สารจากการสลายตัวของคีโตโคนาโซล

นาย ไพบูลย์ นันทนากรณ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชเคมี
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิยาลัย
พ.ศ. 2539

ISBN 974-633-024-1

DEGRADATION PRODUCTS OF KETOCONAZOLE

Mr. Paiboon Nuntanakorn

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
1996
ISBN 974-633-024-1

Thesis Title	Degradation Products of Ketoconazole
By	Mr. Paiboon Nuntanakorn
Department	Pharmaceutical Chemistry
Thesis Advisor	Associate Professor Sunibhond Pummangura , Ph. D.
Thesis Coadvisor	Assistant Professor Chamnan Patarapanich , Ph. D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Master's Degree

Santi Thoongsuwan ..... Dean of Graduate School

(Associate Professor Santi Thoongsuwan , Ph. D.)

Thesis Committee

Suttatip Chantaraskul ..... Chairman

(Associate Professor Suttatip Chantaraskul, M.Sc. in Pharm)

Sunibhond Pummangura ..... Thesis Advisor

(Associate Professor Sunibhond Pummangura , Ph. D.)

Chamnan Patarapanich ..... Thesis Co-advisor

(Assistant Professor Chamnan Patarapanich , Ph. D.)

Rapepol Bavovada ..... Member

(Associate Professor Rapepol Bavovada , Ph. D.)

Darawan Tanyavutti ..... Member

(Associate Professor Darawan Tanyavutti , M. Sc. in Pharm)

ไพบูลย์ นันทนากรณ์ : สารจากการสลายตัวของคีโตโคนาโซล (DEGRADATION PRODUCTS OF KETOCONAZOLE) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.สุนิพนธ์ ภุมมางกูร ; อ.ที่ปรึกษาร่วม ผศ.ดร.ชำนาญ ภัตรพานิช, 91 หน้า. ISBN 974-633-024-1

การศึกษาการสลายตัวของคีโตโคนาโซลด้วยแสง ในตัวทำละลายอินทรีย์สี่ชนิดในระบบเปิด พบว่าการใช้เมธานอลเป็นตัวทำละลายภายหลังจากฉายแสงอุลตราไวโอเล็ตนาน 15 ชั่วโมง จะให้สารจากการสลายตัวของคีโตโคนาโซลปริมาณมากที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ตัวทำละลายอะซิโทน เอธิลอะซิเทต และคลอโรฟอร์ม สารสลายตัวที่แยกได้คือ 1-อะซิติล-4-[4-[[(1เอช-อิมิดาโซ[2,1-เอ]3,4-ไดไฮโดร-7-คลอโร-ไอโสควิโนลิล)-6-สไปโร-2'-(1,3-ไดออกโซแลน-4-อิล)เมธอกซี]ฟีนิล] พิเพอราซีน ซึ่งพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารนี้โดยอาศัยสเปกโทรสโกปีเทคนิค กลไกการสลายตัวของคีโตโคนาโซลด้วยแสง คาดว่าผ่านอนุมูลอิสระ และการปิดเป็นวง

ภาควิชา เภสัชเคมี ลายมือชื่อนิสิต ไพบูลย์ นันทนากรณ์

สาขาวิชา - ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ปีการศึกษา ๒๕๓๘ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

C575286 : MAJOR PHARMACEUTICAL CHEMISTRY
KEY WORD: KETOCONAZOLE / DEGRADATION PRODUCTS / PHOTOLYSIS
PAIBOON NUNTANAKORN : DEGRADATION PRODUCTS OF KETOCONAZOLE.
THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. SUNIBHOND PUMMANGURA,Ph.D. ;
THESIS CO-ADVISOR : ASSIS. PROF. CHAMNAN PATARAPANICH,Ph.D.
91pp. ISBN 974-633-024-1

Photolysis of ketoconazole in four organic solvents with free access to air studied. It is found that the degradation products occurred when using methanol as solvent and with the optimum UV irradiation duration of 15 hours give better yields than acetone, ethylacetate and chloroform in the same condition. The isolated degradation products is 1-acetyl-4-[4-[[(1H-imidazo [2,1-a]3,4-dihydro-7-chloro-isoquinolyl)-6-spiro-2'-(1,3 -dioxolan-4-yl)] methoxy]phenyl]piperazine. The structure was elucidated by spectroscopic techniques. Photolytic reaction mechanism is proposed via free radical and cyclization.

ภาควิชา Pharmaceutical Chemistry ลายมือชื่อนิสิต _____
สาขาวิชา - ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา _____
ปีการศึกษา 2538 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม _____

ACKNOWLEDGEMENTS

I am sincerely indebted to my thesis advisor , Associate Professor Sunibhond Pummangura , for his inestimable advice , guidance , concern, understanding , kindness , and encouragement throughout the period of my graduate study.

I wish to express my grateful appreciation to my thesis co-advisor, Assistant Professor Chamnan Patarapanich , for his helpful support , guidance , and invaluable advice.

I would like to express my thankfulness to Associate Professor Suttathip Chantaraskul , head of the Department of Pharmaceutical Chemistry , for her hospitality and providing facility.

I am obligated to the members of the thesis commitee for their valuable scrutinizing and discussion.

I also would like to thank all staff members of the Department of Pharmaceutical Chemistry , the scientists of the Scientific and Technological Research and all my friends in the Department of Pharmaceutical Chemistry for their kindness and helps.

I wish to thank the University Development Commision (UDC) for a schlolarship throughout the period of study and Graduate School of Chulalongkorn University for granting partial financial support.

Finally , I wish to express my infinite gratitude to my family for their love , understanding and encouragement.

CONTENTS

LIST OF FIGURES

Page

Page

LIST OF SCHEMES

Page

LIST OF TABLES

ABBREVIATIONS

°C	=	Degree celcius
$CDCl_3$	=	Deuterated chloroform
^{13}C NMR	=	Carbon-13 nuclear magnetic resonance
cm	=	Centrimeter
δ	=	Chemical shift
COSY	=	Correlated spectroscopy
COLOC	=	Correlated via long range coupling
J	=	Coupling constant
d	=	Doublet (for NMR spectra)
dd	=	Doublet of doublet (for NMR spectra)
DEPT	=	Distortionless enhancement by plarization transfer
EIMS	=	Electron impact mass spectrum
EtOH	=	Ethanol
g	=	Gram
^{1}H-NMR	=	Proton nuclear magnetic resonance
Hz	=	Hertz
IR	=	Infrared
MS	=	Mass spectrum
m/z	=	Mass to charge ratio
MeOH	=	Methanol
mg	=	Milligram
ml	=	Milliliter
ε	=	Molar absorptivity

M^+	=	Molecular ion
MW	=	Molecular weight
m	=	Multiplet (for NMR spectra)
nm	=	Nanometer
NMR	=	Nuclear magnetic resonance
ppm	=	Part per million
s	=	singlet (for NMR spectra)
t	=	Triplet (for NMR spectra)
TLC	=	Thin layer chromatography
TMS	=	Tetramethylsilane
λ_{max}	=	wavelength at maximum absorption
UV	=	Ultraviolet