

4-데옥시로도마이시논 유도체의 합성

노영쇠* · 김선자 · 조인호

전북대학교 자연과학대학 화학과

(Received July 18, 1996)

Synthesis of 4-Deoxyrhodomycinone Derivatives

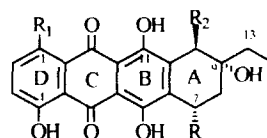
Young S. Rho*, Sun Ja Kim and In H. Cho

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

Abstract—A regiospecific total synthesis on the precursor(18b) of rhodomycinones is described. The anion of 3-carbomethoxy-1(3H)-isobenzofuranone(13) was respectively condensed with naphthalenone (12) and butenoate(8) derivatives which were prepared by two different synthetic routes to afford 9-ethyl-6,7-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione(18b) after oxidation and reduction.

Keywords □ 4-Deoxyrhodomycinone, 3-Carbomethoxy-1(3H)-isobenzofuranone, Naphthalenone and Butenoate derivatives, Diels-Alder, Michael addition.

Anthraquinone chromophore를 함유하고 있으며 linear polyhydroxylated tetracyclic aromatic ring system으로 이루어진 anthracycline은¹⁾ 여러 종류의 experimental tumor뿐만 아니라 각종 acute leukemia, human cancer에 대해서 강력한 antineoplastic activity를 나타내고 있기 때문에²⁾ 현 세대의 항암항생제로 널리 사용되어지고 있으면서 보다 좋은 이들의 유도체를 합성하고자 많은 연구가 계속 진행되어지고 있다. Anthracycline화합물 중 rhodomycine은 Brockmann이 *streptomyces purpurascens*로부터 발견하였으며 그의 aglycone은 4,6,7,9,10,11-hexahydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-5,12-naphthacenedione으로 구성되어져 있다.³⁾ 지금까지 알려진 이들의 유도체 중 대표적인 화합물은 Fig. 1에 도시되어 있는데 이 중 isorhodomyicine은 기본골격에서 C-1에 hydroxyl기를 하나 더 갖고 있으며, 또한 isorhodomyicine과 ε-rhodomyicine은 C-10에 OH 대신에 carbomethoxy기를 소유하고 있는



- 1a. R₁ = H R₂ = OH R = Gly Rhodomycin A
- 1b. R₁ = R₂ = OH R = Gly Isorhodomyicin A
- 1c. R₁ = H R₂ = CO₂Me. R = Gly Rhodomycin B
- 1d. R₁ = H R₂ = CO₂Me R = OH ε-Rhodomyicinone
- 1e. R₁ = OH R₂ = CO₂Me R = OH ε-Isorhodomyicinone

Fig. 1 — Rhodomycinone derivatives.

것이 특징이다.

Arcamone⁴⁾이 *micromonospora peucetica*로부터 11-deoxydaunorubicin을 분리해서 이것은 기존의 anthracyclines 보다 cardiotoxicity가 적다고 발표한 이래, 우리는 Michael addition을 주반응으로 해서 여러 종류의 유도체들을 합성한 바가 있다.⁵⁾ 그런데 Oki등은⁶⁾ C-4에 hydroxyl기가 있으므로써 그의 activity는 더욱 감소된다고 했으므로 우리는 새로운 donor인 3-carbomethoxy-1(3H)-isobenzofuranone (13)와 각종 acceptor를 이용하여 간단하게 tetracyclic ring

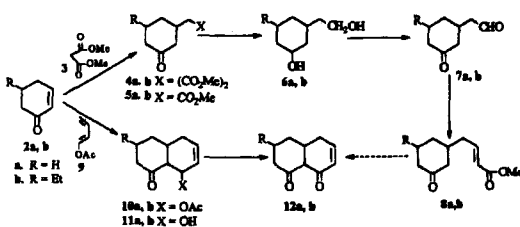
* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 0652-70-3413 (팩스) 0652-70-3408

system을 완성 시켰기에⁷⁾ 이를 이용하여 4-Deoxyrhodomycinone 유도체의 precursor 합성을 발표하고자 한다.

결과 및 고찰

Michael donor로서 새로 합성한 **13**은 각종 α,β -unsaturated carbonyl system 혹은 haloarenes과도 Michael reaction을 잘 일으키는 것을 확인했다.⁷⁾ 뿐만아니라 우리가 항시 사용하는 3-phenylsulfonyl-1(3H)-isobenzofuranone이나^{5,8)} Kraus⁹⁾에 의해서 개발된 3-cyano-1(3H)-isobenzofuranone보다도 반응성이 뒤떨어지지 않음을 확인했다.⁷⁾ 그러므로 **13**에 결합될 naphthalenone **12**의 합성은 Scheme I과 같이 시도했다. **2a**나 **2b**에¹⁰⁾ dimethyl malonate(**3**)을 sodium methoxide하에서 1,4-addition시켜서 **4**를 얻은뒤, DMF중에서 180°C로 가열시켜서 monocarboxylate 화합물 **5**를 얻었다.¹¹⁾ **5**에 붙어있는 carbomethoxy group을 이용하여 **12**와 같은 화합물을 만들기 위해서 먼저 **5**를 LAH로서 환원시켜서¹²⁾ diol **6**을 얻고, 그다음 oxalyl chloride로 Swern oxidation¹³⁾시켜서 **7**를 얻었다(**7a**: δ 9.75, s, 1H, CHO). **7**의 formyl group을 trimethyl phosphonoacetate와 Horner-Emmons reaction¹⁴⁾시켜서 **8**을 얻었는데, **8a**는 *trans* ($J=15.47$ Hz)와 *cis* ($J=8.0$ Hz)의 비율이 GC상에서 20:1로 형성되었다. 생성된 *trans* **8**을 *t*-BuOK¹⁵⁾나 UV light(250, 300 nm)¹⁶⁾를 이용해서 *cis* form으로 바꾸고저 노력했으나 실패했다. 그래서 *trans* **8**을 그대로 **12**로 바꾸기 위해서 PPA나 각종 Base를 이용해서 cyclization을 시도했으나 실패했고, 가수분해시켜서 시도했을 때에도 역시 실패했다.

그러므로 다시 계획을 바꾸어 화합물 **2**에 diene을 반응시켜서 Diels-Alder반응으로 **10**을 얻기위해서,

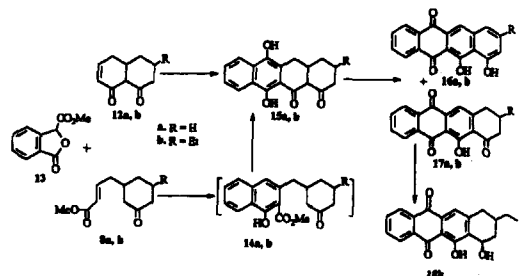


Scheme 1

먼저 **2a**와 1-methoxy-1,3-butadiene을 toluene속에서 AlCl₃, BF₃OEt₂, EtAlCl₂ 그리고 SnCl₄로 각각 반응 시켰다.¹⁷⁾ 이 반응에서는 주로 폴리머성 물질들이 얻어졌고 10 α -methoxybicyclo [4,4,0] dec-8-en-2-one이 5% 이하로 얻어졌다. 그래서 diene **2a**를 1-acetoxy-1,3-butadiene (**9**)으로 바꾸뒤 BF₃OEt₂/CH₃CN속에서 160°C로 반응 시켰더니 64%의 수율로 **10a**가 얻어졌다.¹⁸⁾ 그러나 이 반응을 0°C, 상온으로 CH₂Cl₂ 용매속에서 반응 시켰더니 검은 polymer가 생성 되었다. 그래서 이 반응의 수율을 올리기 위해서 용매를 CH₂Cl₂, toluene 그리고 ether로 각각 바꾸거나, 혹은 sealed tube속에서 반응시켜 보거나, 혹은 AlCl₃/CH₂Cl₂속에서 반응 시켰으나 모두 수율은 6% 이하이거나 진행되지 않았다.¹⁷⁾ 그러므로 얻어진 생성물 **10**을 sodium methoxide로 처리하고 oxalyl chloride로 산화시켜서 Michael acceptor로 이용될 **12**를 얻었다. **12a**나 **12b**는 각각 δ 15.0부근에서 singlet peak가 나타나는 것으로 보아 keto-enol form으로 존재함을 알 수 있었다.

마지막으로 최종 tetracyclic ring system을 형성시키기 위해서 scheme I에서 얻어진 **12a**와 **8**을 **13**과 각각 반응시켰다.

이 반응들은 우리가 항시 사용하는 *t*-BuOLi/THF (3.0 eq.)중에서⁵⁾ 반응시킨 결과 **13**과 **12**의 반응에서는 예상한대로 **15a**가 쉽게 얻어졌다(86%). 또한 **13**과 **8**의 반응에서는 생성물 **14**를 예상했으므로, **14**를 다시 cyclization시켜서 **15**를 만들 계획이었다. 그러나 이 반응에서도 역시 **15a**가 한 단계로 얻었다(82%). 이것은 base에 의해서 같은 반응 용기속에서 *in situ* internal Claisen condensation이 일어나 C-ring이 형성된 뒤 남아있는 base에 의해서 다시 acylation이 일어나 **15a**나 **15b**가 각각 생성되어진 것으로 생각되어진다.



Scheme 2

결국 **13**에 **12**를 반응 시키거나 **8**을 반응 시키거나 생성물은 같은 결과를 가져왔다.

이제 anthracycline의 구조를 갖추기 위해서 C-ring을 quinone form으로 그리고 B-ring을 aromatization시킬 필요가 있었다. 그래서 **15**를 DMF속에서 O₂ bubbling을 시키거나 혹은 Fetizen 시약¹⁹⁾으로서 산화시켰다. 그러나 2가지 방법에 의해서 모두 ethyl group이 없는 **15a**는 A-ring까지 aromatization된 **16a**만 생성되었고, ethyl group을 갖는 **15b**는 **16b**와 **17b**가 거의 반반씩 생성되어졌다. 분명히 **15**의 산화과정은 alkyl group에 영향이 있음을 알수있었다. 그래서 얻어진 **17b**를 NaBH₄/CeCl₃로서 환원시키고²⁰⁾ Kende²¹⁾의 방법인 trifluoroacetic acid로써 처리하여 **18b**로 변형시켰는데, 이때 A-ring의 OH는 anthracycline화합물들이 요구하는 axial form이 major product로 얻어졌다. 이 물질의 C-9과 C-10에 모두 axial form으로 hydroxyl기를 도입해서 rhodomycinone류의 화합물 **1**로 바꾸는 것은 많이 알려져 있어서 쉽게 만들 수가 있으므로 더이상 진행 시키지 않았다.

실험방법

녹는점은 Büchi 510으로 측정하였고 교정은 하지 않았다. ¹H, ¹³C NMR spectra는 JEOL JMN-EX 400을 이용하여 얻었고, GC/MS spectra는 Nermag R-10-10C로 측정하여 m/z 값으로 나타내었으며, IR spectra는 Nicolet 5-DXB spectrophotometer를 이용하였다. 화합물의 분리는 MPLC(YFLC-5404-FC)와 column chromatography에 silica gel 9385나 alumina를 이용하였고, prep-HPLC는 Waters Delta Prep 4000을 이용했으며, 모든 반응은 건조된 질소나 아르곤 하에서 진행하였다.

Dimethyl 3-oxocyclohexylmalonate (4a), Dimethyl 5-ethyl-3-oxocyclohexylmalonate (4b) - 건조한 MeOH 305.66 mL와 금속 Na(2.99 g, 0.13 mmol)으로 만든 sodium methoxide용액속에 dimethyl malonate(14.86 mL, 0.13 mol)을 가한뒤 **2a**(9.68 mL, 0.10 mol)를 약 40분동안 가했다. 반응물에 sat-NH₄Cl수용액을 0°C에서 가하고 brine으로 씻은뒤 EtOAc로 생성물을 추출해서 분리하여 **4a**를 0.23 g(91%)얻었으며, **4b**도 **2b**로부터 같은 방법으로 합성했다(89%). **4a**: ¹H NMR(CDCl₃) δ 3.70,

3.69(s, 3H each), 3.31(d, J=7.93 Hz, 1H), 2.49~2.43(m, 1H), 2.38~2.32(m, 2H), 2.26~2.18(m, 2H), 2.05~1.98(m, 1H), 1.90~1.87(broad d, 1H), 1.65~1.60(m, 1H), 1.59~1.44(m, 1H); MS, m/z 242(M⁺). **4b**: ¹H NMR(CDCl₃) δ 3.75, 3.74(s, 3H each), 3.32(d, J=9.52 Hz, 1H), 2.79 (quintet, J=4.40 Hz, 1H), 2.48~2.41(m, 2H), 2.28~2.17(m, 2H), 2.04~2.01(m, 1H), 1.81~1.77(m, 1H), 1.71~1.65(m, 1H), 1.33(dq, J=7.33, 2.20 Hz, 2H), 0.91(t, J=7.33 Hz, 3H); MS, m/z 270(M⁺).

Methyl 3-oxocyclohexylacetate (5a), Methyl 5-ethyl-3-oxocyclohexylacetate (5b) - 4a(2.1 g, 8.67 mmol)에 dimethyl sulfoxide 10 mL, NaCl(0.57 g, 9.67 mmol) 그리고 H₂O(0.1 mL, 5.55 mmol)을 가한뒤 oil bath상에서 180°C로 12시간 교반 시켰다. 반응물에 10% NaOH 수용액을 가하고 methylene chloride로 생성물을 추출했다. 그리고 일반적인 방법으로 work up해서 **5a**를 1.26 g(86%) 얻었으며, **5b**도 **4b**로부터 같은 방법으로 얻었다(82%). **5a**: ¹H NMR(CDCl₃) δ 3.68(s, 3H), 2.40~2.21(m, 5H), 2.12~2.02(m, 2H), 1.96~1.92(broad d, 1H), 1.75~1.62(m, 2H), 1.47~1.38(m, 1H); MS, m/z 170 (M⁺). **5b**: ¹H NMR(CDCl₃) δ 3.68(s, 3H), 2.56~2.38(m, 4H), 2.36~2.29(m, 2H), 2.16~2.01(m, 2H), 1.99~1.90(m, 1H), 1.77~1.64(m, 1H), 1.44~1.25(m, 2H), 0.93(t, J=7.33 Hz, 3H); MS, m/z 198 (M⁺).

3-Oxocyclohexylacetaldehyde (7a), 5-Ethyl-3-oxocyclohexylacetaldehyde (7b) - 무수 ether 10 mL에 LAH(0.67 g, 17.64 mmol)를 넣고 ether 10 mL에 녹인 **5a(1.0 g, 5.88 mmol)를 천천히 가한뒤 20분 동안 상온에서 교반하고, 1시간 환류시켰다. 반응용기를 얼음물에서 식힌뒤 물을 가해서 남은 LAH를 파괴하고, 1N HCl을 가해서 산성화 시킨뒤 ether로써 생성물을 추출하여 3-(2-hydroxyethyl)cyclohexanol (**6a**)을 0.74 g(87%) 얻었다. **6a**: ¹H NMR(CDCl₃) δ 4.0(s, 1H), 3.6(s, OH), 3.5(m, 1H), 2.4(s, 2H), 1.9(t, 1H), 1.8~1.4(m, 8H). -78°C에서 methylene chloride 10 mL에 oxalyl chloride(1.0 mL, 11.52 mmol)를 넣고 dimethyl sulfoxide(1.63 mL, 23.03 mmol)를 가했다. 그리고나서 methylene chloride 10 mL에 녹인 **6a** (0.50 g, 3.49 mmol)를 가하고 20분동안 교반**

한 뒤 triethylamine(9.73 mL, 69.8 mmol)을 천천히 가했다. 반응물을 실온으로 올린 뒤 물을 가해서 두층을 분리하여 **7a**를 0.40 g (82%) 얻었다. **7a**: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.75(s, CHO), 2.52~2.38(m, 4H), 2.30~2.21(m, 1H), 2.15~2.00(m, 2H), 1.97~1.88(broad d, 1H), 1.76~1.64(m, 2H), 1.47~1.36(m, 1H); MS, m/z 140(M^+). 같은 방법에 의해서 2-ethyl-3-(2-hydroxyethyl)cyclohexanol (**6b**)와 **7b**도 얻었다.

Methyl 4-(3-oxocyclohexyl)-2-butenolate(8a), Methyl 4-(5-ethyl-3-oxocyclohexyl)-2-butenolate (8b) - 0°C에서 THF 30 mL에 trimethyl phosphonoacetate(11.66 mL, 72.00 mmol)와 95% NaH(0.90 g, 36.00 mmol)을 가하고 15분동안 교반한 뒤, 상온으로 올려서 1시간 더 교반하였다. 그리고 THF 20 mL에 녹인 **7a**(5.05 g, 36.00 mmol)를 가하고 18시간 동안 상온에서 교반했다. 반응물에 얼음물을 가하고 ether로 추출하여 **8a**를 5.25 g(75%) 얻었다. **8a**: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.89(dt, $J=15.47, 7.93$ Hz, 1H), 5.84 (d, $J=15.47$ Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 2.43~2.35(m, 2H), 2.28~2.21(m, 2H), 2.07~2.01(m, 2H), 2.00~1.89(m, 1H), 1.70~1.60(m, 2H), 1.42~1.32(m, 1H), 0.88~0.82(m, 1H); MS, m/z 196 (M^+). 같은 방법에 의해서 **8b**를 **7b**로부터 78% 얻었다.

8-Acetoxy-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-1(2H)-naphthalenone (10a), 8-Acetoxy-3-ethyl-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-1(2H)-naphthalenone (10b) - Acetonitrile 3 mL에 enone화합물 **2a**(0.04 mL, 0.45 mmol)를 가하고 -30°C로 냉각 시킨 뒤 증류된 boron trifluoride diethyl etherate(0.11 mL, 0.90 mmol)를 가했다. 반응물을 -10°C로 올리고 butadiene화합물 **9a**(0.1 mL, 0.90 mmol)를 넣고 10분동안 교반했다. 반응물에 sodium bicarbonate수용액을 가하고 methylene chloride로 추출하여 **10a**를 0.06 g(64%) 얻었다. **10a**: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.75~5.66(m, 2H), 5.32~5.29(m, 1H), 3.21(dd, $J=5.13, 4.79$ Hz, 1H), 2.57~2.53(m, 1H), 2.35~2.29(m, 2H), 2.11~2.04(m, 1H), 2.02(s, 3H), 2.00~1.91(m, 3H), 1.85~1.76(m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 208.8, 170.6, 127.9, 125.1, 69.2, 51.2, 42.2, 36.6, 28.7, 26.7, 24.3, 21.2; MS, m/z 208(M^+), 200, 182, 165(M-Ac), 148, 104, 97; IR, 3043, 2931, 1728, 1600, 1433, 1370, 737

cm^{-1} . 같은 방법에 의해서 **2b**와 **9**로부터 **10b**를 71% 얻었다. **10b**: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.57(m, 2H), 5.39(d, $J=11$ Hz, 1H), 3.33(dd, $J=11.73, 1.46$ Hz, 1H), 2.64~2.60(m, 1H), 2.19~2.04(m, 1H), 2.05(s, 3H), 2.01~1.98(m, 2H), 1.95~1.90(m, 1H), 1.82(d, $J=7.43$ Hz, 1H), 1.61(m, 2H), 1.39~1.30(m, 2H), 0.91(t, $J=7.32$ Hz, 3H); MS, m/z 236 (M^+).

3,4,4a,5,8,8a-Hexahydro-8-hydroxy-1(2H)-naphthalenone (11a), 3-Ethyl-3,4,4a,5,8,8a-hexahydro-8-hydroxy-1(2H)-naphthalenone (11b) - 0.1 g의 Sodium과 4 mL의 methanol로부터 만들어진 sodium methoxide로 **10a**(0.3 g, 1.44 mmol)를 가수분해시켜서 **11a**를 0.21 g(86%) 얻었다. **11a**: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.66(s, 2H), 4.45~4.55(broad d, 1H), 3.30(d, $J=2.55$ Hz, 1H), 2.42~1.24(m, 10H); MS, m/z 208(M^+). 같은 방법에 의해서 **11b**를 **10b**로부터 89% 얻었다. **11b**: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.72(ddd, $J=10.26, 8.06, 4.39$ Hz, 1H), 5.65(br d, $J=10.26$ Hz, 1H), 4.53(br d, $J=4.39$ Hz, 1H), 3.28(d, $J=2.94$ Hz, 1H), 2.57(dd, $J=13.19, 5.86$ Hz, 1H), 2.39(ddd, 13.92, 5.13, 2.94 Hz, 1H), 2.18~2.13(m, 3H), 2.03~1.97(m, 2H), 1.86(br d, $J=10.99$ Hz, 1H), 1.70(ddd, $J=13.92, 10.99, 4.39$ Hz, 1H), 1.34~1.27(m, 2H), 0.91(t, $J=7.33$ Hz, 3H); MS, m/z 194(M^+ , 19.6), 176(M-18, 14.7), 138(27.9), 120(54.3), 110(29.2), 107(33.7), 84(79.0).

4a,5,6,7,8,8a-Hexahydro-8-oxo-1(4H)-naphthalenone (12a), 6-Ethyl-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-8-oxo-1(4H)-naphthalenone (12b) - -78°C에서 methylene chloride 30 mL에 oxalyl chloride(2.98 mL, 34.14 mmol)를 넣고 dimethyl sulfoxide(4.82 mL, 68.31 mmol)를 가했다. 그리고 나서 methylene chloride 30 mL에 녹인 **11b** (2.01 g, 10.35 mmol)를 가하고 30분동안 교반한 뒤, triethylamine(28.85 mL, 0.21 mol)을 15분동안 천천히 가했다. 반응물을 실온으로 올린 뒤 물을 가하고 산성화 시킨 뒤, 두층을 분리하여 **12b**를 1.71 g(86%) 얻었다. **12b**: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 15.00(s, 1H, OH), 6.80(ddd, $J=9.77, 3.91, 1.95$ Hz, 1H), 6.07(dd, $J=9.77, 2.93$ Hz, 1H), 2.81~2.71(m, 1H), 2.54(ddd, $J=17.57, 3.91, 1.95$ Hz, 1H), 2.29(dt, $J=17.57, 5.86$ Hz, 1H), 2.15(dd, $J=15.62, 2.94$ Hz, 1H), 2.05

~1.98(m, 1H), 1.83~1.80(m, 2H), 1.48~1.40(m, 2H), 1.35(q, $J=7.81$ Hz, 2H), 0.93(t, $J=7.81$ Hz, 3H); MS, m/z 192(M^+ , 100), 191(46.2), 190(19.6), 148(38.5), 136(8.2), 135(37.5), 121(21.6), 108(34.4), 107(29.7). 같은 방법으로 의해서 **11a**로부터 **12a**를 92% 얻었다. **12a**: MS, m/z 164(M^+), 157, 146, 139, 133, 122, 112, 104, 93.

6,7-Dihydroxy-bis-anhydronaphthacene-5,12-dione (16a) - 0°C에서 THF 10 mL에 *t*-butyl alcohol(0.45 mL, 4.68 mmol)과 *n*-BuLi(2.93 mL of 1.6M solution, 4.68 mmol)로부터 만든 lithium *t*-butoxide용액을 -78°C로 냉각 시킨뒤, THF 20 mL에 phthalide **13**(0.30 g, 1.56 mmol)을 녹인 용액을 서서히 가했다. 30분 후 연노랑색으로 변화된 반응물에 dione **12a**(0.26 g, 1.56 mmol)을 THF 20 mL에 녹여서 가하고, 30분 후 냉각장치를 제거한뒤 상온에서 12시간 교반시켜 주었다. 10분동안 반응물을 환류시킨뒤 다시 0°C로 내리고 3N 염산으로 산성화시키고 THF를 제거했다. 물층을 ethyl acetate로 추출하여 유기층에 합한뒤 sodium bicarbonate수용액, brine으로 씻고 일반적인 방법으로 workup해서 5,12-dihydroxy-8,9,10,10a,11-pentahydro-6(6aH),7-naphthacenedione(**15a**)를 0.40 g (86%) 얻었다. 또한 phthalide **13**과 **8a**를 같은 방법으로 반응시켰을 때에도 역시 **15a**가 82%로 얻어졌다. **15a**: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ 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, CH₂), 2.85~2.76(m, 2H, CH₂), 2.30~2.14(m, 2H, CH₂), 1.48~1.20(m, 3H); mp 150~152°C; Ms, m/z , 296(M^+). 얻어진 **15a** (1.50 g, 5.06 mmol)를 DMF 50 mL에 녹이고 100°C에서 산소 기체를 5시간 동안 통과시켰다. 산소 기체를 중단시킨 뒤, 0°C로 옮기고 10 mL의 물을 가하여 침전된 오렌지색 고체인 **16a**를 여과하고 물로 씻은 후 건조시켜 87%의 수율로 순수한 **16a** 1.29 g을 얻었다. 또 다른 방법으로 Hauser가 이용한 Ag₂CO₃ on celite를 이용해도 역시 같은 화합물을 92%의 수율로 얻었다: **16a**: mp 168~169°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ 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-tetrahydronaphthacene-

5,7,12-trione (17b), 6,7-Dihydroxy-9-ethyl-bis-anhydronaphthacene-5,12-dione (16b) - 화합물 **17b**와 **16b**는 화합물 **13**과 **12b**로부터 또는 **13**과 **8b**로부터 **16a**의 합성 방법과 같이 5,12-dihydroxy-9-ethyl-8,9,10,10a,11-pentahydro-6(6aH),7-naphthacenedione (**15b**)의 중간체 화합물을 거쳐 노란색 고체로 84%의 총 수율로 얻었다(**17b** 44%, **16b** 40%): **17b**: mp 190~192°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ 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, CH₂), 1.03(t, $J=7.3$ Hz, 3H, CH₃); MS, m/z 320(M^+). **16b**: mp 210~212°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ 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); MS, m/z 318(M^+).

9-Ethyl-6,7-dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione (18b) - Methanol 8 mL에 **17b**(0.92 g, 2.89 mmol)와 cerium trichloride heptahydrate(1.07 g, 2.87 mmol)을 넣어서 녹인뒤, sodium borohydride(0.11 g, 2.87 mmol)을 아주 천천히 소량씩 가했다. 10분후 2N aqueous hydrochloric acid(1.46 mL, 2.91 mmol)을 가하고 흔들어준 뒤 물을 가해서 희석시켰다. methanol을 제거하고 ether로 생성물을 추출하고 분리한뒤 알콜화합물을 0.83 g(90%)얻었다. 얻어진 생성물 0.83 g(2.57 mmol)을 trifluoroacetic acid 5 mL에 넣고 상온에서 2시간 stirring하고 물로써 workup한뒤 prep-HPLC(symmetry C₁₈ column, acetonitrile/0.02 M NaH₂PO₄, 7:13, +0.01% triethylamine)로 분리하였다(0.61 g), mp 212~3°C; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3/\text{TMS})$ δ 13.17(s, 1H, OH), 8.57~8.21(m, 2H, ArH), 8.01~7.81(m, 2H, ArH), 7.49(s, 1H, ArH), 5.31(br s, 1H, 1H), 3.82(br d, $J=5.02$ Hz, 1H, OH), 2.54~2.65(m, 1H), 2.32(ddd, $J=18.0$, 8.0, 2.0 Hz, 1H), 2.23(ddd, $J=18.0$, 10.0, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 2.06~1.93(m, 1H), 1.55~1.34(m, 2H, CH₂), 1.35(ddd, $J=13.0$, 11.5, 5.8 Hz), 1.03(t, $J=7.0$ Hz, CH₃); MS, m/z 322(M^+).

감사의 말씀

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

문헌

- 1) (a) Waldemar, P. : *Anthracycline Antibiotics*, ACS Symposium Series 574, (1995). (b) Arcamone, F. : *Daunomycin and Related Antibiotics in Topics in Antibiotic Chemistry*, Wiley, NY. (1978). (c) Crooke, S. T. and Reich, S. D. : *Anthracyclines: Current Status and New Developments*, Academic Press, NY. (1980).
- 2) (a) Arcamone, F. : *Chronicles of Drug Discovery*, Vo.2, Wiley-Interscience(1983). (b) Kahadem, S. El. : *Anthracycline Antibiotics*, Academic Press, New York(1982).
- 3) (a) Krohn, K. and Behnke, B. : Regio-und Stereoselektive Synthese der α,β -und γ -Rhodomycinone über intramolekulare Marschalkyclisierung. *Chem, Ber.* **113**, 2994 (1980).
- 4) Arcamone, F., Cassinelli, G., DiMatteo, F., Forenza, S., Ripamonte, M. C., Rivola, G., Vignevani, A., Clardy, J. and McCabe, T. : Structures of Novel Anthracycline Antitumor Antibiotics from *Micromonospora Peucetica*. *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1462 (1980).
- 5) (a) Hauser, F. M., Hewawasam, P. and Rho, Y. S. : 1(4H)-Naphthalenones in Anthracycline Synthesis : A New Route for the Total Synthesis of (+/-)-Aklavinone. *J. Org. Chem.* **54**, 5110 (1989). (b) Rho, Y. S., Kang, H. S. and Sin, H. S. : Total Synthesis of 11-Deoxy- β -rhodomycinone Antitumor Antibiotics. *Pharm. Soc. Kor.* **37**, 55 (1993).
- 6) Matsuzawa, Y. and Oki, T. : Structure-Activity Relationships of Anthracyclines Relative to Cytotoxicity and Effects on Macromolecular Synthesis in L1210 Leukemia Cells. *J. Antibiotics*, **34**, 1595 (1981).
- 7) Rho, Y. S., Yoo, J. H., Baek, B. N., Kim, C. J. and Cho, I. H. : Aromatic Ring Annelation using the 3-Carbomethoxy-1(3H)-isobenzofuranone and Methyl 2-Carbomethoxybenzylcarboxylate. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **17**(10), 946 (1996).
- 8) Hauser, F. M. and Rhee, R. P. : New Synthetic Methods for the Regioselective Annelation of Aromatic Ring. *J. Org. Chem.* **43**, 178 (1978).
- 9) Kraus, G. A. and Sugimoto, H. : An Annelation Route to Quinones. *Tetrahedron Lett.* **2263** (1978).
- 10) Rho, Y. S., Cho, I. H., Sho, S. M. and Yoo, D. J. : Total Synthesis of 9,10-Dideoxy- β -rhodomycinone. *J. Kor. Chem. Soc.* **36**, 925 (1992).
- 11) McMurry, J. E. and Musser, J. H. : A Simple One-step Alternative to the Malonic Ester Synthesis. *J. Org. Chem.* **40**, 2557 (1975).
- 12) Paderes, G. D., Metivier, P. and Jorgensen, W. L. : Computer-Assisted Mechanistic Evaluation of Organic Reactions. 18. Reductions with Hydrides. *J. Org. Chem.* **56**, 4718 (1991).
- 13) Mancuso, A. J., Huang, S. L. and Swern, D. : Oxidation of Long-chain and Related Alcohols to Carbonyls by Dimethyl Sulfoxide Activated by Oxalyl Chloride. *J. Org. Chem.* **43**, 2480 (1978).
- 14) Rho, Y. S., Cho, I. H., Soh, S. M. and Kim, S. Y. : Synthesis of Naphthoate Derivatives using the New Michael Acceptors. *J. Kor. Chem. Soc.* **35**, 756 (1991).
- 15) Chan, T. H. and Prasad, C. V. C. : A New 4C+2C Annelation Reaction Baed on Tandem Michael-Claisen Condensation. 1. General Scope. *J. Org. Chem.* **52**, 110 (1987).
- 16) Terrian, D. L., Mohammad, J. and Morrison, H. : Photocyclization of Ortho-substituted Cinnamic Acids. *J. Org. Chem.* **60**, 1981 (1995).
- 17) Kraus, G. A. and Hon, Y. S. : Diels-Alder Reaction of Bridgehead Enones. *J. Org. Chem.* **51**, 116 (1974).
- 18) Fringuelli, F., Minuti, L. and Radics, L. : Diels-Alder Reactions of Cycloalkenones. 13. Reactions of 2-Cyclohexenones with (E)-1-Methoxy-1,3-butadienes. *J. Org. Chem.* **53**, 4607 (1988).
- 19) Hauser, F. M., Takeuchi, C., Yin, H. and Corlett, S. A. : An Improved Procedure for the Oxidative Transformation of Hydroanthracenones and Hydronaphthacenones to Hydroxyanthraquinones and Hydroxynaphthacenediones. *J. Org. Chem.*, **59**, 258 (1994).

- 20) (a). Kozikowski, A. P. and Park, P. U. : Synthesis of Streptazolin. **55**, 4668(1990). (b). Luche, J. L. : Lanthanides in Organic Chemistry, 1. Selective 1,2 Reductions of Conjugated Ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2226 (1978).
- 21) Kende, A. S., Tsay, Y. G. and Mills, J. E. : Total Synthesis of (+/-)-Daunomycinone and (+/-)-Carminomycinone. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1967 (1976).