

X-Ray 단결정체 분석에 의한 6,7-디클로로퀴놀린-5,8-디온의 친핵치환반응

서명은* · Clifford George*

이화여자대학교 약학대학, *Naval 워싱턴 연구소

(Received March 25, 1996)

Nucleophilic Substitution of 6,7-Dichloroquinoline-5,8-dione by X-ray Crystal Structure Analysis

Myung-Eun Suh* and Clifford George*

Ewha Womans University, College of Pharmacy, Seoul 120-750, Korea

*Naval Research Laboratory Washington, DC 20375, U.S.A

Abstract—The compound of the 6,7-dichloroquinoline-5,8-dione has two asymmetric chloro radicals at the position of the C6 and C7. When the compound reacts with ethyl acetoacetate in the presence of sodium ethoxide, it is considered that the C6 and/or C7 position of the compound can be substituted. The exact substituted position of the product (I) could not be identified by the NMR analysis in our experiment. Therefore, we synthesized the 3-ethoxycarbonyl-2-methyl-1-N-propyl pyridino(2,3f)indole-4,9-dione by reaction of the product (I) with propylamine via intramolecular cyclization to identify the substituted position of the product (I) using the X-ray crystallographic structure analysis. The result demonstrates that the the position of nucleophilic substitution of the product (I) is at the position of the C6.

Keywords □ X-ray crystal structure analysis of 3-ethoxycarbonyl-2-methyl-1N-propyl-pyridino(2,3f)indole-4,9-dione, 6-(α -acetyl- α -ethoxycarbonyl-methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione.

Blunt¹⁾에 의하여 분리된 discorhabdin C는 해양무척추동물 alkaloid로서 항종양, 항균작용을 나타내며 특히 L1210백혈병 세포에 강한 세포독성을 나타낸다고 Kitta²⁾에 의하여 발표되었다. Discorhabdin C구조와 유사한 핵인 pyridino(2,3f)-indole-4,9-dione 유도체들은 Pindur³⁾와 Moore⁴⁾가 제창한 DNA-intercalator로서의 좋은 항암효과를 가질 것으로 기대된다.

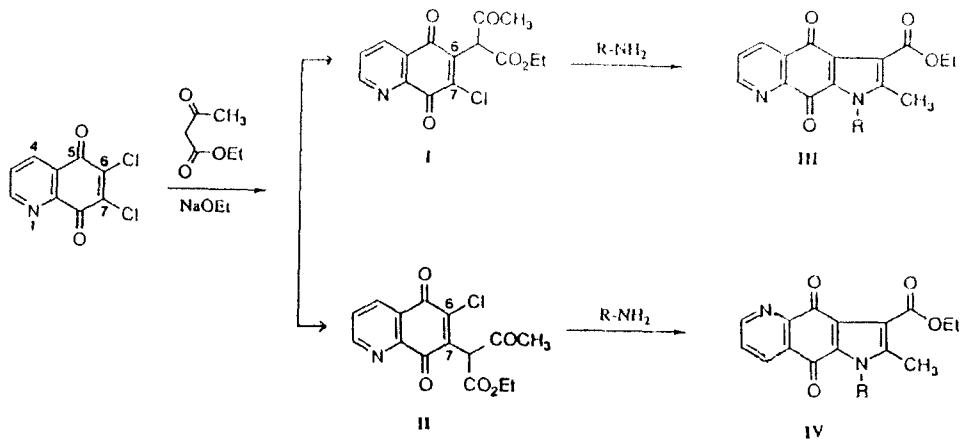
Pindur³⁾가 발표한 DNA-intercalator로서의 조건은 planar한 3~4개의 환으로 형성된 질소를 함유한 화합물이며 para-conjugate한 carbonyl기를 갖고 가로 직경 6~8Å의 크기를 갖는 화합물이다. 따라서 본

연구진은 DNA-intercalator가 될수 있는 화합물을 형성하고자 6,7-dichloroquinoline-5,8-dione 에 C-H acidity를 갖는 ethyl acetoacetate를 염기성 촉매하에 친핵치환반응 시킨 후 다시 아민류들을 반응시켜 pyridino(2,4f)indole 유도체를 합성하였다.⁵⁾

본 연구진이 출발물질로 사용한 6,7-dichloroquinoline-5,8-dione은 두개의 비대칭성 chloro기를 갖고 있으므로 친핵성 치환반응은 scheme 1에서와 같이 C₆위 치에서 치환된 I화합물과 C₇위치에서 치환된 II화합물의 두 이성체가 형성될 가능성이 있다.

Scheme 1에서 화합물 I과 II두개의 이성체들은 아민과 결합하였을때 완전히 서로 다른 III과 IV 화합물이 형성된다. 그러나 이들 두 이성체 화합물들에 대한 정확한 구조규명은 일반적 분석법 즉 NMR등의 기기분석법으로는 불가능하였다.

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-360-3040 (팩스) 02-360-3051



Scheme I

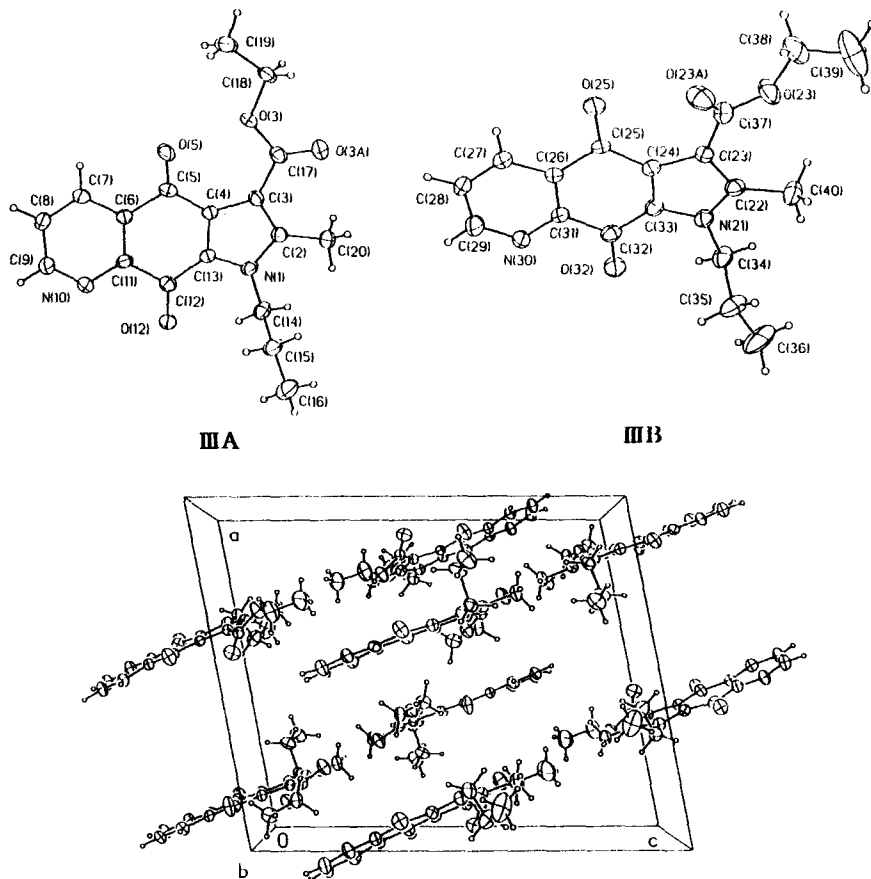


Fig. 1—X-ray crystal structure of 3-ethoxycarbonyl-2-methyl-1N-propyl-pyridino(2,3f)indole-4,9-dione conformers (IIIA and IIIB).

따라서 본 연구진은 Scheme 1의 화합물 I에 propylamine을 반응시켜 분자내고리화반응에 의한 최종화

합물인 3-ethoxycarbonyl-2-methyl-3-propyl-pyridino(2,3f)indole-4,9-dione을 합성한 후 n-pen-

Table I—Crystal data and structure refinement

Identification code	1sj01
Empirical formula	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄
formula weight	326.34
Temperature	293(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	p2(1)/n
Unit cell dimensions	a = 14.988(5) Å α = 90° b = 12.263(2) Å β = 100.44(3)° c = 18.197(5) Å γ = 90°
Volume	3289(2) Å ³
Z	8
Density(calculated)	1.318 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.776 mm ⁻¹
F(000)	1376
Crystal size	0.22 × 0.25 × 0.03
θ range for data collection	3.52 to 56.25°
Index ranges	0 ≤ h ≤ 16, 0 ≤ k ≤ 13, -19 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	4664
Independent reflections	4316 (R _{int} = 0.0117)
Refinement method	Full - matrix least - squares on F ²
Data/restraints/parameters	4314/0/435
Goodness - of fit on F ²	1.008
Final R indices [I]2σ(I)	R1 = 0.0777, wR2 = 0.1801
R indices (all data)	R1 = 0.1965, wR2 = 0.2697
Extinction coefficient	0.00039(12)
Largest diff. peak and hole	0.210 and -0.199 e Å ⁻³

tane 용매중에서 single crystal을 형성시켜 x-ray crystal 구조분석을 시도하였다. X-ray crystal 구조분석을 통하여 Fig. 1에서 보는바와 같이 친핵치환반응이 C6위치에서만 선택적으로 일어났음을 확인할 수 있었으며 IIIA와 IIIB 두개의 conformer 구조로 존재하고 있음을 (Fig. 1) 확인할 수 있었다.

실험방법

본 실험에 사용한 x-ray기기는 Siemens사의 analytical x-ray(1994년형)로 측정하였다. 측정된 화합물의 분자량은 326.34이며 분자의 시정식은 C₁₈H₁₈N₂O₄이며 결정체는 monoclinic이고 space group은 P2₁이다. Cell dimension단위는 a = 14.988(5) Å, b = 12.263(2) Å, c = 18.197(5) Å이다. 측정된 각도는 α = 90°, β = 100.44(3)°, γ = 90°이고 crystal size는 0.22 × 0.25 × 0.03이며 Refinement method는 full-matrix

Table II—Atomic coordinates [$\times 10^4$] and equivalent isotropic displacement parameters [$\text{\AA}^2 \times 10^3$] for 1. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor

	x	y	z	U(eq)
N(1)	8371(4)	6674(5)	-779(4)	58(2)
C(2)	8165(5)	5823(6)	-1273(4)	58(2)
O(3)	8786(4)	3009(4)	-858(3)	74(2)
C(3)	8404(5)	4861(6)	-887(4)	55(2)
O(3A)	7809(4)	3597(5)	-1847(3)	97(2)
C(4)	8733(5)	5162(6)	-127(4)	52(2)
O(5)	8949(5)	3522(4)	599(3)	97(2)
C(5)	9005(5)	4509(6)	555(4)	63(2)
C(6)	9327(5)	5144(6)	1263(4)	52(2)
C(7)	9676(5)	4589(6)	1912(5)	66(2)
C(8)	9961(6)	5177(7)	2563(4)	69(2)
C(9)	9869(6)	6300(7)	2545(5)	78(3)
N(1-)	9551(4)	6853(5)	1928(4)	64(2)
C(11)	9285(5)	6290(6)	1290(4)	55(2)
O(12)	8843(4)	7918(4)	626(3)	80(2)
C(12)	8916(5)	6928(6)	602(4)	58(2)
C(13)	8689(5)	6278(6)	-76(4)	54(2)
C(14)	8186(6)	7834(6)	-986(5)	71(2)
C(15)	7246(6)	8178(6)	-848(5)	85(3)
C(16)	7021(6)	9310(7)	-1067(5)	118(4)
C(17)	8292(6)	3787(6)	-1255(5)	62(2)
C(18)	8695(6)	1914(6)	-1150(4)	73(3)
C(19)	9068(6)	1175(6)	-514(5)	91(3)
C(20)	7802(6)	6017(6)	-2078(4)	81(3)
N(21)	6550(4)	3390(5)	-29(4)	62(2)
C(22)	6623(5)	4245(6)	459(4)	61(2)
O(23)	6865(5)	6479(5)	967(3)	101(2)
O(23A)	5592(4)	6885(5)	190(4)	97(2)
C(23)	6269(5)	5173(6)	73(4)	54(2)
C(24)	5980(5)	4861(6)	-684(4)	52(2)
C(26)	5263(5)	4813(6)	-2047(4)	56(2)
C(27)	4796(5)	5318(6)	-2690(4)	67(2)
C(28)	4514(6)	4714(7)	-3322(5)	79(3)
C(29)	4716(6)	3607(8)	-3298(5)	82(3)
N(30)	5166(5)	3100(5)	-2698(4)	72(2)
C(31)	5433(5)	3698(6)	-2077(4)	59(2)
O(32)	6025(4)	2099(4)	-1426(3)	85(2)
C(32)	5901(5)	3087(6)	-1398(5)	64(2)
C(33)	6154(5)	3753(6)	-723(4)	58(2)
C(34)	6821(6)	2262(6)	194(5)	81(3)
O(25)	5482(4)	6455(4)	-1366(3)	96(2)
C(5)	5572(5)	5468(6)	-1346(4)	58(2)
C(35)	6096(7)	1606(7)	464(6)	107(3)
C(36)	6462(9)	527(7)	798(7)	172(6)
C(37)	6202(6)	6253(8)	397(5)	68(2)
C(38)	6795(9)	7513(8)	1356(6)	134(5)
C(39)	7113(9)	7402(12)	2106(7)	206(8)
C(40)	6971(6)	4093(7)	1281(4)	88(3)

least squares on F² 방법이다.

X-ray crystal 분석조건은 Table I과 같으며 두 이성체의 각 원자들의 X, Y, Z축의 parameter값은 Table II와 같으며 각 원자간의 결합길이나 결합각도는 Table III과 같다.

Table III—Bond lengths (Å) and angles (°)

N(1)–C(13)	1.371(8)	N(1)–C(2)	1.376(8)
N(1)–C(14)	1.485(8)	C(2)–C(3)	1.386(9)
C(2)–C(20)	1.486(9)	O(3)–C(17)	1.336(9)
O(3)–C(18)	1.442(8)	C(3)–C(4)	1.431(9)
C(3)–C(17)	1.472(10)	O(3A)–C(17)	1.208(9)
C(4)–C(13)	1.374(9)	C(4)–C(5)	1.470(9)
O(5)–C(5)	1.216(8)	C(5)–C(6)	1.508(9)
C(6)–C(7)	1.382(9)	C(6)–C(11)	1.407(9)
C(7)–C(8)	1.385(9)	C(8)–C(9)	1.384(10)
C(9)–N(10)	1.324(9)	N(10)–C(11)	1.349(9)
C(11)–C(12)	1.495(10)	O(12)–C(12)	1.220(8)
C(12)–C(13)	1.495(10)	C(14)–C(15)	1.534(10)
C(15)–C(16)	1.466(9)	C(18)–C(19)	1.498(10)
N(21)–C(22)	1.365(9)	N(21)–C(33)	1.369(8)
N(21)–C(34)	1.477(8)	C(22)–C(23)	1.380(9)
C(22)–C(40)	1.504(10)	O(23)–C(37)	1.329(9)
O(23)–C(38)	1.465(10)	O(23A)–C(37)	1.206(9)
C(23)–C(24)	1.425(9)	C(23)–C(37)	1.467(10)
C(24)–C(33)	1.388(9)	C(24)–C(25)	1.453(9)
C(26)–C(31)	1.394(9)	C(26)–C(27)	1.394(9)
C(26)–C(25)	1.508(9)	C(27)–C(28)	1.369(9)
C(28)–C(29)	1.390(11)	C(29)–N(30)	1.330(9)
N(30)–C(31)	1.346(9)	C(31)–C(32)	1.504(10)
O(32)–C(32)	1.229(8)	C(32)–C(33)	1.467(10)
C(34)–C(35)	1.503(11)	O(25)–C(25)	1.217(8)
C(35)–C(36)	1.516(11)	C(38)–C(39)	1.368(13)
C(13)–N(1)–C(2)	109.8(6)	C(13)–N(1)–C(14)	126.4(6)
C(2)–N(1)–C(14)	123.5(7)	N(1)–C(2)–C(3)	108.0(7)
N(1)–C(2)–C(20)	121.4(7)	C(3)–C(2)–C(20)	130.6(7)
C(17)–O(3)–C(18)	117.4(6)	C(2)–C(3)–C(4)	106.4(7)
C(2)–C(3)–C(17)	122.2(7)	C(4)–C(3)–C(17)	131.4(7)
C(13)–C(4)–C(3)	108.0(7)	C(13)–C(4)–C(5)	119.7(7)
C(3)–C(4)–C(5)	132.0(7)	O(5)–C(5)–C(4)	125.9(7)
O(5)–C(5)–C(6)	118.2(7)	C(4)–C(5)–C(6)	115.9(6)
C(7)–C(6)–C(11)	118.3(7)	C(7)–C(6)–C(5)	119.3(7)
C(11)–C(6)–C(5)	122.4(7)	C(6)–C(7)–C(8)	118.9(7)
C(9)–C(8)–C(7)	119.0(8)	N(10)–C(9)–C(8)	123.2(8)
C(9)–N(10)–C(11)	118.3(7)	N(10)–C(11)–C(6)	122.2(7)
N(10)–C(11)–C(12)	117.4(7)	C(6)–C(11)–C(12)	120.4(7)
O(12)–C(12)–C(13)	124.5(7)	O(12)–C(12)–C(11)	120.9(7)
C(13)–C(12)–C(11)	114.6(7)	N(1)–C(13)–C(4)	107.7(7)
N(1)–C(13)–C(12)	125.8(7)	C(4)–C(13)–C(12)	126.5(7)
N(1)–C(14)–C(15)	110.9(6)	C(16)–C(15)–C(14)	112.8(8)
O(3A)–C(17)–O(3)	121.9(7)	O(3A)–C(17)–C(3)	125.3(8)
O(3)–C(17)–C(3)	112.8(7)	O(3)–C(18)–C(19)	106.3(6)
C(22)–N(21)–C(33)	108.7(6)	C(22)–N(21)–C(34)	123.7(7)
C(33)–N(21)–C(34)	127.6(7)	N(21)–C(22)–C(23)	108.9(7)
N(21)–C(22)–C(40)	121.6(7)	C(23)–C(22)–C(40)	129.5(8)
C(37)–O(23)–C(38)	116.7(8)	C(22)–C(23)–C(24)	107.2(7)
C(22)–C(23)–C(37)	126.2(7)	C(24)–C(23)–C(37)	126.3(7)
C(33)–C(24)–C(23)	106.2(7)	C(33)–C(24)–C(25)	120.9(7)
C(23)–C(24)–C(25)	132.8(7)	C(31)–C(26)–C(27)	118.1(7)
C(31)–C(26)–C(25)	121.6(7)	C(27)–C(26)–C(25)	120.2(7)
C(28)–C(27)–C(26)	119.8(8)	C(27)–C(28)–C(29)	118.0(8)
N(30)–C(29)–C(28)	123.9(8)	C(29)–N(30)–C(31)	117.6(7)
N(30)–C(31)–C(32)	122.5(7)	N(30)–C(31)–C(32)	116.2(7)
C(26)–C(31)–C(32)	121.3(7)	O(32)–C(32)–C(33)	124.5(8)
O(32)–C(32)–C(31)	120.6(8)	C(33)–C(32)–C(31)	114.9(7)
N(21)–C(33)–C(32)	109.0(7)	N(21)–C(33)–C(32)	126.4(7)
C(24)–C(33)–C(32)	124.5(7)	N(21)–C(34)–C(35)	114.4(7)
O(25)–C(25)–C(24)	124.2(7)	O(25)–C(25)–C(26)	119.2(7)
C(24)–C(25)–C(26)	116.6(7)	C(34)–C(35)–C(36)	111.6(9)

Table III—Continued.

O(23A)-C(37)-C(23)	121.8(9)	O(23A)-C(37)-C(23)	125.2(9)
O(23)-C(37)-C(23)	113.0(8)	C(39)-C(38)-O(23)	110.7(10)

Table IV—Comparison of Maximin2 Energy of IIIA,B-Conformers

	IIIA	IIIB
Bond stretching energy	0.536	0.541
Angle bending energy	5.135	14.994
Torsional energy	2.917	3.562
Out of plane bending energy	0.012	0.016
1,4-Van der Waals energy	0.846	0.857
Van der Waals energy	-2.941	-3.139
1,4-Electrostatic energy	2.095	2.119
Electrostatic Energy	-2.506	-1.557
ToTal energy(kcal/mol)	16.094	17.393

결 론

3-Ethoxycarbonyl-2-methyl-1N-propyl-pyridino(2,3f)indole-4,9-dione의 x-ray crystal 구조분석 결과 6,7-dichloroquinoline-5,8-dione의 C₆과 C₇ 위치의 chloro radical중 C₆위치에서 선택적으로 친핵치환반응이 일어났음을 정확히 확인할 수 있었다.

Fig. 1에서 보는바와 같이 single crystal은 두개의 conformer로 존재함을 x-ray 측정결과 확인할 수 있었다.

Table II, Table III의 x-ray crystal 구조분석치에 의하면 Fig. 1의 IIIA와 IIIB 두개의 conformer를 computer modeling(Syb. 6.2version)⁶⁾한 후 두 conformer의 energy준위를 각각 비교한 결과 Table IV의 계산 결과와 같이 IIIA, IIIB 두 conformer의 maximin 2의 energy값을 비교할때 IIIA의 conformer가 IIIB의

conformer보다 energy준위가 1.3kcal/mol정도 낮아서 보다 안정함을 알 수 있었다.

감사의 말씀

본 연구는 한국과학재단 특정연구과제 연구비로 수행되었기에 이에 깊은 감사를 드립니다.

문 헌

- 1) Blunt, J. W. and Calden, V. L. : Reverse phase flash chromatography: A method for the rapid partitionary of nature product extract. *J. Nat. Prod.* **50**, 290 (1987).
- 2) Kitta, Y. and Thoma, H. : Total synthesis of discorhabdin C. *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 2175 (1992).
- 3) Pindur, U., Habar, M. and Sattler, K. : Antitumor Drugs as DNA-Intercalators. *J. Chem. Education* **70**, 263 (1993).
- 4) Moore, M. H., Hunter, W. H. and Kenrad, O. : DNA-Drug Intercalations: *J. Mol. Biol.* **206**, 693 (1989).
- 5) Suh, M. E. and Park, H. K. : 1N-alkyl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl-pyridino(2,3f)indole-4,9-dione 유도체의 합성. *대한약학회지* **40**, (1996).
- 6) Sybyl Molecular Modeling Program 6.2version : Tripos Assoc. Inc. st. Louis, Miss. U.S.A (1995).