薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
104 (2) 191—194 (1984)

ヒドロキシアミノ基をもつ2種の5,8-キノリンジオンの合成について

為政 脩,* 海野けい子, 五島廉輔
静岡薬科大学

Synthesis of Two 5,8-Quinolinedione Derivatives Substituted with a Hydroxyamino Group

OSAMU TAMEMASA,* KEIKO UNNO, and RENSUKE GOTO

Shizuoka College of Pharmacy, 2-1, Oshika-2, Shizuoka-shi, 422, Japan

(Received July 4, 1983)

Two derivatives of 5,8-quinolinedione substituted with a hydroxyamino group were synthesized for the test of their antitumor activity. 7-(Hydroxyamino)-5,8-quinolinedione was obtained by oxidation of 7-amino-5-imino-8(5*H*)-quinolinone with hydrogen peroxide. 6-(Hydroxyamino)-5,8-quinolinedione was synthesized from 6-amino-8-imino-5(8*H*)-quinolinone, which was prepared from 6,8-diamino-5-hydroxyquinoline obtained by reduction of the corresponding dinitro derivative.

Keywords—7-(hydroxyamino)-5,8-quinolinedione; 6-(hydroxyamino)-5,8-quinolinedione; quinolinedione derivative; hydroxyamino-quinolinedione; antitumor agent

Deoxyribonucleic acid (DNA) 又は ribonucleic acid (RNA) との相互作用に基づいてその制癌作用を発揮すると考えられているアクチノマイシン類, マイトマイシン, ポルフィロマイシン, ストレプトニグリンなどの抗生物質は, その作用がそれらが共通に有しているアミノキノン構造に依存していると Rao ら¹⁾ によって指摘されている. その考え方に沿って, これまでわれわれの研究グループは, アミノキノン構造を有するごく簡単な合成物質の制癌作用と核酸との相互作用の関係を検討してきた.²⁾ その結果, いくつかの化合物のうち, 2-amino-1,4-naphthoquinone imine-HCl が核酸と差スペクトルを示すことを見出し,³⁾ この場合, それは RNA よりも DNA に対してより強く結合し, その結合塩基はアデニンとグアニンであること,⁴⁾ ウリジン-2-¹⁴C およびチミジン-2-¹⁴C の取込みを指標としたそれぞれ RNA, DNA の合成阻害は後者に対してより強く働くこと⁵⁾などを明らかにしてきた. しかしこの物質自身の Ehrlich 腹水癌 (EAT) に対する制癌作用は弱いものであった.⁶⁾ ところが, 本物質においてアミノ基をヒドロキシアミノ基に転換させた 2-(hydroxyamino)-1,4-naphthoquinone⁷⁾ は, DNA との相互作用を示す⁸⁾ほか, 放射性前駆物質の取込みに基づく核酸の合成をよく阻害し,⁸⁾ また *in vitro* で EAT 細胞の DNA 鎖を切断した.⁹⁾ また *E. coli* から得られた DNA polymerase I および RNA polymerase による核酸合成を阻害し,¹⁰⁾ さらに EAT のほか Sarcoma-180, L-1210 白血病細胞に対しても一定の制癌作用を示した.⁸⁾

今回この一連の研究の一環として, 上記と同様の構想の下に, 1,4-ナフトキノン核の代りにストレプトニグリンの基本骨格である 5,8-キノリンジオン核にヒドロキシアミノ基を導入した化合物を合成したので報告する.

まず Pratt らの方法¹¹⁾に従い合成した 7-amino-5-imino-8(5*H*)-quinolinone (I) を, 2-(hydroxyamino)-1,4-naphthoquinone の合成法⁷⁾に準拠し, 過酸化水素水の反応条件を変えて酸化を試みた. その反応条件をペーパークロマトグラフィーを適用して検討した結果, 過酸化水素水の濃度が 0.1—0.2%, 室温で 3—4 時間酸化する条件が最適であった. そこでこの条件で得た反応液を Sephadex LH-20 カラムとシリカゲルカラムとにかけて精製し紫色の生成物 (II) を得た. II は元素分析, 質量分析, 赤外吸収 (IR) スペクトルならびにヒドロキシアミノ基の定性反応 (フェーリング反応およびアンモニア性硝酸銀反応) の結果から, ヒドロキシアミノ基を有す quinolinedione と推定される. この II のキノン構造には *ortho* 体と *para* 体とが考えられるが, 紫外吸収 (UV) スペクトルから *para* 体と推定した. すなわち, 一般に naphthoquinone の場合, *p*-キノンである 1,4-naphthoquinone 誘

Chart 1

導体は quinoid 発色団中の ethenoid linkage に由来する特徴的な吸収を 270—280 nm 付近に示すのに対し、*o*-キノンである 1,2-naphthoquinone 誘導体ではこれが認められない。¹²⁾ このことは quinolinedione にも適用でき、*o*-キノンである 5-methyl-7,8-quinolinedione¹³⁾ および 8-methyl-5,6-quinolinedione¹⁴⁾ では 270—280 nm 付近に吸収ピークは認められない。これに反し郭博士ら¹⁵⁾から分与された *p*-キノンである 6-amino-5,8-quinolinedione の UV スペクトルを測定したところ、267 nm に強い吸収が認められ、また 6,7-diamino-5,8-quinolinedione においても 281 nm に認められる。そこで II の UV スペクトルについて検討した結果、II の場合にも 277 nm に強い吸収が認められ、このことより II は *p*-キノン構造を有する 7-(hydroxyamino)-5,8-quinolinedione と推定した。

また 6-(hydroxyamino)-5,8-quinolinedione (VII) の合成は次のようにして行った。すなわち、文献既知の 6,8-dinitro-5-hydroxyquinoline (III)¹⁶⁾ を亜二チオン酸ナトリウムで還元して新規の 6,8-diamino-5-hydroxyquinoline (IV) を硫酸塩として得た。ついで IV を塩化第二鉄で酸化して新規の、クロマトグラフィー的にはほぼ単一の 6-amino-8-imino-5(8H)-quinolinone (V) の粗結晶を得た。V は再結晶による精製が困難なため、アセチル誘導体 (VI) として確認した。一般にイミン体は不安定で酸性水溶液中で容易にキノンとなる¹⁷⁾ため、この VI もアセチル化の過程でキノン体に変換したと考えられる。得られた VI は UV スペクトルから *p*-キノン体であることが示された。ところで V が既にキノン体 (6-amino-5,8-quinolinedione) であることも予想されるが、V の IR スペクトルは郭ら¹⁵⁾の報告した 6-amino-5,8-quinolinedione とは異なり、また 6-amino-5,8-quinolinedione を I および V と同様に過酸化水素水で酸化しても VII は得られなかった。これらのことから V はイミン体である 6-amino-8-imino-5(8H)-quinolinone と考えられる。さて、V を II と同様に過酸化水素水で酸化して VII を得た。本品は上記の II の場合と同様の分析の結果 6-(hydroxyamino)-5,8-quinolinedione であると推定した。

本品の制癌作用ならびに核酸との相互作用、核酸の生合成阻害作用などについては別に報告の予定である。

実験の部

融点は柳本 MP-S3 型で測定 (未補正)。IR スペクトルは日本分光 IRA-2 型, IR-A202, UV スペクトルは日立 EPS-3T, 島津 UV-360, マススペクトルは日本電子 JMS-D100 で測定した。

7-(Hydroxyamino)-5,8-quinolinedione (II) 7-Amino-5-imino-8(5H)-quinolinone (I)¹¹⁾ 0.5 g を 0.1% H_2O_2 水 75 ml に溶解し、遮光しながら室温で 3—4 h 攪拌する。この反応液を Sephadex LH-20 カラム (i.d. 6 cm, h 10 cm) にかけて水で溶出し赤色の I 分画と紫色の II 分画とを得る。これらの分画を直ちに凍結乾燥し、I 分

画より I を回収。II 分画より得た II の粉末は次にシリカゲル (Wakogel C-200) のカラム (i.d. 3.2 cm, h 5 cm) につけ、 CH_2Cl_2 (5% MeOH 含有) で溶出。得られた赤紫色分画は、 N_2 ガス通気下で溶媒を留去して II を得た。本品はフェーリング反応、アンモニア性硝酸銀反応陽性の紫色微細針晶。mp 240—242°C (dec.)。収量 44 mg (12%)。Anal. Calcd $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_8$: C, 56.84; H, 3.18; N, 14.73. Found: C, 56.94; H, 3.23; N, 14.64. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ): 235 (18110), 277 (12034), 334 (6300), 525 (2315). IR (KBr) cm^{-1} : 3485, 3465 (NHOH), 1682, 1636 (C=O). MS m/e : 190 (M^+).

6,8-Diamino-5-hydroxyquinoline (IV) KOH 0.24 g を水 135 ml に溶かした液に、6,8-dinitro-5-hydroxyquinoline (III)¹⁰ 0.43 g を加え加温して溶解する。これに攪拌下 80°C で $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 2.27 g を加えた後、 N_2 ガスを通じながら 75—85°C で 15 min 加温する。その後 60°C まで放冷し 12 N H_2SO_4 4.5 ml を注意深く加え、 SO_2 ガス発生終了後吸引濾過。濾液は N_2 ガスを通じながら 70—80°C で 20 min 加温した後、時々加温しながら減圧下攪拌を約 30 min 行い氷冷する。析出した褐色の粗結晶は吸引濾取し 2 N H_2SO_4 で洗浄後、0.02 N H_2SO_4 から再結晶して橙褐色結晶 IV を得た。m-ジアミンジアゾ反応¹⁸陽性。mp 201—203°C。収量 0.15 g (28%)。Anal. Calcd $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 37.11; H, 4.50; N, 14.43. Found: C, 37.89; H, 4.40; N, 14.64.

6-Amino-8-imino-5(8H)-quinolinone (V) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 0.4 g を水 1 ml に溶かし 45°C に加温。これに IV 0.2 g を加え激しく攪拌すると、一旦溶解した後すぐに沈澱が析出する。この反応液に 12 N H_2SO_4 0.1 ml を加え室温で 15 min 放置後冷却し、沈澱は吸引濾取。赤色粉末 V を得た。粗収量 0.18 g (72%)。IR (KBr) cm^{-1} : 3488, 3393 (NH), 1692 (C=O).

6-Acetamido-5,8-quinolinedione (VI) Pyridine 10 ml に V 50 mg を加温溶解した液に、 Ac_2O 2.5 ml を加え 30 min 放置する。これに水 10 ml を加えて過剰の Ac_2O を分解し、 CHCl_3 で抽出。 CHCl_3 層を水で洗浄後無水 Na_2SO_4 で脱水し、減圧乾固。EtOH から再結晶し黄色針晶 VI を得た。mp 238°C。Anal. Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_5$: C, 61.11; H, 3.73; N, 12.96. Found: C, 61.09; H, 3.73; N, 12.86. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ): 229 (16058), 250 (18277), 275 (11883), 371 (2161). IR (KBr) cm^{-1} : 3300 (NH), 1713, 1675, 1650 (C=O).

6-(Hydroxyamino)-5,8-quinolinedione (VII) 0.1% H_2O_2 水 15 ml に V 100 mg を溶解し、遮光しながら室温で 1 h 攪拌した後、Sephadex LH-20 カラム (i.d. 3.2 cm, h 5 cm) につけ水で溶出して赤色の V 分画と紫色の VII 分画とを得る。直ちに凍結乾燥して V 分画から V を回収。VII 分画から得られた VII の粉末はシリカゲルカラム (i.d. 1.5 cm, h 5 cm) につけ CH_2Cl_2 (5% MeOH 含有) で溶出する。赤紫色の分画は N_2 ガス通気下で溶媒を留去し、VII を得た。本品はフェーリング反応、アンモニア性硝酸銀反応陽性の紫色結晶。mp 227—229°C (dec.)。収量 5.6 mg (8%)。Anal. Calcd $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_8$: C, 56.84; H, 3.18; N, 14.73. Found: C, 57.14; H, 3.18; N, 14.62. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ nm (ϵ): 232 (19365), 271 (11585), 328 (5113), 519 (2078). IR (KBr) cm^{-1} : 3422 (NHOH), 1661, 1603 (C=O). MS m/e : 190 (M^+).

謝辞 本研究に際し、御助言を得た本学薬化学教室の林 英作教授と飯島千穂子博士、ならびに貴重な試料を分与された台北医学院生化学科の郭 憲寿博士に深謝する。また元素分析、質量分析を担当された本学分析センター北村久代、内田三夫両氏に感謝する。

引用文献

- 1) K. V. Rao, K. Biemann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2532 (1963).
- 2) 為政 脩, 岡田昌二, 望月信夫, “薬物作用の構造・活性相関,” 石田行雄, 岡村三郎編, 広川書店, 東京, 1974, p. 235.
- 3) S. Okada, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 105 (1969).
- 4) S. Okada, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 113 (1969).
- 5) S. Okada, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 1057 (1969).
- 6) S. Okada, O. Tamemasa, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 1432 (1969).
- 7) 望月信夫, 岡田昌二, 為政 脩, *薬誌*, **94**, 744 (1974).
- 8) N. Mochizuki, S. Okada, O. Tamemasa, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1077 (1975).
- 9) S. Okada, N. Mochizuki, O. Tamemasa, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1031 (1978).
- 10) N. Mochizuki, S. Okada, O. Tamemasa, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2856 (1977).
- 11) Y. T. Pratt, N. L. Drake, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 5024 (1957).
- 12) R. A. Morton, W. T. Earlam, *J. Chem. Soc.*, **1941**, 159.
- 13) H. J. Teuber, S. Benz, *Chem. Ber.*, **100**, 2077 (1967).

- 14) H. J. Teuber, S. Benz, *Chem. Ber.*, **100**, 2918 (1967).
- 15) 郭 憲寿, 吉名重多賀, 薬誌, **97**, 827 (1977).
- 16) G. M. Bennet, J. F. Grove, *J. Chem. Soc.*, **1945**, 378.
- 17) J. B. Conant, A. H. Blatt, "The chemistry of organic compounds," 5th ed., Maruzen, Tokyo, 1964, p. 444.
- 18) 市川信孝, 野老山 喬, "実験化学講座続 5 巻, 有機化合物の定性確認法 (下)," 日本化学会編, 丸善, 東京, 1966, p. 1055.