

2-Aminobenzamide로부터 Quinazoline 4-one 계 유도체의 합성(III) Acid anhydride와의 반응

서 명 은

이화여자대학교 약학대학
(Received March 7, 1990)

Synthesis of Quinazoline 4-one Derivatives from 2-Aminobenzamide (III) Reaction with Acid Anhydrides

Myung-Eun Suh

College of Pharmacy, Ewha Woman University, Seoul 120-750, Korea

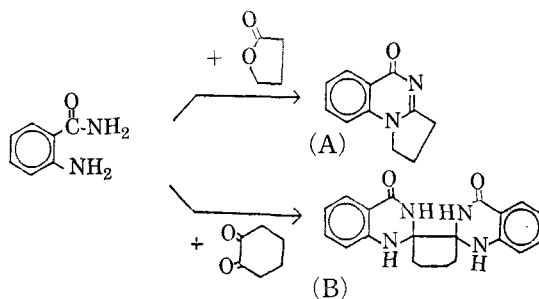
Abstract—The reaction of 2-aminobenzamide with phthalic acid anhydride in dioxane produced a bicyclic product 2,8-dioxoisindole(1,2,a) quinazoline (I) in addition to hydrolysis product 2(2-Carboxyphenyl)-1,2,2H-quinazoline-4-one (II).

The yields were 64% and 30% respectively. On the other hand, the same reaction in DMF afforded compound (I) and 2(2N-dimethyl carbamyl phenyl)-1,4,2H-quinazoline-4-one (III) in 30% and 60% yield respectively. The compound III was also obtained by the reaction of compound II with dimethylamine. However the reaction of 2-aminobenzamide with neat succinic acid anhydride gave only bicyclic product 2,8-oxopyrrolidine (2,1,a)-1,4,2H-quinazoline (IV) in 93%.

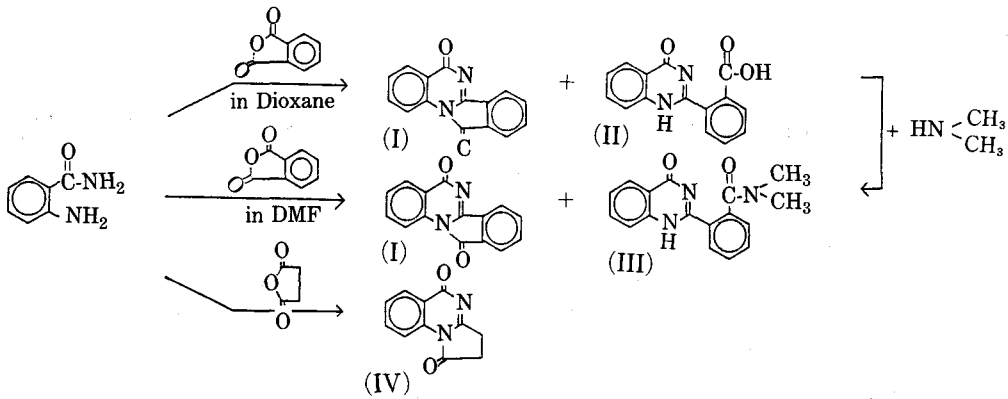
Keywords □ 2-Aminobenzamide, Phthalic acid anhydride, Succinic acid anhydride, 2,8-Dioxoisindole (1,2,a) quinazoline 2(2-Carboxyphenyl)-1,4,2H quinazoline-4-one, 2(2N-Dimethyl carbamylphenyl)-1,4,2H quinazoline-4-one, 2,8-Dioxopyrrolidino(2,1,a) 1,4,2H quinazoline

Ghelardoin¹⁻³⁾의 연구보고에 따르면 polycyclization 되어 있는 Quinazoline 계 물질들은 소염, 진통, 항균작용이 있다고 보고되었으며 또한 Hisamitsu⁴⁾의 발표에 따르면 소염, 중추신경안정 및 항 Histanine 작용이 강한 것으로 보고되었다.

수년 전부터 우리 연구진들은 신약개발의 목적으로 Quinazoline 계 유도체의 합성을 연구 중에 있는 바 이미 연구발표된 본인의 논문^{5,6)}에 따르면 2-Aminobenzamide로부터 디케톤체인 1,2-cyclohexadione과의 반응에서는 다음 도표와 같이 Bis(quinazoline 4 one)2,2'-cyclohexane(B)를 형성하였고 γ -Butyrolactone과의 반응에서는 3H pyrrolo(1,2a)quinazoline 4 one (A)와 같은 새로운 화합물이 형성됨을 확인하였다.



상기 반응에서 γ -Butyrolactone과의 반응에서는 일반 케톤류와의 반응과는 전혀 다르게 반응이 진행되었음을 확인하였다. 즉 Lactone체의 carbonyl기와의 Novelring cyclization이 형성되지 않고 Lactone체내의 산소 원자와 아민기와의 축합반응이 먼저 일어났음을 알 수 있었다.



이에 따라 본 연구팀들은 Lactone 체와 구조배열이 유사한 구조를 가진 Acidanhydride 류인 phthalic acid anhydride와 Succinic acid anhydride와의 반응성을 다음 도표와 같이 비교연구하였다.

실험방법

시약 및 기기—시약들은 대부분 Abrich Chem. Co.와 Janssen Chimica 에서 구매하였고 그외는 일급시약을 사용하였다.

IR-Spectrum 은 Analect FX-6160, FT-IR infrared spectrometer 를 사용하여 KBr pellet 으로 측정하였다.

용점 측정은 Büchi Co. model SMP 20 을 이용하였고 NMR-spectrum 은 TMS 를 표준물질로 하여 AM-200 SY BRUKER 와 Varian T-60A spectrometer 를 사용하였다.

2,8-Dioxo isoindolo(1,2a) quinazoline(I)의 합성—100 ml round flask 내에 2-Aminobenzamide 2g(0.015 M)과 phthalic acid anhydride 2.3g(0.015 M)을 Dioxane 30 ml 에 용해시킨 후 환류냉각장치하에서 20시간 동안 가열반응한다. 반응이 종결된 후 과잉의 Dioxane 을 Evaporator 로 증류제거한 후 생성된 두 개의 물질을 Chloroform 의 용해도 차로 분리한다. 즉 Dioxane 용매를 증류제거하고 남은 잔사혼합체에 Chloroform 을 가하여 환류냉각장치하에 가열한다. Chloroform 에 불용성 백침(II)를 여과분리시킨 후 남은 여액으로부터 결정화시킨 황색침전(I)을 얻는다. 화합물(I)

의 확인은 IR, NMR Spectroscopy 와 원소분석 결과로서 확인하였다.

수득량 2.5g(64%), mp.230°C (Aceton)

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ 1620, 1670, 1750, 1760 (Lactone)

NMR(DMSO) δ 7.4~8.4(m, arom)

Anal. calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ (m.w. 248); 계산치: C, 72.58; H, 3.22; N, 11.29

분석치: C, 72.42; H, 3.20; N, 11.09

2(2-Carboxy phenyl) 1,4-2H quinazoline 4 one(II)의 합성—화합물 I 의 합성법으로 합성된 혼합체로부터 Chloroform 에 용해하지 않고 잔사로 남아있는 백색 침전을 얻는다. Methanol 또는 Aceton 으로 재결정한다.

NMR, IR spectroscopy 와 원소분석 결과로서 화합물 II 임을 확인하였다.

수득량 1.2g(30%) mp.230°C (MeOH)

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$ 3400(NH- ϕ), 1650, 1670(-C-O-)

NMR(DMSO) δ 7.2(s, 1H, -NH- ϕ)

7.45~8.4(m, 8H, arom.)

12.68(s, 1H, -COH)

Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (m.w. 266)

계산치: C, 67.66; H, 3.75; N, 10.50

분석치: C, 67.20; H, 3.68; N, 10.20

2(2N-Dimethyl carbamyl phenyl) 1,4-2H quinazoline 4 one(III)의 합성—100 ml round flask 에 2-Aminobenzamide 10g(0.073 M)과 phthalic acid anhydride 12g(0.08 M)을 DMF 30 ml 에 용해한 후 환류냉각장치하에서 30시간 가열 반응한다. 냉각 후 형성된 백색침전을 여과하여 얻

는다. DMF 여액을 다시 절반으로 증발농축한 후 냉각하여 생성된 황색침전(I)을 얻는다. 이 때 얻어진 황색침전은 mp., IR, NMR, 원소분석 결과로서 화합물 I과 동일함을 확인하였다. 백색침전 III은 IR, NMR spectroscopy, 원소분석결과 화합물 III이 확실함을 확인하였다.

수득량 13g(60%) mp.260°C (MeOH)

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹ 3200(-N-C), 1620, 1680(-C-N-)

NMR(DMSO) δ 2.95(s, 6H, -N(CH₃)₂)

7.3~8.2(m, 8H, arom.)

12.68(s, 1H, ϕ NH)

Anal. calcd. for C₁₇H₁₅N₃O₂ (m.w. 293)

계산치 : C, 69.60 ; H, 5.1 ; N, 14.3

분석치 : C, 68.88 ; H, 5.1 ; N, 14.09

화합물 III의 확인방법의 일환으로 화합물 II 1g (0.0038 M)에 Dimethylamine 20 ml을 가하고 5시간 동안 환류냉각장치하에서 반응시켜 화합물 III과 동일한 화합물을 얻었다.

2,8-Dioxo pyrrolidino(2.1a) 1,4-2H quinazoline(IV)의 합성-100 ml round flask에 2-Aminobenzamide 2g (0.015 M)과 Succinic acid anhydride 1.5g (0.015 M)을 혼합한 후 용매없이 용융하여 20시간 동안 환류냉각장치하에서 반응시킨다. 반응이 종결된 후 생성된 결정은 pyridine으로 재결정한다. 황색결정을 얻는다.

IR, NMR spectroscopy 및 원소분석결과로서 화합물 IV임을 확인하였다.

수득량 2.8g(93%) mp.250°C 분해(pyridine)

IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹ 1610(-C-) 1680(-C-N-)

NMR(DMSO) δ 1.35(s, 4H, -CH₂)

6.6~7.7(m, 4H, arom.)

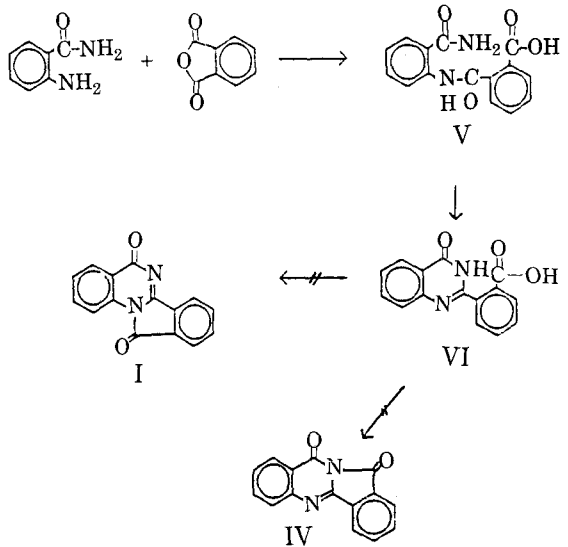
Anal. Calcd. for C₁₁H₈N₂O₂ (m.w. 200) ;

계산치 : C, 66.00 ; H, 4.00

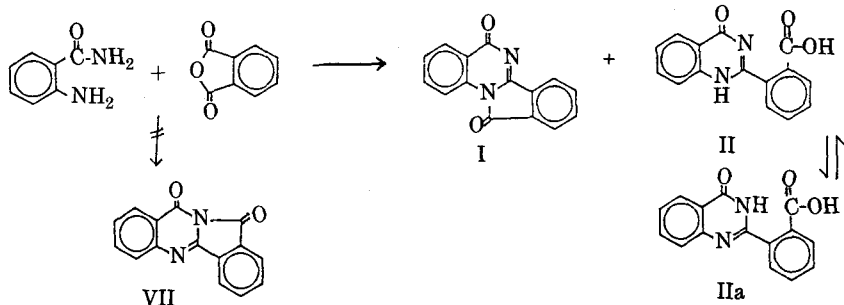
분석치 : C, 66.40 ; H, 4.21

결과 및 고찰

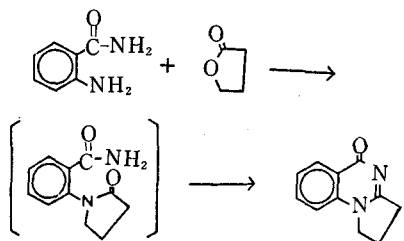
2-Aminobenzamide와 phthalic acid anhydride와의 반응-Ghelardoni⁵⁾의 연구보고에 따르면 다음 도표에서 보는 바와 같이 반응생성물 V와 VI을 분리하였다고 보고하였다.



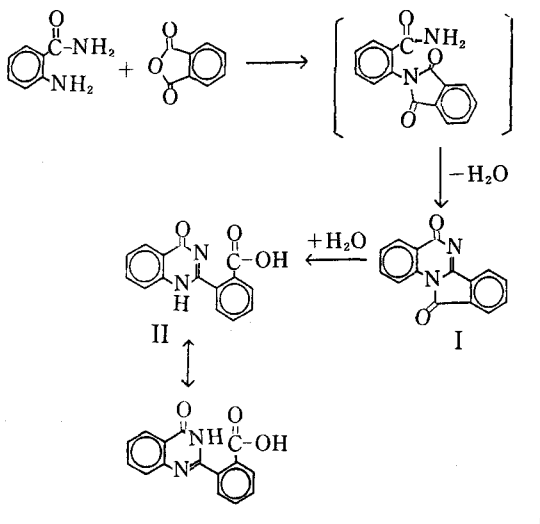
즉 Ghelardoni 연구팀들은 2-Aminobenzamide와 phthalic acid anhydride로부터 2-N-phthalyl amino benzamide(V)를 거쳐서 2(2-carboxyphenyl) 3,4 2H quinazoline 4 one(VI)만을 확인하였다고 발표되었다. 그러나 우리 연구진들의 실험 결과에 따르면 Ghelardoni 연구결과와는 상반된 결과로서 분자내 고리화 반응생성물인 화합물(I)과 화합물(II)를 다음 도표와 같이 분리하였다.



이미 발표된 본 연구진의⁶⁾ 연구결과에 따르면 2-Aminobenzamide와 γ -Butyrolactone과의 반응에서 1,2-Trimethylene 1,4 2H-quinazoline 4 one이 다음과 같이 합성되었다.



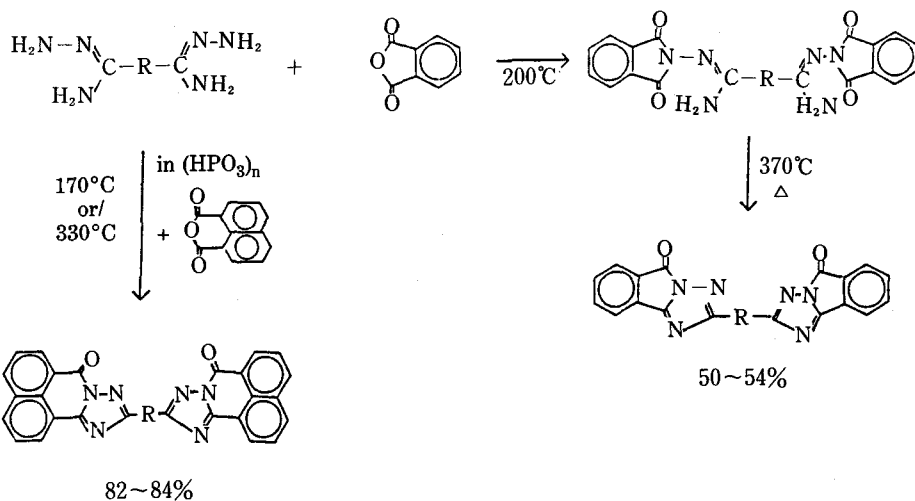
따라서 phthalic acid anhyde와의 반응에서도 위 반응과 유사한 형태의 반응이 진행되었을 것으로 다음과 같이 간주할 수 있다.

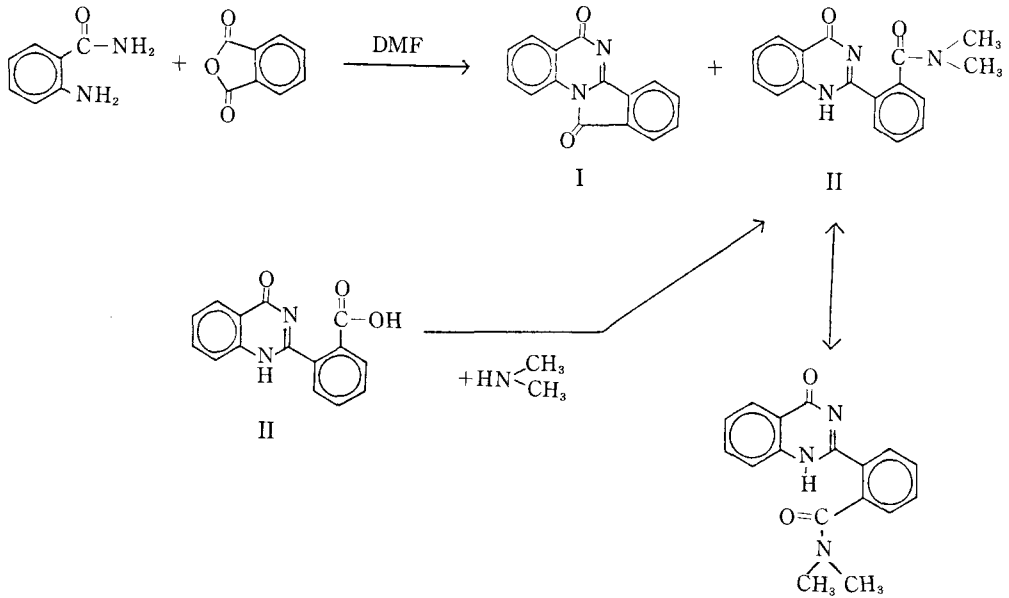


Ghelardoni가 분리하지 못한 새로운 화합물 I은 IR, NMR spectroscopy 및 원소분석결과로서 분석할 수 있었다.

즉 IR spectroscopy에서 -NH의 peak가 전혀 나타나지 않았으며 또한 NMR spectroscopy에서도 전혀 나타나지 않은 것으로 보아 화합물 I이 틀림없음을 확인할 수 있었다. 또한 상기 도표에서 화합물 II의 구조식이 Ghelardoni의 화합물 VI의 구조식과 mesomeri 형태이기는 하나 화합물 II의 -NH임을 NMR 7.2 ppm에서 나타난 것으로 미루어 보아 화합물 II의 구조가 확실함을 증명하였다. □-화합물 VI일 경우라면 acid amide($\text{C}(\text{O})\text{NH}$)의 -NH peak가 NMR spectroscopy에서 9 ppm 이상에서 나타났을 것인데 우리들의 화합물에서는 발견하지 못하였다. 또한 아래 도표와 같이 Korshak⁷⁾의 연구보고에 따르면 phthalic anhydride와의 반응에서도 우리 연구결과와 유사한 반응 mechanism으로 반응이 진행되었음을 그 한 예로 들 수 있다.

2(2N-Dimethylcarbamyl phenyl) 1,4-2H quinazoline 4 one(III)의 생성반응—이상의 반응에서 화합물 III은 화합물 I이 가수분해 당하면서 DMF 용매와 반응하며 Dimethylamide 화합물 III이 형성되었을 것으로 간주한다. 화합물 III의 Dimethyl anide의 확인은 NMR spectroscopy 상에서 6H peak가 2.95 ppm에서 singlett로 나타난 것으로 확인되었으며 또 다른 화학적 확인방법으로는 화합물 II을 Dimethylamine과 반응시켜 화합

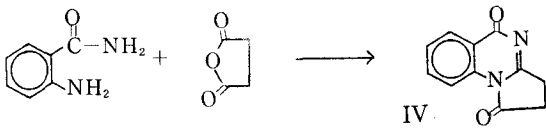




물 III 과 동일한 화합물을 합성시킴으로서 확인하였다.

이 때 화합물 II 에서 -NH peak 는 7.2 ppm 에서 확인되었으나 화합물 III 에서는 위의 도표와 같이 dimethylamide 의 carbonyl 기와 수소결합을 하여 chemical shift 를 일으켜 12.6 ppm 까지 자리바꿈을 하였을 것으로 간주한다.

2,8-Dioxo pyrrolidino(2,1a) 1,4-2H quinazoline(II)의 생성반응-NMR spectroscopy 에서 pyrrolidine 의 methylene peak 가 1.35 ppm 에서 확인되었고 6.7~7.7 ppm 에서 aromatic 이 확인되었으며 offset 에서는 다른 peak 을 찾을 수 없는 것으로 보아 화합물 IV도 화합물 I의 생성반응과 동일한 화학반응에 의하여 생성되었을 것으로 간주한다.



결 론

2-Aminobenzamide로부터 phthalic acid anhydride와의 반응에서 용매를 Dioxane을 사용하였을 때는 Bicyclization에 의한 화합물 즉 2,

8-Dioxoisindolo(1,2a)quinazoline (I)과 2-(2-carboxy phenyl) 1,4-2H quinazoline 4 one (II)을 얻었으며 DMF 용매를 사용하였을 때는 화합물(I)과 2-(2N-Dimethyl carbamyl phenyl) 1,4-2H quinazoline 4 one(III)을 분리하였다. 동일한 방법으로서 2-Aminobenzoamide와 succinic acid anhydride와의 반응에서는 동일반응 Mechanism에 의한 생성물로서 다만 2,8-Dioxopyrrolidino(2,1a) 1,4-2H quinalzoline(IV)만을 분리하였다.

감사의 말씀

본 연구를 위하여 후원해 주신 서독 Alexander Humboldt 재단에 감사합니다.

문 헌

- 1) M. Ghelardoni and F. Russo: *Boll Chim. Form Itali*, **106**(10), 688-693 (1967).
- 2) Pestellini, V; Ghelardoni, M. Bianclini: *Boll Chim. Farm. Itali*, **117**(1), 54-60 (1978).
- 3) M. Ghelardoni, V. Pestellini: *Ann. Chim.(Rome)*, **64** (7-8), 445-453 (1974).
- 4) Hiroyuki Hisanitsu Pharm. Co., Japan Kokai Tokyo, **4**,

- 9 (1979).
- 5) M. E. Suh: *Yakhak Hoeji*, **29**(2), 103-106 (1985).
- 6) M.E. Suh: *Yokhak Hoeji*, **30**(5), 203-207 (1986).
- 7) V. Korshak, V. Rusanav, A.L. Leonteva and Dzhashia-
shvilli: *Khim. Geterotsikl. Soedin*, **11**, 1569-1571
(1974).