薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (3) 262-271 (1980)

1,4-Benzoquinone 誘導体の合成ならびにそれらの抗腫瘍活性

堀 孝子, 吉田長作, 木羽泰男, 中野譲二, 岸本寿美子,
村上昭八, 宮原真樹, 津田久嗣, 才川 勇
富山化学工業株式会社総合研究所¹⁾

Synthesis and Their Antitumor Activity of 1,4-Benzoquinone Derivatives

TAKAKO HORI, CHOSAKU YOSHIDA, YASUO KIBA, JOJI NAKANO,
SUMIKO KISHIMOTO, SHOHACHI MURAKAMI, SHINJI MIYAHARA,
HISATSUGU TSUDA, and ISAMU SAIKAWA
Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.¹⁾

(Received August 4, 1979)

The 1,4-benzoquinone derivatives I, II and III (Chart 1) were synthesized.

In the synthesis of I ($m=0$), a new reaction was found, in which 1,4-benzoquinones reacted with 1-trimethylsilyl-4-substituted-2,3-dioxopiperazine derivatives to yield 2-(4-substituted-2,3-dioxo-1-piperazinyl)hydroquinones.

In this reaction, the substituent effect was investigated and the reaction mechanism was discussed.

Compound II of this series showed antitumor activity against L1210 and S180.

Keywords—1,4-benzoquinone derivatives; 2,3-dioxopiperazinyl moiety; aziridinyl-1,4-benzoquinones; antitumor activity; 2-(4-substituted-2,3-dioxo-1-piperazinyl)hydroquinones; 1,4-addition; oxidation; substituent effect

先に 2,3-dioxopiperazinyl 基を moiety とする 1-(2-chloroethyl)-3-(4-substituted-2,3-dioxo-1-piperazinyl-alkyl)-1-nitrosoarea 誘導体の抗腫瘍活性は, 2,3-dioxopiperazine 環の 4 位の置換基に大きく左右されることを報告した.²⁾

今回著者等は, これら助作用团的役割を有すると考えられる 2,3-dioxopiperazine 環を, 制癌剤または生理活性物質の母核に多くみられる 1,4-benzoquinone 骨格に導入した化合物 (I) (II) および (III) を合成した (Chart 1). この中で特に I の合成において, $m=0$ の場合 1,4-benzoquinone 類が 1-trimethylsilyl-2,3-dioxopiperazine 誘導体と容易に反応して 2-(2,3-dioxo-1-piperazinyl)hydroquinone 誘導体を生成するという反応を見出した. また合成した化合物についての抗腫瘍活性をも検討したので併せて報告する.

マイトマイシン C およびカルボンは, aziridinyl 基を有する 1,4-benzoquinone 誘導体である. そこで著者等は Chart 2 に示すように Crosby 等の方法に従い,³⁾ $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ を触媒として MeOH 中酸素気流下に I を aziridinyl 化することによって II および III を合成した. すなわち I が 2-置換-1,4-benzoquinone 誘導体

1) Location: 2-4-1, Shimookui, Toyama.

2) 堀 孝子, 保田 隆, 宮原真樹, 村上昭八, 津田久嗣, 酒井広志, 杉田優利, 才川 勇, 薬誌, 99, 738 (1979).

3) A.H. Crosby, R.E. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 1233 (1956).

Chart 2

(Ia—d) または、2,5-ジ置換-1,4-benzoquinone 誘導体 (Ie—l) である場合は、3,6-bisaziridinyl 体 (IIa—k) が、また I が 2,3-ジ置換-1,4-benzoquinone 誘導体 (Im—o) あるいは 2,3,5-トリ置換-1,4-benzoquinone 誘導体 (Ip) である場合は monoaziridinyl 体 (IIIa—d) が得られた。ここで IIIb,c の場合は 5-aziridinyl 体と 6-aziridinyl 体がほぼ 1:1 の混合物として得られた。すなわち IIIb ($R_2 = \text{COCH}_3$, $R_1 = \text{H}$) の核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにおいて CH_3CO の 3H が 2.45 ppm と 2.49 ppm に、また 1,4-benzoquinone 環プロトン 1H が 6.02 ppm と 6.05 ppm にそれぞれ積分比で 1:1 のシグナルとして認められたことおよび、元素分析値が計算値に一致したことから確認した。しかし IIIb,c はいずれも薄層クロマトグラフィーで単一スポットを示し、カラムクロマトグラフィー等では、5-aziridinyl 体と 6-aziridinyl 体の分離は出来なかった。このようにして得た II および III の物性を Table I および Table II に示した。

一方 II および III の原料となる I の合成法は、 $m=0$ と $m \neq 0$ の場合で異なり Chart 3 に示す結果を得た。すなわち $m \neq 0$ の場合は、2,3-dioxopiperazine 誘導体の一般的な N-アルキル化によって V を得た後、酸化

TABLE I.

Compd. No.	R_1	R	m	mp(dec.) (°C) (Recryst. solvent)	Formula	Analysis(%) Calcd (Found)		
						C	H	N
IIa	H	CH_3	0	160 (MeOH)	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$	56.96 (56.49)	5.19 5.01	17.71 17.27
IIb	H	C_2H_5	0	197 (MeOH)	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$	58.17 (58.25)	5.49 5.45	16.96 16.91
IIc	H	C_4H_9	0	165 (MeOH)	$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$	60.32 (59.68)	6.19 6.11	15.63 15.08
IId	H	C_6H_{13}	0	165 (MeOH)	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$	62.16 (62.03)	6.78 6.78	14.50 14.27
IIe	CH_3	H	0	240 (MeOH)	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$	56.96 (56.80)	5.10 5.08	17.71 17.34
IIf	CH_3	C_2H_5	0	168 (IPA)	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$	59.29 (59.12)	5.85 5.96	16.27 16.55
IIg	$\text{C}_2\text{H}_5\text{N}-\text{N}-$ 	C_2H_5	0	260—262 (MeOH)	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_6$	56.16 (56.21)	5.57 5.59	17.86 17.57
IIh	H	C_2H_5	1	>250 (MeOH)	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$	59.29 (59.35)	5.85 6.02	16.27 15.99
IIi	CH_3	C_2H_5	1	160 (MeOH)	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$	60.32 (59.97)	6.19 6.13	15.63 15.57
IIj	$\text{C}_2\text{H}_5\text{N}-\text{N}-\text{CH}_2-$ 	C_2H_5	1	232—234 (MeOH)	$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6$	57.82 (57.68)	6.07 6.01	16.86 16.47
IIk	CH_3	C_2H_5	2	158 (EtOH)	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$	61.27 (61.11)	6.48 6.47	15.05 14.85

TABLE II.

Compd. No.	R ₁	R ₂	mp(dec.) (°C) (Recryst. solvent) <i>etc.</i>	Formula	Analysis(%) Calcd (Found)		
					C	H	N
IIIa	H		197 (MeOH)	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₆	55.94 (56.21)	5.40 5.23	16.31 16.08
IIIb	H	COCH ₃	130 (Silica gel column) AcOEt elute	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₅	58.00 (57.97)	5.17 5.13	12.68 12.26
IIIc	H	COOCH ₃	144 (Silica gel column) AcOEt elute	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₆	55.33 (55.31)	4.93 4.86	12.10 11.64
IIId	5-CH ₃		240 (MeOH)	C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₆	56.87 (57.04)	5.68 5.64	15.79 15.39

Method A ($m \neq 0$)

Method B

Method C

Chart 3

して⁴⁾ I を得た (A 法). また $m=0$ の場合, 従来 1,4-benzoquinone 類にアミド結合を直接導入する方法は知られていないが, Chart 3 に示す B 法または C 法ではじめて I を得ることが出来た. B 法は 1,4-benzoquinone 誘導体 (VI) に $MgCl_2$ の触媒存在下 1-trimethylsilyl-2,3-dioxopiperazine 誘導体 (X) を反応させた後, 加水分

4) a) W.F. Gum, M.R.W. Levy, M.M. Joullie, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 2282; b) H. Nakao, *Ann. Sankyo Res. Lab.*, **27**, 3 (1975); c) J. Lin, L.A. Cosby, C.W. Shansky, A.C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, **15**, 1247 (1972); d) C.D. Snyder, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 227 (1972).

Solvent	Xa (mol)	Catalyst	Temp. (°C)	Time (hr)	Yield (%)
CH ₂ Cl ₂	1—5	—	Reflux	6	Trace
CHCl ₃	1—5	—	Reflux	6	Trace
CH ₂ Cl ₂	1	TiCl ₄	−20—30	48	12
CH ₂ Cl ₂	2	TiCl ₄	−20—30	48	43
CH ₂ Cl ₂	1	CaCl ₂	Reflux	4	11
CHCl ₃	2	CaCl ₂	Reflux	4	50
CHCl ₃	1	MgCl ₂	Reflux	1	21
CHCl ₃	2	MgCl ₂	Reflux	1	83
CHCl ₃	2	ZnCl ₂	Reflux	3	68
CHCl ₃	2	LiCl	Reflux	4	58
CHCl ₃	2	NaCl	Reflux	20	Trace

解し hydroquinone 体 (VII) を得、ついで Ag₂O⁵⁾ または HNO₃^{4a-c)} で酸化することにより I を得るという全く新しい方法である。また C 法は、2-iodo-1,4-dimethoxybenzene 誘導体 (VIII) と、2,3-dioxopiperazine 誘導体を Cu-K₂CO₃ 存在下反応させ⁶⁾ 1,4-dimethoxybenzene 誘導体 (IX) を得た後酸化して⁴⁾ I を得る方法である。特に C 法は B 法の別途合成法として B 法で得た化合物の同定にも用いた。

次に B 法について詳述する。著者等はまず 2,5-dichloro-1,4-benzoquinone に 1-ethyl-2,3-dioxopiperazine のナトリウム塩を反応させたところ、1,4-benzoquinone 核の分解のみがおり 1,4-benzoquinone 核に 2,3-dioxopiperazine 環を導入することは出来なかった。そこで 1,4-benzoquinone (VIa) に 1-ethyl-4-trimethylsilyl-2,3-dioxopiperazine (Xa) を CHCl₃ 中加熱還流した後酸性にしたところ、微量ながら 2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)hydroquinone (VIIa) が得られた。著者等はより高収率で VIIa を得べく、金属ハロゲン化物等のルイス酸触媒、溶媒ならびに Xa のモル数について検討し、その結果を Table III に示した。すなわち本反応において CHCl₃ 中 MgCl₂ を触媒として 1,4-benzoquinone VIa に対して 2 倍モルの Xa を反応させた場合に VIIa を 83% という高収率で得られることがわかった。VIIa は元素分析値が計算値に一致したこと、また VIIa を酸化して得た quinone 体 (Ib) (R₁=R₂=H, R=C₂H₅, m=0) が 2-iodo-1,4-dimethoxybenzene を出発原料とする C 法で得たものと mp, IR, NMR スペクトルが一致したことからその構造を確認した。

次に 1,4-benzoquinone に置換基を有する場合 2,3-dioxopiperazine 環の導入位置を検討したところ興味ある結果が得られた。すなわち CH₃O および CH₃ 等の電子供与基が 1,4-benzoquinone の 2,5 位または 2,6 位にジ置換した場合は、silyl 体 X は反応しなかったが電子供与基のモノ置換の場合には 2,3-dioxopiperazine 環は 5 位に、また電子吸引基のモノ置換の場合は電子吸引基の隣りすなわち 3 位に導入されることがわかった (Table IV)。これらの構造は次のことから確認した。まず CH₃ または CH₃O 等の電子供与基が置換している VIb (R₁=CH₃, R₂=H), VIc (R₁=CH₃O, R₂=H) の場合、X との反応で得た VIIb (R₁=CH₃, R₂=H, R=C₂H₅) および VIIc (R₁=CH₃O, R₂=H, R=C₆H₁₃) の元素分析値が計算値に一致したことおよびその酸化成績体 (If) (R₁=CH₃, R₂=H, R=C₂H₅, m=0), (II) (R₁=CH₃O, R₂=H, R=C₆H₁₃, m=0) の元素分析値が計算値に一致しその NMR, IR スペクトルならびに mp が C 法から得られたものと一致したことから、1,4-benzoquinone 環に電子供与基が 1 個結合している場合は、2,3-dioxopiperazine 環は 5 位に導入されることを確認した。

5) T. R. Witty, W. A. Remers, *J. Med. Chem.*, **16**, 1280 (1973).

6) シュリークリシュナ, マンモン, ガデカー, 日本公開特許公報, 49-87677 (1974).

TABLE IV.

Quinones	Products	Yield (%)	Quinones	Products	Yield (%)
	No reaction	—			49.4
	No reaction	—			56.2
	No reaction	—			43.0
	No reaction	—			60.0
		80			39.0
		87			

a) 1-Hexyl-4-trimethylsilyl-2,3-dioxopiperazine was used.

一方電子吸引基が 1,4-benzoquinone 環に置換している場合 C 法で別途合成確認出来ず X との反応で得た VII の NMR スペクトルおよび元素分析値等から確認した。すなわち NMR スペクトルで VII の benzene 環プロトンがいずれも AB quartet タイプの $J=9.5$ Hz というオルトカップリングで認められた。例えば VIId ($R_1=H$, $R_2=COOCH_3$, $R=C_2H_5$) では、6.75 と 6.96 ppm にまた VIIe ($R_1=H$, $R_2=CN$, $R=C_2H_5$) では 6.82 と 7.18 ppm に、また VIIf ($R_1=H$, $R_2=COCH_3$, $R=C_2H_5$) では 6.68 と 6.84 ppm にベンゼン環プロトンが AB quartet で認められた。このことから電子吸引基が置換した 1,4-benzoquinone 体では 2,3-dioxopiperazine 環は電子吸引基の隣りに導入されることがわかった。

次に Ib にさらにもう 1 個 2,3-dioxopiperazine 環を導入した bis 体の合成を検討した。もし B 法で piperazine 環が 5 位に導入されて 2,5-bis(2,3-dioxo-1-piperazinyl) 体を生成するならば、2,5-diiodo-1,4-dimethoxybenzene を出発原料とする C 法で別途合成し同定することが出来るが、実際に B 法で得た Im と C 法で得た Ig とは IR および NMR スペクトルが一致しなかった。すなわち B 法では dioxopiperazine 環は 3 位

または 6 位に導入されたと考えられた。しかし、このようにして B 法で得た Im は対称形であるため、NMR スペクトルからは dioxopiperazine 環の導入位置は判定出来なかった。そこで Im の Mass スペクトルからその構造を検討した。その結果 M^+ が m/e 388 に、 $[\text{CH}=\text{CH}]^+$ に起因するピークが m/e 26, $\dot{\text{C}}\text{H}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{O}^+$ に起因するピークが m/e 54, また $\text{O}=\dot{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}\equiv\text{O}^+$ に起因するピークが m/e 82 に認められたことから 2 つ目の dioxopiperazine 環は 3 位に導入されたと推定した。またこのことをさらに支持する例として 2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)-5-methyl-1,4-benzoquinone (If) に Xa を反応させた場合、2 つ目の dioxopiperazine 環が 3 位に導入された VIIk を得た。すなわちこれは、VIIk の酸化成績体 (Ip) の NMR スペクトルで 1,4-benzoquinone 環に結合した CH_3 基と $J=2$ Hz でカップリングした 1,4-benzoquinone 環の 6 位のプロトンが 6.67 ppm に認められたことから、2 つ目の 2,3-dioxopiperazine 環が最初の 2,3-dioxopiperazinyl 基の隣りすなわち 3 位に導入されたことを確認した。以上の結果から 2,3-dioxopiperazinyl 基は電子吸引基として働い

TABLE V.

Compd. No.	R_1	R_2	R	m	mp (dec.) (°C) (Recryst. solvent)	Formula	Analysis(%)		
							Calcd	Found	
							C	H	N
Ia	H	H	CH_3	0	198 (THF)	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$	56.41 (56.29)	4.30 4.29	11.96 11.79
Ib	H	H	C_2H_5	0	200 (MeOH)	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$	58.06 (57.93)	4.87 4.88	11.29 11.03
Ic	H	H	C_4H_9	0	175—176 (THF)	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$	60.86 (60.61)	5.84 5.80	10.14 10.12
Id	H	H	C_6H_{13}	0	176 (THF)	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$	63.14 (63.25)	6.62 6.62	9.21 9.13
Ie	CH_3	H	H	0	245 (AcOH)	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$	56.41 (56.79)	4.30 4.29	11.96 11.62
If	CH_3	H	C_2H_5	0	193—195 (EtOH)	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$	59.53 (59.64)	5.38 5.39	10.68 10.56
Ig		H	C_2H_5	0	>250 (MeOH)	$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$	55.66 (55.61)	5.19 5.23	14.43 14.26
Ih	H	H	C_2H_5	1	185—187 (EtOH)	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$	59.53 (59.19)	5.38 5.53	10.68 10.36
Ii	CH_3	H	C_2H_5	1	200 (MeOH)	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$	60.86 (60.75)	5.84 5.76	10.14 10.09
Ij		H	C_2H_5	1	253 (AcOH)	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6$	57.68 (57.89)	5.81 5.79	13.46 13.37
Ik	CH_3	H	C_2H_5	2	168—172 (AcOEt)	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$	62.05 (61.95)	6.25 6.13	9.65 9.41
Il	CH_3O	H	C_6H_{13}	0	234 (THF)	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$	61.06 (61.01)	6.63 6.56	8.38 8.25
Im	H		C_2H_5	0	>250 (Silica gel column CHCl_3 elute)	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$	55.66 (55.49)	5.19 5.20	14.43 14.29
In	H	COCH_3	C_2H_5	0	150—153 (CHCl_3)	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$	57.93 (57.85)	4.86 4.82	9.65 9.51
Io	H	COOCH_3	C_2H_5	0	158—159 (CHCl_3)	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$	54.90 (54.43)	4.61 4.53	9.15 8.83
Ip	CH_3		C_2H_5	0	234 (MeOH)	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6$	56.71 (56.41)	5.51 5.51	13.92 13.77

Chart 4

TABLE VI. Antitumor Activity of Bisaziridinylbenzoquinone Derivatives

Compd. No.	R ₁	R	m	L1210 (<i>i.p.-i.p.</i>) ^{a,c}		S180 (<i>i.p.-i.p.</i>) ^{b,c}	
				Dose (mg/kg)	T/C ^d (%)	Dose (mg/kg)	T/C ^d (%)
IIa	H	CH ₃	0	2 1	168 155	0.5	>166
IIb	H	C ₂ H ₅	0	2 1	154 171	0.5	>220
IIc	H	C ₄ H ₉	0	2 1	128 137	0.5	>244
IId	H	C ₆ H ₁₃	0	3 1	109 104	0.5	>248
IIe	CH ₃	H	0	2 1	134 138		
IIf	CH ₃	C ₂ H ₅	0	2 1	165 145	0.5	>202
IIg		C ₂ H ₅	0	25 12.5	91.7 91.7		
IIh	H	C ₂ H ₅	1	3 1	152 128		
IIi	CH ₃	C ₂ H ₅	1	3 1	158 131	0.5	>189
IIj		C ₂ H ₅	1	250 125	100 100		
IIk	CH ₃	C ₂ H ₅	2	2 1	126 113	0.5	>247

a) Animal: BDF₁ (♂), 7-week old, 5 mice/group. Inoculum size: 1×10^5 cells/head, *i.p.*

b) Animal: ICR (♀), 6-week old, 5 mice/group. Inoculum size: 1×10^5 cells/head, *i.p.* Evaluation: day 51.

c) Treatment: day 1 once, *i.p.* Compound to be tested: dissolved in PBS or suspended with CMC.

d) $T/C(\%) = \frac{\text{mean survival day of treatment}}{\text{mean survival day of control}} \times 100$

ていると考えられる. このようにして得た化合物 I の物性を Table V に示した.

次に上述の 1,4-benzoquinone 類 VI と X との反応メカニズムについて推察した (Chart 4). 1,4-Benzoquinone 類は 1,2 または 1,4 付加反応を受けることが知られている.⁷⁾ 特に 1,2 付加反応の場合は一般に 1,2 付加体が単離されまた細見⁸⁾ または丸山⁹⁾ 等が報告しているごとく 1,4-benzoquinone に trimethylallylsilane や dibutylallyltin 等を反応させた場合, いずれも 1,2 付加中間体を単離すると共に, それらのアリル転位した 2-allylhydroquinone を得ている. しかしながら本反応においては 1,2 付加体はまったく得られず 1,4 付加反応で進行したと考えられる.

また先に述べたごとく VI の置換基が電子吸引基および電子供与基のいかんにかかわらず 2,3-dioxopiperazine 環は 6 位に導入されなかったことから, 1,4 付加は置換基により近いカルボニル側すなわち立体障害を受けやすい方のカルボニル側におこったと考えられる. またさらに求核付加反応は 1,4-benzoquinone 環の一番電子密度の低い位置に起るため, 置換基として電子供与基の場合は 5 位に, 電子吸引基の場合は 3 位に 2,3-dioxopiperazine 環が導入されたものと思われる. 一方 VI を 1 モルに対して X を 2 倍モル使用した場合に収率よく VII を得ることが出来たことは, いったん生成した monosilyl 体 (XI) または (XIII) がさらに silyl 化され disilylhydroquinone 体 (XII) または (XIV) となって安定化するものと考えられる. またこの反応を活性化している MgCl_2 等の触媒作用については興味の持たれるところである. なお本反応は 1,4-benzoquinone 類に 2,3-dioxopiperazine 環を導入するに止まらず, imidazole や 2-oxopiperazine 等も同様の反応で導入出来ることがわかった. したがって本反応は quinone 類に環状または鎖状アミド, イミド, アミンあるいは異項環類を導入出来る反応としてさらに広く応用出来るものと考えられる.

最後に, ここで得た化合物 I, II, III, について抗腫瘍効果を検討した結果, II に抗腫瘍効果が認められた. II の構造—抗腫瘍活性相関を Table VI に示した. L-1210 に対しては 2,3-dioxopiperazine 環の 4 位の置換基 R が CH_3 または C_2H_5 , m が 0 の場合に強い活性を示す傾向があったが, S-180 に対しては R の炭素数が大きいほどまた m が大きいほど効果が強いという L-1210 に対する挙動とは異なった傾向を示した. また 2,3-dioxopiperazine 環が 2 つ入った対称形の IIg および IIj には効果が認められなかった.

実 験 の 部¹⁰⁾

2,5-Bis(1-aziridinyl)-3-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)-1,4-benzoquinone (IIb) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 1.6 g および ethylenimine 2.1 g を MeOH 20 ml に溶解し, 酸素気流下 2-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)-1,4-benzoquinone (Ib) 2.0 g を $0-5^\circ$ で添加し, 同温度で 1 hr 反応後赤色の析出晶をろ取し MeOH から再結晶. 収量 1.5 g (収率 56.5%). mp 197° (dec.). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1670 ($\text{C}=\text{O}$). NMR d_6 -DMSO δ : 1.10 (3H, t, $J=7.0$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2.04—2.23 (8H, m, aziridine ring 2 and 3 CH_2), 3.10—3.75 (6H, m, piperazine ring 5 and 6 CH_2 and $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 5.89 (1H, s, quinone ring 5 CH). Anal. Calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 58.17; H, 5.49; N, 16.96. Found: C, 58.25; H, 5.45; N, 16.91. 同様にして IIa, IIc—k を得た.

1:1 Mixture of 2-Acetyl-5-aziridinyl-3-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)-1,4-benzoquinone and 6-Aziridinyl Isomer (IIIf) 2-Acetyl-3-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)hydroquinone (VIIf) 1.0 g を CHCl_3 20 ml に懸濁し, その中に Ag_2O 0.8 g および MgSO_4 0.4 g を加え遮光して室温で 1 hr 攪拌する. ついで ethylenimine 0.19 ml を $0-5^\circ$ で加え, 同温度で 1 hr 攪拌する. ついで反応液をろ過しろ液を水洗, MgSO_4 乾燥後減圧下に CHCl_3 を留去して得られる油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 AcOEt) で精製すれば赤色結晶を得. 収量 0.35 g (収率 30.9%). mp (dec.) 130° . IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1640, 1660, 1700 ($\text{C}=\text{O}$). NMR (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.2$ Hz, CH_3), 2.25 (2H, s, aziridine ring CH_2), 2.27 (2H, s, aziridine ring CH_2), 2.45 (1.5H, s, COCH_3), 2.49 (1.5H, s, COCH_3), 3.28—3.90 (6H, m, piperazine ring 5 and 6 CH_2 and CH_2CH_3), 6.02 (0.5H, s, quinone ring CH), 6.05 (0.5H, s, quinone ring CH). Anal. Calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 58.00; H, 5.17; N, 12.68. Found: C, 57.97; H, 5.13; N, 12.26. 同様にして IIIa および IIIc, d を得た.

2-(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)-1,4-benzoquinone (Ib) 2-(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)hydro-

7) K. Finley, "The Chemistry of the Quinonoid Compounds," ed. by S. Patai, John Wiley and Sons Ltd., New York, N.Y., 1974, Chapter 17.

8) A. Hosomi, H. Sakurai, *Tetrahedron Lett.*, 1977, 4041.

9) K. Maruyama, Y. Naruta, *J. Org. Chem.*, 43, 3796 (1978).

10) 融点はすべて未補正. IR spectrum は日立製 215 型で測定, 元素分析は日立製 026 型で測定. NMR spectrum は日立製 R 24 型を用い内部標準物質として $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ を使用した.

quinone (VIIa) 18.5 g を tetrahydrofuran 185 ml に懸濁し, Ag_2O 18.8 g および MgSO_4 15 g を加えて 3 hr 還流後不溶部をろ取り acetone で加熱抽出する. 抽出液を減圧下に濃縮乾固して得られる黄色結晶を MeOH から再結晶. 収量 16 g (収率 87.3%). mp 200° (dec.). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1660 (C=O). NMR (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=6.6$ Hz, CH_3), 3.70—4.00 (6H, m, piperazine ring 5 and 6 CH_2 and CH_2CH_3), 6.79 (3H, s, quinone ring CH). Anal. Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 58.06; H, 4.87; N, 11.29. Found: C, 57.93; H, 4.88; N, 11.03. 同様にして Ia, Ic—e および II—p を得た.

2-[2-(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)ethyl]-5-methyl-1,4-benzoquinone (Ik) 2-[2-(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)ethyl]-5-methyl-1,4-dimethoxybenzene (Vc) 1.3 g を AcOH 6.5 ml に懸濁し, $10-15^\circ$ で conc. HNO_3 0.5 ml を加え同温度で 2 hr 攪拌する. ついで反応液を氷水 50 ml 中に注ぎ入れ CHCl_3 抽出し有機層を分取. 水洗, MgSO_4 乾燥の後減圧下に溶媒を留去すれば黄褐色結晶を得. 収量 1.0 g (収率 84.9%). mp $168-172^\circ$ (dec.) (AcOEt). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1655, 1630 (C=O). NMR (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, t, $J=6.4$ Hz, CH_2CH_3), 2.02 (3H, s, CH_3), 2.68 (2H, t, $J=6.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.30—3.78 (8H, m, piperazine ring 5 and 6 CH_2 and CH_2CH_3 and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 6.58 (2H, s, quinone ring CH). Anal. Calcd $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 62.05; H, 6.25; N, 9.65. Found: C, 61.95; H, 6.13; N, 9.41. 同様にして Ie—g, Ij および Ip を得た.

2-(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl) methyl-1,4-benzoquinone (Ih) 2-(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)-methyl-1,4-dimethoxybenzene (Va) 6.0 g を dioxane 60 ml に懸濁し Ag_2O 10 g を加えた後 6N HNO_3 6 ml を $0-5^\circ$ で滴下し同温度で 30 min 反応. ついで反応液を CHCl_3 抽出し CHCl_3 層を水洗, MgSO_4 乾燥の後減圧下に溶媒を留去して得た結晶を EtOH から再結晶. 収量 2.5 g (収率 46.4%). (mp $185-187^\circ$ dec.). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1650 (C=O). NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.10 (3H, t, $J=7.2$ Hz, CH_3), 3.20—3.70 (6H, m, piperazine ring 5 and 6 CH_2 and CH_2CH_3), 4.29 (2H, d, $J=2$ Hz, CH_2N), 6.66 (1H, d, $J=2$ Hz, quinone ring 3 CH), 6.87 (2H, s, quinone ring 5 and 6 CH). Anal. Calcd $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 59.53; H, 5.38; N, 10.68. Found: C, 59.19; H, 5.53; N, 10.36. 同様にして Ia—e, Ii, および II を得た.

2-(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl) methyl-1,4-dimethoxybenzene (Va) 47% NaH 1.2 g を DMF 10 ml に混合し, これに 1-ethyl-2,3-dioxopiperazine 3.5 g の DMF 25 ml 溶液を室温で滴下し 1 hr 反応の後, 2-chloromethyl-1,4-dimethoxybenzene 5.0 g を加え室温で 30 min 反応させる. 反応終了後減圧下に溶媒を留去し得られる残留物に CHCl_3 を加え水洗, MgSO_4 乾燥. ついで減圧下に溶媒を留去して得られる白色結晶を IPA から再結晶. 収量 6.8 g (収率 95.8%). mp 128° . IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1658 (C=O). NMR (CDCl_3) δ : 1.12 (3H, t, $J=7.8$ Hz, CH_2CH_3), 3.43 (4H, s, piperazine ring 5 and 6 CH_2), 3.45 (2H, q, $J=7.8$ Hz, CH_2CH_3), 3.67 (3H, s, OCH_3), 3.72 (3H, s, OCH_3), 4.58 (2H, s, CH_2N), 6.68—6.77 (3H, m, benzene ring 3, 5 and 6 CH). 同様にして次の化合物を得た. V, R_1 , m, mp, 再結晶溶媒: Vb, CH_3 , 1, 158° IPA; Vc, CH_3 , 2, $145-146^\circ$, AcOEt.

2,5-Bis[(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl) methyl]-1,4-dimethoxybenzene (Vd) 47% NaH 2.0 g を DMF 20 ml に加えこれに 1-ethyl-2,3-dioxopiperazine 5.7 g の DMF 35 ml 溶液を室温で滴下し, 1 hr 反応の後, 2,5-bischloromethyl-1,4-dimethoxybenzene 5.0 g を加え室温で 2 hr 攪拌する. ついで反応液を減圧下に濃縮乾固し CHCl_3 を加え水洗, MgSO_4 乾燥の後溶媒を留去して得られる白色結晶を EtOH から再結晶. 収量 8.0 g (収率 90%). mp 250° . IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1657 (C=O). NMR (CDCl_3) δ : 1.13 (6H, t, $J=7.0$ Hz, CH_3), 3.28—3.64 (12H, m, piperazine ring 5 and 6 CH_2 and CH_2CH_3), 3.74 (6H, s, OCH_3), 4.56 (4H, s, CH_2N), 6.89 (2H, s, benzene ring 3 and 6 CH). Anal. Calcd $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6$: C, 59.18; H, 6.77; N, 12.55. Found: C, 59.14; H, 6.78; N, 12.13.

2-(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)-1,4-dimethoxybenzene (IXa) 1-Ethyl-2,3-dioxopiperazine 55.7 g および 2-iodo-1,4-dimethoxybenzene 69 g を DMF 300 ml に溶解し, ついで K_2CO_3 54.1 g および活性銅 200 mg を加えて 5—6 hr 還流を行なう. 反応終了後減圧下に溶媒を留去し得られる残留物を CHCl_3 に溶解し水洗, MgSO_4 乾燥の後溶媒を留去して得た白色結晶を IPA から再結晶. 収量 58.5 g. (収率 80%). mp $143-144^\circ$. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1660 (C=O). NMR (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.2$ Hz, CH_3), 3.30—3.84 (6H, m, piperazine ring 5 and 6 CH_2 and CH_2CH_3), 3.65 (3H, s, OCH_3), 3.70 (3H, s, OCH_3), 3.65—3.80 (3H, m, benzene ring 3, 5 and 6 CH). Anal. Calcd $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 60.42; H, 6.52; N, 10.07. Found: C, 60.43; H, 6.53; N, 10.03. 同様にして次の化合物を得た. IX, R_1 , R, mp, 再結晶溶媒: IXb, CH_3 , C_2H_5 , $204-207^\circ$, MeOH; IXc, OCH_3 , C_6H_{13} , $106-107^\circ$, AcOEt-ether.

2,5-Bis(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)-1,4-dimethoxybenzene (IXd) 1-Ethyl-2,3-dioxopiperazine 10 g および 2,5-diiodo-1,4-dimethoxybenzene 11 g を DMF 100 ml に溶解し, ついで K_2CO_3 9.7 g および活性銅 100 mg を加えて 8 hr 還流する. 反応後白色の析出結晶をろ取り AcOEt から再結晶. 収量 11.5 g (収率 97.5%). mp $>280^\circ$. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1658 (C=O). Anal. Calcd $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$: C, 57.40; H, 6.26; N, 13.39. Found: C, 57.24; H, 6.25; N, 13.25.

2-(2,3-Dioxo-1-piperazinyl)-1,4-dimethoxy-5-methylbenzene (IXe) 1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2,3-dioxo-

piperazine 8.0 g および 2-iodo-5-methyl-1,4-dimethoxybenzene 8.4 g を DMF 80 ml に溶解し, ついで K_2CO_3 4.1 g および活性銅 50 mg を加えて 15 hr 加熱還流する. 反応終了後減圧下に溶媒を留去し得られた残留物を $CHCl_3$ に溶解し水洗, $MgSO_4$ 乾燥. 次に減圧下に溶媒を留去し得られた結晶を MeOH から再結晶すれば mp 150° の 2-[4-(2,4-dimethoxybenzyl)-2,3-dioxo-1-piperazinyl]-1,4-dimethoxy-5-methylbenzene 9.0 g (収率 72%) を得. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1660 (C=O). NMR ($CDCl_3$) δ : 2.14 (3H, s, CH_3), 3.32—3.84 (16H, m, $OCH_3 \times 4$, piperazine ring 5 and 6 CH_2), 4.62 (2H, s, $\text{NCH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 -$), 6.25—6.50 (2H, m, benzene ring CH), 6.66 (1H, s, benzene ring CH), 6.71 (1H, s, benzene ring CH), 7.24 (1H, d, $J=9$ Hz, benzene ring CH). Anal. Calcd $C_{22}H_{26}N_2O_6$: C, 63.72; H, 6.32; N, 6.72. Found: C, 63.62; H, 6.27; N, 6.67.

このようにして得た結晶 7.0 g に CF_3COOH 15 ml, anisol 7.5 ml を加え 3 hr 還流する. 反応後溶媒を減圧下に留去し, 得られた白色結晶を IPA から再結晶. 収量 4.0 g (収率 89.7%). mp 189° . IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1695, 1658 (C=O). NMR ($CDCl_3$) δ : 2.20 (3H, s, CH_3), 3.49—3.84 (10H, m, $OCH_3 \times 2$, piperazine ring 5 and 6 CH_2), 6.68 (1H, s, benzene ring CH), 6.74 (1H, s, benzene ring CH), 8.62 (1H, bs, NH). Anal. Calcd $C_{13}H_{16}N_2O_4$: C, 59.09; H, 6.10; N, 10.60. Found: C, 59.14; H, 6.08; N, 10.55.

2-(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)hydroquinone (VIIa) 1-Ethyl-2,3-dioxopiperazine 3.7 g を無水 $CHCl_3$ 35 ml に溶解し, Me_3SiCl 3.6 ml および Et_3N 4 ml を $0-5^\circ$ で加え, 室温で 30 min 攪拌する. ついで $MgCl_2$ 60 mg および 1,4-benzoquinone 1.4 g を加え 30—40 min 還流する. 反応後, 反応液に 2N HCl 15 ml を加えて攪拌し, 白色析出晶をろ取り MeOH から再結晶. 収量 2.7 g (収率 83.3%). mp 280° . IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1655 (C=O), 3300 (OH). Anal. Calcd $C_{12}H_{14}N_2O_4$: C, 57.59; H, 5.64; N, 11.20. Found: C, 57.69; H, 5.64; N, 11.29. 同様にして次の化合物を得た. VII, R_1, R_2, R , mp, 再結晶溶媒: VIIb, CH_3 , H, C_2H_5 , $>250^\circ$, MeOH; VIIc, CH_3O , H, C_6H_{13} , 232° , MeOH; VIIg, H, H, CH_3 , $>280^\circ$, MeOH; VIIh, H, H, C_4H_9 , 268° , MeOH; VIIi, H, H, C_6H_{13} , 268° , MeOH; VIIj, H, $-\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N}-C_2H_5$, C_2H_5 , $>280^\circ$, DMF; VIIk, CH_3 , $-\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N}-C_2H_5$, $>280^\circ$, AcOH.

2-Acetyl-3-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)hydroquinone (VIIf) 1-Ethyl-2,3-dioxopiperazine 10.23 g を $CHCl_3$ 100 ml に溶解しついで Me_3SiCl 9.95 ml を加え, $0-5^\circ$ で Et_3N 11.08 ml を滴下し室温で 30 min 反応させる. ついで $MgCl_2$ 682 mg, 2-acetyl-1,4-benzoquinone 5.4 g を添加し 30 min 加熱還流する. 放冷後 1N HCl 50 ml を加え攪拌しその水層を分取し, 減圧下に濃縮して得られる結晶を EtOH から再結晶. 収量 5.2 g (収率 49.4%). mp $>250^\circ$. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3200—3300 (OH), 1650—1690 (C=O). NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.10 (3H, t, $J=6.4$ Hz, CH_3), 2.40 (3H, s, $COCH_3$), 3.08—3.90 (6H, m, piperazine ring 5 and 6 CH_2 and CH_2CH_3), 6.68 (1H, d, $J=9.5$ Hz, benzene ring CH), 6.84 (1H, d, $J=9.5$ Hz, benzene ring CH), 9.20 (1H, s, OH), 9.48 (1H, s, OH). Anal. Calcd $C_{14}H_{16}N_2O_5$: C, 57.53; H, 5.52; N, 9.59. Found: C, 57.49; H, 5.53; N, 9.52. 同様にして次の化合物を得た. VII, R_1, R_2, R , mp, 再結晶溶媒: VIId, H, $COOCH_3$, C_2H_5 , $>250^\circ$, MeOH; VIIe, H, CN, C_2H_5 , $>250^\circ$, EtOH.

2-(4-Hexyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)-1,4,5-trimethoxybenzene (IXc) 2-(4-Hexyl-2,3-dioxo-1-piperazinyl)-5-methoxyhydroquinone (VIIc) 1.0 g を MeOH 10 ml に懸濁し, 大過剰の CH_2N_2 -ether 溶液を加える. ついで溶媒を減圧下に留去し, 得られた残留物を $CHCl_3$ に溶解し $CHCl_3$ 溶液を水洗, $MgSO_4$ 乾燥の後減圧下に溶媒を留去し得られた白色結晶を benzene-IPA から再結晶. 収量 1.0 g (収率 92.3%). mp $105-107^\circ$. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1695, 1680 (C=O). NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.62—1.00 (3H, m, CH_3), 1.00—1.77 (8H, m, $CH_2-(CH_2)_4-CH_3$), 3.22—3.63 (6H, m, piperazine ring 5 and 6 CH_2 and $CH_2-C_6H_{11}$), 3.70 (3H, s, OCH_3), 3.75 (6H, s, OCH_3), 6.67 (1H, s, benzene ring CH), 6.83 (1H, s, benzene ring CH). Anal. Calcd $C_{19}H_{23}N_2O_5$: C, 62.62; H, 7.74; N, 7.69. Found: C, 62.72; H, 7.74; N, 7.65. この結晶は C 法で得たものと物性が一致した.

1,4-Benzoquinone と 1-Trimethylsilylimidazole との反応 1,4-Benzoquinone 10.8 g および 1-trimethylsilylimidazole 28 g を無水 toluene 150 ml に溶解し 2 hr 還流する. ついで室温まで冷却後 2N HCl 200 ml を加え攪拌し水層を分取. $NaHCO_3$ で pH 8 とし析出する結晶をろ取すれば 2-(1-imidazolyl)hydroquinone を得. 収量 17.5 g (収率 99%). mp 218° (MeOH). NMR (d_6 -DMSO) δ : 6.53—6.92 (3H, m, benzene ring CH), 7.02 (1H, s, imidazole ring 4 CH), 7.42 (1H, s, imidazole ring 5 CH), 7.90 (1H, s, imidazole ring 2 CH), 9.40 (2H, bs, OH). Anal. Calcd $C_9H_8N_2O_2$: C, 61.36; H, 4.57; N, 15.89. Found: C, 60.99; H, 4.60; N, 15.74. 同様に 1,4-benzoquinone と 1-trimethylsilyl-4-ethyl-2-oxopiperazine を $MgCl_2$ 触媒下反応させて, 2-(4-ethyl-2-oxo-1-piperazinyl)hydroquinone hydrochloride を得た. mp 245° (dec.) (MeOH). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1645 (C=O), 3200 (OH). Anal. Calcd $C_{12}H_{16}N_2O_3 \cdot HCl$: C, 52.85; H, 6.28; N, 10.27. Found: C, 51.98; H, 6.12; N, 9.64.

謝辞 本研究に際し, 種々御助言を賜った東京大学薬学部 古賀憲司教授, Mass スペクトルを測定いただいた国立富山工業高等専門学校 米谷 正氏に感謝致します.