

083

การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 7-คลอโร- และ 7-ไนโตร-พัยราโซโลควิโนโตน

นายถนอมศักดิ์ จีราวุฒิ



ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2539

ISBN 974-634-016-6

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

117318658

SYNTHESIS OF 7-CHLORO- AND 7-NITRO-PYRAZOLO-
QUINOLONE DERIVATIVES



Mr. Thanormsak Chiravuth

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 974-634-016-6

C575313 : MAJOR

PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

KEY WORD: SYNTHESIS/7-CHLORO- AND 7-NITRO-PYRAZOLOQUINOLONE
DERIVATIVES

THANORMSAK CHIRAVUTH : SYNTHESIS OF 7-CHLORO- AND 7-NITRO-PYRAZOLOQUINOLONE DERIVATIVES. THESIS ADVISOR : ASSOC.PROF. BOONARDT SAISORN, M.Sc. in PHARM.; THESIS CO-ADVISOR : ASSIS. PROF. CHAMNAN PATARAPANICH, Ph.D. 99 pp. ISBN 974-634-016-6

This investigation aimed to study the synthesis route of 7-chloro- and 7-nitro-pyrazoloquinolone derivatives which were expected to possess antianxiety activity.

The synthesis of 7-chloro- and 7-nitro-pyrazoloquinolone derivatives proceeded through 3 steps. First, quinoline ring was produced from the reaction of diethyl ethoxymethylenemalonate and aniline or aniline derivatives, followed by thermal cyclization. Then, 4-hydroxyquinoline derivatives were chlorinated with thionyl chloride to yield 4-chloroquinoline intermediates. Finally, the desired products were achieved by the reaction of 4-chloroquinoline intermediates with phenylhydrazine. Cyclization of the amino group of phenylhydrazine with the ester group of quinoline ring occurred at high temperature.

Structures of the synthesized compounds were confirmed by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and MS data.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา..... เกสัชเคมี

สาขาวิชา..... เกสัชเคมี

ปีการศึกษา..... 2538

ลายมือชื่อนิสิต..... ณพนธ์ศักดิ์ ชีราวัณ

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมเพียงแผ่นเดียว

ถนอมศักดิ์ ชีราวุฒิ : การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 7-คลอโร- และ 7-ไนโตร-พัยราโซโลควิโนโลน
(SYNTHESIS OF 7-CHLORO- AND 7-NITRO-PYRAZOLOQUINOLONE DERIVATIVES)

อ. ที่ปรึกษา : รศ. บุญอรรถ สายสร, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ.ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช, 99 หน้า,
ISBN 974-634-016-6

การวิจัยนี้เป็นการศึกษากระบวนการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 7-คลอโร- และ 7-ไนโตรพัยรา-
โซโลควิโนโลน ซึ่งคาดว่าจะมีฤทธิ์คล้ายเกรียค

การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 7-คลอโร- และ 7-ไนโตร-พัยราโซโลควิโนโลน แบ่งออกเป็น
3 ขั้นตอน โดยขั้นตอนแรกเป็นการสังเคราะห์แหวนควิโนลิโนลีนจากปฏิกิริยาระหว่างไดเอซิล เอธอกซีเมธิลีน
มาโลเนตกับอนิไลน์หรืออนุพันธ์ของอนิไลน์ แล้วปัดวงแหวนด้วยความร้อนสูง ขั้นตอนที่สองเป็นการสังเคราะห์
สารมัธยันตร์ 4-คลอโรควิโนลิโนลีน โดยนำอนุพันธ์ของ 4-ฮัยดรอกซีควิโนลิโนลีน มาทำปฏิกิริยากับรัชออนิลคลอไรด์
ขั้นตอนสุดท้ายสารที่ต้องการได้มาจากปฏิกิริยาของสารมัธยันตร์ 4-คลอโรควิโนลิโนลีนกับฟีนิลฮัยดราซีน การปัด
วงแหวนของหมู่อะมิโนจาก ฟีนิลฮัยดราซีนกับหมู่เอสเทอร์ของวงแหวนควิโนลิโนลีน เกิดขึ้นภายใต้ความร้อนสูง

การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารที่สังเคราะห์ได้ทั้งหมดอาศัยข้อมูลทางอินฟราเรด, โปรตอนนิวเคลียร์
แมกเนติกเรโซแนนซ์, คาร์บอน นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ และแมสสเปกโตรสโกปี

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เกสซ์เคมี

สาขาวิชา เกสซ์เคมี

ปีการศึกษา 2538

ลายมือชื่อนิสิต ถนอมศักดิ์ ชีราวุฒิ

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ผศ.ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รศ. บุญอรรถ สายสร



ACKNOWLEDGEMENTS

First of all, I would like to express my deep gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Boonardt Saisorn, for his valuable advice, continual guidance, kindness, understanding and constant encouragement throughout the course of my graduate study.

I am very grateful to my co-advisor, Assistant Professor Dr. Chamnan Patarapanich, for his guidance and whose kind advice and counsel have helped me towards the success of this study.

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

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

I am most appreciative of helpful cooperation 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 my friends for their encouragement. Acknowledgement is also made to the Graduate School of Chulalongkorn University for granting partial financial support to conduct this study.

Finally, I am deeply grateful to my beloved family for everything.

CONTENTS

	page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
LIST OF FIGURES.....	viii
LIST OF SCHEMES.....	xii
 CHAPTER	
1 INTRODUCTION	1
2 HISTORICAL.....	17
3 EXPERIMENTAL.....	24
4 RESULTS AND DISCUSSION.....	35
5 CONCLUSION.....	54
REFERENCES.....	55
APPENDIX.....	60
VITA.....	99

ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	IR spectrum (KBr demountable cell) of diethyl ethoxymethylenmalonate	61
2	The 80 MHz ^1H -NMR spectrum of diethyl ethoxymethylenmalonate in CDCl_3	62
3	IR spectrum (KBr demountable cell) of ethyl anilino-3-chloro-methylenmalonate	63
4	The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of ethyl anilino-3-chloro-methylenmalonate in CDCl_3	64
5	The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of ethyl anilino-3-chloro-methylenmalonate in CDCl_3 . (expansions from : 1.3-11.0 ppm)	65
6	IR spectrum (KBr pellet) of ethyl anilino-3-nitro-methylenmalonate	66
7	The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of ethyl anilino-3-nitro-methylenmalonate in CDCl_3	67
8	The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of ethyl anilino-3-nitro-methylenmalonate in CDCl_3 . (expansions from : 1.3-11.4 ppm).....	68
9	IR spectrum (KBr pellet) of 3-carboethoxy-7-chloro-4-hydroxyquinoline	69
10	The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 3-carboethoxy-7-chloro-4-hydroxyquinoline in $\text{DMSO}-d_6$	70

Figure		Page
11	The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 3-carboethoxy-7-chloro-4-hydroxyquinoline in DMSO-d_6 . (expansions from 1.2-8.7 ppm).....	71
12	IR spectrum (KBr pellet) of 3-carboethoxy-7-nitro-4-hydroxyquinoline	72
13	The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 3-carboethoxy-7-nitro-4-hydroxyquinoline in DMSO-d_6	73
14	The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 3-carboethoxy-7-nitro-4-hydroxyquinoline in DMSO-d_6 . (expansions from : 1.2-8.7 ppm).....	74
15	IR spectrum (KBr pellet) of 3-carboethoxy-4,7-dichloroquinoline.....	75
16	The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 3-carboethoxy-4,7-dichloroquinoline in CDCl_3	76
17	The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 3-carboethoxy-4,7-dichloroquinoline in CDCl_3 . (expanssions from : 1.4-9.3 ppm).....	77
18	IR spectrum (KBr pellet) of 3-carboethoxy-4-chloro-7-nitroquinoline.....	78
19	The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of carboethoxy-4-chloro-7-nitroquinoline in CDCl_3	79
20	The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of carboethoxy-4-chloro-7-nitroquinoline in CDCl_3 . (expansions from : 1.3-9.5 ppm)	80

Figure		Page
21	IR spectrum (KBr pellet) of 7-chloro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3-one.....	81
22	The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 7-chloro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin -3-one in DMSO- d_6 ...	82
23	The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 7-chloro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin -3-one in DMSO- d_6 (expansions from : 7.1-8.8 ppm).....	83
24	The 125 MHz ^{13}C -NMR spectrum of 7-chloro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin -3-one in DMSO- d_6	84
25	The 500 MHz HH-COSY spectrum of 7-chloro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin -3-one in DMSO- d_6	85
26	The 500 MHz HH-COSY spectrum of 7-chloro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin -3-one in DMSO- d_6 . (expansion between 7.0-9.0 ppm).....	86
27	The 125 MHz CH-COSY spectrum of 7-chloro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin -3-one in DMSO- d_6	87
28	The 125 MHz CH-COSY spectrum of 7-Chloro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin -3-one in DMSO- d_6 . (expansion : X scale between 7.0-9.0 ppm and Y scale between 100-164 ppm).....	88
29	EIMS spectrum of 7-chloro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3-one.....	89
30	IR spectrum (KBr pellet) of 7-nitro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3-one.....	90

Figure		Page
31	The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 7-nitro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3-one in DMSO- d_6	91
32	The 500 MHz ^1H -NMR spectrum of 7-nitro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3-one in DMSO- d_6 . (expansions from : 7.1-9.0 ppm).....	92
33	The 125 MHz ^{13}C -NMR spectrum of 7-nitro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3-one in DMSO- d_6	93
34	The 500 MHz HH COSY spectrum of 7-nitro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3-one in DMSO- d_6	94
35	The 500 MHz HH COSY spectrum of 7-nitro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3-one in DMSO- d_6 . (expansion between 7.0-9.2 ppm).....	95
36	The 125 MHz CH COSY spectrum of 7-nitro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3-one in DMSO- d_6	96
37	The 125 MHz CH COSY spectrum of 7-nitro-2-phenylpyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3-one in DMSO- d_6 (expansion : X scale between 7.0-9.2 ppm and Y scale between 100-164 ppm).....	97
38	EIMS spectrum of 7-nitro-2-phenylpyrazolo- [4,3-c]-quinolin-3-one.....	98

LIST OF SCHEMES

Scheme		page
1	Synthesis procedure for 7-chloro and 7-nitro-pyrazolone derivatives.....	16
2	Mechanism of the formation of diethyl ethoxy-methylenemalonate.....	36
3	Mechanism of the formation of diethyl anilino-methylenemalonate.....	38
4	Cyclization mechanism of ethyl anilinomethylene-malonate.....	41
5	Mechanism of the chlorination of 4-hydroxy-quinoline.....	44
6	Mechanism of the formation of pyrazoloquinolone derivatives.....	47
7	Fragmentation pattern of 7-chloro-2-phenyl-pyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3- one.....	50
8	Fragmentation pattern of 7-nitro-2-phenyl-pyrazolo-[4,3-c]-quinolin-3-one	53

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย