

1N-아릴-2-메틸-3-에톡시카르보닐-피리디노 [2,3-f]인돌-4,9-디온 유도체 합성 (II)

서명은 · 박희경
이화여자대학교 약학대학
(Received July 21, 1997)

Synthesis of 1N-Aryl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl- pyridino(2,3-f)indole-4,9-dione derivatives (II)

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 arylamine (phenyl, p-toluy, p-fluorophenyl, p-chlorophenyl, p-bromophenyl, p-iodophenyl, p-trifluoromethylphenyl, p-dimethylaminophenyl, indanyl), 1N-aryl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl pyridino(2,3-f)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-phenyl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl pyridino(2,3-f)indole-4,9-dione, 1N-p-dimethylaminophenyl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl pyridino(2,3-f)indole-4,9-dione, 1N-p-fluoro-phenyl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl pyridino(2,3-f)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 있다. 다만 Moore³⁾가 제창한 DNA-intercalator로서의 조건인 표면적이 28Å²에 도달하려면 최종화합물의 크기가

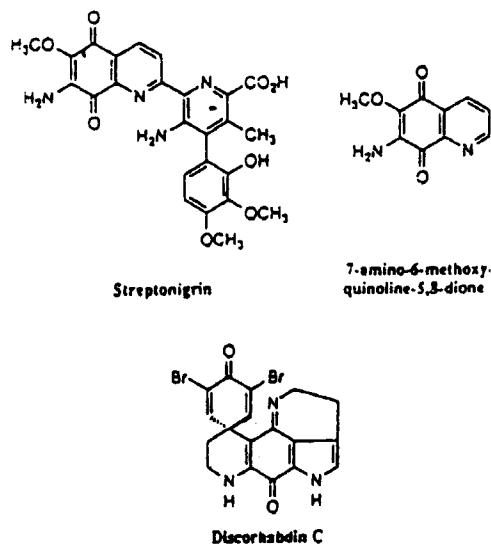
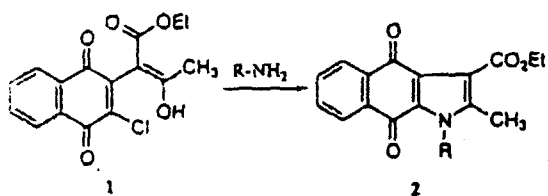


Fig. 1

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

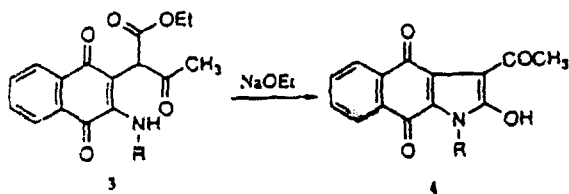


R=Ar

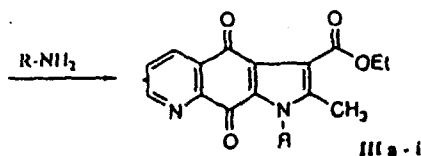
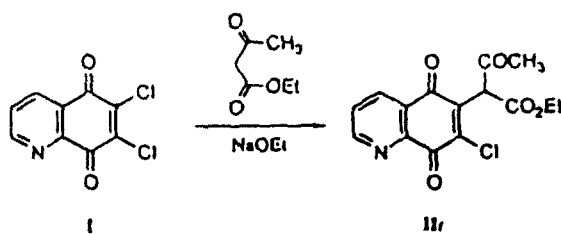
Scheme I

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 discorhadin C구조와 유사한 pyridino(2,3-f)indole-4,9-dione유도체들이 좋은 항암효과를 가질 것으로 기대하고 다음과 같은 방법으로 합성하였다. 합성방법을 이미 본 연구실에서 연구보고된 바있는 Suh⁶⁾와 Kucklander의 합성방법을 기초로 하였다. Kucklander⁷⁾는 아민을 반응시켜 2-methyl-3-ethoxycarbonyl-N-benzyl benz(f)indole-4, 9-dione(2)을 얻었다(Scheme I). 그러나 Suh와 Lee는 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone에 ethyl acetoacetate를 반응시킨후 아민류를 반응시켜 화합물 3을 얻은 후 NaOEt촉매하에 분자내 고리화 반응에 의한 화합물 4를 합성하였다(Scheme II).

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



Scheme II



Scheme III

실험방법

시약 및 기기

용점측정은 electrothermal digital melting point (Buchi)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(70eV) GC-Mass기를 측정하였고 원소분석은 Perkin-Elmer Model 240 C-elementary analyzer를 사용하였다. Column chromatography를 위하여 silica gel(E. Merck 230~400 mesh)를 사용하였으며 시약은 모두 Aldrich사와 Fluka사의 1급 시약을 사용하였다.

2-Methyl-3-ethoxycarbonyl-N-phenyl 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 mmol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 aniline 0.27 ml(2.9 mmol)을 적가하여 3시간 30분 동안 가열 환류 시켰다. 반응액을 감압 증류한 후 소량의 EtOH로 재결정하여 노란색 결정을 얻었다.

수득물 : 0.26 g(45%)

mp : 191~192°C

IR(KBr, cm^{-1}) : 1740(C=O) 1790, 1220(COOEt)

¹H NMR(CDCl₃, δ) : 1.4(t, 3H, -COOCH₂CH₃), 2.3(s, 3H, C-2의 -CH₃), 4.4(q, 2H, -COOCH₂CH₃),

6.9~7.1(m, 5H, N-phenyl), 7.5(dd, 1H, -CH, C-6), 7.9(d, 1H, -CH, C-5), 8.8(d, 1H, -CH, C-7)

원소분석 : C₂₁H₁₆N₂O₄(MW=360)

계산치 : C 70.00, H 4.44, N 7.78

분석치 : C 70.67, H 4.45, N 6.91

2-Methyl-3-ethoxycarbonyl-N-(4-methylphenyl) 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 mmol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 p-toluidine 0.31 ml(2.9 mmol)을 넣어 4시간 동안 가열 환류 시켰다. 반응액을 silica gel에 흡착시킨 후 column chromatography(n-Hexane : ethyl acetate : MeOH=5:5:1)로 분리해서 소량의 EtOH로 재결정하여 노란색 결정을 얻었다.

수득률 : 0.17 g(29%)

mp : 177°C

IR(KBr, cm⁻¹) : 1740(C=O) 1780, 1220(COOEt)

¹H NMR(CDCl₃, δ) : 1.4(t, 3H, -COOCH₂CH₃), 2.2(s, 3H, phenyl-CH₃), 2.3(s, 3H, C-2의 -CH₃), 4.4(q, 2H, -COOCH₂CH₃), 6.8, 6.9(d, d, 4H, phenyl), 7.5(dd, 1H, -CH, C-6), 7.9(d, 1H, -CH, C-5), 8.8(d, 1H, -CH, C-7)

2-Methyl-3-ethoxycarbonyl-N-(4-fluorophenyl) 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 mmol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 4-fluoroaniline 0.23 ml (2.4 mmol)을 적가하여 4시간 동안 가열 환류 시켰다. 반응액을 감압 증류 후 EtOH로 재결정하여 노란색 결정을 얻었다.

수득률 : 0.27 g(45%)

mp : 197°C

IR(KBr, cm⁻¹) : 1750(C=O) 1790, 1220(COOEt)

¹H NMR(CDCl₃, δ) : 1.4(t, 3H, -COOCH₂CH₃), 2.3(s, 3H, C-2의 -CH₃), 4.4(q, 2H, COOCH₂CH₃), 6.8~6.9(m, 4H, phenyl), 7.5(dd, 1H, -CH, C-6), 7.9(d, 1H, -CH, C-5), 8.8(d, 1H, -CH, C-7)

Beilstein test : F(+)

원소분석 : C₂₁H₁₅N₂O₄F(MW=378)

계산치 : C 66.66, H 3.97, N 7.41

분석치 : C 66.44, H 3.94, N 6.86

2-Methyl-3-ethoxycarbonyl-N-(4-chlorophenyl) pyridino[2,3-f]indole-4,9-dione (IIId)의 합성

6-(α -Acetyl- α -ethoxycarbonyl methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.5 g(1.6 mmol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 4-chloroaniline 0.31 g(2.4 mmol)을 넣어 6시간 동안 가열 환류 시켰다. 반응액을 감압 증류 후 EtOH로 재결정하여 노란색 결정을 얻었다.

수득률 : 0.23 g(36%)

mp : 179°C

IR(KBr, cm⁻¹) : 1750(C=O) 1790, 1210(COOEt)

¹H NMR(CDCl₃, δ) : 1.4(t, 3H, -COOCH₂CH₃), 2.3(s, 3H, C-2의 -CH₃), 4.4(q, 2H, -COOCH₂CH₃), 6.9, 7.1(d, d, 4H, phenyl), 7.5(dd, 1H, -CH, C-6), 7.9(d, 1H, -CH, C-5), 9.0(d, 1H, -CH, C-7)

Beilstein test : Cl(+)

2-Methyl-3-ethoxycarbonyl-N-(4-bromophenyl) 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 mmol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 4-bromoaniline 0.5 g(2.4 mmol)을 넣어 8시간 동안 가열 환류 시켰다. 반응액을 감압 증류 후 EtOH로 재결정하여 노란색 결정을 얻었다.

수득률 : 0.24 g(36%)

mp : 168°C

IR(KBr, cm⁻¹) : 1750(C=O) 1790, 1210(COOEt)

¹H NMR(CDCl₃, δ) : 1.4(t, 3H, -COOCH₂CH₃), 2.4(s, 3H, C-2의 -CH₃), 4.4(q, 2H, -COOCH₂CH₃), 6.8, 7.3(d, d, 4H, phenyl), 7.5(dd, 1H, -CH, C-6), 7.9(d, 1H, -CH, C-5), 8.9(d, 1H, -CH, C-7)

Beilstein test : Br(+)

2-Methyl-3-ethoxycarbonyl-N-(4-iodophenyl) pyridino[2,3-f]indole-4,9-dione (IIIf)의 합성

6-(α -Acetyl- α -ethoxycarbonyl methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.5 g(1.6 mmol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 4-iodoaniline 0.53 g (2.4 mmol)을 넣어 12시간 동안 가열 환류 시켰다. 반응

액을 감압 증류한 후 Ethyl acetate로 용해시켜 침전은 제거하고 여액은 column chromatography(*n*-Hexane : ethyl acetate : MeOH=20:20:3)로 분리해서 ether로 재결정하여 갈색 결정을 얻었다.

수득률 : 0.15 g(20%)

mp : 152.0°C(ether)

IR(NaCl, cm^{-1}) : 1750(C=O) 1790, 1210(COOEt)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.4(t, 3H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.3(s, 3H, C-2의 $-\text{CH}_3$), 4.4(q, 2H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 6.7(d, 2H, phenyl 의 H-2,6), 7.5(d, 3H, phenyl의 H-3, 5와 C-6의 $-\text{CH}$), 7.9(d, 1H, $-\text{CH}$, C-5), 8.8(d, 1H, $-\text{CH}$, C-7)

Beilstein test : I(+)

2-Methyl-3-ethoxycarbonyl-N-(4-trifluoromethyl phenyl) pyridino[2,3-f]indole-4,9-dione (IIIg)의 합성

6-(α -Acetyl- α -ethoxycarbonyl methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.5 g(1.6 mmol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 4-aminobenzo-trifluoride 0.3 ml(2.1 mmol)와 triethylamine 0.3 ml(2.1 mol)를 함께 적가하여 7시간 동안 가열 환류 시켰다. 이 반응액을 감압 증류한 후 EtOH로 용해시켜 침전은 methylene chloride로 추출한 후 유기층을 무수 magnesium sulfate로 건조시켜 용액을 감압증류하고 EtOH로 재결정해서 미황색 결정을 얻었다.

수득률 : 0.32 g(47%)

mp : 175°C

IR (KBr, cm^{-1}) : 1740(C=O) 1780, 1200(COOEt)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.4(t, 3H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.4(s, 3H, C-2의 $-\text{CH}_3$), 4.4(q, 2H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 7.0, 7.4(d,d, 4H, phenyl), 7.5(dd, 1H, $-\text{CH}$, C-6), 7.9(d, 1H, $-\text{CH}$, C-5), 8.9(d, 1H, $-\text{CH}$, C-7)

2-Methyl-3-ethoxycarbonyl-N-(4,N,N-dimethyl Aminophenyl) pyridino[2,3-f]indole-4,9-dione (IIIh)의 합성

6-(α -Acetyl- α -ethoxycarbonyl methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.5 g(1.6 mmol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 N,N-dimethyl-1,4-phenylenediamine 0.33 g(2.4 mol)을 넣어 3시간 30분 동안 가열 환류 시켰다. 이 반응액을 감압 증류한 후 ethylacetate로 용해시켜 침전은 제거하고 여액은 column chromatography(*n*-hexane : ethyl acetate

: MeOH=20:20:3)로 분리해서 ethyl acetate와 *n*-hexane으로 재결정하여 주황색 결정을 얻었다

수득률 : 0.21 g(33%)

mp : 151~152°C

IR(KBr, cm^{-1}) : 1750(C=O) 1790, 1210(COOEt)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.3(t, 3H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.3(s, 3H, C-2의 $-\text{CH}_3$), 2.9(s, 6H, N-(CH_3)₂), 4.4(q, 2H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 6.5, 7.0(d,d, 4H, phenyl), 7.5(dd, 1H, $-\text{CH}$, C-6), 8.0(d, 1H, $-\text{CH}$, C-5), 8.9(d, 1H, $-\text{CH}$, C-7)

원소분석 : $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (MW=403)

계산치 : C 68.48, H 5.21, N 10.42

분석치 : C 68.67, H 5.12, N 10.05

2-Methyl-3-ethoxycarbonyl-N-indan pyridino[2,3-f]indole-4,9-dione (IIIi)의 합성

6-(α -Acetyl- α -ethoxycarbonyl methyl)-7-chloroquinoline-5,8-dione 0.5 g(1.6 mmol)을 abs. EtOH 20 ml에 가하여 녹인 후 5-indanamine 0.32 g(2.4 mmol)와 triethylamine 0.3 ml(2.1 mol)을 적가하여 3시간 30분 동안 가열 환류 시켰다. 반응액을 methylene chloride로 추출한 후 무수 magnesium sulfate로 건조하여 column chromatography(*n*-hexane : ethyl acetate : MeOH=10:10:1)로 분리하고 ethyl acetate와 *n*-hexane으로 재결정하였다.

수득률 : 0.12 g(19%)

mp : 252°C

IR(KBr, cm^{-1}) : 1660(C=O) 1690, 1210(COOEt)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.5(t, 3H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.2(m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.3(s, 3H, C-2의 $-\text{CH}_3$), 3.0(t 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4.5(q, 2H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 7.0, 7.1, 7.4(3H, indan의 aromatic), 7.6(dd, 1H, $-\text{CH}$, C-6), 8.5(d, 1H, $-\text{CH}$, C-5), 9.0(d, 1H, $-\text{CH}$, C-7)

결과 및 고찰

6,7-dichloroquiniline-5,8-dione과 ethyl acetoacetate와의 반응 : 강염기인 sodium ethoxide 촉매 하에 ethyl acetoacetate와의 친핵성 치환반응을 일으키는 6,7-dichloroquinoline-5,8-dione분자는 2개의 비대칭 chloro기를 갖고 있으므로 C₆ 위치와 C₇위치중

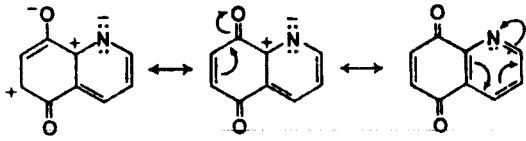


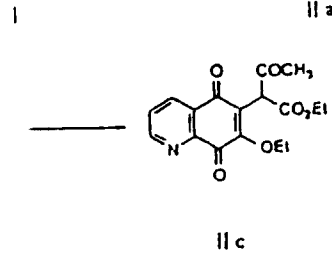
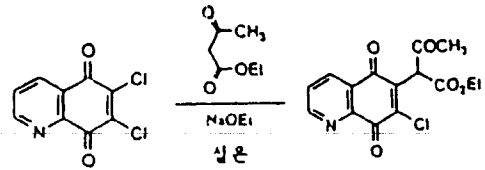
Fig. 2 — Mesomerization of Quinoline-5,8-dione.

어느 위치에서 친핵성 치환반응이 더 우세할 것인가에 많은 관심을 불러일으켰다. Klimovich⁹⁾의 보고에 의하면 quinoline-5,8-dione은 C₆ 위치의 전자밀도가 C₇ 위치의 전자밀도보다 낮았다고 보고하였다. 따라서 Fig. 2와 같이 전자기동을 일으키게 되며 친핵성 치환반응은 C₆위치에서 우세할 것으로 추정했다.

본 연구진은 정확한 구조 규명을 위하여 화합물의 x-ray single crystal 분석을 시도하였다. 그 결과 다음 Fig. 3과 같이 C₆ 위치에서 친핵성 치환반응이 일어났음을 분명히 확인하였다(Fig. 3).¹⁰⁾

또, 이 반응에서 NaOC₂H₅를 1.5당량 사용하고 반응 온도를 실온으로 하였을 때 C₇위치에 ethoxy기가 치환된 화합물 IIc를 약 30% 정도의 수율로 얻을 수 있었다(Scheme IV).

Scheme IV 화합물 IIa를 주생성물로 만들기 위해 NaOC₂H₅를 1.2당량 사용하고 반응 온도는 0°C로 조절



Scheme IV

했을 때 화합물 IIc는 매우 소량 생성되었다. 이것은 IIa가 먼저 생성된 후 계속 반응시킴에 따라 IIc가 생성된 것으로 추정된다. IIc구조는 IR, NMR로 확인되었으며 Beilstein test에서도 chloro기가 없는 것을 확인하였다. IR, 1130 cm⁻¹에서 ether기가 NMR δ1.3에서 -OCH₂CH₃가 4.2에서는 -OCH₂CH₃가 확인되었다.

감사의 말씀

본 연구는 한국과학재단 특정연구과제 연구비 지원으로 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 bicycle 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

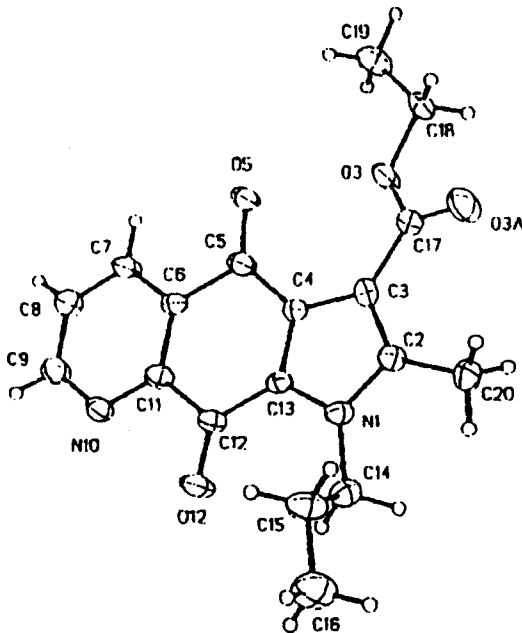


Fig. 3 — X-ray crystal structure of N-propyl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl pyridino(2,3-f)indole-4,9-dione.

- 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) Kukulander, U. : Synthesis und Reduction von Benzo(f) indol-4,9-dion Derivaten. *Arch. Pharm.* **312**, 431 (1979).
- 8) Suh, M. E. and Park, H. K. : Synthesis of 1N-alkyl-2-methyl-3-ethoxycarbonyl-pyridino-(2,3f) indole-4,9-dione Derivatives *Yakhak Hoeji* **40**, 19 (1996).
- 9) Klimovich, O. S., Kolesnikou U. T. : Nucleophilic substitution of 6,7-dichloroquinoline-5,8-quinone. *Zh. Prikl. Khim(Lening rad)*, **49**, 1823 (1976).