

## 2-Aminobenzamide로 부터 Quinazoline-4-one

### 유도체의 합성(I)

—알데히드 및 케톤류와의 반응—

서 명 은

梨花女子大學校 藥學大學

(Received April 18, 1985)

### Synthesis of Quinazoline-4-one Derivatives from 2-Aminobenzamide(I)

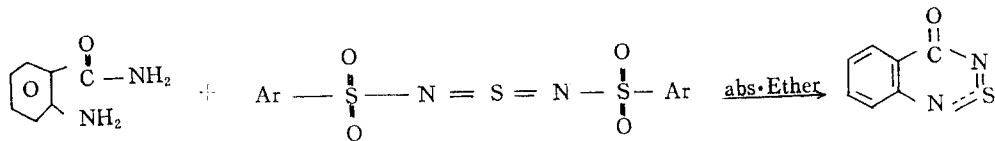
#### Reaction with Aldehyde and Ketone

Myung Eun Suh

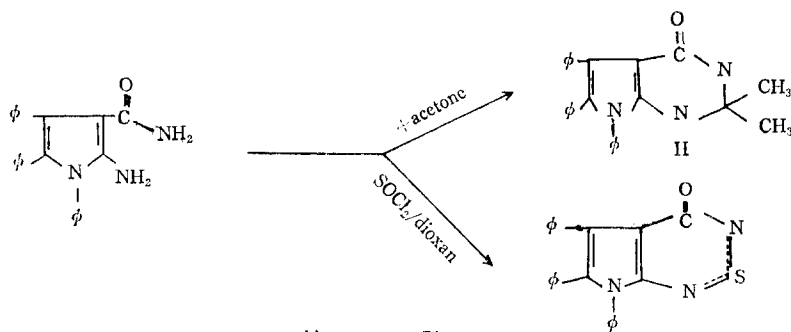
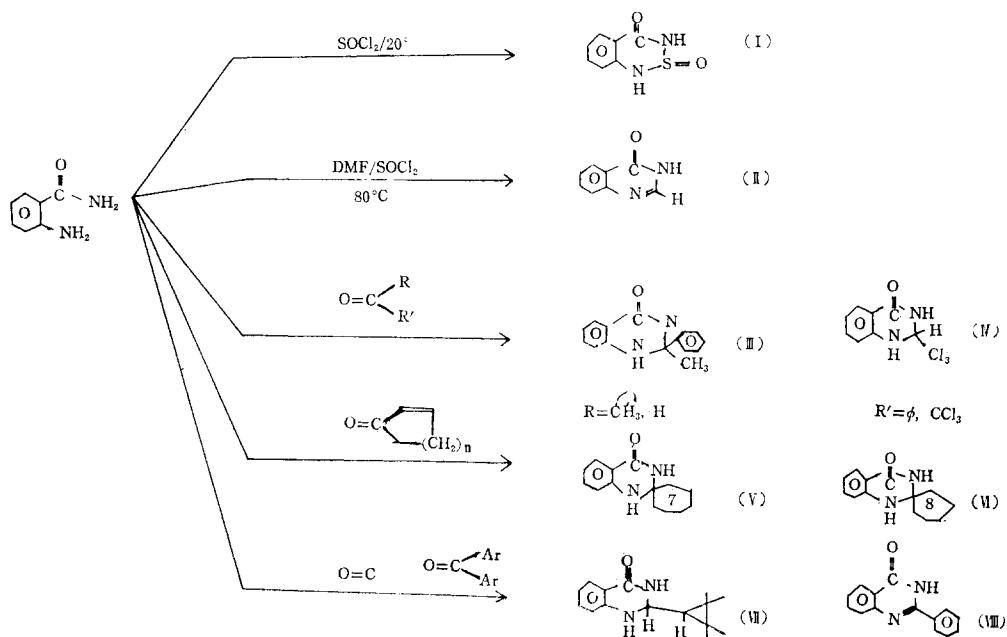
College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120, Korea

**Abstract**—Reaction between 2-aminobenzamide and thionylchloride gave benzo-2-thia-1,3[2H]-diazine-4-one-2-oxide (I) at room temperature. With other carbonyl derivatives quinazoline-4-one derivatives (I~VIII) were obtained.

Quinazoline alkaloid계 물질들은 이미 그 약리작용이 오래전부터 잘 알려진 것으로 문헌에는 소염, 진통 및 항균작용이 있다고 기재되어 있다. 근래에 발표된 Hisamitsu pharm Co<sup>1)</sup> 발표에 따르면 quinazoline계 유도체들은 消炎, 중추신경안정 및 항히스타민 작용이 강한 것으로 발표되었다. Quinazoline계 유도체 합성에 있어 Böhme<sup>2)</sup>는 2-aminobenzamide와 cycloketones, cyclopentanone, cyclohexanones 및 benzaldehyde를 반응시켜 quinazoline-4-one 유도체를 합성하였다. 한편 Grill 等<sup>3)</sup>은 2-aminobenzamide를 무수 ether 중에서 NN'-bis(arylsulfonyl) sulfidimiden과 반응시켜 benzo-2-thia-1,3-diazine-4-one을 합성하였다.



著者와 Roth<sup>4)</sup>의 공동연구에 따르면 2-aminobenzamide와 동일한 amine radical을 가진 2-amino-3-carbamoyl-1,4,5-triphenyl pyrrol로부터 ketone류 즉 acetone과 반응하였을 때 Böhme<sup>2)</sup>와 유사한 반응생성물인 5,6,7-triphenyl pyrrolo(2,3e)-2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-4-one이 합성되었다. 또한 dioxane용매중에서 thionylchloride와 반응하였을 때는 Grill 等<sup>3)</sup>이 發表한 것과 유사한 반응생성물로 5,6,7-triphenyl pyrrolo(2,3e)-2-thia-1,3-diazine-4-one이 합성되었다. 이상의 연구 결과에 따라 著者는 반응성이 매우 다양한 2-aminobenzamide에 대한 여러가지 형태의 N,N'-bicyclization을 시도하고자 다음과 같이 실험한 결과 quinazoline-4-one 유도체를 합성하였다.



## 실 험

**Benzo-2-thia-1,3-dihydro, diazin-4-one-2-oxide (I)의 합성**—2-aminobenzamide(2g, 0.0147 mol)과 thionylchloride(5ml)를 혼합한 후 실온에서 24시간 방치한다. 과잉의 잔류 thionyl chloride는 vacuum증류 제거하고 ether로 수회 추출한다. ether에 불용성인 2-aminobenzamide HCl염을 여과 제거하고 ether층을 저온에 방치하여 황색 침상 결정을 얻었다. mp 158°C(ether), 수득률 1.3g(50%), NMR(DMSO)δ: 14.2(s,—C—NH), 13.4(s,—S—NH—), 7~8.02(m,arom.), Anal. Calcd. for C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(m.w. 182) : 계산치 : C, 46.09; H, 3.29; N, 15.38 분석치 : C, 46.39; H, 3.29; N, 15.18.

**1,2-Dehydroquinazoline-4-one (II)의 합성**—2-neck flask(100ml)에 2-aminobenzamide(2g, 0.0147mole)을 dimethyl formamide(20ml)에 용해한 후 condenser 장치下에서 80°C까지 가열한다. 80°C에서 thionylchloride 또는 phosphoroychloride(3ml)를 dropping funnel을 이용하여 서

서히 방울방울 적가한다. magnetic stirrer로 교반하면서 20분간 반응한다. 냉각한 후 생성된 백색 침전을 여과한 후 불순물로 함유된 2-aminobenzamide·HCl염은 물로 수회 세척하여 제거시킨 후 남은 결정만을 dioxane 또는 alcohol로 재결정하였다. mp 210°C(dioxan, alcohol), 수득률 1.5g

(70%), IR $_{\text{max}}$ cm<sup>-1</sup> 3300(acid amide); NMR(DMSO)  $\delta$  13.2(s,  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$ ), 2.8(d, =CH-), 7.4~8.3(m, aromatic) 이상의 m.p, IR, NMR은 표준품과 동일함을 확인하였다.

**2-Methylphenylquinazoline-4-one (III)의 합성**—2-aminobenzamide(2g, 0.0147mole)와 acetophenone(10g)을 10시간 동안 냉각기 장치下에서 반응시키고 냉각한 후 용매중에 석출된 백색침전을 acetone으로 재결정하였다. mp 223°C(acetone) 수득률 2.5g(80%), NMR(DMSO)  $\delta$  6.63

(s,  $\text{—NH—}$ ), 13.0(s,  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH—}$ ), 1.8(s,  $\text{—CH}_3$ ), 6.8~7.8(m, aromatic), Anal Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O(m.w. 236) : 계산치 : C, 75.63; H, 5.88 분석치 : C, 75.97; H, 5.78.

**2-Trichloromethylquinazoline-4-one (IV)의 합성**—2-Aminobenzamide(2g, 0.0147mole)와 chloral(10ml)을 혼합한 후 20분간 냉각기 장치하에 oil bath상에서 반응시켰다. 냉각한 후 생성된 침전을 여과, methanol로부터 재결정하였다. mp 210°C(MeOH), 수득률 2g, NMR(DMSO)

$\delta$  5.3(t,  $\overset{\cdot}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-$ ), 6.63(d,  $\text{—NH—}$ ), 9.75(d,  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH—}$ ) 6.5~7.5(m, aromatic), Cl 원소는 Beilstein test로 정성확인하였다.

**2-Cyclohexylquinazolin-4-one (V)의 합성**—2-Aminobenzamide(2g, 0.0147 mole)와 cycloheptanone(5g)을 condenser 장치하에서 2시간 동안 oil bath상에서 반응시킨 후 냉각, 생성된 백색침전을 여과하고 수회 ether로 세척하였다. mp 195°C(MeOH); 수득률 3g(95%), NMR(DMSO)

$\delta$  6.65(s,  $\text{—NH—}$ ), 8.0(s,  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH—}$ ), 1.62~1.82(m,  $\text{—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ ), 6.8~7.65(m, aromatic), Anal Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O(mw 230) 계산치 : C, 73.04; H, 7.83, 분석치 : C, 72.95; H, 7.89.

**2-Cycloheptylquinazolin-4-one (VI)의 합성**—2-Aminobenzamide(2g, 0.0147mole)과 Cyclooctanone(5g)을 콘덴서 장치下에 oil bath상에서 2시간 반응시킨 후 냉각고에 2일간 방치하였을 때 백색침전이 생성되었다. mp 185°C(MeOH) 수득률 2g(80%), NMR(DMSO)  $\delta$  6.6(s,  $\text{—NH—}$ ), 7.87(s,  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH—}$ ) 1.52~1.8(m,  $\text{—(CH}_2\text{)}_n\text{—}$ ), 6.8~7.65(m, arom.) Anal calcd for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O(m.w 244) : 계산치 : C, 73.77; H, 8.19 분석치 : C, 73.59; H, 8.17.

**2-Cyclopropylquinazoline-4-one (VII)의 합성**—2-Aminobenzamide(1.4g, 0.01 mole)과 dicyclopropyl ketone(1.1g, 0.01mole)을 콘덴서 장치下에 6시간동안 맹렬히 가열반응시킨 후 생성된 침전을 chloroform과 acetone 혼액으로 재결정한다 : m.p 240°C(CHCl<sub>3</sub>/acetone), 수득률

1.5g(80%), NMR(DMSO)  $\delta$  1.7, 2.1(m, aliphatic), 6.65(d,  $\text{—NH—}$ ), 8.4(d,  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH—}$ ) 3.1~3.5(m,  $\text{—N—C—N—}$ ), 3.1( $\text{>CH}$ ), 6.7~8.2(m, aromatic) Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O(mw 188) : 계산치 : C, 70.21; H, 6.38; N, 14.89 분석치 : C, 68.30; H, 6.52; N, 14.56.

**2-Phenyl-1, 2-dehydroquinazoline-4-one (VIII)의 합성**—2-Aminobenzamide(2g, 0.0147 mole)과 benzoin(3.5g 0.015mole)을 적화로써 20분간 물이 생성될 때까지 용융시켰다. 냉각한 후 잔류물을 methanol로 결정화하였다 : mp 228°C(MeOH), 수득물 3g(92%), NMR(DMSO) $\delta$  13.5 (s,  $\text{—C—NH—}$ ), 7.4~8.3(m, aromatic), Anal. Calce. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (mw 222) 계산치 : C, 75.67; H, 4.05 분석치 : C, 75.49; H, 4.44.

### 실험 결과 및 고찰

(I)—생성물 (1)은 Grill 等<sup>3)</sup>이 2-aminobenzamide로부터 합성한 benzo-2-thia-1, 3-diazin-4-one을 thionyl chloride를 반응시켜 Grill 等<sup>3)</sup>과 동일한 물질을 합성시켜 보려고 수많은 무극성용매중에서 시도하였다. 그러나 2-aminobenzamide는 모든 종류의 용매중에서 온도에 관계없이 thionylchloride를 적가하는 순간에 즉시 염산염을 형성하였다. 염을 형성한 2-aminobenzamide는 저온이든 고온이든 thionylchloride와는 전혀 반응하지 않았다. 그러나 케톤류의 용매 즉 acetone, aldehyde류 용매인 acetaldehyde, benzaldehyde와는 HCl염의 상태에서도 가열함에 따라서 쉽게 Böhme<sup>2)</sup>의 생성물과 동일한 aminocyclization을 형성하였다. 용매가 없는 조건에서의 반응성을 관찰하려고 2-aminobenzamide만을 용매가 없이 thionylchloride와 24시간 실온에 방치하였을 때 HCl염이 아닌 benzo-2-thia-1, 3-dihydrodiazine-4-one-2-oxide가 미황색 침상결정을 ether 층에서 침전으로 얻었다.

(II)—2-Aminobenzamide로부터 Viels-meyer 반응에 의한 생성물은 2-N-dimethylamino-quinazoline-4-one이 형성되지 않고 탈 dimethylamine화 한 1, 2-dehydroquinazeline-4-one으로써 이는 NMR로써 확인할 수 있었다. 탈 dimethylamine화가 반응과정에서 고온으로 인하여 일어났을 것으로 추측하여 저온에서 동일한 방법으로 시도하였으나 저온에서는 전혀 반응이 일어나지 않음을 확인하였다.

(III~V)—2-Aminobenzamide와 aliphatic 케톤유도체와는 쉽게 가열에 의하여 aminocyclization이 형성될 수가 있었으나 dicycloketone류인 benzophenone과 dicyclopropylketone과 반응하였을 때 생성된 최종생성물은 aliphatic 케톤과는 또 달리 다른 형태의 생성물이 합성되었다. 이상의 2-aminobenzamide와 carbonyl compounds와의 반응성을 관찰할 때 케톤 및 aldehyde radical을 가진 의약품을 반응시킴으로써 의약품의 기존 약리효과와 새로 형성된 quinazoline핵의 약리효과가 2중으로 나타날 것으로 사려되어 앞으로 의약품으로써의 연구가치가 크게 주목되는 바이다.

### 문 헌

1. Hiroyuki Hisamitsu pharm. Co. *Japn. KoKai Tokyo* (1979).
2. Böhme: *Tetrahedron Lett.* 2, 149 (Ger.), (1971).
3. Grill & Kresze. *Justus. liebig's. Ann. Chem.* 749, 171 (1971).
4. M.E. Kim-Su, H.J. Roth and K. Eger, *Archiv der pharm.* 309, 721 (1976).