

ปฏิกิริยาความร้อนของ เฮน,เอล-ไดเอซิล-2-เมอแคปโตเอธิลกวานิดีน
(Thermal Reactions of N,S-Diacyl-2-Mercaptoethylguanidines)



นางสาวทองดี เล็กโล่ห์

ศูนย์วิจัยทรัพยากร

วิทยานพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา ศึกษาคำสัตรมหาบัณฑิต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชาเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย


พ.ศ. 2527

ISBN974-563-490-5

009511

I 16375355

Thermal Reactions of N,S-Diacyl-2-Mercaptoethylguanidines



Miss Thongdee Leksophee

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science

Department of Chemistry
Graduate School
Chulalongkorn University

1984

ISBN974-563-490-5

Thesis Title Thermal Reactions of N,S-Diacyl-2-Mercaptoethyl-
guanidines
By Miss Thongdee Leksophee
Department Chemistry
Thesis Advisor Associate Professor Phichai Tovivich, Ph.D.



Accepted by the Graduate School Chulalongkorn University in
partial fulfillment of the requirements for a Master's degree.

.....*S. Bunnag*.....Dean of Graduate School
(Associate Professor Supradit Bunnag, Ph.D.)

Thesis Committee

.....*Padet Sidisunthorn*.....Chairman
(Professor Padet Sidisunthorn, Ph.D.)

.....*Supawan Tantayanon*.....Member
(Assistant Professor Supawan Tantayanon, Ph.D.)

.....*Sunibhond Pummangura*.....Member
(Assistant Professor Sunibhond Pummangura, Ph.D.)

.....*phichai tovivich*.....Member
(Associate Professor Phichai Tovivich, Ph.D.)

Thesis Title Thermal Reactions of N,S-Diacyl-2-Mercaptoethylguanidines
Name Miss Thongdee Leksopee
Thesis Advisor Associate Professor Phichai Tovivich, Ph.D.
Department Chemistry
Academic Year 1983



ABSTRACT

A novel reaction of N,S-diacyl-2-mercaptoethylguanidine hydrochlorides was studied in term of a thermal reaction. It was a new method for the synthesis of three different types of compounds in situ, namely 2-amino-2-thiazoline hydrochloride, aliphatic primary amides and N,N'-diacyl-cystamines. In addition, all of the six N,N'-diacyl-cystamines, out of the totally nineteen compounds synthesized from this course of research work, were new compounds. They were those symmetrical cystamines where the acyl groups ranging from heptanoyl to undecanoyl and undecenoyl.

The starting materials, a series of six N,S-diacyl-2-mercaptoethylguanidine hydrochlorides, were synthesized from the reactions of the corresponding acid chlorides and 2-guanidinoethyltrithiocarbonate zwitterion. The latter was made by a conversion of S-(2-aminoethyl) isothio-uronium bromide hydrobromide with carbon disulfide in ammonia solution at pH 7-9.

Upon the study of their thermal reactions, it was found that unless the starting materials were heated at 160°C or higher, they produced three major types of products as mentioned. 2-Amino-2-thiazoline hydrochloride was formed as the same in all cases no matter which starting materials being used. However, the types of each series of aliphatic primary amides and N,N'-diacyl-cystamines were corresponded with the acyl groups in the

starting materials.

The optimal condition for the thermal reaction, in order to obtain the desired products, were found to be at 180°C under nitrogen atmosphere for a period of 2-7 hours. The separation and purification of the reaction products were carried out by precipitation, preparative thin layer chromatography and column chromatography. All the structures of the products were thoroughly elucidated by spectroscopic techniques, including UV, IR, NMR (both ^1H and ^{13}C) and MS, and also by chemical reactions in some cases.

Proposals for the mechanisms of both the thermal reaction and the mass spectral fragmentations of all the products were made and discussed. General reviews of those reaction products in chemical synthesis as well as their chemical and biological properties were also included in this dissertation.



ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ปฏิบัติการความร้อนของ เอน, เอล-โตเอซิล-2-เมอแคปโตเอริลกวานิดิน
โดย นางสาวทองดี เล็กโล่
ภาควิชา เคมี
อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร. พิชัย โตรวิชัย
ปีการศึกษา 2526



บทคัดย่อ

ได้ทำการศึกษาปฏิบัติการแปลกใหม่ซึ่งยังไม่เคยมีผู้ใดได้กระทำมาก่อนเกี่ยวกับปฏิบัติการความร้อนของเอน, เอล-โตเอซิล-2-เมอแคปโตเอริลกวานิดิน ไอโตรคลอไรด์ ทำให้พบวิธีใหม่ในการสังเคราะห์สารเคมีถึง 3 ชนิด พร้อม ๆ กัน ได้แก่ 2-อะมิโน-2-ไรเอโซลีน ไอโตรคลอไรด์, อะลิฟาติก โพรมารีเอไมด์ และ เอน, เอน-โตเอซิล-ซิลทามีน นอกจากนี้ยังพบว่าในจำนวนสารประกอบที่มีการสังเคราะห์ได้ในการศึกษาวิจัยนี้ทั้งหมด 19 ตัว มีสารใหม่ซึ่งยังไม่เคยมีใครเคยรายงานไว้ในเอกสารใด ๆ มาก่อน ถึง 6 ตัว ได้แก่สารพวก เอน, เอน-โตเอซิล-ซิลทามีน ชนิดที่มีอิมเมตรี และ มีกลุ่มเอซิลเรียงลำดับตั้งแต่เอปตาโนอิล (จำนวนคาร์บอน 7 ตัว) จนถึง จุนเตคาโนอิล และ จุนเคซีโนอิล (จำนวนคาร์บอน 11 ตัว ชนิดอิมตัวและไม่อิมตัว)

สารตั้งต้นที่ใช้ได้แก่ เอน, เอล-โตเอซิล-2-เมอแคปโตเอริลกวานิดิน ไอโตรคลอไรด์ จำนวน 6 ตัว ซึ่งสังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่างแอซิดคลอไรด์ชนิดต่าง ๆ กับ 2-กวานิดีโนเอริล-ไตรไรโอคาร์บอนเนตลิทเรอ เรียน ซึ่งสารประกอบตัวหลังนี้เตรียมได้จากการเปลี่ยนแปลงของ เอล-(2-อะมิโนเอริล) ไอโซโรโอยูโรเฟนิม โบรมิเด ไอโตรโบรมิเด โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์ในสารละลายแอมโมเนียที่ พ. เอช 7-9

ในการศึกษาปฏิบัติการความร้อนนี้ พบว่าเราต้องให้ความร้อนกับสารตั้งกล่าวจนถึง 160°C หรือสูงกว่านี้ จึงจะได้ผลิตภัณฑ์ที่สำคัญ 3 ชนิด ดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น สำหรับ 2-อะมิโน-2-ไรเอโซลีน ไอโตรคลอไรด์นั้น พบว่าจะเกิดขึ้นเหมือนกันหมดทุกครั้ง ไม่ว่าจะใช้สารตั้งต้นตัวไหนก็ตาม แต่สำหรับสารพวกอะลิฟาติกโพรมารี เอไมด์ และ เอน, เอน-โตเอซิล-ซิลทามีน ที่ได้ จะเปลี่ยนแปลงไปโดยสอดคล้องกับกลุ่มเอซิลที่มีอยู่ในสารตั้งต้น

สภาวะที่เหมาะสมของปฏิบัติการความร้อนที่เกิดขึ้นเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ ความต้องการนั้น พบว่าเป็นการให้ความร้อนกับสารตั้งต้นที่อุณหภูมิ 180°C ภายใต้บรรยากาศของไนโตรเจน เป็นเวลา 2-7 ชั่วโมง การแยกสารที่เกิดขึ้น และการทำให้ผลิตภัณฑ์บริสุทธิ์ กระทำได้โดยการตกผลึกและวิธีทาง

กิน และ โครมาโตกราฟี และคอสม์โครมาโตกราฟี การพิสูจน์สูตรโครงสร้างของผลิตภัณฑ์ทุกตัว
 ที่เกิดขึ้นได้กระทำอย่างละเอียดรอบคอบ โดยใช้วิธีทางสเปกโตรสโคปี ได้แก่ จุลทรรศน์อิเล็กตรอน,
 อินฟราเรด, นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ (ทั้งโปรตอนและคาร์บอน 13) และ แมส รวมทั้งใช้
 ปฏิบัติทางเคมีในบางกรณี

ได้มีการเล่นและอธิบายกลไกแสดงขั้นตอนของการเกิดปฏิกิริยาความร้อนที่เกิดขึ้น
 ตลอดจนการแตกตัวของสารผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ ตามแมสสเปกตรัมที่ปรากฏ นอกจากนี้ยังได้รวบรวม
 เรื่องราวของผลิตภัณฑ์ที่ได้ทั้งในแง่ของการสังเคราะห์ทางเคมี รวมทั้งคุณสมบัติทางเคมี และทาง
 ชีวภาพด้วย



ศูนย์วิจัยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my gratitude to Associate Professor Dr. Phichai Tovivich, my supervisor, for his helpful suggestions and valuable assistance throughout the entire project.

I am deeply grateful to Dr. Supawan Tantayanon and Dr. Bela Ternai for their correction of my thesis.

Deep affectionate gratitude is acknowledged to my parents, my brother and my sister in law, Mr. Samruai and Mrs. Niramol Leksophee for their encouragement throughout the entire study.

This research was supported in part a grant of 15,000 Baht from the Prince of Songkla's Funds in Trust, Chulalongkorn University.



Contents



	Pages
Abstract in English.....	iv
Abstract in Thai.....	vi
Acknowledgement.....	viii
List of Schemes.....	xii
List of Tables.....	xiii
List of Figures.....	xv
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
1. A Review on 2-Amino-2-thiazoline.....	1
1.1 Chemical Synthesis of 2-Amino-2-thiazoline...	1
1.2 Chemical Reactions of 2-Amino-2-thiazoline...	3
1.3 Pharmacological Uses of 2-Amino-2-thiazoline.	5
2. A Review on Aliphatic primary amides.....	7
2.1 Chemical Synthesis of Aliphatic primary amides.....	7
2.2 Chemical Reactions of Aliphatic primary amides.....	12
2.3 The Activities and Applications of Aliphatic primary amides and Their Derivatives.....	16
3. A Review on N,N'-Diacyl-cystamines.....	19
3.1 Chemical Synthesis of Disulfides.....	19
3.2 Chemical Reactions and Applications of Disulfides.....	21
II EXPERIMENTAL.....	24
1. Chemicals and Equipment.....	24

	Pages
2. Preparation of 2-Guanidinoethyltrithiocarbonate Zwitterion.....	25
3. General Preparation of N,S-Diacyl-2-mercaptoethylguanidine hydrochlorides (S-series compounds).....	25
4. Optimization of the Thermal Reaction of N,S-Diacyl-2-mercaptoethylguanidine hydrochlorides (S-series compounds).....	27
5. Preparation of 2-Amino-2-thiazoline hydrochloride (A-series compound) by Thermal Reaction of N,S-Diacyl-2-mercaptoethylguanidine hydrochlorides (S-series compounds).....	34
6. Preparation of Aliphatic primary amides (B-series compounds) and of N,N'-Diacyl-cystamines (C-series compounds).....	37
Procedure 6.1 (in Air).....	37
Procedure 6.2 (under N ₂).....	37
III RESULTS AND DISCUSSION.....	56
1. Optimization of the Thermal Reaction.....	56
2. Separation and Purification of Major Products.....	56
3. Structural Elucidation of 2-Amino-2-thiazoline hydrochloride (A-series compound).....	57
4. Structural Elucidation of Aliphatic primary amides (B-series compounds).....	60
5. Structural Elucidation of N,N'-Diacyl-cystamines (C-series compounds).....	64
6. Mechanism of the Thermal Reaction.....	69

	Pages
IV CONCLUSIONS.....	71
REFERENCES.....	132
VITA.....	144



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Schemes

Schemes	Pages
I The reaction of 2-amino-2-thiazoline with nitrous acid...	4
II Proposed mechanism for mass spectral fragmentation of A-series compounds.....	59
III Proposed mechanism for mass spectral fragmentation of B-series compounds.....	61-63
IV Proposed mechanism for mass spectral fragmentation of C-series compounds.....	65-67



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Tables

Tables	Pages
I The preparation of N,S-diacyl-2-mercaptoethylguanidine hydrochlorides (S-series compounds).....	26
II The investigation of thermal reaction products from N,S-diacyl-2-mercaptoethylguanidine hydrochlorides $\left(R-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\overset{\text{NH}\cdot\text{HCl}}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R} \right)$ under various conditions.....	28-33
III The preparation of 2-amino-2-thiazoline hydrochloride (A-series compound) at 180°C.....	35
IV Spectroscopic data of 2-amino-2-thiazoline hydrochloride (A-series compound).....	36
V The preparation of aliphatic primary amides (B-series compounds) by the thermal reaction of N,S-diacyl-2-mercaptoethylguanidine hydrochlorides (S-series compounds) at 180°C.....	39
VI The preparation of N,N'-diacyl-cystamines (C-series compounds) by the thermal reaction of N,S-diacyl-2-mercaptoethylguanidine hydrochlorides (S-series compounds) at 180°C.....	40
VII The separations of aliphatic primary amides (B-series compounds) and N,N'-diacyl-cystamines (C-series compounds) by column chromatography.....	41
VIII The elemental analysis of aliphatic primary amides (B-series compounds).....	42
IX The UV spectra of aliphatic primary amides (B-series compounds).....	43

Tables	Pages
X The IR spectra of aliphatic primary amides (B-series compounds).....	44
XI The ^{13}C NMR spectra in ppm of aliphatic primary amides (B-series compounds) in CDCl_3	45
XII The ^1H NMR spectra of aliphatic primary amides (B-series compounds) in CDCl_3	46
XIII The MS spectra of aliphatic primary amides (B-series compounds).....	47
XIV The elemental analysis of N,N'-diacyl-cystamines (C-series compounds).....	48
XV The UV spectra of N,N'-diacyl-cystamines (C-series compounds).....	49
XVI The IR spectra of N,N'-diacyl-cystamines (C-series compounds).....	50
XVII The ^{13}C NMR spectra in ppm of N,N'-diacyl-cystamines (C-series compounds) in CDCl_3	51
XVIII The ^1H NMR spectra of N,N'-diacyl-cystamines (C-series compounds) in CDCl_3	52
XIX The MS spectra of N,N'-diacyl-cystamines (C-series compounds).....	53-55

List of Figures

Figures	Pages
1 Ultraviolet spectrum of compound A in CHCl_3	75
2 Infrared spectrum of compound A in KBr disc.....	76
3 ^{13}C NMR spectrum of compound A in DMSO.....	77
4 ^1H NMR spectrum of compound A in DMSO.....	78
5 Mass spectrum of compound A.....	79
6 Ultraviolet spectrum of compound B-7 in CHCl_3	80
7 Infrared spectrum of compound B-7 in KBr disc.....	81
8 ^{13}C NMR spectrum of compound B-7 in CDCl_3	82
9 ^1H NMR spectrum of compound B-7 in CDCl_3	83
10 Mass spectrum of compound B-7.....	84
11 Ultraviolet spectrum of compound B-8 in CHCl_3	85
12 Infrared spectrum of compound B-8 in KBr disc.....	86
13 ^{13}C NMR spectrum of compound B-8 in CDCl_3	87
14 ^1H NMR spectrum of compound B-8 in CDCl_3	88
15 Mass spectrum of compound B-8.....	89
16 Ultraviolet spectrum of compound B-9 in CHCl_3	90
17 Infrared spectrum of compound B-9 in KBr disc.....	91
18 ^{13}C NMR spectrum of compound B-9 in CDCl_3	92
19 ^1H NMR spectrum of compound B-9 in CDCl_3	93
20 Mass spectrum of compound B-9.....	94
21 Ultraviolet spectrum of compound B-10 in CHCl_3	95
22 Infrared spectrum of compound B-10 in KBr disc.....	96
23 ^{13}C NMR spectrum of compound B-10 in CDCl_3	97
24 ^1H NMR spectrum of compound B-10 in CDCl_3	98
25 Mass spectrum of compound B-10.....	99

Figures	Pages
26 Ultraviolet spectrum of compound B-11 in CHCl_3	100
27 Infrared spectrum of compound B-11 in KBr disc.....	101
28 Mass spectrum of compound B-11.....	102
29 Ultraviolet spectrum of compound B-12 in CHCl_3	103
30 Infrared spectrum of compound B-12 in KBr disc.....	104
31 Mass spectrum of compound B-12.....	105
32 Ultraviolet spectrum of compound C-7 in CHCl_3	106
33 Infrared spectrum of compound C-7 in KBr disc.....	107
34 ^{13}C NMR spectrum of compound C-7 in CDCl_3	108
35 ^1H NMR spectrum of compound C-7 in CDCl_3	109
36 Mass spectrum of compound C-7.....	110
37 Ultraviolet spectrum of compound C-8 in CHCl_3	111
38 Infrared spectrum of compound C-8 in KBr disc.....	112
39 ^{13}C NMR spectrum of compound C-8 in CDCl_3	113
40 ^1H NMR spectrum of compound C-8 in CDCl_3	114
41 Mass spectrum of compound C-8.....	115
42 Ultraviolet spectrum of compound C-9 in CHCl_3	116
43 Infrared spectrum of compound C-9 in KBr disc.....	117
44 ^{13}C NMR spectrum of compound C-9 in CDCl_3	118
45 ^1H NMR spectrum of compound C-9 in CDCl_3	119
46 Mass spectrum of compound C-9.....	120
47 Ultraviolet spectrum of compound C-10 in CHCl_3	121
48 Infrared spectrum of compound C-10 in KBr disc.....	122
49 ^{13}C NMR spectrum of compound C-10 in CDCl_3	123
50 ^1H NMR spectrum of compound C-10 in CDCl_3	124
51 Mass spectrum of compound C-10.....	125
52 Ultraviolet spectrum of compound C-11 in CHCl_3	126
53 Infrared spectrum of compound C-11 in KBr disc.....	127

Figures	Pages
54 Mass spectrum of compound C-11.....	128
55 Ultraviolet spectrum of compound C-12 in CHCl_3	129
56 Infrared spectrum of compound C-12 in KBr disc.....	130
57 Mass spectrum of compound C-12.....	131



ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย