DAEHAN HWAHAK HWOEJEE
(*Journal of the Korean Chemical Society*)
Vol. 34, No. 5, 1990
Printed in the Republic of Korea

Aclacinomycin A의 Aglycone의 유도체들의 합성

金根載† · 金鶴鎭
한남대학교 이과대학 화학과

(1989. 3. 6 접수)

Synthesis of Aglycone Derivative in Aclacinomycin A.

Keun Jae Kim† and Hak Jin Kim
Department of Chemistry, Han Nam University, Taejeon 300-791, Korea

(Received March 6, 1989)

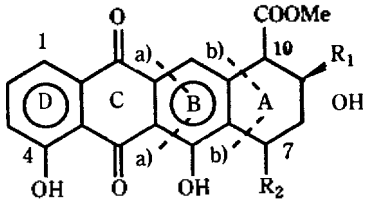
요 약. 항생항암제인 Aclacinomycin A(**1**)의 aglycone 부분인 aklavinone(**2**)의 유도체인 7-deoxy-9-methyl aklavinone(**3**)을 합성하였다.

ABSTRACT. 7-Deoxy-9-methyl aklavinones, the derivatives of aklavinone (the aglycone of extensive family of glycosidically derived from anthracycline antibiotics possessing significant activity), were synthesized by the simple and efficient reaction procedure.

서 론

Aclacinomycin A(**1**)는 T. Oki 등[1]에 의하여 streptomyces galilaeus에서 분리되고, 그 구조가 확인되어진 anthracycline 계열의 항생항암제로써 이전의 다른 anthracycline 계열의 항생항암제들 보다 독성은 적고 상대적으로 적은 양으로 큰 효과를 나타낸다고 알려져 있다[2].

Aclacinomycin A(**1**)의 aglycone 부분을 aklavinone(**2**)이라 하며 이는 Diels-Alder반응[3], 전이반응[4], Friedel-Crafts 반응 등에 의하여 합성되어져 왔다. 이러한 여러 합성방법들 중에서 Diels-Alder 반응을 이용하는 것이 B-고리의 방향족화 및 각 치환기들의 위치선택적 도입에 용이하리라 생각되어 *Fig.* 1의 (a)와 (b)의 위치를 선정하여 중간체를 합성한 다음 이들을 반응시켜 합성하였다. C, D-고리를 갖는 화합물로 5-hydroxy-1, 4-naphthoquinone을 사용하였으며, A, B-고리의 형성과 B-고리의 방향족화를 위하여 vinyl ketene acetal을 새로운 방법으로 합성하였다. 이러한 vinyl ketene acetal의 합성방법은 Rapoport 등[4e,5]에 의하여 보고되어진 바 있으나 본



1; R_1 = Et, R_2 = Sugar
2; R_1 = Et, R_2 = OH
3; R_1 = Me, R_2 = H

Fig. 1. Aclacinomycin.

연구에서는 새로운 방법을 시도하여 좋은 결과를 얻었다.

결과 및 고찰

Aklavinone 유도체의 A, B-고리를 형성할 수 있는 vinyl ketene acetal을 새로운 방법으로 합성하였다. B-고리를 형성할 수 있는 diene 및 방향족화를 용이하게 이룰 수 있는 중간물질로 N-methyl pyrrolin-2-one(**4**)을 Baker 등[6]의 방법에 의하여 N-methyl pyrrole을 산화시켜 얻은 다음 이를 triethyl ortho-

formate와 반응시켜 diethyl ketal(**5**)를 합성하였다. 이 diethyl ketal(**5**)은 B-고리를 방향족화하고 6-번 탄소에 hydroxy기를 도입시킬 수 있는 2개의 ethoxy기를 가지고 있다. 또한 이 화합물은 trimethylphosphonoacetate와 methylvinylketone을 Witting-Horner 반응시켜 얻은 methyl-3-methyl penta-2,4-dienoate(**6**)와 Diels-Alder 반응을 일으킬 수 있는 2중결합을 가지고 있다. 이 화합물은 Hoffmann 제거반응에 의하여 diene을 형성시킬 수 있는 구조로 형성되어 있다. 화합물(**5**)와 (**6**)을 Diels-Alder 반응시켜 부가생성물(**7**)을 얻었다. Diene과 dienophile의 치환기들에 위치선택성을 부여하기 위한 반응조건이 주어지지 않았으므로 치환기들 사이의 입체장애가 최소화된 부가생성물(**7**)이 우세하게 형성되어짐을 알 수 있었다. 목적물과 부생성물의 조성비는 5 : 2 정도였으며 혼합물 중에서 목적물을 column chromatography로 분리하였다.

이 부가생성물(**7**)을 methyl iodide 및 5-hydroxy-1, 4-naphthoquinone과 in situ에 반응시키고 방향족화하여 anthrquinone(**8**)을 얻었다. 화합물(**7**)을 methyl iodide와 반응시켜 Hoffmann-type의 제거반응에 의하여 형성되어지리라 생각되는 중간체인 vinyl ketene acetal은 매우 불안정[5]하여 분리, 확인할 수 없었다. 따라서 반응을 in situ로 진행시켰으며 위치선택적인 반응조건을 부여하지 않을 경우에는 diene과 dienophile의 치환기들 사이의 입체장애로 인하여 목적물(**8**)의 생성비가 감소(1.5 : 1)함을 알 수 있었다. 그러나 위치선택성을 부여하기 위하여 Lewis-산 촉매(borontrifluoride etherate ; 5 mol %)를 가하면 Lewis-산 촉매가 dienophile의 분자내 수소결합을 강화시켜 diene의 HOMO와 dienophile의 LUMO 사이의 상호작용을 증강시키게 되어 목적물의 생성비가 증가(9 : 1) 됨을 알 수 있었다. 이들의 조성비는 GC로 확인할 수 있었으며 이를 염기로 처리하여 ethoxy기 중의 하나를 제거하여 B-고리가 방향족화되면 화합물(**8**)을 얻었다.

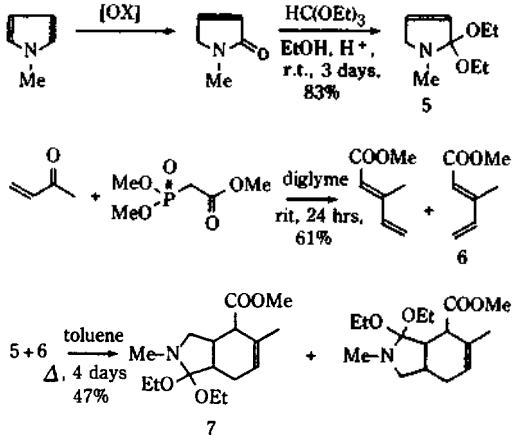
9-번탄소에 hydroxy기를 도입시키기 위하여 화합물(**8**)을 m-CPBA와 반응시켜 epoxide(**9**)를 형성하였다. 이 때 peracid는 10-번탄소의 carbomethoxy기가 allylic strain을 덜 받는 pseudo-equitorial 배열을 가질 수 있는 방향에서 반응하게 되므로 epoxide(**9**)가 주생성물이 된다. 이를 p-toluene sulfonic acid, sodium bromide와 반응시키면 epoxide의 C-O 결합들 중에서 치환기의 수가 적은 탄소쪽의 결합이 절단되며, hydroxy기는 입체장애를 덜 받는 기하학적인 구조를 갖게 되어 bromohydrin (**10**)이 얻어진다. 이를 가수소분해에 의하여 bromine을 제거한 다음, aluminium chloride로 탈알킬화반응시켜 새로운 aklavinone유도체인 7-deoxy-9-methyl aklavinone을 합성하였다.

실 험

화합물의 확인에 사용된 자외선 spectrum은 Pye-Unicam SP 8-400, 적외선 spectrum은 Pye-Unicam SP 3-300, 핵자기공명 spectrum은 Varian EM-360A, Varian FT-80A 및 Bruker EP-80CW를 사용하였으며 TMS를 내부표준 물질로 사용하였고, 녹는점은 FIsher-Johns MP App.로 얻었으며, GC는 Shimadzu GC-8A를 사용하였다.

N-Methyl pyrrolin-2-one diethyl ketal(5). Baker 등[6]의 방법에 의하여 만든 N-methyl pyrrolin-2-one(**4**)(0.97g, 10 mmol)과 triethyl orthoformate (2.22g, 15 mmol)을 15 m*l*의 무수 ethanol에 녹인 다음 p-toluene sulfonic acid(0.11g)과 4-A molecular sieve(10g)을 가한다음 실온에서 3일 동안 교반하였다. 충분한 양의 염기를 가하여 혼합물을 중화시킨 다음 1/10 정도의 부피로 농축시켰다. 농축된 혼합물을 분별증류하여 연한황색의 oil(1.42g, 83%)을 얻었다. bp ; 81~83℃(15 torr), IR(neat) ; 1650, 1460, 1058, 705 cm^{-1}, NMR($CDCl_3$) ; 7.3~7.1, 4.16, 2.82, 2.02, 1.02 ppm.

Metyl 3-methyl penta-2, 4-dienoate(6). Diglyme(30 m*l*)에 sodium hydride(1.0g, excess)를 섞은 다음 잠시 교반하여 준 후 여기에 trimethyl phosphonacetate(5.5g, 30 mmol)을 실온을 유지하면서 적가하였다. 모두 가한 후 1시간 동안 더 교반하여 준 다음 여기에 methyl vinyl ketone(1.4g, 20 mmol)을 서서히 적가하였다. 이 혼합용액을 실온에서 하루 동안 교반하여 준 다음 diglyme(20 m*l*)를 가하고, 물(100 m*l*)을 가하여 희석시킨 후 유기물층을 분리하였다. 용매를 제거하고 spinning-band

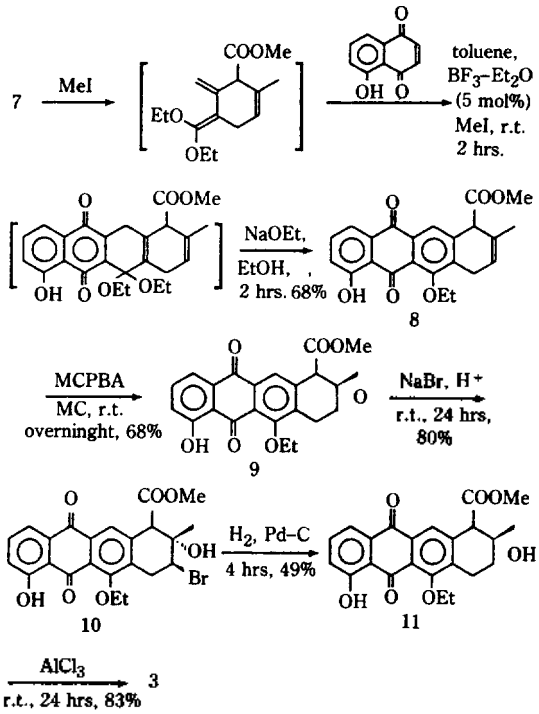


Scheme 1. Synthetic pathway of vinyl ketene acetal precursor.

column으로 증류하여 무색의 액체(1.54g, 61%)를 얻었다. bp : 54~55.5℃(25 torr), UV(EtOH) : 285 nm(E=18700). NMR($CDCl_3$) : 7.2, 6.45, 5.05, 3.7 ppm.

Diels-Alder 부가생성물(7). Diethylketal(0.85g, 5 mmol)과 methyl 3-methyl penta-2,4-dienoate (0.8g, 6 mmol)을 dry toluene(50 m*l*)에 섞은 다음 4일 동안 환류교반시켰다. TLC로 반응의 완결을 확인한 후 용매를 제거하고 silica gel(230~400 mesh)이 wet-packing된 column(chloroform-ethanol=3 : 1)으로 분리한 다음 건조(magnesium sulfate) 시킨 후 용매를 제거하여 갈색의 고체(0.71g, 63%)를 얻었다. mp : 164~167℃, IR(KBr) : 3180, 3120, 1720, 1680 cm^{-1}, NMR($CDCl_3$) : 7.3~7.0, 4.57, 3.95, 2.83, 0.95 ppm.

Anthraquinone 유도체(8). 화합물(7)(0.23g, 1 mmol)을 dry toluene(20 m*l*)에 녹인 다음 boron trifluoride etherate(5 mol%)를 가하고 여기에 methyl iodide(0.42g, 3 mmol)을 dry toluene(20 m*l*)에 녹인 용액을 적가한다. 1/2정도 가한 후부터 dry toluene(20 m*l*)에 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone(0.2 g, 1 mmol)을 녹인 용액을 같은 속도로 적가한다. 모두 가한 후 실온에서 12시간 동안 교반하고 용매를 제거하였다. 여기에 sodium ethoxide ethanol 용액을 가하여 중화시킨 다음 2시간 동안 환류교반하였다. 5%-HCl 용액을 가하여 약산성(pH=5 정도)이 되도록 한 다음 농축하고 ether(20 m*l*)와 dichloromethane(5 m*l*)를 가한 후 유기물층을 분리하였다. 수용액층을 ether(50 m*l*×3)로 추출한 후 유기물층을 모아 brine으로 세척(100 m*l*×3)하고 건조(magnesium sulfate) 시킨 후 용매를 제거하여 황색의 고체(0.28g, 68%)를 얻었다. mp. : 183~186℃, IR(KBr) : 3450, 1710, 1675, 1640, 1590 cm^{-1}.



Scheme 2. Synthetic pathway of 7-deoxy-9-methyl aklavinone.

Epoxy 화합물(9). Anthraquinone 유도체(8) (0.2g, 0.5 mmol)을 dry dichloromethane(50 m*l*)에 녹인 다음 m-chloroperbenzoic acid(1.25g, 0.6 mmol, Aldrich 80~85% pure)를 dry dichloromethane(5 m*l*)에 녹인 용액을 가한 후 실온에서 하루 밤 동안 교반하였다. 혼합용액을 5%-sodium bicarbonate 수용액으로 세척(100 m*l*×3) 한 다음 용매를 제거하고 column(dichloromethane-hexane=4 : 1)으로 분리하여낸 다음 건조(magnesium sulfate)시킨 후 용매를 제거하여 황색의 고체(0.15g, 69%)를 얻었다. mp. : 216~219℃, IR(KBr) : 3450, 1700, 1680, 1640, 1570, 1130 cm^{-1}, NMR($CDCl_3$) : 13.1, 7.9~7.5, 7.25, 4.9~3.8, 3.4~3.1, 2.7~2.3, 2.0~1.6, 1.05 ppm.

Bromohydrin(10)의 형성. Epoxsy 화합물(9) (0.21g, 0.5 mmol)과 sodium bromide(0.06g, 0.6 mmol)를 dry aceyonitrile(50 ml)에 넣고 실온에서 1시간 동안 교반하여 준 후 여기에 p-toluenesulfonic acid(0.1g)을 dry acetonitrile(5 ml)에 녹인 용액을 가한다. 이 혼합액을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음 여기에 dichlomethane(200 ml)를 가하고 물로 세척(25 ml×3)한 후 건조(magnesium sulfate) 시킨 다음 용매를 제거하고 chloroform-ether(3 : 1) 혼합용매로 재결정하여 황색의 고체(0.18g, 80%)를 얻었다. mp. ; 167~170℃, NMR($CDCl_3$) ; 13.05, 7.8~7.5, 7.1, 3.9~3.75, 3.3~3.1, 2.8~2.5, 1.9~1.65, 0.95 ppm.

Bromine의 제거(11). Bromohydrin(**10**)(0.25g, 0.5 mmol)을 dry methanol(15 ml)에 녹이고 여기에 5% Pd-C(0.01g), ammonium acetate(0.005g)과 acetic acid(0.1 ml)를 가한 다음 교반하면서 수소기체를 4시간(5 ml/시간)동안 가하여 주었다. 모두 가한 후 실온에서 잠시 교반한 다음 용매를 제거하고 chloroform-ether(3 : 1) 혼합용매로 재결정하여 황색의 고체(0.1g, 49%)를 얻었다. mp. ; 227~230℃, NMR($CDCl_3$) ; 12.85, 7.85~7.6, 7.1, 4.1~3.9, 3.2~2.9, 1.9~1.7, 1.0 ppm.

7-Deoxy-9-methyl aklavinone(3)의 합성. 6-Ethoxyanthraquinone(**11**) (0.21g, 0.5 mmol)을 dry dichloromethane(50 ml)에 녹인 다음 여기에 aluminum chloride(0.08g, 0.6 mmol)를 가한 후 질소기체 속에서 24시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 ether(50 ml×3)로 추출하고 건조(magnesium sulfate)시킨 후 용매를 제거하여 연한 황색의 고체(0.17g, 83%)를 얻었다. mp. ; 183~185℃, UV(methanol) ; 263, 227 nm, IR(KBr) ; 3640, 1650, 1610, 1540 cm^{-1}, NMR($CDCl_3$) ; 12.7, 11.95, 7.8~7.6, 7.25, 4.4, 3.8, 3.1~3.0, 2.9~2.7, 2.4~2.2, 2.0~1.9, 1.75~1.65, 1.6~1.55, 1.45, 1.0 ppm.

본 연구는 1986년 한국학술진흥재단의 자유공모과제 학술조성비에 의하여 지원되었음.

인 용 문 헌

1. T. Oki, Y. Matsuzawa, A. Yoshimoto, K. Numata, I. Kitahara, S. Hori, A. Takamatsu, H. Umezawa, M. Ishizuka, H. Maganawa, H. Suda, M. Hamada, and T. Takeuchi, *J. Antibiotics*, **28**, 830 (1975); (b) T. Oki, I. Kitamura, A. Yoshimoto, Y. Matsuzawa, N. Shibamoto, T. Ogasawara, T. Inui, A. Takamatsu, T. Takeuchi, T. Masuda, M. Hamada, H. Suda, M. Ishizuka, T. Sawa, and H. Umezawa, *ibid*, **32**, 791 (1979).
2. (a) T. Oki, I. Kitamura, Y. Matsuzawa, N. Shibamoto, T. Ogasawara, A. Yoshimoto, T. Inui, H. Naganawa, T. Takeuchi, and H. Umezawa, *ibid*, **32**, 801 (1979); (b) S. Hori, M. Shirai, H. Shinchi, T. Oki, T. Inui, S. Tsukagoshi, M. Ishizuka, and H. Umezawa, *Gann.*, **68**, 685 (1977); (c) T. Oki, *J. Antibiotics*, **30**, S-70 (1977); (d) T. Oki and T. Inhu, *ibid*, **33**, 1323 (1980).
3. (a) A. S. Kende and J. P. Rizzi, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4247 (1981); (b) B. A. Perlman, J. M. McNamara, I. Hasan, S. Hatakeyama, H. Sekizaki, and Y. Kishi, *ibid*, **103**, 4248 (1981); (c) J. M. McNamara and Y. Kishi, *ibid*, **104**, 7371 (1982); (d) R. K. Boeckman, Jr. and F. -W. Sum, *ibid*, **104**, 4604 (1982); (e) J. G. Bauman, R. C. Hawley, and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **50**, (1981).
4. P. N. Confalone and G. Pizzolato, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4251 (1981).
5. J. G. Bauman, R. C. Hawley, and H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **49**, 3791 (1984).
6. J. T. Baker and S. Sifniades, *ibid*, **44**, 2798 (1979).