

## 팔라듐 촉매를 이용한 퀴놀론핵과 Heteroaryl Stannes의 결합 — C-7 heteroaryl 퀴놀론 유도체의 합성 —

남상훈 · 함원훈\* · 김기수 · 임태균 · 양재권

성균관대학교 약학대학

(Received October 25, 1993)

## Palladium-Catalyzed Coupling between Quinolone Moieties and Heteroaryl Stannes — Synthesis of C-7 heteroaryl Quinolone Derivatives —

Sang-Hoon Nam, Won-Hun Ham\*, Ki-Su Kim, Tae-Gyun Lim and Jae-Gwon Yang  
College of Pharmacy, SungKyunKwan University, Suwon 440-746, Korea

**Abstract**—The cross-coupling reaction of organo tin reagents with a variety of organic halides, catalyzed by palladium, provides a novel method for generating a carbon-carbon bond. We used this method for the antibacterial agents, and synthesis of new quinolone derivatives which have carbon-carbon bond at C-7 position of general quinolone moieties. Aryl tin, quinolone moieties, and palladium catalyst were refluxed in DMF to afford new quinolone derivatives. This palladium catalyzed coupling reactions have capacity for further synthetic elaboration.

**Keyword** □ Carbon-carbon bond at C-7 position, palladium-catalyzed coupling.

1962년 Leshner 등은 최초의 퀴놀론계 항균제인 nalidixic acid의 항균효과를 보고한 바 있다.<sup>1)</sup> 그 후로 지난 30년간 이와 유사한 구조를 가진 수많은 화합물들이 합성되었으며, 퀴놀론계 항균제로서 개발되었다.

일반적으로 DNA gyrase에 의한 DNA의 supercoiling과정을 억제함으로써 항균효과를 나타낸다고 알려져 있는<sup>2)</sup> 퀴놀론계 항균제는 약물의 부작용이 적고, 병원균의 내성의 발현이 낮으며, 전합성에 의해서 생산할 수 있는 등 여러가지 장점때문에 그 연구가 특히 활발히 진행되어 왔다.

주로 요로감염증을 치료하는 데 쓰이던 1세대와 2세대의 퀴놀론계 항균제를 거쳐 C-6위치에 fluoride가 치환된 제 3세대 항균제가 개발되었으며, 그 이후로 퀴놀론의 일반적인 모핵에 여러가지 치환기들을 도입한 여러가지 항균제들의 보고가 계속되고 있다. 그

중에서 C-7위치는 특히 활발한 연구진행 상황이 보고되고 있는데, 특히 piperazine이 도입되어 강한 항균작용을 가지고 있는 ciprofloxacin이나 norfloxacin은 그 대표적인 예라 하겠다.

일반적으로 퀴놀론의 C-7위치는 piperazine유도체나 pyrrolidine유도체들이 치환되어 있고 지금까지의 통설로는 C-N결합이 퀴놀론의 용해도 향상 및 입체효과, 전자효과, 약제의 물리 화학적 특성을 결정해 주며 높은 항균력 유지에 필수적이라고 생각하였다.

그러나, 최근 C-7위치에 질소원자가 아닌 탄소원자가 도입된 compound(win-57273)들도 알려져 있다 (Fig. 1).

이러한 C-7 amine의 치환은 화학적으로 볼 때 최종 단계에서 nucleophilic aromatic substitution반응에 의해 최종 목적 화합물을 얻기 때문이라고 생각할 수 있다. 따라서 이러한 일반적인 nucleophilic aromatic substitution반응이 아닌 cuprate나 tin을 이용한 cou-

\*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.

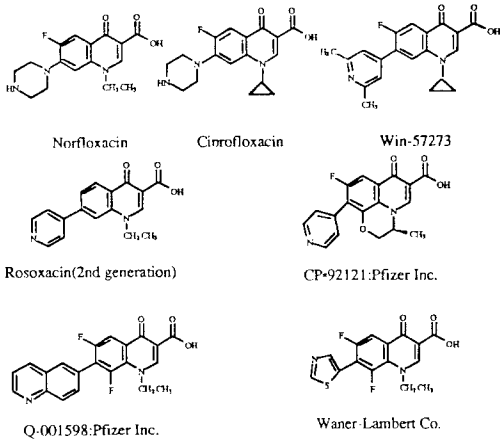


Fig. 1

pling반응에 의해서 C-7에 C-C결합을 하는 화합물들을 만들 수 있다고 생각되어 진다. 이 실험에서는 제 3세대 화합물중 약효가 뛰어난 norfloxacin과 ciprofloxacin의 기본골격은 유지하면서 C-7번 위치에 coupling반응을 통한 heterocyclic compound를 도입하여 항균력을 시험하고 lead compound로서의 타당성여부를 결정하여 새로운 퀴놀론계 항균제를 개발하고자 하였다.

## 실 험

융점의 측정은 GallenKamp melting point apparatus를 사용하여 측정하였으며 보정하지는 않았다. IR spectra의 측정은 Shimadzu IR-435를 측정하였으며, proton NMR spectra의 측정은 Bruker AM-200(200 MHz)과 Hitachi R-1100(60 MHz) NMR spectrophotometer를 사용하였으며, chemical shift는 내부 표준물질로 tetramethylsilane을 사용하여 ppm값으로 기록하였다. TLC는 Merck precoated TLC plate(silicagel 60F<sub>254</sub>, 0.25 mm)을 사용하였고, column에는 silicagel 60(Merck, 9385, 230~400 mesh)를 사용하였으며, UV lamp(254 nm)와 *p*-anisaldehyde를 사용하여 물질을 확인 하였다. 반응에 사용하는 flask는 dry oven을 사용하여 건조한 다음 질소를 충전하여 사용하였고, 모든 시약과 용매는 건조된 syringe를 사용하여 첨가하였다. *n*-BuLi는 Aldrich Co. 시약을 Gilman double titration하여 사용하였다. Ethyl ether와

THF는 질소 존재하에서 금속 sodium으로 건조하고, dry DMF는 benzene과 azeotropic distillation한 후 vacuum distillation하여 사용하였다.

**7-Chloro-1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid(intermediate 1)의 합성<sup>3)</sup>**—Gould-Jacobs의 방법에 의하여 합성하였다.

mp. 240~242°C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.39~1.86, (4H, m, cyclopropyl), 3.69~4.34(1H, m, cyclopropyl), 8.28(1H, d, 8-H), 8.71(1H, d, 5-H), 9.39(1H, s, 2-H)

**Dichloro bis(triphenylphosphine)palladium(II)의 제조<sup>5)</sup>**—Palladium chloride(1.0 g, 5.7 mmol)의 희석 염산 수용액(0.2-HCl/50 ml H<sub>2</sub>O)용액을 triphenylphosphine(3.0 g, 11.5 mmol)의 warm ethanol용액에 적가한다. 60°C에서 3시간 stirring한 후 생성된 고체를 여과하여 얻고, 뜨거운 물, ethanol, ether순으로 씻어준다. 진공건조하여 밝은 황색물질(3.4 g, 90%)을 얻고 다음 반응에 사용한다.

**2-Tributylstannyl thiophene의 합성**—840 mg(10 mmol)의 thiophene을 dry ethyl ether 10 ml에 가하고 -78°C로 냉각시킨 다음 4 ml(10 mmol)의 *n*-BuLi을 적가한다. 동온도에서 20분간 stirring한 후 0°C로 온도를 상승시키고 tributyltin chloride 2.7 ml(10 mmol)를 적가한다. 실온으로 온도를 상승시키고 1시간 더 stirring한다. 물 10 ml를 넣어 반응을 종결하고 ether(10 ml×3)로 추출한다. 유기층을 무수 magnesium sulfate로 건조하고 용매를 제거한 다음 column chromatography(Hex.)하여 미황색의 액체(3.1 g, 83%)를 얻었다.

**2-Tributylstannyl furan의 합성**—Hex : EA=80 : 1, column chromatography, 황색의 액체(8.4 g, 80%).

**2-Tributylstannyl pyridine의 합성**—Hex : EA=20 : 1, column chromatography, 미황색의 액체(3.9 g, 54%)

**2-Fluoro-3-tributylstannyl pyridine의 합성**—Hex : EA=8 : 1, column chromatography, 미황색의 액체(7.1 g, 89%)

**1-Ethyl-7-(2-furyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid(comp.3)의 합성(method. A)**—Intermediate(1) 1 g(3.7 mmol), 2-tributylstannyl furan(1.55 g, 5.5 mmol)과 dichloro bis(triphenylphosphine)palladium(162 mg, 0.37 mmol)을 DMF 15 ml

에 넣고 5시간동안 reflux하였다. 용매를 감압하여 제거한 후 cyclohexane으로 결정화하고, 이를 chloroform과 물에서 30분간 stirring한다. 여과하고 유기층을 취하여 무수 magnesium sulfate로 건조하고 용매를 제거하면 intermediate(1)이 섞인 crude product를 얻는다. 여기에 4eq의 piperazine을 넣어 미반응물을 norfloxacin으로 만든다. pyridine을 감압증류 하여 제거하고 물 10 ml를 가하여 1시간 가열한 다음 acetic acid를 가하여 중성으로 한 후 생기고체를 여과하고 ether로 세척하여 연갈색의 고체를 얻었다.

mp. 221~223°C ; yield 28%

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.4(3H, t, -CH<sub>3</sub>), 4.6(2H, q, -CH<sub>2</sub>), 7.3~9.2(6H, m, aromatics), 14.8(1H, s, -COOH)

**1-Ethyl-7-(2-thiophenyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid**(comp. 5) (method A)

mp. 243°C ; yield 26%

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.4(3H, t, -CH<sub>3</sub>), 4.6(2H, q, -CH<sub>2</sub>), 6.5~9.2(6H, m, aromatics), 14.8(1H, s, -COOH)

**1-Ethyl-7-(2-pyridinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid**(comp. 7) (method B) – Method A와 동일한 방법으로 반응하고 Ethanol : Acetone = 1 : 1로 결정화하였다.

mp. 286~287°C ; yield 42%

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.4(3H, t, -CH<sub>3</sub>), 4.6(2H, q, -CH<sub>2</sub>), 7.3~9.2(7H, m, aromatics), 14.8(1H, s, -COOH)

**1-Ethyl-7-(2-fluoro-3-pyridinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid**(comp. 9) (method. B)

mp. 261~263°C ; yield 30%

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.4(3H, t, -CH<sub>3</sub>), 4.6(2H, q, -CH<sub>2</sub>), 7.2~9.3(6H, m, aromatics), 14.8(1H, s, -COOH)

**1-Cyclopropyl-7-(2-furanyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid**(comp. 4) (method A)

mp. 167~170°C ; yield 27%

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.2~1.3(5H, m, -cyclopropyl), 7.3~9.2(6H, m, -aromatics), 14.8(1H, s, -COOH)

**1-Cyclopropyl-7-(2-thiophenyl)-6-fluoro-1,4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid**(comp. 6) (method A)

mp. 257~260°C ; yield 29%

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.2~1.3(5H, m, -cyclopropyl), 6.7~9.2(6H, m, -aromatics), 14.8(1H, s, -COOH)

**1-Cyclopropyl-7-(2-pyridinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid**(comp. 8) (method A)

mp. 261~263°C ; yield 34%

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.2~1.3(5H, m, -cyclopropyl), 7.2~9.3(7H, m, -aromatics) 14.8(1H, s, -COOH)

**1-Cyclopropyl-7-(2-fluoro-3-pyridinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid**(comp. 10) (method B )

mp. 270~271°C ; yield 32%

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ1.2~1.3(5H, m, -cyclopropyl), 7.5~9.0(6H, m, -aromatics), 14.8(1H, s, -COOH)

## 결과 및 고찰

7번 위치에 C-N결합이 아닌 C-C결합하기 위해서는 일반적인 aromatic nucleophilic substitution반응이 아닌 새로운 합성방법의 도입이 필요하였다. 새로운 방법으로는 cuprate를 이용한 chemistry 또는 palladium을 이용한 coupling반응을 이용할 수가 있다. 하지만 intermediate로 사용된 compounds는 일반적인 유기용매에 대한 용해도가 극히 낮기 때문에, 반응조건상 저온(-78°C ~ 30°C)에서 반응시키는 cuprate chemistry는 이용할 수가 없었다. 따라서 고온에서도 반응이 잘 일어나는 palladium catalyzed tin coupling반응을 이용하여 7번 위치에 새로운 hetero aromatic 혹은 aromatic ring을 도입하기 위하여 합성을 시도하였다. 이러한 palladium catalyst를 반응에 이용한 예는 많이 보고되고 있다. Thomas R. Bailey 등은 trialkylheteroarylstannes와 arylhalide사이의 Pd-catalyzed coupling 반응을 보고 하였다.<sup>6)</sup> Vittori Farina등은 palladium을 이용하여 합성한 새로운 cephalosporine유도체를 보고하였고,<sup>7)</sup> John S.Kiely 등은 퀴놀론계 화합물의 합성에 이용한 보고도 있다.<sup>8)</sup>

이러한 반응을 진행시키기 위해서는 7번위치에 halide를 가진 퀴놀론 moieties와 tin compounds 그리고 palladium catalyst가 필요하였다. intermediate(1)과 (2)는 기존의 방법에 의하여 쉽게 합성할 수 있었다.<sup>3,4)</sup> Heteroaryltrialkyltin compounds(2-tributylstannyl-thiophene, 2-tributylstannyl-furan, 3-tributylstannyl-pyridine, 2-fluoro-3-tributylstannyl-pyridine)의 합성은 일반적인 hydrogen-metal exchange법에 따라서 만들었다. 2-Tributylstannyl-thiophene을 ether에 -

78°C에서 thiophene을 용해하고 *n*-BuLi을 가하면 thiophene의 2번 위치가 쉽게 lithiation된다.<sup>9)</sup> 여기에 electrophile로써 tributyltin chloride를 가하면 metal-metal exchange가 일어나서 우리가 원하는 tin compounds를 합성할 수 있었다(Scheme I).

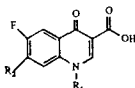
Coupling 반응을 통한 새로운 퀴놀론 유도체의 합성은 Scheme II와 같다. DMF를 용매로 사용하고 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II)을 catalyst로 사용하여 반응을 진행시켰다. 미반응의 출발물질은 실험실에서 고안해 낸 방법인 piperazine과 반응시켜 기존의 알려진 물질인 norfloxacin 또는 ciprofloxacin으로 하여 제거하였다(compound 3,4,5,6). 그 외의 물질은 재결정법에 의하여 정제하였다.

전체적으로 반응의 수율이 좋지 못하여서 catalyst로 사용한 dichlorobis(triphenylphosphine)palladium(II)보다 반응성이 우수하다고 알려져 있는 tris(dibenzylideneacetone)dipalladium을 사용하여 보았으나 큰 반응성의 차이를 보이지 않았으며 전자가 물과 chloroform에 의하여 제거가 용이한 반면 후자는 쉽게 제거할 수 없는 단점을 가지고 있었다. 이렇게 하여 얻어진 8개의 compounds(Table 1) 및 그 MIC(Table II)는 다음과 같다. MIC에 reference로는 ciprofloxacin을 사용하였다.

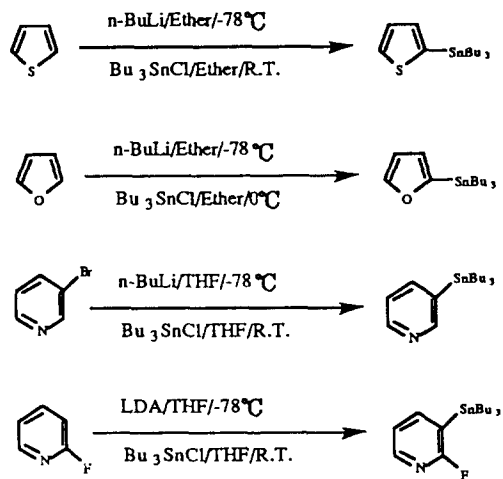
## 결 론

퀴놀론 모핵의 합성은 기존에 알려진 합성방법인 Gould-Jacobs방법<sup>3)</sup>과 Bayer방법<sup>4)</sup>에 의해서 intermediate로 사용한 7-chloro-1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-

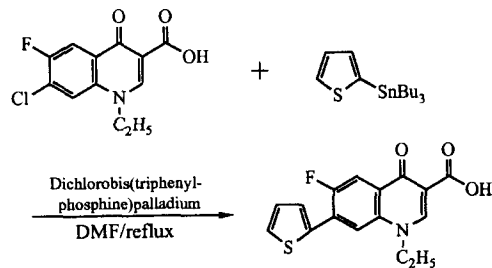
Table 1



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Inter. 1	Ethyl	Cl	Inter. 2	Cyclopropyl	Cl
Comp. 3	Ethyl		Comp. 4	Cyclopropyl	
Comp. 5	Ethyl		Comp. 6	Cyclopropyl	
Comp. 7	Ethyl		Comp. 8	Cyclopropyl	
Comp. 9	Ethyl		Comp. 10	Cyclopropyl	



Scheme I



Scheme II

4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid와 1-cyclopropyl-7-chloro-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-quinoline-3-carboxylic acid를 합성하였다. Hetero aromatic tin compound는 furan, thiophen, 3-bromopyridine, 2-fluoropyridine에 *n*-BuLi을 사용하여 metallation한 후 tributyltin chloride를 사용하여 합성하였다.

MIC의 결과는 furan과 thiophene이 치환된 화합물(compound 3,4,5,6)에서는 G(+)와 G(-)에서 모두 좋은 MIC data를 보여주지 못하였다. 그러나 pyridine과 2-fluoro pyridine의 경우에는 G(-)에서는 대조군으로 사용된 ciprofloxacin과 2-fluoro pyridine의 경우에는 G(-)에서는 대조군으로 사용된 ciprofloxacin에 미치지 못하지만 G(+)에서는 대조군과 유사하거나 더 좋은 값을 보여 주었다.<sup>10)</sup>

이상의 intermediate와 tin compounds를 palladium촉매하에서 반응시켜 8개의 새로운 compounds

Table II—Antibacterial test (MIC  $\mu\text{g/ml}$ )

G	Strains	Code No	Reference	3	4	5	6
	<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	0.1	0.2	0.1	0.05	0.05
	<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6633	0.4	1.6	3.2	1.6	1.6
+	<i>Staphylococcus aureus</i>	CW 106	0.1	12.8	1.6	3.2	1.6
	<i>Staphylococcus pyrogenes</i>	CW 102	0.1	6.4	1.6	3.2	1.6
	<i>Staphylococcus faecium</i>	CW 103	0.8	204.8	102.2	204.8	204.8
	<i>Escherichia coli</i>	ATCC 9637	0.05	6.4	1.6	6.4	1.6
	<i>Escherichia coli</i>	CW 108	0.4	204.8	102.2	204.8	102.4
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAO 303	0.1	51.2	12.8	6.4	6.4
-	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CW 114	0.1	51.2	25.6	12.8	12.8
	<i>Enterbacter cloacae</i>	CW 120	0.05	3.2	0.4	0.4	0.4
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	CW 110	0.05	51.2	6.4	6.4	3.2
	<i>Salmonella typhimurium</i>	CW 116	0.4	3.2	0.8	0.8	0.4
G	Strains	Code No	Reference	7	8	9	10
	<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	0.1	0.1	0.006	0.05	0.05
	<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 6633	0.4	0.2	0.05	0.1	0.2
+	<i>Staphylococcus aureus</i>	CW 106	0.1	0.8	0.4	0.8	0.8
	<i>Streptococcus pyrogenes</i>	CW 102	0.1	0.8	0.8	1.6	1.6
	<i>Streptococcus faecium</i>	CW 103	0.8	51.2	6.4	25.6	25.6
	<i>Escherichia coli</i>	ATCC 9637	0.05	0.05	0.2	0.2	0.8
	<i>Escherichia coli</i>	CW 108	0.4	12.8	3.2	6.4	6.4
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAO 303	0.1	1.6	1.6	3.2	1.6
-	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	CW 114	0.1	3.2	0.8	3.2	3.2
	<i>Enterbacter cloacae</i>	CW 120	0.05	0.1	0.05	0.2	0.4
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	CW 110	0.05	0.2	0.1	0.8	0.8
	<i>Salmonella typhimurium</i>	CW 116	0.4	1.6	0.2	0.8	0.8

reference : ciprofloxacin

를 합성하였다. 이로한 C-C결합을 통한 heteroaromatic ring 특히 pyridine류와 같이 치환기내에 염기성 질소를 포함하는 화합물이 항균활성이 유효한 것으로 사료되며 quinolone의 G(+)-군에 대한 항균력을 보다 상승시킬 수 있는 치환기의 개발이 연구되면 C-7위치에 C-C결합을 갖는 퀴놀론 구조가 항균제로써 개발될 가능성이 있음을 보여주었다.

### 감사의 말씀

이 논문의 연구는 서울대학교 신의약품 개발 연구센터 및 보사부지원으로 이루어졌으며 이에 감사드립니다. 또한 MIC test를 해주신 중외제약 연구소장님과 연구6실 여러분께 감사드립니다.

### 문헌

- 1) Leshner, G. Y.; Froelich, E. D.; Bailey, J. H.; Brundage, R. P.: 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *J. Med. Chem.* **5**, 1063-1065 (1962).
- 2) Crumplin, G. C.; Kenwright, M.; Hirt, T.: Investigations into the mechanism of action of the antibacterial agent norfloxacin. *J. Antimicrob. Chemotherapy* **13**(suppl.B.) 9-23 (1984).
- 3) Koga, H.; Itoj, A.; Murayama, S.; Suzue, S.; Irikura, T.: Structure-activity relationships of antibacterial 6,7-and 7,8-disubstituted 1-alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. *J. Med. Chem.* **23**, 1358-1363 (1980).
- 4) Wise, R.; Andrews, J.; Edwards, L. J.: *In vitro* acti-

- ivity of Bay 09867, a new quinoline derivative, compared with those of other antimicrobial agents. *J. Antimicrob. agents chemother.* **23**, 559-564 (1983).
- 5) Colquhoun, H. M.; Thompson, D. J.; Twigg, M. V.: Carbonylation(Pienum press) 236 (1991).
- 6) Bailey, T. R.: Unsymmetrical heterobiaryl synthesis. A highly efficient palladium-catalyzed cross-coupling reaction of heteroaryl trialkylstannanes with aryl halides. *Tet. Lett.* **21**, 4407-4410 (1986).
- 7) Farina, V.; Baker, S. R.; Benigni, D. A.; Hauck, S. I.; Chester Sapino, Jr.: Palladium catalysis in cephalosporin chemistry: General methodology for the synthesis of cephem side chains. *J. Org. Chem.* **55**, 5833-5847 (1990).
- 8) Laborde, E.; Kiely, J. S.; Lesheski, L. E.; Schroeder, M. C.: Novel 7-substituted quinolone antibacterial agents. Synthesis of 7-alkenyl, cycloalkenyl, and 1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridinyl-1,8-naphthyridines. *J. Heterocycl. Chem.* **28**, 191-198 (1991).
- 9) Brandsma, L.; Verkrujisse, H. D.: Preparative organometallic chemistry(Springer-Verlag) Vol. I 115-118 (1987).
- 10) Laborde, E.; Kiely, J. S.; Culbertson, T. P.; Lesheski, L. E.: Quinolone antibacterials; Synthesis and biological activity of carbon isosteres of the 1-piperazinyl and 3-amino-1-pyrrolidinyl side chains. *J. Med. Chem.* **36**, 1964-1970 (1993).