การสังเคราะห์อนุพันธ์เอไมด์ของวัลโปรอิก แอซิด

นางสาวลือลักษณ์ ล้อมลิ้ม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชเคมี ภาควิชาเภสัชเคมี
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2541

ISBN 974-331-345-1

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I 19002166

SYNTHESIS OF AMIDE DERIVATIVES OF VALPROIC ACID

Miss Luelak Lomlim

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Pharmacy in Pharmaceutical Chemistry

Department of Pharmaceutical Chemistry

Graduate School

Chulalongkorn University

Academic Year 1998

ISBN 974-331-345-1

Thesis Title	Synthesis of amide derivatives of valproic acid
By	Miss Luelak Lomlim
Department	Pharmaceutical Chemistry
Thesis Advisor	Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Instructor Anong Teeravanichapong, Ph.D.

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

.....Dean of Graduate School

(Professor Supawat Chutivongse, M.D.)

Thesis committee

.....Chairman

(Associate Professor Phensri Thongnopnua, Ph.D.)

.....Thesis Advisor

(Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.)

.....Thesis Co-advisor

(Instructor Anong Teeravanichapong, Ph.D.)

.....Member

(Associate Professor Boonardt Saisorn, M.Sc. in Pharm.)

.....Member

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

ลือลักษณ์ ล้อมลิ้ม : การสังเคราะห์อนุพันธ์เอไมด์ของวัลโปรอิก แอซิด (SYNTHESIS OF AMIDE DERIVATIVES OF VALPROIC ACID) อ.ที่ปรึกษา : ผศ.ดร. ชำนาญ กัตรพานิช, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ดร. อนงค์ ตีระวนิชพงศ์ , 210 หน้า. ISBN 974-331-345-1.

การวิจัยนี้เป็นการศึกษากระบวนการสังเคราะห์อนุพันธ์เอไมด์ของวัลโปรอิก แอซิด ซึ่งคาดว่ามีฤทธิ์ต้านการชัก

การสังเคราะห์เอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-แอล-โพรลีนทำโดยใช้2-โพรพิลเพนตาโนอิล คลอไรด์ทำปฏิกิริยากับกรดอะมิโนในสารละลาย 10% โซเดียม ไฮดรอกไซด์ การเตรียมเอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-แอล-โพรลีน เอธิล เอสเทอร์, เอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-ดีแอล-เซอรีน เมธิล เอสเทอร์, เอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-ดีแอล-เซอรีน เอธิล เอสเทอร์ และ เอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-ไกลซีน เอธิล เอสเทอร์อาศัยปฏิกิริยาการเกิดเอสเทอร์ของกรดอะมิโนกับอัลกอฮอล์ที่เหมาะสม แล้วนำเกลือไฮโดรคลอไรด์ของเอสเทอร์ที่เตรียมได้มาทำปฏิกิริยากับ2-โพรพิลเพนตาโนอิล คลอไรด์ สารประกอบเอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-ดีแอล-เซอรีนเตรียมได้จากปฏิกิริยาไฮโดรลิซิสในสภาวะด่างของเอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-ดีแอล-เซอรีน เมธิล เอสเทอร์ การสังเคราะห์เอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-แอล-โพรลีน เบนซิลเอไมด์, เอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-ดีแอล-เซอรีน เบนซิลเอไมด์ และ เอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)-ไกลซีน เบนซิลเอไมด์ทำโดยใช้อนุพันธ์เอ็น-(2-โพรพิลเพนตาโนอิล)ของกรดอะมิโนทำปฏิกิริยากับเบนซิลเอมีนโดยมีเอ็น,เอ็น′-ไดไซโคลเฮกซิลคาร์โบไดอิไมด์เป็นสารจับคู่

การสังเคราะห์เอ็น–ไฮดรอกซีเมธิล-2-โพรพิลเพนตาไมด์อาศัยปฏิกิริยาการเกิดเอไมด์ของ 2-โพรพิลเพนตาโนอิล คลอไรด์โดยใช้สารละลายแอมโมเนียเข้มข้นได้เป็น 2-โพรพิลเพนตาไมด์ นำสารที่ได้ไปทำปฏิกิริยากับ 37% ฟอร์มัลดีไฮด์โดยเติมโพแทสเซียมคาร์บอร์เนต การสังเคราะห์เอ็น-อะเซทอกซีเมธิล-2-โพรพิลเพนตาไมด์ทำโดยปฏิกิริยาเติมหมู่เอซิลของเอ็น–ไฮดรอกซีเมธิล-2-โพรพิลเพนตาไมด์โดยใช้อะซีติก แอนไฮไดรด์และไพริดีน การสังเคราะห์เอ็น–เมธอกซีเมธิล-2-โพรพิลเพนตาไมด์ทำโดยปฏิกิริยาเติมหมู่อัลคิลบนอะตอมไนโตรเจนของ 2-โพรพิลเพนตาไมด์ด้วยเมธอกซีเมธิล คลอไรด์โดยใช้โซเดียมไฮไดรด์เป็นด่าง

การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารที่สังเคราะห์อาศัยเทคนิคทางอินฟราเรด สเปกโตรเมทรี, โปรตอน-1 และ คาร์บอน-13 นิวเคลียร์แมกเนติก เรโซแนนซ์ สเปกโตรเมทรี แมสสเปกโตรเมทรี และ การวิเคราะห์องค์ประกอบธาตุ

ภาควิชา เภสัชเคมี ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เภสัชเคมี ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2541 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

3971517533 : MAJOR PHARMACEUTICAL CHEMISTRY
KEY WORD: SYNTHESIS/ AMIDE/ VALPROIC ACID/ ANTICONVULSANT
LUELAK LOMLIM : SYNTHESIS OF AMIDE DERIVATIVES OF VALPROIC ACID. THESIS ADVISOR: ASSIST. PROF. CHAMNAN PATARAPANICH, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR: INSTRUCTOR ANONG TEERAVANICHAPONG, Ph.D. 210 pp. ISBN 974-331-345-1.

This investigation was to study the synthetic route of amide derivatives of valproic acid, which were expected to possess anticonvulsant activity.

The formation of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline proceeded by reacting 2-propylpentanoyl chloride with amino acid in 10% sodium hydroxide solution. The synthetic route of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline ethyl ester, N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine methyl ester, N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine ethyl ester, and N-(2-propylpentanoyl)-glycine ethyl ester involved esterification of the amino acid with the corresponding alcohol in the presence of thionyl chloride, then followed by the acylation with 2-propylpentanoyl chloride in the presence of triethylamine. The synthetic route of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline benzylamide, N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine benzylamide, and N-(2-propylpentanoyl)-glycine benzylamide involved coupling of the N-(2-propylpentanoyl)-amino acid with benzylamine in the presence of N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. The synthetic route of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine involved basic hydrolysis of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine methyl ester.

The synthetic route of N-hydroxymethyl-2-propylpentamide involved amidation of 2-propylpentanoyl chloride by concentrated ammonia solution to yield 2-propylpentamide, followed by the reaction with 37% formaldehyde in the presence of potassium carbonate. The synthesis of N-acetoxymethyl-2-propylpentamide involved acetylation of N-hydroxymethyl-2-propylpentamide with acetic anhydride. The synthetic route of N-methoxymethyl-2-propylpentamide involved N-alkylation of N-2-propylpentamide with methoxymethyl chloride using sodium hydride as a base.

The structures of the synthesized compounds were confirmed by infrared spectrometry, proton-1, and carbon-13 nuclear magnetic resonance spectrometry, mass spectrometry, and elemental analysis techniques.

ภาควิชา เภสัชเคมี ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เภสัชเคมี ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2541 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ACKNOWLEDGEMENTS

My sincere gratitude is expressed to my thesis advisor, Assistant Professor Dr. Chamnan Patarapanich, for his valuable advice, continual guidance, kindness, understanding, and encouragement throughout the courses of my graduate study.

I would like to acknowledge my gratefulness to my thesis co-advisor, Dr. Anong Teeravanichapong for her helpful guidance and valuable advice.

My thankfulness is also expressed to Associate Professor Dr. Phensri Thongnopnua, head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, for her hospitality, and providing facilities.

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

My thanks are also extended to all staff members of the Department of Pharmaceutical Chemistry and the scientists of the Scientific and Technological Research Equipment Center, Chulalongkorn University.

I am indepted to all my friends for their encouragement.

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

Finally, I would like to express deep gratitude to my beloved parents, brother, and sister for everything.

CONTENTS

page

THAI ABSTRACT.....iv

ENGLISH ABSTRACT.....v

ACKNOWLEDGEMENTS.....vi

LIST OF FIGURES.....viii

CHAPTER

I. INTRODUCTION.....1

II. HISTORY.....27

III. EXPERIMENTS.....54

IV. RESULTS AND DISCUSSION.....153

V. CONCLUSION.....201

REFERENCES.....203

VITA.....210

LIST OF FIGURES

Page

Figure 1. Chemical structures of some antiepileptic drugs.....10

Figure 2. Some anticonvulsant agents acting at sodium channels.....14

Figure 3. Chemical structures of some competitive and noncompetitive NMDA receptor antagonists.....16

Figure 4. Chemical structures of anticonvulsant agents acting at inhibitory synaptic processes.....18

Figure 5. Chemical structures of antiepileptic drugs under development.....19

Figure 6. Chemical structures of some derivatives of valproic acid having anticonvulsant activity.....21

Figure 7. Chemical structures of target compounds in this research.....22

Figure 8. Structural units present in many anticonvulsants.....23

Figure 9. General structure of functionalized amino acid.....23

Figure 10. Chemical structures of target compounds in this research.....24

Figure 11. The synthetic approach of target compounds in this research.....25

Figure 12. Chemical structures of some derivatives and prodrugs of valproic acid....30

Page

Figure 13. The mechanisms of coupling with N,N′-dicyclohexylcarbodiimide.....40

Figure 14. The mechanism of N-acylation of amine.....42

Figure 15. The mechanism of O-acylation of alcohol.....48

Figure 16. Mechanisms of ester hydrolysis.....50

Figure 17. Mechanisms of addition of amide to aldehyde.....52

Figure 18. The IR spectrum (KBr) of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline.....80

Figure 19. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline in $CDCl_3$.....81

Figure 20. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline in $CDCl_3$ (Enlarged scale) 82

Figure 21. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline in $CDCl_3$ (Enlarged scale) 83

Figure 22. The ^{13}C-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline in $CDCl_3$.....84

Figure 23. The CH-COSY spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline in $CDCl_3$.....85

Page

Figure 24. The CH-COSY spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline in $CDCl_3$ (Enlarged scale).....86

Figure 25. The mass spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline.....87

Figure 26. The IR spectrum (Neat) of L-proline ethyl ester hydrochloride.....88

Figure 27. The IR spectrum (Neat) of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline ethyl ester 89

Figure 28. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline ethyl ester in $CDCl_3$.....90

Figure 29. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline ethyl ester in $CDCl_3$(Enlarged scale).....91

Figure 30. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline ethyl ester in $CDCl_3$ (Enlarged scale).....92

Figure 31. The ^{13}C-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline ethyl ester in $CDCl_3$.....93

Figure 32. The CH-COSY spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline ethyl ester in $CDCl_3$.....94

Figure 33. The CH-COSY spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline ethyl ester in $CDCl_3$ (Enlarged scale).....95

Page

Figure 34. The mass spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline ethyl ester.....96

Figure 35. The IR spectrum (Neat) of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline benzylamide.....97

Figure 36. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline benzylamide in $CDCl_3$.....98

Figure 37. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline benzylamide in $CDCl_3$(Enlarged scale).....99

Figure 38. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline benzylamide in $CDCl_3$ (Enlarged scale).....100

Figure 39. The ^{13}C-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline benzylamide in $CDCl_3$.....101

Figure 40. The CH-COSY spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline benzylamide in $CDCl_3$.....102

Figure 41. The CH-COSY spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline benzylamide in $CDCl_3$ (Enlarged scale).....103

Figure 42. The mass spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline benzylamide....104

Page

Figure 43. The IR spectrum (Nujol, mull) of DL-serine methyl ester hydrochloride.....105

Figure 44. The IR spectrum (KBr) of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine methyl ester 106

Figure 45. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine methyl ester in $CDCl_3$.....107

Figure 46. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine methyl ester in $CDCl_3$ (Show peaks in Hz).....108

Figure 47. The ^{13}C-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine methyl ester in $CDCl_3$.....109

Figure 48. The mass spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine methyl ester.....110

Figure 49. The IR spectrum (KBr) of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine.....111

Figure 50. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine in DMSO-d_6.....112

Figure 51. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine in DMSO-$d_6$show peak in Hz).....113

Page

Figure 52. The ^{13}C-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine in DMSO-d_6.....114

Figure 53. The DEPT 135 spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine in DMSO-d_6.....115

Figure 54. The mass spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine.....116

Figure 55. The IR spectrum (Nujol, mull) of DL-serine ethyl ester hydrochloride 117

Figure 56. The IR spectrum (KBr) of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine ethyl ester ... .118

Figure 57. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine methyl ester in $CDCl_3$.....119

Figure 58. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine ethyl ester in $CDCl_3$ (Show peaks in Hz).....120

Figure 59. The ^{13}C-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine methyl ester in $CDCl_3$.....121

Figure 60. The mass spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine methyl ester.....122

Page

Figure 61. The IR spectrum (KBr) of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine benzylamide 123

Figure 62. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine benzylamide in $CDCl_3$.....124

Figure 63. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine benzylamide in $CDCl_3$ (Show peaks in Hz).....125

Figure 64. The ^{13}C-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine benzylamide in $CDCl_3$.....126

Figure 65. The DEPT 135 spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine benzylamide in $CDCl_3$.....127

Figure 66. The HMQC spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine benzylamide in $CDCl_3$.....128

Figure 67. The mass spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine benzylamide.....129

Figure 68. The IR spectrum (Nujol, mull) of glycine ethyl ester hydrochloride.....130

Figure 69. The IR spectrum (KBr) of N-(2-propylpentanoyl)-glycine ethyl ester 131

Page

Figure 70. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-glycine ethyl ester in $CDCl_3$.....132

Figure 71. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-glycine ethyl ester in $CDCl_3$ (Show peaks in Hz).....133

Figure 72. The ^{13}C-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-glycine ethyl ester in $CDCl_3$.....134

Figure 73. The mass spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-glycine ethyl ester.....135

Figure 74. The IR spectrum (KBr) of N-(2-propylpentanoyl)-glycine benzylamide.....136

Figure 75. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-glycine benzylamide in $CDCl_3$.....137

Figure 76. The ^{1}H-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-glycine benzylamide in $CDCl_3$ (Show peaks in Hz).....138

Figure 77. The ^{13}C-NMR spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-glycine benzylamide in $CDCl_3$.....139

figure 78. The DEPT 135 spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-glycine benzylamide in $CDCl_3$.....140

Page

Figure 79. The mass spectrum of N-(2-propylpentanoyl)-glycine benzylamide.....141

Figure 80. The IR spectrum (KBr) of 2-propylpentamide.....142

Figure 81. The IR spectrum (KBr) of N-hydroxymethyl-2-propylpentamide.....143

Figure 82. The 1H-NMR spectrum of N-hydroxymethyl-2-propylpentamide in $CDCl_3$.....144

Figure 83. The ^{13}C-NMR spectrum of N-hydroxymethyl-2-propylpentamide.....145

Figure 84. The mass spectrum of N-hydroxymethyl-2-propylpentamide.....146

Figure 85. The IR spectrum (KBr) of N-acetoxymethyl-2-propylpentamide.....147

Figure 86. The ^{1}H-NMR spectrum of N-acetoxymethyl-2-propylpentamide in $CDCl_3$.....148

Figure 87. The IR spectrum (KBr) of N-methoxymethyl-2-propylpentamide.....149

Figure 88. The ^{1}H-NMR spectrum of N-methoxymethyl-2-propylpentamide in $CDCl_3$.....150

Figure 89. The ^{13}C-NMR spectrum of N-methoxymethyl-2-propylpentamide.....151

Figure 90. The mass spectrum of N-methoxymethyl-2-propylpentamide.....152

Page

Figure 91. Assignment of carbon atoms on DL-proline.....157

Figure 92. Mass fragmentation N-(2-propylpentanoyl)-L-proline.....159

Figure 93. Mass fragmentation of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline ethyl ester.....163

Figure 94. The formation of by-products from the coupling with N,N'-dicyclohexylcarbodiimide.....164

Figure 95. Mass fragmentation of N-(2-propylpentanoyl)-L-proline benzylamide...167

Figure 96. Mass fragmentation of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine methyl ester.....171

Figure 97. Mass fragmentation of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine.....174

Figure 98. . Mass fragmentation of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine eethyl ester.....178

Figure 99. Mass fragmentation of N-(2-propylpentanoyl)-DL-serine benzylamide.....181

Figure 100. Mass fragmentation of N-(2-propylpentanoyl)-glycine ethyl ester.....184

Figure 101. Mass fragmentation of N-(2-propylpentanoyl)-glycine benzylamide.....187

Page

Figure 102. Proposed mechanism of formation of the alkylidene bisamide derivative in acid-catalyzed reaction.....189

Figure 103. Mass fragmentation of N-hydroxymethyl-2-propylpentamide.....191

Figure 104. ^{1}H-NMR spectrum of decomposed product of N-acetoxymethyl-2-propylpentamide.....194

Figure 105. Mechanism of decomposition of N-acetoxymethyl-2-propylpentamide.196

Figure 106. Mechanism of formation of N-methoxymethyl-2-propylpentamide.....198

Figure 107. Mass fragmentation of N-methoxymethyl-2-propylpentamide.....199