약학회지 제 45 권 제 2 호 133~139(2001)
*Yakhak Hoeji* Vol. 45, No. 2

# 2-(1-아미노아세칠옥시알킬)-1,4-디하이드록시-9,10-안트라퀴논 유도체의 합성 및 세포독성 평가

신동진 · 유영제 · 안병준#
충남대학교 약학대학
(Received January 5, 2001; Revised April 4, 2001)

# 2-(1-Aminoacetyloxyalkyl)-1,4-Dihydroxy-9,10-Anthraquinone Derivatives: Synthesis and Cytotoxic Activity

Dong-Jin Shin, Young-Jae You and Byung-Zun Ahn#
*College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejon 305-764, Korea*

**Abstract** — To improve water solubility of 1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone moiety, 23 of 2-(1-aminoacetylalkyl)-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone derivatives, which contain nitrogen atom, were synthesized. Of the synthesized compounds, 18 compounds were more cytotoxic on L1210 cells than 2-(1-acetyloxyalkyl)-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone as comparative structure. This result might be due to the increased hydrophilicity of the compounds.

**Keywords** □ 1,4-Dihydroxy-9,10-anthraquinone, cytotoxicity, hydrophilicity

천연에서 분리된 9,10-anthrquinone유도체인 alizarin, emodin, chrysophanol 등은 여러 종류의 암세포에 대해 세포독성이 있는 것으로 보고 되었으며,[1~4] 특히 1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone(DHAQ)을 모핵으로 하는 anthracyclines와 mitoxanthrone은 현재 임상에서 항암제로 이용되고 있는 약물이다. 이러한 DHAQ를 모핵으로 하는 물질들은 DNA intercalation, DNA-topoisomerase II 저해작용,[5,6] redox cycle에 의해 생성된 free radical에 의한 DNA 절단,[7,8] bioreductive activation에 의한 alkylation[9] 등이 세포독성의 주 작용기전으로 알려져 있다. 한편 김 등[10]은 2-(1-acetoxyalkyl)-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone유도체들의 L1210 세포에 대한 세포독성($ED_{50}$, 1.42~34 μg/m*l*)과 S-180 세포에 대한 항암활성(T/C, 108~146 %)을 보고하였으며, 이들의 수용성을 증가 시키면 활성이 더 증가 할 것이라고 제안하였다. 따라서 본 실험자들은 2-(1-acetyloxyalkyl)-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone에 질소원자를 포함하는 유도체를 합성하여 수용성을 증가시킨 후, 이들의 구조와 세포독성 간의 관계를 관찰하였다.

# 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 042-821-5923 (팩스) 042-823-6566

## 실험방법

각종 시약은 주로 알드리치사에서 구입하였고, 용매는 특급 또는 필요에 따라 정제하여 사용하였다. 마우스 백혈병 세포주인 L1210세포는 화학연구소에서 분양 받았으며, 세포배양 시 사용되는 RPMI1640, fetal bovine serum 및 다른 시약은 Gibco사로부터 구입하였다. IR 스펙트라는 Perkin-Elmer 780 분광광도계로 측정하였으며 $cm^{-1}$로 표시하였다. 핵자기공명 스펙트라는 JEOL(90 MHz)분광광도계를 이용하여 tetramethylsilane(TMS)을 내부표준물질로 하여 측정하였으며, 화학적 이동(chemical shift)은 δ단위로 coupling constant는 Hz로 나타내었다. TLC에서는 silica gel plate(Merk, $60F_{254}$)을 사용하였고, column chroma-

tography는 silica gel(Merk, 70~230 mesh)를 사용하였다.

**2-[1-(*N,N*-Dimethylacetoxy)alkyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinones (IIa~e)의 합성**

**2-[(*N,N*-Dimethylaminoacetoxy)methyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (IIa)의 합성** – 2-(1-Hydroxymethyl)-DHAQ(**Ia**, 0.2 g, 0.74 mmol)과 DCC(dicyclohexylcarbodiimide, 0.18 g, 0.89 mmol), DMAP(4-dimethylmainopyridine, 0.03 g, 0.22 mmol)을 methylene chloride (MC) 50 m*l*에 녹이고 질소 가스 하에서 *N,N*-dimethylglycine(0.9 g, 0.89 mmol)을 가하고, 3시간동안 교반하였다. 반응 후 hexane 50 m*l*를 가하고 10분간 교반하고 방치한 다음 여과하였다. 여액은 무수 망초로 탈수한 후 감압농축하였다. 이때 얻은 조생성물을 silica gel 칼럼 크로마토그래피(MC : MeOH, 90 : 1)하여 적색의 고체 0.2 g(76%)을 얻었다: mp 132.5-134.6°C; IR(KBr) 3442, 2920, 1750, 1686, 1620, 1578 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR($CDCl_3$) 13.24(1H, s), 12.86(1H, s), 8.41-8.31(2H, m), 7.90-7.79(2H, m), 7.35(1H, s), 5.35(1H, q), 3.33(2H, s), 2.41(6H, s).

**2-[1-(*N,N*-Dimethylacetoxy)ethyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (IIb)의 합성** – 2-(1-Hydroxyethyl)-DHAQ(**Ib**, 0.2 g, 0.70 mmol)를 사용하여 **IIa**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 고체 0.21 g(81%)을 얻었다: mp 78.8-80.1°C; IR(KBr) 3440, 2920, 1746, 1686, 1620, 1580; $^1$H-NMR ($CDCl_3$) 13.32 (1H, s), 12.89(1H, s), 8.40-8.30(2H, m), 7.89-7.79 (2H, m), 7.37(1H, s), 6.33(1H, q), 3.29(2H, s), 2.39(6H, s), 1.95(3H, d).

**2-[1-(*N,N*-Dimethylacetoxy)propyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (IIc)**의 합성 – 2-(1-Hydroxypropyl)-DHAQ(Ic, 0.2 g, 0.67 mmol)를 사용하여 **IIa**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 고체 0.22 g(85%)을 얻었다: mp 106.0-108.9°C; IR (KBr) 3450, 2910, 1746, 1700, 1620, 1580 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR ($CDCl_3$) 13.34(1H, s), 12.89(1H, s), 8.41-8.31 (2H, m), 7.89-7.79(2H, m), 7.32(1H, s), 6.21 (1H, t), 3.30(2H, s), 2.39(6H, s), 2.04-1.81(2H, m), 0.99(3H, t).

**2-[1-(*N,N*-Dimethylacetoxy)butyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (IId)의 합성** – 2-(1-Hydroxybutyl)-DHAQ(**Id**, 0.2 g, 0.64 mmol)를 사용하여 **IIa**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 고체 0.19 g (76%)을 얻었다: mp 79.8-80.9°C; IR(KBR) 3440, 2920, 1744, 1684, 1622, 1580 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR ($CDCl_3$) 13.34(1H, s), 12.89(1H, s), 8.40-8.30 (2H, m), 7.89-7.80 (2H, m), 7.31(1H, s), 6.27(1H, t), 3.30 (2H, s), 2.38 (6H, s), 2.01-1.26(4H, m), 0.96(3H, t).

**2-[1-(*N,N*-Dimethylacetoxy)pentyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (IIe)의 합성** – 2-(1-Hydroxypentyl)-DHAQ(**Ie**, 0.2 g, 0.61 mmol)를 사용하여 **IIa**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 고체 0.19 g(77%)을 얻었다: mp 60.1-61.3°C; IR(KBr) 3420, 2920, 1744, 1684, 1620, 1579 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR ($CDCl_3$) 13.32(1H, s), 12.87(1H, s), 8.40-8.29(2H, m), 7.88-7.77 (2H, m), 7.35(1H, s), 6.25(1H, q), 3.30(2H, s), 2.39 (6H, s), 2.04-1.35(6H, m), 0.90(3H, t).

**2-[1-(*N,N,N*-Trimethylacetoxy)alkyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinonium iodides(IIIa~e) 의 합성**

**2-[(*N,N,N*-Trimethylacetoxy)methyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinonium iodide(IIIa)의 합성** – 2-[(*N,N*-Dimethylacetoxy)methyl]-DHAQ(**IIa**, 0.1 g, 0.3 mmol)를 MC에 녹이고 iodomethane(0.085 g, 0.6 mmol)을 넣어 1시간동안 교반한다. 적색으로 현탁이 되는 것을 확인한 후에 hexane을 붓고 10분간 더 교반 후 여과하여 적색의 고체 0.1 g(74%)을 얻었다: mp 188.9-190.6°C; IR(KBr) 3440, 2960, 1740, 1618, 1580 $cm^{-1}$; 1H-NMR(DMSO-$d_6$) 13.10(1H, s), 12.65 (1H, s), 8.35-8.25(2H, m), 8.06-7.96(2H, m), 7.55(1H, s), 5.40(1H, q), 4.62(2H, s), 3.31(9H, s).

**2-[1-(*N,N,N*-Trimethylacetoxy)ethyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinonium iodide (IIIb)의 합성** – 2-[1-(*N,N*-Dimethylacetoxy)ethyl]-DHAQ(**IIb**, 0.1 g, 0.3 mmol)을 사용하여 **IIIa**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 고체 0.1 g(73%)을 얻었다: mp 149.1-152.0°C. IR(KBr) 3440, 2960, 1740, 1618, 1580 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR(DMSO-$d_6$) 13.22(1H, s), 12.68(1H, s), 8.29-8.19(2H, m), 8.06-7.95(2H, m), 7.50(1H, s), 6.25(1H, q), 4.62(2H, s), 3.31(9H, s), 1.55(3H, d).

**2-[1-(*N,N,N*-Trimethylacetoxy)propyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinonium iodide (IIIc)의 합성** – 2-[1-(*N,N*-dimthylacetoxy)propyl]-DHAQ(**IIc**, 0.25

g, 0.65 mmol)을 사용하여 **IIIa**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 고체 0.27 g(79%)을 얻었다: mp 189.7-192.4°C; IR(KBr) 3430, 2950, 1740, 1620, 1579 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR(DMSO-$d_6$) 13.21(1H, s), 12.65(1H, s), 8.34-8.22(2H, m), 8.04-7.94(2H, m), 7.45(1H, s), 6.13(1H, t), 4.71(2H, s), 3.34(9H, s), 2.10-1.85(2H, m), 0.96(1H, t).

**2-[1-(*N,N,N*-Trimethylacetoxy)butyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinonium iodide (IIId)의 합성** – 2-[1-(*N,N*-dimethylacetoxy)butyl]-DHAQ(**IId**, 0.1 g, 0.25 mmol)을 사용하여 **IIIa**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 고체 0.1 g(75%)을 얻었다: mp 187.2-189.8°C; IR(KBr) 3440, 2950, 1740, 1618, 1579 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR(DMSO-$d_6$) 13.23(1H, s), 12.68(1H, s), 8.34-8.24(2H, m), 8.10-7.95(2H, m), 7.46(s,1H), 6.19 (1H, t), 4.68(2H, s), 3.34(9H, s), 1.95a.79(2H, m), 1.43-1.27(2H, m), 0.93(1H, t).

**2-[1-(*N,N,N*-Trimethylacetoxy)pentyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinonium iodide (IIIe)의 합성** – 2-[1-(*N,N*-dimthylacetoxy)pentyl]-DHAQ(**IIe**, 0.1 g, 0.24 mmol)를 **IIIa**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 고체 0.09 g(69%)을 얻었다: mp 190.6-193.4°C; IR(KBr) 3420, 2940, 1742, 1618, 1579 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR (DMSO-$d_6$) 13.23(1H, s), 12.67(1H, s), 8.35-8.24 (2H, m), 8.06-7.95(2H, m), 7.46(1H, s), 6.18(1H, t), 4.69(2H, s), 3.36(9H, s), 2.04-1.35(6H, m), 0.89(1H, t).

**2-Chloroacetoxyalkyl-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinones (IVa~e)의 합성**

**2-[1-(Chloroacetoxy)methyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (IVa)의 합성** – 2-(1-Hydroxymethyl)-DHAQ(**Ia**, 0.4 g, 1.5 mmol)를 100 m*l* 2구 환저 플라스크에 넣고 MC(50 m*l*)를 가하여 녹이고 DCC(0.37 g, 1.8 mmol)와 DMAP(0.05 g, 0.45 mmol)를 가한다. 질소가스하의 냉욕상에서 냉각하에 chloroacetic acid(0.17 g, 1.8 mmol)를 가하고 10시간 동안 교반하고 hexane 50 m*l*를 가하고 30분 더 교반하다. 흰색의 고체를 여과하고 여액을 무수 망초로 탈수하고 감압 농축하였다. 여기서 생긴 적색의 고체를 칼람 크로마토그라피(hexane : MC : MeOH, 50 : 50 : 3)로 정제하여 순수한 적색의 고체 0.45 g(87%)을 얻었다: mp 146.6-148.8°C; IR(KBr) 3300, 2910, 1760, 1618, 1578 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR($CDCl_3$) 13.23(1H, s), 12.84(1H, s), 8.41-8.31(2H, m), 7.90-7.80(2H, m), 7.38(1H, s), 5.40(1H, s), 4.20(2H, s).

**2-[1-(Chloroacetoxy)ethyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (IVb)의 합성** – 2-(1-Hydroxyethyl)-DHAQ(**Ib**, 0.4 g, 1.1 mmol)를 **IVa**와 동일한 방법으로 적색의 고체 0.43 g(85%)을 얻었다: mp 163.2-165.7°C; IR(KBr) 3304, 2910, 1758, 1620, 1578 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR($CDCl_3$) 13.32(1H, s), 12.87(1H, s), 8.41-8.31(2H, m), 7.90-7.80(2H, m), 7.39(1H, s), 6.45 (1H, q), 4.12(2H, s), 1.63(3H, d).

**2-[1-(Chloroacetoxy)propyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (IVc)의 합성** – 2-(1-Hydroxypropyl)-DHAQ(**Ic**, 0.5 g, 1.3 mmol)를 **IVa**와 동일한 방법으로 적색의 고체 0.56 g(88%)을 얻었다: mp 140.7-143.4°C; IR(KBr) 3302, 2912, 1760, 1618, 1580 $cm^{-1}$; 1H-NMR($CDCl_3$) 13.33(1H, s), 12.86(1H, s), 8.40-8.30(2H, m), 7.89-7.79(2H, m), 7.33(1H, s), 6.23 (1H, t), 4.16(2H, s), 2.06-1.90(2H, m), 1.00(3H, t).

**2-[1-(Chloroacetoxy)butyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (IVd)의 합성** – 2-(1-Hydroxybutyl)-DHAQ(**Id**, 0.45 g, 1.2 mmol)를 **IVa**와 동일한 방법으로 적색의 고체 0.50 g(92%)을 얻었다: mp 97.0-99.5°C; IR(KBr) 3436, 2940, 1742, 1618, 1579 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR($CDCl_3$) 13.33(1H, s), 12.86(1H, s), 8.40-8.30(2H, m), 7.89-7.79(2H, m), 7.33(1H, s), 6.29(1H, t), 4.15(2H, s), 1.97-1.87(2H, m), 1.49-1.40(2H, m), 0.97(3H, t).

**2-[1-(Chloroacetoxy)pentyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (IVe)의 합성** – 2-(1-Hydroxypentyl)-DHAQ(**Ie**, 0.4 g, 1.0 mmol)를 **IVa**와 동일한 방법으로 적색의 고체 0.44 g(91%)을 얻었다: mp 107.8-109.4°C; IR(KBr) 3420, 2940, 1742, 1618, 1578 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR($CDCl_3$) 13.34(1H, s), 12.87(1H, s), 8.41-8.31(2H, m), 7.89-7.79(2H, m), 7.33(1H, s), 6.27(1H, t), 4.15(2H, s), 1.97-1.82(2H, m), 1.56-1.20(4H, m), 0.91(3H, t).

**2-[1-(*N*-Pyrrolidinoacetoxy)alkyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinones (Vb~d)의 합성**

**2-[1-(*N*-Pyrrolidinoacetoxy)ethyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (Vb)의 합성** – 2-[1-(Chloroacetoxy)ethyl]-DHAQ(**IVb**, 70 mg, 0.19 mmol)를 THF

(tetrahydrofuran) 50 ml에 녹여 100 ml 2구 환저 플라스크에 넣고 pyrrolidine(17 mg, 0.23 mmol)을 가하고 10시간동안 환류하였다. 반응 혼합액을 감압 증류하여 THF를 제거하고 칼람 크로마토그래피(AcOH : MC : hexane : MeOH, 10 : 45 : 40 : 5)로 정제하여 순수한 적색의 유상물질 33 mg(43%)을 얻었다: IR(KBr) 3420, 2940, 1742, 1618, 1579 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR($CDCl_3$) 13.03(b, 2H), 8.41-8.30(2H, m), 7.88-7.78(2H, m), 7.36(1H, s), 6.59(1H, q), 3.48(2H, s), 2.68(4H, t), 2.17-1.63(4H, m), 1.59(3H, d).

**2-[1-(*N*-Pyrrolidinoacetoxy)propyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (Vc)의 합성** – 2-[1-(Chloroacetoxy)propyl]-DHAQ(**IVc**, 70 mg, 0.19 mmol)를 사용하여 **Vb**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 유상물질 48 mg(63%)을 얻었다: IR(KBr) 3420, 2940, 1742, 1618, 1579 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR($CDCl_3$) 13.03(b, 2H), 8.41-8.30(2H, m), 7.88-7.78(2H, m), 7.31(1H, s), 6.20(1H, t), 3.47(2H, s), 2.68(4H, t), 2.17-1.63 (6H, m), 0.90(3H, t).

**2-[1-(*N*-Pyrrolidinoacetoxy)butyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (Vd)의 합성** – 2-[1-(Chloroacetoxy)butyl]-DHAQ(**IVd**, 70 mg, 0.18 mmol)를 사용하여 **Vb**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 유상물질 45 mg(59%)을 얻었다: IR(KBr) 3420, 2940, 1742, 1618, 1579 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR($CDCl_3$) 13.03(b, 2H), 8.41-8.30(2H, m), 7.88-7.78(2H, m), 7.31(1H, s), 6.20(1H, t), 3.47(2H, s), 2.68(4H, t), 2.17-1.63 (8H, m), 0.96(3H, t).

**2-[1-(*N*-Piperidinoacetoxy)alkyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinones (VIa~e)의 합성**

**2-(*N*-Piperidinoacetoxymethyl)-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (VIa)의 합성** – 2-[1-(Chloroacetoxy)methyl]-DHAQ(**IVa**, 70 mg, 0.20 mmol)를 100 ml 환저 플라스크에 넣고 THF 60 ml에 녹이고 piperidine(20 mg, 0.24 mmol)을 가하고 10시간 동안 환류시킨다. 반응액을 감압농축한 후 칼람 크로마토그래피(EA : MC, 8 : 1)로 정제하여 순수한 적색의 고체 44 mg(55%)을 얻었다: mp 126.4-128.8°C; IR (KBr) 3420, 2940, 1742, 1618, 1579 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR ($CDCl_3$) 13.08(1H, s), 12.64(1H, s), 8.40-8.30 (2H, m), 7.89-7.79 (2H, m), 7.41(1H, s), 5.25(2H, s), 3.31(2H, s), 2.03-1.53(6H, m).

**2-[1-(*N*-Piperidinoacetoxy)ethyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (VIb)의 합성** – 2-[1-(Chloroacetoxy)ethyl]-DHAQ(**IVb**, 70 mg, 0.19 mmol)를 사용하여 **VIa**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 고체 53 mg(67%)을 얻었다: mp 121.6-123.9°C; IR(KBr) 3420, 2940, 1742, 1618, 1579; $^1$H-NMR($CDCl_3$) 13.34 (1H, s), 12.88(1H, s), 8.40-8.30(2H, m), 7.89-7.79 (2H, m), 7.37(1H, s), 6.28(1H, q), 3.37(2H, s), 2.65 (4H, t), 2.03-1.53(6H, m), 1.59(3H, d).

**2-[1-(*N*-Piperidinoacetoxy)propyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (VIc)의 합성** – 2-[1-(Chloroacetoxy)propyl]-DHAQ(**IVc**, 70 mg, 0.19 mmol)를 사용하여 **VIa**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 유상물질 50 mg(63%)을 얻었다: mp 99.7-102.4°C; IR(KBr) 3420, 2940, 1742, 1618, 1579 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR($CDCl_3$) 13.34(1H, s), 12.88(1H, s), 8.40-8.30(2H, m), 7.89-7.79(2H, m), 7.37(1H, s), 6.19(1H, t), 3.31(2H, s), 2.55(4H, t), 2.03-1.53(8H, m), 0.98(3H, t).

**2-[1-(*N*-Piperidinoacetoxy)butyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (VId)의 합성** – 2-[1-(Chloroacetoxy)butyl]-DHAQ(**IVd**, 70 mg, 0.18 mmol)를 사용하여 **VIa**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 고체 46 mg(58%)을 얻었다: mp 76.9-79.8°C; IR(KBr) 3420, 2940, 1742, 1618, 1579 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR($CDCl_3$) 13.33(1H, s), 12.90(1H, s), 8.40-8.30(2H, m), 7.89-7.79(2H, m), 7.31(1H, s), 6.25(1H, t), 3.33(2H, s), 2.59(4H, t), 2.03-1.53(10H, m), 0.96(3H, t).

**2-[1-(*N*-Piperidinoacetoxy)pentyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (VIe)의 합성** – 2-[1-(Chloroacetoxy)pentyl]-DHAQ(**IVe**, 70 mg, 0.17 mmol)를 사용하여 **VIa**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 유상물질 48 mg(61%)을 얻었다: IR(KBr) 3420, 2940, 1742, 1618, 1579 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR($CDCl_3$) 13.30(1H, s), 12.87(1H, s), 8.40-8.30(2H, m), 7.89-7.79(2H, m), 7.37(1H, s), 6.18(1H, t), 3.31(2H, s), 2.56(4H, t), 2.03-1.53(12H, m), 0.98(3H, t).

**2-[1-(*N*-Morpholinoacetoxy)alkyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinones (VIIa~e)의 합성**

**2-(*N*-Morpholinoacetoxymethyl)-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (VIIa)의 합성** - 2-[1-(Chloro-

acetoxy)methyl]-DHAQ(**IVa**, 70 mg, 0.20 mmol)를 100 m*l* 환저 플라스크에 넣고 THF 60 m*l*에 녹이고 morpholine(21 mg, 0.24 mmol)을 가하고 10시간 동안 환류시킨다. 반응액을 감압농축하여 칼람 크로마토그래피(EA : MC, 8 : 1)로 정제하여 적색의 고체 53 mg(66%)을 얻었다: mp 147.9-150.3°C; IR(KBr) 2940, 1742, 1618, 1579 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR($CDCl_3$) 13.06(1H, s), 12.64(1H, s), 8.35-8.24(2H, m), 8.06-7.95(2H, m), 7.41(1H, s), 5.23(2H, s), 3.75(4H, t), 2.60(4H, t).

**2-[1-(*N*-Morpholinoacetoxy)ethyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (VIIb)의 합성** – 2-[1-(Chloroacetoxy)ethyl]-DHAQ(**IVb**, 70 mg, 0.19 mmol)를 사용하여 **VIIa**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 고체 57 mg(71%)을 얻었다: mp 165.0-167.9°C; IR(KBr) 3420, 2940, 1742, 1618, 1579 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR($CDCl_3$) 13.34(1H, s), 12.88(1H, s), 8.40-8.30(2H, m), 7.89-7.79(2H, m), 7.36(1H, s), 6.31(1H, q), 3.75(4H, t), 3.32(2H, s), 2.61(4H, t), 1.59(3H, d).

**2-[1-(*N*-Morpholinoacetoxy)propyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (VIIc)의 합성** – 2-[1-(Chloroacetoxy)propyl]-DHAQ(**IVc**, 70 mg, 0.19 mmol)를 사용하여 **VIIa**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 고체 59 mg(74%)을 얻었다: mp 143.3-147.4°C; IR (KBr) 3420, 2940, 1742, 1618, 1579 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR ($CDCl_3$) 13.34(1H, s), 12.88(1H, s), 8.35-8.24(2H, m), 8.06-7.95(2H, m), 7.31(1H, s), 6.19(1H, t), 3.75(4H, t), 3.33(2H, s), 2.61(4H, t), 2.04-1.86(2H, m), 0.98(3H, t).

**2-[1-(*N*-Morpholinoacetoxy)butyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (VIId)의 합성** – 2-[1-(Chloroacetoxy)butyl]-DHAQ(**IVd**, 70 mg, 0.18 mmol)를 사용하여 **VIIa**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 고체 49 mg(62%)을 얻었다: mp 150.3-152.7°C; IR (KBr) 3420, 2940, 1742, 1618, 1579 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR ($CDCl_3$) 13.34(1H, s), 12.88(1H, s), 8.35-8.24(2H, m), 8.06-7.95(2H, m), 7.31(1H, s), 6.25(1H, t), 3.75(4H, t), 3.32(2H, s), 2.61(4H, t), 1.93-1.39(4H, m), 0.96(3H, t).

**2-[1-(*N*-Morpholinoacetoxy)pentyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone (VIIe)의 합성** – 2-[1-(Chloroacetoxy)pentyl]-DHAQ(**IVe**, 70 mg, 0.17 mmol)를 사용하여 **VIIa**와 동일한 방법으로 합성하여 적색의 고체 50 mg(64%)을 얻었다: mp 124.4-126.8°C; IR (KBr) 3420, 2940, 1742, 1618, 1579 $cm^{-1}$; $^1$H-NMR ($CDCl_3$) 13.34(1H, s), 12.88(1H, s), 8.35-8.24(2H, m), 8.06-7.95(2H, m), 7.31(1H, s), 6.24(1H, t), 3.75 (4H, t), 3.32(2H, s), 2.61(4H, t), 1.98-1.26(6H, m), 0.96(3H, t).

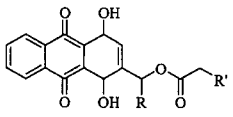
***In vitro* 세포독성 검색** – 마우스 백혈병 세포주인 L1210세포는 10% fetal bovine serum이 함유된 RPMI1640배지를 사용하여 37°C, 5% $CO_2$ 배양기에서 배양하여 실험에 사용하였다. 실험방법은 Thayer의 방법에 따랐다.[11] 세포수는 haemacytometer를 사용하여 세었으며, $ED_{50}$값은 음성대조군에 대한 성장 저해율이 50%되는 약물의 농도로 정하였다.

## 실험결과 및 고찰

### 합성

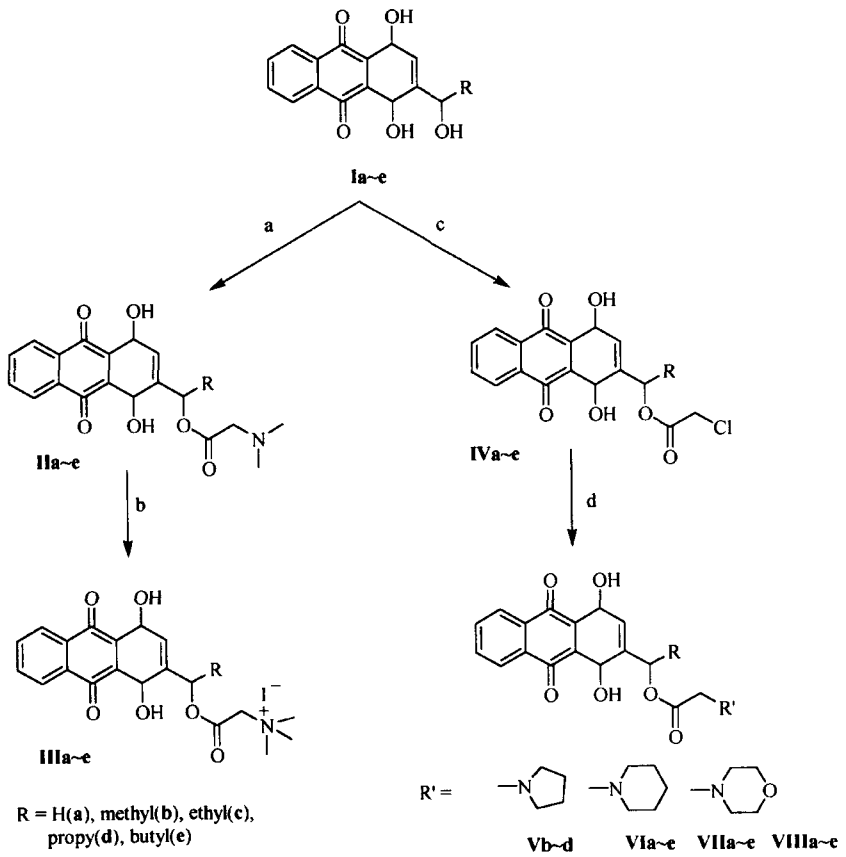
2-(1-Hydroxyalkyl)-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone유도체는 김 등의 방법[10]으로 합성하였다. **IIa~e**는 dicyclohexylcarbodiimide(DCC) 및 4-dimethy-

**Table I** – Cytotoxicity of 2-(1-acetoxyalkyl)-DHAQ and their derivatives containing N atom



| R | R' | II $N(CH_3)_2$ | III $N^+(CH_3)I^-$ | V pyrr | VI pipe | VII Morp | VIII H |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| a | H | 0.96* | 6.68 | NS | 1.78 | 0.77 | 2.75 |
| b | methyl | 0.83 | 15.82 | 2.87 | 1.11 | 0.78 | 1.42 |
| c | ethyl | 0.56 | 11.41 | 0.65 | 0.95 | 1.12 | 6.51 |
| d | propyl | 0.70 | 15.72 | 2.84 | 1.31 | 0.93 | 11.0 |
| e | butyl | 0.67 | 12.25 | NS | 0.66 | 0.72 | 34.0 |

*$ED_{50}$: μg/m*l*, NS: not synthesized, pyrr: pyrrolidine, pipe: piperidine, mop: morpholine




**Scheme 1** – Synthetic pathway of 2-substituted-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone derivatives. a) NN-dimethylglycin, DCC, DMP, b) iodomethane, c) chloroacetic acid, DCC, DMAP, d) secondary amine

laminopyridine(DMAP) 존재하에 **Ia~e**와 *N,N*-dimethylglycine을 반응시켜 합성하였다. 수율은 76~85%였다. 합성한 **IIa~e**에 iodomethane을 반응시켜 4가 암모늄염인 **IIIa~e**를 69~79%의 수율로 얻었다. 한편 DCC 및 DMAP의 존재하에 **Ia~e**와 chloroacetic acid를 반응시켜 에스테르인 **IVa~e**를 얻은 후 pyrrolidine, piperidine, morpholine을 치환반응시켜 화합물 **Va~e, VIa~e, VIIa~e**를 43~71%의 수율로 합성하였다. 염소화합물 **IVa-e** 중 R=H인 **IVa**와 R=butyl인 **IVe**는 여러 조건에서도 pyrrolidine과 반응하지 않아 **Va**와 **Ve**는 합성할 수 없었다.

### 세포독성

Table I에는 합성한 물질들과 세포독성이 전체적으로 표시 되어있다. 전반적으로 보아 4가 암모늄염인 **IIIa~e**를 제외한 다른 물질들의 세포독성은 비교 물질인 2-[1-(acetoxy)alkyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone유도체들 보다 2~50배 더 강하였다. 이는 합성한 물질들이 전반적으로 수용성이 증가되었기 때문인 것으로 판단된다.

우선 화합물들 간의 세포독성을 비교해 보면, 측쇄의 amino기 중 dimethylamino기의 도입이 세포독성을 가장 강하게 증가시켰다. 그러나 이의 헤테로고리에 해당하는 pyrrolidine 또는 이를 더욱 확장한 piperidine을 도입한 화합물(**Va~e, VIa~e**)은 낮은 세포독성을 보였다. 그러나 morpholine을 도입한 화합물 **VIIa~e**은 중등 정도의 세포독성을 보였다. Dimethylamino기를 trimethylammonium기로 바꾸면, 세포독성은 7~22배로 대폭 감소하였는데, 이는 극성이 높은 4가 암모늄염의 세포막 통과가 어려워지기 때문인 것으로 추측된다.

다음은 각 화합물의 알킬기의 크기와 세포독성과의

관계를 보았다. 비교 물질인 2-[1-(acetoxy)alkyl]-1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone유도체들에 있어서는 알킬기의 길이가 증가 할수록 세포독성이 감소하는데 비하여[10] 측쇄에 amino기를 도입한 화합물들에 있어서는 그와 같은 알킬기에 대한 의존성을 볼 수가 없었다. 이들 숏 물질군에서 알킬기가 butyl기인 경우가 다른 알킬기를 가진 화합물들보다 강한 세포독성을 나타내었다.

이상의 결과로부터 1,4-dihydroxy-9,10-anthraquinone의 측쇄에 수용성 증가의 목적으로 여러 가지 아미노기를 도입한 결과 전반적으로는 세포독성을 증가시킴을 발견하였다.

## 감사의 말씀

본 연구는 한국과학재단(KOSEF)의 연구비 지원으로 수행되었으며 이에 감사 드립니다

## 문 헌

1) Andreani, A., Rambaldi, M., Bonazzi, D., Lelli, G., Greci, L., Bossa, R. and Galatulas, I. : Potential antitumor agents, XIV 1, 8-Disubstituted anthraquinones. *Arch. Pharm. Res.* **318**, 400 (1985).

2) Itokawa, H., Ibraheim, Z. Z. and Qiao, Y. F. : Anthraquinones, naphthohydroquinones and naphthohydroquinone dimers from Rubia cordifolia and their cytotoxic activity. *Chem. Pharm. Bull.* **41**, 1869 (1993).

3) Hideji, I. and Yafang, Q. : Anthraqiunones and naphthohydroquinones from Rubia cordiforia. *Phytochemisty* **28**, 3465 (1989).

4) Koyama, M., Takahashi, K., Chou, T. C., Darzynkiewicz, Z., Kapuscinski, J., Kelly, T. R. and Watanabe, K. A. : Intercalating agents with covalent bond forming capability. A novel type of potential anticancer agents. 2. Derivatives of chrysophanol and emodin. *J. Med. Chem.* **32**, 1594 (1989).

5) Islam, S. A., Neidle, S., Gandecha, B. M., Partridge, M., Patterson, L. H. and Brown, J. R. : Comparative computer graphics and solution studies of the DNA interaction of substituted anthraquinones based on Doxorubicin and Mitoxantrone. *J. Med. Chem.* **28**, 857 (1985).

6) Kong, X. B., Rubin, L., Chen, L. I., Ciszewska, G., Watanabe, K. A., Tong, W. P., Sirotnak, F. M. and Chou, T. C. : Topoisomerase II-mediated DNA cleavage activity and irreversibility of cleavable complex formation induced by DNA intercalator with alkylation capability. *Mol Pharmacol.* **41**, 237 (1992).

7) Fisher, G. R., Brown, J. R. and Patterson, L. H. : Involvement of hydroxyl radical formation and DNA strand breakage in the cytotoxicity of anthraquinone antitumor agents. *Free Radical Res. Commun.* **11**, 117 (1990).

8) Dodd, N. J. and Mukherjee, T. : Free radical formation from anthracycline antitumor agents and model systems-I. Model naphthoquinones and anthraquinones. *Biochem. Pharmcol.* **33**, 397 (1984).

9) Patterson, L. H. : Rational for the use of aliphatic N-oxides of cytotoxic anthraquinones as prodrug DNA binding agents: a new class of bioreductive agent. *Cancer. Metastasis. Rev.* **12**, 5135 (1993).

10) Jin, G. Z., Song, G. Y., Zheng, X. G., Kim, Y., Sok, D. E. and Ahn, B. Z. : 2-(1-Oxyalkyl)-1,4-dioxy-9,10-anthraquinones: synthesis and evaluation of antitumor activity. *Arch. Pharm. Res.* **21**, 198 (1998).

11) Thayer, P. S., Himnelfarb, P. and Watt, G. L. : Cytotoxicity assays with L1210 cells in vitro: comparison with L1210 in vivo and KB cells in vitro. *Cancer Chemother. Rep.* **2**, 1 (1971).