

새로운 Michael Acceptor를 이용한 Naphthoate 유도체 합성

趙仁鎬 · 魯永劼[†] · 李準龍 · 蘇祥文 · 金成烈 · 申洪植 · 柳東辰 · 金碩仁

전북대학교 자연과학대학 화학과

(1991. 6. 21 접수)

Synthesis of Naphthoate Derivatives Using the New Michael Acceptors

In-Ho Cho, Young Soy Rho[†], Jun Yong Lee, Sangmoon Soh, Sungyeol Kim,
Hongsig Sin, Dongjin Yoo, and Seok In Kim

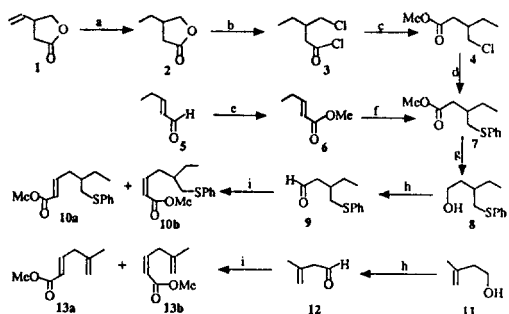
Department of Chemistry, Chonbuk National Univ. Chonju 560-756, Korea

(Received June 21, 1991)

Phthalide sulfone 화합물에 α,β -unsaturated carbonyl system을 갖는 화합물들을 Michael addition시켜서 polynuclear aromatic ring system을 갖는 anthracycline계의 항암항생제를 합성하고 있는 과정에서 우리는 Michael acceptor로써 이용되어질 heptenoate 화합물 10과 hexenoate 화합물 13을 합성하게 되었다(Scheme 1). 각각 *cis*, *trans*를 갖는 화합물 10이나 13을 분리할 필요 없이 phthalide sulfone 14와 Michael addition으로 ring annelation을 시킨 결과 10에 존재했던 carbomethoxy group과 phenyl sulfide가, 또한 화합물 13의 carbomethoxy group과 double bond가 그대로 결합친과 같은 orientation을 이루었으므로(Scheme 2), 이들을 이용하여 anthracycline 화합물의 4개의 ring과 그의 구조가 요구하는 각종 functional group으로 변형시킬 수가 있어서 실제로 이들 2종의 화합물은 대단히 중요하게 쓰여질 것으로 보여진다.

이들을 합성하기 위해서 처음 사용한 물질은 Kido 등이^{2a} Frullanolide를 합성하는데 중요한 중간물질로 사용했던 β -vinyl- γ -butyrolactone(1)인데 이 물질은 Kondo와 Mori의 방법을^{2b} 그대로 이용해서 *trans*-2-butene-1,4-diol과 triethyl orthoacetate로부터 만들어서 사용했다. 화합물 1(3.5 g, 31.2 mmol)을 10% Pd/C 촉매하의 EtOH/EtOAc(50 ml)속에서 Parr app.를 사용하여 hydrogenation(30 psi, 2 hr)시켜서 lactone 화합물 2를 oil 상으로 얻었고, 이

것을 ZnCl₂ 촉매하에서 SOCl₂(4.68 ml, 64.2 mmol)로 벤젠용매(60 ml)속에서 dichlorination시켜서 분리하지 않은 화합물 3을 얻은 뒤 pyridine(12.47 ml, 30.6 mmol)과 MeOH에서 methoxylation시켜 ester 화합물 4를 얻었다. 화합물 4(8.05 g, 48.9 mmol)의 Cl을 보다 안정하며 good leaving group인 SPh로 바꾸기 위해서 PhSNa(54.3 mmol)를 이용해서³ sulfide 화합물 7을 만들었다. 이 물질은 MeOH(50 ml)속에서 *trans*-2-pentenal(2.0 ml, 20.4 mmol)을 Corey의 방법에 따라⁴ NaCN(5.5 g, 0.11 mol), CH₃COOH(1.96 ml, 34.1 mmol) 그리고 act. MnO₂(39 g, 0.45 mol KMnO₄, MnSO₄·xH₂O, NaOH로 조제)⁵를 이용해서 ester 화합물 6을 만든 뒤, β -위치에 PhS-CH₂-를 붙여서 역시 같은 화합물 7을 만들 수가 있었는데, 이때 bromomethyl phenyl sulfide로 -78 °C에서 Grignard 반응조건에 Me₂S·CuBr을 가해서 반응시킨 결과⁶ 61%의 수율로 화합물 7이 얻어졌지만 약 15%의 치환생성물도 얻어졌다. 또한 Me₂S·CuBr의 complex를 사용하지 않고 전형적인 Grignard 조건으로만 반응시켰을 경우는 치환생성물과 dimer가 절반씩 생성되었다. 두 가지 방법에 의해서 얻어진 화합물 7(3.5 g, 14.7 mmol)의 ester기를 알콜로 바꾸기 위해서, 2.1 eq의 LAH(1.2 g, 30.8 mmol)를 가해서 reduction시킨 뒤 Rochell 염을 가해서 LAH를 제거시킴과 동시에 두 층을 분리하여 알콜화합물 8을 얻었고⁷, Dichloromethane(70 ml)

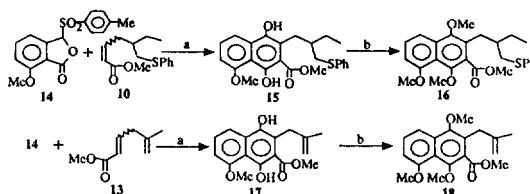


a. 10% Pd/C, H₂/EtOH-EtOAc(1:1), 98% b. SOCl₂, ZnCl₂/benzene c. MeOH, py, 2 hr, 40°C, 72% d. PhSH, Na, KI/MeOH, r.f., 89% e. NaCN, CH₃COOH, act. MnO₂/MeOH, 93% f. Mg, BrCH₂CH₂Br, PhSCH₂Br, Me₂S CuBr/THF, -78°C, 61% g. LAH/ether, 0°C, 95% h. PCC/CH₂Cl₂, rt, ether, 85~88% i. trimethyl phosphonoacetate, 60% NaH/DME, 60°C, 78~81%, 83~9~85%.

Scheme 1

속에서 8(3.2 g, 15.2 mmol)을 PCC(6.56 g, 30.4 mmol)를 이용하여 oxidation시켜서 aldehyde 화합물 9를 얻었다.

한편 화합물 10과 같은 용도로 쓰여질 화합물 13의 합성은, 먼저 그의 precursor 12를 얻기 위해서 Aldrich사로부터 구입한 butenol 11(1.0 ml, 9.87 mmol)를 화합물 9에서와 같은 방법으로 PCC(4.25 g, 19.74 mmol)로써 oxidation을 시킨 결과 88%의 수율로써 얻었는데, 이 화합물 12를 바로 NMR check 했을 때 δ 9.49에서 CHO를 확인했으나 하루 지난 뒤의 NMR 값은, δ 9.49의 CHO는 없어지고 δ 9.98(d, J=8.18 Hz)의 enolic OH와 2개의 double bond를 각각 δ 5.94, δ 5.86, δ 5.71에서 확인할 수가 있었다. Aldehyde 화합물 9나 12를 α,β-unsaturated carbonyl system을 갖는 물질로 바꾸기 위해서 Horner-Wadsworth-Emmons 반응을 같은 당량의 trimethyl phosphonoacetate와 60%의 NaH로 반응시킨 결과나⁸ Rathke의⁹ 방법애 따라 CH₃CN속에서 aldehyde 화합물 : trimethyl phosphonoacetate : Et₃N : LiBr = 1 : 1 : 1.1 : 1.2의 비율에서 반응시킨 결과는, 화합물 10에서는 *trans*와 *cis*가 73 : 3으로 얻어져 분리된 2종의 물질을 얻을 수가 있었지만 화합물 13에서는 double bond가 conjugated form으로 이동된 *trans*와 *cis*가 GC/MS 값에서 약 2 : 1의 생성비를 보이므로 *cis* 물질을 각종 solvent system으로 분리하려 했으나 아주 깨끗한 순물질을 얻지 못하였으므로 *trans*인 13a와 합해서 다음 반



a. t-BuOH, n-BuLi/THF, -78°C, 2 hr, 82~85% b. Me₂SO₄, K₂CO₃/acetone, 14 hr, r.f., 93~95%.

Scheme 2

응을 진행시켰다.

이상에서 얻어진 화합물 10이나 13의 *trans*, *cis* 화합물들은 어느 것이든 우리가 원하는 anthracycline계의 ring annelation 과정에서 모두 Michael acceptor로써 이용할 수가 있기 때문에 우리가 항상 사용하는 phthalide sulfone 화합물 14을 이용해서 Michael 반응을 진행시키고 phenolic OH를 methylation시켜서 화합물 16과 18을 얻었다. 이 물질은 phenyl sulfide나 double bond를 이용해서 carbomethoxy기와 결합시킨 뒤 또 하나의 ring을 construction시키면 tetracyclic ring system을 갖는 물질로 변형될 수가 있으므로 anthracycline계의 항암항생제 합성에 중간체로 이용되어질 수 있을 것으로 본다.

본 연구의 일부는 1991년도 교육부 기초과학육성 연구비의 지원으로 이루어졌음.

인 용 문 헌

- (a) F. M. Hauser, P. Hewawasam, and Young S. Rho, *J. Org. Chem.*, **54**, 5110 (1989); (b) Inho Cho, J. S. Chung, B. K. Han, D. J. Yoo, J. Y. Lee, and Young S. Rho, *J. Kor. Chem. Soc.*, **33**, 644 (1989); (c) Inho Cho, R. P. Rhee, F. M. Hauser, and Young S. Rho, *J. Kor. Chem. Soc.*, **30**, 109 (1986); (d) Inho Cho, J. S. Chung, Young S. Rho, and R. P. Rhee, *J. Kor. Chem. Soc.*, **32**, 575 (1988).
- (a) F. Kido, K. Tsutsumi, R. Maruta, and A. Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6420 (1979); (b) K. Kondo and F. Mori, *Chem. Letters*, 741 (1974).
- F. M. Hauser and R. P. Rhee, *J. Org. Chem.*, **45**, 3061 (1980).
- E. J. Corey, N. W. Cilman, and B. E. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5616 (1968).

5. (a) L. F. Fieser and M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, **1**, 637 (1967); (b) J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen, and T. Walker, *J. Chem. Soc.*, 1094 (1952).
6. (a) H. O. House, C-Y. Chu, J. M. Wilkins, and M. J. Umen, *J. Org. Chem.*, **40**, 1460 (1975); (b) P. Kocovsky and D. Dvorak, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5015 (1986); (c) J. H. Nelson, P. N. Howells, G. S. DeLullo, and D. L. Landen, *J. Org. Chem.*, **45**, 1246 (1980); (d) E. J. Corey and D. Seebach, *J. Org. Chem.*, **31**, 4097 (1966); (e) Sing-Hou Liu, *J. Org. Chem.*, **42**, 3209 (1977); (f) J. Ficini, P. Kahn, S. Falou, and A. M. Touzin, *Tetrahedron Lett.*, 67 (1979).
7. L. A. Paquette, S. Liang, L. Waykole, G. DeLuca, H. Jendralla, R. D. Rogers, D. Kratz, and R. Gleiter, *J. Org. Chem.*, **55**, 1598 (1990).
8. (a) W. S. Wadsworth Jr. and W. D. Emons, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1733 (1961); (b) K. H. Dahm, B. M. Trost, and H. Roller, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5292 (1967).
9. M. W. Rathke and M. Nowak, *J. Org. Chem.*, **50**, 2624 (1985).
10. ¹H NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 4.43 (d'd, J=7.47, 9.01 Hz, 1H, -OCH), 3.94 (d'd, J=6.71, 9.01 Hz, 1H, -OCH), 2.00~2.80 (m, 3H, COCH₂, CH), 1.30~1.84 (m, 2H, CH₂), 0.95 (t, J=7.14 Hz, 3H, CH₃); **4**. δ 3.68 (s, 3H, OMe), 3.62 (d, J=4.62 Hz, 2H, CH₂Cl), 2.35~2.72 (m, 2H, COCH₂), 2.09~2.30 (m, 1H, CH), 1.30~1.60 (m, 2H, CH₂), 0.93 (t, J=7.14 Hz, 3H, CH₃); **7**. mp. 82~83°C, δ 7.25~7.36 (m, 5H, ArH), 3.65 (s, 3H, OMe), 2.97 (d, J=6.15 Hz, 2H, PhS-CH₂), 2.40~2.65 (m, 2H, COCH₂), 1.85~2.30 (m, 1H, CH), 1.41~1.56 (m, 2H, CH₂), 0.90 (t, J=7.14 Hz, 3H, CH₃); **6**. bp. 140~143°C, δ 7.04 (dt, J=15.66, 6.32 Hz, 1H, =CH), 5.82 (dt, J=15.66 Hz, 1H, =CHCO), 3.73 (s, 3H, OMe), 2.26 (m, 2H, CH₂), 1.07 (t, J=7.42 Hz, 3H, CH₃); **8**. mp. 80~81°C, Δ 7.25~7.36 (m, 5H, ArH), 4.68 (s, 1H, OH), 3.69 (t, J=6.16 Hz, 2H, CH₂-O), 2.96 (d, J=4.49 Hz, 2H, CH₂SPh), 1.20~1.80 (m, 5H, 2CH₂, CH), 0.91 (t, J=7.10 Hz, 3H, CH₃); **9**. δ 9.74 (t, J=0.02 Hz, 1H, CHO), 7.20~7.35 (m, 5H, ArH), 2.87~3.18 (m, 2H, PhSCH₂), 2.55~2.64 (m, 2H, COCH₂), 2.12~2.40 (m, 1H, CH), 1.40~1.56 (m, 2H, CH₂), 0.90 (t, J=7.14 Hz, 3H, CH₃); **12**. δ 9.49 (t, J=2.34 Hz, 1H, CHO), 5.75 (br s, 1H, =CH), 5.67 (br s, 1H, =CH), 2.91 (m, 2H, CH₂); **10a**. δ 7.18~7.34 (m, 5H, ArH), 6.93 (dt, J=15.82, 7.47 Hz, 1H, =CH), 5.86 (dt, J=15.82, 0.02 Hz, 1H, COCH=), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.70~3.10 (m, 2H, CH₂SPh), 2.20~2.50 (m, 2H, allylic CH₂), 1.60~2.00 (m, 1H, CH), 1.30~1.50 (m, 2H, CH₂), 0.90 (t, J=7.14 Hz, 3H, CH₃); **10b**. δ 7.10~7.40 (m, 5H, ArH), 6.11~6.39 (m, 1H, =CH), 5.86 (dt, J=11.65, 0.02 Hz, 1H, COCH=), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.12~3.50 (m, 2H, CH₂SPh), 2.70~2.98 (m, 2H, allylic CH₂), 1.58~1.90 (m, 1H, CH), 1.18~1.60 (m, 2H, CH₂), 0.90 (t, J=7.14 Hz, 3H, CH₃); **13a**. δ 7.57 (d'd, J=15.16, 11.60 Hz, 1H, =CH), 5.99 (br.d, J=11.60 Hz, 1H, =CH), 5.90 (d, J=15.16 Hz, 1H, =CH), 3.74 (s, 3H, OMe), 1.88 (br s, 6H, CH₃); m/z 140 (M⁺, 45), 125(58), 109(25), 81(75), 41(100); **16**. δ 7.78 (d, J=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.50~7.32 (m, 6H, ArH), 7.14 (d, J=8.0 Hz, ArH), 4.02, 4.00, 3.87, 3.73 (3H each, s, OMe), 3.21~2.93 (m, 2H, CH₂SPh), 2.91~2.72 (m, 2H, benzylic H), 1.92~1.60 (m, 1H, CH), 1.59~1.20 (m, 2H, CH₂), 0.92 (t, J=7.20 Hz, 3H, CH₃); **18**. δ 7.71 (d, J=7.97 Hz, 1H, ArH), 7.47 (t, J=7.97 Hz, 1H, ArH), 6.91 (d, J=7.97 Hz, 1H, ArH), 6.17 (br s, 1H, CH=), 4.01, 3.88, 3.87, 3.77 (3H each, s, OMe), 1.92, 1.75 (3H each s, CH₃); m/z 330(M⁺), 299(8.6), 268(6.4), 240 (5.2).