

67

การสังเคราะห์[2-(1-โพรพิลบีวทิล)-1, 3-ไดออกโซแลน-4-อิล]-
เมทิล ซัลฟาเมต



นายภูธร แคนสุกต์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

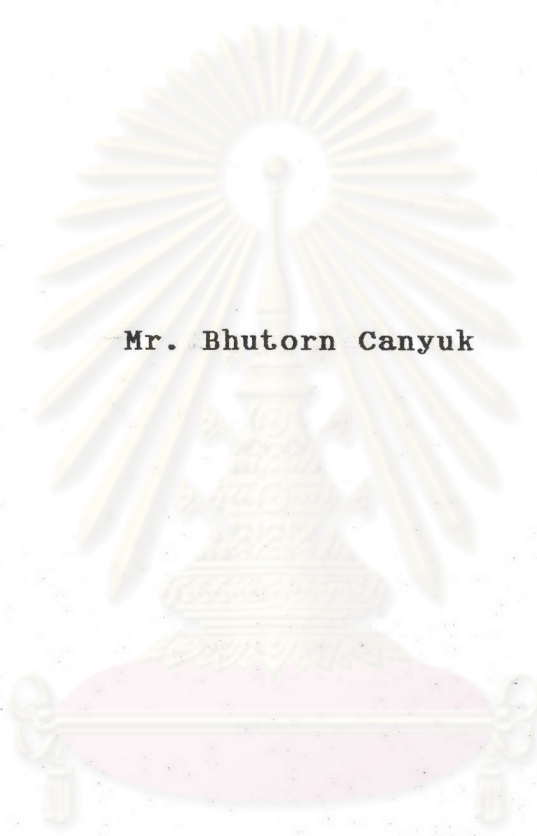
พ.ศ. 2537

ISBN 974-583-505-6

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

SYNTHESIS OF [2-(1-PROPYLBUTYL)-1,3-DIOXOLAN-4-YL]

METHYL SULFAMATE



Mr. Bhutorn Canyuk

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmaceutical Chemistry

Graduate School

Chulalongkorn University

1994

ISBN 974-583-505-6

ภูธร แคนยุกต์ : การสังเคราะห์ [2-(1-โพรพิลบิวทิล)-1,3-ไดออกโซแลน-4-อิล] เมทิล ซัลฟาเมต (SYNTHESIS OF [2-(1-PROPYLBUTYL)-1,3-DIOXOLAN-4-YL] METHYL SULFAMATE) อ.ที่ปรึกษา : ผศ. ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช ; อ.ที่ปรึกษาร่วม รศ. บุญอรรถ สายศรี ,166 หน้า. ISBN 974-583-505-6

การวิจัยนี้เป็นการศึกษากระบวนการสังเคราะห์ [2-(1-โพรพิลบิวทิล)-1,3-ไดออกโซแลน-4-อิล] เมทิล ซัลฟาเมต ซึ่งคาดว่าจะมีฤทธิ์ต้านอาการชัก

การสังเคราะห์ [2-(1-โพรพิลบิวทิล)-1,3-ไดออกโซแลน-4-อิล] เมทิล ซัลฟาเมต แบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอน ขั้นตอนแรกคือการสังเคราะห์ 2-โพรพิลเพนทานาล โดยอาศัยปฏิกิริยาระหว่าง โพรพิลแมกนีเซียม โบรไมด์ กับ เอทิล เอทอกซิอะซิเตต ขั้นตอนที่สองคือการสังเคราะห์ 2-(1-โพรพิลบิวทิล)-4-ไฮดรอกซีเมทิล-1,3-ไดออกโซแลน โดยอาศัยปฏิกิริยาระหว่าง 2-โพรพิลเพนทานาล กับ กลีเซอรอล จากข้อมูลทางสเปกโตรสโคปี พบว่า ปฏิกิริยาดังกล่าวให้ผลิตภัณฑ์เป็นของผสมระหว่าง ซิส และ ทรานส์ไอโซเมอร์ ของ 2-(1-โพรพิลบิวทิล)-4-ไฮดรอกซีเมทิล-1,3-ไดออกโซแลน และ 2-(1-โพรพิลบิวทิล)-5-ไฮดรอกซี-1,3-ไดออกเซน ซึ่งไม่สามารถแยกออกจากกันได้ และขั้นตอนสุดท้ายคือการสังเคราะห์ [2-(1-โพรพิลบิวทิล)-1,3-ไดออกโซแลน-4-อิล] เมทิล ซัลฟาเมต โดยอาศัยปฏิกิริยาระหว่าง โซเดียม อัลคอกไซด์ของผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการรวมตัวของ 2-โพรพิลเพนทานาลกับกลีเซอรอล กับ ซัลฟาโมอิล คลอไรด์ จากข้อมูลทางสเปกโตรสโคปี พบว่า ผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นของผสมระหว่าง ซิส, ทรานส์ไอโซเมอร์ ของ [2-(1-โพรพิลบิวทิล)-1,3-ไดออกโซแลน-4-อิล] เมทิล ซัลฟาเมต และ [2-(1-โพรพิลบิวทิล)-1,3-ไดออกเซน-5-อิล] ซัลฟาเมต ซึ่งปรากฏอยู่เพียง 1 ไอโซเมอร์ และคาดว่าเป็น ซิสฟอร์ม ของผสมดังกล่าวไม่สามารถแยกออกจากกันได้เช่นกัน

การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารที่สังเคราะห์ได้ทั้งหมดอาศัย เทคนิคทาง อินฟราเรด, โพรตอน-1 และ คาร์บอน-13 นิวเคลียร์แมกเนติก แรโซแนนซ์ และ แมสสเปกโตรสโคปี

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เกสัชเคมี
สาขาวิชา เกสัชเคมี
ปีการศึกษา 2536

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

C475102 : MAJOR PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

KEY WORD: SYNTHESIS/METHYL SULFAMATE DERIVATIVE/(1,3-DIOXOLANE)

BHUTORN CANYUK : SYNTHESIS OF [2-(1-PROPYLBUTYL)-1,3-DIOXOLAN-4-YL]

METHYL SULFAMATE. THESIS ADVISOR : ASSIS. PROF. CHAMNAN

PATARAPANICH , Ph.D. ; THESIS Co-ADVISOR : ASSOC. PROF. BOONARDT

SAISORN , M.Sc. 166 pp. ISBN 974-583-505-6

This investigation was to study the synthetic route of [2-(1-propylbutyl)-1,3-dioxolan-4-y] methyl sulfamate which was expected to possess anticonvulsant activity.

The formation of [2-(1-propylbutyl)-1,3-dioxolan-4-y] methyl sulfamate proceeded through 3 steps. Firstly, 2-propylpentanal was prepared from the reaction of propylmagnesium bromide with ethyl ethoxyacetate. Secondly, 2-(1-propylbutyl)-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane was prepared from the condensation of 2-propylpentanal with glycerol. In fact, according to the spectroscopic data, the condensation product was a mixture of 2-(1-propylbutyl)-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane and 2-(1-propylbutyl)-5-hydroxy-1,3-dioxane, each existed in cis- and trans-forms. The mixture product was not further purified since the isomers could not be separated. Finally, the desired sulfamate derivative was prepared from the reaction of sodium alkoxide of the mixed cyclic acetals with sulfamoyl chloride. The spectroscopic data indicated that the product was a mixture of cis-, trans-pair of [2-(1-propylbutyl)-1,3-dioxolan-4-y] methyl sulfamate and an isomer of [2-(1-propylbutyl)-1,3-dioxan-5-y] sulfamate which was proposed to be cis-form. The mixed isomers could not be separated as well.

The structures of the synthesized compounds were confirmed by IR, proton-1 and carbon-13 NMR , and MS techniques.



ภาควิชา..... เกสัชเคมี.....

สาขาวิชา..... เกสัชเคมี.....

ปีการศึกษา..... 2536.....

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



ACKNOWLEDGEMENTS

First of all, I would like to express my deep gratitude to my thesis advisor, Assistant Professor Dr. Chamnan Patarapanich, for his valuable advice, continual guidance, kindness, understanding and encouragement throughout the courses of my graduate study.

I am sincerely grateful to my thesis co-advisor, Associate Professor Boonardt Saisorn, for his helpful guidance and valuable advice.

My thankfulness is also expressed to Associate Professor Suttatip Chantaraskul, head of Pharmaceutical Chemistry Department, for her warm welcome and providing facilities.

My appreciation is extended to Dr. Khanit Suwanborirux and Dr. Wanida Jinsart for their valuable discussion about interpretation of the NMR-spectra.

I am thankful to the members of thesis committee for their valuable suggestions and discussion.

I am most appreciative of helpful cooperation of all staff members of the Department of Pharmaceutical Chemistry and the scientists of the Scientific and

Technological Research Equipment Center, Chulalongkorn University.

I am indebted to all of my friends for their encouragement.

Acknowledgement is also made to the Graduate School of Chulalongkorn University for granting partial financial support.

Finally, I am deeply grateful to my beloved parents and my sisters for everything.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	x
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II HISTORY.....	22
III EXPERIMENTS.....	42
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	93
V CONCLUSION.....	155
REFERENCES.....	157
VITA.....	166

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

	Page
Table 1. The chemical shifts of carbon-13s of <i>cis</i> - , <i>trans</i> - pair of 2-(1-propylbutyl)-4- hydroxymethyl-1,3-dioxolane.....	130
Table 2. The chemical shifts of carbon-13s of <i>cis</i> - , <i>trans</i> - pair of 2-(1-propylbutyl)-5- hydroxy-1,3-dioxane.....	131
Table 3. The chemical shifts of protons of <i>cis</i> - , <i>trans</i> - pair of 2-(1-propylbutyl)-4- hydroxymethyl-1,3-dioxolane.....	133
Table 4. The chemical shifts of protons of <i>cis</i> - , <i>trans</i> - pair of 2-(1-propylbutyl)-5- hydroxy-1,3-dioxane.....	134
Table 5. The chemical shifts of carbon-13s of <i>cis</i> - , <i>trans</i> - pair of [2-(1-propylbutyl)- 1,3-dioxolan-4-yl]methyl sulfamate.....	142

Table 6.	The chemical shifts of carbon-13s of [2-(1-propylbutyl)-1,3-dioxan-4-yl] sulfamate.....	143
Table 7.	The chemical shifts of protons of <i>cis</i> - , <i>trans</i> - pair of [2-(1-propylbutyl)- 1,3-dioxolan-4-yl]methyl sulfamate.....	145
Table 8.	The chemical shifts of protons of [2-(1-propylbutyl)-1,3-dioxan-4-yl] sulfamate.....	146

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

	Page
Figure 1. The chemical structures of some types of anticonvulsant agents.....	5
Figure 2. The chemical structures of drugs whose anticonvulsant profile is similar to phenytoin.....	7
Figure 3. The chemical structures of drugs which enhance GABA-mediated inhibition in CNS...	10
Figure 4. The chemical structures of drugs that block excitatory amino acid receptors.....	12
Figure 5. The chemical structures of drugs with a novel spectrum of anticonvulsant activity.	13
Figure 6. Prodrug analogs of carbonyl compounds.....	15
Figure 7. Acetals of 2-propylpentanal.....	16
Figure 8. Proposed pathway for the enzymatic oxidation of 2-propylpentanal diethyl acetal.....	17

Figure 9. Structures of 2-substituted-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolanes.....	18
Figure 10. Structure of [2-(1-propylbutyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methyl sulfamate.....	20
Figure 11. The synthetic approach for [2-(1-propylbutyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methyl sulfamate.....	21
Figure 12. Metabolic pathway of valproate.....	25
Figure 13. Anticonvulsant activity of analogues of valproate.....	26
Figure 14. Metabolism of GABA.....	29
Figure 15. Synthesis of aldehydes from Grignard reagents.....	32

Figure 16. A. The oxidation of primary alcohols to aldehydes	
B. The reduction of nitriles to aldehydes	
C. The reduction of acid chlorides to aldehydes	
D. The reduction of carboxylic acids to aldehydes	
E. The reduction of acid amides to aldehydes.....	36
Figure 17. Synthesis of 2-substituted-1,3-dioxolan- 4-methanols.....	38
Figure 18. Synthesis of sulfamate derivatives.....	40
Figure 19. The IR spectrum (Neat) of 4-heptanol.....	54
Figure 20. The IR spectrum (Neat) of 4-chloroheptane..	55
Figure 21. The IR spectrum (Neat) of ethyl chloroacetate.....	56
Figure 22. The IR spectrum (Neat) of ethyl ethoxyacetate.....	57

Figure 23. The IR spectrum (Neat) of crude 1,1-dipropyl-2-ethoxyethanol.....	58
Figure 24. The IR spectrum (Neat) of 2-propylpentanal.	59
Figure 25. The ^1H -NMR spectrum of 2-propylpentanal...	60
Figure 26. The IR spectrum (Neat) of the product from the condensation of glycerol and 2-propylpentanal.....	61
Figure 27. The C-13 decoupled spectrum of the product from the condensation of glycerol and 2-propylpentanal.....	62
Figure 28. The DEPT- 135 spectrum of the product from the condensation of glycerol and 2-propylpentanal.....	63
Figure 29. The H-1 spectrum of the product from the condensation of glycerol and 2-propylpentanal.....	64

Figure 30. The ^1H -1 spectrum of the product from the condensation of glycerol and 2-propylpentanal (Enlarged scale).....	65
Figure 31. The COSY spectrum of the product from the condensation of glycerol and 2-propylpentanal.....	66
Figure 32. The COSY spectrum of the product from the condensation of glycerol and 2-propylpentanal.....	67
Figure 33. The HETCOR spectrum of the product from the condensation of glycerol and 2-propylpentanal.....	68
Figure 34. The HETCOR spectrum of the product from the condensation of glycerol and 2-propylpentanal (Contour plot between 10-45 ppm).....	69
Figure 35. The HETCOR spectrum of the product from the condensation of glycerol and 2-propylpentanal (Stacked plot between 10-45 ppm).....	70

- Figure 36. The HETCOR spectrum of the product from the condensation of glycerol and 2-propylpentanal (Contour plot between 60-77.5 ppm)..... 71
- Figure 37. The HETCOR spectrum of the product from the condensation of glycerol and 2-propylpentanal (Stacked plot between 60-77.5 ppm)..... 72
- Figure 38. The HETCOR spectrum of the product from the condensation of glycerol and 2-propylpentanal (Contour plot between 96-110 ppm)..... 73
- Figure 39. The HETCOR spectrum of the product from the condensation of glycerol and 2-propylpentanal (Stacked plot between 96-110 ppm)..... 74
- Figure 40. The IR spectrum (KBr disc) of the sulfamate derivative of the product from the condensation of glycerol and 2-propylpentanal..... 75

Figure 41. The H-1 spectrum of the sulfamate derivative.....	76
Figure 42. A. The H-1 spectrum of the sulfamate derivative (Enlarged scale).....	77
B. The H-1 spectrum of the sulfamate derivative (Enlarged scale: 4.8-5.3 ppm)..	78
C. The H-1 spectrum of the sulfamate derivative (Enlarged scale: 4.1-4.5 ppm)..	79
D. The H-1 spectrum of the sulfamate derivative (Enlarged scale: 3.6-4.0 ppm)..	80
Figure 43. The C-13 decoupled spectrum of the sulfamate derivative.....	81
Figure 44. The DEPT-135 spectrum of the sulfamate derivative.....	82
Figure 45. The COSY spectrum of the sulfamate derivative (Contour plot).....	83

Figure 46. The COSY spectrum of the sulfamate derivative (Stacked plot).....	84
Figure 47. The HETCOR spectrum of the sulfamate derivative.....	85
Figure 48. The HETCOR spectrum of the sulfamate derivative (Contour plot between 20-50 ppm).....	86
Figure 49. The HETCOR spectrum of the sulfamate derivative (Stacked plot between 20-50 ppm).....	87
Figure 50. The HETCOR spectrum of the sulfamate derivative (Contour plot between 72-80 ppm).....	88
Figure 51. The HETCOR spectrum of the sulfamate derivative (Stacked plot between 72-80 ppm).....	89
Figure 52. The HETCOR spectrum of the sulfamate derivative (Contour plot between 110-115 ppm).....	90

Figure 53. The HETCOR spectrum of the sulfamate derivative (Stacked plot between 110-115 ppm).....	91
Figure 54. The MS spectrum of the sulfamate derivative.....	92
Figure 55. The mechanism of the formation of ethyl formate.....	95
Figure 56. A,B. The formation of propylmagnesium bromide C. The mechanism of the formation of 4-heptanol.....	97
Figure 57. A. The mechanism of the formation of 4-chloroheptane B. The mechanism of the formation of ethyl ethoxyacetate C. The formation of 4-heptylmagnesium chloride D. The Wurtz-Type reactions.....	102

- Figure 58. The mechanism of the formation of
2-propylpentanal from the reaction of
4-heptylmagnesium chloride and triethyl
orthoformate..... 105
- Figure 59. The mechanism of the formation of
2-propylpentanal from the reaction of
propylmagnesium bromide and ethyl
ethoxyacetate..... 108
- Figure 60. The mechanism of the formation of 2-
(1-propylbutyl)-4-hydroxymethyl-1,
3-dioxolane..... 111
- Figure 61. The mechanism of the formation of 2-(1-
propylbutyl)-5-hydroxy-1,3-dioxane..... 112
- Figure 62. The condensation of glycerol with
2-propylpentanal..... 114
- Figure 63. A. The "envelope" and "half-chair"
conformations of five-membered ring
B. The "chair", "boat", and "skew boat"
conformations of six-membered ring..... 116

- Figure 64. The pseudo rotation showing different possible conformation of 1,3-dioxolane.... 118
- Figure 65. The proposed conformation of 2-(1-propylbutyl)-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane of (A) *trans*-, and (B) *cis*-forms 120
- Figure 66. The proposed conformations of 2-(1-propylbutyl)-5-hydroxy-1,3-dioxane of (A) *trans*-, and (B) *cis*-forms..... 122
- Figure 67. A. The mechanism of the formation of sulfamoyl chloride
 B. The mechanism of the formation of five-membered sulfamate derivative.
 C. The mechanism of the formation of six-membered sulfamate derivative..... 136
- Figure 68. A. The proposed conformations of five-membered sulfamate derivative of *trans*-, and *cis*-forms
 B. The proposed conformation of six-membered sulfamate derivative of *cis*-form..... 139

- Figure 69. The mechanisms of the fragmentation reactions of both five and six-membered sulfamate derivatives which corresponded to the peaks at 182, 280, and 281 of the MS spectrum..... 149
- Figure 70. The overall reactions of the attempt to prepare pure 2-(1-propylbutyl)-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolane..... 151
- Figure 71. The H-1 spectrum of the product from the attempt..... 153
- Figure 72. The C-13 decoupled spectrum of the product from the attempt..... 154

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย