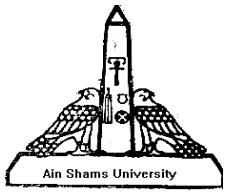
بسم الله الرحمن الرحيم

قُلْ إِنَّ صَلاَتِي وَنُسُكِي وَمَحْيَايَ
وَمَمَاتِي لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ لاَ شَرِيكَ لَهُ
وَبِذَلِكَ أُمِرْتُ وَأَنَاْ أَوَّلُ الْمُسْلِمِينَ

صدق الله العظيم



Ain Shams University
Faculty of Education
Department of Chemistry

Synthesis and Reactions of Some New 4-Hydroxyquinolin-2(1H)-one derivatives

Thesis Submitted
By

Youssef Abdulsalam Saeed Nasser Alnamer

B.Sc., Ed. 1993

For
The Degree of
Master of Teacher's Preparation in Science
(Organic Chemistry)

Supervisors

Prof. Dr. Yassin Abdel-Allah Gabr

Dr. Hany Mohamed Hassanin

Dr. Magdy Ahmed Mohamed

Department of Chemistry
Faculty of Education
Ain Shams University

Cairo
2011

جامعة عين شمس
كلية التربية
قسم الكيمياء

تخليق وتفاعلات بعض مشتقات ٤-هيدروكسى كينولين-٢ (١-هيدرو)-ون الجديدة

رسالة مقدمة
من

يوسف عبد السلام سعيد ناصر النمر
بكالوريوس علوم و تربية ١٩٩٣

للحصول على
درجة الماجستير لإعداد المعلم في العلوم
(كيمياء عضوية)

تحت إشراف

أ. د. يس عبد الله جبر
أستاذ الكيمياء العضوية – كلية التربية – جامعة عين شمس

د. هاني محمد حسنين
مدرس الكيمياء العضوية – كلية التربية – جامعة عين شمس

د. مجدي أحمد محمد
مدرس الكيمياء العضوية – كلية التربية – جامعة عين شمس

القاهرة
٢٠١١

جامعة عين شمس
كلية التربية
قسم الكيمياء

صفحة العنوان

تخليق وتفاعلات بعض مشتقات ٤-هيدروكسى كينولين-٢ (١-هيدرو)-ون الجديدة

اسم الطالب: يوسف عبد السلام سعيد ناصر النمر

الدرجة العلمية : ماجستير إعداد المعلم في العلوم (كيمياء عضوية)

القسم التابع له: الكيمياء

الكلية: التربية

الجامعة: عين شمس

سنة التخرج: ١٩٩٣م

سنة المنح: ٢٠١١م

جامعة عين شمس
كلية التربية
قسم الكيمياء

الموافقة

تخليق وتفاعلات بعض مشتقات ٤-هيدروكسى كينولين-٢ (١-هيدرو)-ون الجديدة

لجنة الإشراف **التوقيع**

أ.د. يس عبد الله جبر .....
أستاذ الكيمياء العضوية – كلية التربية – جامعة عين شمس

د. هاني محمد حسنين .....
مدرس الكيمياء العضوية – كلية التربية – جامعة عين شمس

د. مجدي أحمد محمد .....
مدرس الكيمياء العضوية – كلية التربية – جامعة عين شمس

رئيس مجلس قسم الكيمياء
.....
أ.د. سعيد محمد خليل

الدراسات العليا

أجيزت الرسالة بتاريخ / / ٢٠١١ ختم الإجازة:

موافقة مجلس الكلية **موافقة مجلس الجامعة**
/ / ٢٠١١ **/ / ٢٠١١**

Yahoo! Mail

Journal of Heterocyclic Chemistry - Decision on Manuscript ID JHET-11-0102.R1

Sunday, March 27, 2011 3:25 AM
From:
"castlyle@gmail.com" <castlyle@gmail.com>
To:
magdy_ahmed1977@yahoo.com
26-Mar-2011

Dear Dr. Ibrahim,

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Synthesis and chemical reactivity of pyrano[3,2-c]quinolinones" in its current form for publication in Journal of Heterocyclic Chemistry.

Please either mail or fax the completed copyright transfer sheet to the address/fax number listed on the copyright transfer sheet.

Thank you for your fine contribution.

Sincerely,

Dr. Lyle Castle
Editor-in-Chief, Journal of Heterocyclic Chemistry
castlyle@gmail.com

Abstract of M. Sc. Thesis

Synthesis and Reactions of Some New 4-Hydroxyquinolin-2 (1*H*)-one derivative

Youssef Abdul salam Saeed Nasser Alnamer
Department of Chemistry, Faculty of Education, Ain Shams University

3-(1-Ethy1-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-3-oxopropanoic acid (**3**) was prepared and utilized as a starting material. Several new quinolinones bearing different substituents at position 3 were prepared. The chemical behavior of β-ketoacid **3** towards condensation reactions with some *ortho*-hydroxyaldehydes and *ortho*-aminoaldehydes was studied to obtain some new quinolinone derivatives. Some new quinolinones fused at face *c* with furan, γ-pyron, pyrazole, pyrimidine and benzodiazepine rings were synthesized starting from 3-nitroacetylquinolinone **50**. Structures of the newly synthesized products have been deduced from their elemental analysis and spectral data. The synthesized compounds were screened *in vitro* for their antimicrobial activities against *Staphylococcus aureus, Proteus vulgaris* and *Candida albicans*.

Keywords: β-ketoacid; quinolinone; pyrano[3,2-*c*]quinolinone; chromone; cyclo-condensation; substitution reactions, Knoevenagel condensation.

Supervisors:
1. Prof. Dr. Yassin Abdel-Allah Gabr ……
Professor of Organic Chemistry, Faculty of Education, Ain Shams University.
2. Dr. Hany Mohamed Hassanin ……
Lecturer of Organic Chemistry, Faculty of Education, Ain Shams University
3. Dr. Magdy Ahmed Mohamed ……
Lecturer of Organic Chemistry, Faculty of Education, Ain Shams University

Acknowledgement

*First of all, thanks to **GOD**, for helping me to accomplish this work.*

*I would like to express my sincere gratitude and indebtedness to Prof. Dr. **Yassin Abdel-Allah Gabr** , Prof. of Organic Chemistry, Faculty of Education, Ain Shams University; for his continuous and valuable discussions during supervision.*

*Also, I would like to express my sincere appreciation toward Dr. **Hany Mohamed Hassanin,** Lecturer of Organic Chemistry, Faculty of Education, Ain Shams University; for his generous supervision and continuous encouragement, and to follow the progress of the work with keen interest and guidance and preparation of the starting material.*

*I would like to express deep thanks and gratitude to Dr. **Magdy Ahmed Mohamed,** Lecturer of Organic Chemistry, Faculty of Education, Ain Shams University; for all things, for his continuous and valuable discussions during supervision, for his suggestions, valuable helping in interpretation of the results and lay out of this thesis. I would like to express my thanks to him for his efforts in this thesis.*

*I am truly thankful to Prof. Dr. **Said Mohamed khalil,** the present Head of the Department of Chemistry and Prof. Dr. **Shaker Labib Stefan**, the previous head, who introduced great kind facilities and encouragement.*

Last but not the least, I remember with gratitude my family members who were always a source of strength, support and inspiration.

Youssef Abdul salam Saeed Nasser Alnamer

المستخلص

مستخلص رسالة ماجستير

" تخليق وتفاعلات بعض مشتقات ٤-هيدروكسى كينولين-٢(١-هيدرو)-ون الجديدة "

يوسف عبد السلام سعيد ناصر النمر

قسم الكيمياء – كلية التربية – جامعة عين شمس

تضمن البحث تحضير حمض ٣-(١-إيثيل-٤-هيدروكسي-٢-أوكسو-٢,١-ثنائي هيدروكينولين-٣-يل)-٣-أوكسو بروبانويك (**٣**) والذى تم استخدامه كمادة بادئة فى تحضير عدد من مركبات الكينولينون الجديدة والتي تحمل مستبدلات مختلفة في الوضع ٣. و تم دراسة السلوك الكيميائي للحمض بيتا كيتو **٣** تجاه بعض كواشف التكاثف مثل *أورثو* هيدروكسي ألدهيد و *أورثو* أمينو ألدهيد للحصول على بعض مشتقات الكينولينون الجديدة. كما تم تحضير بعض مركبات الكينولينون الجديدة الملتحمة في الوجه c مع الفيوران، البيرون، البيرازول، البيريميدين والبنزوديازابين باستخدام مركب ٣-نيترو أسيتيل كينولينون **٥٠**. وقد تم إثبات التراكيب البنائية للمركبات الجديدة على أساس نتائج التحاليل الدقيقة للعناصر والقياسات الطيفية المختلفة مثل طيف الاشعة تحت الحمراء، طيف الرنين النووى المغناطيسى لذرتى الهيدروجين والكربون وكذلك مطياف الكتلة. وأيضا تم اختبار الفعالية البيولوجية للمركبات الجديدة تجاه ستافيلوكوكس أوريس، بروتيس فلجاريز، وكانديدا البيكانز.

الكلمات المفتاحية: حمض بيتا كيتو، كينولينون، بيرانو[٣,٢-*c*] كينولين، كرومون، التكاثف الحلقي، تفاعلات الإستبدال، تكاثف نوفيناجل

المشرفون:

أ.د. يس عبدالله جبر .....

استاذ الكيمياء العضوية- كلية التربية- جامعة عين شمس

د. هاني محمد حسنين .....

مدرس الكيمياء العضوية- كلية التربية- جامعة عين شمس

د. مجدي أحمد محمد .....

مدرس الكيمياء العضوية - كلية التربية- جامعة عين شمس

Contents

Aim of the work

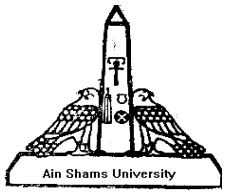
Abstract

Summary i

Literature Survey 1

1. Introduction 1
2. Synthesis of pyrano[3,2-*c*]quinolinones 2
    2.1. From substituted aniline 2
    2.2. From quinoline derivatives 4
        2.2.1. From 4-hydroxyquinolines 4
        2.2.2. From 4-hydroxyquinoline-3-carboxaldehydes 22
        2.2.3. From 3-acetyl-4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-ones 28
    2.3. From fused anilines 35
        2.3.1. From tetrahydroquinoline derivatives 35
        2.3.2. From indoline derivatives 36
3. Chemical reactivity of pyrano[3,2-*c*]quinolinones 37
    3.1. Hydrolysis 37
        3.1.1. Basic hydrolysis 37
        3.1.2. Acid hydrolysis 39
    3.2. Hydrazinolysis 39
    3.3. Electrophilic substitution reactions 40
        3.3.1. Nitration 41
        3.3.2. Acetylation 41
        3.3.3. Halogenation 42
            3.3.3.1. Bromination 42
            3.3.3.2. Chlorination 44

3.3.4. Formylation 45
3.4. Nucleophilic substitution reactions 45
3.5. Condensation reactions 46
Results and Discussion 49
Part I: Studies on the Chemical Reactivity of Novel 3-(1-Ethy1-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)-3-oxopropanoic acid 50
Part II: Chemical Behavior of 3-(1-Ethy1-4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro quinolin-3-yl)-3-oxopropanoic acid Towards Some *ortho*-Hydroxyaldehydes and *ortho*-Aminoaldehydes 66
Part III: Studies on the Chemical Behavior of 3-(Nitroacetyl)-1-Ethyl-4-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one Towards Some Electrophilic and Nucleophilic Reagents 74
Antimicrobial Activity 91
Experimental 95
References 126
Supplementary Spectral Data 137
Published work
Arabic Summary أ
Arabic abstract



Ain Shams University
Faculty of Education
Department of Chemistry

Approval Sheet

Synthesis and Reactions of Some New 4-Hydroxyquinolin-2(1H)-one derivatives

Supervisors	*Signature*
Prof. Dr. Yassin Abdel-Allah Gabr Prof. of Organic Chemistry, Faculty of Education, Ain Shams University.	…….
Dr. Hany Mohamed Hassanin Lecturer of Organic Chemistry, Faculty of Education, Ain Shams University**.**	…….
Dr. Magdy Ahmed Mohamed Lecturer of Organic Chemistry, Faculty of Education, Ain Shams University**.**	…….

Head of Chemistry Department

Prof. Dr. Said M. Khalil

…….

Higher studies:

The thesis was approved Approval date / / 2011

Approved by Council of Faculty Approved by Council of University

Date / / 2011 Date / / 2011

المقررات الدراسية النظرية التى قام الطالب بدراستها واجتازها بنجاح بعد البكالوريوس

١- مقررات برنامج الدبلوم العام لإعداد المعلم فى العلوم تخصص: الكيمياء

Organic Chemistry 1:

(A) Natural Products

(B) Polymer Chemistry

Organic Chemistry 2:

(A) Reaction Mechanism

(B) Stereochemistry

Physical Chemistry 1:

(A) Catalysis Chemistry

(B) Electrochemistry

Physical Chemistry 2:

Quantum Chemistry

Inorganic Chemistry 1:

Polarography

Inorganic Chemistry 2:

Organometallic Compounds

Inorganic Chemistry 3:

Solutions

Inorganic Chemistry 4:

Metal Chelates

مقرر تربوي ١

مقر تربوي ٢

English Language

٢- مقررات برنامج الدبلوم الخاص لإعداد المعلم فى العلوم :تخصص الكيمياء العضوية

Organic Chemistry 1:

Spectroscopy I: IR, UV and Mass Spectrometry

Organic Chemistry 2:

Spectroscopy II: NMR Spectrometry

Organic Chemistry 3:

Heterocyclic Chemistry

Organic Chemistry 4:

Selected Topics: Aromaticity, Delocalized Chemical bonding, and Aromatic Nucleophilic Substitution

Organic Chemistry 5:

Stereochemistry

Organic Chemistry 6:

Organic Reactions

Organic Chemistry 7:

Free Radicals Reactions

Organic Chemistry 8:

(A) Sulfur and Phosphorous

(B) Organic Analytical Chemistry

Organic Chemistry 9:

Review Article (this review was published in ARKIVOC, **2010**, *i*, 95.

مقرر تربوي ١

مقر تربوي ٢

English Language

٣- مقررات برنامج الماجستير لإعداد المعلم فى العلوم تخصص: الكيمياء العضوية:

Organic Chemistry 1:

Physico-organic chemistry

Organic Chemistry 2:

(A) Microanalysis

(B)Modern organic Synthesis

Organic Chemistry 3:

Advanced Organic Spectroscopy

Organic Chemistry 4:

Pericyclic reactions

مقرر تربوي ١

مقرر تربوي ٢

كفاءة لغوية

English Language

Literature Survey on the Synthesis and Chemical Reactivity of Pyrano[3,2-*c*]quinolinones

1. Introduction

Pyranoquinolinones constitute the parent structure of pyranoquinoline alkaloids which occur in the plant family Rutaceae. The synthesis of pyranoquinolinones and their derivatives is of great interest in organic chemistry because these compounds exhibit antibacterial activity [1,2], anticoagulant [3], antitumor [4], antihypertensive agents [5], possess moderate acetyl cholinesterase inhibitory activity [6,7], potent and selective inhibitors of the mitotic kinesin-5 and potently inhibiting the ATPase activity of Kinesin-5 [8]. Pyrano[3,2-*c*]quinolinones are good synthones for substituted quinolinones which have been of increasing interest since many of these compounds have found useful applications as chemotherapeutic agents against malaria parasites and microbes [9-13], antimicrobial [14,15], antibacterial [16,17], antiproliferative and antitubulin [18], antiamebics and antischistosomal agents [19]. They are also useful intermediates in the manufacture of azo dyestuffs, these azo-dyes are used for dyeing both synthetic and naturally occurring fibers [20]. Furthermore, pyrano[3,2-*c*]quinolinones constitute a large group of naturally occurring alkaloids, of these flindersine, 2,2-dimethyl pyrano[3,2-*c*]quinolin-5(2*H*)-one, various substituted flindersine and pyrano[3,2-*c*]quinolin-5(6*H*)-one derivatives that are widely distributed in nature [21-25]. On the basis of the above importance,