

การสังเคราะห์อนุพันธ์ โอ-อัลคิล หรือ โอ-เอซิล ของกรด

2-โพรพิลเพนทาโนไฮดรอกซามิก

นายเรืองวิทย์ กิจบรรณเดช

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2539

ISBN 974-634-015-8

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**SYNTHESIS OF Q-ALKYL OR Q-ACYL DERIVATIVES OF
2-PROPYLPENTANOHYDROXAMIC ACID**



Mr. Ruengwit Kitbunnadaj

**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 974-634-015-8

Thesis Title Synthesis of O-alkyl, or O-acyl Derivatives of 2-Propylpentanohydroxamic Acid
By Mr. Ruengwit Kitbunnadaj
Department Pharmaceutical Chemistry
Thesis advisor Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.
Thesis Co-advisor Associate Professor Boonardt Saisorn, M.Sc. in Pharm.

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.)

Chamnan Patarapanich
.....Thesis Advisor
(Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.)

Boonardt Saisorn
.....Thesis Co-advisor
(Associate Professor Boonardt Saisorn, M.Sc. in Pharm.)

Mitr Pathipvanich
.....Member
(Instructor Mitr Pathipvanich, Ph.D.)

Kittisak Likhit
.....Member
(Assistant Professor Kittisak Likhitwitayawuid, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

เรื่องวิทยุ กิจบรรณเลข : การสังเคราะห์อนุพันธ์ โอ-อัลคิล หรือ โอ-เอซิล ของกรด 2-โพรพิลเพนทานไฮดรอกซามิก (SYNTHESIS OF Q-ALKYL, OR Q-ACYL DERIVATIVES OF 2-PROPYLPENTANOHYDROXAMIC ACID)
อ.ที่ปรึกษา : ผศ. ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช ; อ.ที่ปรึกษาร่วม รศ. บุญอรุณ สายศร , 213 หน้า.
ISBN 974-634-015-8

การวิจัยนี้เป็นการศึกษากระบวนการการสังเคราะห์อนุพันธ์ โอ-อัลคิล หรือ โอ-เอซิล ของกรด 2-โพรพิลเพนทานไฮดรอกซามิก ซึ่งคาดว่าจะเป็นยากลุ่มใหม่ที่มีฤทธิ์ต้านชักเหมือนกลุ่ม อิมิโดออกซี.

การสังเคราะห์ โอ-อัลคิล-2-โพรพิลเพนทานไฮดรอกซามิก แบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอน ขั้นตอนแรกคือ การเติมคลอไรด์ โดยใช้กรด 2-โพรพิลเพนทานไฮดรอกซามิก ทำปฏิกิริยากับ ไฮโดรเจนคลอไรด์ ได้ 2-โพรพิลเพนทานไฮดรอกซามิก-2-คลอไรด์ ขั้นที่สองคือนำ 2-โพรพิลเพนทานไฮดรอกซามิก-2-คลอไรด์ มาทำปฏิกิริยากับ ไฮดรอกซีเอมีน ได้กรด 2-โพรพิลเพนทานไฮดรอกซามิก ขั้นสุดท้ายคือการเติมหมู่แอลคิล โดยใช้ กรด 2-โพรพิลเพนทานไฮดรอกซามิก ทำปฏิกิริยากับ อัลคิลเฮไลด์ หรือ อัลคิลซัลเฟต ได้แก่ เอซิลคลอไรด์, ไดเมทิลซัลเฟต, เอซิลไอโอไดด์, โพรพิลโบรไมด์, เบนซิลคลอไรด์ และ อัลฟา-โบรโม-2-คลอโรโทลูอิน โดยเติมสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์ และให้ความร้อนแก่ปฏิกิริยา

การสังเคราะห์ โอ-เอซิล-2-โพรพิลเพนทานไฮดรอกซามิก แบ่งออกเป็น 4 ขั้นตอน โดยสองขั้นตอนแรกเหมือนกับ การสังเคราะห์ โอ-อัลคิล-2-โพรพิลเพนทานไฮดรอกซามิก แต่ขั้นที่สาม กรด 2-โพรพิลเพนทานไฮดรอกซามิก ถูกเปลี่ยนเป็น โซเดียม 2-โพรพิลเพนทานไฮดรอกซามิก โดยใช้ โซเดียมเอซิไดต์ ขั้นสุดท้ายคือ การเติมหมู่เอซิล โดยใช้เกลือที่เตรียมได้มาทำปฏิกิริยากับ เอซิลเฮไลด์ หรือ แอซิดแอนไฮไดรด์ ได้แก่ เอซิลคลอโรฟอร์มต, อะซิติกแอนไฮไดรด์, เบนโซอิลคลอไรด์ และ 4-อะมิโนเบนโซอิลคลอไรด์ ที่ 0-10 °C ส่วนการสังเคราะห์ 2-โพรพิลเพนทานไฮดรอกซามิก-4-อะมิโนเบนโซอิลแอนไฮไดรด์ ทำได้โดยนำ 2-โพรพิลเพนทานไฮดรอกซามิก-4-ไนโตรเบนโซอิลแอนไฮไดรด์ มาทำอะซิติกแอนไฮไดรด์ โดยใส่ พาลลาเดียม/คาร์บอน เป็นสารเร่งปฏิกิริยา ในปฏิกิริยาการเตรียม โอ-เอซิล-2-โพรพิลเพนทานไฮดรอกซามิก ทุกปฏิกิริยา ถ้ามีการเติมต่างหรือให้ความร้อนแก่ปฏิกิริยา สารที่ต้องการทั้งหลายจะถูกจัดเรียงตัวใหม่ได้ เอ็น,เอ็น'-ได(1-โพรพิลพิวทิล)ยูเรีย เป็นผลผลิตหลัก

การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารที่สังเคราะห์ และสารที่ได้จากการจัดเรียงตัวใหม่ทั้งหมดอาศัยเทคนิคทางอินฟราเรดสเปกโตรเมทรี, ไพรดอน-1 และ คาร์บอน-13 นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรเมทรี และ แมสสเปกโตรเมทรี

ภาควิชา เกสัชเคมี
สาขาวิชา เกสัชเคมี
ปีการศึกษา 2538

ลายมือชื่อนิติ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

C675279 : MAJOR PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

KEY WORD: SYNTHESIS / HYDROXAMIC ACID / O-ALKYL / O-ACYL

RUENGWIT KITBUNNADAJ : SYNTHESIS OF O-ALKYL, OR O-ACYL DERIVATIVES OF 2-PROPYLPENTANOHYDROXAMIC ACID. THESIS ADVISOR : ASSIS. PROF. CHAMNAN PATARAPANICH, Ph.D.; THESIS CO-ADVISOR : ASSOC. PROF. BOONARDT SAISORN, M.SC. in pharm. 213 pp. ISBN 974-634-015-8

This investigation was to study the synthetic route of O-alkyl, or O-acyl-2-propylpentanohydroxamate which were expected to be novel imidoxy liked anticonvulsants.

The formation of O-alkyl-2-propylpentanohydroxamate proceeded through 3 steps. Firstly, 2-propylpentanoic acid was chlorinated by using thionyl chloride to form 2-propylpentanoyl chloride. Secondly, 2-propylpentanoyl chloride reacted to hydroxylamine to obtain 2-propylpentanohydroxamic acid. Finally, 2-propylpentanohydroxamic acid was alkylated by alkyl halides or alkyl sulfate, including ethyl chloroacetate, dimethyl sulfate, ethyl iodide, propyl bromide, benzyl chloride, and α -bromo-2-chlorotoluene, in the presence of sodium hydroxide solution and heat under reflux.

The synthesis of O-acyl-2-propylpentanohydroxamate proceeded through 4 steps. Two firstly steps were similar to the synthesis of O-alkyl-2-propylpentanohydroxamate. But third step, the 2-propylpentanohydroxamic acid was converted to sodium 2-propylpentanohydroxamate by using sodium ethoxide. Finally, the salt was acylated by acyl halides or acid anhydride, including ethyl chloroformate, acetic anhydride, benzoyl chloride, 4-nitrobenzoyl chloride, at 0-10°C. Exceptionally, 2-propylpentanohydroxamic 4-aminobezoic anhydride was prepared from reduction by catalytic hydrogenation of 2-propylpentanohydroxamic 4-nitrobenzoic anhydride using palladium/carbon as a catalyst. In the preparation of all O-acyl-2-propylpentanohydroxamate, N,N'-di(1-propylbutyl)urea was easily formed as a major product by rearrangement of the required compounds under the influence of bases or heat.

The chemical structures of the synthesized, and rearranged compounds were confirmed by Infrared Spectrometry, proton-1 and carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectrometry, and Mass Spectrometry techniques.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา..... เกสัชเคมี

สาขาวิชา..... เกสัชเคมี

ปีการศึกษา..... 2538

ลายมือชื่อนิติ.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



ACKNOWLEDGEMENTS

I am repletely indebted to my thesis advisor, Assistant Professor Chamnan Patarapanich, for his valuable consultation, generosity, perception, and encouragement throughout the courses of my graduate study.

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

I would like to express my thankfulness to Associate Professor Suttatip Chantaraskul, Head of Pharmaceutical Chemistry Department, for her hospitality, and providing facilities.

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

My thankfulness is also expressed to all staffs of the Department of Pharmaceutical Chemistry and the scientists of the Scientific and Technological Research Equipment Center, Chulalongkorn University.

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

I would like to express my gratitude to the Graduate School of Chulalongkorn University for granting partial financial support.

Finally, I would like to express my regard to my lovely parents, sisters, and brother for their mindfulness, inestimate suggestion, and eternal love.

CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
LIST OF FIGURES.....	ix
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II HISTORY.....	24
III EXPERIMENTS.....	48
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	136
V CONCLUSION.....	201
REFERENCES.....	203
VITA.....	213

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

	page
Figure 1. The chemical structures of some common drugs that used in the treatment of convulsion.....	6
Figure 2. The chemical structures of drugs which enhance GABAergic transmission.....	9
Figure 3. Metabolic pathways of GABA.....	10
Figure 4. The chemical structures of drugs whose anticonvulsant profiles are similar to phenytoin.....	11
Figure 5. The chemical structures of drugs, NMDA receptor antagonists.....	14
Figure 6. The chemical structures of drugs with a novel spectrum of anticonvulsant action.....	17
Figure 7. Metabolic pathways for valproate.....	19
Figure 8. The chemical structures of target compounds in this research.....	21
Figure 9. The synthetic approach of target compounds in this research.....	22
Figure 10. Possible hydrolysis of imidoxyethylacetate (11).....	25
Figure 11. The chemical structures of imidoxy carboxylate derivatives.....	26
Figure 12. The chemical structures of <i>N</i> -Hydroxyimides and some sodium, alkyl or aryl derivatives.....	27
Figure 13. The chemical structures of imidoxy compounds containing the benzyloxy moiety.....	28
Figure 14. The synthesis of aliphatic halides.....	31

	Page
Figure 15. The synthesis of aromatic halides.....	36
Figure 16. The synthesis of acyl halides.....	38
Figure 17. The synthesis of hydroxamic acids.....	39
Figure 18. The synthesis of esters.....	41
Figure 19. The synthesis of amines.....	44
Figure 20. The IR spectrum (NEAT) of benzoyl chloride.....	70
Figure 21. The IR spectrum (NEAT) of 2-chlorptoluene.....	71
Figure 22. The IR spectrum (NEAT) of α -bromo-2-chlorotoluene.....	72
Figure 23. The IR spectrum (Nujol's mull) of p-nitrobenzoylchloride.....	73
Figure 24. The IR spectrum (NEAT) of benzylchloride.....	74
Figure 25. The IR spectrum (NEAT) of ethyl- α -chloroacetate.....	75
Figure 26. The IR spectrum (KBr pellet) of 2-propylpentanohydroxamic acid.....	76
Figure 27. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 2-propylpentanohydroxamic acid.....	77
Figure 28. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 2-propylpentanohydroxamic acid. (Enlarge scale).....	78
Figure 29. The ^{13}C -NMR decoupled spectrum of 2-propylpentanohydroxamic acid.....	79
Figure 30. The EIMS spectrum of 2-propylpentanohydroxamic acid.....	80
Figure 31. The IR spectrum (KBr pellet) of ethyl- α -(2-propylpentamidooxy) acetate.....	81

	Page
Figure 32. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of ethyl- α -(2-propylpentamidooxy)acetate.....	82
Figure 33. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of ethyl- α -(2-propylpentamidooxy)acetate. (Enlarge scale).....	83
Figure 34. The ^{13}C -NMR decoupled spectrum of ethyl- α -(2-propylpentamidooxy)acetate.....	84
Figure 35. The EIMS spectrum of ethyl- α -(2-propylpentamidooxy)acetate.....	85
Figure 36. The IR spectrum (NEAT) of methyl-2-propylpentanohydroxamate.....	86
Figure 37. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of methyl-2-propylpentanohydroxamate.....	87
Figure 38. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of methyl-2-propylpentanohydroxamate. (Enlarge scale).....	88
Figure 39. The ^{13}C -NMR decoupled spectrum of methyl-2-propylpentanohydroxamate.....	89
Figure 40. The EIMS spectrum of methyl-2-propylpentanohydroxamate.....	90
Figure 41. The IR spectrum (NEAT) of ethyl-2-propylpentanohydroxamate.....	91
Figure 42. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of ethyl-2-propylpentanohydroxamate.....	92
Figure 43. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of ethyl-2-propylpentanohydroxamate. (Enlarge scale).....	93
Figure 44. The ^{13}C -NMR decoupled spectrum of ethyl-2-propylpentanohydroxamate.....	95
Figure 45. The EIMS spectrum of ethyl-2-propylpentanohydroxamate.....	96

	Page
Figure 46. The IR spectrum (NEAT) of propyl-2-propylpentanohydroxamate.....	97
Figure 47. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of propyl-2-propylpentanohydroxamate.....	98
Figure 48. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of propyl-2-propylpentanohydroxamate. (Enlarge scale).....	99
Figure 49. The ^{13}C -NMR decoupled spectrum of propyl-2-propylpentanohydroxamate.....	100
Figure 50. The EIMS spectrum of propyl-2-propylpentanohydroxamate.....	101
Figure 51. The IR spectrum (KBr pellet) of benzyl-2-propylpentanohydroxamate.....	102
Figure 52. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of benzyl-2-propylpentanohydroxamate.....	103
Figure 53. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of benzyl-2-propylpentanohydroxamate. (Enlarge scale).....	104
Figure 54. The ^{13}C -NMR decoupled spectrum of benzyl-2-propylpentanohydroxamate.....	106
Figure 55. The EIMS spectrum of benzyl-2-propylpentanohydroxamate.....	107
Figure 56. The IR spectrum (KBr pellet) of (2-chlorobenzyl)-2-propylpentanohydroxamate.....	108
Figure 57. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of (2-chlorobenzyl)2-propylpentanohydroxamate.....	109
Figure 58. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of (2-chlorobenzyl)2-propylpentanohydroxamate. (Enlarge scale).....	110
Figure 59. The ^{13}C -NMR decoupled spectrum of (2-chlorobenzyl)2-propylpentanohydroxamate.....	112

	Page
Figure 60. The EIMS spectrum of (2-chlorobenzyl)2-propylpentanohydroxamate.....	113
Figure 61. The IR spectrum (KBr pellet) of ethyl-2-propylpentamidooxy formate.....	114
Figure 62. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of ethyl-2-propylpentamidooxy formate.....	115
Figure 63. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of ethyl-2-propylpentamidooxy formate. (Enlarge scale).....	116
Figure 64. The ^{13}C -NMR decoupled spectrum of ethyl-2-propylpentamidooxy formate.....	117
Figure 65. The IR spectrum (KBr pellet) of 2-propylpentanohydroxamic acetic anhydride.....	118
Figure 66. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 2-propylpentanohydroxamic acetic anhydride.....	119
Figure 67. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 2-propylpentanohydroxamic acetic anhydride. (Enlarge scale).....	120
Figure 68. The ^{13}C -NMR decoupled spectrum of 2-propyl pentanohydroxamic acetic anhydride.....	121
Figure 69. The IR spectrum (KBr pellet) of 2-propylpentanohydroxamic benzoic anhydride.....	122
Figure 70. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 2-propylpentanohydroxamic benzoic anhydride.....	123
Figure 71. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 2-propylpentanohydroxamic benzoic anhydride. (Enlarge scale).....	124
Figure 72. The ^{13}C -NMR decoupled spectrum of 2-propylpentanohydroxamic benzoic anhydride.....	126

	Page
Figure 73. The IR spectrum (KBr pellet) of 2-propylpentanohydroxamic 4-nitrobenzoic anhydride.....	127
Figure 74. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 2-propylpentanohydroxamic 4-nitrobenzoic anhydride.....	128
Figure 75. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 2-propylpentanohydroxamic 4-nitrobenzoic anhydride. (Enlarge scale).....	129
Figure 76. The ^{13}C -NMR decoupled spectrum of 2-propylpentanohydroxamic 4-nitrobenzoic anhydride.....	130
Figure 77. The IR spectrum (KBr pellet) of 2-propylpentanohydroxamic 4-aminobenzoic anhydride.....	131
Figure 78. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 2-propylpentanohydroxamic 4-aminobenzoic anhydride.....	132
Figure 79. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 2-propylpentanohydroxamic 4-aminobenzoic anhydride. (Enlarge scale).....	133
Figure 80. The ^{13}C -NMR decoupled spectrum of 2-propylpentanohydroxamic 4-aminobenzoic anhydride.....	135
Figure 81. The reaction mechanism of the formation of 2-propylpentanoylchloride.....	138
Figure 82. The reaction mechanism of the formation of 2-chlorotoluene.....	140
Figure 83. The reaction mechanism of the formation of α -bromo-2-chlorotoluene.....	142

	Page
Figure 84. The reaction mechanism of the formation of α -chlorotoluene.....	144
Figure 85. Two possible compounds, formed from the reaction between 2-propylpentanoylchloride and hydroxylamine.....	146
Figure 86. The proposed structure of complex between ferric chloride and 2-propylpentanohydroxamic acid.....	146
Figure 87. The Newman projections of 2-propylpentanohydroxamic acid and its derivatives, sighting along (a) C^2-C^3 bond, and (b) $C^2-C^{1'}$ bond.....	148
Figure 88. The proposed mass fragmentation of 2-propylpentanohydroxamic acid.....	149
Figure 89. The possible sites, of 2-propylpentanohydroxamic acid and its salts, prefer to alkylation and acylation.....	151
Figure 90. The proposed <i>O</i> -alkylation mechanism of 2-propylpentanohydroxamic acid.....	153
Figure 91. The reaction mechanism of the formation of ethyl- α -(2-propylpentamidooxy)acetate.....	154
Figure 92. The proposed mass fragmentation of ethyl- α -(2-propylpentamidooxy)acetate.....	156
Figure 93. The reaction mechanism of the formation of methyl-2-propylpentanohydroxamate.....	158
Figure 94. The proposed mass fragmentation of methyl-2-propylpentanohydroxamate.....	160
Figure 95. The reaction mechanism of the formation of ethyl-2-propylpentanohydroxamate.....	162
Figure 96. The proposed mass fragmentation of ethyl-2-propylpentanohydroxamate.....	164

	Page
Figure 97. The reaction mechanism of the formation of propyl-2-propylpentanohydroxamate.....	166
Figure 98. The proposed mass fragmentation of propyl-2-propylpentanohydroxamate.....	168
Figure 99. The reaction mechanism of the formation of benzyl-2-propylpentanohydroxamate.....	170
Figure 100. The proposed mass fragmentation of benzyl-2-propylpentanohydroxamate.....	172
Figure 101. The reaction mechanism of the formation of 2-chlorobenzyl-2-propylpentanohydroxamate.....	175
Figure 102. The proposed mass fragmentation of 2-chlorobenzyl-2-propylpentanohydroxamate.....	177
Figure 103. The proposed reaction mechanism of the formation of <i>N,N'</i> -di(1-propylbutyl)urea.....	179
Figure 104. The IR spectrum (KBr pellet) of <i>N,N'</i> -di(1-propylbutyl)urea.....	182
Figure 105. The 500 MHz ¹ H-NMR spectrum of <i>N,N'</i> -di(1-propylbutyl)urea.....	183
Figure 106. The 500 MHz ¹ H-NMR spectrum <i>N,N'</i> -di(1-propylbutyl)urea.(Enlarge scale).....	184
Figure 107. The ¹³ CMR decoupled spectrum of <i>N,N'</i> -di(1-propylbutyl)urea.....	185
Figure 108. The EIMS spectrum of <i>N,N'</i> -di(1-propylbutyl)urea.....	186
Figure 109. The proposed mass fragmentation of <i>N,N'</i> -di(1-propylbutyl)urea.....	187
Figure 110. The <i>O</i> -acylation reaction mechanism of 2-propylpentanohydroxamic acid.....	189

Figure 111. The formation of 2-propylpentanohydroxamic 4-aminobenzoic anhydride.....198



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย