

การสังเคราะห์อนุพันธ์เอ็น-เอซิล-เอ็น'-เอริลยูเรีย

นางสาวดรุณี หงษ์วิเศษ



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเกศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเกศาสตรเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2540

ISBN 974-637-150-9

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

SYNTHESIS OF N-ACYL-N'-ARYLUREA DERIVATIVES

Miss Darunee Hongwiset

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Pharmacy in Pharmaceutical Chemistry

Department of Pharmaceutical Chemistry

Graduate School

Chulalongkorn University

Academic Year 1997

ISBN 974-637-150-9

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

ครุณี หงษ์วิเศษ : การสังเคราะห์อนุพันธ์เอ็น-เอซิล-เอ็น'-เอริลยูเรีย (Synthesis of N-acyl-N'-aryleurea derivatives) อ.ที่ปรึกษา : ผศ. ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช, อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : รศ.บุญอรุณ สายศร , 164 หน้า ISBN 974-637-150-9

การวิจัยนี้เป็นการศึกษากระบวนการสังเคราะห์อนุพันธ์เอ็น-เอซิล-เอ็น'-เอริลยูเรีย ซึ่งคาดว่าจะมีฤทธิ์ต้านอาการชัก

สารเหล่านี้สามารถสังเคราะห์ได้ 2 วิธี วิธีแรก คือ การสังเคราะห์ผ่านไอโซไซยานาตโดยการนำ 2-โพรพิลเพนตาโนอิล คลอไรด์มาทำปฏิกิริยากับโปแตสเซียมไอโซไซยานาตในอะซิโตนที่ปราศจากน้ำเพื่อสร้างสารไอโซไซยานาต จากนั้นทำปฏิกิริยาต่อกับสารอะนิลีน หรืออนุพันธ์ของสารเอมีนที่เป็นวง ได้เป็นสาร เอ็น-เอซิล-เอ็น'-เอริลยูเรีย ด้วยผลสูงปานกลาง อนุพันธ์ของไอโซยูเรียเหล่านี้สามารถเปลี่ยนเป็นยูเรียได้ง่ายโดยการออกซิไดซ์หมู่ไอโซคาร์บอนิลด้วยสารละลายไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ในสภาวะต่าง สารกลุ่มยูรีดและไอโซยูรีดที่ได้จากการสังเคราะห์โดยวิธีนี้ทั้ง 8 ตัว ได้แก่ เอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-เอ็น'-เฟนิลไอโซยูเรีย, เอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-เอ็น'-(4-เมธิลเฟนิล)ไอโซยูเรีย, เอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-เอ็น'-(2-เมธิลเฟนิล)ไอโซยูเรีย, เอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-เอ็น'-(4-ไนโตรเฟนิล)ไอโซยูเรีย, เอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-เอ็น'-เฟนิลยูเรีย, เอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-เอ็น'-(4-เมธิลเฟนิล)ยูเรีย, เอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-เอ็น'-(2-เมธิลเฟนิล)ยูเรีย และ เอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-เอ็น'-(4-ไนโตรเฟนิล)ยูเรีย.

วิธีที่สอง คือ การสังเคราะห์ผ่านไอโซไซยานาตโดยการนำ 2-โพรพิลเพนตาโนอิล คลอไรด์มาทำปฏิกิริยากับโปแตสเซียมไอโซไซยานาตในไดออกเซนที่ปราศจากน้ำ โดยมีแอสตนิก คลอไรด์เป็นสารช่วยเร่งปฏิกิริยา เกิดเป็นสารไอโซไซยานาต จากนั้นทำปฏิกิริยาต่อกับสาร 4-อะมิโนไพริดีนได้เป็นสารที่ต้องการ ด้วยวิธีนี้สามารถเตรียม เอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-เอ็น'-(4-ไพริดีน)ยูเรีย ซึ่งไม่สามารถสังเคราะห์ได้ด้วยวิธีแรกด้วยผลผลิตร้อยละ 30

การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารที่สังเคราะห์ได้ทั้งหมดอาศัยเทคนิคทางอินฟราเรดสเปกโตรเมทรี, โปรตอน-1 และ คาร์บอน-13 นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรเมทรี, แมสสเปกโตรเมทรี และการวิเคราะห์องค์ประกอบธาตุ

ภาควิชา เกษย์เคมี
สาขาวิชา
ปีการศึกษา 2540

ลายมือชื่อนิสิต ครุณี หงษ์วิเศษ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

พิมพ์ต้นฉบับทักด้อยวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

C775262 MAJOR PHARMACEUTICAL CHEMISTRY
KEY WORD: SYNTHESIS / ACYLUREA / ANTICONVULSANT

DARUNEE HONGWISET : SYNTHESIS OF N-ACYL-N'-ARYLUREA DERIVATIVES.
THESIS ADVISOR : ASSIS. PROF. CHAMNAN PATARAPANICH, Ph.D. ; THESIS
CO-ADVISOR : ASSOC. PROF. BOONARDT SAISORN. M.SC.in Pharm. 164 pp.
ISBN 974-637-150-9

This investigation was to study the synthetic route of N-acyl-N'-arylurea derivatives which were expected to possess anticonvulsant activity.

These compounds can be obtained through 2 pathways. The first pathway is the isothiocyanate pathway by reacting 2-propylpentanoyl chloride with potassium thiocyanate in dry acetone to form the isothiocyanate, then aniline or arylamine derivatives was allowed to react in order to obtain the corresponding N-acyl-N'-arylthiourea with the moderately high yield. The thiourea derivatives were easily converted to their corresponding urea by oxidation of its thio carbonyl group with alkaline hydrogen peroxide. Eight compounds in either ureide or thiourea type were prepared by this pathway namely N-(2-propylpentanoyl)-N'-phenylthiourea, N-(2-propylpentanoyl)-N'-(4-methylphenyl)thiourea, N-(2-propylpentanoyl)-N'-(2-methylphenyl)thiourea, N-(2-propylpentanoyl)-N'-(2-nitrophenyl)thiourea, N-(2-propylpentanoyl)-N'-phenylurea, N-(2-propylpentanoyl)-N'-(4-methylphenyl)urea, N-(2-propylpentanoyl)-N'-(2-methylphenyl)urea and N-(2-propylpentanoyl)-N'-(4-nitrophenyl)urea.

The second pathway is the isocyanate pathway by reacting 2-propylpentanoyl chloride with potassium cyanate in dry dioxane, using stannic chloride as catalyst, to form the isocyanate in which 4-aminopyridine was allowed to react to obtain the product. With this method, N-(2-propylpentanoyl)-N'-(4-pyridinyl)urea, which can not be synthesized by the first pathway, has been successfully prepared with 30 % yield.

The chemical structure of the synthesized compound were confirmed by Infrared Spectrometry, ¹H and ¹³C Nuclear Magnetic Resonance Spectrometry, Mass Spectrometry, and Elemental Analysis technique.

ภาควิชา.....เภสัชเคมี.....

สาขาวิชา.....

ปีการศึกษา..... 2540.....

ลายมือชื่อนิสิต..... ดรุณี ทองสีแพท.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



ACKNOWLEDGEMENTS

My sincere gratitude is expressed to my thesis advisor, Assistant Professor Dr. Chamnan Patarapanich, for his valuable advice, continual guidance, kindness, understanding and encouragement throughout the course 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 thanks are also expressed to Associate Professor Suttatip Chantaraskul, Head of Pharmaceutical Chemistry Department, for her hospitality and for providing facilities.

I would like to express my explicit appreciation to the members of my thesis committee for valuable suggestion and discussion.

I am most appreciative of helpful cooperation by the staff member of the department of Pharmaceutical Chemistry and the Scientific and Technology Research Equipment Center, Chulalongkorn University.

I am indebted to all 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, my sisters and my brother for everything.

CONTENTS

	page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
LIST OF FIGURES.....	viii
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xv
CHAPTER	
I . INTRODUCTION.....	1
II . HISTORY.....	24
III EXPERIMENTS.....	40
IV RESULT AND DISCUSSION.....	115
V CONCLUSION.....	157
REFERENCES.....	159
VITA.....	165

LIST OF FIGURES

	page
Figure 1. Example of some antiepileptic drugs.....	5
Figure 2. Chemical structure of some drugs enhancing GABA level....	9
Figure 3. Metabolic pathway of L-Glutamate.....	10
Figure 4. Chemical structure of some competitive MNDA receptor antagonists	12
Figure 5. Chemical structure of some non-competitive MNDA receptor antagonists.....	13
Figure 6. Chemical structure of some drugs act by binding to benzodiazepine receptor.....	15
Figure 7. Chemical structure of some anticonvulsants having spectrum activity similar to phenytoin.....	16
Figure 8. Chemical structure of some drugs with novel spectrum of anticonvulsant activity.....	18
Figure 9. Synthetic approach of <u>N</u> -acyl- <u>N'</u> -arylurea.....	23
Figure 10. Metabolic pathway of valproic acid	27
Figure 11. The IR spectrum (KBr) of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -phenylthiourea.....	62
Figure 12. The 500 MHz ¹ H-NMR spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -phenylthiourea in CDCl ₃	63

Figure 13. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -phenylthiourea in CDCl_3 (Enlarged scale).....	64
Figure 14. The 500 MHz ^{13}C -NMR spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -phenylthiourea in CDCl_3	66
Figure 15. The EIMS spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -phenylthiourea	67
Figure 16. The IR spectrum (KBr) of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -phenylurea.....	68
Figure 17. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -phenylurea in CDCl_3	69
Figure 18. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -phenylurea in CDCl_3 (Enlarged scale).....	70
Figure 19. The 500 MHz ^{13}C -NMR spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -phenylurea in CDCl_3	72
Figure 20. The EIMS spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -phenylurea	73
Figure 21. The IR spectrum (KBr) of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-methylphenyl)thiourea.....	74
Figure 22. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-methylphenyl)thiourea in CDCl_3	75

- Figure 23. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of of N-(2-propylpentanoyl)-N'-(4-methylphenyl)thiourea in CDCl_3 (Enlarged scale).....76
- Figure 24. The 500 MHz ^{13}C -NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-N'-(4-methylphenyl)thiourea in CDCl_3 ...78
- Figure 25. The EIMS spectrum of N-(2-propylpentanoyl)- N'-(4-methylphenyl)thiourea79
- Figure 26. The IR spectrum (KBr) of N-(2-propylpentanoyl)-N'-(4-methylphenyl)urea.....80
- Figure 27. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl) -N'-(4-methylphenyl)urea in CDCl_3 81
- Figure 28. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of of N-(2-propylpentanoyl)-N'-(4-methylphenyl)urea in CDCl_3 (Enlarged scale).....82
- Figure 29. The 500 MHz ^{13}C -NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl) -N'-(4-methylphenyl)urea in CDCl_3 84
- Figure 30. The EIMS spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-N'-(4-methylphenyl)urea85
- Figure 31. The IR spectrum (KBr) of N-(2-propylpentanoyl)-N'-(2-methylphenyl)thiourea.....86
- Figure 32. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl) -N'-(2-methylphenyl)thiourea in CDCl_3 .87

	page
Figure 33. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(2-methylphenyl)thiourea in CDCl_3 (Enlarged scale).....	88
Figure 34. The 500 MHz ^{13}C -NMR spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(2-methylphenyl)thiourea in CDCl_3 ...	90
Figure 35. The EIMS spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(2-methylphenyl)thiourea	91
Figure 36. The IR spectrum (KBr) of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(2-methylphenyl)urea.....	92
Figure 37. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(2-methylphenyl)urea in CDCl_3	93
Figure 38. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(2-methylphenyl)urea in CDCl_3 (Enlarged scale).....	94
Figure 39. The 500 MHz ^{13}C -NMR spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(2-methylphenyl)urea in CDCl_3	96
Figure 40. The EIMS spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(2-methylphenyl)urea	97
Figure 41. The IR spectrum (KBr) of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-nitrophenyl)thiourea.....	98
Figure 42. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-nitrophenyl)thiourea in CDCl_3	99

Figure 43. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-nitrophenyl)thiourea in CDCl_3 (Enlarged scale).....	100
Figure 44. The 500 MHz ^{13}C -NMR spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-nitrophenyl)thiourea in CDCl_3	102
Figure 45. The EIMS spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-nitrophenyl)thiourea	103
Figure 46. The IR spectrum (KBr) of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-nitrophenyl)urea.....	104
Figure 47. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-nitrophenyl)urea in CDCl_3	105
Figure 48. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-nitrophenyl)urea in CDCl_3 (Enlarged scale).....	106
Figure 49. The 500 MHz ^{13}C -NMR spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(nitrophenyl)urea in CDCl_3	108
Figure 50. The EIMS spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-nitrophenyl)thiourea	109
Figure 51. The IR spectrum (KBr) of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-pyridinyl)urea.....	110
Figure 52. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-pyridinyl)urea in CDCl_3	111

Figure 53. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-pyridinyl)urea in CDCl_3 (Enlarged scale).....	112
Figure 54. The 500 MHz ^{13}C -NMR spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -phenylthiourea in CDCl_3	113
Figure 55. The EIMS spectrum of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-pyridinyl)urea	114
Figure 56. The reaction mechanism of formation of valproyl chloride. 116	
Figure 57. Proposed mass fragmentation of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -phenylthiourea.....	122
Figure 58. Proposed mechanism of the oxidation of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -phenylthiourea.....	124
Figure 59. Proposed mass fragmentation of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -phenylurea.....	127
Figure 60. Proposed mass fragmentation of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-methylphenyl)thiourea.....	131
Figure 61. Proposed mass fragmentation of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-methylphenyl)urea.....	135
Figure 62. Proposed mass fragmentation of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl) - <u>N'</u> -(2-methylphenyl)thiourea.....	139
Figure 63. Proposed mass fragmentation of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(2-methylphenyl)urea.....	143

	page
Figure 64. The proposed mass fragmentation of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl) - <u>N'</u> -(4-nitrophenyl)thiourea.....	146
Figure 65. Proposed mass fragmentation of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-nitrophenyl)thiourea.....	150
Figure 66. Synthetic pathway of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4- pyridinyl)urea.....	153
Figure 67. Proposed mass fragmentation of <u>N</u> -(2-propylpentanoyl)- <u>N'</u> -(4-pyridinyl)urea.....	156

LIST OF ABBREVIATIONS

ADCI	5-aminocarbonyl-5H-dibenzo[<i>a,d</i>]cyclohepten-5,10-imine
APH	2-amino-7-phosphonoheptanoic acid
APV	2-amino-7-phosphonovaleric acid
Cald.	calculated
CNS	central nervous system
CPP	3-(2-carboxypiperazin-4-yl)-propyl-1-phosphonic acid
GABA	γ -aminobutyric acid
GaBA _{amide}	γ -aminobutyramide
GABA-T	GABA- α -keto glutarate transaminase
GAD	Glutamic acid decarboxylase
MES	Maximal electroshock
MK-801	(+)-10,11-dihydro-5-methyl-5H-dibenzo[<i>a,d</i>]cyclohepten-5,10-imine or dizocilpine
PCP	phencyclidine
PTZ	Pentylentetrazol
TMS	trimethyl silyl
LY 201116	4-amino-N-(2,6-dimethylphenyl)benzamide
AHR-12245	2-(4-chlorophenyl)-3H-imidazo[<i>4,5-b</i>]pyridine-3-acetamide
CGS 19755	<i>cis</i> -4-phosphonomethyl-2-piperidine carboxylic acid
D-CPP-ene	D-3-(2-carboxypiperazin-4-yl)-1-propenyl-1-phosphonic acid
CI-966	[1-{2-[bis-4-(trifluoromethyl)phenyl]methoxy}ethyl]-1,2,5,6-tetrahydro-3-pyridine carboxylic acid
U-54494A	(\pm) <i>cis</i> -3,4-dichloro-N-methyl{N-[2(1-pyrrolidinyl)-cyclohexyl]benzamide}