

การสังเคราะห์แอนะล็อกของวัลโปริก แอซิด

นายวิชาญ จันทรวิธานุชิต



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2535

ISBN 974-581-004-5

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

019048

117 16 ๑ ๖.๕C

SYNTHESIS OF VALPROIC ACID ANALOGUES

MR. WICHARN JANWITAYANUCHIT

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

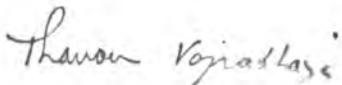
1992

ISBN 974-581-004-5


Thesis Title     Synthesis of Valproic acid Analogues  
By                     Mr. Wicharn Janwitayanuchit  
Department        Pharmaceutical Chemistry  
Thesis Advisor    Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.

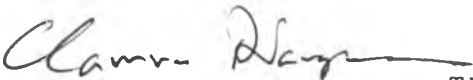
---


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

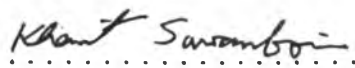
  
..... Dean of Graduate School  
(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee :

  
..... Chairman  
(Asso.Prof. Boonardt Saisorn, M.S. in Pharm.)

  
..... Thesis Advisor  
(Assis.Prof. Chamnan Patarapanich, Ph.D.)

  
..... Member  
(Asso.Prof. Sunibhond Pummangura, Ph.D.)

  
..... Member  
(Instructor Khanit Suwanborirux, Ph.D.)



วิชาญ จันทรวินัย : การสังเคราะห์แอนะล็อกของวัลโปรอิก แอซิด (SYNTHESIS OF VALPROIC ACID ANALOGUES) อ.ที่ปรึกษา : ผศ.ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช, 103 หน้า. ISBN 974-581-004-5

การวิจัยนี้เป็นการสังเคราะห์แอนะล็อกของวัลโปรอิก แอซิด กลุ่มใหม่ ซึ่งคาดว่าจะมีฤทธิ์ด้านอาการชัก

สังเคราะห์แอนะล็อกของวัลโปรอิก แอซิด 2 ชนิด คือ สารที่มีศักยภาพเป็นโปรดรักลี และ โมโนยูริดแอนะล็อกของวัลโปรอิก แอซิด, สารที่มีศักยภาพเป็นโปรดรักลีของวัลโปรอิก แอซิด 3 ตัวคือ (เอ็น, เอ็น-โตเมทิลอะมิโนเอทิล)-2-โพรพิลเพนทาโนเอต สังเคราะห์ได้โดยปฏิกิริยาเอซีเลชัน อะซิโนอัลกอฮอล์ด้วยวัลโปรอิล คลอไรด์, (เอ็น, เอ็น-โตเอทิลอะมิโนเมทิล)-2-โพรพิลเพนทาไมด์ สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาคอนเดนเซชันของ 2-โพรพิลเพนทาไมด์ พอร์มิลต์ไฮด์ และ โตเอทิลเอมีน, เอ็น(2'-โพรพิลเพนทาโนอิล)-2-โพรโรลิดิโนน สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาของวัลโปรอิล คลอไรด์ และ โพรโรลิดิโนนโซเซียม, โมโนยูริดแอนะล็อกของวัลโปรอิก แอซิด 2 ตัว คือ เอ็น-(2-โพรพิลเพนทาโนอิล) ยูเรีย สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาเอซีเลชันยูเรียด้วยวัลโปรอิล คลอไรด์, เอ็น(2-โพรพิลเพนทาโนอิล) ไทโอยูเรีย สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่างสารมัธยันตร์เอซิลไฮโอโซไทโอไฮยาเนต และแอมโมเนียเข้มข้น การตรวจสอบเอกลักษณ์ของสารใช้เทคนิคทางสเปกโทรสโกปี ได้แก่ อินฟราเรด สเปกโทรสโกปี นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี แมสสเปกโทรเมตรี และการวิเคราะห์องค์ประกอบธาตุ

ภาควิชา.....เภสัชเคมี.....  
สาขาวิชา.....เภสัชเคมี.....  
ปีการศึกษา.....2534.....

ลายมือชื่อนิติ.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## C275282 : PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

KEY WORD : SYNTHESIS/VALPROIC ACID ANALOGUES

WICHARN JANWITAYANUCHIT : SYNTHESIS OF VALPROIC ACID ANALOGUES.

THESIS ADVISOR : ASSIS.PROF. CHAMNAN PATARAPANICH, Ph.D. 103 PP.

ISBN 974-581-004-5

This investigation was to synthesize novel valproic acid analogues which were expected to possess anticonvulsant activity.

Two types of valproic acid analogues; potential and monoureide analogues of valproic acid were synthesized. Three potential prodrugs of valproic acid were prepared. (N,N-dimethylaminoethyl)-2-propylpentanoate was synthesized by acylating the aminoalcohol with valproyl chloride. (N,N-diethylaminomethyl)-2-propylpentamide was synthesized by the condensation reaction of 2-propylpentamide, formaldehyde and diethylamine. N(2'-propylpentanoyl)-2-pyrrolidinone was synthesized by reacting pyrrolidinone sodium with valproyl chloride. Two monoureide analogues of valproic acid were prepared. N(2-propylpentanoyl) urea was synthesized by acylating urea with valproyl chloride. N(2-propylpentanoyl) thiourea was synthesized via the acylisothiocyanate intermediate and concentrated ammonia. The structure of the synthesized compounds were confirmed by IR,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , M.S. techniques and elemental analysis.

ภาควิชา ..... เภสัชเคมี .....

สาขาวิชา ..... เภสัชเคมี .....

ปีการศึกษา ..... 2534 .....

ลายมือชื่อนิสิต ..... *Wicharn Janwitayanuchit* .....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ..... *Chamnana Patrapanich* .....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

## ACKNOWLEDGEMENTS

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

I would like to acknowledge my deep appreciation to Associate Professor Boonardt Saisorn for his helpful guidance, kindness and valuable advice.

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

Appreciation is extended to Associate Professor Dr. Sunibhond Pummangura for his advice, understanding and encouragement.

To all members of thesis committee, I would like to thank for their valuable suggestions and discussions.

My thanks are also extended to Miss Mantana Nirattisaiyakul and all staff members of the Department of Pharmaceutical Chemistry for helpful cooperation. To the scientists of the Scientific and Technological Research

Equipment Center, Chulalongkorn University for spectroscopic data and elemental analysis.

A special appreciation is given to the Graduate School, Chulalongkorn University for granting partial financial support and to Mr. Srichai Benjarungroj of Pharminar Co., Ltd. for authentic sample.

Finally, I would like to express my infinite thanks and deep gratitude to my parents for their endless love, support, understanding and encouragement.

## CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT .....	iv
ENGLISH ABSTRACT .....	v
ACKNOWLEDGEMENTS .....	vi
LIST OF TABLES .....	viii
LIST OF FIGURES .....	ix
LIST OF SCHEMES .....	xii
CHAPTER	
I    INTRODUCTION .....	1
II   HISTORY .....	12
III  EXPERIMENTS .....	35
IV   RESULTS AND DISCUSSIONS .....	45
V   CONCLUSION .....	70
REFERENCES .....	71
APPENDICES .....	82
VITA .....	103



## LIST OF TABLES

TABLE		PAGE
I	Physical data of valproic acid analogues	82
II	Assignment of $^{13}\text{C}$ -NMR and $^1\text{H}$ -NMR chemical shifts of N(2'-propylpentanoyl)-2-pyrrolidinone .....	83

## LIST OF FIGURES

FIGURE		PAGE
1	The chemical structures of some types of anticonvulsant agents .....	5
2	Partial metabolic pathway of GABA synthesis and degradation .....	14
3	The IR spectrum of (N,N-Dimethylaminoethyl)-2-propylpentanoate .....	84
4	The $^1\text{H}$ -NMR spectrum of (N,N-Dimethylaminoethyl)-2-propylpentanoate .....	85
5	The IR spectrum of 2-propylpentamide ....	86
6	The IR spectrum of (N,N-Diethylaminomethyl)-2-propylpentamide .....	87
7	The $^1\text{H}$ -NMR spectrum of (N,N-Diethylaminomethyl)-2-propylpentamide .....	88
8	The Mass spectrum of (N,N-Diethylaminomethyl)-2-propylpentamide .....	89
9	The IR spectrum of N(2'-propylpentanoyl)-2-pyrrolidinone .....	90
10	The $^{13}\text{C}$ -NMR spectrum of N(2'-propylpentanoyl)-2-pyrrolidinone .....	91

FIGURE		PAGE
11	The $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N(2'-propylpentanoyl)-2-pyrrolidinone .....	92
12	The $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N(2'-propylpentanoyl)-2-pyrrolidinone showing protons irradiation .....	55
13	The Mass spectrum of N(2'-propylpentanoyl)-2-pyrrolidinone .....	93
14	The proposed structure of N(2'-propylpentanoyl)-2-pyrrolidinone .....	56
15	The IR spectrum of N(2-propylpentanoyl) urea .....	94
16	The $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) spectrum of N(2-propylpentanoyl) urea .....	95
17	Proposed structure of N(2-Propylpentanoyl) urea showing intramolecular hydrogen bonding .....	61
18	The $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ) spectrum of N(2-propylpentanoyl) urea .....	96
19	The mass spectrum of N(2-propylpentanoyl) urea .....	97
20	The IR spectrum of acylisothiocyanate ...	98

FIGURE		PAGE
21	The IR spectrum of N(2-propylpentanoyl) thiourea .....	99
22	The $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N(2-propylpentanoyl) thiourea .....	100
23	Proposed structure of N(2-propylpentanoyl) thiourea showing intramolecular hydrogen bonding .....	65
24	The mass spectrum of N(2-propylpentanoyl) thiourea .....	101
25	The suspected mass spectrum of (N,N'-Di-(2-propylpentanoyl) guanidine .....	102

## LIST OF SCHEMES

SCHEME		PAGE
I	Synthesis of prodrugs of valproic acid ..	10
II	Synthetic approach for monoureide analogues of valproic acid .....	11
III	Proposed breakdown pathway of (N,N-Diethyl aminomethyl)-2-propylpentamide ..	51
IV	Proposed hydrolytic pathways of N(2-propylpentanoyl)-2-pyrrolidinone ....	57
V	Reaction of N(2-propylpentanoyl) thiourea synthesis .....	63
VI	Possible reactions of acylisothiocyanate and ammonia .....	66