U. D. C. 547. 856. 1

114. 足立亀久夫：異項双環化合物の研究 (第 18 報*)

ヒドロキシルアミンによる Quinazoline N-Oxide の新合成法

Kikuo Adachi: Studies on Condensed Systems of Aromatic Nitrogenous Series. XVIII. A Novel Procedure of Preparing Quinazoline N-Monoxide from Quinazoline and Hydroxylamine.

(Pharmaceutical Faculty, University of Kanazawa**)

A new reaction of hydroxylamine was found from a reaction between quinazoline and hydroxylamine and the structure of this reaction product, quinazoline 3-oxide (III) was determined in a following manner. (1) Reduction of (III) with palladium-carbon affords tetrahydropyrimidoquinazoline and this reduction indicates the presence of an easily reducible oxygen which is not in the hydroxyl group of the hydroxy compound of quinazoline. This points to the fact that (III) is an N-oxide of quinazoline. (2) Oxidation of (III) with hydrogen peroxide affords 4-quinazoline 3-oxide (IV). (3) The position of the N-oxide group was determined from the fact that the alkaline hydrolysis of ethiodide, obtained from (III) and ethyl iodide, affords *o*-ethylaminobenzaldehyde oxime. (4) Quinazoline 3-oxide was prepared by the reaction of *o*-aminobenzaldehyde oxime and ethyl orthoformate.

Derivation of quinazoline to its N-oxide by the usual method failed to form the objective and 4-quinazoline was obtained in a quantitative yield.

(Received February 12, 1957)

芳香族アミノ化合物の直接合成法の一つに活性位をもつた芳香族化合物にヒドロキシルアミンを作用させて行う方法がある。例えば 2,4-dinitroaniline¹⁾, 4-nitro-1-naphthylamine²⁾, 2-aminobenzothiazole³⁾, 2-amino-6-nitrobenzothiazole⁴⁾, 3-nitro-4-aminoquinoline⁴⁾, 2-aminobenzoxazole⁵⁾ 等がそれぞれ *m*-dinitrobenzene, 1-nitronaphthalene, benzothiazole, 6-nitrobenzothiazole, 3-nitroquinoline, benzoxazole からヒドロキシルアミンの作用によつて合成されている。

quinazoline 誘導体のあるもの例えば 4-chloro- 及び 4-methoxyquinazoline がマロン酸合成⁶⁾ 及びエーテル交換分解反応⁷⁾ を営む事に就いては既に報告したがこの事は quinazoline 核が 2 個の環内窒素原子をもつ双環系であるためである。この様な理由から quinazoline にヒドロキシルアミンを作用せしめると直接アミノ化反応が 2 位或いは 4 位に行われるであろうと予想出来る。しかし実験の結果は全く予想に反して直接アミノ化反応は行われずヒドロキシルアミンの特異反応に依り得られたと考えられる quinazoline 3-oxide が得られた。

quinazoline 1 mol とヒドロキシルアミン 2 mol の混合溶液を時々振盪しながら室温に放置する。初めは殆んど透明な液であるが次第に混濁し遂に不透明となり次いで油状物が析出して来るが、次第に油状物は固化し反応開始後 4~5 時間後には全体が結晶粥状となり収率よく淡黄色の粉末性の結晶が得られる。この結晶を 50% メタノールより再結晶すると mp 153~155°(decomp) の白色針状晶となり分析の結果 $C_{24}H_{22}O_4N_8$ (I) の組成式を有する。又 quinazoline とヒドロキシルアミンの混合物を還流下に反応させるとこの場合には (I) に相当する化合物は得られず *o*-aminobenzaldehyde oxime と他に少量の mp 272°(decomp) の $C_8H_7ON_3$ (II) の組成式を有する淡黄色の結晶が得られる。なお (I) を精製する目的でアセトンを用いて再結晶を繰返すと (I) とは全く違つた物質 (III) が得られる。このものは mp 153°, 白色針状晶で $C_8H_6ON_2$ (III) の組成を有する化合物であ

* 第 17 報：本誌 76, 333(1956).

** Tsuchitoribanaga-machi, Kanazawa.

1) Meisenheimer, Patzig: Ber. 39, 2534(1906).

2) Goldham: J. prakt. Chem. 156, 315; 157, 96(1940); Org. Syntheses 28, 80(1948)

3) Skraup: Ann. 419, 65(1919).

4) M. Colonna, F. Montanari: Boll. sci. fac. chim. ind. univ. Bologna 9, 30(1951)(C. A. 45, 10239 (1951)).

5) Mizuno, Adachi, Ikeda: Pharm. Bull. (Japan) 2, 225(1954).

6) 足立：本誌 75, 1426(1955).

つて quinazoline N-monoxide の分子式と一致する。事実この化合物は quinazoline 3-oxide でありその構造は次の様にして決定した。その根拠は次の (a), (b), (c), (d), (e) の 5 項である。

(a) (III) をパラジウム炭を用いて接触還元すると 1,2,3,4-tetrahydroquinazoline が得られるから (III) は quinazoline 核を保有し且つこの程度の還元で容易に脱離する比較的緩い結合で quinazoline 核に結合している酸素を有している事が判る。

(b) (III) は組成式の上からは monohydroxyquinazoline の組成式とも一致するが、2-或いは 4-quinazolinol は共に既知化合物でありそれぞれ $mp > 280^\circ$, $mp 212^\circ$ の融点をもち (III) の $mp 153^\circ$ とは全く一致しない。従つて (III) は 2-或いは 4-quinazolinol ではない。

(c) (III) は quinazoline 核の benzene 部の hydroxy 化合物とも考えられるが (a) の事実から quinazoline 核の benzene 部の hydroxy 化合物とは考えられない。従つて (III) は quinazoline 1-或いは 3-oxide の二つの可能性だけが残る。

(d) (III) を酢酸溶液中過酸化水素で酸化すると更に酸素 1 個をとつて $C_8H_6O_2N_2$ (IV) なる組成を有し、重曹水に発泡してとける $mp 242^\circ$ の化合物が定量的収率で得られる。(IV) を鉄で常法に従つて還元すると 4-quinazolinol が得られる。この事から (IV) には quinazoline 核の 4 位に水酸基を有するとともに、鉄の還元で脱離される。比較的還元され易い酸素が 1 個存在する事が判る。この酸素は (a) のパラジウム炭による接触還元で脱離した (III) の酸素と同一位置を占めている。即ち N-oxide の酸素である。結局 (IV) は 4-quinazolinol N-oxide である。

(e) 酸素の結合位置は 3 位の N である事を次の様にして結論した。(III) をヨードエチルと反応させてヨードエチラートにすると油状物が得られ結晶し難いので直ちにアルカリ分解に付したところ *o*-ethylaminobenzaldehyde oxime が得られた。尚 (III) そのものをアルカリ分解すると *o*-aminobenzaldehyde oxime が得られる。加えて Gabriel⁷⁾, Simpson⁸⁾ 等が明らかにした quinazoline 3-methiodide 及び 1-methyl-4(1*H*)-quinazolinone をアルカリ分解に付してそれぞれ *N*-*o*-aminobenzylidenemethylamine 及び *o*-methylaminobenzamide が得られる事実を参考にして考えると、(III) とヨードエチルとの反応から (V) に相当する中間体を経てアルカリ分解により *o*-ethylaminobenzaldehyde oxime が出来たと考えられる。即ち酸素は quinazoline 核の 1 位ではなく 3 位に結合している。

上述の事実ないし論理から (III) は quinazoline 3-oxide, (IV) は 4-quinazolinol 3-oxide と結論される。

quinazoline N-oxide を合成する目的で過カルボン酸法或いは過酸化水素-酢酸法で quinazoline の酸化を試

7) Gabriel, Colmann : Ber. **37**, 3643(1904).

8) Morley, Simpson : J. Chem. Soc. **1949**, 1354

みたが目的とする N-oxide は得られず、定量的収率で 4-quinazolinol が得られたのみであつた。しかし *o*-aminobenzaldehyde oxime をオルト義酸エチルで formyl 化を試みると *o*-formamidobenzaldehyde oxime は得られず直接 quinazoline 3-oxide を得た。この事実からも (III) は quinazoline 3-oxide である事が確認出来る。

本研究に対して有益なる御助言及び本論文の御校閲を賜つた東京大学落合教授並びに直接御指導を賜つた北海道大学水野教授、金沢大学高橋教授及び元素分析を担当された板谷氏に深謝する。

実 験 の 部

Quinazoline とヒドロキシルアミンの反応 (I) 室温における反応 quinazoline⁹⁾ 5 g, 塩酸ヒドロキシルアミン 5.5 g, 及び 2 N NaOH 40 cc の混合物を 1 時間室温で振盪して後室温に放置, 時々振盪, 約 1 時間後に油状物が析出し始め, 約 5 時間後には完全な結晶粥状となるから氷室に一夜放置後濾取, 氷水で洗浄乾燥, mp 148~152°(decomp) の淡黄色結晶 5.5 g を得。50%メタノールより再結, mp 153°(decomp). $C_{24}H_{22}O_4N_8$ (I) 計算値 C 59.25, H 4.52, N 23.04, 実験値 C 59.25, H 4.47, N 23.13.

(2) 125° (浴温) における反応 quinazoline 1.5 g, 塩酸ヒドロキシルアミン 1 g 及び 2 N NaOH 10 cc の混合物を油浴上 125° (浴温) で 2 時間還流。反応中に大量のアンモニアガスの発生が見られる。反応後冷して析出する結晶を濾取, この結晶を 30 cc アセトンにとし可溶性部分と不溶性部分とに分ける。アセトン不溶性部分は 0.3 g あり mp 248~250°(decomp). 20%酢酸より再結, mp 272°(decomp). $C_8H_7ON_3$ (II) 計算値 C 59.60, H 4.35, N 26.08, 実験値 C 59.52, H 4.39, N 25.96.

前記アセトン溶液よりアセトンを留去するとアセトン可溶性部分として 1.2 g の結晶を得, mp 115~120°。ベンゼン或いは水より再結, mp 137°. $C_7H_5ON_2$ 計算値 C 61.74, H 5.92, N 20.59, 実験値 C 61.76, H 5.80, N 20.58. 本品は標準品と混融試験を行い *o*-aminobenzaldehyde oxime であることを確認した。

(I) のアセトン処理 (quinazoline 3-oxide の生成) (I) 0.15 g, アセトン 3 cc の混合溶液を封管中 100° に 5 時間加熱する。反応後アセトンを留去し残渣にエーテルを加えて不溶物を除きエーテル溶液よりエーテルを留去すると mp 58~60° の acetone oxime 0.01 g を得。なおエーテル不溶物は mp 148~150° で 0.11 g, アセトンより再結, mp 153°. $C_8H_6ON_2$ (III) 計算値 C 65.75, H 4.10, N 19.17, 分子量 146, 実験値 C 65.75, H 4.08, N 19.22, 分子量 152.

本品は水, エタノール, メタノール, アセトン及びクロロホルムに易溶, ベンゼン及びエーテルには難溶である。

(III) のアルカリ分解 0.25 g の (III) と 5 cc の 2 N NaOH を水浴上で 90° に 1 時間加熱する。冷後透明な液を塩酸で中和すると結晶析出。濾取して mp 130~132° の結晶 0.18 g を得。ベンゼンより再結, mp 136°。この結晶は混融試験により *o*-aminobenzaldehyde oxime であることを確認す。

(III) の過酸化水素酸化 (4-quinazolinol 3-oxide (IV) の生成) (III) 1 g, 水酢酸 10 cc 及び 30%過酸化水素水 2 cc の混合物を 60° で水浴上 10 分間攪拌加熱する。後過剰の過酸化水素及び酢酸を減圧で除去する。約 2/3 程度に濃縮されると結晶が析出して来るが、出来るだけ濃縮して後水 1 cc を加えて析出物を濾取する。乾燥後 mp 235° の結晶 1 g を得。エタノールより再結, mp 240~241°. $C_8H_6O_2N_2$ (IV) 計算値 C 59.26, H 3.70, N 17.28, 実験値 C 59.44, H 3.73, N 17.31.

本品は重曹水に発泡して溶解する。

(IV) の還元 (IV) 0.7 g, 鉄粉 1 g, 硫酸第一鉄 0.1 g の混合物に 40 cc の 50%メタノールを加えて水浴上 90° に加熱, 攪拌しながら 5 時間反応を続ける。熱時過剰の鉄を濾別し, 更に温メタノール 30 cc で 2 回洗い, 濾液及び洗液を合せて減圧で濃縮し殆んど乾固させる。残渣をクロロホルム 50 cc にとし不溶物を除き, 乾燥後溶媒を留去すると残渣より mp 210~212° の結晶 0.5 g を得。大量のベンゼンより再結, mp 215°。混融試験によつて 4-quinazolinol であることを確認す。

(III) とヨードエチルの反応及びアルカリ分解 (III) 1 g, ヨードエチル 4 cc, 95%エタノール 5 cc の混合液を水浴上で 3 時間還流する。後過剰のアルコール及びヨードエチルを減圧で除き油状物を得。この油状物は結晶化に成功しなかつたので精製することなく直ちにアルカリ分解に付した。即ち油状物に 2 N NaOH 20 cc を加えて 90° で 2 時間加熱する。この場合アセトアルデヒド様の臭気を認めたが確認するに至らなかつた。反応後反応液を塩酸で正確に中和しクロロホルム抽出を行い抽出液を常法通り処理して得られる残渣にベンゼン 10 cc を加えて室温に一夜放置すると *o*-aminobenzaldehyde oxime が析出。mp 130~135°, 収量 0.032 g. ベンゼン濾液にピクリン酸 0.5 g を加えて常法通り処理すると mp 115~132° のビクラート 0.25 g を得。ベンゼンより再結, mp 146° のビクラート 0.08 g を得。 $C_9H_{12}ON_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ 計算値 N 17.81, 実験値 N 17.76.

このビクラートは *o*-ethylaminobenzaldehyde oxime picrate であることを混融試験によつて確認す。

***o*-Ethylaminobenzaldehyde oxime** *o*-aminobenzaldehyde oxime¹⁰⁾ 5 g, ヨードエチル 1.5 g, 無水炭酸カリ 1.5 g, 銅粉 0.1 g 及びニトロベンゼン 20 cc の混合物を 180° に加熱, エチル化する。反応液は 2 N NaOH

9) 足立：本誌 75, 1423(1955).

10) Gabriel, Meyer : Ber. 14, 2339(1881); Gabriel : ibid. 15, 3060(1882).

100 cc で 2 回抽出し、抽出液は中和後更にクロロホルム抽出を行い、抽出物をピクラートにすると最初 mp 183° の *o*-aminobenzaldehyde oxime picrate が少量析出するので母液を濃縮すると mp 135~145° のピクラート 0.3 g を得。ベンゼンより再結、mp 145°。(III) のヨードエチラートのアルカリ分解物と混融、融点降下を認めない。収量 0.13 g. $C_9H_{12}ON_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ 計算値 N 17.81, 実験値 N 17.56.

(III) の接触還元 (III) 0.5 g, エタノール 20 cc, 1% Pd 炭 0.1 g を用いて還元する。110 cc の水素ガスを吸収する。還元後エタノールを除き残渣をピクラートとする。ピクラートをメタノールより再結, mp 205~206° (decomp) の結晶 0.13 g を得。 $C_8H_{10}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ 計算値 C 46.30, H 3.58, N 19.28, 実験値 C 46.52, H 3.44, N 19.03.

このピクラートは 1,2,3,4-tetrahydroquinazoline¹¹⁾ picrate と混融、融点降下を認めない。

Quinazoline の過酸化水素酸化 quinazoline 1.3 g, 水酢酸 20 cc の混液中に 30% 過酸化水素水 2 g を加えて水浴上 60~65° に 2 時間加熱後減圧で過剰の過酸化水素及び酢酸を留去する。残渣をベンゼンより再結, mp 213° の 4-quinazolinol 1.5 g を得。混融試験により確認す。

Quinazoline 3-oxide の合成 (*o*-aminobenzaldehyde oxime とオルト義酸エチルの反応) *o*-aminobenzaldehyde oxime 1.5 g, オルト義酸エチル 5 cc を 140° (浴温) で 1 時間還流する。反応後過剰のオルト義酸エチルを減圧で除き残渣より mp 135~146° の結晶 1.6 g を得。アセトンより再結, mp 150~152° の quinazoline 3-oxide 1.1 g を得。混融試験により quinazoline 3-oxide と確認す。

金沢大学薬学部

11) Marr, Bogert: J. Am. Chem. Soc. 57, 729(1935).

U. D. C. 547.856.1

115. 足立亀久夫：異項双環化合物の研究 (第 19 報)

ヒドロキシルアミンによる Aminoquinazoline N-Oxide の合成

Kikuo Adachi: Studies on Condensed Systems of Aromatic Nitrogenous Series. XIX. The Synthesis of Aminoquinazoline N-Oxides by Action of Hydroxylamine on Corresponding Quinazoline Derivatives.

(Pharmaceutical Faculty, University of Kanazawa)

1) Reaction of quinazoline and hydroxylamine at 125° results in concurrent specific reaction of hydroxylamine and amination, and 2-aminoquinazoline 3-oxide is formed from quinazoline.

2) Reaction of 4-methoxy- or 4-phenoxyquinazoline and hydroxylamine is expected to afford their N-oxides but the product obtained was 4-aminoquinazoline 3-oxide, a compound formed by further amination by ammonia or hydroxylamine of 4-methoxy- and 4-phenoxyquinazoline 3-oxide once formed by the specific reaction with hydroxylamine.

(Received February 12, 1957)

前報で quinazoline にヒドロキシルアミンを反応させた際生成される quinazoline 3-oxide に就いて報告したが、このヒドロキシルアミンの特異な反応に対してその応用の限界を検討するのも興味ある事と思われる。前報に続いて他の quinazoline 誘導体に就いてヒドロキシルアミン反応を試みた。

本報においては先づ前報に報告した quinazoline とヒドロキシルアミンとの比較的高温時における反応成績体の構造を論じ続いて 4-alkoxyquinazoline に対するヒドロキシルアミンの態度に就いて報告する。

quinazoline とヒドロキシルアミンを 125° (浴温) で反応させると *o*-aminobenzaldehyde oxime とともに少量の mp 272° (decomp), $C_8H_7ON_3$ (II) の組成を有する化合物が生成される事は既に報告したが、この化合物の構造は次の様にして決定した。なお (II) は前報で得た $C_{24}H_{22}O_4N_8$ (I) なる物質とヒドロキシルアミンとの反応からも得られる。