

芳香族フラザン化合物の生成と反応

長谷川 稔,* 高 島 亨, 宮澤 智之
 日本大学薬学部, 〒274-8555 船橋市習志野台 7-7-1

Formations and Reactions of Aromatic Furazan Compounds

Minoru HASEGAWA,* Tohru TAKABATAKE, and Tomoyuki MIYAZAWA
 College of Pharmacy, Nihon University, 7-7-1 Narashinodai, Funabashi-shi, Chiba 274-8555, Japan

(Received February 26, 2001)

A reaction from various kinds of nitroquinoline with hydroxylamine in potassium hydroxide alkalinity produced a novel product, furazanoquinoline, besides the known amino derivatives. The products obtained were furazano [3,4-f] quinoline (5) from 5-nitroquinoline (1) and 6-nitroquinoline (6), and furazano [3,4-h] quinoline (10) from 7-nitroquinoline (8) and 8-nitroquinoline (11). The reaction mechanism was believed to be as shown in Figs. 2 and 3. The photoreaction of benzofuroxan (19) in acetonitrile containing a little water, under a high pressure mercury lamp, produced 1*H*-azepine-2,7-dione (20), while under irradiation using a low pressure lamp, 6*H*-furazano [4,5-c] carbazole-3-oxide (21) and compound 20 were obtained. Then the photoproduct 20 produced photodimer 22 by irradiation in acetonitrile : water (9 : 1, v/v) using a high or low pressure mercury lamp, while photolysis with alkali proceeded as in the photoreaction of *N*-alkylimide to give 7-hydroxy-1*H*-azepine-2-one (23). When pyrido [2,3-c] furoxan (24) was irradiated in acetonitrile containing a little water with a low pressure mercury lamp, 3-nitro-2-pyridone (25) was obtained. When compound 24 was irradiated in the presence of morpholine with a low pressure mercury lamp in an argon atmosphere, 6-morpholinopyridine 2,3-dioxime (26) was produced. Quinoxaline 1,4-dioxide derivatives (31, 33), phenazine 5,10-dioxide derivatives (36, 37) and pyrido [2,3-b] pyrazine derivatives (38, 39) were synthesized from the corresponding furoxan catalyzed by silica gel or molecular sieves, and their antibacterial properties were evaluated. The results of antibacterial screening tests *in vitro*, revealed strong activity against *Bacteroides fragilis*.

Key words—aromatic furazan derivatives; photochemical reaction; antibacterial activity; quinoxaline 1,4-dioxide derivatives; phenazine 5,10-dioxide derivatives; pyrido [2,3-b] pyrazine 1,4-dioxide derivatives

はじめに

フラザン類の研究に着手したきっかけは、ガン特定研究の一環として、ヒドロキシルアミンの反応性を検討した際、ニトロキノリンと反応してキノリノフラザンが生成したことから、それ以降、フラザン環を持つ化合物を用いて、光化学反応と抗菌性化合物の合成を行ってきた。

1. キノリノフラザンの生成

1-1. ニトロキノリンとヒドロキシルアミンとの反応^{1,2)} ヒドロキシルアミンはアルカリの存在下、求核反応によりアミノ基が導入されることが知られているが、³⁻⁶⁾各種ニトロキノリンに対する反応では次のような結果が得られた (Fig. 1)。

5-ニトロキノリン (1) からは 6-あるいは 8-位にアミノ基が導入され (2, 3, 4), 同時にフラザノ

[3,4-f] キノリン (5) が生成した。また、6-ニトロキノリン (6) からは 5-アミノ置換体 (7) とフラザン 5 が得られた。同様に 7-ニトロキノリン (8) と 8-ニトロキノリン (11) からもそれぞれアミノ置換体 (9, 12, 13) と、共にフラザノ [3,4-h] キノリン (10) が生成した。この反応での新規な生成物であるフラザノキノリンの生成機構を検討する目的で 5-ニトロキノリン (1) の反応を種々の緩和な条件で行い、フラザン 5 の中間体としてキノリノキノン-5,6-ジオキシム (14) が捕捉され、フラザン生成の反応経路は Fig. 2 に示すように推定された。ニトロキノリン 1 と 6 からそれぞれジオキシム 14 が生成し、ついで脱水閉環してフラザノキノリン 5 が得られた。

また、アミノ化及びフラザン生成の機構は次のよ

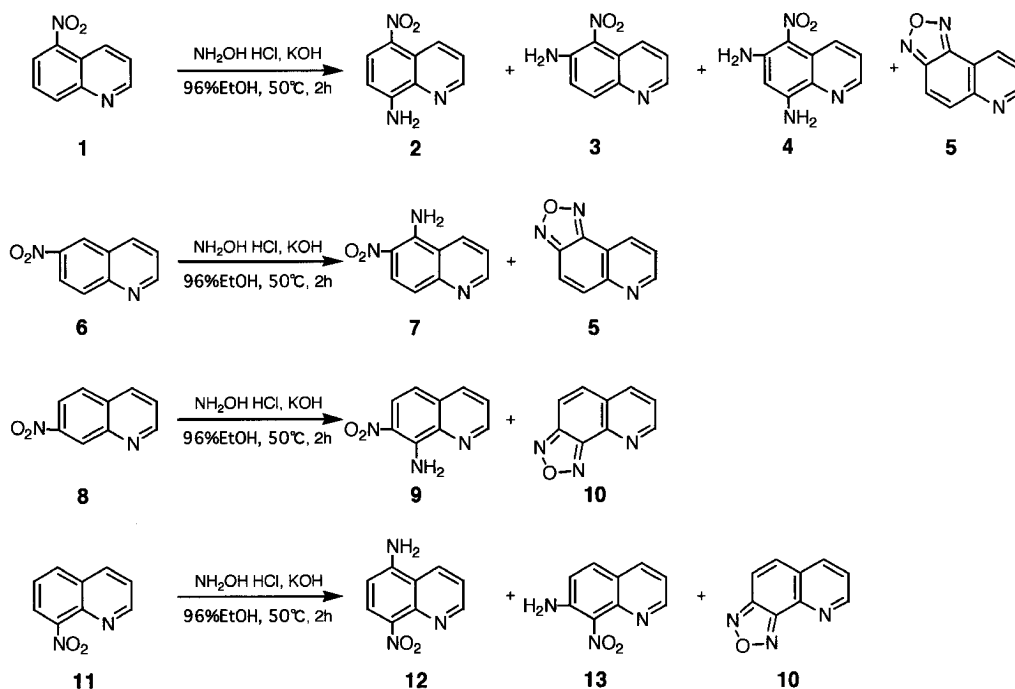


Fig. 1. Reactions of Various Kinds of Nitroquinoline with Hydroxylamine

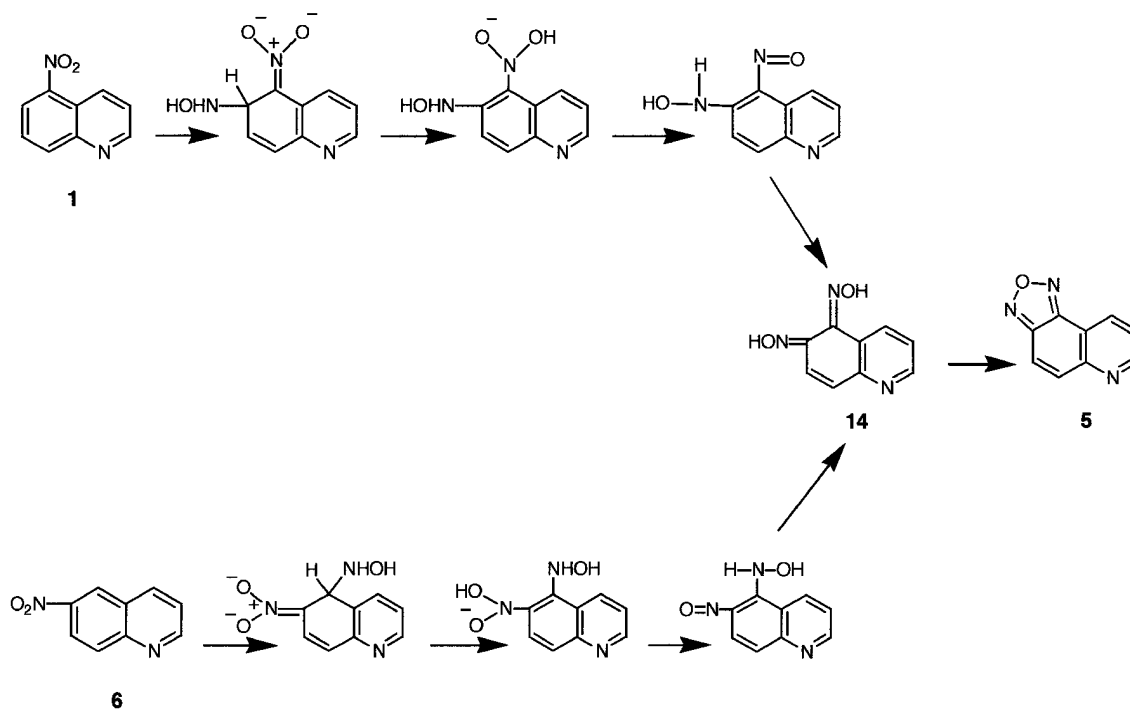


Fig. 2. Formation Mechanism of Compound 5 from 1 or 6

うに考えられる。ヒドロキシルアミンが付加する位置の核水素は $-NHOH$ の N にシフトしてアミノ化へ (path a), 一方, 核水素が $-NO_2$ の O にシフトしてフラザン生成へと進むもの (path b) と考えら

れる (Fig. 3).

2. 芳香族フラザン化合物の光化学反応

2-1. ベンゾフロキサンの光化学反応⁷⁾ ベンゾフラザン (15) の光化学反応については Fig. 4

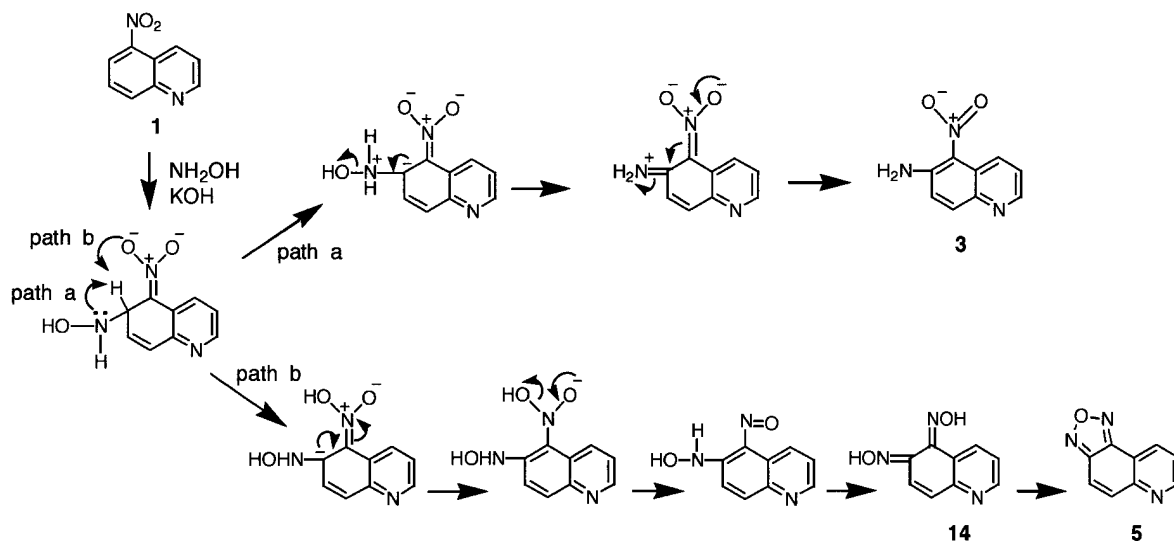
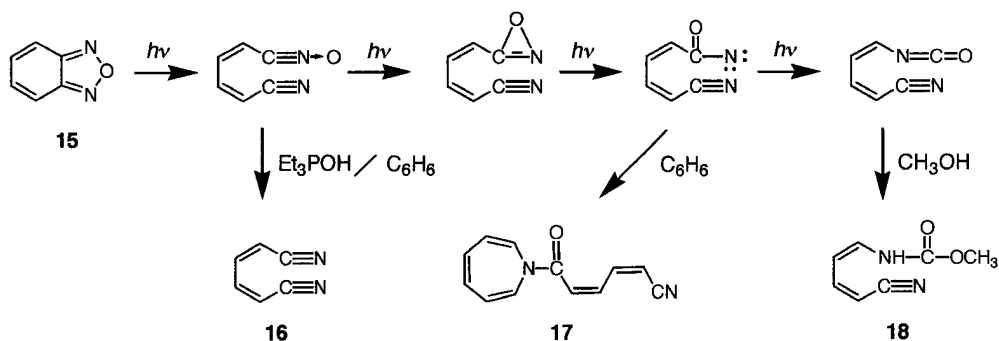
Fig. 3. Reaction Mechanism of 5-Nitroquinoline (1) with NH_2OH 

Fig. 4. Photoreactions of Benzofurazan (15)

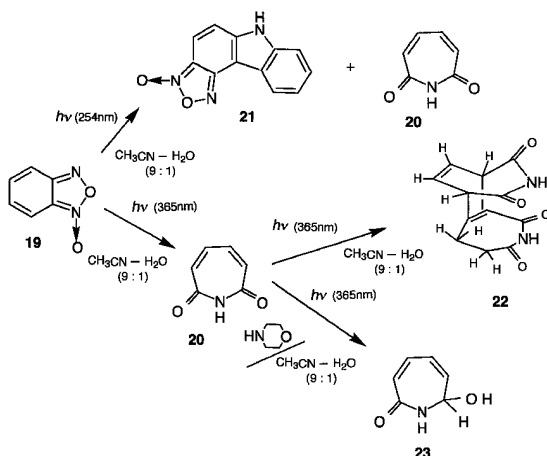


Fig. 5. Photoreactions of Benzofuroxan (19)

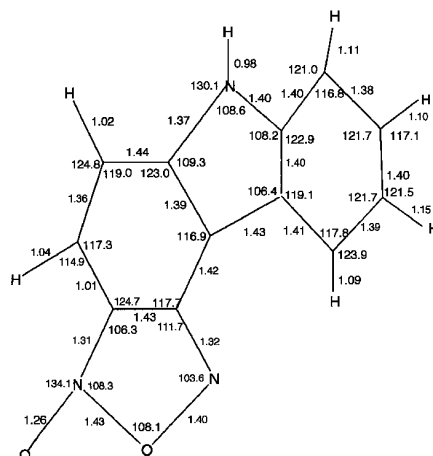


Fig. 6. X-Ray Crystal Structure of Compound 21

に示したように報告されている。^{8,9)} これらの反応ではフラザン環の N-O と C-C 結合が開裂している。

ベンゾフロキサン (19) の反応では、光の波長によって生成物が異なった (Fig. 5)。365 nm の光で

は 1*H*-アゼピン-2,7-ジオン (20) が得られ、また、254 nm の光では 2 分子縮合して 6*H*-フラザノ [4,5-*c*]カルバゾール 3-オキシド (21) が生成し、この構造は X 線結晶解析により決定した (Fig. 6)。

254 nm の光化学反応では、フルオレンやフェナントレン芳香族化合物の増感剤が効果を示した。

増感剤がないときは、アゼピン **20** は極めて少なく、ほとんどカルバゾール **21** が生成するが、増感剤を加えると、**21** はほとんど生成しないで、**20** が得られる。(Table 1)。増感剤の蛍光を測定すると、添加したベンゾフロキサンの量に依存して蛍光の波形を変化させながら消光している (Fig. 7)。これより反応機構は **19** が増感剤の蛍光を再吸収して反応し、アゼピン **20** を生成するものと考えられる

Table 1. Yields of Products on Photolysis of Compound **19** in an Immersion Unit Type Apparatus at 254 nm

Additive	Yield of products (%) ^{a)}		Conversion (%)
	21	20	
—	13.6	3.3	39
Fluorene	trace	16.7	39

a) Yields based on consumed **19**.

(Fig. 8).

2-2. 1*H*-アゼピン -2,7- ジオンの光化学反応 (**1**)¹⁰⁾ ベンゾフロキサン **19** の照射により得られたアゼピン **20** を、さらに、同条件で照射したところ二量体 **22** が得られた。この構造は¹H-NMR スペクトルにおけるデカップリング効果と NOE スペクトルから決定した (Fig. 9)。

この二量化反応における Excimer が、アゼピン **20** の蛍光の濃度依存性の測定から認められた。Fig. 10 に示したように、416 nm にピークを持ったアゼピン **20** の蛍光スペクトルが、濃度が高くなるに従い、徐々に 405, 505 nm にピークを持つスペクトルに変り、このスペクトルが Excimer によるものと考えられる。したがって、この光化学反応は Fig. 11 に示したように、照射により励起したアゼピンの分子 **20**^{*}が、基底状態のアゼピン分子 **20** と Excimer (**20**⋯**20**^{*}) を形成し、これが二量体 **22** を

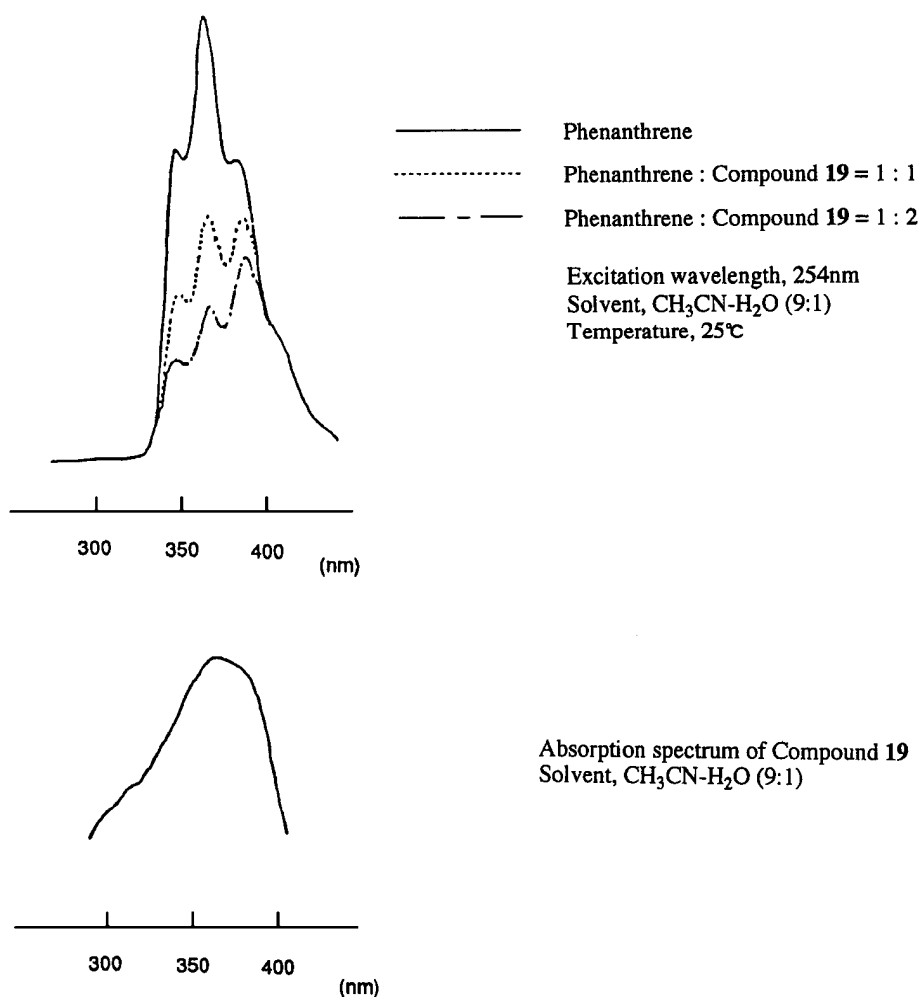


Fig. 7. Variation of the Fluorescence of Photosensitizer with Compound **19**

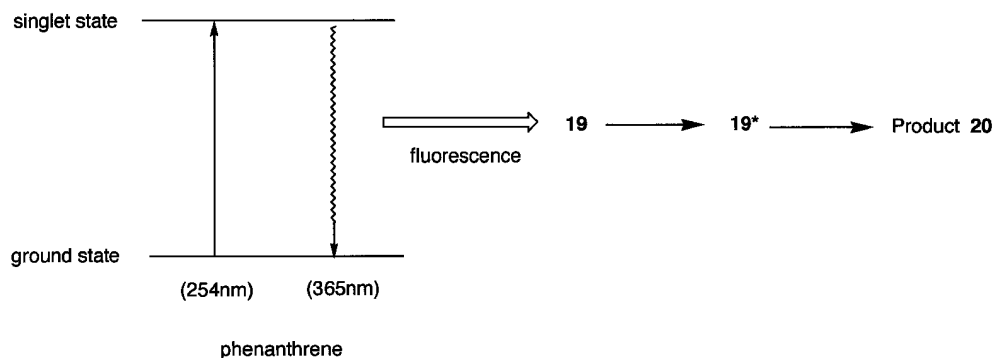


Fig. 8. Mechanism of the Photosensitized Formation of Compound 20 by Phenanthrene

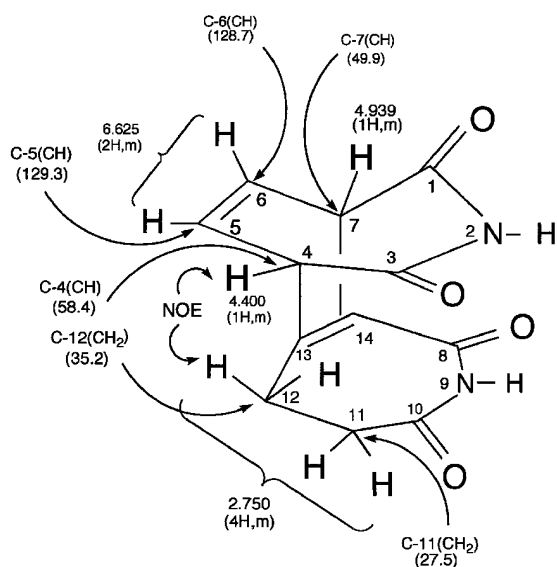


Fig. 9. Structure of Compound 22

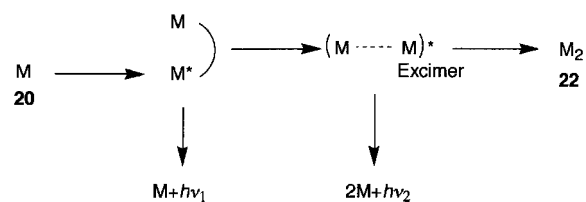


Fig. 11. Photodimerization Mechanism of Compound 20

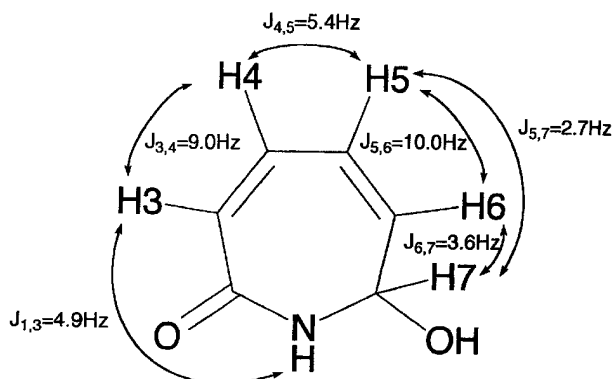


Fig. 12. Structure of Compound 23

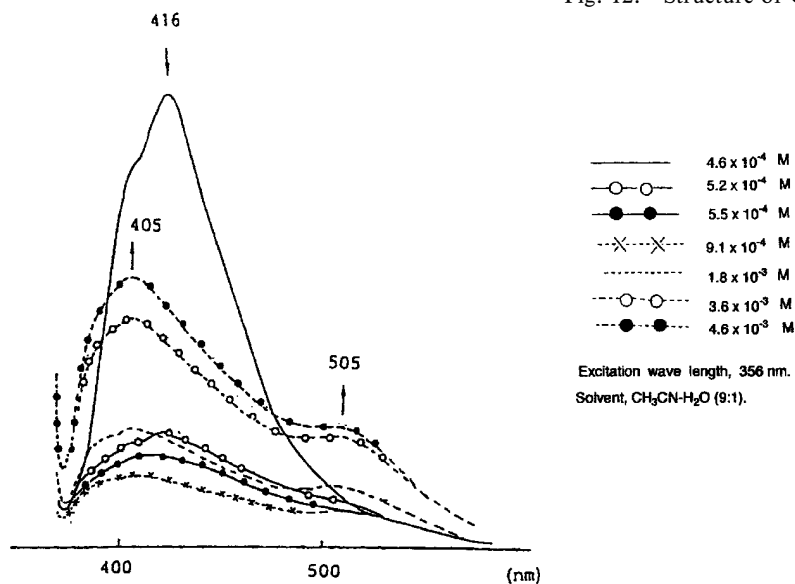


Fig. 10. Concentration Dependence of Fluorescence of Compound 20

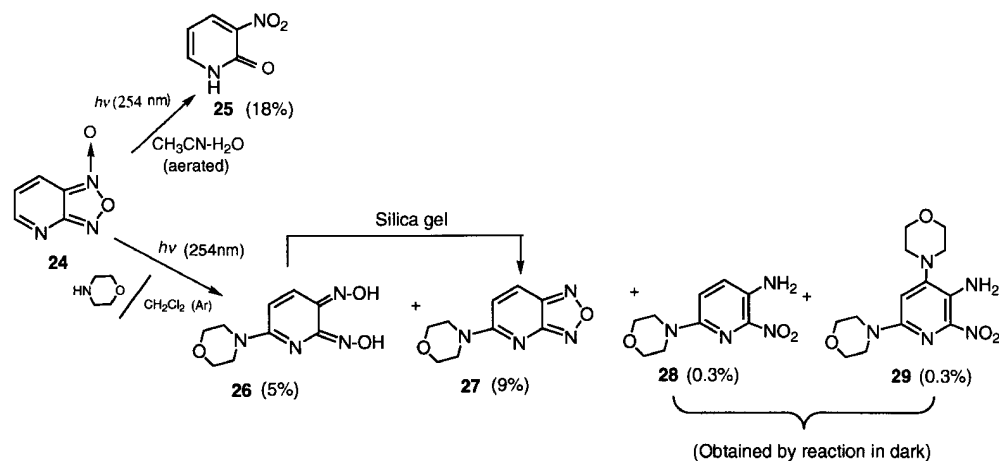


Fig. 13. Photoreactions of Pyrido [2,3-c] Furoxan (24)

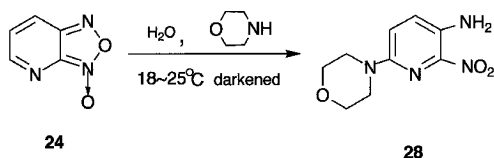
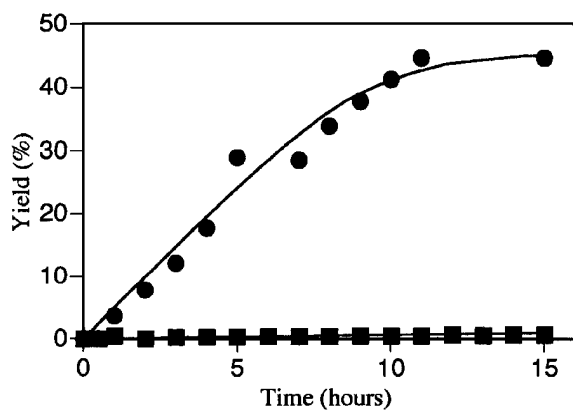


Fig. 14. Reaction of Compound 24 with Morpholine in the Dark

Fig. 15. Time-Course of the Yield of Products during Photolysis of Compound 24 with Morpholine by HPLC
● 6-Morpholinopyridine 2,3-Dioxime (26)
■ 6-Morpholinopyrido [2,3-c] furazan (27)

生成するものと考えられる。

2-3. 1H-アゼピン -2,7- ジオンの光化学反応 (2)¹¹⁾ 上記アゼピン 20 のアルカリ存在下での光照射を試みた。その結果、N-アルキルイミド類に対する場合¹²⁾と同様に、還元反応が起こり 7-ヒドロキシ -1H-アゼピン -2-オン (23) が得られた。この構造は、NMR スペクトルにおいて C-H COSY, H-H COSY 並びに、¹H-NMR スペクトルに

おける NH の照射によるデカップリング効果により決定した (Fig. 12)。

2-4. ピリド [2,3-c] フロキサンの光化学反応¹³⁾ ピリド [2,3-c] フロキサン (24) の光化学反応は、365 nm の光では進行せず、254 nm の光により生成物が得られた (Fig. 13)。CH₃CN-H₂O (9 : 1) の溶液では 3-ニトロ -2-ピリドン (25) が、一重項状態での反応で生成し、一方、有機アミンとしてモルホリンを加えて反応すると、6-モルホリノピリジン 2,3-ジオキシム (26) が三重項状態により進行して得られた。この反応では、生成物 26 のほか 6-モルホリノピリド [2,3-c] フラザン (27) と 3-アミノ -2-ニトロピリジン誘導体 (28, 29) が得られたが、この光化学反応の生成物を HPLC により追跡したところ、生成物 27 は全く生成しないことが解り (Fig. 15)、結局、この生成物 27 は、反応後処理でシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーを行う際、脱水閉環して、生成したものと考えられる。また、3-アミノ -2-ニトロピリジン誘導体 (28, 29) は暗反応で進行する (Fig. 14)。¹⁴⁾ この反応の機構を考察すると、ピリドン 25 の生成反応では、フロキサン 24 の 2, 3 位で開裂が起こり、また、ジオキシム 26 の生成の際は、24 の 1, 2 位で開裂が起きている (Fig. 16)。

3. 抗菌性キノキサリン類縁体の合成

ベンゾフロキササン (19) は抗菌性キノキサリン化合物の合成原料となり、アルカリを用いた 19 と 1,3-ジケトン類との反応例が数多く見られる。¹⁵⁻¹⁸⁾ 著者らは、この反応を光照射下で試みたが、同一条

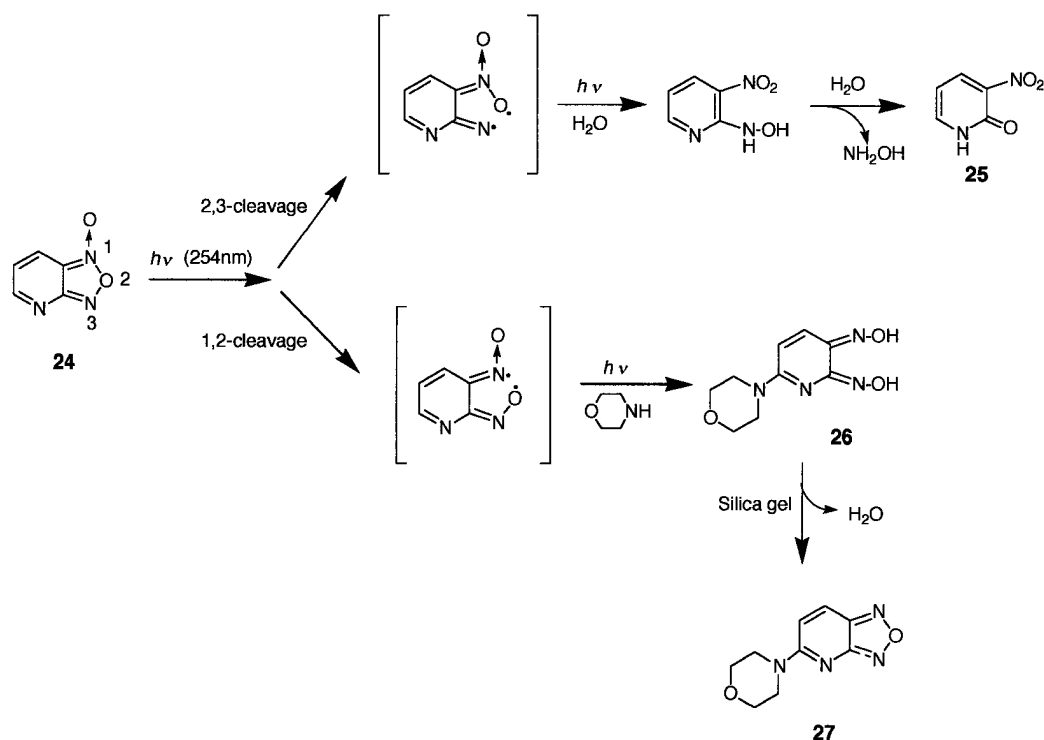


Fig. 16. Photoreaction Mechanism of Compound 24

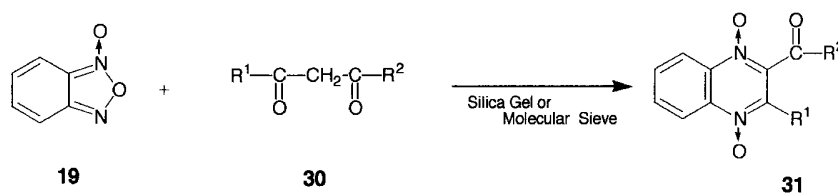


Fig. 17. Reactions of Compound 19 with Carbonyl Compounds 30 on the Surface of Solid Catalysts

Table 2. Comparison of Various Silica Gel in the Reaction of Benzofuroxan (19) and Benzoylacetone (30a)

Silica gel ^{a)}	Poresize (Å)	pH ^{b)}	Particle size (μ)	Yield of 31a (%)
A	40	3.6	63–200	6
B	60	5.8	63–200	57
C	80	5.4	74–149	88
D	100	4.2	60–200	19

^{a)} A, B, D: Silica gel 40, 60, 100 (Merck); C: Wakogel C-200 (Wako Pure Chemical Industries).

^{b)} The pH of surface of silica gel was obtained by a colorimetric method with the acid-base indicator solutions (bromophenol blue, bromocresol green and methylred) prepared by "JIS K 8006-1961"

件で行っても収率にむらがあり、また、暗反応でも1%の収率で生成物が得られたことから、この反応は光照射では進行せず、後処理で用いたシリカゲル上で進行したことが明らかになった。実際に、シリ

Table 3. Comparison of Various Molecular Sieves in the Reaction of Benzofuroxan (19) and Ethyl 4-Nitrobenzoylacetone (30c)

Molecular sieve	Yield of 31c (%)
3A (powder)	83
4A (powder)	79
5A (powder)	37
13X (powder)	68

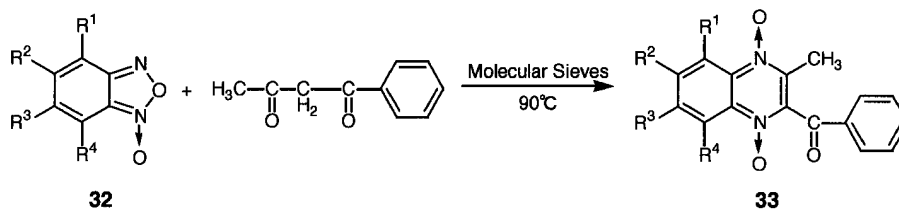
カゲル、アルミナを触媒に用いた反応例が報告されている。^{19,20)}そこで、著者らはシリカゲル及びモレキュラーシーブを固体酸として触媒に用いることを試みた (Fig. 17)。

3-1. ベンゾフロキサノと1,3-ジケトン類との反応²¹⁻²⁴⁾ 各種シリカゲルについて比較したところ、Wakogel C-200を用いた時のキノキサリンの収

Table 4. Comparison of Various Reaction Condition in the Reaction of Benzofuroxan (19) and Carbonyl Compounds (30)

30	R ¹	R ²	Yield of 31 (%)					
			Silica gel		Molecular sieves 3A			
			(at r.t.)		(at r.t.)		(at 90°C)	
a	CH ₃	C ₆ H ₅	1 (w)	88	1 (d)	82	2 (h)	80
b	C ₆ H ₅	NHC ₆ H ₅	2 (w)	90	1 (d)	71	0.75 (h)	80
c	C ₆ H ₄ -NO ₂ (4)	OC ₂ H ₅	2 (w)	81	1 (d)	83	0.75 (h)	78
d	CH ₂ CO ₂ CH ₃	OCH ₃	2 (w)	48	5 (d)	50	1 (h)	78

Table 5. Reactions of Benzofuroxan Derivatives 32 with Benzoylacetone



Entry	32	33	Time (hr)	Yield (%)
1			2	88
2			2	18
3		—	24	0
4			2 24	2 26
5			2	26
6			Alkaline Medium	16 ²⁵⁾

率が良く、固体表面の酸性度は pH5.4 であった (Table 2). また、モレキュラーシーブについては、3A が良かった (Table 3). 反応時間は、80—90% の収率を得るのに、シリカゲルでは室温で 1—2 週間、モレキュラーシーブでは室温で 1—5 日であり、90°C で 0.75—2 時間であった (Table 4).

ベンゾフロキサニ誘導体 (32) の置換基効果については、Table 5 に示したように、5,6-diCH₃ 置換

体 (32a; Entry 1) では高収率で反応し、4-位と7-位の CH₃ 基が反応を妨げ (Entry 2, 3), 4,5-diCH₃ 置換体 (32d) では 2 種類の生成物が得られた (Entry 4). これは化合物 32d が溶媒中でジニトロソ置換体を経て 6,7-diCH₃ 置換体 (32d') との間で互変異性化しているものと考えられ、実際に、化合物 32d を -60°C で NMR を測定したところ、両者の存在が確認されたので、それぞれジケトンと反応

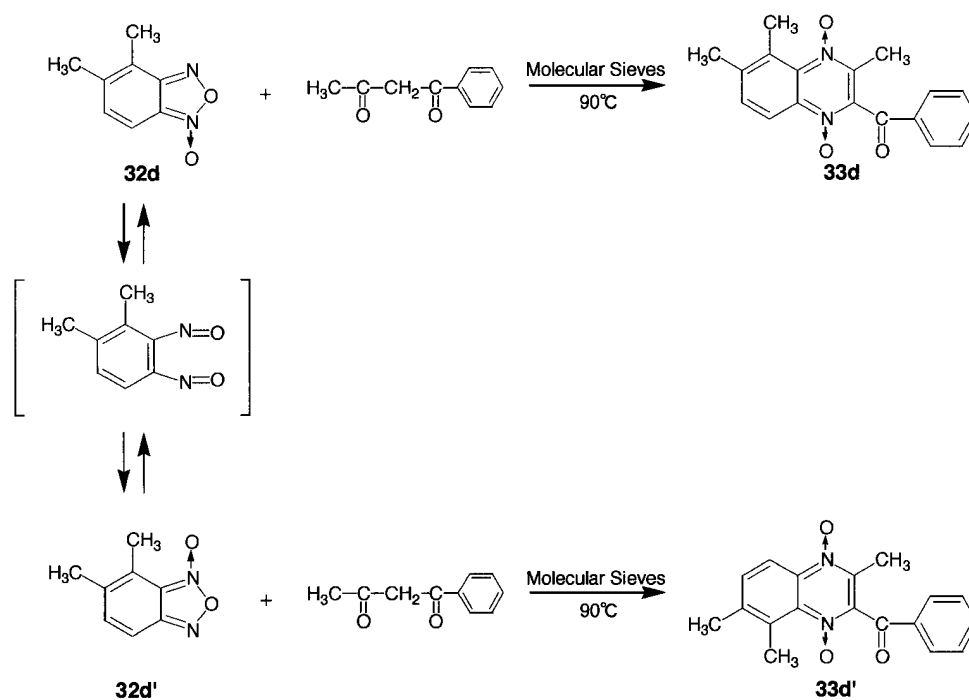


Fig. 18. Reaction Mechanism of Compound 32d with Benzoylacetone

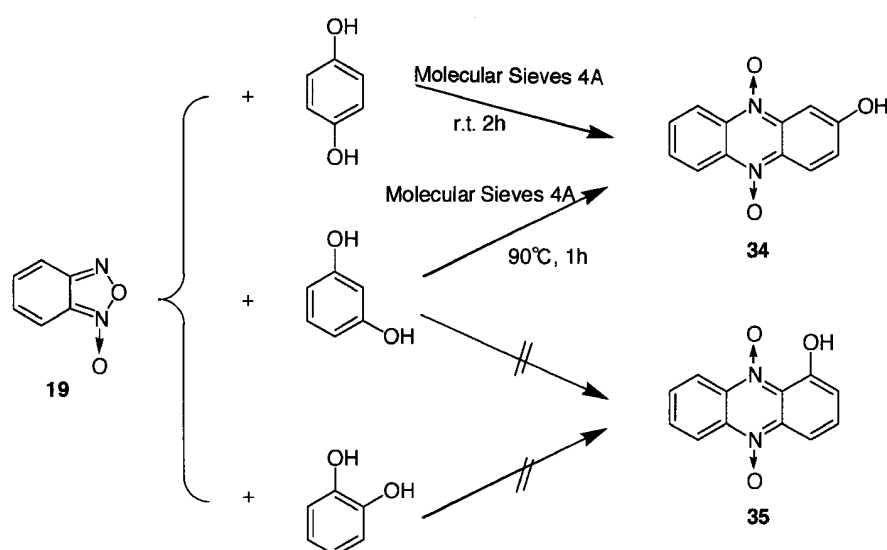


Fig. 19. Reactions of Compound 19 with Various Dihydroxybenzenes Catalyzed by Molecular Sieves

するものと考えられる (Fig. 18). また, 5-CH₃O 置換体 (32e) からは 6-CH₃O-キノキサリン誘導体 (33e) が得られた (Entry 5). これに対し, アルカリによる反応では, 7-CH₃O-誘導体 (33e') が得ら

れると報告されている (Entry 6).²⁵⁾

3-2. ベンゾフロキサソリンとフェノール類との反応²⁶⁾ ベンゾフロキサソリン (19) と 1,4-ジヒドロキシベンゼン系は室温で高収率 (87%) で 2-ヒドロ

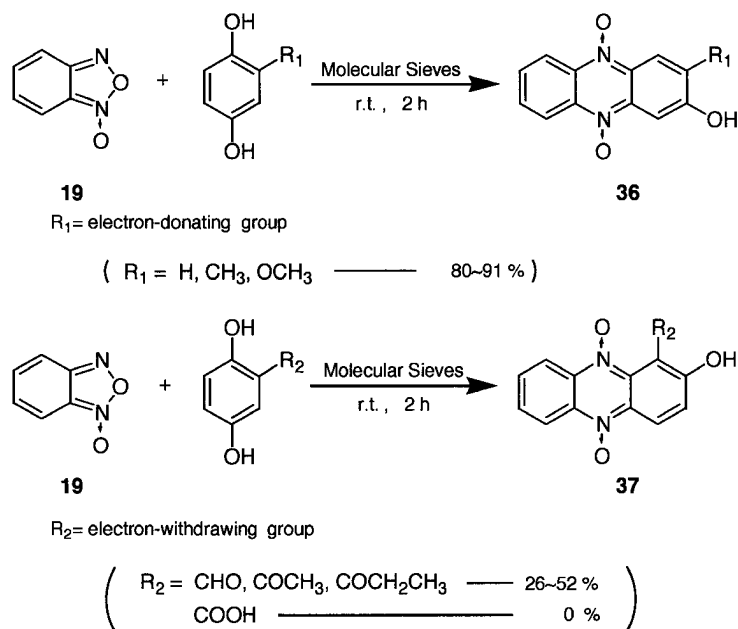


Fig. 20. Reactions of Compound 19 with Various Dihydroxybenzene Derivatives Catalyzed by Molecular Sieves

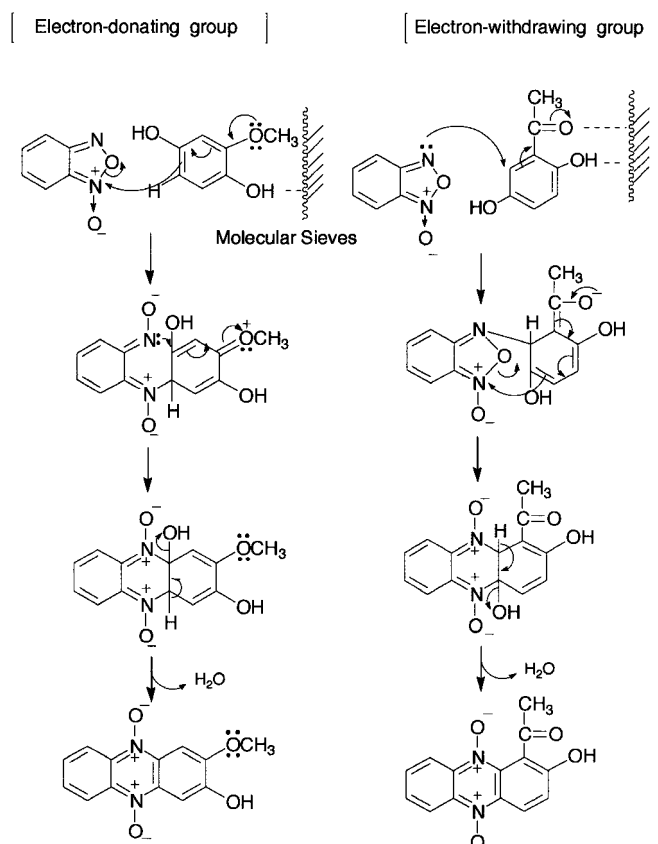


Fig. 21. Reaction Mechanism of Compound 19 with Various Dihydroxybenzene Derivatives Catalyzed by Molecular Sieves

キシフェナジン 5,10-ジオキシド (34) が得られたが, 1,3-ジヒドロキシベンゼンからは 90°C でわずかの収率 (1%) で化合物 34 が生成した. 一方, 1,2-ジヒドロキシベンゼンとは反応しなかった (Fig. 19).

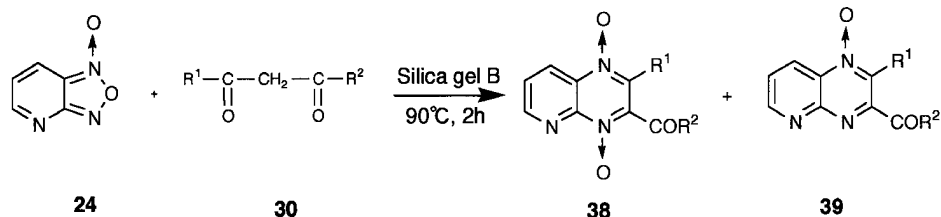
1,4-ジヒドロキシベンゼン誘導体の置換基効果は, 電子供与性基では高収率で 2,3-置換体 (36) が得られたが, 電子吸引性基では, 低収率で 1,2-置換体 (37) が得られた. これら生成物の構造の違いは, ¹H-NMR により確認された (Fig. 20). これら異った生成物の生成は, それぞれの置換基の特性によるものと考えられ, Fig. 21 に示したような生成機構が推定される.

3-3. ピリド [2,3-c] フロキサンの 1,3-ジケトン類との反応²⁷⁾ ピリド [2,3-c] フロキサン (24) は 1,3-ジケトン類と反応してピリド [2,3-b] ピラ

ジン 1,4-ジオキシド体 (38) とピリド [2,3-b] ピラジン 1-オキシド体 (39) が得られた. 生成物 (39) は, 生成物 (38) から反応の時と同じ条件で生成することから, 反応中生成物 38 が一部脱オキシするものと考えられる. 反応条件としては, 各種条件を比較したところ, シリカゲル B (90°C, 2 h) がより良かった (Table 6).

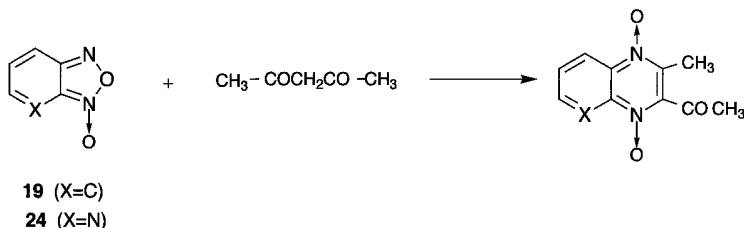
3-4. ベンゾフロキサンとピリド [2,3-c] フロキサンの反応性の比較 1,3-ジケトンとしてアセチルアセトンを用い, ベンゾフロキサン (19) とピリド [2,3-c] フロキサン (24) の反応性を比較すると, Table 7 に示したように, ピリドフロキサン 24 の反応性はかなり低い. 反応機構は, 両者同じように進行するのであろうが, ピリドフロキサン 24 は 24' との間で互変異性化していることと, 核窒素の -M 効果により 1-N の 1,3-ジケトンに対する求核反

Table 6. Reactions of Pyrido[2,3-c] Furoxan (24) and Carbonyl Compounds



Compound No.	R ₁	R ₂	Yield (%)	
			38	39
30a	CH ₃	OCH ₃	10	0.1
30b	CH ₃	OC ₂ H ₅	10	1
30c	CH ₃	CH ₃	52	2
30d	CH ₃	C ₆ H ₅	65	1
30e	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	49	3

Table 7. Comparison of Reaction Activity between Benzofuroxan (19) and Pyrido[2,3-c] Furoxan (24)



Compound No.	X	Catalyst	Reaction time (h)	Temp. (°C)	Yield (%)
19	C	Silica gel	1	90	91
24	N	Silica gel	1	90	10

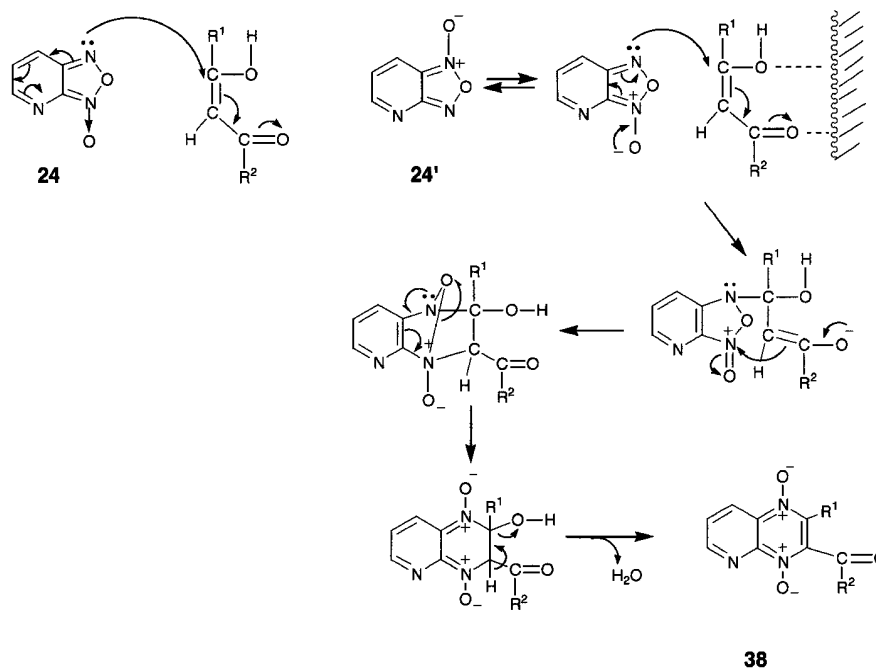


Fig. 22. Reaction Mechanism of Compound **24** with Carbonyl Compounds Catalyzed by Silica Gel

応性が弱められていることによるものと思われる (Fig. 22).

3-5. キノキサリン類縁体の抗菌スペクトル²⁸⁻³⁰⁾

上述の各種反応で得られたキノキサリン類縁体について、下記検定菌を用いて抗菌試験を行い、それぞれの化合物の最小発育阻止濃度 (MIC, $\mu\text{g}/\text{ml}$) を求めた (Table 8).

その結果、抗菌試験を行った化合物の全体を通じて、*Bacteroides fragilis* に対してより強い抗菌性を示した。ただし、ピリド [2,3-b] ピラジン 1-オキシド (**39**) では抗菌性を全く示さなかった。このことから、4位の窒素に結合した酸素が生物活性に大きく寄与していることが示唆された。

まとめ

以上、芳香族フラザン類の光化学反応性と抗菌性キノキサリン類縁体の合成について、著者らの得た研究結果をまとめて記述した。

なお、本総説で述べた研究を踏まえて、高島亨専任講師と宮澤智之助手は、それぞれフラザン化合物の生化学の分野での活用を目指して研究を進めており、高島専任講師は東京大学広部雅昭名誉教授のご指導でスーパーオキシドに関する研究を、³¹⁻³⁴⁾ また、UCLA Christopher S. Foote 教授のご指導で一重項酸素に関する研究を行い、³⁵⁾ 一方、宮澤助手は東京大学長野哲雄教授のご指導で金属蛍光プローブ

の開発に関して研究を進めており、³⁶⁾ 今後益々の発展を期待する次第です。

謝辞 これらの研究を行うに当たり、故岡本敏彦先生、東京大学名誉教授広部雅昭先生並びに教授長野哲雄先生にご指導、ご鞭撻をいただき、深謝いたします。また、これらの研究は、日本大学薬学部薬化学研究室の高島亨専任講師、宮澤智之助手をはじめ、大学院生、卒業研究生の協力により行われたもので、深謝いたします。

また、抗菌活性測定にご協力いただいた北里研究所 林正彦博士、高松智博士に深謝いたします。

REFERENCES

- 1) Hasegawa M., Okamoto T., *Yakugaku Zasshi*, **93**, 1019-1023 (1973).
- 2) Hasegawa M., Okamoto T., *Yakugaku Zasshi*, **93**, 1024-1033 (1973).
- 3) Meisenheimer J., Patzig E., *Chem. Ber.*, **39**, 2533-2542 (1906).
- 4) Price C. C., Voong S. T., *Org. Syn. Coll.*, **3**, 664-665 (1955).
- 5) Colonna M., Montanari F., *Gazz. Chim. Ital.*, **81**, 744-756 (1951).
- 6) Huisgen R., *Ann. Chem.*, **559**, 101-152 (1948).

Table 8(1). Antimicrobial Activity of Pyrazine Derivatives

Quinoxaline 1,4-Dioxide Derivatives						
Compound No.	R1	R2	R3	R4	R5	R6
31a	H	H	H	H	C ₆ H ₅	NHC ₆ H ₅
31b	H	H	H	H	C ₆ H ₄ NO ₂	OC ₂ H ₅
31c	H	H	H	H	CH ₂ COOCH ₃	OCH ₃
31d	H	H	H	H	CH ₃	NHC ₆ H ₅
31e	H	H	H	H	CH ₃	NHC ₆ H ₄ OCH ₃ (2)
31f	H	H	H	H	CH ₃	NHC ₆ H ₄ OCH ₃ (4)
31g	H	H	H	H	CH ₃	NHC ₆ H ₄ Cl(4)
31h	H	H	H	H	CH ₃	NHC ₆ H ₄ CH ₃ (2)
31i	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	C ₆ H ₅
31j	H	H	H	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅
31k	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	OC ₂ H ₅
31l	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
31m	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃
31n	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅
31o	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	C ₆ H ₅

Compounds/organism	MIC (μg/ml)														
	31a	31b	31c	31d	31e	31f	31g	31h	31i	31j	31k	31l	31m	31n	31o
<i>Staphylococcus aureus</i> KB34	250	250	125	>1000	1000	500	1000	1000	>1000	1000	>1000	500	1000	>1000	>1000
<i>Micrococcus luteus</i> KB40	500	250	250	>1000	>1000	1000	>1000	>1000	>1000	500	>1000	250	500	125	125
<i>Bacillus subtilis</i> KB27	16	60	8	60	125	30	30	500	30	125	30	125	125	>1000	>1000
<i>Bacillus subtilis</i> KB27 (synthetic medium)	250	30	8	250	250	250	>1000	500	>1000	125	1000	250	250	>1000	>1000
<i>Mycobacterium smegmatis</i> KB46	250	60	15	125	60	60	125	60	250	60	250	250	60	>1000	500
<i>Escherichia coli</i> KB8	60	250	8	60	125	125	250	125	>1000	125	125	125	125	>1000	>1000
<i>Escherichia coli</i> KB176	>1000	>1000	250	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KB105	>1000	>1000	250	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
<i>Xanthomonas oryzae</i> KB88	250	>1000	>1000	125	>1000	125	>1000	>1000	>1000	>1000	500	500	>1000	>1000	>1000
<i>Bacteroides fragilis</i> KB169*	8	8	2	4	8	2	4	8	2	8	2	30	8	60	125
<i>Candida albicans</i> KF-1	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
<i>Saccharomyces sake</i> KF-26	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
<i>Aspergillus niger</i> KF103	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
<i>Piricularia oryzae</i> KF180	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
<i>Mucor racemosus</i> KF129	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
<i>Acholeplasma laidlawii</i> PG-8	250	60	8	>1000	>1000	125	>1000	250	>1000	125	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000

* Anaerobic culture

- Hasegawa M., Takabatake T., *J. Heterocycl. Chem.*, **28**, 1079–1082 (1991).
- Mukai T., Nitta M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1970**, 1192.
- Georgarakis M., Rosenkranz H., Schmid H., *Helv. Chim. Acta*, **54**, 819–826 (1971).
- Takabatake T., Hasegawa M., *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, 215–217 (1994).
- Fukai Y., Miyazawa T., Kojoh M., Takabatake T., Hasegawa M., *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 531–534 (2001).
- Kanaoka Y., *J. Synth. Org. Chem., Japan*, **33**, 949–959 (1975).
- Miyazawa T., Takabatake T., Hasegawa M., *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 387–390 (1995).
- Kotovskaya S. K., Mokrushina G. A., Postovskii I. Ya., Polyakova M. V., *Chem. Heterocyclic Comp.*, **5**, 654–657 (1981).
- Issidorides C. H., Haddadin M. J., *J. Org. Chem.*, **31**, 4067–4068 (1966).

Table 8(2). Antimicrobial Activity of Pyrazine Derivatives

Phenazine 5,10-Dioxide Derivatives				Pyrido[2,3-b] pyrazine Derivatives									
36a~c		37d~f		38a~e		39a~e							
No.	R ₁	Compound No.	R ₂	Compound No.	R ₁	R ₂	Compound No.	R ₁	R ₂				
36a	H	37d	CHO	38a	CH ₃	OCH ₃	39a	CH ₃	OCH ₃				
36b	CH ₃	37e	COCH ₃	38b	CH ₃	OC ₂ H ₅	39b	CH ₃	OC ₂ H ₅				
36c	OCH ₃	37f	COCH ₂ CH ₃	38c	CH ₃	CH ₃	39c	CH ₃	CH ₃				
				38d	CH ₃	C ₆ H ₅	39d	CH ₃	C ₆ H ₅				
				38e	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	39e	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅				
MIC (μg/ml)													
		36a	36b	36c	37d	37e	37f	38a	38b	38c	38d	38e	39a~e
<i>Staphylococcus aureus</i> KB34		>1000	>1000	60	—	250	—	60	30	60	125	>1000	>1000
<i>Micrococcus luteus</i> KB40		>1000	500	500	—	>1000	—	250	250	>1000	500	>1000	>1000
<i>Bacillus subtilis</i> KB27		250	>1000	30	10	500	10	15	15	30	30	15	>1000
<i>Bacillus subtilis</i> KB27 (synthetic medium)		125	>1000	15	10	250	10	15	15	60	30	30	>1000
<i>Mycobacterium smegmatis</i> KB46		500	>1000	250	—	125	—	60	125	60	250	>1000	>1000
<i>Escherichia coli</i> KB8		500	>1000	30	—	250	—	15	15	30	60	250	>1000
<i>Escherichia coli</i> KB176		>1000	>1000	>1000	—	>1000	—	7	30	15	500	>1000	>1000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KB105		>1000	>1000	>1000	—	2	—	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
<i>Xanthomonas oryzae</i> KB88		>1000	>1000	>1000	—	>1000	—	125	60	>1000	>1000	>1000	>1000
<i>Bacteroides fragilis</i> KB169*		2	2	2	10	15	10	60	15	8	8	15	>1000
<i>Candida albicans</i> KF-1		>1000	>1000	>1000	—	>1000	—	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
<i>Saccharomyces sake</i> KF-26		>1000	>1000	>1000	—	60	—	>1000	250	>1000	250	>1000	>1000
<i>Aspergillus niger</i> KF103		>1000	>1000	>1000	—	>1000	—	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
<i>Piricularia oryzae</i> KF180		>1000	>1000	>1000	—	125	—	500	125	>1000	>1000	>1000	>1000
<i>Mucor racemosus</i> KF129		>1000	>1000	>1000	—	60	—	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
<i>Acholeplasma laidlawii</i> PG-8		>1000	>1000	30	—	15	—	>1000	15	>1000	>1000	30	>1000

* Anaerobic culture

- 16) Kasubick R. V., Robertson R. L., German Patent (DBP) 2215320 (1972), Pfizer Inc., [*Chem. Abstr.*, **78**, 4280 (1973)].
- 17) Ley K., Seng F., *Synthesis*, **1975**, 415–422.
- 18) Dirlam J. P., German Patent (DBP) 2624923 (1977), Pfizer Inc. [*Chem. Abstr.*, **86**, 189740 (1977)].
- 19) Hojo M., Masuda R., *J. Synth. Org. Chem., Japan*, **37**, 557–567 (1979).
- 20) Hojo M., Masuda R., *J. Synth. Org. Chem., Japan*, **37**, 689–700 (1979).
- 21) Hasegawa M., Takabatake T., *Synthesis*, **1985**, 938.
- 22) Takabatake T., Hasegawa M., *J. Heterocycl. Chem.*, **34**, 529–530 (1987).
- 23) Takabatake T., Hasegawa Y., Hasegawa M., *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1477–1479 (1993).
- 24) Takabatake T., Miyazawa T., Hasegawa M., *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1057–1061 (1996).
- 25) Duerckheimer W., *Liebigs Ann. Chem.*, **756**, 145–154 (1972).
- 26) Takabatake T., Miyazawa T., Kojo M., Hasegawa M., *Heterocycles*, **53**, 2151–2162 (2000).
- 27) Takabatake T., Miyazawa T., Hasegawa M., *Heterocycles*, **45**, 107–118 (1997).
- 28) Takabatake T., Takabatake Y., Miyazawa T., Hasegawa M., *Yakugaku Zasshi*, **116**, 491–496 (1996).
- 29) Takabatake T., Miyazawa T., Takei A., Hasegawa M., *Medicine and Biology*, **142**, 5–9 (2001).
- 30) Miyazawa T., Takabatake T., Hasegawa M., *Yakugaku Zasshi*, **117**, 126–132 (1997).

-
- 31) Takabatake T., Hasegawa M., Nagano T., Hirobe M., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 128–132 (1990).
- 32) Takabatake T., Hasegawa M., Nagano T., Hirobe M., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1352–1354 (1991).
- 33) Takabatake T., Hasegawa M., Nagano T., Hirobe M., *J. Biol. Chem.*, **267**, 4613–4618 (1992).
- 34) Takabatake T., Hasegawa M., Nagano T., Hirobe M., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1644–1646 (1992).
- 35) Takabatake T., Miyazawa T., Hasegawa M., Foote C. S., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 987–989 (2001).
- 36) Miyazawa T., Takabatake T., Hasegawa M., Nagano T., Abstracts of papers, the 44th Annual Meeting of Kanto Branch, the Pharmaceutical Society of Japan, Chiba, October 7, 2000, p. 48.