



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2009 年 2月

碩士學位論文

Studies on the synthesis of
quinone derivatives

朝鮮大學校大學院

尖端部品素材工學科

沈興善

Quinone 유도체의 합성에 관한 연구

Studies on the synthesis of quinone
derivatives

2009年 2月

朝鮮大學校大學院

尖端部品素材工學科

沈興善

Studies on the synthesis of quinone derivatives

指導教授 趙 勳

이 論文을 工學 碩士學位申請 論文으로 提出함.

2008年 11月

朝鮮大學校 大學院

尖端部品素材工學科

沈興善

沈興善을 碩士學位論文을 認准함

委員長 朝鮮大學校 教授 柳志江 印

委員 朝鮮大學校 教授 金俊燮 印

委員 朝鮮大學校 教授 趙勳 印

2008年 11月

朝鮮大學校 大學院

목 차

List of Schemes	iv
List of Tables	iv
List of Figures	v
Abbreviation	v
Abstract	vi
제 I 장 서 론	1
제 II 장 실험	5
1. 기기 및 시약	5
2. 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (5)의 합성	6
1) 1,5-Dimethoxynaphthalene (2)	6
2) 4,8-Dibromo-1,5-dimethoxynaphthalene (3)	6
Step 1.	6
Step 2.	7
3) 1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalene (4)	8
4) 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (5)	8
3. 6(or 2)-{[(Substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8- dimethoxynaphthalene-1,4-dione (6~19)의 합성	9
1) <i>N</i> -[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]benzothiazol- 2-amine (6)	9
2) 6-Methyl- <i>N</i> -[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene] benzothiazol-2-amine (7)	10
3) 4-Methoxy- <i>N</i> -[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene] benzothiazol-2-amine (8)	11
4) <i>N</i> -[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol- 2-amine (10)	11
5) 6-Methyl- <i>N</i> -[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol- 2-amine (11)	12

6) 4-Methoxy- <i>N</i> -[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol-2-amine (12)	13
7) 6(or 2)-[(Benzothiazol-2-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (14, 15)	14
방법 1.	14
방법 2.	15
8) 5,8-Dimethoxy-6(or 2)-[(6-methyl-benzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalene-1,4-dione (16, 17)	16
9) 5,8-Dimethoxy-6(or 2)-[(4-methoxybenzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalene-1,4-dione (18, 19)	17
4. 6(or 2)-[(2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (20, 21)의 합성	18
1) <i>N</i> -[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-2-amine (9)	18
2) <i>N</i> -[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-2-amine (13)	18
3) 6(or 2)-[(2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (20, 21)	19
5. <i>N</i> -[(1,4-Dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (24), <i>N</i> -[(5,8-dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (25)의 합성	21
1) <i>N</i> -[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]naphthalene-2-sulfonamide (22)	21
2) <i>N</i> -[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (23)	21
3) <i>N</i> -[(1,4-Dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (24), <i>N</i> -[(5,8-dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (25)	22
6. MTT Assay	24

제 III 장 결과 및 고찰	25
1. 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (5)의 합성	25
2. 6(or 2)-{[(Substituted 1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (6~19)의 합성	26
3. 6(or 2)-[(2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (20, 21)의 합성	28
4. <i>N</i> -[(1,4-Dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (24), <i>N</i> -[(5,8-dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (25)의 합성	29
5. MTT Assay	31
1) Substituted- <i>N</i> -[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)(methylene or methyl)]benzothiazol-2-amine (6~8, 10~12)	31
2) 6(or 2)-{[(Substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (14~19)	32
3) <i>N</i> -[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)(methylene or methyl)]-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-2-amine (9, 13)	35
4) 6(or 2)-[(2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (20, 21)	36
5) <i>N</i> -[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)(methylene or methyl)]naphthalene-2-sulfonamide (22, 23)	38
6) <i>N</i> -[(1,4-Dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (24), <i>N</i> -[(5,8-dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (25)	39
제 IV 장 결론	41
제 V 장 참고 문헌	43
부 록	46

List of Schemes

Scheme 1. Electron transfer mechanism for DNA damage by anthracyclines	3
Scheme 2. Synthetic pathway of 2-formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene	25
Scheme 3. Synthetic pathway of 6(or 2)-[(substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione	26
Scheme 4. Synthetic pathway of 6(or 2)-[(2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione	28
Scheme 5. Synthetic pathway of <i>N</i> -[(1,4-dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide	29

List of Tables

Table 1. Substituted- <i>N</i> -[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)(methylene or methyl)]benzothiazol-2-amine (6~8, 10~12)의 EC ₅₀ (μg/ml) 값	31
Table 2. 6-[(Substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (14, 16, 18)의 EC ₅₀ (μg/ml) 값	32
Table 3. 2-[(Substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (15, 17, 19)의 EC ₅₀ (μg/ml) 값	34
Table 4. <i>N</i> -[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)(methylene or methyl)]-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-2-amine (9, 13)의 EC ₅₀ (μg/ml) 값	35
Table 5. 6(or 2)-[(2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (20, 21)의 EC ₅₀ (μg/ml) 값	36
Table 6. <i>N</i> -[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)(methylene or methyl)]naphthalene-2-sulfonamide (22, 23)의 EC ₅₀ (μg/ml) 값	38
Table 7. <i>N</i> -[(1,4-Dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (24), <i>N</i> -[(5,8-dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (25)의 EC ₅₀ (μg/ml) 값	39

List of Figures

Figure 1. 6-[[Substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (14 , 16 , 18)	33
Figure 2. 2-[[Substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (15 , 17 , 19)	34
Figure 3. 6(or 2)-[(2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (20 , 21)	37
Figure 4. <i>N</i> -[(1,4-Dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (24), <i>N</i> -[(5,8-dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (25)	40

Abbreviation

CAN : Cerium (IV) ammonium nitrate

DMF : *N,N*-Dimethylformamide

DMSO : Dimethylsulfoxide

PBS : Dulbeco's phosphate buffer solution

LAH : Lithium aluminum hydride

MTT : 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide

THF : Tetrahydrofuran

TLC : Thin layer chromatography

Abstract

Studies on the synthesis of quinone derivatives

Heung Sun, Sim

Advisor : Prof. Hoon Cho Ph.D.

Department of Advanced Parts and
Materials Engineering,

Graduate School, Chosun University

Quinones are widely distributed in nature and play essential biological roles. They also occur as substances of potential toxicological significance in environmental pollutants, and some are used as anticancer drugs. Considerable interest has been focused on quinone compounds since the agents with a naphthoquinone framework such as anthracyclines and mitoxantrones had been developed.

In this study, many compounds having multiple skeletal structure of naphthoquinone were synthesized and carried out anti-cancer activity test.

From 2-formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene, new leading compounds of 20 species were produced. 2-formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene which is second material was synthesized by this 4 step of reaction, methylation (86%), bromination (85%), methoxylation (61%) and formylation (96%) from 1,5-naphthalen diol. To compose 2-substituted 1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene with leading compound of naphthoquinone, chromium (VI) oxide and cerium (IV) ammonium

nitrate (CAN) was used then 6-substituted compound of CrO₃ and 2-substituted compound was obtained mainly.

MTT experiments showed that the compounds containing naphthoquinone moiety exhibited potent bioactivities against AML-2 cell *in vitro* and 2-substituted 5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinone derivatives exhibited higher antitumor activity than 6-substituted 5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinone derivatives.

제 I 장 서 론

한국의 4대 사망 원인을 보면(통계청) 암 5만 9000명, 뇌혈관질환 3만 5000명, 심장질환 1만 6000명, 당뇨병 1만 1000명이다. 이들 질환으로 인한 사망자는 전체 사망자의 50.4%나 차지하고 있다. 이중에서도 가장 많은 비중을 차지하고 있는 암(cancer)은 오늘날 가장 치명적인 질병중의 하나로서 발생원인은 아직도 규명되지 않고 있으나 내적 요인인 유전적 요소와 외적 요인인 암 발생 유발요소로 작용되는 발암 화학물질, 방사선·자외선·우주선, 계속적인 염증과 손상, 암 유발 바이러스(oncogenic virus) 감염의 복합적 요소가 작용하는 것으로 간주된다. 내적 요인인 유전적 요소에 대해서는 동물실험상 많은 입증이 있으나 인간의 암에 대한 작용여부는 망막아세포종(網膜芽細胞腫)이나 가족적 대장 이종증 등 일부를 제외하고는 확실한 증거가 없으며, 오히려 외적 요인인 환경적 요소와 구별하기 어려운 실정이다.

암은 최초로 발생한 원발 암(primary cancer)과 암세포가 전이되어 발생한 전이 암(metastatic cancer)으로 구분할 수 있으며, 혈액이나 임파액이 인근 장기에 접촉함으로써 퍼져 나간다. 정상세포는 시간적으로 짧은 세포분열시기(mitosis)와 긴 휴식기간(interphase)을 거쳐서 성장과 분열을 하게 되는데, 발암물질의 외적자극을 받게 되면, 비정상적인 분열이 시작됨으로써 암이 발생되게 된다. 종래에는 발암물질이 작용하여 정상세포가 암세포화 하는 것으로 알려져 왔으나 최근에 와서는 initiator라고 하는 물질이 세포의 유전자 DNA를 변질시키고, 그 다음 promoter라고 하는 발암 촉진물이 작용하여 암세포화 한다고 알려져 있다.

방사선에 의한 손상은 전자파(electromagnetic wave)와 입자들에 의하여 신체상, 유전상의 기능과 형태를 파괴하게 되는데, 이러한 발암은 전리방사선(ionizing radiation)에 의한 것으로 보인다. 태양광선에 의한 발암은 상피 및 기저세포의 피부암을 유발시켜 피부에 흑색종(melanoma)을 일으키게 된다. 또한 바이러스에 감염되어 잠복해 있다가 체내에 들어와 암을 발생시키게 되는데, 여기에는 DNA 종양바이러스와 RNA 종양바이러스가 있다.

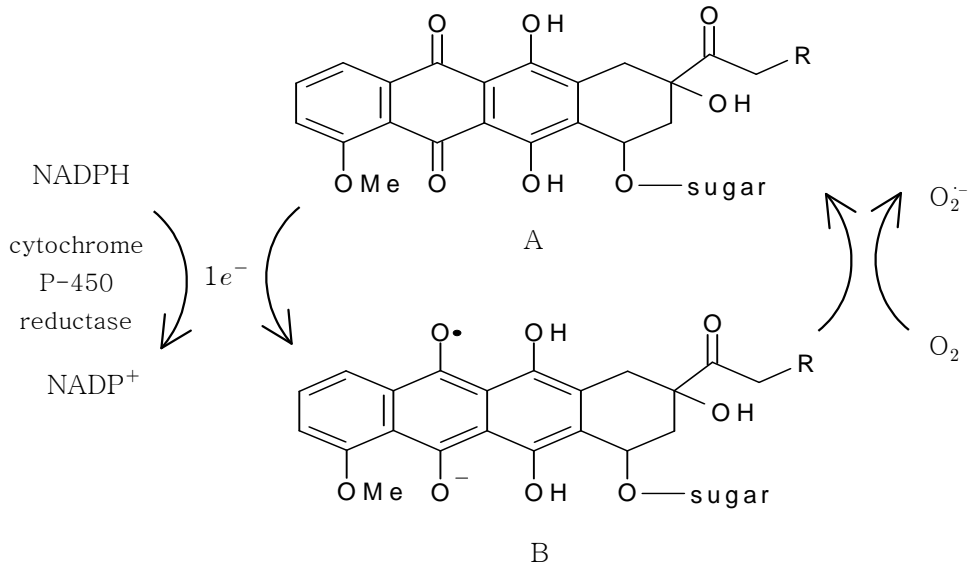
이와 같은 암은 세포성장과 분화를 조절하는 정상적인 조절기구가 여러 단계에 걸쳐 손상을 입어 세포가 숙주의 통제를 벗어나 무한한 성장을 하게 되며, 임파관 등 주변조직에 침입하여 전이 성장함으로써 숙주를 치사케 하는 질병으로 현재 100여종의 암이 알려져 있다.

항암 화학요법제로는 1942년에 nitrogen mustard인 mechlorethamine^{1,2}이 암치료에 처음으로 사용된 이래 구조적으로 다양한 계열의 화합물들이 암 치료를 위한 약물로서 개발되어 현재 임상적으로 사용가능한 약물의 수는 60여종에 이르고 있으며, 이들의 분자수준에서의 작용 메카니즘을 보면 알킬화제, 대사길항제, 인터칼레이터, 핵산 (DNA) 절단제, 유사분열 저해제, 호르몬 및 항 호르몬제, 생리활성 조절제 등으로 나눌 수 있다. 현재 임상에 사용되어지고 있는 이러한 약물들은 대부분 DNA를 표적으로 하여 항암성을 나타냄에 따라 정상세포에 작용하여 심한 독성과 부작용을 나타낼 뿐만 아니라,³ 약물이 DNA 까지 운반되는 동안 약효의 무력화를 일으킬 수 있는 생체반응, 즉 내성의 획득이 쉽다는 단점을 갖고 있다. 따라서 이러한 부작용들을 줄일 수 있을 뿐만 아니라 약제내성을 피할 수 있고, 내성을 나타내는 종양에도 효과를 보일 수 있기 위해서는 다음과 같은 특징을 갖는 새로운 약물의 개발이 필요하다.

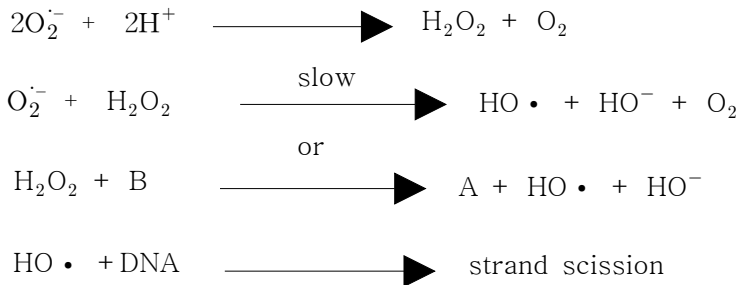
- 1) 새로운 작용 메카니즘을 갖는 것
- 2) 새로운 구조를 갖는 것
- 3) 심독성이 낮은 것
- 4) 조혈계로의 작용, 특히 골수억제가 낮은 것

이와 같은 조건을 만족하는 물질의 하나인 quinone류는 자연계에 널리 분포하고 있으며, 이들은 특히 높은 생물학적 활성을 나타내고 있다.^{4~18} quinone류는 redox cycling, arylation, intercalation, DNA 손상, free radical 형성, mitochondria 호흡억제 등의 다양한 작용 메카니즘에 의하여 세포독성을 나타내는 것으로 알려졌다.²⁰

특히 quinone류는 'oxidative stress'의 형성을 수반하게 되고, 이어서 flavoenzyme (NADPH-cytochrom-P-450reductase)²¹과 mitochondrial NADH ubiquinone oxidoreductase에 의해 semiquinone free radical이 형성된다. Semiquinone free radical로부터 다시 quinone으로 되돌아가는 과정에서 superoxide를 생성하게 되고 (Scheme 1), superoxide로부터 hydroxyl radical이 생성되는데, 이것은 DNA에 작용하여 세포분열을 억제하게 된다.^{19,20,22~28}



Scheme 1. Electron transfer mechanism for DNA damage by anthracyclines



Naphthoquinone 골격을 갖고 있는 anthracycline계 약물들은 redox cycling, intercalation 등의 작용 메카니즘 외에 DNA 복제에 관여하는 topoisomerase에 작용하여 항암효과를 나타내는 것으로 알려졌다.²⁹

Anthracycline계 약물 등 현재 임상적으로 사용되어지고 있는 많은 약물들은 DNA에 결합함으로써 DNA의 복제 및 전사를 억제하는 intercalation 현상에 의해

주로 세포들을 살멸하는 것으로 알려져 왔으나 최근의 연구결과를 보면 intercalation이라는 현상은 항암효과를 나타내는 여러 단계의 작용 메카니즘 중 단지 첫 번째 단계일 뿐이며, 대부분의 intercalating 약물들은 DNA 복제에 관여하는 topoisomerase II라는 효소를 억제함으로써 항암효과를 나타내는 것으로 밝혀지고 있다.²⁹

본 연구에서는 항암활성이 뛰어난 약물을 찾기 위해 naphthoquinone유도체를 합성하고 항암효과를 확인하고자 한다.

제 II 장 실험

1. 기기 및 시약

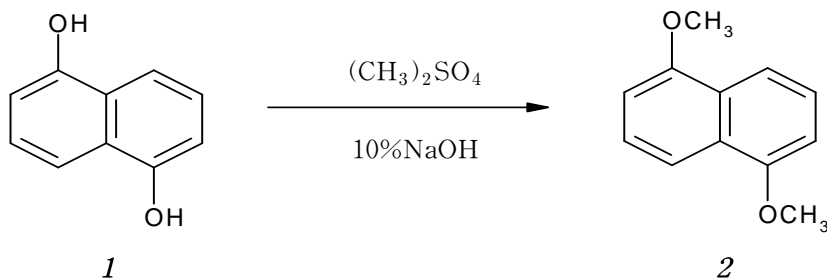
화합물의 반응 진행 등을 확인하기 위한 TLC plate는 silica gel 60F 254 (Merck, 25 TLC plastic sheets)를 사용하였으며, 성분분리를 위한 컬럼 크로마토그래피는 silica gel 60A (Whatman, 230~400)를 사용하였으며, 핵자기공명 분광기 (^1H NMR)는 JEOL CO. JNM-AL300 (300 MHz)를 사용하였으며, 내부표준물질로는 tetramethylsilane (TMS)을 사용하여 δ 값으로 표시하였다.

세포독성실험에 사용한 기기로는 CO_2 incubator (SANYO), elisa reader (uQuant, spectra MAX 340)등이 사용되었다.

합성 실험에 사용한 대부분의 시약은 Aldrich, TCI 제품을 사용하였다. 모든 용매는 시약급을 사용하였다. 세포배양에 사용된 시약은 MTT [β -(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide, usd], PBS (phosphate buffered saline), MEM Alpha Modification (1x), FBS (fetal bovin serum), ANT, L-glutamine, ribonucleosides 등을 사용하였다.

2. 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (5)의 합성

1) 1,5-Dimethoxynaphthalene(2)

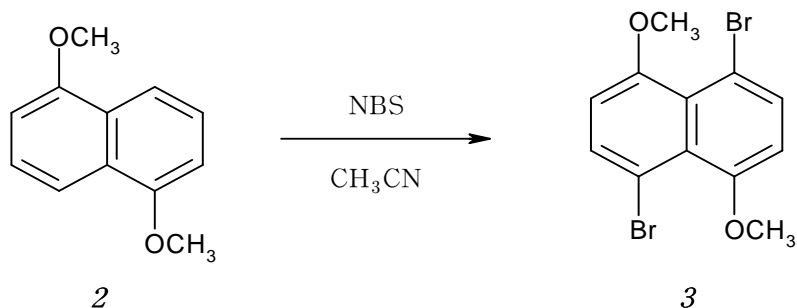


1,5-Dihydroxynaphthalene (**1**) 50 g (0.62 mol)을 10% NaOH 수용액 200 ml에 녹이고, dimethyl sulfate 90 ml를 상온에서 30분 동안 적가한 다음 6시간 동안 환류 하였다. 생성된 회색침전물을 5% NaOH수용액으로 여러번 세척한 후 약 80℃에서 12시간 이상 건조하여 탈수시켰다. 100℃ 수욕상에서 건조물을 ethyl acetate에 녹인 다음 여기에 활성탄을 가하여 약 1시간 동안 교반하였다. 이를 여과하여 활성탄을 제거한 후 여액을 감압 건조하여 ethyl acetate로 재결정하여 백색결정 1,5-dimethoxynaphthalene (**2**) 51 g (86%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.32 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 3.97 (6H, s)

2) 4,8-Dibromo-1,5-dimethoxynaphthalene (3)

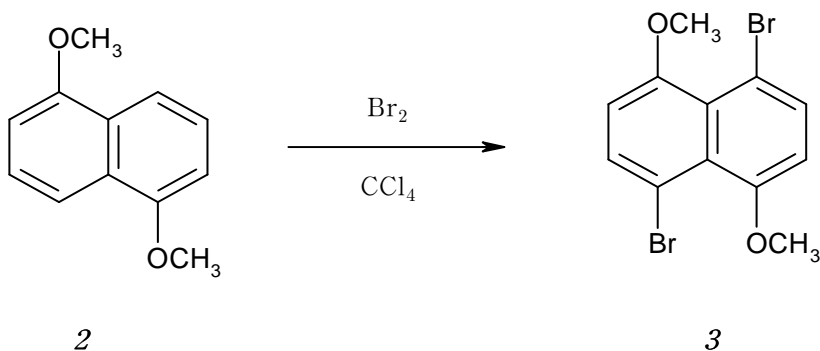
Step 1.



1,5-Dimethoxynaphthalene (**2**) 25 g (26 mmol)를 건조된 flask에 넣고, acetonitrile 400 ml에 녹였다. *N*-bromosuccinimide (NBS) 51.60 g (58 mmol)를 acetonitrile 200 ml에 녹여 1,5-dimethoxynaphthalene이 녹아있는 flask에 상온에서 교반하면서 적가 하였다. 약 3시간 동안 상온에서 반응시킨 후 반응액을 여과하여 잔류물을 건조하면 미황색의 결정 4,8-dibromo-1,5-dimethoxy naphthalene (**3**) 30 g (90%)을 얻었다.

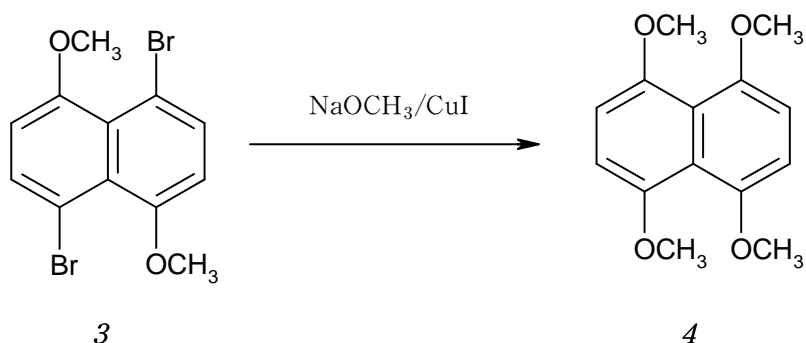
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ (ppm) 7.92 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.64 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.93 (6H, s)

Step 2.



4,8-Dibromo-1,5-dimethoxynaphthalene (**3**) 합성에 사용되는 모든 초자류는 건조기 (100°C)에서 12시간 이상 건조하여 사용하였고, 시약과 용매는 사용하기 전에 탈수하여 사용하였다. 1,5-dimethoxynaphthalene (**2**) 200 g (1.06 mol)을 건조된 3구 flask에 넣고, 무수 사염화탄소 3,500 ml에 가열하여 녹였다. Bromine 110 ml (2.1 mol)를 무수 사염화탄소 330 ml와 혼합하고, 이 혼합 용액을 환류 하에서 45분 동안 적가 하였다. 약 45분 동안 더 환류 시킨 후 반응 용액을 냉각시키고 여과하였다. 여액을 감압 농축하여 얻은 생성물과 잔류물을 함께 사염화탄소로 재결정하여 미황색의 결정 4,8-dibromo-1,5-dimethoxynaphthalene (**3**) 312 g (85%)을 얻었다.

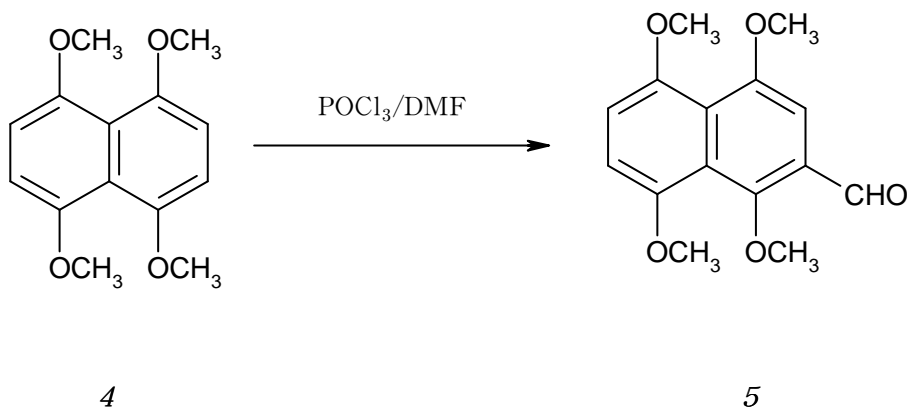
3) 1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalene (4)



4,8-Dibromo-1,5-dimethoxynaphthalene (3) 36.3 g (0.12 mol), copper iodide (CuI) 65.5 g (0.7 mol)과 Sodium methoxide 18.5 g (0.7 mol)을 DMF 50% methanol 용액 700 ml에 녹이고, 약 30시간 동안 환류 하였다. 반응 혼합액을 냉각시킨 다음 얼음물을 첨가하여 생성되는 침전물을 여과, 세척하였다. 얻어진 잔사를 80°C에서 약 12시간 동안 건조한 후 methylene chloride 500 l에 녹여 불용물을 여과하여 제거하고, 여액을 감압 농축하여 얻은 생성물을 벤젠으로 재결정하여 백색의 결정 1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (4) 15 g (61%)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.75 (4H, s), 3.90 (12H, s)

4) 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (5)

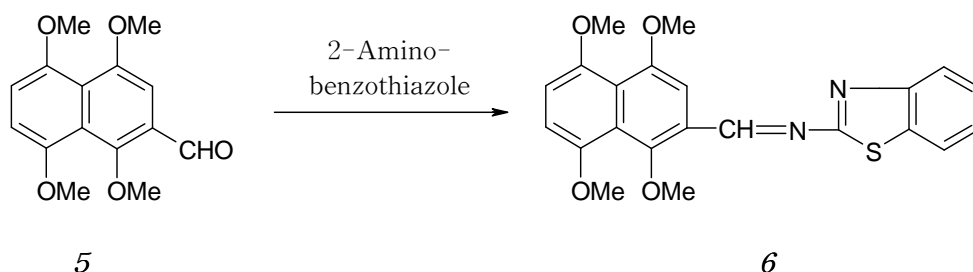


250 ml round flask에 DMF 8.15 ml (0.1 mol)와 POCl₃ 9.78 ml (0.1 mol)를 넣어 혼합한 다음 여기에 1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (**4**) 5.1 g (0.02 mol)을 chloroform 45 ml에 녹여 20분 동안 서서히 적가한 후 환류하에서 약 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합액을 냉각시킨 다음 얼음물 100 ml를 넣고, methylene chloride로 2~3회 추출하였다. methylene chloride층을 모아 무수 황산나트륨으로 물을 제거한 다음 감압건조하고, benzene과 *n*-hexane으로 재결정하여 형광을 띠는 황색의 결정 2-formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (**5**) 5.3 g (96%)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.6 (1H, s), 7.20 (1H, s), 6.93 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.77 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.0 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.91 (3H, s)

3. 6(or 2)-{[(Substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (6~19)의 합성

1) *N*-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]benzothiazol-2-amine (**6**)

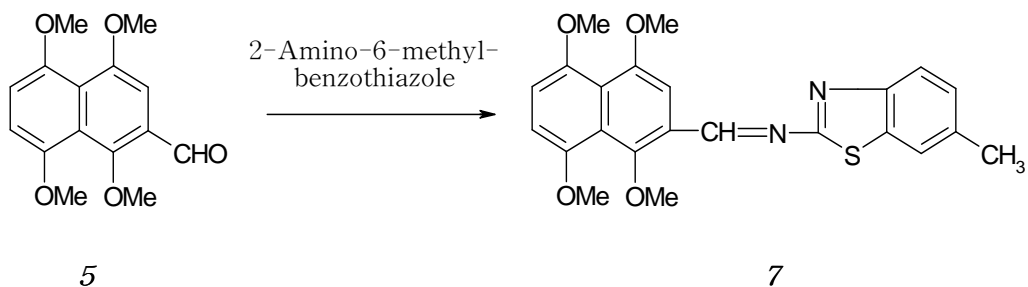


Dean-Stark trap이 장착된 100 ml 플라스크에 2-formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (**5**) 4 g (7.25 mmol)과 2-Aminobenzothiazole 2.42 g (7.25 mmol)을 넣고, 이를 benzene 40 ml에 녹인 다음 여기에 triethyl amine 2.06 ml (7.25 mmol)를 넣고, acetic acid 약 600 μl로 pH 4~5가 되도록 맞춘 다음 약 20시간 동안 환류 하였다. 반응이 진행되면서 발생하는 물은 Dean-Stark 장치에 의해 제거하였으며, 반응의 진행 정도는 TLC로 확인하였다. 반응이 더 이상 진행되지 않으면 반응

물을 실온으로 냉각시킨 다음 형성된 침전물을 감압 여과하여 회수하고, 여액은 감압 증류한 다음 메탄올로 재결정하여 연한 황토색의 결정 *N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]benzothiazol-2-amine (**6**) 5.4 g (91.3%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.48 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.47 (1H, m), 7.38 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.06 (3H, s), 4.01 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.94 (3H, s)

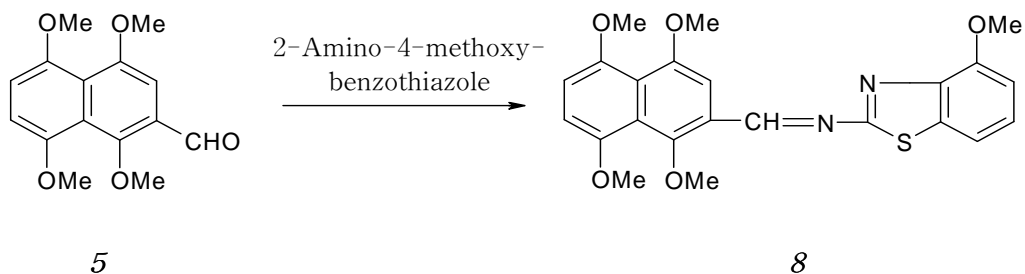
2) 6-Methyl-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]benzothiazol-2-amine (**7**)



2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (**5**) 4 g (7.25 mmol)과 2-amino-6-methylbenzothiazole 2.38 g (7.25 mmol)을 화합물 **6** 합성법과 같은 방법으로 반응시켜 연한 주황색의 결정 6-methyl-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]benzothiazol-2-amine (**7**) 5.24 g (85.6 %)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.44 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.04 (3H, s), 4.00 (3H, s), 3.91 (3H, s), 2.50 (3H, s)

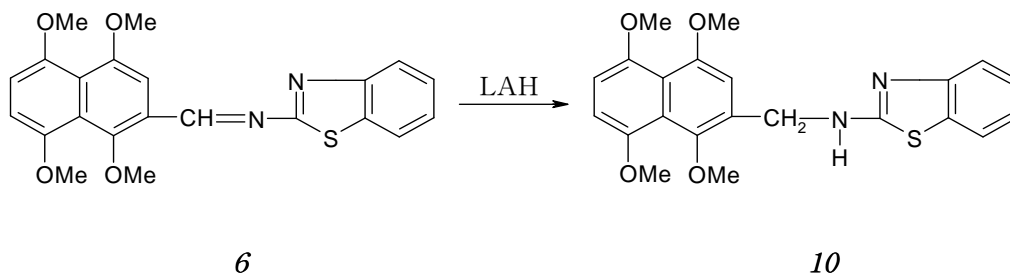
3) 4-Methoxy-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]benzothiazol-2-amine (8)



2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (5) 3.1 g (7.25 mmol)과 2-amino-4-methoxybenzothiazole 2 g (7.25 mmol)을 화합물 6의 합성법과 같은 방법으로 반응시켜 진한 주황색의 결정 4-methoxy-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]benzothiazol-2-amine (8) 5.3 g (85.6 %)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.44 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.43 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.00 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.06 (3H, s), 4.04 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.90 (3H, s), 2.17(2H, s)

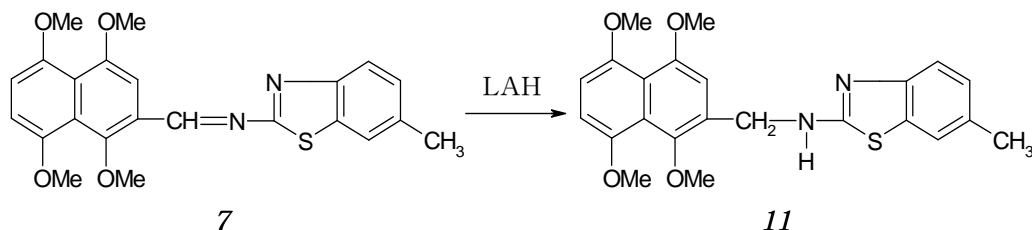
4) *N*-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol-2-amine (10)



N-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]benzothiazol-2-amine (**6**) 4 g (4.90 mmol)과 THF 60 ml를 250ml flask에 넣고 교반하면서 LiAlH₄ 291.4 mg (4.90 mmol)을 서서히 가한 후 실온에서 약 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 methylene chloride로 추출하고 물로 세척한 후 methylene chloride층을 무수 황산 마그네슘으로 수분을 제거한 다음 감압증류하고, ethyl ether로 재결정하여 연한 황색의 결정 *N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol-2-amine (**10**) 3.5 g (87.3%)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.23 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.09 (1H, t, *J* = 7.4 Hz), 6.96 (1H, s), 6.83 (2H, s), 4.83 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.82 (6H, s)

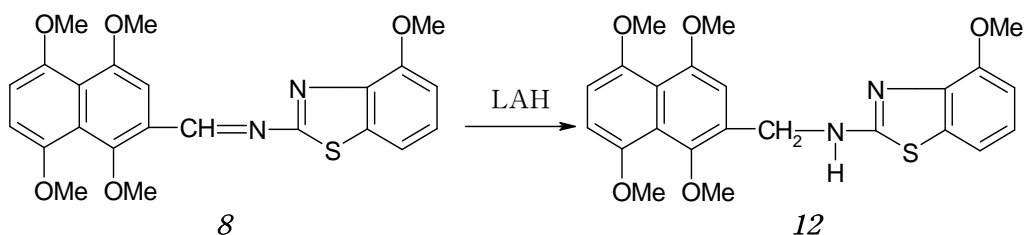
5) 6-Methyl-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol-2-amine



6-Methyl-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]benzothiazol-2-amine (**7**) 4.14 g (4.90 mmol)을 화합물 **10**의 합성법과 같은 방법으로 환원시켜 미백색의 결정 6-methyl-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol-2-amine (**11**) 3.88 g (93.4%)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.36 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.06 (1H, dd, *J* = 8.4 and 1.8 Hz), 6.95 (1H, s), 6.84 (2H, s), 6.26 (1H, s), 4.81 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.37 (3H, s)

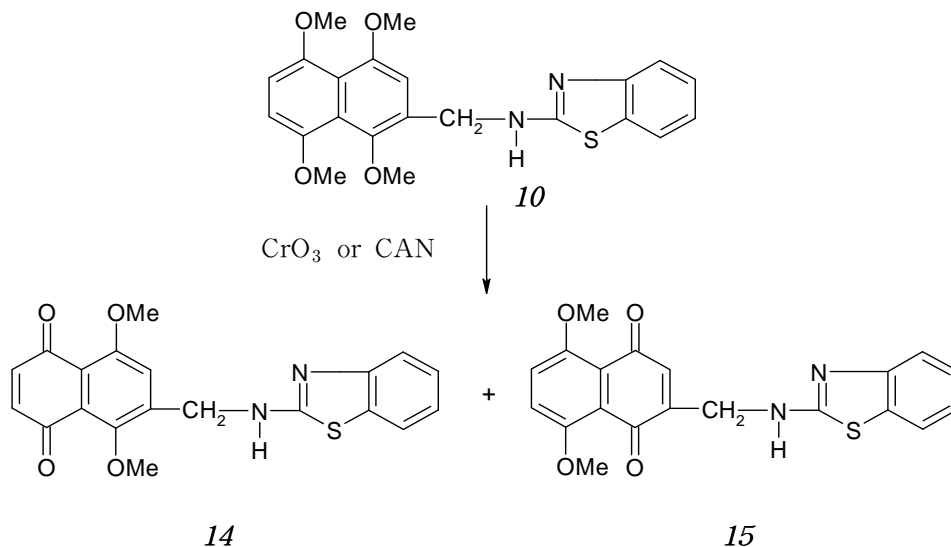
6) 4-Methoxy-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol-2-amine (**12**)



4-Methoxy-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]benzothiazol-2-amine (**8**) 5 g (4.90 mmol)을 화합물 **10**의 합성법과 같은 방법으로 환원시켜 미백색의 결정 4-methoxy-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol-2-amine (**12**) 4.21 g (93.4%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.36 (1H, d), 7.27 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.06 (3H, s), 4.04 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.30 (2H, d) 2.17(2H, s)

7) 6(or 2)-[(Benzothiazol-2-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxy naphthalene-1,4-dione (**14**, **15**)



방법 1.

N-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol-2-amine (**10**) 800 mg (1.95 mmol)을 acetone 20 ml 및 물 4 ml와 혼합한 다음 교반하면서 5°C 이하에서 CrO₃ 203.2 mg (1.95 mmol)을 넣어 녹이고, 이어서 H₂SO₄ 164 μl (2.93 mmol)를 서서히 적가한 후 계속하여 실온에서 5분 동안 교반하였다. 반응의 진행 정도를 TLC로 확인하여 출발물질이 더 이상 나타나지 않게 되면 반응물을 methylene chloride로 추출하고, 유기용매 층을 물로 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 수분을 제거하여 감압증류 하였다. 얻어진 물질을 acetone과 ethyl ether로 재결정하여 황색의 결정 6-[(Benzothiazol-2-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**14**) 459.7 mg (62%)을 얻었다. 재결정하고 남은 잔류물을 ethyl acetate와 *n*-hexane의 혼합용매를 이동상으로 하여 실리카겔이 충전된 column으로 분리하여 황색결정 6-[(benzothiazol-2-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**14**) 133.5 mg (18%)과 적색의 결정 2-[(benzothiazol-2-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**15**) 66 mg (9%)을 얻었다.

방법 2.

N-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol-2-amine (**10**) 800 mg (1.95 mmol)을 acetonitrile 15 ml와 혼합한 다음 교반하면서 5°C 이하에서 CAN 2.72 g (4.87 mmole)을 물 3.5 ml에 녹인 용액을 서서히 적가 하였다. 반응의 진행도를 TLC로 확인하여 출발물질이 더 이상 나타나지 않게 되면 반응물을 methylene chloride로 추출하고, 유기용매 층을 물로 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 탈수하여 감압증류 하였다. 얻어진 반응물을 acetone과 ethyl ether로 재결정하여 적색 결정 2-[(benzothiazol-2-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**15**) 533 mg (72%)을 얻었다.

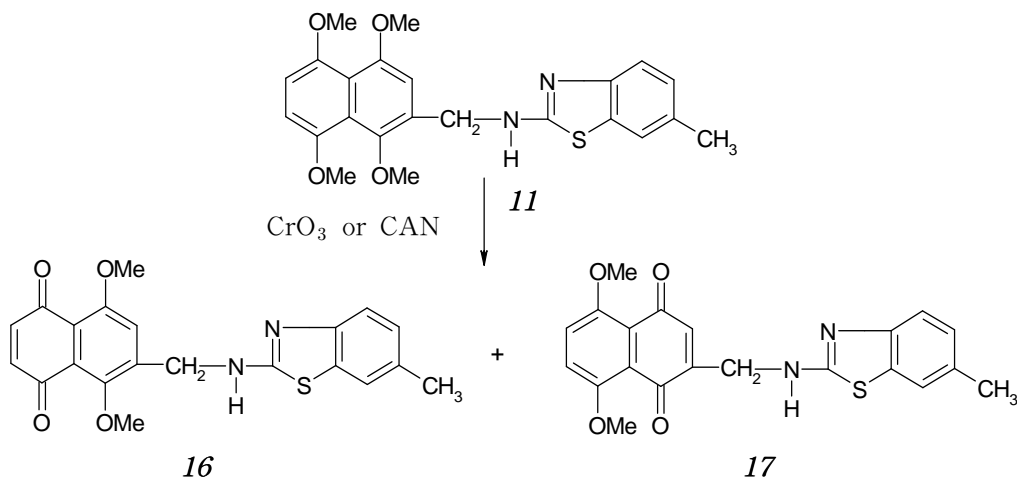
Compound **14**

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.53 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.23 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.04 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.82 (2H, s), 4.71 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.78 (3H, s)

Compound **15**

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.37 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.55 (2H, s), 7.38 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.23 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.05 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.56 (1H, s), 4.45 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s)

8) 5,8-Dimethoxy-6(or 2)-[(6-methyl-benzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalene-1,4-dione (16, 17)



6-Methyl-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]benzothiazol-2-amine (**11**) 827.4 mg (1.95 mmol)을 화합물 **14**, **15**의 합성방법에 따라 반응시켜 황토색의 결정 5,8-dimethoxy-6-[(6-methyl-benzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalene-1,4-dione (**16**)과 붉은색을 띠는 주황색의 결정 5,8-dimethoxy-2-[(6-methyl-benzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalene-1,4-dione (**17**)을 얻었다. 두 이성체에 대한 수율은 화합물 **14**, **15**의 합성방법 중 방법 1에 따라 합성하였을 경우 각각 559.8 mg (72.8%)을 얻었으며, 방법 2의 경우에는 550.5 mg (71.6%)을 얻었다.

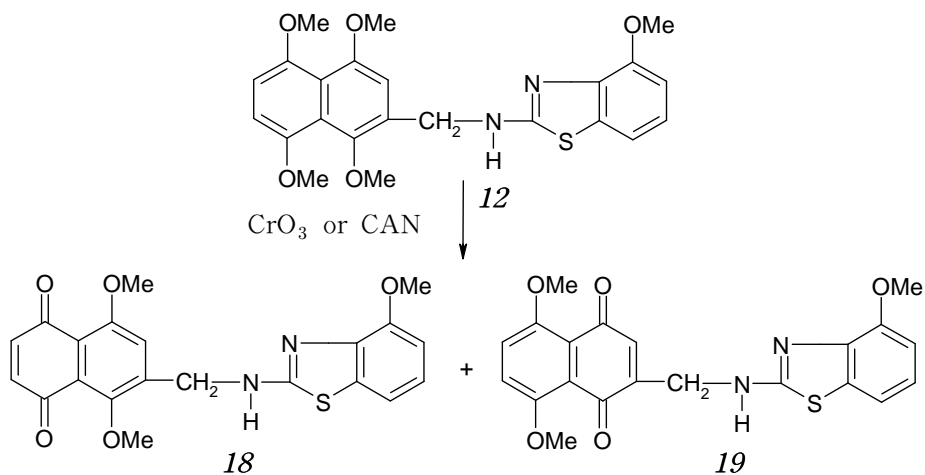
Compound **16**

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.44 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.60 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.0 and 1.2 Hz), 6.81 (2H, s), 4.69 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.80 (3H, s), 3.78 (3H, s), 2.29 (3H, s)

Compound **17**

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.31 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.55 (2H, s), 7.48 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.55 (1H, s), 4.42 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s), 2.29 (3H, s)

9) 5,8-Dimethoxy-6(or 2)-[(4-methoxybenzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalene-1,4-dione (18, 19)



4-Methoxy-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol-2-amine (**12**) 858.4 mg (1.95 mmol)을 화합물 **14**, **15**의 합성방법에 따라 반응시켜 주황색 결정 5,8-dimethoxy-6-[(4-methoxybenzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalen-1,4-dione (**18**)과 붉은색을 띠는 주황색의 결정 5,8-dimethoxy-2-[(4-methoxybenzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalene-1,4-dione (**19**)을 얻었다. 두 이성체에 대한 수율은 화합물 **14**, **15**의 합성방법 중 방법 1에 따라 합성하였을 경우 각각 582.6 mg (72.8%)을 얻었으며, 방법 2의 경우에는 572.7 mg (71.6%)을 얻었다.

Compound **18**

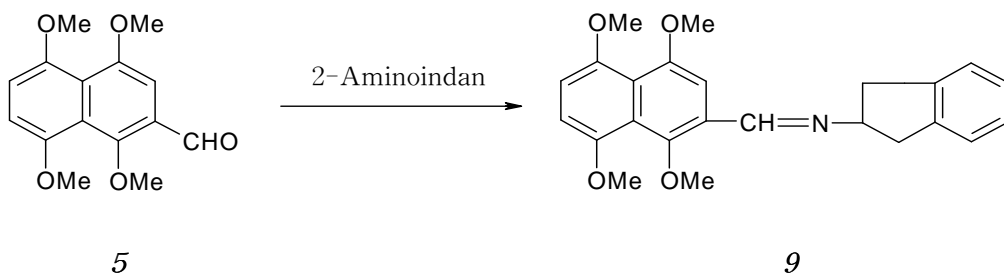
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.49 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 7.68 (1H, s), 7.26 (1H, d, *J* = 1.02 Hz), 7.00 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.84 (1H, d, *J* = 8.0 and 1.2 Hz), 6.81 (1H, d), 6.80 (1H, d) 4.68 (2H, d, *J* = 5.6 Hz), 3.84 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.79 (3H, s)

Compound **19**

¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.30 (1H, t, *J*=5.6 Hz), 7.63 (1H, s), 7.62(1H, s), 7.27 (1H, d, *J* =8.0 Hz), 7.01 (1H, t, *J*=8.0 Hz), 6.83 (1H,d), 6.58 (1H, s), 4.45 (2H, d), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.80(3H, s)

4. 6(or 2)-[(2,3-Dihydro-1H-inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (20, 21)의 합성

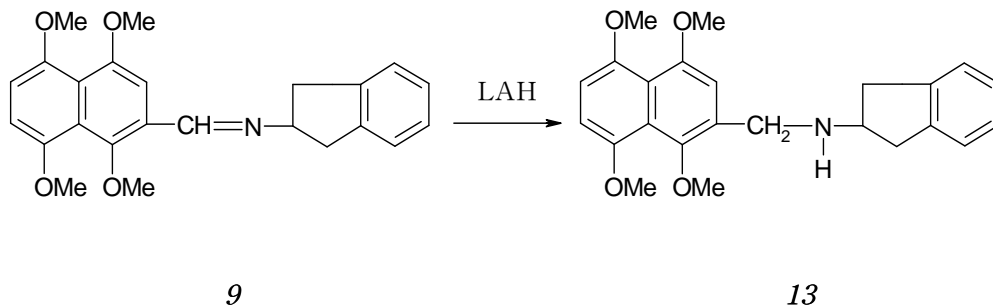
1) *N*-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]-2,3-dihydro-1H-inden-2-amine (9)



2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (5) 4 g (7.25 mmol)과 2-aminoindan 1.93 g (7.25 mmol)을 화합물 6의 합성법과 같은 방법으로 반응시켜 연한 황색의 결정 *N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]-2,3-dihydro-1H-inden-2-amine (9) 4.86 g (75.6%)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.27 (1H, d), 7.25 (1H, d), 6.89 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.95 (3H, s, $J = 8.8$ Hz), 3.94 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.22 (2H, t), 2.19 (2H, d)

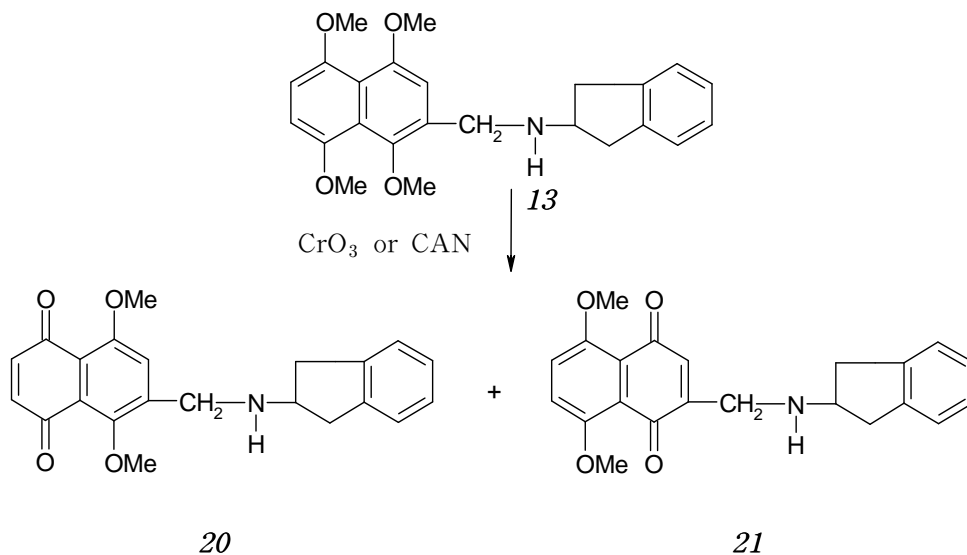
2) *N*-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]-2,3-dihydro-1H-inden-2-amine (13)



N-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-amine (**9**) 4.6 g (4.90 mmol)을 화합물 **10**의 합성법과 같은 방법으로 환원시켜 얻은 노란색의 결정 *N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-amine (**13**) 3.92 g (93.4%)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 8.4 and 1.8 Hz), 7.06 (1H, s), 7.01 (1H, s), 6.87 (2H, d), 4.82 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.81 (3H, s)

3) 6(or 2)-[(2,3-Dihydro-1*H*-inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**20**, **21**)



N-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-amine (**13**) 770 mg (1.95 mmol)을 화합물 **14**, **15**의 합성방법에 따라 반응시켜 갈색의 결정 6-[(2,3-dihydro-1*H*-inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**20**)과 노란색의 결정 6-[(2,3-dihydro-1*H*-inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**21**)을 얻었다. 두 이성체에 대한 수율은 화합물 **14**, **15**의 합성방법 중 방법 1에 따라 합성하였을 경우 각각 250.6 mg (45.8%)을 얻었으며, 방법 2의 경우에는 260.5 mg (48.6%)을 얻었다.

Compound **20**

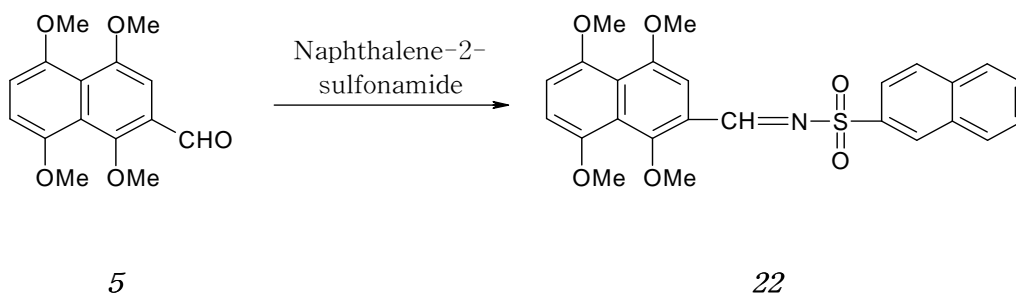
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.52 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.62 (1H, d), 7.45 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 8.0$ and 1.2 Hz), 6.79 (2H, s), 4.67 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.76 (3H, s)

Compound **21**

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.28 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.56 (2H, s), 7.47 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.54 (1H, s), 4.44 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.80 (3H, s)

5. *N*-[(1,4-Dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (24), *N*-[(5,8-dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (25)의 합성

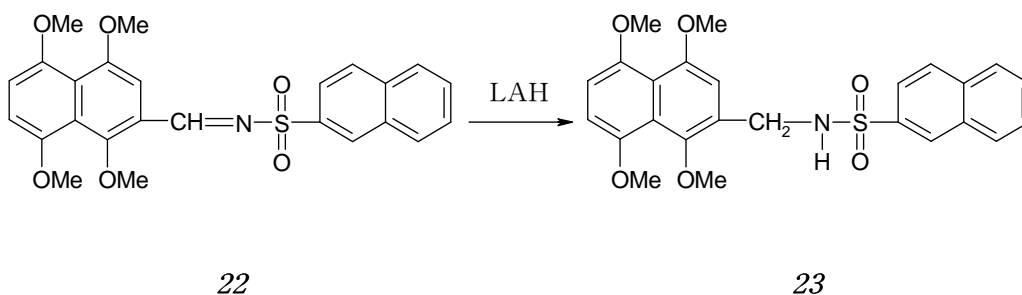
1) *N*-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]naphthalene-2-sulfonamide (22)



2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (5) 2.7 g (9.65 mmol)과 naphthalene-2-sulfonamide 2 g (9.65 mmol)을 화합물 6의 합성법과 같은 방법으로 반응시켜 얻은 황색의 결정 *N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]naphthalene-2-sulfonamide (22) 4.14 g (73.6 %)을 얻었다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.27 (1H, d), 7.25 (1H, d), 6.89 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.95 (3H, s, $J = 8.8$ Hz), 3.94 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.22 (2H, t), 2.19 (2H, d)

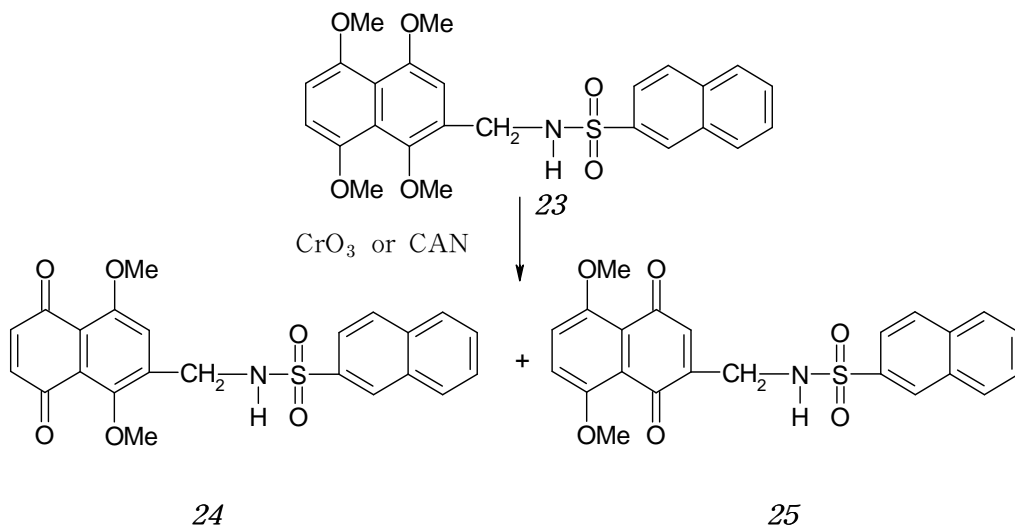
2) *N*-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (23)



N-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]naphthalene-2-sulfonamide (**22**) 3.8 g (8.17 mmol)을 화합물 **10**의 합성법과 같은 방법으로 환원시켜 연한 노란색의 결정 *N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**23**) 3.92 g (93.4%)을 얻었다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 7.19 (1H, dd, *J* = 8.4 and 1.8 Hz), 7.06 (1H, s), 7.01 (1H, s), 6.87 (2H, d), 4.82 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.17 (1H, s)

3) *N*-[(1,4-Dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**24**), *N*-[(5,8-dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**25**)



N-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**23**) 941 mg (1.95 mmol)을 화합물 **14**, **15**의 합성방법에 따라 반응시켜 주황색 결정 *N*-[(1,4-dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**24**)과 진한 분홍색 결정 *N*-[(5,8-dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**25**)을 얻었다. 두 이성체에 대한 수율은 화합물 **14**, **15**의 합성방법 중 방법 1에 따라 합성하였을 경우 625.8 mg (72.8%)을 얻었으며, 방법 2의 경우에는 612.5 mg (71.6%)을 얻었다.

Compound **24**

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.43 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.58 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 8.0$ and 1.2 Hz), 6.79 (2H, s), 4.67 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.76 (3H, s), 2.76 (3H, s)

Compound **25**

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.28 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.56 (2H, s), 7.47 (1H, s), 7.25 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.54 (1H, s), 4.44 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.89 (3H, s)

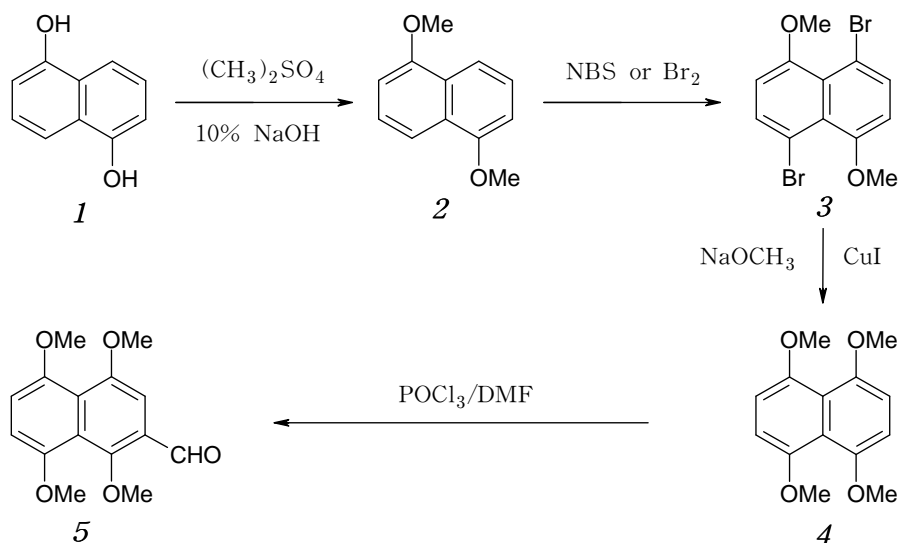
6. MTT Assay

Naphthoquinone 유도체의 암세포에 대한 세포독성능 측정은 MTT [(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide] colorimetric 검정법으로^{30~36} 실험하였다. 암세포에 대한 세포독성능을 측정하기 위해 백혈병세포(AML-2/WT)의 수를 확인한 다음 원하는 양 만큼 2×10^5 /ml되게 media로 희석해서 96 well flat bottom microtiter의 각 well에 $90 \mu\text{l}$ /well씩 접종하고, 각각의 검체를 단계 희석하여 $10 \mu\text{l}$ /well씩 접종 하였다. control은 검체대신 PBS [Ca^{2+} , Mg^{2+} (+)]를 넣어주고 blank는 검체대신 PBS [Ca^{2+} , Mg^{2+} (+)]를 넣어주고 cell대신 media를 넣어준 후 37°C , CO_2 incubator에서 3일간 배양하였다. 배양이 끝난 후에 PBS로 5 mg/ml의 농도가 되도록 희석한 MTT 용액을 $10 \mu\text{l}$ 씩 각 well에 첨가하여 37°C , CO_2 조건하에서 4시간 동안 배양한 후 형성된 cell을 깨기 위하여 acid-isopropylalcohol에 HCl 용액을 넣어 0.04N이 되게 하였다. 만들어진 acid-iso를 각 well에 $100 \mu\text{l}$ 씩 넣은 후 잘 pipetting 하여 Elisa reader (Molecular devices, spectra MAX 340)로 흡광도 (O.D 540 nm)를 측정하여 EC_{50} 값을 구하였다. 비교약물은 Cisplatin (TCI)을 사용하였고, 각 실험은 3회 이상 반복하여 그 평균 값을 구하였다. EC_{50} 값은 대조군의 50% 수준으로 암세포의 성장을 억제하는 약물의 농도 ($\mu\text{l}/\text{ml}$)로 주어지며, 미국 암연구소 (NCI ; NationalCancer Institute, USA)의 manual 방법^{37~40}에 의해 결정하였다.

제 III 장 결과 및 고찰

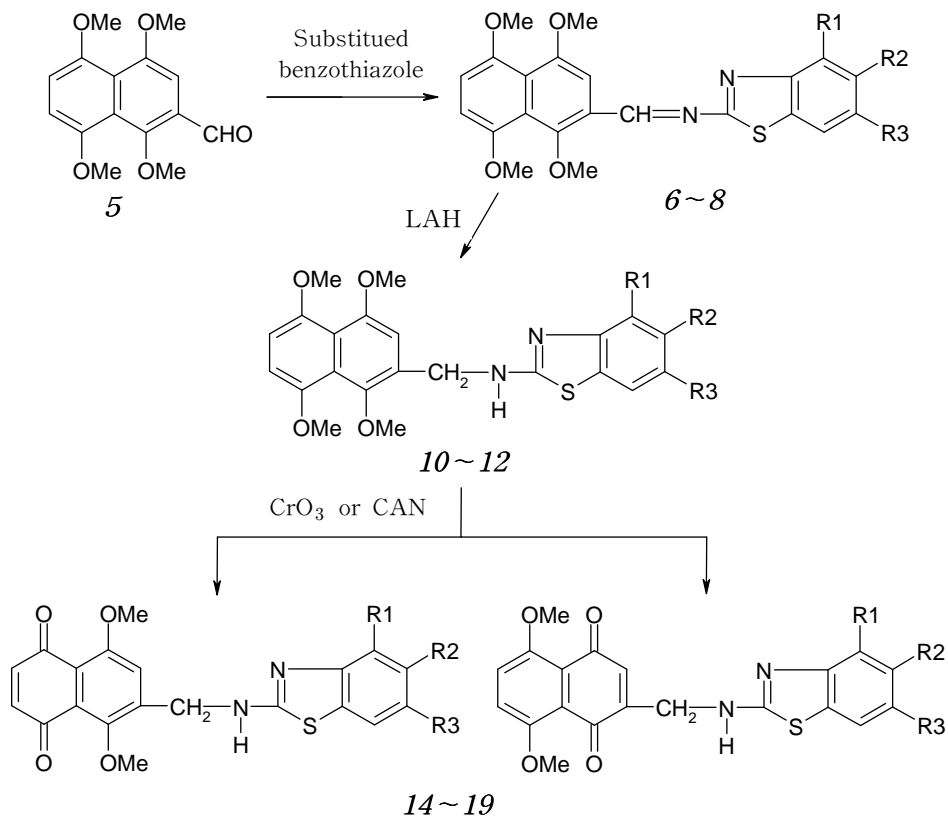
1. 2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (5)의 합성

1,5-Dihydroxynaphthalene (1)을 출발물질로 하여 methylation, bromination, methoxylation, formylation의 4단계 반응을 통하여 naphthoquinone 유도체의 합성을 위한 중간물질인 2-formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (5)을 총수득 약 40%로 얻을 수 있었다 (Scheme 2).^{41~45} 4단계 반응중 methylation, bromination, formylation의 반응은 85% 이상의 비교적 높은 수율로 반응물을 얻을 수 있었으며, methoxylation은 약 60%의 수율로 4단계 반응중 가장 낮은 반응성을 나타내었다. bromiation의 두가지 반응 중 step 1의 반응이 step 2의 반응 보다 높은 수율을 얻을 수 있었고, 반응 방법 또한 간단하였다.



Scheme 2. Synthetic pathway of 2-formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene

2. 6(or 2)-{[(Substituted 1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (6~19)의 합성

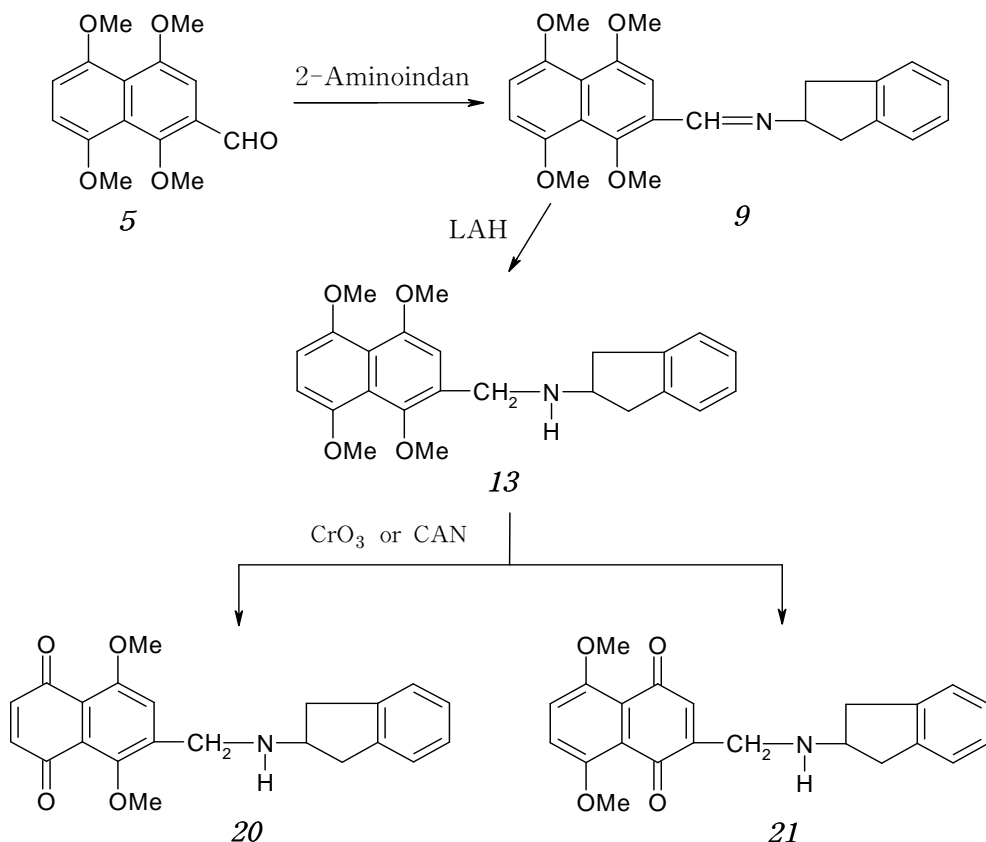


No. of compd	R1	R2	R3
6, 10, 14, 15	H	H	H
7, 11, 16, 17	H	H	CH ₃
8, 12, 18, 19	OCH ₃	H	H

Scheme 3. Synthetic pathway of 6(or 2)-[(substituted 1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione

Benzene을 용매로 하여 triethylamine 존재 하에서 2-formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (**5**)과 substituted 2-aminobenzothiazoles를 반응시켜 90% 이상의 높은 수율로 *N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]substituted-benzothiazol-2-amine (**6~8**)를 얻을 수 있었으며, 이를 LAH로 처리하여 95% 이상의 수율로 *N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]substituted-benzothiazol-2-amine (**10~12**)를 얻을 수 있었다. 화합물 **10~12**를 CrO₃ 또는 CAN으로 산화시킴으로써 6-치환체와 2-치환체 **14~19**를 얻을 수 있었다. (Scheme 3) 두 이성체의 생성비는 산화제의 선택에 따라 차이가 있었다. 즉 CrO₃를 산화제로 사용하였을 경우에는 두 이성체 중 6-치환체가 약 70% 수율로 2-치환체보다 높게 나타난 반면 CAN을 사용할 경우에는 이와 반대로 2-치환체가 오히려 약 70% 이상의 수율로 6-치환체보다 높게 나타났다.

3. 6(or 2)-[(2,3-Dihydro-1*H*-inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (20, 21)의 합성

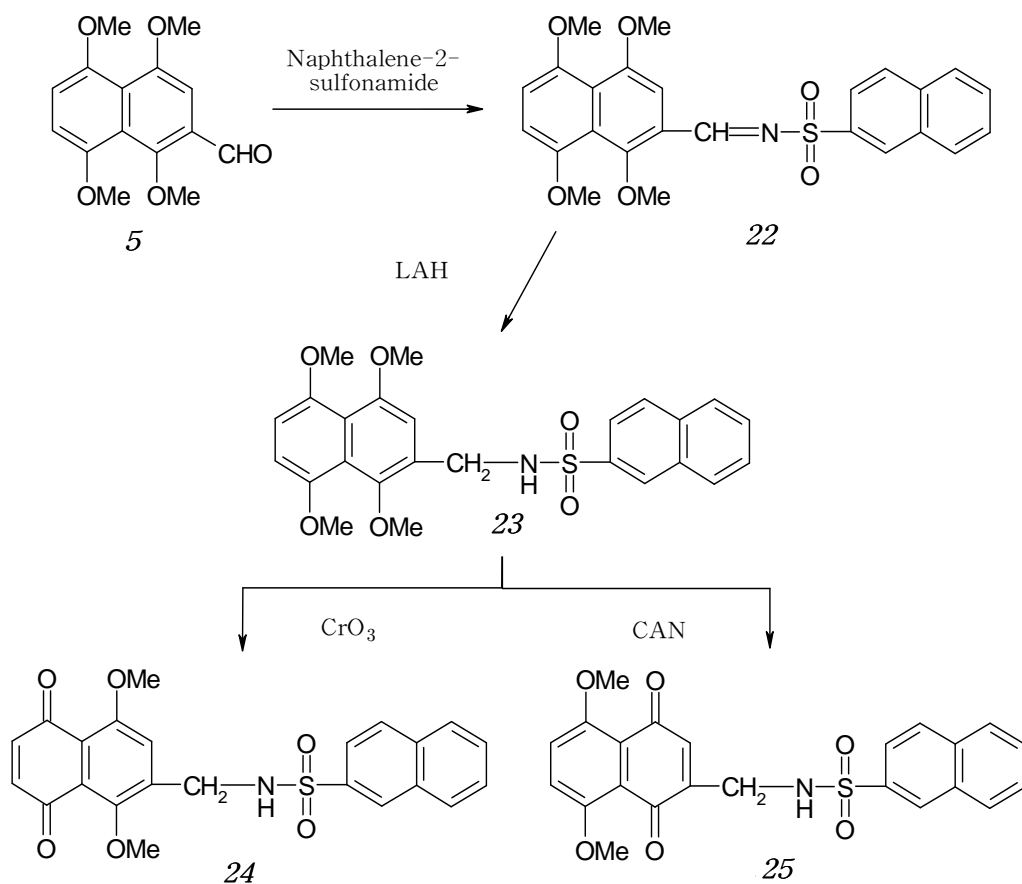


Scheme 4. Synthetic pathway of 6(or 2)-[(2,3-dihydro-1*H*-inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione

2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (5)와 2-aminoindan를 반응시켜 85% 이상의 수율로 *N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-amine (9)를 얻을 수 있었으며, 이를 LAH로 처리하여 90% 수율로 *N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-amine (13)를 얻을 수 있었다. 화합물 13를 CrO₃ 또는 CAN으로 산화시킴으로써 6-치환체 20과 2-치환체 21를 얻을 수 있었다. (Scheme 4)

두 이성체의 생성비는 산화제의 선택에 따라 화합물 **14~19**와 마찬가지로 수율로 얻을 수 있었다. 하지만 화합물 **20, 21**의 수득율은 45%정도로 화합물 **14, 15**의 수득율보다 적은 것을 확인 할 수 있었다. 이것으로 보아 N그룹과 S그룹이 있는 화합물이 산화제를 사용하여 6-치환체와 2-치환체 합성에 유리함을 알 수 있었다.

4. *N*-[(1,4-Dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**24**), *N*-[(5,8-dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**25**)의 합성



Scheme 5. Synthetic pathway of *N*-[(1,4-dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**24**), *N*-[(5,8-dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**25**)

2-Formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene (**5**)와 naphthalene-2-sulfonamide를 반응시켜 90% 이상의 수율로 *N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]naphthalene-2-sulfonamide (**22**) 얻을 수 있었으며, 이를 LAH로 처리하여 90% 수율로 *N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**23**) 얻을 수 있었다. 화합물 **23**을 CrO₃ 또는 CAN으로 산화시킴으로써 6-치환체 **24** 과 2-치환체 **25** 를 얻을 수 있었다. (Scheme 5)

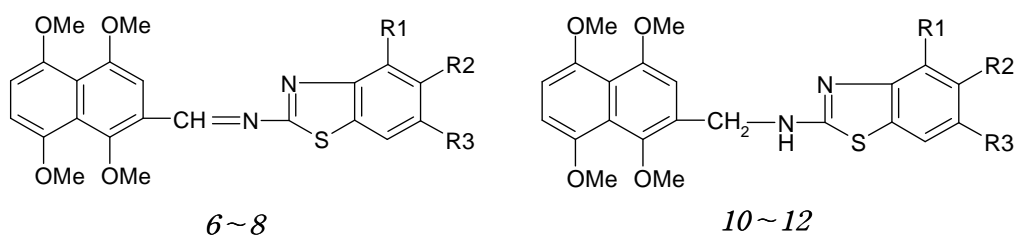
CrO₃를 산화제로 사용하였을 경우에는 두 이성체중 6-치환체가 약 72% 이상의 수율로 2-치환체보다 높게 나타나고, CAN을 사용할 경우에는 2-치환체가 약 70% 이상의 수율로 6-치환체보다 높게 나타났다.

5. MTT Assay

1) Substituted-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)(methylene or methyl)]benzothiazol-2-amine (6~8, 10~12)

Substituted-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)(methylene or methyl)]benzothiazol-2-amine (6~8, 10~12)는 AML-2 암세포에 대한 항암활성이 전혀 보이지 않았다. (Table 1)

Table 1. Substituted-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)(methylene or methyl)]benzothiazol-2-amine (6~8, 10~12)의 EC₅₀ (μg/ml) 값



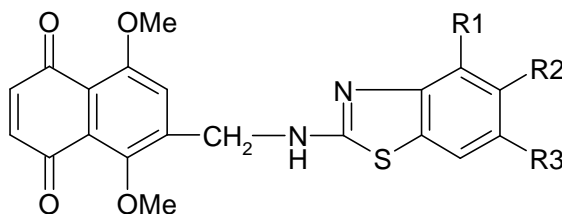
NO. of Compd.	R1	R2	R3	EC ₅₀ (μg/ml)
				AML-2
6	H	H	H	ND
10	H	H	H	ND
7	H	H	CH ₃	ND
11	H	H	CH ₃	ND
8	OCH ₃	H	H	ND
12	OCH ₃	H	H	ND

2) 6(or 2)-{[(Substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (14~19)

6-치환체인 6-[(substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**14**, **16**, **18**) 및 2-치환체인 2-[(substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**15**, **17**, **19**)의 두 이성체에 대한 항암활성 결과는 Table 2과 3에 각각 나타내었다. 이들 두 이성체는 6-치환체 (Table 2) 보다 2-치환체 (Table 3)가 전반적으로 AML-2 암세포에 대한 항암활성이 강하게 나타났다.

6-치환체는 비교약물로 사용한 cisplatin 보다 강한 항암활성을 나타내지 못했으며, 항암활성을 비교하면 **18**, **16**, **14** 화합물 순으로 강해짐을 알 수 있었다. (Figure 1) 2-치환체는 **15**, **19** 화합물이 cisplatin 보다 강한 항암활성을 나타냈다. 항암활성을 비교하면 **17**, **19**, **15** 화합물 순으로 항암활성이 강하다. (Figure 2)

Table 2. 6-{[(Substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl}-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**14**, **16**, **18**)의 EC₅₀ (μg/ml) 값



(**14**, **16**, **18**)

NO. of Compd.	R1	R2	R3	EC ₅₀ (μg/ml)
				AML-2
14	H	H	H	1.51
16	H	H	CH ₃	2.94
18	OCH ₃	H	H	5.61
Cisplatin				0.82

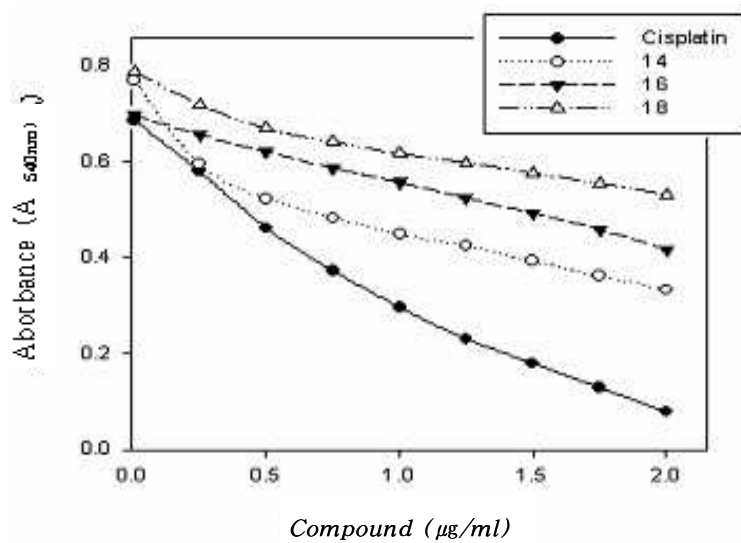
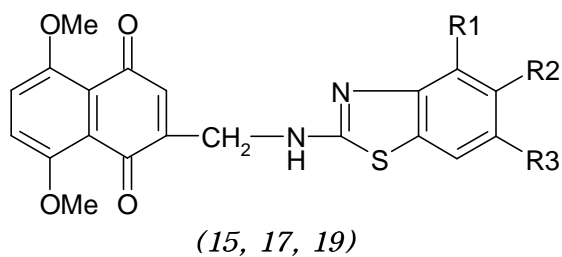


Figure 1. 6-[[[(Substituted-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]methyl]-5,8-dimethoxy naphthalene -1,4-dione (**14**, **16**, **18**)

Table 3. 2-[[Substituted-1,3-benzothiazol-2-yl]amino]methyl-5,8-dimethoxy naphthalene-1,4-dione (**15**, **17**, **19**)의 EC₅₀ (μg/ml) 값



NO. of Compd.	R1	R2	R3	EC ₅₀ (μg/ml)
				AML-2
15	H	H	H	0.41
17	H	H	CH ₃	1.63
19	OCH ₃	H	H	0.64
Cisplatin				0.82

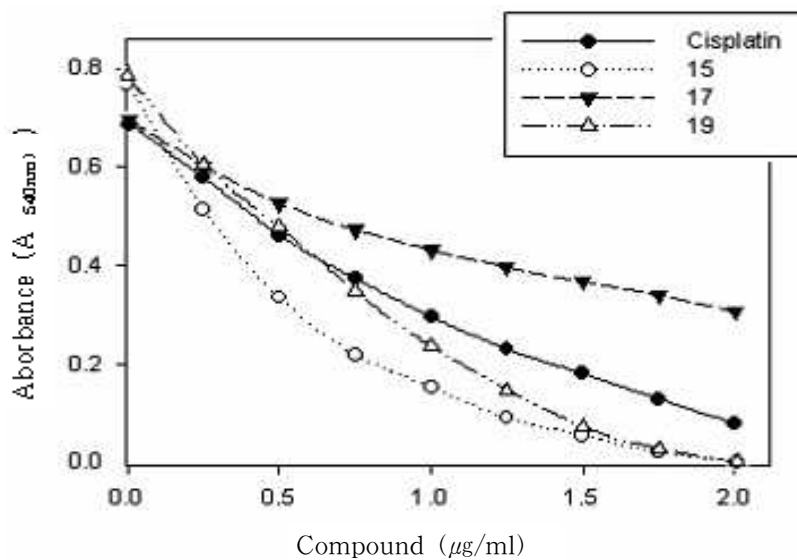
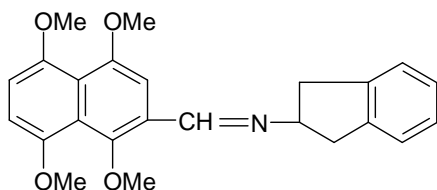


Figure 2. 2-[[Substituted-1,3-benzothiazol-2-yl]amino]methyl-5,8-dimethoxy naphthalene-1,4-dione (**15**, **17**, **19**)

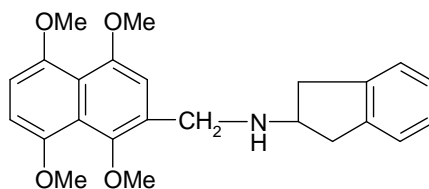
3) *N*-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)(methylene or methyl)]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-amine (**9**, **13**)

N-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)(methylene or methyl)]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-amine (**9**, **13**)는 AML-2 암세포에 대한 항암활성이 전혀 보이지 않았다. (Table 4)

Table 4. *N*-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)(methylene or methyl)]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-amine (**9**, **13**)의 EC₅₀ (μg/ml) 값



9



13

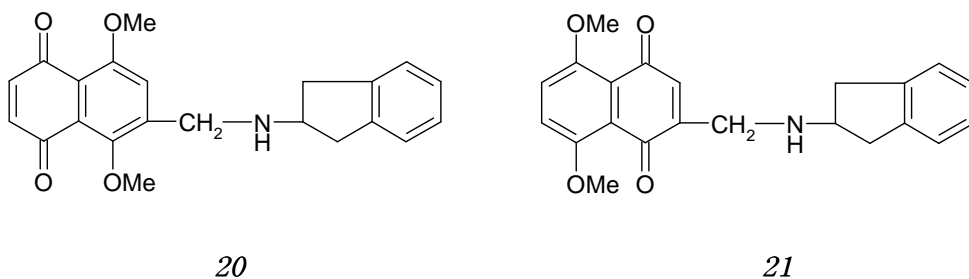
NO. of Compd.	EC ₅₀ (μg/ml)
	AML-2
9	ND
13	ND

4) 6(or 2)-[(2,3-Dihydro-1*H*-inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**20**, **21**)

6-치환체인 6-[(2,3-dihydro-1*H*-inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**20**) 및 2-치환체인 2-[(2,3-dihydro-1*H*-inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**21**)의 두 이성체에 대한 AML-2 암세포에 대한 항암활성 결과는 Table 5에 나타내었다. 이들 두 이성체는 6-치환체보다 2-치환체가 전반적으로 항암활성이 강하게 나타났다.

6-치환체, 2-치환체 모두 비교약물인 cisplatin보다 항암활성이 약하게 나타났다. (Figure 3) 화합물 **14**, **15**의 세포독성 실험 결과와 비교해 보면 고리 안에 N그룹과 S그룹이 있는 화합물의 경우가 AML-2 암세포에 대한 항암활성이 강하게 나타남을 알 수 있다.

Table 5. 6(or 2)-[(2,3-Dihydro-1*H*-inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**20**, **21**)의 EC₅₀ (μg/ml) 값



NO. of Compd.	EC ₅₀ (μg/ml)
	AML-2
20	1.38
21	1.12
Cisplatin	0.82

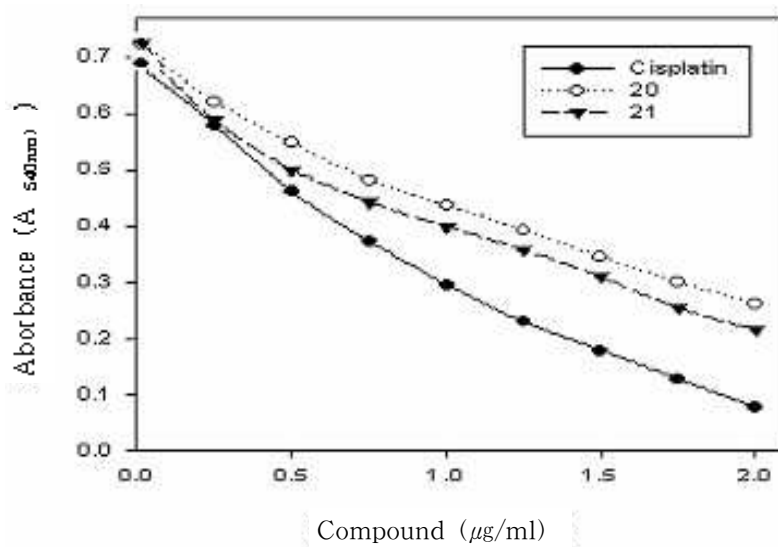
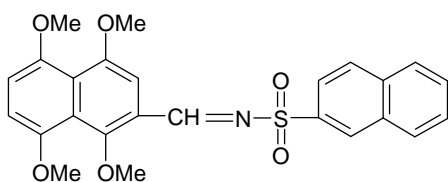


Figure 3. 6(or 2)-[(2,3-Dihydro-1*H*-inden-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**20**, **21**)

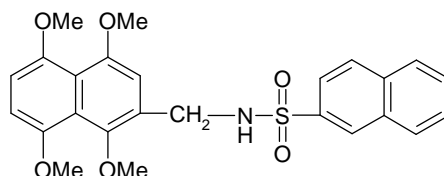
5) *N*-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)(methylene or methyl)naphthalene-2-sulfonamide (22, 23)

N-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)(methylene or methyl)naphthalene-2-sulfonamide (22, 23)는 AML-2 암세포에 대한 항암활성이 전혀 보이지 않았다. (Table 6)

Table 6. *N*-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)(methylene or methyl)naphthalene-2-sulfonamide (22, 23)의 EC₅₀ (μg/ml) 값



22



23

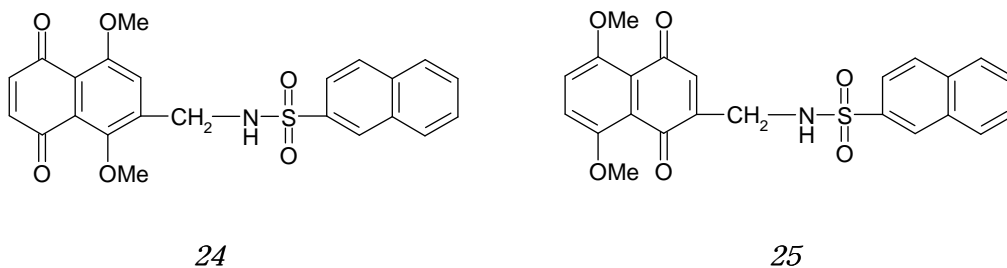
NO. of Compd.	EC ₅₀ (μg/ml)
	AML-2
22	ND
23	ND

6) *N*-[(1,4-Dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**24**), *N*-[(5,8-Dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**25**)

6-치환체인 *N*-[(1,4-dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**24**) 및 2-치환체인 *N*-[(5,8-dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**25**)의 두 이성체에 대한 항암활성 결과는 Table 7에 나타내었다. 이들 두 이성체는 6-치환체 보다 2-치환체가 AML-2 암세포에 항암활성이 강하게 나타났다.

6-치환체 및 2-치환체 모두 비교약물 cisplatin보다 항암활성은 약했지만 2-치환체의 경우 비교약물과 비슷한 항암활성을 보여 주었다. (Figure 4)

Table 7. *N*-[(1,4-Dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**24**), *N*-[(5,8-dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**25**)의 EC₅₀ (μg/ml) 값



NO. of Compd.	EC ₅₀ (μg/ml)
	AML-2
24	3.28
25	0.85
Cisplatin	0.82

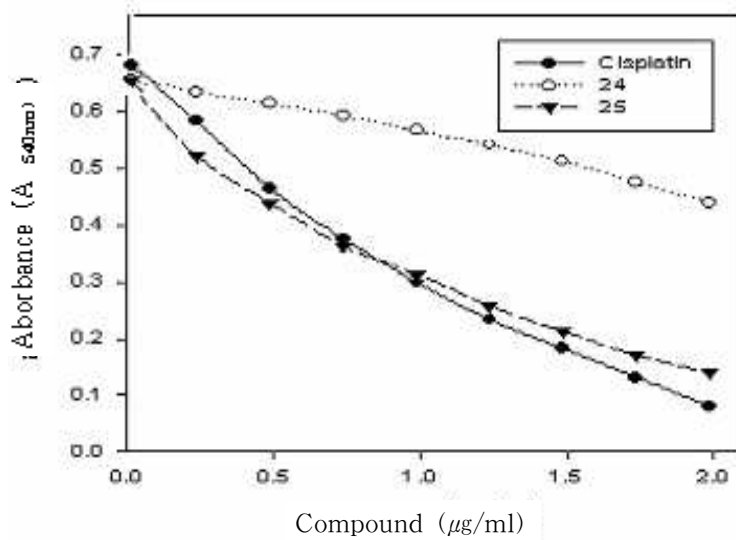


Figure 4. *N*-[(1,4-Dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**24**), *N*-[(5,8-dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**25**)

제 IV 장 결론

본 연구에서는 전합성을 통하여 20종의 신규 유도체를 합성하였으며, 그 중 10종의 naphthoquinone 유도체를 합성하였으며, 합성한 화합물에 대해서 AML-2 항암세포를 사용하여 항암활성을 확인 하였다..

1. Naphthoquinone 유도체 합성

Naphthoquinone 화합물은 2-formyl-1,4,5,8-tetramethoxynaphthalene를 출발 물질로 생성된 유도체에 환원 반응과 산화반응을 시켜 합성하였다. 산화반응의 산화제로 CrO₃ 및 CAN을 사용하였으며, CrO₃를 사용하면 6-치환체가 70% 수율로 생성되고 CAN을 사용하면 2-치환체가 70% 수율로 생성된다.

합성된 화합물은 다음과 같다.

- ① *N*-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]benzothiazol-2-amine (**6**)
- ② *N*-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol-2-amine (**10**)
- ③ 6-[(Benzothiazol-2-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene -1,4-dione (**14**)
- ④ 2-[(Benzothiazol-2-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene -1,4-dione (**15**)

- ⑤ 6-Methyl-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]benzothiazol-2-amine (**7**)
- ⑥ 6-Methyl-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol-2-amine (**11**)
- ⑦ 5,8-Dimethoxy-6-[(6-methyl-benzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalene-1,4-dione (**16**)
- ⑧ 5,8-Dimethoxy-2-[(6-methyl-benzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalene-1,4-dione (**17**)

- ⑨ 4-Methoxy-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]benzothiazol-2-amine (**8**)
- ⑩ 4-Methoxy-*N*-[(1,4,5,8-tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]benzothiazol-2-amine (**12**)

- ⑪ 5,8-Dimethoxy-6-[(6-methoxybenzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalen-1,4-dione (**18**)
- ⑫ 5,8-Dimethoxy-2-[(6-methoxybenzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalene-1,4-dione (**19**)
- ⑬ *N*-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-amine (**9**)
- ⑭ *N*-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-amine (**13**)
- ⑮ 6-[(2,3-Dihydro-1*H*-indenylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**20**)
- ⑯ 2-[(2,3-Dihydro-1*H*-indenylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**21**)
- ⑰ *N*-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methylene]naphthalene-2-sulfonamide (**22**)
- ⑱ *N*-[(1,4,5,8-Tetramethoxynaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**23**)
- ⑲ *N*-[(1,4-Dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**24**)
- ⑳ *N*-[(5,8-Dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**25**)

2. MTT를 통한 항암활성

합성한 화합물 중에 naphthoquinone 구조를 가지지 못한 합성물은 AML-2 항암세포에 대한 항암활성이 없고, naphthoquinone 유도체에서만 항암 활성을 볼 수 있었다. 또한 naphthoquinone 유도체 중에 6-치환체보다 2-치환체의 항암활성이 좋음을 확인할 수 있었다.

비교약물로 사용한 cisplatin보다 2-[(benzothiazol-2-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione(15) 과 5,8-dimethoxy-2-[(6-methoxybenzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalene-1,4-dione (19)의 항암활성이 좋음을 확인하였다.

제 V 장 참고문헌

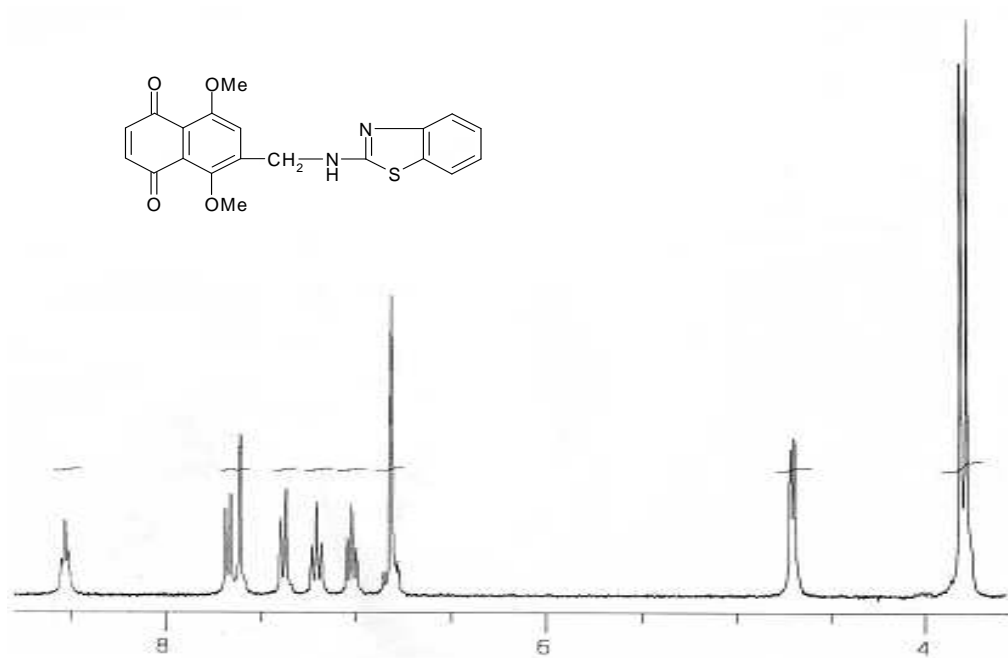
1. Gilman, A. *Science*, **1946**, 103, 409-415.
2. Gilman, A. *Am. J. Surg.*, **1963**, 105, 574.
3. Hurley, L. H. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2027-2033.
4. Reynolds, C. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112(21), 7545-7551.
5. Khalil, M. A.; Habib, N. S. *Arch. Pharm.(Weinheim, Ger.)*, **1990**, 323(8), 471- 474.
6. Lin, H. C.; Chang, W. L.; Chen, G. L. *Zhonghua Yaoxue Zazhi*, **1991**, 43(6)
7. Schally, A. V.; Janaky, T.; Juhasz, A.; Bajusz, S. EP 450461 A2.
8. Tandon, V. K.; Vaish, M.; Khan, Z. K. *J. Chem., Sect. B*, **1993**, 2B (4), 445-448.
9. Buzzetti, F.; Brasca, M. G.; Crugnola, A.; Fustinoni, S.; Longo, A.; Penco, S.; Dalla Zonca, P.; Comoglio, P. M. *Farmaco*, **1993**, 48(5), 615-636.
10. Lin, H. C.; Chang, W. L. *Zhonghua Yaoxue Zazhi*, **1993**, 45(1), 85-87.
11. Cheng, C. C.; Dong, Q.; Liu, D. F.; Luo, Y . L.; Leroy, F.; Chen, A. Y.;Y u, C.; Savaraj, N.; Chou, T. C. *J. Med. Chem.*, **1993**, 36(25), 4108-4112.
12. Moullet, O.; Dreyer, J. L. *J. Biochem.*, **1994**, 300(1), 99-106.
13. Reynolds, C. A. *Int. J. Quantum Chem.*, **1995**, 56(6), 677-687.
14. Attardo, G.; Barbeau, F.; Breining, T.; Courchesne, M.; Emmerson, D.; Krasik, P.; Kraus, J. L.; Labrecque, D.; Lamothe, S. Book of Abstracts, 211th ACS National Meeting, New Orleans, LA, March, **1996**, 24-28.
15. Halinska, A.; Belej, T.; O' Brien, P.J. Br. *J. Cancer, Suppl.*, **1996**, 74(27),s23-s27.
16. Ahn, B. Z.; Kim, Y.; Baik, K. U. *PCT Int. Appl.*, 69 pp.
17. Portugal, Samira da Guia Mello; Herrera, Juan Omar Machuca; Brinn, I. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1997**, 70(9), 2071-2076.
18. Kwon, K. S.; Choung, S. Y. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **1997**, 97(2), 215-228.
19. Orrenius, S., *Trends Pharmacol. Sci.*, **1985**, 6, S16-S20.
20. Miller, M. G.; Rodgers, A.; Cohen, G. M., *Biochem. Pharmacol.*, 1986, 35,
21. Pan, S. S.; Pedersen, L.; Bachur, N. R. *Mol. Pharmacol.*, **1981**, 23,3934.
22. Lown, J. W.; Sim, S. K; Majumdar, K. C.; Chang, R. Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1977**, 76, 705.

23. Bachur, N. R.; Gordon, S. L.; Gee, M. V. *Cancer Res.*, **1997**, 38, 1745.
24. Hertzberg, R. P.; Dervan, P. B. *Biochemistry*, **1984**, 23, 3934.
25. Silverman, R. B. "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action" Academic Press, Inc., **1992**, 255-258.
26. Kappus, H. *Biochem. Pharmacol.*, **1986**, 35, 1-6.
27. Gant, T. W.; Rao, D. N. R.; Mason, R. P.; Cohen, G. M., *Chem. -Biol. Interact.*, **1988**, 65, 157-173.
28. Powis, G.; Appel, P. L., *Biochem. Pharmacol.* **1980**, 29, 2567-2572.
29. Hertzberg, R. P. Agents Interfering with DNA Enzymes "Comprehensive Medicinal Chemistry" Pergamon Press: Oxford, **1990**, 2, 753-791.
30. Carmichael, J.; DeGraff, W. G.; Gazdr, A. F.; Minna, J. D.; Mitchell, J. B. *Cancer Research*, **1987**, 47, 936-946
31. Park, J-E.; Kramer, B. S.; Steinberg, S. M.; Carmichael, J.; Collins, J. M.; Minna, J. D.; Gazdar, A. F. *Cancer Research*, **1987**, 47, 5875-5879
32. Scudiero, D. A.; Shoemaker, R. H.; Paull, K. D.; Monks, A.; Tierney, S.; Nofziger, T. H.; Currens, M. J.; Seniff, D.; Boyd, M. R. *Cancer Research*, **1988**, 48, 4827-4883
33. Rubinstein, L. V.; Shoemaker, R. H.; Paul, K. D.; Simom, R. M.; Tosini, S.; Skehan, P.; Scudiero, D. A.; Monks, A.; Boyd, M. R. *J. Nat. Ins.*, **1990**, 82(13), 1113-1118
34. Alley, M. C.; Scudiero, D. A.; Monks, A.; Hursey, M. L.; Czerwinski, M. J.; Fine, D. L.; Abbott, B. J.; Mayo, J. G.; Shoemaker, R. H.; Boyd, M. R. *Cancer Res.*, **1988**, 48, 589
35. Carmichael, J.; DeGraff, W. G.; Gazdar, A. F.; Minna, J. D.; Mitchell, J. B. *Cancer Res.*, **1987**, 47, 936
36. Scudiero, D. A.; Shoemaker, R. H.; Paull, K. D.; Monks, A.; Tierney, S.; Nofziger, T. H.; Currens, M. J.; Seniff, D.; Boyd, M. R. *Cancer Res.* **1988**, 48,
37. Nationl Cancer Institute USA : Cell culture technical procedures, **1972**
38. Goldin, A.; Venditti, J. M.; Macdonald, J. S.; Muggia, F. M.; Henney, J. E.; Devita, V. T. *Europ. J. Cancer*, **1981**, 17, 129-142
39. Kallmann, R. F. *Cancer Res.* **1985**, 45, 6541-6545
40. Martin, D. S.; Balis, M. E.; Fisher, B.; Frei, E.; Freireich, E. J.; Heppner, G. H.;

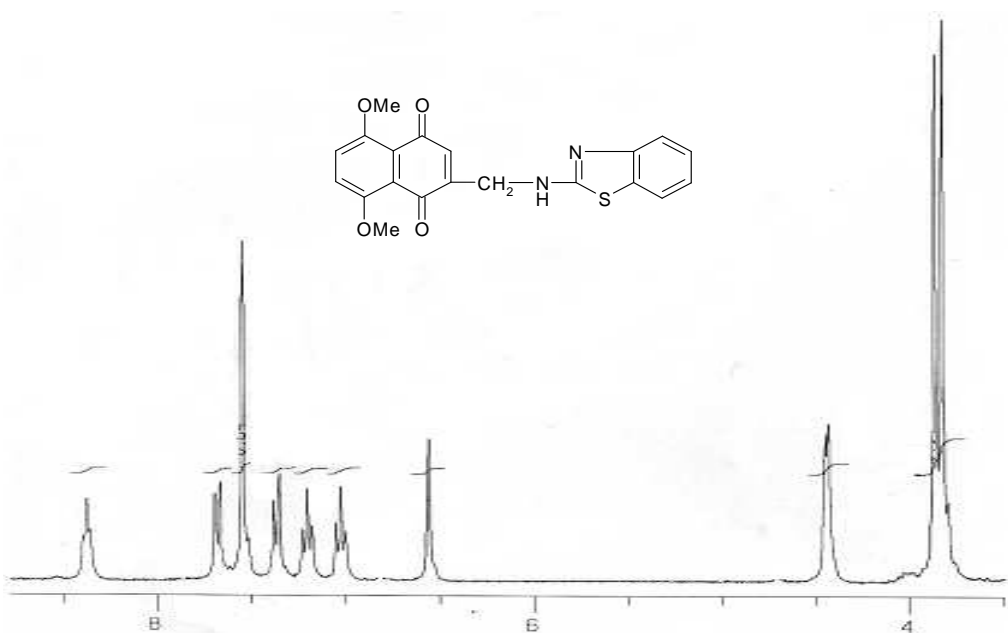
- Holland, J. F.; Houghton, J. A.; Houghton, P. J.; Johnson, R. K.; Mittelman, A.; Rustum, Y.; Sawyer, R. C.; Schmid, F. A.; Stolfi, R. L.; Young, C. W. *Cancer Res.* **1986**, 46, 2189
41. Benthey, W. H.; Robinson, R.; Weizmann, C. *J. Chem. Soc.*, **1907**, 104-112.
 42. Carter, A. H.; Race, E.; Rowe, F. M. *J. Chem. Soc.*, **1942**, 236-239.
 43. Zweig, A.; Maurer, A. H.; Roberts, B. G. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 1332.
 44. Bacon, R. G. R.; Rennison, S. C. *J. Chem. Soc.(C)*, **1969**, 312-315.
 45. Godgrey, I. M.; Sargent, M. V.; Elix, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1974**, 1, 1353.

부 록

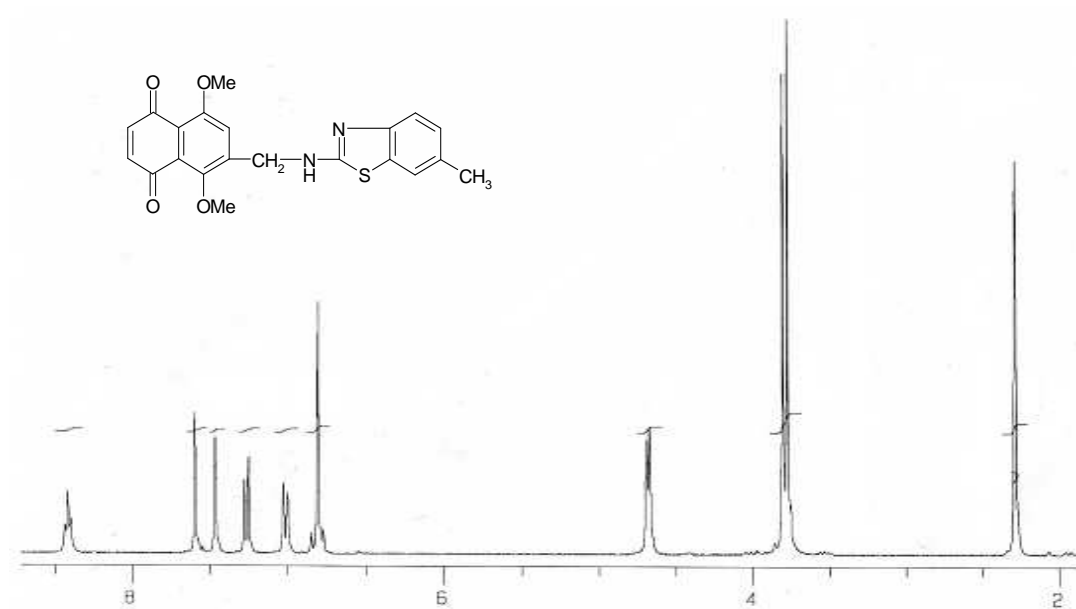
^1H NMR Spectra



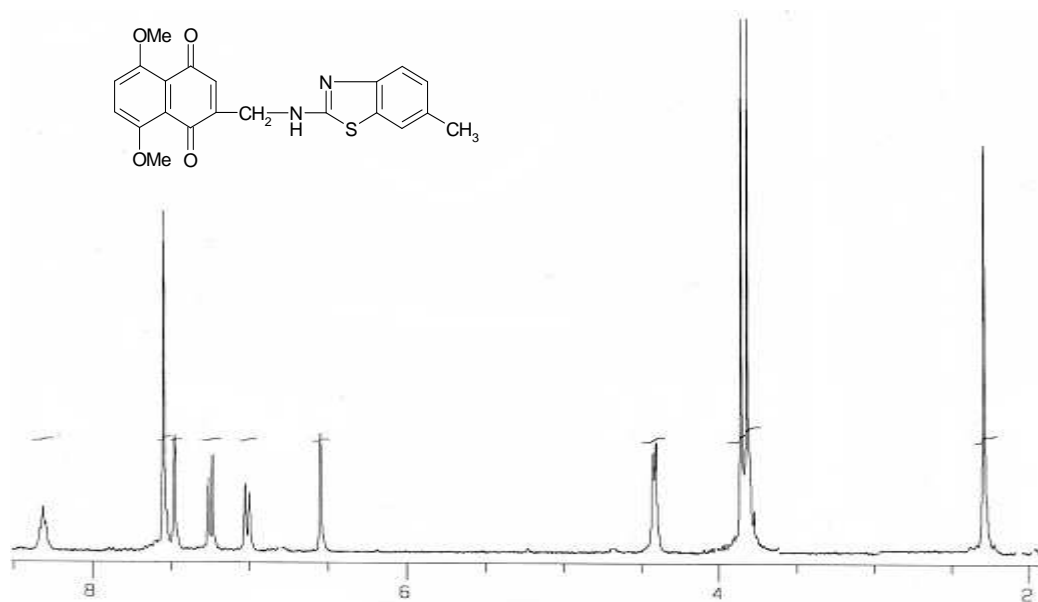
6-[(Benzothiazol-2-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**14**)



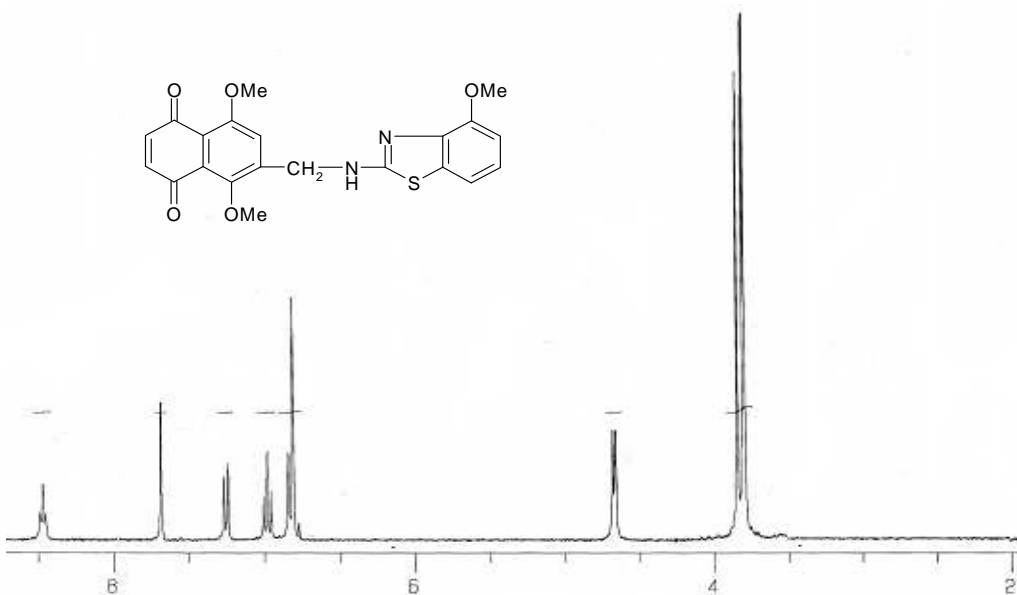
2-[(Benzothiazol-2-ylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**15**)



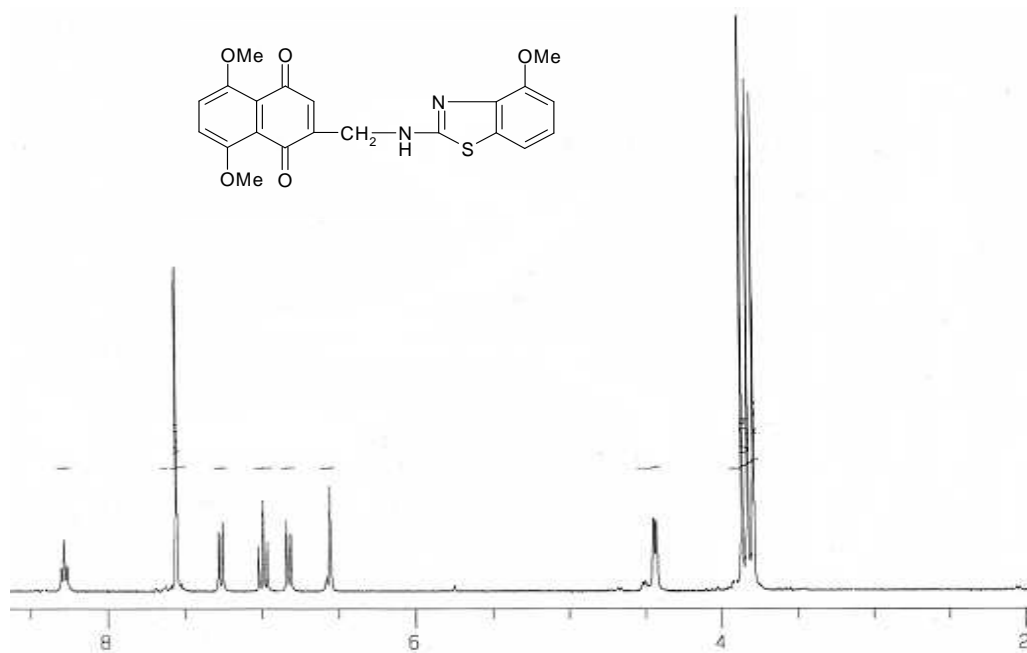
5,8-Dimethoxy-6-[(6-methylbenzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalene-1,4-dione (**16**)



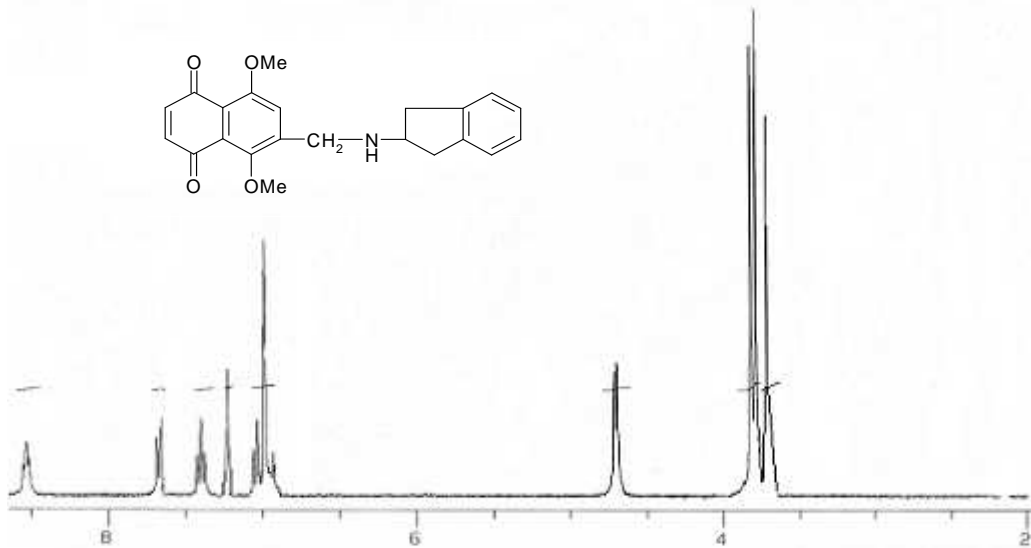
5,8-Dimethoxy-2-[(6-methylbenzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalene-1,4-dione (**17**)



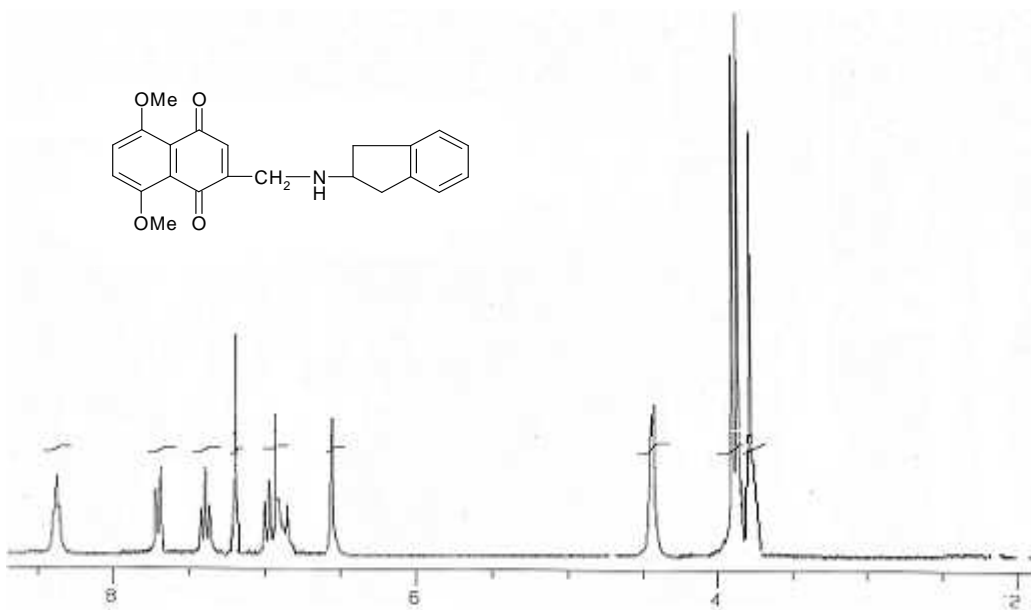
5,8-Dimethoxy-6-[(6-methoxybenzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalen-1,4-dione (**18**)



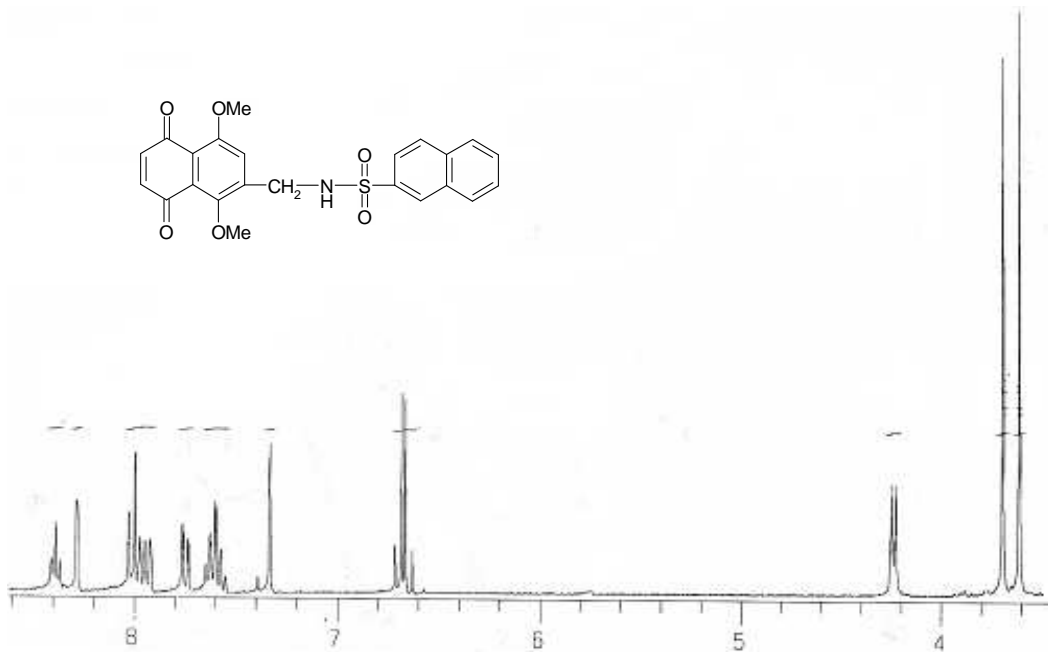
5,8-Dimethoxy-2-[(6-methoxybenzothiazol-2-ylamino)methyl]naphthalene-1,4-dione (**19**)



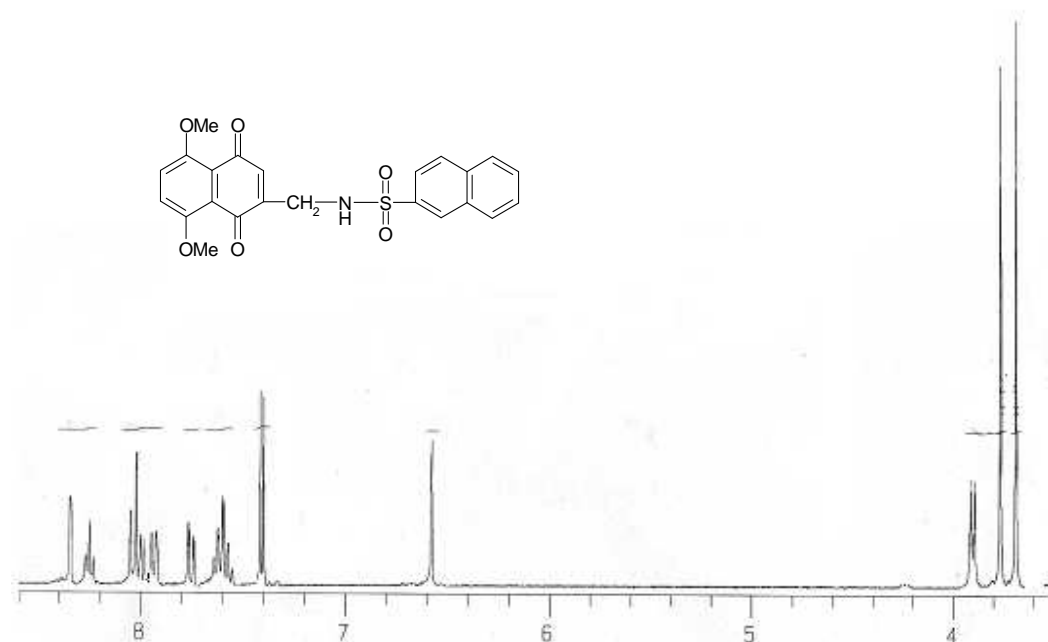
6-[(2,3-Dihydro-1*H*-indenylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**20**)



2-[(2,3-Dihydro-1*H*-indenylamino)methyl]-5,8-dimethoxynaphthalene-1,4-dione (**21**)



N-[(1,4-Dimethoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**24**)



N-[(5,8-Dimethoxy-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)methyl]naphthalene-2-sulfonamide (**25**)

저작물 이용 허락서

학 과	첨단부품소재	학 번	20077272	과 정	석사
성 명	한글 심 흥 선	한문 沈 興 善	영문 Sim Heung-sun		
주 소	전남 담양군 대전면 월본리 2구 769번지				
연락처	E-mail : simsunlove@hanmail.net				
논문제목	한글 Quinone 유도체의 합성에 관한 연구				
	영문 Studies on the synthesis of quinone derivatives				

본인이 저작한 위의 저작물에 대하여 다음과 같은 조건 아래 조선대학교가 저작물을 이용할 수 있도록 허락하고 동의합니다.

- 다 음 -

1. 저작물의 DB구축 및 인터넷을 포함한 정보통신망에의 공개를 위한 저작물의 복제, 기억장치에의 저장, 전송 등을 허락함.
2. 위의 목적을 위하여 필요한 범위 내에서의 편집과 형식상의 변경을 허락함. 다만, 저작물의 내용변경은 금지함.
3. 배포·전송된 저작물의 영리적 목적을 위한 복제, 저장, 전송 등은 금지함.
4. 저작물에 대한 이용기간은 5년으로 하고, 기간종료 3개월 이내에 별도의 의사 표시가 없을 경우에는 저작물의 이용기간을 계속 연장함.
5. 해당 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 출판을 허락을 하였을 경우에는 1개월 이내에 대학에 이를 통보함.
6. 조선대학교는 저작물 이용의 허락 이후 해당 저작물로 인하여 발생하는 타인에 의한 권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않음.
7. 소속 대학의 협정기관에 저작물의 제공 및 인터넷 등 정보통신망을 이용한 저작물의 전송·출력을 허락함.

동의여부 : 동의(○) 반대()

2009년 2월

저작자: 심 흥 선 (인)

조선대학교 총장 귀하