

아드리아마이신의 유사제제 합성 (1)

—안트라싸이클리논의 Isostere로서 Tetrahydrobenzo(b)phenazine
유도체의 합성—

장영동 · 장선영
영남대학교 약학대학
(Received June 2, 1990)

Synthesis of Adriamycin-related System (1)

—Synthesis of the Derivative of Tetrahydrobenzo(b)phenazine as a Potential
Isostere of Anthracyclinone—

Yurngdong Jahng and Sun Young Chang

College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyongsan 713-749, Korea

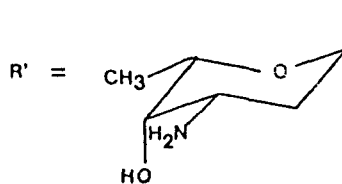
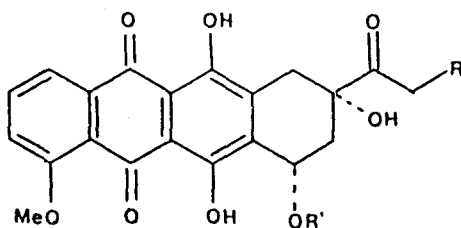
Abstract—7,8-Dihydro-6,11-dihydroxy-9(10H)benzo(b)phenazinone was prepared from 1,2,3,4-tetrahydrophenazine as a potential isostere of anthracyclinone. The attempts to functionalize at C₉ were not successful due to the unstability of the above ketone.

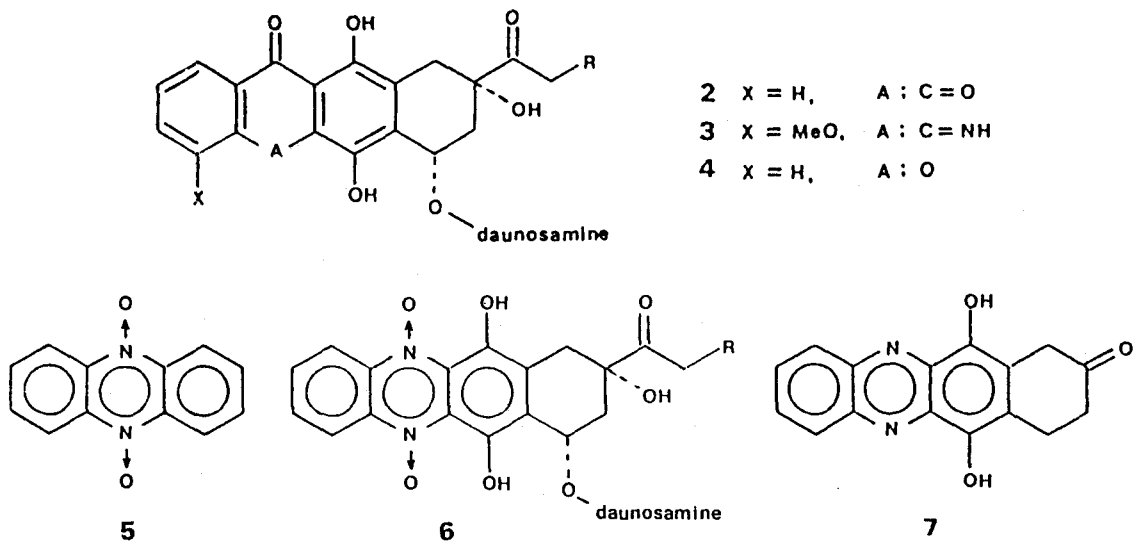
Keywords □ Anthracycline, 7,8-dihydro-6,11-dihydroxy-9(10H)benzo(b)phenazinone.

Adriamycin(1a)과 daunomycin(1b)으로 대표되는 anthracycline 계 항암·항생제는 aglycone 인 anthracyclinone 부위와 aminosugar 인 l-daunosamine 으로 구성되어 있으며 폭넓은 항암작용으로 주목을 받고 있는 제제¹⁾의 하나로 후천성 면역결핍증에 대한 치료제로서 항 virus 작용의 평가가 진행되고 있는²⁾ 제제이나 cardiotoxicity로 대표되는 부작용 때문에 사용에서의 제약을 받고 있다. Anthracyclinone 의 특정 부위를 특이적으로 변환시킴으로서 항암작용은 증가시키고 cardiotox-

icity는 감소시킬 수 있다는³⁾ 구조활성관계 연구를 이론적 근거로 하여 새로운 제제의 개발에 관한 연구가 활발히 진행되고 있는데 aglycone 부위의 수식에 의한 제제로는 4-demethoxylation(2)⁴⁾과 C-환의 C=O group을 다른 group으로 치환한 제제 3⁵⁾ 4⁶⁾가 보고된 바 있는데 3은 현저히 저하된 cardiotoxicity를 나타내어 관심이 집중되어 있다.

Anthracycline 계 항암제의 부작용 발생기전으로는 C-환의 퀴논 부위에 전자가 하나 혹은 둘이 전달되어 퀴논이 환원되는 과정이 제시되고 있으며 그

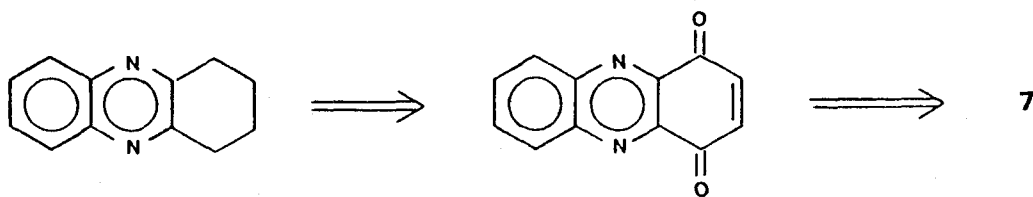




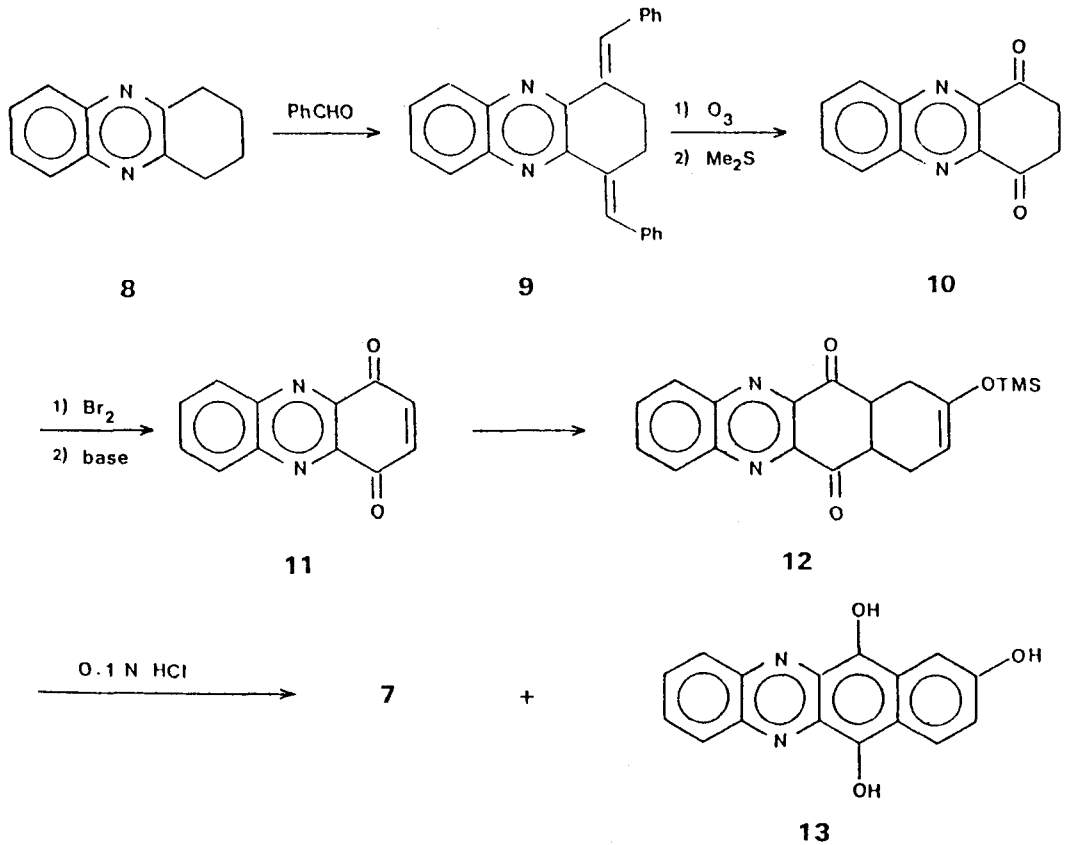
중 하나의 전자가 전달되어 생성되는 semiquinone, hydroxyl, superoxide 등의 free radical ion이 반응성이 강한 활성산소(activated oxygen)를 생성하고 이 활성산소가 cardiotoxicity와 관련이 있다는 이론이 전반적으로 받아들여지고 있다.⁷⁾ 이 때 퀴논환의 환원능력(전자 흡수능력)이 C-환 자체의 수식에 의하여 억제될 수 있다는⁸⁾ 보고와 phenazine 5,10-dioxide(5)에 대한 전기화학적 연구, esr 및 흡수 spectrum에 관한 연구에 의하면 semiquinone 류의 free radical ion을 생성하여 DNA 합성을 저해한다는 보고⁹⁾ 및 5가 항암작용을 나타낸다는 보고를¹⁰⁾ 이론적 근거로 하여 기존의 제제보다 강력한 항암, 항생작용과 낮은 부작용을 가진 제제개발의 일환으로 anthracyclinone의 두 카르보닐기를 isosteric group인 N→O로 치환한 제제 6을 합성하는 과정에서 전구물질인 7,8-dihydro-6, 11-dihydroxy-9(10H)benzo(b)phenazinone(7)의 합성에 관한 보고를 하고자 한다.

Scheme 1에 retrosynthetic analysis에 의한

합성의 개요를 나타냈으며 우선 출발물질인 1,2,3,4-tetrahydrophenazine(8)의 합성을 시도하였다. *o*-Phenylenediamine과 1,2-cyclohexanedione을 축합하여 8를 83.2%의 수율로 얻어 분광학적인 방법으로 그 구조를 확인하였다. 문헌의 방법에 따라¹¹⁾ 8을 무수초산 존재하에서 benzaldehyde와 반응시켜 1,4-dibenzylidene 유도체인 9를 정량적인 수율로 얻어 그 구조를 확인하였다. ¹H-NMR에서 δ 8.14 ppm에서 benzylidene의 proton에 의한 peak가 singlet로 δ 8.01 ppm과 7.60 ppm에서 H₅/H₈과 H₆/H₇에 의한 peak가 multiplet로 각각 나타났으며 δ 2.94 ppm에서 aliphatic proton에 의한 peak가 siglet로 나타났으며 ¹³C-NMR에서 10개의 sp² carbon에 의한 peak와 하나의 sp³ carbon에 의한 peak를 나타내었다. 화합물 9를 ozonolysis하여 diketone인 10을 합성하였으나 과산화¹²⁾ 일어나 44% 정도의 수율밖에 확보할 수가 없었다. ¹H-NMR에서 δ 8.12 ppm에서 H₅/H₈에 의한 multiplet이 δ 7.47 ppm에서



Scheme 1



H_6/H_7 에 의한 multiplet과 δ 2.08 ppm에서 methylenyl proton에 의한 singlet가 나타났으며 ^{13}C -NMR에서 δ 200.5, 135.2, 129.3, 128.2, 126.2와 20.2 ppm에서 각 탄소에 의한 peak가 나타났다. 화합물 **10**을 bromination, dehydrobromination하여 44%의 수율로 화합물 **11**을 얻었다. 1668 cm^{-1} 에서 $C=O$ 에 의한 IR 흡수대와 1H -NMR spectrum에서 세 종류의 aromatic proton에 의한 peak가 δ 8.47 ppm과 8.04 ppm에서 multiplet과 δ 7.38 ppm에서 singlet를 나타냈다.

화합물 **11**과 2-trimethylsilyloxy-1,3-butadiene¹³⁾을 ether 용액에서 Diels-Alder 반응시켜 **12**를 얻고 0.1 N HCl로 가수분해했을 때 B-환의 aromatize가 동시에 일어나 화합물 **7**은 45%의 수율로 생성되었으며 그 구조를 분광학적인 방법으로 확인하였다. 1H -NMR spectrum에서 δ 8.22

ppm의 H_1 과 H_4^* 에 의한 peak가 overlapped doublet of doublet로 δ 7.86 ppm의 H_2 와 H_3 에 의한 peak가 multiplet를 나타냈으며 δ 3.51 ppm H_{10} 의 proton에 의한 singlet가 δ 3.07과 δ 2.54 ppm에서 C_7 과 C_8 의 두 $-CH_2-$ 에 의한 triplet이 각각 나타났다. 이 과정의 수율이 낮은 것은 가수분해시 난용성의 고체가 다량(약 55%) 생성되었는데 mp가 높고($>300^\circ C$) IR spectrum에서 3380 cm^{-1} 에 강한 OH 흡수대가 나타나는 것으로 보아 A-환이 aromatize된 화합물(**13**)로 추정된다.

한편, 화합물 **7**의 9-ketone 부위를 adriamycine의 해당 부위로 변환시키기 위한 조작 중 cyanohydrin을 생성하는 반응과 sodium acetylide 처리하는 조작은 화합물 **7**의 불안정성 때문에 수행할 수 없었다.

합성된 제제 중 **11**과 **7**의 $C=O$ 를 isosteric group인 $N \rightarrow O$ 로 바꾸기 위하여 *m*-CPBA 혹은 H_2O_2 를 이용하여 산화하려 했으나 mono-N-oxide

* Numbering은 adriamycinone의 numbering pattern을 따랐다.

혹은 N,N-dioxide 형성에는 성공하지 못하였다. 이와 같은 사실은 1,4-dihydroxyphenazine 이 mono- 혹은 N,N-dioxide 를 생성하지 않는다는 사실과도 일치하는데 이는 peri 위치의 입체적인 장애에 기인한 것으로 추정된다.

결론적으로 adriamycinone B- 환의 C=O 를 isosteric group 인 N → O 로 치환하려는 시도는 그 전구물질인 7,8-dihydro-6,11-9(10)benzo(b)phenazine 의 불안정성과 입체적인 영향으로 이루어지 못하였다. 따라서 A- 환을 우선적으로 functionalize 하고 C- 및 D- 환을 도입하는 방법으로 수행하여야 할 것으로 생각된다.

실 험

용점은 Yanaco micro melting points apparatus 를 사용하였으며 이에 대한 보정은 하지 않았다. Infrared spectrum 은 Perkin-Elmer 1310 스펙트로포토메타로, NMR 은 CDCl_3 용매에서 TMS 를 내부 표준물질로 partper million (ppm) 단위로 나타내었으며 Bruker AM-300 스펙트로포토메타를 사용하여 얻었다. 시약은 Aldrich 사의 제품을 사용하였으며 1,2-cyclohexanedione¹⁴⁾ 와 2-trimethylsilyloxy-1,3-butadiene¹⁵⁾ 는 문헌의 방법에 따라 합성하였다.

1,2,3,4-Tetrahydrophenazine(8)—Dean-Stark trap 이 부착된 환류 냉각기를 장치한 둥근바닥 플라스크에 0.96g (8.9 mmol) 의 *o*-phenylenediamine 을 30 ml 의 벤젠에 녹이고 1g (8.9 mmol) 의 1,2-cyclohexanedione 을 가하고 수욕상에서 120°C 를 유지하면서 12 시간 반응시킨다. H_2O 생성이 종료될 때를 종말점으로 하여 반응액을 여과, 농축하여 얻은 잔류물을 실리카젤로 칼럼크로마토그래피 (전개용매 hexane : $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 2 : 1$) 로 정제하여 1.36g (83.2%) 의 미황색 고체를 얻었다; mp. 87°C ; IR (KBr) ν 2950, 1480, 1420, 1330, 1250, 1150, 800, 750 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.90 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 3.30 (s, 4H), 1.93 (s, 4H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 152.0, 139.2, 126.8, 126.5, 31.2, 28.2.

1,4-Dibenzylidene-1,2,3,4-tetrahydrophenazine(9)—6.44g (35 mmol) 의 화합물 8 과 36g (0.3

mol) 의 benzaldehyde 를 30 ml 이 무수초산에 녹이고 질소기류하에서 8 시간 환류시킨다. 무수초산과 benzaldehyde 를 감압하에서 제거하고 잔류물을 실리카젤로 칼럼크로마토그래피 (전개용매 hexane : $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 4 : 1$) 하여 18.5g 의 미황색 결정을 정량적인 수율로 얻었다. mp. 28~31°C ; IR (KBr) ν 3050, 2950, 1750, 1600, 1200, 1050, 750, 700 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.08 (s, 2H, vinylic H), 8.10 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 2.94 (s, 4H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 148.8, 141.9, 137, 131.6, 130.4, 129.6, 129.3, 128.9, 128.2, 127.4, 26.6 ppm.

1,2,3,4-Tetrahydrophenazinone(10)—0.90g (2.5 mmol) 의 9 를 10 ml 의 methylene chloride 에 녹이고 -78°C 로 냉각시킨 다음 Welsbach T-23 Ozonater 에서 발생시킨 오존을 산소와 혼합된 (1%) 상태로 용액이 청색이 될 때까지 통과시키고 산소가스를 액의 색이 청색이 사라질 때까지 통과시켜 과량의 오존을 제거하였다. 상기용액에 1 ml 의 dimethyl sulfide 를 가하여 8 시간 상온에서 교반하였다. 수욕상에서 용매를 제거하여 얻은 물질을 칼럼크로마토그래피 (전개용매 hexane, followed by methylene chloride) 하여 CH_2Cl_2 층으로부터 0.13g (44%) 의 미황색 결정을 얻었다. mp. 123~124°C ; IR (KBr) ν 3050, 1680, 1595, 1420, 1320, 1290, 930, 800, 705 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.12 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 2.08 (s, 4H) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 200.5, 135.2, 129.3, 128.2, 126.3, 20.2.

1,4-Phenazinedione(11)—0.27g (1.3 mmol) 의 10 를 5 ml 의 초산에 녹이고 0.21g (1.3 mmol) 의 브롬을 가하여 6 시간 교반한 후 3 ml 의 triethylamine 을 가한 반응액을 다시 12 시간 40°C 에서 교반하였다. 혼합액을 ice-cold 물에 쏟아 붓고 methylene chloride 로 추출, 건조, 농축한 다음 실리카젤로 칼럼크로마토그래피 (전개용매 methanol) 하여 0.09g (44%) 의 적색 결정을 얻었다. mp. 250°C (dec.) (lit.¹⁵⁾ mp. 248°C (dec.) ; IR (KBr) ν 3080, 1668, 1593, 1475, 1380, 1255, 1072, 1010, 860, 780 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 Hz) δ 8.47 (m, 2H, H_5 & H_9) 8.04 (m, 2H, H_6 & H_7), 7.38 (s, 2H, H_2 & H_3) ; mass spectrum, m/e (rel. intensity)

210(100, M⁺), 182(31), 82(74), 54(30).

6a, 7, 10, 10a-Tetrahydro-9-triethylsilyloxy-6, 11-benzo(b)phenazinedione(12)—교반되고 있는 500 ml의 methylene chloride 용액에 0.84g(4.0 mmol)의 **10**을 녹이고 0.85g(6.0 mmol)의 2-trimethylsilyloxy-1,3-butadiene¹³⁾을 가한 후 알콘 기류하에서 밀봉하여 상온에서 24시간 반응시켰다. 용매를 제거하고 실리카젤로 칼럼크로마토그래피(전개용매 methylene chloride)로 정제하여 1.13g(80%)의 액상 물질을 얻었다. IR (thin film) ν 3050, 1700, 1658, 1075(Si-O), 875, 845(O-TMS) cm^{-1} . ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.37(overlapped d, 2H, H₁ & H₄, J=8.2 Hz, J=1.5 Hz), 7.92(m, 2H), 5.28(t, J=6.0 Hz, H₈), 4.28(d, 2H, J=6.0 Hz, H₇), 3.58(m, H_{6a} & H_{10a}), 3.28(m, H_{10a}), 2.37(m, H_{10b}), 0.30(s, 9H) ppm.

7,8-Dihydro-6,11-dihydroxy-9(10H)benzo(b)phenazinone(7)—Ice bath 상에서 0.35g(1.0 mmol)의 **12**을 30 ml의 THF에 녹이고 4.8 ml의 0.1 N HCl을 가하여 0°C에서 10분간 교반하였다. 생성되는 용액을 0.08g(4.8 mmol)의 NaHCO₃를 50 ml의 물에 용해한 용액으로 희석하고 methylene chloride(50×3)로 추출하였다. Methylene chloride 층을 세척, 건조하고 용매를 제거하여 얻은 잔류물을 30 ml의 methylene chloride 처리하여 불용성의 물질 **13**을 분리하고 여액은 용매를 제거하여 0.13g(45%)의 유상 물질을 얻었다. IR (KBr) ν 3380(OH), 1720(C=O), 1605, 1350, 1220, 1110, 860, 780 cm^{-1} ; ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz) δ 8.22(overlapped d, 2H, H₁ and H₄, J=8.2 Hz, J=1.5 Hz), 7.86(m, H₂ & H₃), 3.52(s, 2H), 3.07(t, 2H, J=6.7 Hz), 2.54(t, 2H, J=6.7 Hz)

감사의 말씀

본 연구는 1988년도 학술진흥재단 자유공모과제 연구비 지원에 의하여 수행되었으므로 이에 감사드

리며 오존 발생장치의 사용에 도움을 준 University of Houston의 Dr.R.P. Thummel에게도 감사의 말씀을 드립니다.

문헌

- 1) F. Arcamone *Doxorubicin-Anticancer Antibiotics* (1981) Academic Press, NY.
- 2) R. Dagani *Chemical & Engineering News*, American Chemical Society (1987) Nov. 23, p. 41.
- 3) a) F. Arcamone *Tumori*, **70**, 113 (1984). b) D. W. Henry, *American Chemical Society Symposium Series*, No. 30 (1976) 15.
- 4) F. Arcamone, L. Bernardi, P. Giardinio, B. Patelli, A. DiMarco, A.M. Caszzai: *Cancer Treat. Rep.*, **60**, 829 (1976).
- 5) L. Tong, D.W. Henry, E.M. Acton: *J. Med. Chem.*, **22**, 36 (1979).
- 6) J.W. Lown, S.M. Sondhi, *J. Org. Chem.*, **49**, 2844 (1984).
- 7) J. Schreiber, C. Mottley, B.K. Sinha, B. Kalyanaraman: R.P. Mason, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 348 (1987).
- 8) H. N. Abramson, M.S. Sardessa, H.C. Wormser: *198th ACS National Meeting Abstracts for the Division of Med. Chem.*
- 9) W. Suter, A. Rosselet, F. Kneusel: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **13**, 770 (1978).
- 10) K. Hano, H. Iwata, K. Nakajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **13**, 107 (1965).
- 11) R. P. Thummel, Y. Jahng: *J. Org. Chem.*, **51**, 2407 (1985).
- 12) Large amounts of highly insoluble material were obtained, which are not able to identify.
- 13) M.E. Jung, C.A. McCombs: *Org. Syn.*, **58**, 163 (1978).
- 14) C.C. Hach, C.V. Banks, H. Dielh: *Org. Syn. Col. Vol. IV*, 229 (1963).
- 15) Y. S. Rozum, *Zh. Obshch. Khim.* (1955) 25, 611: *Chem. Abstr.*, **50**, 358a (1956).