

## 9,10-Dideoxy- $\beta$ -rhodomycinone의 합성

趙仁鎬 · 魯永鈞\* · 蘇祥文 · 柳東辰 · 李準禧 · 韓秉九

전북대학교 자연과학대학 화학과

(1992. 6. 19 접수)

## Total Synthesis of 9,10-Dideoxy- $\beta$ -rhodomycinone

In Ho Cho, Young Soy Rho\*, Sang Moon Sho, Dong Jin Yoo,  
 Jun Yong Lee, and Byoung Ku Han

Department of Chemistry, Chonbuk National University, Chonju 560-756, Korea

(Received June 19, 1992)

**요 약.**  $\beta$ -Rhodomycinone(1)의 전 단계물질인 9,10-dideoxyrhodomycinone(30)의 전 합성이 이루어졌다. Phthalide sulfone 4를 몇 단계의 반응을 진행시켜서 naphthalide sulfone 12로 변형시킨 뒤, 음이온으로 변형된 naphthalide sulfone 12를 5-ethyl-1,3-cyclohexenone(21)과 Michael 부가반응시켜서 선형으로 결합된 tetracyclic 케톤 화합물 26을 좋은 수율로 얻었다. 화합물 26의 케톤기는 sodium borohydride로 환원시키고 메틸기로 보호하여 화합물 28을 얻었다. 9,10-dideoxy- $\beta$ -rhodomycinone(30)은 pentamethoxy tetracyclic 화합물 28을 oxidative demethylation시키고 메틸기를 제거시켜서 합성하였다.

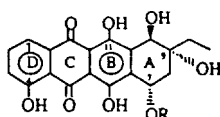
**ABSTRACT.** Total synthesis of 9,10-dideoxyrhodomycinone(30) which is the late-stage precursor of naturally occurring  $\beta$ -rhodomycinone(1) is described. After phthalide sulfone 4 was converted to naphthalide sulfone 12 by the several step. Michale addition of naphthalide sulfone 12 which was converted to an anion with 5-ethyl-1,3-cyclohexenone(21) gave a good yield of linearly condensed tetracyclic ketone compound 26. The keto group of 26 was reduced with sodium borohydride and protected by methyl group to afford compound 28. 9,10-Dideoxy- $\beta$ -rhodomycinone(30) was synthesized from pentamethoxy tetracyclic compound 28 by oxidative demethylation and demethylation of 29.

### 서 론

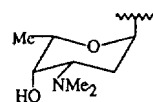
Anthracycline 화합물 중에서 가장 먼저 알려진 rhodomycin계열의 화합물들은 Brokmann이<sup>1</sup> 구조를 규명한 이래 daunomycinones 그리고 aclacinomycinones 계열과 더불어 악성종양이나 급성백혈병 등에 대해서 강력한 항암성을<sup>2</sup> 나타내기 때문에 현재 크게 관심의 대상이 되고 있으며, 이들에 대한 많은 비대칭합성과<sup>3</sup> enantioselective 합성이<sup>4</sup> 이루어지고 있다.

Rhodomycin 계열의 화합물들은 C-9에 공통으로 에틸기를 갖고 있으며, glycone인 rhodosamine과는  $\beta$ -glycosidic 결합으로 연결되어 있지만 aglycone의 각 작용기 위치에 어떤 또 다른 작용기로 치환되어 있느냐에 따라 여러종류가 존재한다.

우리는 이중  $\beta$ -rhodomycin(Fig. 1)을 선정하여 이 물질의 aglycone을 합성하는데 목적을 두었으며, 이 물질의 합성은 우리가 anthracycline의 합성에서 고리접합에 이용하는 phthalide sulfone에<sup>5</sup> 새로운 Michael 받개들로 하나씩 고리를 연결하여 가면서 작용기들을 변화시켜  $\beta$ -rhodomycinone의 최종선구 물질인 9,10-dideoxy- $\beta$ -rhodomycinone(30)을 합성하게 되었다.



1.  $\beta$ -Rhodomycin



2. R = Rhodosamine : Rhoo

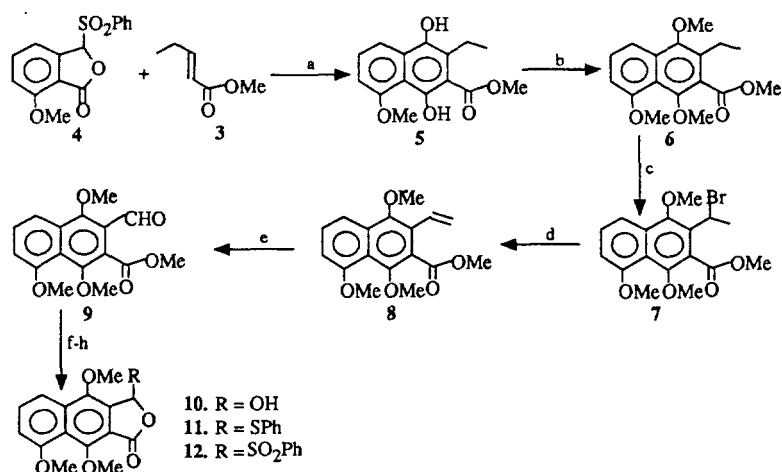
Fig. 1.

## 결과 및 고찰

Anthracycline 화합물의 B, C, D 고리부분을 형성할 naphthalide sulfone **12**는 우리가 주요 Michael 주계로써 사용하는 phthalide sulfone **4**에<sup>5</sup> 3과 같은 반계를 결합시키고 각종 작용기를 변형시켜서 Scheme 1과 같이 합성하였다. 이때 pentenoate **3**은 propionaldehyde(5.5 mmol)와 trimethyl phosphonoacetate(5.5 mmol)을 Horner-Wadsworth-Emons반응<sup>6</sup>(60% NaH 5.5 mmol/DME, rt, 60°C, 12 hr, 75%)으로 얻었으며, 또한 Corey의 방법에 따라<sup>7</sup> *trans*-2-pental(11.9 mmol)을 메탄올에 녹인 뒤 NaCN(65.4mmol), 초산(19.8 mmol) 그리고 활성 MnO<sub>2</sub>(261.5 mmol)을 가해서 95% 이상으로 pentenoate **3**을 얻은 뒤, 이 물질들을 sulfone **4**와 -78°C에서 lithium t-butoxide로 분자내 결합반응을 시켜서<sup>8</sup> 화합물 **5**를 얻고, 화합물 **5**의 두개의 phenolic OH를 메틸기로 보호시켜서 보다 안정한 naphthoate **6**으로 변형시켰다. 화합물 **6**의 알킬기와 carbomethoxy기를 이용하여 또 하나의 furan 고리를 형성시키기 위해서는 벤질탄소를 알데히드기로 바꾸어야 했으므로 NBS를 이용해서 브롬화반응을 시키고 DBU로써 제거시켜서 alkenyl화합물 **8**을 얻었고,

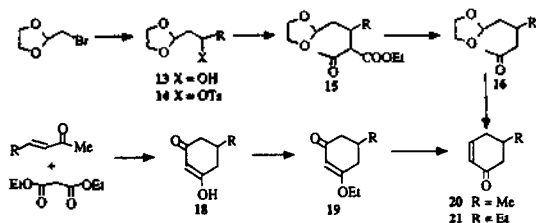
화합물 **8**을 NaIO<sub>4</sub>와 OsO<sub>4</sub>를 이용해서 Lemieux-Johnson 산화반응을 시켜서 알데히드 화합물 **9**를 아주 좋은 수율로 얻었다(95%). 화합물 **9**의 formyl기와 오르토 위치의 carbomethoxy기를 이용하여 고리화반응을 시키기 위해서 염기로서 가수분해시키고 산으로서 처리하여 naphthaldehydic acid 화합물 **10**을 얻었다. 화합물 **10**의 OH기를 sulfone기로 바꾸는 것은 화합물 **4**의 합성을 그대로 적용하여서 먼저 sulfide로 변형시켰지만 이것을 산화시켜서 sulfone기로 바꿀 경우엔 앞에서와는 달리 완충용액(pH 8)속에서 수행하여 naphthalide sulfone **12**를 얻을 수 있었다.

화합물 **12**에 또 하나의 반계를 결합시켜 tetracyclic 고리 시스템을 형성하기 위해서 사용된 화합물 **21**은 Scheme 2에서와 같이 합성하였다. 5-Methyl-2-cyclohexenone(**20**)는 Blanchard<sup>9</sup>와 Hauser가<sup>9</sup> 합성한 바 있고, 유사한 5-isoprpyl-2-cyclohexenone도 Frank가<sup>10</sup> 합성하여 terpene의 유도체 합성에 이용하였다. 우리는 5-ethyl-2-cyclohexenone(**21**)을 2-bromomethyl-1,3-dioxolane으로부터 다음과 같은 일반적인 과정에 의해서 합성하였는데, 먼저 2-bromomethyl-1,3-dioxolane(10 g, 59.87 mmol)과 Mg(2.18



- a. t-BuOLi/THF, -78°C, rt. b. Me<sub>2</sub>SO, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/acetone, rtf, 20 hrs, 80%. c. NBS, benzoylperoxide, hv/CCl<sub>4</sub>, rtf, 3 hrs, 97%. d. DBU/benzene, rtf, 14 hrs, 81%. e. NaIO<sub>4</sub>, OsO<sub>4</sub>/(THF : H<sub>2</sub>O = 2 : 1), rt, 12 hrs, 95%. f. 25% NaOHaq./MeOH, rtf, 30 min, 93%. g. Ph-SH, *p*-TsOH/benzene, rtf, 4 hrs, 91%. h. mCPBA, phosphate buffer(pH 8)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, rtf, 24 hrs, 95%.

Scheme 1.

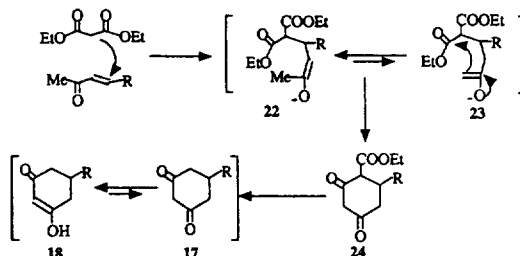


Scheme 2.

g, 89.8 mmol) 그리고 촉매량의  $I_2$ 와 dibromoethane (0.5 ml, 5.98 mmol)을 반응시켜서 얻은 Grignard 시약과 propionaldehyde(5.62 ml, 77.8 mmol)를 반응시켜 알콜화합물 13을 얻은 뒤, 화합물 13(8.0 g, 54.8 mmol)을 pyridine(50 ml) 하에서 TsCl(11.5 g, 60 mmol)로써 치환시켜서 화합물 14를 얻었다(87%). Tosylate 화합물 14(14.0 g, 46.6 mmol)에 ethyl acetoacetate(6.5 ml, 51.3 mmol)를 EtONa(Na 3.5 g, EtOH 25 ml)로써 음이온을 만들어 축합반응을 시켜서 에스테르화합물 15(85%)를 얻은 뒤, 강한 염기(1 N NaOH aq. 25 ml)에 처리하고 산성화 시킨 뒤 130 °C로써 환류시켜서 카르복실기가 제거된 화합물 16 (62%)을 얻었는데, 이때 고리화가 일어난 화합물 21도 10%정도 얻어졌다. 분리된 ketoacetal 화합물 16 (2.0 g, 10.7 mmol)은  $HClO_4$ (3 N)로써 고리화반응(THF/ $H_2O$  2 : 1, 4 hr, rfi, 78%)을 시켜서 간단하게 cyclohexenone 화합물 21을 얻었다.

또한 propionaldehyde대신에 acetaldehyde로부터도 같은 방법에 의해서 5-methyl-2-cyclohexenone (20)을 얻을 수가 있었다.

Cyclohexenone 화합물 21을 얻기 위한 또 한가지 방법으로는 Blanchard가<sup>8</sup> 화합물 20을 만들었을 때 사용한 ethyl crotonate와 ethyl acetoacetate 대신에, *trans*-2-pentenal에  $MeMgBr$ 를 반응시킨 뒤 Swern 산화반응을 시켜서 얻은 3-hexen-2-one을, diethyl malonate와  $NaOEt$ 하에서 축합반응을 시켜서 먼저 화합물 18을 얻었는데, 이 물질은 work up과정에서 염산으로써 산성화시킨 뒤 methylene chloride로써 얻어내는 것이 Blanchard 방법보다 더 좋은 수율이 얻어짐을 알 수 있었다. 화합물 18은 EtOH와 *p*-TsOH 촉매하에서 벤젠용매로 환류시키고 LAH로써 환원시켜서 화합물 21을 아주 좋은 수율로 얻었다. 이때 hexenone과 malonate에 의해서 cyclohexa-

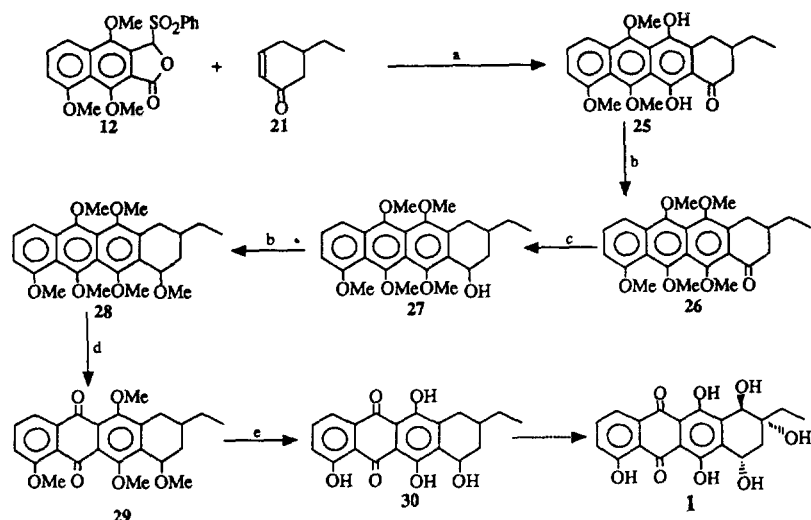


Scheme 3.

dione 17이 형성되는 메카니즘은 Scheme 3과 같이 생각되어진다.

또한 화합물 20은 3-penten-2-one과 역시 diethyl malonate를 화합물 21에서와 같은 반응과정으로 진행시켜서 5-methyl-2-cyclohexenone(20)을 얻었다. 이와같은 cyclohexenone 화합물 20이나 21을 얻는 과정에서 메틸이나 에틸기를 갖는 diketone 화합물 17을 확인하기 위해서 NMR( $CDCl_3$ )을 확인한 결과 묽은 농도에서는 두 카르보닐기 사이의  $CH_2$  peak가  $\delta$  3.36 근방에서 singlet으로 보였으나, 진한 농도로 확인했을 때는 호변이성 현상이 일어나 OH가  $\delta$  11.11 근방에서, =CH가  $\delta$  5.47 근방에서 보임에 따라 diketone 화합물 17은 엔올형태의 화합물 18로 존재함을 확인할 수가 있었다<sup>11</sup>.

두가지 방법에 의해서 얻어진 화합물 21을 naphthalide sulfone 12와 또 한번 고리 접합반응을 시켜 최종 tetracyclic 화합물 30을 얻기 위해서 화합물 5에서와 똑같은 방법으로 화합물 12와 21을 반응시켜서 화합물 25를 얻은 뒤, 두 phenolic OH를 메톡시기로 보호시키고, 화합물 26의 케톤기를 sodium borohydride로 환원시켜서<sup>12</sup> 화합물 27을 얻었다. 화합물 27의 C-7 OH를 먼저 다시 메톡시기로 보호시킨 뒤, 화합물 28의 보다 복잡한 C-링을 oxidative demethylation시키기 위해서는 Hauser가 개발한 여러가지 방법이 있지만<sup>13,56,9</sup> 우리는 pyridine-dicarboxylic acid N-oxide의 존재하에서 ceric ammonium nitrate로써<sup>16</sup> 선택적으로 제거시켜서 화합물 29를 얻었다. 또한 화합물 27의 OH를 보호시키지 않고 같은 방법으로 바로 C-링을 oxidative demethylation시키려 했으나 분별할 수 없는 물질이 생성되었는데 아마 C-7의 OH가 산화되고 또 다른 부분이 변화된 것 같이 생각되어진다. Anthracy-



a. *t*-BuOLi/THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ . b.  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ /acetone, r.t., 24 hrs, 73%. c.  $\text{NaBH}_4$ /THF,  $-10^{\circ}\text{C}$ , 4 hrs, 95%. d. CAN, pyridine-2,6-dicarboxylic acid N-oxide/(THF :  $\text{CH}_3\text{CN}$  = 1 : 1),  $0^{\circ}\text{C}$ , r.t., 1 hr, 95%. e.  $\text{AlCl}_3$ /THF, r.t., 40 hrs, 5% HCl/brine(1 : 1), 94%.

Scheme 4.

line의 골격을 형성한 화합물 29는 과량의  $\text{AlCl}_3$ 로써 메틸기를 제거시켜서<sup>5a</sup> 최종생성물 30을 얻었다. 화합물 30의 C-10위치에 OH를 도입시키는 것은 C-11에 OH를 갖고 있기 때문에 쉽게 도입될 수 있다는 Kende의 이론에<sup>15</sup> 의하여 합성할 수가 있으며, C-9의 OH는 Keay의 방법에<sup>16</sup> 의해서 붙여질 수가 있을 것으로 생각되어 진다.

## 실 험

녹는점은 Buchi 510 측정장치로 얻었고 보정은 하지 않았으며, 적외선 스펙트라는 Perkin-Elmer 283과 Nicolet FT-IR(5 DXB)을, 자외선 스펙트라는 Hitachi 556-Ultraviolet-visible을 사용하였고, NMR 스펙트라는 Bruker FT-NMR(AC 100 FE)를 사용했는데 TMS를 내부표준 물질로, 화학적 이동은 ppm( $\delta$ )을 단위로 나타냈다. GC/MS 스펙트라는 Nermag사의 R10-10C를 이용했으며, 생성물의 분리는 chromatotron(Harrison research)과 컬럼 크로마토그래피를 이용했으며, 시약은 Aldrich 제품을, 용매는 동양화학 제품을 정제하여 사용하였다.

**Methyl 3-ethyl-1,4,8-trimethoxy-2-naphthoate(6).** 질소하에서 무수 THF 10 ml에 *t*-butanol(9.3 ml, 98.6

mmol)을 넣고  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 교반하면서 *n*-BuLi(61.6 ml, 98.6 mmol, 1.6 M in hexane)을 가하고 15분동안 교반시켜준 뒤,  $-78^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고 THF 200 ml에 sulfone 화합물 4(10 g, 32.8 mmol)를 녹인 뒤 주사 바늘로써 연결하여 질소압력으로 반응용기에 아주 서서히 가했다. 생성된 연노랑색의 sulfone 음이온에 pentenoate 3(4.13 g, 36.2 mmol)을 서서히 가하고 30분 더 교반한 뒤 냉각장치를 제거하고 실온에서 4시간 더 교반시켰다. 반응물을  $0^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨 후, 진한 염산으로 pH 3으로 만들고 THF를 제거한 뒤 ethyl acetate로 생성물을 추출하고 유기층을 물,  $\text{NaHCO}_3$  포화수용액,  $\text{NaHSO}_3$  포화수용액 그리고 포화소금물로 연속해서 씻은 뒤  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시키고 용매를 완전히 제거했다. 오렌지색의 생성물 5를 아세톤 150 ml에 녹인 뒤 dimethylsulfate(12.4 ml, 130 mmol)와 무수분말의  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (36 g, 260 mmol)을 가하고 하룻밤 환류시켜 주었다. 무기물을 여과한 뒤 에테르에 녹이고 triethylamine 10 ml를 가해서 30분 동안 교반시켰다. 그리고 묽은염산, 물 등으로 위와 같이 연속해서 씻은 뒤 건조시키고 용매를 완전히 제거했다. 컬럼크로마토그래피(Hex/EtOAc=3 : 1)를 이용하여 7.99 g(80%)의 노란색 오일 화합물 6을 얻었다:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  7.69(dd,

$J=1.14, 8.10$  Hz, 1H, ArH), 7.46(t,  $J=8.10$  Hz, 1H, ArH), 6.88(dd,  $J=1.14, 8.10$  Hz, 1H, ArH), 4.00, 3.97, 3.87(3H each, s, OCH<sub>3</sub>), 2.75(q,  $J=7.51$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.24(t,  $J=7.51$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Methyl 3-(1-bromoethyl)-1,4,8-trimethoxy-2-naphthoate(7).** 화합물 6(7.0 g, 23.0 mmol)과 NBS(4.5 g, 25.3 mmol)을 CCl<sub>4</sub> 150 ml에 넣은 뒤 sun lamp를 15분간 쬐이면서 환류시킨 뒤 여기에 benzoylperoxide를 촉매량 가하고 3시간 더 환류시켰다. 반응물을 0°C로 내린 뒤 형성된 succinimide는 여과하고 용매를 제거한 후 연노랑의 오일 화합물 7을 8.82 g (97%)을 얻어 완전히 정제하지 않고 다음 반응에 사용했다: <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.72(dd,  $J=1.10, 8.10$  Hz, 1H, ArH), 7.49(t,  $J=8.10$  Hz, 1H, ArH), 6.94(d,  $J=1.10, 8.10$  Hz, 1H, ArH), 5.72(q,  $J=7.19$  Hz, 1H, CHBr), 4.01, 4.00, 3.91, 3.86(3H each, s, OCH<sub>3</sub>), 2.12(d,  $J=7.19$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Methyl 3-ethenyl-1,4,8-trimethoxy-2-naphthoate(8).** 정제된 벤젠 100 ml에 브로모 화합물 7(8.82 g, 23.0 mmol)을 녹이고, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene(4.3 ml, 28.8 mmol)을 가해서 하룻밤 환류시켰다. 검은 반응물을 실온으로 내리고 용매를 감압하에서 제거하고 이것을 EtOAc로 추출하여 유기층을 물, 포화소금물로 씻었다. 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 탈수하고 용매를 제거한 뒤 컬럼 크로마토그래피(Hex/EtOAc=3:1)로 분리하여 무색 액체인 ethenyl 화합물 8을 5.6 g(81%) 얻었다: <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.80(d,  $J=8.10$  Hz, 1H, ArH), 7.46(t,  $J=8.10$  Hz, 1H, ArH), 6.91(d,  $J=8.10$  Hz, 1H, ArH), 6.94(dd,  $J=11.68, 17.97$  Hz, 1H, =CH), 5.81(dd,  $J=1.42, 17.97$  Hz, 1H, =CH), 5.54(dd,  $J=1.42, 11.68$  Hz, 1H, =CH), 4.00, 3.94, 3.88, 3.85(3H each, s, OCH<sub>3</sub>);  $m/z$  302(M<sup>+</sup>).

**Methyl 3-formyl-1,4,8-trimethoxy-2-naphthoate(9).** Ethenyl 화합물 8(5.0 g, 16.5 mmol), sodium metaperiodate(7.8 g, 36.4 mmol) 그리고 촉매량의 osmium tetroxide를 THF 100 ml와 증류수 50 ml에 넣고 강렬하게 실온에서 하룻밤 교반시켰다. 반응이 완결된 뒤 무기물을 여과하고 THF를 제거한 후 ethyl acetate로 추출하여 유기층을 물, 포화소금물로 씻었다. MgSO<sub>4</sub>로 탈수시킨 뒤 용매를 제거하여 연

노란색의 고체인 알데히드화합물 9를 4.8 g(95%) 얻었다: mp. 118~120°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.51(s, 1H, CHO), 7.87(d,  $J=8.10$  Hz, 1H, ArH), 7.58(t,  $J=8.10$  Hz, 1H, ArH), 7.11(d,  $J=8.10$  Hz, 1H, ArH), 4.09, 4.03, 4.00, 3.88(3H each, s, OCH<sub>3</sub>);  $m/z$  304 (M<sup>+</sup>, 100), 273(29.4), 245(32.5), 229(25.5), 187(14.7).

**3-Hydroxy-4,8,9-trimethoxynaphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one(10).** 메탄올 40 ml속에 알데히드화합물 9(4.0 g, 12.9 mmol)를 녹인 후 반응용기에 NaOH(25%) 수용액 7 ml를 가했다. 혼합물을 30분동안 환류시키고 반응용기를 냉각시킨 뒤 물 140 ml를 가하고 10% 염산으로 산성화시켰다. 생성된 고체화합물을 증기욕에서 10분동안 가열한 후 얼음중탕에서 냉각시키고, 냉각수로 씻으면서 여과하여 얻은 생성물 10을 DME-water로 재결정하여 황갈색의 고체화합물 10을 얻었다(3.5 g, 93%): mp. 195~197°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.70(d,  $J=8.10$  Hz, 1H, ArH), 7.45(d,  $J=8.10$  Hz, 1H, ArH), 6.91(d,  $J=8.10$  Hz, 1H, ArH), 6.75(s, 1H, benzylic H), 4.74(s, 1H, OH), 4.18, 4.00, 3.97(3H each, s, OCH<sub>3</sub>).

**3-(Thiophenyl)-4,8,9-trimethoxynaphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one(11).** 화합물 10(3.0 g, 1.03 mmol), benzenethiol(1.25 g, 11.4 mmol) 그리고 *p*-TsOH 0.1 g을 벤젠 100 ml에 녹여서 4시간 동안 환류시키면서 반응중 생성된 물은 Dean-Stark 장치에 의해서 제거했다. 반응물을 실온으로 내리고 용매를 제거한 후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하여서 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 포화소금물로 연속해서 씻고 무수 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexane으로 재결정하여 연노랑색의 sulfide 고체 화합물 11을 3.6 g(91%) 얻었다: mp. 138~141°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.72(d,  $J=8.1$  Hz, 1H, ArH), 7.56-6.95(m, 6H), 6.84(d,  $J=8.1$  Hz, 1H, ArH), 6.70(s, 1H, benzylic H), 4.12, 3.94, 3.84(3H each s, OCH<sub>3</sub>);  $m/z$  382(M<sup>+</sup>).

**3-(phenylsulfonyl)-4,8,9-trimethoxynaphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one(12).** 화합물 11(1.0 g, 2.6 mmol)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 190 ml에 녹인 뒤 pH 8의 phosphate buffer 수용액(0.1 N sodium phosphate dibasic/0.1 N sodium phosphate monobasic=1:1) 380 ml를 가하고 0°C로 냉각시킨 뒤 강렬하게 교반하면서 m-CPBA(1.2 g, 6.9 mmol)을 약 30분동안 소량씩 가했

다. 반응물을 다시 실온에서 24시간동안 교반한 후 유기층을 분리시키고 물층은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 을 사용해서 추출했다. 유기층을 합한 후  $\text{NaHCO}_3$  포화수용액,  $\text{NaHSO}_3$  포화수용액 그리고 포화소금물 등으로 단계적으로 씻어주고, 탈수시킨 후  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane}$ 으로 재결정하여 naphthalide sulfone 화합물 12를 노란색의 고체로써 1.03 g(95%)을 얻었다: mp. 146~148 °C;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  8.05~7.40(m, 7H), 7.06(d,  $J=8$  Hz, 1H, ArH), 6.44(s, 1H, benzylic H), 4.27, 4.01, 3.86(3H each, s,  $\text{OCH}_3$ );  $m/z$  414( $\text{M}^+$ , 7.8), 273(100), 250(16.4).

**5-Ethyl-1,3-cyclohexanedione (17).** 제조된 sodium ethoxide(12.4 mmol)에 diethylmalonate(2.1 g, 13 mmol)를 가하고 약 15분간 상온에서 교반시킨 뒤, 3-hexen-2-one(1.22 g, 12.4 mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 3시간 정도 환류시킨 뒤 2.2 당량의  $\text{K}_2\text{CO}_3$  수용액을 가해 6시간 더 환류시킨 다음, 12% 염산으로 중화시키고 탄산가스가 발생되지 않을 때까지 환류시켰다. 실온으로 내린 뒤  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하고, 포화소금물로 씻어서 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 탈수시킨 후 용매를 제거하여 무색 고체인 dione 화합물 17을 1.04 g(60%)를 얻었다:  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  17:  $\delta$  3.36(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.27~2.26(m, 5H), 1.44(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.32(t,  $J=7.10$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ). 18:  $\delta$  11.09(s, 1H, OH), 5.47(s, 1H, =CH), 2.51~2.16(m, 5H), 1.10(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.02(t,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**3-Ethoxy-5-ethyl-2-cyclohexene-1-one(19).** 화합물 18(1.74 g, 12.4 mmol), 5 ml의 에탄올 그리고 *p*-TsOH(0.06 g)을 30 ml 벤젠에 녹인 다음 Dean-Stark 장치로서 물을 제거하면서 약 24시간 환류시켰다. 용매를 감압하에서 제거한 다음 에테르로 추출하고 일반적 방법으로 work up해서 투명한 노란 액체상태의 화합물 19를 1.94 g(93%) 얻었다.  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  5.26(s, 1H, CH=), 3.82(q,  $J=6.98$  Hz, 2H), 2.45~1.89(m, 7H), 1.29(t,  $J=6.98$  Hz, 3H), 0.86(t,  $J=7.2$  Hz, 3H); IR(KBr) 3070, 2970, 2950, 1730, 1655, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

**5-Ethyl-2-cyclohexen-1-one(21).** Ketoacetal 화합물 16(2.0 g, 10.7 mmol)을 THF 30 ml에 녹인 뒤 물 15 ml와 3N  $\text{HClO}_4$  수용액 15 ml를 가하고 4 시간동안 환류시켰다. 감압하에서 THF를 제거하고

EtOAc로써 생성물을 추출한 뒤 10%  $\text{NaHCO}_3$  수용액을 가해서 알칼리성으로 만들고 일반적 방법으로 work up하여 chromatotron에 의해 노란색의 cyclohexenone 화합물 21을 78%(1.04 g) 얻었다.

또한 화합물 19로부터의 합성은, 건조된 ether 50 ml에 lithium aluminum hydride(93.0 mg, 2.46 mmol)을 넣고 ether 20 ml에 녹인 화합물 19(1.44 g, 8.57 mmol)을 아주 천천히 가하고 난뒤, 반응용기에 15 ml의 증류수를 가하고 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 로 산성화시켰다. 유기층을 일반적 방법으로 work up하고 chromatotron으로 분리하여 무색 액체화합물 21(0.98 g, 92%)을 얻었다:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  7.15~6.88(m, 1H), 5.97(dd,  $J=10.85, 0.94$  Hz, 1H), 2.55~1.08(m, 5H), 1.09(m, 2H), 0.88(t,  $J=6.79$  Hz, 3H); IR(KBr) 3040, 3960, 3930, 3880, 1670  $\text{cm}^{-1}$ ;  $m/z$  124( $\text{M}^+$ ).

**9-Ethyl-4,5,6,11,12-pentamethoxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthalen-7-one(26).** 질소하에서 건조한 THF 3 ml에 *t*-BuOH(0.16 ml, 2.2 mmol)을 가하고 교반하면서 0°C로 냉각시킨 다음 *n*-BuLi(1.35 ml, 2.17 mmol, 1.6 M in hexene)을 가하고 15분동안 더 교반한 뒤 -78°C로 냉각시켰다. 여기에 naphthalide sulfone 12(0.3 g, 0.7 mmol)을 건조된 THF 3 ml에 녹여서 가했다. 형성된 노란색의 음이온을 -78°C에서 조금 더 교반한 후 THF 4 ml에 녹인 cyclohexenone 21(0.1 g, 0.8 mmol)을 가했다. 냉각 장치를 제거한 후 실온에서 2시간정도 교반했다. 생성물을 빙초산과 물로써 씻은 후 THF를 제거하고 ethyl acetate로 유기물질을 추출했다. 유기층을 화합물 5에서와 같이 work up해서 갈색의 오일화합물 25를 얻었다. 정제하지 않은 화합물 25를 아세트 5 ml에 녹인 후 dimethylsulfate(0.27 ml, 2.9 mmol)와 무수분말  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.8 g, 5.8 mmol)를 사용하여 화합물 6에서와 같은 방법으로 반응시키고 work up해서 노란고체 화합물 26을 0.22 g(73%) 얻었다: mp. 140~141°C;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  7.71(d,  $J=7.8$  Hz, 1H, ArH), 7.47(t,  $J=7.8$  Hz, 1H, ArH), 6.94(d,  $J=7.8$  Hz, 1H, ArH), 4.01, 3.88, 3.86, 3.55(3H each, s, OMe), 2.64~1.81(m, 5H), 1.26(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.94(t,  $J=6.43$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $m/z$  424( $\text{M}^+$ ).

**9-Ethyl-4,5,6,7,11,12-hexamethoxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthalene (28).** THF 100 ml와 증류수

13 ml에 ketone 화합물 **26**(5.3 g, 12.48 mmol)을 넣고  $-10^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시킨 뒤  $\text{NaBH}_4$ (0.19 g, 5.0 mmol)을 가하고 4시간 동안 교반시켰다. 반응물을 10% 염산으로 씻어주고  $\text{EtOAc}$ 로 씻어 유기물을 추출한 뒤 연속해서 포화소금물과  $\text{NaHCO}_3$  수용액으로 씻었다. 건조후 용매를 증발시키고 생성된 고체 화합물을 ether/hexane으로 재결정해서 알콜화합물 **27**을 얻은 뒤(5.1 g, 95%), 화합물 **26**에서와 같은 방법으로 메틸기를 도입( $\text{Me}_2\text{SO}$ , 1.70 ml, 17.94 mmol,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 3.30 g, 23.92 mmol/acetone)시켜서 화합물 **28**(85%, 4.5 g)을 얻었다: mp.  $168\sim 170^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91(dd,  $J=8.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.43(br t,  $J=8.1$  Hz, 1H, ArH), 6.98(d,  $J=8.1$  Hz, 1H, ArH), 4.02, 4.01, 4.00, 3.97, 3.96, 3.73(3H each, s, OMe), 2.51~2.27(m, 3H), 1.54~1.27(m, 5H), 0.92(t,  $J=6.70$  Hz, 3H, Me);  $m/z$  440( $\text{M}^+$ ); IR(KBr) 3074, 3014, 1605, 1475, 1271, 1027  $\text{cm}^{-1}$ .

**9-Ethyl-4,6,7,11-tetramethoxy-5,12-naphthacenedione (29)**. THF 70 ml와 acetonitrile 70 ml를 혼합한 뒤 naphthacene 화합물 **28**(2.6 g, 5.90 mmol)을 넣고  $0^{\circ}\text{C}$ 에서 10분정도 교반시켰다. 반응용기에 Syper의 방법<sup>14b</sup>에 의해서 만든 pyridine-2,6-dicarboxylic acid N-oxide(2.66 g, 14.52 mmol)와 증류수 19 ml에 녹인 ceric ammonium nitrate(8.19 g, 14.52 mmol)를 가하고 20분 더 교반했다. 그리고나서  $\text{EtOAc}$ 와 포화소금물을 가해서 두 층을 분리한 뒤 유기층을 증류수로 씻고 건조( $\text{MgSO}_4$ )시킨 뒤 여과하고 용매를 증발 시켜서 crude pdt **29**를 얻어서 ether/hexane으로 재결정하여 노란 고체화합물을 **29**를 95%(2.3 g) 얻었다: mp.  $154\sim 157^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74(dd,  $J=8.1, 1.6$  Hz, 1H), 7.61(t,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.21(dd,  $J=8.1, 1.6$  Hz, 1H), 3.98, 3.96, 3.90, 3.78(3H each, s, OMe), 2.64~2.30(m, 3H), 1.58~1.43(m, 5H), 0.98(t,  $J=7.0$  Hz, 3H, Me);  $m/z$  410( $\text{M}^+$ ).

**9-10-Dideoxy- $\beta$ -rhodomycinone(30)**. 건조된 THF 40 ml에  $\text{AlCl}_3$ (12.66 g, 95.0 mmol)을 넣고 질소하에서 교반시키고 dione 화합물 **29**(1.0 g, 2.44 mmol)를 THF 20 ml에 녹여서 천천히 가한 뒤 상온에서 약 40시간 교반시켰다. 그리고나서 5%  $\text{HCl}$ /brine(1:1) 40 ml를 가하고 1시간 동안 교반

시킨 뒤 두 층을 분리하고, 물층은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 생성물을 추출하여 유기층에 합했다. 그리고 포화소금물로 씻고 건조시키고 여과한 뒤 용매를 증발시켜서 생성물을 얻었으며 이것을 크로마토그래피( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ether/hexane, 2:1:1)로 분리해서 순수한 화합물 **30**을 94%(0.81 g) 얻었는데 이 물질의 모든 스펙트럼은 여러 문헌<sup>17</sup>에 보고된 값과 모두 일치했다:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.15, 12.90, 19.59(1H each, s, OH), 7.91(dd,  $J=7.80, 1.10$  Hz, 1H), 7.75(t,  $J=7.90$  Hz, 1H), 7.41(dd,  $J=7.80, 1.10$  Hz, 1H), 5.30(bs, 1H), 3.49(bs, OH), 2.81~2.95(m, 2H), 1.82~2.06(m, 2H), 1.31~1.40(m, 3H), 1.10(t,  $J=7.30$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

본 연구는 1991년도 교육부 기초과학육성 연구비(BSRI-91-67)의 지원에 의해서 이루어졌으며 교육부의 지원에 깊이 감사를 드립니다.

#### 인 용 문 헌

1. H. Brockmann and B. Frank, *Chem. Ber.*, **88**, 1792 (1955).
2. (a) For review, see: W. R. Remers, *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*, John Wiley, New York, 1979; (b) S. T. Crooke and S. D. Reich, Ed., *Anthracyclines, Current Status and Development*, Academic Press, New York, 1980; (c) J. Arcamone, *Doxorubicin, Anticancer Antibiotics*, Academic Press, New York, 1981; (d) K. Krohn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 790 (1986).
3. For excellent reviews on the total synthesis of the anthracyclines see: (a) K. Krohn, *Fortsch. Chem. Org. Naturst.*, **55**, 37 (1989); (b) K. Krohn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 790 (1986); (c) M. Broadhurst, C. H. Hassall, and G. Thomas, *J. Chem. Ind. (London)*, 106 (1985).
4. (a) H. Fujioka, H. Yamamoto, H. Kondo, H. Annoura, and Y. Kita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1509 (1989); (b) H. Fujioka, H. Kondo, H. Annoura, H. Yamamoto, T. Ko, Y. Kita, Y. Tamura, and K. Aoe, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1488 (1989); (c) A. Genot, J.-C. Florent, and C. Monneret, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 711 (1989); (d) K. Krohn and U. Muller, *Tetrahedron*, **42**, 6635 (1986).
5. (a) F. M. Hauser, P. Hewawasam, and Young, S.

- Rho, *J. Org. Chem.*, **54**, 5110 (1989); (b) F. M. Hauser, and R. P. Rhee, *J. Org. Chem.*, **45**, 3061 (1980); (c) Inho Cho, Jinsoo Chung, Young S. Rho, and R. P. Rhee, *J. Kor. Chem. Soc.*, **32**, 575 (1988); (d) Inho Cho, R. P. Rhee, and Young S. Rho, *J. Kor. Chem. Soc.*, **30**, 109 (1986).
6. (a) W. S. Wadworth, Jr. and W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1733 (1961); (b) W. R. Michael, and N. Michael, *J. Org. Chem.*, **50**, 2624 (1985).
7. E. J. Corey, N. W. Gilman, and B. E. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5616 (1968).
8. J. P. Blanchard and H. L. Goering, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5863 (1951).
9. F. M. Hauser and S. Prassanna, *J. Org. Chem.*, **47**, 383 (1982).
10. R. L. Frank and H. K. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1645 (1950).
11. H. O. Hause, *Modern Synthetic Reactions* (2nd), p. 495, W. A. Benjamin, Inc., 1972.
12. R. K. Boeckman, Jr. and F.-W. Sum, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4604 (1982).
13. F. M. Hauser and R. P. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1628 (1979).
14. (a) F. M. Hauser and S. Prassanna, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6378 (1981); (b) L. Syper, K. Kloc, J. Milochowski, and Z. Szulc, *Synthesis*, 521 (1979).
15. A. S. Kende, J. P. Gesson, and T. P. Demuth, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1667 (1981).
16. B. A. Keay and R. Rodrigo, *Tetrahedron*, **40**, 4597 (1984).
17. (a) H. Brockmann, P. Boldt, and J. Niemeyer, *Chem. Ber.*, **96**, 1356 (1963); (b) H. Brockmann, J. Niemeyer, H. Brockmann, Jr. and H. Budzikiewicz, *Chem. Ber.*, **98**, 3785 (1965); (c) H. Brockmann, H. Brockmann Jr. and J. Niemeyer, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4719 (1968); (d) H. Brockmann, T. Waechneidt, and J. Niemeyer, *Tetrahedron Lett.*, 415 (1969).