyridine (**5**) under the following conditions; 1% mol stable Pd(II) catalyst, 1 M Na₂CO₃ (aq.), without ligand in refluxing THF (Table 1, entry 1). However, the reaction gave both cross- and homo-coupling products with very low starting material conversion. After that the different type of ligands were added to the reaction utilizing the same protocol as in entry 1 with 10% mol ligands including **3**, PPh₃, OPPh₃, Phen, dppf, and dppe. We found that with the addition of the ligand, the efficiency of the Pd(II) catalysed reaction was improved (Table 1, entry 4-9). These results emphasize that the ligand is involved in the cross-coupling Pd(II) catalysed mechanism. It should be noted that the synthesized phosphine oxide adduct ligand **3** gave the best result in our Pd(II) series (Table 3, entry 4). We also studied an unstable Pd(0) complex. As we expected, the conversion proceeded faster than the Pd(II) catalysed reaction. After we added 0.1 eq. of **3** in Pd(0) catalysed process, the reaction gave poor conversion (Table 1, entry 3) unlike the Pd(II) catalysed protocol. With the positive result when using NaOH as base in Pd(II) catalysed reaction reported by Amatore and co-worker[19], we also tried this condition with our reaction (Table 3, entry 8). Unfortunately, a very low conversion has been found. Furthermore, when Na₂CO₃ solid base was used to reduce the reaction step, the low conversion was observed (Table 3, entry 9). This result is less efficient than that in the conventional protocol (entry 4). The 100% conversion of 2-chloropyridine is successfully achieved after the reaction was employed in refluxing 1,4-dioxane. Therefore, we concluded that the optimized condition for cross-coupling reaction is PdCl₂(PPh₃)₂ (1 mol%), aryl boronic acid (1 eq.), aryl halide (1 eq.), an aqueous 1 M Na₂CO₃ (2.5 eq.) in refluxing 1,4-dioxane.

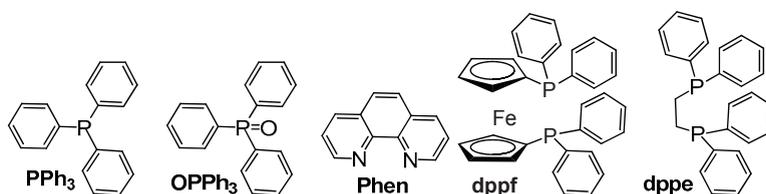
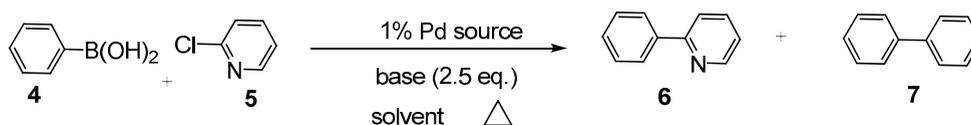


Fig. 2. The molecular structure of ligands using in Pd-catalysed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions

Table 1. Optimization of the Pd-catalysed reaction of phenyl boronic acid and 2-chloropyridine^[a]



Entry	Pd source	Base	Solvent	Temp (°C)	Ligand	6/5 ^[b]	6/7 ^[b]
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M Na ₂ CO ₃	THF	65	-	0.1	1.2
2	Pd(PPh ₃) ₄	1 M Na ₂ CO ₃	THF	65	-	6.9	46.6
3	Pd(PPh ₃) ₄	1 M Na ₂ CO ₃	THF	65	10% 3	0.5	12.3
4	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M Na ₂ CO ₃	THF	65	10% 3	1.7	23.6
5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M Na ₂ CO ₃	THF	65	10% PPh ₃	1.0	19.7
6	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M Na ₂ CO ₃	THF	65	10% OPPh ₃	0.04	0.5
7	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M Na ₂ CO ₃	THF	65	10% phen	0.04	0.3
8	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M Na ₂ CO ₃	THF	65	10% dppf	0.71	175.9
9	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M Na ₂ CO ₃	THF	65	10% dppe	0.03	0.15
10	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1 M NaOH	THF	65	10% 3	0.002	0.4

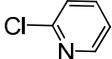
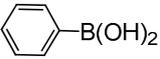
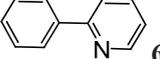
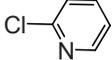
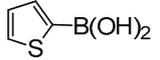
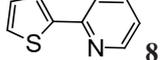
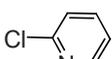
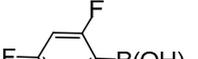
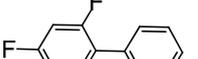
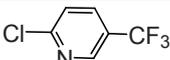
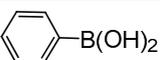
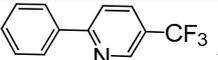
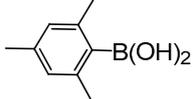
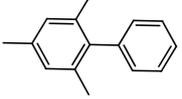
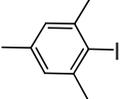
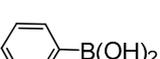
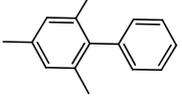
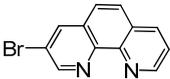
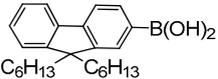
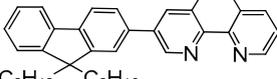
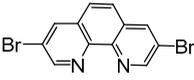
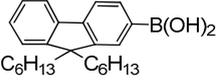
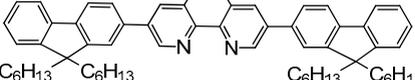


11	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	Na_2CO_3 (s)	THF	65	10% 3	0.53	5.35
12	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	1 M Na_2CO_3	1,4-dioxane	101	10% 3	>1000	54.7

[a] Reaction conditions: Pd source (1 mol%), phenyl boronic acid (3.51 mmol), 2-chloropyridine (3.51 mmol), solvent (20 mL), base (8.75 mmol); [b] determine by GC and calculated from peak area after 6 hours

The scope of this reaction was next explored. Both electron-rich (thienyl) and electron poor (2,4-difluorobenzene) boronic acids were transformed into the desired cross-coupling products in moderate yields. This is a good result for the cross-coupling for both unstable boronic acids (Table 2, entries 2-3). Interestingly, the cross-coupling product was obtained in a very good yield from an electron-poor aryl halide (Table 2, entries 4). This could be explained from the oxidative step in Pd catalysed mechanism. Furthermore, a very bulky mesitylboronic acid proved to be an inefficient coupling partner in this reaction (Table 2, entry 5). However, the desired product was synthesized from iodotrimethyl benzene and phenyl boronic acid in moderate yield. It is worth mentioning that the cross-coupling reaction works well with a bulky halobenzene moiety (Table 2, entries 6). The less reactive, mono- and dibromo phenanthroline, also proceed in the cross-coupling Suzuki-Miyaura reaction with fluorene boronic acid.

Table 2. Pd(II)-catalysed cross-coupling Suzuki-Miyaura reaction of aryl boronic acid and aryl halide^[a]

Entry	Aryl halide	Aryl boronic acid	Product	% Yield ^[b]
1				70
2				60
3				71
4				85
5				45
6				62
7				65
8 ^[c]				54

[a] Reaction conditions: $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1% mol, 0.035 mmol), aryl boronic acid (3.51 mmol), aryl halide (3.51 mmol), 1 M Na_2CO_3 (8.75 mmol) in refluxing 1,4-dioxane (20 mL) for 4 hours; [b] yield of purified product; [c] aryl boronic acid (7.2 mmol)

4. Conclusion



We conclude that the palladium catalysed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction can proceed using both Pd(0) and Pd(II). However, the Pd(0) catalyst does not need the ligand in the reaction, unlike the comparable Pd(II) catalysed process. The anthracene-phosphine oxide adduct ligand **3** shows good properties in Pd(II) catalysed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction. With the resulted provided by our air stable ligand **3** on the Pd(II) cross-coupling reaction, crucial for a broad application of this ligand would be for future catalyst system to succeed in minimized the homo-coupling product.

Acknowledgements

This work was supported by the National Research Council of Thailand (103372).

References

- [1] Mandy-Nicole B, Freixa Z, Leeuwen P W N M V. Bite angle effects of diphosphines in C-C and C-X bond forming cross coupling reactions. *Chem. Soc. Rev.* 2009; **38**: 1099-1118.
- [2] Junji S, Matthias R, Gerhard W, Schlüter A D. Suzuki Polycondensation: Polyarylenes à la Carte. *Macromol. Rapid Commun.* 2009; **30**: 653-687.
- [3] Rothe C, Chiang C-J, Jankus V, Abdullah K, Zeng X, Jitchati R, Batsanov A S, Bryce M R, Monkman A P. Ionic Iridium(III) Complexes with Bulky Side Groups for Use in Light Emitting Cells: Reduction of Concentration Quenching. *Adv. Funct. Mater.* 2009; **19**: 2038-2044.
- [4] Old D W, Wolfe J P, Buchwald S L. A Highly Active Catalyst for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: Room-Temperature Suzuki Couplings and Amination of Unactivated Aryl Chlorides. *J. Am. Chem. Soc.* 1998; **120**: 9722-9723.
- [5] Wolfe J P, Buchwald S L. A Highly Active Catalyst for the Room-Temperature Amination and Suzuki Coupling of Aryl Chlorides. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999; **38**: 2413-2416.
- [6] Kelvin L B, Kevin W A, Stephen L B. A Highly Active Catalyst for Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of Heteroaryl Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006; **45**: 3484-3488.
- [7] Zhang C, Huang J, Trudell M L, Nolan S P. Palladium-Imidazol-2-ylidene Complexes as Catalysts for Facile and Efficient Suzuki Cross-Coupling Reactions of Aryl Chlorides with Arylboronic Acids. *J. Org. Chem.* 1999; **64**: 3804-3805.
- [8] Özdemir I, Çetinkaya B, Demir S, Gürbüz N. Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Reaction Using Saturated N-Heterocarbene Ligands. *Catal. Lett.* 2004; **97**: 37-40.
- [9] Glushkov V, Valieva M, Maiorova O, Baigacheva E, Gorbunov A. N-heterocyclic carbenes: III. N-heterocyclic carbene ligands based on abietane in Suzuki-Miyaura reaction. *Russ. J. Org. Chem.* 2011; **47**: 230-235.
- [10] Doherty S, Knight J G, Mcgrady J P, Ferguson A M, Ward N a B, Harrington R W, Clegg W. ortho,ortho'-Substituted KITPHOS Monophosphines: Highly Efficient Ligands for Palladium-Catalyzed C-C and C-N Bond Formation. *Adv. Synth. Catal.* 2010; **352**: 201-211.
- [11] Netherton M R, Fu G C. Air-Stable Trialkylphosphonium Salts: Simple, Practical, and Versatile Replacements for Air-Sensitive Trialkylphosphines. Applications in Stoichiometric and Catalytic Processes. *Org. Lett.* 2001; **3**: 4295-4298.
- [12] Ackermann L, Vicente R N, Hofmann N. Air-Stable Secondary Phosphine Oxide as Preligand for Palladium-Catalyzed Intramolecular $\hat{\text{I}}\hat{\text{I}}$ -Arylations with Chloroarenes. *Org. Lett.* 2009; **11**: 4274-4276.
- [13] Ackermann L, Kapdi A R, Schulzke C. Air-Stable Secondary Phosphine Oxide or Chloride (Pre)Ligands for Cross-Couplings of Unactivated Alkyl Chlorides. *Org. Lett.* 2010; **12**: 2298-2301.
- [14] Mcdougal N T, Streuff J, Mukherjee H, Virgil S C, Stoltz B M. Rapid synthesis of an electron-deficient t-BuPHOX ligand: cross-coupling of aryl bromides with secondary phosphine oxides. *Tetrahedron Lett.* 2010; **51**: 5550-5554.
- [15] Siwapinyoyos T, Thebtaranonth Y. A novel route to α -methylene cyclopentenones: high yield synthesis of methylenomycin B. *J. Org. Chem.* 1982; **47**: 598-599.
- [16] Perepichka I I, Perepichka I F, Bryce M R, Pålsson L-O. Dibenzothiophene-S,S-dioxide-fluorene co-oligomers. Stable, highly-efficient blue emitters with improved electron affinity. *Chem. Commun.* 2005; 3397-3399.
- [17] Heck R F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*. 1st ed. London, Academic Press; 1985.



[18] Tzalis D, Tor Y, Salvatorre F, Jay Siegel S. Simple one-step synthesis of 3-bromo- and 3,8-dibromo-1,10-phenanthroline: Fundamental building blocks in the design of metal chelates. *Tetrahedron Lett.* 1995; **36**: 3489-3490.

[19] Cristau H-J, Ouali A, Spindler J-F, Taillefer M. Mild and Efficient Copper-Catalyzed Cyanation of Aryl Iodides and Bromides. *Chem. Eur. J.* 2005; **11**: 2483-2492.