

항암항생제 11-Deoxy- β -rhodomycinone의 합성

노영쇠* · 강훈수* · 신흥식

전북대학교 자연과학대학 화학과

*미원중앙연구소 제3연구실

(Received August 14, 1993)

Total Synthesis of 11-Deoxy- β -rhodomycinone Antitumor Antibiotics

Young S. Rho[†], Heun Soo Kang* and Hong Sig Sin

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

*Research & Development Center of Miwon Co., LTD. Seoul 132-021, Korea

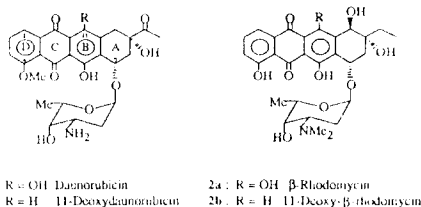
Abstract—Methyl 3-[(phenylsulfonyl)methyl]-1,4,8-trimethoxy-2-naphthoate(7) prepared by 3 steps was condensed with 5-ethyl-2-cyclohexen-1-one(8) to afford the tetracyclic aromatic ring system compound 10, which was stepwise converted into the precursor of 11-Deoxy- β -rhodomycinone by means of various functional groups transformation.

Keyword □ (\pm)-11-Deoxy- β -rhodomycinone, Michael Addition, Sulfenylation.

Anthracycline계 화합물들은 선형 polyhydroxylated tetracyclic aromatic ring system인 aglycone과 glycone인 각종 amino sugar가 β -glycosidic linkage로써 이루어 졌는데¹⁾ 이들은 여러종류의 experimental tumor뿐만 아니라 각종 acute leukemia, human cancer에 대해서 강력한 antineoplastic activity를 나타내는 것으로 알려진 이래,²⁾ Arcamone 등은³⁾ *Micromonospora peucedica*로부터 11-deoxydaunorubicin(1b)을 발견하여 그의 구조를 밝히고 cardiotoxicity가 기존의 물질들보다 적다는 것을 발표하므로써 11-deoxy anthracycline에 대한 합성이 활발히 이루어 지고 있다.

그러므로 rhodomycin의 anthracycline도 11-deoxydaunorubicin과 같이 11-위치에 OH를 갖고 있지 않을 경우 cardiotoxicity가 적을 것이라는 이론적인 토대에서 1985년 Tone 등이⁴⁾C-11의 OH 대신에 수소원자로 치환했을 경우 cardiac toxicity가 상상외로 감소되는 예를 aclacinomycin에서 보여 주었으므로

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



Scheme

우리는 11-OH를 제거시킨 11-deoxy- β -rhodomycin(2b)의 aglycone을 합성하여 발표하고자 한다.

실험방법

녹는점은 Büchi 510 측정장치로써 얻었고 보정은 않았다. 적외선 spectra는 Perkin-Elmer 283과 Nicolet FT-IR(5 DX)을, 자외선 spectra는 Hitachi 556과 Beckman DU-8B를 사용하였고, NMR spectra는 Bruker FT-NMR(AC 100 FE)와 JEOL(JNM-EX 400)을 사용했는데 TMS를 내부표준물로, 화학적이

동은 ppm(δ)을 단위로 나타냈다. GC/MS spectra는 Nermag사의 R10-10C를 이용했으며, 생성물의 분리는 chromatotron(Harrison research), MPLC(YFLC-54 04-FC) 그리고 컬럼 크로마토그래피를 이용했으며 시약은 Aldich 제품을, 용매는 동양화학 제품을 정제하여 사용하였다.

Methyl 3-[(phenylthio)methyl]-1,4,8-trimethoxy-2-naphthoate(6)— 질소하에서 flame dry된 100 ml 3-neck 플라스크에 addition funnel을 설치하고 *t*-BuOH (15.70 ml, 0.17 mol)과 건조된 THF 50 ml을 가한 뒤 0°C에서 *n*-BuLi(68 ml, 2.5 M in hexane)을 가해서 30분동안 교반하였다. 용기를 -78°C로 냉각시킨 뒤 sulfone 화합물 3(18.57 g, 61.02 mmol)을 THF 150 ml에 녹여서 약 30분동안 천천히 가했다. 1시간 후 sulfide 화합물 4(11.55 g, 55.47 mmol)를 THF 100 ml에 녹여서 30분동안 천천히 가하고 1시간 더 교반한 뒤 반응용기를 실온으로 올리고 1시간 더 교반 시키고 나서 30분 환류시켰다. 반응용기를 0°C로 냉각시키고 2 N HCl로써 pH 4로 맞춘 뒤 두층을 분리하고 용매를 제거한 뒤 MgSO₄로 탈수시키고 분리해서 순수한 화합물 5를 87% 얻었다. 화합물 5(17.8 g, 48.05 mmol)를 아세톤 300 ml에 넣고 K₂CO₃(39.84 g, 0.29 mol)와 Me₂SO₄(14.98 ml, 0.14 mol)을 가해 환류시켜서 methylation된 무색 결정의 화합물 6을 91%(17.42 g) 얻었다: mp. 92~93°C; ¹H NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 7.66(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.53~7.08(m, 6H), 6.90(d, J=7.5 Hz, 1H), 4.40(s, 2H, CH₂), 3.98, 3.90, 3.86, 3.83(3H each, s, OMe); MS: m/z 398(M⁺, 36.3), 289(100), 259(14.4), 243(17.1), 230(33.6)

Methyl 3-[(phenylsulfonyl)methyl]-1,4,8-trimethoxy-2-naphthoate(7)— 250 ml 3각 플라스크에 sulfide 화합물 6(16 g, 40.15 mol)과 HOAc 120 ml를 넣고 steam bath에서 가열하여 녹인 뒤 고체가 석출되지 않을 때까지 상온으로 냉각 시키고 나서 30% H₂O₂(18.2 ml, 0.16 mol)을 천천히 가했다. 다시 steam bath에서 2시간 가열시킨 뒤 반응이 완결된 것을 확인하고 (EtOAc/CH₂Cl₂=4:1) 반응용기를 식힌 뒤 냉수를 가하고 여과했다. acetone/hexane으로 재결정하여 백색 고체 화합물 7을 89%(15.38 g) 얻었다: mp. 143~144°C; ¹H NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 7.79(dd, J=7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.30~7.64(m, 6H), 6.87(dd, J=7.8, 2.1

Hz, 1H), 4.84(s, 2H, CH₂), 3.95, 3.93, 3.85, 3.79(3H each, s, OMe); MS: m/z 430(25.2), 383(25.9), 335(12.4), 305(11.4), 259(18.4), 243(21.1), 230(23.4), 125(9.8).

9-Ethyl-6-hydroxy-4,5,12-trimethoxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacen-7-one(10)— Sulfone 화합물 7(14.0 g, 32.52 mmol), *t*-BuOH(9.20 ml, 97.57 mmol) 그리고 2.5 M *n*-BuLi(39 ml, 97.57 mmol)을 THF 300 ml속에서 화합물 6의 합성법과 똑같은 방법으로 화합물 8(4.44 g, 35.77 mmol)과 반응시켜서 화합물 9을 얻었는데, 더이상 정제하지 않고 SO₂Ph를 제거하여 화합물 10으로 전환시키기 위해서 앞에서와는 달리 3시간 더 reflux시켜서 황색 고체 화합물을 얻었다(67%, 8.3 g): mp. 181~183°C; ¹H NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 12.95(s, 1H, OH), 7.74(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.71(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 6.94(d, J=8.0 Hz, 1H), 4.01, 3.98, 3.80(3H each, s, OMe), 2.61~1.81(m, 5H), 1.24(m, 2H, CH₂), 0.97(t, J=6.8 Hz, 3H, Me).

9-Ethyl-4,5,6,7,12-pentamethoxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene(11b)— THF에 녹아있는 1M의 LAH 용액 11.83 ml(11.83 mmol)를 -78°C로 내린 뒤 naphthacenone 화합물 10(5 g, 13.14 mmol)을 THF 30 ml에 녹여서 천천히 가하고 1시간정도 더 교반했다. 용기를 0°C로 올린 뒤 과량의 LAH를 과피하기 위해서 물 10 ml와 15% NaOH수용액 5 ml를 가해서 교반하고, 증류수를 가하고 EtOAc로써 생성물을 추출했다. 일반적인 방법으로 workup한 뒤 chromatotron (EtOAc/methylene chloride=1:1)로 분리해서 알콜 화합물 11a(4.1 g, 81%)를 얻었다. 이어서 증류된 acetone 100 ml에 화합물 11a(3.5 g, 9.15 mmol), dimethyl sulfate(5.20 ml, 54.91 mmol) 그리고 K₂CO₃(8.85 g, 64.06 mmol)을 넣고 24시간 환류시켰다. 완결된 뒤 무기물을 여과하고 triethylamine 3.6 ml를 가하여 실온에서 30분 동안 교반시키고 용매를 제거했다. 생성물을 methylene chloride에 녹이고 H₂O, 10% HCl 그리고 포화소금물로 연속해서 씻은 후 MgSO₄로 탈수시키고 MPLC(CH₂Cl₂/EtOAc=9:1)로 분리해서 화합물 11b를 3.42 g(91%) 얻었다: mp. 161~162°C; ¹H NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 7.88(dd, J=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.44(t, J=8.1 Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.01(d, J=8.1 Hz, 1H), 4.91(dd, J=5.1 Hz, 1H), 4.01, 4.00, 3.96, 3.73(3H each, s, OMe), 2.47~2.21(m, 2H), 1.51~1.27

(m, 5H), 0.97(t, J=6.7 Hz, 3H, Me).

9-Ethyl-7,8,9,10-tetrahydro-4,6,7-trimethoxynaphthacene-5,12-dione(12)—Naphthacene 화합물 **11b**(3.0 g, 7.31 mmol)에 acetonitrile 80 ml와 THF 80 ml의 혼합용매를 넣고 10분 정도 교반시켰다. Syper의 방법⁵⁾ 의해서 만들어진 pyridine-2,6-dicarboxylic acid N-oxide(3.35 g, 18.27 mmol)와 증류수 20 ml에 녹인 ceric ammonium nitrate(10 g, 18.27 mmol)를 용기에 가하고 20분 더 교반시켰다. 반응용기에 CH₂Cl₂와 포화소금물을 가해서 두 층을 분리한 뒤 유기층을 물, 포화소금물로 더 씻고 건조시키고 용매를 제거해서 ether/hexane으로 재결정하여 노란색의 quinone 화합물 **12**를 2.5 g(90%) 얻었다: mp. 150~152°C; ¹H NMR(100 MHz) δ 7.78(dd, J=8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.69(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.33(d, J=8.0 Hz, 1H), 5.08(dd, J=4.1, 1.5 Hz, 1H), 4.01, 3.98, 3.57(3H each, s, OMe), 2.90~2.74(m, 2H), 1.59~1.31(m, 5H), 1.08(t, J=6.9 Hz, 3H, Me).

7,8-Dihydro-9-ethyl-4,6,7-trimethoxynaphthacene-5,12-dione(14)—THF 80 ml에 *N*-isopropylcyclohexylamine(1.29 ml, 7.88 mmol)을 넣고 -78°C로 냉각시킨 뒤 *n*-BuLi(7.89 ml, 1.0 min THF)을 가하고 10분 후 화합물 **12**를 THF 20 ml에 녹여서 가했다. 생성된 anion 용액을 cannula를 통해서 THF 20 ml에 PhSSO₂ Ph(1.97 g, 7.88 mmol)가 녹아있는 용액속으로 -78°C에서 옮기고 30분 교반시키고, 반응물을 10°C 근방으로 올리고 2시간 더 교반해 주었다. 반응이 완료된 뒤 1N-HCl로써 산처리하여 화합물 **13a**를 얻었다.

13a(2.73 g, 5.59 mmol)를 MeOH 50 ml에 녹인 뒤 0°C로 냉각시키고, NaIO₄(1.25 g, 5.87 mmol)를 증류수 20 ml에 녹인 용액을 서서히 가했다. 그리고 상온에서 5시간 교반시키고 무기물을 여과해서 제거한 후 용매를 제거했다. 생성물을 EtOAc에 다시 녹인 뒤 건조시키고 용매를 제거하여 화합물 **13b**를 얻었다.

화합물 **13b**(2.42 g, 4.80 mmol)을 증류된 벤젠 80 ml에 녹이고 CaCO₃(0.72 g, 7.20 mmol)을 가해서 5시간 환류시켰다. 무기물을 제거한 뒤 일반적인 방법으로 work up하고 MPLC(EtOAc/MC/hexane=9:9:1)로 분리해서 순수한 노란 고체 화합물 **14**를 1.4 g(화합물 **12**에서부터 56%)을 얻었다: mp. 161~163°C;

¹H NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 7.88(dd, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.65(t, J=7.5 Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.34(d, J=7.5 Hz, 1H), 6.27(s, 1H, =CH), 5.14(dd, J=4.7 Hz, 1H), 4.02, 4.00, 3.48(3H each, s, OMe), 2.41~2.03(m, 4H), 1.18(t, J=7.3 Hz, 3H, Me).

9,10-Epoxy-9-ethyl-4,6,7-trimethoxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione(15)—Methylene chloride 80 ml에 80% mCPBA(0.72 g, 3.33 mmol)을 넣고 교반하면서 CH₂Cl₂ 200 ml에 화합물 **14**(0.9 g, 2.38 mmol)를 녹인 용액을 서서히 가한 뒤 상온에서 계속 17시간 교반해 주었다. Separatory funnel에 반응물을 옮기고 1% NaHSO₃ 수용액, 5% NaHCO₃ 수용액 그리고 물로써 연속해서 씻고 건조시키고 용매를 제거한 뒤 MPLC(DNBPG column, CH₂Cl₂/EtOAc=20:1)로 분리해서 epoxide 화합물 **15**를 0.83 g(88%) 얻었다: mp. 185~187°C; ¹H NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 7.98(dd, J=7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.73(t, J=7.8 Hz, 1H), 7.35(dd, J=7.8, 1.0 Hz, 1H), 5.01(dd, J=3.95, 1.54 Hz, 1H), 4.08, 4.04, 3.57(3H each, s, OMe), 3.74(s, 1H), 2.54(dd, J=14.0, 6.7 Hz, 1H), 1.94(dd, J=14.0, 7.7 Hz, 1H), 1.88(q, J=7.9 Hz, 3H, Me).

trans-(±)-9,10-Dihydroxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione(17a)—Acetone 200 ml에 화합물 **15**(0.49 g, 1.24 mmol)를 녹인 뒤 6N H₂SO₄ 2.0 ml를 가하고 30분 동안 45~50°C 근방에서 환류시켰다. 반응물에 5% NaHCO₃ 수용액을 가하고 CH₂Cl₂로써 생성물을 추출한 뒤 포화소금물로 씻고 MgSO₄로 건조시키고 여과한 뒤 용매를 제거하여 생성물을 얻었다. 그리고 CH₂Cl₂로써 재결정 해서 0.42 g(82%)의 순수한 *trans* diol 화합물 **17a**를 얻었다: mp. 147~149°C (dec); IR 3425(br, s), 2940(m), 1680(s), 1580(s), 1440(m), 1335(m), 1280(s), 1220(m), 1150(s), 1060(m), 1020(m), 990(m), 690(m); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.17(s, 1H), 7.83(dd, J=7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.65(t, J=7.9 Hz, 1H), 7.25(dd, J=7.9, 1.3 Hz, 1H), 4.85(dd, J=4.0, 1.0 Hz, 1H, 10e-H), 5.10(dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H, 7e-H), 4.08, 4.01, 3.54(3H each, s, OMe), 3.41(s, 1H, 9-OH), 2.36(d, J=4.0, 1H, 10-OH), 2.21(m, 1H, 8e-H), 2.02(dd, J=14.0, 5.1 Hz, 1H, 8a-H), 1.89~1.77(m, 2H, CH₂), 1.21(t, J=7.0 Hz, 3H, Me); UV 217(4.24), 232(4.85), 248(4.24), 285(3.79), 380

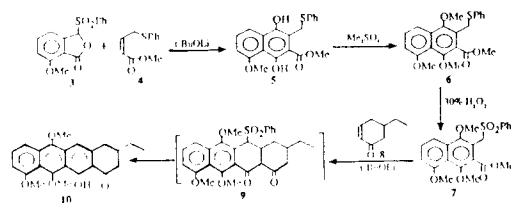
(SH), 475(4.11), 494(4.01), 530(3.70), 564(sh); MS: m/z 412(37%, M^+), The mass spectrum of **17a** showed the $M^+ - 18$, $M^+ - 36$ peaks which are distinctive of these systems.

cis-(±)-9,10-Dihydroxy-9-ethyl-4,6,7-trimethoxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione(16a)— Acetone 90 ml와 증류수 20 ml에 화합물 **14**(0.31 g, 0.82 mmol), trimethylamine N-oxide(0.12 g, 1.64 mmol) 그리고 OsO_4 1.9 ml(2% in t-BuOH)를 가하고 실온에서 6시간 교반해 주었다. 반응물에 10% $NaHSO_3$ 수용액으로 3번 씻고 EtOAc로써 유기물을 추출한 뒤, 포화소금물로 씻고 $MgSO_4$ 로 건조시키고 여과한 후 용매를 제거했다. 생성물을 CH_2Cl_2 /ether로써 재결정하여 순수한 *cis* diol 화합물 **16a**를 0.3 g(88%) 얻었다: mp.151~153°C; 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15(s, 1H), 7.80(dd, $J=7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.62(t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.22(dd, $J=7.7, 1.0$ Hz, 1H), 4.80(d, $J=2.5$ Hz, 1H, 10a-H), 5.03(m, 1H, 7e-H), 4.40(d, $J=2.5$, 1H, 10-OH), 4.05, 4.00, 3.51(3H each, s, OMe), 3.30(s, 1H, 9-OH), 2.43(dd, $J=15.0, 3.5$ Hz, 1H, 8e-H), 1.80(dd, $J=15.0, 4.0$ Hz, 1H, 8a-H), 1.86~1.76(m, 2H, CH_2), 1.08(t, $J=7.5$ Hz, 3H, Me)

결과 및 고찰

합성 하고자하는 화합물 **17a**는 anthracycline의 구조가 요구하는 4개의 고리가 선형으로 붙어있기 때문에 우리는 Hauser에 의해서 개발된 ring annelation method를⁶⁾ 이용해서 고리를 한개씩 연결해 가는 방법으로 합성한 뒤 각종 작용기들을 변형시켰다. 먼저 4개의 고리골격을 형성시키기 위해서 우리가 항상 사용하는 phthalide sulfone 화합물 **3**을 합성한 뒤⁷⁾ methyl crotonate로부터 만든 화합물 **4**(1. NBS, benzoyl peroxide/ CCl_4 , 2. PhSH, nBuLi, HMPA/THF)와 강한 base 조건에서 Michael condensation시킨 결과 PhS가 치환된 α, β -unsaturated carbonyl 화합물에서도 아주 좋은 수율로써 화합물 **5**가 생성되어졌다.

생성물 **5**를 methylation시킨 뒤 benzylic 위치를 보다 좋은 anion으로 만들어지게 하기 위해서 화합물 **6**의 PhS를 $NaIO_4/MeOH + H_2O$ (2 : 1)로 산화시켜서 na-

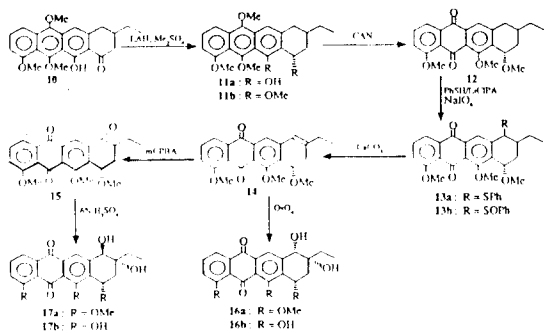


Scheme 1

phthoate sulfonide를 만들고, HOAc속에서 30% H_2O_2 로 산화시켜서 naphthoate sulfone 화합물 **7**을 각각 만들었다. 그리고 나서 sulfoxide와 cyclohexenone 화합물 **8**을⁸⁾ 반응시킨 결과 생성된 naphthacene ketone 화합물 **10**은 생성량이 15%미만으로 아주 수율이 좋지 않았지만 sulfone 화합물 **7**과 화합물 **8**의 반응에서는 생성량이 67%로써 아주 좋은 결과를 얻었는데, 이것은 base에 의해서 생성된 carbanion이 SOPh보다는 SO_2Ph 가 더 안정화 시켜서 anion의 생성량이 증가되었기 때문이며 또한 intramolecular cyclization이 일어날때 SOPh보다는 SO_2Ph 가 더 좋은 leaving group으로써 쉽게 잘 떨어져 나가기 때문인 것으로 생각되어진다.

형성된 4개의 고리골격에 붙은 각종 작용기들을 변형시켜서 요구하는 화합물 **2b**로 만들기 위해서 화합물 **10**의 C-ring을 quinone form으로 변형시켜야 했다. 그래서 먼저 A-ring에 붙은 ketone group을 LAH로써 stereoselective하게 환원시켜서 axial form의 OH를 도입⁹⁾시켰다. 그리고 즉시 2개의 OH를 protection하기 위해서 Me_2SO_4 로써 methylation시켜서 화합물 **11b**를 얻은 뒤, Syper의 방법에 의해서⁵⁾ CAN으로써 산화시켜서 순수한 naphthacene dione 화합물 **12**를 얻었는데, 이때 OMe가 붙은 탄소의 수소는 δ 5.08에서 dd로 보였다.

화합물 **12**로부터 C-10에 double bond를 형성시키기 위해서 먼저 bromination시킨 뒤 DBU로써 elimination시킬려고 시도했으나 halogen이 C-7에 도입된 화합물이 거의 생성되어 졌으며,¹⁰⁾ 두번째로 LDA하에서 PhSSPh나 $PhSSO_2Ph$ 를 반응시켜 PhS를 붙일려고 했으나 거의 반반씩 C-7과 C-10에 PhS가 도입되어 졌다.¹¹⁾ 그래서 LiCIPA의 조건에서 $PhSSO_2Ph$ 를 반응시킨 결과 95 : 1의 비율로 C-10에 PhS가 도입되어 졌



Scheme II

다.¹²⁾ 그래서 C-10에 PhS가 도입된 화합물 **13a**를 NaIO₄로써 산화시킨뒤 CaCO₃로써 thermal elimination시킨 결과¹²⁾ 화합물 **14**가 아주 좋은 수율로써 얻어졌다. 이때 bezyllic에 붙은 double bond의 peak는 δ 6.27에서 singlet으로 보였다.

화합물 **14**의 double bond를 이용해서 2개의 hydroxyl기를 *trans*로 도입시켜서 최종 생성물을 얻기위해서는 저자들의 실험에서 이용하는 방법으로¹³⁾ 먼저 mCPBA로써 epoxidation시켜서 epoxide 화합물 **15**를 얻은 뒤 6N-H₂SO₄로써 *trans* hydroxylation시켜서 화합물 **17a**를 얻었다. 또한 화합물 **17a**가 *trans* form으로 결합되어 졌는지를 비교하기 위해서 화합물 **14**의 double bond를 직접 OsO₄로써 산화시킨 결과¹²⁾ **17a**가 붉은 색인 반면 **16a**는 노란색으로 얻어졌고, 물리적 성질에서 또한 차이를 보여 주었으며, **17a**의 C-10에 붙은 OH와 hydrogen 그리고 C-7에 붙은 hydrogen이 유사한 구조를 갖는 화합물의 문헌에서¹⁴⁾ 보여주는 spectra data값과 거의 일치됨을 보여 주었다. 여기서 얻어진 화합물 **17a**를 **17b**인 11-deoxy-β-rhodomycinone으로 변형시키는 것을 3개의 OMe를 BBr₃, SME₂나 AlCl₃로써 한번에 demethylation시킬 수가 있는데^{8,15)} 많이 알려진 정량적인 방법이므로 더 이상 실험하지 않았다.

감사의 말씀

본 연구는 1991년도 교육부 지원 학술진흥재단의 지방대학 육성과제 학술 연구 조성비와 음식문화 연구원(미원그룹)의 후원으로 연구되었음.

문 헌

- 1) Arcamone, F.: Doxorubicin, Anticancer Antiviotics, Academic press, NY, (1981); b) Crooke, S.T. and Reich, S.D.: Anthracyclines, Current Status and Developments, Academic press, NY, 1980; c) Remers, W.R.: The Chemistry of Antitumor Antibiotics, John Wiley, NY, (1979).
- 2) Arcamone, F.: Chronicles of Drug Discovery, Edited by Bindra, J.S. and Lednicer, D., Vol. 2, p. 171. Wiley-Interscience: New York, (1983); b) Bertounesque, E., Florent, J.C. and Monneret, C.: Anthracyclinones, Part VII. For part VI, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7153 (1990).
- 3) Arcamone, F., Cassinelli, G., DiMatteo, F., Forenza, S., Ripamonti, 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).
- 4) a) Tone, H., Nishida, H., Takeuchi, T. and Umezawa, H.: *Drugs Exp. Clin. Res.*, **11**, 9 (1985); b) Tone, H., Takeuchi, T. and Umezawa, H.: *Carr. Chemother, Immunother, Proc. Int. Congr. Chemother.*, 13th, (1983).
- 5) Syper, L., Kloc, K., Mlochowski, J. and Szulc, Z.: An Improved Synthesis of Benzo-and Naphthoquinones from Hydroquinone Dimethyl Ethers, *Synthese*, **521** (1979).
- 6) Hauser, F.M. and Rhee, R.P.: New Synthetic Methods for the Regioselective Annelation of Aromatic Ring, *J. Org. Chem.*, **43**, 178 (1978).
- 7) a) Hauser, F.M., Hewawasam, P. and Rho, Y.S.: 1(4H)-Naphthalenones in Anthracyclinone Synthesis: A New Route for the Total Synthesis of (+/-)-Aklavinone, *J. Org. Chem.*, **54**, 5110(1989), b) Rho, Y.S., Cho, I.H., Park, S.H., Ahn, K.H., Sin, H.S. and Han, B.K.: Total Synthesis of 6-Deoxybisanthro-daunomycinone Anticacer Antibitics, *J. Kor. Chem. Soc.*, **37**, 141 (1993).
- 8) Rho, Y.S., Cho, I.H., Sho, S.M., Yoo, D.J., Lee, J.Y. and Han, B.K.: Total Synthesis of 9,10-Dideoxy-β-rhodomycinone, *J. Kor. Chem. soc.*, **36**, 925 (1992)
- 9) a) Dodd, D.S. and Oelschlager, A.C.: Synthesis of

- Inhibitors of 2,3-Oxidosqualene-lanosterol Cyclase, *J. Org. Chem.*, **57**, 2794(1992); b) Krishnamurthy, S. and Brown, H.C.: Facile Reduction of Alkyl Tosylates with Lithium Triethylborohydride. An Advantageous Procedure for Deoxygenation of Cyclic and Acyclic Alcohols, *J. Org. Chem.*, **41**, 3064 (1976).
- 10) a) Rho, Y.S., Cho, I.H. and Rhee, R.P.: Total Synthesis of 7,9-Dideoxydaunomycinone, *J. Kor. Chem. Soc.*, **30**, 109(1986); b) Stotter, P.L. and Hill, K.A.: α -Halocarbonyl Compounds. II. A Position Specific Preparation of α -Bromo Ketones by Bromination of Lithium Enolates, *J. Org. Chem.*, **38**, 2576 (1973).
- 11) Trost, B.M., Salzmann, T.N. and Hiroi, K.: New Synthetic Reactions. Sulfonylations and Dehydro-sulfonylations of Esters and Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 4887 (1976).
- 12) Hauser, F.M. and Prasanna, D.: A General Route for Total Synthesis of 9-Alkyl-9-hydroxy Aklavinones and Pyromycinones, *Tetrahedron*, **22**, 4711 (1984).
- 13) Rho, Y.S., Cho, I.H., Chung, J.S. and Rhee, R.P.: Synthesis of (+/-)- γ -Rhodomycinone and 10-Deoxy- γ -rhodomycinone, *J. Kor. Chem. Soc.*, **32**, 575 (1988).
- 14) Krohn, K. and Priyone, W.: Synthesis of the Feudomycinone and Rhodomycinone, *Tetrahedron*, **40**, 4609 (1984).
- 15) Williard P.G. and Fryhle, C.B.: Boron Trihalide-Methyl Sulfide Complexes as Convenient Reagents for Dealkylation of Aryl Ether, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3731 (1980).