

การสังเคราะห์ยราโซโลควิโนโลนรีจิตแอนะลอก

นางสาวรุ่งนภา ชื่อดิ



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโท สาขาวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2535

ISBN 974-582-071-7

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I 9704 2550

SYNTHESIS OF PYRAZOLOQUINOLONE

RIGID ANALOGS

Miss Roongnapa Suedee

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 974-582-071-7

Thesis Title Synthesis of Pyrazoloquinolone Rigid Analogs
By Miss Roongnapa Suedee
Department Pharmaceutical Chemistry
Thesis Advisor Associate Professor Boonardt Saisorn
Thesis Co-Advisor Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.

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

Thavorn Vajrabhaya

.....Dean of Graduate School

(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee :

Suttatip Chantaraskul.....Chairman

(Asso. Prof. Suttatip Chantaraskul, M.Sc. in Pharm.)

Boonardt Saisorn.....Thesis Advisor

(Asso. Prof. Boonardt Saisorn, M.Sc. in Pharm.)

Chamnan Patarapanich.....Thesis Co-Advisor

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

Sunibhond Pummangura.....Member

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

Khanit Suwanborirux.....Member

(Instructor Khanit Suwanborirux, Ph.D.)

รุ่นภา ชื่อตี : การสังเคราะห์พัยราโซโลควิโนโลนริigidแอนะลอก (SYNTHESIS OF PYRAZOLOQUINOLONE RIGID ANALOGS) อ.ที่ปรึกษา : รศ.บุญอรรถ สายครุ,
อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ.ดร.ชำนาญ ภัทรพานิช, 169 หน้า. ISBN 974-582-071-7

เนื่องจากกระบวนระหว่าง ซี-3 คาร์บอกซิลิก แอซิด และ ซี-4 คาร์บอนิล เป็นส่วนที่สำคัญของควิโนโลนสำหรับการสังเคราะห์เพเพอราซิน ดังนั้นจึงได้ออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์ของพัยราโซโล (4,3-ซี) ควิโนลีน -3-โอน ซึ่งเป็นริigidแอนะลอกของควิโนโลน โดยมีแนวโน้มจะเป็นสารยับยั้งแบคทีเรียพัยราโซโลควิโนโลนสามารถสังเคราะห์โดยผ่าน 4 ขั้นตอน คือ 1) สังเคราะห์วงแหวนของควิโนโลนจากปฏิกิริยาระหว่างไดเอริลเอรอกซี เมริสึนมาโลเนตกับอะนิลีน แล้วไฮโดรลิซิสด้วยความร้อน 2) อนุพันธ์ 4-ฮัยดรอกซีควิโนลีนทำปฏิกิริยาคลอริเนชันกับ ทัยออนิล คลอไรด์ จะได้สารมัธยันตร์ 4-คลอโรควิโนลีน 3) อนุพันธ์ของพัยราโซโลควิโนโลนสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่างสารมัธยันตร์ 4-คลอโรควิโนลีนกับฟีนิลไฮดราซีนและไฮดราซีน ภายใต้ความร้อนสูง และสภาวะที่เป็นต่างตามลำดับ 4) การเติมกลุ่มเอริลให้กับสารอนุพันธ์พัยราโซโล (4,3-ซี) ควิโนลีน -3-โอน โดยใช้เอริลไฮโดรไซด์และโซเดียมไฮไดรด์ เมื่อให้ 7-คลอโร-8-ฟลูออโร-5-เอริล-2-เอริลพัยราโซโล (4,3-ซี) ควิโนลีน-3-โอน และ 7-คลอโร-8-ฟลูออโร-5-เอริล-2-เอธิลพัยราโซโล (4,3-ซี) ควิโนลีน-3-โอน ทำปฏิกิริยากับโพเพอราซีน จะได้สารอนุพันธ์ของ 8-(1-โพเพอราซีนิล)

ภาควิชา เกษษ.เคม
สาขาวิชา เกษษ.เคม
ปีการศึกษา 2535

ลายมือชื่อนิสิต 5644 802
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม 7

C375283 : MAJOR PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

KEY WORD: SYNTHESIS/PYRAZOLOQUINOLONE/RIGID ANALOGS

ROONGNAPA SUEDEE : SYNTHESIS OF PYRAZOLOQUINOLONE RIGID ANALOGS.

THESIS ADVISOR : ASSO.PROF. BOONARDT SAISORN, M.Sc. IN PHARM. THESIS

CO-ADVISOR : ASSIS.PROF. CHAMNAN PATARAPANICH, Ph.D. 169 pp.

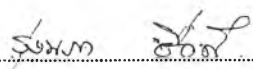
ISBN 974-582-071-7

A coplanarity between C-3 carboxylic acid and C-4 carbonyl has been proposed to be one of the structural requirements of the quinolones for binding to the receptor. The rigid analogs of quinolone, pyrazolo (4,3-c) quinolin-3-one derivatives, were designed and synthesized as potential anti-bacterial agents. Pyrazoloquinolones have been prepared via 4 steps. 1) Synthesis of quinoline ring was achieved by thermal cyclization of diethyl ethoxymethylenemalonate and aniline. 2) 4-Hydroxyquinoline derivatives were chlorinated with thionyl chloride to afford 4-chloroquinoline intermediates. 3) Pyrazoloquinolone derivatives were obtained by the reaction of 4-chloroquinoline intermediates with phenylhydrazine and hydrazine at high temperature and in alkali condition, respectively. 4) Pyrazolo (4,3-c) quinolin-3-one derivatives were N-ethylated with ethyl iodide and sodium hydride. The reaction of piperazine with the two derivatives of pyrazoloquinolones, 7-chloro-8-fluoro-5-ethyl-2-aryl pyrazolo (4,3-c) quinolin-3-one and 7-chloro-8-fluoro-5-ethyl-2H-pyrazolo (4,3-c) quinolin-3-one, yielded the 8-(1-piperazinyl) derivatives.

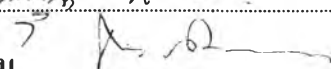
ภาควิชา..... เกสซ์เคม

สาขาวิชา..... เกสซ์เคม

ปีการศึกษา..... 2535

ลายมือชื่อนิติ..... 

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... 

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... 



ACKNOWLEDGEMENTS

I wish to express my appreciation my advisor, Associate Professor Boonardt Saisorn, to whom I am deeply indebted for all his advice, guidance, keen interest and constant encouragement.

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

Appreciation is extended to Associate Professor Suttatip Chantaraskul, head of Pharmaceutical Chemistry Department for her valuable advice and kindness.

I would like to thank Assistant Professor Dr. Pintip Ponpech, Department of Microbiology, for her helpful assistance on the microbial test.

Sincere gratitude to the technical staffs of the Science and Technology Research Equipment Center for determining by equipment. Special thank Assistant Professor Dr. Somchai Pengprecha, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, for his guidance and helpful for NMR.

And I also want to thank Miss Nuanjun Juntarapanit for IR spectral data.

A Special acknowledge is given to Miss Mantana Nirattisaiyakul for her kindness, helpful and providing of facilities.

Recorded my sincere thanks to the staffs of the Department of Pharmaceutical Chemistry for their cooperation, helpful assistance on the experiments and for their general assistance.

Thanks are also extended to Chulalongkorn University Graduate School for granting my partial financial support (twenty - one thousand and four hundred baht) to conduct this study.

Finally, I am deeply indebted to my family for their help, encouragement and understanding.

CONTENTS

	PAGE
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	ix
LIST OF SCHEMES.....	xvii
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II HISTORY AND APPROACH.....	15
III EXPERIMENTS.....	36
IV RESULTS AND DISCUSSIONS.....	59
V CONCLUSION.....	98
REFERENCES.....	99
APPENDICES.....	111
VITA.....	169

LIST OF TABLES

TABLE		PAGE
1	Physicochemical properties of Pyrazolo quinolones Derivatives.....	111
2	Spectroscopic Properties of N-Ethyl-Pyrazolo- quinolone Derivatives.....	112
3	Physicochemical Properties of N-Ethyl-Pyrazolo- quinolone Derivatives.....	113
4	Physicochemical Properties of 8-(1-piperazi- nyl) Pyrazoloquinolones Derivatives.....	114
5	Assignment of ^{13}C -NMR and ^1H -NMR Chemical shift of 2-Arylpyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one.....	115
6	Assignment of ^{13}C -NMR and ^1H -NMR Chemical shift of 5-Ethyl-2-arylpyrazolo [4,3-c] quinolin-3-one.....	116

LIST OF FIGURES

FIGURES		PAGE
1	The chemical structures of various 7-substituted quinolones.....	25
2	The IR spectrum of Diethyl ethoxymethy lenemalonate.....	117
3	The ^1H -NMR spectrum of Diethyl ethoxy methylenemalonate in CDCl_3	118
4	The IR spectrum of Ethyl anilinomethy lenemalonate.....	119
5	The ^1H -NMR spectrum of Ethyl anilino methylenemalonate in DMSO-d_6	120
6	The IR spectrum of Ethyl anilino (3-chloro-4- fluoro) methylenemalonate.....	121
7	The ^1H -NMR spectrum of Ethyl anilino (3-chloro-4-fluoro) methylenemalonate in DMSO-d_6	122

FIGURES		PAGE
8	The IR spectrum of 3-Carboethoxy -4-hydroxy quinoline.....	123
9	The ^1H -NMR spectrum of 3-Carboethoxy-4-hydroxyquinoline in DMSO-d_6	124
10	The IR spectrum of 3-Carboethoxy -7-chloro-6-fluoro-4-hydroxyquinoline.....	125
11	The ^1H -NMR spectrum of 3-Carboethoxy -7-chloro -6-fluoro -4-hydroxyquinoline in DMSO-d_6	126
12	The IR spectrum of 3-Carboethoxy -4-chloroquinoline.....	127
13	The ^1H -NMR spectrum of 3-Carboethoxy -4-chloro-quinoline in CDCl_3	128
14	The IR spectrum of 3-Carboethoxy -4,7-dichloro-6-fluoro-quinoline.....	129
15	The ^1H -NMR spectrum of 3-Carboethoxy -4,7-dichloro-6-fluoro-quinoline in CDCl_3	130
16	The IR spectrum of 2-Arylpyrazolo [4, 3-c] quinolin-3-one.....	131

FIGURES		PAGE
17	The ^1H -NMR spectrum of 2-Arylpyrazolo [4, 3-c] quinolin -3-one in DMSO-d_6	132
18	The ^1H -NMR spectrum of 2-Arylpyrazolo [4, 3-c] quinolin -3-one in DMSO-d_6 with CDCl_3	133
19	The ^{13}C -NMR spectrum of 2-Arylpyrazolo [4, 3-c] quinolin -3-one in DMSO-d_6	134
20	The COSY spectrum of 2-Arylpyrazolo [4, 3-c] quinolin -3-one in DMSO-d_6	135
21	The IR spectrum of 7-Chloro -8-fluoro-2- arylpyrazolo [4, 3-c] quinolin -3-one.....	136
22	The ^1H -NMR spectrum of 7-Chloro-8-fluoro-2- arylpyrazolo [4, 3-c] quinolin -3-one in DMSO-d_6	137
23	The IR spectrum of 2H -pyrazolo [4, 3-c] quinolin -3-one.....	138
24	The ^1H -NMR spectrum of 2H-pyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one in DMSO-d_6	139

FIGURES		PAGE
25	The IR spectrum of 7-Chloro-8-fluoro-2H-pyrazolo [4,3-c] quinoloin -3-one.....	140
26	The ^1H -NMR spectrum of 7-Chloro-8-fluoro-2H-pyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one in DMSO- d_6	141
27	The IR spectrum of 5-Ethyl -2- arylpyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one.....	142
28	The ^1H -NMR spectrum of 5-Ethyl -2- arylpyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one in DMSO- d_6	143
29	The ^{13}C -NMR spectrum of 5-Ethyl -2- arylpyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one in DMSO- d_6	144
30	The mass spectrum of 5-Ethyl -2-arylpyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one.....	145
31	The IR spectrum of 7-Chloro -5-ethyl -8-fluoro -2-arylpyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one.....	146

FIGURES	PAGE
32	The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 7- Chloro-5-ethyl -8-fluoro-2-arylpyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one in DMSO-d_6 147
33	The mass spectrum of 7-Chloro -5-ethyl -8- fluoro-2-arylpyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one..... 148
34	The IR spectrum of 7-Chloro-5-ethyl -8-fluoro- 2H-pyrazolo [4,3-c] quinolin-3-one..... 149
35	The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 7-Chloro -5-ethyl -8-fluoro-2H-pyrazolo [4, 3-c] quinolin- 3-one in DMSO-d_6 150
36	The mass spectrum of 7-Chloro-5-ethyl -8-fluoro -2H-pyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one..... 151
37	The IR spectrum of 7-Chloro -5-ethyl -8-(1- piperaziny) -2-arylpyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one..... 152
38	The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 7-Chloro-5-ethyl -8-(1-piperaziny) -2-arylpyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one in DMSO-d_6 153

FIGURES		PAGE
39	The mass spectrum of 7-Chloro -5-ethyl-8-(1-piperazinyl) -2-arylpyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one.....	154
40	The IR spectrum of 7-Chloro -5-ethyl -8- (1-piperazinyl) -2H-pyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one.....	155
41	The ¹ H-NMR spectrum of 7-Chloro-5-ethyl -8- (1-piperazinyl) -2H-pyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one in DMSO-d ₆	156
42	The mass spectrum of 7-Chloro-5-ethyl -8-(1-piperazinyl) -2H-pyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one.....	157
43	The IR spectrum of 7-Chloro-1-ethyl -8- fluoro -2H-pyrazolo [4,3-c] quinolin-3-one.....	158
44	The ¹ H-NMR spectrum of 7-Chloro-1-ethyl -8-fluoro-2H-pyrazolo [4,3-c] quinolin-3-one in DMSO-d ₆	159
45	The mass spectrum of 7-Chloro-1- ethyl -8-fluoro -2H-pyrazolo [4,3-c] quinolin-3-one.....	160

FIGURES		PAGE
46	The IR spectrum of 7-Chloro -1-ethyl -8-fluoro-3-ethoxy -2H-pyrazolo [4,3-c] quinoline.....	161
47	The ¹ H-NMR spectrum of 7-Chloro-1-ethyl -8-fluoro-3-ethoxy-2H-pyrazolo [4,3-c] quinoline in DMSO-d ₆	162
48	The mass spectrum of 7-Chloro-1-ethyl-8-fluoro-3-ethoxy -2H-pyrazolo [4,3-c] quinoline.....	163
49	The IR spectrum of 7-Chloro-2, 5-diethyl -8-fluoro-pyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one.....	164
50	The ¹ H-NMR spectrum of 7-Chloro-2, 5-diethyl-8-fluoro-pyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one in DMSO-d ₆	165
51	The mass spectrum of 7-Chloro-2, 5-diethyl -8-fluoro-pyrazolo [4,3-c] quinolin -3-one.....	166
52	The IR spectrum of norfloxacin standard....	167

FIGURES	PAGE
53	The ^1H -NMR spectrum of norfloxacin standard in DMSO-d_6
	168

SCHEME

SCHEME		PAGE
I	Synthesis of Pyrazoloquinolone.....	14
II	Isomerization of Ionized form of 2-Aryl pyrazolo [4,3-c] quinolin-3-one.....	71
III	Isomerization of Ionized form of 7-Chloro -8-fluoro-2H-pyrazolo quinolin-3-one.....	85
IV	Proposed Nucleophilic Substitution at C-7 position of 7-Chloro-5-ethyl-8-(1-piperazinyl) -2-arylpyrazolo [4,3-c] quinolin-3-one.....	95
V	Proposed Nucleophilic Substitution at C-8 position of 7-Chloro-5-ethyl-8-(1-piperazinyl) -2-arylpyrazolo [4,3-c] quinolin-3-one.....	96