

항암항생제 Daunorubicin의 Aglycone, 7, 9-Dideoxydaunomycinone의 합성(제 1 보)

趙仁鎬 · 李豊來 · 魯永釗 · F. M. Hauser*

전북대학교 자연과학대학 화학과

*Oregon Graduate Center U.S.A.

(1985. 9. 17 접수)

Total Synthesis of 7, 9-Dideoxydaunomycinone, Aglycone of Antitumor Antibiotic Daunorubicin (I)

In Ho Cho, Richard P. Rhee, Young Soy Rho, and F. M. Hauser*

Department of Chemistry, Chonbuk University, Chonju 520, Korea

*Oregon Graduate Center, Beaverton, Oregon, U.S.A.

(Received September 17, 1985)

요약 항암항생제 Daunorubicin (**2a**) 합성 단계의 최종 물질인 7, 9-Dideoxydaunomycinone (**32**)를 3-methoxybenzoic acid (**5**)로부터 합성하였다. 3-methoxybenzoic acid 를 4-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1(3H)-isobenzofuranone (**11**)으로 변형시킨 뒤 Hauser 와 Rhee 가 개발한 고리접합법을 이용하여 trimethoxynaphthoate **16**을 얻은 후에 phenylsulfonylnaphthofuranone **22**로 변환시킨 뒤 이 물질을 7-(ethylenedioxy)-2-octenoate (**23**)과 Michael 형태의 반응을 전개시켜 anthracenoate **24**를 얻었다. Anthracenoate 을 tetracyclic 화합물 **28**로 바꾼 뒤 ring B 와 C 에 붙은 methyl 기들을 제거하여 7, 9-Dideoxydaunomycinone (**32**)를 만들었다.

ABSTRACT. 7, 9-Dideoxydaunomycinone (**32**), a late-stage precursor of the aglycone of antitumor antibiotic daunorubicin (**2a**) was prepared from 3-methoxybenzoic acid (**5**). Thus, 3-methoxybenzoic acid was converted to 4-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-1(3H)-isobenzofuranone (**11**), which furnished trimethoxynaphthoate **16** upon ring annelation developed by Hauser and Rhee. The trimethoxynaphthoate **16** was then transformed into phenylsulfonylnaphthofuranone **22**, which was used to make anthracenoate **24** via Michael type reaction with 7-(ethylenedioxy)-2-octenoate (**23**). Conversion of anthracenoate **24** to tetracyclic product **28**, followed by subsequent deprotection of the methyl groups in ring-B and C furnished 7, 9-Dideoxydaunomycinone (**32**).

1. 서 론

Anthracycline 항생제들인 Adriamycin (**1a**)¹, Daunorubicin (**2a**)², 그리고 Carminomycin (**3a**)³이 항암항생제^{4~8}로서 중요성이 밝혀진 후 이들의 non-sugar 부분인 anthracycline aglycones, 특

히 Daunomycinone (**2b**)과 Adriamycinone (**1b**)의 합성 방법이 오늘까지 다양하게 발표 되어지고 있다.^{9~19}

본 연구에서는 Daunomycinone (**2b**)을 regio-specific 한 방법으로 얻기 위해서 Scheme 1에서와 같은 합성 단계를 거쳐 Daunomycinone의 최

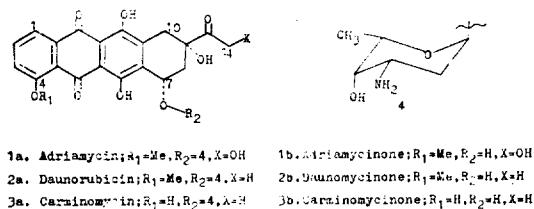
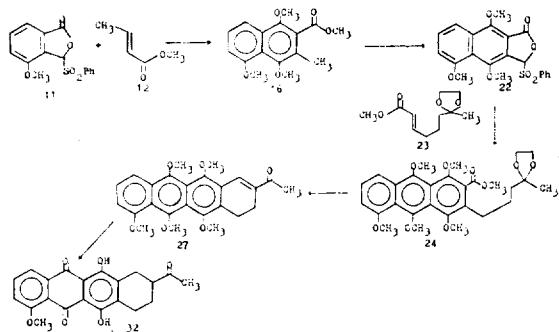


Fig. 1.

중단계 물질인 7,9-dideoxydaunomycinone의 전 합성을 이루었다. 실험에 적용한 합성법은 Hauser-Rhee 가 개발한 sulfone anion을 이용한 Michael 형태²⁰의 반응인데 이 방법은 벤젠 고리들을 regiospecific하게 접합할 수가 있으므로 본 연구에서 주 반응으로 삼았다.

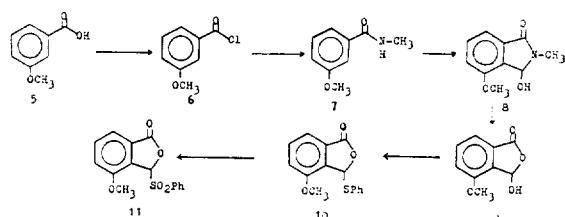


Scheme 1.

Phthalide sulfone 11의 anion에 Michael acceptor인 methyl crotonate를 반응시켜 얻어진 생성물에 intramolecular Claisen condensation을 이룬 후에 생성물의 두 phenolic hydroxyl기를 methylation 시켜 naphthoate 16을 얻고 화합물 16을 naphthalide sulfone 22로 변형시키어 똑같은 방법으로 octenoate 23과 Michael 반응을 시켜 anthracenoate 24를 얻었다. 화합물 24의 carbomethoxy 기를 aldehyde로 바꾸고 산축매에서 Aldol condensation을 시켜 Daunomycinone의 구조가 요구하는 4고리 화합물 27을 얻어 이 중결합을 환원시키고 보호기들을 제거시켜 줌으로써 최종물질인 7,9-Dideoxydaunomycinone 32를 합성하였다.

2. 결과 및 고찰

본 실험에서 Michael 반응에 사용한 Phthalide sulfone 11의 합성은 Scheme 2에 주어진 방법에 의하여 3-methoxybenzoic acid 5에서부터 얻었다.

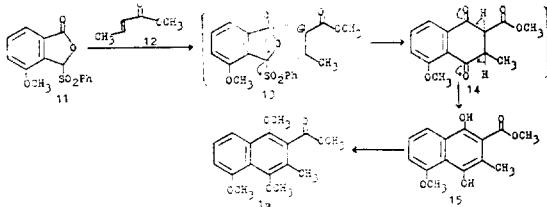


Scheme 2.

화합물 5를 thionyl chloride와 반응시켜 acid chloride 6을 만들고 methylamine과 반응시켜 N-methyl benzamide 7을 얻었다. Benzamide 7의 aromatic ring이 갖는 두 작용기 amide와 methoxy 기의 *ortho* 위치를 formylation 시키기 위해서 *n*-BuLi(2eq.)을 가해서 lithiation 시키면 dianion이 만들어지고 여기에 DMF를 가하고 산으로 처리해주어 isoindolone 8이 얻었다. 이것을 진한 염산으로 가수분해 시켜서 Phthalidehydic acid 9를 얻었다. 이때의 formylation은 두 작용기의 *ortho* 위치에 aldehyde기가 도입될 수 있도록 *ortho*-directing group이 필요해서 alkylolithium을 사용해서 carboxamide의 *ortho* 위치를 metalation 시킨 뒤 DMF나 N-methyl-formanilide와 같은 친 전자체를 반응시켜 formyl기를 도입시킨 것이다.²¹ Phthalidehydic acid의 3-hydroxyl기를 thiophenyl기로 치환시키고²² 이를 phthalide sulfone 11로 바꾸는 것은 문현에 보고된 방법을 이용하여^{23, 24} 총 69%의 수율로써 이루었다.

Phthalide sulfone 11을 Hauser-Rhee의 aromatic ring annelation 방법^{20, 25}을 응용하여 trimethoxynaphthoate 16으로 변형시키었다.

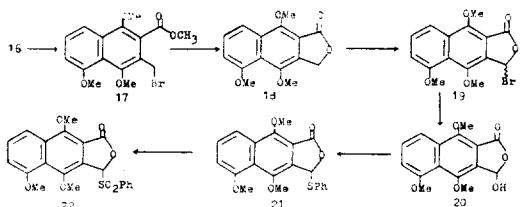
먼저 sulfone 11에 3.2 당량의 LiOBu-*t*으로 sulfone anion을 만들고, 이 anion에 methyl crotonate 12를 반응시켜 Michael adduct 13



Scheme 3.

이 만들어지면서 같은 용기내에서 internal Claisen condensation이 일어나 diketone 14로 변형된 후에 aromatization을 거쳐 보다 안정한 naphthalene 화합물 15가 얻어졌다. 이 sulfone anion condensation에서 유일하게 얻어진 생성물은 화합물 15였으며 그 앞의 중간체는 분리할 수가 없었다. 1,4-dihydroxynaphthoate 15의 두 phenolic hydroxyl기를 dimethyl sulfate와 potassium carbonate를 사용하여 methylation함으로써 naphthoate 16을 만들었는데 화합물 11로부터 81% 수율로 얻어졌다.

Trimethoxynaphthoate 16은 Scheme 4에 주어진 6 단계를 거쳐서 naphthalidesulfone 22로 변형시키었다.

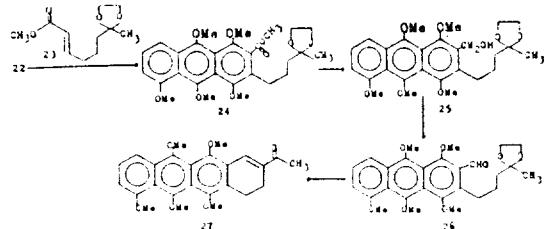


Scheme 4.

화합물 16의 aromatic methyl기를 NBS를 사용하여 bromination²⁶ 시켜 bromonaphthoate 17로 바꾼후 NaOH 수용액을 처리함으로써 cyclic product 18을 86% 수율로 얻었다. 여기서 얻은 naphthalide 18의 benzylic 위치에 sulfone 기를 도입하기 위해서는 다시 NBS를 이용한 bromination을 함으로써 bromonaphthalide 19를 얻고 이것을 정제하지 않은채 NaOH 수용액으로 처리하여 hydroxyl기를 도입한 후 산으로 중화시켜 naphthaldehydic acid 20을 만들었다. 화합물 20

을 sulfide 21과 sulfone 22로 변화시키는 과정은 sulfone 11을 만들때 사용했던 방법을 적용하여 이루어졌으나 이 과정에서 산화는 특히 sodium monobasic phosphate와 dibasic phosphate를 혼합한 완충용액 속에서 *m*CPBA를 사용하여 산화시켜 주지 않으면 안되었다. (99%)

Trimethoxynaphthalide sulfone 22를 사용하여 또 하나의 벤젠고리를 도입하기 위해서는 Michael acceptor인 octenoate 23을 사용해서 Hauer-Rhee 반응을 반복하였다.

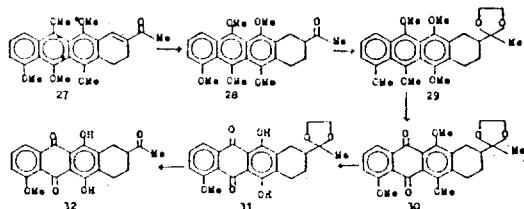


Scheme 5.

먼저 화합물 22의 methine proton을 LiOBu-*t*를 사용해서 제거하여 sulfone anion을 만들고 이것을 octenoate 23과 반응시킨후 얻어진 adduct를 Claisen condensation이 일어나게 하여 anthracenoate를 만들었다. 산으로써 work up 도중 ketone의 보호기인 ketal기가 제거되었기 때문에 먼저 dimethylsulfate와 potassium carbonate를 사용하여 얻어진 생성물의 두 phenolic hydroxyl group을 dimethyl ether로 보호한후 다시 ketal 보호기를 도입시킴으로써 pentamethoxy anthracenoate 24를 75%의 수율로 얻었다. Anthracenoate 24의 carbomethoxy기를 직접 aldehyde 기로 바꾸기 위해서 Dibal로써 환원 반응²⁷을 했으나 이 반응에서 새로운 물질을 얻지 못하였는데 이것은 아마 steric hindrance 때문이라고 믿어진다. 그래서 혼합물 24의 carbomethoxy기를 LAH를 사용해서 alcohol 25를 얻고 25의 benzylic OH를 activated MnO₂를 사용하여 산화시켜 줌으로써 anthracene aldehyde 26을 92%의 수율로 얻었다. 화합물 26은 대단히 불안정한 물질이었기 때문에 정제하지 않고 즉시 *p*-dioxane에 녹인뒤 conc-HCl을 촉매

로 하여 deketalization 을 한 후 동시에 intramolecular Aldol condensation 이 일어나게 하여 tetracyclic enone 27 로 바꾸었다.

Tetracyclic enone 27 을 최종 생성물인 7,9-Dideoxydaunomycinone 32 로 만들기 위해서는 먼저 27 의 A-ring 에 있는 olefin 기를 촉매수소화 반응시켜 ketone 화합물 28 을 만들고(85%), 28

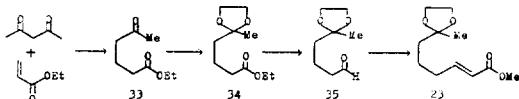


Scheme 6.

의 ring B 와 C 에 있는 4개의 methoxy 기를 제거하는 것은 Hauser 와 Prasanna 가 개발한 방법^{25c, 28}에 따라 acetyl side chain 의 ketone 기를 ketal 로 바꾸고, 화합물 29 에 ceric ammonium nitrate 를 사용하여 oxidative demethylation 하여 tetracyclic quinone 30 을 얻고, ring B 의 두 methoxy 기를 제거하기 위해서는 좀더 강한 silver(II) oxide 를²⁹ 사용한 뒤 여기서 얻어진 diquinone 을 NaHSO₃ 수용액을 사용하여 환원시켜 quinone hydroquinone system 을 갖는 화합물 31 을 만들었다. 마지막으로 묽은 염산으로써 가수분해 시켜서 ketal 기를 제거하여 최종 물질인 화합물 32 를 얻었다(83%).

Sulfone anion 을 사용해서 anthracenoate 24 를 만들 때 사용했던 Michael acceptor 인 octenoate 23 의 합성은 Scheme 7 에 주어진 반응들에 의하여 이루어졌다.

NaOEt 수용액에 2,4-pentadione(0.45mol) 과 ethyl acrylate(0.45mol) 을 단계적으로 가하고 환류시키면 2,4-pentadione 의 active methylene 기가 anion 을 형성한 뒤 Michael acceptor 인 ethyl



Scheme 7.

acrylate 와 condensation 이 일어난다. 이 반응물을 물로 써 work up 해서 무색 오일의 5-oxohexanoate 33(72%) 을 얻었다.

Hexanoate 33 의 carbonyl 기를 ethylene glycol 과 pyridinium *p*-toluenesulfonate 를³⁰ 사용해서 ketalization 하여 carbethoxy ketal 34(99%) 를 만들고 34 의 carbethoxy group 을 Dibal 을 사용하여 환원시킴으로써 hexanal 35 를 98%의 수율로 써 얻었다. Hexanal 35 에 trimethyl phosphonoacetate 를 사용하여 Horner-Emmons 반응³¹ 을 하여 octenoate 23 을 89%의 수율로 써 얻었다.

3. 실험

녹는점은 Büchi 510 melting point apparatus 를 이용했으며 보정은 하지 않았다. 적외선 스펙트럼은 Perkin-Elmer 283 Spectrophotometer 를 사용해서 확인했으며, 자외선 스펙트럼은 Hitachi 556 Ultraviolet-visible spectrophotometer 를 이용하였고 nm 로 써 나타냈다. 핵자기 공명 스펙트럼은 JEOL FX90Q 로 측정하고 TMS 를 내부 표준물질로 써 사용했으며 화학적이동은 ppm(δ) 단위로 표현했다. 질량분석계는 CEC Dupont Model 21-110B 와 Dupont Model 21-491B spectrophotometer 로 써 얻었고 (70ev ionizing voltage), 탄소-수소분석은 Galbraith Laboratories 에 의뢰했다. 얇은막 크로마토그램(TLC)은 0.25 mm silica gel 60F-254 판을 preparative layer chromatogram(PLC) 는 20×20×0.25cm silica gel GF 판(Analtech, Inc) 을, 판크로마토그래피는 silica gel 60, 70~230mesh(E. Merck) 를 사용했다. 합성에 사용된 시약은 Aldrich 사, 용매는 주로 wako 사의 제품을 썼으며 타사의 제품은 명기해 주었다.

Methyl 3-(methyl)-1,4,5-trimethoxy-2-naphthoate(16). 질소기류하에서 무수 THF(400 mL) 에 *t*-butanol(20mL, 0.21mol) 을 녹이고 0°C로 냉각시킨 후 젤어주면서 *n*-BuLi(96mL, 0.21mol, 2.2M, in hexane) 을 가했고 다시 15분동안 더 젤어준 뒤 -78°C로 냉각시키고 화합물 11(20g, 66m mol) 을 반응용기에 가했다. 여기서 형성된 검은 갈색의 sulfone anion 에 즉시 methyl cro-

tonate **12**(14mL, 0.13mol)을 가하고 냉각장치를 제거하고 서서히 실온으로 올린뒤 2시간을 교반시키고 30분동안을 환류시켰다. 반응물을 열음 중탕에서 다시 냉각시킨 후 진한 염산으로서 반응을 중지시키고 THF를 제거한뒤 ethylacetate(20mL×2)로 유기물질을 추출하고 유기총을 물, 포화된 NaHCO₃ 수용액, NaHSO₃ 수용액, 소금물로 씻은뒤 MgSO₄로 탈수후 용매를 완전 제거시켰다. Crude product를 아세톤(150mL)에 녹인뒤 dimethylsulfate(50mL, 0.53mol)와 무수 K₂CO₃(116g, 0.839mol)을 가하고 3일동안 환류시켜 주었다. 반응물속의 무기물질을 여과하고 거른액의 용매를 제거한뒤 에테르(500mL)에 녹이고 triethylamine(100mL)을 가하여 30분동안 방치해 두었다. 이 에테르 용액을 묽은 염산, 물, 소금물 등으로 단계적으로 씻어주고 탈수시킨뒤 용매를 제거하여 갈색오일을 얻었다. 이것을 관크로마토그라피(200g, silica gel, CH₂Cl₂ to 5% EtOAc/CH₂Cl₂)를 이용하여 32g(81%)의 무색오일인 화합물 **16**을 얻었다.

¹H NMR(CDCl₃) δ7.69(d, J=7.91Hz, 1H, ArH), 7.39(t, J=8.02 Hz, 1H, ArH), 6.94(D, J=7.91 Hz, 1H, ArH), 4.00(s, 3H, OCH₃), 3.98(s, 3H, OCH₃), 3.94(s, 3H, OCH₃), 3.78(s, 3H, OCH₃), 2.35(s, 3H, CH₃); m/z 290(M⁺).

Methyl 3-bromomethyl-1,4,5-trimethoxy-2-naphthoate(17). 화합물 **16**(29.0g, 100mmol)과 NBS(17.8g, 100mmol)을 CCl₄(900mL)에 섞은뒤 sun lamp(275W, 110~125V, General Electric Co., M-RSM)를 15분간 쪼이면서 환류시킨 뒤 여기에 benzoylperoxide를 촉매량 가하고 40분간 더 광을 쪼면서 환류시켰다. 반응물을 실온으로 내린뒤 형성된 succinimide는 여과해서 제거했다. 거른액의 용매를 제거한후 연노랑의 오일인 화합물 **17**을 36.9g(100%) 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ7.74(d, J=8.02 Hz, 1H, ArH), 7.47(t, J=7.91 Hz, 1H, ArH), 6.96(d, J=8.02 Hz, 1H, ArH), 4.87(s, 2H, CH₂Br), 4.03(s, 3H, OCH₃), 4.01(s, 3H, OCH₃), 3.96(s, 3H, OCH₃), 3.93(s, 3H, OCH₃); m/z

z 396(M⁺).

4, 5, 9-Trimethoxynaphtho(2, 3-C) furan-1(3H)-one(18). 화합물 **17**(35g, 95mmol), sodium hydroxide(16g, 0.40mol), dimethyl sulf oxide(2mL)을 같은 부피의 *p*-dioxane과 증류수의 혼합물(200mL)에 섞은 뒤 12시간 환류시켜 주었다. 검은 반응물을 실온으로 내리고 진한 염산으로 산성화 시킨뒤 회전식 증발기로 *p*-dioxane을 제거시켰다. Ethyl acetate(300mL)로 유기물질을 추출하고 앞에서와 같은 방법으로 씻은뒤 탈수시키고 무기물질을 여과하여 제거했다. 거른액의 용매는 제거한뒤 검은 갈색의 고체를 얻었고 이것을 관크로마토그라피로 정제하여 얻어진 생성물을 아세톤과 혼합액으로 재결정하여 무색의 결정 **18**을 24g(86%) 얻었다: m.p. 159~160°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ8.06(d, J=8.02 Hz, 1H, ArH), 7.48(t, J=8.13 Hz, 1H, ArH), 7.05(d, J=8.02 Hz, 1H, ArH), 5.42(s, 2H, CH₂O), 4.29(s, 3H, OCH₃), 4.03(s, 3H, OCH₃), 3.89(s, 3H, OCH₃); m/z 274(M⁺).

3-Bromo-4, 5, 9-trimethoxynaphtho (2, 3-C)furan-1(3H)-one(19). 화합물 **18**(11.8g, 42.9mmol), NBS(7.72g, 43.3mmol)를 CCl₄(85mL)에 섞은 뒤 sun lamp를 3시간동안 쪼여주었다. Succinimide를 여과하여 제거하고 여과액을 감압 제거하여 crude product인 **19**를 얻었다.

화합물 **19**는 대단히 불안정하여 정제하지 않고 다음 반응에 사용되었다.

3-Hydroxy-4, 5, 6-trimethoxynaphtho (2, 3-C)furan-1(3H)-one(20). 정제하지 않은 화합물 **19**를 *p*-dioxane(50mL)에 녹인뒤 Na₂CO₃(3g/25mL) 수용액을 가해서 12시간 환류시켰다. 반응물을 냉각시키고 진한 염산으로 산성화 시켜 갈색의 고체를 얻었고 고체물질을 DMF-물 혼합액으로 재결정하여 8.84g(18에서부터 71%)의 화합물 **20**을 무색 침상결정으로 얻었다: m.p. 213~215°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ7.91(d'd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H, ArH), 7.48(t, J=8Hz, 1H, ArH), 7.04(d'd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H, ArH), 6.74(d, J=8 Hz, 1H, OH), 4.23(s, 3H, OCH₃), 4.18(d, J=8 Hz, 1H, benzylic

H), 4.02(s, 3H, OCH₃), 3.94(s, 3H, OCH₃). Anal. calcd for C₁₅H₁₄O₆: C, 62.07; H, 4.86. Found: C, 62.00; H, 4.90.

3-(phenylthio)-4, 5, 9-trimethoxynaphtho(2, 3-C)furan-1(3H)-one(21). 화합물 20(7.5g, 29mol), benzenethiol(3.4g, 31mmol, Tokyo kasei), *p*-TsOH(0.20g)을 benzene(300mL)에 녹여서 4시간 환류시켰다. 반응증 생성된 물을 제거하고 실온으로 냉각시킨후 NaHCO₃, 소금물로 같은 방법으로 셧고 탈수시켜 여과한뒤 용매를 증발시켜 갈색의 잔유물을 얻었다. 이것을 관크로마토그래피(silicagel, solvent)로 정제한뒤 에테르로 재결정하여 두툼한 바늘상의 고체 21를 9.0g(91%) 얻었다: m. p. 121~122°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ7.9(d'd, J=8.0, 1.0Hz, 1H, ArH), 7.58~7.10(m, 6H, ArH), 7.04(d, J=8Hz, 1H, ArH), 6.81(s, 1H, benzylic H), 4.10(s, 3H, OCH₃), 4.05(s, 3H, OCH₃); m/z 382(M⁺·). Anal. calcd for C₂₁H₁₈O₅S: C, 65.95; H, 4.74. Found: C, 66.09; H, 4.74.

3-(phenylsulfonyl)-4, 5, 9-trimethoxynaphtho(2, 3-C)furan-1(3H)-one(22). 화합물 21(8.0g, 21mmol)를 CH₂Cl₂(1.5L)에 녹인뒤 phosphate buffer³² 수용액(0.1M Na₂HPO₄를 0.1M NaH₂PO₄ 용액에 가하여 pH 8이 되게 함 400mL(1:1))를 가하고 0°C로 냉각시킨후 심하게 교반하면서 mCPBA(9.5g, 55mmol)을 약 30분동안 소량씩 가했다. 반응물을 다시 실온에서 24시간 동안 교반한 후 유기층을 분류시키고 물층은 CH₂Cl₂를 사용해서 추출했다. Methylene Chloride 용액을 합한 후 16에서와 같이 단계적으로 셧고 탈수시킨뒤 여과하고 용매를 제거하여 고체를 얻고 methylene chloride-hexane을 사용해서 재결정하여 8.0g(92%)의 순수한 sulfone 22를 만들었다: m. p. 138~141°C; ¹HNMR(CDCl₃) δ8.05~7.08(m, 3H, ArH), 7.65~7.38(m, 4H, ArH), 7.12(d'd, J=(8.0, 1.0Hz,) 1H, ArH), 6.38(s, 1H, benzylic H), 4.17(s, 3H, OCH₃), 4.07(s, 3H, OCH₃), 4.05(s, 3H, OCH₃); m/z 444(M⁺·). Anal. calcd for C₂₁H₁₈O₇S: C, 60.86; H, 4.38. Found: C, 60.98;

H, 4.42.

Methyl 3-(4-ethylenedioxypentyl)-1, 4, 5, 6, 10-pentamethoxyanthracenoate(24). 질소하

에서 건조한 THF(250mL)에 *t*-BuOH(3.53mL, 37.1mmol)을 가하고 교반하면서 0°C로 냉각시킨 다음 syringe로 *n*-BuLi(16.5mL, 36.4 mmol, 2.20M)을 가하고 15분동안 더 교반한뒤 -78°C로 냉각시켰다. 여기에 sulfone 22(5.00g, 12.1mmol)을 건조한 THF(50mL)에 녹여서 dropping funnel로 가했다. 형성된 검은색 anion을 -78°C에서 조금 더 교반한 후 THF(10mL)에 녹인 octenoate 23(3.10g, 13.6mmol)을 가했다. 냉각장치를 제거한후 반응물을 실온에서 2시간 정도 교반을 계속했다. 반응 생성물을 glacial acetic acid와 물로써 quenching한 후 THF를 제거하고 ethyl acetate(350mL)로 유기물질을 추출해냈다. Ethyl acetate 용액을 16에서와 같이 단계적으로 셧은후 Na₂SO₄로 탈수하고 여과한 다음 용매를 제거하고 갈색의 오일을 얻었다. 이 오일을 아세톤(75mL)에 녹인후 dimethylsulfate(2.86mL, 22.7mmol)과 무수 K₂CO₃(6.72g, 48.7mmol), 를 사용하여 48시간 환류시켰다. 반응이 끝난후 무기물을 여과하고 용매를 제거시킨뒤 잔유물을 ethyl acetate(200mL)에 녹였다. 이 용액에 triethylamine(5mL)를 가한후 실온에서 약 30분간 방치해 두었다가 16에서와 같은 방법으로 셧어주고 탈수 시킨뒤 brown foam을 얻었다. 이것을 benzene(200mL)에 녹인후 ethylene glycol(3mL)와 pyridinium *p*-toluenesulfonate 촉매량을 가하여 하루밤 환류시킨뒤 물을 제거하고 벤젠용액을 물과 소금물로 셧고 탈수시킨뒤 4.66g(75%)의 오렌지 고체 anthracenoate 24를 얻었다. 이것은 불안정하므로 정제하지 않고 다음 반응에 들어갔다: ¹H NMR(CDCl₃) δ7.94(d, J=7.47 Hz, 1H, ArH), 7.40(t, J=7.47 Hz, 1H, ArH), 6.83(d, J=7.47 Hz, 1H, ArH), 3.80~4.10(m, 22H, 6xOCH₃, -O-CH₂CH₂-O-), 2.60~2.90(m, 2H, benzylic H), 1.10~1.90(m, 4H, methylene H), 1.33(s, 3H, ); m/z 514(M⁺·).

2-Hydroxymethyl-3-(4-ethylenedioxypen-

tyl)-1, 4, 5, 6, 10-Pentamethoxyanthracene (25)

두수 ether(35ml)에 화합물 **24**(1.31g, 2.55mmol)를 질소하에서 녹인후 LAH(0.30g)을 가하고 15분동안 교반한후 증기욕에서 30분 이상 환류시켰다. 반응물을 식힌뒤 potassium sodium tartarate 수용액(20g/100ml H₂O)을 가하고 유기물을 ethyl acetate(3×100ml)로 추출했다. Ethyl acetate 용액을 탈수시킨뒤 용매를 제거하여 불안정한 화합물 **25**를 foam 상태로 1.25g(100%) 얻었다 : ¹H NMR(CDCl₃+D₂O) δ8.01(d', J=8.0, 1.0Hz, 1H, ArH), 7.36(t, J=8.02 Hz, 1H, ArH), 6.80(d, J=8.02 Hz, 1H, ArH), 4.89(s, 1H, OH), 3.80~4.10(m, 19H, 5×OCH₃, -OCH₂CH₂O-), 2.80~3.04(m, 2H, benzylic H), 1.20~1.90(m, 4H, methylene H), 1.33(s, 3H, O \diagup CH₃) ; m/z 486(m⁺).

3-(4-Ethylenedioxypentyl)-2-formyl-1, 4, 5, 6, 10-Pentamethoxyanthracene (26). Hydroxymethylanthracene **25**(1.25g, 2.56mmol)을 methylene chloride(150ml)에 녹인후 activated MnO₂(10 eq.)를 가하고 3일동안 교반시켰다. celite pad wako를 사용해서 무기물을 제거하고 불안정한 1.14g(92%)의 aldehyde **26**을 오렌지색 고체로 얻었다.

9-Acetyl-4, 5, 6, 11, 12-Pentamethoxy-7, 8-dihydroronaphthacene (27). 화합물 **26**(1.14g, 2.35mmol)을 *p*-dioxane(10ml)에 녹인후 진한 염산 3방울 정도로 가한다음 증기욕에서 4시간 정도 교반시켰다. 반응물속의 유기물을 ethyl acetate(2×100ml)로 추출한뒤 **16**에서와 같은 방법으로 씻어주고 탈수시켜 0.830g(85%)의 화합물 **27**를 빨간 고체로 얻었다. m.p 180~182°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ8.05(s, 1H, olefinic H), 7.96(d, J=7.25 Hz, 1H, ArH), 7.40(t, J=7.25 Hz, 1H, ArH), 6.84(d, J=7.25 Hz, 1H, ArH), 4.08, 3.97, 3.92, 3.91, 3.83(5×s, 5×3H, 5×OCH₃), 3.08(m, 2H, benzylic H), 2.44~2.80(m, 2H, allylic H), 2.54(s, 3H, -CCH₃) ; O \diagup m/z 422(m⁺).

9-Acetyl-4, 5, 6, 11, 12-pentamethoxy-7, 8, 9,**10-tetrahydronaphthacene (28).** 화합물 **27**(500g, 1.18mmol)을 에탄올(2ml)에 녹인뒤 총매량의 5%Pd/C를 가하고 1기압에서 20분동안 hydrogenation 시켰다. 촉매는 celite pad로써 제거하고 세결정하여 411mg(85%)의 화합물 **28**을 얻었다 : m.p. 161~162°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ8.01(d'd, J=8.0, 1.0Hz, 1H, ArH), 7.35(bt, J=8 Hz, 1H, ArH), 6.82(d, J=8 Hz, 1H, ArH), 4.06(s, 3H, OCH₃), 3.94(s, 3H, OCH₃), 3.91(s, 3H, OCH₃), 3.83(s, 6H, 2×OCH₃), 2.90~3.40(m, 4H, benzylic H), 2.32(s, 3H, -CCH₃), 2.26(m, 1H, CH), 1.92(m,

O \diagup O \diagdown 2H, CH₂) ; m/z 424(m⁺). 408. Anal. calcd C₂₅H₂₈O₆: C, 70.73; H, 6.65, Found: C, 70.75; H, 6.72.

9-(1-Ethylenedioxylethyl)-4, 5, 6, 11, 12-pentamethoxy-7, 8, 9, 10-tetrahydronaphthacene (29). 화합물 **28**(400mg, 0.940mmol)의 acetyl ketone function을 ethylene glycol과 *p*-toluenesulfonic acid를 사용해서 보호하여 428mg(91%)의 ketal **29**를 얻었다 : m.p. 127~131°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ7.94(d'd, J=9, 1Hz, ArH), 7.35(bt, J=9 Hz, 1H, ArH), 6.76(d, J=7 Hz, 1H, ArH), 4.06(s, 3H, OCH₃), 4.03(s, 3H, OCH₃), 3.94(s, 3H, OCH₃), 3.91(s, 3H, OCH₃), 3.83(s, 7Hz, OCH₃, -OCH₂CH₂O-), 2.32~3.20(m, 4H, benzylic H), 1.43(s, 3H, CH₃) ; m/z 468(M⁺).

9-(1-Ethylenedioxylethyl)-7, 8, 9, 10-tetrahydro-4, 6, 11-trimethoxy-5, 12-naphthacenedione (30). 화합물 **29**(400mg, 0.860mmol)을 변화시켜 359mg(96%)의 노란침상의 quinone **30**을 얻었다 : m.p. 147~150°C; (¹H NMR(CDCl₃) δ7.69(d'd, J=8, 1.7Hz, 1H, ArH), 7.54(t, J=8 Hz, 1H, ArH), 7.19(d'd, J=8, 1.6Hz, 1H, ArH), 3.97(s, 3H, OCH₃), 3.96(s, 3H, OCH₃), 3.90(s, 3H, OCH₃), 3.87(s, 4H, -OCH₂CH₂O-), 2.83~3.44(m, 4H, benzylic H), 1.37(s, 3H, CH₃) ; m/z 438(m⁺).

9-(1-Ethylenedioxylethyl)-6, 11-dihydroxy-

4-methoxy-7, 8, 9, 10-tetrahydro-5, 12-naphthalenedione(31). Trimethoxyquinone 30(300 mg, 0.690mmol)을 변화시켜 281mg(95%)의 순물질 31을 검은색 고체로 얻었다: m.p. 177~179°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ13.56(s, 1H, OH), 13.20(s, 1H, OH), 7.86(d'd, J=8.0, 1.0Hz, 1H, ArH), 7.60(t, J=9 Hz, 1H, ArH), 7.26(d, J=8 Hz, 1H, ArH), 4.04(s, 3H, OCH₃), 3.95(s, 4H, -OCH₂CH₂O-), 2.86~3.48(m, 4H, benzylic H), 1.39(s, 3H, CH₃); m/z 410(M⁺).

(±)-7, 9-Dideoxydaunomycinone(32). Ketal 31(250mg, 0.610mmol)을 DMF에 녹인 후 trifluoroacetic acid와 진한 염산의 혼합액을 사용하여 실온에서 4시간동안 가수분해시켜 209mg(94%)의 최종생성물 32를 빨강 침상으로 얻었다: m.p. 245~247°C; ¹H NMR(CDCl₃) δ13.60(s, 1H, OH), 13.24(s, 1H, OH), 7.99(d'd, J=8, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.71(t, J=8 Hz, 1H, ArH), 7.33(d'd, J=8, 1.2 Hz, 1H, ArH), 4.04(s, 3H, OCH₃), 2.74~3.30(m, 5H, CH and benzylic H), 2.26(s, 3H, CH₃), 1.95(m, 2H, CH₂); m/z 250(M⁺). 그외의 다른 물리적 성질은 다른 방법에 의해서 합성된 문헌들과 서로 일치했다.

Methyl 7-Ethylenedioxy-trans-2-octenoate(23). Sodium ethoxide(0.75g/150mL abs. Et-OH)를 사용하여 2,4-pentanedione(45g, 0.45 mol)과 ethyl acrylate(45g, 0.45mmol)을 반응시켜 무색의 오일인 화합물 33을 51g(72%)얻었다. 화합물 33(15g, 95m mol)에 ethylene glycol(20mL), pyridinium p-toluenesulfonate(1.0~1.5 g)을 반응하여 ketalization 함으로써 hexanoate 34를 무색오일상으로 19g(99%)얻었다. Dry toluene(400mL)에 화합물 34(15g, 74mmol)를 녹인뒤 Dibal을 반응해서 11g(90%)의 무색오일인 Hexanal 35를 얻었다. 전조된 벤젠(100mL)에 hexanal 35(10g, 63mmol)와 trimethyl phosphonoacetate(10mL, 63mmol)을 섞고 NaH를 가해서 12g(89%)의 무색오일 octenoate 23을 얻었다: ¹H NMR(CDCl₃) δ6.97(dt, J=15.6, 6.81 Hz, 1H, -CH=), 5.82(dt, J=15.6, 1.32

Hz, 1H, =CH—C—), 3.93(s, 4H, -OCH₂
||
O
CH₂O—), 3.72(s, 3H, OCH₃) 2.10~2.40(m, 2H, allylic H) 1.40~1.80(m, 4H, 2×CH₂), 1.31(s, 3H, CH₃); m/z 214(M⁺).

끝으로 본 연구는 1984년도 한국과학재단의 연구비로 이루어졌으며 연구수행에 협조해주신 당 재단에 깊은 감사를 드립니다.

인용문헌

1. F. Arcamone, G. Franceschi, P. Orezzi, G. Cassinelli, W. Barbier, R. Mondelli, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 5334, 1964.
2. F. Arcamone, G. Franceschi, S. Penco, A. Selva, *Tetrahedron Lett.*, 1007, 1969.
3. M. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, A. T. McPhail, K. D. Onan, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5955, 1975. G. R. Pettit, J. J. Einck, C. L. Harald, R. H. Ode, R. Von Dreele, F. Brown, M. G. Brazhnikova, G. F. Gause, *Ibid.*, **97**, 1387, 1975.
4. F. Arcamone, "Topics in Antibiotic Chemistry", Sammes, P. G., Ed., Wiley: New York, 2, 102~239, 1978.
5. F. Arcamone, "Doxorubicin anticancer antibiotics. Medicinal Chemistry" Academic Press, New York, 17, 31, 1981.
6. A. Di Marco, F. Arcamone, F. Zunino, "Antibiotics III Mechanism of Action of Antimicrobial and Antitumor Agents", J. M. Corcoran, F. E. Hahn, Eds., Springer, New York, 101~128, 1975.
7. D. W. Henry, "Cancer Chemotherapy", A. C. Sartorelli, Ed., American Chemical Society, Washington, D. C., 1976.
8. J. R. Brown, *Prog. Med. Chem.* **15**, 125, 1978.
9. For an excellent comprehensive review of the literature through early 1979 see, T. R. Kelly, *Annu. Rep. Med. Chem.* **14**, 288, 1979.
10. T. R. Kelly, J. Vaya, L. Ananthasubramanian, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5983, 1980.
11. K. A. Parker, J. Kallmerten, *J. Am. Chem.*

- Soc.*, **102**, 5881, 1980.
12. J. S. Swenton, D. K. Anderson, L. Narashiman, *J. Org. Chem.* **46**, 4825, 1981.
 13. F. M. Hauser, S. Prasanna, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6378, 1981.
 14. F. M. Hauser, S. Prasanna, D. W. Combs, *J. Org. Chem.* **48**, 1328, 1983.
 15. S. D. Kimbal, D. R. Wall, F. Johnson, *ibid.* **103**, 1561, 1981.
 16. P. C. Bluman-Page, S. V. Ley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1847, 1984(8).
 17. V. H. Deshpande, K. Ravichandran, B. R. Rao, *Synth. Commun.*, **14**(5), 477, 1984.
 18. Meiji Seiko Kasai, Ltd. JPn. Kokai Tokkyo Koho, JP59116, 246. *Chem. Abs.* **102**, 24306e, 1985.
 19. A. S. Kende, S. Johnson, *J. Org. Chem.* **50**, 727, 1985.
 20. F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Org. Chem.* **43**, 178, 1978.
 21. W. H. Putterbaugh, C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **29**, 853, 1964.
 22. D. D. Wheeler, D. C. Young, D. S. Erley, *J. Org. Chem.* **22**, 547, 1957.
 23. (a) D. J. Brown, P. W. Ford, *J. Chem. Soc. C.*, 2720, 1969; (b) G. A. Russel, R. A. Ochrymowycz, *J. Org. Chem.* **35**, 2106, 1970.
 24. R. P. Rhee, Yonug Soy Rho, *Thesis collection Chonbuk N. Univ.*, **27**, 887, 1985.
 25. For related reactions, see; (a) F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Am. Chem.* **101**, 1628, 1979; (b) F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Org. Chem.* **45**, 3061, 1980; (c) F. M. Hauser, S. Prasanna, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6378, 1981; (d) F. M. Hauser, S. Prasanna, *J. Org. Chem.* **44**, 2596, 1979; (e) F. M. Hauser, D. W. Combs, *J. Org. Chem.* **45**, 4071, 1980; (f) F. M. Hauser, S. Prasanna, D. W. Combs, *J. Org. Chem.* **48**, 1328, 1983; (g) F. M. Hauser, S. Prasanna, *J. Org. Chem.* **47**, 383, 1982; (h) F. M. Hauser, D. Mal, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5688, 1983; (i) F. M. Hauser, D. Mal, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 1862, 1984.
 26. A. Kalir, *Org. Synth.* **46**, 81, 1966.
 27. L. I. Zakharkin, I. M. Khorlina, *Tetrahedron Lett.* **14**, 618, 1962.
 28. L. Syper, K. Kloc, J. Milochowski, Z. Szulc, *Synthesis*, 521, 1979.
 29. C. D. Snyder, H. Rapoport *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 227, 1972.
 30. (a) M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **42**, 3772, 1977; (b) R. C. Anderson, B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.*, 3233, 1978.
 31. K. H. Dahm, B. M. Trost, H. Roller, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5292, 1967.
 32. M. Imuta, H. Ziffer, *J. Org. Chem.* **44**, 1351, 1979.