หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

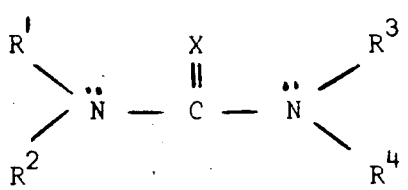
บทนำ

1. ประโยชน์ของสารประกอบไธโอยูเรีย

สารอนุพันธ์ไธโอยูเรียเป็นสารประกอบที่ใช้กันแพร่หลายมากในทางอุตสาหกรรม นับตั้งแต่อุตสาหกรรมทำสี[1] พลาสติกเสริมแรงด้วยใยแก้วเส้นใยสังเคราะห์[2] วัสดุกันไฟ[3] ตลอดจนอุตสาหกรรมสิ่งทอ[4] ใช้เป็นยาฆ่าแมลง[5] สารกันบูด[6] และยารักษาโรค[7] นอกจากนี้ในด้านการศึกษาเราอาจใช้สารอนุพันธ์ไธโอยูเรีย เป็นสารสำหรับทดสอบสารประกอบอินทรีย์ชนิดต่าง ๆ เช่นใช้ทดสอบว่าสารประกอบอินทรีย์นั้นเป็นเอมีนชนิดใดโดยให้ทำปฏิกิริยากับสารประกอบไอโซไธโอไซยาเนท (isothiocyanate) ที่เหมาะสมก็จะได้สารอนุพันธ์ไธโอยูเรียที่เป็นของแข็งและมีจุดหลอมเหลวเฉพาะตัวที่แน่นอน[8] สารอนุพันธ์ไธโอยูเรียสามารถเกิดผลึกเชิงซ้อนกับสารประกอบไฮโดรคาร์บอนที่มีโครงสร้างโมเลกุลเป็นกิ่ง (branched chain hydrocarbon) และกับสารประกอบอะลิฟาติกที่มีโครงสร้างโมเลกุลเป็นวงแหวน (cycloaliphatic structure) จึงสามารถนำไปใช้บอกความแตกต่างหรือใช้แยกสารประกอบอินทรีย์ดังกล่าว[9] นอกจากนี้ยังใช้เป็นตัวรีดิวซ์ (reducing agents) ตัวชอบประจุบวก (nucleophile) และตัวขจัดโบรมีนออกจากโมเลกุลของสารประกอบต่าง ๆ (debrominating agent) เป็นต้น อีกทั้งยังใช้เป็นสารตั้งต้นในการเตรียมสารประกอบอินทรีย์ชนิดต่าง ๆ อย่างกว้างขวางทั้งสารประกอบอะลิฟาติก (aliphatic) อะลิไซคลิก (alicyclic) ตลอดจนสารประกอบเฮเทโร-ไซคลิก (heterocyclic) ซึ่งมีประโยชน์ในการใช้เป็นยารักษาโรคต่าง ๆ ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

2. โครงสร้างของสารประกอบไธโอยูเรีย

สารอนุพันธ์ไธโอยูเรียมีสูตรโครงสร้างโดยทั่วไปคือ



เมื่อ X เป็น S

R^1 R^2 R^3 และ R^4 อาจเป็นไฮโดรเจน แอลคิล (alkyl) แอราลคิล (aralkyl) แอริล (aryl) อะลิไซคลิก (alicyclic) หรือเฮเทโรไซคลิก (heterocyclic) ก็ได้

มีสารประกอบที่คล้ายคลึงกัน (analog) กับสารประกอบไธโอยูเรีย โดยเปลี่ยน X ในโครงสร้างโมเลกุลเป็น O N หรือ Se ซึ่งมีชื่อเรียกว่ายูเรีย (urea) กัวนิดีน (guanidine) และเซเลโนยูเรีย (selenourea) ตามลำดับ

จากการวิเคราะห์โครงสร้างผลึกของสารประกอบไธโอยูเรียแบบ 3 มิติโดยวิธีเอกซ์-เรย์ดิฟแฟรคชัน (X - ray diffraction)[10] พบว่าอะตอมของซัลเฟอร์คาร์บอนและไนโตรเจนจะอยู่ในระนาบเดียวกันในลักษณะที่เรียกว่าโคพลานาร์(coplanar) ความยาวของพันธะ(bond length) ระหว่างคาร์บอนกับไนโตรเจน (C - N) เป็น 1.33 ± 0.1 A° ระหว่างคาร์บอนกับซัลเฟอร์เป็น (C - S) 1.71 ± 0.01 A° มุมระหว่างพันธะ (bond angle) ของซัลเฟอร์-คาร์บอน-ไนโตรเจน (S-C-N) เป็น 122 ± 0.6° และไนโตรเจน-คาร์บอน-ไนโตรเจน (N-C-N) เป็น 165 ± 1.1°

สำหรับการเรียกชื่อ (nomenclature) ของสารอนุพันธ์ไธโอยูเรียและสารประกอบที่คล้ายคลึงกันนี้ สหพันธ์ระหว่างประเทศทางเคมีและเคมีประยุกต์ (IUPAC) ได้รวบรวมไว้เป็นอย่างดี[11]

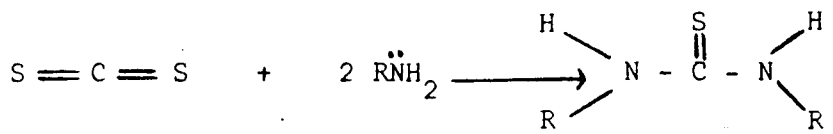
3. การเตรียมสารอนุพันธ์ไธโอยูเรีย

การเตรียมสารอนุพันธ์ไธโอยูเรียอาจทำได้หลายวิธีดังต่อไปนี้

3.1 เตรียมจากสารประกอบคาร์บอน ไดซัลไฟด์ (carbon disulfide) และเอมีน (amine)[12]

วิธีนี้ใช้ในการเตรียมสารอนุพันธ์ไธโอยูเรียชนิดที่อะตอมของไฮโดรเจนตรงไนโตรเจนในตำแหน่งที่ 1 และ 3 ถูกแทนที่ทั้ง 2 ข้างแบบที่เรียกว่า 1, 3 - ไดซับสติติวเตด ไธโอยูเรีย

(1, 3-disubstituted thiourea) (1) โดยให้คาร์บอนไดซัลไฟด์ (2) ทำปฏิกิริยากับไพรมารีเอมีน (primary amine) ในอัตราส่วน 1 : 2 โมลดังสมการที่ (1)



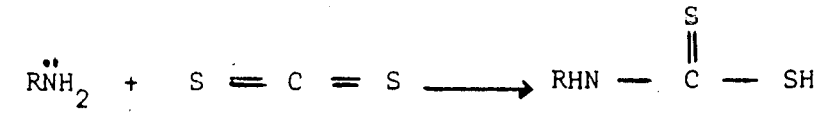
(1)

(2) (1)

เมื่อ R เป็นหมู่แอลคิล (alkyl) แอราลคิล (aralkyl) หรือ แอริล (aryl)

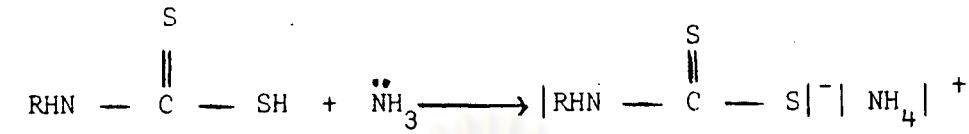
ถ้าใช้แอโรแมติกเอมีนซึ่งมีความเป็นเบส์ต่ำ อาจเกิดปฏิกิริยาได้ยาก เช่นในกรณีที่เตรียมสารอนุพันธ์ 1,3-ไดซับสติติวเตด ไธโอยูเรียโดยใช้เมทา-ไนโตรอะนิลีน (m-nitroaniline) เป็นเบส์ จะต้องให้ความร้อนเป็นเวลานานถึง 200 ชม. จึงจะเกิดปฏิกิริยา ดังนั้นการเติมสารบางอย่างลงไปจะช่วยเร่งปฏิกิริยาได้เช่น ซัลเฟอร์ (sulfur),[13] ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (hydrogen peroxide)[14], โปแตสเซียมหรือโซเดียมไฮดรอกไซด์ (potassium or sodium hydroxide)[15] ไอโอดีนและไพริดีน (iodine and pyridine) รวมทั้งเอทิลโปแตส-เซียมแซนเทท (ethylpotassium xanthate)[16]

จากการศึกษากลไกของการเกิดปฏิกิริยานี้ พบว่ามีสารที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาตัวหนึ่งคือ กรดไดไธโอคาร์บามิค (dithiocarbamic acid) (3) อันเป็นกรดที่ไม่อยู่ตัวแต่สามารถแยกออกมาได้โดยให้ทำปฏิกิริยากับแอมโมเนีย หรือเอมีนซึ่งจะได้สารประกอบแอมโมเนียมไดไธโอคาร์บาเมท (ammonium dithiocarbamate) (4) หรืออนุพันธ์ของมัน (5) ซึ่งถ้านำสลายตัวด้วยความร้อนก็จะได้สารประกอบไธโอยูเรียและสามารถนำไปใช้ประยุกต์ในการเตรียมสารอนุพันธ์ไธโอยูเรียชนิดต่าง ๆ เช่น สารอนุพันธ์ไธโอยูเรียชนิดที่อะตอมของไฮโดรเจนตรงไนโตรเจนในตำแหน่งที่ 1 ถูกแทนที่ 1 อะตอมซึ่งเรียกว่า 1-โมโนซับสติติวเตด ไธโอยูเรีย (1-monosubstituted thiourea)(6) ดังสมการที่ (2) และที่ (3)

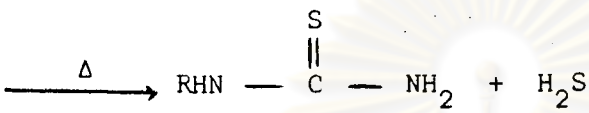


(2)

(3)



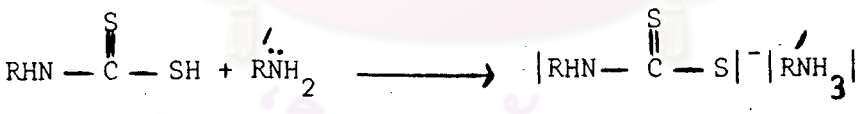
(4)



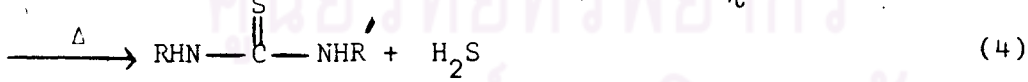
(3)

(6)

ในทำนองเดียวกันนี้เราอาจเตรียมสารอนุพันธ์ไธโอยูเรียชนิดที่อะตอมของไฮโดรเจนตรงไนโตรเจนในตำแหน่งที่ 1 และที่ 3 ถูกแทนที่ด้วยหมู่ที่ไม่เหมือนกัน 2 หมู่เป็นแบบที่เรียกว่าอันซิม-เมทตริคอล 1 , 3-ไดซับสติติวเตด ไธโอยูเรีย (unsymmetrical 1,3-disubstituted thiourea)(7) ดังสมการที่ (4)



(5)

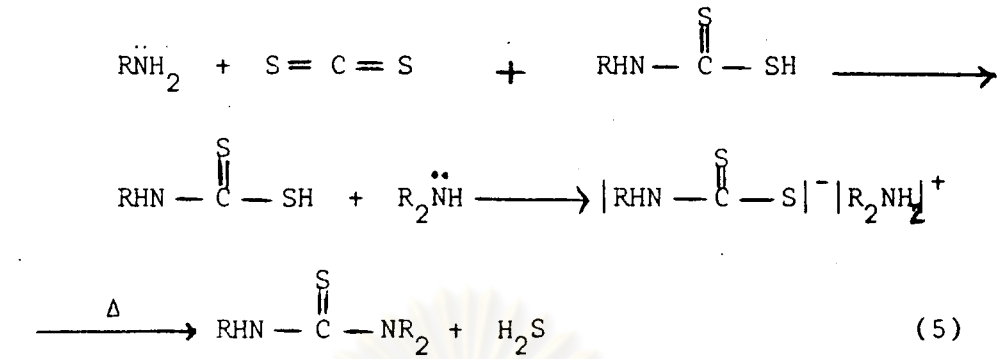


(4)

(7)

นอกจากนี้สารอนุพันธ์ไธโอยูเรียชนิดที่อะตอมของไฮโดรเจนตรงไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 และ 3 ถูกแทนที่ 3 อะตอมเป็นแบบที่เรียกว่า 1, 3, 3-ไตรซับสติติวเตด ไธโอยูเรีย (1,3,3-trisubstituted thiourea)(8) ก็อาจเตรียมได้ด้วยหลักการเดียวกันดังสมการที่ (5)

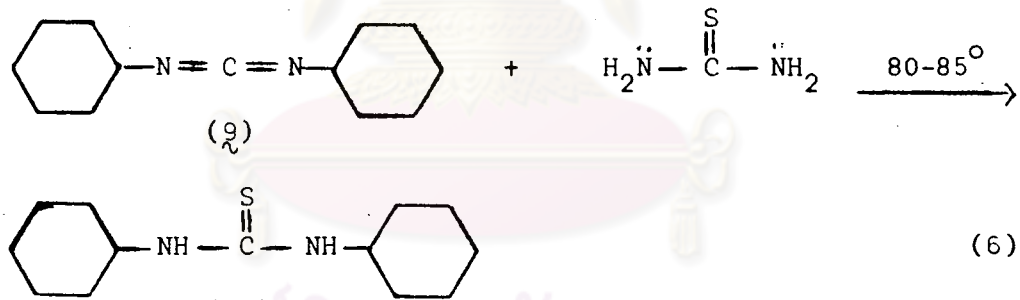
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



(8)

3.2 เตรียมจากสารประกอบคาร์โบไดอิมีด (carbodiimide)[17]

โดยให้สารประกอบ 1, 3-ไดไซโคลเฮกซิลคาร์โบไดอิมีด (1, 3-dicyclohexylcarbodiimide) (9) เข้าทำปฏิกิริยากับสารประกอบไธโอยูเรียที่อุณหภูมิ 80-85° จะได้ผลิตภัณฑ์ของสารประกอบไดไซโคลเฮกซิลไธโอยูเรีย (dicyclohexylthiourea) (10) ดังสมการที่ (6)

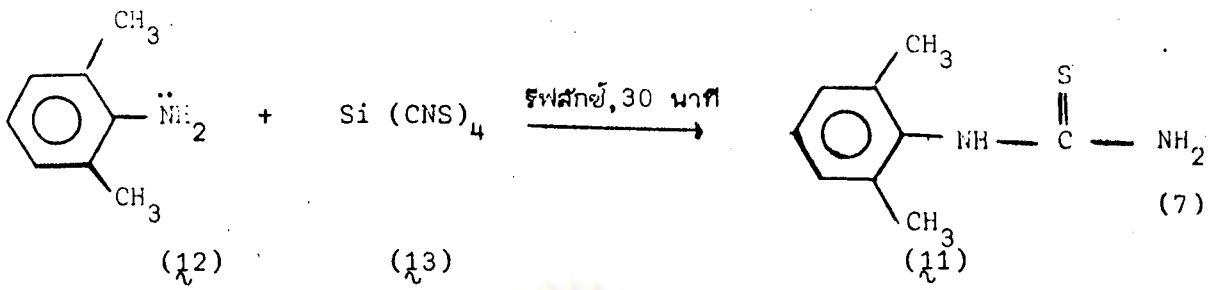


(9) (10) (6)

3.3 เตรียมจากสารประกอบซิลิกอนเตตระไอโซไธโอไซยาเนท (silicontetraisothiocyanate)

ตัวอย่างเช่นการเตรียมสารประกอบ 1 - (2, 6 - ไดเมทธิลฟีนิล) ไธโอยูเรีย (1 - (2, 6 - dimethylphenyl)thiourea) (11) จากปฏิกิริยาระหว่าง 2, 6 - ไดเมทธิลอะนิลีน (2, 6 - dimethylaniline) (12) และซิลิกอนเตตระไอโซไธโอไซยาเนท (silicontetraisothiocyanate) (13) ดังสมการที่ (7)

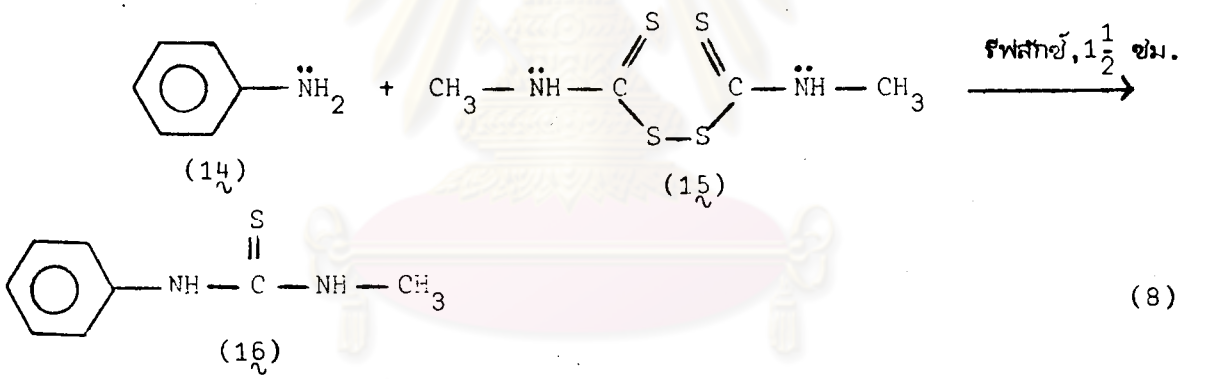
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



(12) (13) (11) (7)

3.4 เตรียมจากสารประกอบไธยูรานไดซัลไฟด์ (thiurandisulfide) และเอมีน (amine)[19]

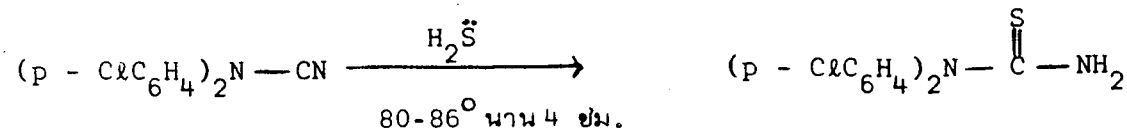
ถ้าให้อะนิลีน (14) ทำปฏิกิริยากับ เอน, เอน' - ไดเมทธิลไธยูรานไดซัลไฟด์ (N, N' - dimethylthiurandisulfide) (15) จะได้สารประกอบ 1 - เมทธิล - 3 - ฟีนิลไธโอยูเรีย (1 - methyl - 3 - phenylthiourea)(16) ดังสมการที่ (8)



(14) (15) (16) (8)

3.5 เตรียมจากสารประกอบไซยานาไมด์ (cyanamide)[20]

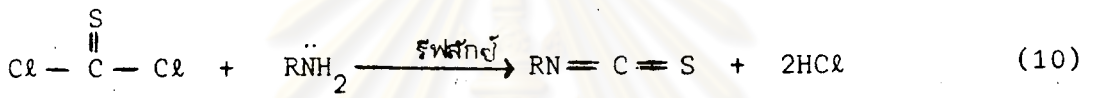
โดยผ่านกาซไฮโดรเจนซัลไฟด์ (hydrogensulfide) เข้าไปทำปฏิกิริยากับ เอน-ได (พารา - คลอโรฟีนิล) ไซยานาไมด์ (N - di(p - chlorophenyl) cyanamide) (17) ที่อุณหภูมิ 80 - 86° นาน 4 ชม. จะได้สารประกอบ 1, 1 - ได (พารา - คลอโรฟีนิล) ไธโอยูเรีย (1, 1 - di(p - chlorophenyl) thiourea) (18) ได้ดังสมการที่ (9)



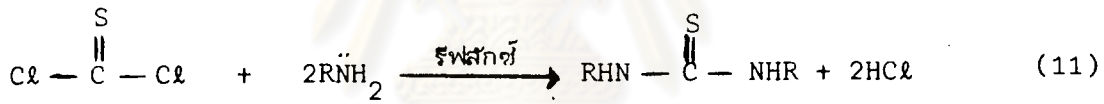
(17) (18) (9)

3.6 เตรียมจากสารประกอบไธโอฟอสจีน (thiophosgene) และเอมีน (amine)[21]

เมื่อให้ 1 โมล หรือ 2 โมลของสารประกอบไพรมารีเอมีน (primary amine) เข้าทำปฏิกิริยากับ 1 โมลของสารประกอบไธโอฟอสจีน (19) โดยทำการต้มกลั่นแบบรีฟลักซ์ (reflux) ในตัวทำละลายที่เป็นน้ำ, คลอโรฟอร์มปนน้ำ, หรืออะซีโตนปนน้ำ จนกระทั่งไม่มีสารประกอบไธโอฟอสจีนเหลืออยู่จะได้สารประกอบไอโซไธโอไซยาเนท (isothiocyanate)(20) 1, 3 - ไดซับสติติวเตด ไธโอยูเรีย (1, 3 - disubstituted thiourea) (21) ดังสมการที่ (10) และ (11)

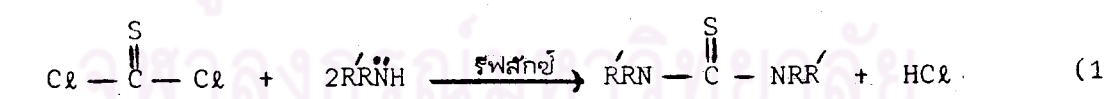


(19) (20) (10)



(21) (11)

ถ้าใช้สารประกอบเซกันดารีเอมีน (secondary amine) จะได้ผลิตภัณฑ์ของสารประกอบไธโอยูเรียชนิดที่เป็น 1, 1, 3, 3 - เตตระซับสติติวเตดไธโอยูเรีย (1,1,3,3- - tetrasubstituted thiourea) (22) ดังสมการที่ (12)



(22) (12)

วิธีนี้เหมาะสำหรับการเตรียมสารอนุพันธ์ไธโอยูเรียที่ใช้เบสพวกเซกันดารีเอมีน (secondary amine) หรือแอโรแมติกเอมีน (aromatic amine) ที่มีหมู่ดึงอิเลกตรอน (electron withdrawing group) มาแทนที่อะตอมของไฮโดรเจน

3.7 เตรียมจากสารประกอบไอโซไธโอไซยาเนท (isothiocyanate)[22] ดังสมการที่ (13)

$$R - N = C = S + R'R''NH \longrightarrow RHN - \overset{S}{\overset{\|}{C}} - NR'R'' \qquad (13)$$

วิธีนี้เป็นวิธีทั่ว ๆ ไปในการเตรียมสารอนุพันธ์ไธโอยูเรียชนิดที่เป็นอะซิมเมทตริคอลไธโอยูเรีย (asymmetrical thiourea) เช่น 1, 3 - ไดซับสติติวเตดหรือ 1, 1, 3 - ไตรซับสติติวเตด ไธโอยูเรีย หรือแม้กระทั่งการเตรียม 1 - โมโน หรือ 1, 1 - ไดซับสติติวเตด ไธโอยูเรีย

เบสที่ใช้อาจเป็นได้ทั้งแอมโมเนีย, ไพรมารีเอมีน หรือ เซคันดารีเอมีนและหมู่ R, R′ และ R″ อาจเป็นแอโรแมติก, อะลิฟาติก, อะลิไซคลิก, เฮเทโรไซคลิก หรือเป็นหมู่เอซิลก็ได้

ปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบเอมีนกับไอโซไธโอไซยาเนทนั้นเป็นปฏิกิริยาประเภทคายความร้อน (exothermic reaction) ตัวทำละลายที่ใช้คือ แอลกอฮอลล์ แต่กรณีที่ใช้ความร้อนช่วยในการเกิดปฏิกิริยาจะต้องใช้ตัวทำละลายแอลกอฮอลล์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงขึ้นหรือตัวทำละลายเฉื่อย (inert solvent) เช่นเบนซีน โทลูอีน หรืออาจใช้พิริดีนเพื่อป้องกันการเกิดสารประกอบยูรีเทน (23) ดังเช่นที่เกิดขึ้นตามสมการ (14)

$$R - N = C = S + MeOH \longrightarrow RHN - \overset{S}{\overset{\|}{C}} - OMe \qquad (14)$$

(23)

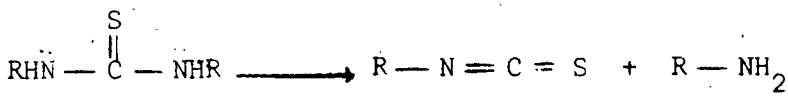
การเตรียมสารอนุพันธ์ไอโซไธโอไซยาเนทเพื่อใช้ในปฏิกิริยาดังกล่าวอาจทำได้หลายวิธีดังต่อไปนี้

3.7.1 เตรียมจากสารประกอบไธโอฟอสจีนและเอมีน (thiophosgene and amine)[23] ดังสมการที่ (10) ซึ่งได้กล่าวมาแล้ว

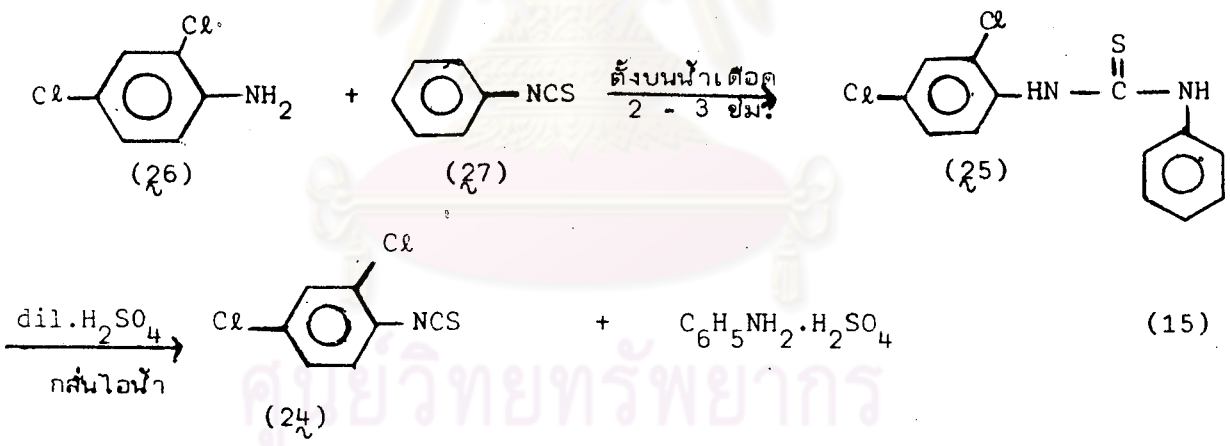
$$Cl - \overset{S}{\overset{\|}{C}} - Cl + RNH_2 \xrightarrow{\text{รีฟลักซ์}} R - N = C = S + 2HCl$$

วิธีนี้เหมาะสำหรับการเตรียมสารประกอบเตตระซับสติติวเตดไธโอยูเรียที่ใช้เบสพวกแนพทิลามีน (naphthylamine) และคลอโรแอโรแมติกเอมีน เช่น ออโท-คลอโรแอโรแมติกเอมีน(o-chloroaromatic amine)

3.7.2 เตรียมจากการสลายตัวของสารอนุพันธ์ไธโอยูเรีย[24] ดังสมการ



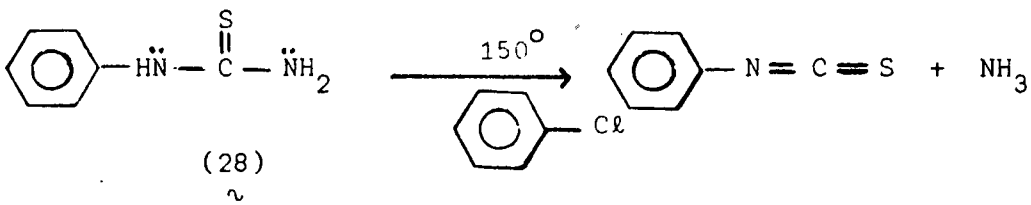
การสลายตัวของสารประกอบ 1,3-ไดซับสติติวเตด ไธโอยูเรีย อาจทำได้โดยใช้กรดแร่ชนิดต่าง ๆ หรือ อะซิติกแอนไฮไดรด์ และแยกผลิตภัณฑ์ที่บริสุทธิ์ออกมาได้โดยวิธีกลั่นไอน้ำ เป็นที่น่าสังเกตุว่าสารประกอบไอโซไธโอไซยาเนทที่เกิดขึ้นนี้เบสที่อ่อนกว่าจะเข้าไปแทนที่เบสที่แรงกว่าได้ เช่นการเตรียมสารประกอบ (2, 4 - ไดคลอโรฟีนิล) ไอโซไธโอไซยาเนท (24) จากการสลายตัวของ 1 - ฟีนิล - 3 - (2, 4 - ไดคลอโรฟีนิล) ไธโอยูเรีย (1 - phenyl - 3 - (2, 4 - dichlorophenyl) thiourea) (25) อันเกิดจากปฏิกิริยาระหว่าง 2, 4 - ไดคลอโรอะนิลีน (2, 4 - dichloroaniline) (26) กับฟีนิลไอโซไธโอไซยาเนท (phenylisothiocyanate) (27) ดังสมการที่ (15)



(26) (27) (25) (24)

(15)

นอกจากนี้สารประกอบไอโซไธโอไซยาเนทยังเตรียมได้จากการสลายตัวของสารประกอบโมโนแอริลไธโอยูเรีย (monoaryl thiourea) (28) โดยให้ความร้อนที่ 150° ใน คลอโรเบนซีน (chlorobenzene) แยกผลิตภัณฑ์ที่ได้โดยเอาตัวทำละลายออกภายใต้ความดันบรรยากาศและสกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ชนิดที่มีจุดเดือดต่ำ (light petroleum ether) ปฏิกิริยานี้แสดงได้ด้วยสมการที่ (16)



(28)

(16)

3.7.3 เตรียมจากการสลายตัวของแอมโมเนียมไดไธโอคาร์บาเมท (29) (ammonium dithiocarbamate)[24]

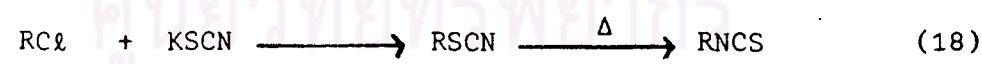
(29)

(17)

รีเอเจนต์ที่ใช้ในปฏิกิริยานี้ (MX_2) คือ เอทิลคลอโรฟอร์เมท (ethyl chloroformate) คอปเปอร์ (II) ซัลเฟต (copper (II) sulfate) และเลด (II) คาร์บอเนท (lead(II) carbonate) การสังเคราะห์โดยวิธีนี้เมื่อใช้สารประกอบเอมีนพวกเมทธิล -, โปรปิล-, ไอโซโปรปิล- และเบนซิลามีนจะได้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่สูงมาก

3.7.4 เตรียมจากอัลคาไลไธโอไซยาเนทและสารประกอบฮาไลด์ (alkalithiocyanate and organic halide)[24]

ปฏิกิริยานี้สามารถแสดงได้ด้วยสมการที่ (18) ดังนี้



(18)

ใช้สารตั้งต้นทั้งสองตัวในอัตราส่วนของน้ำหนักโมเลกุลเป็น 1 : 1 หรืออาจใช้สารประกอบโปแตสเซียมไธโอไซยาเนทที่มากเกินพอ ปฏิกิริยานี้เหมาะสำหรับการเตรียมสารประกอบเอซิล -, แอลคิล- และแอราลคิลไอโซไธโอไซยาเนท การเตรียมสารประกอบไอโซไธโอไซยาเนทโดยวิธีนี้สามารถประยุกต์ ในการเตรียมสารอนุพันธ์ไกลโคซิลไธโอยูเรีย (glycosylthiourea) ซึ่งจะกล่าวถึงในตอนต่อไป

3.7.5 เตรียมจากสารประกอบไซยาไนด์และไซยาเนท (cyanide and cyanates) ดังสมการ (19)[25]

$$RC\ell + S + NaCN \xrightarrow{\Delta} RNCS + NaC\ell \qquad (19)$$

เหมาะสำหรับการเตรียมผลิตภัณฑ์ที่มีปริมาณสูงมาก ๆ เพราะสารตั้งต้นหาได้ง่ายและราคาถูก

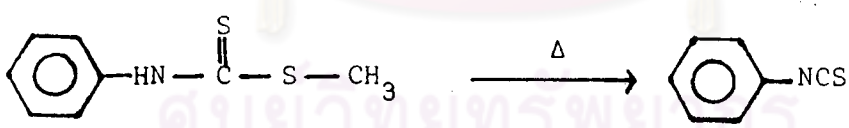
3.7.6 เตรียมจากสารประกอบอัลคาไลไธโอไซยาเนทและเอมีนไฮโดรคลอไรด์ (alkali thiocyanate and amine hydrochloride[25] ดังสมการ (20)

$$RR'\ddot{N}H\cdot HC\ell + NH_4SCN \longrightarrow NH_4C\ell + RR'NH_2SCN$$

$$\xrightarrow{\Delta} RR'N - \overset{S}{\overset{\|}{C}} - NH_2 \qquad (20)$$

ใช้ในการเตรียมอนุพันธ์ 1-โมโนซับสติตูเตด และ 1-ไดซับสติตูเตด ไธโอยูเรีย ทั้งชนิดที่เป็นแอโรแมติกและอะลิฟาติกไธโอยูเรีย

3.7.7 เตรียมจากการสลายตัวของเอสเตอร์ของกรดไดไธโอคาร์บามิก (dithiocarbamic acid ester)[26] ดังสมการ (21)

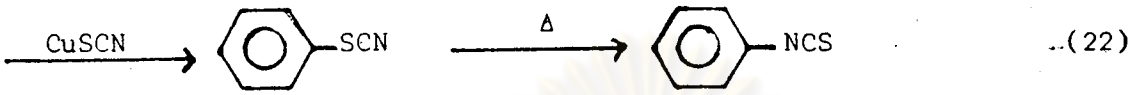


89 % (21)

3.7.8 เตรียมจากวิธีของแซนแมร์ (Sandmeyer reaction)[25]

โดยให้สารประกอบอะนิลีน (aniline) (14) เข้าทำปฏิกิริยากับกรดไนตรัส (nitrous acid) จะได้สารประกอบไดอะโซ (diazo compound) (30) ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยากับคอปเปอร์(I) ไธโอไซยาเนท (copper (I) thiocyanate) จะได้สารประกอบฟีนิลไธโอไซยาเนท (phenylthiocyanate) ซึ่งสลายตัวแล้วจะได้สารประกอบฟีนิลไอโซไธโอไซยาเนท (31) ดังสมการ (22)

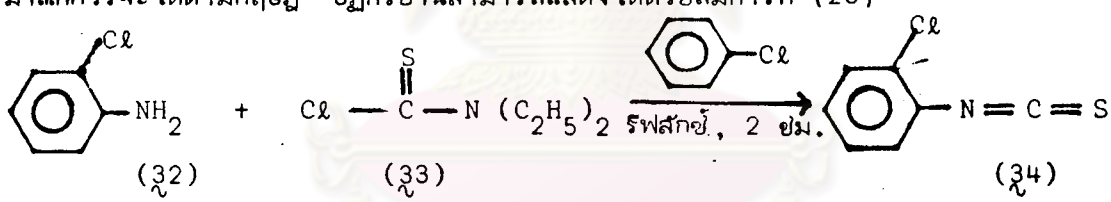
(14) (30)



(31) ..(22)

3.7.9 เตรียมจากฟอร์มมามีน และ เอน, เอน' - ไดเอทธิลไธโอคาร์บามิล คลอไรด์ (formamine and N, N' - diethylthiocarbamyl chloride)[27]

เมื่อใช้สารประกอบฟอร์มมามีน (32) ทำปฏิกิริยากับ เอน, เอน' - ไดเอทธิลไธโอไธโอคาร์บามิลคลอไรด์ (33) โดยต้มกลั่นแบบรีฟลักซ์ในตัวทำละลายคลอโรเบนซีนนาน 2 ชม. จะได้สารประกอบ (2 - คลอโรฟีนิล) ไอโซไธโอไซยาเนท (34) ในปริมาณ 65 % ของปริมาณที่ควรจะได้ตามทฤษฎี ปฏิกิริยานี้สามารถแสดงได้ด้วยสมการที่ (23)



(32) (33) (34)

$[(C_2H_5)_2NH.HCl]$ —(23)

3.7.10 เตรียมจากสารประกอบไซลีลามีน (silylamine)[28]

โดยให้สารประกอบ เอน - ไซลีล - 1 - อะมิโนบิวเทน (N - Silyl - 1 - aminobutane) (35) เข้าทำปฏิกิริยากับสารละลายคาร์บอนไดซัลไฟด์ที่อุณหภูมิ - 5 - 0° ซ. 1 ชม. และที่อุณหภูมิ 0 - 15° ซ. อีก 1 ชม. แล้วจึงนำมาต้มกลั่นแบบรีฟลักซ์(reflux) ในสารละลายไตรคลอโรเมทธิลไซเลน (trichloromethylsilane) ในไตรเอทธิลามีน (triethylamine) นาน 1 ชม. จะได้ผลิตภัณฑ์ เอน - บิวทิลไอโซไธโอไซยาเนท (N - butyl isothiocyanate)(36) ในปริมาณ 82 % ของปริมาณสารที่ควรจะได้ตามทฤษฎี

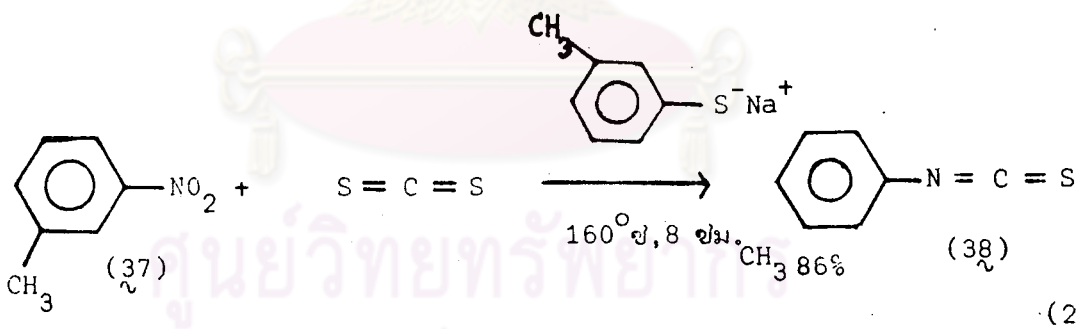
ดังสมการที่ (24)

$$n - C_4H_9HN - Si - (CH_3)_3 \quad (35) \quad + \quad S = C = S \longrightarrow$$

$$n - C_4H_9N = C = S \quad (36) \qquad (24)$$

3.7.11 เตรียมจากสารประกอบไนโตร (nitro compound)[29]

เมื่อสารประกอบเมทตา - ไนโตรโทลูอีน (m - nitrotoluene)(37) เข้าทำปฏิกิริยากับคาร์บอนไดซัลไฟด์จำนวนมากเกินพอที่อุณหภูมิ 160° 3 ชม. โดยมีโซเดียม เมทตา - เมททิลไธโอฟีโนเลท (sodium meta - methyl thiophenolate) เป็นเบส จะได้ผลิตภัณฑ์ของสารประกอบเมทตา - โทลิลไอโซไธโอไซยาเนท (m - tolyl isothiocyanate) (38) ในปริมาณ 86 % ของปริมาณสารที่ควรจะได้ตามทฤษฎีดังสมการที่ (25)

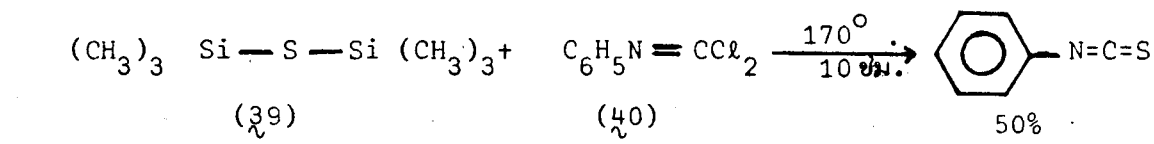


(25)

3.7.12 เตรียมจากสารประกอบอิมิโนคาร์โบนิลคลอไรด์ (imminocarbonyl chloride)[30]

โดยให้สารประกอบเฮกซ่าเมททิลไดซิลไธเอน (hexamethyldisilthiane) (30) ทำปฏิกิริยากับเอน - ฟีนิลคาร์โบนิมิโดอิล คลอไรด์ (N - phenyl carbonimidoyl chloride) (40) ที่อุณหภูมิ 170° นาน 60 ชม. กลั่นเอาไตรเมททิลคลอโรไซเลน (trimethylchlorosilane) ออกมาจะได้ผลิตภัณฑ์ของสารประกอบฟีนิลไอโซไธโอไซยาเนท ในปริมาณ 51 %

ของปริมาณที่ควรจะได้ตามทฤษฎีดังสมการที่ (26)

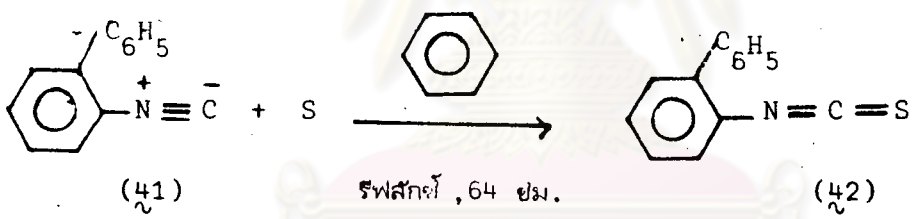


(39) (40) 50%

(26)

3.7.13 เตรียมจากสารประกอบไอโซไนตริล (isonitrile)[31]

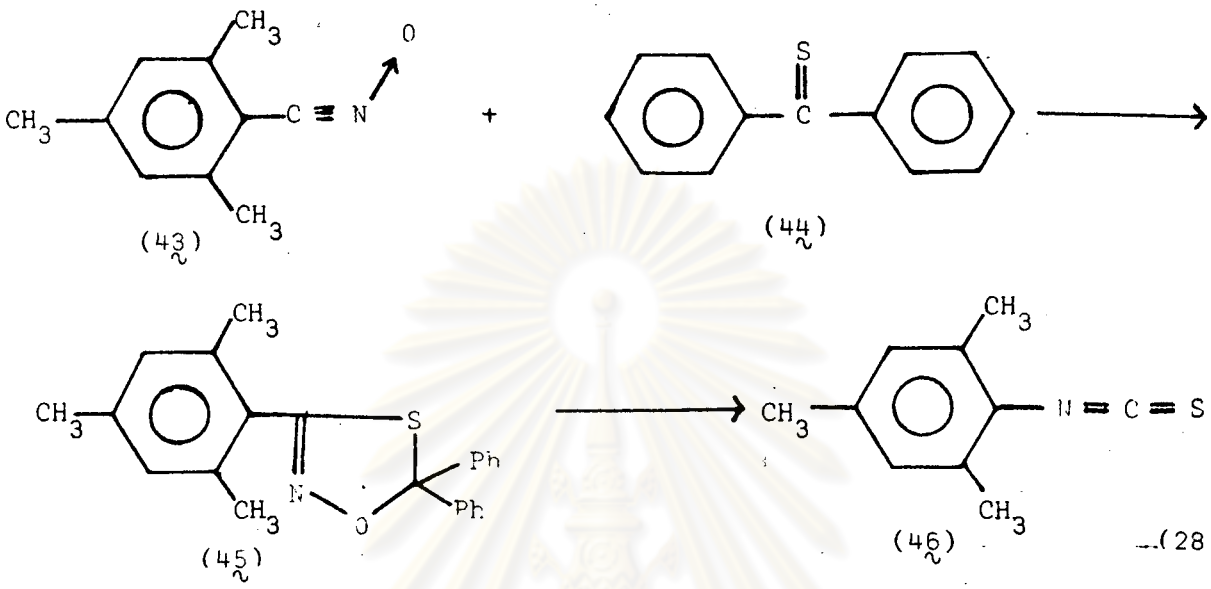
เมื่อต้มกลั่น (reflux) สารละลายของสารประกอบออโท-ไบฟีนิลไอโซไนตริล (o - biphenyl isonitrile) (41) กับ กำมะถันในเบนซีนที่ปราศจากน้ำนาน 64 ชม. จะได้ผลิตภัณฑ์ของสารประกอบ ออโธ - ไบฟีนิลไอโซไธโอไซยาเนท (o - biphenyl isothiocyanate) (42) ดังสมการที่ 27



(41) รีฟลักซ์ ,64 ชม. (42) (27)

3.7.14 เตรียมจากสารประกอบไนตริลออกไซด์ (nitriloxide) โดยผ่านตัวกลาง (intermediate) 1, 4, 2 - ออกซาไธอาโซล (1, 4, 2 - oxathiazole)[32]

ให้สารประกอบเมซิโตไนตริลออกไซด์ (mesitonitrile oxide) (43) เข้าทำปฏิกริยากับสารประกอบไธโอฟีโนน (thiophenone) (44) ในคาร์บอนเตตระคลอไรด์ที่ปราศจากน้ำที่อุณหภูมิห้อง ในบรรยากาศไนโตรเจน จะได้สารประกอบ 1, 4, 2 - ออกซาไธอาโซล (1, 4, 2 - oxathiazole) (45) ซึ่งจะสลายต่อไปจะได้สารประกอบเมซิตีลไอโซไธโอไซยาเนท (mesityl isothiocyanate) (46) ดังสมการที่ (28)



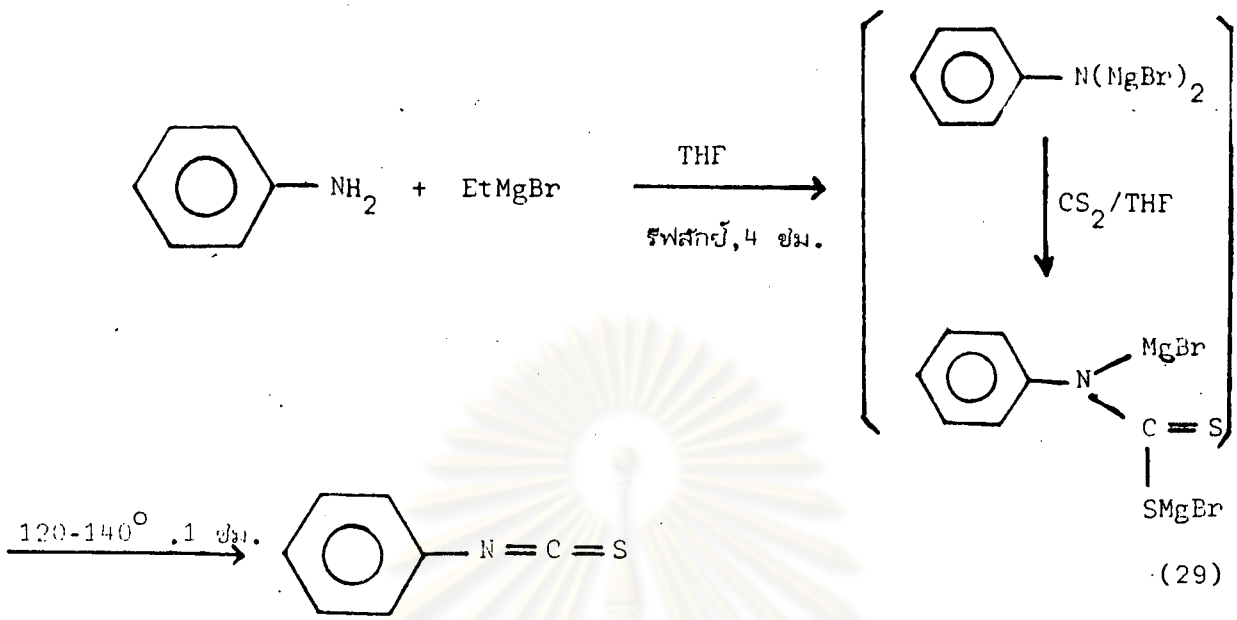
(43) (44) (45) (46) ...(28)

3.7.15 เตรียมจากสารประกอบเอทธิลแมกนีเซียมโบรไมด์ (ethylmagnesium bromide)[33]

โดยให้ทำปฏิกิริยากับอะนิสีนในเตตระไฮโดรฟูรานที่ปราศจากน้ำ ต้มกลั่นแบบรีฟลักซ์ (reflux) ในบรรยากาศของไนโตรเจนนาน 4 ชม. แล้วจึงนำมาต้มกลั่นแบบรีฟลักซ์กับคาร์บอนไดซัลไฟด์ในเตตระไฮโดรฟูรานอีก 1 ชม. กลั่นเอาคาร์บอนไดซัลไฟด์ออก แล้วให้ความร้อนแก่ส่วนที่เหลือ (residue) ที่อุณหภูมิ 120 - 140° 1 ชม. จะได้สารประกอบฟีนิลไอโซ-ไธโอไซยาเนท ดังสมการที่ (29)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

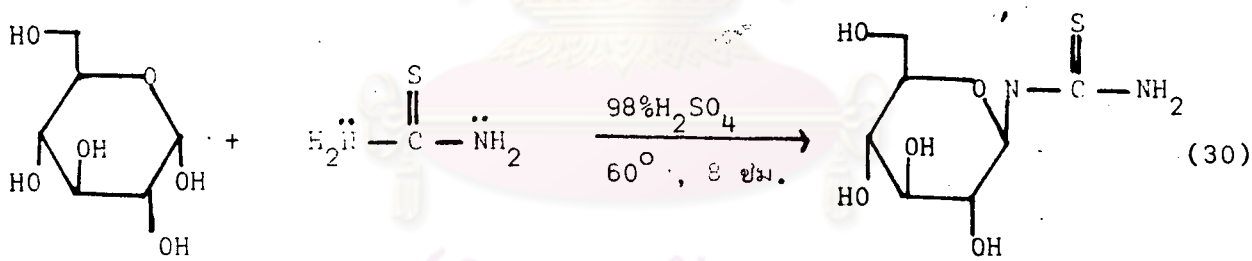
008671



(29)

4. การเตรียมสารอนุพันธ์ไกลโคซิลไธโอยูเรีย (glycosylthiourea) อาจเตรียมได้อย่างน้อย 3 วิธี ดังต่อไปนี้

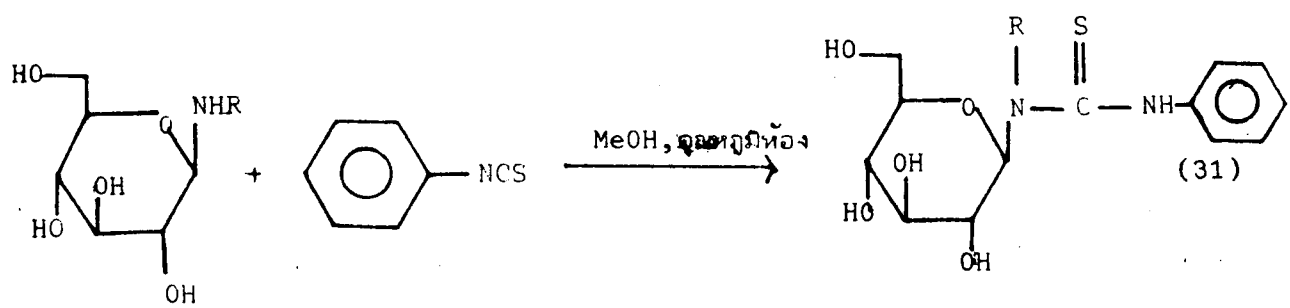
4.1 เตรียมจากสารประกอบไธโอยูเรียและกลูโคส[34] ดังสมการที่ (30)



(30)

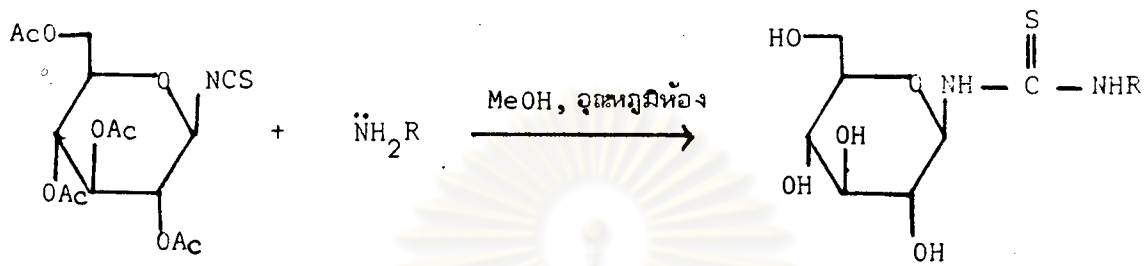
80 %

4.2 เตรียมจากสารประกอบไอโซไธโอไซยาเนทและอะมิโนคลูโคส (isothiocyanate and aminoglucose)[35 , 36] ดังสมการที่ (31)



(31)

4.3 เตรียมจากสารประกอบไกลโคซิล ไอโซไธโอไซยาเนท (glycosyl isothiocyanate) และเอมีน[37] ดังสมการที่ (32)



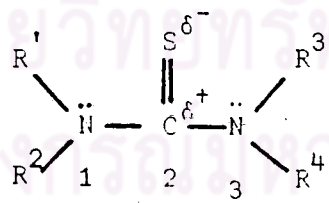
..(32)

5. คุณสมบัติเกี่ยวกับการดูดกลืนแสงของสารอนุพันธ์ไธโอยูเรีย (38,39,40)

สารอนุพันธ์ไธโอยูเรียสามารถดูดกลืนแสงในช่วงอุลตราไวโอเลตของหมู่ไธโอน (C = S) ในช่วงความยาวคลื่น < 300 nm ในสารละลาย H_2SO_4 และที่ 20° สามารถดูดกลืนแสงในช่วงอินฟราเรดของหมู่ไธโอน (C = S) ที่ความถี่ 1030 หมู่อะมิโน (-NH หรือ $-NH_2$) ที่ 3220 หรือ 3400 cm^{-1}

6. คุณสมบัติทางเคมีของสารอนุพันธ์ไธโอยูเรีย

เมื่อพิจารณาลักษณะโครงสร้างโมเลกุลโดยทั่วไปดังต่อไปนี้



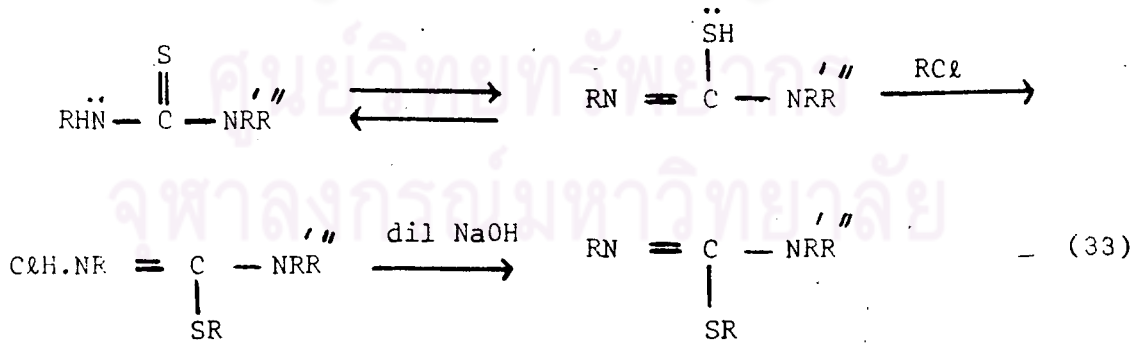
จะเห็นได้ว่าภายในโมเลกุลของสารอนุพันธ์ไธโอยูเรียจะมีทั้งส่วนที่ชอบประจุบวก (nucleophile) และส่วนที่ชอบประจุลบ (electrophile) สำหรับความเป็นตัวชอบประจุบวก (nucleophile) นั้นอาจจะกล่าวถึงความเป็นเบส (basicity) ซึ่งจะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับหมู่ที่เข้าไปแทนที่อะตอม

ของไฮโดรเจนตรงไนโตรเจนในตำแหน่งที่ 1 และที่ 3 ว่าเป็นตัวผลักอิเล็กตรอน (electron donating group) หรือตัวดึงอิเล็คตรอน (electron withdrawing group) ถ้าเป็นตัวผลักอิเลคตรอน ความเป็นเบส์ของสารอนุพันธ์นี้จะเพิ่มขึ้น ถ้าเป็นตัวดึงอิเล็กตรอน ความเป็นเบส์ของสารอนุพันธ์นี้จะลดลง

เนื่องจากภายในโมเลกุลของสารประกอบไรโอยูเรียจะมีทั้งส่วนที่ชอบประจุบวกและชอบประจุลบสารอนุพันธ์นี้จึงถูกนำมาใช้ในปฏิกิริยาเคมีต่าง ๆอย่างกว้างขวาง โดยเป็นทั้งรีเอเจนต์ (reagents), สารตั้งต้น (starting material) และตัวกลาง (intermediate) ในการเตรียมสารประกอบอินทรีย์หลายชนิดซึ่งจะกล่าวเป็นข้อ ๆ ดังต่อไปนี้

6.1 ใช้เป็นตัวชอบประจุบวก (nucleophile) ซึ่งสามารถทำปฏิกิริยากับสารประกอบต่าง ๆ ได้หลายอย่างเช่น

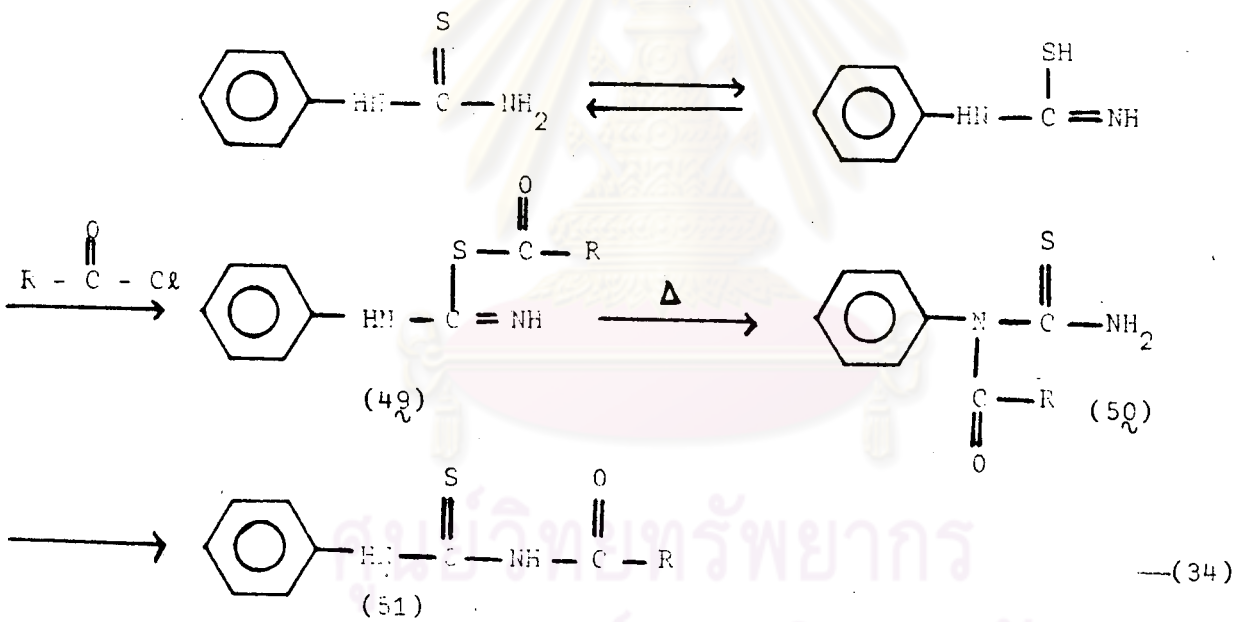
6.1.1 กับสารประกอบฮาไลด์ (halogen compound)[41] เช่น เอซิล- แอลคิล- แอราลคิล- และเฮเทโรไซคลิกฮาไลด์จะได้อนุพันธ์ของสารประกอบซูโดไธโอยูเรีย (pseudothiourea) หรือสารประกอบไอโซไธโอยูเรีย (isothiourea)[48] ปฏิกิริยานี้จะผ่านการเกิดเกลือของสารประกอบซูโดไธโอยูโรเนียม (pseudothiouronium salt) (47) ก่อนแล้วนำมาทำปฏิกิริยากับด่างที่เจือจางได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการดังสมการที่ (33)



(33)

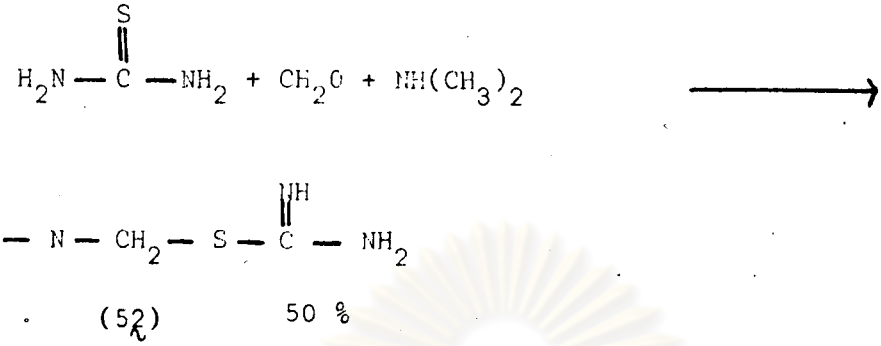
(47) (48)

กรณีที่ใช้สารประกอบเอซิลฮาไลด์นั้น เมื่อให้ความร้อนจะเกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของหมู่เอซิลจากอะตอมของซัลเฟอร์มาอยู่ที่อะตอมของไนโตรเจน (acyl transfer) เช่นเมื่อให้สารประกอบโมโนแอริลไธโอยูเรีย (monoarylthiourea) ทำปฏิกิริยากับสารประกอบฮาไลด์ ขั้นแรกได้สารประกอบ เอส - เอซิล - เอน - แอริล ไธโอยูเรีย [(S - acyl - N - aryl) thiourea] (49) เมื่อให้ความร้อนหมู่เอซิลเปลี่ยนตำแหน่ง โดยในขั้นแรกได้สารประกอบ 1 - แอริล - 1 - เอซิลไธโอยูเรีย (1 - aryl - 1 - acylthiourea) (50) และในที่สุดได้สารประกอบ 1 - แอริล - 3 - เอซิลไธโอยูเรีย [(1 - aryl - 3 - acyl) thiourea] (51) ดังสมการที่ (34)



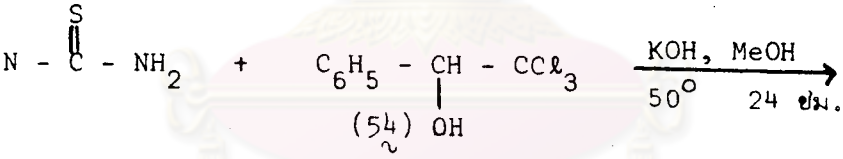
—(34)

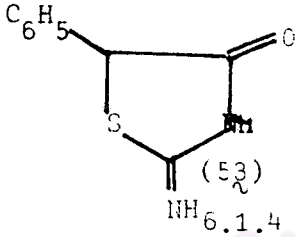
6.1.2 กับสารประกอบฟอร์มาลดีไฮด์ (formaldehyde) และเซกคันดารีเอมีน (secondary amine)[42] ได้ผลิตภัณฑ์ของสารประกอบอะมิโนเมทิลไอโซไธโอยูเรีย (aminomethylisothiourea) (52) ในปริมาณ 50 % ของสารที่ควรจะได้ตามทฤษฎี ดังสมการที่ (35)



(35)

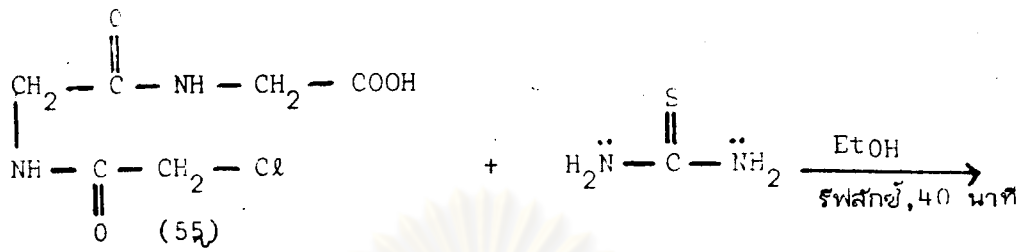
6.1.3 กับสารประกอบไตรคลอโรเมททิลคาร์บินอล (trichloromethyl carbinol)[43] ได้สารประกอบเฮเทโรไซคลิก , 2 - อิมิโน - 5 - ฟีนิล - 4 - ไรอาโซลิดิโนน (2 - imino - 5 - phenyl - 4 - thiazolidinone) (53) โดยที่ไรโอยูเรียซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวให้อิเล็กตรอนประจุบวก (nucleophile) เข้าทำปฏิกิริยากับสารประกอบฟีนิล (ไตรคลอโรฟีนิล) คาร์บินอล (phenyl (trichlorophenyl) carbinol) (54) ในสารละลายโปแตสเซียมไฮดรอกไซด์ที่ละลายในเมทานอลที่อุณหภูมิ 50° 24 ชม. ดังสมการที่ (36)



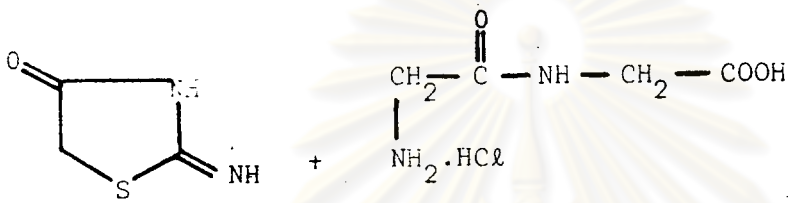


(36)

6.1.4 กับสารประกอบคลอโรอะซีติลไกลซิลไกลซีน (chloroacetylglycylglycine) (55)[44] โดยให้ทำปฏิกิริยากับไรโอยูเรียในเอทานอลที่อุณหภูมิ 60 - 65° นาน 1 ชม. แล้วนำมาต้มกลั่นแบบรีฟลักซ์ต่ออีก 40 นาที ได้สารประกอบ 4 - อิมิโน - 4 - ไรอาโซลิดิโนน (4 - imino)-4-thiazalidinone) (56) ในปริมาณ 75 % ของปริมาณสารที่ควรจะได้ตามทฤษฎีปฏิกิริยานี้สามารถแสดงได้ดังสมการที่ (37)



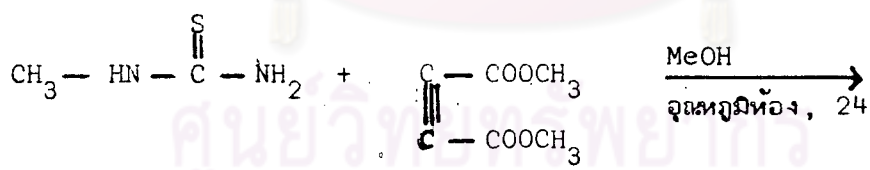
(55)



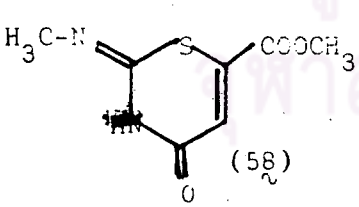
(56)

(37)

6.1.5 กับสารประกอบไดเมทธิลอะเซทธิลีนไดคาร์บอกซิเลท (dimethyl acetylenedicarboxylate) (57)[45] ได้สารประกอบ เมทธิล - 2 - เมทธิลอิมิโน 2, 3 - ไดไฮโดร - 1, 3 - ไธอาซีน - 4 - โอน - 6 - คาร์บอกซิเลท (methyl - 2 - methylimino 2, 3 - dihydro-1, 3 - thiazine - 4 - one - 6 - carboxylate) (58) ดังสมการที่ (38)



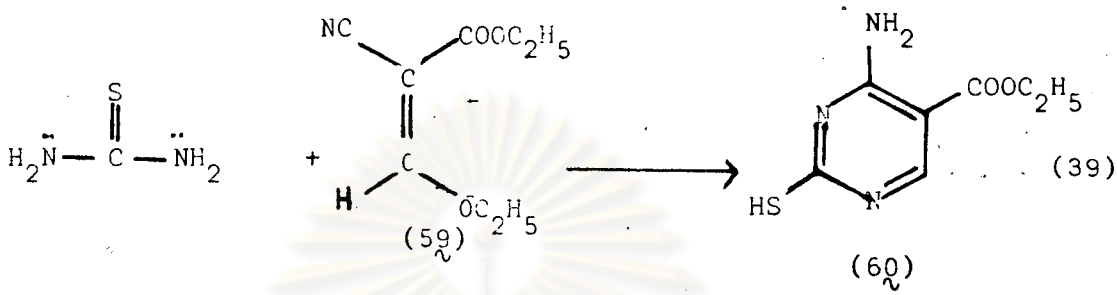
(57)



(58)

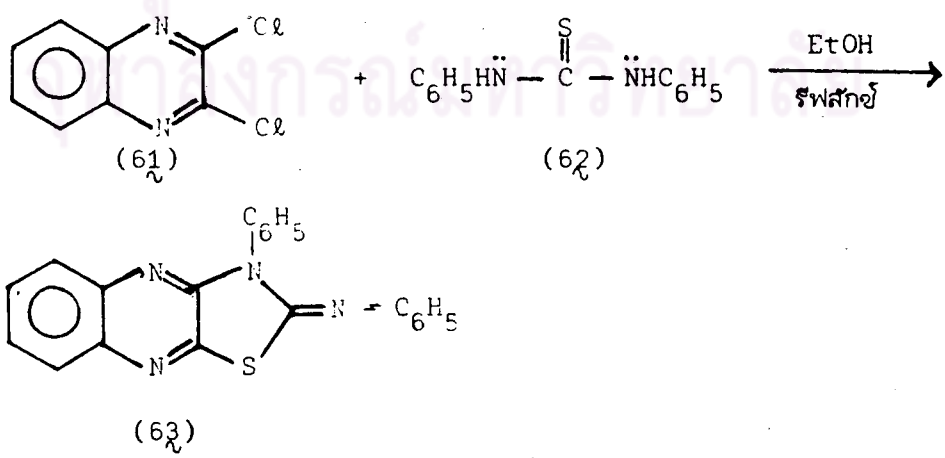
(38)

6.1.6 กับสารประกอบเอทธิล เอทธอกซีเมทธิลีนไซยาโนอะซีเตท (ethyl ethoxymethylene cyanoacetate) (59)[46] ได้ผลิตภัณฑ์ของสารประกอบ 4 - อะมิโน-5-คาร์เบทธอกซี-2- เมอร์แคปโตไพริมิดีน (4 - amino - 5 - carbethoxy - 2 - mercaptopyrimidine) (60) ดังสมการที่ (39)



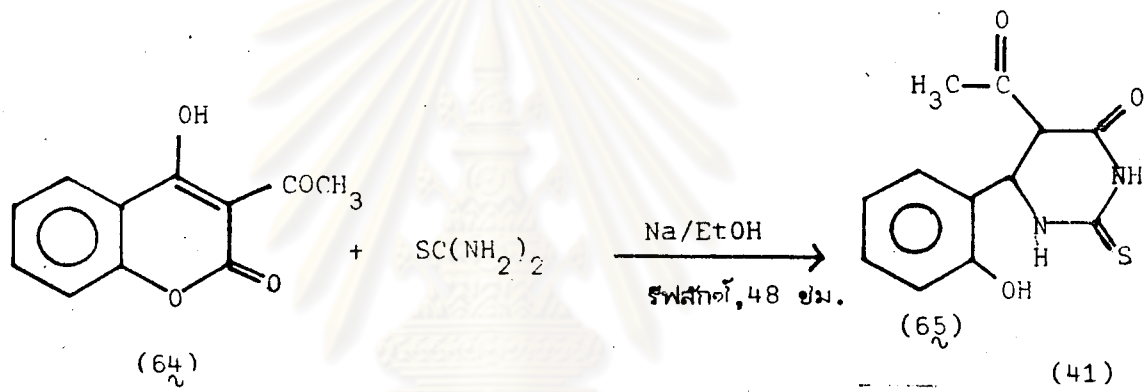
(59) (60) (39)

6.1.7 กับสารประกอบออโร-ไดคลอไรด์ (ortho - dichloride) เกิดการเชื่อมโครงสร้างเป็นรูปวงแหวน (ring closure)[47] ตัวอย่างเช่นเมื่อให้สารประกอบ 2, 3 - ไดคลอโรควินอกซาลีน (2, 3 - dichloroquinoxaline) (61) เข้าทำปฏิกิริยากับสารประกอบ เอน, เอน' - ไดฟีนิลไธโอยูเรีย (N, N' - diphenylthiourea) (62) โดยทำการต้มกลั่นแบบรีฟลักซ์ในเอททานอลได้สารประกอบ 3 - ฟีนิล - 2 - ฟีนิลอิมิโน - 2, 3 - ไดไฮโดร-ไธอาโซโล (4, 5 - บี) ควินอกซาลีน (3 - phenyl-2- phenylimino - 2, 3 - dihydro-thiazolo [4, 5 - b] quinoxaline) (63) ซึ่งให้ผล 80 % ของปริมาณที่ควรได้ตามทฤษฎี ดังสมการที่ (40)



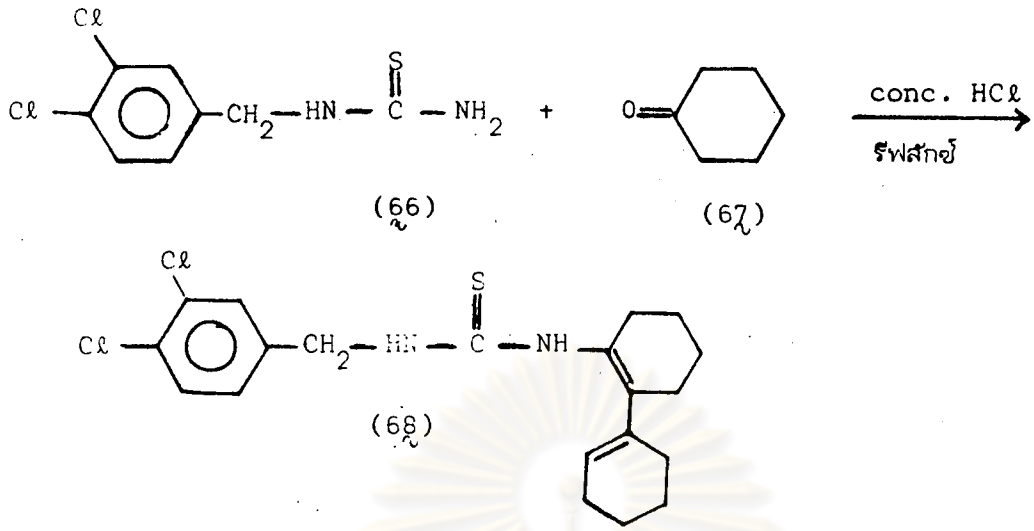
(61) (62) (63) (40)

6.1.8 กับสารประกอบ 3 - อะซีติล - 4 - ไฮดรอกซีคูมาริน (3 - acetyl - 4 - hydroxycoumarin)(64)[48] โดยให้ทำปฏิกิริยากันในสารละลายโซเดียมในเอทานอล ต้มกลั่นแบบรีฟลักซ์(reflux) นาน 48 ชม. ได้สารประกอบ 5 - อะซีติล - 6 - (2 - ไฮไดรอกซีฟีนิล) - 2 - (1 ไฮโดรเจน) - ไรโอพิริมิดีน - 4 - (3 ไฮโดรเจน) - โอน (3 - acetyl - 6 - (2 - hydroxyphenyl) - 2 - (1H) - thio pyrimidine - 4 - (3H)-one) (65) ดังสมการที่ (41)



(64) (65) (41)

6.1.9 กับสารประกอบคีโตน (ketone)[49] เมื่อต้มกลั่นแบบรีฟลักซ์(reflux) สารละลายของสารประกอบ 3, 4 - ไดคลอโรเบนซิลไรโอยูเรีย (3, 4 - dichlorobenzyl thiourea)(66) กับไซโคลเฮกซาโนน (67) ในอัตราส่วน 1 : 2 โมลในกรดไฮโดรคลอริก ได้สารประกอบ 1 - (3, 4 - ไดคลอโรเบนซิล - 3 - [2 - (ไซโคลเฮกซ์- 1 - อีนิล) ไซโคลเฮกซ์- 1 - อีนิล] ไรโอยูเรีย (1 -(3, 4 - dichlorobenzyl - 3 - [2 - (cyclohex - 1 - enyl)cyclohex - 1 - enyl] thiourea) (68) ดังสมการที่ (42)

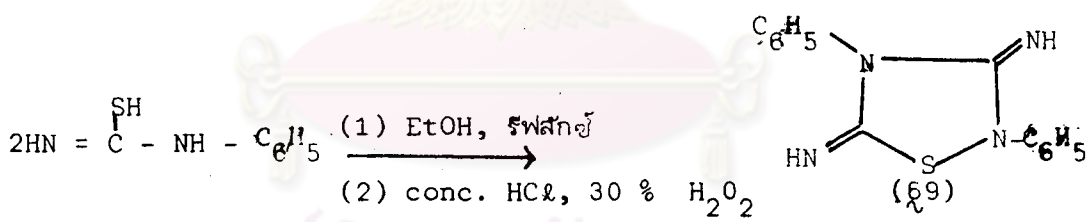


(66) (67)

(68)

(42)

6.1.10 กับสารประกอบไรโอยูเรียด้วยกัน[50] เมื่อทำการต้มกลั่นแบบรีฟลักซ์ (reflux) สารประกอบไรโอยูเรียในตัวทำละลายเอทานอล แล้วนำมาใส่กรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น และ 30 % ไฮโดรเจนเปอออกไซด์ (hydrogen peroxide) สารประกอบไรยูเรียทำปฏิกิริยากันเองได้สารประกอบ 3, 5 - ไดอิมิโน - 2, 4 - ไดฟีนิล - 1, 2, 4 - ไธอาไดอาโซลิดีน (3, 5 - diimino - 2, 4 - diphenyl - 1, 2, 4 - thiadiazolidine) (69) ในปริมาณ 78 - 90 % ของผลที่ได้ตามทฤษฎีดังสมการที่ (43)

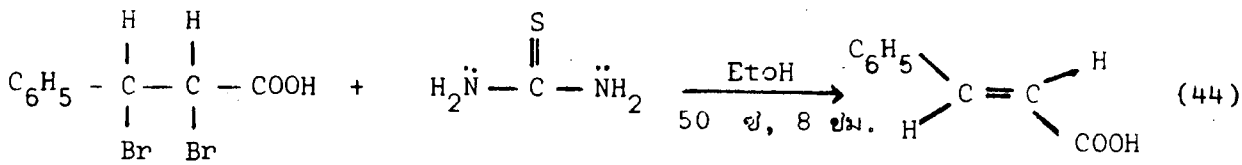


(69)

(43)

6.2 ใช้เป็นตัวขจัดโบรมีน (debrominating agents)[51]

เมื่อนำสารประกอบ อิริโทร - ซินนามิกแอซิดไดโบรไมด์ (erythrocinnamic acid dibromide) (70) มาอุ่นกับไรโอยูเรียในเอทานอลที่อุณหภูมิ 50° , นาน 8 ชม. ได้กรดทรานซ์ - ซินนามิก (trans - cinnamic acid) (71) ให้ผล 92 % ของปริมาณสารที่ควรได้ตามทฤษฎี ปฏิกิริยานี้สามารถแสดงได้ด้วยสมการที่ (44)

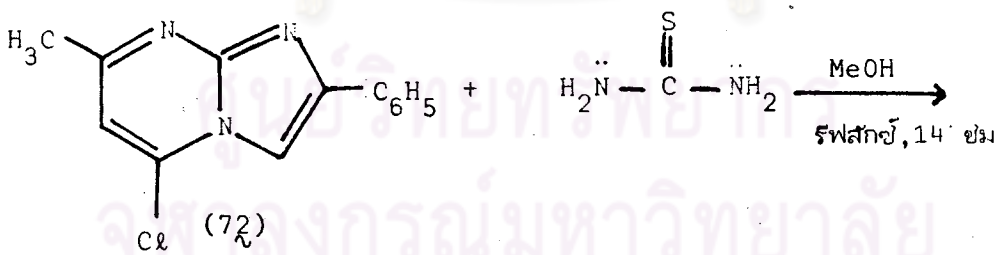


(79) (71)

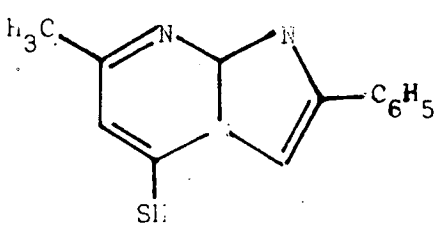
(44)

6.3 ใช้เป็นรีเอเจนต์ในการเปลี่ยนสารประกอบฮาไลด์เป็นเมอร์แคปแทนหรือไดซัลไฟด์[52] ตัวอย่างเช่น

6.3.1 กับสารประกอบ 2 - ฟีนิล - 5 - คลอโร - 7 - เมทธีลลิดาโซ - [1, 2, -10] พริมิดีน [2 - phenyl - 5 - chloro - 7 - methylidazo - [1, 2, - 10] pyrimidine (72) เมื่อนำมาต้มกลั่นแบบรีฟลักซ์(reflux) กับไธโอยูเรียในเมทธานอลนาน 2 ชม. ได้สารประกอบ 2 - ฟีนิล - 5 - เมอร์แคปโต - 7 - เมทธีลลิดาโซ - [1, 2 - เอ] พริมิดีน (2 - phenyl - 5 - mercapto - 7 - methylidazo - [1, 2 - a] pyrimidine) (73) ในปริมาณ 80 % ของปริมาณที่ควรจะได้ตามทฤษฎี ดังสมการที่ (45)



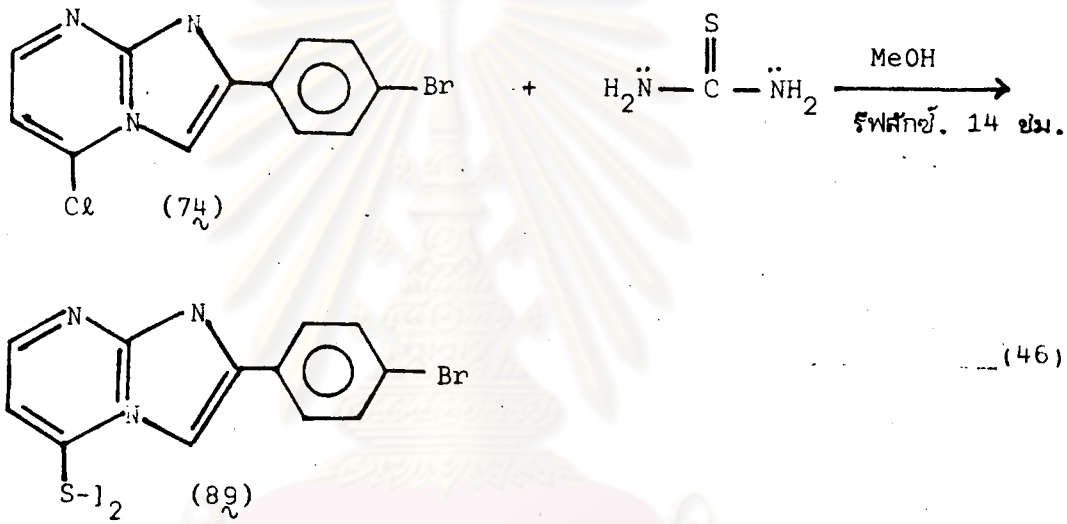
(72)



(73)

(45)

6.3.2 กับสารประกอบ 2 - พารา - โบรโมฟีนิล - 5 - คลอโรอิมิดาโซ - [1, 2 - เอ] พริมิดีน (2 - p - bromophenyl - 5 - chloroimidazo [1, 2 - a] pyrimidine) (74)[53] ได้ผลิตภัณฑ์ของสารประกอบบิส (2 - พารา - โบรโมฟีนิล - 5 - อิมิดาโซ - [1, 2 - เอ] พริมิดีน ซัลไฟด์ (bis(2 - p - bromophenyl - 5 - imidazo [1,2 - a] pyrimidine)sulfide)(89) ดังสมการที่ (46)

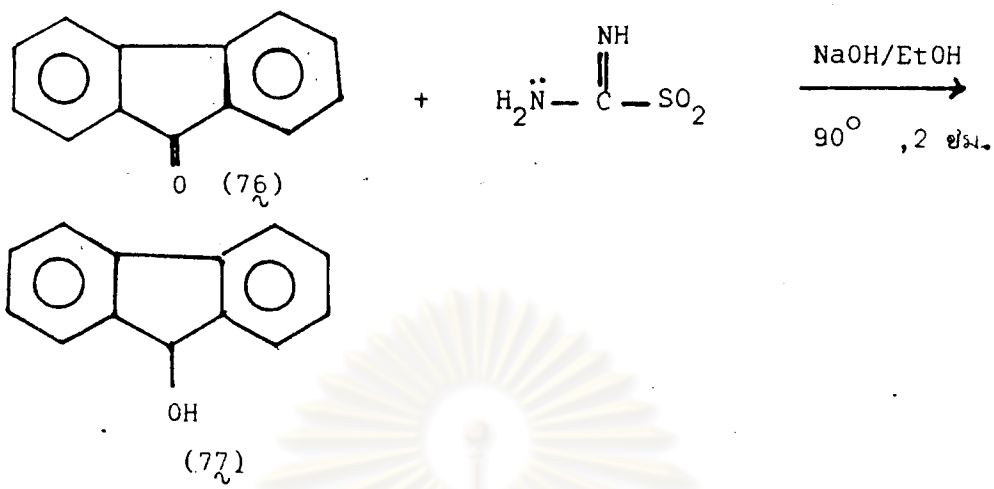


(46)

6.4 ใช้เป็นตัวรีดิวซ์ (reducing agents)

6.4.1 ทำหน้าที่เป็นตัวรีดิวซ์ในรูปของสารอนุพันธ์ไธโอยูเรียไดออกไซด์ (thioureadioxide)[54]

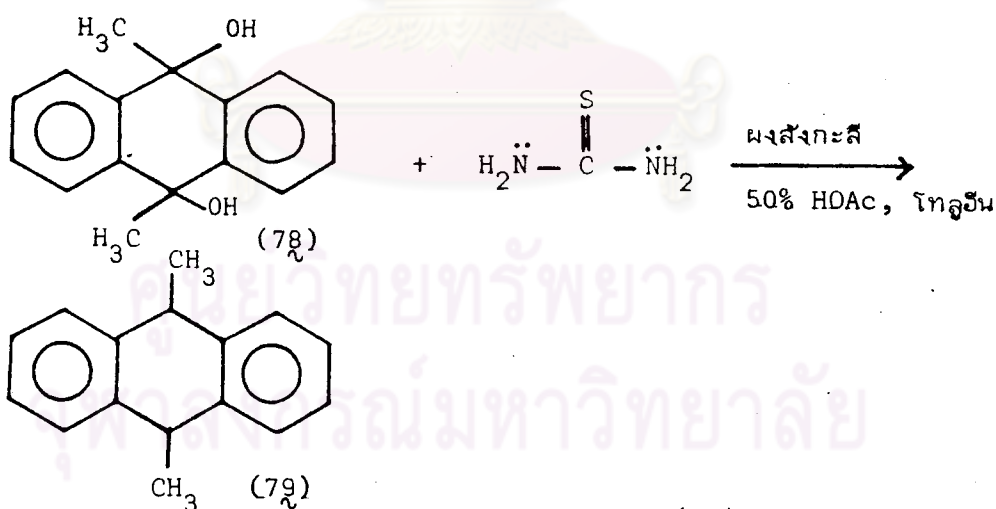
สารประกอบไธโอยูเรียไดออกไซด์เป็นตัวรีดิวซ์ที่มีประโยชน์ตัวหนึ่งเนื่องจากหาง่ายและราคาถูก ใช้ในการเตรียมสารประกอบแอลกอฮอล์จากคีโตน ตัวอย่างเช่น การเปลี่ยนสารประกอบฟลูออเรโนน (fluorenone) (76) ไปเป็นสารประกอบฟลูออเรนอล (fluorenol)(77) โดยโดยให้ทำปฏิกิริยากับไธโอยูเรียไดออกไซด์ในสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ในเอทธานอลที่อุณหภูมิ 90° นาน 2 ชม. ดังสมการที่ (47)



(76) (77) (47)

6.4.2 ใช้ยังดัดหมู่ไฮดรอกซี[55]

เมื่อนำสารละลาย 9, 10 - ไดไฮดรอกซี - 9, 10 - ไดเมททิลแอนทราซีน (9, 10 - dihydroxy - 9,10 - dimethylanthracene(78) ในโทลูอีนมาต้มกลั่นแบบรีฟลักซ์กับผงสังกะสีและไธโอยูเรียใน 50 % กรดอะซิติค ได้สารประกอบ 9, 10 - ไดเมททิลแอนทราซีน (9, 10 - dimethylanthracene(79) ดังสมการที่ (48)

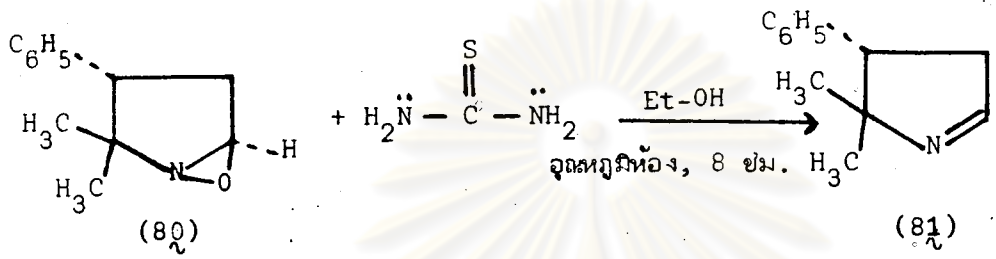


(78) (79) (48)

6.4.3 กับสารประกอบออกซาซิลิดีน (oxazilidine)[56]

เมื่อให้สารประกอบ ซิส - 2, 2 - ไดเมททิล - 3 - ฟีนิล - 6 - ออกซา - 1 - อะซาไบไซโคล [3.1.0] เฮกเซน (cis - 2, 2 - dimethyl - 3 - phenyl - 6 - oxa - 1 - azabicyclo [3.1.0] hexane)(80) ทำปฏิกิริยากับไธโอยูเรียในเอทานอล

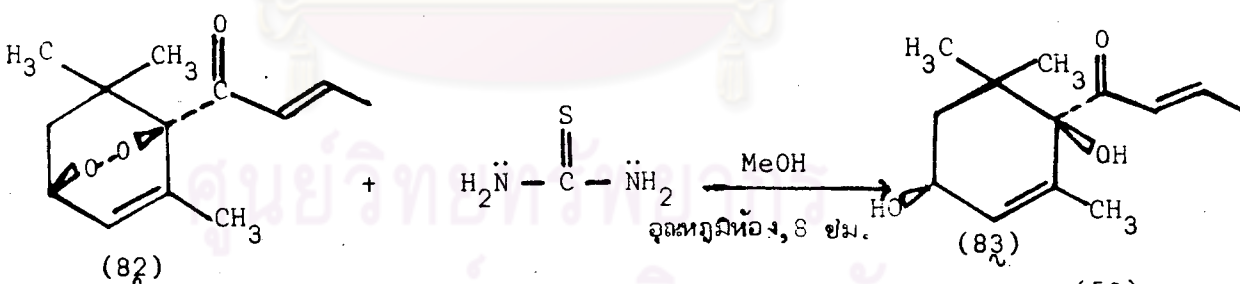
ที่อุณหภูมิห้องนาน 8 ชม. ได้สารประกอบ 5, 5 - ไดเมททิล - 4 - ฟีนิล - 1 - พิโรลีน (5, 5 - dimethyl - 4 - phenyl - 1 - pyrroline(81) ในปริมาณ 82 % ดังสมการที่ (49)



(80) (81) .(49)

6.4.4 กับสารประกอบไซคลิคเปอออกไซด์ (cyclicperoxide)[57]

สารประกอบ 3, 6 - เปออกซี - แอลฟา - ดามาสโคน (3, 6 - peroxy - α - damascone)(82) ทำปฏิกิริยากับไธโอยูเรียในเมททานอลที่อุณหภูมิห้องนาน 8 ชม. ได้สารประกอบ 3, 6 - ไดไฮดรอกซี - แอลฟา - ดามาสโคน (3, 6 - dihydroxy - α - damascone)(83) ในปริมาณ 75 % ของปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ควรได้ตามทฤษฎีดังสมการที่ (50)

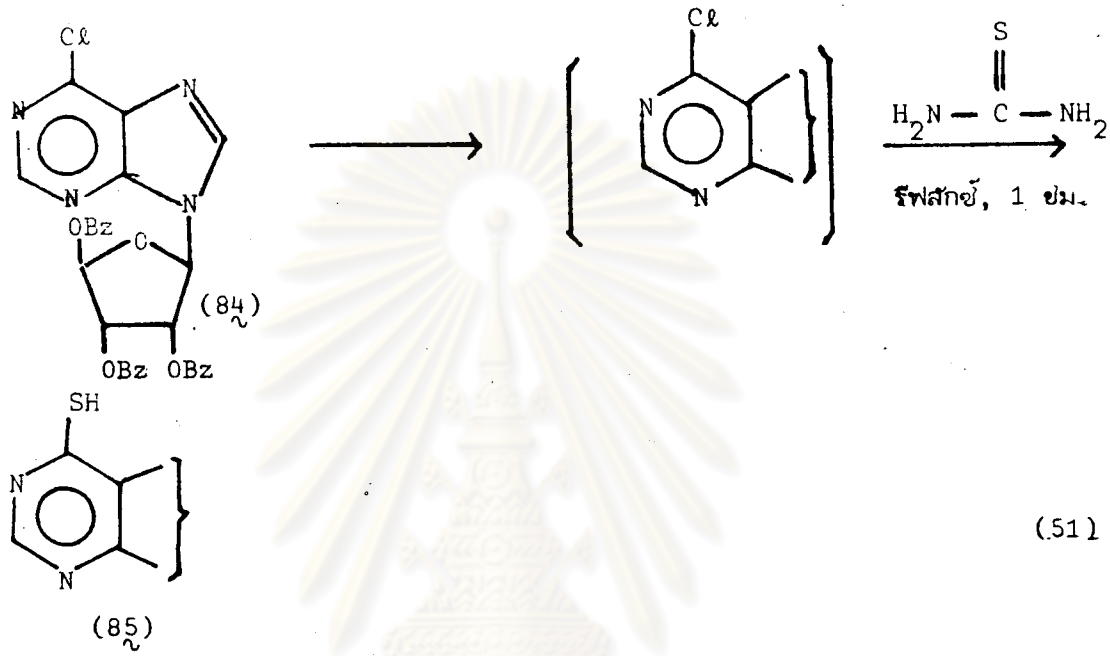


(82) (83) .(50)

6.5 ใช้เป็นรีเอเจนต์ในการเปลี่ยนหมู่ไฮดรอกซีไปเป็นหมู่เมอร์แคปแทน[58]

จากสารประกอบ 6 - ไฮดรอกซี - 9 - (2′, 3′, 5′ - ไตร - โอ - เบนซิล - เบตา - ดี - ไรโบฟิวราโนซิล) เพียวรีน (6 - hydrozy - 9 - (2′, 3′, 5′ - tri- O - benzyl - β - D - ribofuranosyl) purine)(84) เมื่อทำปฏิกิริยากับซัลเฟอริลคลอไรด์ (sulferyl chloride) ในคลอโรฟอร์มแล้วต้มกลั่นแบบรีฟลักซ์กับไธโอยูเรียอีก1 ชม. ได้

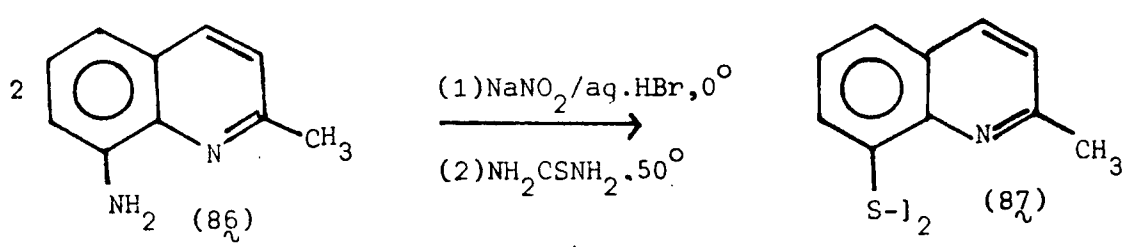
สารประกอบ 6 - เมอร์แคปโต - 9 - (2', 3', 5' - ไตร - โอ - เบนซิล - เบตา - ดี - ไรโบฟิวราโนซิล) เพียวรีน (6 - mercapto - 9 - (2', 3', 5' - tri - O - benzyl - β - D - ribofuranosyl) purine)(85) ดังสมการที่ (51)



(51)

6.6 ใช้เป็นรีเอเจนต์ในการเปลี่ยนหมู่อะมิโนเป็นไดซัลไฟด์[59]

นำสารประกอบ 8 - อะมิโน - 2 - เมทิลควิโนลีน (8 - amino - 2 - methylquinoline)(86) มาเตรียมเป็นเกลือไดอะโซเนียม (diazonium salt) โดยทำปฏิกิริยากับโซเดียมไนไตรท์ ในสารละลายไฮโดรเจนโบรไมด์ในน้ำที่ 0° แล้วเติมสารประกอบไรโอยูเรีย อุ่นไล่ก๊าซในโตรเจนที่อุณหภูมิ 50° จนหมดได้สารประกอบ 2, 2' - ไดเมทิล - 8, 8' - ไดควิโนลิลไดซัลไฟด์ (2, 2' - dimethyl - 8, 8' - diquinolyl disulphide)(87) ดังสมการที่ (52)

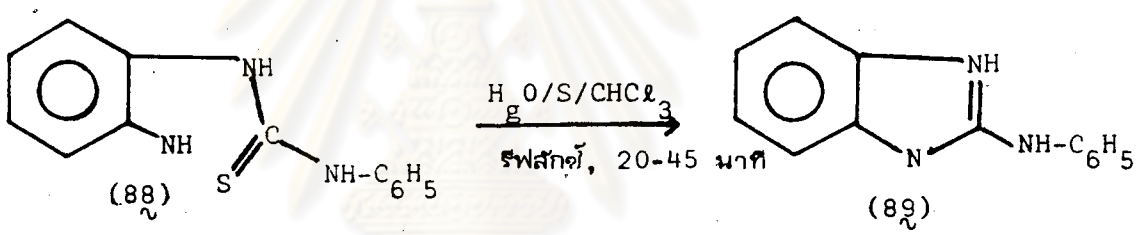


(52)

6.7 ใช้เตรียมสารประกอบเฮเทโรไซคลิกของโมเลกุลเป็นโครงสร้างแบบวงแหวน (ring closure)

6.7.1 ใช้เตรียมสารอนุพันธ์เบนซิมิดาโซล (benzimidazole)[60]

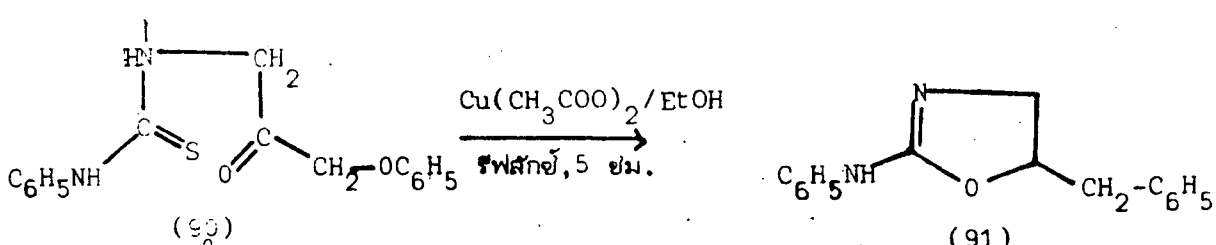
เมื่อทำการต้มกลั่นแบบรีฟลักซ์(reflux) สารละลายของสารประกอบ 1(2 - อะมิโนฟีนิล) - 3 - เอทธิลไธโอยูเรีย (1(2 - aminophenyl - 3 - ethylthiourea) (88) กับสารประกอบเมอร์คิวรี (II)ออกไซด์ (mercury (II) ในคลอโรฟอร์ม และใช้กำมะถันเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาได้สารประกอบ 2 - เอทธิลอะมิโนเบนซิมิดาโซล (2 - ethylaminobenzimidazole) (89) ดังสมการที่(53)



(53)

6.7.2 ใช้เตรียมสารอนุพันธ์ออกซาโซลีน (oxazoline)[61]

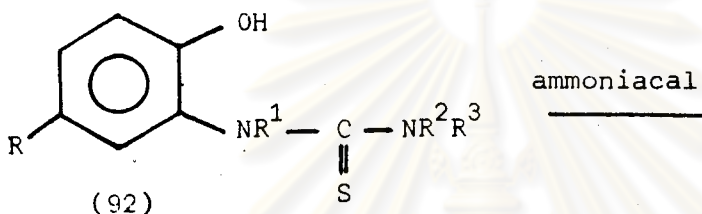
ต้มกลั่นสารละลายของสารประกอบ 1 - (3 - ฟีนอกซี - 2 - ไฮดรอกซีโปรพิล) - 3 - ฟีนิล - 2 - ไธโอยูเรีย (1 - (3 - phenoxy - 2 - hydroxypropyl) - 3 - phenyl - 2 thiourea)(90) กับคอปเปอร์ (II) อะซีเตท โมโนไฮเดรท (copper (II) acetate monohydrate) ในเอทานอลนาน 5 ชม. ได้สารประกอบ 2 - อะนิลิโน - 5 - ฟีนอกซีเมทธิล - 2 - ออกซาโซลีน (2 - anilino - 5 - phenoxymethyl - 2 - oxazoline)(91) ดังสมการที่ (54)



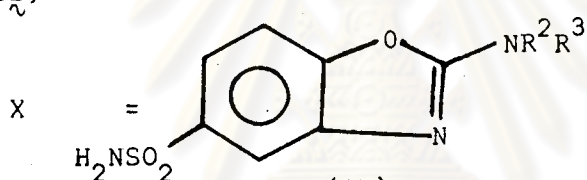
(54)

6.7.3 ใช้เตรียมสารประกอบเบนซ็อกซาโซล (benzoxazole)[62]

สารอนุพันธ์ เอน - (2 - ไฮดรอกซีฟีนิล) ไธโอยูเรีย (92) ทำปฏิกิริยากับสารประกอบซิลเวอร์ไนเตรท (silver nitrate) ในสารละลายแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ได้ประกอบเบนซ็อกซาโซล (93) หรือสารประกอบเบนซ็อกซาโซลีน (94) ดังสมการที่ (55)



(92) (55)



(94)

เมื่อ R = H_2NSO_2

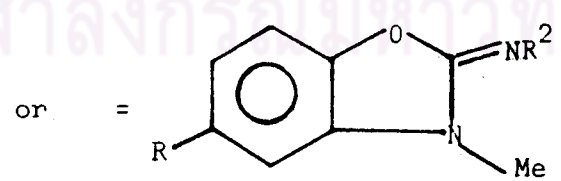
R^1 = H

$-NR^2R^3$ = แอลคิลอะมิโน (alkylamino)

ไพโรลิดิโน (pyrrolidino)

มอร์โฟลิโน (morpholino)

ฟีนิลอะมิโน (phenylamino)



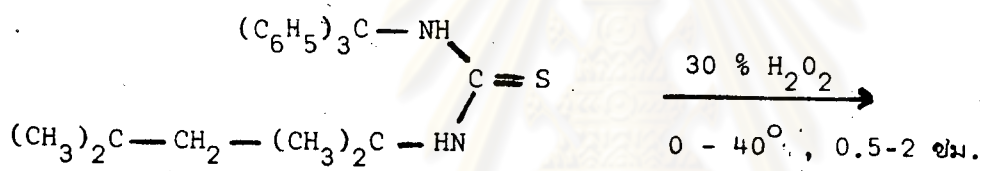
เมื่อ R = H, H_2NSO_2

R = Me

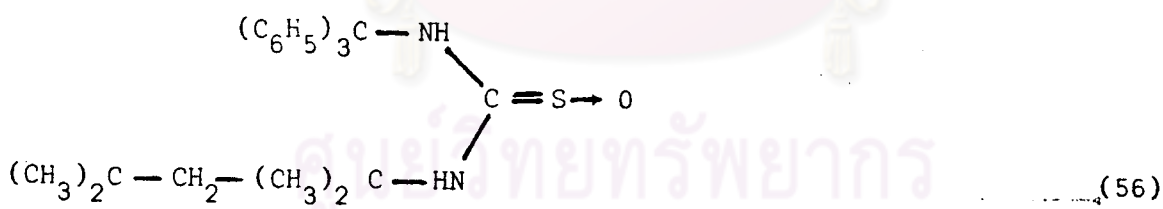
$-NR^2R^3$ = อัลคิลามีน (alkylamine)

6.8 ใช้เตรียมสารประกอบไธโอยูเรีย-เอส-โมนอกไซด์ (thiourea-S-monoxide)[63]

สารประกอบ เอน - (1,1,3,3- เตตระเมทธิลบิวทิล)-เอน'-ไตรทิลไธโอยูเรีย (N-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-N'-tritylthiourea)(95) ทำปฏิกิริยากับ 30 % ไฮโดรเจนเปอออกไซด์ที่อุณหภูมิ 0-40° นาน 0.5-2 ชม. ได้สารประกอบ เอน - (1,1,3,3-เตตระเมทธิลบิวทิล) - เอน' - ไตรทิลไธโอยูเรีย - เอส - โมนอกไซด์ (N - (1,1,3,3 - tetramethylbutyl) - N' - tritylthiourea - S - Monoxide)(96) ดังสมการที่ (56)



(95)

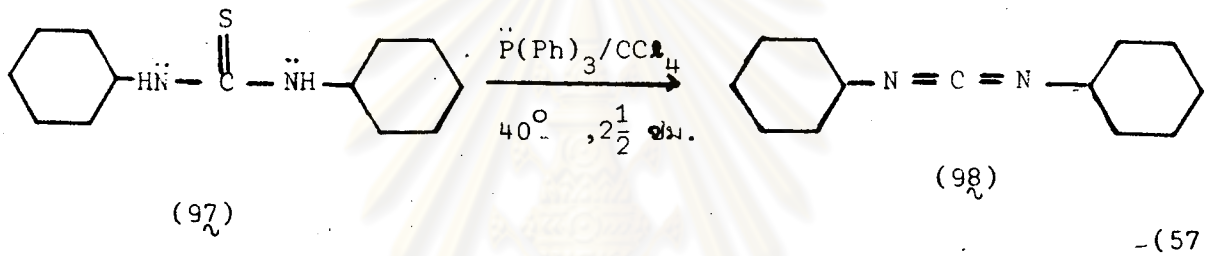


(96)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

6.9 ใช้เตรียมสารประกอบคาร์โบไดอิมีด (carbodiimide)[64]

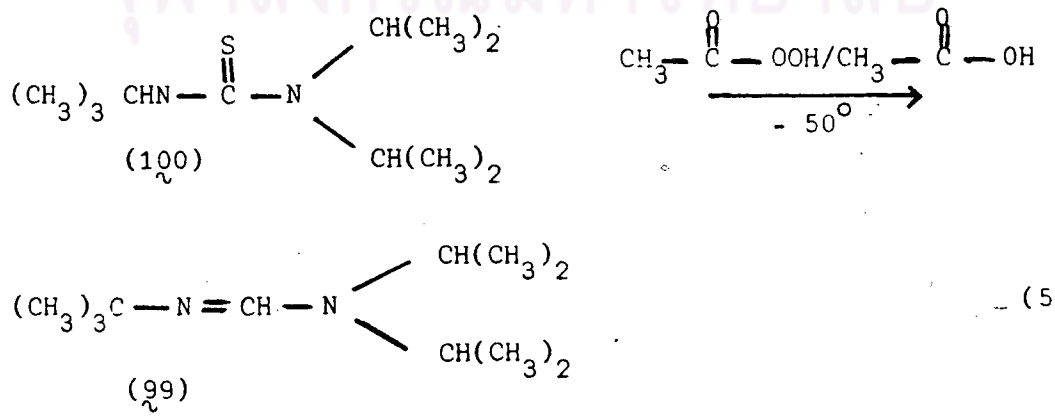
สารละลายของไดไซโคลเฮกซิลไธโอยูเรีย (dicyclohexylthiourea)(97) และไตรฟีนิลฟอสฟีน (triphenylphosphine) ในคาร์บอนเตตระคลอไรด์ที่อุณหภูมิ 40° ได้ผลิตภัณฑ์ของสารประกอบไดไซโคลเฮกซิลคาร์โบไดอิมีด (dicyclohexyl carbodiimide) (98) ดังสมการที่ (57)



(97) (98) (57)

6.10 ใช้เตรียมสารประกอบฟอร์มามิดีน (formamidine)[65]

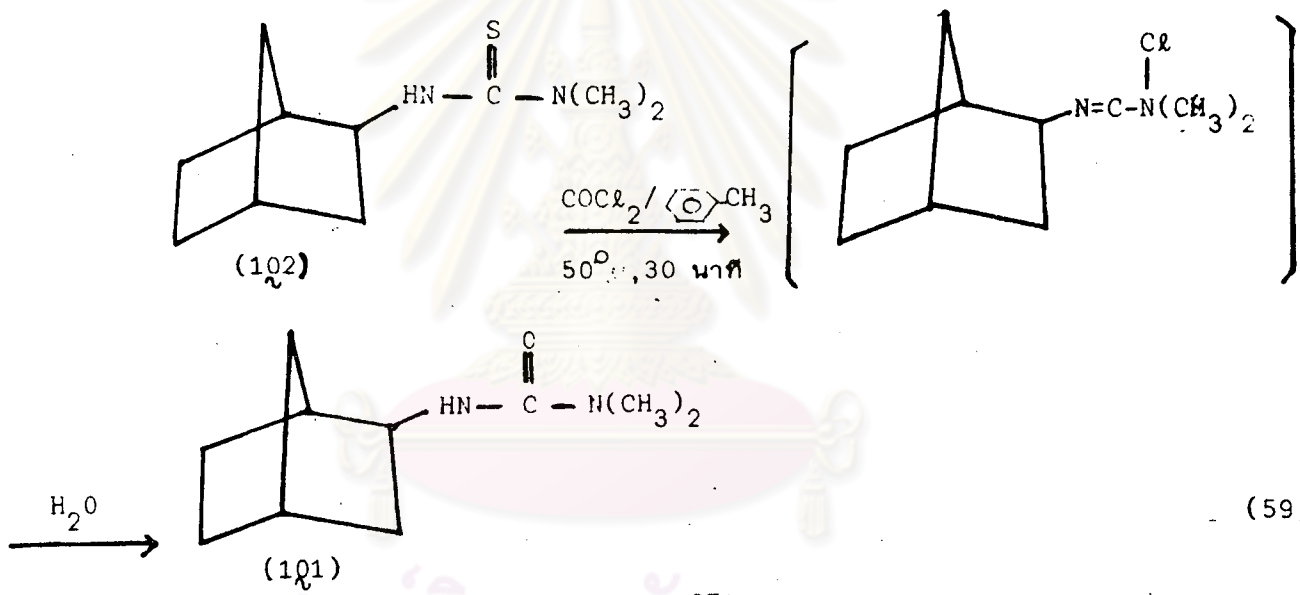
สารประกอบ เอน, เอน - ไดไอโซโปรปิล - เอน′ - เทอเชียรีบิวทิลฟอร์มามิดีน (N, N - diisopropyl - N′ - tert. butylformamidine)(99) เตรียมได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่างเอน, เอน - ไดไอโซโปรปิล - เอน′ - เทอเชียรี บิวทิลไธโอยูเรีย (N, N - diisopropyl - N′ - tert butylthiourea)(100) ในตัวทำละลายเมทานอลกับกรดเปอรอกซีอะซิติกในกรดเกลเชียลอะซิติกที่อุณหภูมิ - 50° ดังสมการที่ (58)



(58)

6.11 ใช้เตรียมสารประกอบยูเรีย (urea)[66]

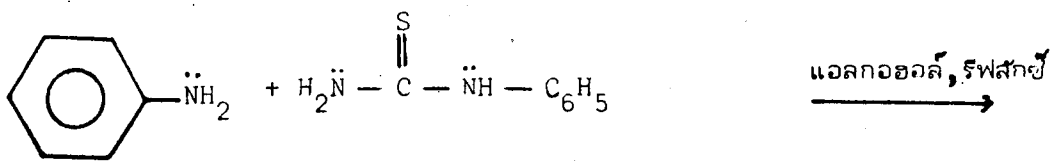
สารประกอบ 1, 1 - ไดเมทธิล - 3 - (ออกโซ - 2 - นอร์บอร์นิล) ยูเรีย (1, 1, - dimethyl - 3 - (oxo - 2 - norbornyl) urea(101) สามารถเตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบ 1, 1 - ไดเมทธิล - 3 -(ออกโซ - 2 - นอร์บอนิล)ไธโอยูเรีย(1,1 dimethyl - 3 - (oxo - 2 -norbornyl)thiourea)(102) กับฟอสจีน ในตัวทำละลายโทลูอีน ที่อุณหภูมิ 50° นาน 30 นาที แล้วทำการไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ได้สารประกอบที่ต้องการดังสมการที่ (59)



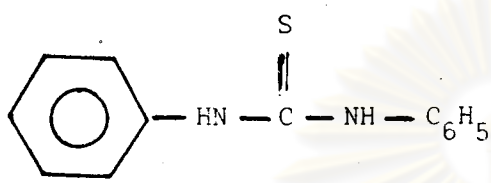
(59)

6.12 ใช้เตรียมสารประกอบไธโอยูเรียชนิดใหม่[67]

เตรียมสารประกอบ เอน - ฟีนิล - เอน' - (2, 3 - ไดเมทธิลฟีนิล)ไธโอยูเรีย (N - phenyl - N' - (2, 3 - dimethylphenyl) thiourea)(103) ได้จากปฏิกิริยาระหว่างฟีนิลไธโอยูเรีย (phenylthiourea)(104) และไซลิดีน (xylidine)(105) ในแอลกอฮอล์ดังสมการที่ (60)



(105) (104)



(103) (60)

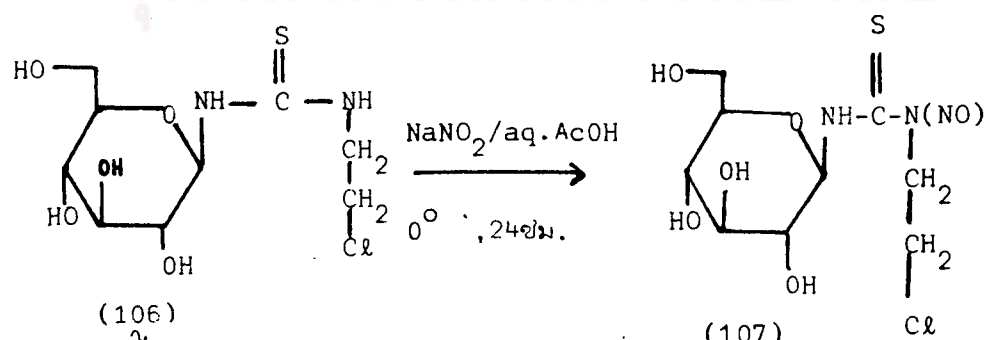
7. ปฏิกิริยาทางเคมีของสารอนุพันธ์ไกลโคซิลไธโอยูเรีย

สารอนุพันธ์ไกลโคซิลไธโอยูเรียให้ปฏิกิริยาทางเคมีซึ่งใช้ประโยชน์ในการเตรียมสารประกอบต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

7.1 ใช้เตรียมสารประกอบไนโตรโซไธโอยูเรีย (nitrosothiourea)[68]

สารประกอบ (1, (2 - คลอโรเอทธิล) - 3 - (เบตา - ดี - กลูโคไพราโนซิล) ไธโอยูเรีย (1 - (2 - chloroethyl) -3 - (β - D - glucopyranosyl) thiourea (106) เข้าทำปฏิกิริยากับโซเดียมไนไตรท์ (sodium nitrite) ในสารละลายกรดอะซิติกที่ 0° 24 ชม.ได้

สารประกอบ (1 - (2 - คลอโรเอทธิล) - 3 - (เบตา - ดี - กลูโคไพราโนซิล) - 1 - ไนโตรโซไธโอยูเรีย (1 - (2 - chloroethyl - 3 - (β - D - glucopyranosyl) - 1 - nitrosothiourea (107) ดังสมการที่ (61)



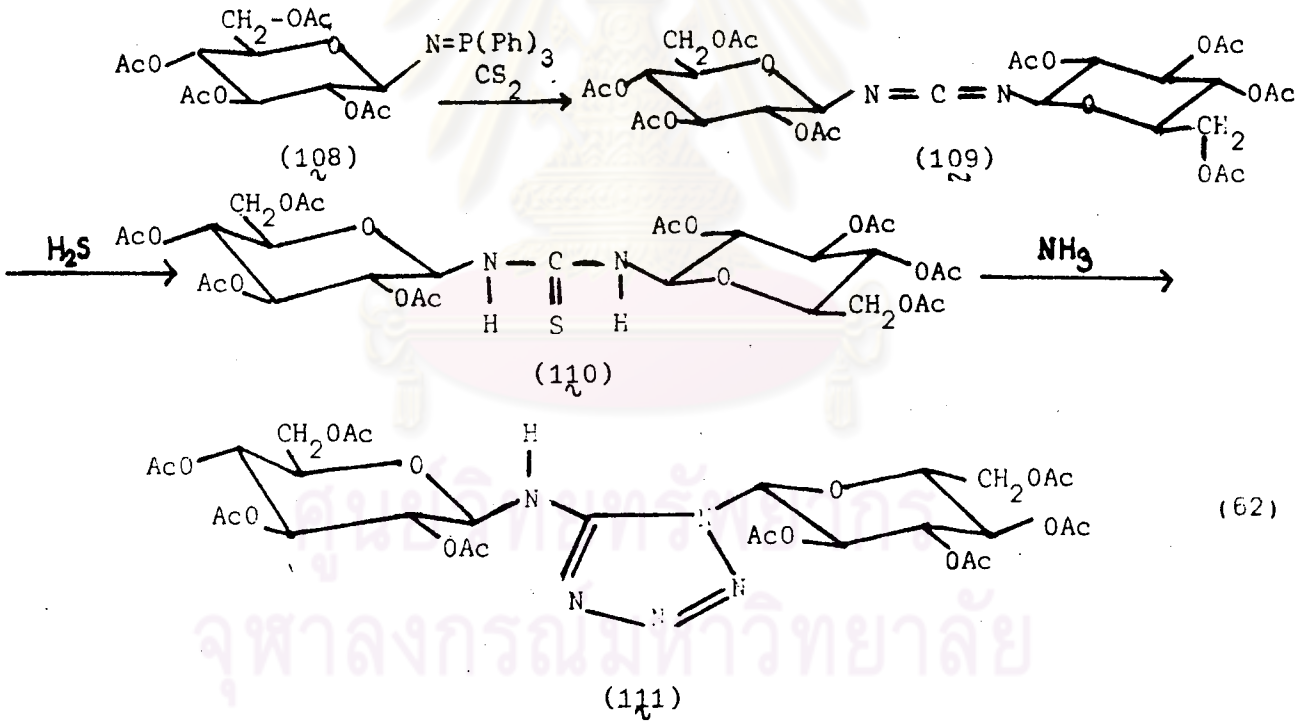
(106) (107) (61)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

i 17192651

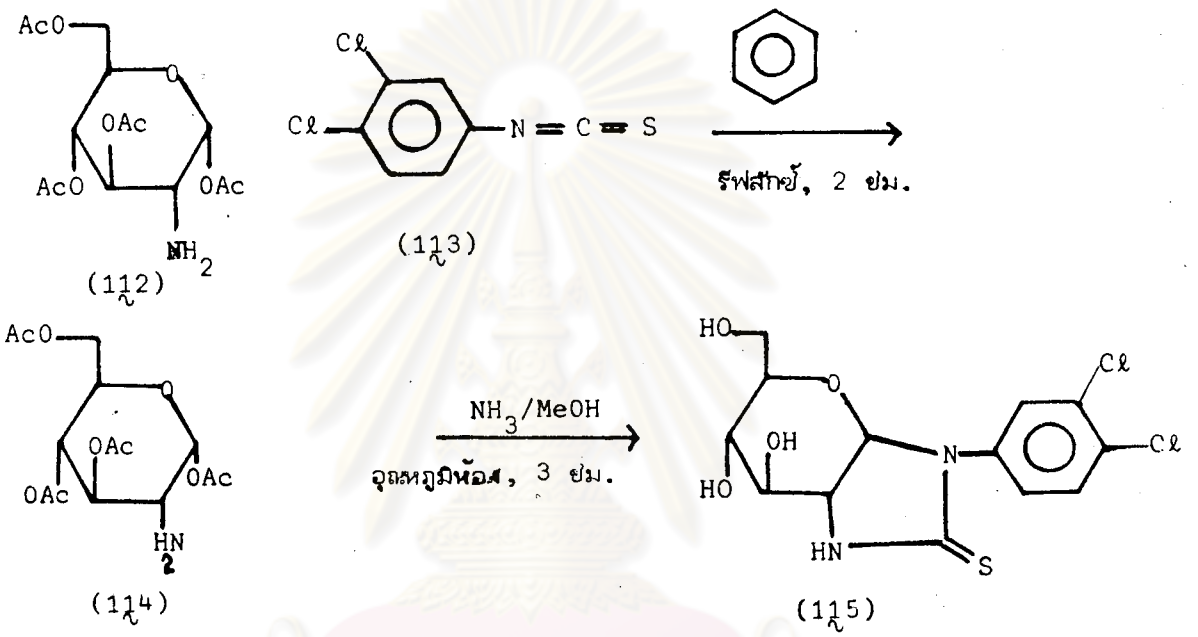
7.2 ใช้ในการเตรียมสารประกอบเฮเทโรไซคลิก ตัวอย่างเช่น

7.2.1 เริ่มต้นจากเตตระ - โอ - อะซีติล - เบตา - ดี - กลูโคไพราโนซิล-ฟีนิลฟอสฟีนอิมีน (tetra - O - acetyl - β - D - glucopyranosyltriphenylphosphine imine)(108) นำมาทำปฏิกิริยากับคาร์บอนไดซัลไฟด์ ได้สารประกอบบิส - (เตตระ - โอ - อะซีติล) - เบตา - ดี - กลูโคไพราโนซิล คาร์โบไดอิมีด (bis -(tetra - O - acetyl) - β - D-glucopyranosyl carbodiimide)(109) ซึ่งเมื่อนำมาทำปฏิกิริยากับไฮโดรเจนซัลไฟด์ ได้สารประกอบไธโอคาร์บามีด (110) และเมื่อให้ทำปฏิกิริยาต่อไปกับแอมโมเนียก็ได้สารประกอบเฮเทโรไซคลิก (111).[69] ดังสมการที่ (62)



7.2.2 เริ่มต้นจาก 1, 3, 4, 6 - เตตระ - โอ - อะซีติล - 2 - อะมิโน - 2 - ดีออกซี - ดี - กลูโคส (1, 3, 4, 6 - tetra - O - acetyl - 2-amino - 2 - deoxy - D - glucose)(112) นำมาต้มกลั่นแบบรีฟลักซ์(reflux) กับสารประกอบฟีนิลไอโซไธโอไซยาเนท (phenylisothiocyanate)(113) ในตัวทำละลายเบนซีน นาน 2 ชม. ได้สารประกอบ

1 - (ซับสติตวทัฟฟินิล) - 3 - (1, 3, 4, 6 - เตตระ - โอ - อะซีติล - เบตา - ดี - กลูโคไพราโนซิล)ไธโอยูเรีย (114) ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยาต่อไปกับแอมโมเนีย ในเมทธานอล ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 3 ชม. ได้สารประกอบเฮทเทอโรไซคลิก (115)[36] ดังสมการที่ (63)

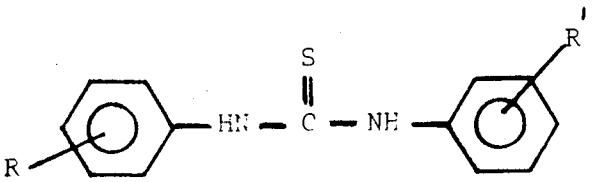


(63)

8. คุณสมบัติในการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของสารอนุพันธ์ไธโอยูเรียและสารที่คล้ายคลึงกัน (biological activity of thiourea derivatives and their analogs)

8.1 คุณสมบัติในการต่อต้านเชื้อไวรัส (antiviral activity)

ในปี ค.ศ. 1956 บอฟฟานาเล่ (Bouffanais)[70] ได้ทดสอบการออกฤทธิ์ของสารอนุพันธ์ไดฟีนิลไธโอยูเรีย (diphenyl thiourea) หรือไธโอคาร์บานิลิด (thiocarbanilide) ในการต่อต้านการเจริญของเชื้ออินฟลูเอนซ่าไวรัสชนิดเอ. (influenza virus type A) ในร่างกาย (in vivo) ของไก่ และหนู สารประกอบดังกล่าวมีสูตรโครงสร้างโดยทั่วไปดังนี้

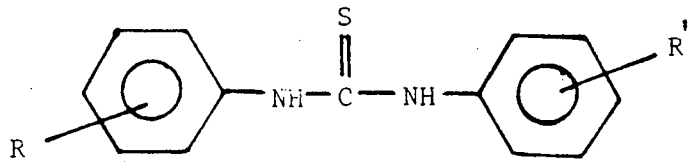


เมื่อ R เป็นหมู่แอลคิล (alkyl) แอลคอกซี (alkoxy) หรือ แฮโลเจน (halogen)

จากการทดสอบพบว่าสารประกอบ 4 - คลอโร - 4′ - ฟลูออโรไธโอคาร์บานิลิด((4 - chloro - 4′ - fluoro) thiocarbanilide) สามารถยับยั้งการตายของหนูที่ได้รับเชื้อได้ 60 % โดยให้ยาในปริมาณต่ำสุดที่จะทำให้หนูที่ไม่ได้รับเชื้อตายหมด 100 % (100 % mortality) ส่วนประกอบ 2, 5 - ไดคลอโร (2, 5 - dichloro), 2, 4, 5 - ไตรคลอโร (2, 4, 5 - trichloro), 2, 5 - ไดคลอโร - 4′ - ฟลูออโรไธโอคาร์บานิลิด (2, 5 - dichloro - 4′ - fluoro thiocarbanilide) จะยับยั้งการตายของหนูที่ได้รับเชื้อไวรัสย่นิดนี้ได้ 40 % โดยให้ยาในปริมาณต่ำที่สุดที่จะทำให้หนูที่ไม่ได้รับเชื้อตายหมด 100 % (100 % mortality)

ปี ค.ศ 1957 ไวน์ไสตน์ (Weinstein)[71] ได้ทดสอบการออกฤทธิ์ต่อต้านเชื้อไวรัสของสารอนุพันธ์ไธโอยูเรียและยูเรียจำนวน 80 ตัวอย่าง โดยนำมาทดสอบทั้งในหลอดทดลอง (in vitro) และในร่างกาย (in vivo) กับตัวอ่อนของไก่และหนูที่ได้รับการแพร่เชื้อของเอนเซฟาโลไมโอคาร์ดิตสไวรัสย่นิดโคลัมเบีย เอส - เค (encephalomyocarditis (columbia S - K) virus) และกับหนูที่ได้รับเชื้ออินฟลูเอนซ่า (พี - อาร์ - 8) ไวรัส (influenza (PR - 8) virus) พบว่าสารประกอบไธโอยูเรียที่สามารถยับยั้งการเจริญของเอนเซฟาโลไมโอคาร์ดิตสไวรัสเฉพาะในหลอดทดลอง คือ 1, 3 - ไดบิวทีลไธโอยูเรีย (1, 3 - dibutylthiourea) และที่ยับยั้งการเจริญของอินฟลูเอนซ่าไวรัสในหลอดทดลองแต่ไม่ให้ผลเมื่อทดสอบในร่างกาย คือ สารประกอบ 1,3 - ไดเอทธีลไธโอยูเรีย (1, 3 - diethylthiourea) , 1 - อะซีทีลไธโอยูเรีย (1 - acetylthiourea)

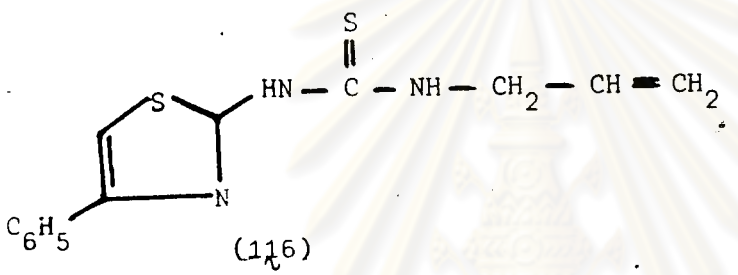
ปี ค.ศ. 1965 ซวง (Xuong) และผู้ร่วมงาน[72] ได้ทดสอบการออกฤทธิ์ของสารอนุพันธ์ไดทีนิลไธโอยูเรียหรือไธโอคาร์บานิลิดในการต่อต้านเชื้อแวกซีเนียไวรัส (vaccinia virus) ในหลอดทดลอง (in vitro) โดยใช้เซลผิวหนังของกระต่ายและฤทธิ์ในการต่อต้านเชื้อโปลิโอไวรัส (poliovirus) ของหนู (in vivo)



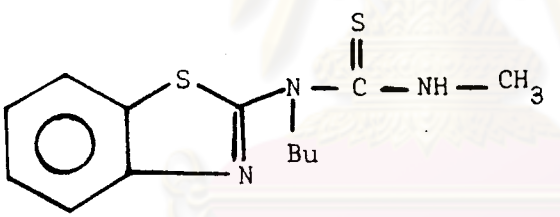
พบว่าสารประกอบที่สามารถต่อต้านการเจริญของแวกซีเนียไวรัสในหลอดทดลองคือ สารประกอบ 3 - ฟลูออโร - 4' - อะเซทตามิโดไธโอคาร์บานิลิด (3 - fluoro - 4' - acetamidothiocarbanilide) ,3 - ไตรฟลูออโรเมทธิล - 4 - คลอโรไธโอคาร์บานิลิด (3 - trifluoromethyl - 4 - chlorothiocarbanilide) และ 3 - ฟลูออโร - 3', 5' - ไดคลอโรไธโอคาร์บานิลิด (3 - fluoro - 3', 5' - dichlorothiocarbanilide) แต่สารประกอบตัวหลังนี้ไม่ออกฤทธิ์ในการต่อต้านเชื้อโปลิโอไวรัสในหนู สารประกอบ 4 - คลอโร - 3', 4' - ไดคลอโรไธโอคาร์บานิลิด (4 - chloro - 3', 4' - dichlorothiocarbanilide),4 - ฟลูออโร - 3 - โบรโม - 4' - คลอโรไธโอคาร์บานิลิด (4 - fluoro - 3' - bromo - 4' - chlorothiocarbanilide) และ 4 - คลอโร - 2' - โบรโม - 5' - ไตรฟลูออโรเมทธิลไธโอคาร์บานิลิด (4 - chloro - 2' - bromo - 5' - trifluoromethylthiocarbanilide) สามารถออกฤทธิ์ต่อต้านเชื้อแวกซีเนียไวรัสในหลอดได้บ้างเล็กน้อย แต่สารประกอบ 4 - โบรโม - 3' - โบรโมไธโอคาร์บานิลิด (4 - bromo - 3' - bromothiocarbanilide), 3 - ฟลูออโร - 2 - คลอโร - 5' - ไตรฟลูออโรเมทธิลไธโอคาร์บานิลิด (3 - fluoro - 2' - chloro - 5' - trifluoromethylthiocarbanilide), 4 - ฟลูออโร - 2', 5' - ไดคลอโรไธโอคาร์บานิลิด (4 - fluoro - 2', 5' - dichlorothiocarbanilide), 2, 5 - ไดคลอโร - 4' - เมทธอกซีไธโอคาร์บานิลิด (2, 5 - dichloro - 4' - methoxythiocarbanilide) และ 4 - คลอโร - 3' - ฟลูออโรไธโอคาร์บานิลิด (4 - chloro - 3' - fluorothiocarbanilide) แทบจะไม่ออกฤทธิ์เลย

ปี ค.ศ. 1974 สีอก (Liebig)[73] ได้ทดสอบฤทธิ์ในการต่อต้านเชื้อไวรัสชนิดต่าง ๆ กับสารประกอบ 2 - อะมิโน - 4 - ฟีนิลไธอะโซล (2 - amino - 4 - phenylthiazole) ซึ่งมีอยู่ในโมเลกุลจำนวน 34 ตัว เช่น (2 - (3 - อัลลิลยูรีโด) - 4 - ฟีนิลไธอาโซล (2 - (3 - allylureido) - 4 - phenylthiazole)(116) สาร

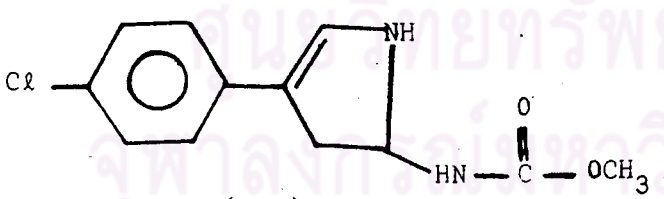
ประกอบเตตระไฮโดรเบนโซไธอาโซล ซึ่งมีไธโอยูเรียอยู่ในโมเลกุลจำนวน 16 ตัว เช่น 2 - (1 - บิวทิล - 3 - เมททิลไธโอยูรีโด) - 4, 5, 6, 7 - เตตระไฮโดรเบนโซไธอาโซล (2 - (1 - butyl - 3 - methyl thioureido) - 4, 5, 6, 7 - tetrahydrobenzo thiazole)(117) และสารประกอบ 4 - ฟีนิล - 2 - อิมิดาโซลิลคาร์บาเมท (4 - phenyl - 2 - imidazolyl carbamate) จำนวน 9 ตัว เช่น เมททิล - 4 - (4 - คลอโรฟีนิล) - 2 - อิมิดาโซลิลคาร์บาเมท (methyl - 4 - (4 - chlorophenyl) - 2 - imidazolyl-carbamate)(118)



(116)



(117)

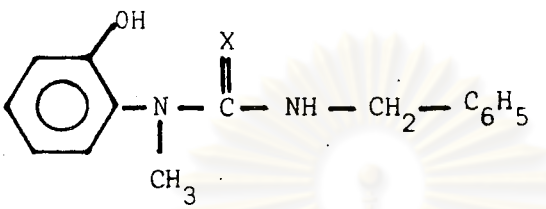


(118)

จากการทดสอบพบว่าสารประกอบส่วนใหญ่มีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อไวรัสในหลอดทดลองได้หลายชนิด ตัวอย่างเช่น เชื้ออินฟลูเอนซาไวรัส (influenza virus) พาราอินฟลูเอนซาไวรัส (parainfluenzavirus) เวสิคิวลาร์ สตอมมาติติสไวรัส (vesicular stomatitis virus), โปลิโอไวรัส (polio virus) ไรโนไวรัส (rhinovirus)

เฮิร์พ ซิมเพลกไวรัส (herp simplex virus) และแวกซีเนีย ไวรัส (vaccinia virus)

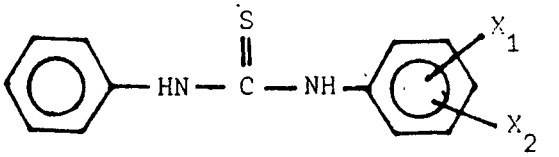
ปี ค.ศ. 1971 ชินดารอฟ (Shindarov) และเพื่อนร่วมงาน[74] ได้ทดลองการออกฤทธิ์กับสารอนุพันธ์ไธโอยูเรียจำนวน 12 ชนิด ซึ่งแสดงสูตรโครงสร้างโดยทั่วไปดังต่อไปนี้



เมื่อ X = O หรือ S

พบว่าสารประกอบ เอน - เมทธิล - เอน - (2 - ไฮดรอกซีฟีนิล) - เอน′ - เบนซิลยูเรีย (N - methyl - N - (2 - hydroxyphenyl) - N′ - benzylurea) ในปริมาณที่ใช้ 50 $\mu g/cm^3$ และเอน - เมทธิล - เอน′ - (2 - ไฮดรอกซีฟีนิล) - เอน′ - เบนซิลไธโอยูเรีย (N - methyl - N′ - (2 - hydroxyphenyl) - N′ - benzylthiourea) จำนวน 54 $\mu g/cm^3$ สามารถออกฤทธิ์ต่อต้านเชื้อไวรัสในหลอดทดลองได้ 4 ชนิด คือ โปลิโอไวรัส (polio virus) โคแซกกีบี 1 (cosaxcie B_1) อีโค 19 ไวรัส (ECHO 19 virus) และเชื้อไวรัสเกี่ยวกับปากและเท้า สารประกอบเอน - โปรปิล - เอน - - (2 - ไฮดรอกซีฟีนิล) - เอน′ - เบนซิลไธโอยูเรีย (N - propyl - N - (2 - hydroxyphenyl) - N′ - benzylthiourea) สามารถออกฤทธิ์ต่อต้านเชื้อไวรัส 3 ชนิดแรกที่กล่าวมาแล้ว และ เอน - เมทธิล - เอน - (2 - ไฮดรอกซี - 5 - ซัลโฟมิโดฟีนิล) - เอน′ - เบนซิลไธโอยูเรีย (N - methyl - N - (2 - hydroxy - 5 - sulfomidophenyl - N′ - benzyl thiourea) จำนวน 90 $\mu g/cm^3$ จะออกฤทธิ์ต่อต้านเชื้อไวรัส 2 ชนิดแรกที่กล่าวข้างต้น หมู่ต่าง ๆ ที่สำคัญต่อการออกฤทธิ์ต่อต้านเชื้อไวรัส คือ หมู่แอโรแมติก เมทธิล โปรปิล ซึ่งเกาะอยู่กับอะตอมของไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 และหมู่เบนซิลซึ่งเกาะอยู่กับอะตอมของไนโตรเจนในตำแหน่งที่ 3

ในปีเดียวกันกาลาบอฟ (Galabov)[75] ได้ศึกษาฤทธิ์เกี่ยวกับสารอนุพันธ์ไดฟีนิล-ไธโอยูเรีย (diphenylthiourea) หรือไธโอคาร์บานิลิด (thiocarbanilide) ซึ่งมีสูตรโครงสร้างโดยทั่วไปดังนี้



X_1, X_2 = H, -COOH, -OH

พบว่าสารประกอบ เอน - ฟีนิล - เอน' - (4 - คาร์เบททอกซี - 5 - ไฮดรอกซีฟีนิล) ไธโอยูเรีย (N - phenyl - N' - (4 - carbethoxy - 5 - hydroxyphenyl) thiourea) และ เอน - ฟีนิล - เอน' - (3 - ไฮดรอกซีฟีนิล)ไธโอยูเรีย (N - phenyl - N' - (3 - hydroxyphenyl) thiourea) สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของโปลิโอไวรัส 1 โคแซกกี-ไวรัส บี 1 และอีโคไวรัส 15 ในหลอดทดลองได้ 99 % ทุกตัว กรดแกมมา - ฟีนิลไธโอยูรีโดบิวติลิค (γ - phenylthioureidobutylic acid) สามารถยับยั้งการเจริญของคอก-แซกกีและอีโคไวรัส เอน - ฟีนิล - เอน' (4 - ไฮดรอกซีฟีนิล)ไธโอยูเรีย (N - phenyl - N' - (4 - hydroxyphenyl) thiourea) สามารถต่อต้านการแพร่พันธุ์ของ โคแซกกีไวรัสและเชื้อไวรัสที่เกี่ยวกับปากและเท้ารวมทั้ง เอน - ฟีนิล - เอน' - (2 - คาร์บอกซีฟีนิล)ไธโอยูเรีย (N - phenyl - N' - (2 - carboxyphenyl)thiourea) ซึ่งสามารถต่อต้านการเจริญของอีโคไวรัสสารประกอบเหล่านี้นอกจากจะมีผลต่อต้านการแพร่เชื้อของไวรัสชนิดต่าง ๆ โดยลดการตายของสัตว์ทดลองหนู แล้วยังมีความเป็นพิษต่ำเมื่อทดสอบกับหนูทดลอง

ปี ค.ศ. 1976 วาสิเลฟ (Vasilev) และเพื่อร่วมงาน[76] ได้ทดสอบการออกฤทธิ์ของสารอนุพันธ์ เอน - เมทธิล - เอน' - แอริลไธโอยูเรียจำนวน 50 ตัว ในการต่อต้านเชื้อโปลิโอไวรัสในหลอดทดลองพบว่าสารประกอบที่สำคัญในการออกฤทธิ์คือ เอน - เมทธิล - เอน' - (ออโท - โทลิล)ไธโอยูเรีย (N - methyl - N' - (o - tolyl)thiourea), เอน - เมทธิล - เอน' - (เมทตา - โทลิล)ไธโอยูเรีย (N - methyl - N' - (m - tolyl) thiourea), เอน - เมทธิล - เอน' - (เมทตา-เมทอกซี)ไธโอยูเรีย (N-methyl-N'-(m-methoxy) thiourea), เอน - เมทธิล - เอน' -ฟีนิลไธโอยูเรีย (N - methyl - N' - phenylthiourea), เอน - ไซโคลเฮกซิล - เอน' - เมทธิลไธโอยูเรีย (N - cyclohexyl - N' - methylthiourea), เอน - (ออโท - อะมิโนฟีนิล)- เอน' - เมทธิลไธโอยูเรีย (N - (o - aminophenyl)- N' - methyl thiourea), เอน - (2, 5 ไดเมทธิลฟีนิล) - เอน' - เมทธิลไธโอยูเรีย (N - (2, 5 - dimethylphenyl) - N' - methylthiourea) และ

เอน - เมททิล - เอน' - ไธโอคาร์บามิลไธโอยูเรีย (N - methyl - N' - thiocarbamyl - thiourea)

8.2 คุณสมบัติในการต่อต้านมะเร็ง (anticancer)

ปี ค.ศ. 1967 ทาร์โนวส์กี้ (Tarnowski)(77) ได้ทดสอบคุณสมบัติในการยับยั้งการเจริญของเนื้องอกในสัตว์ทดลองกับสารอนุพันธ์ไธโอยูเรียและสารที่คล้ายคลึงกัน 13 ชนิด พบว่าสารประกอบ 1, 3 - ไดอัลลีลยูเรีย (1, 3 - diallylurea) และ 1, 1 - ไดอัลลีลยูเรีย (1, 1 - diallylurea) มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญของเนื้องอกชนิดคาร์ซิโนมา (carcinoma) และซาร์โคมา (sarcoma) แต่สารประกอบโมโนอัลลีลยูเรีย (monoallylurea) และ 1, 3 - ไดอัลลีลไธโอยูเรีย (1, 3 - diallyithiourea) จะไม่มีผลดังกล่าว ปริมาณของสารประกอบ 1, 3 - ไดอัลลีลยูเรียที่ใช้ในการรักษาจะอยู่ในช่วง 4 - 125 mg/kg ต่อวัน

ปี ค.ศ. 1976 เบิร์นส์ไตน์ (Bernstein)(78) ได้จดลิขสิทธิ์ (patent) เกี่ยวกับสารอนุพันธ์ไฮดรอกซียูเรียเช่น 1 - เอททิล - 1 - ไฮดรอกซียูเรีย (1 - ethyl - 1 - hydroxyurea) ซึ่งมีผลต่อการรักษาโรคมะเร็งในเม็ดเลือดขาว (leukemia) เนื้องอกชนิดคาร์ซิโนมา (carcinoma) หรือซาร์โคมา (sarcoma)

สารอนุพันธ์ไนโตรโซไธโอยูเรียหรือยูเรียเป็นสารประกอบที่น่าสนใจมาก เพราะใช้ในการรักษาโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ได้อย่างกว้างขวาง ได้มีผู้ศึกษาการสังเคราะห์และการออกฤทธิ์ของสารอนุพันธ์นี้มากมาย ซึ่งจะได้กล่าวถึงในตอนต่อไป

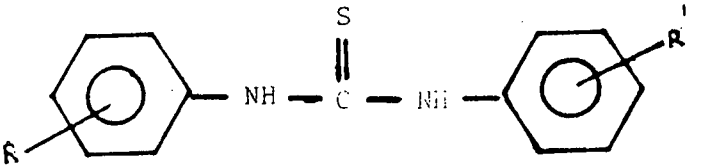
ในปี ค.ศ. 1973 เอมมานูเอล (Emanuel)(79) พบว่าสารประกอบ เอน - ไนโตรโซเมททิลยูเรีย (N - nitrosomethylurea) สามารถออกฤทธิ์ในการรักษาเนื้องอกที่ปอด (lung tumor) และที่ลิมโฟแกรนูโรแมตโตซิส (lymphogranuromatosis) ได้ดีที่สุดในบรรดาสารประกอบ เอน - ไนโตรโซแอลคิลไธโอยูเรีย (N - nitrosoalkylthiourea) ด้วยปริมาณ 8 - 10 mg/kg และในปีเดียวกันเมย์โย (Mayo)(80) ได้ทดสอบ

ว่าสารอนุพันธ์ 1 - (2 - คลอโรเอททีล) - 3 - (4 - เมททีลไซโคลเฮกซิล) ๆ 1 - ไนโตร-โซยูเรีย (1 -(2 - chloroethyl) -3 - (4 - methylcyclohexyl) -1 - nitrosourea) และทรานซ์ - 4 - [3 - (2 - คลอโรเอททีล) - 3 - ไนโตรโซยูรีโด]ไซโคลเฮกเซนคาร์บอก-ไซลิกเอสเตอร์ (trans - 4 - [3 - (2 - chloroethyl) - 3 - nitrosoureido] cyclohexanecarboxylic ester)มีฤทธิ์ในการต่อต้านมะเร็งในปอด (Lewis lung carcinoma) มากที่สุดในบรรดาสารอนุพันธ์ไนโตรโซยูเรียและไธโอยูเรียทั้งหลาย สารอนุพันธ์ไนโตรโซอื่น ๆ ที่สำคัญคือ 1 - (2 - คลอโรเอททีล) - 1 - ไนโตรโซ - 3 - เบตา - ดี - กลูโคไพราโนซิลยูเรีย (1 - (2 - chloroethyl) - 1 - nitroso - 3 - β - D - glucopyranosylurea) ให้ผลในการรักษามะเร็งในเม็ดเลือด (leukemia) โดยลดปริมาณการตายของหนูทดลองได้ถึง 333.3% ด้วยปริมาณที่ใช้ 4 mg/kg ในขณะที่สารประกอบ 1 - (เบตา- ดี - กลูโคไพราโนซิล)- 3 - เมททีล - 3 - ไนโตรโซยูเรียหรือสเตรปโตตอกซิน 1 - (β - D - glucopyranosyl) - 3 - methyl - 3 - nitrosourea or streptotoccin) ต้องใช้ในปริมาณ 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันจึงจะลดปริมาณการตายของหนูทดลองได้ 77 %

ปี ค.ศ. 1976 มอนต์โกเมอรี่ (Mongomery)[81] ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างโมเลกุลและการออกฤทธิ์ (SAR) ของสารอนุพันธ์เอน - ไนโตรโซไธโอยูเรียที่ใช้ทดสอบในการต่อต้านโรคมะเร็งในเม็ดเลือดที่เกิดในหนู พบว่าหมู่ เอน - (2 - ฟลูออโรเอททีล) - เอน - ไนโตรโซ (N - (2 - fluoroethyl) - N - nitroso) และหมู่ เอน - (2 - คลอโรเอททีล)- เอน - ไนโตรโซ (N - (2 - chloroethyl) - N - nitroso) ที่มีอยู่ในโครงสร้างโมเลกุลเป็นผลให้การออกฤทธิ์อยู่ในระดับสูง ส่วนหมู่ที่เข้ามาแทนที่อะตอมของไฮโดรเจนตรงไนโตรเจนในอีกตำแหน่งหนึ่งไม่มีผลในการออกฤทธิ์ของมะเร็งชนิดนี้ แต่มีผลต่อการออกฤทธิ์กับมะเร็งในปอดของกระต่ายซึ่งเป็นมะเร็งชนิดอะดีโนคาร์ซิโนมา (Lewis lung edenocarcinoma) และต้องเป็นหมู่ 4 - ซับสติ-ตูเตด ไซโคลเฮกเซน (4 - substituted cyclohexane) จึงจะออกฤทธิ์ในการรักษาได้มากที่สุด

๔.3 คุณสมบัติในการต่อต้านเชื้อวัณโรค (antituberculus activity)

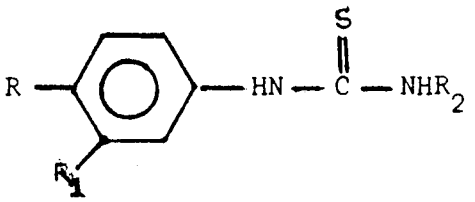
สารประกอบที่สำคัญในการออกฤทธิ์คือไดฟีนิลไธโอยูเรียหรือไธโอคาร์บานิลิด ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างโมเลกุลและการออกฤทธิ์ (SAR)[7] พิจารณาจากโครงสร้างโมเลกุลดังนี้



R ต้องอยู่ในตำแหน่งที่ 4 เสมอ และเป็นหมู่แอลคอกซี(alkoxy) ถ้าแทนที่หมู่แอลคอกซีด้วยหมู่แฮโลเจน (halogen) หรือไดแอลคิลอะมิโน (dialkylamino) เพียงหมู่เดียวการออกฤทธิ์ของสารอนุพันธ์นี้จะยังไม่เปลี่ยนแปลง แต่แทนที่ทั้งสองหมู่แล้วคุณสมบัติดังกล่าวจะหมดไป ถ้าเพิ่มจำนวนอะตอมของคาร์บอนในหมู่แอลคอกซีเป็น 3 - 4 อะตอมการแสดงฤทธิ์จะเพิ่มขึ้น แต่ถ้าเป็น 8 อะตอมแล้วการออกฤทธิ์จะหมดไป นอกจากนั้นหมู่ไธโอคาร์บามีลจำเป็นสำหรับการออกฤทธิ์ซึ่งถ้าเปลี่ยนจากหมู่แอริลที่เกาะอยู่กับอะตอมของไนโตรเจนไปเป็นหมู่แอราคิล (aralkyl) แอลคิล (alkyl) กัวนิล (guanyl) หรืออะลิไซคลิก แล้วสารอนุพันธ์นี้จะไม่แสดงฤทธิ์ต่อไป สารอนุพันธ์ไธโอเซมิคาร์บาไซด์ (thiosemicarbazide) ก็สามารถออกฤทธิ์ในการต่อต้านวัณโรคชนิดไมโคแบกทีเรียม ทิวเบอร์คิวโลซิส (mycobacterium tuberculosis) ในหลอดทดลองด้วย

ปี ค.ศ. 1969 เออฮาร์ต (Erhardt) และเพื่อนร่วมงาน [82] ได้ทดสอบการออกฤทธิ์ต่อต้านเชื้อวัณโรคในหลอดทดลอง (in vitro) และในหนู (in vivo) กับสารอนุพันธ์ไดฟีนิลไธโอยูเรียหรือไธโอคาร์บานิลิด จำนวน 180 ชนิด พบว่าสารประกอบ 1 - (เมทตา - บิวทอกซี) - 3 - (พารา - บิวทอกซี) ไธโอคาร์บานิลิด (1- (m - butoxy) - 3 - (p - butoxy) thiocarbanilide) ออกฤทธิ์ในหลอดทดลองได้ดีที่สุดด้วยปริมาณ 0.1 - 0.2 $\mu g/cm^3$ ในขณะที่สารประกอบ 1, 3 - ไดแอริลไธโอยูเรียออกฤทธิ์ได้ดีที่สุดด้วยปริมาณ 250 mg. ต่อน้ำหนักร่างกาย 1 kg.

ปี ค.ศ. 1971 ฟูจิคาวา (Fujikawa)[83] ได้ทดสอบการออกฤทธิ์ต่อต้านวัณโรคชนิดไมโคแบกทีเรียมทิวเบอร์คิวโลซิส(mycobacterium tuberculosis) ในหลอดทดลองจำนวน 75 ชนิด ซึ่งเป็นสารประกอบฟีนิลไธโอยูเรียเสีย 27 ชนิด พารา-เอททอกซีฟีนิลไธโอยูเรีย (p - ethoxyphenylthiourea) 25 ชนิด และ 3 - โบรโม - 4-เอททอกซีฟีนิลไธโอยูเรีย (3 - bromo - 4 - ethoxyphenylthiourea) อีก 23 ชนิด ซึ่งมีสูตรโครงสร้างตามลำดับดังนี้



R = R_1 = H

R = OEt, R_1 = H

R = OEt, R_1 = Br

R_2 = หมู่ที่แปรเปลี่ยนอิสระ

พบว่ามีสารประกอบอยู่ 6 ตัว ที่สามารถออกฤทธิ์ต่อต้านเชื้อวัณโรคชนิดไมโคแบคทีเรียม ทิวเบอร์คิวโลซีส์ และปริมาณสารที่น้อยที่สุดที่สามารถออกฤทธิ์ได้ (minimum inhibitory concentration - MIC) ของสารประกอบ 1 - ฟีนิล - 3 - (4 - ไดเมททิลอะมิโน) ฟีนิล - 2 -ไธโอยูเรีย (1 - phenyl - 3 - (4 - dimethylamino) phenyl - 2 - thiourea) และ1 - (4 - เอททอกซีฟีนิล) - 3 - (4 - โบรโมฟีนิล) - 2 - ไธโอยูเรีย (1 - (4 - ethoxyphenyl) - 3 - (4-bromophenyl) - 2 - thiourea) คือ 3.13 และ 6.25 $\mu g/cm^3$

8.4 การออกฤทธิ์ในการต่อต้านเชื้อแบคทีเรีย

สารอนุพันธ์ไธโอยูเรียที่สามารถออกฤทธิ์ดังกล่าวได้มักเป็นสารประกอบพวก 1 - (ซับสติตูเอ็นต์ ฟีนิล)-3- (แอลคิล)ไธโอยูเรียซึ่งตำแหน่งที่ 1 อาจเป็นหมู่เฮเทโรไซคลิกรวมทั้งสารอนุพันธ์ซูโดไธโอยูเรียเช่น เอส - โดเดซิล (S - dodecyl) และเอส - กัวนิล (S - guanyl) ซูโดไธโอยูเรีย (pseudothiourea) สำหรับสารอนุพันธ์ 1, 3 - ไดซับสติตูทไธโอคาร์บาไมด์นั้นนอกจากจะต่อต้านเชื้อวัณโรคแล้วยังสามารถต่อต้านเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราได้หลายชนิด หมู่ที่สำคัญที่มาแทนที่อะตอมของไฮโดรเจนในเบนซีนริงของสารประกอบคาร์บาไมด์คือหมู่เมททอกซี (methoxy) แฮโลเจน (halogen) ไฮดรอกซี (hydroxy) สารประกอบเหล่านี้ได้ขึ้นทะเบียนลิขสิทธิ์ (patent)[84] และถูกนำไปใช้ในโรงงานอุตสาหกรรม

ต่าง ๆ มากมายเช่น อุตสาหกรรมเครื่องสำอาง[85] สารฆ่าเชื้อ[86] และอุตสาหกรรมทำสบู่[87] เป็นต้น

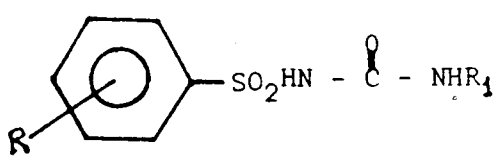
8.5 การออกฤทธิ์ต่อต้านการชัก (anticonvulsant)

สารอนุพันธ์ไธโอยูเรียที่ออกฤทธิ์ต่อต้านการชักได้สูงสุดคือสารประกอบ ออโท - เอทธิล-ฟีนิลคาร์บานิลิด (o - ethylphenylcarbalilide) ออโท - คลอโร หรือ ออโท - อะมิโนคาร์บานิลิด[88]

ในปี ค.ศ. 1972 ปีเช่นคิน (Pechenkin)[89] ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างกับการออกฤทธิ์ของสารอนุพันธ์แอลคิล แอราลคิล ไดแอราลคิลไธโอยูเรีย พบว่าสารประกอบ 1 - ฟีนิลโปรปิลไธโอยูเรีย (1 - phenylpropylthiourea) แสดงฤทธิ์ในการต่อต้านได้ดีที่สุด เมื่อมีหมู่ไดแอราลคิลอยู่ในโมเลกุลการออกฤทธิ์ไม่เพิ่มขึ้น แต่ถ้าเป็นไตรฟีนิล (triphenyl) ไม่มีฤทธิ์ในการต่อต้านการชักเลย กรณีที่เป็นหมู่โมโนแอลคิล จำนวนอะตอมของคาร์บอนควรจะอยู่ในช่วง 5 - 6 อะตอม เช่น 1 - เมทธิลเพนทิลยูเรีย (1 - methylpentylurea) และ 3 - เมทธิลบิวทิลยูเรีย (3 - methylbutylurea) จำนวนอะตอมของคาร์บอนในหมู่แอลคิลถ้ามากกว่าหรือน้อยกว่านี้การออกฤทธิ์จะลดลง ส่วนกิ่งก้าน (branching) ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์เลย

8.6 การออกฤทธิ์ในการลดปริมาณน้ำตาลในเลือด (Hypoglycemic activity)[90]

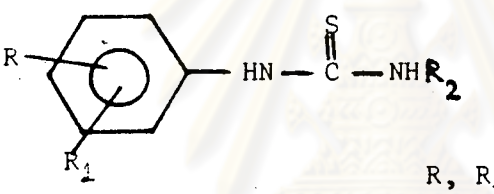
สารอนุพันธ์ไธโอยูเรียที่สามารถออกฤทธิ์ดังกล่าวได้มักเป็นสารประกอบพวกซัลโฟนิลยูเรีย (sulfonylurea) หรือซัลโฟนิลคาร์บานิลิด (sulfonylcarbanilide) เช่น 1 - (พารา - คลอโรเบนซิล) - 3 - (พารา - โบรโมเบนซิลซัลโฟนิล) ยูเรีย (1 - (p - chlorobenzyl) - 3 - (p - bromobenzylsulfonyl)urea) ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ในการลดปริมาณน้ำตาลในหนูทดลอง ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างโมเลกุลกับการออกฤทธิ์ (SAR) พิจารณาได้จากโครงสร้างดังต่อไปนี้



R ต้องอยู่ในตำแหน่งที่ 4 และเป็นโมโนซับสติติวเตดเสมอเมื่อ R เป็นหมู่แฮโลเจน แล้วความสามารถและระยะเวลาในการออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น และถ้าเป็นหมู่เมทธิลความสามารถในการออกฤทธิ์ก็จะเพิ่มขึ้น แต่กรณีที่ R เป็นหมู่เมทธอกซีหรืออะตอมของไฮโดรเจนแล้วการออกฤทธิ์จะลดลง

8.7 การออกฤทธิ์ในการลดความดัน (antihypertensive activity)

ในปี ค.ศ. 1972 เบอร์นารัด (Bernard)[91] พบว่าสารอนุพันธ์ 2, 5 - ไดซับสติติวเตด ไธโอยูเรีย (2, 5 - disubstituted phenylthiourea) สามารถแสดงฤทธิ์ดังกล่าวได้จากสูตรโครงสร้าง

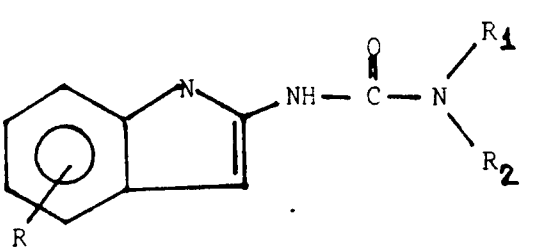


R, R_1 = แอลคิล, แฮโลเจน

R_2 = หมู่แปรเปลี่ยนอิสระ

สารอนุพันธ์นี้สามารถลดความดันในหนูด้วยปริมาณ < 1 mg/kg สารประกอบ 2, 6 - ไดคลอโร - 4 - ไฮดรอกซีฟีนิลไธโอยูเรีย (2, 6 - dichloro - 4 - hydroxyphenyl thiourea) สามารถออกฤทธิ์ในการลดความดันในสุนัขด้วยปริมาณ 10 mg/kg ส่วนสารประกอบ 2, 6 - ไดเมทธิลฟีนิลไธโอยูเรีย เอส, เอส - ไดออกไซด์ (2, 6 - dimethyl phenylthiourea S, S dioxide) ลดความดันในหนูและสุนัขได้ สารอนุพันธ์ไธโอยูเรียที่มีหมู่คาร์โบไซคลิกอยู่ในโมเลกุลก็สามารถออกฤทธิ์ในการลดความดันในสัตว์ทดลองได้เช่นกัน

ปี ค.ศ. 1974 เกรแฮม (Graham)[92] ได้จดสิทธิบัตรเกี่ยวกับสารไธโอยูเรียที่มีหมู่มาแทนที่อะตอมของไฮโดรเจนตรงไนโตรเจนเป็นหมู่เฮเทโรไซคลิกดังนี้



เมื่อ R เป็นอะตอมของไฮโดรเจน (H) หมู่แฮโลเจน (halogen) หมู่แอลคิลและหมู่แอลคอกซีขนาดเล็ก (lower alkyl and alkoxy) หรือหมู่ไตรฟลูออโรเมทธิล (trifluoromethyl)

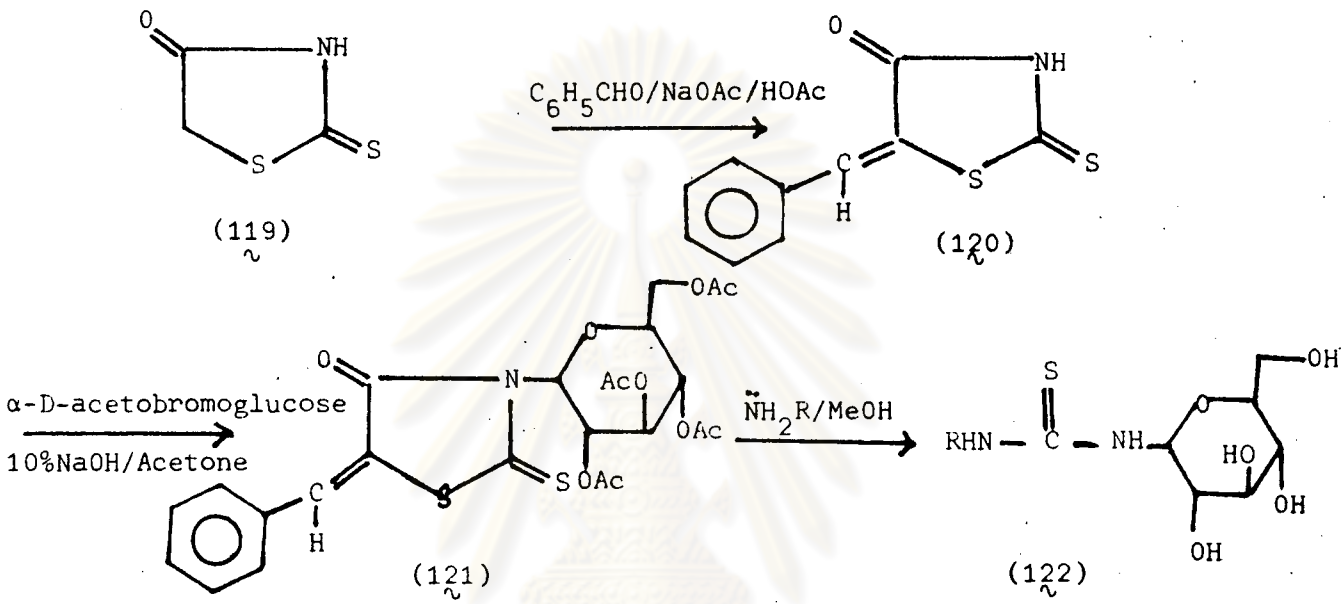
R_1 และ R_2 เป็น H หรือ แอลคิลหมู่เล็ก (lower alkyl) เมื่อทดสอบสารตัวนี้ (133) โดยที่ R = 5, 6 - Me_2, R_1 = R_2 = H กับหนูทดลองด้วยวิธีให้กินในปริมาณ 50 mg/kg หลังจากนั้น 4 ชั่วโมง หรือ 24 ชั่วโมง จึงนำมาวัดความดันโลหิต พบว่าสารประกอบนี้สามารถลดความดันในหนูทดลองได้อย่างน้อยที่สุด 10 mm.

8.8 การออกฤทธิ์ในการแก้อักเสบและต่อต้านเชื้อรา (antiinflamatory and antifungal activity)[93]

สารประกอบที่ให้ฤทธิ์ในการต่อต้านโรคไขข้อคือสารอนุพันธ์ไธโอคาร์บานิลิด เช่น 3, 5 - ไดคลอโร - 4 - ฟลูออโรไธโอคาร์บานิลิด (3, 5 - dichloro - 4 - fluorothiocarbanilide) ส่วนสารประกอบ 3 - และ 4 - โบรโม - 4 - ฟลูออโรไธโอคาร์บานิลิด (3 - and 4 - bromo - 4 - fluorothiocarbanilide), 3, 6 - ไดเมทธอกซี - 4 - ฟลูออโรไธโอคาร์บานิลิด (3, 6 - dimethoxy - 4 - fluorothiocarbanilide) จะออกฤทธิ์ในการต่อต้านเชื้อราได้หลายชนิดในหนูทดลองตลอดจนเชื้อราที่มือและเท้าของคนด้วย

เนื่องจากสารอนุพันธ์ไธโอยูเรียมีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่สำคัญ ๆ หลายประการดังได้กล่าวมาแล้วจึงได้มี ผู้สนใจที่จะทำการสังเคราะห์สารอนุพันธ์นี้อย่างกว้างขวาง ในการวิจัยนี้จึงจึงได้ทำการศึกษาวิธีสังเคราะห์สารอนุพันธ์ไกลโคซิลไธโอยูเรียในขบวนการใหม่โดยใช้อนุพันธ์ของสารประกอบโรดานีนเพื่อจะนำสารประกอบที่สังเคราะห์ได้ไปทดสอบการออกฤทธิ์ทางชีวภาพในการต่อต้านเชื้อไวรัสและมะเร็ง ตลอดจนคุณสมบัติทางชีวภาพอื่น ๆ ต่อไป อนึ่งสารอนุพันธ์นี้มีโมเลกุลของน้ำตาลอยู่ในโครงสร้างด้วย ซึ่งน่าจะช่วยในการละลายน้ำได้ดียิ่งเมื่อนำไปใช้เป็นยา[94] การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ไกลโคซิลไธโอยูเรียครั้งนี้ใช้สมมติฐานจากปฏิกิริยาแอมโมโนไลซิส (ammonolysis) ของสารอนุพันธ์ไกลโคซิลโรดานีน ซึ่งค้นพบเป็นครั้งแรกโดย วิลเลี่ยม โอ.ฟอยด์ และ พิยับ โตวิวัฒน์[40] ได้ผลิตผลจากการสังเคราะห์ในปริมาณ 70 % ฉะนั้นถ้าเปลี่ยนจากการแอมโมโนไลซิส (ammonolysis) ด้วยสารอนุพันธ์เอมีนชนิดต่าง ๆ แล้วก็ควรจะได้สารอนุพันธ์ไธโอยูเรียในปริมาณที่สูงขึ้น เนื่องจากสารประกอบเอมีนมีความเป็นเบสสูงกว่าแอมโมเนียนอกเสียจากพวกแอโรแมติกเอมีน(aromatic amine)

ซึ่งมีความเป็นเบสต่ำกว่าและจะต้องหาสภาวะที่เหมาะสมเพื่อให้เกิดปฏิกิริยาเคมีที่สมบูรณ์ต่อไป แผนงานการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ไกลโคซิลไธโอยูเรียมีดังนี้



(119) (120) (121) (122)

เมื่อ (119) คือ โรดานีน (rhodanine)

(120) คือ 5 - เบนซิลิดีนโรดานีน (5 - benzylidene)rhodanine

(121) คือ N - (2,3,4,6 - เตตระ - โอ - อะซีติล - เบตา - ดี - กลูโคไพราโนซิล) - 5 - เบนซิลิดีนโรดานีน N - (2,3,4,6 - tetra - O - acetyl - β - D - glucopyranosyl) - 5 - benzylidenerhodanine)

(122) คือ 1 - เบตา - ดี - กลูโคไพราโนซิล ไธโอยูเรีย (1 - (β - D - glucopyranosyl) thiourea ซึ่ง R เป็นหมู่ แอลคิล , แอราลคิล , แอริล