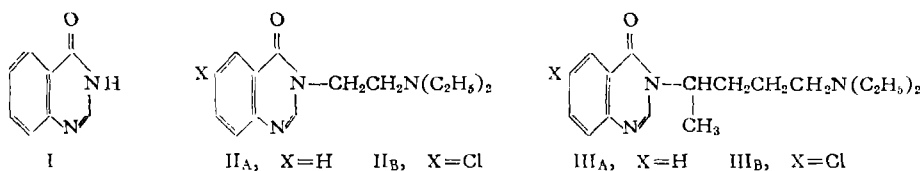


# 3,4-二氫化雜二氮 [1,3] 萘-酮-[4] I. 3-( $\omega$ -二烷基-烷基)-3,4-二氫化 雜二氮[1,3] 萘-酮-[4] 的合成\*

紀育禮 邵國賢

(中國醫學科學院 藥物學系)

自從常山生物鹼<sup>[1]</sup> (Febrifugine) 的結構確定以後, 研究 3,4-二氫化雜二氮 [1,3] 萘-酮-[4] (I) 的簡單衍生物即可進一步闡明結構與生理作用的關係。關於這類化合物的合成, 文獻中曾記載過不同方法。Kulisch<sup>[2]</sup> 用隣氨基苯甲酸與甲酰胺縮合以製取 I 的 3-苯基取代物。Meyer 等<sup>[3]</sup> 將隣位羧氨基苯甲酸酐及甲酸共熱合成了 I 的 3-(2'-羧基-苯基) 取代物。Clark 等<sup>[4]</sup> 及 Baker 等<sup>[5]</sup> 將上述方法加以改進, 用隣位羧氨基苯甲酸酐、胺及原甲酸乙酯共熱來製備 I 的 3-位取代物。自隣-乙酰氨基-苯羧酸-(亞氨基醚式)-內酯與脂肪基胺或芳香基胺作用可以獲得 I 的 2,3-雙取代物<sup>[5-9]</sup>。隣位氨基-苯酰胺與 N, N'-雙取代甲脒作用或隣位氨基苯酰-脂肪基-或芳香基-胺與甲酸或原甲酸乙酯<sup>[10]</sup> 作用, 及隣位-乙酰氨基苯甲酸於三氯化磷存在時, 與脂肪胺或芳香胺<sup>[11,12]</sup> 作用, 都形成 I 的 3-位取代物。I 在鹼存在時與鹵代烷作用, 亦得 3-位取代的衍生物<sup>[5,6,13]</sup>。Monti<sup>[14-17]</sup> 將二氫化雜二氮 [1,3] 萘-酮-[4] 或其衍生物與甲醛及胺類鹽酸鹽或羧酰氨基甲醇作用, 以製備 I 的 3-位取代物。



本篇報告中, 作者應用隣氨基苯甲酸與 N-( $\omega$ -二烷基-烷基) 甲酰胺, 按 Kulisch<sup>[2]</sup> 法來合成 I 的 3-( $\omega$ -二烷基-烷基) 衍生物, 敘述了化合物 II<sub>A</sub>, II<sub>B</sub>, III<sub>A</sub>, III<sub>B</sub>。

\* 1956 年十一月十六日收到。

作者按日本特許公告方法<sup>[18]</sup>，應用 Leuckart 反應自 5-二乙氨基戊酮[2] 與甲酸銨作用，製備了 N-( $\delta$ -二乙氨基- $\alpha$ -甲基-正丁基) 甲酰胺。

## 實驗部分

### 原料

1.  $\beta$ -氯代乙基- $\beta$ -二乙基胺鹽酸鹽是按 Gough 等的方法製備的<sup>[19]</sup>，產量為理論值。其游離鹼是按 Burtner<sup>[20]</sup> 的方法製備的，產量 86—92%。

2.  $\beta$ -二乙氨基-乙基胺是按三浦孝次<sup>[21]</sup> 方法製備的。 $\beta$ -氯代乙基-二乙基胺與磷苯二甲酰鉀亞胺作用後得 N- $\beta$ -二乙氨基磷苯二甲酰亞胺，熔點 44—45°，產量 95—98%。產物和 20% 鹽酸在 135—145° 加熱水解，析出磷苯二甲酸，酸性濾液鹼化製得  $\beta$ -二乙氨基-乙基胺，沸點 145—147°，產量 69%。

3. N- $\beta$ -二乙氨基-乙基-甲酰胺是按黑田佐十郎<sup>[22]</sup> 法稍加改進的。10.5 克  $\beta$ -二乙氨基乙基胺中，分次加入 21 克 85% 甲酸，然後於 140—155° 加熱四小時半，於水浴上減壓蒸餾，得 N-( $\beta$ -二乙氨基-乙基-甲酰胺，沸點 114—116°/3 毫米，產量 12—12.5 克 (90—93%，黑田佐十郎的產量為 78.4%)。

4. 5-氯代-隣位氨基苯甲酸是按 Eller 等<sup>[23]</sup> 方法製備的。於乙醚中將硫酰氯和磷苯二甲酸在零度作用。於酒精及水中重結晶後，熔點 212—213° (文獻：204—205°)。

5. N-( $\delta$ -二乙氨基- $\alpha$ -甲基-正丁基) 甲酰胺是按黑田佐十郎<sup>[18,22]</sup> 方法製備的。5.5 克 5-二乙氨基戊酮-[2] 與 11 克甲酸銨於油浴上加熱，開始溫度為 140°，一小時後逐漸升高到 185—190°，並隨時蒸出所生成之水，總共約加熱八小時，冷卻後用 40% 氫氧化鈉鹼化，分出之油狀物用醚提取，醚的提取液以無水碳酸鉀乾燥一夜除去醚，再減壓蒸餾，收集 155—172°/17 毫米部分重新蒸餾後沸點 150—151°/3 毫米，得 4 克，為產量 62%。

分析：C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>ON<sub>2</sub>

計算值%：N, 15.05

實驗值%：N, 14.93, 15.55

### 3-( $\beta$ -二乙氨基-乙基) 3,4-二氫化雜二氮[1,3] 酮[4] (II<sub>A</sub>)

N- $\beta$ -二乙氨基-乙基-甲酰胺 (4.35 克；0.03 克分子) 和隣氨基苯甲酸 (8.25 克；0.06 克分子) 混合均勻後，於 140—150° 加熱二小時半，反應物為淡棕色稠厚液體，冷後漸形成半固體膠狀物。用 10% 氫氧化鈉溶液鹼化，分出之油層用醚提取，醚液以水洗滌，無水碳酸鉀乾燥，蒸去醚得淡黃色稠厚之油狀液體，減壓蒸餾，收集 153—156°/0.17

毫米部分,產率 82%。

分析:  $C_{14}H_{19}ON_3$

計算值%: N, 17.14

實驗值%: N, 16.77, 16.61

一鹽酸鹽(於酒精中結晶),熔點 182—183°。

分析:  $C_{14}H_{19}ON_3 \cdot HCl$

計算值%: N, 14.92

實驗值%: N, 14.80, 14.81

二鹽酸鹽(於酒精中重結晶),熔點 210—213°(分解)。

分析:  $C_{14}H_{19}ON_3 \cdot 2HCl$

計算值%: C, 52.81; H, 6.65; Cl, 22.29

實驗值%: C, 52.83, 52.54; H, 6.90, 6.65; Cl, 22.17

### 6-氯代-3-( $\beta$ -二乙氨基乙基) 3, 4-二氫化雜二氮 [1,3] 茚酮 [4] (II<sub>B</sub>)

5-氯代隣位氨基苯甲酸(2.3 克)及  $\beta$ -二乙氨基乙基甲酰胺(1 克),按上述方法處理得淡黃色稠厚油狀物,放置即成結晶析出,於低沸石油醚中結晶,熔點 69—70°,產量為 1.8 克(84.5%)。

分析:  $C_{14}H_{18}ON_3Cl$

計算值%: N, 15.03

實驗值%: N, 14.96, 14.86

二鹽酸鹽(於酒精中結晶),熔點 210—214°(分解)。

分析:  $C_{14}H_{18}ON_3Cl \cdot 2HCl$

計算值%: N, 11.92; Cl, 30.17

實驗值%: N, 11.80, 12.10; Cl, 29.50, 29.88

### 3-( $\delta$ -二乙氨基- $\alpha$ -甲基-正丁基) 3, 4-二氫化雜二氮 [1,3] 茚酮-[4] (III<sub>A</sub>)

N-( $\delta$ -二乙氨基- $\alpha$ -甲基-正丁基)甲酰胺(4.65 克; 0.03 克分子)及隣氨基苯甲酸(6.9 克; 0.06 克分子)混合後,於 140—155° 加熱八小時,按上述方法處理得淡黃棕色稠厚油狀液體,減壓蒸餾,收集 158—160°/0.1 毫米部分,產量為 2.7 克(31%)。

分析:  $C_{17}H_{25}ON_3$

計算值%: C, 71.02; H, 8.77; N, 14.63

實驗值%: C, 71.44, 71.51; H, 9.69, 9.95; N, 14.64, 14.49

二苦味酸鹽(酒精中重結晶),熔點 169—170°

分析:  $C_{17}H_{25}ON_3 \cdot 2C_6H_2(NO_2)_3OH$

計算值%: C, 46.69; H, 4.10; N, 16.92

實驗值%：C, 45.95, 46.10; H, 4.58, 4.87; N, 16.84, 16.63

**6-氯代-3-( $\delta$ -二乙氨基- $\alpha$ -甲基-正丁基) 3,4-二氫化雜二氮[1,3]萘-酮-[4] (III<sub>B</sub>)**

N-( $\delta$ -二乙氨基- $\alpha$ -甲基-正丁基) 甲酰胺 (0.93 克; 0.005 克分子) 和 5-氯代隣位氨基苯甲酸 (1.72 克; 0.01 克分子) 於 145—156° 加熱八小時後, 按上述方法處理, 製成二苦味酸鹽, 熔點 156—157°。

分析:  $C_{17}H_{24}ON_3Cl \cdot 2C_6H_2(NO_2)_3OH$

計算值%: N, 16.17

實驗值%: N, 16.21, 16.40

## 摘 要

隣氨基苯甲酸與 N-( $\beta$ -二乙氨基-乙基)-甲酰胺或 N-( $\delta$ -二乙氨基- $\alpha$ -甲基-正丁基) 甲酰胺縮合, 分別形成 3-( $\beta$ -二乙氨基-乙基) 3,4-二氫化雜二氮[1,3]萘-酮-[4] 與 3-( $\delta$ -二乙氨基- $\alpha$ -甲基-正丁基) 3,4-二氫化雜二氮[1,3]萘-酮-[4]。

5-氯代-隣位氨基苯甲酸與 N-( $\beta$ -二乙氨基-乙基)-甲酰胺或 N-( $\delta$ -二乙氨基- $\alpha$ -甲基-正丁基)-甲酰胺縮合, 分別形成 6-氯代-3- $\beta$ -二乙氨基-乙基-3,4-二氫化雜二氮[1,3]-萘酮-[4] 及 6-氯代-3-( $\delta$ -二乙氨基- $\alpha$ -甲基-正丁基)-3,4-二氫化雜二氮[1,3]萘酮-[4]。

**致謝：** 本文中所有碳、氫、氮各元素分析數值承周昌齡、龐樹桂用微量分析測定, 作者謹致謝意。

## 參 考 文 獻

- [1] B. L. Hutchingo *et al.*, *J. Org. Chem.* **17**, 19, (1952).
- [2] Victor Kulisch, *Chem. Zent.* 1899, I, 847; *Z. Österr. Apoth. V.* **37**, 138.
- [3] E. V. Meyer and Th. Bellmann, *J. prakt. chem.* [2] **33**, 23 (1886).
- [4] R. H. Clark and E. C. Wagner, *J. Org. Chem.* **9**, 55 (1944).
- [5] B. R. Baker *et al.*, *ibid.* **17**, 35 (1952).
- [6] M. T. Bogert and C. V. May, *J. Am. Chem. Soc.* **31**, 507 (1909).
- [7] R. Anschutz, O. Schmidt, and Gseiffenberg, *Ber.* **35**, 3477 (1902).
- [8] David, T. Zenturiger and E. C. Wagner, *J. Org. Chem.* **14**, 967 (1949).
- [9] V. M. Rodionov and A. M. Fedorova, *J. Gen. Chem.* (U.S.S.R) **13**, 249 (1943); *C. A.* **38**, 1507 (1944).
- [10] E. C. Wagner, *J. Org. Chem.* **5**, 133 (1940).
- [11] H. W. Grimm, A. Greenther, and Jack F. Morgan, *J. Am. Chem. Soc.* **58**, 542 (1946).
- [12] A. B. Sen and M. P. Ukadhaya, *J. Indian Chem. Soc.* **27**, 40 (1950).
- [13] Emil Knape, *J. prakt. chim.* [2] **43**, 216 (1891).
- [14] Lydia Monti and Aldo Simonetti, *Boll. Sci. facolta chim. ind. Bologna*, 1940, 164; *C. A.* **36**, 5477 (1942).
- [15] Lydia Monti, *ibid.* 1940, No. 4, 133; *C. A.* **34**, 7292 (1940).
- [16] Lydia Monti and Aldo Simonetti, *Gazz. chim. ital.* **71**, 654 (1941); *C. A.* **37**, 130 (1943).
- [17] Lydia Monti and Aldo Simonetti, *ibid.* **71**, 658 (1941); *C. A.* **37**, 130 (1943).

- [18] 黒田佐十郎, 日本化學總覽 **9**, 2, p. 106; 特許公告 No. 4749.  
 [19] Gough and King, *J. Chem. Soc.* **130**, 2436 (1928).  
 [20] Robert R. Burtner, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 2578 (1949).  
 [21] 三浦孝次, *J. Pharm. Soc. Japan.* **62**, 226 (1942).  
 [22] 黒田佐十郎, *ibid.* **64**, 61 (1944).  
 [23] W. Eller und K. Kleman, *Ber.* **55**, 221, (1922).

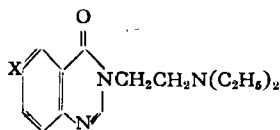
## QUINAZOLONE I. SYNTHESIS OF 3-( $\omega$ -DIALKYLAMINOALKYL)- QUINAZOLONE-4

CHI YUOH-FONG and SHOWN GUO-SHUNG

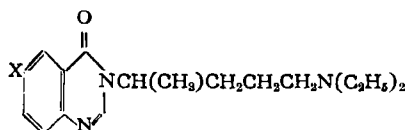
*Department of Therapeutics, Academie Medica Sinica*

### ABSTRACT

Anthranilic acid condensed with *N*- $\omega$ -dialkylaminoalkyl-formamide to form 3-( $\omega$ -dialkylaminoalkyl)-quinazolone-4. The following 3-substituted quinazolone-4 (II<sub>A</sub>, II<sub>B</sub>, III<sub>A</sub>, III<sub>B</sub>) were described.



II<sub>A</sub>; X=H; II<sub>B</sub>; X=Cl



III<sub>A</sub>; X=H; III<sub>B</sub>; X=Cl.