

새로운 10-옥소다우노마이시논 유도체의 합성

노영쇠* · 김선자 · 조인호 · 신흥식

전북대학교 자연과학대학 화학과

(Received November 14, 1998)

Syntheses of Novel 10-Oxodaunomycinone Derivatives

Young S. Rho*, Sunja Kim, Inho Cho and Hongsig sin

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

Abstract—A brief route for regiospecific synthesis of novel 10-oxodaunomycinone derivatives (**10a, b**) is described. Dimethoxy-1-tetralone **4** was converted to acetyl tetralone (**5a, b**) which was oxidized with oxygen to obtain cis-diol compound (**8a, b**). The construction of (**10a, b**) was completed by the condensation of phthaloyl dichloride **9** with cis-diol (**8a, b**).

Keywords □ 10-Oxodaunomycinone, acetylation, dihydroxylation, Friedel-Crafts acylation.

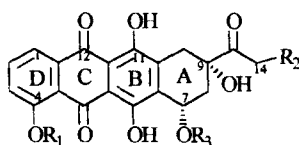
Anthracycline화합물 중 daunomycinones 계열의 화합물 **1**은 크게 daunorubicin(**1d**), adriamycin(or doxorubicin)(**1e**), 그리고 carminomycin(**1f**)으로 분류할 수 있다(Fig. 1). 이들의 구조는 C-10 position이 비어있고, C-9 position에 acetyl group과 C-4 position에 OH(**1f**)나 OMe(**1d, 1e**)를 소유하고 있으며 glycone으로 daunosamine을 β -glycosidic linkage로 가지고 있다.¹⁾ 그러나 C-11 position이 비어있는 11-deoxydaunorubicin도 발견되어졌다.²⁾ 이들은 모두 acute leukemias, breast cancers, experimental tumor, 그리고 human cancers에 대해서 강력한 antineoplastic activity를 나타내고 있다. 이러한 이유로 이들의 합성은 크게 증가되어지고 있으면서 그에 따른 새로운 유도체의 개발이나 유기반응들이 창출되어지고 있다. 본 연구에서는 앞에서 합성된 9-fluoro-10-oxoanthracycline³⁾과 여러가지 bioactivity를 서로 비교하기 위해서 C-9 position에 fluorine대신 hydroxyl group을 소유한 10-oxodaunomycinone **10a**와 C-9위치에 carboxyl group을 가진 **10b**의 합성을 발표하고자 한다.

결과 및 고찰

Tetralone 유도체들은 anthracycline뿐만 아니라 각종 천연물의 합성에서 매우 중요한 key intermediate인데, 이것은 Friedel-Crafts condensation을 통해서 각종 anthraquinone 유도체 뿐만 아니라 우리가 얻고자 하는 tetracyclic ring system의 골격을 갖는 화합물 **10**을 얻을 수가 있기 때문이다.⁴⁾ 그래서 가장 일반적인 합성법으로 tetralone 유도체 **4**를 만들고 여기에 acetyl group을 붙인뒤 C-9, C-7 position에 두개의 hydroxyl group을 도입시키기로 했다. Tetralone 유도체들을 합성하기 위해서 많은 방법들이 발표되고 있지만⁵⁾ 이들은 대부분 Haworth synthesis에 기반을 두고있다. 그래서 dimethoxybenzene과 succinic anhydride를 Friedel Crafts acylation($AlCl_3$)시키고 Clemmensen reduction($Zn/Hg, HCl$)시켜서 acid를 만든뒤, 이것을 acid chloride로 변형시키고 다시 Friedel Crafts acylation($SnCl_4$)시켜서 5,8-dimethoxy-1-tetralone **4**를⁶⁾ 총 60% 이상 얻었다(Scheme I). Tetralone **4**에 acetyl group과 carbomethoxy group을 붙이기 위해서, 화합물 **4**에 lithium *N*-isopropylcyclohexylamine를 가해서 carbanion으로 만든뒤⁷⁾ acetyl chloride를

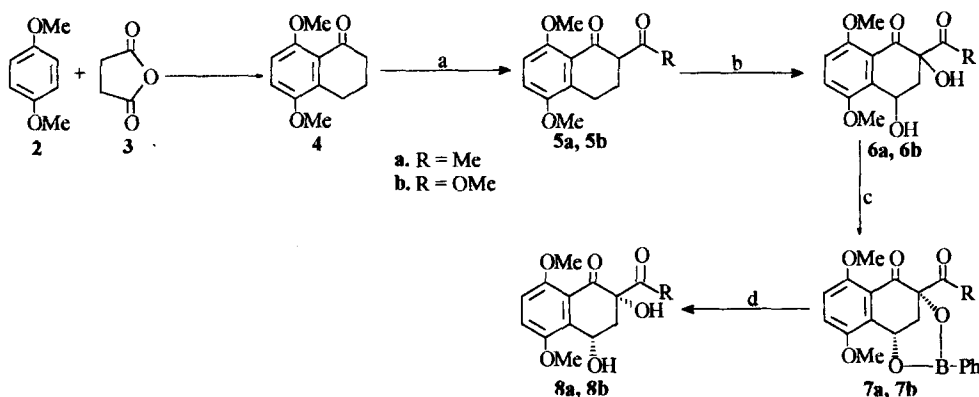
* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

(전화) 0652-270-3413 (팩스) 0652-270-3408



- 1a. Daunorubicinone** $R_1=Me, R_2=R_3=H$
1b. Adriamycinone $R_1=Me, R_2=OH, R_3=H$
1c. Carminomycinone $R_1=R_2=R_3=H$
1d. Daunorubicin $R_1=Me, R_2=H, R_3=Dau$
1e. Adrimycin $R_1=Me, R_2=OH, R_3=Dau$
1f. Carminomycin $R_1=R_2=H, R_3=Dau$

Fig. 1—



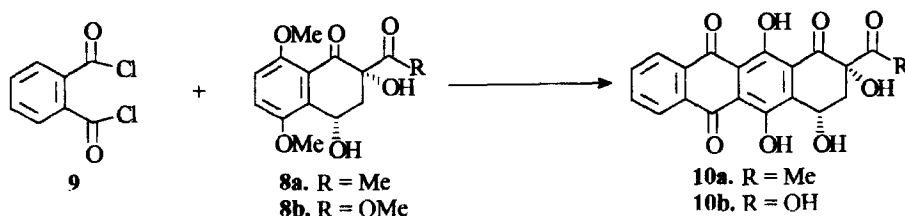
Scheme 1— (a) LiICA, -78°C , HMPA, Cl-COMe or Cl-COOMe (b) *t*-BuOK, $\text{P}(\text{OMe})_3/\text{DMF}$, O_2 , (c) $\text{PhB}(\text{OH})_2$, TFA, (d) 2-Methyl-2,4-pentanediol, AcOH, acetone, CH_2Cl_2 .

가해서 **5a**를 만들고, methyl chloroformate를 가해서 **5b**를 만들었다.

화합물 **5**를 diol **6**으로 변형시키기 위해서 **5**를 potassium *t*-butoxide(4.0 eq.)와 trimethyl phosphite속에서 oxygen bubbling시켰다.⁸⁾ 그결과 79~82%근방의 수율로 dihydroxylation된 각각의 두 물질 **6a**와 **6b**를 얻었다. 이때 얻어진 **6a**를 GC로 확인한 결과 89:7의 두 isomer가 혼합되어 있음을 확인하였다. 또한 **6b**속에도 90:5의 두 isomer가 혼합되어 있음을 확인했다. 그래서 어느것이 *cis* 또는 *trans*인지를 확인하기 위해서 **6a**를 phenyl boronic acid로써 protection한 뒤^{8a)} GC를 check했더니 적은 양의 peak는 같은 위치에서 그대로 존재하는 대신, 많은 양의 peak는 phenyl boronic acid로 protection되었기 때문에 다른 위치로 이동되어 졌다. 그러므로 적은 양이 *trans*이기 때문에 **6a**에서 89:7의 생성비가 바로 *cis:trans*의 ratio임을 추정할 수 있었다. 같은 방법에 의해서 **6b**도 *cis:trans*의 ratio가 90:5로 생성되어졌음을 알 수 있었다. 또한 *t*-BuOK의 량을 여러번 조절하여 **6**의 *cis:trans*의 생성 ratio를 각각 비교하여 보았으나 4.0 eq.가 두 물질들의 합성에서 최적합한 량이었다. 얻고자하는 화합물 **8**의 구조를 확인하기위해서 재결정으로써 얻

어진 화합물 **7**을 2-methyl-2,4-pentanediol로써 de-protection시켜서⁹⁾ *cis*-compound **8**을 각각 좋은 수율로 얻었다. 이들(**8a**와 **8b**)의 NMR spectra는 C-7과 C-8위치의proton은 phenyl boronic acid로 묶어지는 *cis*와 묶어지지 않는 *trans*에서 각각 다른 coupling pattern을 나타내었는데 이들(**8a**와 **8b**)의 NMR spectra는 다음과 같다. *cis*-**8a**는 $J_{7e,8a}=5.5$ Hz, $J_{7e,8e}=2.1$ Hz이고 *cis*-**8b**는 $J_{7e,8a}=5.3$ Hz, $J_{7e,8e}=2.7$ Hz를 나타내므로 이들은 모두 *cis*-form으로 구성되어 졌음을 확인할 수가 있었다. Phenyl boronic acid로 묶어지지 않는 *trans*-**8a**는 $J_{7a,8a}=7.5$ Hz, $J_{7a,8e}=6.5$ Hz이고 *trans*-**8b**는 $J_{7a,8e}=7.0$ Hz, $J_{7a,8e}=6.1$ Hz로 나타났으므로 이들은 *cis*와 *trans* isomer임을 확인할 수 있었다.

이제 최종물질 **10**을 얻기 위해서는 *cis*-diol 화합물 **8**에 C, D ring을 construction시켜서 anthracycline의 구조가 요구하는 linear polyhydroxylated tetracyclic aromatic ring system을 만들어야만 했다. tetralone을 이용해서 tetracycline을 형성시킨 예는¹⁰⁾ 여러가지가 있지만 우리는 필요한 화합물 **10**을 얻기위해서 phthaloyl dichloride를 이용했다.¹¹⁾ 그래서 nitrobenzene속에서 aluminum chloride를 이용해서 화합물 **9**와 *cis*-diol **8**을 각각 반응시켜서 1 step으로 **10a**와



Scheme II

10b를 적당한 수율로 얻었다. 이때 **10b**는 aluminum chloride에 의해서 C-9 position의 carbomethoxy group까지 demethylation이 일어나 carboxyl group으로 변형되었다. 이들의 NMR spectra는 **10a**($J_{7e,8a}=5.5$ Hz, $J_{7e,8e}=2.1$ Hz)이고 **10b**($J_{7e,8a}=4.9$ Hz, $J_{7e,8e}=3.4$ Hz)이므로 *cis*-diol **8**의 conformation은 화합물 **9**와 condensation이 일어난 뒤에도 그대로 *cis*-form을 유지하는 것을 알았다. **10b**의 ^1H cosy결과 δ 4.3과 δ 1.8사이의 coupling이 관찰되었고 δ 2.8과 δ 1.8사이에서 coupling이 관찰되었다.

같은 방법으로 phthaloyl dichloride **9**에 tetralone화합물 **5a**, **5b**를 각각 반응시켜서 tetracyclic ring system을 형성시킨 뒤 이들을 각각 *t*-BuOK속에서 O_2 bubbling시키는 과정으로 진행시켰을때에도 **10a**와 **10b**가 얻어졌는데 이 방법과 전자의 방법에서는 전반적으로 수율에서 큰 차이를 보이지 않았다.

실험방법

모든 반응은 건조된 용기에서 질소하에서 진행하였고 모든 용매는 사용전 필요에 따라 정제해서 사용했다. ^1H , ^{13}C NMR spectra는 JEOL JNM EX-400을 이용하여 얻었다. Chemical shifts는 ^1H NMR은 TMS를 기준으로 했고 ^{13}C NMR은 solvent signal을 기준으로 했다. Mass spectra는 JEOL JMX-DX 300 spectrometer(EI와 FAB $^+$)와 VG Quattro spectrometer(ESI)를 이용하여 얻었다. 녹는점은 Buchi 510 melting point apparatus로 측정했으며 보정하지는 않았다. 화합물의 분리는 Silicagel(60~200 mesh)로 flash column chromatography하거나 HPLC(LCMI-WATERS), MPLC(YFLC 5404-FC)로 하였고 재결정하기도 했다.

5,8-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-one(4)

- Tetralone **4**는 Swenton의 방법⁶을 응용하여 1.4-

dimethoxybenzene과 succinic anhydride를 가지고 3 steps으로 반응하여 상아색 고체를 총수율60%로 얻었다. mp 52~54°C(lit.⁶ mp 60~62°C): ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.99(d, $J=8.9$ Hz, 1H, ArH), 6.81(d, $J=8.9$ Hz, 1H, ArH), 3.86(s, 3H, OMe), 3.82(s, 3H, OMe), 2.87(dd, $J=6.3, 5.9$ Hz, 2H, CH_2), 2.61(t, $J=6.3$ Hz, 2H, CH_2), 2.05(m, 2H, CH_2); ^{13}C NMR δ 198.01, 154.1, 150.2, 135.4, 123.2, 115.5, 110.0, 56.4, 56.1, 40.8, 23.6, 22.3; MS, m/z 206 (M^+), 177, 165, 163, 149, 148, 135.

2-Acetyl-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-one(5a)

- 정제한 THF(30 mL)에 녹인 *N*-isopropylcyclohexylamine(3.19 mL, 19.39 mmol)과 *n*-BuLi(12.12 mL, 1.6 M solution, 19.39 mmol)을 0°C, 질소 하에서 넣고 -78°C에서 40분간 stirring했다. 여기에 HMPA(3 mL)를 넣고 tetralone **4**(1.0 g, 4.85 mmol)를 THF(10 mL)에 녹여 30분 stirring했다. Acetyl chloride(0.69 mL, 96.97 mmol)를 가한 후 1시간 20분 stirring하고 cooling bath를 제거한 후 실온에서 30분 stirring했다. 유기층을 물, brine으로 씻고 magnesium sulfate로 건조했다. 생성물을 컬럼(hexane: ethyl acetate)으로 분리하여 **5a**(0.89 g, 74%)를 얻었다. mp 100~101°C: ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.95(d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH), 6.81(d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH), 3.86(s, 3H, OMe), 3.79(s, 3H, OMe), 3.46(d, $J=2.4$ Hz, 1H, CH), 2.77(dd, $J=6.8, 6.8$ Hz, 2H, CH_2), 2.45(m, 2H, CH_2), 2.18(s, 3H, CH_3); MS, m/z 248(M^+), 228($\text{M}-15$), 205($\text{M}-43$), 190, 174, 163.

Methyl 5,8-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-carboxylate(5b)

- 위와 같은 방법으로 tetralone **4**(1.0 g, 4.85 mmol)와 methyl chloroformate(0.75 mL, 96.97 mmol)를 반응시켜 **5b**를 62%(0.8 g) 수율로 얻었다. mp 110°C: ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.78

(d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH), 6.69(d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH), 5.74(d, $J=4.8$ Hz, 1H, CH), 3.85(s, 3H, OMe), 3.78(s, 3H, OMe), 3.73(s, 3H, OMe), 2.80(dd, $J=8.3, 7.8$ Hz, 2H, CH₂), 2.32(m, 2H, CH₂); MS, m/z 264(M⁺), 233(M-31), 205(M-59), 189, 174, 161, 159.

2-Acetyl-2,4-dihydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-one(6a) - 질소하에서 *t*-BuOK (95%, 3.24 g, 27.39 mmol)용액에 정제한 DMF(30 mL)용액에 녹인 trimethyl phosphite(1.78 mL, 15.06 mmol)를 넣고 -10°C에서 -15°C로 온도를 유지하면서 1.25시간 동안 O₂ bubbling 시켰다(3 bubbles/s). TLC로 반응의 종결을 확인한 뒤 물을 가하고 3시간 동안 상온에서 교반 시켰다. DMF를 제거하고 반응물을 ethylacetate로 녹인 후 유기층을 물로 씻고 MgSO₄로 건조했다. 생성물을 컬럼(hexane:ethyl acetate=1:4)하여 노란색 oil인 **6a**(1.58 g, 82.4%)를 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.00(d, $J=9.1$ Hz, 1H, ArH), 6.93(d, $J=9.1$ Hz, 1H, ArH), 4.88(d, $J=4.4$ Hz, 1H, CH), 3.70(s, 3H, OMe), 3.63(s, 3H, OMe), 2.98(br s, OH), 2.63(dd, $J=12.7, 4.6$ Hz, 1H, CH), 2.30(m, 1H, CH), 1.92(s, 3H, CH₃); MS, m/z 280(M⁺).

Methyl 2,4-dihydroxy-5,8-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-carboxylate(6b) - 위와 같은 방법으로 **5b**(2.40 g, 9.08 mmol)를 실험하여 노란색 oil인 **6b**를 79.6%(2.14 g) 수율로 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.02(d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 6.81(d, $J=8.8$ Hz, 1H, ArH), 4.69(s, 1H), 3.86(s, 3H, OMe), 3.80(s, 3H, OMe), 3.67(s, 3H, OMe), 2.74(m, 1H, CH), 2.06(m, 1H, CH); MS, m/z 296(M⁺).

(±)-2-Acetyl-2,4-dihydroxy-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-one(8a) - **6a**(0.70 g, 2.50 mmol)와 phenyl boronic acid(0.38 g 3.12 mmol)와 *p*-toluenesulfonic acid(69 mg, 0.40 mmol)을 정제한 toluene(50 mL)에 녹여 상온에서 5시간 stirring 했다. 여기에 5% NaHCO₃ 수용액을 넣고 유기층을 CH₂Cl₂로 추출하고 물로 씻고 건조시켜서 생성물을 얻은 뒤 생성물을 재결정(CHCl₃/hexane)하여 붉은 고체 **7a**(0.67 g, 73%)를 얻었다. **7a**(0.9 g, 2.46 mmol), 2-methyl-2,4-pentanediol(3.14 mL, 24.58 mmol), AcOH(0.32 mL), CH₂Cl₂(20 mL), acetone(20 mL)의 혼합물을 실온에서 12시간 stirring했다. 반응물에

sat-NaHCO₃ 수용액(50 mL)와 CH₂Cl₂(50 mL)를 붓고 유기층을 분리했다. 유기층을 물로 씻고 건조하고 용매를 제거했다. 생성물을 silicagel(CH₂Cl₂/EtOAc 10:90 → CH₂Cl₂/EtOAc 20:80)으로 컬럼하고 prep pak column(buffer soln, CH₃CN 35%:0.02 M NaH₂PO₄ 65%:Et₃N 0.1%: flow rate, 10 mL/min)으로 분리해서 노란색 oil상체인 **8a**(0.64 g, 94%)를 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.91(d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH), 6.77(d, $J=9.0$ Hz, 1H, ArH), 4.24(ddd, $J=5.5, 4.4, 2.1$ Hz, 1H, CH), 4.16(d, $J=4.4$ Hz, OH), 3.82(s, 3H, OMe), 3.74(s, 3H, OMe), 2.73(dd, $J=14.2, 2.1$ Hz, 1H, CH), 2.40(dd, $J=14.2, 5.5$ Hz, 1H, CH), 2.14(s, 3H, CH₃); MS, m/z 280(M⁺), 262(M-18), 244(M-36), 229, 214, 211, 199.

(±)-Methyl 2,4-dihydroxy-5,8-dimethoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-carboxylate(8b) - 위와 같은 방법으로 **6b**(0.52 g, 1.76 mmol)를 두 단계로 반응시켜 노란색 oil인 **8b**(0.33 g, 64%)를 얻었다. ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.97(d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 6.77(d, $J=7.8$ Hz, 1H, ArH), 4.22(ddd, $J=7.6, 5.3, 2.7$ Hz, 1H, CH), 4.17(d, $J=7.6$ Hz, OH), 3.81(s, 3H, OMe), 3.75(s, 3H, OMe), 3.63(s, 3H, OMe), 2.70(dd, $J=11.2, 2.7$ Hz, 1H, CH), 2.54(m, 1H, CH); MS, m/z 296(M⁺), 278, 260.

(±)-9-Acetyl-6,7,9,11-tetrahydroxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthalen-5,10,12-trione(10a) - 정제한 nitrobenzene(5 mL)에 녹인 aluminum chloride(0.48 g, 3.57 mmol) 용액에 nitrobenzene(5 mL)에 녹인 **8a**(0.50 g, 1.78 mmol)를 넣고 상온에서 30분간 질소하에서 교반시켰다. 그리고 반응용기에 phthaloyl dichloride(0.28 mL, 1.96 mmol)을 가하고 1시간 동안 100°C에서 reflux시켰다. 여기에 0.2 N oxalic acid(20 mL)를 넣고 ether로 유기층을 추출하고 MgSO₄로 건조한 뒤 용매를 제거하고 silicagel(100% hexane → hexane:ethyl acetate=6:1)로 컬럼하여 주황색 고체인 **10a**(0.53 g, 78%)를 얻었다. mp 183°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ 13.59(s, OH), 13.54(s, OH), 8.4(dd, $J=6.1, 3.6$ Hz, 2H, ArH), 7.82(dd, $J=6.1, 3.6$ Hz, 2H, ArH), 4.13(ddd, $J=7.3, 5.5, 2.1$ Hz, 1H, C_{7eq}H), 3.80(d, $J=7.3$ Hz, OH), 2.85(dd, $J=14.6, 2.1$ Hz, 1H, C_{8eq}H), 2.57(dd, $J=14.6, 5.5$ Hz, 1H, C_{8ax}H), 2.05(s, 3H, CH₃); MS, m/z 369(M⁺).

(±)-6,7,9,11-tetrahydroxy-5,10,12-trioxo-7,8,9,10-tetrahydronaphthacen-9-carboxylic acid(10b) - 위와 같은 방법으로 **8b**을 phthaloyl dichloride와 반응시켜 주황색 고체인 **10b**(72.3%)를 얻었다. mp 160°C: ¹H NMR(CDCl₃) δ 13.55(s, OH), 13.54(s, OH), 8.34(dd, *J*=5.9, 3.4 Hz, 2H, ArH), 7.79(dd, *J*=5.9, 3.4 Hz, 2H, ArH), 4.30(ddd, *J*=7.8, 4.9, 3.4 Hz, 1H, C_{7eq}H), 4.09(d, *J*=7.8 Hz, OH), 3.47(s, OH), 2.79(dd, *J*=13.2, 3.4 Hz, 1H, C_{8eq}H), 1.80(m, 1H, C_{8ax}H); MS, *m/z* 384(M⁺).

감사의 말씀

본 연구는 교육부 기초과학육성연구비(BSRI-97-3431) 지원에 의한 것이며 지원해 주신 관계 당국에 진심으로 감사드립니다.

문헌

- Priebe, W : *Anthracycline Antibiotics*. ACS Symposium Series 574 (1995).
- Arcamone, F., Cassinelli, G., DiMatteo, F. Forenza, S., Ripamonte, M.C., Rivola, G., Vigenvani, A., Clardy, J. and McCabe, T. : Structures of Novel Anthracycline Antitumor Antibiotics from *Micromonospora peucetica*. *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1462 (1980).
- Rho, Y. S., Park, S. H., Kim, S. Y., Cho, I. H., Lee, C. H., Kang, H. S. and Cheong, C. J. : Synthesis of Novel 9-Fluoroanthracycline Derivatives. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **19**, 74 (1998).
- Davis, F. A., Kumar, A. and Chen, B-C. : A Highly Enantioselective synthesis of (R)-(-)-2-Acetyl-5,8-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-Naphthol. A key intermediate in the synthesis of anthracyclines. *Tetrahedron Lett.* **32**, 867 (1991).
- Cheryl, A. and Ian, D. Rae. : Some Friedel-Crafts Reaction of γ -Butyrolactone. *J. Chem.* **31**, 341 (1978).
- Chen, C. P. and Swenton, J. S. : Steric and Inductive Effects on the Hydrolysis of Quinone Bisketals. *J. Org. Chem.* **50**, 4569 (1985).
- Morita, Y., Suzuki, M. and Noyori, R. : An Organozinc Aid in Alkylation and Acylation of Lithium Enolates. *J. Org. Chem.* **54**, 1785 (1989).
- (a) Coburn, C. E., Anderson, D. K. and Swenton, J. S. : Convenient AB-Ring Segments for Anthracyclination synthesis via Bishydroxylation of 2-Ethyl-5,8-dimethoxy-7-bromo-1-tetralone. *J. Org. Chem.* **48**, 1455 (1983). (b) Tanaka, H., Yoshioka, T., Shimauchi, Y., Yoshimoto, A. and Ishikura, T. : Synthetic approaches to New Anthracyclines : 4,11-Dideoxy-2-hydroxy- β -Rhodomycinone and its glycosides. *Tetrahedron Lett.* **25**, 3355 (1984).
- Kita, A., Maeda, H., Kirihara, M., Fujii, Y., Nakajima, T., Yamamoto, H., Tamura, Y. and Fujioka, H. : Synthesis of a Potent Rhodomycin, Oxaunomycin, and Its Analogs. *Chem. Pharm. Bull.* **40**, 61 (1992).
- For a review, see : Krohn, K. and Ekkundi, V. S. Total Synthesis of Enantiomerically Pure Anthracyclines in *Studies in Natural Product Chemistry*: Atta-ur-Rahman, H. E. J., Ed. and Elsevier: Amsterdam, pp317-366(1989).
- Sartori, G., Casnati, G., Bigi, F. and Robles, P. : Metal Template Ortho-Acylation of Phenols: A New General Approach to Anthracyclines. *Tetrahedron Lett.* **28**, 1533 (1987).