

University of Mosul
College of Science



**Synthesis and Characterization of some
Quinazolin-4-one Derivatives**

A Thesis Presented by

Hiba Ameen Ibraheem Thanon Al-Alaaf

To

The Council of the College of Science

Ph.D. Thesis

In

Organic Chemistry

Supervised By

Asst. Prof. Dr. Mohammed Ahmed Abdulrazaq

Al-Iraqi

2021 A.D.

1442 A.H.

ABSTRACT

The work described in this Thesis concerned with the synthesis of quinazolin-4(3H)-one derivatives using α -[(4-oxoquinazolin-2-yl)thio]acetate as a synthon compound. The starting material in this study is anthranilic acid which is converted to the corresponding methyl ester (H1) by the esterification process with methanol under acidic conditions. The methyl N-(α -chloroacetyl) anthranilate (H2) was synthesized by the reaction of the ester (H1) with chloroacetyl chloride in presence of potassium carbonate. Compound (H2) was used to synthesize methyl α -[(4-oxoquinazolin-2-yl)thio]acetate (H3) by its reaction with ammonium thiocyanate under reflux in methanol. Compound (H3) is considered a precursor to synthesize the quinazoline and quinazolin-4(3H)-one derivatives which involves the following synthetic routes:

1. The reaction of the ester (H2) with hydrazine hydrate in absolute methanol to synthesize α -[(4-oxoquinazolin-2-yl)thio]aceto hydrazide (H4).
2. The reaction of the hydrazide (H4) with thiosemicarbazide and semicarbazide to synthesize the corresponding thiosemicarbazide derivatives (H5) and semicarbazide derivatives (H8) compounds respectively. The action of concentrated sulfuric acid on these compounds afforded the 1,3,4-thiadiazole ((H6) and 1,3,4-oxadiazole (H9) compounds respectively. While the action of sodium hydroxide (4%) on compounds (H5 & H8) afforded 1,3,4-triazol-5-thiole (H7) and 1,3,4-triazol-5-ol (H10) respectively.
3. Oxidation of the sulfur atom in the ester (H3) by sodium periodate and hydrogen peroxide afforded the sulfinyl (H11) and sulfonyl (H12) compounds respectively.
4. The reaction of the hydrazide (H4) with carbon disulfide in presence of potassium hydroxide afforded the oxadiazole-2-thiole (H13). The alkylation of compound (H13) gave the sulfide compounds (H14-H20) reaction of compound (H13) with aldehydes gave the carbinol compounds (H21-30). On the other hand, the reaction of compound (H13) with hydrazine hydrate afforded 4-amino-1,3,4-triazol-2-thiol (H32), which converted to [1,2,4]triazolo[3,4,b] [1,3,4] thiadiazoline-6-thiole compound (H33) by its reaction with CS₂.

5. The reaction of the hydrazide (H4) with carbon disulfide at room temperature in presence of potassium hydroxide afforded the carbodithiolate (H31) salt which cyclized in presence of hydrazine hydrate to 4-amino-1,3,4-triazol-2-thiol (H32). This compound afforded the compounds (H34,35) when it reacts with aldehydes. while when it reacts with acetyl chloride it afforded thiadiazoline compound (H36), whereas, when it reacts with CS₂ in presence potassium hydroxide it afforded the thiol compound (H33).
6. The reaction of the hydrazide (H4) with acetyl acetone afforded the pyrazole compound (H37).
7. The reaction of the hydrazide (H4) with organic isothiocyanates afforded the thiosemicarbazide compounds (H38-40).
8. The reaction of the hydrazide (H4) with a synthesized chalcones (H41-50) gave the pyrazoline compounds (H51-60).
9. The reaction of the hydrazide (H4) with ethyl acetoacetate produced the pyrazolin-3-one compound (H61).
10. The reaction of the hydrazide (H4) with formic acid afforded the formyl derivative (H62) which cyclized in presence of P₂S₅ phosphopentasulfide gave 1,3,4-thiadiazol compound (H63). The reaction of the last compound with chloroacetone in presence of potassium carbonate afforded 1-thioacetone compound (H64), which reacts with aromatic aldehydes to give the corresponding chalcones (H65-H67).
11. The chlorination and cyclization of formyl compound (H62) by POCl₃ phosphochloride afforded 4-chloroquinazoline derivative (H68), which reacts with amino compounds to give 4-aminoquinazoline derivatives (H69-H73).
12. The reaction of the hydrazide (H4) with 2-fluorobenzyl chloride gave N'-(2-fluorobenzyl)hydrazide derivatives (H74).
13. The synthesis of diacyl hydrazine compounds (H75-H79) by The reaction of the hydrazide (H4) with acid chlorides. These compounds were cyclized by POCl₃ to oxadiazoles (H80-H84), these oxadiazoles were reacted with piperidine to give 4-piperidinyl compounds (H85-H89).
14. The reaction of the hydrazide (H4) with acetophenone compounds and aldehydes to give the hydrazones (H90-H94) and (H95-H104) respectively.

15. The hydrazones (H95-H104) were used to synthesize the azitidine compounds (H105-H114) by their reaction with chloroacetyl chloride.
16. The reaction of the hydrazide (H4) with sulfonyl chloride compounds to give N'-arylsulfonyl hydrazides (H115-H117).

The structure of the synthesized compounds was confirmed by the physical data (m.p, %yield, and the color of results), and the spectral data (FTIR, ^1H NMR, and ^{13}C NMR).

- (H84). ومن ثم مفاعلة المركبات الأخيرة مع البيريدين لتكوين مركبات 4-بيريدينوكونينازولين (H85-H89).
14. مفاعلة الاسيتوهيدرازيد (H4) مع مركبات الاسيتوفينون والألديهايد بوجود كمية تحفيزية من حامض الخليك لتحضير الهيدرازونات (H90-H94) (H95-H104) على التوالي.
15. استخدمت الهيدرازونات (H95-H104) لتحضير مركبات الأزيديدين-2-اون (H105-H114) بتفاعلها مع كلوريد الكلورواسيتيل.
16. وأخيرا مفاعلة الاسيتوهيدرازيد (H4) مع كلوريدات السلفونيل العضوية لتحضير مشتقات N'-اريل سلفونيل اسيتوهيدرازيد (H115-H117).
- استخدمت التقنيات الطيفية (طيف الأشعة تحت الحمراء وطيف الرنين النووي المغناطيسي البروتوني والكاربون-13) في تشخيص المركبات المحضرة واثبات صحة تراكيبيها.

- 2-ثايول (H32)، ومن تصعيد المركب (H32) مع ثنائي كبريتيد الكربون بوجود هيدروكسيد البوتاسيوم ينتج المركب (H33) ذو الحلقات المندمجة.
5. مفاعلة الالسيتهيدرازيد (H4) مع ثنائي كبريتيد الكربون عند درجة حرارة المختبر بوجود هيدروكسيد الصوديوم لتكوين ملح الكربوداي ثايوليت (H31)، الذي يتحول بوجود الهيدرازين المائي الى مركب 1-امينو-1,3,4-تريازول-2-ثايول (H32). وعند مفاعلة الأخير مع ألديهيدرين ينتج المركبين (H34,H35) ذات الحلقات المندمجة. كما أن مفاعلة المركب (H32) مع كلوريد الأستيل ينتج المركب الثايدايازولين (H36). اما عند تصعيد المركب (H32) مع CS₂ بوجود هيدروكسيد البوتاسيوم فينتج مركب الثايول (H33).
6. مفاعلة مركب الالسيتهيدرازيد (H4) مع الأستيل اسيتون لتحضير مركب البايرازول (H37).
7. مفاعلة مركب الالسيتهيدرازيد (H4) مع عدد من مركبات الأيزوثايوسيانات العضوية لتحضير الثايوسيمي كربازيدات (H38-H40).
8. تصعيد مركب الالسيتهيدرازيد (H4) مع عدد من الجاكونات (H41-H50) لتحضير مركبات البايرازولين (H51-H60).
9. تصعيد مركب الالسيتهيدرازيد (H4) مع اسيتو خلات الاثيل لتكوين مركب البايرازولين-3-اون (H61).
10. تصعيد مركب الالسيتهيدرازيد (H4) مع حامض الفورميك لتكوين مشتق الفورميل المقابل (H62). ثم تصعيد المركب الناتج مع خماسي كبريتيد الفسفور لتحضير مركب 1,3,4-ثايدايازول (H63)، ومن ثم تصعيد المركب الاخير مع الكلورواسيتون بوجود كربونات البوتاسيوم لتكوين مركب معوض 1-ثايو اسيتون (H64). واخيرا تحضير الجالكونات المقابلة بتفاعل المركب (H64) مع عدد من الألديهيدات الأروماتية بوجود هيدروكسيد الصوديوم.
11. اجريت عملية حوالة وكلورة في آن واحد لمركب الفورميل (H62) بتصعيده مع اوكسي كلوريد الفسفور لتكوين مركب 4-كلوروكوينازولين (H68). ومن ثم مفاعلة المركب (H68) مع مجموعة من الأمينات بوجود كربونات الصوديوم لتكوين مركبات 4-امينوكوينازولين (H69-H73).
12. مفاعلة الالسيتهيدرازيد (H4) مع 2-فلورو كلورايد البنزائل لتكوين مركب 'N-(2-فلورو بنزيل) المقابل (H74).
13. مفاعلة الالسيتهيدرازيد (H4) مع عدد من كلوريدات الحوامض الكاربوكسيلية لتحضير مركبات الثنائي اسيل هيدرازين (H75-H79)، والتي امكن حوالتها وكلورتها باستخدام اوكسي كلوريد الفسفور الى الأوكسادايازولات المقابلة (H80)

خلاصة البحث

تم في هذه الدراسة تحضير بعض مشتقات الكوينازولين-4(3H)-اون باستخدام الفا-(4-اوكسوكوينازولين-2-يل)ثايو خلات المثل والتي تعد النواة الرئيسية في هذه الدراسة. وقد استخدم حامض الانثرانليك مادةً اوليةً في التحضير. حضر الأستر المثلي (H1) لحامض الأنثرانليك من تفاعله مع الميثانول بوجود حامض الكبريتيك المركز، ومن ثم تم تحضير N-الفا كلورواسيتايل انثرانيلات المثل (H2) بمفاعلة الأستر (H1) مع كلوريد الكلورواسيتايل بوجود كاربونات البوتاسيوم الجافة. استخدم المركب (H2) لتحضير المركب الفا-[4-اوكسوكوينازولين-2-يل)ثايو] خلات المثل (H3) بمفاعله مع ثايوسيانات الامونيوم. يعد المركب (H3) المصدر الرئيسي لتحضير العديد من مشتقات الكوينازولين والكوينازولين-4-اون في هذه الدراسة من خلال ادخاله تفاعلات مختلفة بوجود كواشف عضوية ولاعضوية وحسب المسارات التحضيرية الآتية:

1. مفاعلة المركب (H3) مع الهيدرازين المائي 99.5% في الايثانول المطلق لتحضير الفا-(4-اوكسوكوينازولين-2-يل)ثايو اسيتوهيدرازيد (H4).
2. مفاعلة المركب (H3) مع الثايوسيميكاربازيد و السيميكاربازيد في الايثانول المطلق لتحضير مركبي الفا-(4-اوكسوكوينازولين-2-يل)ثايو اسيتوثايوسيمي كاربازيد (H5) والسيميكاربازيد (H8) على التوالي؛ ومن ثم معاملة المركبين (H5) و (H8) مع حامض الكبريتيك المركز لتحضير مركبي 1,3,4-ثايدايازول (H6) و 1,3,4-اوكسادايازول (H9) على التوالي. وكذلك معاملة المركبين (H5) و (H8) مع 4% هيدروكسيد الصوديوم لتحضير مركبي 1,3,4-ترايازول-5-ثايول (H7) و 1,3,4-ترايازول-5-اول (H10).
3. اكسدة ذرة الكبريت في الأستر (H3) باستخدام عاملي الأكسدة بيرايودات الصوديوم و بيروكسيد الهيدروجين لتكوين مركبي السلفينيل (H11) والسلفون (H12) على التوالي.
4. مفاعلة مركب الأسيتوهيدرازيد (H4) مع ثنائي كبريتيد الكربون بوجود هيدروكسيد البوتاسيوم عند حرارة التصعيد لتكوين مركب 1 و 3 و 4-اوكسادايازول-2-ثايول (H13)، ومن ثم الكلة مجموعة الثايول لتكوين مركبات السلفيد (H14- H20). كما استخدم المركب (H13) للتفاعل مع مجموعة من الألديهيدات لتحضير مركبات الكاربينول (H21-H30). من ناحية اخرى، أجري تفاعل المركب (H13) مع الهيدرازين المائي لتحضير مركب 1-أمينو-1,3,4-ترايازول-



جامعة الموصل
كلية العلوم

تحضير وتشخيص بعض مشتقات الكوينازولين-4-أون

أطروحة تقدمت بها

هبة امين إبراهيم ذنون العلاف

الى

مجلس كلية العلوم في جامعة الموصل وهي جزء من متطلبات

درجة الدكتوراه فلسفة في اختصاص

الكيمياء / الكيمياء العضوية

بإشراف

الأستاذ المساعد الدكتور محمد احمد عبد الرزاق العراقي

2021م

1442هـ