

## 분자내 고리화반응에 의한 <Benz-[f]-Indole>-4,9-Dione 유도체 합성

신상희 · 서명은  
 이화여자대학교 약학대학  
 (Received May 14, 1991)

### Synthesis of <Benz-[f]-Indole>-4,9-Dione Derivatives via Intramolecular Cyclization

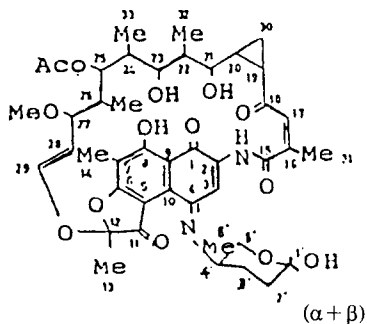
Sang-Hee Shin and Myung-Eun Suh  
 College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

**Abstract**—Compounds of the structure of <benz-[f]-indole>-4,9-dione are known to have an anti-bacterial activity against Gram-positive bacteria. New kinds of 2-amino-<benz-[f]-indole>-4,9-diones are prepared via intramolecular cyclization. 2-Chloro-3-( $\alpha$ -cyano- $\alpha$ -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone was reacted with some alkylamines(methylamine, ethylamine, ethanolamine, isopropylamine, cyclohexylamine, benzylamine) to yield 2-amino-3-ethoxycarbonyl-N-alkyl-<benz-[f]-indole>-4,9-diones.

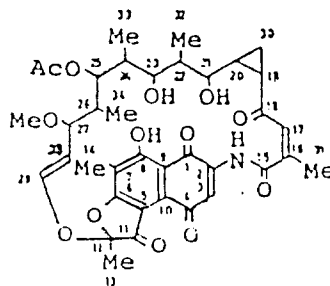
**Keywords** □ 2-Amino-3-ethoxycarbonyl-N-methyl-<benz-[f]-indol>-4,9-dione, 2-amino-3-ethoxycarbonyl-N-ethyl-<benz-[f]-indole>-4,9-dione, 2-amino-3-ethoxycarbonyl-N- $\beta$ -hydroxyethyl-<benz-[f]-indole>-4,9-dione, 2-amino-3-ethoxycarbonyl-N-isopropylamine-<benz-[f]-indole>-4,9-dione, 2-amino-3-ethoxycarbonyl-N-cylohexyl-<benz-[f]-indole>-4,9-dione, 2-amino-3-ethoxycarbonyl-N-benzyl-<benz-[f]-indole>-4,9-dione.

1,4-Naphthoquinone 유도체는 항암, 세포독성, vi-russtatic, antibacterial 작용, tuberculostatic, antiana-phyllastics 작용, fungicide, 항혈액 응고작용 등의 광범위한 약리작용이 알려졌다.<sup>1, 6</sup> 2 위치가 amine 유

도체로 치환된 경우 antineoplastic activity,<sup>7</sup> carci-nostatic action,<sup>8</sup> bacterial growth inhibition<sup>9</sup> 이 있다고 발표되었다. 현재 antibiotics로 사용되는 Toly-pomycin<sup>®</sup>, Rifamycin<sup>®</sup>의 구조는 다음과 같다.<sup>10</sup>

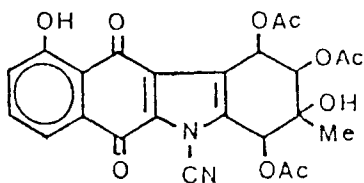


(1) Tolypomycin



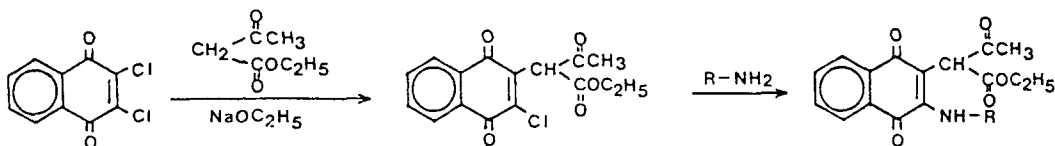
(2) Rifamycin

1970년 S. Ito가 *Streptomyces murayaceus*로부터 Kinamycin A, B, C, D를 분리하면서부터 <benz-[f]-indole>-4,9-dione 유도체에 대한 antibiotics로서의 관심이 높아졌다. <benz-[f]-indole>-4,9-dione은 1,4-naphthoquinone에 pyrrole이 붙어있는 헤테로고리 화합물이다. 이 구조의 화합물들은 gram-positive bacteria에 대해 antibacterial action<sup>12)</sup>이 있다고 보고된 바 있다. Kinamycin C의 구조는 다음과 같다.<sup>13)</sup>

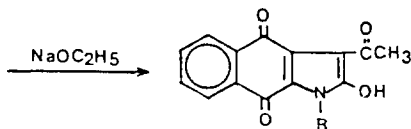


(3) Kinamycin C

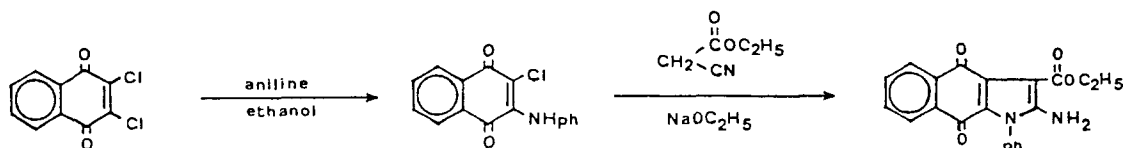
M. Suh와 J. Lee<sup>14)</sup>의 연구보고에 의하면 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone에 sodium ethoxide 존재하에서 ethylacetate를 반응시켜 2-chloro-3-( $\alpha$ -acetyl  $\alpha$ -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone을 합성한 후, 여러 amine류와 반응시켜 분자내 고리화 반응을 시키면 2-hydroxy-3-acetyl-N-alkyl-<benz-[f]-indole>-4,9-dione이 합성되었다(Scheme I).



R ; CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH



(Scheme I)



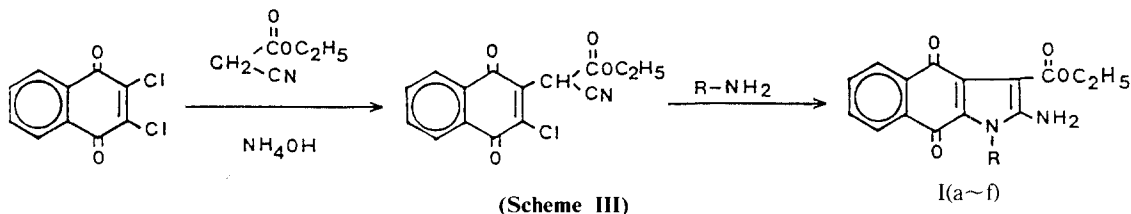
(Scheme II)

또한, 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone을 aniline과 반응시켜 얻은 2-chloro-3-N-phenylamino-1,4-naphthoquinone을 다른 CH-acidity를 가지는  $\alpha$ -cyanoethylacetate와 반응시켜 2-amino-3-ethoxycarbonyl-N-phenyl-<benz-[f]-indole>-4,9-dione을 합성하였다(Scheme II).

이상의 화학반응을 기초로 하여, 전자와는 순서를 바꾸어 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone과  $\alpha$ -cyanoethylacetate를 먼저 반응시켜 2-chloro-3-( $\alpha$ -cyano- $\alpha$ -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone<sup>15)</sup>을 합성한 후, 여기에 지방족 amine류를 반응시켜 2 위치에 amine기를 가지는 <benz-[f]-indole>-4,9-dione 유도체를 새로운 방법으로 합성하려고 다음과 같은 반응을 시도하였다(Scheme III).

## 실 험

시약 및 기기—본 실험에 사용된 시약들은 모두 일급시약이다. IR spectra는 Perkin-Elmer 267 Spectrophotometer를 사용하여 KBr pellet으로 측정하였다. NMR spectra는 TMS(tetramethylsilane)를 표준물질로 하여 Jeol JNM-PMX 60SI, AM-200-SY 200 MHz Bruker를 사용하였다. 용점은 Electrother-



mal® Digital Melting Points Apparatus를 사용하여 측정하였으며, 원소분석은 Perkin-Elmer Model 240C elemental analyzer를 사용하였다. Column chromatography는 Kieselgel 60(70~230 mesh ASTM, Merck)을 사용하였다.

**2-Amino-3-ethoxycarbonyl-N-methyl-(benz-[f]-indole)-4,9-dione (1a)의 합성**—2-Chloro-3-( $\alpha$ -cyano- $\alpha$ -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone 1.8g (0.0066 mole)을 80 ml의 ethanol에 분산시킨 후 여기에 methylamine(40%, 0.009 mole)을 적가하고 3 시간 동안 가열 환류한다. 용액을 농축시킨 후 냉각시켜 생성된 침전을 silicagel을 이용한 관크로마토그래피(n-hexane : ethylacetate = 3 : 1 v/v%)로 분리한 후 n-hexane으로 세척하여 순수한 결정(1a)를 얻는다.

Yield : 0.7g(38%)

mp : 249~250°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.3(t, 3H, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $\delta$  3.8(s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>),  $\delta$  4.3(q, 2H, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $\delta$  7.0(s, 2H, -NH<sub>2</sub>),  $\delta$  7.7~8.0(m, 4H, aromatic)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3300~3500(-NH<sub>2</sub>), 1700(-COO)

Anal. calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> : C 64.43, H 4.70, N 9.39

Found : C 65.2, H 4.65, N 8.78

**2-Amino-3-ethoxycarbonyl-N-ethyl-(benz-[f]-indole)-4,9-dione (1b)의 합성**—2-Chloro-3-( $\alpha$ -cyano- $\alpha$ -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone 1.5g (0.005 mole)을 50 ml의 ethanol에 분산시킨 후, 여기에 ethylamine(70%, 0.0075 mole)을 적가하고 2 시간 동안 가열 환류한다. 용액을 농축시킨 후 냉각시켜 생성된 침전을 silicagel을 이용한 관크로마토그래피(n-hexane : methylene chloride : ethylacetate = 20 : 20 : 1 v/v%)로 분리한 후 n-hexane으로 세척하여 순수한 결정(1b)를 얻는다.

Yield : 0.5g(32%)

mp : 197~198°C

<sup>1</sup>H'-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.3(m, 6H, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $\delta$  4.3(m, 4H, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $\delta$  6.9(s, 2H, -NH<sub>2</sub>),  $\delta$  7.5~8.0(m, 4H, aromatic)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3350~3500(-NH<sub>2</sub>), 1700(-COO)

**2-Amino-3-ethoxycarbonyl-N- $\beta$ -hydroxyethyl-(benz-[f]-indole)-4,9-dione (1c)의 합성**—2-Chloro-3-( $\alpha$ -cyano- $\alpha$ -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone 2.5g(0.008 mole)을 50 ml의 ethanol에 분산시킨 후 여기에 0.9 ml(0.0015 mole)의 ethanolamine을 적가하고 5 1/2시간 동안 가열 환류한다. 용액을 농축시킨 후 냉각하여 생성된 침전을 silicagel을 이용한 관크로마토그래피(n-hexane : ethylacetate = 2 : 1 v/v%)로 분리한 후 n-hexane으로 세척하여 순수한 결정(1c)를 얻는다.

Yield : 0.3g(11.5%)

mp : 208~209°C

<sup>1</sup>H'-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.3(t, 3H, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $\delta$  3.5~4.5(m, 6H, -N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $\delta$  5.0(s, 1H, -OH),  $\delta$  6.8(s, 2H, -NH<sub>2</sub>),  $\delta$  7.5~8.0(m, 4H, aromatic)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3300~3400(-NH<sub>2</sub>, -OH), 1640(-COO)

Anal. calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> : C 62.2, H 4.88, N 8.54

Found : C 62.4, H 5.07, N 8.14

**2-Amino-3-ethoxycarbonyl-N-isopropyl-(benz-[f]-indole)-4,9-dione (1d)의 합성**—2-Chloro-3-( $\alpha$ -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone 1.0g(0.0033 mole)을 20 ml의 ethanol에 분산시킨 후 여기에 isopropylamine 0.5 ml(0.0058 mole)와 triethylamine 0.8 ml(0.0056 mole)를 적가하고 7시간 동안 가열 환류한다. 용액을 농축시킨 후 생성된 침전을 silicagel을 이용한 관크로마토그래피(n-hexane : ethylacetate = 6 : 1 v/v%)로 분리한 후 n-hexane으로 세척하여 순수한 결정(1d)를 얻는다.

Yield : 0.48g(44.4%)

mp : 200~201°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.3~1.8(m, 10H, -COO-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), δ 4.3(q, 2H, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), δ 7.0(s, 2H, -NH<sub>2</sub>), δ 7.7~8.2(m, 4H, aromatic)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3300~3500(-NH<sub>2</sub>), 1650(-COO)

**2-Amino-3-ethoxycarbonyl-N-cyclohexyl-(benz-[f]-indole)-4,9-dione(Ie)의 합성**—2-Chloro-3-(α-cyano-α-ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone 1.0g(0.0033 mole)을 30 ml의 ethanol에 분산시킨 후 여기에 0.6 ml(0.0053 mole)의 cyclohexyl amine과 0.8 ml(0.0056 mole)의 triethylamine을 적가하고 5시간 동안 가열 환류한다. 용매를 제거한 후 잔사를 n-hexane-ethylacetate(4 : 1 v/v%) 혼합액으로 수차례 추출하고, 유기층을 silicagel을 이용한 관크로마토그래피(n-hexane : ethylacetate = 5 : 1 v/v%)로 분리하고 n-hexane으로 세척하여 순수한 결정(Ie)를 얻는다.

Yield : 0.32g(26.4%)

mp : 172°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.2~1.8(m, 13H, -COO-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -N-cyclohexyl), δ 4.3(q, 2H, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), δ 7.0(s, 2H, -NH<sub>2</sub>), δ 7.7~8.0(m, 4H, aromatic)

IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3300~3400(-NH<sub>2</sub>), 1680(-COO)

**2-Amino-3-ethoxycarbonyl-N-benzyl-(benz-[f]-indole)-4,9-dione(If)의 합성**—2-Chloro-3-(α-cyano-α-ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone 1.0g(0.0033 mole)을 30 ml의 ethanol에 분산시킨 후 benzylamine 0.6 ml(0.0054 mole)과 triethylamine 0.8 ml

(0.0056 mole)을 적가한 후 2시간 동안 가열 환류한다. 용액을 농축한 후 냉각하여 생성된 침전을 silica-gel을 이용한 관크로마토그래피(n-hexane : ethylacetate = 2 : 1 v/v%)로 분리한 후 n-hexane으로 세척하여 순수한 결정(If)를 얻는다.

Yield : 0.7g(57%)

mp : 191~192°C

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.3(t, 3H, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), δ 4.3(q, 2H, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), δ 5.7(s, 2H, -N-CH<sub>2</sub>), δ 7.1(s, 2H, -NH<sub>2</sub>), δ 7.2~8.2(m, 9H, aromatic)

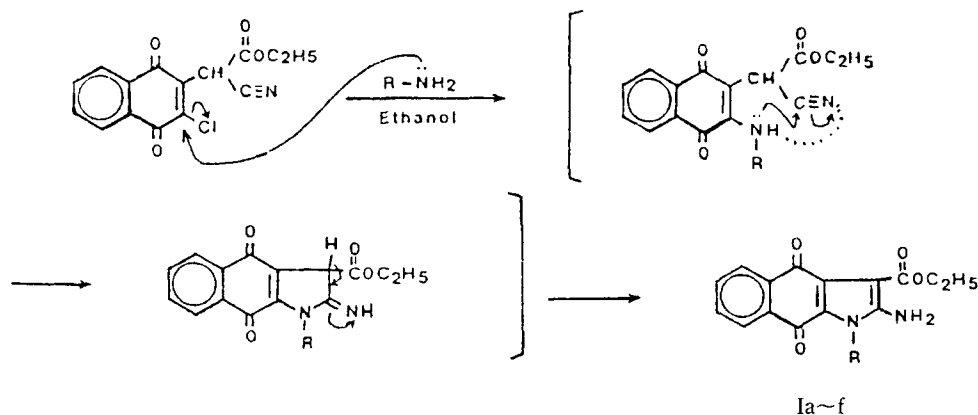
IR(KBr, cm<sup>-1</sup>) : 3350~3500(-NH<sub>2</sub>), 1700(-COO)

## 결과 및 고찰

2-Chloro-3-(α-cyano-α-ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone과 지방족 amine과의 반응

1. 2-Chloro-3-(α-cyano-α-ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone을 지방족 amine류와 반응시키면, Scheme IV에서와 같이, 친핵성 치환반응이 일어나 중간체로 사료되는 2-N-alkylamino-3-(α-cyano-α-ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone이 형성되고, nucleophile amine이 nitril을 공격하여 intramolecular cyclization이 일어나 2-amino-3-ethoxy carbonyl-N-alkyl-(benz-[f]-indole)-4,9-dione 유도체(Ia~f)가 합성되었다. 생성된 화합물의 구조는 IR, NMR-spectra와 원소분석에 의해 확인되었다.

2. Benzylamine을 방향족 환을 가지면서도, 지방족 methylene기 때문에 다른 지방족 amine들과 동일하



(Scheme IV)

게 분자내 고리화된 화합물을 생성하였다.

3. 치환기 R의 크기가 증가됨에 따라 수득률이 감소하고 반응시간이 증가되었는데, 그 이유는 치환기 R이 커질수록 입체장애가 작용했기 때문이라고 사료된다. 이 반응에서 triethylamine을 촉매로 가했을 경우, amine들의 반응성이 좋아져서 수득률이 증가되었으며 반응시간 또한 감소되었다.

## 결 론

2-Chloro-3-( $\alpha$ -cyano- $\alpha$ -ethoxycarbonyl-methyl)-1,4-naphthoquinone을 지방족 amine류(methylamine, ethylamine, ethanolamine, isopropylamine, cyclohexylamine, benzylamine)와 ethanol 중에서 반응시키면 친핵성 치환반응과 분자내 고리화 반응이 발생하여 2-amino-3-ethoxycarbonyl-N-alkyl-<benz-[f]-indole>-4,9-dione (2-amino-3-ethoxycarbonyl-N-methyl-<benz-[f]-indole>-4,9-dione, 2-amino-3-ethoxycarbonyl-N-ethyl-<benz-[f]-indole>-4,9-dione, 2-amino-3-ethoxycarbonyl-N- $\beta$ -hydroxyethyl-<benz-[f]-indole>-4,9-dione, 2-amino-3-ethoxycarbonyl-N-isopropyl-<benz-[f]-indole>-4,9-dione, 2-amino-3-ethoxycarbonyl-N-cyclohexyl-<benz-[f]-indole>-4,9-dione, 2-amino-3-ethoxycarbonyl-N-benzyl-<benz-[f]-indole>-4,9-dione)가 합성되었다. 이 때 triethylamine을 촉매로 가해주면 수득률이 증가되고 반응시간 또한 감소되었다.

## 감사의 말씀

본 연구를 지원해 주신 이화 약학연구소와 이화 약학대학 동창회에 깊이 감사드립니다. 또한, 본 연구를 위하여 N.M.R. 분석 및 원소분석을 도와주신 KIST 박상우 박사님과 유경호씨께 깊은 감사의 뜻을 올립니다.

## 문 헌

- 1) Wurm, V.G., Geres, U. and Schmidt, H.: Untersuchung an 1,4-Naphthoquinonen. *D. Apotheker Zeitung* **43**, 2045(1980).
- 2) Rehse; Gerinnungsaktivität vor Calophylloid, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **312**, 72(1979).
- 3) Wurn, G. and Gares, U.: Zum Mechanismus der antianaphylaktischer Aktivität des Plungagin. *Pharmazeutische Zeitung* **127**, 2109(1982).
- 4) O'Reilly, R.A.: In hemostasis and thrombosis, J.B. Lippincott Comp., p.955(1982).
- 5) Forth, W.: *Pharmakologic und Toxikologic*, 3. Auflage, Bibliographisches Institut, Manhein, p.2709 (1981).
- 6) Naga, S., Hirota, Y., Yorie, T., Hibi, T., Sato, K. and Yamamura, H.: 2-(Ureido at alkoxy-carbonylamine)1,4-naphthoquinone as agricultural fungicides. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **79**, 39058(1979).
- 7) Pobert, K.Y., Zee-Cheng, Podrebarac, Engene, G., Menon, C.S. and Cheng, C.C.: Structural Modification study of bis(substituted aminoalkyl-amino) anthraquinones. An evaluation of the relationship of the [2-[(2-hydroxy ethyl)amino]ethyl] amino side chain with antineoplastic activity. *J. Med. Chem.* **22**, 501(1979).
- 8) Petersen, S., Gauss, W., Kiehne, H. and Juehling, L.: Derivatives of 2-amino-1,4-naphthoquinone as carcinostatic agents *Z. Krebsforsch* **72**, 162(1969).
- 9) Silver, R.F. and Holmes, H.L.: Synthesis of some 1,4-Naphthoquinones and reaction relating to their use in the study of bacterial growth inhibition. *Canadian J. Chem.* **56**, 1859(1968).
- 10) Kishi, T.; Tolypomycin I. *Tetrahedron Letters* **2**, 91(1969).
- 11) Kishi, T.; Tolypomycin II. *Tetrahedron Letters* **2**, 97(1969).
- 12) Ito, S., Matsuya, T., Omura, S., Otari, M. and Hata, T.; A New antibiotic, Kinamycin. *J. Antibiot.* **23**, 315(1970).
- 13) Omura, S., Nakagawa, A., Yamada, H. and Hata, T.; Structure and biological properties of kinamycin A, B, Cand D, *Chem. Pharm. Bull.* **21**, 931 (1973).
- 14) Ji-Young Lee and Myung-Eun Suh; Synthesis of <Benz-[f]-indole>-4,9-Dione Derivatives, *Yakhak Hoeji* **34**, 15(1990).
- 15) Akatsuka, M.: Studies on Quinones. V. On the Reaction of Naphthoquinone Derivatives with Active Methylene Compounds, the Crauer Reaction. *Yakugaku Zasshi* **90**, 160(1970).