科大学 鶴飼学長、同学 林 英作教授に深く感謝の意を表します。元素分析を担当していただいた同学元素分析室 齋藤佳子嬢、実験に御協力下さった関 道子嬢に厚く御礼申し上げます。

静岡薬科大学

UDC 547.856.1.07

292. 東野武郎：4-Quinazolinecarbonitrile に対するアニオノイド試薬の反応 (第1報)

Takeo Higashino: On the Reaction of 4-Quinazolinecarbonitrile
with Nucleophilic Reagents. I.

(Shizuoka College of Pharmacy^{*1})

Several kinds of anionoid reagent were reacted with 4-quinazolinecarbonitrile (II). Reaction of (II) with 10% potassium hydroxide or 2N hydrochloric acid at room temperature afforded 4-quinazolinone (IV), reaction with sodium methoxide or ethoxide afforded 4-methoxy- (Va) or 4-ethoxy-quinazoline (Vb), with sodium phenoxide gave 4-phenoxyquinazoline (VIII), reaction with hydrazine gave 4-hydrazinoquinazoline (X), and reaction with butylamine, piperidine, or aniline gave 4-butylamino- (XII), 4-piperidino- (XIII), or 4-anilino-quinazoline (XIV). The foregoing experiments showed that the 4-position in (II) was very reactive to anionoid reagents.

(Received January 14, 1960)

さきに山中は 4-alkoxy-6-methyl-2-pyrimidinecarbonitrile (I) に対するアニオノイド試薬との反応について報告している¹⁾。この報告中 pyrimidine 核の 2 位がスクレオフィルに活性であることを報じている。

4-quinazolinecarbonitrile²⁾ (II) も (I) と同様にその 4 位がスクレオフィルに活性なことが予想される。

今回は (II) に対するアニオノイド試験の反応を 4-alkoxy-2-quinazolinecarbonitrile³⁾ (III) および (I) と比較検討した結果を報告する。

1) 酸およびアルカリに対する態度

(II) を 10% 水酸化カリウム水溶液、または 2N 塩酸溶液中に投入し、15~30 分間振盪すると定量的に 4-quinazolinone (IV) を得る。(IV) は別途合成の標品⁴⁾ と混融して確認した。(I) および (III) を同様に処理しても反応は進行せず原料回収に終わる。

^{*1} Oshika, Shizuoka.

1) H. Yamanaka: Pharm. Bull. (Tokyo) **7**, 508(1959).

2) 東野: 本誌 **80**, 245(1960).

3) 東野: 本誌 **79**, 699(1959).

4) M. M. Endicott, E. Wick, M. L. Mercury, M. L. Sherrill: J. Am. Chem. Soc. **68**, 1300(1946).

2) alkoxide ion との反応

(II) をアルコール中 alkoxide ion と反応させると 4-alkoxyquinazoline (V) が得られる。(Va) および (Vb) はそれぞれ別途合成の標品⁵⁾と混融により確認した。この反応は (I) および (III) でも同様に進行する^{1,2)}。

3) phenoxide ion との反応

(II) はメタノール中 phenoxide ion と反応して 4-phenoxyquinazoline (VIII) を与える。この際副産物として (Va) が得られる。(VIII) は別途合成の標品⁶⁾と混融して融点降下を認めなかつた。一方 4-phenoxy-6-methyl-2-pyrimidinecarbonitrile (Ic) は phenoxide ion と反応して 4-phenoxy-6-methyl-2-pyrimidinecarboxamide (IX) を与える¹⁾。

4) ヒドラジンとの反応

(II) はメタノール中 80% ヒドラジンヒドレートと反応し定量的に 4-hydrazinoquinazoline (X) を与える。

5) Bogert, May : J. Am. Chem. Soc. **31**, 509(1909).

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

(X) は benzaldehyde を縮合させ 4-benzylidenehydrazinoquinazoline (XI) に誘導して別途合成の (XI) と混融して確認した²⁾。

5) 脂肪族第一級アミンとの反応

(II) は butylamine と室温で反応し 4-butylaminoquinazoline (XII) を与える。(XII) は別途合成の標品⁷⁾ と混融して確認した。

6) 脂肪族第二級アミンとの反応

(II) は piperidine と室温で反応し, 4-piperidinoquinazoline (XIII) を与える。(XIII) の picrate は別途合成の (XIII)⁷⁾ の picrate と混融して融点降下を認めない。

7) 芳香族第一級アミンとの反応

(II) は aniline と水浴上加温することにより 4-anilinoquinazoline (XIV) に誘導出来る。(XIV) は別途合成の標品⁸⁾ と混融して確認した。

これらアミンとの反応 (5, 6, 7) は (I) または (III) に関しては進行しない。^{*2}

以上の結果より (II) の 4 位はキナゾリン 2 位, またはピリミジンの 2 位よりもヌクレオフィルに活性であることが判明した。

7) B. E. Christensen, B. Graham, A. Tomisek : J. Am. Chem. Soc. **68**, 1306(1946).

8) N. J. Leonard, D. Y. Curtin : J. Org. Chem. **11**, 349(1946).

*2 これ等の反応については後報に詳述する。

実験の部

4-Quinazolinecarbonitrile (II) とアルカリとの反応 (II) 0.3 g と 10% KOH 水溶液 3 cc の混合物を激しく振盪すると、約 15 min で結晶が完全に消失する。後 AcOH 1 cc を加えて放置すると 4-quinazolinone (IV) が析出する。得量定量的 mp 216~218° (IV) は別途合成の (IV)⁴⁾ mp 215.5~216.5° と混融して確認した。

4-Quinazolinecarbonitrile (II) と酸との反応 (II) 0.2 g と 2N HCl 5 cc の混合物を激しく振盪すると、約 30 min で結晶が完全にとける。後 K₂CO₃ で中和すると 4-quinazolinone (IV) が析出する。水より再結晶。mp 216~218°。収量定量的 (IV) は別途合成の (IV)⁴⁾ mp 215.5~216.5° と混融して確認した。

4-Alkoxy-6-methyl-2-pyrimidinecarbonitrile (I) および 4-Alkoxy-2-quinazolinecarbonitrile (III) に対する酸、アルカリの反応 4-methoxy- (Ia), 4-ethoxy-6-methyl-2-pyrimidinecarbonitrile (Ib), 4-methoxy- (IIIa) および 4-ethoxy-2-quinazolinecarbonitrile (IIIb) それぞれ 0.3 g を取り、(II) とアルカリとの反応と同様に処理してもそれぞれ原料回収に終わった。また (Ia), (Ib), (IIIa), および (IIIb) をそれぞれ 0.2 g 取り、(II) と酸との反応と同様に処理しても反応は進行せず、原料を回収した。

4-Quinazolinecarbonitrile (II) と alkoxide ion との反応

i) (II) 0.5 g を金属 Na 0.1 g と MeOH 10 cc よりなる MeONa の MeOH 溶液中に投入し、水浴上 15 min 加温する。冷後 MeOH を留去し、残渣に適量の水を加え、ベンゼン抽出を行なう。ベンゼン層を Na₂SO₄ で乾燥後ベンゼンを留去すれば 4-methoxyquinazoline (Va) が得られる。mp 36° 得量 0.3 g。 (Va) は別途合成の標品⁵⁾ と混融して確認した。

ii) (II) 0.5 g を金属 Na 0.1 g と EtOH 10 cc よりなる EtONa の EtOH 溶液中に投入し、i) と同様に処理すれば 4-ethoxyquinazoline (Vb) が得られる。mp 48° 得量 0.32 g。 (Vb) は別途合成の標品⁵⁾ と混融して確認した。

4-Quinazolinecarbonitrile (II) と phenoxide ion との反応 金属 Na 0.1 g と MeOH 6 cc よりなる MeONa の MeOH 溶液中に phenol 0.4 g を投入し、水浴上 10 min 加温する。この溶液中に (II) 0.5 g を投入し、水浴上 30 min 加温する。後水流減圧下溶媒を留去。残渣に水を加えて、ベンゼン抽出。ベンゼン層を取り 3% KOH 水溶液で数回洗い、さらによく水洗する。ベンゼン層を Na₂SO₄ で乾燥後ベンゼンを留去。得られた油状物質を少量のベンゼンにとかし、Al₂O₃ 層 (200 mesh 60 cc) を通す。

さきに (Va) 0.2 g が流出し、後に 4-phenoxyquinazoline (VIII)⁶⁾ が流出してくる。mp 78~79° 得量 0.11 g。 (VIII) は別途合成の標品 mp 79° と混融して確認した。

4-Quinazolinecarbonitrile (II) とヒドラジンとの反応 MeOH 3 cc と (II) 0.3 g の温溶液に 80% NH₂·NH₂·H₂O 0.2 g, MeOH 1 cc よりなる溶液を加え室温に放置する。析出した結晶を吸引濾取し、MeOH より再結晶すれば 4-hydrazinoquinazoline (X) が定量的に得られる。mp 188~189°(decomp)。

4-Benzylidenehydrazinoquinazoline (XI) の合成 (X) 0.35 g を MeOH 25 cc に温時とかし、これに benzaldehyde 0.3 g を加え、水浴上 3 hr 煮沸する。後 MeOH 留去し、得られた結晶をベンゼンで洗い、ベンゼンより再結晶する。(XI) mp 171~172° が得られる。収量定量的。(XI) は別途合成の (XI)²⁾ と混融して確認した。

4-Quinazolinecarbonitrile (II) と butylamine との反応 (II) 0.5 g に BuNH₂ 0.3 g を加えると発熱して反応する。冷後結晶を濾取し、石油ベンジン (bp 60~80°) より再結晶すれば 4-butylaminoquinazoline (XII) mp 116~117° が得られる。得量 0.43 g。(XII) は別途合成の標品⁷⁾ と混融するも融点降下を認めない。

4-Quinazolinecarbonitrile (II) と piperidine との反応 (II) 0.15 g に piperidine 0.15 g を加え室温に 1 hr 放置。後 CHCl₃ にとかし、CHCl₃ 層を水で 3 回洗う。CHCl₃ 層を Na₂SO₄ で乾燥後 CHCl₃ を留去し、残った油状物質を、さらに沸騰水浴上水流減圧下 piperidine を留去。4-piperidinoquinazoline (XIII) 0.14 g を得。picrate mp 193~194° (MeOH)。C₁₉H₁₈O₇N₆ (4-piperidinoquinazoline picrate) 計算値 C 51.58, H 4.10, N 19.00, 実験値 C 51.75, H 4.25, N 19.09。

(XIII) の picrate は別途合成の標品⁷⁾ の picrate mp 193~194° と混融して融点降下を示さない。

4-Quinazolinecarbonitrile (II) と aniline との反応 (II) 0.5 g, aniline 0.3 g の混合物を沸騰水浴上 2 hr 加熱する。析出した結晶を濾取しベンゼンで洗い、MeOH より再結晶する。4-anilinoquinazoline (XIV) 0.38 g を得。mp 215~217°。

(XIV) は別途合成の (XIV)⁸⁾ と混融により確認した。

本研究を実施するに当たり、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜わった落合先生、静岡薬科大学 鶴飼学長ならびに同薬化学教室 林 教授に厚く感謝致します。また元素分析を担当された斎藤佳子氏に感謝します。

静岡薬科大学