

1N-알킬-2-메틸-3-에톡시카르보닐-피리디노(2,3f)인돌-4,9-디온 유도체 합성

서명은* · 박희경

이화여자대학교 약학대학

(Received September 27, 1995)

Synthesis of 1N-alkyl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl-pyridino(2,3f)indole-4,9-dione Derivatives

Myung-Eun Suh* and Hee-Kyung Park

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

Abstract—The 6,7-dichloroquinoline-5,8-dione(I) was reacted with ethyl acetoacetate in the presence of sodium ethoxide to yield 6-(α -acetyl- α -ethoxycarbonyl-methyl)-7-chloro-quinoline-5,8-dione(II). When this compound II was reacted with some alkylamine (methylamine, ethylamine, propylamine, isopropylamine, cyclopropylamine, methoxyethylamine, ethanolamine, benzylamine, furfurylamine), 1N-alkyl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl-pyridino(2,3f)-indole-4,9-dione(IIIa-i) were obtained via intramolecular cyclization.

Keywords □ 6,7-dichloroquinoline-5,8-dione, 6-(α -acetyl- α -ethoxycarbonyl-methyl)-7-chloro-quinoline-5,8-dione, 1N-ethyl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl-pyridino(2,3f)indole-4,9-dione, 1,2-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-pyridino(2,3f)indole-4,9-dione.

*Streptomyces focculus*에서 분리된 streptonigrin¹⁾은 여러가지 종양에 항암효과를 나타내고 있으므로 현재 임상에서 항암치료제로 사용하고 있으나 그 독성때문에 사용이 제한되어 있다. 최근 발표된 Johnson²⁾ 등의 보고에 의하면 streptonigrin의 모핵인 quinoline-5,8-dione부분이 streptonigrin보다 독성은 적으면서 강한 세포독성을 나타낸다는 연구발표에 따라 이들 유도체에 대한 연구가 많이 진행되고 있다(Fig. 1).

Quinoline-5,8-dione은 두개의 환으로 형성된 평면체(plate)화합물로서 질소를 함유한 hetero화합물이며 para conjugate한 ketone기를 갖고 있으므로 DNA와 수소결합을 이루기에 적합한 조건을 갖추고 있다. 다만 Moore³⁾가 제창한 DNA-intercalator로서의 조건인 표면적이 28Å²에 도달하려면 최종화합물의 크기가 3~

4개의 환으로 구성되어야만 6~8Å의 직경을 가질 수 있다. Blunt⁴⁾에 의하여 분리된 discorhabdin C는 해양무척추동물 alkaloid로서 항종양, 항균작용을 나타내며 특히 L1210 백혈병세포에 강한 세포독성을 나타낸다고 Kitta⁵⁾에 의하여 발표되었다. 따라서 본 연구진은 discorhabdin C구조와 유사한 pyridino(2,3f)-indole-4,9-dione유도체들이 좋은 항암효과를 가질 것으로 기대하고 다음과 같은 방법으로 합성하였다. 합성방법은 이미 본 연구실에서 연구보고된 바있는 Suh⁶⁾와 Kuckländer의 합성방법을 기초로 하였다. Kuckländer⁷⁾는 아민을 반응시켜 2-methyl-3-ethoxycarbonyl-N-benzylbenz(f)indole 4,9-dione(2)을 얻었다(Scheme I).

그러나 Suh와 Lee는 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone에 ethyl acetoacetate를 반응시킨 후 아민류를 반응시켜 화합물 3을 얻은 후 NaOEt축매하에 분자내 고리화 반응에 의한 화합물 4를 합성하였다(Scheme II).

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 02-360-3040 (팩스) 02-360-3051

이상의 연구보고를 기초로 하여 본 실험에서는 출발 물질인 6,7-dichloroquinoline-5,8-dione을 ethyl acetoacetate와 반응시켜 화합물 II를 합성하고 합성된 화합물 II에 지방족아민류들을 반응시켜 분자내 고리화 반응에 의한 1N-alkyl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl-pyridino(2,3f)indole-4,9-dione(IIIa-i) 유도체를 합성하였다(Scheme III). 생리활성실험 결과는 합성 실험과 분리하여 별도로 발표할 예정이다.

실험방법

시약 및 기기 — 용접측정은 electrothermal digital

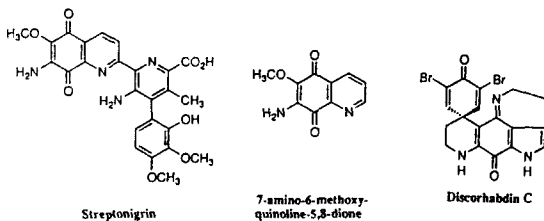
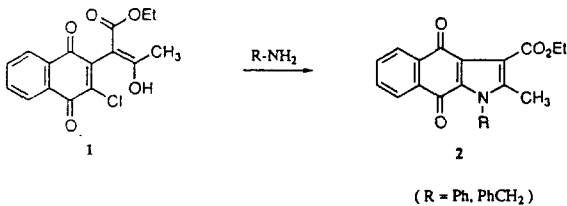
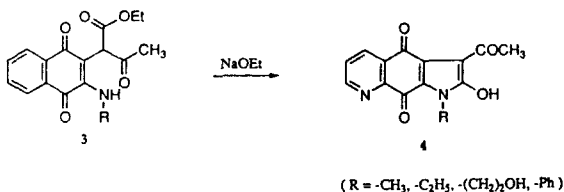


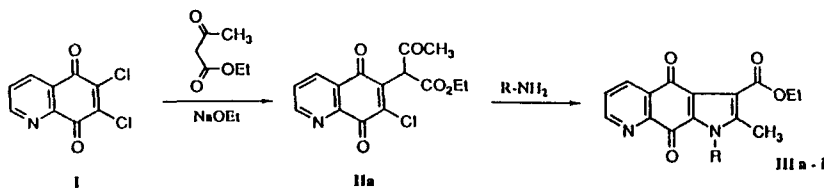
Fig. 1



Scheme I



Scheme II



Scheme III

melting point(Büchi)를 사용했으며 이에 대한 보정은 하지않았다. Chemical shift는 내부표준물질 tetramethylsilane을 기준으로 하였다.

IR spectra는 Perkin-Elmer Model 1420기기를 사용하였고 KBr pellet와 NaCl plate로 측정하였다. Mass spectra는 Hewlett Packard 5970(70 eV) GC-Mass기를 측정하였고 원소분석은 Perkin-Elmer Model 240 C-elementary analyzer를 사용하였다. Column chromatography를 위하여 silicagel(E. Merck 230~400 mesh)를 사용하였으며 시약은 모두 Aldrich사와 Flucka사의 1급시약을 사용하였다.

6-(α -acetyl- α -ethoxycarbonyl-methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione(IIa)의 합성 — 금속 Na 1.0 g(0.043 mole)을 150 ml abs. ethanol에 녹인 후 $50^\circ C$ 에서 ethyl acetoacetate 5.6 ml(0.043 mole)을 서서히 적 가하면서 1시간동안 반응시켰다. $0^\circ C$ 에서 6,7-dichloroquinoline-5,8-dione 8.2 g(0.036 mole)을 넣어 1시간동안 교반시킨 후 냉각시켜 침전물은 여과하여 제거하고 여액은 물을 가해 methylene chloride로 추출하고 물로 2번 세척한 후 유기층은 무수 magnesium sulfate로 건조시켰다. 감압증류한 후 ethyl acetate와 hexane으로 재결정하여 노란색 결정을 얻었다.

수득률 : 9.8 g (85%)

mp : $108^\circ C$ IR (KBr, cm^{-1}) : 1660, 1620 ($C=O$)
1699, 1280 (CO_2Et)

1H NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.2(t, 3H, $-COOCH_2CH_3$)
1.9(s, 3H, $-COCH_3$) 4.2(q, 2H, $-COOCH_2CH_3$)
4.7(s, 1H, $-CH<$) 7.8(dd, 1H, $-CH$, C-3) 8.5(d, 1H, $-CH$, C-4) 9.1(d, 1H, $-CH$, C-2)

Beilstein test : Cl(+)

MS : $m/z = 323(M^+)$

원소분석 : $C_{15}H_{12}N_1O_5Cl_1$ (MW = 323)

계산치 : C 56.18 H 3.78 N 4.37

분석치 : C 57.51 H 4.00 N 4.41

1,2-dimethyl-3-ethoxycarbonyl-pyridino-[2,3-f] indole-4,9-dione(IIIa)의 합성 - 6-(α -acetyl- α -ethoxycarbonyl-methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.5 g(1.6 m mol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 methylamine 0.28 ml(3.2 m mol)을 적가하여 2시간동안 가열 환류시켰다. 반응액을 감압증류한 후 ethyl acetate로 용해시켜 생성된 침전을 여과한 후 이를 column chromatography(chloroform : ethyl acetate=3 : 1)로 분리하여 노란색 결정을 얻었다.

수득률 : 0.27 g (56%)

mp : 208~209°C

IR (KBr, cm^{-1}) : 1680 (C=O), 1700, 1250 (CO_2Et)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.4(t, 3H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) 2.5(s, 3H, C-2의 CH_3) 4.1(s, 3H, $-\text{NCH}_3$) 4.4(q, 2H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) 7.6(dd, 1H, $-\text{CH}$, C-6) 8.5(d, 1H, $-\text{CH}$, C-5) 9.0(d, 1H, $-\text{CH}$, C-7)

MS : m/z = 298(M^+)

1-ethyl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl-pyridino [2,3-f] indole-4,9-dione(IIIb)의 합성 - 6-(α -acetyl- α -ethoxycarbonyl-methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.5 g(1.6 m mol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 ethylamine 0.25 ml(3.0 m mol)을 적가하여 3시간동안 가열 환류시켰다. 반응액을 농축시켜 column chromatography(chloroform : ethyl acetate = 3 : 1)로 분리하여 ethyl acetate로 재결정해서 노란색 결정을 얻었다.

수득률 : 0.15 g (30%)

mp : 198~199°C

IR (KBr, cm^{-1}) : 1680 (C=O), 1700, 1240 (CO_2Et)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.4(t, 6H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$) 2.5(s, 3H, C-2의 CH_3) 4.4(q, 2H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) 4.6(q, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$) 7.6(dd, 1H, $-\text{CH}$, C-6) 8.5(d, 1H, $-\text{CH}$, C-5) 9.0(d, 1H, $-\text{CH}$, C-7)

1-propyl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl-pyridino [2,3-f] indole-4,9-dione(IIIc)의 합성 - 6-(α -acetyl- α -ethoxycarbonyl-methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.5 g(1.6 m mol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 propylamine 0.25 ml(3.2 m mol)을 적가하여 4시간동안 가열 환류시켰다. 반응액을 감압증류한 후 ethyl acetate에 용해시켜 불용성 침전은 제거하고 여액은 column chromatography(n-hexane : ethyl ace-

tate : MeOH=20 : 20 : 1)로 분리하여 ether로 재결정해서 연녹색 결정을 얻었다.

수득률 : 0.11 g (21%)

mp : 128°C

IR (KBr, cm^{-1}) : 1680 (C=O), 1700, 1240 (CO_2Et)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.0(t, 3H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 1.4(t, 3H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) 1.8(m, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 2.5(s, 3H, C-2의 CH_3) 4.5(m, 4H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, N-CH_2) 7.6(dd, 1H, $-\text{CH}$, C-6) 8.5(d, 1H, $-\text{CH}$, C-5) 9.0(d, 1H, $-\text{CH}$, C-7)

1-isopropyl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl-pyridino [2,3-f] indole-4,9-dione(III d)의 합성 - 6-(α -acetyl- α -ethoxycarbonyl-methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.5 g(1.6 m mol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 isopropylamine 0.28 ml(3.2 m mol)을 적가하여 4시간동안 가열 환류시켰다. 반응액을 농축시킨 후 column chromatography(chloroform : ethyl acetate=8 : 1)로 분리하여 ethylacetate로 재결정해서 노란색 결정을 얻었다.

수득률 : 0.155 g (30%)

mp : 205°C

IR (KBr, cm^{-1}) : 1680 (C=O), 1700, 1300 (CO_2Et)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 1.5(t, 3H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) 1.6(m, 7H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) 2.7(s, 3H, C-2의 CH_3) 4.4(q, 2H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) 7.6(dd, 1H, $-\text{CH}$, C-6) 8.5(d, 1H, $-\text{CH}$, C-5) 9.0(d, 1H, $-\text{CH}$, C-7)

1-cyclopropyl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl-pyridino [2,3-f] indole-4,9-dione(IIIe)의 합성 - 6-(α -acetyl- α -ethoxycarbonyl-methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.5 g(1.6 m mol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 cyclopropylamine 0.23 ml(3.2 m mol)을 적가하여 2시간동안 가열 환류시켰다. 반응액을 감압증류한 후 ethyl acetate로 재결정하여 여과하고 침전은 ether로 세척하여 노란색 결정을 얻었다.

수득률 : 0.35 g (68%)

mp : 192~193°C

IR (KBr, cm^{-1}) : 1680 (C=O), 1700, 1250 (CO_2Et)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 0.9(m, 2H, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_3$) 1.4(m, 5H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CHCH}_2\text{CH}_2$) 2.6(s, 3H, C-2의 $-\text{CH}_3$) 3.4(m, 1H, $-\text{N-CH}$) 4.4(q, 2H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) 7.6(dd, 1H, $-\text{CH}$, C-6) 8.5(d, 1H, $-\text{CH}$, C-5) 9.0(d, 1H, $-\text{CH}$, C-7)

원소분석: C₁₅H₁₆N₂O₄ (MW=324)

계산치: C 66.67 H 4.94 N 8.64

분석치: C 66.12 H 5.43 N 8.60

1-(2-methoxyethyl)-2-methyl-3-ethoxycarbonyl-pyridino [2,3-f] indole-4,9-dione(III f)의 합성 - 6-(α -acetyl- α -ethoxycarbonyl-methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.5 g(1.6 m mol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 2-methoxyethylamine 0.25 ml(2.9 m mol)을 적가하여 3시간동안 가열 환류시켰다. 반응액을 농축시켜 column chromatography(n-hexane : ethyl acetate : MeOH=20 : 20 : 1)로 분리하여 ethyl acetate에 녹인 후 n-hexane으로 재결정하여 연녹색 결정을 얻었다.

수득률: 0.17 g (31%)

mp: 120°C

IR (KBr, cm⁻¹): 1680 (C=O), 1710, 1250 (CO₂Et)

¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.4(t, 3H, -COOCH₂CH₃) 2.5(s, 3H, C-2의 -CH₃) 3.3(s, 3H, -OCH₃) 3.8(t, 2H, -CH₂OCH₃) 4.4(q, 2H, -COOCH₂CH₃) 4.7(t, 2H, -NCH₂) 7.6(dd, 1H, -CH, C-6) 8.5(d, 1H, -CH, C-5) 9.0(d, 1H, -CH, C-7)

원소분석: C₁₈H₁₈N₂O₅ (MW=342)

계산치: C 61.16 H 5.26 N 8.19

분석치: C 60.86 H 5.98 N 8.32

1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-3-ethoxycarbonyl-pyridino [2,3-f] indole-4,9-dione(III g)의 합성 - 6-(α -acetyl- α -ethoxycarbonyl-methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.5 g(1.6 m mol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 ethanolamine 0.18 ml(2.9 mmol)을 적가하여 3시간 20분동안 가열 환류시켰다. 반응액을 농축시켜 column chromatography(n-hexane : ethyl acetate : MeOH=10 : 20 : 1)로 분리한 후 ethyl acetate을 이용해 연갈색 결정을 얻었다.

수득률: 0.1 g (19%)

mp: 217°C

IR (KBr, cm⁻¹): 3300 (OH), 1670 (C=O), 1690, 1290 (CO₂Et)

¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.4(t, 3H, -COOCH₂CH₃) 2.5(s, 3H, C-2의 -CH₃) 3.3(s, 1H, -OH) 4.1(t, 2H, -NCH₂CH₂OH) 4.4(q, 2H, -COOCH₂CH₃) 4.6(t, 2H, -NCH₂) 7.6(dd, 1H, -CH, C-6) 8.4(d, 1H, -CH, C-5) 8.8(d, 1H, -CH, C-7)

1-benzyl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl-pyridino [2,3-f] indole-4,9-dione(III h)의 합성 - 6-(α -acetyl- α -ethoxycarbonyl-methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.5 g(1.6 m mol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 benzylamine 0.3 ml(2.8 m mol)을 적가하여 6시간 동안 가열 환류시켰다. 반응액을 농축시켜 column chromatography(n-hexane : ethyl acetate : MeOH=20 : 10 : 1)로 분리한 후 ethyl acetate와 n-hexane을 이용해 재결정하여 노란색 결정을 얻었다.

수득률: 0.18 g (30%)

mp: 172~174°C

IR (KBr, cm⁻¹): 1680 (C=O), 1710, 1240 (CO₂Et)

¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.4(t, 3H, -COOCH₂CH₃) 2.5(s, 3, C-2의 -CH₃) 4.4(q, 2H, -COOCH₂CH₃) 5.9(s, 2H, -CH₂- ϕ) 7.1(d, 2H, phenyl의 H-2, 6) 7.3(m, 3H, phenyl의 H-3, 4, 5) 7.6(dd, 1H, -CH, C-6) 8.5(d, 1H, -CH, C-5) 9.0(d, 1H, -CH, C-7)

원소분석: C₂₂H₁₈N₂O₄ (MW=374)

계산치: C 70.59 H 4.81 N 7.49

분석치: C 69.82 H 5.44 N 7.70

1-furfuryl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl-pyridino [2,3-f] indole-4,9-dione(III i)의 합성 - 6-(α -acetyl- α -ethoxycarbonyl-methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.5 g(1.6 m mol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 furfurylamine 0.21 ml(2.4 m mol)을 적가하여 1시간 30분동안 가열 환류시켰다. 반응액을 농축시켜 column chromatography(n-hexane : ethyl acetate : MeOH=10 : 7 : 1)로 분리한 후 ethyl acetate와 n-hexane을 이용해 재결정하여 노란색 결정을 얻었다.

수득률: 0.16 g (28%)

mp: 142°C

IR (KBr, cm⁻¹): 1670 (C=O), 1710, 1250 (CO₂Et)

¹H NMR (CDCl₃, δ): 1.4(t, 3H, -COOCH₂CH₃) 2.7(s, 3H, C-2의 -CH₃) 4.4(q, 2H, -COOCH₂CH₃) 5.8(s, 2H, -CH₂) 6.3(q, 1H, furane의 H-4) 6.6(d, 1H, furane의 H-3) 7.3(d, 1H, furane의 H-5) 7.6(dd, 1H, -CH, C-6) 8.5(d, 1H, -CH, C-5) 9.0(d, 1H, -CH, C-7)

결과 및 고찰

1. 6,7-dichloroquinoline-5,8-dione과 2-acetoeth-

ylacetaet와의 반응 : 강염기인 sodium ethoxide 촉매 하에 2-acetoethylacetaet와의 친핵성 치환반응을 일으키는 6,7-dichloroquinoline-5,8-dione 분자는 2개의 비대칭 chloro기를 갖고 있으므로 C₆ 위치와 C₇ 위치중 어느 위치에서 친핵성 치환반응이 더 우세할 것인가에 많은 관심을 불러 일으켰다. Klimovich⁹⁾의 보고에 의하면 quinoline-5,8-dione은 C₆위치의 전자밀도가 C₇위치의 전자밀도보다 낮았다고 보고하였다. 따라서 Fig. 2와 같이 전자이동을 일으키게 되며 친핵성 치환반응은 C₆위치에서 우세할 것으로 추정했다.

그러나 본 연구진이 computer graphics program (Sybyl 6.1 a version)을 인용하여 molecular mechanics 방법과 quanten mechanics 방법을 따라 여러 가지 parameter값을 주고 charge값을 계산한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다. Table I과 table II에서 보는 바와 같이 molecular mechanics방법에서는 C₆ 위치와 C₇ 위치의 전자밀도가 근소치를 나타내고 있으나 quanten mechanics방법에서의 결과는 C₆ 위치가 C₇

위치보다 전자밀도가 현저히 컸으며 AB-initio결과에서는 C₇ 위치에 양이온값을 나타냈으므로 친핵성 치환반응은 당연히 C₇ 위치에서 일어날 것으로 추정하였다 (Table I, Table II).

본 연구진은 정확한 구조 규명을 위하여 화합물 III의 x-ray single crystal 분석을 시도하였다. 그 결과 다음 Fig. 3과 같이 C₆ 위치에서 친핵성 치환반응이 일어났음을 분명히 확인하였다(Fig. 3).

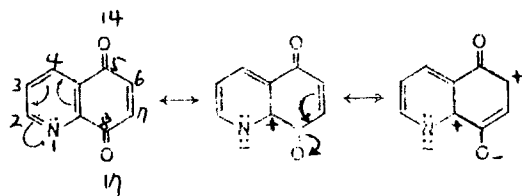


Fig. 2 — Mesomerization of Quinoline-5,8-dione.

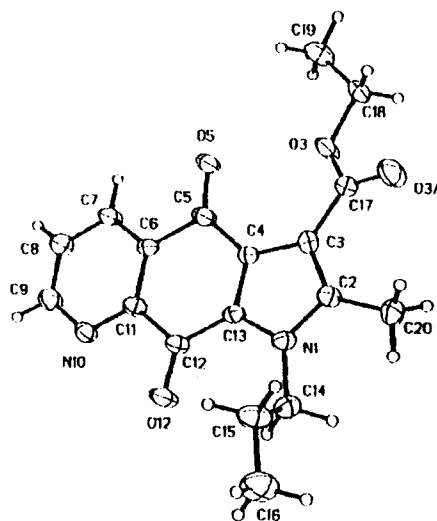


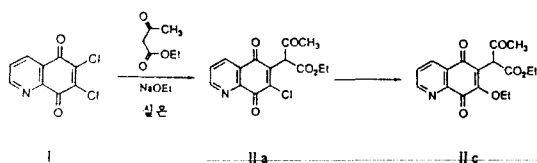
Fig. 3 — X-ray crystal structure of N-propyl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl-pyridine-3-pyridino (2,3f) indole-4,9-dione.

Table I — Comparison of charge of quinolone 5,8-dione

Method	Tripos Force Field (MM)					Semi-Emperical (Mopac)			
	Gasteiger Hü	Gasteiger	Hückel	Del-Re	Pullman	AM1	MNDO	PM ₃	MINDO/3
N ₁	-0.273	-0.251	-0.115	-0.309	-0.266	-0.097	0.191	-0.020	-0.117
C ₆	0.017	-0.011	0.030	-0.	-0.019	-0.162	-0.089	-0.142	-0.079
C ₇	0.018	-0.009	0.030	-0.	0.053	-0.160	-0.087	-0.141	-0.087
C ₉	0.124	0.121	0.020	0.140	0.160	-0.039	0.020	-0.079	0.026
O ₁₄	-0.354	-0.287	-0.190	-0.081	-0.271	-0.268	-0.278	-0.295	-0.491
O ₁₇	-0.352	-0.286	-0.187	-0.266	-0.079	-0.222	-0.231	-0.250	-0.471

Table II — Comparison of charge of 6,7-dichloroquinoline-5,8-dione

Method	Tripos Force Field (MM)					Semi-Emperical (Mopac)				AB-STO-3G
	Gasteiger Hü	Gasteiger	Hückel	Del-Re	Pullman	AM1	MNDO	PM ₃	MINDO/3	
N ₁	-0.273	-0.25	-0.115	-0.308	-0.423	-0.093	-0.187	-0.019	-0.119	-0.61
C ₆	0.133	0.110	0.013	0.119	0.106	-0.122	-0.028	-0.223	0.034	-0.06
C ₇	0.134	0.112	-0.013	0.119	0.106	-0.118	-0.026	-0.217	0.033	0.17
O ₁₄	-0.355	-0.286	-0.192	-0.076	-0.267	-0.237	-0.244	-0.279	-0.427	-0.32
O ₁₇	-0.352	-0.284	-0.188	-0.074	-0.262	-0.195	-0.195	-0.237	-0.413	0.25



Scheme IV

본 연구의 실험결과와 이론상의 결과가 상반된 연구 결과를 나타낸 것은 실험상에서의 반응조건인 액성, 온도, 촉매등의 영향을 computer상에서는 아직까지도 계산 조건에 삽입할 수 없기 때문이다. 이러한 문제점으로 보아 실험과 동일한 조건을 삽입할 수 있는 새로운 computer program의 개발에 있어 많은 연구가 요구된다.

또, 이 반응에서 NaOC_2H_5 를 1.5당량 사용하고 반응 온도를 실온으로 하였을때 C_7 위치에 ethoxy기가 치환된 화합물 IIc를 약 30% 정도의 수율로 얻을 수 있었다 (Scheme IV).

Scheme IV 화합물 IIa를 주생성물로 만들기 위해 NaOC_2H_5 을 1.2당량 사용하고 반응온도는 0°C 로 조절했을 때 화합물 IIc는 매우 소량 생성되었다. 이것은 IIa가 먼저 생성된 후 계속 반응시킴에 따라 IIc가 생성된 것으로 추정된다. IIc 구조는 IR, NMR로 확인되었으며 beilstein test에서도 chloro기가 없는 것을 확인하였다. IR, 1130 cm^{-1} 에서 ether기가 NMR, δ 1.3에서 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 가 4.2에서는 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 가 확인되었다.

감사의 말씀

본 연구는 한국과학재단 특정연구과제 연구비 지원

으로 수행되었기에 이에 감사드립니다.

문헌

1. Cone, R., Hasen, K., Lown, J. W. and Morgan, A. R.: The mechanism of the degradation of DNA by streptonigrin. *Can. J. Biochem.* **34**, 219 (1976).
2. Johnson, F., Shaih, I. A., Grollmann, A. P.: Streptonigrin: Structure-activity relationship among simple bicyclic analogues. *J. Med. Chem.* **29**, 1329 (1986).
3. Moore, M. H., Hunter, W. H. and Kennard, O.: DNA-Drug Interactions: The crystal structure of d(CCGATCG)complexed with daunomycin. *J. Mol. Bio.* **206**, 693 (1989).
4. 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).
5. Kita, Y., Thoma, H.: Total synthesis of discorhabdin C. *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 2175 (1992).
6. Lee, J. Y. and Suh, M. E.: Synthesis of Benzo-(f)-indole-4,9-dione Derivatives. *Yakhak Hoeji* **34**, 15 (1990).
7. Kukulalnder, U.: Synthesis und Reduction von Benzo(f) indol-4,9-dion Derivaten. *Arch. Pharm.* **312**, 431 (1979).
8. Klimovich, O. S., Kolesnikou U. T.: Nucleophilic substitution of 6,7-dichloroquinoline-5,8-quinone. *Zh. Prikl. Khim(Lening rad)* **49**, 1823 (1976).