Indoloquininoxaline 誘導体の金属錯体に関する研究 (第 1 報)
Hydroxyindoloquininoxaline 誘導体の合成¹⁾

喜谷喜徳, 松尾賢明, 小池 久
名古屋市立大学薬学部²⁾

Studies on the Metal Complexes of Indoloquininoxaline Derivatives.
I. Syntheses of Hydroxyindoloquininoxaline Derivatives¹⁾

YOSHINORI KIDANI, MASAOKI MATSUO and HISASHI KOIKE
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University²⁾

(Received August 12, 1969)

Some hydroxyindoloquininoxaline derivatives were prepared to obtain their metal complexes. Both 1-methoxy- and 4-methoxyindoloquininoxalines (I and II) are formed when isatin (III) is condensed with 2,3-diaminoanisole in glacial acetic acid, but it was found that only I is formed by condensation of III with 2-amino-3-methylaminoanisole, and only II with 2-methylamino-3-aminoanisole.

7-Hydroxy and 10-hydroxy derivatives were obtained by the condensation of III derivatives with *o*-phenylenediamine.

8-Hydroxyquinoline (oxine) のごとく, 窒素原子の *peri* 位に水酸基を有する化合物, 1-hydroxyquininoxaline,³⁾ 1-hydroxyacridine,⁴⁾ 1-hydroxyphenazine⁵⁾ などは抗菌作用を有し, これら oxine 様官能基を有する化合物はある種の金属の共存によりさらに抗菌力を増強し, あるいは拮抗作用を示すということは, Albert,⁶⁾ 吉岡⁷⁾ によって明らかにされている. とくに, Albert,⁸⁾ Erlenmeyer ら⁹⁾ は, 抗菌性と金属イオンとの相互作用について錯体生成によるものであることを詳しく研究, 報告している.

著者らは, oxine 様官能基を有する化合物の金属錯体の安定度などと, 生物学的作用, 抗菌作用, 抗癌作用との関係を検討する目的から, indoloquininoxaline 誘導体およびこれら化合物と金属との錯体を合成し, 安定度その他の物理化学的性質の測定を行なう目的で本実験を行なった. 本報においては, 配位子, すなわち, hydroxyindoloquininoxaline 誘導体の合成法について報告する. Indoloquininoxaline (indolo[2,3-*b*]quininoxaline, 以下 IQ と略す.) 誘導体の合成法は, Marchlewski ら¹⁰⁾ により IQ 骨格, 5-, 6-methyl-IQ および 2-, 3-, 9-chloro-IQ などについて報告されており, また 2-, 3-methyl-IQ は Hinsberg¹¹⁾ により, さらに 1962 年には Badger¹²⁾ により各種の N-methyl-IQ の研究が報告されている. しかしながら, 著者らが目的としている oxine 様官能基を有し, 金属との錯体生成能を有する IQ 誘導体, すなわち, 1, 4, 7 および 10 位に水酸基を有する IQ 誘導体の合成法に関しては文献未記載である. そこで, 1-, 4-, 7-, 10-hydroxy, 1,4-dihydroxy 誘導体 (III, IV, XII, X, VII) の合成を行なった.

1) 日本薬学会東海支部例会, 名古屋, 1968 年 9 月.

2) Location: Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya.

3) H. Erlenmeyer, J. Bäumlér, W. Roth, *Helv. Chim. Acta*, **36**, 941 (1953).

4) A. Albert, R.J. Goldacre, M.E. Davey, J.D. Stone, *Brit. J. Exptl. Path.*, **26**, 160 (1945).

5) Y. Kawakami, T. Takahashi, J. Yabe, I. Yoshioka, *J. Antibiotics* (Tokyo) Ser. A, **8**, 51 (1955).

6) A. Albert, *Med. J. Australia*, **1**, 245 (1944).

7) 吉岡一郎, 上原寿美子, 薬誌, **78**, 351 (1958).

8) A. Albert, D. Magrath, *Biochem. J.*, **41**, 534 (1947).

9) E. Sorkin, W. Roth, H. Erlenmeyer, *Helv. Chim. Acta*, **35**, 1736 (1952).

10) L. Marchlewski, E. Schunck, *Chem. Ber.*, **28**, 2528 (1895).

11) O. Hinsberg, *Chem. Ber.*, **19**, 487 (1886).

12) G.M. Badger, P.J. Nelson, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 3926.

1-, 4-Hydroxy-IQ の合成は, 2, 3-diaminoanisole と isatin を酢酸中で加熱還流して縮合させ, 後脱メチルする方法を用いた. しかし, この方法によると, 収量は良いが 2 種類の methoxy-IQ がほとんど同じ割合で生成し (Chart 1), それぞれ, 1-, 4-置換体であることがわかったが, どちらが 1- あるいは 4- 置換体であるか不明のため, 別途合成法により得たものと同定した. 反応生成物の分離にはカラムクロマト (Al_2O_3) を用いたが, 両メトキシ体の R_f 値にはほとんど差がなく, 分離は困難であった. そこで, メトキシ体を HBr で脱メチルした後カラムクロマトにより分離したところ, fraction 1 および 2 に分かれた. それぞれをアルコールから再結晶し, 黄色針状晶として前者を 40%, 後者を 45% の収量で得た.

Chart 1.

つぎに, fraction 1 および 2 の水酸基の位置を決定するため, III あるいは IV のいずれか一方しか生成しないと考えられる反応を利用し, 別途合成を行なった. まず, 2,3-dinitroanisole を原料として 2-methylamino-3-aminoanisole¹³⁾ および 2-amino-3-methylaminoanisole を合成し, これらと 2-chloroisatin を無水酢酸ナトリウムとともにアルコール中で加熱還流すると, 5-N-メチル体のみを生成する. これを HBr で脱メチルすると, N-メチルおよびメトキシ基両方の脱メチルが起こり, それぞれ IV および III を得た (Chart 2). これらをアル

Chart 2

13) J.J. Blanksma, *Chem. Zentr.*, 79, 1826 (1908).

コールから再結晶し、薄層クロマト（シリカゲル）および IR により同定を行なったところ、III はさきに合成した fraction 1 と、IV は fraction 2 と全く一致することがわかった。さらに、fraction 1 および 2 の置換位置を確認するため、つぎのような反応についても検討した。すなわち、Marchlewski ら¹⁴⁾ も報告しているように、isatin と N-methyl-o-phenylenediamine が縮合する場合には、isatin は Lactim 型をとり、5-メチル体のみを生成する。そこで著者らは、isatin と 2-amino-3-methylaminoanisole または、2-methylamino-3-aminoanisole とを縮合させたところ、前者からは 1-methoxy-5-methyl-IQ のみ、後者からは 4-methoxy-5-methyl-IQ のみを得られた (Chart 3)。これを HBr で脱メチルし、III と IV を得た。これらは、さきに合成したものと薄層クロマト、UV, IR により同定した。

Chart 3

以上のことから、2,3-diaminoanisole と isatin との酢酸中での縮合反応においては、ほとんど同じ確率で 1- および 4-メトキシ体を生成すること、N-methyl-o-phenylenediamine と isatin の縮合において 5-N-メチル体のみが生成するが、前者のメトキシ誘導体を用いた場合も同様に 5-N-メチル体のみを得られ、11-N-メチル体は得られないことがわかった。

つぎに、1,4-dihydroxy-IQ (VIII) の合成を行なった。すなわち、1,4-dimethoxybenzene をニトロ化し¹⁵⁾ 得られたジニトロ体を Zn 末と HCl で還元して 1,4-dimethoxy-2,3-diaminobenzene とし、Chart 4 に示したようにこれを isatin と縮合させ 1,4-dimethoxy-IQ を得た。さらに、常法により脱メチル化後、アルコールから再結晶し (VIII) 黄色針状品を得た。

Chart 4

7- および 10-hydroxy-IQ 誘導体については、7-chloro-4-methoxyisatin および 4-chloro-7-methoxyisatin を合成し、これらと o-phenylenediamine との縮合により 10-chloro-7-hydroxy-IQ (XII) および 7-chloro-10-hydroxy-IQ (X) を得た。(Chart 5)。

Isatin 誘導体の合成は、2-chloro-5-methoxyaniline および 5-chloro-2-methoxyaniline を原料として、Sandmeyer の isatin 合成法¹⁶⁾ にしたがって行なった。

14) L. Marchlewski, L. G. Raoclitte, *Chem. Ber.*, **34**, 1113 (1901).

15) J. Haberman, *Chem. Ber.*, **11**, 1037 (1878).

16) T. Sandmeyer, *Helv. Chim. Acta*, **2**, 234 (1919).

Chart 5

実験の部¹⁷⁾

2,3-Diaminoanisole と Isatin の反応 2,3-Diaminoanisole 1 g, isatin 1 g をそれぞれ 50% AcOH 10 ml に溶解し、両溶液を混合、30 min 加熱還流。反応液を冷却、氷水中に加えると黄色沈殿を生ず。これを濾取、水洗後 50% EtOH から再結、1-methoxy-IQ (I) と 4-methoxy-IQ (II) の混合物の黄色結晶を得。収量 1.3 g. *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{11}ON_3$: C, 72.28; H, 4.45; N, 16.86. Found: C, 72.04; H, 4.49; N, 16.79.

I, II の脱メチル 上で得られた I, II の混合物 1 g に AcOH 15 ml および 47% HBr 15 ml を加え、15 hr 加熱還流、HBr 塩の赤色針状晶を得。これをアルカリで処理し 50% EtOH から再結、mp 283—285° (decomp.) の 1-hydroxy-IQ (III), 4-hydroxy-IQ (IV) の混合物の黄色針状晶を得。収量 0.6 g. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_9ON_3$: C, 71.47; H, 3.86; N, 17.86. Found: C, 71.05; H, 3.99; N, 17.75.

III と IV の分離 III, IV の混合物 1 g をベンゼンに溶解、アルミナカラムクロマトに付す。最初の留出部 (fraction 1) の溶媒を留去、黄色結晶を得。つぎにアルミナ吸着物質を 10% NaOH にて流出させ (fraction 2), AcOH 酸性にし結晶を得。これらを 50% EtOH から再結。収量: fraction 1, 0.45 g, mp > 300°, fraction 2, 0.40 g, mp > 300°. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_9ON_3$: C, 71.47; H, 3.86; N, 17.86. Found: (fraction 1) C, 71.42; H, 4.02; N, 17.76, (fraction 2) C, 71.32; H, 4.18; N, 17.78.

1-Methoxy-5-methyl-IQ (V) i) 2-Chloroisatin と 2-Amino-3-methylaminoanisole の反応——2-Chloroisatin 1 g と 2-amino-3-methylaminoanisole 1 g を EtOH 10 ml に溶かし、無水 AcONa 1 g を加え 5 hr 加熱還流。反応液を dil. NaOH で中和すると赤色針状晶を得。これを 70% EtOH から再結、mp 148° の V を得。収量 0.3 g. *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{13}ON_3$: C, 72.97; H, 4.98; N, 15.96. Found: C, 72.54; H, 5.21; N, 16.39.

ii) Isatin と 2-Amino-3-methylaminoanisole の反応——Isatin 1 g と 2-amino-3-methylaminoanisole 1 g を 50% AcOH 中で 30 min 加熱還流する。冷却すれば V の赤色針状晶を得。EtOH から再結。mp 148°. 収量 1.2 g. *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{13}ON_3$: C, 72.97; H, 4.98; N, 15.96. Found: C, 72.80; H, 5.05; N, 16.20.

1-Hydroxy-IQ (III) V 1 g を AcOH 中 HBr で脱メチルし、これを 50% EtOH から再結、黄色針状晶を得。これは先にアルミナカラムクロマトで分離した fraction 1 と、IR, UV, *Rf* 値 (薄層クロマト) において一致した。mp > 300°. 収量 0.4 g. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_9ON_3$: C, 71.47; H, 3.86; N, 17.86. Found: C, 71.50; H, 3.91; N, 17.53.

4-Methoxy-5-methyl-IQ (VI) i) 2-Chloroisatin と 2-Methylamino-3-aminoanisole の反応——2-Chloroisatin 1 g と 2-methylamino-3-aminoanisole 1 g を EtOH 10 ml に溶かし、無水 AcONa 1 g を加え 5 hr 加熱還流。冷却後反応液を氷水中に注ぎ、生じた沈殿を EtOH から再結、VI の赤色針状晶を得。mp 189°. 収量 0.4 g. *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{13}ON_3$: C, 72.97; H, 4.98; N, 15.96. Found: C, 72.55; H, 5.01; N, 15.37.

ii) Isatin と 2-Methylamino-3-aminoanisole の反応——Isatin 1 g, 2-methylamino-3-aminoanisole 1 g を 50% AcOH 中で 30 min 加熱還流、生じた赤色結晶を EtOH から再結。赤色針状晶を得。これは先に 2-chloroisatin から合成した (VI) と mp, IR により同定した。mp 189°. 収量 1.2 g. *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{13}ON_3$: C, 72.97; H, 4.98; N, 15.96. Found: C, 72.93; H, 4.93; N, 16.18.

4-Hydroxy-IQ (IV) VI 1 g を III の場合と同様にして脱メチルし、黄色針状晶を得。このものはクロマト分離を行なった fraction 2 と IR, UV, *Rf* 値により同定した。mp > 300°. 収量 0.5 g. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_9ON_3$: C, 71.47; H, 3.86; N, 17.86. Found: C, 71.25; H, 4.00; N, 17.91.

17) 融点は未補正。

1,4-Dihydroxy-IQ (VIII) 1,4-Dimethoxy-2,3-diaminobenzene 1 g と isatin 1 g を AcOH 中で縮合させ、冷後水を加えベンゼンで抽出、ベンゼンを留去、残渣を EtOH で再結、黄色針状晶 VII を得。mp>300°。収量 0.9 g. *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{13}O_2N_3$: C, 68.76; H, 4.69; N, 15.05. Found: C, 67.97; H, 4.76; N, 15.25.

VII の 1 g を AcOH 中 HBr で脱メチル、EtOH から再結、黄色粉末状結晶 VIII を得。mp>300°。収量 0.3 g. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_9O_2N_3$: C, 66.93; H, 3.61; N, 16.73. Found: C, 65.58; H, 3.75; N, 16.20.

7-Chloro-10-hydroxy-IQ (X) 4-Chloro-7-methoxyisatin 1 g と *o*-phenylenediamine 1 g を AcOH 中で 30 min 加熱還流、冷後反応液を氷水中に注ぎ、生じた沈殿を EtOH から再結、黄色針状晶 IX を得。mp>300°。収量 0.5 g. *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{10}ON_3Cl$: C, 63.50; H, 3.55; N, 14.81. Found: C, 63.10; H, 3.93; N, 14.35.

IX 0.5 g を HBr で脱メチル、X の黄色針状晶を得。mp>300°。収量 0.3 g. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_8ON_3Cl$: C, 62.35; H, 2.99; N, 15.58. Found: C, 62.13; H, 3.14; N, 15.28.

10-Chloro-7-hydroxy-IQ (XII) X の場合と同様に、7-chloro-4-methoxyisatin 1 g と *o*-phenylenediamine 1 g を縮合させ、50% EtOH から再結、XI の黄色針状晶を得。mp 259°。収量 1.0 g. *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{10}ON_3Cl$: C, 63.50; H, 3.55; N, 14.81. Found: C, 63.40; H, 3.73; N, 14.46.

XI 1 g を X の場合と同様に脱メチル、50% EtOH から再結、XII の黄色針状晶を得。mp>300°。収量 0.4 g. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_8ON_3Cl$: C, 62.35; H, 2.99; N, 15.58. Found: C, 62.26; H, 3.06; N, 15.78.

謝辞 本研究にあたり元素分析を実施された本学総合機器分析施設、山岸民枝、栗本節子両嬢に厚く感謝いたします。