

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 495 150

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 19057

(54)

Dérivés de tétrahydronaphthacène.

(51)

Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 317/26.

(22)

Date de dépôt 9 octobre 1981.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée : *Grande-Bretagne, 21 novembre 1980, n° 80 37354.*

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 22 du 4-6-1982.

(71)

Déposant : F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, société anonyme, résidant en Suisse.

(72)

Invention de : Michael John Broadhurst et Cedric Herbert Hassall.

(73)

Titulaire : *Idem* (71)

(74)

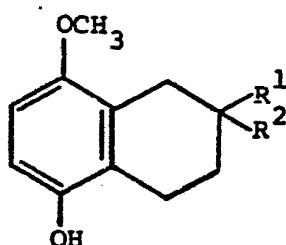
Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf,
26, av. Kléber, 75116 Paris.

2^e demande divisionnaire bénéficiant de la date de dépôt du 9 janvier 1981 de la demande
de brevet initiale n° 8100266 (art. 14 de la loi du 2 janvier 1968 modifiée).

La présente invention concerne des composés polycycliques. Plus particulièrement, l'invention concerne un procédé de préparation de dérivés de tétrahydronaphtacène et de leurs intermédiaires ainsi que 5 certains desdits dérivés et intermédiaires en eux-mêmes.

Le procédé fourni par l'invention consiste à faire réagir un composé de formule générale

10

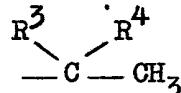


I

15

où R¹ représente un groupe alcoxycarbonyle inférieur ou un groupe de formule

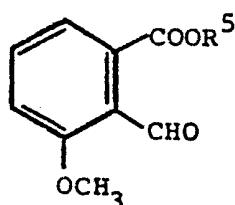
20



(a)

R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy et R³ et R⁴ représentent ensemble un groupe oxo ou un groupe oxo protégé, avec un aldéhyde de formule générale 25

30

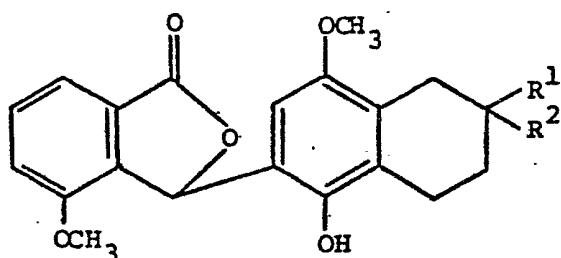


II

où R⁵ représente un groupe alcoyle inférieur,
en présence d'un acide boronique aromatique et à trans-
former l'ester d'acide boronique obtenu en un composé
de formule générale

5

10

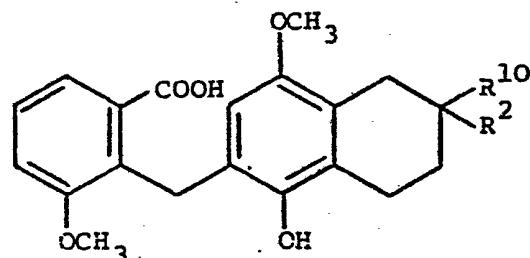


III

15

où R¹ et R² ont la signification donnée ci-dessus,
si on le désire, à cliver de façon réductrice le noyau
phtalide dans un composé de formule III pour donner un
composé de formule générale

20

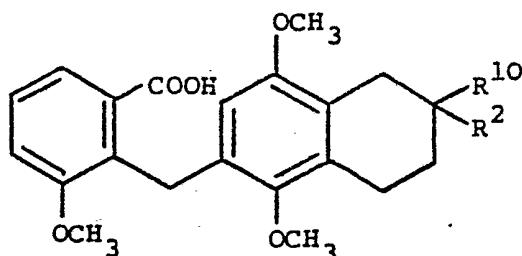


IV

25 où R² a la signification donnée ci-dessus et où R¹⁰
représente un groupe carboxy ou un groupe de formule
(a) ci-dessus,
si on le désire, à méthylérer un composé de formule IV
et à saponifier le monoester ou diester obtenu pour
30 donner un composé de formule générale

-3-

5

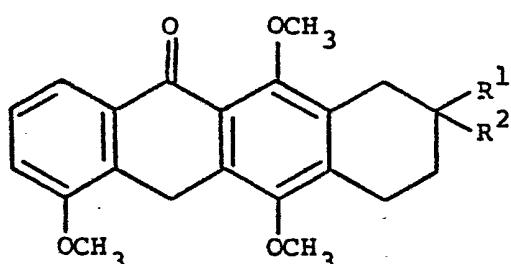


V

- où R^2 et R^{10} ont la signification donnée ci-dessus,
 10 si on le désire, à cycliser un composé de formule V et,
 lorsque R^{10} représente un groupe carboxy, à transformer
 ledit groupe en un groupe alcoxycarbonyle inférieur
 par estérification pour donner un composé de formule
 générale

15

20



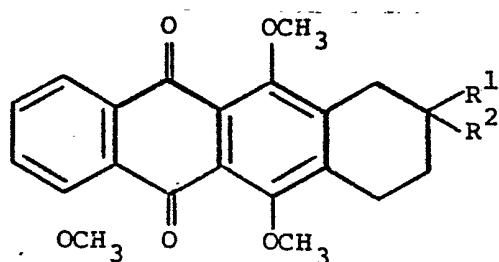
VI

25

VI

- où R^1 et R^2 ont la signification donnée ci-dessus,
 et, si on le désire, à oxyder un composé de formule
 VI pour donner un composé de formule générale

30



VII

35

- où R^1 et R^2 ont la signification donnée ci-dessus.

Tel qu'il est utilisé dans cette description,

le terme "alcoyle inférieur" dénote un groupe alcoyle à chaîne droite ou ramifiée qui contient de préférence de 1 à 6 atomes de carbone (par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tert.butyle, pentyle, 5 hexyle, etc). La fraction alcoyle inférieur d'un groupe alcoxycarbonyle inférieur a la même signification, les exemples de groupes alcoxycarbonyle inférieur étant le méthoxycarbonyle, l'éthoxycarbonyle, l'isopropoxycarbonyle, etc. Un groupe oxo protégé peut être ici n'im- 10 porte quel groupe oxo protégé de façon classique. De préférence, cependant, un groupe oxo est protégé sous la forme d'un cétal, en particulier un alcoylène-cétal et tout particulièrement l'éthylène-cétal.

La réaction d'un composé de formule II avec 15 un aldéhyde de formule III, de préférence le 2-formyl-3-méthoxybenzoate de méthyle, s'effectue commodément en présence d'un solvant organique inerte. Les solvants préférés sont les hydrocarbures aromatiques comme le benzène, le toluène, les xylènes, etc. L'acide benzène- 20 boronique est l'acide boronique aromatique préféré à utiliser dans cette réaction, bien qu'on puisse également utiliser d'autres acides boroniques aromatiques comme l'acide toluène-boronique, l'acide xylène-boronique, l'acide nitrobenzène-boronique, l'acide méthoxy- 25 benzène-boronique, l'acide pyridine-boronique, etc. La réaction s'effectue commodément en présence d'une quantité catalytique d'un acide carboxylique, de préférence un acide alcanecarboxylique inférieur comme l'acide acétique, l'acide propionique, etc. On a intérêt à ce 30 que la réaction se déroule à une température élevée, de préférence à la température de reflux du mélange réactionnel.

La réaction précédente donne un ester d'acide boronique que l'on transforme en un composé de formule 35 III. Cette transformation s'effectue de préférence en

traitant l'ester d'acide boronique avec un 1,3-diol en présence d'un acide, et il est commode d'utiliser le 1,3-diol en excès. Le 2-méthyl-2,4-pantanediol est un 1,5-diol particulièrement apprécié. Parmi les acides 5 que l'on peut utiliser on préfère les acides alcane-carboxyliques inférieurs comme l'acide acétique, l'acide propionique, etc. Il est commode de procéder au traitement en présence d'un solvant organique inerte comme un hydrocarbure halogéné (par exemple le dichlorométhane, 10 etc) et aux environs de la température ambiante. On peut également procéder à la transformation d'un ester d'acide boronique en un composé de formule III en chauffant l'ester en présence d'un acide comme un acide alcanecarboxylique inférieur.

15 Le clivage réducteur du noyau phtalide dans un composé de formule III pour donner un composé de formule IV peut s'effectuer d'une manière généralement connue, par exemple, on peut procéder au clivage réducteur en utilisant du zinc dans des conditions alcalines 20 que l'on peut obtenir, par exemple, par l'emploi d'un hydroxyde de métal alcalin comme l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, etc. Ce procédé pour effectuer le clivage réducteur se déroule de préférence à une température élevée. On peut également procéder au 25 clivage réducteur par hydrogénéation en présence d'un catalyseur approprié.

La méthylation d'un composé de formule IV peut s'effectuer de façon classique; par exemple, en utilisant de l'iодure de méthyle en présence d'une 30 base comme le carbonate de potassium.

La saponification d'un monoester ou diester obtenu (ce dernier dans le cas où un composé de formule IV où R¹⁰ représente un groupe carboxy est méthylé) peut s'effectuer de façon classique; par exemple, 35 par traitement avec un hydroxyde de métal alcalin

comme l'hydroxyde de sodium.

La cyclisation d'un composé de formule V peut s'effectuer selon des procédés connus; par exemple, en présence d'acide sulfurique concentré ou d'un anhydride 5 d'acide trihaloacétique, de préférence l'anhydride de l'acide trifluoroacétique. Lorsqu'on utilise un anhydride d'acide trihaloacétique, il est commode d'effectuer la cyclisation en présence d'un solvant organique inerte comme un hydrocarbure chloré (par exemple le di-10 chlorométhane, etc) et aux environs de la température ambiante.

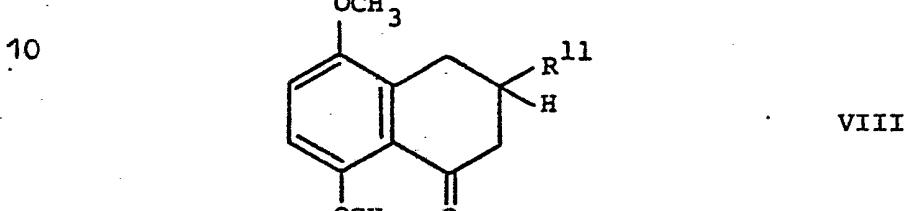
Lorsqu'on cyclise un composé de formule V où R¹⁰ représente un groupe carboxy, on estérifie le produit de cyclisation (un composé correspondant à la formule VI, mais où R¹ représente un groupe carboxy) pour donner un composé de formule VI où R¹ représente un groupe alcooxycarbonyle inférieur. Cette estérification s'effectue de façon classique; par exemple en utilisant un alcanol inférieur comme le méthanol.

20 L'oxydation d'un composé de formule VI peut s'effectuer en utilisant des procédés d'oxydation connus. Par exemple, l'oxydation peut s'effectuer en utilisant du peroxyde d'hydrogène ou un agent oxydant chromique comme le trioxyde de chrome en présence d'acide 25 acétique.

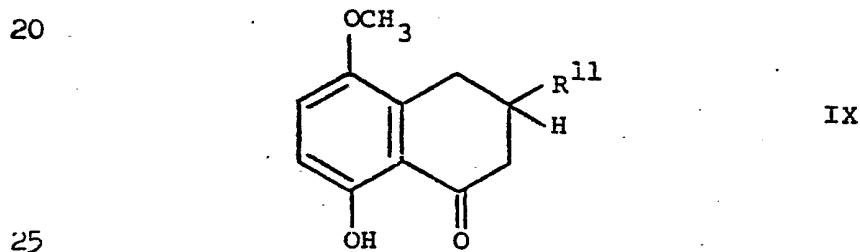
On notera qu'il n'est pas nécessaire que le produit obtenu selon l'une quelconque des étapes ci-dessus mentionnées du procédé soit isolé et purifié avant d'être soumis à l'étape ultérieure du procédé. 30 En particulier, on peut commodément transformer un composé de formule IV en un composé de formule VII sans isoler ni purifier les composés de formules V et VI ainsi que, lorsqu'ils sont formés, les composés correspondant à la formule VI, mais où R¹ représente un 35 groupe carboxy.

On peut préparer les produits de départ de formule I ci-dessus de différentes manières selon la nature des substituants R¹ et R² présents.

Ainsi, on peut préparer les produits de départ de formule I où R¹ représente un groupe alcoxycarbonyle inférieur et où R² représente un atome d'hydrogène en traitant un composé de formule générale



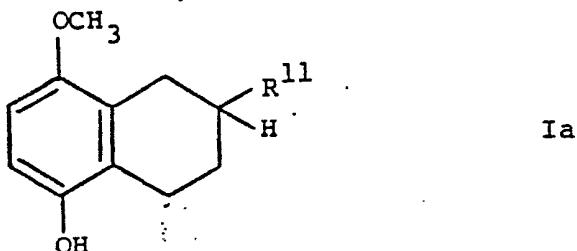
15 où R¹¹ représente un groupe alcoxycarbonyle inférieur,
" avec du trichlorure de bore et en hydrogénant de façon catalytique le composé de formule générale



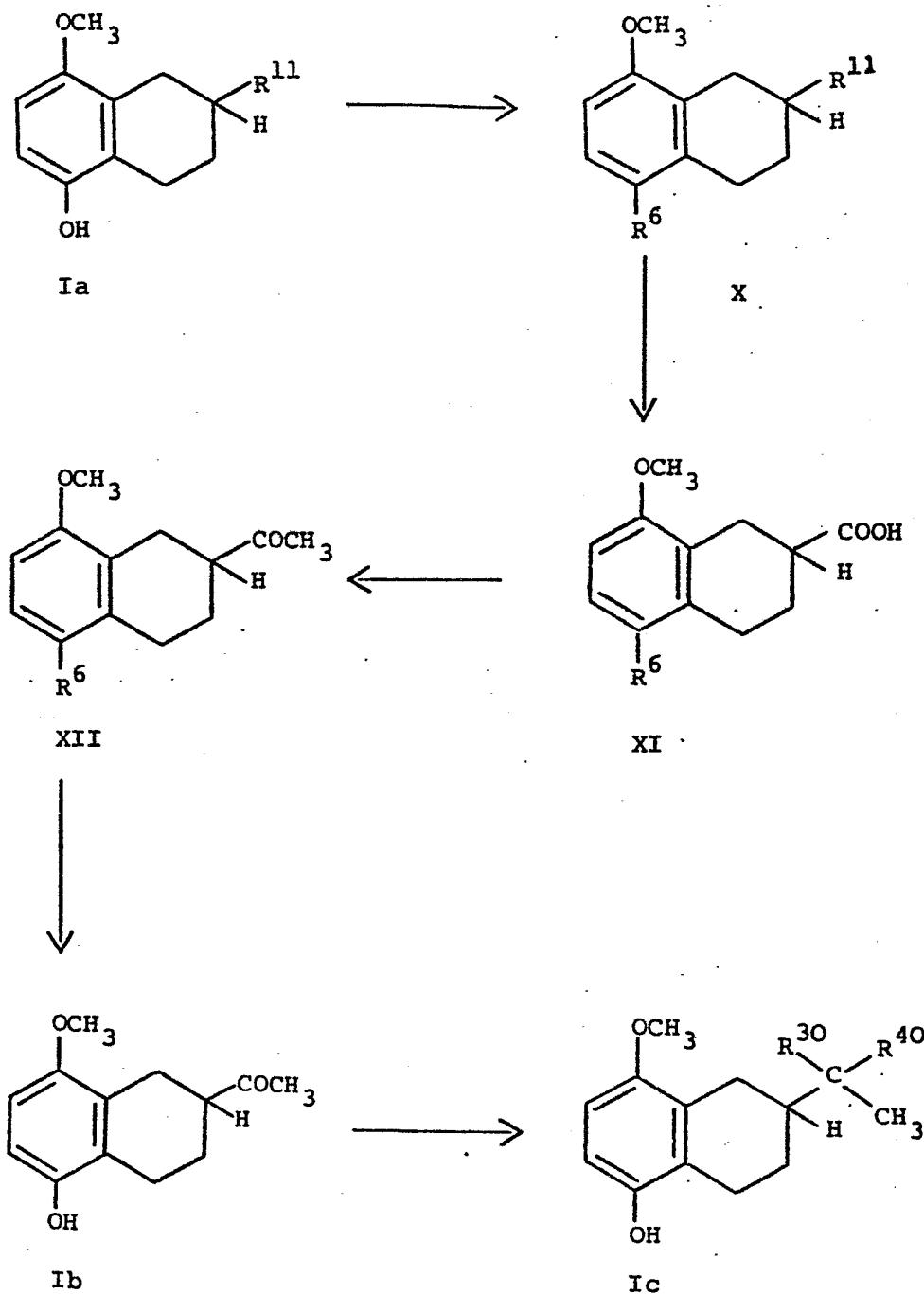
25 obtenu, où R¹¹ a la signification donnée ci-dessus.
Le traitement d'un composé de formule VIII,
qui est un composé connu ou un analogue d'un composé connu, avec du trichlorure de bore, s'effectue à basse température (par exemple -70°C) et il est commode de procéder en présence d'un solvant organique inerte (par exemple un hydrocarbure halogéné comme le dichlorométhane).

35 L'hydrogénéation catalytique d'un composé de formule IX pour donner un composé de formule générale

5



- où R^{11} a la signification donnée ci-dessus,
- 10 peut s'effectuer de façon classique; par exemple, en utilisant de l'hydrogène en présence d'un catalyseur au platine (par exemple l'oxyde de platine) dans un solvant approprié (par exemple un alcool inférieur comme le méthanol, etc). Là encore, par exemple, on peut préparer les produits de départ de formule I où R^1 représente un groupe de formule (a) ci-dessus et où R^2 représente un atome d'hydrogène, selon le schéma de formules I ci-dessous où R^6 représente un groupe hydroxy éthérifié facilement clivable en un groupe hydroxy (par exemple benzyloxy) et où R^{30} et R^{40} ensemble représentent un groupe oxo protégé.
- 15
- 20

Schéma de formules I

Si l'on considère le schéma de formules I, on remplace le groupe hydroxy dans un composé de formule Ia par un groupe hydroxy éthérifiée qui est facilement clivable en un groupe hydroxy. Cette étape peut s'effectuer de façon classique. Par exemple, on peut faire réagir un composé de formule Ia avec un halogénure de benzyle, en particulier du chlorure de benzyle, en présence d'une base appropriée (par exemple d'un carbonate de métal alcalin comme le carbonate de potassium) pour donner un composé de formule X où R⁶ représente un groupe benzyloxy.

On transforme un composé de formule X en un acide de formule XI par saponification de façon classique; par exemple, en utilisant de l'hydroxyde de sodium en solution alcoolique aqueuse (par exemple une solution méthanolique aqueuse).

On transforme ensuite un acide de formule XI en un composé de formule XII par traitement avec du méthyl-lithium de façon classique; par exemple, dans un solvant organique inert comme un éther (par exemple le diéthyléther, etc) aux alentours de la température ambiante.

La transformation d'un composé de formule XII en un composé de formule Ib s'effectue également de façon classique. Ainsi, lorsque R⁶ représente le groupe benzyloxy, on peut transformer ce groupe en un groupe hydroxy par hydrogénéation en présence d'un catalyseur approprié (par exemple d'un catalyseur au palladium) et en présence d'un solvant organique inert (par exemple l'acétate d'éthyle).

On peut transformer un composé de formule Ib en un composé de formule Ic de façon classique pour la protection d'un groupe oxo. Dans un mode de réalisation préféré, cette transformation comprend une cétalisation qui peut s'effectuer, par exemple, en utilisant un al-

- cool ou alcoylènediol approprié en présence d'acide toluène-4-sulfonique et en présence d'un solvant organique inerte approprié comme un hydrocarbure aromatique (par exemple le benzène, le toluène, etc) à une température élevée (par exemple la température de reflux du mélange réactionnel). On prépare de préférence un composé de formule Ic où R^{30} et R^{40} ensemble représentent un groupe alcoylènedioxy, en particulier le groupe éthylènedioxy.
- 10 Là encore, par exemple, on peut préparer les produits de départ de formule I où R^1 représente un groupe de formule (a) ci-dessus et où R^2 représente un groupe hydroxy selon le schéma de formules II ci-dessous où R^6 , R^{11} , R^{30} et R^{40} ont la signification donnée ci-dessus.

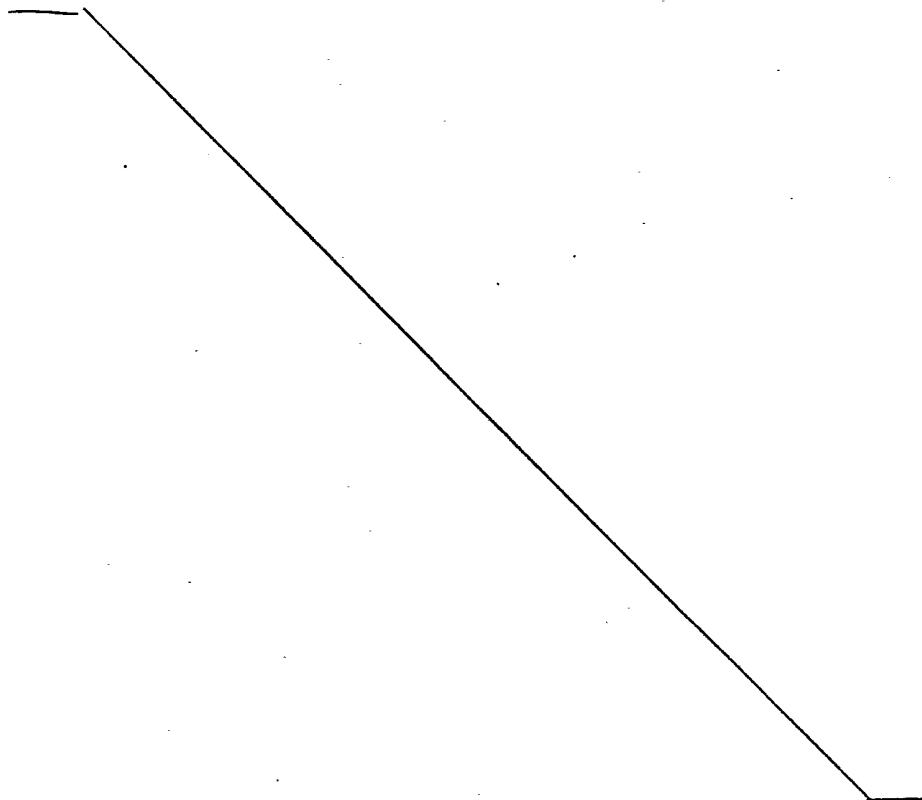
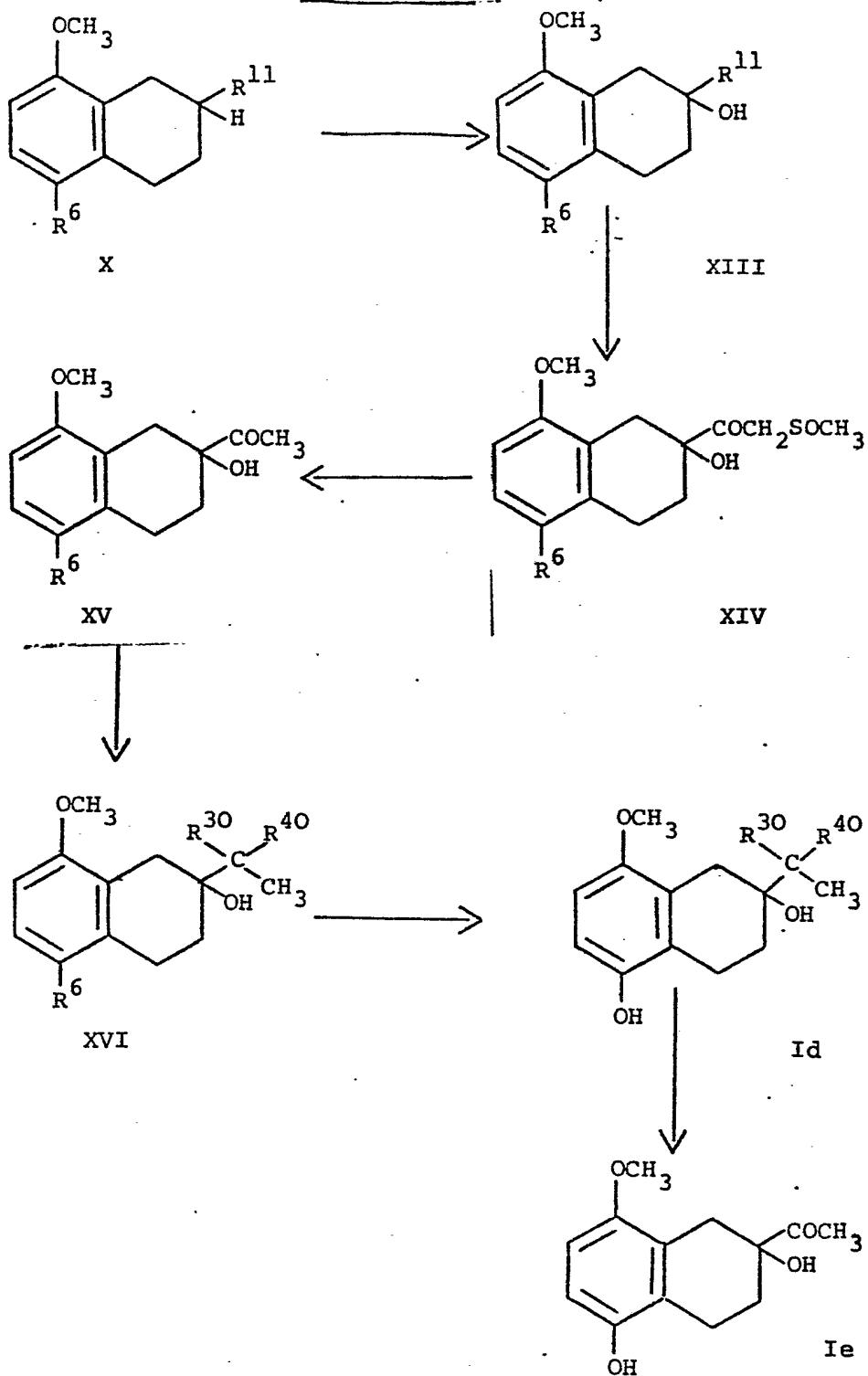


Schéma de formules II

Si l'on considère le schéma de formules II, on transforme un composé de formule X en un composé de formule XIII en formant tout d'abord l'énonolate de lithium d'un composé de formule X puis en traitant l'énonolate soit avec du dipéroxo-oxohexaméthylphosphoramido-molybdène (VI) pyridine ($\text{MoO}_5 \cdot \text{py} \cdot \text{HMPT}$) ou avec de l'oxygène en présence d'un trialcoylphosphite.

La transformation d'un composé de formule X en un énonolate de lithium s'effectue de façon classique; par exemple, en utilisant du diisopropylamide de lithium dans un solvant organique inert comme le tétrahydrofurane à basse température (par exemple -78°C).

On traite alors l'énonolate de lithium, de préférence *in situ*, soit avec du diperoxo-oxohexaméthylphosphoramidomolybdène (VI) pyridine, si possible à une température comprise entre les alentours de la température ambiante et -78°C, ou avec de l'oxygène en présence d'un trialcoylphosphite (par exemple de triéthylphosphite), ce qu'il est commode de faire en faisant passer de l'oxygène gazeux à travers un mélange de l'énonolate et du trialcoylphosphite dans un solvant organique inert comme le tétrahydrofurane à basse température (par exemple -78°C).

On peut transformer un composé de formule XIII en un β -cétosulfoxyde de formule XIV par traitement avec un sel de métal alcalin de diméthylsulfoxyde. Il est commode d'effectuer ce traitement en utilisant le sel de sodium du diméthylsulfoxyde et en présence d'un solvant organique inert (par exemple le tétrahydrofurane) à 0°C environ.

On transforme un β -cétosulfoxyde de formule XIV en un composé de formule XV par traitement avec de l'amalgame d'aluminium. Ce traitement s'effectue commodément en présence d'un solvant inert (par exemple de tétrahydrofurane aqueux) à une température

comprise entre environ 10°C et 20°C.

On peut transformer un composé de formule XV en un composé de formule XVI de manière analogue à ce qui a été décrit ci-dessus à propos de la transformation d'un composé de formule Ib en un composé de formule Ic.

La transformation d'un composé de formule XVI en un composé de formule Id s'effectue de manière analogue à ce qui a été décrit ci-dessus à propos de la transformation d'un composé de formule XII en un composé de formule Ib.

Enfin, on peut transformer un composé de formule Id en un composé de formule Ie de façon classique pour la transformation d'un groupe oxo protégé en un groupe oxo. Ainsi, on peut transformer un groupe oxo cétalisé en un groupe oxo par traitement avec un acide (par exemple l'acide chlorhydrique) dans un solvant organique inerte approprié (par exemple le dioxane).

Les aldéhydes de départ de formule II ci-dessus sont des composés connus ou des analogues de composés connus que l'on peut préparer de façon classique.

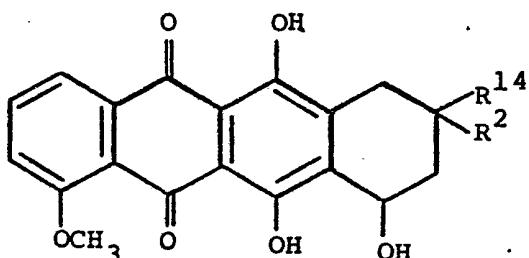
Les composés de formules I, III, IV, V et VI, certains composés de formule VII et certains composés qui se présentent dans la préparation des composés de formule I sont nouveaux et on appréciera que ces nouveaux composés font également partie de l'invention.

Les composés bicycliques et tétracycliques ici formulés peuvent exister non seulement sous forme racémique, mais aussi sous forme optiquement active et on appréciera que l'invention comprend les racémates et les isomères optiques. On appréciera également que, lorsqu'on utilise un isomère optique dans le procédé ci-dessus, la configuration optique se conserve durant toute la séquence réactionnelle.

L'invention fournit une synthèse régiospéci-
fique des composés de formule VII ci-dessus qui sont
des intermédiaires utiles dans la préparation des an-
thracyclines ayant une activité antibiotique et anti-
néoplasique, l'adriamycine, la daunomycine et la car-
minomycine étant des exemples de telles anthracyclines.

La transformation de composés de formule VII
en anthracyclines thérapeutiquement utiles peut s'ef-
fектuer, par exemple, par l'intermédiaire de composés
de formule générale

15



XVII

où R² a la signification donnée plus haut et où R¹⁴
20 représente un groupe alcoxycarbonyle inférieur ou
acétyle,
par traitement avec du trichlorure de bore, après en-
lèvement de la protection de tout groupe oxo éventuelle-
ment présent.

25 La transformation de composés de formule VII
en composés de formule XVII, dont la 7-désoxydaunomyci-
none est un exemple, fait également partie de l'inven-
tion.

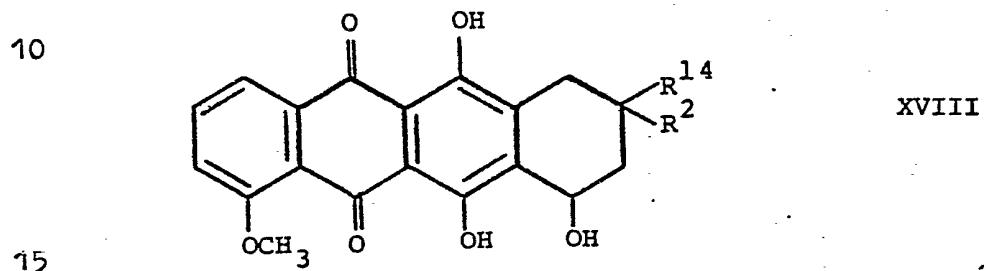
Le retrait de la protection donnée par un
30 groupe protecteur qui peut être présent dans un composé
de formule VII avant le traitement avec du trichlorure
de bore s'effectue de manière analogue à ce qui a été
décrit ci-dessus en liaison avec la transformation d'un
composé de formule Id en un composé de formule Ie.

35 Le traitement avec le trichlorure de bore

s'effectue commodément dans un solvant organique inerte comme un hydrocarbure halogéné (par exemple le dichlorométhane, etc) et à environ 0°C.

La transformation ultérieure de composés de formule XVII en anthracyclines peut s'effectuer selon des procédés généralement connus.

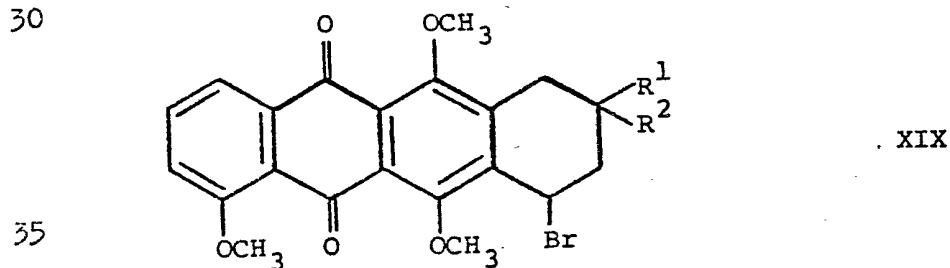
Ainsi, on peut transformer un composé de formule XVII en un composé de formule générale



où R² et R¹⁴ ont la signification donnée plus haut, selon des procédés classiques; cf, par exemple Kende et coll. J.A.C.S. (1976), 98, 1967, et Smith et coll. J.A.C.S. (1976), 98, 1969. On peut ensuite transformer un composé de formule XVIII en une anthracycline par glycosidation de façon classique; voir, par exemple, Smith et coll. J.A.C.S. (1976), 98, 1969.

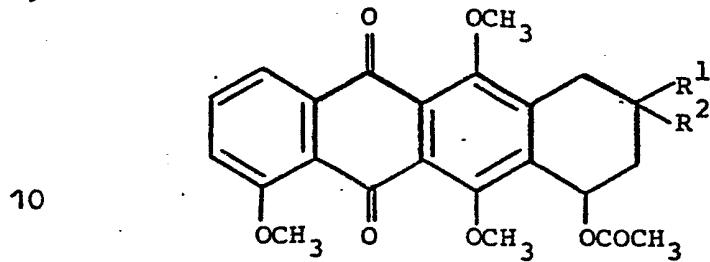
On peut également transformer des composés de formule VII en composés de formule XVIII ci-dessus selon un autre mode de réalisation de l'invention.

Cette transformation implique de bromer un composé de formule VII pour donner un bromure de formule générale



où R¹ et R² ont la signification donnée plus haut,
de traiter ledit bromure de formule XIX avec de l'acé-
tate d'argent en présence d'acide acétique, de désacé-
tyler l'acétate de formule générale

5



xx

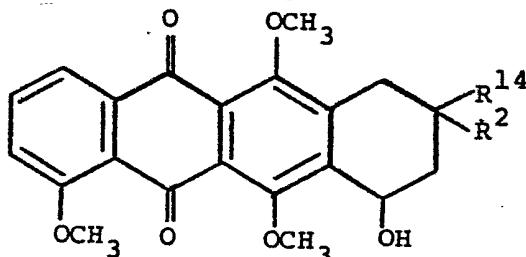
10

obtenu, où R¹ et R² ont la signification donnée plus haut,

15

et, après avoir retiré la protection d'un éventuel groupe oxo protégé présent, de traiter le composé de formule générale

20



xxi

25

obtenu, où R² et R¹⁴ ont la signification donnée plus haut,
avec du trichlorure de bore.

30

La bromuration d'un composé de formule VII peut s'effectuer de façon classique pour les bromura-
tions benzyliques. Ainsi, on peut effectuer la bromura-
tion en utilisant du N-bromosuccinimide et un induc-
teur à radical libre (par exemple le peroxyde de ben-
zoyle ou l'α-azoisobutyronitrile) ou en utilisant du
35 brome élémentaire et un inducteur à radical libre (voir

par exemple Wong et coll. Can J. Chem. 1971, 49, 2712). Lorsque R² représente un groupe hydroxy, la bromuration donne un mélange de bromures cis et trans de formule XIX en proportions approximativement égales.

- 5 Il est commode d'effectuer le traitement d'un bromure de formule XIX avec de l'acétate d'argent en présence d'acide acétique aux environs de la température ambiante pendant environ 16 heures. Lorsqu'on utilise un mélange de bromures cis et trans de formule
10 XIX, on obtient un mélange d'acétates cis et trans de formule XX où l'acétate cis prédomine dans un rapport d'environ 8:1.

La désacétylation d'un acétate de formule XX peut s'effectuer de façon classique; par exemple, en
15 utilisant un alcoxyde inférieur de métal alcalin dans un alcanol inférieur correspondant (par exemple le méthoxyde de sodium dans le méthanol). On peut transformer un diol trans obtenu à ce stade en un diol cis par réaction avec un acide boronique aromatique et en sou-
20 mettant l'ester d'acide boronique cis obtenu à un échange de diol avec un 1,3-diol approprié. La réaction d'un diol trans avec un acide boronique aromatique (par exemple l'acide toluèneboronique, l'acide xylèneboro-
nique, l'acide méthoxybenzèneboronique, l'acide nitro-
25 benzèneboronique, l'acide pyridineboronique, de préférence l'acide benzèneboronique) s'effectue en présence d'un acide sulfonique organique, de préférence l'acide toluène-4-sulfonique, et en présence d'un solvant organique inerte, de préférence d'un hydrocarbure aromati-
30 que comme le benzène, le toluène, etc, aux environs de la température ambiante. On traite ensuite l'ester d'acide cis-boronique obtenu avec un 1,3-diol, de préférence le 2-méthyl-2,4-pantanediol, en présence d'un acide carboxylique organique, de préférence l'acide
35 acétique, pour donner un diol cis. Il est commode de

procéder à ce traitement dans un solvant organique inerte, de préférence un hydrocarbure halogéné comme le dichlorométhane et aux environs de la température ambiante.

5 Le retrait de la protection d'un groupe oxo protégé éventuellement présent dans le produit obtenu après la désacétylation peut s'effectuer de manière analogue à ce qui a été décrit ci-dessus en liaison avec la transformation d'un composé de formule I_d en un composé de formule I_e.

La transformation d'un composé de formule XXI en un composé de formule XVIII par traitement avec du trichlorure de bore peut s'effectuer de manière analogue à ce qui a été décrit ci-dessus en liaison avec 15 la préparation de composés de formule XVII à partir de composés de formule VII.

Certains composés de formules XVII, XVIII, XIX, XX et XXI sont nouveaux et font également partie de l'invention.

20 Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1

(A) On chauffe au reflux pendant 20 heures un mélange de 1,1 g de 2-acétyl-1,2,3,4-tétrahydro-5-hydroxy-8-méthoxynaphtalène, 1,5 g de 2-formyl-3-méthoxybenzoate 25 de méthyle, 0,7 g d'acide benzènboronique, 0,5 ml d'acide acétique et 50 ml de benzène. On retire le solvant par évaporation et on dissout le résidu dans un mélange de 10 ml de dichlorométhane, 10 ml de 2-méthyl-2,4-pentanediol et de 0,1 ml d'acide acétique. On agite 30 la solution à la température ambiante pendant 20 heures puis on l'extract avec 2 fractions de 50 ml de dichlorométhane. On lave les extraits de dichlorométhane réunis avec 4 fractions de 50 ml d'eau, on séche et on fait évaporer pour donner une huile jaune. La cristallisation à partir de l'acétone/diéthyléther donne 1,6 g 35

(83 %) de 3-(6-acétyl-5,6,7,8-tétrahydro-1-hydroxy-4-méthoxy-2-naphtyl)-4-méthoxyphtalide sous la forme de cristaux incolores de P_f 184-187°C.

- (B) On chauffe au reflux un mélange de 50 ml d'eau,
- 5 5,0 g d'hydroxyde de sodium et 5,0 g de poudre de zinc dans une atmosphère d'azote tout en agitant vigoureusement. On ajoute au mélange 1,0 g de 3-(6-acétyl-5,6,7,8-tétrahydro-1-hydroxy-4-méthoxy-2-naphtyl)-4-méthoxyphtalide et on agite et on chauffe pendant 2 heures le
- 10 mélange obtenu. On refroidit et on filtre la solution. On acidifie le filtrat avec de l'acide chlorhydrique 2M et on l'extrait avec 3 fractions de 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave à l'eau les extraits d'acétate d'éthyle réunis, on sèche et on fait évaporer pour donner
- 15 une gomme jaune pâle. La trituration de cette gomme avec du diéthyléther/hexane donne 0,82 g (82 %) d'acide 2-[(6-acétyl-5,6,7,8-tétrahydro-1-hydroxy-4-méthoxy-2-naphtyl)méthyl]-3-méthoxybenzoïque sous la forme de cristaux incolores de P_f 165-166°C.
- 20 (C) On chauffe au reflux tout en agitant un mélange de 0,5 g d'acide 2-[(6-acétyl-5,6,7,8-tétrahydro-1-hydroxy-4-méthoxy-2-naphtyl)méthyl]-3-méthoxybenzoïque, 5,0 g de carbonate de potassium anhydre, 2 ml d'iodure de méthyle et 50 ml d'acétone. On ajoute des fractions de
- 25 2 ml d'iodure de méthyle au bout de 3 heures et au bout de 6 heures, et on chauffe le mélange au reflux et on l'agit pendant 24 heures au total. On refroidit et on filtre le mélange, et on fait évaporer le filtrat. On dissout le résidu dans un mélange de 30 ml de méthanol,
- 30 30 ml d'eau et 0,6 g d'hydroxyde de sodium, et on chauffe au reflux pendant 4 heures le mélange obtenu. On retire alors par évaporation la plus grande partie du méthanol, on dilue le résidu avec 50 ml d'eau, on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2M et on l'ex-
35 trait avec 3 fractions de 50 ml d'acétate d'éthyle. On

lave les extraits d'acétate d'éthyle réunis avec
2 fractions de 50 ml d'eau, on sèche et on fait évaporer pour donner une gomme jaune que l'on dissout dans l'acide sulfurique concentré. Au bout de 15 minutes, on verse la solution sur 50 g de glace pilée et on extrait le produit avec 3 fractions de 50 ml d'acétate d'éthyle. On lave les extraits d'acétate d'éthyle réunis avec 3 fractions de 50 ml d'eau et on fait évaporer pour donner un résidu cristallin brun que l'on dissout dans 40 ml d'acide acétique. On ajoute une solution de 0,34 g de trioxyde de chrome dans 20 ml d'acide acétique aqueux à 80 % tout en agitant, on agite le mélange à la température ambiante pendant 20 minutes puis on le verse dans 300 ml d'eau. On extrait le produit avec 3 fractions de 100 ml de dichlorométhane, on lave les extraits de dichlorométhane réunis avec 2 fractions de 200 ml d'eau et avec 3 fractions de 300 ml de carbonate acide de potassium aqueux à 10 %, on sèche et on fait évaporer. La cristallisation du résidu à partir de l'acétate d'éthyle/isopropanol donne 150 mg (29 %) de 8-acétyl-7,8,9,10-tétrahydro-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione sous la forme d'aiguilles jaunes de P_f 183-184°C.

On peut préparer le 2-acétyl-1,2,3,4-tétrahydro-5-hydroxy-8-méthoxy-naphtalène utilisé comme produit de départ de la façon suivante :
(i) On dissout 5,0 g de 1,2,3,4-tétrahydro-5,8-diméthoxy-1-oxo-3-naphtalènecarboxylate de méthyle dans 50 ml de dichlorométhane et on refroidit la solution à -70°C sous une atmosphère d'azote. On ajoute 5 g de trichlorure de bore dans 40 ml de dichlorométhane tout en agitant et on laisse la solution obtenue se réchauffer à la température ambiante, on agite à cette température pendant 10 minutes puis on verse tout en agitant dans 200 ml d'acide chlorhydrique 1M à la température de la

- glace. On sépare la couche de dichlorométhane, on la lave avec 4 fractions de 300 ml d'eau et avec 300 ml de chlorure de sodium aqueux saturé, on sèche et on fait évaporer pour donner une masse cristalline jaune pâle. La recristallisation de cette masse à partir du dichlorométhane/hexane donne 3,0 g (63 %) de 1,2,3,4-tétrahydro-8-hydroxy-5-méthoxy-1-oxo-3-naphtalène carboxylate de méthyle sous la forme d'aiguilles jaune pâle de P_f 83-83,5°C.
- 10 (ii) On met en suspension 8 g de 1,2,3,4-tétrahydro-8-hydroxy-5-méthoxy-1-oxo-3-naphtalène carboxylate de méthyle dans 500 ml de méthanol contenant 1 ml d'acide chlorhydrique concentré. On ajoute 0,6 g de catalyseur à l'oxyde de platine et on agite le mélange dans une atmosphère d'hydrogène jusqu'à ce que cesse l'absorption d'hydrogène. On retire le catalyseur par filtration à travers de la terre de diatomées et on fait évaporer le filtrat. On吸orbe le résidu dans 300 ml de diéthyléther, on le lave avec 50 ml de carbonate acide de potassium à 5 %, on sèche et on fait évaporer. La trituration du résidu avec de l'hexane donne 6,1 g (81 %) de 1,2,3,4-tétrahydro-5-hydroxy-8-méthoxy-2-naphtoate de méthyle sous la forme de cristaux blanc cassé. La recristallisation à partir du diéthyléther/hexane donne des cristaux incolores de P_f 129,5-130°C.
- 25 (iii) On agite à 80°C pendant 4 heures sous azote un mélange de 5,0 g de 1,2,3,4-tétrahydro-5-hydroxy-8-méthoxy-2-naphtoate de méthyle, 12,0 g de carbonate de potassium, 5 ml de chlorure de benzyle et 120 ml de diméthylformamide. On retire le solvant par évaporation, on dissout le résidu dans 200 ml d'acétate d'éthyle et on lave la solution avec 5 fractions de 200 ml d'eau, on sèche et on fait évaporer pour donner le produit brut sous la forme de cristaux roses. La purification par chromatographie sur gel de silice utilisant
- 30
- 35

l'acétate d'éthyle/hexane 1:1 pour l'élution donne 5,63 g (82,5 %) de 5-benzyloxy-1,2,3,4-tétrahydro-8-méthoxy-2-naphtoate de méthyle sous la forme de cristaux incolores de P_f 78-80°C.

- 5 (iv) On chauffe au reflux pendant 3 heures un mélange de 5,63 g de 5-benzyloxy-1,2,3,4-tétrahydro-8-méthoxy-2-naphtoate de méthyle, 150 ml d'eau, 150 ml de méthanol et 5,0 g d'hydroxyde de sodium. On retire le méthanol par évaporation et on dilue le résidu avec 150 ml 10 d'eau puis on l'acidifie à pH 3 avec de l'acide chlorhydrique 2M. On extrait le produit avec 3 fractions de 100 ml d'acétate d'éthyle et on lave les extraits d'acétate d'éthyle réunis avec 2 fractions de 100 ml d'eau, on sèche et on fait évaporer. La trituration 15 du résidu avec le diéthyléther/hexane donne 5,0 g d'acide 5-benzyloxy-1,2,3,4-tétrahydro-8-méthoxy-2-naphtoïque sous la forme de cristaux incolores de P_f 147-149°C.
- (v) On ajoute 34 ml d'une solution 1,7 M de méthyl-lithium dans le diéthyléther à une solution agitée de 20 7,8 g d'acide 5-benzyloxy-1,2,3,4-tétrahydro-8-méthoxy-2-naphtoïque dans 500 ml de diéthyléther sec sous une atmosphère d'azote. On agite le mélange à la température ambiante pendant 4 heures puis on le verse dans 25 500 ml de chlorure d'ammonium aqueux à 5 %. On sépare la couche de diéthyléther, on la lave successivement avec 200 ml d'eau, 200 ml de carbonate de potassium aqueux à 5 % et de 100 ml d'eau, on sèche et on fait évaporer pour donner 6,0 g (77,5 %) de 5-benzyloxy-30 1,2,3,4-tétrahydro-8-méthoxy-2-acetonaphthone sous la forme de cristaux incolores de P_f 75-76°C (à partir du diéthyléther/hexane).
- (vi) On agite dans une atmosphère d'hydrogène une solution de 1,5 g de 5-benzyloxy-1,2,3,4-tétrahydro-35 8-méthoxy-2-acetonaphthone dans 100 ml d'acétate d'é-

thyle en présence de 0,2 g de palladium à 10 %/charbon. Après que l'absorption d'hydrogène a cessé, on retire le catalyseur par filtration à travers de la terre de diatomées et on fait évaporer le filtrat pour donner 5 0,98 g (91,5 %) de 2-acétyl-1,2,3,4-tétrahydro-5-hydroxy-8-méthoxynaphthalène sous la forme de cristaux incolores de P_f 143-144°C.

Exemple 2

(A) De manière analogue à ce qui est décrit dans la 10 partie (A) de l'exemple 1, à partir de 2,63 g de 1,2,3,4-tétrahydro-5-hydroxy-8-méthoxy-2-naphtoate de méthyle (préparé comme il est dit dans la partie (ii) de l'exemple 1), 1,5 g d'acide benzèneboronique et 2,2 g de 2-formyl-3-méthoxybenzoate de méthyle, on 15 obtient 2,96 g (74 %) de 1,2,3,4-tétrahydro-5-hydroxy-8-méthoxy-6-(3-méthoxyphthalidyl)-2-naphtoate de méthyle sous la forme de cristaux incolores de P_f 206-208°C (à partir de l'acétate d'éthyle/hexane).

(B) De manière analogue à ce qui est décrit dans la 20 partie (B) de l'exemple 1, à partir de 1,0 g de 1,2,3,4-tétrahydro-5-hydroxy-8-méthoxy-6-(3-méthoxy-phthalidyl)-2-naphtoate de méthyle on obtient 0,81 g (83,5 %) d'acide 6-(2-carboxy-6-méthoxybenzyl)-1,2,3,4-tétrahydro-5-hydroxy-8-méthoxy-2-naphtoïque sous la 25 forme de cristaux incolores de P_f 237-240°C (à partir d'acétate d'éthyle).

(C) De manière analogue à ce qui est décrit dans la partie (C) de l'exemple 1 sauf qu'après cyclisation avec l'acide sulfurique on verse le mélange dans du 30 méthanol à la température de la glace et on chauffe à 60°C la solution obtenue pour reformer le méthyl-ester, à partir de 0,4 g d'acide 6-(2-carboxy-6-méthoxy-benzyl)-1,2,3,4-tétrahydro-5-hydroxy-8-méthoxy-2-naphtoïque on obtient 0,165 g (39 %) de 7,8,9,10-tétrahydro-35 1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione-8-carboxylate de

méthyle sous la forme d'aiguilles jaunes de P_f 192-193°C.

Exemple 3

- (A) De manière analogue à ce qui est décrit dans la partie (A) de l'exemple 1, à partir de 2,5 g de 6-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-4-méthoxy-1,6-naphtalènediol, 1,8 g de 2-formyl-3-méthoxybenzoate de méthyle et de 1,75 g d'acide benzèneboronique, on obtient 2,68 g (67 %) de 3-[6-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-dihydroxy-4-méthoxy-2-naphtyl]-4-méthoxyphthalide sous la forme de cristaux incolores de P_{eb} 197-205°C (à partir du diéthyléther/hexane).
- (B) De manière analogue à ce qui est décrit dans la partie (B) de l'exemple 1, à partir de 2,0 g de 3-[6-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-dihydroxy-4-méthoxy-2-naphtyl]-4-méthoxyphthalide on obtient 1,55 g (77 %) d'acide 2-[6-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-dihydro-4-méthoxy-2-naphtyl]-methyl-3-méthoxybenzoïque sous la forme d'une poudre blanche de P_f 200-202°C.
- (C) On chauffe au reflux tout en agitant un mélange de 1,0 g d'acide 2-[6-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-1,6-dihydroxy-4-méthoxy-2-naphtyl]-methyl-3-méthoxybenzoïque, 10 g de carbonate de potassium anhydre, 4 g d'iodure de méthyle et 80 ml d'acétone. On ajoute au bout de 3 heures et au bout de 6 heures des fractions de 4 ml d'iodure de méthyle, et on chauffe et on agite le mélange pendant au total 24 heures. On refroidit et on filtre le mélange, et on fait évaporer le filtrat. On dissout le résidu dans un mélange de 30 ml de méthanol, 50 ml d'eau et 1,5 g d'hydroxyde de sodium et on chauffe au reflux pendant 1 heure 1/2. On retire alors la plus grande partie du méthanol par évaporation, on dilue le résidu avec 50 ml d'eau, on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique 2M et on

l'extrait avec 3 fractions de 100 ml d'acétate d'éthyle. On lave les extraits réunis d'acétate d'éthyle avec 2 fractions de 50 ml d'eau, on sèche et on fait évaporer pour donner 0,85 g (82 %) d'une poudre blanche que 5 l'on utilise dans l'étape suivante sans plus de purification.

- On met en suspension 0,85 g de la poudre précédente dans 30 ml de dichlorométhane et on ajoute 5 ml d'anhydride de l'acide trifluoroacétique tout en agitant. 10 On agite le mélange à la température ambiante pendant 1/2 heure puis on le verse dans 30 ml d'eau. On sépare le dichlorométhane, on le lave avec 2 fractions de 30 ml d'eau et on fait évaporer pour donner un résidu cristallin jaune que l'on dissout dans un mélange de 15 50 ml d'éthanol, 5 ml d'eau et 0,3 g d'hydroxyde de sodium. On ajoute 10 ml (100 vol.) de peroxyde d'hydrogène et on chauffe le mélange à 80°C. On ajoute des fractions de 10 ml de peroxyde d'hydrogène au bout de 20 minutes et au bout de 40 minutes, puis on verse le 20 mélange dans 200 ml d'eau et on l'extrait avec 3 fractions de 50 ml de dichlorométhane. On lave les extraits de dichlorométhane réunis avec de l'eau, on sèche et on fait évaporer pour donner un résidu jaune que l'on purifie par chromatographie sur colonne sur gel de silice 25 en utilisant l'acétate d'éthyle/hexane pour l'élution. On obtient 490 mg (58 %) de 8-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-7,8,9,10-tétrahydro-8-hydroxy-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione sous la forme de cristaux jaunes de P_f 194-196°C (à partir de l'acétate d'éthyle).
30 On peut préparer le 6-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-4-méthoxy-1,6-naphtalènediol utilisé comme produit de départ de la façon suivante :
(i) On verse 56,9 ml d'une solution 1,6 M de butyllithium dans l'hexane, tout en agitant, dans une 35 solution de 11,86 ml de diisopropylamine dans 160 ml

de tétrahydrofurane sec sous une atmosphère d'argon à -78°C. Au bout de 30 minutes, on verse 20,4 g de 5-benzyl oxy-1,2,3,4-tétrahydro-8-méthoxy-2-naphtoate de méthyle (préparé comme il est dit dans la partie (iii)) de l'exemple 1) dans 160 ml de tétrahydrofurane et on agite le mélange à -78°C pendant 1 heure. On transfère alors la solution d'énolate de lithium obtenue en augmentant la pression d'argon, à travers une aiguille de seringue ouverte aux deux bouts, dans un ballon contenant une solution agitée de 22,1 ml de triéthylphosphite dans 160 ml de tétrahydrofurane sec à -78°C à travers laquelle on fait passer un fort courant d'oxygène. Après la fin du transfert de l'énolate de lithium, on continue de faire passer le courant d'oxygène pendant 80 minutes. On éteint alors le mélange par addition de 17,4 ml d'acide acétique. On laisse le mélange parvenir à 0°C et on l'agit à cette température pendant 5 minutes. On ajoute 600 ml d'eau, on agite la solution à 0°C pendant 1 heure puis on retire la plus grande partie du tétrahydrofurane par évaporation. On extrait le résidu avec 3 fractions de 200 ml d'acétate d'éthyle, on lave les extraits d'acétate d'éthyle réunis avec 2 fractions de 100 ml de carbonate acide de potassium aqueux à 10 %, on sèche et on fait évaporer. On soumet le résidu à une chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant l'acétate d'éthyle/hexane (1:1) pour l'élution. On obtient 13,75 g (64 %) de 5-benzyl oxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-hydroxy-8-méthoxy-2-naphtoate de méthyle sous la forme de cristaux incolores de P_f 96-97°C (à partir du diéthyléther/hexane).

(ii) On chauffe à 70°C sous une atmosphère d'azote un mélange de 9,9 g d'hydrure de sodium à 50 % et de 120 ml de diméthylsulfoxyde tout en agitant pendant 95 minutes. On refroidit le mélange à 0°C et on ajoute 120 ml de tétrahydrofurane sec suivi par une

solution de 14,58 g de 5-benzyloxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-hydroxy-8-méthoxy-2-naphtoate de méthyle dans 120 ml de tétrahydrofurane sec. On agite le mélange à 0°C pendant 3/4 d'heure et on verse dans 600 ml d'eau, on 5 acidifie la solution à pH 4 avec de l'acide orthophosphorique et on extrait avec 4 fractions de 300 ml de dichlorométhane. On lave les extraits réunis de dichlorométhane avec de l'eau, on sèche et on fait évaporer pour donner le β -cétosulfoxyde cristallin brut 10 que l'on utilise directement dans l'étape suivante.

(iii) On dissout le β -cétosulfoxyde brut ci-dessus mentionné dans un mélange de 510 ml de tétrahydrofurane et 57 ml d'eau, et on refroidit la solution à 10°C sous une atmosphère d'azote. On ajoute de 15 1'amalgame d'aluminium (préparé à partir de 18,0 g d'aluminium en feuille) et on agite le mélange pendant 4 heures 1/2 tout en maintenant la température à 10-12°C. On filtre et on fait évaporer le mélange. On absorbe le résidu huileux dans 200 ml de dichlorométhane, 20 on le lave avec 2 fractions de 100 ml d'eau, on sèche et on fait évaporer. La chromatographie sur colonne du résidu sur gel de silice utilisant l'acétate d'éthyle/hexane (1:1) pour l'élution donne 10,9 g (78,4 %) de 5-benzyloxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-hydroxy-8-méthoxy-2-25 acétonaphthone sous la forme de cristaux incolores de P_f 71-72°C.

(iv) On chauffe au reflux un mélange de 10,2 g de 5-benzyloxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-hydroxy-8-méthoxy-2-acétonaphthone, 790 ml de benzène, 27 ml 30 d'acétone, 78,5 ml d'éthyléneglycol et 0,4 g d'acide toluène-4-sulfonique en utilisant un piège de Dean-Stark pendant 6 heures 1/2. On refroidit la solution, on la lave avec 2 fractions de 300 ml de carbonate acide de potassium aqueux à 10 %, on sèche et on fait 35 évaporer. La cristallisation du résidu à partir du

diéthyléther donne 9,85 g (85 %) de 5-benzyloxy-2-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-1,2,3,4-tétrahydro-8-méthoxy-2-naphtol sous la forme de cristaux incolores de P_f 99-100°C.

- 5 (v) On agite une solution de 5,0 g de 5-benzyloxy-2-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-1,2,3,4-tétrahydro-8-méthoxy-2-naphtol dans 500 ml d'acétate d'éthyle avec 0,8 g de palladium à 10 %/charbon dans une atmosphère d'hydrogène. Après que l'absorption d'hydrogène ait cessé, on retire le catalyseur par filtration à travers de la terre de diatomées et on fait évaporer le filtrat pour donner 3,79 g (100 %) de 6-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-5,6,7,8-tétrahydro-4-méthoxy-1,6-naphtalènediol sous la forme de cristaux incolores de P_f 122-123°C.

On peut dédoubler le 5-benzyloxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-hydroxy-8-méthoxy-2-naphtoate de méthyle, préparé comme il est dit dans la partie (i) de cet exemple, de la façon suivante :

- 20 (a) On dissout 30 g de 5-benzyloxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-hydroxy-8-méthoxy-2-naphtoate de méthyle dans 625 ml de méthanol, on ajoute 325 ml d'une solution à 5 % d'hydroxyde de sodium et on agite le mélange à la température ambiante pendant 95 minutes. On retire 25 la plus grande partie du méthanol par évaporation et on dilue le résidu avec 500 ml d'eau. On ajuste le pH de la solution à environ 2 avec de l'acide chlorhydrique concentré et on extrait le mélange avec 3 fractions de 100 ml d'acétate d'éthyle. On lave les extraits d'acétate d'éthyle réunis avec 2 fractions de 100 ml d'eau et avec 100 ml de solution saturée de chlorure de sodium, on sèche et on fait évaporer pour donner 27,35 g (95 %) d'acide 5-benzyloxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-hydroxy-8-méthoxynaphtalène-2-carboxylique sous la forme d'une 30 poudre blanche de P_f 148-150°C.

(b) On dissout 5,0 g de l'acide carboxylique précédent dans 750 ml d'éthanol absolu au reflux. On ajoute 2,05 g de S(-)- α -méthylbenzylamine et on laisse le mélange refroidir et se cristalliser, tout en l'ensemencant, pendant la nuit. On recueille le produit cristallin et on le sèche sous vide à 35°C. On obtient 2,15 g du sel de S(-)- α -méthyl-benzylamine de l'acide carboxylique mentionné ci-dessus sous la forme de cristaux incolores de P_f 208-210°C; $[\alpha]_D^{20} = +7,4$

10 (c = 1 % dans l'acide acétique).

On fait évaporer les liqueurs mères de la cristallisation précédente et on dissout le résidu dans 25 ml d'acide chlorhydrique 2 M et 100 ml d'acétate d'éthyle. On agite le mélange et on sépare les couches.

15 On extrait la couche aqueuse avec 2 fractions de 100 ml d'acétate d'éthyle. On réunit les solutions d'acétate d'éthyle, on les lave avec 2 fractions de 500 ml d'eau, on sèche et on fait évaporer pour donner 4,2 g d'un résidu semblable à de la gomme. On dissout le résidu dans 20 420 ml d'éthanol au reflux, on traite la solution obtenue avec 1,72 g de R(+)- α -méthylbenzylamine et on laisse se cristalliser la solution obtenue, en l'ensemencant, pendant la nuit. On recueille le produit cristallin et on le sèche pour donner 2,74 g du sel de R(+)-

25 α -méthyl-benzylamine de l'acide précédent sous la forme de cristaux incolores de P_f 208-210°C; $[\alpha]_D^{20} = -7,4$ (c = 1 % dans l'acide acétique).

(c) On transforme séparément les sels ci-dessus mentionnés en les acides carboxyliques correspondants en dissolvant tout d'abord 2,5 g du sel dans 25 ml d'acide chlorhydrique 2 M et 100 ml d'acétate d'éthyle. On agite alors la solution et on sépare la couche organique. On extrait la couche aqueuse avec 2 fractions de 250 ml d'acétate d'éthyle. On lave les 35 couches organiques réunies avec 2 fractions de 500 ml

d'eau et avec 50 ml de solution saturée de chlorure de sodium, on sèche et on fait évaporer pour donner l'acide carboxylique, c'est-à-dire l'acide S-(+)-5-benzyloxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-hydroxy-8-méthoxynaphthalène-2-carboxylique ou l'acide R-(-)-5-benzyloxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-hydroxy-8-méthoxynaphthalène-2-carboxylique, sous la forme d'une gomme.

(d) On transforme séparément les acides carboxyliques précédents pour donner les méthylesters correspondants. A cet effet, on dissout 1,5 g de l'acide carboxylique dans 10 ml de méthanol et on ajoute 1 ml de complexe trifluorure de bore-méthanol. Après avoir agité à la température ambiante pendant 3 heures, on verse le mélange dans 25 ml d'eau et on l'extract avec 2 fractions de 25 ml de dichlorométhane. On lave les extraits de dichlorométhane réunis avec 3 fractions de 10 ml de solution à 10 % de carbonate acide de potassium et avec 10 ml d'eau, on sèche et on fait évaporer pour donner 1,5 g de l'ester respectif sous la forme d'un solide de couleur crème. De cette manière on obtient le S-(+)-méthyl-5-benzyloxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-hydroxy-8-méthoxy-2-naphtoate de P_f 107°-108°C $[\alpha]_D^{20} = +33,8^\circ$ ($c = 0,5\%$ dans le chloroforme) et le R-(-) méthyl-5-benzyloxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-hydroxy-8-méthoxy-2-naphtoate de P_f 107°-108°C $[\alpha]_D^{20} = -33,9^\circ$ ($c = 0,5\%$ dans le chloroforme). On peut utiliser ces esters pour préparer les produits de départ optiquement actifs destinés à être utilisés dans l'invention.

30 Exemple 4

On verse 0,25 g de trichlorure de bore dans 3 ml de dichlorométhane dans une solution agitée de 50 mg de 8-acétyl-7,8,9,10-tétrahydro-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione (préparée comme il est dit dans la partie (c) de l'exemple 1) dans 20 ml de dichloro-

- méthane à 0°C. On agite la solution pendant 5 minutes, on l'éteint en ajoutant lentement 5 ml de méthanol puis on la verse dans 50 ml d'eau. On sépare la couche de dichlorométhane, on sèche et on fait évaporer pour donner un résidu cristallin rouge. La recristallisation à partir du dichlorométhane/méthanol donne 40 mg (86 %) de 8-acétyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,11-dihydroxy-1-méthoxy-5,12-naphtacènedione sous la forme d'aiguilles rouges de P_f 243-245°C.
- 10 Exemple 5
- De manière analogue à ce qui est décrit dans l'exemple 4, à partir du 7,8,9,10-tétrahydro-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione-8-carboxylate de méthyle (préparé comme il est dit dans la partie (C) de l'exemple 2) on obtient le 7,8,9,10-tétrahydro-6,11-dihydroxy-1-méthoxy-5,12-naphtacènedione-8-carboxylate de méthyle sous la forme d'aiguilles rouges brillantes de P_f 262-263°C (à partir du tétrahydrofurane/isopropanol).
- 15 Exemple 6
- On dissout 36 mg de 8-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-7,8,9,10-tétrahydro-8-hydroxy-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione (préparé comme il est dit dans la partie (c) de l'exemple 3) dans 10 ml de dioxanne et on ajoute 8 ml d'acide chlorhydrique 5 M tout en agitant. Au bout de 30 minutes, on verse le mélange dans 100 ml d'eau et on extrait le produit avec 2 fractions de 50 ml de dichlorométhane. On lave les extraits de dichlorométhane réunis avec 2 fractions de 50 ml d'eau, 25 on sèche et on fait évaporer. On redissout le résidu jaune dans 10 ml de dichlorométhane et on ajoute 0,2 g de trichlorure de bore dans 3 ml de dichlorométhane tout en agitant. Au bout de 10 minutes, on verse la solution rouge dans 50 ml d'eau et on agite le mélange.
- 30 35 On sépare la couche de dichlorométhane, on sèche et on

fait évaporer pour donner un résidu cristallin rouge.
La recristallisation à partir du tétrahydrofurane/acétate d'éthyle donne 20 mg (66 %) de 8-acétyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-méthoxy-5,12-naphtacène-

5 dione sous la forme de prismes rouges de P_f 228-229°C.

Exemple 7

(A) On dissout 452 mg de 8-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-7,8,9,10-tétrahydro-8-hydroxy-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione (préparé comme il est dit dans la par-

10 tie (c) de l'exemple 3) dans 44 ml de tétrachlorure de carbone en chauffant au reflux pendant 30 minutes.

On ajoute 200 mg de N-bromosuccinimide et 10 mg d' α -azoisobutyronitrile à la solution que l'on maintient au reflux. On continue de chauffer au reflux pendant

15 1 heure sous azote et tout en agitant, on ajoute encore 36 mg de N-bromosuccinimide et encore 5 mg d' α -azoisobutyronitrile puis on chauffe le mélange au reflux pendant 1 heure. Après refroidissement et évaporation, on obtient un résidu jaune que l'on dissout dans 50 ml

20 d'acide acétique glacial. On traite la solution obtenue avec 0,5 g d'acétate d'argent, on agite le mélange dans l'obscurité pendant 18 heures sous azote puis on retire le solvant par évaporation. On traite le résidu avec 100 ml de dichlorométhane, on filtre le mélange,

25 on lave le filtrat avec une solution de carbonate acide de potassium à 10 %, on sèche sur sulfate de sodium anhydre et on fait évaporer pour donner une gomme jaune. La cristallisation de cette gomme à partir de l'acétate d'éthyle/diéthyléther donne 273 mg (53,5 %)

30 de rac-*cis*-10-acétoxy-8-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-7,8,9,10-tétrahydro-8-hydroxy-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione sous la forme de cristaux jaunes de P_f 220-222°C. Ce produit est pur selon la chromatographie en couche mince.

35 La chromatographie des liqueurs-mères de la

cristallisation précédente en utilisant l'acétate d'éthyle pour l'élution donne 40 mg (8 %) de rac-trans-10-acétoxy-8-(1,1-éthylènedioxy-éthyl)-7,8,9,10-tétrahydro-8-hydroxy-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione
5 sous la forme de cristaux jaunes de P_f 223-224°C (à partir du tétrahydrofuranne/méthanol) puis encore 25 mg (5 %) de rac-cis-10-acétoxy-8-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-7,8,9,10-tétrahydro-8-hydroxy-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione qui est identique au produit obtenu
10 comme il est dit au paragraphe précédent.

(B) (i) On dissout 100 mg de rac-cis-10-acétoxy-8-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-7,8,9,10-tétrahydro-8-hydroxy-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione dans 2 ml de dichlorométhane et on dilue la solution avec 25 ml de
15 méthanol. On ajoute 30 ml d'hydrure de sodium à 50 % et on agite le mélange à la température ambiante pendant 1 heure. On ajoute 0,25 ml d'acide acétique et on retire la plus grande partie du solvant par évaporation. On dissout le résidu dans 50 ml de dichlorométhane et
20 on lave la solution avec 2 fractions de 50 ml d'eau, on sèche sur sulfate de sodium anhydre et on fait évaporer pour donner un produit cristallin jaune qui, après trituration avec le diéthyléther, donne 85 mg (92,5 %) de rac-cis-8-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-7,8,9,10-tétrahydro-25 hydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione sous la forme d'une poudre jaune de P_f 215-216°C.

(B) (ii) On transforme 20 mg de rac-trans-10-acétoxy-8-(1,1-éthylènedioxy-éthyl)-7,8,9,10-tétrahydro-8-hydroxy-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione de manière analogue à ce qui est décrit au paragraphe précédent en rac-trans-8-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-7,8,9,10-tétrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione brute que l'on obtient sous la forme d'une gomme jaune. On dissout cette gomme dans 20 ml
30 de toluène, on ajoute 15 mg d'acide benzèneboronique
35

et 2 mg d'acide toluène-4-sulfonique et on agite le mélange à la température ambiante pendant 16 heures. On lave la solution avec 10 ml de solution de carbonate acide de sodium à 10 %, on sèche et on fait évaporer

5 pour donner un résidu jaune que l'on dissout dans un mélange de 2 ml de dichlorométhane, 2 ml de 2-méthyl-2, 4-pantanediol et 1 ml d'acide acétique. On laisse reposer le mélange à la température ambiante pendant 30 heures, on le dilue avec 25 ml de dichlorométhane

10 et on le lave avec 3 fractions de 25 ml d'eau. Après séchage, on retire le solvant par évaporation et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice en utilisant l'acétate d'éthyle pour l'élution. On obtient 10 mg de rac-*cis*-8-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-

15 7,8,9,10-tétrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione sous la forme de cristaux jaunes de P_f 215-216°C.

(C) On dissout 50 mg de rac-*cis*-8-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-7,8,9,10-tétrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-tri-

20 méthoxy-5,12-naphtacènedione dans 25 ml de dioxane chaud, on refroidit la solution à 0°C, on ajoute 25 ml d'acide chlorhydrique 5 M et on agite le mélange à la température ambiante pendant 3 heures 1/2. On verse le mélange dans 100 ml de dichlorométhane et on sépare la

25 couche organique, on la lave avec 2 fractions de 50 ml d'eau, on sèche et on fait évaporer. La trituration du résidu jaune avec du diéthyléther/acétate d'éthyle donne 35 mg (77 %) de rac-*cis*-8-acétyl-7,8,9,10-tétrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacène-

30 dione sous la forme de cristaux jaunes de P_f 214-215°C.

(D) Le traitement de la rac-*cis*-8-acétyl-7,8,9,10-tétrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione avec du trichlorure de bore de la manière décrite dans l'exemple 6 donne la rac-*cis*-8-

35 acétyl-7,8,9,10-tétrahydro-6,8,10,11-tétrahydroxy-1-

méthoxy-5,12-naphtacènedione (daunomycinone racémique) sous la forme de cristaux rouges ayant un chromatogramme en couche mince et un spectre de résonance magnétique nucléaire identiques à ceux de la daunomycinone authentique provenant de sources naturelles.

(E) On peut également préparer la daunomycinone racémique à partir de rac-cis-8-(1,1-éthylènedioxyéthyl)-7,8,9,10-tétrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione (préparée comme il est dit au paragraphe (B) de cet exemple) par traitement avec du trichlorure de bore ou selon le procédé décrit dans l'exemple 6 en laissant le temps nécessaire pour l'étape de décétalisation.

REVENDICATIONS

1 - rac-cis-8-(1,1-éthylène-dioxyéthyl)-7,8,9,10-tétrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphtacènedione.

2 - rac-trans-8-(1,1-éthylène-dioxyéthyl)-7,8,9,10-tétrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-triméthoxy-5,12-naphtacènedione.