

## 항암항생제 6-Deoxybisanhydrodaunomycinone의 합성

趙仁鎬 · 魯永釗\* · 朴時浩 · 安棟鉉 · 申洪植 · 韓秉九

전북대학교 자연과학대학 화학과

(1992. 7. 28 접수)

## Total Synthesis of 6-Deoxybisanhydrodaunomycinone Anticancer Antibiotics

In Ho Cho, Young Soy Rho\*, Si Ho Park, Koo Hyeon Ahn,  
 Hong Sig Sin, and Byoung Ku Han

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

(Received July 28, 1992)

**요 약.** 항암항생제 Danorubicin(1b)의 aglycone인 daunomycinone의 전이물질 6-deoxybisanhydrodaunomycinone(20)의 전 합성이 이루어졌다. 만들어진 enone 화합물 4를 phthalide sulfone 7과 반응시킨 뒤 oxidation과 methylation을 시켜서 anthraquinone 화합물 10을 얻었다. 화합물 10의 benzylic기를 bromination 시켜서 얻은 monobromo 화합물 11을 bis(tetrabutylammonium) dichromate로 고리화반응을 시켜서 hydroxyanthraquinone 화합물 16을 얻은 뒤 OH기를 thiophenol로 치환시켰다. sulfide 화합물 17은 phosphate buffer 용액속에서 *m*-CPBA로써 산화시켜서 anthraquinonyl sulfone 화합물 18을 얻은 뒤 methyl vinyl ketone(19)과 결합시켜서 화합물 20을 얻었다.

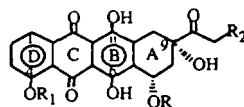
**ABSTRACT.** A brief route for total synthesis of 6-deoxybisanhydrodaunomycinone(20) was described, namely the precursor of the daunomycinone, the aglycone of the anticancer antibiotic daunorubicin (1b). The prepared enone 4 was condensed with phthalide sulfone 7 to afford anthraquinone 10 after oxidation and methylation. The benzylic group of 10 was brominated, and subsequent oxidation with bis(tetrabutylammonium) dichromate followed by cyclization give hydroxyanthraquinone 16, which was displaced with thiophenol. Oxidation of 17 with *m*-CPBA in phosphate buffer solution afforded anthraquinonyl sulfone 18 which was condensed with methyl vinyl ketone (19) to furnish 20.

### 서 론

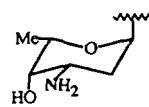
선형 polyhydroxylated tetracyclic aromatic ring system을 갖는 anthracycline계 화합물들은 human cancer에 대해서 강력한 antineoplastic activity를 갖는 것으로 알려졌다<sup>1</sup> 이들과 이들의 유사체에 대한 합성이 계속 진행되어지고 있는데, 1980년 Arcamone이<sup>2</sup> 11-deoxydaunorubicin(1d)을 micromonospora peucetica로부터 분리해서 기존의 화합물들보다 anticancer activity가 크고 독성이 적다고 발표한 이래 anthracycline의 유사체, 특히 daunomycinone(1a, 1b, 1c) 계통이 상당히 발표되어지고

있다.

어떤 anthracycline들은 tetracyclic ring system에 붙어있는 OH기와 methoxy기에 따라서 그 작용이



|                          | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R   |
|--------------------------|----------------|----------------|-----|
| 1a; Adriamycin           | Me             | OH             | Dau |
| 1b; Daunorubicin         | Me             | H              | Dau |
| 1c; Carminomycin         | H              | H              | Dau |
| 1d; 11-Deoxydaunorubicin |                |                |     |
| 1e; 6-Deoxydaunorubicin  |                |                |     |



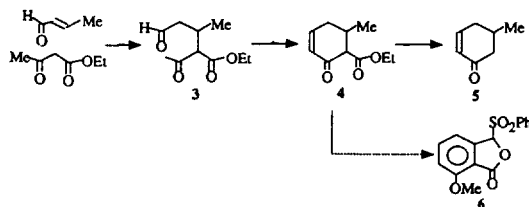
2. Daunorubicin (Dau)

Fig. 1.

콰우된다는 이론에 의해서, C-4나 C-6 혹은 C-11에 붙어있는 작용기들을 변화시켜 독성이 더 적은 유사체들이 만들어졌다<sup>3</sup>. 또한 quinone chromophore 부분이 산화 환원 반응을 일으킬 때 radical과 superoxide가 생성되는데 이들이 세포를 파괴하기 때문에 독성이 나타나므로 quinone carbonyl기 중의 하나를 oxygen bridge로 바꾼 xantho-anglog<sup>4</sup>, 황으로 바꾼 thioxantho-analog<sup>5</sup> 그리고 nitrogen oxide bridge로 바꾼 유사체들도<sup>6</sup> 만들어졌다. 또한 인체에서 가수분해될 때 생성된 aglycone의 C-7의 OH가 항암성을 좀 약화시킨다 하여 7-thiodaunomycinone과 같은 유사체도<sup>7</sup> 만들어졌지만, 1985년 Tone이 C-11의 hydroxyl기 대신에 수소원자로 치환될 경우 cardiac toxicity는 상상으로 감소되는 예를 aclacinomycin에서 보여주므로써<sup>8</sup> 11-deoxy analog 화합물들의 합성은 더욱 증가되어 가고 있다. 그러므로 본 연구에서도 daunomycinone의 유사체중 11-deoxydaunorubicin(**1d**)을 선정해서 그의 이성질체인 6-deoxydaunorubicin(**1e**)을 합성하거나, 또한 A ring이 aromatization되어 있는 bisanhydroaklavinone<sup>9</sup>, benzanthr<sup>10</sup> 그리고 tetrangulol<sup>11</sup>도 강한 항암성을 갖고 있는 것으로 알려졌으므로 그들의 precursor인 6-deoxybisanhydrodaunomycinone(**20**)의 합성을 보고한다.

### 결과 및 고찰

화합물 **20**도 역시 anthracycline의 구조가 요구되는 tetracyclic ring system이 선형으로 결합되어 있으므로 하나씩 고리를 만들어 가면서 각종 작용기들을 변형시켜야 한다. 그러므로 phthalide sulfone 화합물 **7**에 하나의 acceptor를 부가시켜 새로운 고리를 형성시킬 화합물 **4**의 합성이 필요한데, 이 물질은 Mukherjee가<sup>12</sup> crotonaldehyde와 ethylacetate를 EtONa로써 처리하여 합성한 바가 있었고, Hauser는<sup>13</sup> 이 물질을 이용해서 **6**과 같은 phthalide sulfone 화합물을 합성한 보고도 있었다. 그 외에  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl 화합물을 각종 염기의 존재하에서 active한 methylene group과 Michael addition이나 Knoevenagel condensation 시킨 예는 많이 보고되고 있다<sup>14</sup>. 우리는 Michael acceptor로써 사용되어질 enone 화합물 **4**를 얻기 위해서



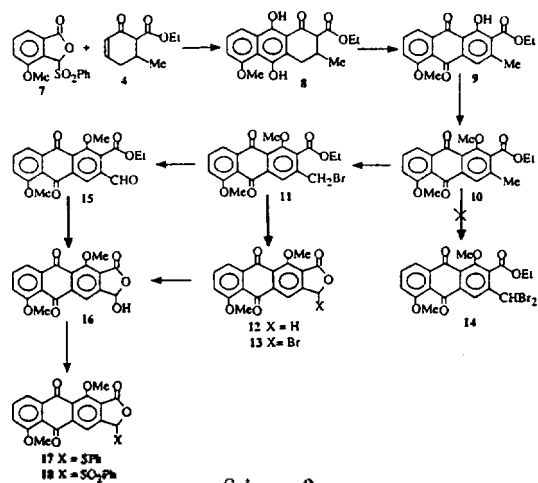
Scheme 1.

Scheme 1에서와 같이 1,4-adduct **3**을 얻은 뒤 perchloric acid로써 축합반응시켜서<sup>15</sup> 화합물 **4**를 얻고자, 먼저 Michael addition을 phase-transfer catalyst인 triethylbenzylammonium bromide(TEBAB)를  $K_2CO_3$ 와 함께 사용해서 반응을 진행시켰다. 그 결과 얻어진 화합물은 triethylbenzylammonium chloride(TEBAC)를 사용해서<sup>16</sup> sole product로써 얻은 Michael adduct **3** 이외에 enone 화합물 **4**가 각각 45%, 38%로서 TEBAC를 사용하는 것보다 전체적인 양은 35%나 증가되었을 뿐만 아니라(ref.<sup>16</sup> 48%), TEBAC로써는 똑같은 조건에서 aldehyde 화합물 **3**가지만 진행되었을 뿐 고리화반응은 한 반응 용기내에서 일어나지 않음을 알 수 있었다. 또한 우리는 TEBAB로써 40~45°C가 아닌 reflux를 30분 동안 시켜보았다. 이때는 앞에서와는 달리 Michael adduct **3**은 전혀 얻지를 못했고 고리화된 화합물 **4**(55%)와 decarboxylation이 일어난 화합물 **5**(33%)가 총수율 88%로 얻어진 것을 확인했다. 이 실험에서 우리는 얻고자하는 화합물 **4**를 한 반응용기안에서 TEBAC로써 실험한 과정에서 얻은 adduct **3**과 거의 같은 양을 한 단계로 얻으므로써 산으로써 촉매하에서 cyclization을 일으키는 과정을 생략할 수가 있었으며, 또한 화합물 **5**를 같은 시약, 같은 방법으로 얻을 수가 있어서 우리의 key reaction인 phthalide sulfone과의 Michael acceptor로써 중요하게 쓰여질 물질도 얻게된 결과를 얻었다<sup>17</sup>.

또한 trioctylmethylammonium chloride(TOMAC)로써 Kryshtal의 조건과<sup>16</sup> 같이 진행시켰을 때에도 역시 **3**(29%)과 **4**(24%)가 얻어졌지만 TEBAB로써 얻은 것보다 생성량이 낮은 것을 발견하였으며, 그 외의 각종 염기인  $NaH$ <sup>18</sup>,  $NaOEt$  그리고  $LDA$ <sup>19</sup>로써 Table 1과 같은 조건에서 두 물질을 Michael 반응시켜 보았으나 우리가 원하는 화합물들의 생성은 TEBAB만큼 얻지를 못하였다.

Table 1. Preparation of products 3, 4 and 5 with various conditions

| Reagents                              | Solvents | Conditions           | Yield(%)         | bp/torr                   |
|---------------------------------------|----------|----------------------|------------------|---------------------------|
| NaOEt                                 | EtOH     | -10~5°C, rt, 30 min  | 3(42%)<br>4(30%) | 31~ 34/0.7<br>78~ 81/0.7  |
| NaOEt                                 | EtOH     | -10~5°C, rfl, 30 min | 4(15%)           | 82~ 85/1.4                |
| LDA                                   | THF      | -78°C, rt, 30 min    | 3(27%)           | 36~ 39/2.0                |
| LDA                                   | THF      | -78°C, rfl, 30 min   | 3(20%)<br>4(17%) | 35~ 39/1.9<br>91~ 93/1.9  |
| NaH(60%)                              | benzene  | rt, rfl, 4 hrs       | 5(22%)           | 66~ 69/3.0                |
| TOMAC, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | benzene  | 40~45°C, 30 min      | 3(29%)<br>4(24%) | 50~ 53/4.0<br>101~105/4.0 |
| TEBAB, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | benzene  | 40~45°C, 30 min      | 3(45%)<br>4(38%) | 43~ 46/2.6<br>93~ 96/2.6  |
| TEBAB, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | benzene  | rfl, 30 min          | 4(55%)<br>5(33%) | 94~ 97/3.0<br>66~ 69/3.0  |

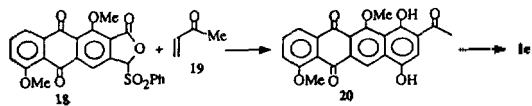


Scheme 2.

여기서 얻어진 화합물 4를 우리의 방법에<sup>20</sup> 의해서 합성한 phthalide sulfone 7과 강한 염기의 조건에서 반응시켜, naphthalide sulfone은 이미 합성된 바가 있지만<sup>17,20,21</sup> 아직까지 합성된 바가 없는 새로운 물질인 anthraquinonyl sulfone 화합물 18을 Scheme 2에서와 같이 합성하였다. 화합물 9는 sulfone 화합물 7을 LiOBu-t 하에서 hexenoate 화합물 4와 condensation 시켜서 naphthalide 화합물 8을 시럽 상태로 얻은 뒤 더 이상 분리 정제하지 않고 DMF에 녹여서 산소를 강하게 주입시킴으로써<sup>15</sup> 안정한 quinone 화합물 9를 노란 고체상태로 총 74%의 수율로 얻었다. 화합물 9의 benzyl기와 carboethoxyl기를 이용해서 cyclization 시켜서 lactone ring을 만들기

위해서는 먼저 hydroxyl기는 dimethyl sulfate로써 methoxylation 시켜서 보호한 후 1.1 eq의 NBS로써 benzylic 위치를 monobromination 시켜서 bromide 화합물 11을 쉽게 얻을 수 있었다(81%). 그런데 과량의 NBS(3.5 eq)로써 dibromination 시킨 뒤 lactonization 시켜서<sup>15</sup> acid 화합물 16을 얻으려고 여러 번 시도한 결과는 dibromo 화합물 14를 얻지 못해서 결국 실패했다. 또한 monobromo 화합물 11을 NaOH 수용액으로써 가수분해시켜서 먼저 lactone 화합물 12를 얻은 뒤 역시 benzylic 위치를 bromination 시키고 hydroxyl기로 치환시켜서<sup>22</sup> 화합물 16을 얻으려 했으나 cyclization 과정이 너무 낮은 수율로(38%) 얻어져서 이 반응을 더 이상 진행시키지를 않았다. 그래서 화합물 11을 bis(tetrabutylammonium) dichromate로써 산화시켜서<sup>23</sup> 화합물 15를 얻은 다음 가수분해 시킴으로써 화합물 16을 91%의 수율로 얻었다. 여기서 얻어진 화합물 16의 OH기는 우리가 phthalide sulfone(6, 7)을 얻을 때와 같은 방법으로 sulfide는 치환시켰으나 sulfone으로의 산화 과정에서는 수율이 너무 낮았으므로(12%), phosphate buffer 용액(pH=8)에서 m-CPBA로써 산화시켜서<sup>24</sup> 새로운 anthraquinonyl sulfone 화합물 18을 얻었다.

최종적으로 또 하나의 acceptor를 부가시켜 tetracyclic ring system을 만들기 위해서는, phthalide sulfone이나 naphthalide sulfone이<sup>17</sup> α,β-unsaturated carbonyl 화합물과 Michael addition을 잘 일



Scheme 3.

으키는 예로 보아서<sup>20</sup>, 새로이 합성된 anthraquinonyl sulfone 화합물 18도 같은 조건에서 Michael acceptor인 methyl vinyl ketone(19)와 반응시켰을 때 아주 좋은 수율로써 아직까지 알려지지 않은 최종물질인 bisanthro 화합물인 9-acetyl-7,10-dihydroxy-4,11-dimethoxy-5,12-naphthacenedione(20)을 최초로 얻게 되었다(Scheme 3).

여기서 얻은 화합물 20의 C-10에 붙은 hydroxyl기는 Kende의 방법에<sup>25</sup> 따라 제거시키고 A ring을 saturation 시킨 뒤 angular position에 OH기를 도입<sup>26</sup>시킨다면 1e와 같은 daunorubicin의 유사체인 6-deoxydaunomycinone도 만들 수 있을 것으로 본다.

## 실 험

녹는점은 Buchi 510 측정장치로 하였으며 보정은 하지 않았다. NMR은 Bruker AC-100과 AM-300으로 측정하였고, 분자량은 GC/MS Nermag R10-10 C를 사용했으며, 적외선 spectra는 Perkin-Elmer M-283으로, UV는 Hitachi 556을 사용하였으며, gas chromatography는 Hitachi 163을 이용했다. 물질의 분리는 column판, short path 증류장치, far-IR 가열장치(500W)가 부착된 Kugelrohr app(Aldrich Co.), 그리고 chromatotron(Harrison Co.)을 이용했다. 반응용 시약은 Aldrich사 제품이고, 반응용과 분리용에 이용된 solvent는 동양화학 제품으로 문헌에<sup>27</sup> 따라 정제하거나 두번 이상 증류해서 이용했다.

**Michael Adducts(3, 4, 5).** 건조된 벤젠(LAH 정제) 200 ml에 ethyl acetoacetate(6.35 ml, 0.05 mol)를 넣고 질소하에서 교반한 뒤, triethylbenzylammonium bromide(Tokyo Kasei, 0.27 g, 0.001 mol)와 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.91 g, 0.05 mol)를 가하고 반응용기를 40~45 °C로 올렸다. 즉시 crotonaldehyde(4.13 ml, 0.05 mol)를 서서히 가하고 30분 동안 같은 온도에서 교반했다. 무기물을 여과하여 제거하고 용매를 감압증

발시킨 뒤, 생성물을 ether로써 추출하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 그리고 감압증류하여 aldehyde 화합물 3(45%)과 ethyl 3-methylcyclohex-5-ene-1-one 4(38%)를 83%로 얻었고, 같은 조건에서 30분 동안 환류시켜서 역시 화합물 4(55%)와 5(33%)를 얻었다. 또한 각종 염기에 의해서 Table 1의 조건으로 얻어진 Michael adduct들의 spectra도 TEBAB로써 얻은 것과 똑 같았다. 3: 43~46 °C/2.6 mmHg; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9.72(s, 1H, CHO), 4.20(m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.47(m, 1H, CHCOMe), 2.72~3.00(m, 1H, CHMe), 2.43(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.22(s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.27(t, J=7.0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.00(d, J=7.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); m/z 200(M<sup>+</sup>). 4: 94~97 °C/3.0 mmHg; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.91~7.30(m, 1H, CH=), 6.07(dt, J=10.1, 1.9 Hz, 1H, CH=), 4.24(q, J=7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.11(d, J=11.6 Hz, 1H, CH), 2.39~2.69(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.04~2.29(m, 1H, CH), 1.29(t, J=7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.08(d, J=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); m/z 182(M<sup>+</sup>), 137(10), 109(28), 95(9), 68(100). 5: 66~69 °C/3.0 mmHg; δ 6.92~7.07(m, 1H, CH=), 6.02(d, J=10.0 Hz, 1H, CH=), 1.97~2.56(m, 5H, CH<sub>2</sub>, CH, CH<sub>2</sub>), 1.07(br. d, 3H, CH<sub>3</sub>); m/z 110(M<sup>+</sup>).

**2-Carboethoxy-1-hydroxy-5-methoxy-3-methylanthraquinone(9).** 완전히 건조된 3구 플라스크에 정제된 *t*-BuOH 2.83 ml(30.0 mmol)와 THF 50 ml를 N<sub>2</sub> 하에서 가한 다음 ice bath 상태에서 *n*-BuLi(2.5 M) 13.0 ml를 서서히 가한 뒤 용기를 -78 °C로 내리고 sulfone 화합물 7(3.04 g, 9.98 mmol)을 THF 15 ml에 녹여서 서서히 가했다. 반응물이 연노랑색으로 변한 뒤 cyclohexenoate 화합물 4(2 g, 10.9 mmol)를 THF 15 ml에 섞어서 20분 동안 가하고, 반응물을 30분 동안 실온에서 교반하고 이어서 30분 동안 환류시켰다. 반응이 완결된 것을 확인하고 반응용기를 0 °C로 냉각시킨 뒤 3N-HCl를 가해서 pH 3 정도로 산성화시켰다. 그리고 두 층을 분리한 뒤 유기층은 시럽상태에서 용매를 제거하고, 물층은 EtOAc로 추출하여 서로 합해서 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, NaHSO<sub>3</sub> 수용액 그리고 포화소금물로 연속해서 씻은 후 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켜서 화합물 8을 얻은 뒤, 정제되지 않은 diol 화합물 8(3 g, 8.71 mmol)을 정제한 DMF 100 ml에 녹인 뒤 교반시키면서 산소를

강하게 주입시켰다. 이때 반응용기는 oil bath를 이용하여 100°C 근방에서 6시간 가열시켰다. 반응이 완결된 뒤 0°C로 냉각시키고 냉수를 가해서 고체 생성물을 생성시킨 뒤, 생성된 고체물질은 여과하고 냉각된 증류수로 3번 씻어준 뒤 컬럼 크로마토그래프(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexane, 6:1)로 분리해서 quinone 화합물 9를 Michael addition에서부터 2.2 g(74%) 얻었다: mp. 189~192°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 12.83(s, 1H, OH), 8.03(dd, *J*=7.7, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.80(t, *J*=7.7 Hz, 1H, ArH), 7.67(s, 1H, ArH), 7.42(d, *J*=7.7 Hz, 1H, ArH), 4.52(q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.09(s, 3H, OMe), 2.50(s, 3H, benzylic CH<sub>3</sub>), 1.47(t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); *m/z* 340(M<sup>+</sup>).

**2-Carboethoxy-1,5-dimethoxy-3-methylanthraquinone(10).** 건조된 acetone 20 ml에 quinone 화합물 9(0.35 g, 1.03 mmol), dimethyl sulfate(0.58 ml, 6.17 mmol) 그리고 분말의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.28 g, 9.26 mmol)를 넣고 24시간동안 환류시켰다. 완결된 뒤 무기물을 여과하고 triethylamine 1 ml를 가하여 실온에서 30분동안 교반하여, 용매를 제거시켰다. 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 녹이고 H<sub>2</sub>O, 10% HCl 그리고 포화소금물로 연속해서 씻은 뒤 MgSO<sub>4</sub>로 탈수시키고 컬럼 크로마토그래프(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc, 9:1)로 분리해서 화합물 10을 0.34 g(92%) 얻었다: mp. 152~154°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92(dd, *J*=8.0, 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.93(s, 1H, ArH), 7.72(t, *J*=8.0 Hz, 1H, ArH), 7.32(dd, *J*=8.0, 1.5 Hz, 1H, ArH), 4.47(q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.04(s, 3H, OMe), 3.98(s, 3H, OMe), 2.44(s, 3H, benzylic CH<sub>3</sub>), 1.42(t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); *m/z* 354(M<sup>+</sup>).

**3-Bromomethyl-2-carboethoxy-1,5-dimethoxyanthraquinone(11).** 정제된 CCl<sub>4</sub> 20 ml에 화합물 10 (0.5 g, 1.41 mmol)을 넣고 가열 교반시켜서 녹인 뒤, NBS(0.28 g, 1.55 mmol)를 가해서 sun lamp(275 W, 110~125 V, General Electric Co., M-RSM)로 조사시키면서 30분동안 환류하고, 촉매량의 benzoyl peroxide를 가하고 6시간동안 다시 조사와 환류를 계속했다. 반응이 완결된 뒤 냉각시켜서 succinimide를 여과하고 여액을 감압 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc, 9:1)로 분리해서 bromo 화합물 11을 0.49 g(81%) 얻었다: Dec. 278~283°C;

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13(s, 1H, ArH), 7.94(dd, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1H, ArH), 7.76(t, *J*=7.7 Hz, 1H, ArH), 7.36(dd, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1H, ArH), 4.51(q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.55(s, 2H, CH<sub>2</sub>Br), 4.05(s, 3H, OMe), 4.00(s, 3H, OMe), 1.45(t, *J*=7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**5,9-Dimethoxyanthraquinone[2,3-c]furan-1(3H)-one(12).** Dioxane 5 ml에 bromo 화합물 11(0.2 g, 0.46 mmol)을 녹인 뒤 물 5 ml에 NaOH 0.8 g을 녹여서 가하고 하루밤 가열 교반시켰다. 반응물을 냉각시킨 뒤 진한 염산으로 산성화시키고 용매를 감압하에서 제거시켰다. 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출한 뒤 NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 포화소금물 그리고 물로써 연속해서 씻은 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래프(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc, 9:1)로 분리해서 lactone 화합물 12를 56.9 mg(38%) 얻었다: Dec. 291~292°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11(s, 1H, ArH), 7.95(d, *J*=8.1 Hz, 1H, ArH), 7.78(t, *J*=8.1 Hz, 1H, ArH), 7.43(d, *J*=8.1 Hz, 1H, ArH), 5.39(s, 2H, benzylic CH<sub>2</sub>), 4.27(s, 3H, OMe), 4.07(s, 3H, OMe); *m/z* 324(M<sup>+</sup>).

**2-Carboethoxy-1,5-dimethoxy-3-formylanthraquinone(15).** 정제된 CHCl<sub>3</sub> 15 ml에 bromo 화합물 11 (0.5 g, 1.15 mmol)과 bis(tetrabutylammonium) dichromate(1.21 g, 1.73 mmol)을 가해서 30분정도 가열 교반시켰다. 반응물을 금냉시킨 뒤 컬럼 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 통과시켜 무기물을 제거하고 다시 flash chromatography(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc, 20:1)로 분리해서 0.36 g(86%)의 순수한 화합물 15을 얻었다: mp. 187~189°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 10.12(s, 1H, CHO), 8.56(s, 1H, ArH), 7.89(dd, *J*=8.1, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.75(t, *J*=8.1 Hz, 1H, ArH), 7.35(dd, *J*=8.1, 1.3 Hz, 1H, ArH), 4.52(q, *J*=7.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.06(s, 3H, OMe), 4.01(s, 3H, OMe), 1.42(t, *J*=7.1 Hz, 3H, Me).

**5,9-Dimethoxy-3-hydroxyanthraquinone[2,3-c]furan-1(3H)-one(16).** Aldehyde 화합물 15(0.16 g, 0.43 mmol)을 에탄올 10 ml에 녹인 뒤 25% sodium hydroxide(2 ml) 수용액을 가하고 30분동안 환류시켰다. 반응물을 냉각시키고 증류수로써 물계 한 다음 10% HCl을 가하고 침전물이 녹을 때까지 가열시켰다. 냉각 후 용매를 제거하고 EtOAc(50 ml×2)로 추출한 뒤 물 그리고 포화소금물로 연속해서 씻었다.

MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 컬럼 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc, 5%)로 분리하여 화합물 16을 87% 얻었다: mp. 224~227°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93(dd, *J*=8.1, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.72(t, *J*=8.1 Hz, 1H, ArH), 7.55(s, 1H, ArH), 7.30(dd, *J*=8.1, 1.3 Hz, 1H, ArH), 6.70(s, 1H, benzylic H), 4.10(s, 3H, OMe), 4.04(s, 3H, OMe), 1.61(s, 1H, OH); *m/z* 340(M<sup>+</sup>).

**3-(Thiophenyl)-5,9-Dimethoxyanthraquino[2,3-c]furan-1(3H)-one(17).** Dean-Stark이 설치된 플라스크에 벤젠 60 ml와 acid 화합물 16(0.1 g, 0.29 mmol)를 넣고 가열 교반시켜 물을 제거시킨 뒤, thiophenol(0.04 ml, 0.35 mmol)과 *p*-TsOH을 촉매량을 가해서 24시간 가열 교반시켰다. 용매를 제거하고 EtOAc로 추출한 뒤 증류수, NaHCO<sub>3</sub> 수용액, 포화 소금물로 연속해서 씻고 MgSO<sub>4</sub>로 탈수시켰다. 생성물을 컬럼 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc, 20:1)로 분리하여 sulfide 화합물 17을 0.11 g(91%) 얻었다: mp. 122~124°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27~7.93(m, 4H, ArH), 7.26(s, 5H, SPh), 5.51(s, 1H, benzylic H), 4.03(s, 3H, OMe), 3.87(s, 3H, OMe).

**3-(phenylsulfonyl)-5,9-Dimethoxyanthraquino[2,3-c]furan-1(3H)-one(18).** 정제된 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 19 ml에 sulfide 화합물 17(0.1 g, 0.23 mmol)을 녹인 뒤 0.1 N NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>와 0.1 N Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>으로 제조된 phosphate buffer solution(pH 8) 40 ml와 *m*-CPBA(0.1 g, 0.6 mmol) 가해서 실온에서 하루밤 교반시켰다. 두층을 분리하고 물층은 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출해서 유기층에 합한 뒤 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 수용액과 증류수로 연속해서 씻어주고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 탈수시켰다. 생성물은 flash chromatography로 분리하여 0.1 g(91%)의 anthraquinonyl sulfone 화합물 18을 얻었다: mp. 262~265°C; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82(d, *J*=8.1 Hz, 1H, ArH), 7.49~7.71(m, 7H, ArH, SO<sub>2</sub>Ph), 7.29(d, *J*=8.1 Hz, 1H, ArH), 5.57(s, 1H, benzylic H), 4.01(s, 3H, OMe), 3.96(s, 3H, OMe); *m/z* 464(M<sup>+</sup>, 2.8), 324(100), 294(20.9), 266(11.5), 237(7.91), 209(6.5), 181(6.5), 151(9.4).

**6-Deoxybisanthrodaunomycinone, (9-Acetyl-7,10-dihydroxy-4,11-dimethoxy-5,12-naphthacenedione)(20).** 완전히 건조시킨 반응용기에 *t*-BuOH (8.43 μl, 8.94 × 10<sup>-2</sup> mmol)와 THF 0.5 ml를 혼합한

다음 반응 용기를 0°C 상태로 하여 *n*-BuLi 54 μl (8.66 × 10<sup>-2</sup> mmol, 1.6 M in hexane)를 서서히 부가했다. 반응온도를 -78°C로 내린 다음 sulfone 화합물 18(13.4 mg, 2.89 × 10<sup>-2</sup> mmol)를 THF 1 ml에 녹여서 부가시키고 30분 후 MVK 19(2.88 μl, 3.46 × 10<sup>-2</sup> mmol)을 THF 0.5 ml에 녹여서 즉시 가한 뒤 1시간 정도 교반시켰다. 반응용기를 상온에서 2시간 교반시킨 다음 15분 동안 환류시키고, 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음 0°C에서 3N 염산으로 처리하고 용매를 제거하고 EtOAc로 추출한 다음 증류수 그 다음 포화소금물로 씻었다. MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 재결정(EtOAc/hexane)하여 화합물 20를 85%로 얻었다: mp. 209~211°C; <sup>1</sup>H-NMR(acetone-d<sub>6</sub>) δ 13.01(s, 1H, OH), 8.04(s, 1H, ArH), 7.98(dd, 7.8, 1.0 Hz, 1H, ArH), 7.88(br. s, 1H, OH), 7.77(t, *J*=7.80 Hz, 1H, ArH), 7.62(s, 1H, ArH), 7.39(dd, *J*=7.8, 1.0 Hz, 1H, ArH), 3.94, 3.75(3H each, s, OMe), 2.12(s, 3H, Me); *m/z* 392(M<sup>+</sup>), 338, 281, 253, 179, 149.

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

## 인 용 문 헌

- (a) K. Krohn, *Angrew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 790 (1986); (b) F. Arcamone, *Doxorubicin, Anticancer Antibiotics*, Academic press, NY, 1981; (c) S. T. Crooke and S. D. Reich, *Anthracyclines, Current Status and Developments*, Academic Press, NY, 1980; (d) W. R. Remers, *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*, John Wiley, NY, 1979.
- F. Arcamone, G. Cassinelli, F. DiMatteo, S. Forenza, M. C. Ripamonte, G. Rivola, A. Vigenvani, J. Clardy and T. McCabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 1462 (1980).
- (a) D. Dominguez, R. J. Ardecky, and M. P. Cava, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1608 (1983); (b) Y. Tamura, M. Sasho, S. Akai, H. Kishimoto, J. Sekihaki, and Y. Kita, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 195 (1986); (c) A. V. Rama Rao, A. R. Menhendale and K. BalReddy, *Tetrahedron Lett.*, 1093 (1983);

- (d) F. Argelucci, G. Barchielli, G. A. Brussani, M. Gigli, B. Gioia, R. Harmen, A. Suarats, E. Vanotti, and S. Penco, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5693 (1985).
4. J. W. Lown, S. M. Sondhi, S. B. Mandal, and J. Murphy, *J. Org. Chem.*, **47**, 4304 (1982).
5. C.-H. Wong, A.-Q. Mi, J. Ren, W. Haque, H.-Y. Lam, and K. Marat, *Can. J. Chem.*, **62**, 1600 (1984).
6. M. Tracy and E. M. Action, *J. Org. Chem.*, **49**, 5116 (1984).
7. M. A. E. Sallam, R. L. Whistler, and J. M. Casady, *Can. J. Chem.*, **63**, 2697 (1985).
8. (a) H. Tone, H. Nishida, T. Takeuchi, and H. Umezawa, *Drugs Exp. Clin. Res.*, **11**, 9 (1985); (b) H. Tone, T. Takeuchi, and H. Umezawa, *Carr. Chemother, Immunother, Proc. Int. Congr. Chemother.*, 13th, 1983.
9. (a) K. Eckardt, *Chem. Ber.*, **100**, 2561 (1967); (b) Z. Horii, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 1262 (1968); (c) T. Oki, *et al.*, *J. Antibiot.*, **30**, 683 (1977); (d) T. Oki, *et al.*, *J. Antibiot.*, **32**, 801 (1979); (e) J. V. Jizba, *et al.*, *Coll. Czech. Commun.*, **45**, 764, 2558 (1980); **46**, 2129 (1981).
10. R. R. Rasmussen, *et al.*, *J. Antibiot.*, **39**, 1509, 1515 (1986); (b) B. A. Schweitzer, M. Egholm, and T. H. Koch, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 242 (1992).
11. (a) P. M. Brown, *et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 997 (1976); (b) H. Maehr, *et al.*, *J. Antibiot.*, **35**, 741, 1627 (1982).
12. S. M. Mukhejee and B. K. Bhattacharyya, *Indian, J. Chem. Soc.*, **23**, 451 (1946).
13. F. M. Hauser and R. P. Rhee, *J. Org. Chem.*, **45**, 3061 (1980).
14. (a) N. S. Narasimhan and R. K. Ammanamanchi, *J. Org. Chem.*, **48**, 3945 (1983); (b) S. Kanemasa, O. Uchida, and E. Wada, *J. Org. Chem.*, **55**, 4411 (1990); (c) G. M. Ksander and J. E. McMurry, *Tetrahedron Lett.*, 4691 (1976); (d) W. L. Meyer, M. J. Brannon, C. G. Burgos, T. E. Goodwin and R. W. Howard, *J. Org. Chem.*, **50**, 438 (1985).
15. F. M. Hauser, P. Hewawasam and Young S. Rho, *J. Org. Chem.*, **54**, 5110 (1989).
16. G. V. Kryshstal, V. V. Kulganek, V. F. Kucherov, and L. A. Yanovskaya, *Synthesis Commu.*, 107 (1979).
17. In Ho Cho, Young S. Rho, *et al.*, *J. Kor. Chem. Soc.*, **36**, 925 (1992).
18. (a) W. L. Meyer, G. B. Clemans, and R. A. Manning, *J. Org. Chem.*, **40**, 3686 (1975); (b) S. N. Huckin and L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1082 (1974); (c) L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6702 (1970).
19. (a) S. Kanemasa, O. Uchida, and E. Wada, *J. Org. Chem.*, **55**, 4411 (1990); (b) N. S. Narasimhan and R. K. Ammanamanchi, *J. Org. Chem.*, **48**, 3945 (1983).
20. (a) I. H. Cho, R. P. Rhee, and Y. S. Rho, *J. Kor. Chem. Soc.*, **30**, 109 (1986); (b) I. H. Cho, J. S. Chung, Y. S. Rho, and R. P. Rhee, *J. Kor. Chem. Soc.*, **32**, 575 (1988); (c) I. H. Cho, J. S. Chung, B. K. Han, D. J. Yoo, J. Y. Lee and Y. S. Rho, *J. Kor. Chem. Soc.*, **33**, 644 (1989).
21. F. M. Hauser and S. Prasanna, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6378 (1981).
22. B. M. Trost, G. T. Rivers, and J. M. Gold, *J. Org. Chem.*, **45**, 1835 (1980).
23. R. Mohan and J. A. Katzenellenbogen, *J. Org. Chem.*, **49**, 1238 (1984).
24. M. Imuta and H. Ziffer, *J. Org. Chem.*, **44**, 1351 (1979).
25. A. S. Kende, J.-P. Gesson, and T. P. Demuth, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1667 (1981).
26. (a) B. A. Keay and R. Rodrigo, *Tetrahedron*, **40**, 4597 (1984); (b) C. M. Wong, R. Schwenko, D. Popien, and T.-L. Ho, *Can. J. Chem.*, **51**, 466 (1973).
27. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, and D. R. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", 2nd Ed., Pergamon Press, 1980.