

2-Aminobenzamide로 부터 Quinazoline 4-one 유도체의 합성(II)

γ -락톤과 디케톤과의 반응

서 명 은
 이화여자대학교 약학대학
 (Received June 25, 1986)

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

Reaction with γ -Lactone and Diketone

Myung-Eun Suh

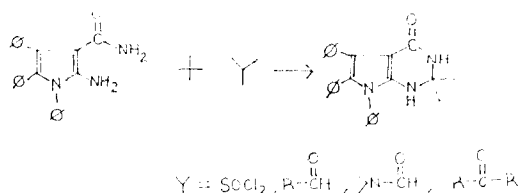
College of Pharmacy, Ewha Woman's University, Seoul 120, Korea

Abstract—2-Aminobenzamide reacts with not only ketone radical but also carbonyl group in carboxylic acid to form easily —N—C—N—novel ring cyclization as a result III and IV. In addition, it reacts with 1,2-cyclohexadione or benzil, which are both 1,2-diketone compounds, at the both ketone radical sites to give V or VI respectively. On the reaction with dimethone, however, which has 1,3-diketone radical, it reacted with only one carbonyl group and VII was produced. We investigated the reaction with α -ketoester such as ethyl pyruvate and diethyl mesoxalate. In the reaction with ethylpyruvate, amine group in 2-aminobenzamide reacted not with ketone radical but carbonyl group in ester (product VIII). On the other hand, diethyl mesoxalate reacted at the ketone radical site rather than the ester site (product IX).

Quinazoline 알칼로이드계 물질들은 이미 그 약리 작용이 오래 전부터 잘 알려진 것으로 문헌에는 소염, 진통 및 항균작용이 있다고 기재되어 있다. 근래 Hisamitsu사¹⁾ 발표에 따르면 quinazoline계 유도체들은 소염, 중추신경 안정 및 항히스타민 작용이 강한 것으로 발표되었다.

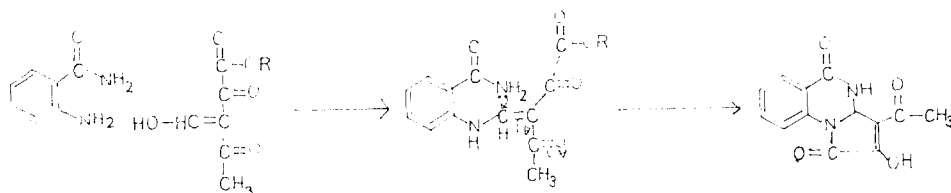
1976년 본인²⁾과 Roth³⁾의 공동연구로 발표된 논문중 2-aminopyrrol 3-carboxylic acid amide로부터 novel ring system과 유사한 1,4,5-triphenyl pyrrolo[2,3e] 1,2,3,4-tetrahydropyrimidine 4-one 유도체가 합성되었다.

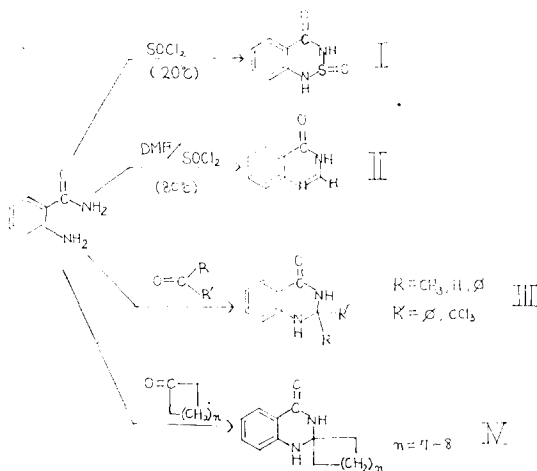
Kurihara³⁾는 2-aminobenzamide로 부터 미카



엘 부가 반응에 의한 pyrrole[1,2-a]-quinazoline 1,5-dione 유도체를 합성하였다.

이미 발표된 본인⁴⁾의 연구논문⁴⁾에 따르면 2-aminobenzamide와 케톤류 및 알데히드류들과 반응하여 다음과 같은 quinazoline-4-one 유도체들이 합성되었다.





이상의 연구 결과에 따라 본인은 반응성이 매우 다양한 2-aminobenzamide에 대해 diketone류 및 락톤류와의 반응을 시도하여 보았으며 특히 의약품의 분석학적 목적에 응용하고자 케톤기를 가진 menthone, n-methylpiperidone 및 락톤 핵을 가진 pantolactone과 pilocarpine과도 실험해 보았다. 실험을 시도한 결과 γ -락톤과는 반응물이 형성되었으나 pantolactone 및 pilocarpine과는 반응이 전혀 일어나지 않았다.

실험 결과는 다음 Table I과 같다.

실험 방법

IR은 Beckmann사 제를, NMR은 Beckmann 60Mz를 사용하였고 원소분석은 서독 Bonn Dr. Paschler 연구소에서 수행하였다.

Tricycloquinazoline의 합성 (I)—2-aminobenzamide(2g, 0.0147mol)과 polyphosphoric acid (20g)를 혼합한 후 유욕상에서 magnetic stirrer로 교반하였다. 120°C의 온도를 유지하면서 환류냉각 장치하에 5~6시간 반응시켰다. 반응이 완결된 후 반응물을 얼음이 담겨진 비커에 부었다. 이때 생성된 결정물을 흡인여과한 후 0.1°N-가성소다 용액으로 여러차례 세척하여 증점으로 증화시켰다. 얻어진 결정은 아세톤 또는 메탄올로 재결정하였다. 수득량 4.5g(95%), 용점 308~310°C.

Table I—Products from 2-aminobenzamide.

| Reactants | Product | Structure of Product | Property | Yield |
|---------------------|---------|----------------------|-----------------------|-------|
| Polyphosphoric acid | I | | M.P. 308~310°C (MeOH) | 95% |
| | II | | M.P. 130°C (MeOH) | 73% |
| | III | | M.P. 200°C (MeOH) | 87% |
| | IV | | M.P. 210°C (Acetone) | 73% |
| | V | | M.P. 320°C (MeOH) | 70% |
| | VI | | M.P. 150°C (MeOH) | 52% |
| | VII | | M.P. 238°C (Acetone) | 67% |
| | VIII | | M.P. 155°C (Acetone) | 45% |
| | IX | | M.P. 180°C (Acetone) | 50% |

본 생성물은 용해도가 아주 낮았다.

NMR(DMSO) δ 7.8~8.2(aromat. m 12H)

Anal. cal: for $C_{21}H_{12}N_4$ (m.w. 320)

C, 78.75; H, 3.75; N, 17.5

Found: C, 78.14; H, 3.78; N, 17.46

2(2-methyl 4-isopropyl) cyclopentyl quinazoline 4-one의 합성 (II)—2-aminobenzamide (2g, 0.0147 Mol)과 D-menthon(3.5g, 0.023 Mol)을 혼합한 후 100ml 둥근 플라스크내에서 환류냉각기 장치하에 10시간 이상 반응시켜 물이 자체내에서 생성되었음을 확인될때까지 가열

시켰다. 냉각후 생성된 침전을 여과하고 메탄올로 재결정하였다.

수득물 4g(73%), 융점 130°C(MeOH).

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹ 1,680 ($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}-$)

NMR(DMSO) δ ppm; 13.2

(1H, S. $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$),

0.8~0.9(2×3H, each d, $-\overset{\text{H}}{\text{C}}\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$),

1.5~1.9(1H, m, $-\overset{\text{H}}{\text{C}}\langle$)

0.9~1.0(3H, d, $-\text{CH}_3$),

1.8~2.2(8H, m, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$),

7.4~8.3(4H, m, arom.),

8.2(1H, S. $-\text{NH}-$).

Anal. calc. for C₁₇H₂₄N₂O (m.w. 272)

C, 75.00; H, 8.82; N, 10.29

Found: C, 74.96; H, 8.88; N, 10.11

2(3-N-methyldiethyl) quinazoline 4-one의

합성 (II)—2-aminobenzamide(2g, 0.0147Mol)과 N-methyl piperidone(8g, 0.072Mol)을 혼합한 후 100ml 둥근 flask30 내에서 환류냉각 장치하에 30분간 가열하였다. 이때 혼합반응물은 완전히 반고형체로 굳어졌다. 여기에 MeOH를 가하여 결정화시켰다.

수득물 3g(89%), 융점 200°C(MeOH).

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹ 1,670 ($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-$)

NMR(DMSO) δ ppm; 8(1H, S, $-\text{NH}-$),

10.2(1H, S. $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-$),

6.8~7.7(4H, m, arom.),

1.8(4×2H, m. $-(\text{CH}_2)_n$),

2.2(3H, S. $-\text{N}-\text{CH}_3$).

Anal. calc. for C₁₃H₁₇N₃O (m.w. 231)

C, 67.53; H, 7.36;

Found: C, 67.49; H, 7.40

1,2-Trimethylene quinazoline 4-one의 합성 (IV)—2-aminobenzamide(2g, 0.0147 Mol)과

r-butyro-lactone(10g, 0.116 Mol)을 혼합한 후 100ml 둥근 플라스크내에서 환류냉각 장치하에 2일간 반응시켰다. 냉각 후 생성된 침상결정을 여과하고 아세톤으로 재결정하였다.

수득물 2g(73%) 융점 210°C(Aceton)

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹ 1,630($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-$)

2,880~2,950($-(\text{CH}_2)_n-$)

NMR(DMSO) δ ppm :

2.15~2.4(2H, m. $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$),

2.9~3.2(2H, t, $=\text{C}-\text{CH}_2-$),

4.18~4.2(2H, t, $-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$),

7.3~8.18(4H, m. arom.)

Anal. calc. for C₁₁H₁₀O₂(m.w. 186) :

C, 70.96; H, 5.37; N, 15.05

Found: C, 70.91; H, 5.23; N, 14.85

Bis-2,2'-tetramethylene diquinazoline 4-one의 합성 (V)—2-aminobenzamide(2g, 0.0147 Mol)과 1,2-cyclohexadione(1.64g, 0.0147Mol)을

dioxane 10ml에 용해한 후 환류냉각 장치하에 백색결정이 생성될 때까지 2시간동안 반응시켰다. 수득물 3.4g(70%), 융점 320°C(MeOH, 승화함).

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹ 1,680($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-$)

2,880~2,980($-(\text{CH}_2)_n-\text{C}$)

용해도가 너무 나쁘므로 NMR 분석은 불가능하였다.

Anal. cal. for C₂₀H₂₀N₄O₂ (m.w. 356) :

C, 68.96; H, 5.74

Found: C, 68.78; H, 5.31

2(3-dimethyl) cyclopentan 5-onyl quinazoline 4-one의 합성 (VI)—2-aminobenzamide

(2g, 0.0147Mol)과 dimedon(3g, 0.019Mol)을 DMF 20ml에 용해한 후 환류냉각 장치하에 2시간 동안 반응시켰다. 반응이 완결된 후 생성된 침전을 여과하고 메탄올로 재결정하였다.

수득물 2g(52%) 융점 150°C(MeOH)

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹ 1,670 ($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-$)

1, 700(keton), 2, 860~2, 940($-(\text{CH}_2)_n-$)
NMR(DMSO δ ppm; 1. 08 (3H, S. $-\text{CH}_3$),

2. 12(2H, S, $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$),
2. 63(2H, S, $-\text{CH}_2-$)
7. 4~8(4H, m. arom.)
8. 2(1H, S, $-\text{NH}-\text{C}$),

13. 02(1H, S, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-$)

Anal. cal. for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (m.w. 258);

C, 70. 54; H, 7. 05

Found : C, 69. 66; H, 7. 01

Bis(2-phenyl quinazoline 4-one)의 합성
(VIII)—2-aminobenzamide(2g, 0. 0147 Mol)과 benzil(3. 2g, 0. 015Mol)을 polyphosphoric acid 20g에 용해한 후 110°~130°C 온도 범위내에서 magnetic stirrer 교반하에 24시간 반응시킨다. 반응이 완결된 후 반응물을 얼음물에 붓는다. 이때 생성된 침전을 여과하고 0. 1N-가성소다 용액으로 세척하여 중화시킨다. 생성된 침전은 아세톤으로 재결정한다.

수득물 4g(61%), 융점 238°C(aceton).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 1, 660 ($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$)

NMR 분석은 물질의 용해도가 너무 나빠서 불가능하였다.

Anal. cal. for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ (m.w. 446);

C, 74. 43; H, 4. 93

Found : C, 73. 63; H, 4. 50

2-Acetyl-2-ethoxy quinazoline 4-one의 합성
(VIII)—2-aminobenzamide(2 g, 0. 0147 Mol)과 pyruvic ethylester(15g, 0. 11 Mol)을 혼합한 후 환류 냉각장치하에 유욕상에서 4시간 동안 반응시킨다. 반응이 완결된 후 과잉의 pyruvic-ethylester는 감압증류하여 제거하고 남은 잔사는 냉장고에 1주일간 방치하여 결정을 얻었다. 생성된 정을 아세톤으로 재결정하였다. 수득물 1. 5g(45%), 융점 155°C(아세톤), 에틸에는 불용성이며 아세톤과 알콜에는 가용성이었다.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 1, 660 ($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$)

1, 750($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$)
3, 300($-\text{NH}-\text{S.}$) 1, 100($-\text{C}-\text{O}-\text{C}$)
NMR(DMSO) δ ppm; 1. 08(3H, t, $-\text{CH}_3$),

1. 63(3H, S, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$),
4. 1 (2H, q, $-\text{O}-\text{CH}_2$),
8. 41(1H, S, $-\text{NH}-$),

13. 02(1H, S, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$),
6. 6~7. 7(4H, m, arom.)

Anal. cal. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (m.w. 234);

C, 61. 54; H, 59. 82

Found : C, 61. 62; H, 60. 05

Quinazoline 4-2-ethylcarboxylate의 합성
(IX)—2-aminobenzamide(2g, 0. 0147 Mol)과 mesoxalic acid ethylester(5g, 0. 049 Mol)을 100ml 둥근 플라스크내에 혼합하고 환류냉각 장치하에 유욕상에서 30분간 반응시킨다. 냉각후 생성된 결정을 여과하고 아세톤으로 재결정한다.

수득물 1. 5g(50%), 융점 180°C(아세톤).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} 3, 400 ($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{HN}-$)

1, 680 ($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}$), 1, 730 ($-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-$)
NMR(DMSO) δ ppm 1. 35(3H, t, $-\text{CH}_3$),
4. 4(2H, q, $-\text{O}-\text{CH}_2$),
7. 7~8. 3(4H, m, arom.),

13. 6(1H, S, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}$).

Anal. cal. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (m.w. 218);

C, 60. 55; H, 4. 59

Found : C, 61. 25; H, 4. 69

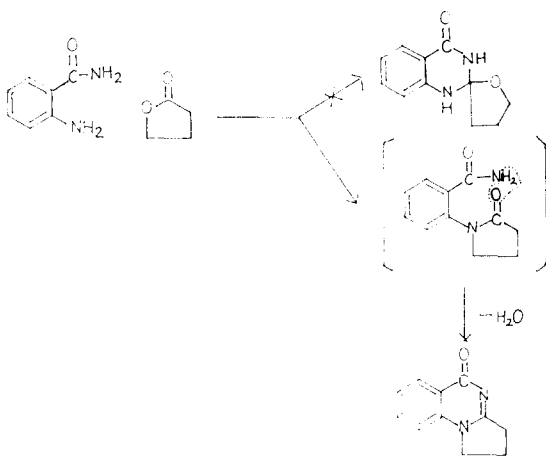
실험결과 및 고찰

1) 2-aminobenzamide는 고온에서 polyphosphoric acid와 반응시켰을 때 2-aminobenzamide 3분자간의 분자간 축합반응을 일으켜 tricyclo-

quinazoline(I)을 쉽게 형성한다. tricycloquinazoline(I)은 친수성 용매에는 그 용해도가 매우 낮았으며 NMR 분석결과 오로지 방향족만을 발견할 수 있었고 다른 작용기는 전혀 없었다. IR 상으로도 carbonyl band와 amine band가 전혀 나타나지 않았으며 원소분석 결과 실험치와 이론치가 동일한 것으로 미루어보아 tricycloquinazoline임을 확인할 수 있었다.

2) 케톤기를 가진 의약품인 D-menthone과 N-methylpiperidone을 2-aminobenzamide와 반응시켜 본 결과 생성물 II와 III에서 보는 바와 같이 -N-C-N- novel ring cyclization을 형성하였음을 각각 IR, NMR 및 원소분석 결과로서 확인할 수 있었다.

3) γ-락톤을 2-aminobenzamide와 반응시켰을 때 γ-락톤의 carbonyl 기는 일반 케톤기와는 전혀 다르게 반응하였다. 즉 γ-락톤에서는 먼저 아민기와 반응하여 락톤을 형성한 후 다시 carbonyl 기가 acid amide기와 반응한 것으로 다음과 같이 추측된다.



이와 유사한 반응으로 락톤핵을 가지고 있는 의약품인 pilocarpine과 coumarine 등과도 반응시켜보았으나 아무런 반응을 하지 않았음을 T.L.C 및 IR상으로 확인할 수 있었다.

4) diketon기를 가진 화합물과의 반응에서 1,2-diketon기를 가진 1,2-cyclohexadion과 benzil을 2개의 케톤기가 각각 2-aminobenzamide 두

분자와 반응하여 2,2'-tetramethylene diquinazoline 4-one(V)과 bis(2,2'-diphenyl) quinazoline 4-one(VII) 화합물을 형성하였음을 원소분석치와 NMR 분석으로 확인하였다. 그러나 이와는 달리 1,3-diketone 기를 가진 dimethon과의 반응에서는 두개의 케톤기 중 어느 한 개의 케톤기만이 2-aminobenzamide와 반응하여 생성물(VI)이 화합물을 형성하였음을 확인하였다. 확인방법은 NMR과 원소분석치로 확인하였다.

5) α-keto acid의 에스테르형인 pyruvic ethylester와 mesooxalic acid diethylester를 각각 2-aminobenzamide와 반응시켜 본 결과 각각 서로 다른 유형의 생성물을 발견할 수 있었다. 즉 pyruvic acid ethylester와의 반응에서는 α-위치의 케톤기가 novel ring cyclization 반응에 직접 참여하지 않고 다만 acid의 카르보닐기가 직접 2-aminobenzamide와 반응하였음을 IR, NMR 상으로 증명할 수 있었다. 이와는 달리 mesooxalic acid diethylester와의 반응에서는 α-위치의 케톤기가 직접 2-aminobenzamide와 반응하여 -N-C-N- cyclization을 형성하였음을 비교할 수 있었다. 또한 mesooxalic acid는 dicarboxylic acid 인고로 한 개의 carboxylic acid가 쉽게 탈탄산되었음을 원소분석 결과로서 확인할 수 있었다.

감사의 말씀

본 연구를 위해 많은 실험기구와 시약을 후원해 주신 서독 Alexander von Humboldt Stiftung 재단과 이화여자대학교 생활과학연구원에 감사한 감사를 드립니다.

문헌

- 1) Hiroyuki Hisamitsu Pharm. Co; Japan Kokai Tokyo 4, 9 (1979).
- 2) Suh, M.E., Roth, H.J. and Eger, K.: Archiv der pharmazie 309, 721 (1976).
- 3) Kurihara, T., Tani, T. and Siegeru; J. Heterocyclic Chem. 17, 945 (1980).
- 4) Suh, M.E.: 약학회지 29, 103 (1985).