

항응고성의 2-Chloro-3-(N-Arylamino)-1,4-Naphthoquinone 유도체 합성

유 충 규

이화여자대학교 약학대학

(Received July 13, 1988)

Synthesis of Anticoagulant 2-Chloro-3-(N-Arylamino)-1,4-Naphthoquinones

Chung-Kyu Ryu

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

Abstract—Naphthoquinone derivatives have been found to be anticoagulant. In this report, several new 2-chloro-3-(N-arylamino)-naphthoquinone derivatives were synthesized in order to develop mild anticoagulant. 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone was reacted with p-aminobenzoic acid, m-aminobenzoic acid, toluidine, m-nitroaniline, sulfanilamide, sulfathiazole, sulfaguanidine, phenetidine, 2-aminopyrimidine and 3-amino-5-methylisoxazole in EtOH or AcOH afford 2-chloro-3-(p-carboxy anilino)-naphthoquinone (1), 2-chloro-3-(m-carboxy-anilino)-naphthoquinone (2), 2-chloro-3-(toluidino)-naphthoquinone (3), 2-chloro-3-(m-nitro-anilino)-naphthoquinone (4), 2-chloro-3-(4-sulfanilanilino)-naphthoquinone (5), 2-chloro-3-(4-sulfathiazolino)-naphthoquinone (6), 2-chloro-3-(4-sulfaguanidino)-naphthoquinone (7), 2-chloro-3-(phenetidino)-naphthoquinone (8), 2-chloro-3-(pyrimidine-2-amino)-naphthoquinone (9) and 2-chloro-3-(5-methylisoxazole-3-amino)-naphthoquinone (10) in good yield.

Naphthoquinone계 화합물에 관한 연구는 항응고, 항혈전, 항암효과 등의 생리활성을 갖는 신약개발을 위해서 활발히 이루어지고 있다. 특히 이 물질군은 항혈액응고 혹은 혈액응고와 직접 관련이 있다.^{1,2,11)}

혈액응고는 출혈시 지혈시킴으로 생체를 보호하기 위한 자연 방어수단이다. 그러나 노화등 여러 병리적 요인에 의해 혈관내 병적인 응고작용으로 혈전이 형성되는 경우 생명에 위협하고 뇌졸중 등 성인병의 주요인이다. 이것을 억제하여 생명을 연장시키고 삶의 질을 높여주는 것이 항응고제이다.²⁾

일반적인 항응고제의 작용기전은 간에서 prothrombin 생합성에 필수적인 vitamin K에 대한 경쟁적 억제제로 작용한다.^{1,2)} 즉 vitamin K cycle을 저해한다.^{11~15)}

Vitamin K는 체내에서 혈액응고를 촉진시키는 물질로 V. K₁, K₂, K₃, K₄, K₅ 등이 현재 주로 사용되고 있다. 그리고 이들은 전부가 naphtho-

quinone 구조를 갖고 있다. Vitamin K의 생리작용은 생체의 산화 환원반응에 의해 쉽게 quinone-hydroxyquinol 구조로 상호 변환이 일어나면서 생체 전달체로서의 기능이 있기 때문이라고 생각되어진다.¹⁾ 이러한 과정을 vitamin K cycle (Fig. 1)이라고 한다.^{12,13)}

혈액응고시에 prothrombin에서 thrombin으로 변환과정에 Gla 함유 응고인자가 관여한다.¹⁾ 이 인자를 일명 vitamin K 의존성인자라 부르며 prothrombin의 glutamic acid 잔기를 carboxyl화하여 Gla가 되어 thrombin으로 된다. 즉 이것은 vitamin K cycle의 한 과정이므로 vitamin K 의존성 carboxylase에 의해 진행된다.^{12~15)}

Fig. 1과 같이 V.K epoxide(산화형)으로 부터 V.K을 경유하여 직접 환원형 V.K로 되는 과정에 관여하는 enzyme이 DT-diaphorase이다.^{13~16)}

DT-diaphorase는 혈액응고에 관련이 있고 warfarin 등 V.K(naphthoquinone 구조) 유사체인 항혈액 응고제에 의해 특이적으로 저해를 받

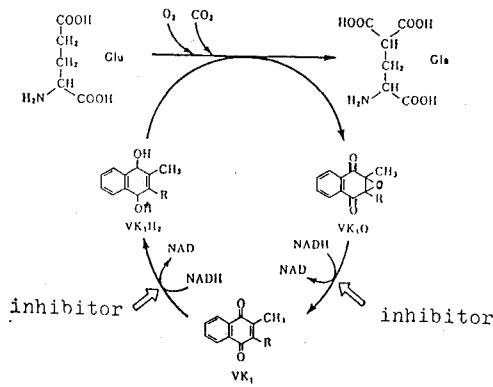


Fig. 1—Vitamin K cycle and vitamin K inhibitor

는다. 즉 항응고제는 DT-diaphorase를 상경적으로 억제하여 환원형 V.K생성을 억제하여 비정상적인 pthrombin의 존재로 혈액응고가 야기된다.¹¹⁾

DT-diaphorase는 일종의 quinone 형의 NADH-dehydrogenase로서 NADH 존재하에 naphthoquinone형 V. K류를 환원하여, naphthohydroquinone형으로 전환시킨다. 연속적으로 환원형 V.K는 prothrombin을 thrombin으로 전환시키며 자신은 산화형 V.K로 된다.¹⁵⁾

V.K antagonist는 V.K의 구조 유사체로서 알려진 dicoumarol, warfarin, phenidione 등의 기존의 항응고제는 생리작용이 너무 강하고 안전역이 매우 좁고 독성이 강하다. 장기적 투여시 체내에 축적 등으로 안정성에 문제가 많아져 잘못 사용시 생명에 위험이 있고해서 살서제등으로 사용되는 실정이다.¹³⁾

따라서, 기존의 항응고제보다 안전성이 높고 약리작용이 완만한 항응고제의 개발이 요청된다. 그런데 V.K의 구조적 유사체인 chloronaphthoquinone 유도체가 이러한 요청에 적합하리라 생각되어 진다.

반응성이 높은 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone(이하 DNQ로 약한다)과 방향족 아민을 반응하여 얻어진 물질들은 vitamin K와 구조 유사체로서 V. K. agonist나 경우에 따라서는 antagonist(inhibitor)로 작용하리라 예상된다. Antagoiust(inhibitor)인 경우는 항응고제로 DT-diaphorase를 억제하리라 생각되어진다. 특

히 naphthoquinone 유도체의 2번 위치에 Cl가 치환된 것은 항응고 작용이 있다고 보고되었다.^{10,17)}

2-Chloro-naphthoquinone계 물질들은 혈액응고 및 항혈액응고 작용의에 항결핵, 항아메바, 항마라리아 효과등이 있는 화학 요법제로 개발이 가능한 물질군이기도 하다.^{2,4)}

항응고 작용이 기대되는 naphthoquinone의 aromatic amine 유도체를 제조 연구하는데 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone의 chloro⁷⁾와 aromatic amine류의 amine기에서 친핵성 substitution이 일어나 새로운 2-chloro-3-(N-aryl-amino)-1,4-naphthoquinone 유도체 1~10이 얻어졌다(Fig. 2와 3).

여기서 치환된 aromatic amine 종류는 toluidine, phenetidine, p-aminobenzoic acid, m-aminobenzoic acid, m-nitroaniline, aniline, sulfanilamide, sulfaquanidine, sulfathiazole, 2-aminopyrimidine 등등이다(Fig. 3).

Van Allen^{5,6)}은 DNQ와 aromatic amine인 aniline을 EtOH 혹은 pyridine 용매중에서 반응시켜 2-chloro-3-(anilino)-1,4-naphthoquinone을 얻었는데, 본 실험에서는 이 방법을 개량하여 용매로 EtOH 혹은 EtOH : AcOH(1 : 1)을 사용하여 높은 수율의 새로운 결정성 naphthoquinone 유도체(1~10)를 얻었다. 새로이 합성된 유도체

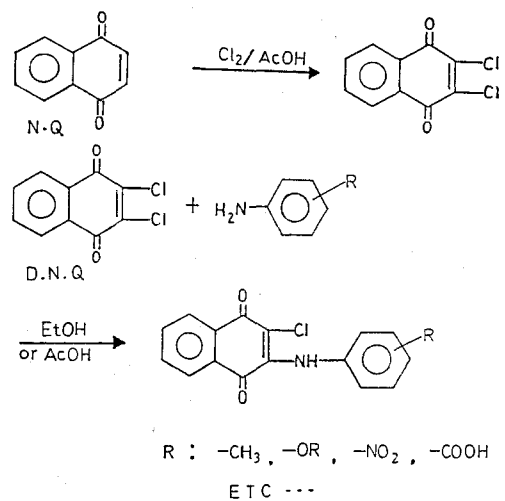
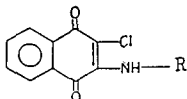


Fig. 2—Synthesis of 2-chloro-3-(N-aryl-amino)-1,4-naphthoquinone derivatives



COMP. NO.	R	COMP. NO.	R
1.		6.	
2.		7.	
3.		8.	
4.		9.	
5.		10.	

Fig. 3—Structures of 2-chloro-3-(N-aryl-amino)-1,4-naphthoquinone derivatives

(1~10)의 유도체의 구조는 IR, ¹H-NMR-Spectra에 의해 구조를 확인 결정하였다.

2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone 중의 chloro기 하나가 toluidine, p-aminobenzoic acid, m-nitroaniline, 3-amino-5-methylisoxazole, sulfanilamide, sulfathiazole 등의 aromatic amine류의 amine기의 lone pair와 친핵성 반응이 일어나면서 2-chloro-(N-aryl-amino)-1,4-naphthoquinone 유도체(1~10)가 얻어졌는데 Fig. 2에 명시되어 있다.^{3,4)}

새로 얻어진 1~10의 결정성 물질은 전부 높은 수득률(70~90%)을 보여 주었으며 모두 특징 있는 적색 내지 황색계열의 색소였다.

실험방법 및 결과

시료 및 시약—1,4-naphthoquinone, DNQ과 3-amino-5-methylisoxazole은 Aldrich에서 구입한 일급 시약을 사용하였고, toluidine, p-aminobenzoic acid, m-nitroaniline, sulfanila-

mid, sulfathiazole 등은 Wako chemicals에서 구입한 것을 사용하였다. 그리고 EtOH과 AcOH 및 기타 용매는 일급시약을 사용하였다.

기기—H-NMR(Varian model 90MHz) spectra는 CDCl₃ 혹은 DMSO-d₆에 녹여 TMS를 표준 물질로(δ=0 ppm)하여 측정하였다.

I.R(PERKIN ELMER) spectra는 KBr법에 의해 측정하였다. 그리고 용점은 Büchi Co. model SMP 20으로 측정하였으며 보정하지 않았다. 반응진행의 확인은 E. Merck Co.의 pre-coated silicagel GF 254 sheets로 TLC(전개제 CHCl₃)를 시행하였다고, UV 등하에서 검색하였다.

2,3-Chloro-1,4-naphthoquinone의 합성³⁾—
1,4-naphthoquinone(NQ) 20g을 200ml AcOH에 녹인 후에 여기에 약 10g의 Cl₂ gas을 도입시켰다. 이 반응액을 실온에서 4시간 진탕해준 후에 얼음 500g에 부여준 후, 떨어지는 침전을 여과하여 공기중에서 건조시켰다. 이 침전물을

300ml EtOH 현탁후 30분간 수욕중에서 가열한 후 실온에 방치하여 결정을 석출시켰다.

수득률(56%)

M.P. 193~196°C, yellow needle (lit.⁴⁾ 194~197°C).

2-Chloro-(N-arylamino)-1,4-naphthoquinone 유도체 합성법⁵⁻⁹⁾(Fig. 2) — 250ml round flask에 2g DNQ를 EtOH 혹은 EtOH:AcOH (1:1) 용액 50ml에 녹인 후 각각 당량에 해당되는 각각의 aromatic amine을 가해준 후 환류 냉각하에 2~5시간을 가열 반응시켰다. 반응의 종결 여부는 TLC를 이용하여 검색하였다. 반응이 끝나면 반응액을 냉각시켜서 석출되는 결정을 얻었다. 생성된 결정을 여과 후 EtOH 혹은 기타 용매중에서 재결정하여 순수 분리 정제하였다. 다음, 융점, I.R. H-NMR의 분석 수단을 이용하여 새로이 합성된 물질의 구조를 결정하였다.

이들 새로이 얻어진 2-chloro-3-(N-aryl-amino)-1,4-naphthoquinone 유도체 (1~10)은 Fig. 3에 도시하였다.

(1) **2-Chloro-3-(p-carboxyanilino)-1,4-naphthoquinone(1)**의 합성—상기와 같이 2g DNQ와 1.2g p-aminobenzoic acid를 반응시켜서 1의 판상주홍색 결정 2.1g(수율 73%)을 얻었다.

M.P.: 189~191°C

I.R. (KBr): 3310—2400(broad, COOH),
3160, 3060, 3020 (CH, aromatic),
1680 (s, C=O), 158, 1560,
1280 (s), 1140 (s), 820, 800,
700cm⁻¹

H-NMR(CDCl₃): 1.57 (1H, s, NH), 7, 9
—8.3(8H, m, aromatic)
9.8 (1H, s).

(2) **2-Chloro-3(m-carboxyanilino)-1,4-naphthoquinone(2)**의 합성—2g DNQ와 1.2g의 m-aminobenzoic acid를 반응시켜 2의 적색판상결정 2.3g(78%)을 얻었다.

M.P.: 185~187°C

IR (KBr): 3420—2400 (broad, COOH),
3320, 3280 (NH), 2960, 2840
(CH), 1680 (C=O), 1590,
1510, 1280, 820, 710cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃/DMSO): 3.5(1H, s, NH)
7.6—8.3 (8H, m, aromatic), 9.3 (1H, s).

(3) **2-Chloro-3-(toluidino)-1,4-naphthoquinone (3)**의 합성—상기 방법과 같이 2g DNQ와 1.0g toluidine을 반응시켜서 3의 암자색 판상결정 2.2g(83%)을 얻었다.

M.P.: 192~194°C

I.R.(KBr): 3210(s, NH), 3060, 3020(CH,
aromatic), 680(s, C=O), 1650,
1500 (NH), 810, 720cm⁻¹

H-NMR(CDCl₃): 1.59(1H, s, NH), 2.36
(3H, s, CH₃), 7.25(4H,
m, aromatic CH), 8.05,
8.1(4H, m, aromatic
CH).

(4) **2-Chloro-3-(m-nitroanilino)-1,4-naphthoquinone (4)**의 합성 상기와 같이 2g DNQ과 1.2g m-nitroaniline을 반응시켜서 4의 주홍색 판상결정 1.9g(67%)을 얻었다.

M.P.: 181~185°C

I.R.(KBr): 3210(NH), 3060, 3020(CH,
aromatic), 1680(s, C=O), 1580,
1560, 1530, 1280, 1140, 820,
800, 700cm⁻¹

H-NMR(CDCl₃/DMSO): 2.88(1H, s, NH),
7.8(4H, m, aromatic CH), 8.2
(4H, m, aromatic CH).

(5) **2-Chloro-3-(4-sulfanilaneino)-1,4-naphthoquinone (5)** 합성—상기와 같이 2g DNQ과 1.5g sulfanilamide를 반응시켜서 5 침상의 녹황색 결정 2.5g(71%)을 얻었다.

M.P.: 190~191°C

I.R.(KBr): 3210(NH₂), 3060, 3030(CH),
1680(s, C=O) 1640, 1600, 1560,
1500, 1320, 1290, 840, 820,
720cm⁻¹

H-NMR(CDCl₃) : 1.55(1H, s, NH), 7.73 (4H, m) 8.2(4H, m).

(6) **2-Chloro-3-(sulfathiazolino)-1,4-naphthoquinone** (6)의 합성—상기와 같이 2g DNQ과 2.6g sulfathiazol을 반응시켜 6의 주황색 판상결정 2.8g(71%)을 얻었다.

M.P : 185~186°C

I.R(KBr) : 3260, 3150(NH), 3060, 3030 (CH), 1680(C=O), 1590, 1560, 1350, 1280, 1140, 820, 800, 700cm⁻¹

H-NMR(CDCl₃) : 1.84(2H, NH), 7.8(5H, m), 8.3 (4H, m).

(7) **2-Chloro-3-(sulfaguanidino)-1,4-naphthoquinone** (7)의 합성—상기와 같이 2g DNQ와 1.9g sulfaguanidine을 반응시켜서 3.1g (85%)의 적색 판상결정 7을 얻었다.

M.P : 187~189°C

I.R(KBr) : 3420(s, NH), 3310, 3210(NH), 3050(aromatic), 2910(CH), 1680 (s, C=O), 1650, 1580, 1560, 1280, 1140, 880, 820, 710, 640cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃/DMSO) : 3.3(5H, NH)

7.9~8.0(4H, m, aromatic),

8.1~8.3(4H, m, aromatic).

(8) **2-Chloro-3-(phenetidino)-1,4-naphthoquinone** (8)의 합성—2g DNQ와 1.2g phenetidine을 가하여 반응시켜 2.7g(87%)의 황적색의 판상 결정 8을 얻었다.

M.P : 150~152°C

I.R(KBr) : 3420(s, NH), 3100, 3050, (aromatic), 2910, 2810, 1680(s, C=O), 1660, 1620, 1120, 880, 810, 710cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃) : 0.9 (3H, t, J=7.1)

2.4(1H, s, NH), 3.9(2H, q,

J=7.1) 7.6~7.9(4H, m, aromatic).

(9) **2-Chloro-3(2-aminopyrimidino)-1,4-naphthoquinone** (9)의 합성—2g DNQ와 0.84g

2-amino-pyrimidine을 상기와 같이 반응시켜서 2.1g(81%)의 농황색 판상결정인 9을 얻었다.

M.P. : 187~189°C

I.R(KBr) : 3220(s, NH), 3030, 1680(s, C=O) 1650, 1610, 1520, 890, 800cm⁻¹

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.59(1H, s, NH)

7.3~7.8(4H, m, aromatic)

8.1~8.3(4H, m, aromatic).

(10) **2-Chloro-3(5-methylisoxazole-3-amino)-1,4-naphthoquinone** (10)의 합성—상기와 같이 2g DNQ과 0.9g 3-amino-5-methylisoxazole을 반응시켜서 10의 판상의 등 황색 결정 1.8g(70%)을 얻었다.

M.P. : 187~188°C

I.R(KBr) : 3220(NH) 3060, 3020(CH), 1680 (s, C=O), 1580, 1560, 1280, 1240, 820, 790, 710cm⁻¹

H-NMR(CDCl₃/DMSO) : 1.6(1H, s, NH), 3.28(3H, s, CH₃), 7.8(1H, s), 7.9(2H, m, aromatic) 8.2 (2H, m, aromatic).

감사의 말씀

이 논문은 이화여자대학교 교수 연구기금 지원에 의하여 이루어졌음을 밝히며 이에 감사드리는 바입니다.

References

- 1) O'Reilly, R.A.: In hemostasis and thrombosis (ed. Colman, R.W. et al.), *J.B. Lippincott Comp.*, 955 (1982).
- 2) Forth, W.: *Pharmakologie und Toxikologie*, 3. Auflage, Bibliographisches Institut, Mannheim 270p. (1981).
- 3) Houben-Weyl: *Methoden der organischen Chemie* BD. VII/3a, Chinone Teil 1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 419, 693-695, 657p. (1977).
- 4) Sartori, M.F.: Heterocyclic quinones from 2,3 dichloro-1,4-naphthoquinone, *Chem. Review* 63, 279 (1963).

- 5) Van Allan, J.A., Reynolds, G.A. and Adel, R.E.: The synthesis of some new heterocyclic quinones, *J. Org. Chem.* **27**, 2873 (1962); **28**, 524 (1963).
- 6) VanAllan, J.A., Reynolds, G.A. and Adel, R.E.: The reaction of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with aromatic amines, *J. Org. Chem.* **28**, 1019 (1963).
- 7) Reynolds, G.A., Adel, R.E. and VanAllan, J. A.:N-(2-Arylamino-1,4-dioxynaphthyl-2) pyridinium salts, *J. Org. Chem.* **28**, 2683 (1963).
- 8) Agarwal, N.L. and Schäfer, W.: Reaction of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with o-aminophenols under various conditions, *J. Org. Chem.* **45**, 2155 (1980).
- 9) Agarwal, N.L. and Schäfer, W.: Reaction of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with arylamines in pyridine, *J. Org. Chem.* **45**, 5139 (1980).
- 10) Plaizier, J.A., Van Damme, J.A. and De Neve, R.E.: Spectrophotometric determination of hydrazides with 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone, *Anal. Chem.* **48**, 1536 (1976).
- 11) Wurm, V.G., Geres, U. and Schmidt, H.: Untersuchungen an 1,4-Naphthochinonen, *D. Apotheker Zeitung* **43**, 2045 (1980).
- 12) Ernster, L., Ljunggren, M. and Danielson, L.: Purification and some properties of a highly dicumarol-sensitive diaphorase, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2**, 88 (1960).
- 13) Ernster L., Lind, C. and Rase, B.: The DT-diaphorase activity of warfarin-resistant rats, *Eur. J. Biochem.* **25**, 198 (1972).
- 14) Stenflo, J., Ferlund, P., Egan, W. and Roepstoff, P.: Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **71**, 2730 (1974).
- 15) Wallin, R. and Suttie, J.W.: Vitamin K-dependent carboxylation and vitamin K epoxidation, *Biochem. J.* **194**, 983 (1981); *J. Biol. Chem.* **254**, 1583 (1982).
- 16) Scheman, P.A. and Sander, E.G.: Vitamin K epoxide reductase, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **103**, 997 (1981).
- 17) Rehse, K. et al.: Gerinnungsaktivität von Calophyllolid, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **312**, 72 (1979).