



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 493/08

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

**646 172**

⑳① Gesuchsnummer: 3751/79

⑦③ Inhaber:  
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,  
Basel

⑳② Anmeldungsdatum: 20.04.1979

⑳④ Patent erteilt: 15.11.1984

④⑤ Patentschrift  
veröffentlicht: 15.11.1984

⑦② Erfinder:  
Vogel, Pierre, Prof. Dr., Lausanne  
Carrupt, Pierre-Alain, Dr., Lausanne

⑤④ **1,2,3,4,9,10-Hexahydro-5,8-dihydroxy-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen, dessen Dimethyläther und deren Herstellung.**

⑤⑦ Durch Kondensation von 2,3,5,6-Tetramethylen-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan mit p-Benzochinon erhält man das 1,2,3,4,9,10-Hexahydro-5,8-dihydroxy-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen, das ein Zwischenprodukt für die Herstellung antibiotisch wirksamer Anthracyclinglykoside darstellt.

## PATENTANSPRÜCHE

- 1,2,3,4,9,10-Hexahydro-5,8-dihydroxy-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen und dessen di-Methyläther.
- Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4,9,10-Hexahydro-5,8-dihydroxy-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,3,5,6-Tetramethylen-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan mit p-Benzochinon zu 1,2,3,4,8a,9,10,10a-Octahydro-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen-5,8-dion umsetzt und letzteres in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure oder einer Base isomerisiert.
- Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4,9,10-Hexahydro-5,8-dimethoxy-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen, dadurch gekennzeichnet, dass man 2,3,5,6-Tetramethylen-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan mit p-Benzochinon zu 1,2,3,4,8a,9,10,10a-Octahydro-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen-5,8-dion umsetzt, letzteres in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure oder einer Base zu 1,2,3,4,9,10-Hexahydro-5,8-dihydroxy-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen isomerisiert und dieses methyliert.

Auf Grund ihrer beachtlichen Aktivität gegen verschiedene Tumorarten haben die Anthracycline in letzter Zeit erhöhte Bedeutung gewonnen. Verschiedene Arbeitsgruppen haben sich insbesondere mit dem Aufbau des Anthracyclin-Ringsystems durch Diensynthese beschäftigt, doch blieben an mancher Stelle in Bezug auf Ausbeuten und Zahl der Reaktionsschritte in der Totalsynthese noch Wünsche offen (S. Blechert, Nachr. Chem. Tech. Lab. 27, 7, (1979)).

Die vorliegende Erfindung betrifft einen neuen synthetischen Zugang zu Anthracyclinen, den Aglyconen der Anthracycline.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man 2,3,5,6-Tetramethylen-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan (I) mit p-Benzochinon zu 1,2,3,4,8a,9,10,10a-Octahydro-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen-5,8-dion (II) umsetzt, letzteres in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure oder Base zu 1,2,3,4,9,10-Hexahydro-5,8-dihydroxy-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen (V) isomerisiert und dieses gewünschtenfalls zu 1,2,3,4,9,10-Hexahydro-5,8-dimethoxy-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen (VI) methyliert.

Die erfindungsgemäße Umsetzung findet in an sich bekannter Weise unter den Bedingungen einer Diels-Alder-Addition bei Einsatz äquimolarer Mengen des Diens und des Dienophils statt. Sie verläuft mit hoher Ausbeute zum sterisch richtigen Produkt.

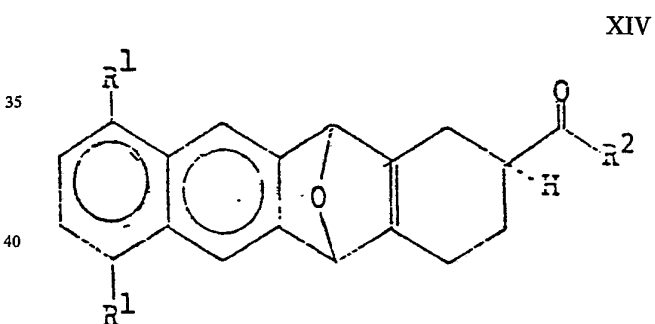
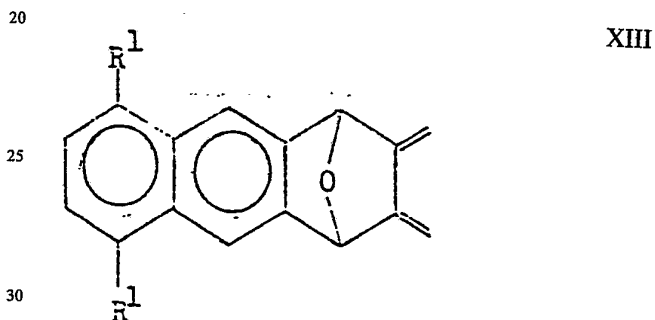
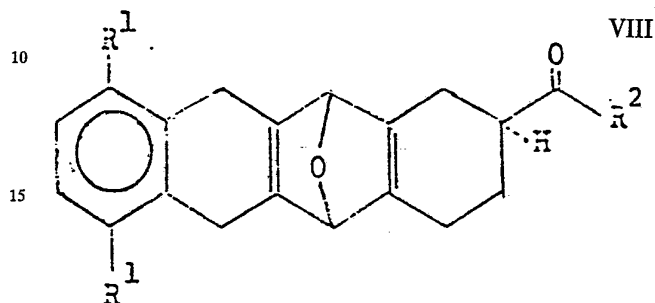
Die Isomerisierung des erhaltenen 1,2,3,4,8a,9,10,10a-Octahydro-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen-5,8-dions (II) zur entsprechenden 5,8-Dihydroxyverbindung V und deren Verätherung zum 1,2,3,4,9,10-Hexahydro-5,8-dimethoxy-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen (VI) kann in an sich bekannter Weise durch Behandlung mit einer geringen Menge einer Säure oder Base, z.B. Kieselsäure, und anschließende Methylierung, z.B. mit Methyljodid, erfolgen.

Beide Reaktionen können mit nahezu quantitativer Ausbeute auch in einem Zuge durchgeführt werden, indem man die Verbindung II z.B. in Gegenwart von Kaliumcarbonat mit Methyljodid behandelt.

Die Verbindungen V und VI können wie folgt in bekannte Verbindungen umgewandelt werden:

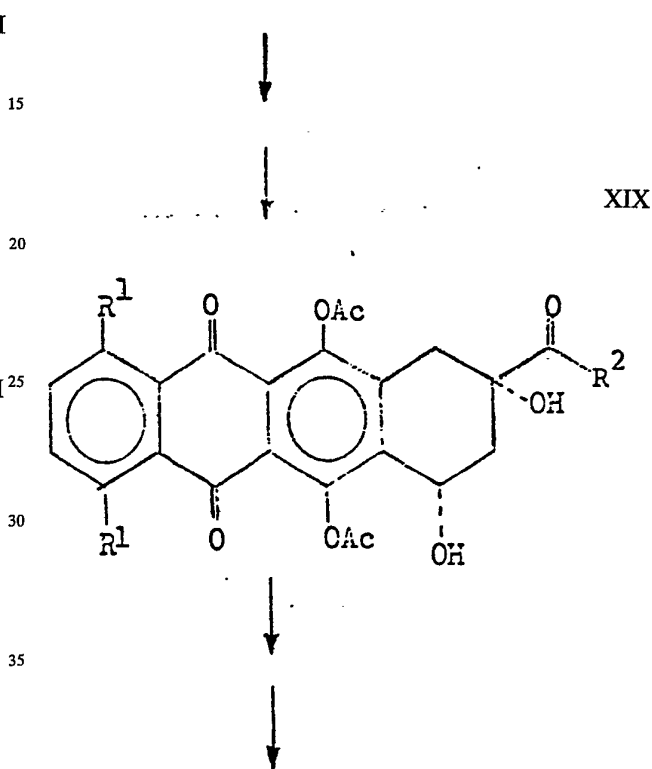
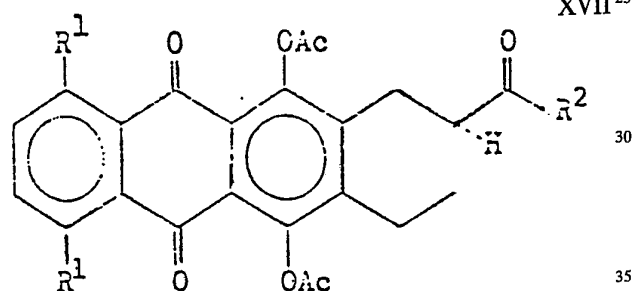
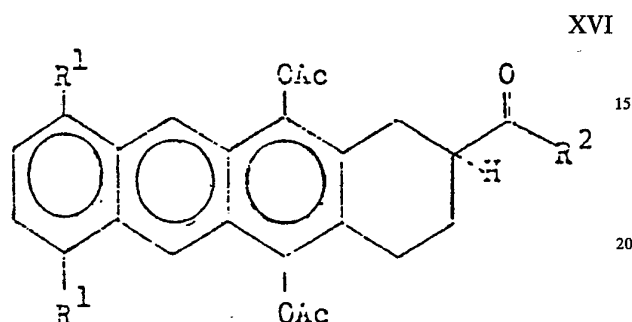
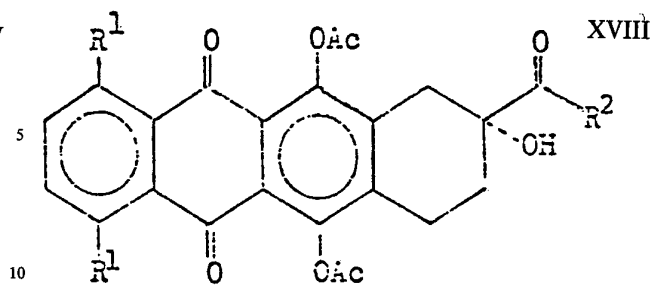
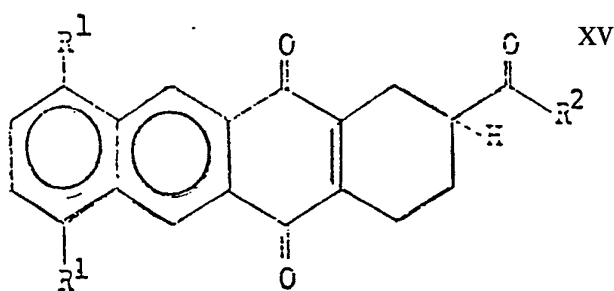
Die Verbindungen können in beliebiger Reihenfolge im Ring B aromatisiert und einer weiteren Diels-Alder-Addition unterworfen werden. Die Dehydrierung kann z.B. mit einem entsprechend substituierten Chinon, wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon oder Chloranil, in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt werden, während als geeignetes

Dienophil zum weiteren Aufbau des polycyclischen Systems Acrylsäureester, vorzugsweise Acrylsäuremethylester, oder Methylvinylketon verwendet werden können. Man erhält somit entweder zunächst eine Verbindung XIII, die dann durch Diels-Alder-Addition in eine Verbindung XIV übergeführt wird, oder eine Verbindung VIII, die dann zur Verbindung XIV dehydriert werden kann.



wobei  $R^1$  Hydroxy oder Methoxy und  $R^2$  Methyl oder Nieder-Alkoxy darstellen.

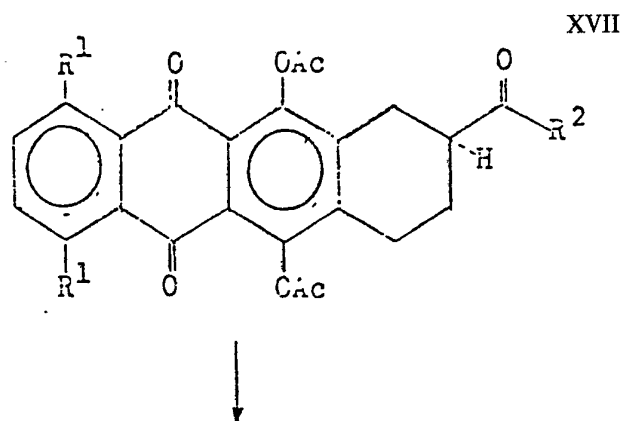
Eine 5,12-Epoxyverbindung XIV kann durch Behandlung mit einer Säure, z.B. Trifluoressigsäure, in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Chloroform oder Benzol, unter Öffnung des Epoxyrings in ein Gemisch der entsprechenden 5- und 12-Hydroxyverbindungen übergeführt werden. Arbeitet man dabei in Gegenwart von Acetanhydrid so erhält man ein Gemisch aus entsprechenden 5- und 12-Acetoxyverbindungen. Die Gemische können chromatographisch aufgetrennt werden, was jedoch für den weiteren Syntheseverlauf nicht notwendig ist, denn durch Behandlung mit  $Tl(OAc)_3 \cdot 1\frac{1}{2} H_2O$  als Acetylierungsmittel bei Raumtemperatur in Gegenwart von Acetanhydrid erhält man aus dem Gemisch der 5- und 12-Hydroxyverbindungen die 5,12-Diacetoxyverbindung XVI. Andererseits kann das Gemisch der 5- und 12-Hydroxyverbindungen zu dem Chinon der Formel XV oxydiert werden, z.B. mit  $PbO_2$  oder Luftsauerstoff in saurem Medium, vorzugsweise Essigsäure, bei Zimmertemperatur, das dann reduktiv zur 5,12-Diacetoxyverbindung XVI acetyliert werden kann. Dies kann z.B. durch kurzfristiges Erhitzen mit Zinkstaub in Acetanhydrid bis zum Rückfluss geschehen.



wobei  $R^1$  und  $R^2$  die obige Bedeutung haben und Ac Acetyl darstellt.

Schliesslich kann eine Verbindung XVI in an sich bekannter Weise durch Oxydation mit einem Oxydationsmittel, wie Chromsäure in Essigsäure, bereits bei Raumtemperatur in eine Verbindung XVII übergeführt werden.

Die Verbindungen der Formel XVII können in bekannter Weise in biologisch aktive Anthracycline übergeführt werden, z.B. über die folgenden Zwischenprodukte:



Adriamycin, Carminomycin, Daunomycin, 1-Methoxydaunomycin, 4-Desmethoxydaunomycin

#### Beispiel

Ein Gemisch aus 2 g (13,7 mMol) 2,3,5, 6-Tetramethylen-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan, 1,47 g (13,7 mMol) frisch sublimiertem p-Benzochinon und 20 ml Chloroform wurde 5 Stunden unter Stickstoff auf 80 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde zur Trockne eingedunstet und aus Aceton/Methanol (4:1) umkristallisiert. Es wurden 3,28 g (95%) 1,2,3,4,8a, 9,10,10a-Octahydro-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen-5,8-dion, Smp. 147 °C (Zers.), in Form gelber Kristalle erhalten.

Zu einem Gemisch aus 2 g (7,9 mMol) 1,2,3,4,8a, 9,10,10a-Octahydro-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen-5,8-dion, 10,9 g (79 mMol) getrocknetem Kaliumcarbonat und 100 ml wasserfreiem Aceton wurden unter Stickstoff tropfenweise 11,21 g (79 mMol) Methyljodid zugegeben. Es wurde 15 Stunden auf 80 °C erwärmt, filtriert, der Rückstand eingedunstet, mit 80 ml Chloroform aufgenommen und die Lösung mit Wasser (3 x 40 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat, Einengen und Umkristallisation aus Diäthyläther/Tetrahydrofuran/Methylenchlorid (4:1:2) erhielt man 2,05 g (92%) 1,2,3,4,9,10-Hexahydro-5,8-dimethoxy-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen, Smp. 177-178 °C, Form weisser Kristalle.