



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

243490

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 49/703

(22) Přihlášeno 21 06 84
(21) PV 4740-84
(32) (31)(33) Právo přednosti od 23 06 83
(83 17037) Velká Británie

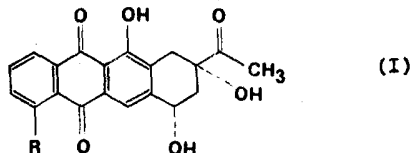
(40) Zveřejněno 31 08 85

(45) Vydáno 15 07 87

(72) Autor vynálezu ANGELOCCI FRANCESCO, PENCO SERGIO, VANOTTI ERMES, MILÁN,
ARCAMONE FEDERICO, NERVIANO (Itálie)
(73) Majitel patentu FARMITALIA CARLO ERBA S. p. A., MILÁN (Itálie)

(54) Způsob výroby 6-deoxyantracyklinonů

Je popsán způsob výroby 6-deoxyantracyklinonů obecného vzorce I



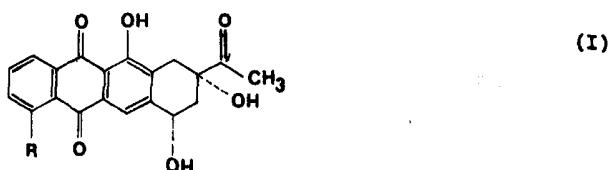
kde

R představuje atom vodíku, hydroxyskupinu nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Způsob spočívá v celkové syntéze 6-deoxyantracyklinonů obecného vzorce I ze použití 1,2,3-tetrahydroftalátu jako výchozí látky. Získaná racemická směs sloučenin obecného vzorce I se podle potřeby může podrobit optickému štěpení obvyklou metodou převedením na diastereomerní deriváty za použití chirálního prostředku ke štěpení.

U získaných sloučenin lze účelně využít jejich protinádorových vlastností k léčebným účelům.

Vynález se týká způsobu výroby 6-deoxyantacyklinonů obecného vzorce I



kde

R představuje atom vodíku, hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Způsob, který je ilustrován reakčním schématem uvedeným dále, spočívá v tom, že

I) dimetyl [2,2,3,6-tetrahydroftalát] vzorce II se scyluje působením anhydridu kyseliny octové v přítomnosti chloridu cínitého a potom se zpracuje se slabou bází nebo slabou kyselinou,

II) výsledný dimetyl [1,2,3,6-tetrahydro-4-acetylftalát] vzorce III se nechá reagovat s tosylhydrazinem,

III) výsledný dimetyl [1,2,3,6-tetrahydro-4-(1-tosylhydrazonoetyl)ftalát] obecného vzorce IV se redukuje působením katecholboranu a potom se přemění dvojná vazba z endocyklické do exocyklické polohy v přítomnosti octanu sodného,

IV) výsledný 1,2-di(metoxykarbonyl)-4-etyliden-cyklohexan vzorce V se oxiduje manganistanem draselným a na výsledný alfa-hydroxyketon se působí etylenglykolem v přítomnosti katalytického množství kyseliny p-toluensulfonové,

V) výsledný 2-metoxykarbonyl-5-[2-metyldioxolan-2-yl]-6-oxa-bicyklo [3,2,1]okten-7-on vzorce VI se kondenzuje se sloučeninou obecného vzorce VIII, kde R má výše uvedený význam, získanou působením alkylitů na sloučeninu obecného vzorce VII, kde R má výše uvedený význam,

VI) ve výsledné sloučenině obecného vzorce IX, kde R má výše uvedený význam, se metanolýzou otevře laktonový kruh a odstraní chránicí dioxolanová skupina z ketoskupiny,

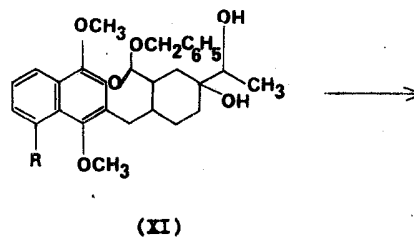
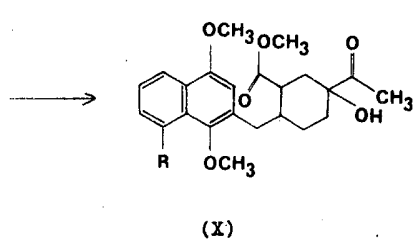
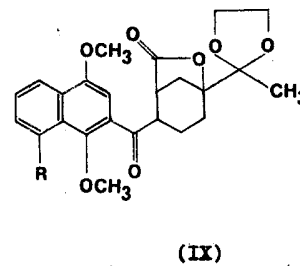
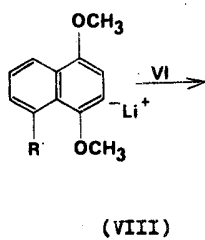
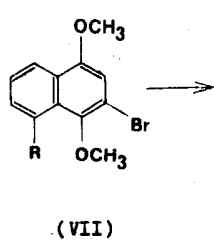
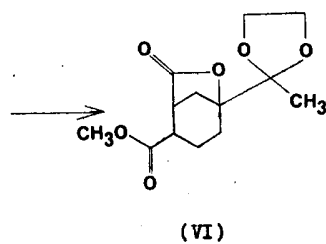
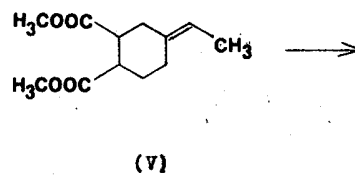
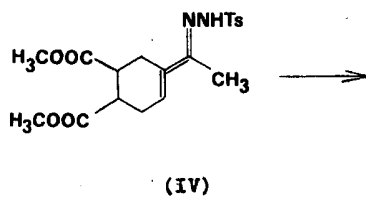
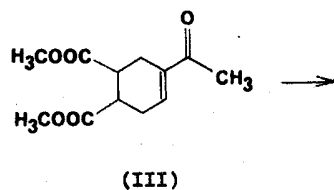
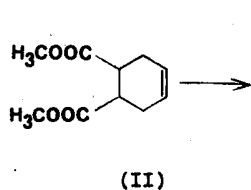
VII) ketoskupiny ve výsledné sloučenině obecného vzorce X, kde R má výše uvedený význam, se redukuje působením pyridin-borenového komplexu v přítomnosti kyseliny trifluorooctové a metoxykarbonylová skupina se převede na benzyloxykarbonylovou skupinu působením fenyldiazometanu,

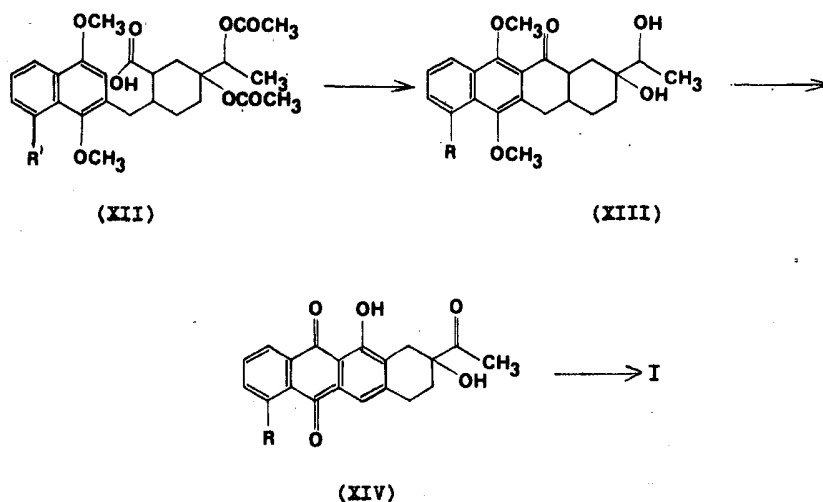
VIII) ve výsledné sloučenině obecného vzorce XI, kde R má výše uvedený význam, se esterifikují hydroxyskupiny a deesterifikuje benzyloxykarbonylová skupina působením anhydridu kyseliny octové v pyridinu v přítomnosti 4-dimetylamino-pyridinu a potom se refluxuje s cyklohexenem v přítomnosti palidia na uhlí jako katalyzátoru,

IX) výsledná sloučenina obecného vzorce XII, kde R' znamená atom vodíku, acetoxy-skupinu nebo alkoxy-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku se cyklizuje působením směsi anhydridu kyseliny trifluorooctové a kyseliny trifluorooctové a acetoxy-skupiny se hydrolyzují metoxidem sodným,

X) 1-hydroxyetylová skupina výsledné sloučeniny obecného vzorce XIII, kde R má výše uvedený význam, se oxiduje uhlíčenem stříbrným a výsledná sloučenina se podrobí oxidačně demetylační reakci působením chloridu hlinitého v nitrobenzenu a

XI) 13-ketoskupina výsledné sloučeniny obecného vzorce XIV, kde R má výše uvedený význam, se chrání působením etylenglykolu, výsledná sloučenina se bromuje na uhlíku v poloze 7 působením bromu nebo N-bromsukcinimidu v přítomnosti 2,2'-azo-bis(isobutyronitrilu) a 7-brom a 13-ketolová skupina se hydrolyzují.





Výchozí sloučeniny pro způsob podle vynálezu jsou známé. 2-brom-1,4,5-trimetoxy-naftalen obecného vzorce VII, kde R značí metoxy skupinu, popsali R. L. Haman, R. B. Berber a H. Rapoport v J. Org. Chem., **44**, 2 153, (1979). Kopulační reakce mezi sloučeninami obecného vzorce VIII a VI poskytuje regioselektivitu ve vysokém výtěžku, co vede k získání klíčového meziproduktu obecného vzorce IX. Organokovové látky působí pouze na karboxylovou skupinu metylesteru a nikoliv na lakton.

Stupeň XI se může provádět podle metody, kterou popsal G. M. Wong a kol. v Can. Chem., **51**, 446 (1973), to znamená bromaci bromem v přítomnosti 2,2'-azo-bis(isobutyronitrilu) a potom hydrolýzou 7-brom-derivátu a ketalová skupina se odstraní působením kyseliny, nebo se popřípadě provádí bromace N-bromsukcinimidem v přítomnosti 2,2'-azo-bis(isobutylnitrilu), ozeřování, zpracování s octanem stříbrným, hydrolýza ketalu působením kyseliny a nakonec hydrolýza acetátu metoxidem sodným.

Optická štěpení sloučeniny obecného vzorce IX se může provádět běžnou metodou konverze diastereoizomerních derivátů za použití chirálního prostředku ke štěpení. Štěpení z tohoto hlediska umožňuje, aby se získaly (+)-4-demetoxy-6-deoxy-4-(R-substituované) daunomycinony obecného vzorce I. Tyto sloučeniny s výjimkou těch, kde R znamená atom vodíku, jsou nové sloučeniny. 4-demetoxy-6-deoxydaunomycinon vyrobený rozdílným způsobem, je popsán v britském patentovém spisu č. 2 100 257, vlastním majitelem tohoto patentu. Způsob podle tohoto vynálezu je však mnohem účinnější a přístupnější pro masovou výrobu, než způsob popsaný dříve.

Vynález je ilustrován následujícími příklady.

Příklad 1

Způsob výroby dimetyl [1,2,3,6-tetrahydro-4-acetylftalátu] (III)

10 g dimetyl [1,2,3,6-tetrahydroftalátu] (II) se zpracuje za teploty -5°C s 25 ml anhydridu kyseliny octové v přítomnosti 9 ml chloridu titaničitého. Reakční směs se vylíje na ledovou vodu a extrahuje dietyléterem. Organická fáze se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom vodou a poté se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Získaný olej se rozpustí v benzenu a zpracuje metanolickým roztokem chlorovodíku. Roztok se odpaří do sucha a odparek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu. Získá se 9 g titulní sloučeniny v celkovém výtěžku 75 %.

Hmotnostní spektrum: m/z 240 (M^{+})

IČ (KBr): 1 720 cm^{-1} (C=O ester): 1 660 cm^{-1} (C=O alfa, beta-nenasycený keton),

PMR (CDCl_3): mimo jiné δ 2,33 (s, COCH_3), 3,70 (s, $-\text{COOCH}_3$) a 6,91 (m, $\text{HC}=\text{C}$).

Příklad 2

Způsob výroby 1,2-di(metoxykarbonyl)-4-etylidencyklohexanu (V)

17 g dimetyl [1,2,3,6-tetrahydro-4-acetylftalátu], vyrobeného, jak je popsáno v příkladu 1, se refluxuje v bezvodém etanolu s 14,6 g tosylhydrazinu. Po odpaření rozpouštědla se 24 g dimetyl [1,2,3,6-tetrahydro-4-(1-tosylhydrazonoetyl)ftalátu] (IV) krystaluje z vody. Teplota tání činí 162 až 163 $^{\circ}\text{C}$, hmotnostní spektrum m/z : 408 (M^{+}). Tato sloučenina se rozpustí v chloroformu a působí se na ni 14 ml katecholboranu za teploty 0 $^{\circ}\text{C}$. K reakční směsi se přidá octan sodný a vše se potom refluxuje. Po promytí vodou se rozpouštědlo odpaří a odparek se čistí chromatografií na sloupci silikagelu. Získá se 10 g sloučeniny uvedené v nadpise (výtěžek 80 %). Hmotnostní spektrum: m/z 226 (M^{+}),

PMR (CDCl_3): mimo jiné δ 1,6 (d, $J = 8$ Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{}$), 5,3 (q, $J = 8$ Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{}$).

Příklad 3

Způsob výroby 2-metoxykarbonyl-5-(2-metyldioxolan-2-yl)-6-oxabicyklo[3,2,1]oktan-7-onu (VI)

8 g 1,2-di(metoxykarbonyl)-4-etylidencyklohexanu, vyrobeného jak je popsáno v příkladu 2, se rozpustí ve vodném acetonu obsahujícím 4,8 ml kyseliny octové. Potom se přidá vodný roztok manganistanu draselného a směs se nechá stát 60 minut za teploty místnosti. Přebytečné oxidační činidlo se potom rozloží a reakční směs zředěná vodou se extrahuje ethylacetátem. Organická fáze promytá vodou a vysušená bezvodým síranem sodným se odpaří do sucha za sníženého tlaku. Odparek o hmotnosti 9 g se rozpustí v benzenu a refluxuje 60 minut v přítomnosti katalytického množství kyseliny p-toluensulfonové. K reakční směsi se přidají 4 ml etylenglykolu a vše se refluxuje další 2 hodiny. Po obvyklém zpracování se odparek, získaný odpařením rozpouštědla, čistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi solvenů a acetonu v objemovém poměru 15:1, jako eluentu. Izolují se 3,0 g titulní sloučeniny (výtěžek 33 %).

Teplota tání: 69 až 71 $^{\circ}\text{C}$, hmotnostní spektrum: m/z 271 (MH^{+}).

IČ (KBr): 1 790 cm^{-1} (C=O pětičlenný kruh laktonu), 1 735 cm^{-1} (C=O ester): 1 720 cm^{-1} (C=O keton),

PMR (CDCl_3): mimo jiné δ 1,25 (s, CH_3), 3,65 (s, COOCH_3) a 3,9 (s, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$).

Příklad 4

Způsob výroby 2-(1,4,5-trimetoxy-3-neftylkarbonyl)-5-(2-metyldioxolan-2-yl)-6-oxabicyklo[3,2,1]oktan-7-onu (IX, $\text{R}=\text{OCH}_3$)

7 ml 1,65 molárního roztoku n-butyllitia se rozpustí ve 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Za teploty -78°C se k roztoku přidá roztok 3,3 g 1,4,5-trimetoxy-3-bromnaftalenu (VI, $\text{R}=\text{OCH}_3$) ve 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu. 2,5 g 2-metoxykarbonyl-5-(2-metyldioxolan-2-yl)-6-oxa-bicyklo[3,2,1]-oktan-7-onu vyrobeného, jak je popsáno v příkladu 3, se rozpustí v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu a přidá k reakční směsi. Reakční směs se nechá stát 1 hodinu při -78°C a potom se zpracuje s kyselinou octovou. Rozpouštědlo

se odstraní za sníženého tlaku. Odparek se čistí na sloupci silikagelu chromatografii, přičemž se získají 3 g (73 % výtěžek) sloučeniny uvedené v nadpise.

Hmotnostní spektrum: m/z 456 (M^{+}),

IČ (KBr): 1 775 cm^{-1} (C=O pětičlenný kruh laktonu), 1 680 cm^{-1} (C=O benzylický keton),

PMR (CDCl_3): mimo jiné δ 1,3 (s, CH_3), 3,75 (s, OCH_3), 3,95 až 4,05 (m, dva OCH_3 a $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$), 6,8 (s, aromatický CH) a 6,8 až 8,1 (m, tři H).

Příklad 5

Způsob výroby 1-(1,4,5-trimethoxy-3-naftylmethyl-2-benzyloxykarbonyl-4-(1-hydroxyethyl))-4-hydroxycyklohexanu (XI, $\text{R}=\text{OCH}_3$)

1,6 g 2-(1,4,5-trimethoxy-2-naftylkarbonyl)-5-(2-metyldioxolan-2-yl)-6-oxa-bicyklo [3,2,1]oktan-7-onu, vyrobeného, jak je popsáno v příkladu 4, se rozpustí v metanolu a zpracuje se teploty místnosti během 1 hodiny s 1-normální kyselinou chlorovodíkovou v bezvodém metanolu. Po odpaření rozpouštědla se získá v tekfka kvantitativním výtěžku 1,5 g 1-(1,4,5-trimethoxy-3-naftyl-kerboxyl)-2-methoxykarbonyl-4-acetyl-4-hydroxycyklohexanu (X, $\text{R}=\text{OCH}_3$).

Hmotnostní spektrum: m/z 444 (M^{+}),

IČ (film): 3 460 cm^{-1} (OH), 1 730 cm^{-1} (C=O ester), 1 710 cm^{-1} (C=O keton) a 1 665 cm^{-1} (C=O -benzylický keton),

PMR (CDCl_3): mimo jiné δ 2,3 (s, CH_3CO), 3,75 až 4,05 (s, čtyři OCH_3), 6,8 (s, aromatický H) a 6,87 až 8,0 (m, tři aromatické H).

1,5 g této sloučeniny se rozpustí v 15 ml kyseliny trifluoroctové a refluxuje s 1,4 ml pyridin-boranového komplexu. Po odstranění rozpouštědla se odparek zpracuje s 10% vodným roztokem hydroxidu sodného. Po mírném okyselení se volná kyselina extrahuje etylacetátem. Rozpouštědlo se odpaří a na odparek se přímo působí éterickým roztokem fenylidiazometanu, aby se získal titulní produkt. Ten se čistí chromatograficky.

Hmotnostní spektrum: m/z 508 (M^{+}),

PMR (CDCl_3): mimo jiné δ 1,25 (d, CH_3-CH), 3,70 až 3,95 (s, tři OCH_3), 5,15 (d, CH_2Ph) a 6,4 až 8,1 (m, devět aromatických H), kde Ph znamená fenyl.

Příklad 6

Způsob výroby 1,2,3,4,4a,5,12,12a-oktahydro-2-(1-hydroxyethyl)-2-hydroxy-6,7,11-trimethoxy-12-oxonaftacenu (XIII, $\text{R}=\text{OCH}_3$)

0,48 g 1-(1,4,5-trimethoxy-3-naftylmethyl-2-benzyloxykarbonyl-4-(1-hydroxyethyl))-4-hydroxycyklohexanu vyrobeného, jak je popsáno v příkladu 5, se zpracuje s anhydridem kyseliny octové a pyridinem v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu. Poté, co se reakční směs nechá za teploty místnosti přes noc, vylije se na ledovou vodu a extrahuje etylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou a odpaří. Surový produkt se rozpustí v metanolu a refluxuje s cyklohexanem v přítomnosti hmotnostně 10% palidia na uhlí. Katalyzátor se potom odfiltruje a na roztok, odpařený na malý objem, se působí 60 minut za teploty 0 °C anhydridem kyseliny trifluoroctové a kyselinou trifluoroctovou. Potom se roztok zředí etylacetátem, promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, suší a odpaří do sucha za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v metanolu v přítomnosti katalytického

množství metoxidu sodného. Po obvyklém zpracování a chromatografickém čištění se dostane 0,18 g sloučeniny uvedené v nadpise (výťažek 49 %).

Hmotnostní spektrum: m/z 400 (M^{+}),

IČ (KBr): 3 450 cm^{-1} (OH), 1 675 cm^{-1} (C=O benzylický keton),

PMR ($CDCl_3$): mimo jiné δ 1,2 (d, $\underline{CH_3}$ -CH), 3,7 až 3,9 (s, tři OCH_3) a 6,4 až 8,0 (m, tři aromatické H).

P ř í k l a d 7

Způsob výroby 1,2,3,4a,5,12,12a-oktahydro-2-acetyl-2-hydroxy-6,7,11-trimetoxy-12-oxonaftacenu. K roztoku 0,09 g 1,2,3,4,4a,5,12,12a-oktahydro-2-(1-hydroxyetyl)-2-hydroxy-6,7,11-trimetoxy-12-oxonaftacenu, který byl vyroben, jak je popsáno v příkladu 6, v benzenu se přidá 0,8 g uhlíčitánu stříbrného a směs se refluxuje. Po odfiltrování pevného podílu se rozpouští do odpaří za sníženého tlaku. Získá se 0,08 g sloučeniny uvedené v nadpise (výťažek 90 %).

IČ (KBr): 3 360 cm^{-1} (OH), 1 705 cm^{-1} (C=O keton), 1 680 cm^{-1} (C=O benzylický keton),

PMR ($CDCl_3$): mimo jiné δ 2,2 (s, CH_3CO), 3,65 až 3,90 (s, tři OCH_3).

P ř í k l a d 8

Způsob výroby 6,7-dideoxykarminomycinonu (XIV, R=OH)

0,06 g 1,2,3,4,4a,5,12,12a-oktahydro-2-acetyl-2-hydroxy-6,7,11-trimetoxy-12-oxonaftacenu vyrobeného, jak je popsáno v příkladu 7, se rozpustí v nitrobenzenu a zpracuje s 0,12 g chloridu hlinitého. Směs se udržuje za teploty 70 °C, dokud se dá ještě zjistit výchozí materiál. Reakční směs se vylíje na nasycený vodný roztok kyseliny oxalové a extrahuje etylacetátem. Organická fáze se oddělí, promyje vodou, suší a odpaří do sucha. Odparek vyčištěný na sloupci silikagelu poskytne čistý 6,7-dideoxykarminomycinon. Výťažek činí 40 %.

Hmotnostní spektrum: m/z 352 (M^{+}),

IČ (KBr): 3 420 cm^{-1} (OH), 1 705 cm^{-1} (C=O keton), 1 625 cm^{-1} (C=O, chelatový chinon),

PMR ($CDCl_3$): mimo jiné δ 1,7 až 2,2 (m, CH_2), 2,3 (s, CH_3CO), 2,8 až 3,2 (m, dva benzylické CH_2), 7,0 až 7,9 (m, čtyři aromatické H), 12,6 (s, fenolický OH), a 12,9 (s, fenolický OH).

P ř í k l a d 9

Způsob výroby 6-deoxykarminomycinonu (I, R=OH)

Roztok 6,7-dideoxykarminomycinonu vyrobeného, jak je popsáno v příkladu 8, v benzenu se nechá reagovat za teploty refluxu 4 hodiny s 1,2 ml etylenglykolu v přítomnosti katalytického množství kyseliny p-toluensulfonové, za vzniku odpovídajícího 13-ketelového derivátu. Tato sloučenina se rozpustí v chloridu uhlíčitým a na roztoku působí 2 ml roztoku získaného z 3,2 g bromu a 32 ml chloridu uhlíčitého, za teploty 45 °C po dobu 6 hodin v přítomnosti 2,2'-azo-bis(isobutyronitrilu). Ochlazená reakční směs se extrahuje 1-normálním vodným roztokem hydroxidu sodného a obarvená vodná fáze se upraví na pH 8,5 a extrahuje chloroformem. Organické extrakty se odpaří do sucha a získá se 6-deoxy-13-ketel-karminomycinon. Ten se rozpustí v acetonu obsahujícím kyselinu chlorovodíkovou

(300 ml 0,25N roztok) a udržuje za teploty místnosti 3 hodiny k provedení hydrolyzy ketalové skupiny. Získá se požadovaný 6-deoxykarbinomycinon.

Alternativní metoda

Roztok 50 mg (0,125 mmol) 13-ketalového derivátu 6,7-dideoxykarbinomycinonu ve 20 ml chloridu uhlíčitěho obsahující 0,14 mmol. N-bromsukcinimidu a 0,06 mmol 2,2'-azo-bis(isobutyronitrilu) se refluxuje 25 minut. Odparek, získaný odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku, se rozpustí v ledové kyselině octové a zpracuje se 80 mg octanu stříbrného. Směs se míchá za teploty místnosti 5 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a odparek rozpustí v etylacetátu a filtruje. Filtrát se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčenému sodného a vodou, suší a odpaří. Odparek se rozpustí v objemově 90% vodné kyselině octové a za teploty 0 °C míchá 90 minut. Po odpaření rozpouštědla se odparek rozpustí v metanolu, přidá metoxid sodný a směs se míchá po dobu 90 minut. Po neutralizaci, extrakci a odpaření vody se odparek čistí měřkovou chromatografií s metylenchloridem a acetonem v objemovém poměru 16:1. Požadovaný 6-deoxykarbinomycinon se získá v celkovém výtěžku 34 %.

Hmotnostní spektrum: m/z 368 (M^{+}),

Teplota tání: 211 až 213 °C, chromatografie na tenké vrstvě (TCL) na silikagelových deskách (Merck F₂₅₄) se použitím vyvíjecího systému toluen-aceton v objemovém poměru 4:1, R_f = 0,3,

PMR (200 MHz, CDCl₃): δ 2,1 až 2,3 (m, 2H, H-8), 2,3 (s, 3H, -COCH₃), 2,7 až 3,1 (q, 2H, H-10), 4,1 (d, 1H, OH-7), 4,4 (s, 1H, OH-9), 4,8 (d, 1H, H-7), 7,3 (d, 1H, H-3), 7,7 (t, 1H, H-2), 7,8 (d, 1H, H-1), 8,1 (s, 1H, H-6), 12,8 (s, 1H, OH-4), 13,2 (s, 1H, OH-11).

P ř í k l a d 10

Způsob výroby 2-(1,4-dimetoxy-3-naftylkarbonyl)-5-(2-metyldioxolan-2-yl)-6-oxa-bicyklo[3,2,1]oktan-7-onu (IX, R=H)

Postupuje se metodou popsanou v příkladu 4 s tím rozdílem, že se na roztok 3,2 g 1,4-dimetoxy-3-bromnaftelenu v bezvodém tetrahydrofuranu působí n-butyllitem za teploty -78 °C a potom se k roztoku přidá roztok 2,7 g sloučeniny vyrobené v příkladu 3 v bezvodém tetrahydrofuranu. Po čištění na sloupci silikagelu se dostane 2,8 g tituliní sloučeniny (65% výtěžek).

Hmotnostní spektrum: m/z 426 (M^{+}),

IČ (film): 1 780 cm⁻¹ (C=O, pětčlenný kruh laktonu), 1 670 cm⁻¹ (C=O, benzylický keton),

PMR (CDCl₃): mimo jiné δ 1,4 (s, OH₃), 3,85 (s, dva OCH₃), 3,9 (s, -O-CH₂-CH₂-O-), 6,9 (s, aromatický H), 7,4 až 8,4 (m, čtyři aromatické H).

P ř í k l a d 11

Způsob výroby 1-(1,4-dimetoxy-3-naftylmetyl)-2-benzyloxykarbonyl-4-(1-hydroxyetyl)-4-hydroxycyklohexenu (XI, R=H)

Postupuje se, jak je popsáno v příkladu 5 s tím rozdílem, že se na 2-(1,4-dimetoxy-3-naftylkarbonyl)-5-(2-metyldioxolan-2-yl)-6-oxa-bicyklo[3,2,1]oktan-7-on vyrobený, jako je popsáno v příkladu 10, působí roztokem kyseliny chlorovodíkové v metanolu. V takřka kvantitativním výtěžku se získá 1-(1,4-dimetoxy-3-naftylkarboxyl)-2-metoxykarbonyl-4-

Hmotnostní spektrum: m/z 414 (M^{+}),

IČ (film): 3 460 cm^{-1} (OH), 1 730 cm^{-1} (C=O ester), 1 710 cm^{-1} (C=O keton) a 670 cm^{-1} (C=O, benzylický keton),

PMR (CDCl_3): mimo jiné δ 2,3 (s, CH_3CO), 2,9 až 3,6 (m, dva H), 3,7 až 3,9 (s, tři OCH_3), 6,9 (s, aromatický H), 7,4 až 8,4 (m, čtyři aromatické H).

1 g této sloučeniny se redukcí pyridin-boranovým komplexem, působením báze a nakonec esterifikací fenyldiazometanem převede na 0,7 g sloučeniny uvedené v nadpisu. Celkový výtěžek 63 %.

Hmotnostní spektrum: m/z 478 (M^{+}),

IČ (film): 3 450 cm^{-1} (CH), 1 725 cm^{-1} (C=O, ester),

PMR (CDCl_3): mimo jiné δ 1,3 (d, $J = 4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 3,85 až 3,9 (s, dva OCH_3), 5,1 (s, $\text{CH}_2\text{-benzylu}$), 6,6 (s, aromatický H), 7,2 až 8,4 (m, devět aromatických H).

P ř í k l a d 12

Způsob výroby 1,2,3,4,4a,5,12,12a-oktahydro-2-(1-hydroxyetyl)-2-hydroxy-6,11-dimetoxy-12-oxonaftecenu (XIII, R=H)

0,44 g 1-(1,4-dimetoxy-3-naftylmetyl)-2-benzyloxykarbonyl-4-(1-hydroxyetyl)-4-hydroxy-cyklohexenu, vyrobeného jako v příkladu 11, se zpracuje s anhydridem kyseliny octové v přítomnosti 4-dimetylamino-pyridinu a pyridinu, jak je popsáno v příkladu 6. Na odpovídající acetat se působí cyklohexenem v přítomnosti hmotnostně 10% paladisa na uhlí, aby se odstranila benzylová skupina. Kyselina se cyklizuje zpracováním se směsí anhydridu kyseliny trifluoroctové a kyseliny trifluoroctové za teploty 0 °C. Nakonec se odstraní acetylové 0-ochrání skupiny působením metoxidu sodného a po chromatografickém čištění na sloupci silikagelu se získá 0,225 g sloučeniny uvedené v nadpisu. Celkový výtěžek činí 66 %.

IČ (film): 3 450 cm^{-1} (OH), 1 675 cm^{-1} (C=O, benzylický keton),

PMR (CDCl_3): mimo jiné δ 1,3 (d, $J = 4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}$), 1,6 až 3,5 (m, 3H), 3,85 (s, OCH_3), 3,90 (s, OCH_3), 7,2 až 8,4 (m, čtyři aromatické H).

P ř í k l a d 13

Způsob výroby 1,2,3,4,4a,5,12,12a-oktahydro-2-acetyl-2-hydroxy-6,11-dimetoxy-12-oxonaftecenu

0,1 g 1,2,3,4,4a,5,12,12a-oktahydro-2-(1-hydroxyetyl)-2-hydroxy-6,11-dimetoxy-12-oxonaftecenu, vyrobeného jak je popsáno v příkladě 12, se v benzenu zpracuje s 1 g uhlíkatu stříbrného za teploty refluxu. Po odfiltrování anorganických látek a odstranění rozpouštědla se dostane 0,1 g sloučeniny uvedené v nadpisu.

IČ (film): 3 460 cm^{-1} (OH), 1 710 cm^{-1} (C=O keton), 1 680 cm^{-1} (C=O benzylický keton),

PMR (CDCl_3): mimo jiné δ 2,4 (s, CH_3CO), 3,85 (s, OCH_3), 3,90 (s, OCH_3), 7,2 až 8,4 (m, čtyři aromatické H).

Příklad 14

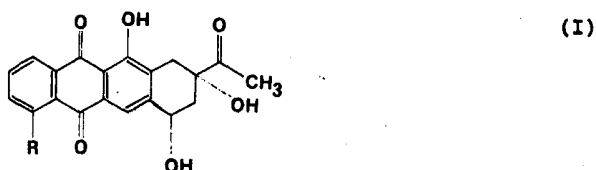
Způsob výroby 4-demetoxy-6,7-dideoxydeunomycinonu (XIV, R=H)

Na roztok 0,1 g 1,2,3,4,4a,5,12,12a-oktahydro-2-acetyl-2-hydroxy-6,11-dimetoxy-12-oxonaftecenu, vyrobeného jak je popsáno v příkladu 13, ve 3 ml nitrobenzenu se působí přes noc za teploty místnosti 0,25 g chloridu hlinitého, postupem uvedeným v příkladu 8. Po sloupcové chromatografii na silikagelu se získá 0,055 g sloučeniny uvedené v nadpisu (63% výtěžek).

Teplota tání: 203 až 204 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 6-deoxyantrecyklinonů obecného vzorce I

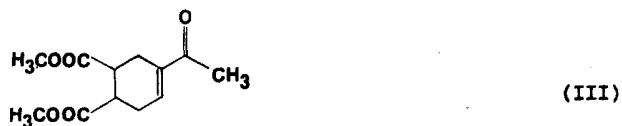


kde

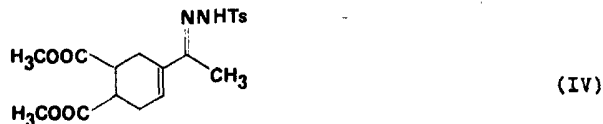
R představuje atom vodíku, hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že na dimetyl[1,2,3,6-tetrahydroftalát] vzorce II



se působí anhydridem kyseliny octové v přítomnosti chloridu cínitého a získaná látka se potom zpracuje se slabou bází nebo slabou kyselinou na dimetyl[1,2,3,6-tetrahydro-4-acetylftalát] vzorce III



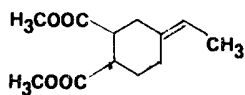
který se nechá reagovat s tosylhydrazinem na odpovídající dimetyl[1,2,3,6-tetrahydro-4-(1-tosylhydrazonoetyl)ftalát] obecného vzorce IV



kde

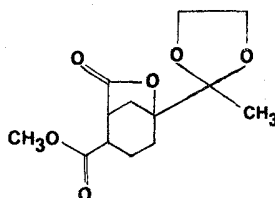
Ts znamená tosyl,

který se redukuje působením katecholboranu a potom se přesmykne dvojná vazba z endo-cyklické do exocyklické polohy v přítomnosti octanu sodného, za vzniku 1,2-di(metoxycarbonyl)-4-etylidencyklohexanu vzorce V



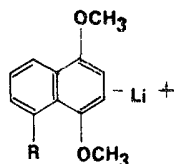
(V)

ze kterého se po oxidačním působením manganistanu draselného získá odpovídající -hydroxyketon, na který se působí etylenglykolem v přítomnosti katalytického množství kyseliny p-toluensulfonové, za vzniku 2-metoxycarbonyl-5-[2-metyldioxolen-2-yl]-6-oxa-bicyklo[3,2,1]-oktan-7-onu vzorce VI



(VI)

který se rozpouští v bezvodém tetrahydrofuranu kondenzuje s alkyllitiovou sloučeninou obecného vzorce VIII

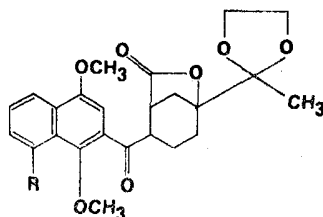


(VIII),

kde

R má výše uvedený význam,

za teploty -78°C po dobu 1 hodiny, za vzniku lektonu obecného vzorce IX

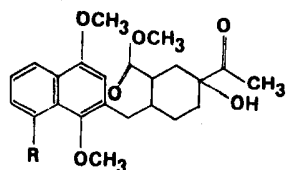


(IX)

kde

R má výše uvedený význam,

metenolýzou se otevře laktonový kruh sloučeniny obecného vzorce IX a současně odstraní chránicí dioxolenová skupina z ketoskupiny působením kyseliny, za vzniku sloučeniny obecného vzorce X

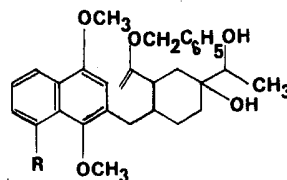


(X),

kde

R má výše uvedený význam,

v této sloučenině obecného vzorce X se redukuje působením pyridin-boranového komplexu v přítomnosti kyseliny trifluoroctové ketoskupina a metoxykarbonylová skupina se převede na benzyloxykarbonylovou skupinu působením fenyldiazometanu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XI

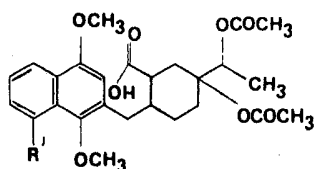


(XI)

kde

R má výše uvedený význam,

v získané sloučenině se esterifikují hydroxyskupiny a deesterifikuje benzyloxykarbonylová skupina sloučeniny obecného vzorce XI, kde R má výše uvedený význam, působením anhydridu kyseliny octové v pyridinu v přítomnosti 4-dimetylamino-pyridinu a potom refluxováním s cyklohexenem v přítomnosti paladia na uhlí jako katalyzátoru vznikne sloučenina obecného vzorce XII

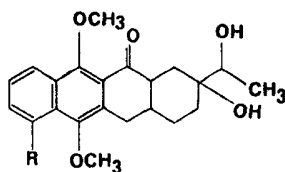


(XII)

kde

R' znamená atom vodíku, acetoxyskupinu nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

která se cyklizuje působením směsi anhydridu kyseliny trifluoroctové a kyseliny trifluoroctové, acetoxyskupiny se potom hydrolyzují metoxidem sodným, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XIII



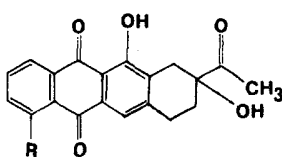
(XIII)

kde

R

R má výše uvedený význam,

ze které se po oxidaci 1-hydroxyetylové skupiny uhličitěm stříbrným a demethylací výsledné sloučeniny působením chloridu hlinitého v nitrobenzenu získá sloučenina obecného vzorce XIV



(XIV)

kde

R má výše uvedený význam,

ze které se po chránění 13-ketoskupiny působením etylenglykolu, bromací výsledné sloučeniny na atomu uhlíku v poloze 7 bromem v přítomnosti 2,2'-azo-bis(isobutyronitrilu) a potom hydrolýze 7-bromderivátu a odstranění ketalové skupiny působením kyseliny nebo

bromací N-bromsukcinimidem v přítomnosti 2,2'-azo-bis(isobutyronitrilu), ozeřování, působení octanu stříbrného, hydrolýze ketalu zpracováním s kyselinou a konečně hydrolýze acetátu metoxidem sodným,

nakonec získá požadovaná sloučenina obecného vzorce I.