

วิธีการเตรียมแอสิตคลอไรด์
และการประยุกต์ในการสังเคราะห์เอไมด์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ

นางสาวสุทธาทิพย์ พลับจ่าง

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเคมี ภาควิชาเคมี

คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2543

ISBN 974-347-245-2

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

METHODOLOGY OF ACID CHLORIDE PREPARATION AND ITS
APPLICATION FOR THE SYNTHESIS OF BIOLOGICAL ACTIVE AMIDES

Miss SUTHATHIP PLUBCHANG

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

Department of Chemistry

Faculty of Science

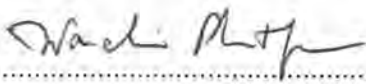
Chulalongkorn University

Academic year 2000


ISBN 974-347-245-2

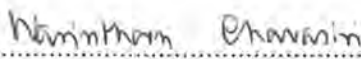
Thesis Title Methodology of Acid Chloride Preparation and Its
Application for the Synthesis of Biological Active Amides
By Miss Suthathip Plubchang
Field of Study Chemistry
Thesis Advisor Assistant Professor Warinthorn Chavasiri, Ph.D.

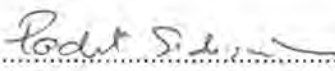
Accepted by the Faculty of Science, Chulalongkorn University in Partial
Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree


.....Dean of Faculty of Science
(Associate Professor Wanchai Phothiphichitr, Ph.D.)

Thesis Committee :

.....Chairman
(Professor Udom Kokpol, Ph.D.)

.....Thesis Advisor
(Assistant Professor Warinthorn Chavasiri, Ph.D.)

.....Member
(Professor Padet Sidisunthorn, Ph.D.)

.....Member
(Assistant Professor Preecha Lertpratchya, Ph.D.)

สุทธาทิพย์ พลับจ่าง: วิธีการเตรียมแอสิดคลอไรด์และการประยุกต์ในการสังเคราะห์เอไมด์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ (METHODOLOGY OF ACID CHLORIDE PREPARATION AND ITS APPLICATION FOR THE SYNTHESIS OF BIOLOGICAL ACTIVE AMIDES), อ. ที่ปรึกษา: ผศ.ดร.วรินทร์ ชวศิริ; 93 หน้า; ISBN 974-347-245-2

ได้ทำการศึกษาเพื่อหาภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมแอสิดคลอไรด์ภายใต้ภาวะที่ไม่รุนแรง จากการทำปฏิกิริยาของกรดคาร์บอกซิลิกกับ Cl_3CCN และ PPh_3 จากนั้นได้เปลี่ยนแอสิดคลอไรด์เป็นเอไมด์โดยให้ทำปฏิกิริยากับเอมีน ภาวะที่เหมาะสมของปฏิกิริยาที่ทำการศึกษาร่วมประกอบด้วย อัตราส่วนโดยโมลของ Cl_3CCN และ PPh_3 , เวลาในการเกิดปฏิกิริยา, อุณหภูมิ, ระบบของตัวทำละลายและชนิดของ chlorinated reagent ได้เลือกกรดคาร์บอกซิลิกและเอมีนหลายชนิดมาใช้ในการทดสอบวิธีการที่พัฒนาขึ้น พบว่าวิธีนี้เหมาะสมกับกรดแอมโรมาติกคาร์บอกซิลิกมากกว่ากรดแอลิฟาติกคาร์บอกซิลิก และเหมาะสมกับกรดที่มีหมู่ให้อิเลคตรอนมากกว่ากรดที่มีหมู่ดึงอิเลคตรอน นอกจากนี้ได้นำวิธีนี้มาประยุกต์ใช้สำหรับการสังเคราะห์เอไมด์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ 11 ชนิด

ภาควิชา.....เคมี.....ลายมือชื่อนิสิต..... สุทธาทิพย์ พลับจ่าง.....
 ภาควิชา.....เคมี.....ลายมืออาจารย์ที่ปรึกษา..... อ.วรินทร์ ชวศิริ.....
 ปีการศึกษา.....2543.....ลายมืออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

๕172499623 . MAJOR CHEMISTRY

KEY WORD ACID CHLORIDE / AMIDE

SUTHATHIP PLUBCHANG : METHODOLOGY OF ACID CHLORIDE PREPARATION AND ITS APPLICATION FOR THE SYNTHESIS OF BIOLOGICAL ACTIVE AMIDES.

THESIS ADVISOR : ASSISTANT PROFESSOR WARINTHORN CHAVASIRI, Ph.D., 93 pp. ISBN 974-347-245-2

The methodology for the preparation of acid chlorides under mild conditions was thoroughly carried out. Acid chloride was prepared by treating carboxylic acids with Cl_3CCN and PPh_3 , after that it was transformed into amide by trapping with amine. The optimized conditions including the mole ratio of Cl_3CCN and PPh_3 , reaction time, temperature, solvent system and type of chlorinated reagent were investigated. Various carboxylic acids and amines were examined to verify this developed procedure. It was found that this method was more suitable with aromatic carboxylic acids than aliphatic acids and more appropriate with acid with electron-donating group than acid with electron-withdrawing group. Moreover, this method could also be applied for the synthesis of eleven biologically active amides.

Department.....Chemistry..... Student's signature..... *Suthathip Plubchang*.....
Field of study.....Chemistry..... Advisor's signature..... *Warintorn Chavasiri*.....
Academic year.....2000..... Co-Advisor's signature.....

ACKNOWLEDGEMENT

A thesis might be only a course fulfillment for many graduate students, but it is meaningful and memorable for this research writer with regard to support, time, collaboration, and productive comment by many people.

First of all, I am enormously grateful to Assistant Professor Dr. Warinthorn Chavasiri, my advisor who has granted me an opportunity to be his advisee and has always given me support and time. In addition, I am deeply indebted to all thesis approval committees: Professor Dr. Padet Sidisunthorn, Professor Dr. Udom Kokpol, and Assistant Professor Dr. Preecha Lertpratchya for their comment and meaningful suggestion.

Gratitude is also expressed to Natural Products Research Unit, Department of Chemistry, Chulalongkorn University for help and support. Besides, I deeply appreciate the Faculty of Science, Chulalongkorn University for giving me a chance to work as a teaching assistant: a fellowship, and also the Graduate School for a financial support on this research work.

Special thanks are expanded to my friends especially Miss Nunth Nontapattamadul, and Miss Wachiraporn Satcharoen for their helpful discussion and valuable advice. Moreover, I wish to express my special thanks to Mr. Theerawut Wang-amnauyorn, who always stays beside me during a difficult time.

Last, but certainly not least, I would like to express my gratitude to my parents for their affection, best wish, understanding, and encouragement that they have devoted to me.

Suthathip Plubchang

(Suthathip Plubchang)

1. Influence of ratio of Cl_3CCN and PPh_3	32
2. Influence of time and temperature	36
3. Influence of solvent system	37
4. Influence of chlorinated reagents.....	40
Carboxylic acid variation.....	43
Amine variation	46
The mechanism of acid chloride formation	48
Application of developed procedure for synthesis of target molecules...49	
1. Benzamide group	49
2. Cinnamamide group.....	53
IV Conclusion.....	61
REFERENCES	63
APPENDICS.....	70
VITA.....	93

List of Figures

Figures	Pages
1.1 The conversions of acid chlorides to other organic compounds.....	2
1.2 Structures of selected pharmaceutical active amides.....	12
1.3 Structures of selected agricultural active amides.....	14
3.1 % yield of benzanilide with various ratios of Cl_3CCN	34
3.2 % yield of benzanilide with various ratios of PPh_3	34
3.3 The results of % yield of benzanilide when altering time and temperature in step I of the general procedure	36
3.4 Effects of solvent system on benzanilide formation.....	38
3.5 Comparative results on the production of benzanilide when using solvent and a mixture of chloroform : co-solvent (1:1).....	39
3.6 Effects of chlorinating agents for the production of benzanilide.....	42
3.7 % yield of amide from carboxylic acid variation	45
3.8 % yield of amide from amine variation.....	47
A1 The IR spectrum of compound T1	71
A2 The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound T1	71
A3 The $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum of compound T1	72
A4 The IR spectrum of compound T2	73
A5 The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound T2	73
A6 The $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum of compound T2	74
A7 The IR spectrum of compound T3	75
A8 The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound T3	75
A9 The $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum of compound T3	76
A10 The IR spectrum of compound T4	77
A11 The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound T4	77
A12 The $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum of compound T4	78
A13 The IR spectrum of compound T5	79
A14 The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound T5	79
A15 The $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum of compound T5	80
A16 The IR spectrum of compound T6	81

A17	The ^1H -NMR spectrum of compound T6	81
A18	The ^{13}C -NMR spectrum of compound T6	82
A19	The IR spectrum of compound T7	83
A20	The ^1H -NMR spectrum of compound T7	83
A21	The ^{13}C -NMR spectrum of compound T7	84
A22	The IR spectrum of compound T8	85
A23	The ^1H -NMR spectrum of compound T8	85
A24	The ^{13}C -NMR spectrum of compound T8	86
A25	The IR spectrum of compound T9	87
A26	The ^1H -NMR spectrum of compound T9	87
A27	The ^{13}C -NMR spectrum of compound T9	88
A28	The IR spectrum of compound T10	89
A29	The ^1H -NMR spectrum of compound T10	89
A30	The ^{13}C -NMR spectrum of compound T10	90
A31	The IR spectrum of compound T11	91
A32	The ^1H -NMR spectrum of compound T11	91
A33	The ^{13}C -NMR spectrum of compound T11	92

List of Tables

Tables	Pages
3.1 Effects of Cl_3CCN and PPh_3 ratio on % yield of benzanilide	33
3.2 Effects of time and temperature on % yield of benzanilide.....	36
3.3 Effects of solvent system on % yield of benzanilide.....	37
3.4 Effects a mixed solvent system on % yield of benzanilide	39
3.5 Effects of chlorinated reagents on % yield of benzanilide	41
3.6 Physical properties and % yield of amides from carboxylic acid variation	44
3.7 Physical properties and % yield of amides from amine variation.....	46
3.8 The comparison of target molecule preparation between the reported procedure and the developed procedure.....	58

List of Abbreviations

br	broad
°C	degree celsius
cm ⁻¹	unit of wavelength
cpd.	compound
d	doublet (NMR)
eq.	equivalent
g	gram (s)
Hz	hertz
IR	infrared
J	coupling constant
m	multiplet (NMR)
mL	milliliter (s)
mmol	millimole (s)
m.p.	melting point
NMR	nuclear magnetic resonance
ppm	part per million
q	quartet (NMR)
R _f	retardation factor
s	singlet (NMR)
t	triplet (NMR)
%	percent
δ	chemical shift
CH ₂ Cl ₂	dichloromethane
EtOAc	ethyl acetate