

2-Arylethenylchromones 유도체의 합성 및 항암활성 검색

문창상^{1,2} · 이경원³ · 이지용¹ · 이재열¹ · 정봉영² · 이경태³ · 이용섭^{1,#}

¹한국과학기술연구원 생체과학연구부 의약화학센터, ²고려대학교 화학과, ³경희대학교 약학대학
(Received October 7, 2003; Revised November 12, 2003)

2-Arylethenylchromone Derivatives : Synthesis and Anticancer Activity

Chang Sang Moon^{1,2}, Kyung-Won Lee³, Jiyong Lee¹, Jae Yeol Lee¹, Bong Young Chung²,
Kyung-Tae Lee³ and Yong Sup Lee^{1,#}

¹Medicinal Chemistry Research Center, Life Sciences Division, Korea Institute of Science & Technology,
P.O. Box 131 Cheongryang, Seoul 130-650, Korea

²Department of Chemistry, Korea University, 1-Anamdong, Seoul 136-701, Korea

³College of Pharmacy, Kyung Hee University, Hoegi-Dong, Seoul 130-701, Korea

Abstract — 2-Arylchromones, also known as flavones, are among the most ubiquitous classes of natural products occurring in the plant kingdom. On the other hand, 2-styrylchromones are relatively scarce in nature and only a few compounds has been isolated from the blue-green algae species. Therefore, new 2-arylethenylchromone derivatives (4a~n, 5a~f) were synthesized by the aldol condensation of 2-methylchromone (3) with several aromatic aldehydes in order to evaluate their cytotoxicities using a MTT assay on three tumor cells. 2-Arylethenylchromone derivative 4a showed the significant cytotoxic activities on KB, HL-60 and P-388 cell lines with IC₅₀ values of 25.2, 63.59 and 49.51 μM, respectively, indicating that 2-arylethenylchromone skeleton has a potential anti-tumor application.

Keywords □ styrylchromone, arylethenylchromone, flavonoid, aldol condensation, cytotoxicity, KB cell

Flavone로 이미 잘 알려진 2-arylchromone 계열의 화합물들은 자연계에 가장 널리 존재하는 화합물들 중 하나로 다양한 생리학적 활성을 나타내어 그 동안 많은 관심을 받아왔다. 반면에, 6-desmethoxyhormothamnione(I)과 같은 2-styrylchromone 계열의 화합물은 자연계에서 흔하게 존재하지 않으며 이제까지 오직 2종의 화합물들이 녹조류로부터 분리되었다.^{1,2)} 이들 2-styrylchromone 화합물은 KB cell 등 암세포주에 대한 활성을 나타낸다는 보고가 있으며, 특이한 구조로 인하여 이들의 합성법이 일부 소개된 바가 있으나 구조와 활성간의 연구를 위한 다양한 구조의 2-styrylchromone 화합물의 합성 등 상세한 연구가 미진한 편이다.³⁾

본 연구에서는 2-styrylchromone 이외에도 furan과 같은 헤테로고리를 포함한 2-arylethenylchromone(II)들을 합성하고 이들의 백혈병 및 표피암 세포주에 대한 활성을 관찰하고자 하였다. 또한, 언어지는 화합물들이 흥미로운 생리활성을 나타낼 경우 추

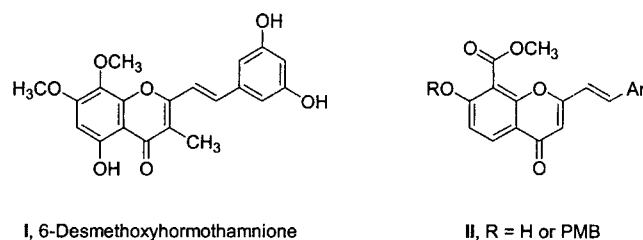


Fig. 1 – Structure of naturally occurring and synthetic 2-arylethenylchromones.

가적인 화학반응을 통한 다양성 확보가 가능하도록 chromone 고리의 C-8 위치에 methyl ester 기가 도입된 화합물들을 합성하고 이들의 암 세포주에 대한 활성을 관찰하였다.

실험 재료 및 방법

시약 및 기기

출발 물질로 사용한 2,4-dihydroxyacetophenone 및 각종 시약은 Sigma-Aldrich 사로부터 구입하여 사용하였고, 용매는 특급 또는 필요에 따라 정제하여 사용하였다. RPMI 1640 medium,

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-958-5114 (팩스) 02-958-5478
(E-mail) yslee@kist.re.kr

fetal bovine serum(FBS), penicillin, streptomycin은 Life Technologies Inc.(Grand Island, NY)에서 구입하였다. 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenylterazolium bromide(MTT), dimethyl sulfoxide(DMSO) 및 cisplatin은 Sigma Chemical Co. (MO, U.S.A.)에서 구입하였다. NMR spectra는 Gemini Varian 300(300 MHz) NMR을 사용하였고, tetramethylsilane(TMS)를 내부표준 물질로 하여 측정하였으며, 화학적 이동(chemical shift)은 δ 단위로, coupling constant는 Hz로 나타내었다. Analytical thin layer chromatography(TLC)는 silica gel(0.25 mm 60F₂₅₄E, Merck)를 사용하였고, 컬럼 크로마토그래피는 Kieselgel 60 (230~240 mesh ASTM, Merck)를 사용하였다.

합성

7-Hydroxy-8-methoxycarbonyl-2-methylchromone(2)의 합성 - 메탄올(6.0 ml)에 8-formyl-7-hydroxy-2-methylchromone (1, 1.0 g, 4.89 mmol)과 acetic acid(5.0 ml), MnO₂(8.51 g, 97.88 mmol), NaCN(1.20 g, 24.48 mmol)을 녹인 후 상온에서 7~8시간 동안 교반하였다. 반응이 종결된 후 반응 용액을 과량의 물과 ethyl acetate(EtOAc)에 가하고 유기층을 분리하였다. 합쳐진 유기층을 포화 소금물로 씻어주고 무수 MgSO₄를 이용하여 건조시킨 후 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 silica gel column chromatography(EtOAc/n-hexane=2:1)를 통하여 화합물 2를 순수하게 분리하였다. Yield: 1.12 g(90%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.17 (1H, s), 8.27 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 7.01 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 6.20 (1H, s), 4.05 (3H, s), 2.40 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176.6, 169.9, 167.1, 165.6, 156.2, 131.8, 116.3, 115.7, 101.2, 52.7, 20.0.

7-(4-Methoxybenzyloxy)-8-methoxycarbonyl-2-methylchromone(3)의 합성 - 7-Hydroxy-8-methoxycarbonyl-2-methylchromone(2, 0.15 g, 0.73 mmol)을 DMF(10.0 ml)에 녹인 후 K₂CO₃(0.12 g, 0.87 mmol)와 PMB-Cl(0.11 ml, 0.88 mmol), NaI(0.11 g, 0.73 mmol)을 차례대로 넣어 주었다. 반응 온도를 65°C로 올리고 6시간 동안 교반 시켜주었다. 반응이 종결된 후 celite층을 통과시켜 부유물을 여과하고 얻어진 여과액을 과량의 물과 EtOAc에 가하고 유기층을 분리하였다. 합쳐진 유기층을 포화 소금물로 씻어주고 무수 MgSO₄로 건조시킨 후 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 silica gel column chromatography(CH₂Cl₂/MeOH=98:2)를 통하여 화합물 3을 순수하게 분리하였다. Yield: 0.21 g(90%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.60 (1H, s), 8.12 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 7.36 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.12 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 6.93 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 6.08 (1H, s), 5.22 (2H, s), 3.94 (3H, s), 3.77 (3H, s), 2.31 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176.8, 165.8, 167.2, 159.5, 154.2, 128.5, 125.4, 127.4, 117.2, 113.8, 113.6, 110.4, 110.2, 70.7, 55.0, 20.2.

7-(4-Methoxybenzyloxy)-8-methoxycarbonyl-2-methylchromone(3)과 aldehyde 화합물의 축합반응에 의한 화합물 4a~f의 합성(합성방법 A) - 무수 에탄올(10.0 ml)에 2-methylchromone 3(1 eq.)과 분말화 한 KOH(10 eq.)를 넣고 5분 정도 상온에서 교반한 후 aldehyde(3 eq.)를 가하였다. 반응 온도를 55°C로 올리고 2~3시간 동안 교반한 후, 반응이 완결되면 반응 혼합물을 상온으로 식힌 후 3N HCl을 가하여 pH를 4~5로 조절하였다. 반응 혼합물을 과량의 물과 EtOAc를 이용하여 추출한 후, 유기층을 포화 소금물로 씻어주고 MgSO₄로 건조시킨 후 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 silica gel column chromatography(CH₂Cl₂/MeOH=98:2)를 통하여 화합물 4a~f를 순수하게 분리하였다.

(E)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-8-methoxycarbonyl-2-styrylchromone(4a)의 합성 - 합성방법 A와 동일한 방법으로 2-methylchromone 3과 benzaldehyde를 사용하여 화합물 4a를 얻었다. Yield: 67%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 7.48-7.46 (2H, m), 7.39-7.30 (6H, m), 6.97 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 6.89 (2H, *J*=8.7 Hz), 6.66 (1H, *J*=15.9 Hz), 6.19 (1H, s), 5.13 (2H, s), 4.04 (3H, s), 3.77 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176.8, 164.3, 161.1, 159.9, 159.3, 153.5, 136.9, 134.6, 129.6, 128.7, 128.5, 127.5, 127.3, 119.5, 117.7, 113.8, 111.8, 110.3, 110.0, 70.6, 55.0, 52.4.

(E)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-8-methoxycarbonyl-2-[2-(2'-chlorophenyl)ethenyl]chromone(4b)의 합성 - 합성방법 A와 동일한 방법으로 2-methylchromone 3과 2-chlorobenzaldehyde를 사용하여 화합물 4b를 얻었다. Yield: 69%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 7.89 (1H, d, *J*=16.2 Hz), 7.68-7.65 (1H, m), 7.43-7.26 (5H, m), 7.05 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 6.90 (2H, *J*=4.8 Hz), 6.72 (1H, *J*=16.2 Hz), 6.25 (1H, s), 5.20 (2H, s), 4.07 (3H, s), 3.82 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177.1, 160.8, 160.0, 159.5, 153.6, 134.5, 132.9, 132.7, 130.5, 130.1, 128.6, 127.4, 127.1, 126.9, 122.0, 117.9, 144.0, 110.9, 110.6, 70.8, 55.1, 52.8.

(E)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-8-methoxycarbonyl-2-[2-(4'-methoxyphenyl)ethenyl]chromone(4c)의 합성 - 합성방법 A와 동일한 방법으로 2-methylchromone 3과 4-methoxybenzaldehyde를 사용하여 화합물 4c를 얻었다. Yield: 78%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 7.42 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 7.35-7.30 (3H, m), 6.98 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 6.88 (1H, t, *J*=9.9 Hz), 6.54 (1H, d, *J*=15.9 Hz), 6.16 (1H, s), 5.14 (2H, s), 4.04 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.78 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176.9, 164.5, 161.7, 160.9, 159.8, 159.4, 153.6, 136.7, 129.1, 128.7, 128.5, 127.4, 117.8, 117.1,

114.2, 113.9, 111.9, 110.2, 109.3, 70.7, 55.6, 55.5, 52.0.

(E)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-8-methoxycarbonyl-2-[2-(3',5'-dimethoxyphenyl)ethenyl]chromone(4d)의 합성 - 합성방법 A와 동일한 방법으로 2-methylchromone 3과 3,5-dimethoxybenzaldehyde를 사용하여 화합물 4d를 얻었다. Yield: 59%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 7.39-7.34 (3H, m), 7.06 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 6.94 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 6.75-6.68 (3H, m), 6.52 (1H, d, *J*=1.8 Hz), 6.27 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.07 (3H, s), 3.86 (6H, s), 3.84 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177.1, 161.2, 161.0, 160.1, 159.6, 137.2, 136.7, 128.6, 127.5, 120.3, 117.9, 114.0, 110.5, 110.4, 105.7, 101.9, 70.9, 55.4, 55.2, 52.6.

(E)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-8-methoxycarbonyl-2-[2'-furan-2-yl]ethenyl]chromone(4e)의 합성 - 합성방법 A와 동일한 방법으로 2-methylchromone 3과 2-furaldehyde를 사용하여 화합물 4e를 얻었다. Yield: 65%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 7.47 (1H, s), 7.33 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 7.16 (1H, d, *J*=15.6 Hz), 7.03 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 6.90 (2H, d, *J*=8.1 Hz), 6.65-6.57 (3H, m), 6.47(1H, s), 6.21 (1H, s), 5.17 (2H, s), 4.01 (3H, s), 3.80 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177.0, 161.3, 160.0, 159.5, 153.7, 151.3, 144.4, 128.6, 127.4, 123.7, 117.8, 117.6, 113.9, 113.8, 112.3, 110.4, 110.0, 70.8, 55.1, 52.5, 24.2, 14.2.

(E)-7-(4-Methoxybenzyloxy)-8-methoxycarbonyl-2-[2-(2'-furan-3-yl)ethenyl]chromone(4f)의 합성 - 합성방법 A와 동일한 방법으로 2-methylchromone 3과 3-furaldehyde를 사용하여 화합물 4f를 얻었다. Yield: 56%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 7.63 (1H, s), 7.41-7.25 (4H, m), 7.01 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 6.90 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 6.61 (1H, s), 6.42 (1H, d, *J*=15.9 Hz), 6.16 (1H, s), 5.16 (2H, s), 4.01 (3H, s), 3.79 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177.3, 164.9, 161.7, 160.3, 159.8, 154.8, 154.0, 144.7, 144.2, 129.0, 127.8, 127.4, 123.5, 119.8, 118.2, 114.3, 110.7, 109.9, 107.4, 71.1, 55.5, 52.9.

4-Methoxybenzyl 보호기 제거에 의한 화합물 5a~f의 합성 (합성방법 B)

C-7 위치가 PMB로 보호된 화합물 4a~f를 CH₂Cl₂(5.0 ml)에 녹인 후 50% trifluoroacetic acid(TFA)(5.0 ml)를 가하고 상온에서 30분 동안 교반하였다. 반응이 완결되면 반응 혼합물을 과량의 물과 CH₂Cl₂에 가하고 분리한 유기층을 포화 소금물로 씻어 주고 MgSO₄로 건조시킨 후 감압 농축하였다. 얻어진 잔사를 silica gel column chromatography(CH₂Cl₂/MeOH=98:2)를 통하여 화합물 5a~f를 순수하게 분리하였다.

(E)-7-Hydroxy-8-methoxycarbonyl-2-styrylchromone(5a)의 합성 - 합성방법 B와 동일한 방법으로 4a(0.06 g, 0.15 mmol)을 이용하여 순수한 화합물 5a(0.04 g, 86%)를 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.42 (1H, s), 8.25 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 7.65 (1H, d, *J*=15.9 Hz), 7.53 (2H, d, *J*=6.6 Hz), 7.42 (3H, d, *J*=6.9 Hz), 6.98 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 6.76 (1H, d, *J*=15.9 Hz), 6.26 (1H, s), 4.19 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176.8, 167.8, 161.3, 137.3, 136.9, 134.9, 132.4, 132.2, 129.9, 129.0, 127.5, 127.4, 119.9, 117.2, 116.0, 110.7, 62.5.

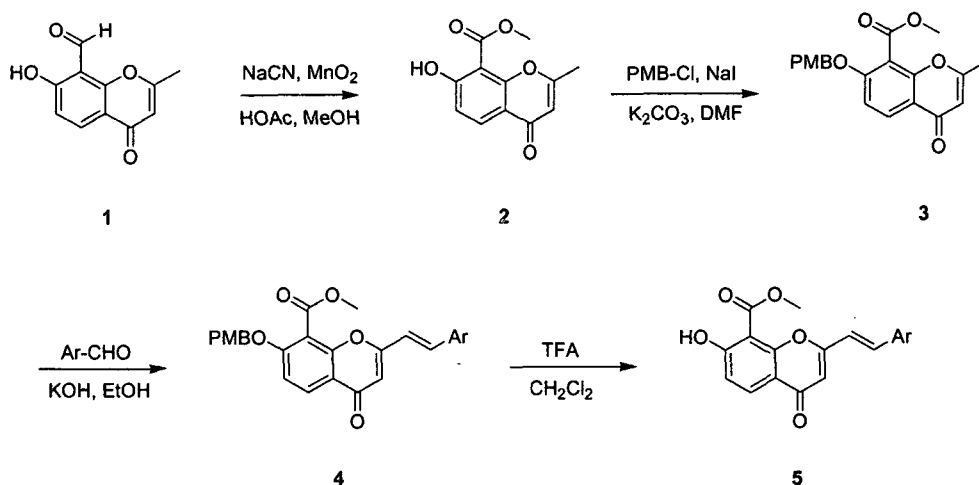
(E)-7-Hydroxy-8-methoxycarbonyl-2-[2-(2'-chlorophenyl)ethenyl]chromone(5b)의 합성 - 합성방법 B와 동일한 방법으로 4b(0.02 g, 0.05 mmol)을 이용하여 순수한 화합물 5b(0.05 g, 84%)를 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.42 (1H, s), 8.29 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 8.10 (1H, d, *J*=15.6 Hz), 7.72-7.69 (1H, m), 7.47-7.44 (1H, m), 7.35-7.32 (2H, m), 7.03 (1H, d, *J*=8.7 Hz), 6.75 (1H, d, *J*=15.6 Hz), 6.33 (1H, s), 4.20 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176.9, 168.0, 161.0, 133.6, 133.0, 132.4, 132.2, 130.6, 130.2, 127.4, 127.3, 123.4, 123.1, 177.3, 166.3, 111.7, 101.4, 62.8, 53.5.

(E)-7-Hydroxy-8-methoxycarbonyl-2-[2-(4'-methoxyphenyl)ethenyl]chromone(5c)의 합성 - 합성방법 B와 동일한 방법으로 4c(0.04 g, 0.10 mmol)을 이용하여 순수한 화합물 5c(0.03 g, 90%)를 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.33 (1H, s), 8.30 (1H, d, *J*=8.9 Hz), 7.65 (1H, d, *J*=15.9 Hz), 7.53-6.95 (5H, m), 6.27 (1H, s), 4.22 (3H, s), 3.87 (3H, s).

(E)-7-Hydroxy-8-methoxycarbonyl-2-[2-(3',5'-dimethoxyphenyl)ethenyl]chromone(5d)의 합성 - 합성방법 B와 동일한 방법으로 4d(0.04 g, 0.08 mmol)을 이용하여 순수한 화합물 5d(0.01 g, 72%)를 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.42 (1H, s), 7.96 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 7.27 (2H, s), 7.05 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 6.84-6.80 (2H, m), 6.57 (1H, s), 6.37 (1H, s), 4.02 (3H, s), 3.81 (6H, s).

(E)-7-Hydroxy-8-methoxycarbonyl-2-[2-(2'-furan-2-yl)ethenyl]chromone(5e)의 합성 - 합성방법 B와 동일한 방법으로 4e(0.05 g, 0.15 mmol)를 이용하여 순수한 화합물 5e(0.03 g, 85%)를 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.42 (1H, s), 8.25 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 7.52 (1H, s), 7.41 (1H, d, *J*=15.6 Hz), 6.98 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 6.65 (1H, d, *J*=15.6 Hz), 6.59-6.52 (3H, m), 6.24 (1H, s), 4.15 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176.7, 167.8, 161.3, 151.5, 144.5, 132.4, 123.9, 117.8, 115.9, 113.2, 112.4, 110.4, 53.0.

(E)-7-Hydroxy-8-methoxycarbonyl-2-[2-(2'-furan-3-yl)ethenyl]chromone(5f)의 합성 - 합성방법 B와 동일한 방법으로 4f(0.05 g, 0.15 mmol)을 이용하여 순수한 화합물 5f(0.02 g, 47%)



Scheme 1 – Synthesis of 2-arylethenylchromones.

로 얻었다: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 12.42 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.18-6.77 (2H, m), 6.85 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.54 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 6.27 (1H, s), 4.15 (3H, s); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177.5, 162.4, 156.0, 155.0, 144.61, 143.7, 131.8, 129.6, 128.9, 127.7, 118.9, 115.9, 114.0, 109.2, 107.4, 107.0, 55.0.

세포의 배양

마우스 백혈병 세포주인 P-388, 인체 골수성 백혈병 세포주인 HL-60 및 인체 표피암 세포주인 KB들은 한국세포주은행(Korean Cell Line Bank)에서 구입하였다. 세포들은 10% FBS 및 penicillin(100 $\mu\text{g}/\text{m}$), streptomycin(100 U/m)이 포함된 RPMI 배지에서 37°C, 5% CO_2 incubator에서 배양했다.

세포독성 시험

세포배양 접시에 세포가 충분히 자란 경우 96 well plate에 $2 \times 10^5/\text{well}$ 로 세포를 분주하고 하루 배양한 후 여러 농도의 시료용액을 배지에 희석하여 첨가 하였다. 24시간이 지난 후 50 μl MTT 시약(5 mg/m)을 넣고 4시간 동안 배양한 후 상등액을 제거하고 형성된 formazan을 DMSO 100 μl 를 첨가하여 녹였다. 30분 후 540 nm에서 흡광도에서 측정하였다. IC_{50} 는 약물 비처리 군에 대한 약물 처리군의 흡광도 수치가 50% 감소되는 농도로 결정하였다.

결과 및 고찰

합성

기존의 2-styrylchromone 화합물들은 2-methylchromone과 aldehyde와의 축합반응⁴⁾ 또는 cinnamoylacetophenone의 Baker-

Venkataraman 반응에 의하여 주로 합성되었다.⁵⁾ 본 연구에서는 chromone 고리의 C-2 위치에 benzene 계열의 aromatic 고리 이외에도 다양한 헤테로고리의 도입이 가능한 전자의 방법을 사용하여 목적화합물을 합성하고자 하였다(Scheme 1).

2,4-Dihydroxyacetophenone으로부터 문헌에 알려진 방법에 의하여 제조된 출발물질 8-formyl-7-hydroxy-2-methylchromone (1)^{7,8)}의 formyl 기를 methanol 용매 하에서 MnO_2 로 산화하여 C-8 위치에 메틸 에스테르가 도입된 7-hydroxy-8-methoxycarbonyl-2-methylchromone(2)을 90%의 수율로 합성하였다.⁹⁾ 7-Hydroxy-8-methoxycarbonyl-2-methylchromone(2)으로부터 chromone의 C-2 위치에 arylethenyl 기의 도입을 먼저 시도하였다. 2-Arylethenylchromone의 치환체가 세포독성에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 phenyl 기에 electron withdrawing group인 chloride와 electron donating group인 methoxy 기가 치환된 benzaldehyde와 furan aldehyde를 축합반응에 사용하였다.

화합물 2를 EtOH 용매 하에서 KOH를 염기로 사용하여 다양한 aromatic aldehyde와의 축합반응을 수행한 결과, 다양한 부산물이 동반된 비교적 저조한 수율로 2-arylethenylchromone 화합물들이 얻어졌다. 반면에, 3-furaldehyde를 축합반응에 사용한 경우에는 출발물질은 사라졌지만 부반응으로 인하여 원하는 화합물이 얻어지지 않았다. 축합반응 단계에서 반응의 진행과 수율이 aldehyde의 종류에 영향을 받는 것은 2-methylchromone의 C-7 위치에 존재하는 hydroxy 기에 기인하는 것으로 생각되어 다음은 hydroxy 기를 보호한 후에 축합반응을 시도하고자 하였다. 화합물 2를 DMF 용매 하에서 촉매량의 NaI 존재 하에 *p*-methoxybenzyl chloride(PMB-Cl)와 반응하여 화합물 7-(4-methoxybenzyloxy)-8-methoxycarbonyl-2-methylchromone(3)을 90%의 수율로 얻었다. C-7 위치의 hydroxy 기가 PMB로 보호된 화합물 7-(4-methoxybenzyloxy)-8-methoxycarbonyl-2-



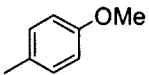
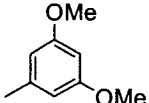


methylchromone(3)과 aldehyde와의 축합반응은 반응이 짧은 시간에 순조롭게 진행되어 56~78%의 향상된 수율로 2-arylethenylchromone(4a~f)을 얻을 수 있었다. 또한, 3-furaldehyde와의 축합반응도 반응이 예상대로 진행되어 56%의 수율로 화합물 4f가 얻어졌다. 마지막으로 C-7 위치의 PMB 보호기의 제거는 CH₂Cl₂ 용매 하에서 trifluoroacetic acid(TFA)와 처리하여 47~90%의 수율로 C-7 위치가 free hydroxyl로 치환된 2-arylethenylchromone(5a~f)를 얻었다.

생리 활성

합성된 2-arylethenylchromone 유도체들은 KB 인체 표피암, HL-60 인체 골수성 백혈병 및 P-388 마우스 백혈병 세포주들을 대상으로 항암활성을 조사하였으며 대조 약물로는 cisplatin을 사용하여 이들의 활성을 비교 하였다(Table I). 2-Arylethenylchromone의 C-7 위치의 치환체가 항암활성에 미치는 영향을 알아보기 위하여 C-7 위치가 PMB로 보호된 중간체 화합물 4a~f를 활성검색에 포함시켰다.

각 세포주에 대한 세포독성을 관찰한 결과, 벤젠고리의 치환기나 C-7 위치의 치환기와 활성간의 상관관계는 명확하지 않으나, 합성된 화합물들 대부분이 HL-60 및 P-388에 대해서는 비교적 약한 세포독성을 보였으며, KB 표피암 세포주에 대해서는 유의성 있는 세포독성을 보였다. 화합물 4a, 4d, 4e, 및 5b는 KB 세포주에 대하여 IC₅₀값이 25.20~42.48 μM로 시스플라틴(IC₅₀=28.5 μM)과 유사한 우수한 세포독성을 보였다. 특히, 화합물 4a는 KB 세포주 뿐만 아니라 HL-60 및 P-388에 대해서도 유의성이 있는 세포독성을 보였다. 또한, 화합물 4e는 P-388 세

Table 1 – The chemical yields of 2-arylethenylchromones

Ar	Comps 4 (yield) ^a	Comps 5 (yield) ^b
	4a (67%)	5a (86%)
	4b (69%)	5b (84%)
	4c (78%)	5c (90%)
	4d (59%)	5d (72%)
	4e (65%)	5e (85%)
	4f (56%)	5f (47%)

^aCondensation yield from compound 3.

^bPMB-deprotection yield from compound 4.

Table II – Cytotoxicity of 2-arylethenylchromones on cancer cell growth *in vitro*

Compound	IC ₅₀ (μM) ^a		
	KB cell ^b	HL-60 ^c	P-388 ^d
4a	25.2	63.59	49.51
4b	90.84	127.1	74.35
4c	84.99	113.74	49.28
4d	38.90	88.48	64.08
4e	42.48	64.32	29.00
4f	79.90	99.86	98.84
5a	60.65	118.86	79.82
5b	38.82	149.99	94.99
5c	58.48	139.22	104.96
5d	75.82	107.46	97.83
5e	127.89	134.66	80.83
5f	>250	89.98	77.38
Cisplatin	28.5	6.3	7.6

^aIC₅₀ value of compounds against each cancer cell line, which was defined as a concentration (μM) that caused 50% inhibition of cell growth *in vitro*.

^bKB human epidermoid carcinoma.

^cHL-60 human promyelocytic leukemia.

^dP-388 mouse leukemia.

포주에 대하여 합성된 화합물 중 가장 우수한 세포독성(IC₅₀=29.0 μM)을 보였다. 반면에, C-7 위치가 hydroxyl로 치환된 2-arylethenylchromone 유도체들(5)이 C-7 위치가 PMB로 치환된 2-arylethenylchromone 유도체들(4) 보다 세포독성이 대체적으로 약한 것은 활성검색에 사용된 용액에서 화합물 5의 낮은 용해도에 기인하는 것으로 생각된다.

결론

2-위치가 arylethenyl로 치환된 chromone 유도체 12 종을 합성하여 KB, HL-60 및 P-388 암세포주에 대하여 세포독성을 관찰하였다. 합성된 화합물 중 화합물 4a가 가장 우수한 세포독성을 보였으며, KB, HL-60 및 P-388에 대해서 IC₅₀ 값이 각각 25.2, 63.59와 49.51 μM로 우수한 세포독성을 보였다. 따라서, 화합물 4a의 골격을 중심으로 구조변환 및 항암활성을 추가로 수행한다면 보다 우수한 세포독성을 가지는 2-arylethenylchromone 계열의 항암제 개발이 기대된다.

감사의 말씀

본 연구는 한국과학기술연구원 비전 21 Chemoinformatics 연구사업(2E17722)의 지원으로 수행 되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) Gerwik, W. H., Lopez, A., Van Duyne, G. D., Clardy, J., Ortiz,

- W. and Baez, A. : Hormothamnione, a novel cytotoxic styrylchromone from the marine cyanophyte hormothamnion enteromorphoides grunow. *Tetrahedron Lett.* **27**, 1979 (1986).
- 2) Gerwik, W. H. : 6-Desmethoxyhormothamnione, A new cytotoxic styrylchromone from the marine cryptophyte chrysophaeum taylori. *J. Nat. Prod.* **52**, 252 (1989).
- 3) Pinto, D. C. G. A., Silva, A. M. S. and Cavaleire, J. A. S. : A convenient synthesis of (*E*)-5-hydroxy-2-styrylchromones by modification of the Baker-Venkataraman method. *New J. Chem.* **24**, 85 (2000).
- 4) Yokoe, I., Higuchi, K., Shratki, Y. and Komatsu, M. : Photochemistry of flavonoids. V. Photocyclization of 2-styryl-4H-chromene-4-ones. *Chem. Pharm. Bull.* **29**, 2670 (1981).
- 5) Pinto, D. C. G. A., Silva, A. M. S., Cavaleire, J. A. S., Foces-Foces, C., Lamas-Saiz, A. L., Jagerovic, N. and Elguero, J. : Synthesis and molecular structure of 3-(2-benzyloxy-6-hydroxyphenyl)-5-styrylpyrazoles. Reaction of 2-styrylchromones and hydrazine hydrate. *Tetrahedron* **55**, 10187 (1999).
- 6) Reddy, B. P. and Krupadanam, G. L. D. : The synthesis of 8-allyl-2-styrylchromones by the modified Baker-Venkataraman transformation. *J. Het. Chem.* **33**, 1561 (1996).
- 7) Rao, C. B., Subramanyam, G. and Venkateswrlu, V. : Synthesis of chromone. II. Some derivatives of 7-hydroxy-2-methylchromone. *J. Org. Chem.* **52**, 683 (1959).
- 8) Chatterjee, A. and Biswas, K. M. : Acylation of indoles by duff reaction and Vilsmeier-Haack formylation and conformation of *N*-formylindoles. *J. Org. Chem.* **38**, 4002 (1973).
- 9) Hollinshed, S. P. : Stereoselective Synthesis of Highly functionalised pyrrolidines via 1,3-dipolar cycloaddition reactions on a solid support. *Tetrahedron Lett.* **51**, 9157 (1996).