

(C=C), 1065 (C=O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ε): 243 (4.17), 271 (4.28), 337 (4.28). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH+AcONa}}$ m μ : 278, 360. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH+AlCl}_3}$ m μ : 269, 369. Anal. Calcd. C₂₁H₂₀O₁₁·2/3H₂O: C, 54.79; H, 4.67. Found: C, 54.73; H, 4.43. Rf 0.30 (TLC-1), Rf 0.17 (PPC-1). 標品の luteolin 4'-glucoside と混融するも融点降下せず。

VII の加水分解 VII 10 mg を 5% H₂SO₄ 液で V と同様な操作し, luteolin を IR, UV, TLC, PPC で確認し, 水層からは D-glucose を PPC で確認した。

Luteolin 4'-Glucoside Heptaacetate VII 51 mg を Ac₂O と pyridine で常法によってアセチル化, MeOH で再結晶, 白色針状晶, mp 224—225.5°, FeCl₃ 反応陰性, HCl-Mg 反応陰性。Anal. Calcd. C₃₅H₃₄O₁₈: C, 56.61; H, 4.61. Found: C, 56.51; H, 4.65. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1775 (C=O), 1640 (C=O), 1200, 1030 (C—O). NMR $\delta_{\text{ppm}}^{\text{CDCl}_3}$: 2.10(12H, s, 4×CH₃CO), 2.39(6H, s, 2×CH₃CO), 2.49(3H, s, CH₃CO), 4.10—5.40(7H, br, 5×>CH-, -CH₂-), 6.65(1H, s, -C=CH-), 6.77(1H, d, J=2.5, aromatic 6-H), 7.05(1H, d, J=2.5, aromatic 8-H), 7.42(1H, d, J=9.0, aromatic 5'-H), 7.70—7.80(2H, aromatic 2', 6'-H). Rf 0.40 (TLC-4). 標品の luteolin 4'-glucoside heptaacetate と IR, NMR, TLC 一致, 混融するも融点降下せず,

謝辞 本研究において貴重な標品を分与していただいた本学薬化学教室 安江政一教授, 富山大学 森田直賢教授, 熊本大学 有富正和博士, 元素分析を施行された本学総合機器分析施設の坂 民枝, 伊藤節子の両氏, NMR を測定された森川繁氏, 種々のご助言をいただいた本学 小川宗治氏, 愛知県衛生研究所 河村典久博士に厚く感謝致します。

[薬学雑誌]
YAKUGAKU ZASSHI
93 (9) 1234—1235 (1973)

UDC 547.856.1.04

Quinazoline に対する Reformatsky 反応

東野武郎, 鶩巣哲治, 林 英作

静岡薬科大学¹⁾

The Reformatsky Reaction of Quinazoline

TAKEO HIGASHINO, TETSUJI WASHIZU, and EISAKU HAYASHI

Shizuoka College of Pharmacy¹⁾

(Received January 29, 1973)

α -Haloesters reat with carbonyl compounds like aldehydes, ketones, and esters, in the presence of zinc, to form β -hydroxy esters, the so-called Reformatsky reaction, which was said to be limited to the foregoing carbonyl compounds. In the present series of work, quinazoline was taken up in place of carbonyl compounds and the Reformatsky reaction of quinazoline with ethoxycarbonylmethylzinc bromide was carried out. The reaction progressed and ethyl 4-quinazolineacetate was formed, though in a low yield, and formation route of this compound was considered.

Quinazoline (I) の 4 位は環中の 2 個の窒素および結合ベンゼン環の電子効果が重積しており, したがって I の 4 位環炭素は求核試薬に対して大きい活性を示すことが証明されている。²⁾

一方 Zn 存在下 aldehyde, ketone あるいは ester のごときカルボニル化合物と α -haloester との反応において β -hydroxyester (C) が生成されるいわゆる Reformatsky 反応は, Chart 1 に示すごとく, Organozinc halide (A) がカルボニル化合物のカルボニル炭素を求核的に攻撃することにより進行するものと考えられている。³⁾

本研究においてはカルボニル化合物に代えて求核試薬に対して活性な I をとりあげ ethoxycarbonylmethyl zinc bromide との Reformatsky 反応を試みた所, 低収率ではあるが ethyl 4-quinazolineacetate (II) の生成が

1) Location: 2-2-1 Oshika, Shizuoka-Shi.

2) a) 東野武郎, 薬誌, 80, 245 (1960); b) E. Hayashi, T. Higashino, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12, 1111 (1964); c) *Idem*, ibid., 13, 291 (1965); d) T. Higashino, H. Ito, E. Hayashi, ibid., 20, 1544 (1972).

3) R.L. Shriner, "Organic Reactions," Vol. I, ed. by R. Adams, W.E. Bachmann, J.R. Johnson, L.F. Fieser, H.R. Snyder, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y. 1942, pp. 1—37.

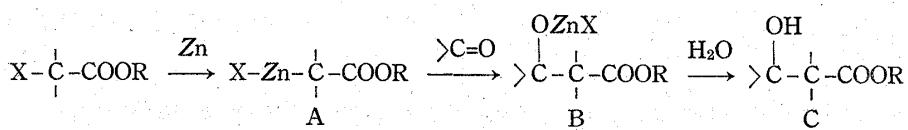


Chart 1

認められたので、その詳細について報告する。

無水エーテル中 ethyl bromoacetate 0.0092 mole と Zn 3.0 g より製した ethoxycarbonylmethylzinc bromide の半透明淡黄色溶液に I 0.0077 mole の無水エーテル溶液を加えて反応させると黄色粘着性の沈殿が生じてくる。この沈殿物をアンモニア水で処理すると 3% の収率で II が生成される。II は別途に合成した ethyl 4-quinazolineacetate^{2d)} と混融して融点降下を認めない。

また I と ethyl bromoacetate を無水エーテル中同様条件下で反応させても II の生成が全く認められないことから、I と ethoxycarbonylmethylzinc bromide との反応は Chart 2 に示すとき経路により進行するものと推定する。すなわち ethoxycarbonylmethylzinc bromide が I の 3,4 位に求核的に付加して 3,4-dihydro 体 (D) を形成し、D から H₂ 分子の脱離を伴って E が生成され、E が加水分解されて II を与えるものと推定する。しかしながら、D から E を生成する段階は酸化であり、Chart 2 に示した H₂ 分子の脱離の他に、D が I あるいはエーテル中の過酸化物により酸化される経路も考えられるが、本反応から 3,4-dihydroquinazoline (III) あるいは 1,2,3,4-tetrahydroquinazoline (IV) らの I の還元成績体が捕捉されず、したがって H⁻ ion の受容体が何れであるか不明である。

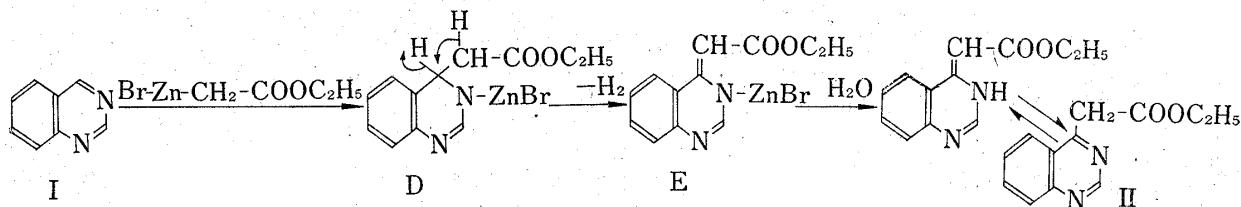


Chart 2

実験の部

I と Ethoxycarbonylmethylzinc Bromide との反応 Ethyl bromoacetate 1540 mg (0.0092 mole) と粟状 Zn 3.0 g (2% HCl, H₂O, MeOH, アセトンおよび無水エーテルの順で洗浄したものを使用) の混合物を無水エーテル 10 ml 中攪拌しながら 1 hr 還流反応させると反応溶液は淡黄色半透明に変化する。これに I 1000 mg (0.0077 mole) と無水エーテル 10ml よりなる溶液を攪拌下滴下し、1 hr 還流する。析出した黄色粘着性の沈殿をエーテルにて洗い、10% NH₃ 水と CHCl₃ の混合物に投入してよく振とうする。CHCl₃ 層を取り、水洗し、無水 Na₂SO₄ にて乾燥する。Na₂SO₄ を沪別し、沪液を濃縮して Al₂O₃ カラムに通す。ベンゼンで展開すると I が 58% (580 mg) の収率で回収される。展開溶媒を CHCl₃ に代えると 3% (48 mg) の II が留出していく。mp 105° (石油ベンジンより再結晶)。

I と Ethyl Bromoacetate との反応 無水エーテル 15 ml 中 I 500 mg と ethyl bromoacetate 770 mg を 1 hr 還流反応させる。反応混合物を NH₃ 水で洗い、2N HCl にて抽出する。HCl 層を K₂CO₃ にて中和し、CHCl₃ にて抽出する。CHCl₃ 層を無水 Na₂SO₄ にて乾燥後 Na₂SO₄ を沪去し、CHCl₃ を留去する。残った油状物をベンゼンに溶かし、Al₂O₃ カラムに通す。展開溶媒をベンゼン次いで CHCl₃ に代えても II は全く得られず、I を 56% (280 mg) の収率で回収する。

謝辞 本研究の研究費の一部は昭和 46 および 47 年度厚生省がん研究助成金ならびに昭和 47 年度文部省科学研究費補助金により行なったものであり、深謝する。