

雜環醌類之生理活性 II : 6-胺基-7-氯基-5,8-喹啉醌衍生物之合成及抗生活性

林淑芳 郭憲壽 董一致

摘要

一系列之 6-胺基-7-氯基-5,8-喹啉醌 (IV a-m) 的製備是以 6,7-二氯-5,8-喹啉醌與各種胺進行胺化反應而得之。該類化合物於試管內具廣範抗生活性。6-六氯吡啶-7-氯基-5,8-喹啉醌 (IV a) 對於小白鼠感染致死量之金黃色葡萄球菌及大腸桿菌試驗顯示良好的抗菌效果。構造與活性關係同時檢討之。

5,8-喹啉醌因其構造兼具醌與喹啉分子而頗受藥物分子設計者注目。我們在有系統的探討雜環醌之生理活性,已先後對 5,8-喹啉醌與胺之反應性及其衍生物的合成做過一系列的報告⁽¹⁻⁴⁾。其中已知部份 6-胺基取代 5,8-喹啉醌在試管內確具抗癌作用⁽⁴⁾。最近更進一步發現 6-胺基-7-氯基-5,8-喹啉醌具有高度且廣效的抗生活性,本篇即對該類化合物之合成,抗生活性及構造與活性關係作詳細的報告。

化學合成

6-胺基-7-氯基-5,8-喹啉醌 (IV) 之合成是由 8-氯氧基喹啉 (I) 經重氮耦合反應後以 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 還原成 5-胺基-8-氯氧基喹啉 (II), 再以 $\text{NaClO}_3/\text{HCl}$ 反應一舉可得高產率之 6,7-二氯-5,8-喹啉醌 (III)⁽⁵⁾。在 Ca^{+++} 觸媒作用下化合物 III 以各種胺進行胺化反應⁽⁶⁾, 可優先得到 6-胺基取代目的物 IV (schem)。以上所製得化合物 IV a-m 之融點, 產率, 紅外線光譜及元素分析結果如表 1 所示, 為檢討構造與活性關係, 表上所列 IV n, 是按上述反應, 除 $\text{NaClO}_3/\text{HCl}$ 改換成 $\text{NaBrO}_3/\text{HBr}$ 外, 餘均

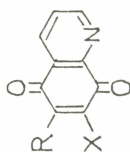
以相同方法製備之。另外 IV o 及 IV p 是前報⁽⁴⁾ 所合成之化合物。

材料與方法

試管內抗生活性試驗: 採試管培養基稀釋法, 將各不同濃度化合物與培養基混合後接菌, 經 37°C, 24 小時 (金黃色葡萄球菌、大腸桿菌、變形桿菌、肺炎桿菌、綠膿桿菌、白色念珠菌), 48 小時 (滴蟲), 72 小時 (蛙結核桿菌), 96 小時 (鬚瘡癬菌) 培養之。抗生評價以最低抑制濃度 (MIC) 表示, 濃度在超過 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 無活性者以 “—” 符號表示之。培養基除蛙結核桿菌外之細菌皆以 Normal broth, 而蛙結核桿菌以 Brain heart infusion broth, 黴菌以 Sabourand dextrose broth, 滴蟲以 Diamond broth。對照化合物, 選各專屬活性藥物 (參照表 2)。

體內抗菌活性試驗: 重量 18-22 克 ICR 雄小白鼠 5 隻一組, 以腹腔注射濃度 1×10^6 cell/ml 金黃色葡萄球菌或 4.5×10^5 cell/ml 大腸桿菌, 一小時後腹腔注射受試化合物並作 72 小時觀察, 分別與 Ampicillin 及 Nalidixic

Table 1. The Physical Properties of 6-Amino-7-halo-5,8-quinolinequinones



Compd. No.	R	X	mp (°C)	Yield (%)	IR, cm ⁻¹ (nujor)	Formula	Analysis (%)		
							Found	Calcd.	
							C	H	N
IV a		Cl	127-129	58	1670 (C=O)	C ₁₄ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl	60.77 (60.86)	4.74 (4.36)	10.12 (10.12)
IV b		Cl	133-135	9	1690 (C=O)	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₂ Cl	59.44 (59.56)	4.22 (4.36)	10.66 (10.81)
IV c		Cl	165-165	12	1670 (C=O)	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₂ Cl	55.90 (56.02)	3.82 (3.97)	9.80 (10.05)
IV d		Cl	156-158	68	1690 (C=O) 3280 (NH)	C ₁₅ H ₁₅ N ₂ O ₂ Cl	61.96 (62.08)	5.20 (5.33)	9.63 (9.75)
IV e	C ₂ H ₅ NH	Cl	122-124	63	1680 (C=O) 3220 (NH)	C ₁₁ H ₉ N ₂ O ₂ Cl	55.83 (55.96)	3.83 (3.94)	11.84 (11.96)
IV f	n-C ₃ H ₇ NH	Cl	125-127	31	1680 (C=O) 3220 (NH)	C ₁₂ H ₁₁ N ₂ O ₂ Cl	57.05 (57.61)	4.42 (4.54)	11.76 (11.30)
IV g	n-C ₄ H ₉ NH	Cl	126-128	69	1670 (C=O) 3230 (NH)	C ₁₃ H ₁₃ N ₂ O ₂ Cl	58.98 (58.91)	4.95 (4.83)	10.58 (10.47)
IV h	n-C ₅ H ₁₁ NH	Cl	104-105	44	1680 (C=O) 3230 (NH)	C ₁₄ H ₁₅ N ₂ O ₂ Cl	61.27 (60.32)	5.40 (5.42)	9.94 (10.05)
IV i	(HOCH ₂ CH ₂) ₂ NH	Cl	202-204	23	1690 (C=O)	C ₁₃ H ₁₃ N ₂ O ₄ Cl	52.63 (52.71)	4.42 (4.50)	9.44 (9.52)
IV j	H ₂ NCONHNH	Cl	180-182	69	1710 (C=O) 3200 (NH)	C ₁₀ H ₇ N ₄ O ₃ Cl	45.04 (45.13)	2.65 (2.74)	21.01 (21.11)
IV k	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ NH	Cl	164-166	25	1680 (C=O) 3400 (NH)	C ₁₃ H ₁₄ N ₃ O ₂ Cl	55.82 (55.92)	5.04 (5.15)	15.02 (15.10)
IV l	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₃ NH	Cl	168-170	21	1670 (C=O) 3440 (NH)	C ₁₆ H ₂₀ N ₃ O ₂ Cl	59.72 (59.81)	6.26 (6.36)	13.06 (13.15)
IV m	(n-C ₃ H ₇) ₂ N	Cl	161-163	38	1690 (C=O)	C ₁₅ H ₁₇ N ₂ O ₂ Cl	61.54 (61.64)	5.85 (5.97)	9.57 (9.68)
IV n		Cl	153-155	38	1660 (C=O)	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ Cl	48.30 (48.36)	3.41 (3.16)	8.67 (8.78)

Table 2. In Vitro Antimicrobial Activities of 6-Amino-7-chloro-5,8-quinolinequinones* MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Compound	Bacteria						Fungi		Protozoa
	S.a	E.c	P.v	K.p	M.r	P.a	C.a	T.m	T.f
IVa	0.25	5	20	5	20	—	5	1	20
IVb	5	20	—	20	—	—	20	20	10
IVc	5	—	—	—	20	—	—	—	—
IVd	5	—	—	—	20	—	—	—	—
IVe	—	—	—	—	—	—	—	—	—
IVf	5	—	—	20	20	—	20	20	—
IVg	1	—	—	20	20	—	20	5	10
IVh	1	—	—	20	5	—	20	20	2.5
IVi	5	20	—	—	—	—	—	—	—
IVj	20	—	—	—	—	—	—	—	—
IVk	20	—	—	—	—	—	—	—	—
IVl	20	5	—	1	20	—	—	20	—
IVm	20	—	20	—	—	—	—	20	—
IVn	20	—	—	—	—	—	—	—	—
IVo**	20	—	—	—	—	—	—	—	—
IVp**	20	—	—	—	—	—	—	—	—
Nalidixic acid	20	1	0.5	1	—	—	—	—	—
Ampicillin	0.06	1	0.5	—	—	—	—	—	—
Kanamycin	—	—	0.5	—	0.5	—	—	—	—
Amphotericin B	—	—	—	—	—	—	0.25	0.5	—
Gentamycin	—	—	—	—	0.5	0.5	—	—	—
Metronidazole	—	—	—	—	—	—	—	—	10

*S.a, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 p; E.c, *Escherichia coli* ATCC 10536; P.v, *Proteus vulgris* A 9539; K.p, *Klebsiella pneumoniae*; 9977; M.r, *Mycobacterium ranae* ATCC 110; P.a, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027; C. a, *Candida albicans* ATCC 10231; T.m, *Trichophyton metagrophytes* CDC Atlanta; T.f, *Trichomonas foetus* Br. M. strain. "—" No effect on $20\mu\text{g/ml}$.

**IVo, 6-Morphorino-5,8-quinolinequinone; IVp, 7-Amino-6-morphorino-5,8-quinolinequinone⁽⁴⁾.

acid 比較。

急性毒性測定：以 ICR 小白鼠分別採經口及腹腔注射測定之。

6-氨基-7-氯基-5,8-喹啉醌衍生物 (IV a-m) 之合成：由 8-氯氧基喹啉 (I) 按文獻記載方法⁽⁵⁾ 可得全段產率 85% 之 6,7-二氯-5,8-喹啉醌 (III) 中間物。取 0.1 莫爾 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 與 0.2 莫爾胺溶於 DMF 中於常溫先行攪拌 20 分鐘，加入精製且研磨成細微粉狀之

III, 0.1 莫爾，反應液即呈深紅色，經薄層析法測試反應完成，投入冷水並以醋酸中和，放置常溫過夜後將析出之紅色結晶過濾，再結晶。無結晶析出時以二氯甲烷萃取，水先，硫酸鎂乾燥，濃縮後再以矽膠柱狀層析法精製。

討論與結果

在十六個胺取代 5,8-嘔嘔配衍生物，經試

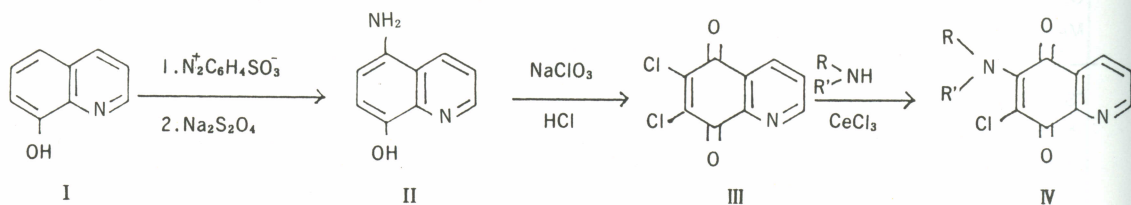
Table 3. In Vivo Antibacterial Activities of Compound IVa

Organism	Compound	Dose mg/kg ip**	Response (death)				Survival Rate
			3 hr	24hr	48hr	72hr	
Staphylococcus aureus Smith (1 x 10 ⁶ cell/ml)	Control	—	0	5	0	0	0/5
	IVa	5	0	0	0	0	5/5
	Ampicillin	1	0	0	0	0	5/5
Escherichia coli Juhl (4.5 x 10 ⁵ cell/ml)	Control	—	0	4	0	0	1/5
	IVa	5	0	1	0	0	4/5
	Ampicillin	50	0	0	1	0	4/5
	Nalidixic Acid	10	0	0	1	0	4/5

*Intraperitoneal (ip)

Table 4. Acute Toxicity of Compound IVa and Nalidixic Acid in mice

Compound	Route*	LD ₅₀ (mg/kg)
IVa	p.o.	500
	i.p.	50
Nalidixic Acid	p.o.	> 1000
	i.p.	500



Schem

管內對金黃色葡萄球菌、大腸桿菌、變形桿菌、肺炎桿菌、蛙結核桿菌、綠膿桿菌等六種細菌及白色念珠菌、鬚癬菌二種微生物以及滴蟲所作的抗生結果，可從表 2 發現除 IV e 外皆具各相對微生物在 20 μg/ml 以下的最低抑制濃度，尤其對金黃色葡萄球菌更具高度的效果。全系列以 IV a 最為突出，其對各微生物非且有極低的抑制濃度，特別是金黃色葡萄球菌達 0.

25 μg/ml 並且抗生範圍廣泛。其他 IV f 之對滴蟲的活性遠勝於對照藥 metronidazole，值得重視。在構造與活性關係上，由 IV c、IV n、IV o、及 IV p 之間可知 7 位氨基取代較具活性，而 6 位胺基則以碳數等於 4 或 5 者活性較高。體內抗菌評價選試管內抗菌效果最佳之化合物 IV a，以致死量之金黃色葡萄球菌及大腸桿菌，經腹腔注入之小白鼠，一小時後做腹腔投藥，並

分別與 Ampicillin 及 Nalidixic acid 比較。從表 3 結果可知該化合物在 5 mg/kg 劑量下，經 72 小時的觀察時間內都能顯示藥效。而急性毒性上不論經口或腹腔注射皆略高於 Nalidixic acid (表 4)。

誌 謝

本實驗結果承蒙國科會專款補助 (NSC 75-0412-B 038-07) 得於完成，於此謹致謝忱並感謝本學院免疫學科王正怡教授對抗生活性之指導。

參考文獻

1. KUO HS, YOSHINA S: Reactions OF 6-methyl-5,8-quinolinequinones with amines. J Pharm Assoc Japan 97; 922-926, 1977.
2. KUO HS, YOSHINA S: Synthesis of 6 and

7-amino-5,8-quinolinequinone derivatives, *ibid* 97; 827-834, 1977.

3. KUO HS, YOSHINA S: The reaction of 6-methyl-7-azido-5,8-quinolingquinones with cyclic secondary amines. A convenient synthesis of 6-substituted aminomethyl-7-amino-5,8-quinolinequinones. *heterocycles* 4; 1337-1340, 1976.
4. KUO HS, TSAI SL, TUNG YC: Heteroquinones with biological activity I. Amino substituted 5,8-quinolinequinones. *J Taiwan Pharm Assoc* 33; 104-110, 1981.
5. CARL WS, SIEGFRIED P: Derivatives of 5,8-quinolinequinone. *ann* 624; 108-119, 1959.
6. YOLANDA TP: Quinolinequinones IV. Reactions with aromatic amines. *J Org Chem* 27; 2905-3910, 1962.

Heteroquinones with Biological Activity II: Syntheses and Antimicrobial Activities of 6-Amino-7-chloro- 5,8-quinolinequinone Derivatives

S_{HUR}-F_{ANG} L_{IN}, H_{SIEN}-S_{AW} K_{UO}, and Y_{IH}-C_{HIH} T_{UNG}

ABSTRACT

A series of 6-amino-7-chloro-5,8-quinolinequinones (IV a-m) was prepared by amination of 6,7-dichloro-5,8-quinolinequinone with the appropriate amines. These compounds exhibit activity against a broad spectrum of antimicrobial activities *in vitro*. 6-Piperidino-7-chloro-5,8-quinolinequinone (IV a) was shown to be effective when tested against lethal infections in mice caused by *Staphylococcus aureus* Smith and by *Escherichia coli* Juhl. Structure-activity relationships are discussed.

Department of biochemistry, Taipei Medical College
Received for publication: February 24, 1988.