有機硫黄化合物の合成化学的研究 (第 15 報¹⁾) 2-(2-Pyridyl)-3-substituted-phenyl-4(3H)-quinazolinone 環化反応における置換基の影響

久野拓造, 小路清勝, 市川正孝

熊本大学薬学部²⁾

Studies on Organosulfur Compounds. XV.¹⁾ Substituent Effects on 2-(2-Pyridyl)-3-substitutedphenyl-4(3H)-quinazolinone Cyclization

TAKUZO HISANO, KIYOKATSU SHOJI and MASATAKA ICHIKAWA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University²⁾

(Received December 20, 1975)

Nitroanthranilic acids were reacted with picolinic acid, in the presence of phosphoryl chloride, to form 3-, 4-, and 5-nitro-2-picolinamidobenzoic acids which were used as the starting material for the application of anilines, with phosphorus trichloride as the condensation agent, to effect cyclization to 4(3H)-quinazolinones. The yield of the cyclization product was very poor when the reaction was carried out with *ortho*-substituted anilines but the yield was raised 3-fold when polyphosphoric acid was used as the condensation agent. Examination of the nitration of 2-(2-pyridyl)-3-phenyl-4(3H)-quinazolinone showed that the reaction progressed only with nitric acid in sulfuric acid to yield 2-(2-pyridyl)-3-(*m*-nitrophenyl)-6-nitro-4(3H)-quinazolinone.

チオピコリノアニリド類とアントラニール酸から 4(3H)-quinazolinone 環を形成する反応 (modified Niementowski reaction)^{3a)} およびピコリン類, アニリン類およびアントラニール酸を硫黄の存在下で加熱して一挙に 4(3H)-quinazolinone 環を形成する反応 (modified Willgerodt-Kindler reaction)^{3b)} において, アニリドまたはアニリン類がオルト位に置換基を有すると共通してキナゾリノンの収量が悪い. しかも, その置換基が塩素の場合脱クロル化が起こり対応するクロロフェニールキナゾリノンが得られない.⁴⁾ また一方, modified Niementowski reaction においてアントラニール酸がニトロ基を有すると全くキナゾリノン環形成が行なわれずチオピコリノアニリドは反応中ピコリンアニリドに変化し不活性となることが判明した.^{3c)} これらの事実は従来簡便な一挙閉環反応として提唱した modified Willgerodt-Kindler reaction (method A) においてアニリン類およびアントラニール酸が置換基を有する場合, その性質や置換位置によって影響されキナゾリノンの収率が低下することを示しており諸種反応条件の検索にもかかわらずこれらの欠点を克服することができなかった.

そこで 3-nitro, 4-nitro および 5-nitroanthranilic acid をそれぞれ出発原料として選ぴピコリン酸類と反応させて 2-picolinamidobenzoic acid とし, ついでアニリン類と縮合しキナゾリノン環形成を試みた際, 縮合剤として三塩化リンを使用した場合 (method B) およびポリリン酸を使用して (method C) アニリン類が有する置換基の影響を調べた.

すなわち, method B においてはニトロアントラニール酸をトルエン中オキシ塩化リンの存在下ピコリン酸と反応させて 3-, 4-, および 5-nitro-2-picolinamidobenzoic acid を得, これをキシレン中で三塩化リンを縮合剤としてアニリン類を作用させてキナゾリノンへの環化をおこなった. この合成法では反応時間の延長により収率

- 1) 第 14 報: T. Hisano, M. Ichikawa, K. Muraoka, Y. Yabuta, Y. Kido, M. Shibata. *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), "accepted."
- 2) Location: 5-1 Oe-honmachi, Kumamoto, 862, Japan.
- 3) a) T. Hisano, M. Ichikawa, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 19, 2625 (1971); b) 久野拓造, 西知行, 市川正孝, 薬誌, 92, 582 (1972); c) T. Hisano, K. Shoji, M. Ichikawa, *Org. Prep. Proc. Int.*, 7(6), 271 (1975).
- 4) T. Hisano, Y. Yabuta, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 22, 316 (1974).

Compound No.	R ¹	R ²	R ³	mp (°C)	Appearance (): recryst. solvent	Formula	Analysis (%)		
							Calcd.	(Found)	
							C	H	N
1	H	H	H	176—177	colorless needles (MeOH-H ₂ O)	C ₁₃ H ₁₃ O ₃ N ₂	64.46 (64.49)	4.13 4.17	11.57 11.30
2	NO ₂	H	H	200—201	yellow prisms (EtOH-H ₂ O)	C ₁₃ H ₉ O ₅ N ₃	54.35 (54.37)	3.13 3.22	14.63 14.34
3	H	NO ₂	H	280—281	yellow prisms (EtOH)	C ₁₃ H ₉ O ₅ N ₃	(54.11)	3.47	14.81
4	H	H	NO ₂	265—266	pale yellow prisms (MeOH)	C ₁₃ H ₉ O ₅ N ₃	(54.13)	3.14	14.51

が増加し 20 時間で最高に達するが、いずれのニトロアントラニール酸に対しても *o*-nitroaniline との反応で得られる 2-(2-pyridyl)-3-(*o*-nitrophenyl)-6 or 7 or 8-nitro-4(3*H*)-quinazolinone 類の収率が極めて悪く、特に 3-nitro-2-picolinamidobenzoic acid と *o*-nitroaniline の反応では目的の 2-(2-pyridyl)-3-(*o*-nitrophenyl)-8-nitro-4(3*H*)-quinazolinone を得ることができなかった。そこで method C として三塩化リンにかえてポリリン酸 (PPA) を縮合剤とし 150° に加熱したところ method B において低収率であった 3-(*o*-nitrophenyl)-4(3*H*)-quinazolinone 類の収率を 3 倍以上に増加することができた。またアニリン類が有する他の置換基、たとえば CH₃, Cl などに対しても 2-picolinamidobenzoic acid との縮合反応を試み、従来の modified Niementowski reaction および modified Willgerodt-Kindler reaction (method A) では chloro-aniline 類の脱クロルを誘発し合成することができなかった 2-(2-pyridyl)-3-(*o*-chlorophenyl)-4(3*H*)-quinazolinone (9) を好収率で得ることができたが、この際 chloroaniline 類の Cl 基の位置によって収率に差異を生じ、オルト、メタ、およびパラ位の順にキナゾリノン環化の収率が低下する。この現象は nitroaniline 類についても観察されたことから、PPA を

縮合剤とするキナゾリノン環化反応は *o*-置換アニリン類とアントラニール酸類によるキナゾリノン環化が困難とされていた問題点を解消したのみならず、電子吸引性基がオルト位に置換されたアニリン類とアントラニール酸によるキナゾリノン環形成を特異的に促進しているように思われる。

ここに原料として使用した 2-picolinamidobenzoic acid 類の構造は Table I に示されているように元素分析および赤外線吸収 (IR) スペクトル測定によって確認された。また, method B および C によって合成されたキナゾリノン誘導体は Table II に記載されており, これらの構造決定は元素分析および IR スペクトルにおいて 4(3*H*)-quinazolinone 核の 4 位のカルボニール基にもとづく 1670—1690 cm⁻¹ の特異吸収³⁾ によって確認された。

他方, 2-(2-pyridyl)-3-phenyl-4(3*H*)-quinazolinone (5) をニトロ化することによって, そのニトロ誘導体を得るための反応を検討した。すなわち, 硫酸中硝酸でニトロ化をおこなうと反応温度を 20—30° としたとき 5 時間で mp 284—285° の di-nitro 体 (C₁₉H₁₁O₅N₃) を 52% の収率で得た。この際, 反応温度を上昇させると di-nitro 体は減少し, 新たに mp 228—230° の tri-nitro 体 (C₁₉H₁₀O₇N₆) と思われる化合物が得られる (このものは元素分析および IR スペクトル測定により 5 の tri-nitro 体と推定されるがニトロ基の位置は確認されていない)。一方, 反応時期の短縮および反応温度を 0° まで降下させても単に di-nitro 体の収率が低下するのみで mono-nitro 体は得られなかった。そこで酢酸や硝酸または硝酸中でニトロ化を試みたが全く反応せず原料回収に終わった (Table III)。

ここに得た di-nitro 体はさきに合成されたニトロキナゾリノン誘導体中 mp 284—285° の 2-(2-pyridyl)-3-(*m*-nitrophenyl)-6-nitro-4(3*H*)-quinazolinone (17) と混融して融点降下を認めず, IR スペクトルおよび核磁気

Compd. No.	R	Ar	mp ^{a)} (°C)	Method (%)		
				A	B	C
5	H	Ph	162 ^{3b)}	47.0	65.8	
6	H	<i>o</i> -CH ₃ Ph	153 ^{3b)}	25.0		50.4
7	H	<i>m</i> -CH ₃ Ph	134 ^{3b)}	32.0		48.1
8	H	<i>p</i> -CH ₃ Ph	194 ^{3b)}	35.0		66.7
9	H	<i>o</i> -ClPh	170	—		60.1
10	H	<i>m</i> -ClPh	155 ⁴⁾	7.5		54.3
11	H	<i>p</i> -ClPh	195 ⁴⁾	10.8		34.1
12	H	<i>o</i> -NO ₂ Ph	150—151		14.1	48.6
13	H	<i>m</i> -NO ₂ Ph	188—189		84.5	36.6
14	H	<i>p</i> -NO ₂ Ph	194—195		11.6	29.6
15	6-NO ₂	ph	234—235		55.8	
16	6-NO ₂	<i>o</i> -NO ₂ Ph	202—203		8.2	28.0
17	6-NO ₂	<i>m</i> -NO ₂ Ph	284—285		66.7	
18	6-NO ₂	<i>p</i> -NO ₂ Ph	250—251		54.4	
19	7-NO ₂	Ph	215—216		94.1	
20	7-NO ₂	<i>o</i> -NO ₂ Ph	224—225		14.8	25.0
21	7-NO ₂	<i>m</i> -NO ₂ Ph	219—220		33.1	
22	7-NO ₂	<i>p</i> -NO ₂ Ph	242—243		59.3	
23	8-NO ₂	ph	180—181		31.3	
24	8-NO ₂	<i>m</i> -NO ₂ Ph	168—169		45.6	
25	8-NO ₂	<i>p</i> -NO ₂ Ph	250—251		44.3	

Compd. No.	Appearance (). recryst. solvent	Formula	Analysis (%)			IR ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹) C=O
			Calcd. (Found)			
			C	H	N	
5						
6						
7						
8						
9	colorless needles (ether-pet. ether)	C ₁₉ H ₁₂ O ₃ N ₃ Cl	68.37 (68.20)	3.62 (3.43)	12.59 (12.63)	1670
10						
11						
12	yellow needles (pet ether)	C ₁₉ H ₁₂ O ₃ N ₄	66.38 (66.62)	3.49 (3.34)	16.28 (16.13)	1685
13	pale, yellow needles (EtOH)	C ₁₉ H ₁₂ O ₃ N ₄	(66.72)	3.62	16.27	1685
14	pale yellow needles (EtOH)	C ₁₉ H ₁₂ O ₃ N ₄	(66.07)	3.77	16.10	1680
15	pale yellow needles (EtOH)	C ₁₉ H ₁₂ O ₃ N ₄	66.38 (66.12)	3.49 (3.35)	16.28 (16.52)	1670
16	pale yellow needles (EtOH)	C ₁₉ H ₁₁ O ₅ N ₅	58.61 (58.40)	2.82 (2.87)	17.99 (17.72)	1690
17	pale yellow needles (DMF) ^{a)}	C ₁₉ H ₁₁ O ₅ N ₅	(58.59)	2.86	17.73	1685
18	pale yellow needles (EtOH)	C ₁₉ H ₁₁ O ₅ N ₅	(58.67)	2.78	17.63	1680
19	yellow needles (EtOH)	C ₁₉ H ₁₂ O ₃ N ₄	66.38 (66.63)	3.49 (3.71)	16.28 (16.20)	1670
20	pale yellow needles	C ₁₉ H ₁₁ O ₅ N ₅	58.61 (58.51)	2.82 (2.82)	17.99 (18.01)	1690
21	pale yellow needles (EtOH)	C ₁₉ H ₁₁ O ₅ N ₅	(58.47)	2.79	17.59	1690
22	pale yellow needles (EtOH)	C ₁₉ H ₁₁ O ₅ N ₅	(58.91)	3.02	17.90	1685
23	pale yellow prisms (EtOH)	C ₁₉ H ₁₂ O ₃ N ₄	66.38 (66.75)	3.48 (3.44)	16.28 (16.11)	1680
24	pale yellow prisms	C ₁₉ H ₁₁ O ₅ N ₅	58.61 (58.57)	2.82 (2.78)	17.99 (17.81)	1685
25	pale yellow prisms (EtOH)	C ₁₉ H ₁₁ O ₅ N ₅	(58.29)	2.96	17.84	1685

a) All melting points are uncorrected.

b) dimethylformamide

Ph=phenyl

TABLE III. Nitration of 2-(2-Pyridyl)-3-phenyl-4(3H)-quinazolinone (5)

Exp. No.	H ₂ SO ₄ -HNO ₃		Products (%)	
	Reaction temperature (°C)	Reaction time (hr)	Di-nitro (17)	Tri-nitro
1	80	1	12	32
2	20—30	5	52	—
3	20—30	1	30	—
4	0—5	1	30	—

共鳴 (NMR) スペクトルも一致することから同一化合物であることを確認した。従って 2-(2-pyridyl)-3-phenyl-4(3H)-quinazolinone は混酸によるニトロ化で反応が進行し、反応条件の緩和にもかかわらず di-nitro 体である 2-(2-pyridyl)-3-(*m*-nitrophenyl)-6-nitro-4(3H)-quinazolinone (17) のみが得られることは、4(3H)-quinazolinone

環の6位のみならず3位に置換されているフェニール基のメタ位にも容易にニトロ化が進行することを示しており、今回の実験結果からはその差異を区別することができなかった。

実験の部

IR スペクトルは日本分光 DS-301 Infrared Spectrophotometer および MS スペクトルは JMS-01SG spectrometer によって測定された。

2-Picolinamidobenzoic Acid 類 (1—4) アントラニール酸類の 0.01 mole とピコリン酸 0.011 mole をトルエン 25 ml に溶解し、0.016 mole の POCl_3 を室温で攪拌下に滴加後 30 min 還流した、冷後減圧下で溶媒留去、残渣を 10% Na_2CO_3 に溶解しついで 10% HCl で中和後析出する結晶を吸引ろ取、水洗、乾燥後再結晶により精製し 70—75% の収率で生成物 (1—4) を得 (Table I)。

2-(2-Pyridyl)-3-substituted-phenyl-4(3H)-quinazolinone 類の合成 (Table II) 1) Method A (5—8 および 10—11)——前報に従って^{3b)} α -ピコリン 0.02 mole, アニリン類 0.02 mole, アントラニール酸 0.02 mole および硫黄 0.06 mole を混じ、195—200° で 8 hr 加熱後、冷却しベンゼン 20 ml に溶解。あらかじめ Al_2O_3 (300 mesh) の 50 g を充填したカラムクロマトに付しベンゼンで展開、第 1 溶出部より溶媒留去、残渣を氷冷して固化、再結晶により精製。

2) Method B (5 および 12—25)——2-Picolinamidobenzoic acid 類 0.033 mole とアニリン類 0.036 mole をキシレン 30 ml に溶解し PCl_3 0.02 mole を 0—5° で攪拌下に滴加し 1 hr 攪拌を続けた後 20 hr 還流。反応後溶媒を減圧留去、残渣を少量の CHCl_3 に溶解し、あらかじめ Al_2O_3 (300 mesh) の 70 g を充填したカラムクロマトに付し CHCl_3 で展開、第 1 溶出部より溶媒留去、残渣を氷冷して固化し再結晶により精製。

3) Method C (6—14, 16 および 20)——2-Picolinamidobenzoic acid 類の 0.033 mole, アニリン類 0.036 mole および PPA 7 g を混じ 150° で 16 hr 加熱。反応後 100 ml の氷水で処理。固化した反応物を吸引ろ取、水洗、乾燥。一方、ろ液を 10% NaOH で中和し生ずる沈殿を吸引ろ取、水洗、乾燥後前記ろ取した反応物と合して method B と同様にしてカラムクロマトにより分離精製する。

2-(2-Pyridyl)-3-phenyl-4(3H)-quinazolinone (5) のニトロ化 5 の 1 g (0.003 mole) を 5 ml の H_2SO_4 に溶解し 5° 以下で HNO_3 ($d=1.50$) の 2 ml を攪拌下に滴加、Table III の反応条件にしたがって反応する。反応後、50 ml の氷水に注加、生ずる黄色沈殿を吸引ろ取、水洗、乾燥後 30 ml の EtOH を加えて加温し不溶物を吸引ろ取、DMF から再結晶、mp 284—285° の淡黄色針状晶 (17) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1685 ($\text{C}=\text{O}$)。Mass Spectrum m/e : 389 (M^+)。Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}_5$: C, 58.61; H, 2.82; N, 17.99. Found: C, 58.59; H, 2.86; N, 17.73。

一方、上記エタノールろ液を濃縮し析出する黄色結晶を吸引ろ取、 EtOH から再結晶、mp 228—230° の淡黄色針状晶を得。収率 32% (Exp. No. 1)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1690 ($\text{C}=\text{O}$)。Mass Spectrum m/e : 434 (M^+)。Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{O}_7\text{N}_6$: C, 52.53; H, 2.30; N, 19.35. Found: C, 52.61; H, 2.26; N, 19.51。

謝辞 本研究にあたり貴重な薬品を提供された久光製薬株式会社 中富正義社長に深謝します。また元素分析およびマススペクトル測定を担当された本学部中央分析室の諸氏に感謝します。