含窒素複素環化合物の研究 (第 51 報¹⁾) Phenanthroline N-Oxide の
Reissert-Henze 反応及び Meisenheimer 反応について

柴田恭裕,* 竹内 烈, 濱田喜樹

名城大学薬学部

Studies on Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds. LI.¹⁾ Reissert-Henze and Meisenheimer Reaction of Phenanthroline N-Oxide

YASUHIRO SHIBATA,* ISAO TAKEUCHI, and YOSHIKI HAMADA

Faculty of Pharmacy, Meijo University, Yagato-Urayama 15,
Tempaku-cho, Tempaku-ku, Nagoya, 468, Japan

(Received July 4, 1988)

Reissert-Henze reactions of phenanthroline N-oxides (**1**–**2**) with methanesulfonyl chloride gave the corresponding α -(**5**, **7**) and β -methylsulfonylphenanthroline (**6**, **8**), respectively.

In a similar manner, 8-methylsulfonylated 1-oxide (**10**) was obtained from 1,7-phenanthroline 1,7-dioxide (**3**), but the reaction of 4,7-phenanthroline 4,7-dioxide (**4**) resulted in the recovery of dioxide (**4**). The reactions of **1**–**4** with benzenesulfonyl chloride used instead of methanesulfonyl chloride did not give any reaction products, except for the reaction of **2** giving 4,7-phenanthroline-3-carbonitrile.

Meisenheimer reactions of **1**–**3** with phosphorous oxychloride gave the corresponding α -(**11**, **14**, **17**), β -(**12**, **15**, **18**), and γ -chlorophenanthrolines (**13**, **16**, **19**), respectively, while in a similar reaction, the α -chlorophenanthroline (**20**) as a sole product was obtained from **4** in a high yield.

As for **11**–**18**, **20**, minimum inhibitory concentrations (MIC) were 12.5 μ g/ml for *Pseudomonas aeruginosa*.

Keywords — substitution reaction; Reissert-Henze reaction; chlorination; Meisenheimer reaction; phenanthroline N-oxides

著者らは含窒素複素環化合物の研究の一環として今迄に各種の quinoline 類や naphthyridine 類及び phenanthroline 類に対しての trimethyl phosphite の Reissert 型の化学反応を報告してきた。^{1,2)} 今回は 1,7- 及び 4,7-phenanthroline の mono 及び dioxide 体に対して Reissert-Henze 反応 (RH 反応) 及び Meisenheimer 反応 (M 反応)³⁻⁵⁾ を企て知見を得た。また、一部の化合物につき抗菌性を検したので併せて報告する。

RH 反応³⁾ は quinoline 類に水又は有機溶媒中、シアニ化カリウムと酸塩化物などを反応させると N-oxide の酸素の脱離を伴って、その窒素の α 位に cyano 基が導入される反応である。これに対して、近年酸クロリドとして sulfonyl chloride 類を使用すると、nitrile 類は全く得られず、N-oxide の酸素の脱離を伴って sulfonyl 基が導入されるという報告がある。⁴⁾

また、M 反応は、quinoline 1-oxide 類に酸塩化リンを反応させると脱酸素化して環窒素の α 位又は γ 位に塩素が導入される反応であるが、近年、naphthyridine 1-oxide に酸塩化リンを反応させて、環窒素の α , β 及び γ 位の 3 種の塩素置換体を得るという報告もある。⁵⁾ 著者らも 4,6-phenanthroline 4-oxide に酸塩化リンを反応させ phenanthroline 類では初めて環窒素の α , β 及び γ 位の 3 種の塩素置換体が得られることを報告した。⁶⁾

最初に 1,7-phenanthroline 7-oxide (**1**), 4,7-phenanthroline 4-oxide (**2**), 1,7-phenanthroline 1,7-dioxide (**3**), 4,7-phenanthroline 4,7-dioxide (**4**) に RH 反応を試みた。すなわち、**1**–**4** をアセトン-水混合溶媒中、シアニ化カリウムとスルホニルクロリド (RSO_2Cl ; $\text{R}=\text{CH}_3$, C_6H_5) を作用させたところ、Chart 1 に示すように種々の生成物を得た。すなわち、methanesulfonyl chloride を使用した場合 **1**, **2** からは対応する sulfonyl 化合物

(5—8)を得、3からは1位の oxide が残存した sulfonyl 化合物 (10)を得た。また、benzenesulfonyl chloride を使用した場合には、2では sulfonyl 基は全く導入されず、nitrile 体 (9)のみを得た。9は文献⁷⁾の標品との ^1H -核磁気共鳴 (NMR) スペクトル、赤外吸収 (IR) スペクトルの一致により、4,7-phenanthroline-3-carbonitrile と決定した。なお、1, 3では全く反応が進行せず原料回収に終わった。また、4については sulfonyl chloride (RSO_2Cl : $\text{R}=\text{CH}_3$, C_6H_5) の種類に関係なく原料回収に終わった。5は IR スペクトルにおいて 1310 cm^{-1} に強い SO_2 基の吸収を示し、 ^1H -NMR スペクトルでは δ : 3.40 にメチル基が一重線で観測され、また、質量スペクトル (MS) が m/z : 258 (M^+) に分子イオンピークを示し、元素分析値は $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ をよく支持することから、その構造は、8-methylsulfonyl-1,7-phenanthroline と決定され、以下 6, 7, 10 も同様に IR スペクトル、 ^1H -NMR スペクトル、MS、元素分析値などにより、9-methylsulfonyl-1,7-phenanthroline, 3-methylsulfonyl-4,7-phenanthroline, 8-methylsulfonyl-1,7-phenanthroline 1-oxide であると決定した。なお 8 は微量のため、IR スペクトル、

Chart 1

TABLE I. Reaction of 1—3 with Sulfonyl Chlorides

Entry	Starting material	Sulfonyl chloride	Product	Yield (%)	mp (°C)	Appearance
1	1	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$	5	35.7	211—212	White powder
			6	15.5	178—180	White powder
2	2	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$	7	6.2	199—200	White powder
			8	Trace	189—190	White powder
3	3	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{Cl}$	9	45.5	196—198	White powder
4	3	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$	10	27.7	235—236	White powder

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル, MS により 2-methylsulfonyl-4,7-phenanthroline であると推定した. 以上の物理的性質の詳細は Table II, VI に示す. このように sulfonyl chloride として methanesulfonyl chloride を使用した時, 1-3 からは quinoline 1-oxide と同様な sulfonyl 化合物が得られたが, γ 体は得られず, quinoline 1-oxide と

TABLE II. $^1\text{H-NMR}$ Data for Compounds 5-10 in CDCl_3

	5	6	7	8	9	10
H-1	—	—	9.17 d $J=9.0$	8.18 br s	11.46 d $J=9.3$	—
H-2	9.04 d $J=4.8$	8.94 d $J=4.8$	8.34 d $J=9.0$	—	8.37 d $J=9.3$	8.93 d $J=8.0$
H-3	7.68 dd $J=4.8, 8.0$	7.58 dd $J=4.8, 8.0$	—	9.40 br s	—	7.69 dd $J=8.0, 4.8$
H-4	8.23 d $J=8.0$	8.24 d $J=8.0$	—	—	—	8.24 d $J=4.8$
H-5	8.06 s	8.02 s	8.24 d $J=9.0$	8.42 d $J=9.0$	8.20 d $J=9.0$	8.06 s
H-6	8.06 s	8.02 s	8.36 d $J=9.0$	8.20 d $J=9.0$	8.06 d $J=9.0$	8.06 s
H-8	—	9.40 d $J=3.0$	9.12 d $J=5.0$	9.06 d $J=5.0$	7.92 d $J=8.1$	—
H-9	8.34 d $J=9.78$	—	7.15 dd $J=5.0, 8.2$	7.68 dd $J=5.0, 8.5$	7.62 dd $J=8.1, 6.1$	8.34 d $J=9.78$
H-10	8.98 d $J=9.78$	10.04 d $J=3.0$	8.98 d $J=8.2$	8.92 d $J=8.5$	8.76 d $J=6.1$	7.78 d $J=9.78$
CH_3	3.40 s	3.20 s	3.44 s	3.20 s	3.38 s	3.40 s

Chart 2

の反応性の相違がみられた。また benzenesulfonyl chloride を使用した時、2 から nitrile 体 (9) を得たのみで sulfonyl 化合物は得られず、他の N-oxide 類では全く原料回収に終わった。

次に、4,6-phenanthroline 4-oxide⁹⁾ と反応性を比較する目的で、1—4 について M 反応を行ったところ Chart 2 に示すような結果が得られた。

TABLE III. Reaction of 1—4 with Phosphorous Oxychloride

Entry	Starting material	Product	Yield (%)	mp (°C)	Appearance
1	1	11	39.0	150—151	White needle
		12	3.0	128—129	White needle
		13	1.6	86—87	White needle
2	2	14	32.0	195—196	White needle
		15	3.0	200—201	White needle
		16	1.7	150—151	White needle
3	3	17	40.0	177—178	White needle
		18	3.4	180—183	White needle
		19	2.6	135—137	White needle
4	4	20	85.0	177—178	White needle

TABLE IV. ¹H-NMR Data for Compounds 11—16 in CDCl₃

	11	12	13	14	15	16
H-1	—	—	—	8.76 d J=9.0	10.04 d J=2.0	—
H-2	8.98 d J=5.0	8.96 d J=4.8	9.06 d J=4.0	7.54 d J=9.0	—	7.66 d J=5.0
H-3	7.56 dd J=5.0, 8.0	7.56 dd J=4.8, 8.0	7.52 dd J=4.0, 4.0	—	8.78 d J=2.0	8.76 d J=5.0
H-4	8.20 d J=8.0	8.20 d J=8.0	8.12 d J=4.0	—	—	—
H-5	7.92 s	7.90 d J=9.1	7.84 d J=10.0	8.24 d J=10.0	8.04 br s	8.00 d J=10.0
H-6	7.92 s	7.90 d J=9.1	8.00 d J=10.0	8.08 d J=10.0	8.04 br s	7.84 d J=10.0
H-8	—	8.88 d J=2.0	8.76 d J=5.0	8.98 d J=4.0	8.96 d J=5.0	7.52 d J=4.0
H-9	7.60 d J=10.0	—	7.66 d J=5.0	7.56 dd J=4.0, 8.0	7.58 dd J=5.0, 8.0	9.06 d J=4.0, 4.0
H-10	9.44 d J=10.0	9.44 d J=2.0	—	8.76 d J=8.0	10.04 d J=8.0	10.04 d J=4.0

TABLE V. ¹H-NMR Data for Compounds 17—20 in CDCl₃

	17	18	19	20
H-1	—	—	—	8.80 d J=9.0
H-2	—	—	—	7.55 d J=9.0
H-3	7.52 d J=8.0	7.54 d J=9.0	7.60 d J=8.0	—
H-4	8.16 d J=8.0	8.16 d J=9.0	8.72 d J=8.0	—
H-5	7.92 s	7.86 d J=9.2	7.76 d J=9.3	8.22 d J=10.0
H-6	7.92 s	8.04 d J=9.2	7.94 d J=9.3	8.10 d J=10.0
H-8	—	8.92 d J=2.0	8.04 d J=5.0	—
H-9	7.58 d J=10.0	—	7.48 d J=5.0	7.54 d J=8.0
H-10	9.34 d J=10.0	9.32 d J=2.0	—	8.80 d J=8.0

TABLE VI. Physical Properties for Compounds 5–20

Compd. No.	Formula	Analysis (%)			IR (KBr) cm ⁻¹	MS <i>m/z</i> (M ⁺)
		Calcd	(Found)			
		C	H	N		
5	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	60.45 (60.41)	3.90 3.83	10.84 10.70)	1310 (SO ₂)	258
6	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	60.45 (60.40)	3.90 3.75	10.84 10.65)	1310 (SO ₂)	258
7	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	60.45 (60.02)	3.90 3.70	10.84 10.40)	1310 (SO ₂)	258
8	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂ S				1310 (SO ₂)	258
9	C ₁₃ H ₇ N ₈	76.08 (76.30)	3.44 3.51	20.48 20.51)	2210 (CN)	205
10	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	56.92 (56.91)	3.69 3.52	10.22 10.30)	1310 (SO ₂)	274
11	C ₁₂ H ₇ ClN ₂	67.14 (67.13)	3.30 3.10	13.05 13.11)		214
12	C ₁₂ H ₇ ClN ₂	67.14 (67.13)	3.30 3.05	13.05 13.13)		214
13	C ₁₂ H ₇ ClN ₂	67.14 (67.10)	3.30 3.10	13.05 13.13)		214
14	C ₁₂ H ₇ ClN ₂	67.14 (67.11)	3.30 3.12	13.05 13.14)		214
15	C ₁₂ H ₇ ClN ₂	67.14 (67.10)	3.30 3.21	13.05 13.14)		214
16	C ₁₂ H ₇ ClN ₂	67.14 (67.15)	3.30 3.12	13.05 13.15)		214
17	C ₁₂ H ₆ Cl ₂ N ₂	57.86 (57.66)	2.43 2.07	11.35 11.25)		248
18	C ₁₂ H ₆ Cl ₂ N ₂	57.86 (57.81)	2.43 2.38	11.35 11.15)		248
19	C ₁₂ H ₆ Cl ₂ N ₂	57.86 (57.81)	2.43 2.33	11.35 11.31)		248
20	C ₁₂ H ₆ Cl ₂ N ₂	57.86 (57.87)	2.43 2.41	11.35 11.31)		248

すなわち, **1** を酸塩化リンと 4 時間加熱還流させて, **11–13** の 3 物質を, ついで **2** に酸塩化リンを同一条件下反応させ, **1** の場合と同様に **14–16** を得た. これら **11–16** は元素分析値がいずれも $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_2$ の組成を支持し, MS が m/z : 214 (M^+), 179 ($M^+ - \text{Cl}$) のピークを示し, 更に $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにより, **11**, **12**, **13** は各々 8-chloro-, 9-chloro- 及び 10-chloro-1,7-phenanthroline であり, **14**, **15**, **16** は 3-chloro-, 2-chloro- 及び 1-chloro-4,7-phenanthroline と決定した. 次に **3** を **1** と同様, 酸塩化リンと反応させたところ, **17**, **18**, **19** の二塩素置換体を得た. これら **17**, **18**, **19** は元素分析値がすべて $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2$ を支持し, MS が m/z : 248 (M^+), 213 ($M^+ - \text{Cl}$), 178 (213–Cl) のピークを示し, また $^1\text{H-NMR}$ スペクトルも構造をよく支持することから, **17**, **18**, **19** を各々, 2,8-dichloro-, 2,9-dichloro- 及び 2,10-dichloro-1,7-phenanthroline と決定した. 最後に **4** を酸塩

TABLE VII. Antibacterial Activity (MIC, $\mu\text{g/ml}$) of **11**, **18**, **20**

Compd. No.	Micro-organisms	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NC-5
11		12.5
12		12.5
13		12.5
14		12.5
15		12.5
16		12.5
17		12.5
18		12.5
20		12.5

MIC, Minimum inhibitory concentration.

また $^1\text{H-NMR}$ スペクトルも構造をよく支持することから, **17**, **18**, **19** を各々, 2,8-dichloro-, 2,9-dichloro- 及び 2,10-dichloro-1,7-phenanthroline と決定した. 最後に **4** を酸塩

化リンと同一条件下反応させたところ、**1**—**3** とは反応性が異なり、**20** のみを高収率で得た。**20** は元素分析値が $C_{12}H_6Cl_2N_2$ の組成を支持し、MS が m/z : 248 (M^+), 213 (M^+-Cl), 178 (213- Cl) のピークを示し、また、 1H -NMR スペクトルが構造を支持することから、3,8-dichloro-4,7-phenanthroline と決定した (Table IV—VI)。

以上の結果をまとめると、**1**, **2**, **3** と酸塩化リンの反応では、4,6-phenanthroline 4-oxide と同様に環窒素の α , β , γ 位の塩素置換体が得られるが、**4** からは環窒素の β 及び γ 位の塩素置換体は得られず反応性の相違がみられた。

最後に **11**—**18**, **20** について抗菌活性を検索したところ、Table VII に示すように、*Pseudomonas aeruginosa* に対して 12.5 $\mu g/ml$ の発育阻止有効であった。

実 験 の 部

融点は柳本微量融点測定装置を用いた未補正值である。IR スペクトルは E-1A (日立) を用い、MS は M-52 (日立) を用いて測定した。 1H -NMR スペクトルは JMN-PS-100 (JEOL) を使用し、ケミカルシフトは tetramethylsilane (TMS) からの δ 値で示し、結合定数 (J) は Hz で示した。略語; s=singlet, d=doublet, dd=double doublet, br s=broad singlet。

1—4 の Reissert-Henze 反応 N-Oxide (**1**—**4**) (0.002 mol) をアセトン 16 ml に溶かし、KCN (0.008 mol) の水溶液 4 ml を加え、 RSO_2Cl ($R=-CH_3$,) (0.004 mol) を攪拌下 30 min かけて滴下する。室温で 6 h 攪拌後、減圧濃縮、残渣を CH_2Cl_2 で抽出、5% NaOH、水で 3 回ずつ洗浄後、無水 $MgSO_4$ で乾燥、溶媒留去、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離精製した (Table I, II, IV)。

1 の Meisenheimer 反応 **1** (5 mmol) に攪拌下新しく蒸留した $POCl_3$ (50 mmol) を加え 25 min 攪拌し、混合物を 4 h 乾留し、過剰の $POCl_3$ を減圧下で留去し、残渣を 10% NaOH で中和し、 CH_2Cl_2 で抽出し、抽出液を水洗、無水 $MgSO_4$ で乾燥、溶媒留去、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ($CHCl_3$) で分離、第 1 フラクシオンをベンゼン-シクロヘキサン (1:1) から再結晶し、**11** を得、第 2 フラクシオンを石油エーテルから再結晶し、**12** を得、また、最後のフラクシオンを石油エーテルから再結晶し、**13** を得た (Table III, IV, VI)。

2 の Meisenheimer 反応 **2** (5 mmol) を水で冷却しながら、新しく蒸留した $POCl_3$ (10 mmol) を加え、以下 **1** と同様に処理し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー ($CHCl_3$) で分離、第 1 フラクシオンをベンゼンから再結晶し **14** を得、第 2 フラクシオンをベンゼン-クロロホルム (3:1) により再結晶し、**15** を得、最後のフラクシオンをベンゼン-ジクロロメタン (1:1) から再結晶し、**16** を得た (Table III, IV, VI)。

3 の Meisenheimer 反応 **3** (5 mmol) に新しく蒸留した $POCl_3$ (15 mmol) を加え、**1** と同様に処理し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより分離精製、第 1 フラクシオンをベンゼン-シクロヘキサン (1:1) から再結晶し、**17** を得、第 2 フラクシオンを EtOH から再結晶し、**18** を得、最後のフラクシオンを EtOH から再結晶し、**19** を得た (Table III, V, VI)。

4 の Meisenheimer 反応 **4** (5 mmol) に新しく蒸留した $POCl_3$ (10 mmol) を加え、以下 **1** と同様に処理し、残渣をベンゼンで再結晶し、**20** を高収率で得た (Table III, V, VI)。

謝辞 抗菌性を測定していただいた関西医科大学微生物教室 伊藤富由助教授に深謝します。

引 用 文 献

- 1) 柴田恭裕, 竹内 烈, 濱田喜樹, 薬誌, **107**, 945 (1987).
- 2) a) 竹内 烈, 柴田恭裕, 濱田喜樹, 薬誌, **104**, 1133 (1984); b) I. Takeuchi, Y. Shibata, Y. Hamada, *Heterocycles*, **24**, 647 (1986); c) *Idem, ibid.*, **23**, 1635 (1985); d) H. Suezawa, M. Hirota, Y. Shibata, I. Takeuchi, Y. Hamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 2362 (1986); e) Y. Shibata, Y. Hamada, *Heterocycles*, in preparation.
- 3) M. Henze, *Ber.*, **69**, 1566 (1936).
- 4) a) 林 英作, 島田典招, 薬誌, **97**, 627, 641 (1977); b) 林 英作, 東野武郎, “ヘテロ環の化学 (第 4 集),” 亀谷哲治, 向井利夫, 高野誠一編, 南江堂, 東京, 1979, pp. 281—295.
- 5) W. W. Paudler, D. J. Pokorny, *J. Org. Chem.*, **36**, 1720 (1971).
- 6) a) Y. Hamada, I. Takeuchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2769 (1976); b) Y. Hamada, I. Takeuchi, M. Hirota, *ibid.*, **26**, 350 (1978).
- 7) K. Kloc, J. Mlochowski, *Rocz. Chem.*, **49**, 1621 (1975).