



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219079
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 50/22

(22) Přihlášeno 14 08 81
(21) (PV 6131-81)

(40) Zveřejněno 30 07 82

(45) Vydáno 15 07 85

(75)
Autor vynálezu

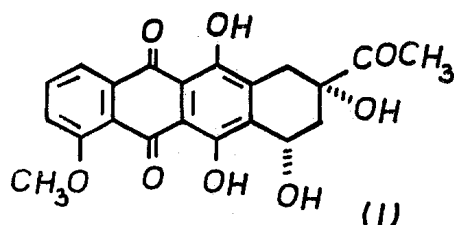
JIZBA JOSEF ing., PRAHA, SEDMERA PETR ing., PRAHA, LIPAVSKÁ
HELENA RNDr., PRAHA, VANĚK ZDENKO RNDr. DrSc., PRAHA, PODOJIL
MILOSLAV ing. CSc., HOSTIVICE

(54) (7S)-4-Methoxy-O-(2-hydroxyalkyl)-7,8,9,10-tetrahydro-6,9,11-trihydroxy-5,12-naftacenchinony a způsob jejich přípravy

1

Vynález se týká (7S)-4-methoxy-O-(2-hydroxyalkyl)-7,8,9,10-tetrahydro-6,9,11-trihydroxy-5,12-naftacenchinonů a způsobu jejich přípravy. Tyto látky jsou biologicky aktivní, což bylo prokázáno testováním na mikroorganismech.

Ke známým sloučeninám podobné struktury patří například 4-methoxy-7,8,9,10-tetrahydro-6,7,9,11-tetrahydroxy-5,12-naftacenchinon (daunomycinon) vzorce I [Wong C. M. at. al.: Can. J. Chem. 51, 466 (1973)],

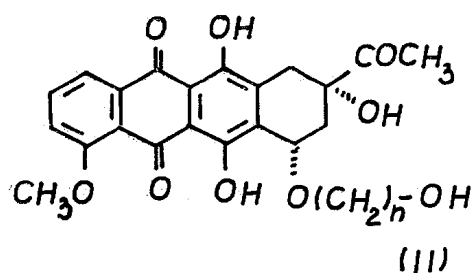


který tvoří výchozí látky pro polosyntetickou přípravu derivátů antracyklinů, z nichž některé nalézájí použití v klinické praxi jako kancerostatika (glykosidy — adriamycin, daunomycin, karminomycin). Uvedený preparát vzorce I nemá biologickou aktivitu [Berg H. at al.: Z. Naturforsch., 25b, 362 (1970)].

Podstatou vynálezu jsou tedy nové slou-

2

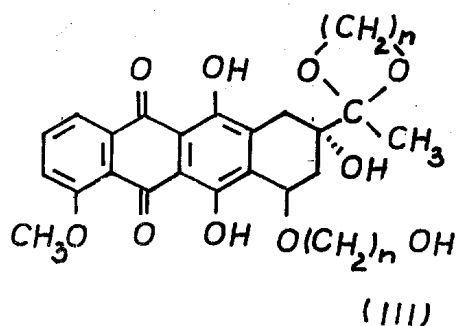
čeniny (7S)-4-methoxy-O-(2-hydroxyalkyl)-7,8,9,10-tetrahydro-6,9,11-trihydroxy-5,12-naftacenchinony obecného vzorce II



kde

$n=2-4$ a to v konfiguraci S-(7).

Dále je předmětem vynálezu způsob výroby těchto nových sloučenin. Jeho podstatou je, že výchozí sloučenina 4-methoxy-7,8,9,10-tetrahydro-6,7,9,11-tetrahydroxy-5,12-naftacenchinon vzorce I se nechá reagovat v prostředí absolutního benzenu za přítomnosti p-toluensulfonové kyseliny jako katalyzátoru s 1,n-alkandiolem, kde $n=2-4$, za teploty od 120 až 140 °C po dobu 8 až 12 hodin, přičemž molární poměr výchozí sloučeniny vzorce I k 1,n-alkandiolu je v rozsahu 0,2 : 3,2 až 6,5, čímž se získá směs dvou stereoisomerů 7-(S) a 7-(R) obecného vzorce III



kde

$n=2-4$, přibližného poměru 8 : 1. Směs se

Tabulka

Biologická aktivita látek vzorce II s konfigurací 7-(S), testovaná na *Bacillus subtilis*

Testovaná látka	Inhibiční zóna (mm)	
	50 mcg	10 mcg
II; $n=2$	17,8	14,0
II; $n=3$	11,0	Ø
II; $n=4$	12,3	Ø
Daunomycin	25,0	21,8

Příprava vzorků: 1 mg látky rozpuštěn v 1 ml methanolu a doplněn 1 ml fosfátového pufru pH 7,0. Dále se zředí směsí methanol-pufru (1 : 1).

Dále jsou uvedeny příklady způsobu výroby sloučenin podle vynálezu.

Příklad 1

1 g 4-Methoxy-7,8,9,10-tetrahydro-6,7,9,11-tetrahydroxy-5,12-naftacenchinonu vzorce I byl rozpuštěn v 250 ml absolutního benzenu za přidání 10,1 g 1,2-ethandiolu a 0,25 g p-toluensulfonové kyseliny. Reakční směs byla ponechána při teplotě 130 °C po 9 hodin. Pak byla ke směsi přidána voda a vše vytřepáno chloroformem. Po odpaření extraktu byl zbytek dělen sloupcovou chromatografií na silikagelu (Herrmann, NSR) za eluce benzenem.

Ze sloupcové chromatografie byla získána směs stereoisomerů, která byla rozdělena preparativní chromatografií na tenké vrstvě (Silufol R²⁰, Kavalier) v soustavě hexan : chloroform : methanol, 4 : 5 : 1. Jednotlivé izolované stereoisomery byly hydrolyzovány 2% kyselinou chlorovodíkovou v methanolu při teplotě 65 °C po 0,5 hodiny. Reakční směs byla po přidání vody vytřepána chloroformem. Hydrolyza proběhla kvantitativně a bylo získáno 160 mg látky vzorce II o absolutní konfiguraci 7-(S) a 20 mg derivátu o absolutní konfiguraci 7-(R).

Sloučenina o absolutní konfiguraci 7-(S) má t. t. 115 až 116 °C (methanol),

¹H-NMR spektrum (59,797 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS):

rozdělí chromatograficky a izolovaný stereoisomer 7-(S) vzorce III se pak hydrolyzuje ve směsi 2% kyseliny chlorovodíkové a methanolu v poměru 0,1 : 50 při teplotě 65 °C.

Výchozí látka vzorce I byla připravena fermentací kmene *Streptomyces coeruleorubidus* [Blumauerová M. at al.: *Folia Microbiol.* 22, 275 (1977)]. Bylo zjištěno testováním na mikroorganismu *Bacilu subtilis*, že sloučeniny podle vynálezu, které mají absolutní konfiguraci 7-(S) vzorce II, jsou biologicky aktivní. Inhibují při plotnových testech růst zmíněného testovacího mikroorganismu, jak je vyjádřeno v přiložené tabulce.

1,93dd ($J=14,7$ a $3,7$ Hz, H_{8n}),
2,41s (3H, COCH₃),
2,47dd ($J=14,7$ a $1,8$ Hz, H_{8d}),
2,91 a 3,24 AB (2H, $J_{AB}=18,3$ Hz, $C_{(10)}H_2$),
3,84brs (4H),
4,08s (3H, OCH₃),
5,12mt (1H, H_7),
7,21—8,17mt (3H, aromatické protony),
13,23s (1H, OH),
14,25s (1H, OH); hmotnostní spektrum m/z [% relat. intenzity, složení]:
442 (0,3 $C_{23}H_{22}O_9$, M),
362 (100, $C_{21}H_{14}O_6$),
344 (69, $C_{21}H_{12}O_5$).

Příklad 2

Stejným způsobem jako v příkladě 1 byla připravena látka vzorce II, kde $n=3$ o t. t. 121—122 °C (chloroform-petrolether),

¹H-NMR spektra (59,797 MHz, CDCl₃ 25 °C, TMS):

1,88mt (2H),
2,43s (3H, COCH₃),
2,96 a 3,26 AB (2H, $J_{AB}=18,9$ Hz, $C_{(10)}H_2$),
3,76mt (4H),
4,10s (3H, OCH₃),
5,04mt (1H, H_7),
7,32—8,11mt (3H, aromatické protony),
13,29s (1H, OH),
14,09s (1H, OH),
a hmotnostního spektra m/z [% relat. intenzity, složení]:
456 (0,6, $C_{24}H_{24}O_9$, M),
362 (100, $C_{21}H_{14}O_6$),
344 (44, $C_{21}H_{12}O_5$),
30L (25, $C_{19}H_9O_4$).

