

การสังเคราะห์ เอ็น-(2-โพรพิลเพนทาโนอิล) ยูเรีย แอนอะลอกส์ ที่ไม่อิ่มตัว

นายพรชัย โรจน์สิทธิศักดิ์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ศูนย์วิทยทรัพยากร
ภาควิชาเคมี
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2539

ISBN 697-634-020-4

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

SYNTHESIS OF UNSATURATED
N-(2-PROPYLPENTANOYL) UREA ANALOGUES



Mr. Pornchai Rodesittisuk

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 697-634-020-4

Thesis Title Synthesis of unsaturated N-(2-propylpentanoyl) urea analogues
By Mr. Pornchai Rodesittisuk
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 Requirements for 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.)

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

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

Suwanna Laungchonlatan Member
(Associate Professor Suwanna Laungchonlatan, M.Sc. in Pharm.)

Boonyong Tantisira Member
(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)

พรชัย วจนวิสุทธิศักดิ์ : การสังเคราะห์ เอ็น-(2-โพรพิลเพนทาโนอิล) ยูเรีย แอนนะลอกส์ ที่ไม่อิ่มตัว
(SYNTHESIS OF UNSATURATED N-(2-PROPYLPENTANOYL) UREA ANALOGUES)
อ. ที่ปรึกษา : ศศ. ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช; อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. บุญอรรด สายศร,
189 หน้า. ISBN 697-634-020-4

การวิจัยนี้ เป็นการศึกษากระบวนการสังเคราะห์ เอ็น-(2-โพรพิลเพนทาโนอิล) ยูเรีย แอนนะลอกส์ ที่ไม่อิ่มตัว
จำนวน 4 ตัว ซึ่งคาดว่าจะมีฤทธิ์ต้านอาการชัก

การสังเคราะห์ เอ็น-(4-เมธิล-2-โพรพิล-4-เพนทีโนอิล) ยูเรีย, เอ็น-(2-โพรพิล-4-เพนทีโนอิล) ยูเรีย, เอ็น-(4-เมธิล-2-
(2'-เมธิล-2'-โพรพิล)4-เพนทีโนอิล) ยูเรีย และ เอ็น-(2-อัลลิล-4-เพนทีโนอิล) ยูเรีย โดยนำไดเอซิลมาโลเนต ทำปฏิกิริยากับ
เอ็น-โพรพิลโบรไมด์ ในสารละลายไซเตียมเอธอกไซด์ ได้ ไดเอซิลโพรพิลมาโลเนต ต่อจากนั้น นำมาทำปฏิกิริยากับ 3-คลอโร-
2-เมธิล-1-โพรพิน หรือ อัลลิลโบรไมด์ ได้ ไดเอซิล(2-เมธิล-2-โพรพิล)โพรพิลมาโลเนต และ ไดเอซิลอัลลิลโพรพิลมาโลเนต
ตามลำดับ สำหรับการสังเคราะห์ ไดเอซิล(2-เมธิล-2-โพรพิล)มาโลเนต และ ไดเอซิลไดอัลลิลมาโลเนต เตรียมโดยการนำ
ไซเตียมเอธอกไซด์ และสารอัลคิลเลท ได้แก่ 3-คลอโร-2-เมธิล-1-โพรพิน หรือ อัลลิลโบรไมด์ จำนวน 2 เท่า มาทำปฏิกิริยากับ
ไดเอซิลมาโลเนต สารประกอบมาโลนิคเอสเทอร์ที่มีหมู่แทนที่ 2 หมู่ ทั้ง 4 ตัว เมื่อนำมารีฟลักซ์กับ ลิเทียมคลอไรด์ - น้ำ -
ไดเมทิลซัลฟอกไซด์ จะได้สารประกอบโมโนเอสเทอร์ จากนั้น นำมาไฮโดรไลซ์ด้วยโปแตสเซียมไฮดรอกไซด์ ในสารละลาย
80% เอทานอล ได้สารประกอบคาร์บอกซิลิกแอซิด ซึ่งเมื่อต้มกับโรโอนิลคลอไรด์ จะเกิดสารประกอบแอซิดคลอไรด์ จากนั้น
ทำปฏิกิริยากับยูเรียในเบนซีนที่แห้งและมีโพแตสเซียมคาร์บอเนตอยู่ด้วย จะได้สารประกอบตามต้องการทั้ง 4 ตัว

การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารที่สังเคราะห์ได้ทั้งหมด อาศัยเทคนิคทางอินฟราเรด, โปรตอน-1 และคาร์บอน-13
นิวเคลียร์ แมกเนติก เรโซแนนซ์ และแมสสเปกโตรเมทรี

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เกสซ์เคมี
สาขาวิชา เกสซ์เคมี
ปีการศึกษา 2538

ลายมือชื่อนิติ มจร อ. วจนวิสุทธิศักดิ์
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อ. วจนวิสุทธิศักดิ์
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รศ. บุญอรรด สายศร

C675261 : MAJOR PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

KEYWORD : SYNTHESIS/ N-(2-PROPYLPENTANOYL) UREA/ UREA
PORNCHEI RODESITTISUK : SYNTHESIS OF
UNSATURATED N-(2-PROPYLPENTANOYL) UREA
ANALOGUES. THESIS ADVISOR : ASSIS. PROF.
CHAMNAN PATARAPANICH, Ph.D. ; THESIS CO-
ADVISOR : ASSOC. PROF. BOONARDT SAISORN, M.Sc.
in pharm. 189 pp. ISBN 697-634-020-4

This investigation was to study the synthetic route of four unsaturated N-(2-propylpentanoyl) urea analogues which were expected to possess anticonvulsant activity.

N-(4-Methyl-2-propyl-4-pentenoyl) urea, N-(2-propyl-4-pentenoyl) urea, N-(4-methyl-2-(2'-methyl-2'-propenyl)-4-pentenoyl) urea and N-(2-allyl-4-pentenoyl) urea were synthesized as potential anticonvulsants. Diethyl malonate was reacted with n-propyl bromide in sodium ethoxide solution to yield diethyl propylmalonate. Then, it was alkylated with 3-chloro-2-methyl-1-propene or allylbromide to obtain diethyl (2-methyl-2-propenyl)propylmalonate and diethyl allyl(propyl)malonate, respectively. Diethyl di(2-methyl-2-propenyl)malonate and diethyl diallylmalonate were synthesized by using 2-equivalent of sodium ethoxide and alkylating agents, 3-chloro-2-methyl-1-propene or allyl bromide to react with diethyl malonate. Four disubstituted malonic esters were refluxed with LiCl-H₂O-DMSO to give the corresponding decarbethoxylated products, monoesters. The monoesters were hydrolyzed in 80% alcoholic potassium hydroxide solution. The carboxylic acid products were heated with thionyl chloride to acquire the acid chloride which were reacted with urea in dry benzene with the present of potassium carbonate. The final products were obtained.

The structures of the synthesized compounds were confirmed by Infrared, ¹H- and ¹³C-Nuclear Magnetic Resonance, and Mass Spectrometry techniques.

ภาควิชา..... เกสซ์เคม

สาขาวิชา..... เกสซ์เคม

ปีการศึกษา..... 2538

ลายมือชื่อนิติ..... *วรา ตรีรัตน์*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... *กี รัตน์*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... *พจนาน พารพานิช*

ACKNOWLEDGEMENTS



I would like to express my deep gratitude to my thesis advisor, Assistant Professor Dr. Chamnan Patarapanich, for his valuable advice, continual guidance, kindness, understanding and encouragement throughout the courses of my graduate study.

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

My thankfulness is also expressed to Associate Professor Suttatip Chantaraskul, head of Pharmaceutical Chemistry Department, for her warm welcome and providing facilities.

I am thankful to the members of thesis committee for their valuable suggestions and discussion.

I am most appreciative of helpful corporation of all staff members 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.

Acknowledgement is also made to the Graduate School of Chulalongkorn University for granting partial financial support.

Finally, I am deeply grateful to my beloved parents, my brothers and my sisters for everything.

CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	ix
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II HISTORY.....	25
III EXPERIMENTAL.....	46
IV RESULT AND DISCUSSION.....	148
V CONCLUSION.....	183
REFERENCES.....	185
VITA.....	189

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

	Page
Table 1. Epileptic seizures: classification.....	3
Table 2. Epilepsies and epileptic syndromes : classification.....	6



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

	Page
Figure 1. The chemical structures of anticonvulsant drug.....	13
Figure 2. The chemical structures of valproic acid derivatives.....	19
Figure 3. The chemical structure of 4-methyl-2-propyl-4-pentenoic acid.....	19
Figure 4. The chemical structure of <u>N</u> -(4-methyl-2-propyl-4-pentenoyl) urea.....	21
Figure 5. The chemical structures of unsaturated <u>N</u> -(2-propylpentanoyl) urea analogues.....	22
Figure 6. The synthetic approach of <u>N</u> -(4-methyl-2-propyl-4-pentenoyl) urea and <u>N</u> -(2-propyl-4-pentenoyl) urea.....	23
Figure 7. The synthetic approach of <u>N</u> -(4-methyl-2-(2'-methyl-2'-propenyl)-4-pentenoyl) urea and <u>N</u> -(2-allyl-4-pentenoyl) urea.....	24
Figure 8. The mechanism pathways of ester hydrolysis with alkoxy-oxygen cleavage.....	40

Figure 9. The mechanism pathways of ester hydrolysis with acyl-oxygen cleavage.....	41
Figure 10. The IR spectrum (Neat) of diethyl propylmalonate.....	76
Figure 11. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of Diethyl propylmalonate	77
Figure 12. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of Diethyl propyl malonate (Enlarged scale : 0.90-1.30 ppm).....	78
Figure 13. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of Diethyl propyl malonate (Enlarged scale : 1.31-4.82 ppm).....	79
Figure 14. The IR spectrum (Neat) of diethyl (2-methyl-2-propenyl) propylmalonate	80
Figure 15. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of Diethyl (2-methyl-2-propenyl) propylmalonate	81
Figure 16. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of Diethyl (2-methyl-2-propenyl) propylmalonate (Enlarged scale : 0.86-1.30 ppm).....	82

- Figure 17. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of Diethyl (2-methyl-2-propenyl) propylmalonate (Enlarged scale : 1.62-4.85 ppm).....83
- Figure 18. The IR spectrum (Neat) of ethyl 4-methyl-2-propyl-4-pentenoate.....84
- Figure 19. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of ethyl 4-methyl-2-propyl-4-pentenoate85
- Figure 20. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of ethyl 4-methyl-2-propyl-4-pentenoate (Enlarged scale : 0.80-1.75 ppm).....86
- Figure 21. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of ethyl 4-methyl-2-propyl-4-pentenoate (Enlarged scale : 2.10-4.80 ppm).....87
- Figure 22. The IR spectrum (Neat) of 4-methyl-2-propyl-4-pentenoic acid.....88
- Figure 23. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 4-methyl-2-propyl-4-pentenoic acid89

- Figure 24. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 4-methyl-2-propyl-4-pentenoic acid (Enlarged scale : 0.86-1.93ppm).....90
- Figure 25. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 4-methyl-2-propyl-4-pentenoic acid (Enlarged scale : 2.10-12.0 ppm).....91
- Figure 26. The IR spectrum (Neat) of N-(4-methyl-2-propyl-4-pentenoyl) urea.....92
- Figure 27. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of N-(4-methyl-2-propyl-4-pentenoly) urea93
- Figure 28. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of N-(4-methyl-2-propyl-4-pentenyl) urea (Enlarged scale : 0.84-2.20 ppm).....94
- Figure 29. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of N-(4-methyl-2-propyl-4-pentenoyl urea (Enlarged scale : 2.32-9.66 ppm).....95
- Figure 30. The 500 MHz ^{13}C -NMR spectrum of N-(4-methyl-2-propyl-4-pentenoly) urea96

- Figure 31. The EIMS spectrum of N-(4-methyl-2-propyl-4-pentenoyl) urea.....97
- Figure 32. The IR spectrum (Neat) of diethyl allyl(propyl)malonate..98
- Figure 33. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of diethyl allyl(propyl)malonate99
- Figure 34. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of diethyl allyl(propyl)malonate (Enlarged scale : 0.80-1.90 ppm).....100
- Figure 35. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of diethyl allyl(propyl)malonate (Enlarged scale : 2.60-5.75 ppm).....101
- Figure 36. The IR spectrum (Neat) of ethyl 2-propyl-4-pentenoate.....102
- Figure 37. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of ethyl 2-propyl-4-pentenoate103
- Figure 38. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of ethyl 2-propyl-4-pentenoate (Enlarged scale : 0.84-1.65 ppm).....104

- Figure 39. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of ethyl 2-propyl-4-pentenoate .(Enlarged scale : 2.17-5.85 ppm).....105
- Figure 40. The IR spectrum (Neat) of 2-propyl-4-pentenoic acid106
- Figure 41. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 2-propyl-4-pentenoic acid.....107
- Figure 42. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 2-propyl-4-pentenoic acid (Enlarged scale : 0.86-1.42 ppm).....108
- Figure 43. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of ethyl 2-propyl-4-pentenoic acid (Enlarged scale : 1.44-5.84 ppm).....109
- Figure 44. The IR spectrum (Neat) of N-(2-propyl-4-pentenoyl) urea.....110
- Figure 45. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of N-(2-propyl-4-pentenoyl) urea.....111
- Figure 46. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of N-(2-propyl-4-pentenoyl) urea (Enlarged scale : 0.86-2.30 ppm).....112

- Figure 47. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of N-(2-propyl-4-pentenoyl) urea (Enlarged scale : 2.30-9.24 ppm).....113
- Figure 48. The 500 MHz ^{13}C -NMR spectrum of N-(2-propyl-4-pentenoyl) urea.....114
- Figure 49. The EIMS spectrum of N-(2-propyl-4-pentenoyl) urea...115
- Figure 50. The IR spectrum (Neat) of diethyl di-(2-methyl-2-propenyl)malonate.....116
- Figure 51. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum diethyl di-(2-methyl-2-propenyl)malonate.....117
- Figure 52. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum diethyl di-(2-methyl-2-propenyl)malonate (Enlarged scale : 1.20-4.86 ppm).....118
- Figure 53. The IR spectrum (Neat) of ethyl 4-methyl-2-(2'-methyl-2'-propenyl)-4-pentenoate.....119
- Figure 54. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of ethyl 4-methyl-2-(2'-methyl-2'-propenyl)-4-pentenoate.....120

- Figure 55. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of ethyl 4-methyl-2-(2'-methyl-2'-propenyl)-4-pentenoate (Enlarged scale : 1.20-1.26 ppm).....121
- Figure 56. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of ethyl 4-methyl-2-(2'-methyl-2'-propenyl)-4-pentenoate (Enlarged scale : 1.66-4.80 ppm).....122
- Figure 57. The IR spectrum (Neat) of 4-methyl-2-(2'-methyl-2'-propenyl)-4-pentenoic acid.....123
- Figure 58. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 4-methyl-2-(2'-methyl-2'-propenyl)-4-pentenoic acid.....124
- Figure 59. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 4-methyl-2-(2'-methyl-2'-propenyl)-4-pentenoic (Enlarged scale : 1.68-4.82 ppm).....125
- Figure 60. The IR spectrum (Neat) of N-(4-methyl-2-(2'-methyl-2'-propenyl)-4-pentenoyl) urea.....126
- Figure 61. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum N-(4-methyl-2-(2'-methyl-2'-propenyl)-4-pentenoyl) urea.....127

- Figure 62. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum N (4-methyl-2-(2'-methyl-2'-propenyl)-4-pentenoyl) urea (Enlarged scale : 1.66-8.96 ppm).....128
- Figure 63. The 500 MHz ^{13}C -NMR spectrum of N-(4-methyl-2-(2'-methyl-2'-propenyl)-4-pentenoyl) urea.....129
- Figure 64. The EIMS spectrum of N-(4-methyl-2-(2'-methyl-2'-propenyl)-4-pentenoyl) urea.....130
- Figure 65. The IR spectrum (Neat) of diethyl diallylmalonate.....131
- Figure 66. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of diethyl diallylmalonate.....132
- Figure 67. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of diethyl diallyl malonate (Enlarged scale : 1.20-1.30 ppm).....133
- Figure 68 The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of diethyl diallyl malonate (Enlarged scale : 2.58-5.74 ppm).....134
- Figure 69. The IR spectrum (Neat) of ethyl 2-propyl-4-pentenoate..135

	Page
Figure 70. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of ethyl 2-allyl-4-pentenoate.....	136
Figure 71. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of ethyl 2-allyl-4-pentenoate (Enlarged scale : 1.22-1.28 ppm).....	137
Figure 72. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of ethyl 2-allyl-4-pentenoate (Enlarged scale : 2.18-5.80 ppm).....	138
Figure 73. The IR spectrum (Neat) of 2-allyl-4-pentenoic acid.....	139
Figure 74. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 2-allyl-4-pentenoic acid.....	140
Figure 75. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 2-allyl-4-pentenoate (Enlarged scale : 2.24-5.82 ppm).....	141
Figure 76. The IR spectrum (Neat) of <u>N</u> -(2-allyl-4-pentenoyl) urea..	142
Figure 77. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of <u>N</u> -(2-allyl-4-pentenoyl) urea.....	143
Figure 78. The 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of <u>N</u> -(2-allyl-4-pentenoyl) urea (Enlarged scale : 2.20-2.34 ppm).....	144

- Figure 79. The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of N-(2-allyl-4-pentenoyl) urea (Enlarged scale : 2.34-8.98 ppm).....145
- Figure 80. The 500 MHz ^{13}C -NMR spectrum of N-(2-allyl-4-pentenoyl) urea.....146
- Figure 81. The EIMS spectrum of N-(2-allyl-4-pentenoyl) urea.....147
- Figure 82. Alkylation of diethyl propylmalonate.....151
- Figure 83. Proposed structure of N-(4-methyl-2-propyl-4-pentenoyl) urea showing intramolecular hydrogen bonding.....160
- Figure 84. Mass fragmentation of N-(4-methyl-2-propyl-4-pentenoyl) urea.....162
- Figure 85. Mass fragmentation of N-(2-propyl-4-pentenoyl) urea.....169
- Figure 86. Mass fragmentation N-(4-methyl-2-(2'-methyl-2'-propenyl)-4-pentenoyl) urea176
- Figure 86. Mass fragmentation N-(2-allyl-4-pentenoyl) urea182