

การสังเคราะห์หอนพันธ์ของ 2-ไซโทออกโซไพริมิโด-[4,3-d]-
ควิโนลีน-4-โตน



นางสาวนันทกา โกรานา

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
วิทยานพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาคามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย


พ.ศ. 2537

ISBN 974-584-849-2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I17040012

**SYNTHESIS OF 2-THIOOXOPYRIMIDO-[4,3-d]-QUINOLINE-4-ONE
DERIVATIVES**



Miss Nantaka Khorana

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**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**

1994

ISBN 974-584-849-2



Thesis Title Synthesis of 2-Thioxopyrimido-[4,3-d]-
 quinoline-4-one derivatives

By Miss Nantaka Khorana

Department Pharmaceutical Chemistry

Thesis Advisor Assistant Professor Channan Patarapanich, Ph.D.

Thesis Co-advisor Associate Professor Boonardt Saisorn, M.Sc.
 in Pharm.

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

Santi Toongsuwan Dean of Graduate School
 (Associate Professor Santi Toongsuwan, Ph.D.)

Thesis Committee:

Darawan Tanyavutti Chairman
 (Assoc. Prof. Darawan Tanyavutti, M.Sc. in Pharm.)

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

Boonardt Saisorn Thesis Co-advisor
 (Assoc. Prof. Boonardt Saisorn, M.Sc. in Pharm.)

Ekarin Saifah Member
 (Assoc. Prof. Ekarin Saifah, Ph.D.)



พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

บันทึก โกรานา : การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 2-ไทโออกโซไพริมิดो-[4,3-d]-ควิโนลีน-4-โอน (SYNTHESIS OF 2-THIOOXOPYRIMIDO-[4,3-d]-QUINOLINE-4-ONE DERIVATIVES) อ.ที่ปรึกษา : ผศ. ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช ; อ.ที่ปรึกษาร่วม รศ. บุญอรณ สบายศรี , 147 หน้า. ISBN 974-584-849-2

การวิจัยนี้เป็นการศึกษากระบวนการสังเคราะห์ของ 2-ไทโออกโซไพริมิดอ-[4,3-d]-ควิโนลีน-4-โอน และอนุพันธ์ ซึ่งคาดว่ามีความสำคัญต่อเบนโซไดอะซีพินรีเซพเตอร์

การสังเคราะห์ 2-ไทโออกโซไพริมิดอ-[4,3-d]-ควิโนลีน-4-โอน และอนุพันธ์ แบ่งออกเป็น 4 ขั้นตอน โดยขั้นตอนแรกเป็นการสังเคราะห์วงแหวนควิโนลีนจากปฏิกิริยาระหว่างไดเอซิลเอเธอออกซิเมซิสมมาโลเนตกับอนิสหรืออนุพันธ์ของอนิส แล้วปิดวงแหวนด้วยความร้อนสูง ขั้นตอนที่สองเป็นการสังเคราะห์สารมัธยันตร์ 4-คลอโรควิโนลีน โดยนำอนุพันธ์ของ 4-ฮัยดรอกซีควิโนลีนมาทำปฏิกิริยากับไอโซนิลคลอไรด์หรือฟอสฟอรัสออกซีคลอไรด์ ขั้นตอนที่สามเป็นการสังเคราะห์ 4-ไอโซไอโซไซยานาโตควิโนลีน โดยอาศัยปฏิกิริยาการแทนที่ของไอออนลบของโปแตสเซียมไอโซไซยานาตเข้าที่คลอรีนอะตอมที่ตำแหน่ง 4 โดยใช้ความร้อน ขั้นตอนสุดท้ายเป็นการปิดวงแหวนของไพริมิดีน โดยอาศัยปฏิกิริยาระหว่างแอมโมเนียหรืออนุพันธ์ในกลุ่มเอมีนกับกลุ่มไอโซไอโซไซยานาตและเอสเทอร์ของวงแหวนควิโนลีน นอกจากนี้แล้วการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 2-ไทโออกโซไพริมิดอ-[4,3-d]-ควิโนลีน-4-โอน ยังสามารถทำได้โดยอาศัยปฏิกิริยาระหว่าง 2-ไทโออกโซไพริมิดอ-[4,3-d]-กับอัลคิลเฮไลด์ ในสภาวะที่เป็นต่าง ส่วนปฏิกิริยาออกซิเดชันจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่งที่ 2 จากไอโอดีโตนไปเป็นดีโตน

การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารที่สังเคราะห์ได้ทั้งหมดอาศัยเทคนิคทางอินฟราเรด, โปรตอนนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ และแมสสเปกโทรสโกปี

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เคสึเปเคมี
สาขาวิชา เคสึเปเคมี
ปีการศึกษา 2557

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

##C475127 : MAJOR PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

KEY WORD: SYNTHESIS/ 2-THIOOXOPYRIMIDO- [4,3-d]-QUINOLINE-4-ONE DERIVATIVES
NANTAKA KHORANA : SYNTHESIS OF 2-THIOOXOPYRIMIDO- [4,3-d]-QUINOLINE-
4-ONE DERIVATIVES. THESIS ADVISOR : ASSIS. PROF. CHAMNAN
PATRAPANICH, Ph.D.; THESIS CO-ADVISOR : ASSOC. PROF. BOONARDT
SAISORN, M.Sc. IN PHARM. 147 pp. ISBN 974-584-849-2

This investigation was to study the synthesis route of 2-Thiooxo-
pyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one and its derivatives which was expected to
be the ligands of benzodiazepine receptor.

The formation of 2-Thiooxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one and its
derivatives proceeded through 4 steps. Firstly, the derivatives of
quinoline were produced from the reaction of Diethyl ethoxymethylenemalonate
and Aniline or Aniline derivatives and the product was achieved by thermal
cyclization. Secondly, 4-Hydroxyquinoline derivatives were chlorinated with
thionyl chloride or phosphorous oxychloride to afford 4-Chloroquinoline
intermediates. Thirdly, the nucleophilic substitution reaction of potassium
thiocyanate with 4-Chloroquinoline gave 4-Isothiocyanatoquinoline. Finally,
the desire products were succeeded by cyclization reaction of isothiocyanate
group and ester group with ammonia or amine derivatives. And another method
for synthesized the derivatives at position 3 was by alkylation of 2-
Thiooxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one in base. The oxidation reaction
could change thiooxopyrimidine ring to pyrimidine ring.

The structure of the synthesized compounds were confirmed by IR, ¹H-
NMR and MS techniques.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชเคมี

สาขาวิชา.....เภสัชเคมี

ปีการศึกษา.....2537

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



Acknowledgements

First of all, I would like to express my deep gratitude to my thesis advisor, Assistant Professor Dr. Chamnan Patarapanich, for his valuable advice, continual guidance, kindness, understanding and encouragement throughout the courses of my graduate study.

I am sincerely grateful to my thesis co-advisor, Associate Professor Boonardt Saisorn, for his helpful guidance and valuable advice.

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

I am thankful to the members of 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 and Department of Chemistry Faculty of Sciences.

I am indebted to all of my friends for their encouragement.



CONTENTS

	Page
Thai Abstract.....	iv
English Abstract.....	v
Acknowledgements.....	vi
List of Table.....	viii
List of Figure.....	ix
List of Scheme.....	xiii
Chapter	
I Introduction.....	1
II History.....	19
III Experiments.....	30
IV Results and Discussion.....	48
V Conclusion.....	96
Reference.....	98
Appendices.....	104
Vita.....	147

List of Table

	Page
Table 1. The chemical shift of ^1NMR of 8-Chloro-9-fluoro-3-phenyl-2thioxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one in two solvent system.....	78
Table 2. Electronegativity value of atom.....	92



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Figure

	Page
Figure 1. Structure of non benzodiazepine.....	6
Figure 2. Schematic representation of the relationship between some clinically relevant behaviors and the degree of activation of central benzodiazepine receptors.....	11
Figure 3. Model of the GABA and benzodiazepine receptor complex.....	12
Figure 4. Chemical structure of some antiepileptic agent.....	15
Figure 5. Showed aromatic isoster of phenyl ring.....	21
Figure 6. The IR spectrum (KBr Demountable cell) of diethyl ethoxymethylenemalonate.....	105
Figure 7. The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of Diethyl ethoxymethylenemalonate in CDCl_3	106
Figure 8. The IR spectrum (KBr Demountable cell) of Ethyl anilinomethylenemalonate.....	107
Figure 9. The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of Ethyl anilino methylenemalonate in DMSO-d_6	108
Figure 10. The IR spectrum (KBr Demountable cell) of Ethyl anilino-(3-chloro-4-fluoro)-methylenemalonate.....	109
Figure 11. The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of Ethyl anilino-(3-chloro-4-fluoro)-methylenemalonate in DMSO-d_6	110
Figure 12. The IR spectrum (KBr pellet) of 3-Carboethoxy-4-hydroxy quinoline.....	111

Figure 13. The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 3-Carboethoxy-4-hydroxyquinoline in DMSO-d_6	112
Figure 14. The IR spectrum (KBr pellet) of 3-Carboethoxy-7-chloro- 6-fluoro-4-hydroxyquinoline.....	113
Figure 15. The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 3-Carboethoxy-7-chloro-6-fluoro-4- hydroxyquinoline in DMSO-d_6	114
Figure 16. The IR spectrum (KBr demountable cell) of 3-Carboethoxy-4- chloroquinoline.....	115
Figure 17. The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 3-Carboethoxy-4-chloroquinoline in CDCl_3	116
Figure 18. The IR spectrum (KBr pellet) of 3-Carboethoxy-4,7-dichloro-6- fluoro-quinoline.....	117
Figure 19. The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 3-Carboethoxy-4,7-dichloro-6-fluoro- quinoline in DMSO-d_6 with CDCl_3	118
Figure 20. The IR spectrum (KBr pellet) of 3-Carboethoxy-4- isothiocyanatoquinoline.....	119
Figure 21. The IR spectrum (KBr pellet) of 3-Carboethoxy-7-chloro-6-fluoro- 4-isothiocyanatoquinoline.....	120
Figure 22. The IR spectrum (KBr pellet) of 2-Thioxopyrimido-[4,3-d]-quinoline- 4-one.....	121
Figure 23. The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 2-Thioxopyrimido-[4,3-d]- quinoline-4-one in DMSO-d_6	122
Figure 24. The MS spectrum of 2-Thioxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	123
Figure 25. The IR spectrum (KBr pellet) of 8-Chloro-9-fluoro-2-thioxopyrimido- [4,3-d]-quinoline-4-one.....	124
Figure 26. The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 8-Chloro-9-fluoro-2-thioxopyrimido-	

[4,3-d]-quinoline-4-one in DMSO-d ₆	125
Figure 27. The MS spectrum of 8-Chloro-9-fluoro-2-thioxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	126
Figure 28. The IR spectrum (KBr pellet) of 3-Phenyl-2-thioxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	127
Figure 29. The ¹ H-NMR spectrum of 3-Phenyl-2-thioxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one in DMSO-d ₆	128
Figure 30. The MS spectrum of 3-Phenyl-2-thioxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	129
Figure 31. The IR spectrum (KBr pellet) of 8-Chloro-9-fluoro-3-phenyl-2-thioxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	130
Figure 32. The ¹ H-NMR spectrum of 8-Chloro-9-fluoro-3-phenyl-2-thioxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one in CDCl ₃ + DMSO-d ₆	131
Figure 33. The ¹ H-NMR spectrum of 8-Chloro-9-fluoro-3-phenyl-2-thioxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one in DMSO-d ₆	132
Figure 34. The MS spectrum of 8-Chloro-9-fluoro-3-phenyl-2-thioxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	133
Figure 35. The IR spectrum (KBr pellet) of 8-Chloro-3-(4'-chloro phenyl)-9-fluoro-2-mercapto-pyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	134
Figure 36. The ¹ H-NMR spectrum of 8-Chloro-3-(4'-chloro phenyl)-9-fluoro-2-mercapto-pyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one in DMSO-d ₆	135
Figure 37. The MS spectrum of 8-Chloro-3-(4'-chloro phenyl)-9-fluoro-2-mercapto-pyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	136
Figure 38. The IR spectrum (KBr pellet) of 8-Chloro-9-fluoro-2-mercapto-3-(4'-methyl phenyl)-pyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	137

Figure 39. The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 8-Chloro-9-fluoro-2-mercapto-3-(4'-methyl phenyl)-pyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one in DMSO-d_6	138
Figure 40. The MS spectrum of 8-Chloro-9-fluoro-2-mercapto-3-(4'-methyl phenyl)-pyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	139
Figure 41. The IR spectrum (KBr pellet) of 8-Chloro-3-ethyl-9-fluoro-2-mercapto-pyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	140
Figure 42. The IR spectrum (KBr pellet) of 8-Chloro-2-ethylthio-9-fluoro-pyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	141
Figure 43. The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 8-Chloro-3-ethyl-9-fluoro-2-mercapto-pyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one in DMSO-d_6 heat at 100°c	142
Figure 44. The MS spectrum of 8-Chloro-3-ethyl-9-fluoro-2-mercapto-pyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	143
Figure 45. The IR spectrum (KBr pellet) of 8-Chloro-9-fluoro-3-phenyl-2-pyrimido-[4,3-d]-quinoline-2,4-dione.....	144
Figure 46. The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of 8-Chloro-9-fluoro-3-phenyl-2-pyrimido-[4,3-d]-quinoline-2,4-dione in DMSO-d_6	145
Figure 47. The MS spectrum of 8-Chloro-9-fluoro-3-phenyl-2-pyrimido-[4,3-d]-quinoline-2,4-dione.....	146

List of Scheme

	Page
Scheme 1. Synthesis procedure of 2-Thioxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one derivatives.....	18
Scheme 2. The mechanism of the formation of diethyl ethoxymethylene-malonate.....	49
Scheme 3. Mechanism of the formation of diethyl anilinomethylene-malonate.....	51
Scheme 4. Cyclization mechanism of diethyl anilinomethylenemalonate.....	54
Scheme 5. Cyclization mechanism of Ethyl anilino-(3-chloro-4-fluoro)-methylenemalonate.....	56
Scheme 6. The mechanism of chlorination of 3-Carboethoxy-4-hydroxy-quinoline.....	58
Scheme 7. The mechanism of nucleophilic substitution of 3-Carboethoxy-4-chloroquinoline with potassium thiocyanate.....	63
Scheme 8. The possible reaction of 3-Carboethoxy-4-isothiocyanatoquinoline and ammonia solution.....	64
Scheme 9. Possible isomer product of 3-Carboethoxy-4-isothiocyanatoquinoline and ammonia solution.....	65
Scheme 10. The mechanism of the fragmentation reaction of 2-Thioxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	68
Scheme 11. The possible mechanism of cyclization of 3-Phenyl-2-thioxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	69
Scheme 12. Possible isomeric form of 3-Phenyl-2-thiooxy-pyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	70

Scheme 13. The mechanism of the fragmentation reaction of 3-Phenyl-2-thioxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	72
Scheme 14. The mechanism of the fragmentation reaction of 8-Chloro-9-fluoro-2-thioxopyrimido-[4,3-d]- quinoline-4-one.....	76
Scheme 15. The mechanism of cyclization of 4-Isothiocyanato- quinoline with amine and its derivatives.....	77
Scheme 16. The mechanism of the fragmentation reaction of 8-Chloro-9-fluoro-3-phenyl-2-thioxopyrimido- [4,3-d]-quinoline-4-one.....	80
Scheme 17. The mechanism of the fragmentation reaction of 8-Chloro-3-(4'-chloro phenyl)-9-fluoro-2-mercapto- pyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	82
Scheme 18. The mechanism of the fragmentation reaction of 8-Chloro-9-fluoro-2-mercapto-3-(4'-methyl phenyl)- pyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one.....	84
Scheme 19. Possible tautomeric form of reaction of 8-Chloro- 9-fluoro-2-thioxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4- one with sodium hydride.....	86
Scheme 20. The mechanism of the fragmentation reaction of 8-Chloro-3-ethyl-9-fluoro-2-mercapto-pyrimido- [4,3-d]-quinoline-4-one.....	89
Scheme 21. The possible process in 8-Chloro-9-fluoro-3- phenyl-2-pyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one producing.....	91

- Scheme 22. The mechanism of oxidizing reaction of 8-Chloro-9-fluoro-3-phenyl-2-thioxopyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one with hydrogen peroxide..... 93
- Scheme 23. The mechanism of the fragmentation reaction of 8-Chloro-9-fluoro-3-phenyl-2-pyrimido-[4,3-d]-quinoline-4-one..... 95



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย