

# 항종양 항생물질 Streptonigrin 유도체 합성을 위한 기초연구

## —Friedlander Quinoline 합성변법을 이용한 Pyridylquinoline의 합성—

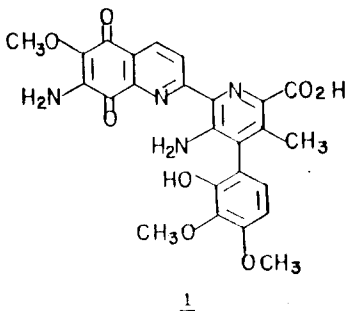
김 득 준  
 서울대학교 약학대학  
 (Received April 4, 1986)

### Synthesis of Pyridylquinoline by a Modified Friedlander Synthesis for the Preparation of Streptonigrin Analogue

Deukjoon Kim

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

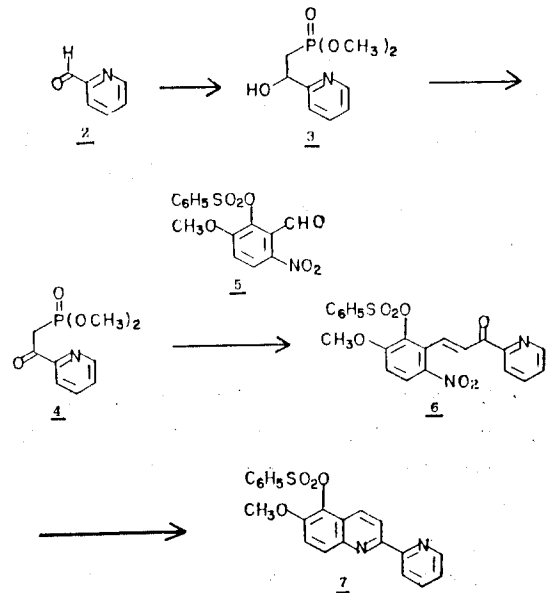
**Abstract**—Full details of a modified Friedlander quinoline synthesis, which utilizes a Wadsworth-Emmons-Horner reaction as a key step, will be described.



Streptonigrin **1**은 *Streptomyces flocculus*로부터 분리된 항종양 항생물질로서 이의 분리, 구조결정, 구조-활성 상관관계, 작용기전, 생합성 및 합성에 관한 연구는 최근 상세히 review된바 있다.<sup>1)</sup> 저자들은 1980년 Streptonigrin **1**의 전합성을 최초로 보고한 바 있다.<sup>2,3)</sup> 본 단보에서 저자는 Streptonigrin **1**보다 탁월한 항종양 항생물질 작용을 가진 유도체를 합성하기 위한 연구의 일환으로 Wadsworth-Emmons-Horner 반응을 key step으로 하는 pyridylquinoline의 일반적인 합성법을 상술하고자 한다(Scheme I).

2-formylridine **2**를 Corey등의 방법<sup>4)</sup>에 의해 dimethyl methylphosphonate의 anion과 반응시

켜 알콜 **3**을 얻은 후 활성 MnO<sub>2</sub>로 산화하여 Wadsworth-Emmons-Horner 시약 **4**를 합성하였다. 기지의 nitroaldehyde **5**<sup>5)</sup>를 무수 THF 중에서 NaH를 사용하여 Wadsworth-Emmons-Horner



**Scheme I**—Synthetic Scheme for Pyridylquinoline **7**.

시약 4와 반응시켜 chalcone 6을 70% 수율로 얻었다. 이 chalcone 6을 basic sodium dithionite로 reductive cyclization하여 목적하는 sulfonate 7을 78%의 수율로 얻었다.

본 연구실에서는 Wadsworth-Emmons-Horner 반응을 이용한 본 Friedlander quinoline 합성방법을 이용하여 Streptonigrin 유도체를 합성하는 연구가 진행되고 있다.

### 실 험 부

용접은 Fisher-Johns 기구를 사용하여 측정하였으며 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 137 또는 197 스펙트로메타로 구했고, NMR 스펙트럼은 CDCl<sub>3</sub>를 용매로, 그리고 TMS를 내부 표준물질로 하여 Varian A60A를 사용하여 얻었다.

**Alcohol 3의 합성**—Dimethyl methylphosphonate (8.7ml, 80.6mmol)의 무수 THF 용액(50ml)에 2M-n-BuLi의 헥산 용액(40ml)을 아르곤 기류하 -78°C에서 적가 후 5분간 교반하였다. 이 용액에 2-formylpyridine (7.7ml, 80.9mmol)의 무수 THF 용액(20ml)을 적가, 40분 교반후 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 반응을 종료시켰다. 대부분의 THF를 감압 유거후 잔사를 CHCl<sub>3</sub>로 추출하였다. CHCl<sub>3</sub> 용액을 수세, MgSO<sub>4</sub>로 건조후 증발 건조하고, 잔사를 실리카겔 칼럼(CHCl<sub>3</sub>: MeOH=19:1)으로 정제하여 알콜 3 (11g, 60%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR δ 2.15~2.65(2H, m), 3.75 (6H, d, J=11Hz), 5.0~5.4 (2H, m), 7.1~7.9 (3H, m), 8.6 (1H, d of d, J=5, 1Hz)

**Phosphonate 4의 제조**—알콜 3(6g, 25.95mmol)과 MnO<sub>2</sub>(12g)와 에틸(150ml)의 혼합물을 실온에서 3일간 교반 후 Celite로 여과했다. 감압에서 용매를 유거후 진공증류하여 phosphonate 4 (3.7g, 62%)를 미황색 액체로 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR δ 3.83 (6H, d, J=11Hz), 3.27 (2H, s), 7.5~8.88 (4H, m)

**Chalcone 6의 제법**—NaH (50%, 160mg, 3.3

mmol)의 무수 THF (40ml) 현탁액에 phosphonate 4 (520mg, 2.25mmol)의 무수 THF 용액(10ml)을 실온에서 적가하여 15분 교반후 nitroaldehyde 5 (1.5g, 4.45mmol)을 적가후 반응 혼합물을 24시간 동안 환류하였다. 물을 가하여 반응을 종결시킨 후 감압하에서 용매를 유거후 잔사를 에틸 아세테이트 용액, 1M-NaOH 수용액, 물, 포화식염수 순으로 세척, MgSO<sub>4</sub>로 건조, 농축한 후 실리카겔 칼럼(벤젠:아세톤=20:1)으로 정제, 재결정하여 chalcone 6(690mg, 70%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR δ 3.9 (3H, s), 7.0~8.9 (14H, m)  
IR 1,680cm<sup>-1</sup>

**Pyridylquinoline 7의 제법**—Chalcone 6(20mg, 0.045mmol), sodium dithionite (150mg, 0.86mmol)와 MeOH/H<sub>2</sub>O (3.5/1;5ml)의 혼합물을 20분간 환류하였다. 메탄올을 유거, NH<sub>4</sub>Cl 용액으로 중화 후 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화식염수로 세척, MgSO<sub>4</sub>로 건조, 농축하고, 잔사를 실리카겔 칼럼(CHCl<sub>3</sub>:MeOH=100:3)으로 정제하여 pyridylquinoline 7 (14mg, 78%)을 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR δ 3.71 (3H, s), 7.2~8.8 (13H, m)

### 문 헌

- 1) Gould, S.J., and Weinreb, S.M.: *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* Vol. 41, Springer-Verlag, New York, 1982, pp.77.
- 2) Basha, F.Z., Hibino, S., Kim, D., Pye, W.G., Wu, T.-T., and Weinreb, S.M.: *J. Am. Chem. Soc.* 102, 3962 (1980).
- 3) Weinreb, S.M., Basha, F.A., Hibino, S., Khatri, W.A., Kim, D., Pye, W.E., and Wu, T.-T.: *J. Am. Chem. Soc.* 104, 536 (1982).
- 4) Corey, E.J., and Kwiatkowski, G.T.: *J. Am. Chem. Soc.* 88, 5654 (1966).
- 5) Reid, W., and Schiller, H.: *Chem. Ber.* 85, 216 (1952).
- 6) Hibino, S., and Weinreb, S.M.: *J. Org. Chem.* 43, 232 (1977).