

การสังเคราะห์ เอ็น-(พาราอะมิโนเบนโซอิล)-1,2,3,4-เตตระไฮโดร-  
4,8-ไดเมทิลควิโนลีน

นายสาธิต นีรัตศัย



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาคามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2537

ISBN 974-584-848-4

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**SYNTHESIS OF N-(*p*-AMINO BENZOYL)-1,2,3,4-TETRAHYDRO-  
4,8-DIMETHYLQUINOLINE**

**Mr.Sathit Niratisai**

**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 974-584-848-4**

Thesis Title        Synthesis of N-(p-Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline

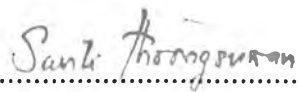
By                     Mr. Sathit Niratisai

Department         Pharmaceutical Chemistry

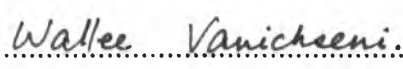
Thesis Advisor     Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.


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

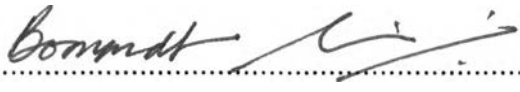
Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Master's Degree.

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

Thesis Committee

.....Chairman  
 (Assistant Professor Wallee Vanichseni, M.Phil.)

.....Thesis Advisor  
 (Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.)

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

.....Member  
 (Assistant Professor Amorn Petsom, Ph.D.)

สาริต นิรัตติชัย : การสังเคราะห์ เอ็น-(พารา-อะมิโนเบนโซอิล)-1,2,3,4-เตตระไฮโดร-4,8-ไดเมทิลควิโนลีน (SYNTHESIS OF N-(p-AMINOBENZOYL)-1,2,3,4-TETRAHYDRO-4,8-DIMETHYLQUINOLINE) อ.ที่ปรึกษา : ผศ.ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช;  
อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. บุญอรรถ สายศรี, 228 หน้า. ISBN 974-584-848-4

การวิจัยนี้เป็นการศึกษากระบวนการสังเคราะห์ เอ็น-(พารา-อะมิโนเบนโซอิล)-1,2,3,4-เตตระไฮโดร-4,8-ไดเมทิลควิโนลีน ซึ่งคาดว่าจะมีฤทธิ์ต้านอาการชัก

การสังเคราะห์ เอ็น-(พารา-อะมิโนเบนโซอิล)-1,2,3,4-เตตระไฮโดร-4,8-ไดเมทิลควิโนลีน แบ่งออกเป็น 9 ขั้นตอน ดังนี้ (1) การสังเคราะห์ 4-คลอโรบิวทิลเบนโซเอท โดยอาศัยปฏิกิริยาระหว่าง เบนโซอิลคลอไรด์ กับ เตตระไฮโดรพิวรีน โดยมี ซิงค์คลอไรด์ อยู่ด้วย (2) การสังเคราะห์ กลิโอไฮโดรคลอไรด์ของ 4-[เอ็น-(ออโร-โทลูอิดีน)]บิวทิลเบนโซเอท โดยอาศัยปฏิกิริยาระหว่าง 4-คลอโรบิวทิลเบนโซเอท กับ ออโร-โทลูอิดีน ที่อุณหภูมิ 125°-130° เซลเซียส (3) การสังเคราะห์ 4-[เอ็น-(ออโร-โทลูอิดีน)]บิวทานอล โดยนำ กลิโอไฮโดรคลอไรด์ของ 4-[เอ็น-(ออโร-โทลูอิดีน)]บิวทิลเบนโซเอท มาแยกกลายด้วยน้ำในสารละลายที่เป็นต่าง (4) การสังเคราะห์ เอ็น-(4-ไฮดรอกซีบิวทิล)-เอ็น-(ออโร-โทลิล)ฟอร์มามาไมด์ โดยอาศัยปฏิกิริยาระหว่าง 4-[เอ็น-(ออโร-โทลูอิดีน)]บิวทานอล กับ กรดฟอร์มิก (5) การสังเคราะห์ เอ็น-(4-คลอโรบิวทิล)-เอ็น-(ออโร-โทลิล)ฟอร์มามาไมด์ โดยอาศัยปฏิกิริยาระหว่าง เอ็น-(4-ไฮดรอกซีบิวทิล)-เอ็น-(ออโร-โทลิล)-ฟอร์มามาไมด์ กับ ไทโอซิลคลอไรด์ (6) การสังเคราะห์ เอ็น-ฟอร์มิล-1,2,3,4-เตตระไฮโดร-4,8-ไดเมทิลควิโนลีน โดยอาศัยการปิดเป็นวงภายในโมเลกุลของ เอ็น-(4-คลอโรบิวทิล)-เอ็น-(ออโร-โทลิล)ฟอร์มามาไมด์ (7) การสังเคราะห์ 1,2,3,4-เตตระไฮโดร-4,8-ไดเมทิลควิโนลีน โดยนำ เอ็น-ฟอร์มิล-1,2,3,4-เตตระไฮโดร-4,8-ไดเมทิลควิโนลีน มาแยกกลายด้วยน้ำในสารละลายที่เป็นต่าง (8) การสังเคราะห์ เอ็น-(พารา-ไนโตรเบนโซอิล)-1,2,3,4-เตตระไฮโดร-4,8-ไดเมทิลควิโนลีน โดยอาศัยปฏิกิริยาระหว่าง 1,2,3,4-เตตระไฮโดร-4,8-ไดเมทิลควิโนลีน กับ พารา-ไนโตรเบนโซอิลคลอไรด์ และ (9) การสังเคราะห์ เอ็น-(พารา-อะมิโนเบนโซอิล)-1,2,3,4-เตตระไฮโดร-4,8-ไดเมทิลควิโนลีน โดยนำ เอ็น-(พารา-ไนโตรเบนโซอิล)-1,2,3,4-เตตระไฮโดร-4,8-ไดเมทิลควิโนลีน มาเติมไฮโดรเจนเชิงเร่งปฏิกิริยา โดยใช้ แพลลาเดียม/คาร์บอนกัมมันต์ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็นของผล่มของอีแวนซีโอเมอร์ 2 ชนิด จากข้อมูลทางนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี พบว่าอีแวนซีโอเมอร์แต่ละชนิดยังประกอบด้วยคอนฟอร์เมอร์ 4 ชนิด

การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารที่สังเคราะห์ได้ทั้งหมดอาศัยเทคนิคทางอินฟราเรด, โปรตอน-1 และ คาร์บอน-13 นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ และ แมสสเปกโทรเมทรี

ภาควิชา ..... เกสัชเคมี .....  
สาขาวิชา ..... เกสัชเคมี .....  
ปีการศึกษา ..... 2537 .....

ลายมือชื่อนิสิต ..... ส่ง ..... นิรัตติชัย .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

## C475135 : MAJOR PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

KEY WORD: SYNTHESIS/ 4-AMINOBENZAMIDE DERIVATIVE/ 1,2,3,4-TETRAHYDRO-QUINOLINE DERIVATIVE

SATHIT NIRATISAI : SYNTHESIS OF N-(*p*-AMINOBENZOYL)-1,2,3,4-TETRAHYDRO-4,8-DIMETHYLQUINOLINE. THESIS ADVISOR : ASSIS. PROF. CHAMNAN PATARAPANICH, Ph.D.; THESIS CO-ADVISOR : ASSOC. PROF. BOONARDT SAISORN, M.Sc. in pharm. 228 pp. ISBN 974-584-848-4

This investigation was to study the synthetic route of N-(*p*-Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline which was expected to possess anticonvulsant activity.

The synthesis of N-(*p*-Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline proceeded through 9 steps. (1) 4-Chlorobutyl benzoate was prepared from the reaction of benzoyl chloride with tetrahydrofuran in the presence of zinc chloride. (2) 4-[N-(*o*-Toluidino)]butyl benzoate hydrochloride salt was prepared from the reaction of 4-Chlorobutyl benzoate and *o*-toluidine at 125°-130° c. (3) 4-[N-(*o*-Toluidino)]butanol was prepared from the alkaline hydrolysis of 4-[N-(*o*-Toluidino)]butyl benzoate hydrochloride salt. (4) N-(4-Hydroxybutyl)-N-(*o*-tolyl)formamide was prepared from the reaction of 4-[N-(*o*-Toluidino)]butanol with formic acid. (5) N-(4-Chlorobutyl)-N-(*o*-tolyl)formamide was prepared from the reaction of N-(4-Hydroxybutyl)-N-(*o*-tolyl)formamide with thionyl chloride. (6) N-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline was prepared from the intramolecular cyclization of N-(4-Chlorobutyl)-N-(*o*-tolyl)formamide. (7) 1,2,3,4-Tetrahydro-4,8-dimethylquinoline was prepared from the alkaline hydrolysis of N-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethyl-quinoline. (8) N-(*p*-Nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline was prepared from the reaction of 1,2,3,4-Tetrahydro-4,8-dimethylquinoline with *p*-nitrobenzoyl chloride. And (9) N-(*p*-Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethyl-quinoline was prepared from the catalytic hydrogenation of N-(*p*-Nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline by the used of palladium/activated carbon as a catalyst. The final product is a mixture of two enantiomers. The NMR spectroscopic data indicate that each enantiomer is composed of four conformers.

The structures of the synthesized compounds were confirmed by IR, proton-1 and carbon-13 NMR, and MS techniques.

ภาควิชา..... เกษย์เดมิ.....

สาขาวิชา..... เกษย์เดมิ.....

ปีการศึกษา..... 2537.....

ลายมือชื่อนิติ..... สธิต นีรัตน์.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... Ki R.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... บุญardt.....



## ACKNOWLEDGMENTS

I am sincerely indebted to my thesis advisor, Assistant Professor Chamman Patarapanich, for his inestimable advice, guidance, concern, understanding, kindness, and encouragement throughout the period of my graduate study.

I am deeply beholden to my thesis co-advisor, Associate Professor Boonardt Saisorn, for his helpful support, guidance, and invaluable advice.

I would like to express my thankfulness to Associate Professor Suttatip Chantaraskul, head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, for her hospitality and providing facilities.

I would like to express my gratitude to Dr. Khanit Suwanborirux for his precious suggestion about interpretation of NMR spectra.

I wish to acknowledge the assistance of Professor Geoffrey A. Cordell and Dr. Roberto R. Gil in suggesting the useful information about molecular modeling.

I am obligated to the members of thesis committee for their valuable scrutinizing and discussion.

Thankful expression is also extended to all staffs of the Department of Pharmaceutical Chemistry for their cooperation and to the scientists of the

Scientific and Technological Research Equipment Center, Chulalongkorn University for their assistances in the NMR, IR, and MS experiments.

I wish to express my gratitude to the Graduate School of Chulalongkorn University for granting partial financial support.

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

Finally, I would like to express my indefinite gratitude to my parents and sisters for their endless love, care, and encouragement throughout my study.

## CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT .....	iv
ENGLISH ABSTRACT .....	v
ACKNOWLEDGMENTS .....	vi
LIST OF TABLES .....	ix
LIST OF FIGURES.....	x
CHAPTER	
I INTRODUCTION .....	1
II HISTORICAL .....	31
III EXPERIMENTAL .....	67
IV RESULTS AND DISSCUSSION.....	140
V CONCLUSION .....	193
REFERENCES.....	196
VITA.....	205



## LIST OF TABLES

	Page
Table 1. ILAE classification of seizure type .....	3
Table 2. ILAE classification of the epilepsies and epilepsy syndromes and related seizure disorders .....	5
Table 3. Carbon and proton assignments of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)-1,2,3,4- tetrahydro-4,8-dimethylquinoline, and long-range correlations between carbons and protons .....	182
Table 4. The analyzed data for determining the conformation of piperidine ring .....	184

## LIST OF FIGURES

	Page
Figure 1. Electrical and ionic events related to neuronal activation/ inhibition .....	8
Figure 2. The chemical structures of some common used anticonvulsant drugs.....	11
Figure 3. The chemical structures of drugs that have anticonvulsant profile like phenytoin.....	14
Figure 4. $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA) metabolism .....	16
Figure 5. The chemical structures of drugs that enhance GABA-mediated inhibition .....	18
Figure 6. The chemical structures of drugs that diminish excitatory amino acid transmission.....	22
Figure 7. The chemical structures of drugs with a novel spectrum of anticonvulsant activity .....	25
Figure 8. The chemical structures of 4-aminobenzamide derivatives .....	27

	Page
Figure 9. The synthetic approach of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline.....	30
Figure 10. The chemical structures of 4-Amino-N-substituted benzamides.	32
Figure 11. The chemical structures of substituted 4-aminobenzanilides.....	34
Figure 12. The chemical structures of aminobenzanilide derivatives.....	36
Figure 13. The chemical structures of 4-aminobenzamides with/without substituent(s) on the aminobenzoyl moiety .....	36
Figure 14. Metabolic pathway of ameltolide .....	39
Figure 15. Syntheses of esters.....	43
Figure 16. Syntheses of amides .....	46
Figure 17. Syntheses of acyl halides.....	49
Figure 18. The reaction of formic acid with thionyl chloride .....	49
Figure 19. Syntheses of alkyl halides.....	51
Figure 20. Syntheses of carboxylic acids .....	57

	Page
Figure 21. Syntheses of amines .....	59
Figure 22. Syntheses of aromatic nitro compounds .....	65
Figure 23. The IR spectrum (KBr pellet) of <i>p</i> -Nitrobenzoic acid.....	85
Figure 24. The IR spectrum (Nujol mull) of <i>p</i> -Nitrobenzoyl chloride.....	86
Figure 25. The IR spectrum (Neat) of 4-Chlorobutyl benzoate.....	87
Figure 26. The 80 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of 4-Chlorobutyl benzoate.....	88
Figure 27. The IR spectrum (KBr pellet) of 4-[N-( <i>o</i> -Toluidino)]butyl benzoate hydrochloride salt .....	89
Figure 28. The 500 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of 4-[N-( <i>o</i> -Toluidino)]butyl benzoate hydrochloride salt .....	90
Figure 29. The 500 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of 4-[N-( <i>o</i> -Toluidino)]butyl benzoate hydrochloride salt. (Enlarge scale: 1.6-3.4 ppm).....	91
Figure 30. The 500 MHz <sup>1</sup> H-NMR spectrum of 4-[N-( <i>o</i> -Toluidino)]butyl benzoate hydrochloride salt. (Enlarge scale: 4.1-8.0 ppm).....	92

- Figure 31. The 500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of 4-[N-(*o*-Toluidino)]butyl benzoate hydrochloride salt. (Exhibit the integration) ..... 93
- Figure 32. The IR spectrum (Neat) of 4-[N-(*o*-Toluidino)]butanol..... 94
- Figure 33. The 500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of 4-[N-(*o*-Toluidino)]butanol..... 95
- Figure 34. The 500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of 4-[N-(*o*-Toluidino)]butanol. (Enlarge scale: 1.6-7.2 ppm) ..... 96
- Figure 35. The 500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of 4-[N-(*o*-Toluidino)]butanol. (Exhibit the broad signal) ..... 97
- Figure 36. The 500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of 4-[N-(*o*-Toluidino)]butanol. (Before and after  $\text{D}_2\text{O}$  exchange)..... 98
- Figure 37. The IR spectrum (Neat) of N-(4-Hydroxybutyl)-N-(*o*-tolyl)formamide ..... 99
- Figure 38. The 200 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N-(4-Hydroxybutyl)-N-(*o*-tolyl)formamide ..... 100
- Figure 39. The IR spectrum (Neat) of N-(4-Chlorobutyl)-N-(*o*-tolyl)formamide ..... 101

	Page
Figure 40. The 200 MHz $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N-(4-Chlorobutyl)- N-( <i>o</i> -tolyl)formamide .....	102
Figure 41. The IR spectrum (Neat) of N-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,8- dimethylquinoline .....	103
Figure 42. The 200 MHz $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N-Formyl-1,2,3,4- tetrahydro-4,8-dimethylquinoline.....	104
Figure 43. The IR spectrum (Neat) of 1,2,3,4-Tetrahydro-4,8- dimethylquinoline .....	105
Figure 44. The 200 MHz $^1\text{H}$ -NMR spectrum of 1,2,3,4-Tetrahydro-4,8- dimethylquinoline .....	106
Figure 45. The IR spectrum (KBr pellet) of N-( <i>p</i> -Nitrobenzoyl)-1,2,3,4- tetrahydro-4,8-dimethylquinoline.....	107
Figure 46. The 500 MHz $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N-( <i>p</i> -Nitrobenzoyl)-1,2,3,4- tetrahydro-4,8-dimethylquinoline.....	108
Figure 47. The 500 MHz $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N-( <i>p</i> -Nitrobenzoyl)- 1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline. (Enlarged scale: 1.2-4.0 ppm).....	109

	Page
Figure 48. The 500 MHz $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N-( <i>p</i> -Nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline. (Enlarged scale: 4.6-8.4 ppm).....	110
Figure 49. The 500 MHz $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N-( <i>p</i> -Nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline. (Exhibit the integration).....	111
Figure 50. The IR spectrum (KBr pellet) of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline.....	112
Figure 51. The EIMS spectrum of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline.....	113
Figure 52. The 500 MHz $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at room temperature .....	114
Figure 53. The 500 MHz $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at high temperature (at room temperature, 40 $^{\circ}\text{C}$ , and 50 $^{\circ}\text{C}$ , respectively).....	115
Figure 54. The 500 MHz $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at low temperature (at 15 $^{\circ}\text{C}$ , 0 $^{\circ}\text{C}$ , -15 $^{\circ}\text{C}$ , and -30 $^{\circ}\text{C}$ , respectively).....	116

- Figure 55. The 500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N-(*p*-Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at low temperature (at 15 $^\circ\text{C}$ , 0 $^\circ\text{C}$ , -15 $^\circ\text{C}$ , and -30 $^\circ\text{C}$ , respectively). (Enlarged scale: 1.3-4.7 ppm)..... 117
- Figure 56. The 500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N-(*p*-Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at low temperature (at 15 $^\circ\text{C}$ , 0 $^\circ\text{C}$ , -15 $^\circ\text{C}$ , and -30 $^\circ\text{C}$ , respectively). (Enlarged scale: 6.3-7.6 ppm)..... 118
- Figure 57. The 500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N-(*p*-Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at -30 $^\circ\text{C}$ ..... 119
- Figure 58. The 500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N-(*p*-Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at -30 $^\circ\text{C}$ . (Exhibit the integration.)..... 120
- Figure 59. The 500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N-(*p*-Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at -30 $^\circ\text{C}$ . (Enlarged scale: 1.2-4.2 ppm) ..... 121
- Figure 60. The 500 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of N-(*p*-Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at -30 $^\circ\text{C}$ . (Enlarged scale: 4.5-7.7 ppm) ..... 122



- Figure 61. The 125 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR decoupled spectrum of N-(*p*-Amino benzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at room temperature ..... 123
- Figure 62. The 125 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR decoupled spectrum of N-(*p*-Amino benzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at  $-30^{\circ}\text{C}$ .... 124
- Figure 63. The 125 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR decoupled spectrum of N-(*p*-Amino benzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at  $-30^{\circ}\text{C}$ . (Enlarged scale: 16-123 ppm) ..... 125
- Figure 64. The 125 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR decoupled spectrum of N-(*p*-Amino benzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at  $-30^{\circ}\text{C}$ . (Enlarged scale: 124-173 ppm) ..... 126
- Figure 65. The 125 MHz DEPT135 spectrum of N-(*p*-Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at  $-30^{\circ}\text{C}$ ..... 127
- Figure 66. The 500 MHz HH COSY spectrum of N-(*p*-Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at  $-30^{\circ}\text{C}$ ..... 128
- Figure 67. The 500 MHz HH COSY spectrum of N-(*p*-Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at  $-30^{\circ}\text{C}$ . (Expansion between 0.5-6.0 ppm) ..... 129

	Page
Figure 68. The 500 MHz HH COSY spectrum of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at -30°C. (Expansion between 6.4-7.8 ppm) .....	130
Figure 69. The 125 MHz CH COSY spectrum of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at -30°C .....	131
Figure 70. The 125 MHz CH COSY spectrum of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at -30°C. (Expansion: X scale between 22-60 ppm and Y scale between 1.0-4.8 ppm).....	132
Figure 71. The 125 MHz CH COSY spectrum of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at -30°C. (Expansion: X scale between 100-144 ppm and Y scale between 5.9-7.8 ppm).....	133
Figure 72. The 125 MHz HMBC spectrum of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at -30°C .....	134
Figure 73. The 125 MHz HMBC spectrum of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at -30°C. (Expansion: X scale between 0.9-2.5 ppm and Y scale between 10-60 ppm).....	135

	Page
Figure 74. The 125 MHz HMBC spectrum of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)- 1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at -30°C. (Expansion: X scale between 1.1-7.9 ppm and Y scale between 110-176 ppm) .....	136
Figure 75. The 500 MHz HH NOESY spectrum of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)- 1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at -30°C. ....	137
Figure 76. The 500 MHz HH NOESY spectrum of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)- 1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at -30°C. (Expansion between 1.0-4.9 ppm) .....	138
Figure 77. The 500 MHz HH NOESY spectrum of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)- 1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline at -30°C. (Expansion between 6.0-7.8 ppm) .....	139
Figure 78. The chemical reaction <i>p</i> -nitrotoluene with sodium dichromate in the acidic solution .....	142
Figure 79. The chemical reaction <i>p</i> -nitrobenzoic acid with phosphorus pentachloride .....	142
Figure 80. The chemical reaction of tetrahydrofuran with benzoyl chloride in the presence of zinc chloride .....	142

	Page
Figure 81. The proposed reaction mechanism of the formation of 4-Chloro butyl benzoate via nucleophilic acyl unimolecular substitution	145
Figure 82. The proposed reaction mechanism of the formation of 4-Chloro butyl benzoate via acid-catalysed nucleophilic acyl bimolecular substitution.....	145
Figure 83. The formation of 4-[N-( <i>o</i> -Toluidino)]butyl benzoate.....	148
Figure 84. The reaction mechanism of the formation of 4-[N-( <i>o</i> -Toluidino)] butyl benzoate .....	148
Figure 85. The formation of 4-[N-( <i>o</i> -Toluidino)]butanol .....	151
Figure 86. The reaction mechanism of the formation of 4-[N-( <i>o</i> -Toluidino)] butanol.....	151
Figure 87. The formation of N-(4-Hydroxybutyl)-N-( <i>o</i> -tolyl)formamide..	155
Figure 88. The reaction mechanism of the formation of N-(4-Hydroxy butyl)-N-( <i>o</i> -tolyl)formamide .....	155
Figure 89. The reaction mechanism of the formation of the by-product, amine-ester compound .....	155

	Page
Figure 90. The chemical structures of the two rotamers of N-(4-Hydroxy butyl)-N-( <i>o</i> -tolyl)formamide .....	158
Figure 91. The formation of N-(4-Chlorobutyl)-N-( <i>o</i> -tolyl)formamide.....	160
Figure 92. The reaction mechanism of the formation of N-(4-Chlorobutyl)-N-( <i>o</i> -tolyl)formamide .....	160
Figure 93. The formation of N-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethyl quinoline.....	162
Figure 94. The reaction mechanism of the formation of N-Formyl-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline.....	162
Figure 95. The formation of 1,2,3,4-Tetrahydro-4,8-dimethylquinoline ...	167
Figure 96. The reaction mechanism of the formation of 1,2,3,4-Tetrahydro-4,8-dimethylquinoline.....	167
Figure 97. The formation of N-( <i>p</i> -Nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline .....	170
Figure 98. The reaction mechanism of the formation of N-( <i>p</i> -Nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline .....	170

	Page
Figure 99. The formation of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline .....	173
Figure 100. Mass fragmentation of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline.....	175
Figure 101. The chemical structures of <i>p</i> -aminobenzamide derivative illustrating (a) partial double-bond character and (b) conjugative property .....	178
Figure 102. The Newman projections of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline, sighting along (a) C-2 - C-3 bond, and (b) C-3 - C-4 bond.....	185
Figure 103. The proposed half-boat conformation of the piperidine ring of the major conformer of N-( <i>p</i> -Aminobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline .....	186
Figure 104. The NOESY correlations of the interconverting forms.....	187
Figure 105. The conformations of (a) N-methylbenzanilide and (b) banzanilide .....	189
Figure 106. The four possible conformers from molecular modeling by CSC Chem3D Plus programme.....	190

Figure 107. The overlay of the ameltolide molecule on the N-(*p*-Amino benzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4,8-dimethylquinoline molecule .. 192