薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (6) 507 ~ 510 (1965)

UDC 547.831.04

78. 豊島昭二, 浜野祐之, 島田勝年: ベンゾヘテロ環化合物の研究 (第2報^{*1})2,3-Disubstituted-4(3*H*)-quinazolinone と過酢酸の反応について

Shoji Toyoshima, Sachi-yuki Hamano, and Katsutoshi Shimada: Studies on Benzo-heterocyclic Compounds. II. The Reaction of 2,3-Disubstituted-4(3*H*)-quinazolinone with Peracetic Acid.

(Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.^{*2})

Oxidation of 2-methyl-3-aryl-4(1*H*)-quinazolinone with peracetic acid afforded aryl *o*-nitrobenzoate and a new compound assumed to be 2-methyl-3-aryl-4(3*H*)-quinazolinone 1-oxide. Measurement of the ultraviolet and infrared spectra, and catalytic reduction and oxidation reactions of this new compound showed that it is a normal nitron-type compound, i.e. 1-oxide.

(Received October 28, 1964)

2,3-二置換-4(3*H*)-quinazolinone については、いまだ、N-oxide の合成に関する報告は行なわれていない。

著者らは、強力な催眠剤 2-methyl-3-*o*-tolyl-4(3*H*)-quinazolinone^{*3} (以下 MTQ と略記) および 2-methyl-3-(*p*-bromophenyl)-4(3*H*)-quinazolinone (以下 MBQ と略記), 2-methyl-3-phenyl-4(3*H*)-quinazolinone (以下 MPQ と略記) を原料として、N-oxide を得る目的で、過酸化水素、酢酸による酸化反応を行ない、反応生成物の分離および同定と、その性質についての検討を行なった。

N-oxide 合成の常法にしたがい、原料 MTQ (MBQ, MPQ) を氷酢酸に溶解し、30% 過酸化水素を熱時反応させ、反応混合物をアルミナによるカラムクロマトグラフィーにより分離操作を行なった。アルミナは 10%

TABLE I. Chromatographic Separation of the Reaction Mixture with Aluminum Oxide deactivated by 10% Acetic Acid

Starting materials	Fr. No.	Solvent	Fragments	Yield (%)
I	1	benzene	MTQ (I)	56.0
	2	benzene : acetone (9 : 1)	C ₁₄ H ₁₂ O ₃ N ₂ (II) m.p. 174~176°	8.0
	3	benzene : acetone (3 : 1)	C ₁₆ H ₁₄ O ₂ N ₂ (III) m.p. 188~190° (decomp.)	13.3
N	1	benzene	NBQ (IV)	29.1
	2	benzene : acetone (9 : 1)	C ₁₃ H ₉ O ₃ N ₂ Br (V) m.p. 201~203°	21.5
	3	benzene : acetone (1 : 1)	C ₁₅ H ₁₁ O ₂ N ₂ Br (VI) m.p. 207~209° (decomp.)	2.5
VII	1	benzene	MPQ (VII)	25.4
	2	benzene : acetone (9 : 1)	C ₁₃ H ₁₀ O ₃ N ₂ (VIII) m.p. 156°	22.9
	3	benzene : acetone (3 : 1)	C ₁₅ H ₁₂ O ₂ N ₂ (K) m.p. 193~195° (decomp.)	9.3

*¹ 第1報: 本誌, 85, (1965).*² Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo.*³ 市販名 Hyminal (エーザイ).

AcOH 処理により, 活性を落としたものを使用した. 溶出溶媒ならびにそれぞれの留出分による結果を Table I に示す.

II は IR スペクトルでは, $\nu_{\text{N-H}}$ 3500 cm^{-1} , $\nu_{\text{N-O}}$ 1550 cm^{-1} , 1350 cm^{-1} に顕著な吸収を示すので, 2-nitro-2'-methylbenzanilide と推定し authentic sample と混融の結果, 融点降下を示さず, IR スペクトルも一致したので 2-nitro-2'-methylbenzanilide と決定した.

同様にして V, VIII は, それぞれ 2-nitro-4'-bromobenzanilide, 2-nitrobenzanilide であることを確認した.

III は分子量約 260 (ラスト法) UV スペクトルは Fig. 1 に示すごとく $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 315 (4.13) で, Wheeler ら¹⁾ の α, N -diphenylnitrone $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 315 (4.15), α -(hydroxyphenyl)- N -ethylnitrone $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra (in abs. ethanol)

--- I
—○— III
—×— VI
—△— IX

Fig. 3. Infrared Absorption Spectra

— bonded OH-absorption in the system (0.04M MeOH + 0.08M III in CCl_4)
----- reference (0.08M MeOH in CCl_4)
(NaCl prism: cell thickness 30.0 mm.)

Fig. 2a. Infrared Absorption Spectra (KBr)

(a) 2-methyl-3-o-tolyl-4(3H)-quinazolinone (I)
(b) 2-methyl-3-o-tolyl-4(3H)-quinazolinone-1-oxide (III)

Fig. 2b. Infrared Absorption Spectra (KBr)

(a) 2-methyl-3-(*p*-bromophenyl)-4(3H)-quinazolinone (IV)
(b) 2-methyl-3-(*p*-bromophenyl)-4(3H)-quinazolinone-1-oxide (V)

Fig. 2c. Infrared Absorption Spectra (KBr)

(a) 2-methyl-3-phenyl-4(3H)-quinazolinone (VII)
(b) 2-methyl-3-phenyl-4(3H)-quinazolinone-1-oxide (IX)

1) a) W. D. Emmons: J. Am. Chem. Soc., **79**, 5739 (1957). b) O. H. Wheeler, et al.: Ibid., **78**, 3363 (1956). c) M. J. Kamlet, et al.: J. Org. Chem., **22**, 576 (1957).

$m\mu$ ($\log \epsilon$): 306 (4.25) と類似している.

IR スペクトルにおいては 1100 cm^{-1} ~ 1300 cm^{-1} の領域に原料と比較した場合にかなりの変化がみられ (Fig. 2) 3000 cm^{-1} 以上の領域を四塩化炭素中 $\frac{1}{2}$ mole のメタノールを加えて測定した場合 (Fig. 3), メタノールの非会合 OH が会合 OH となって 3400 cm^{-1} 付近に顕著にシフトする. このことは, 分極の大きい N-O 結合, すなわち, N-oxide の生成を示唆している.

さらに著者らは III について, 2, 3 の反応を行なった (Chart 1).

III を酢酸中パラジウム炭で常温常圧下接触還元を行なったところ I が得られた. また III を 30% 過酸化水素-酢酸でさらに酸化すると II が得られた. このことから, III は I→II の反応中間体と推定される (Chart 2).

α -picoline N-oxide や, quinaldine N-oxide と同様に, 無水酢酸による O の転移を予想して, 無水酢酸と 100° 3 時間加熱したところ I が得られた. この反応は東野ら²⁾ が 3-alkylquinoxaline-1-oxide で行なった反応と類似している. なおこのとき I と同時に構造不明の物質の生じたことが薄層クロマトグラフィーによりわかったが, 捕捉確認にはいたらなかった.

また III が oxaziridine type の oxideであることを疑い, Emmons³⁾ の方法にしたがって, メタノール+酢酸中ヨウ化カリウムを加えて1時間放置したがヨウ素の遊離はまったく認められなかった. このことと, UV スペクトルの結果からしても, III は isonitrone すなわち oxaziridine type の oxide ではないといえる.

なお元素分析値, および III が無水酢酸により I になる反応から考えて, III の構造が, 2-acetamido-2'-methylbenzanilide であることもありうるが, IR スペクトルにおいて N-H の吸収が認められないことと, UV スペクトルの $\lambda_{\max}$ が III, VI, K いずれも $315\text{ m}\mu$ であり, このデータは, Grammaticakis⁴⁾ が 2-acetamido-benzanilide 誘導体で測定した結果とまったく異なる.

以上のように, UV スペクトルにおける α ,N-diphenylnitrone との類似性, IR スペクトルにおける $\frac{1}{2}$ mole メタノールを加えての非会合 -OH の会合 -OH へのシフト, および化学反応における芳香族アミン N-oxide との対応性を考えれば III の構造は N-oxide と推定できる.

化合物 VI, K の構造については, i) いずれも $315\text{ m}\mu$ に $\lambda_{\max}$ を示す UV スペクトルを与えしかもそれらは III の UV 吸収曲線にきわめてよく類似すること (Fig. 1 参照). ii) 両者の IR スペクトルはいずれも III と同様 1100 cm^{-1} 領域に N-O 結合の存在を示唆する吸収を示すこと (Fig. 2b, 2c 参照), iii) それぞれの元素分析

2) 林 英作: シンポジウム, 芳香族アミノキシドの化学.

3) W. D. Emmons: J. Am. Chem. Soc., **79**, 5739 (1957).

4) Panos Grammaticakis: Compt. rend., **252**, 4011 (1961).

値および III が生成する反応との類似性, などの点から考えて, III と同様の N-oxide 構造が推定できる。すなわち VI は 2-methyl-3-(*p*-bromophenyl)-4(3*H*)-quinazolinone-1-oxide であり, X は 2-methyl-3-phenyl-4(3*H*)-quinazolinone-1-oxide である。

実 験 の 部^{*3}

2-Methyl-3-*o*-tolyl-4(3*H*)-quinazolinone の過酸化水素による酸化 I 12.5 g. (0.05 mole) を AcOH 70 ml. に溶かし 30% H₂O₂ 5 ml. を加えて 55°~60° に 3 hr. 加熱攪拌した後, さらに 4 ml. の 30% H₂O₂ を加え, 反応を続行, 33 hr. 後に反応混合物中の AcOH と H₂O₂ を 60° 以下減圧で留去乾固し, アルミナ (Brockmann, 10% AcOH 処理) 200 g. のカラムにベンゼン 200 ml. で展開, 最初に流出する部分より m.p. 113~116° (ベンゼン) の白色鱗片状晶 7.0 g. を得。IR および混融により MTQ (I) と同定。つぎにベンゼン-アセトン (9:1) 400 ml. で溶出する部分より m.p. 174~176° の白色針状晶 1.0 g. を得。IR および authentic sample と混融により 2-nitro-2'-methylbenzanilide (II) と同定。最後に, ベンゼン-アセトン (3:1) 800 ml. で溶出する部分より m.p. 188~190° (decomp.) の黄色微細針状晶 (螢光を有す) (III) 2.0 g. を得 (アセトンから再結)。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 315 (4.13). C₁₆H₁₄O₂N₂ (2-methyl-3-*o*-tolyl-4(3*H*)-quinazolinone-1-oxide) Anal. Calcd.: C, 72.24; H, 5.31; N, 10.53. Found: C, 72.04; H, 5.52; N, 10.89. 分子量: 約 260 (ラスト法)。

2-Methyl-3-(*p*-bromophenyl)-4(3*H*)-quinazolinone の過酸化水素による酸化 IV 15.8 g. (0.05 mole) を同様の操作により反応, 10% AcOH 処理を行なったアルミナカラムにより分離, 最初にベンゼンで流出する部分より m.p. 169~172° の微細針状晶 4.6 g. を得。IR および混融により, 原料 MBQ (IV) と同定。つぎにベンゼン-アセトン (9:1) で流出する部分より m.p. 201~203° の黄色針状晶を得。IR および混融により 2-nitro-4'-bromobenzanilide (V) と同定。最後にベンゼン-アセトン (1:1) で流出する部分より m.p. 207~209° (decomp.) の螢光を有する黄色針状晶 (VI) 0.4 g. を得 (アセトンから再結)。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 315 (4.02). C₁₅H₁₁O₂N₂Br (2-methyl-3-(*p*-bromophenyl)-4(3*H*)-quinazolinone-1-oxide) Anal. Calcd.: C, 54.43; H, 3.35; N, 8.46. Found: C, 54.20; H, 3.48; N, 8.56.

2-Methyl-3-phenyl-4(3*H*)-quinazolinone の過酸化水素による酸化 VII 11.8 g. (0.05 mole) を同様の操作により反応, 10% AcOH 処理アルミナカラムにより分離, ベンゼン流出部分より m.p. 145~146° の白色柱状晶 3.0 g. を得。IR および混融により原料 MPQ (VII) と同定。つぎにベンゼン-アセトン (9:1) で流出する部分より m.p. 156° の淡黄色針状晶 2.7 g. を得。IR および混融により, 2-nitrobenzanilide (VIII) と同定。最後にベンゼン-アセトン (3:1) で流出する部分より m.p. 193~195° (decomp.) の黄色結晶 (IX) 1.1 g. を得 (アセトンから再結)。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 315 (3.98). C₁₅H₁₂O₂N₂ (2-methyl-3-phenylquinazolinone-1-oxide) Anal. Calcd.: C, 71.49; H, 4.80; N, 11.12. Found: C, 71.49; H, 4.76; N, 11.44.

III のパラジウム炭による還元 III 240 mg. を AcOH 30 ml. 中 10% Pd-C 200 mg. と常温常圧で接触還元。2 hr. で 33 ml. の H₂ を吸収。Pd-C を汫去し, 汫液を減圧下留去乾固し, 残渣をベンゼンから再結すると m.p. 110~113° の白色鱗片状晶 100 mg. を得。原料 MTQ (I) と混融 m.p. 110~114°, IR スペクトルも I と一致。

III の過酸化水素による酸化 III 200 mg. を AcOH 14 ml. に溶解し, 30% H₂O₂ 4 ml. を加えて 55~60° 10 hr. 加熱攪拌。AcOH 留去後残留物を EtOH から再結すると, m.p. 170~171°。II の authentic sample と混融 m.p. 170~173°。IR も II の吸収と一致。

III と無水酢酸との反応 III 100 mg. を Ac₂O 10 ml. に溶かし, 水浴上 100° で 3 hr. 加熱, 減圧下 Ac₂O を留去残渣に 10% K₂CO₃ を加えベンゼン抽出。K₂CO₃ 乾燥後ベンゼン留去, 油状物を得, 薄層クロマトグラフイー (Al₂O₃-G 0.25 mm.) ベンゼン-AcOEt (9:1) で展開 R_f: 0.90,, ベンゼンで展開 R_f: 0.8, アセトンで展開 R_f: 0.95 でいずれも I と一致。なおこのスポットのいずれもわずかに下にもう一つのスポットを認めたが, 分離確認にはいたらなかった。

本研究の発表の機会を与えられた内藤豊次社長, 横山復次研究部門長, 田辺 普研究所長, ならびに元素分析, IR スペクトル測定を担当された分析センター諸氏に感謝いたします。

エーザイ株式会社研究所

*3 融点はすべて未補正。