

## Michael 반응을 이용한 Naphthacenone 유도체의 합성

魯永劍\* · 劉鳳豪 · 權潤子 · 朴時浩 · 趙仁鎭

전북대학교 자연과학대학 화학과

(1996. 4. 6 접수)

## Synthesis of Naphthacenone Derivatives Using a Michael Reaction

Young S. Rho\*, Jin H. Yoo, Yoon J. Kwon, Si H. Park, and In H. Cho

Department of Chemistry, Chonbuk National University, Chonju 561-756, Korea

(Received April 6, 1996)

**요 약.** 3-Carbomethoxy-1(3*H*)-isobenzofuranone(9)과  $\alpha,\beta$ -불포화 에스테르 화합물 3a-b를 각각 반응시켜서 naphthacene-6,7-dione 11a-b를 좋은 수율로 얻었다. 이들 중 C-9 위치에 에틸기가 없는 11a는 산화시켰을 때 naphthacene-5,12-dione 13a가 생성되는 반면, 에틸기를 갖고 있는 11b는 naphthacene-5,7,12-trione 12b와 naphthacene-5,12-dione 13b가 3:2로 생성되어졌다.

**ABSTRACT.** 3-Carbomethoxy-1(3*H*)-isobenzofuranone(9) underwent condensation with  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters 3a-b to produce the corresponding naphthacene-6,7-diones 11a-b with high yields in one pot procedure. Among the naphthacene-6,7-diones formed, compound 11a without an ethyl group at C-9 position was oxidized to give the naphthacene-5,12-dione 13a, while compound 11b containing the ethyl group was oxidized to give a 3:2 mixture of the naphthacene-5,7,12-trione 12b and naphthacene-5,12-dione 13b under the same experimental conditions.

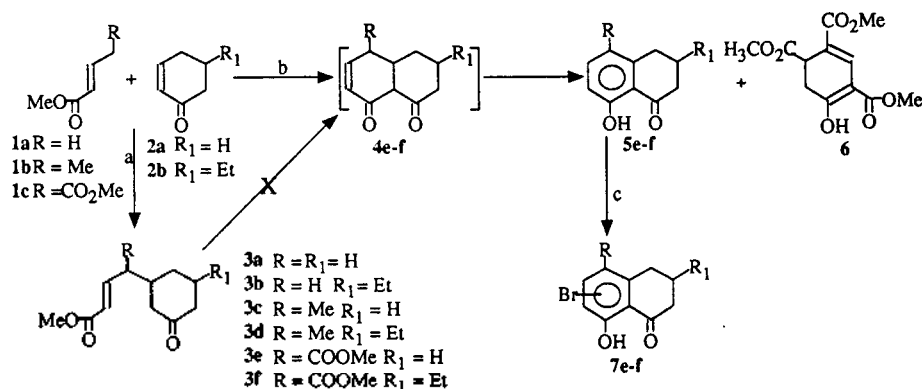
### 서 론

Polynuclear aromatic ring system을 형성하고 있는 naphthacene-5,12-dione들은 강력한 항암성을 나타내는 anthracycline의 기본 골격을 갖고 있다.<sup>1</sup> Hauser<sup>2</sup>와 Kraus<sup>3</sup>는 비슷한 반응 형태로 phenylsulfonylphthalide와 cyanophthalide를 각각 이용해서 regioselective하게 여러 종류의 anthracyclinone 유도체들을 합성하였다. 우리도 Hauser<sup>4</sup>에 의해서 개발된 phthalide sulfone을 이용해서 여러 종류의 anthracyclinone의 유도체들을 합성한 바가 있다.<sup>5</sup> 또 다른 anthracyclinone들을 합성하고 있던 중, phenylsulfonyl이나 cyano 대신에 carbomethoxy가 붙어 있는 phthalide들로써 여러 종류의 새로 만든 Michael acceptor들과 반응시켰더니 우리가 기대한 것과 같은 유사한 반응성이 나타났다. 그래서 3-carbomethoxy-1(3*H*)-isobenzofuranone 9에  $\alpha,\beta$ -불포화 에스테르 화합물 3a-b를 반응시켜서 naphthacene-5,

12-dione 12b를 합성하는 과정과 그 결과를 발표하고자 한다.

### 결과 및 고찰

먼저 9에 결합될 Michael acceptor들을 합성하기 위해서 methyl crotonate의 유도체들 1a-c와 cyclohexenone 유도체들 2a-b<sup>6</sup>을 서로 각각 반응시켰다. 1a는 LHMDs의 조건(Table 1의 method A, C)<sup>7</sup>에서 2a-b와 1,4-첨가 반응을 전혀 일으키지 않았다. 그래서 1a를 TMS-diene 상태로 만든 뒤에 루이스산의 조건(method B)<sup>8</sup>에서 2a-b와 반응시켰더니 아주 좋은 수율(85% 이상)로 3a-b가 각각 얻어졌다. 그런데 아릴 위치에 메틸기를 갖고 있는 1b는 3가지 조건에서도 2a-b와 반응을 하지 않았다. 또한 전자 끌개인 COOMe가 붙어 있는 1c는 1a와는 반대로 루이스 산의 조건(method B)에서는 2a-b와 반응이 전혀 진행되지 않고 오직 염기성 조건(method A,



Scheme 1. a. i) Method B<sup>8</sup>: LDA(1.3 eq), TMSCl(1.6 eq)/THF, TiCl<sub>4</sub>(1.0 eq), Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C(4 hr), rt(15 hr) ii) Method C<sup>7</sup>: LHMDs(1.2 eq), CuI(0.3 eq), TMSCl(3.0 eq)/THF, -78 °C(1 hr), rt(15 hr). b. Method A<sup>7</sup>: LH-MDS(1.2 eq)/THF, -78 °C(2 hr), rt(15 hr). c. Br<sub>2</sub>, NaOAc/HOAc.

Table 1. The reactions of 1a-c with 2a-b

Reactant		Method	Product	Yield(%)
1	2			
a R = H	a R <sub>1</sub> = H	A	—	—
	b R <sub>2</sub> = Et	B	3a, 3b	85, 80
		C	—	—
a R = Me	a R <sub>1</sub> = H	A	—	—
	b R <sub>2</sub> = Et	B	—	—
		C	—	—
a R = CO <sub>2</sub> Me	a R <sub>1</sub> = H	A	5e, 5f	15, 15
	b R <sub>2</sub> = Et	B	—	—
		C	3e, 3f	94, 93

C)에서만 진행되었다. 이 때 CuI가 없을 때는(method A) 중간체 4e-f를 거쳐서 방향족화된 5e-f가 얻어졌는데, CuI가 존재할 때는(method C)<sup>7</sup> 반응은 폭발적으로 일어나 1,4-첨가된 3e-f가 단일 생성물로 각각 얻어졌다.

이제 메틸기가 붙어 있는 1b는 위와 같은 3가지 조건에서는 2a-b와 전혀 반응이 진행되지 않음을 알았다. 그래서 얻어진 트랜스 형태의 1,4-첨가물인 3a-b, 3e-f(Table 1)를 Michael acceptor로 이용할 고리 화합물인 4a-b, 4e-f로 변형시키기 위해서 시스 형태로 변형시킬 필요가 있었다. 만약 4a-b, 4e-f가 만들어진다면 화합물 9와 반응시켜서 한 단계로 tetracyclic 화합물들을 만들 수가 있기 때문이다.

그래서, *t*-BuOK<sup>9</sup>나 UV(250, 300 nm)<sup>10</sup>를 이용했

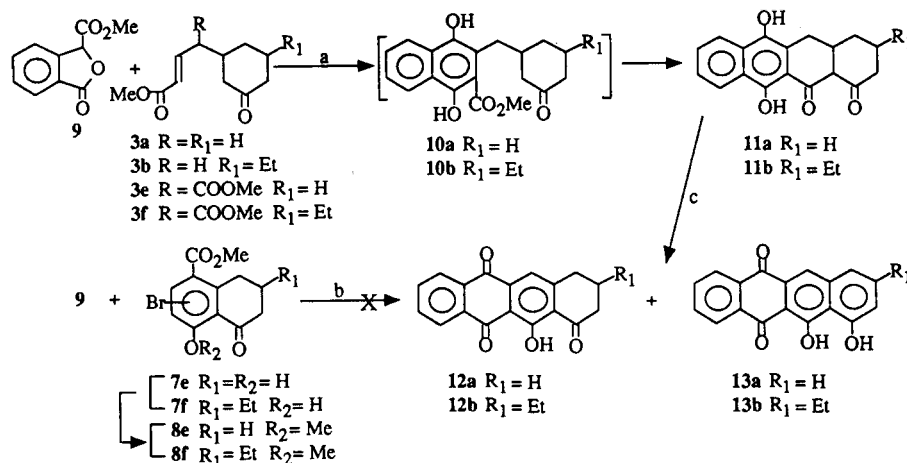
으나 전환은 일어나지 않았다. 그러므로, 고리화된 화합물 5까지 한 단계로 얻는 방법은 오직 Method A를 이용한 1c와 2의 반응뿐임을 알았다. 그래서, method A를 좀 더 개량하면 4e-f를 얻을 수가 있을 것 같아 Table 2에서와 같은 실험을 많이 시도했으나 실패했다. 이 반응들에서는 오히려 6의 생성량만 증가되었을 뿐, 5e-f의 양에는 큰 변화가 없었다.

Scheme 2는 9에 α,β-불포화 카보닐체를 갖고 있는 얻어진 4종의 Michael acceptor 3(3a-b, 3e-f) 및 haloarenes 7e-f를 이용한 tetracyclic ring 합성 과정이다.

이 반응은 우리가 항상 사용하는 phthalide sulfone에서와 같은 방법으로 *t*-BuOLi나 LDA를 이용해서 반응을 진행시켰다.<sup>4,6</sup> 새로운 Michael donor인 9를 -78 °C, LDA/THF을 이용해서 음이온으로 만든 뒤, 먼저 3a-b와 반응시켰다. 이때 conjugate addition이 형성된 생성물들은 *in situ* internal Claisen 반응과 carbomethoxy기의 제거에 의해서 방향족화 반응이 일어난 뒤, 반응 용기 속에 남아있는 염기에 의해서 10a-b가 다시 naphthacenone 11a-b로 고리화 반응이 일어났다. 9의 반응성을 비교하기 위해서, 우리가 항상 사용하는 phenylsulfonylphthalide나 cyanophthalide를 이용해서 똑같은 방법으로 반응을 진행시킨 결과도 많은 차이를 보이지 않았다. 결국 한 단계를 더 진행시킬 계획으로 화합물 3a-b를 그대로 Michael acceptor로 이용한 결과는 만들지 못한 4a-b를 이용한 것과 같은 결과를 가져왔다.

Table 2. The reaction conditions for preparation of 5e, 6 from 1c with 2a by method A

Run	Base	Solvent	Equivalent	Reaction times & temp.	Product(Yield: %)	
					5e	6
1	LHMDS	THF	0.3~0.5	-78 °C(2 hr), rt(15 hr)	-	40
2	LHMDS	THF	1.1~1.3	-78 °C(2 hr), rt(15 hr)	15	50
3	LHMDS	THF	1.5	-78 °C(2 hr), rt(15 hr)	8	60
4	LHMDS	THF	2.0	-78 °C(2 hr), rt(15 hr)	-	-
5	LHMDS	THF	3.0	-78 °C(2 hr), rt(15 hr)	-	-
6	LHMDS	DME	1.2	-40 °C(2 hr), rt(30 min)	-	50
7	LHMDS	THF+TMEDA	1.2	-78 °C(2 hr), rt(15 hr)	13	55
8	LDA	THF	1.2	-78 °C(2 hr), rt(15 hr)	12	55
9	LICAP	DME+HMPA	1.2	-78 °C(2 hr), rt(15 hr)	12	55
10	<i>t</i> -BuOLi	THF	1.2	-78 °C(2 hr), rt(15 hr)	10	58
11	Na	MeOH	0.05	0 °C, rt(10 or 30 min)	-	-
12	Na	MeOH	0.1	0 °C, rt(30 min or 2 hr)	-	-
13	KF	MeOH	3.0	rt, reflux(30 min)	-	-
14	KF	MeOH	3.0	0 °C, -78 °C, rt	-	-
15	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> +TEBAB	Benzene	3.0	40 °C(8 hr)	-	-
16	<i>t</i> -BuOK	THF	1.2	0 °C, rt	-	-

Scheme 2. a. *t*-BuOLi(3 eq)/THF, -78 °C, 0 °C, rt(15 hr). b. LDA(2 eq)/THF, -78 °C, -40 °C, rt(15 hr). c. i) O<sub>2</sub>/DMF, rt, 50 °C. ii) Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> on celite.

또한 같은 방법으로 9와 3e-f를 반응시켰다. 그런데 이 반응은 3a-b와는 달리 아릴 위치에 COOMe가 붙어 있을 뿐인데 전혀 진행되지 않았다. α,β-불포화 카르보닐 화합물에서 아릴 위치에 알킬기나 고리 화합물이 붙어 있을 경우에는 phenylsulfonylphthalide나 cyanophthalide와의 반응은 전혀 어떠한 장애가 없이 잘 진행이 되었었는데 COOMe가 붙어 있을 때는 전혀 1,4-첨가반응조차도 일어나지 않았

다. 그래서, Michael donor를 기존의 phenylsulfonylphthalide나 cyanophthalide로 바꾸어 보았으나 역시 반응은 진행되지 않고 출발 물질만 회수했다.

Tetracyclic 화합물을 얻는 또 한 가지 방법으로 Khanapure의 방법을<sup>11</sup> 변형했다. 그래서, 11-carbomethoxy anthracyclinone 화합물을 얻기 위해서 9와 브롬이 도입된<sup>12</sup> 7e-f, 8e-f를 반응시켰다. 역시 반응은 COOMe의 영향으로 전혀 진행되지 않았고,

phenylsulfonylphthalide나 cyanophthalide와도 반응은 일어나지 않았다.

그래서 아릴 위치에 COOMe가 붙은 화합물은 Michael acceptor가 될 수 없음을 알고, 9와 3a-b의 반응에서 얻은 11a-b를 산화시켰다. 산화방법은 기존의 방법인 O<sub>2</sub> bubbling<sup>4</sup>과 최근 Hauser<sup>13</sup>에 의해서 알려진 Fetizen시약<sup>14</sup>을 이용했다. C-9 위치에 에틸기를 갖고 있는 11b는 12b와 13b가 각각 3:2(94%)로 산화되었고, C-9 위치에 에틸기가 없는 11a는 두 가지의 산화 방법에 의해서는 모두 13a로만 바뀌어졌다. 이와 같이 A ring이 방향족화되는 것은 C-7 위치에 카르보닐기가 있기 때문에 그와 같은 현상이 일어나겠지만 C-9 위치에 알킬기가 있느냐 없느냐에 의해서도 영향이 있음을 알 수 있었다.

요약하면, 아릴 위치에 어떠한 작용기도 붙어 있지 않는 1a는 루이스산의 조건에서만 2와 반응해서 1,4-첨가물을 만든다. 전자주체가 붙어 있는 1b는 산염기의 조건에서 2와 전혀 반응을 일으키지 않는다. 전자끌개가 붙어있는 1c는 염기의 조건에서 1,4-첨가반응이 일어날 뿐만 아니라 방향족화도 동반된다. 아릴 위치에 COOMe를 갖고 있는 화합물들은 Michael acceptor가 될 수 없다. Phthalide에 COOMe가 붙은 화합물은 SO<sub>2</sub>Ph나 CN이 붙은 화합물보다 만들기도 쉬울 뿐만 아니라 부가생성물의 양도 증가된다. C-7 위치에 카르보닐기를 갖고 있는 tetracyclic 화합물들을 산화시킬 때 C-9 위치에 알킬기가 있느냐 없느냐에 따라 A-ring의 방향족화는 서로 다르게 일어난다.

## 실 험

녹는점은 Büchi 510으로 측정하였고 교정은 하지 않았다. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR spectra는 JEOL JMN-EX 400을 이용하여 얻었고, GC/MS spectra는 Nermag R-10-10C로 측정하여 m/z값으로 나타내었다. 모든 반응은 건조된 질소나 아르곤하에서 건조된 유리기구를 사용하여 진행하였다.

**Methyl 4-(3-oxocyclohexyl)-2-butenate(3a).** Method B: 0 °C, 질소하에서 THF 30 mL에 diisopropylamine(1.8 mL, 13 mmol)과 *n*-butyllithium(10 mL, 13 mmol, 1.3 M in hexane)을 가하고 -78 °C로

옮긴 뒤, 1a(1.06 mL, 10 mmol)를 THF 10 mL에 섞어 20분 동안 가했다. 노란빛의 용액에 chlorotrimethylsilane(2.0 mL, 16 mmol)을 가하고 한 시간 뒤, 상온으로 옮겨 한 시간 더 교반했다. 용매를 감압하에서 제거하고, 차갑고 건조된 헥산으로 여과했다. 헥산을 제거한 뒤 98%의 수율로 1-(trimethylsiloxy)-1-methoxy-1,3-butadiene(1.69 g)을 얻었다.

-78 °C, 질소하에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 40 mL에 titanium tetrachloride(8.7 mL, 8.7 mmol, 1.0 M in dichloromethane)과 titanium isopropoxide(2.0 mL, 6.96 mmol)를 섞고, 여기에 10 mL의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 상기 반응에서 얻은 1-(trimethylsiloxy)-1-methoxy-1,3-butadiene(1.5 g, 8.7 mmol)과 2a(0.82 mL, 8.7 mmol)를 녹여 가했다. 4시간 후, 붉은 빛의 혼합물에 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 가한 후 ether로 추출하여 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 용매를 제거한 후, 컬럼 크로마토그래피(20% EtOAc/Hexane)로 분리하여 85% 수율로 1.45 g의 3a를 얻었다: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 6.90(dt, *J* = 15.39, 7.69 Hz, 1H, =CH), 5.86(dt, *J* = 15.39, 1.46 Hz, 1H, =CH), 3.74(s, 3H, OMe), 2.75~1.34(m, 11H).

**Methyl 4-(5-ethyl-3-oxocyclohexyl)-2-butenate(3b).** 3a의 제조 방법과 마찬가지로 method B를 이용하여 1a와 2b로부터 80%의 수율로 무색의 액체인 화합물 3b를 얻었다: <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 6.86(dt, *J* = 15.38 Hz, 1H, =CH), 5.83(dt, 1H, *J* = 15.38 Hz, =CH), 3.67(s, 3H, OMe), 2.80~1.95(m, 8H), 1.80~1.61(m, 2H, allylic), 1.39~1.30(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.98~0.83(m, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Dimethyl 4-(5-ethyl-3-oxocyclohexyl)-2-pentenedioate(3f).** Method C: -78 °C, 질소하에서 THF 30 mL에 LHMDs(4.83 mL, 4.83 mmol of 1.0 M in THF)를 녹이고 여기에 1c(0.63 g, 4.03 mmol)를 THF 5 mL와 섞은 용액을 30분 동안 가했다. 20분 후, CuI(0.23 g)와 TMS-Cl(1.31 g, 1.21 mmol, CaH<sub>2</sub>로부터 순수하게 정제)을 반응물에 가했다. 30분 후, 2b(0.5 g, 4.03 mmol)를 가하고 1~2시간 동안 교반한 뒤, 상온으로 옮겨 15시간 동안 더 교반했다. 반응 혼합물에 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수용액을 가하고 EtOAc로 희석시킨 뒤, 유기층을 포화 NaCl 수용액으로 씻고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 제거한 뒤, 컬럼 크로

마토그래피(5% EtOAc/hexane)로 95%의 수율로 **3f**를 얻었다:  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$  6.86(dd,  $J=15.39$  Hz, 1H, =CH), 5.87(d,  $J=15.38$  Hz, 1H, =CH), 4.66(d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 3.72(s, 3H, OMe), 3.67(s, 3H, OMe), 3.08~2.99(m, 1H), 2.68~2.60(m, 1H), 2.04~1.23(m, 9H), 0.85(t,  $J=7.32$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**Dimethyl 4-(3-oxocyclohexyl)-2-pentenedioate (3e).** **3f**의 제조방법과 마찬가지로 method C를 이용하여 **1c**와 **2a**로부터 94%의 수율로 무색의 액체인 화합물 **3e**를 얻었다:  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$  6.89(dd,  $J=15.38$  Hz, 1H, =CH), 5.87(d,  $J=15.38$  Hz, 1H, =CH), 4.62(d,  $J=4.4$  Hz, 1H), 3.74(s, 3H, OMe), 3.68(s, 3H, OMe), 3.11~2.91(m, 1H), 2.75~2.55(m, 1H), 1.97~1.18(m, 7H).

**3-Ethyl-8-hydroxy-5-methoxycarbonyl-1-tetralone(5f).** **Method A:** 0°C, 질소하에서 건조된 THF 50 mL에 LHMSD(31.4 mL, 31.41 mmol, 1.0 M in THF)를 가하고 -78°C로 옮겼다. 반응물에 THF 10 mL에 녹인 **1c**(3.82 g, 24.16 mmol)를 30분 동안 가하고 1~2시간 교반한 뒤, THF 10 mL에 희석시킨 **2b**(3 g, 24.16 mmol)를 가하고 상온으로 옮겨 15시간 교반했다. 0°C로 옮긴 뒤 2 N HCl로 pH=3~4로 산처리하고 감압하에서 용매를 제거한 뒤, EtOAc를 가해 유기층을 추출하여 물, 포화 NaCl 수용액으로 씻은 뒤, 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피(EtOAc :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : Hexane, 1 : 2 : 2)로 노란색 결정인 0.89 g의 **5f**를 15% 수율로 얻었다: mp 78°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$  13.19(s, 1H, OH), 8.04(d,  $J=8.79$  Hz, 1H, ArH), 6.82(d,  $J=8.8$  Hz, 1H, ArH), 3.86(s, 3H, OMe), 3.68(dddd,  $J=14.65, 3.67, 2.2, 1.47$  Hz, 1H), 2.79(dddd,  $J=16.85, 14.65, 10.99, 3.67$  Hz, 2H), 2.38(dd,  $J=16.85, 12.46$  Hz, 1H), 2.12~1.93(m, 1H), 1.61~1.40(m, 2H), 0.98(t,  $J=7.33$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**8-Hydroxy-5-methoxycarbonyl-1-tetralone(5e).** **5f**의 제조 방법과 마찬가지로 method A를 이용하여 **1c**와 **2a**로부터 15%의 수율로 노란색 결정인 화합물 **3e**를 얻었다: mp 80°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$  13.21(s, 1H, OH), 8.03(d,  $J=8.8$  Hz, 1H, ArH), 6.82(d,  $J=8.79$  Hz, 1H, ArH), 3.85(s, 3H, OMe), 3.35(t,  $J=5.86$  Hz, 2H), 2.69(t,  $J=5.86$  Hz, 2H), 2.14~2.00(m, 2H).

**7-Bromo-3-ethyl-8-hydroxy-5-methoxycarbonyl-1-tetralone(7f).** 20°C, 질소하에서 **5f**(0.12 g, 0.49 mmol), NaOAc(0.048 g, 0.06 mmol), 20 mL의 HOAc의 혼합물에  $\text{Br}_2$ (0.03 mL, 0.58 mmol)를 20분 동안 가하고 30분 동안 교반한 뒤, 무색이 될 때까지 10%  $\text{NaHSO}_3$  수용액을 가했다. 반응 혼합물에 물 10 mL를 가하고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 희석시킨 뒤, 유기층을 물, 0.5% NaOH 수용액, 20% HCl 수용액으로 씻고 건조한 뒤, 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 95%의 수율로 얻은 노란색 결정인 **7f**를 0.15 g 얻었다: mp 78~81°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$  13.87(s, 1H, OH), 8.25(s, 1H, ArH), 3.84(s, 3H, OMe), 3.63(dddd,  $J=14.65, 3.67, 2.20, 1.47$  Hz, 1H), 2.79(dddd,  $J=16.85, 14.65, 10.99, 3.67$  Hz, 2H), 2.38(dd,  $J=16.85, 12.46$  Hz, 1H), 2.05~1.97(m, 1H), 1.55~1.48(m, 2H), 0.98(t,  $J=7.33$  Hz, 3H).

**7-Bromo-8-hydroxy-5-methoxycarbonyl-1-tetralone(7e).** **7f**의 제조방법과 마찬가지로 **5e**로부터 96%의 수율로 노란색 결정인 화합물 **7e**를 얻었다: mp 82~83°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$  13.87(s, 1H, OH), 8.25(s, 1H, ArH), 3.85(s, 3H, OMe), 3.35(t,  $J=5.86$  Hz, 2H), 2.69(t,  $J=5.86$  Hz, 2H), 2.12~2.05(m, 2H).

**7-Bromo-8-methoxy-5-methoxycarbonyl-1-tetralone(8e).** **7e**를  $\text{Me}_2\text{SO}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetone과 섞고 환류시켜 노란색 결정인 **8e**를 98% 수율로 얻었다: mp 84~85°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$  8.24(s, 1H, ArH), 3.95(s, 3H, OMe), 3.88(s, 3H, OMe), 3.29(t,  $J=5.86$  Hz, 2H), 2.64(t,  $J=5.86$  Hz, 2H), 2.10~1.99(m, 2H).

**7-Bromo-3-ethyl-8-methoxy-5-methoxycarbonyl-1-tetralone(8f).** **7f**를  $\text{Me}_2\text{SO}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetone과 섞고 환류시켜 노란색 결정인 **8f**를 97% 수율로 얻었다: mp 82~84°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS}) \delta$  8.25(s, 1H, ArH), 3.92(s, 3H, OMe), 3.91(s, 3H, OMe), 3.54(dddd,  $J=14.65, 3.67, 2.20, 1.47$  Hz, 1H), 2.75(dddd,  $J=16.85, 14.65, 10.99, 3.67$  Hz, 2H), 2.33(dd,  $J=16.85, 12.46$  Hz, 1H), 2.25~2.10(m, 1H), 1.54~1.44(m, 2H), 0.98(t,  $J=7.33$  Hz, 3H).

**6,7-Dihydroxy-bis-anhydronaphthacene-5,12-dione(13a).** -78°C, 질소하에서, *n*-butyllithium(9.5

mL, 15.3 mmol)과 *t*-butyl alcohol(1.4 mL, 15.3 mmol)로부터 만들어진 lithium *t*-butoxide(15.3 mmol)에 THF 50 mL와 섞은 3-Carbomethoxyphthalide 9 (1.08 g, 5.6 mmol)를 가했다. 한 시간 후, THF 5 mL에 섞은 **1a**(1.0 g, 5.1 mmol)를 가하고 1시간 더 교반한 뒤, 상온으로 올려 밤새 교반시켰다. 3 N HCl 용액으로 pH=6으로 산처리하고, EtOAc를 가한 뒤, 유기층을 물, 포화 NaCl 수용액으로 씻고, 건조시킨 뒤, 컬럼 크로마토그래피(10%, Hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 분리하여 노란색 고체인 **11a**를 89% 수율로 얻었다: mp 150~152 °C; Ms m/z, 296; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 12.60(s, 1H, OH), 8.55~8.19(m, 2H, ArH), 7.99~7.76(m, 2H, ArH), 4.74(s, 1H), 3.12~2.93(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.85~2.76(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.30~2.14(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.48~1.20(m, 3H).

100 °C에서 DMF 50 mL에 **11a**(2.0 g, 6.7 mmol)를 녹이고 산소 기체를 5시간 동안 통과시켰다. 산소 기체를 중단시킨 뒤, 0 °C로 옮기고 10 mL의 물을 가하여 침전된 오렌지색 고체인 **13a**를 여과하고 물로 씻은 후 건조시켜 92%의 수율로 순수한 **13a** 1.78 g을 얻었다. 같은 방법으로 반응을 상온과 50 °C에서 반응하여 보았으나 같은 화합물을 얻었다. 또 다른 방법으로 Hauser가 이용한 Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> on celite를 이용해도 역시 같은 화합물을 얻었다: mp 168~169 °C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 12.61(s, 1H, OH), 8.50~8.15(m, 2H, ArH), 7.95~7.71(m, 3H, ArH), 7.69(t, *J*=8.06 Hz, 1H, ArH), 7.58~7.49(m, 1H, ArH), 7.33(dd, *J*=7.32, 1.47 Hz, 1H, ArH).

**9-Ethyl-6-hydroxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthalen-5,7,12-trione(12b)**. 화합물 **12b**와 **13b**은 화합물 **9**와 **3b**로부터 **13a**의 합성방법과 같이 **11b**를 중간체 화합물로 거쳐 노란색 고체를 94%의 총수율로 얻을 수 있었다(**12b** 56%, **13b** 38%): mp 190~192 °C; MS m/z 320(M<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 13.28(s, 1H, OH), 8.56~8.20(m, 2H, ArH), 7.98~7.78(m, 2H, ArH), 7.44(s, 1H, ArH), 3.19(dd, *J*=13.60, 2.50 Hz, 1H), 2.83(dd, *J*=17.75, 2.50 Hz, 1H), 2.55~2.35(m, 1H), 2.11(d, *J*=4.80 Hz, 2H), 1.65~1.46(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.03(t, *J*=7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**6,7-hydroxy-9-ethyl-bis-anhydronaphthalen-5,12-dione(13b)**. 노란색 고체, 수율 51%: mp 210~

212 °C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 12.92(s, 1H, OH), 8.55~8.19(m, 2H, ArH), 8.00(s, 1H, ArH), 7.90~7.71(m, 2H, ArH), 7.61(s, 1H, ArH), 7.00(s, 1H, ArH), 2.73(q, *J*=7.32 Hz, 2H), 1.29(t, *J*=7.32 Hz, 3H).

본 연구는 1994년도 교육부 기초과학육성연구비(BSRI-94-3431)와 산학협동재단(1994년)의 지원에 의한 것임.

## 인 용 문 헌

- Priebe, W. *Anthracycline Antibiotics*; ACS Symposium Series 574, 1995.
- (a) Hauser, F. M.; Hawawasam, P.; Mal, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2919. (b) Hauser, F. M.; Mal, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1098.
- Kraus, G. A.; Cho, H.; Crowley, S.; Roth, B.; Sugimoto, H.; Prugh, S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3439.
- Hauser, F. M.; Rhee, R. P. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 178.
- (a) Hauser, F. M.; Hewawasam, P.; Rho, Y. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5110. (b) Rho, Y. S.; Cho, I. H.; Park, S. H.; Ahn, K. H. *J. Kor. Chem. Soc.* **1993**, *37*, 141.
- Rho, Y. S.; Cho, I. H.; Sho, S. M.; Yoo, D. J. *J. Kor. Chem. Soc.* **1992**, *36*, 925.
- (a) Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6019. (b) Alexakis, A.; Berlan, J.; Besae, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1047. (c) Chuit, C.; Foulon, J. P.; Normant, J. F. *Tetrahedron.* **1980**, *36*, 2305. (d) Stotter, P. L.; Hill, K. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2576. (e) Paterson, J. W.; Fried, J. H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2506. (f) Blinkley, E. S.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2156.
- (a) Schwerdtfeger, A. E.; Chan, T. H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6513. (b) Chan, T. H.; Schwerdtfeger, A. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3294. (c) Herman, J. L.; Kieczukowski, G. R.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *26*, 2433. (d) Chan, T. H.; Wallace, I. H. M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 799. (e) Fleming, I.; Goldhill, J.; Paterson, I. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3209.
- (a) Chan, T. H.; Prasad, C. V. C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 111. (b) Prasad, C. V. C.; Chan, T. H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 120. (c) Chan, T. H.; Prasad, C. V. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3012.
- Terrian, D. L.; Mohammad, T.; Morrison, H. J.

- Org. Chem.* **1995**, *60*, 1981.
11. (a) Khanapure, P. S.; Reddy, R. T.; Biehl, E. R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5685. (b) Khanapure, P. S.; Crenshaw, L.; Reddy, R. T.; Biehl, E. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4915.
12. (a) Takeuchi, Y.; Sudani, M.; Yoshii, E. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4152. (b) Cohurn, C. E.; Anderson, D. K.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1455. (c) Boeckman, R. K.; Napier, J. J.; Tomas, E. W.; Sato, R. I. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4151.
13. Hauser, F. M.; Takeuchi, C.; Yin, H.; Corlett, S. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 259.
14. (a) Fetizon, G. M. M. *Compt. Rend.* **1968**, *267*, 900. (b) Mckillop, A.; Young, D. W. *Synthesis* **1979**, 401.