



[12] 发明专利说明书

CN 1020592C

[21] 专利号 ZL 89 1 00740

[51]Int.Cl³

C07C 50 / 38

[45]授权公告日 1993年5月12日

[24]颁证日 93.3.19

[21]申请号 89100740.7

[22]申请日 89.2.10

[30]优先权

[32]88.2.12 [33]GB [31]8803301

[73]专利权人 法米塔利亚·卡洛·埃巴公司

地 址 意大利米兰

[72]发明人 西尔维亚·德·伯纳迪尼斯

C07H 15 / 252

沃特·卡布里 迪萨诺·马迪南格

弗兰科·弗兰卡伦西

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

代理部

代理人 唐 跃

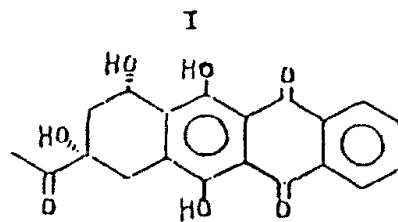
说明书页数:

附图页数:

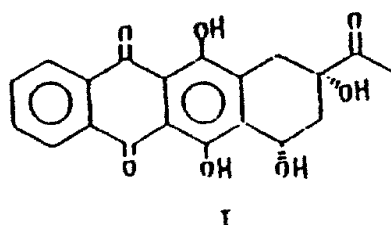
[54]发明名称 4-脱甲氧基道诺霉素酮,即 4-脱甲氧基道诺红菌素的糖苷配基的制备方法

[57]摘要

4-脱甲氧基道诺红菌素已知的糖苷配基——4-脱甲氧基道诺霉素酮(式 I)由以下方法制备:保护 4-脱甲基道诺霉素酮中的 13-酮基;磺化 4-羟基;使磺化产物与胺反应;从所得 4-脱甲基-4-(受保护的氨基)-13-二氧戊环基道诺霉素酮中脱去氨基保护基;把游离出的 4-氨基重氮化;在温和条件下还原所得重氮化合物。

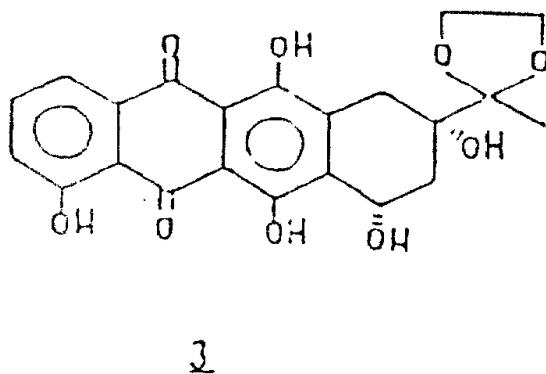
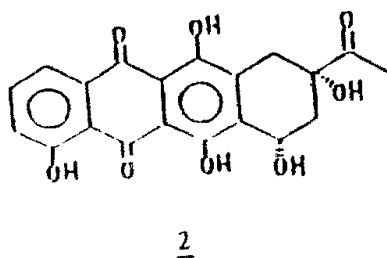


1. 制备纯的光学活性 (+) 4-脱甲氧基道诺霉素酮(式 I) 的方法,

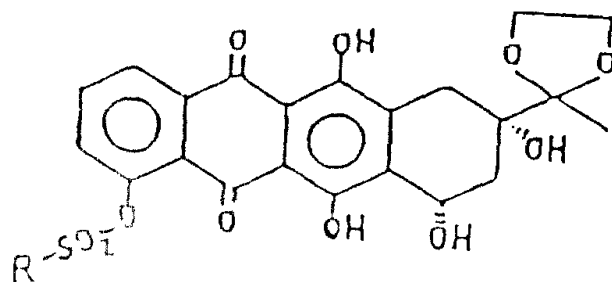


其特征在于:

在对甲苯磺酸存在下, 于回流温度下, 将乙二醇与悬浮在苯中的 4-脱甲基道诺霉素酮(式 2) 反应, 得到式(3) 4-脱甲基-1,3-二氧戊环基道诺霉素酮;



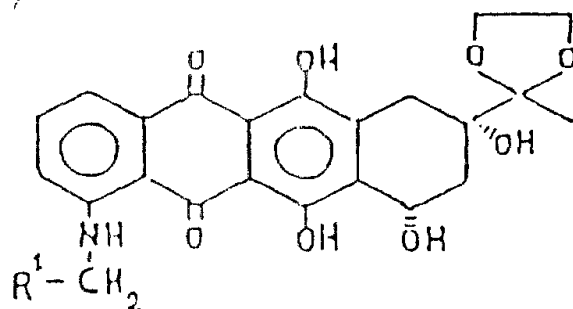
在 N, N' -二异丙基乙胺和催化量 4-二甲氨基吡啶存在条件下, 使所得 4-脱甲基-1,3-二氧戊环基道诺霉素酮(式 3) 与对甲苯磺酰氯反应, 得式(4) 4-脱甲基-4-对甲苯磺酰-1,3-二氧戊环基道诺霉素酮:



4

其中 R 代表对甲苯基,

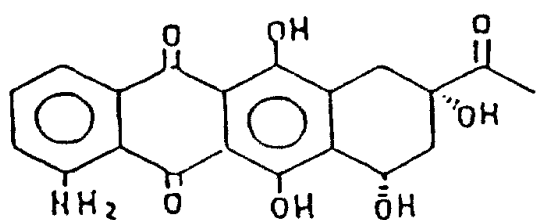
使所得的磺化 4-脱甲基-1,3-二氧戊环基道诺霉素酮(式 4) 于 35 °C 与对-甲氧苄胺反应 16 小时得式(5) 4-脱甲基-4-对-甲氧苄氨基-1,3-二氧戊环基道诺霉素酮



5

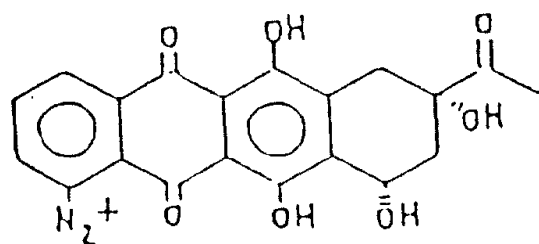
其中 R^1 为对甲氧苯基,

于室温, 用三氟乙酸处理式(5)道诺霉素酮 3 小时以从式(5)道诺霉素酮中脱去氨基保护基, 然后于 0 °C, 用亚硝酸钠重氮化所得式(6) 4-脱甲基-4-氨基-道诺霉素酮:



6

于室温用 50% 次磷酸水溶液处理 1 小时来还原所得的式 (7) 重氮
 衍生物,

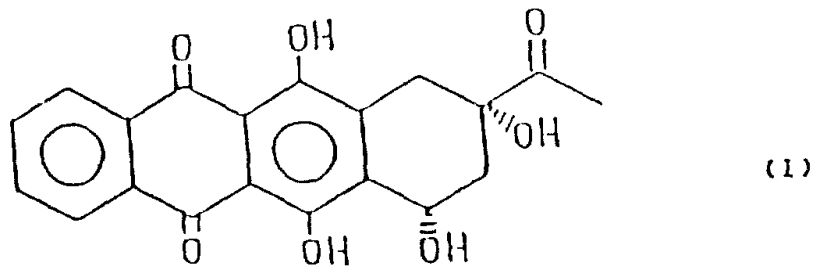


7

得到所需的纯的光学活性 (+) 式 (I) 4-脱甲氧道诺霉素酮。

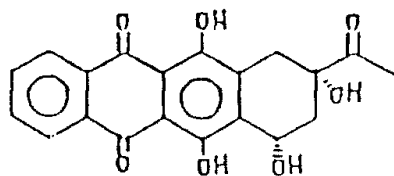
4-脱甲氧基道诺霉
素酮，即4-脱甲氧基道
诺红菌素的糖苷配基的制备方法

本发明涉及4-脱甲氧基道诺霉素酮(4-demethoxydaunomycinone, 式 I) 的制备方法,



与已知抗菌素道诺红菌素相类似的4-脱甲氧基道诺红菌素是由四环糖苷配基——右旋4-脱甲氧基道诺霉素酮(式 I)和氨基糖——道诺胺糖(daunosamine)形成的一种糖苷。Cancer Treatment Report 60(7): 829—834 (1976)和61(5): 893—894 (1977)叙述了4-脱甲氧基道诺红菌素酮可用作有效的抗癌化合物。

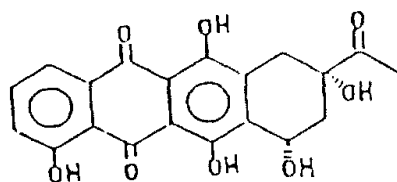
U S- A- 4046878 叙述了右旋4-脱甲氧基道诺霉素酮的一种合成方法。它的另一种合成方法则是先制备外消旋的1,4-二甲氧基-6-羟基-6-乙酰基四氢化萘,经旋光拆开,使左旋对映体与邻苯二甲酸酐缩合并并在7位上立体有择地引入羟基(见U S- A- 4077988 和 U S- A- 4132721)。本发明提供了4-脱甲氧基道诺霉素酮(式 I)的制备方法,



I

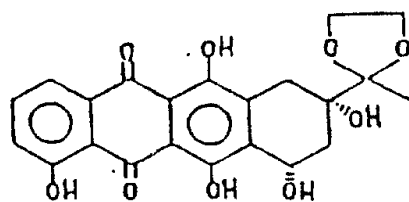
该方法包括：

(a) 用乙二醇处理，保护4-脱甲基道诺霉素酮(式2)中的13-酮基；

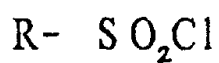


2

(b) 在N，N'-二异丙基乙胺和催化量4-二甲氨基吡啶存在的条件下，使所得4-脱甲基-13-二氧戊环基道诺霉素酮(式3)与磺酰氯(式II)反应；



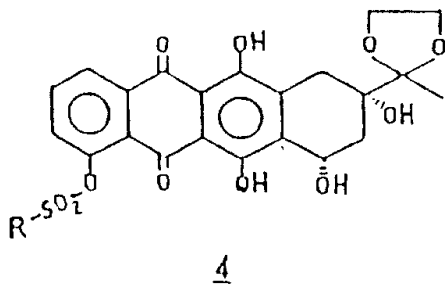
3



(II)

式 II 中 R 代表可任选由一个或多个卤原子取代的有 1 ~ 10 个碳原子的烷基，或者代表可任选由卤素、烷基、烷氧基或硝基取代的芳基，

(c) 使所得的磺化 4-脱甲基-13-二氧戊环基道诺霉素酮 (式 4) 与胺 (式 III) 反应，

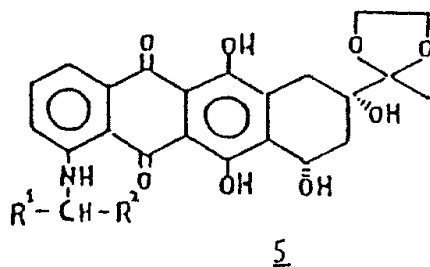


式 (4) 中 R 意义同上，



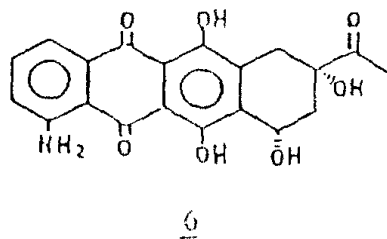
式 III 中， R^1 和 R^2 各自独立地代表氢原子或带有或一个或多个烷氧基的苯基，

(d) 从所得的 4-脱甲基-4- (保护的氨基) -13-二氧戊环基道诺霉素酮 (式 5) 中脱去氨基保护基，



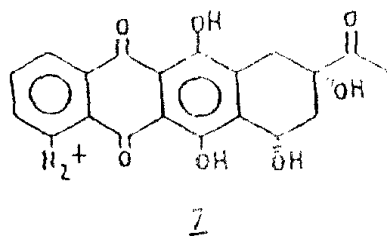
其中 R^1 和 R^2 意义同上，

(e) 将所得的4-脱甲氧基-4-氨基道诺霉素酮(式6)的4-氨基重氮化，

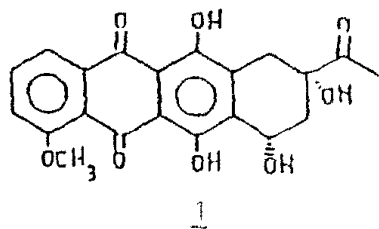


和

(f) 在温和条件下还原所得的重氮衍生物(式7)，从而得到4-脱甲氧基道诺霉素酮(式I)。



4-脱甲氧基道诺霉素酮(式2)可由式(1)的道诺霉素酮脱去甲基制备。



因此，可以提供一种从天然存在的右旋道诺霉素酮开始的合成方法，这种方法比化学全合成效率更高、步骤更少。此外，该方法既不需要旋光拆分也不需要化学提纯。中间产物式(3)至式(5)是新的，并且属于本发明范围。

本发明的合成方法可由下面的反应线路(线路1)来表示。此方法的初始原料可以是式(1)右旋道诺霉素酮，这可由适当的道诺红菌素水解来制备，而道诺红菌素本身可按 U S- A- 4012284 所述经发酵得到。在惰性有机溶剂(如硝基苯)中，于回流温度下，式(1)道诺霉素酮可用 $AlCl_3$

处理脱去甲基，得到4-脱甲基道诺霉素酮，即洋红霉素酮(2)。这一方法见 U S- A- 4188377。

在对甲苯磺酸存在和回流温度下，用乙二醇处理，可完成步骤(a)。在步骤(b)中，将所得化合物(3)在位置 C4-OH处磺化，得到化合物(4)而不需对其余 OH基团进行任何保护。磺化试剂是磺酰氯(式II)，

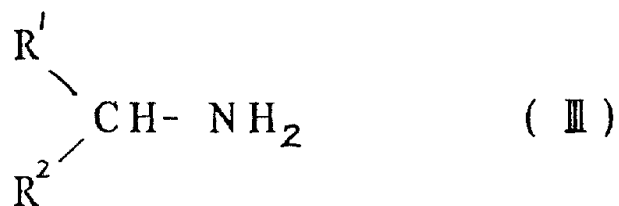


式中 R代表有1—10个碳原子的烷基，一卤或多卤代的上述烷基，或者 R代表可任选由至少1个(如1—3个)取代基取代的芳基，这些取代基选自卤原子、烷基(例如 $C_1 \sim C_4$ 烷基)、烷氧基(例如

$C_1 \sim C_4$ 烷氧基)和硝基。其中 R为4-氟苯基和4-甲基苯基较好。反应最好在吡啶中进行。应该强调指出，只有在本发明所述条件下，即在 N, N-二异丙基乙胺和催化量的4-二甲氧基吡啶存在时，4-脱甲氧基道诺霉素

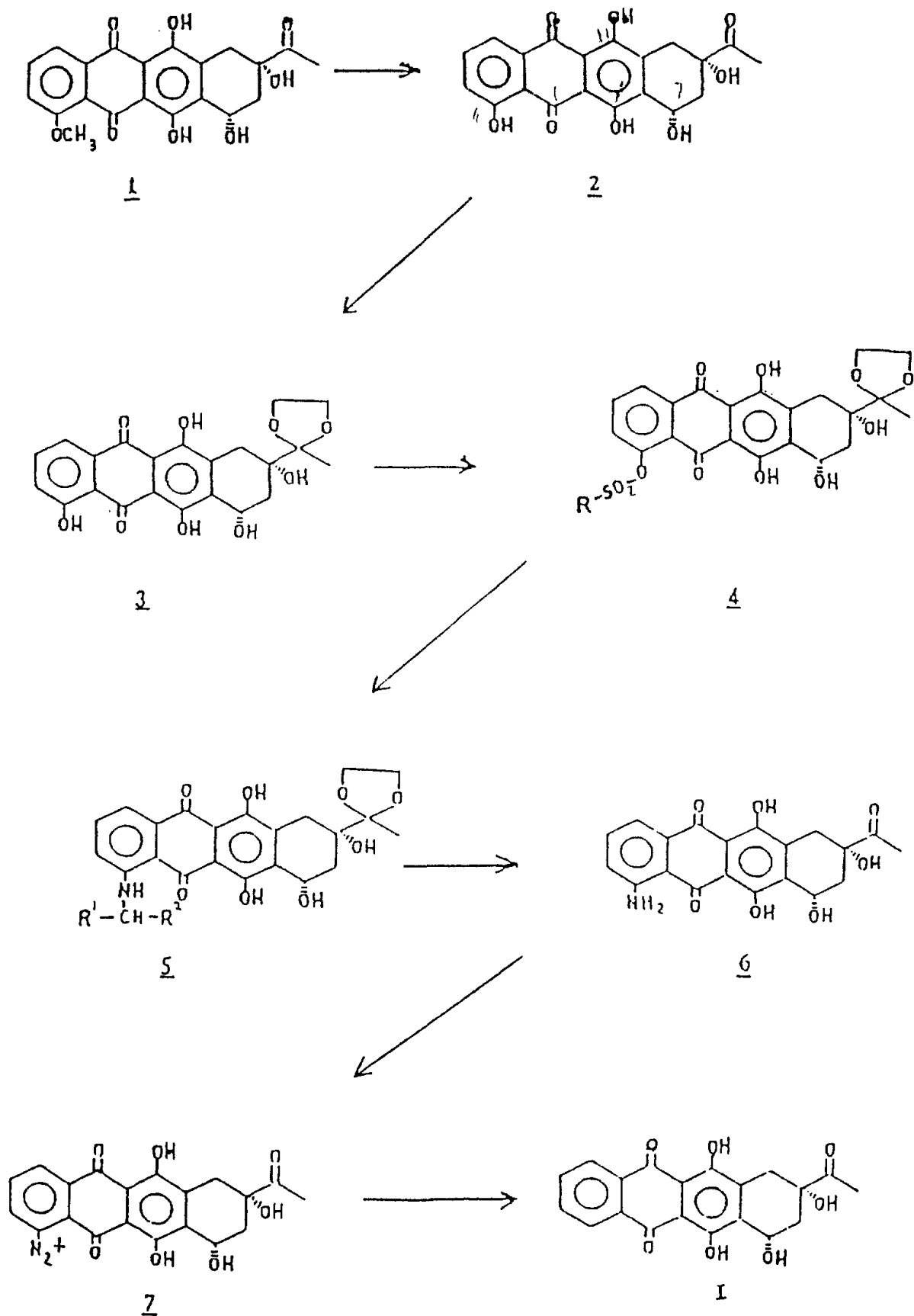
酮衍生物(3)与磺酰氯进行的选择性磺化作用既不影响酚 C6 - OH和 C11- OH, 也不影响苄基 C7 - OH。

这样形成的化合物(4')按步骤(c)直接用合适的胺(式Ⅲ)处理,



式中 R^1 和 R^2 各自独立地代表氢原子或带有1个或多个(如1—3个)烷氧基的苯基, 烷氧基可以有1—4个碳原子。最合适的胺(式Ⅲ)是4-甲氧基苄胺和3,4-二甲氧基苄胺。

线路 1



按步骤(d)，将受保护的胺(式5)用三氟乙酸在室温下处理3小时，

得到 4-氨基衍生物(6)。步骤(e)的重氮化反应可以用亚硝酸钠,例如在 0~5 °C 下用亚硝酸钠的水溶液处理来完成。这样,向步骤(d)的酸性溶液中加入水和二氯甲烷,用亚硝酸钠处理,得到重氮盐(7),萃取在水相中的重氮盐(7)。在步骤(f)中,用次磷酸水溶液(如 50%次磷酸)处理,可得到所需的高旋光性和高化学纯的 4-脱甲氧基道诺霉素酮(I)。

4-脱甲氧基道诺霉素酮是有效的抗癌药 4-脱甲氧基道诺红菌素的糖苷配基部分。

下述实例详细说明本发明。

例1. 4-脱甲氧基道诺霉素酮(2)

在搅拌下，于氮气环境中，在1.5 小时内，向15.04 g (37.8 mmol) 的式(1) 道诺霉素酮的1.4 L 二氯甲烷溶液中分次加入52.8g (396.4 mmol) 无水氯化铝。反应混合物回流1 小时，然后蒸去溶剂。再向剩余物中仔细加入22.8g (25.4mmol) 草酸在200 ml水中并已冷至0 °C 的溶液，混合物在室温下搅拌2 小时。过滤收集固体并用水洗涤。产物不需经过再纯化。H P L C (高效液相色谱) 分析表明，其纯度为83% 。

H P L C 分析：

色谱柱：M E R C K R P18/7 μm (250 \times 4.2 mm)

流动相：

A- 0.01M庚磺酸钠 / 0.02M磷酸	6
乙腈	4
B- 甲醇	7
乙腈	3

洗涤梯度：25分钟内，从20% B到70% B

流速：1.5 ml/min

检测器：254 nm的紫外吸收。

T L C (薄层层析)：

Rf = 0.58(Kieselgel薄层板 F254 (Merck) ,

氯仿/ 丙酮, 体积比为8 : 2)

例2. 4-脱甲基-13-二氧戊环基道诺霉素酮(3)

向由例1 得到的4-脱甲氧基道诺霉素酮(2) 粗品在400 ml苯的悬浮液中加入30ml乙二醇和0.3 g 对甲苯磺酸。将反应混合物回流约6 小时并共沸除去水。冷却至室温, 过滤收集固体, 用水和乙醇洗涤, 干燥后, 得到11.3克化合物(3) (H P L C: 98.3% , 条件同实例1)。由化合物(1) 的总收率为70% 。

$^1\text{H-NMR}$ 300MHz (CDCl_3) : δ = 1.42(3 H, s), 1.94(1 H, dd), 2.42(1 H, dt), 2.75(1 H, d), 3.18(1 H, dd), 4.04(4 H, s), 5.20(1 H, dd), 7.25(1 H, d), 7.65(1 H, t), 7.84(1 H, d), 12.18 (1 H, s), 12.92 (1 H, s), 13.52 (1 H, s) 。

M. S. : m/z = 428 (M^+ , 基峰) 。

T L C: Rf = 0.52(Kieselgel薄层板 F254 (Merck) ,

氯仿/ 丙酮, 体积比为8 : 2)

例3. 4-脱甲基-4-p- 甲苯磺酰基-13-二氧戊环基道诺霉素酮(4)

向11.3(26.4mmol) 化合物(3) 、22.6ml(132 mmol) 二异丙基乙胺和0.65g (5.3 mmol) 4-二甲基氨基吡啶和330 ml吡啶组成的悬浮液中,

在5分钟内滴入5.54g (29mmol) 对甲苯磺酰氯的25ml吡啶溶液。室温下搅拌15分钟后反应即可完成，粗产物直接用于下一步反应。

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) : δ = 1.45 (3H,s), 1.92 (1H,dd), 2.18 (1H,s), 2.40 (3H,s), 2.34-2.52 (1H,m), 2.70 (1H,d), 3.15 (1H,dd), 4.06 (4H,m), 5.18 (1H,d), 7.28 (2H,d), 7.53 (1H,d), 7.74 (1H,t), 7.82 (2H,d), 8.28 (1H,d), 13.15 (1H,s), 13.48 (1H,s)

M. S. : m/z = 582 (M^+ , 基峰)

T L C : R_f = 0.62 (Kieselgel薄层板 F254 (Merck) ,
氯仿/ 丙酮, 体积比为8 : 2)

例4. 4-脱甲基-4- 对甲氧基苄基氨基-13-二氧戊环基道诺霉素

酉同(5)

保持在35℃，向例3 所得溶液中加入101 ml (792 mmol) 对甲氧基苄胺。将反应混合物在35℃搅拌16小时，然后冷却至0℃，再加入4 L二氯甲烷和2 L10% 盐酸。分离后，有机相依次用水、饱和碳酸氢钠和水洗涤。溶液用硫酸钠干燥后，再减压蒸发除去溶剂。剩余物直接用于下一步反应。

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz (CDCl_3) : δ = 1.50 (3H,s), 1.95 (1H,dd), 2.45 (1H,dt), 2.78 (1H,d), 3.20 (1H,bs), 3.23 (1H,dd), 3.80 (1H,bs), 3.84 (3H,s), 4.08 (4H,s), 4.53 (2H,d), 5.24 (1H,bs), 6.93 (2H,d), 7.03 (1H,d), 7.31 (2H,d), 7.48 (1H,t), 7.63 (1H,dd), 9.80 (1H,t), 13.47 (1H,s), 13.72 (1H,s).

TLC: $R_f = 0.70$ (Kieselgel薄层板 F254 (Merck) ,

氯仿/ 丙酮, 体积比为 8 : 2)

M. S. : $m/z = 547$ (M^+ , 基峰) 。

例5. 4-脱甲氧基道诺霉素酮(I)

将例4 所得粗产物溶于100 ml 三氟乙酸中, 并在室温下搅拌3 小时。
反应混合物经中和处理后再用柱层析法纯化, 得到化合物(6) 。

1H -NMR 300 MHz ($CDCl_3$) : $\delta =$

2.14 (dd, $J=4.8, 15$ Hz, 1H, 8 ax. H),

2.35 (ddd, $J=2.0, 2.0, 15.0$ Hz, 1H, 8 eq. H),

2.45 (s, 3H, $COCH_3$),

2.92 (d, $J=19$ Hz, 1H, 10 ax. H),

3.17 (dd, $J=2.0, 19.0$ Hz, 1H, 10 eq. H),

3.74 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, 7-OH),

4.54 (s, 1H, 9-OH),

5.32 (ddd, $J=2.0, 4.8, 4.8$ Hz, 1H, 7-H),

6.80 (broad, 2H, 4- NH_2),

6.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, 3-H),

7.46 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, 2-H),

7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, 1-H),

13.52 (s, 1H, 11-OH),

14.00 (s, 1H, 6-OH).

M. S. : $m/z = 383$ (M^+ , 基峰).

T L C: $R_f = 0.50$ (Kieselgel薄层板 F254 (Merck) ,
氯仿/ 丙酮, 体积比为 8 : 2)

向化合物(6)的三氟乙酸溶液中加入2 L二氯甲烷和700 ml水, 然后冷却至0 °C, 再加入0.93g (13.5mmol) 亚硝酸钠。搅拌10分钟后, 把水相分离出来, 用100 ml二氯甲烷洗涤1次, 再加入300 ml 50 % 次磷酸和300 ml二氯甲烷。室温下, 将反应混合物搅拌1小时, 然后把各相分离开。有机相依次用水、饱和Na H C O₃和水洗涤, 用硫酸钠干燥, 最后减压蒸发除去溶剂, 得到1.61g (4.37mmol) 4-脱甲氧基道诺霉素酮(I) (H P L C 92 %)。由道诺霉素酮计算, 总收率为11.5%。

¹H-NMR 300 MHz (CDCl₃): $\delta =$

2.19 (dd, $J=4.8, 14.5$ Hz, 1H, 8 ax. H),

2.37 (ddd, $J=2.0, 2.0, 14.5$ Hz, 1H, 8eq. H),

2.43 (s, 3H, COCH₃),

2.95 (d, $J=18.6$, 1H, 10 ax. H),

3.20 (dd, $^3J=2.0$, 18.6 Hz, 1H, 10 eq. H),
3.83 (d, $J=4.8$ Hz, 1H, 7-OH),
4.55 (s, 1H, 9-OH),
5.32 (ddd, $J=2.0$, 4.8, 4.8 Hz, 1H, 7-H),
7.84-7.86 (m, 2H, 2,3-H),
8.33-8.36 (m, 2H, 1,4-H),
13.30 (s, 1H, 6-OH),
13.60 (s, 1H, 11-OH).

紫外光谱(乙醇): $\lambda = 208$, 252, 257, 285, 480, 500, 514
nm, $\lambda_{\max} = 252$ nm.

紫外光谱(KBr片): $\gamma = 3450$, 1715, 1625, 1585 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}$ (C=0.1, 二噁烷) = +156°

M. S.: $m/z = 368$ (M^+ , 基峰)

TLC: $R_f = 0.70$ (Kieselgel薄层板 F254 (Merck),
氯仿/丙酮, 体积比为8:2)。