

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (5) 578 ~ 580 (1967)

UDC 547.835.1.04

97. 林 英作, 東野武郎, 富坂 茂: 4-Aminoquinazoline 3-Oxide

のジアゾメタンによるメチル化について

Eisaku Hayashi, Takeo Higashino, and Shigeru Tomisaka: Methylation
of 4-Aminoquinazoline 3-Oxide with Diazomethane.

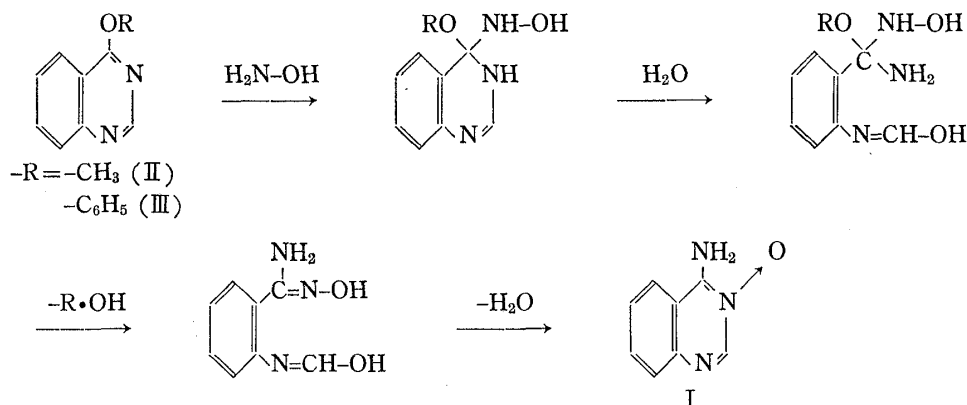
(Shizuoka College of Pharmacy*1)

4-Aminoquinazoline 3-oxide (I) had been obtained by Adachi¹⁾ by the application of hydroxylamine to 4-methoxy- (II) or 4-phenoxyquinazoline (III) and this reaction route was assumed to be as shown in Chart 1. I is an acid substance and would probably be present in a tautomeric system in a solution, as shown in Chart 2. Application of diazomethane to I afforded 3-methoxy-4-methylimino-3,4-dihydroquinazoline (V) and 3-methoxy-4-imino-3,4-dihydroquinazoline (VI), and the route of their formation was assumed to be as shown in Chart 3.

(Received September 2, 1966)

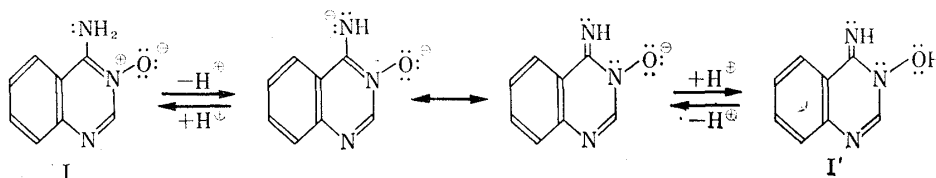
4-aminoquinazoline 3-oxide (I) は足立¹⁾が 4-methoxy (II) あるいは 4-phenoxyquinazoline (III) に hydroxylamine を作用させて合成したものである。この反応過程については明瞭な考察は下されていないが, quinazoline 3-oxide の諸般の性質を考慮して, つぎのように開環, 再閉環の過程を経て反応は進行するものと推定される。

Chart 1.



I はアルカリに可溶であって (長時間作用させると分解するが, この分解についてはまだ詳しい検討はしていない), 酸性物質である。また I は Fe^{+3} によって紫色に呈色する。このような性質から考えて, I には溶液中でつぎのように 3-hydroxy-4-imino-3,4-dihydroquinazoline (I') との間の互変異性系の存在が推定される。

Chart 2.



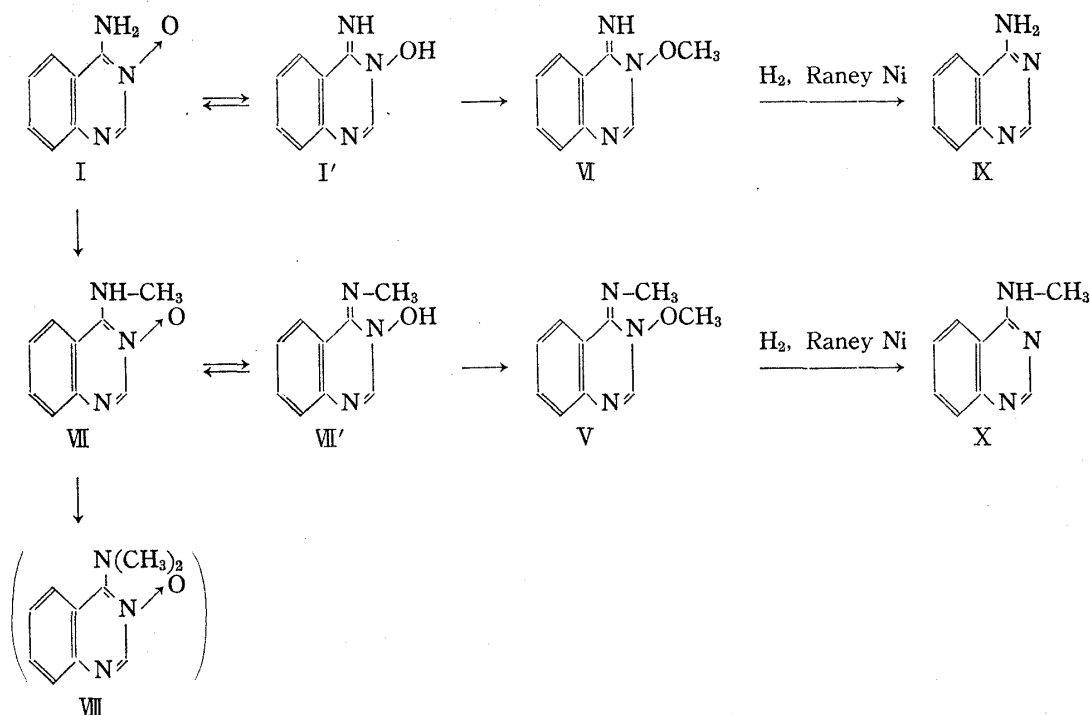
したがって I を diazomethane (IV) でメチル化すれば, メチル化される部位は 4 位の N と 3 位の O との 2 か所が予想される。このような予想のもとに反応を行なった。すなわち I のメタノール溶液に過剰の IV のエーテル

*1 Oshika, Shizuoka.

1) 足立: 本誌, 77, 510 (1957).

溶液を作用させ、I を 1 部回収 (20%) したほか、3-methoxy-4-methylimino-3,4-dihydroquinazoline (V) (18%) および 3-methoxy-4-imino-3,4-dihydroquinazoline (VI) (19%) を得た。これらの生成の経過はつぎのように考えられる。すなわち I に IV が働いて VI および 4-methylaminoquinazoline-3-oxide (VII) が生成する。VII には I $\rightleftharpoons$ I' と同様に 3-hydroxy-4-methylimino-3,4-dihydroquinazoline (VII') との間の互変異性系が存在する。したがってこれにさらに IV が働いて V が生成したものと考えられる。以上の推定は VII およびもう 1 つのジメチル化体である 4-dimethylaminoquinazoline 3-oxide (VIII) が捕捉されればいっそう確かになるが、これらを捕捉することはできなかった。

Chart 3.



なお V は VI から生成したものでないことは VI に diazomethane (IV) を作用させても反応は行なわれず VI を回収することから明らかである。VI および V はそれぞれ Raney Ni を触媒として接触還元を行なうと 4-aminoquinazoline (K) および 4-methylaminoquinazoline (X) が得られるからメチル化の行なわれた位置は明らかである。

なおまた I と比較のため K に対して IV を作用させたがメチル化は行なわれなかった。

実験の部

4-Aminoquinazoline 3-oxide (I)¹⁾ 4-methoxyquinazoline (II)²⁾ (b.p._{0.1} 65~66°) 11.7 g. を MeOH 140 ml. に溶かし、一方 NaOH 5.9 g. を H₂O 70 ml. に溶かしこれに H₂NOH·HCl 10.3 g. を加え、両者を合わせて 3.5 hr. 加熱還流後減圧下に溶媒を留去。析出した結晶に H₂O 100 ml. を加えて NaCl を溶かし、結晶を濾取。MeOH から再結晶。白色針状晶。m.p. 227°(decomp.). 収量 8.3 g. (71%). I は FeCl₃ aq. により紫色に呈色する。

Diazomethane (IV) による I のメチル化 CH₂N₂³⁾ 2.3 g. を含むエーテル溶液中に I 3.0 g., MeOH 120 ml. の溶液を常温で攪拌しながら徐々に加える。1 夜放置後溶媒を留去しベンゼン 5 ml. を加え不溶の結晶を濾取。I 0.6 g. (20%) を回収。濾液は活性 Al₂O₃ のカラムを通しベンゼンで溶出。まず油状物が、ついで結晶が溶出される。油状物の picrate は MeOH から再結晶。黄色針状晶。m.p. 193°. C₁₆H₁₄O₈N₆ Anal. Calcd.: C, 45.94; H, 3.37; N, 20.09. Found: C, 45.8; H, 3.6; N, 20.06. 3-methoxy-4-methylimino-3,4-dihydroquinazoline (V) と推定。収量 0.6 g. (18%). 結晶はベンゼン+石油ベンジンから再結晶。白色針状晶。m.p. 120°. C₉H₉ON₃

2) 足立: 本誌, 75, 1428 (1955).

3) Org. Synthesis Coll., Vol. 4, 250.

Anal. Calcd.: C, 61.70; H, 5.18; N, 23.99. Found: C, 61.5; H, 5.1; N, 23.8. 3-methoxy-4-imino-3,4-dihydroquinazoline (VI) と推定. 収量 0.6 g. (19%).

V の接触還元 V 0.3 g. を MeOH 10 ml. に溶かし, Raney Ni (Ni-Al 合金 0.5 g. からつくる) を触媒として常温常圧下に接触還元. 反応終了後, 触媒を濾去, 溶媒を減圧下に留去. 析出した結晶を H₂O から再結晶. 白色針状晶. m.p. 196°. C₉H₉N₃. *Anal.* Calcd.: C, 67.90; H, 5.70; N, 26.40. Found: C, 67.9; H, 5.8; N, 26.4. 後記のように合成した 4-methylaminoquinazoline (X) と一致する.

4-Methylaminoquinazoline (X) 4-chloroquinazoline⁴⁾ 1.0 g. をよく粉にして CH₃NH₂ 水 (33%) 10 ml. 中に加え数分間振盪しながら加温. 1 夜放置後析出した結晶を H₂O から再結晶. 白色針状晶. m.p. 196°.

VI の接触還元 V の場合と全く同様にして VI 0.3 g. を還元して結晶を得る. MeOH から再結晶. 白色針状晶. m.p. 267°(decomp.). picrate m.p. 218°. 別途⁵⁾に合成した 4-aminoquinazoline (IX) と一致する.

元素分析を施行された成田九州男, 山崎則子の両氏, 紫外スペクトルを測定された山本佳苗氏に感謝する.

静岡薬科大学

4) 東野: 本誌, **80**, 250 (1960).

5) J. S. Morley, J. C. E. Simpson: J. Chem. Soc., **1949**, 1354.