

การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของ 5 - เอพริลเมธิลีน - 3 - กดูโคไซด์ - 2 - ไฮโอ --
4 - ไฮอะโซลิคิโนน เพื่อใช้ทดสอบเป็นสารต้านไวรัส



นายชานานต์ ภัทรพานิช

000679

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเอก สาขาวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิตพิเศษ

แผนกวิชาเภสัชเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2521

I 155258bA

Synthesis of 5-Arylmethylene-3-glucosyl-2-thio-4-thiazolidinone Derivatives as Potential Antiviral Agents

Mr. CHANNAN PATARAPANTICH

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

1976

Thesis Title Synthesis of 5-Arylmethylene-3-Glucosyl-2-Thio-
4-Thiazolidinone Derivatives as Potential
Antiviral agents

By Mr. Chamnan Patarapanich

Department Pharmaceutical Chemistry

Thesis Advisor Assistant Professor Dr. Phichai Tovivich

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in partial fulfillment of the requirements for the Master of Science in Pharmacy.

S. Bunnag Acting Dean of Graduate School
(Assistant Prof. Supradit Bunnag Ph.D.)

Thesis Committee :

Boonardt Saisorn Chairman
(Assistant Prof. Boonardt Saisorn M.S.)

Phichai Tovivich Advisor
(Assistant Prof. Phichai Tovivich Ph.D.)

Santi Thongsuwan Member
(Assistant Prof. Santi Thongsuwan Ph.D.)

Suvarin Chaturapit Member
(Miss Suvarin Chaturapit. M.Sc.in Pharm.)

Copyright of the Graduate School,
Chulalongkorn University.

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ของ 5 - เอริลเมธิลีน - 3 - กลูโคไซด์ -
 2 - ไนโอ - 4 - ไฮอะโซลิดีน เพื่อใช้ทดสอบเป็นสารคายไวรัส

โดย นายชำนานู ภักร์พาณิชย์

อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พิริย โทวีวิญญู

แผนกวิชา เกษศาสตร์เคมี

ปีการศึกษา 2521

บทคัดย่อ



สาร N - (2,3,4,6 - tetra - O - acetyl - β - D - กลูโคไพราโนไซด์)
 - 5 - เอริลเมธิลีนโรดานีน [N - (2,3,4,6 - tetra - O - acetyl - β - D -
 glucopyranosyl)-5-arylmethylene rhodanine] [I] จำนวน 9 ตัวได้ถูกสังเคราะห์
 ขึ้นโดยใส่สาร 5 - เอริลเมธิลีนโรดานีน (5 - arylmethylene rhodanine) ทำปฏิกิริยา
 กับ α - D - อะซีโตโบรโมกลูโคส (α - D - acetobromoglucose) ในอะซิโตน
 (acetone) ที่มี NaOH อยู่เล็กน้อย การขจัดกลุ่มอะเซทิล (deacetylation) ของ
 สาร [I] ทำได้โดยใช้กรดเกลือในเบสอัลกอฮอล์ ซึ่งจะไม่ทำให้ส่วนที่เป็นโรดานีนเกิดการ
 สลายตัวไปได้ และทำให้ได้สาร N - β - D - กลูโคไพราโนไซด์ - 5 - เอริลเมธิลีนโรดานีน
 (N - β - D - glucopyranosyl - 5-arylmethylene rhodanine) [II] ตามที่
 ต้องการ สารที่ได้มาทั้งหมดมีสาร 2 ตัวในพวก [I] และอีก 5 ตัวในพวก [II] เป็นสารใหม่
 นอกจากนี้ในการทำให้สารบริสุทธิ์ส่วนใหญ่ทำได้โดยการตกผลึก แต่มีบางตัวที่ต้องใช้เทคนิคของ
 สะสมรังกแลซีในการทำให้บริสุทธิ์ จากสเปกตรัมทาง IR แสดงให้เห็นว่าสารกลูโคไซด์ทุกตัวที่
 สังเคราะห์ได้เป็น β - anomer. และในการเตรียมสาร α - D - อะซีโตโบรโมกลูโคส
 นั้นการใช้ CaCO_3 เป็นสารเสริมเสถียรภาพ (stabilizer)

Thesis Title : Synthesis of 5-Arylmethylene- β -glucosyl-2-thio-4-thiazolidinone Derivatives as Potential Antiviral Agents

Name : Mr. CHANNAN PATARAPANICH

Thesis Advisor : Assistant Professor Dr. Phichai Tovivich

Department : Pharmaceutical Chemistry

Academic Year : 1978

Abstract

Nine compounds of N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glycopyranosyl)-5-arylmethylene rhodanine were synthesized by means of 5-Arylmethylene rhodanines and α -D-acetobromoglucose in acetone containing 10% NaOH. The tetraacetyl glucosyl derivatives were deacetylated, without decomposition of the rhodanine nucleus, by using HCl in methanol yielding N- β -D glucopyranosyl-5-arylmethylene rhodanines. Among the synthesized compounds two of the tetraacetyl glucosyl derivatives and five of the deacetylated ones were new. Most of the compounds were purified by recrystallization but some of them had to be purified by means of column chromatography. IR spectra showed that all the glucosides obtained had a β -form anomer, and the glucose moiety was attached to the nitrogen atom of the rhodanine ring. For the preparation of α -D-acetobromoglucose, optimum results were obtained using CaCO_3 as a stabilizer.

ACKNOWLEDGEMENTS

The author wishes to express his thanks and appreciation to those who have assisted him in his research and in the preparation of this thesis.

To Dr. Phichai Tevivich, his research advisor, for his supervision and encouragement through out the period; to Professor William O.Foye (Massachusetts College of Pharmacy, Boston, U.S.A.) and Chulalongkorn University for the financial supports; to Dr. William D.Crow of the Chemistry Department, The Australian National University for his assistance in carrying out all the elemental analyses and determining the NMR. spectra; to Assistant Professor Boonard Saisorn and the staff of Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, for their helpful suggestions and encouragement; to Dr. Vichai Reutrakul, Department of Chemistry, Mahidol University for his courtesy in carrying out some of the elemental analysis; and to Dr. Colin R. Elliott. for the English correction.

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI)	i
ABSTRACT (ENGLISH)	ii
ACKNOWLEDGMENTS	iii
CHAPTER I Introduction	1
CHAPTER II History	6
CHAPTER III Experimental	21
Preparation of 5-benzylidene rhodanine	23
Preparation of 5-(3-methoxy-4-hydroxybenzylidene) rhodanine	23
Preparation of 5-(3-ethoxy-4-hydroxybenzylidene) rhodanine	24
Preparation of 5-(4-dimethylaminobenzylidene)rhodanine	25
Preparation of 5-(4-chlorobenzylidene) rhodanine	25
Preparation of 5-(2,6-dichlorobenzylidene) rhodanine	26
Preparation of 5-(3-nitrobenzylidene) rhodanine	27
Preparation of 5-(4-nitrobenzylidene) rhodanine	27
Preparation of 5-(3-methyl-2-thienylmethylene) rhodanine	28
Preparation of 5-(5-bromo-2-thienylmethylene) rhodanine	29
Preparation of 5-(3-pyridylmethylene) rhodanine	29
Preparation of 5-(4-pyridylmethylene) rhodanine	30

	Page
Preparation of α -D-acetobromoglucose	30
Preparation of N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-benzylidene rhodanine	33
Preparation of N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-(3-methoxy-4-hydroxybenzylidene) rhodanine	33
Preparation of N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-(3-ethoxy-4-hydroxybenzylidene) rhodanine	34
Preparation of N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-(4-dimethylamino benzylidene) rhodanine	35
Preparation of N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-(4-chlorobenzylidene) rhodanine	36
Preparation of N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-(2,6-dichlorobenzylidene) rhodanine	36
Preparation of N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-(3-methyl-2-thienylmethylene) rhodanine	37
Preparation of N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-(5-bromo-2-thienyl methylene) rhodanine	38

	Page
Preparation of N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-(3-pyridylmethylene) rhodanine	39
Preparation of N- β -D-glucopyranosyl-5-benzylidene rhodanine	40
Preparation of N- β -D-glucopyranosyl-5-(3-methoxy-4-hydroxybenzylidene) rhodanine	41
Preparation of N- β -D-glucopyranosyl-5-(3-ethoxy-4-hydroxybenzylidene) rhodanine	42
Preparation of N- β -D-glucopyranosyl-5-(4-chlorobenzylidene) rhodanine	43
Preparation of N- β -D-glucopyranosyl-5-(2,6-dichlorobenzylidene) rhodanine	44
Preparation of N- β -D-glucopyranosyl-5-(5-bromo-2-thienylmethylene) rhodanine	45
CHAPTER IV Discussion	
Condensation of aldehydes and rhodanine	50
Preparation of α -D-acetobromoglucose	56
Preparation of N-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl-5-arylmethylene rhodanine	65
Preparation of N- β -D-glucopyranosyl-5-arylmethylene rhodanine	69
CHAPTER V Conclusion	80

REFERENCES

82

APPENDIXES

- Figure 1. IR. spectrum of N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-benzylidene rhodanine 108
- Figure 2. IR. spectrum of N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-(3-methoxy-4-hydroxybenzylidene) rhodanine 109
- Figure 3. IR. spectrum of N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-(3-ethoxy-4-hydroxybenzylidene) rhodanine 110
- Figure 4. IR. spectrum of N- β -D-glucopyranosyl-5-benzylidene rhodanine 111
- Figure 5. IR. spectrum of N- β -D-glucopyranosyl-5-(3-methoxy-4-hydroxybenzylidene) rhodanine 112
- Figure 6. IR. spectrum of N- β -D-glucopyranosyl-5-(3-ethoxy-4-hydroxybenzylidene) rhodanine 113
- Figure 7. IR. spectrum of N- β -D-glucopyranosyl-5-(4-chlorobenzylidene) rhodanine 114
- Figure 8. IR. spectrum of N- β -D-glucopyranosyl-5-(2,6-dichlorobenzylidene) rhodanine 115
- Figure 9. IR. spectrum of N- β -D-glucopyranosyl-5-(5-bromo-2-thienylmethylene) rhodanine 116
- Figure 10. ^{13}C -NMR. spectrum of 5-(3-ethoxy-4-hydroxybenzylidene) rhodanine 117

	Page
Figure 11. ^{13}C -NMR. spectrum of 5-(4-chlorobenzylidene) rhodanine	118
Figure 12. ^{13}C -NMR. spectrum of N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-(3-methoxy-4-hydroxybenzylidene) rhodanine	119
Figure 13. ^{13}C -NMR. spectrum of N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-(3-ethoxy-4-hydroxybenzylidene) rhodanine	120
Figure 14. ^{13}C -NMR. spectrum of N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-5-(4-chlorobenzylidene) rhodanine	121
Figure 15. ^{13}C -NMR. spectrum of N- β -D-glucopyranosyl-5-benzylidene rhodanine	122
Figure 16. ^{13}C -NMR. spectrum of N- β -D-glucopyranosyl-5-(3-methoxy-4-hydroxybenzylidene) rhodanine	123
Figure 17. ^{13}C -NMR. spectrum of N- β -D-glucopyranosyl-5-(3-ethoxy-4-hydroxybenzylidene) rhodanine	124
Figure 18. ^{13}C -NMR. spectrum of N- β -D-glucopyranosyl-5-(4-chlorobenzylidene) rhodanine	125
Figure 19. ^{13}C -NMR. spectrum of N- β -D-glucopyranosyl-5-(2,6-dichlorobenzylidene) rhodanine	126

Figure 20. ^{13}C -NMR. spectrum of N- β -D-glucopyra-
nosyl-5-(5-bromo-2-thienylmethylene)
rhodanine

127

VIA

128