

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235544

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 26 05 82
(21) (PV 79-83)

(51) Int. Cl.³

C 07 C 50/22

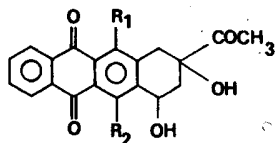
(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 11 86

(72) Autor vynálezu ANGELUCCI FRANCESCO, PENCO SERGIO, MILÁN, ARCAMONE FEDERICO, NERVIANO, (ITÁLIE)
(73) Majitel patentu FERMITALIA CARLO ERBA S.p.A., MILÁN (ITÁLIE)

(54) Způsob výroby nových racemických aglykonů

Způsob výroby nových racemických aglykonů
obecného vzorce II

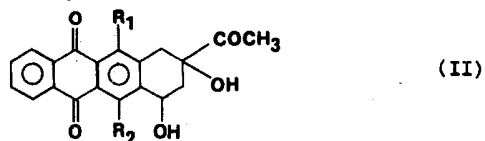


(II)

v němž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená vodík a druhý z těchto zbytků znamená hydroxylovou skupinu, které se používají jako výchozí suroviny pro výrobu farmaceutických látek.

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových racemických aglykonů, které se používají jako výchozí látky pro výrobu farmaceuticky cenných nových derivátů glykosidů anthracyklinů.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby nových racemických aglykonů obecného vzorce II



v němž

jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená vodík a druhý z těchto zbytků znamená hydroxylovou skupinu, který spočívá v tom, že se na anhydrid 1,2,3,6-tetrahydroftalové kyseliny vzorce 1



působí alkoholem obecného vzorce



v němž

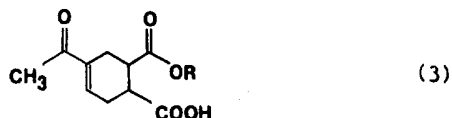
R znamená nižší alkylovou skupinu, substituovanou nižší alkylovou skupinu nebo aryllovou skupinu, přičemž získaný odpovídající monoester obecného vzorce 2



v němž

R má shora uvedený význam,

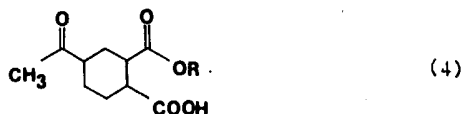
se podrobí Friedel-Craftsové reakci s acetylchloridem a poté působení mírných alkalických podmínek, přičemž se získá α,β -nenasycený keton obecného vzorce 3



v němž

R má shora uvedený význam,

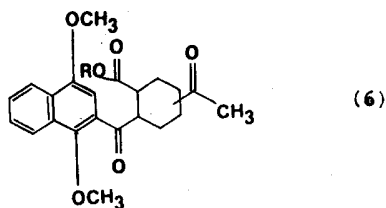
který se katalytickou redukcí převede na odpovídající 4-acetylperhydroftalát obecného vzorce 4



v němž

R má shora uvedený význam,

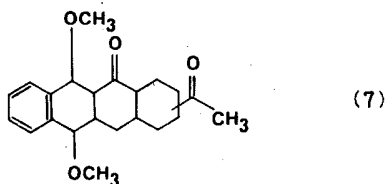
tato sloučenina reakcí s 1,4-dimethoxynaftalenem v přítomnosti anhydridu trifluoroctové kyseliny a trifluoroctové kyseliny skýtá směs obou isomerních sloučenin obecného vzorce 6



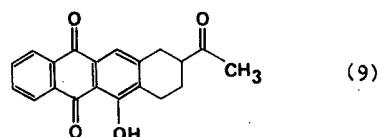
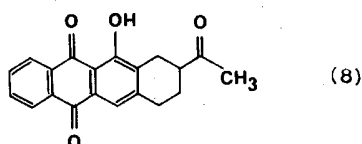
v němž

R má shora uvedený význam,

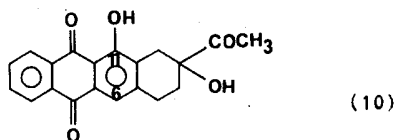
získaná směs isomerů se katalyticky redukuje na benzylické karbonylové funkci a potom se na ni působí kyselinou sírovou při teplotě místnosti, přičemž se získá směs tetracyklických isomerů vzorce 7



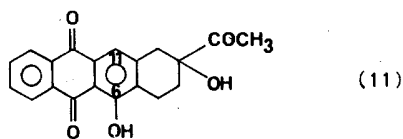
která následujícím působením kyseliny sírové při teplotě 80 °C po dobu 1 hodiny skýtá 1:1-směs racemických anthracyklinonů vzorce 8 a 9



na tuto směs se působí nejprve vroucím acetanhydridem v přítomnosti p-toluensulfonové kyseliny a poté m-chlorperbenzoovou kyselinou při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, přičemž se získá diastereomerní směs racemického (±)-4-demethoxy-6,7-dideoxydaunomycinonu vzorce 10

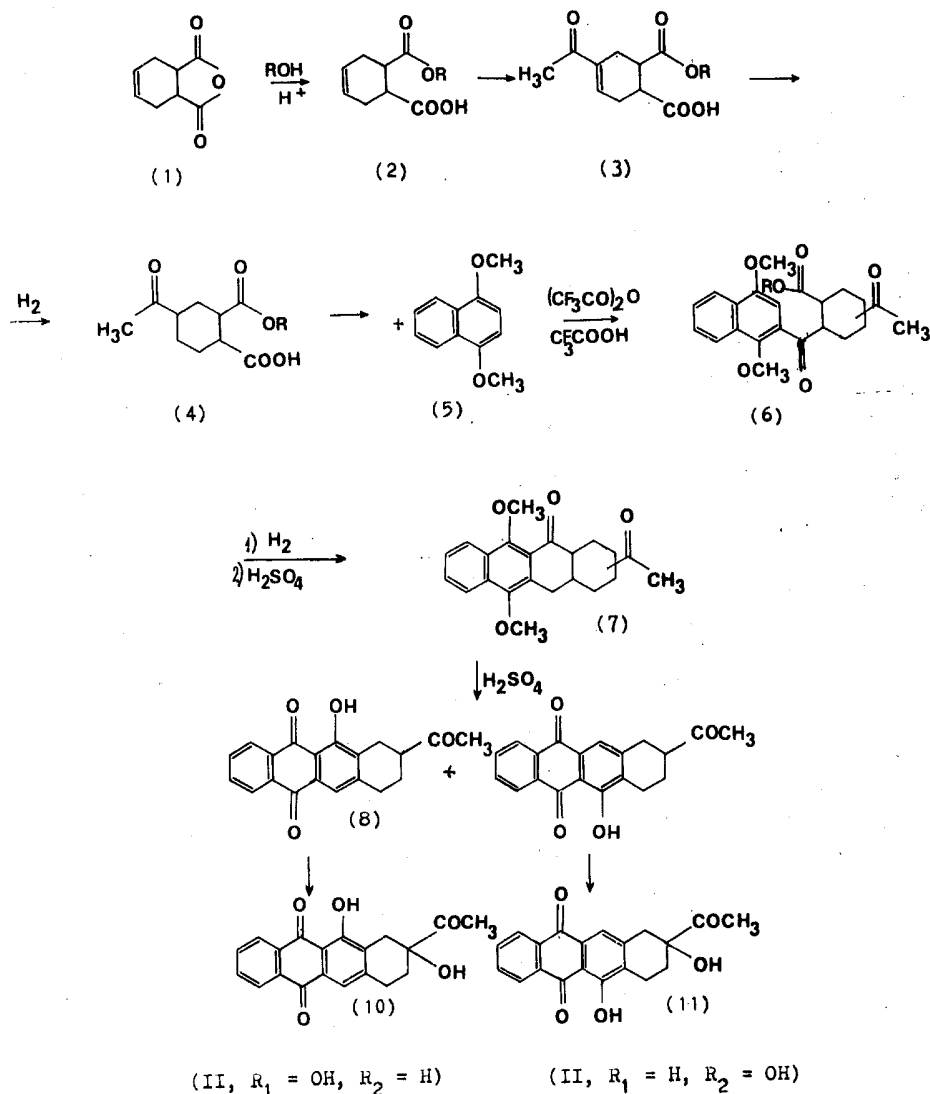


a racemického (±)-4-demethoxy-7,11-dideoxydaunomycinonu vzorce 11



která se rozdělí chromatografickým na silikagelu, načež se na každou takto získanou racemickou sloučeninu odděleně působí ethylenglykolem v benzenu za varu pod zpětným chladičem a v přítomnosti p-toluensulfonové kyseliny k získání příslušného 13-ketalu, tyto ketaly se potom podrobují benzylické bromaci působením bromu v tetrachlormethanu v přítomnosti 2,2'-azo-bis-isobutyronitrilu, načež se ketalová skupina hydrolyzuje vodným roztokem chlorovodíku v acetonu při teplotě místnosti po dobu 3 hodin, přičemž se zvláště získá racemický (±)-4-demethoxy-6-deoxy-daunomycinon a racemický (±)-4-demethoxy-11-deoxy-daunomycinon vzorce II.

Reakční schéma pro výrobu anthracyklonů vzorce II je uvedeno dále:



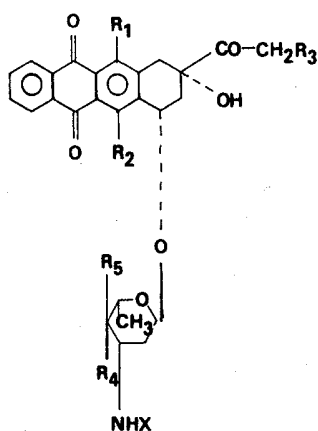
Skutečnými výchozími látkami pro reakční sekvence jsou anhydrid 1,2,3,6-tetrahydroftalové kyseliny vzorce 1 a 1,4-dimethoxynaftalen vzorce 5. Na sloučeninu vzorce 1 se působí alkoholem obecného vzorce ROH, v němž R znamená alkylovou skupinu, substituovanou alkylovou skupinu nebo aryllovou skupinu, přičemž se získá odpovídající monoester vzorce 2. Tento monoester se podrobí Friedel-Craftsově reakci s acetylchloridem a poté působení mírných alkalických podmínek, přičemž se získá odpovídající α, β -nenasycený keton vzorce 3. Acylace je regiospecifickým postupem, který poskytuje pouze C-4-acetylderivát.

Katalytická redukce sloučeniny vzorce 3 skýtá v kvantitativním výtěžku kyselinu vzorce 4, tj. základní sloučeninu při syntéze tetracyclického chromoforu. Kyselina vzorce 4 se ihned převede na směs obou isomerů vzorce 6 reakcí s 1,4-dimethoxynaftalénem v přítomnosti trifluoracetanhydridu a trifluoroctové kyseliny. Katalytická redukce benzylické karbonylové funkce směsi (6) a následující působení kyselinou sírovou při teplotě místnosti skýtá směs tetracyclických isomerů vzorce 7. Reakcí této směsi vzorce 7 s kyselinou sírovou při teplotě 80 °C se získá směs nových anthracyklonů vzorce 8 a 9. Zavedení hydroxylových skupin k dosažení sloučenin vzorce 10 a 11 se provádí o sobě známým způsobem. Ve skutečnosti odpovídají postupy pro

oxidaci ketonů vzorce 8 a 9 na odpovídající hydroxyketony vzorce 10 a 11 těm postupům, které se používají v případě representativních 20-ketosteroidů [(i) směs butoxidu draselného a kyslíku, dimethylformamid, teplota -20°C ; (ii) triethylester fosforečné kyseliny, dimethylformamid, teplota -20°C ; J. N. Garden a další, J. Org. Chem. **33**, 3294 (1968)] nebo [(i) acetanhydrid, kyselina chloristá; (ii) m-chlorperbenzoová kyselina; J. Attenburrow a další, J. Chem. Soc., 4547 (1961)].

Konečně se zavedení hydroxylové skupiny do polohy 7 sloučenin vzorce 10 a 11 provádí benzylickou bromací a následující solvolýzou [C. M. Wong a další, Can. J. Chem. **51**, 446 (1973)]. Dělení na optické isomery se provádí obvyklým způsobem převedením na diastereomerní deriváty za použití chirálního dělicího činidla (C. T. Eliel "Stereochemistry of Carbon Compounds", McGraw, 1962, kapitola 4) a skýtá (+)-4-demethoxy-6-deoxydaunomycinon (II; $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$) a (+)-4-demethoxy-11-deoxydaunomycinon (II; $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$).

Sloučeniny získané postupem podle vynálezu se používají k výrobě farmaceuticky cenných, zejména protinádorově účinných glykosidů anthracyklinu obecného vzorce I



(I)

v němž

jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená vodík a druhý znamená hydroxylovou skupinu,

R_3 , R_4 a R_5 znamenají nezávisle na sobě vodík nebo hydroxylovou skupinu a

X znamená vodík nebo trifluoracetylovou skupinu,

s tím, že R_4 a R_5 neznamenaají současně hydroxyskupiny, a dále s tím, že když R_3 znamená hydroxyskupinu, pak X znamená vodík, a jejich farmaceuticky použitelných adičních solí a kyselinami.

Následující příklady vynález blíže objasňují, avšak jeho rozsah v žádném případě neomezují.

Příklad 1

Výroba monomethyl-1,2,3,6-tetrahydroftalátu (vzorec 2, $R = \text{CH}_3$)

Roztok 50 g (0,329 mol) anhydridu 1,2,3,6-tetrahydroftalové kyseliny vzorce 1 ve směsi 200 ml methylenchloridu a 300 ml methanolu s obsahem 1 g p-toluensulfonové kyseliny se udržuje 4 hodiny na teplotě varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se potom odpaří ze sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v chloroformu, promyje se vodou a odpaří se k suchu, přičemž se získá 56 g sloučeniny uvedené v názvu (výtěžek 83 %), která se překrysta-

luje z petroletheru (60 °C). Získaná sloučenina má teplotu tání 85 °C. Chromatografie na tenké vrstvě (silikagelové destičky Merck F₂₅₄, rozpouštědlový systém: směs chloroformu a acetonu 2 : 1, vztaženo na objem): $R_f = 0,28$.

P ř í k l a d 2

Výroba monomethyl-4-acetyl-1,2,3,6-tetrahydroftalátu (sloučenina vzorce 3, $R = CH_3$)

K suspenzi 85 g (0,64 mol) bezvodého chloridu hlinitého v 1,5 litru bezvodého methylenchloridu se za míchání pod atmosférou dusíku přikape při teplotě -5 °C 75 ml (1 mol) acetylchloridu. Potom se přidá 40 g (0,217 mol) sloučeniny vyrobené způsobem podle příkladu 1 v 750 ml bezvodého methylenchloridu a to během 2 hodin. Reakční směs se udržuje 6 hodin při teplotě -5 °C a potom přes noc při teplotě místnosti. Po přidání 1 kg ledu se organická fáze oddělí, promyje se vodou a odpaří se k suchu. Na zbytek rozpuštěný v 500 ml methanolu se působí 50 g uhlíkatu draselného při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Po filtraci se rozpouštědlo odpaří a zbytek rozpuštěný ve vodě se promyje chloroformem. Vodný alkalický roztok se upraví na hodnotu pH 3 a opakovaně se extrahuje chloroformem. Zbytek získaný po odpaření rozpouštědla se čistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi chloroformu a acetonu (95 : 5, vztaženo na objem) jako elučního činidla. Získá se 28 g (57 % z celkového výtěžku) sloučeniny uvedené v názvu, která se překrystaluje ze směsi diethyletheru a petroletheru a má teplotu tání 94 až 96 °C. Chromatografie na tenké vrstvě (silikagelové destičky Merck F₂₅₄, rozpouštědlový systém: směs chloroformu a acetonu 2 : 1, vztaženo na objem) $R_f = 0,22$.

IČ spektrum (technika KBr): 1660 cm^{-1} C=O α, β - nenasyceného ketonu, 1690 cm^{-1} C=O kyseliny, 1 720 cm^{-1} C=O esteru.

NMR spektrum (deuterovaný chloroform): δ 2,33 (s, 3H, COCH₃), 2,55 - 2,95 (m, 4H, CH₂-C' = -CH-CH₂), 3,00-3,30 (m, 2H, CH₃OCOCH, HOCOCH), 3,70 (s, 3H, COOCH₃), 6,91 (m, 1H, CH=), 9,81 (s, 1H, COOH).

Hmotnostní spektrum (ionizace nárazem elektronů): m/e 226 (M^+); m/e 208 ($M^+ - H_2O$); m/e 195 ($M^+ - OCH_3$); m/e 180 ($M^+ - H_2O - CO$); m/e 121 ($M^+ - H_2O - CO - COOCH_3$).

P ř í k l a d 3

Výroba monomethyl-4-acetylperhydroftalátu (sloučenina vzorce 4, $R = CH_3$)

Roztok 4,6 g sloučeniny vyrobené podle příkladu 2 ve 120 ml ethanolu se při teplotě místnosti a při tlaku asi 0,1 MPa hydrogenuje v přítomnosti 0,6 g 10% paladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru. Odpařením rozpouštědla se získá sloučenina uvedená v názvu v kvantitativním výtěžku.

IČ spektrum (film): 1 680 cm^{-1} CO kyseliny, 1 710 cm^{-1} CO ketonu, 1 730 cm^{-1} CO esteru.

NMR spektrum (deuterovaný chloroform): δ 1,5 - 2,6 (m, 8H), 2,18 (s, 3H, SOCH₃), 3,28 (m, 1H), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 8,53 (široký s, 1H, COOH).

P ř í k l a d 4

Výroba 1,4-dimethoxy-3-(2'-methoxykarbonyl-4'-acetyl-cyklohexylkarbonyl)naftalenu a 1,4-dimethoxy-3-(2'-methoxykarbonyl-5'-acetyl-cyklohexylkarbonyl)naftalenu (sloučeniny vzorce 6, $R = CH_3$).

Roztok 3,2 g (0,017 mol) 1,4-dimethoxynaftalenu a 4,0 g (0,017 mol) sloučeniny vyrobené podle příkladu 3 v 50 ml trifluoroacethanhydridu a 25 ml trifluoroctové kyseliny se udržu-

je 24 hodin na teplotě varu pod zpětným chladičem. Zbytek získaný po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se rozpustí v chloroformu a promyje se vodným nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom vodou. Zbytek získaný po odpaření rozpouštědla se potom čistí na sloupci silikagelu, přičemž se používá chloroform jako eluční činidlo. Získá se 3,5 g směsi isomerních sloučenin, které jsou uvedeny v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě (silikagelové destičky Merck F₂₅₄, rozpouštědlový systém: směs chloroformu a acetonu 98 : 2, vztaženo na objem): $R_f = 0,3$.

Hmotnostní spektrum (desorpce polem): m/e 398 (M^+)

IČ spektrum (film): 1 660 cm^{-1} CO α, β - nenasyčeného ketonu, 1 710 cm^{-1} CO ketonu, 1 720 cm^{-1} CO esteru.

NMR spektrum (deuterovaný chloroform): δ 1,5 - 2,3 (m, 8H), 2,18 (s, 3H, COCH_3), 3,67 (s, 3H, COOCH_3), 3,65 (m, 1H), 4,00 - 4,02 (dva s, OCH_3), 7,01 (s, 1H). 7,5 - 8,5 (m, 4H).

Příklad 5

Výroba 6,6a,7,8,9,10,10a,11-oktahydro-5,12-dimethoxy-11-oxo-8-acetylnaftalenu a 6,6a,7,8,9,10,10a,11-oktahydro-5,12-dimethoxy-11-oxo-9-acetylnaftalenu (sloučenina vzorce 7)

Roztok 0,45 g (1,1 mol) směsi isomerních sloučenin vyrobených v příkladu 4 ve 40 ml ethanolu a 0,2 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny se hydrogenuje při teplotě místnosti v přítomnosti 0,3 g 5% paladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru. Katalyzátor se odfiltruje a roztok se odpaří za sníženého tlaku k suchu. Zbytek se rozpustí v 10 ml koncentrované sírové kyseliny. Reakční směs se nechá stát 20 minut a potom vylije do studené vody a extrahuje se chloroformem. Organická fáze se promyje vodným nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom vodou a odpaří se k suchu. Zbytek se čistí chromatografickým na sloupci silikagelu, přičemž se jako elučního činidla používá chloroformu. Získá se 0,2 g směsi isomerních sloučenin, které jsou uvedeny v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě (silikagelové destičky Merck F₂₅₄; rozpouštědlový systém: směs chloroformu a acetonu 98 : 2, vztaženo na objem) $R_f = 0,33$.

Hmotnostní spektrum (ionizace nárazem elektronů): m/e 353 (M^+), m/e 337 ($M - \text{CH}_3$), m/e 43 (CH_3CO^+).

IČ spektrum (technika KBr): 1 680 cm^{-1} C=O α, β -nenasyčeného ketonu, 1 705 cm^{-1} C=O ketonu.

NMR spektrum (deuterovaný chloroform): δ 1,8 až 2,8 (m, 8H), 2,28 (s, 3H, COCH_3), 3,2 až 3,8 (m, 3H), 3,95 (s, 3H, OCH_3), 4,05 (s, 3H, OCH_3), 7,4 až 8,4 (m, 4H).

Příklad 6

Výroba 5,7,8,9,10,12-hexahydro-5,12-dioxo-11-hydroxy-9-acetylnaftalenu (sloučenina vzorce 8) a 5,7,8,9,10,12-hexahydro-5,12-dioxo-6-hydroxy-9-acetylnaftalenu (sloučenina vzorce 9)

Roztok 0,05 g směsi isomerních sloučenin vyrobených v příkladu 5 v 5 ml koncentrované kyseliny sírové se zahřívá 1 hodinu na teplotu 80 °C. Reakční směs se vylije do studené vody a provede se extrakce chloroformem. Organická fáze se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom vodou a za sníženého tlaku se zahustí na malý objem a poté se chromatografuje na sloupci silikagelu, přičemž se jako elučního činidla používá chloroformu. Získá se směs (1:1) isomerních sloučenin uvedených v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě (silikagelové destičky Merck F₂₅₄; rozpouštědlový systém: směs chloroformu a acetonu 98:2, vztaženo na objem): $R_f = 0,5$.

Hmotnostní spektrum (ionizace nárazem elektronů): m/e 320 (M^+), 227 ($M^+ - CH_3CO$), 259 ($M^+ - CH_3CO - H_2O$), 43 (CH_3CO^+).

IČ spektrum (technika KBr): 1 625 cm^{-1} vázaný C=O-chinon, 1 670 cm^{-1} volný C=O-chinon, 1 710 cm^{-1} C=O-ke-ton, 2 940 cm^{-1} vázaný OH.

NMR spektrum (deuterovaný chloroform): δ 1,8 až 2,3 (m, 3H), 2,30 (s, 3H, COCH₃), 2,6 až 3,1 (m, 4H), 7,4 až 8,4 (m, 5H), 11,71 a 11,75 (dva s, 1H, OH fenolický).

UV spektrum (Vis) (CHCl₃): 250, 267, 414 nm.

P ř í k l a d 7

Výroba 4-demethoxy-6,7-dideoxydaunomycinonu (sloučenina vzorce 10) a 4-demethoxy-7,11-dideoxydaunomycinonu (sloučenina vzorce 11)

0,32 g směsi sloučenin vzorce 8 a 9 vyrobené způsobem popsaným v příkladu 6 se rozpustí ve 38 ml acetanhydridu a roztok se po dobu 18 hodin udržuje na teplotě varu pod zpětným chladičem v přítomnosti 0,19 g p-touensulfonové sloučeniny. Odpařením reakční směsi za sníženého tlaku se získá zbytek, který se rozpustí ve 40 ml methylenchloridu a k roztoku se přidá 0,258 g m-chlorperbenzové kyseliny. Po 2 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a potom vodou. Zbytek získaný po odpaření rozpouštědla se rozpustí ve směsi acetonu a ethanolu a poté se na roztok působí 30 ml 1N roztoku hydroxidu sodného při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Po běžném zpracování se surový produkt chromatografuje na sloupci silikagelu, přičemž se jako elučního činidla používá chloroformu. Získají se v čisté formě sloučeniny, které jsou uvedeny v názvu. Chromatografie na tenké vrstvě (silikagelové destičky Merck F₂₅₄; rozpouštědlový systém: směs chloroformu a acetonu 98 : 2, vztaženo na objem) pro sloučeninu vzorce 10 : $R_f = 0,18$.

Hmotnostní spektrum (ionizace nárazem elektronů): m/e 336 (M^+), 318 ($M - H_2O$), 293 ($M - CH_3CO$), 275 ($M - CH_3CO - H_2O$).

NMR spektrum, 80 MHz (deuterovaný chloroform): δ 1,92 (m, 2H, H-8), 2,38 (s, 3H, COCH₃), 3,01 (m, 4H, H-7, H-10), 3,83 (s, 1H, OH-9), 7,64 (s, 1H, H-6), 7,70 až 8,3 (m, 4H, aromatický), 13,03 (s, 1H, OH-11).

IČ spektrum (technika KBr): 1 620 cm^{-1} vázaný C=O-chinon, 1 665 cm^{-1} volný C=O chinon, 1 705 cm^{-1} C=O-ke-ton.

UV spektrum (Vis) (CHCl₃): 250, 267, 414 nm.

Chromatografie na tenké vrstvě (silikagelové destičky Merck F₂₅₄; rozpouštědlový systém: směs chloroformu a acetonu 98:2, vztaženo na objem) pro sloučeninu vzorce 11: $R_f = 0,15$.

Hmotnostní spektrum (ionizace nárazem elektronů): m/e 336 (M^+).

NMR spektrum, 80 MHz (deuterovaný chloroform): δ 2,0 (m, 2H, H-8), 2,38 (s, 3H, COCH₃), 2,75-3,28 (dva d, $J=17$, 4 Hz, 2H, H-10), 3,0 (m, 2H, H-7), 3,75 (s, 1H, OH-9), 7,51 (s, 1H, H-11), 7,7-8,4 (m, 4H, aromatický), 12,99 (s, 1H, OH-6).

UV spektrum (Vis) (CHCl_3): 250, 267, 414 nm.

IČ spektrum (technika KBr): 1 625 cm^{-1} vázaný C=O-chinon, 1 665 cm^{-1} volný C=O-chinon,
1 705 cm^{-1} C=O-keton.

Příklad 8

Výroba ($\pm$)-4-demethoxy-6-deoxydaunomycinonu (sloučenina vzorce II, $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$)

Na roztok 0,5 g ($\pm$)-4-demethoxy-6,7-dideoxydaunomycinonu (sloučenina vzorce 10), která byla vyrobena způsobem popsaným v příkladu 7, v 50 ml benzenu se při teplotě varu pod zpětným chladičem působí po dobu 4 hodin 1,2 ml ethylenglykolu v přítomnosti 0,045 g p-toluensulfonové kyseliny, přičemž se získá 0,4 g odpovídajícího derivátu 13-ketalu, který krystaluje přímo z ochlazené reakční směsi. Tato sloučenina se rozpustí ve 250 ml tetrachlormethanu a k roztoku se přidají 2 ml roztoku 3,2 g bromu v 32 ml tetrachlormethanu a reakční směs se zahřívá na teplotu 45 °C po dobu 6 hodin v přítomnosti 0,46 g 2,2-azo-bis-isobutyronitrilu. Ochlazená reakční směs se extrahuje 1N vodným roztokem hydroxidu sodného a zbarvená vodná fáze se upraví na pH 8,5 a poté se extrahuje chloroformem. Organické extrakty se zahustí na malý objem, přičemž se získá 0,11 g krystalického 4-demethoxy-6-deoxy-13-ketal-daunomycinonu.

Chromatografie na tenké vrstvě (silikagelové destičky Merck F₂₅₄; rozpouštědlový systém: směs chloroformu a dimethylketonu 9 : 1 objem/objem): $R_F = 0,21$.

Hmotnostní spektrum (ionizace nárazem elektronů): m/e 396 (M^+).

NMR spektrum (deuterovaný chloroform): δ 1,47 (s, 3H, 14-CH₃), 1,53 (s, 1H, OH-9), 2,27 (ddd, 2H, H-8, $J=14,5$ Hz, 4,5 Hz, 6,0 Hz), 3,02 (dd, 2H, H-10, $J=17,5$ Hz), 3,90 (d, 1H, OH-7, $J=10,5$ Hz), 4,09 (s, 4H, OCH₂CH₂O), 4,90 (dd, 1H, H-7, $J=4,5$, 6,0 Hz), 7,85, 8,26 (m, 4H, aromatický), 7,98 (s, 1H, H-6), 13,11 (s, 1H, OH-11).

IČ spektrum (technika KBr): 1 620 cm^{-1} vázaný C=O-chinon, 1 670 cm^{-1} volný C=O-chinon.

Konečně se provádí hydrolýza ketalové skupiny působením vodného roztoku chlorovodíku v acetonu (300 ml 0,25N roztoku) při teplotě místnosti po dobu 3 hodin.

Sloučenina vzorce II ($R_1=\text{OH}$, $R_2=\text{H}$) vykazuje následující data:

Chromatografie na tenké vrstvě (silikagelové destičky Merck F₂₅₄ za použití směsi chloroformu a acetonu (9 : 1), vztaženo na objem, jako rozpouštědlového systému): $R_F = 0,24$.

Hmotnostní spektrum (desorpce polem): m/e 352 (M^+).

NMR spektrum, 270 MHz (deuterovaný chloroform): δ 2,42 (s, 3H, COCH₃), 2,98 (d, 1H, $H_{\text{ex}}-10$, $J_{\text{gem}} 17,9$ Hz), 3,13 (d, 1H, $H_{\text{e}}-10$, $J_{\text{gem}} 17,9$ Hz), 4,07 (d, OH-7, $J=10$ Hz), 4,46 (s, OH-9), 4,93 (m, $H_{\text{eq}}-7$, $J=10$ Hz po přidání deuterované vody $W_H=8\text{Hz}$), 7,99 (s, H-6), 13,07 (s, OH-11).

P ř í k l a d 9

Výroba ($\pm$)-4-demethoxy-11-deoxydaunomycinonu (sloučenina vzorce II, $R_1 = H$, $R_2 = OH$)

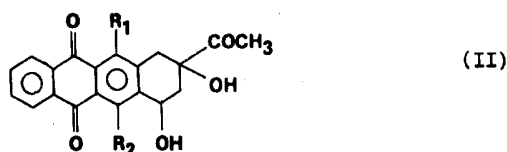
Sloučenina vzorce II, vyrobená způsobem popsaným v příkladu 7, se podle údajů uvedených v příkladu 8 převede na sloučeninu uvedenou v názvu.

Chromatografie na tenké vrstvě (silikagelové destičky Merck F₂₅₄, rozpouštědlový systém: směs chloroformu a acetonu 9 : 1, vztaženo na objem) pro sloučeninu vzorce II ($R_1 = H$, $R_2 = OH$): $R_f = 0,34$.

NMR spektrum (60 MHz) (směs deuterovaného chloroformu a perdeuterovaného dimethylsulfoxidu): δ 2,42 (s, CH_3CO), 3,08 (d, $H_{ax}-10$, J_{gem} 18 Hz), 3,28 (d, $H_{eq}-10$, J_{gem} 18 Hz), 5,32 (m, $H_{eq}-7$, $W_H=10$ Hz), 6,62 (s, H-11), 13,24 (s, OH-6), 7,7-8,5 (m, 4 aromatické protony).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby nových racemických aglykonů obecného vzorce II



v němž

jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená vodík a druhý z těchto zbytků znamená hydroxylovou skupinu, vyznačující se tím, že se na anhydrid 1,2,3,6-tetrahydroftalové kyseliny vzorce 1



působí alkoholem obecného vzorce



v němž

R znamená nižší alkylovou skupinu, substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo aryllovou skupinou,

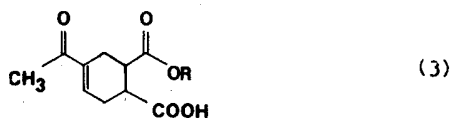
přítom získaný odpovídající monoester obecného vzorce 2



v němž

R má shora uvedený význam,

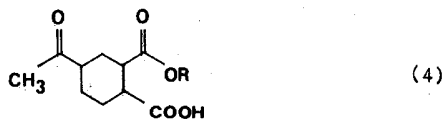
se podrobí Friedel-Craftsově reakci s acetylchloridem a poté působení mírných alkalických podmínek, přičemž se získá α , β -nenasycený keton obecného vzorce 3



v němž

R má shora uvedený význam,

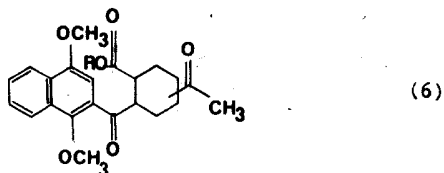
který se katalytickou redukcí převede na odpovídající 4-acetylperhydroftalát obecného vzorce 4



v němž

R má shora uvedený význam,

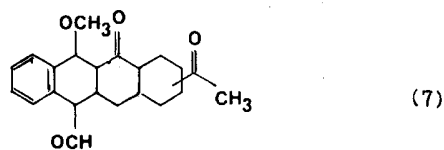
tato sloučenina reakcí s 1,4-dimethoxynaftalenem v přítomnosti anhydridu trifluoroctové kyseliny skýtá směs obou isomerních sloučenin obecného vzorce 6



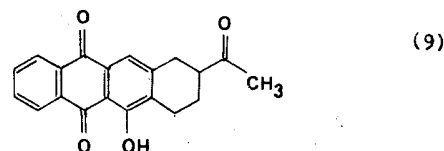
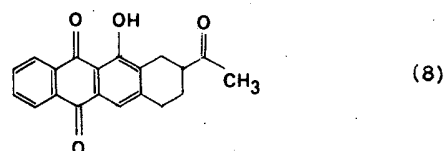
v němž

R má shora uvedený význam,

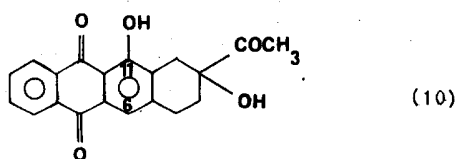
získaná směs isomerů se katalyticky redukuje na benzylické karbonylové funkci a potom se na ni působí kyselinou sírovou při teplotě místnosti, přičemž se získá směs tetraacyklických isomerů vzorce 7



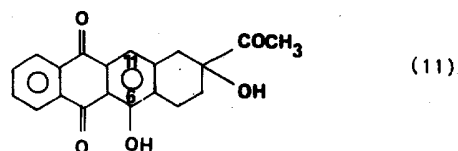
která následujícím působením kyseliny sírové při teplotě 80 °C po dobu 1 hodiny skýtá 1:1-směs racemických anthracyklinonů vzorců 8 a 9



na tuto směs se působí nejprve vroucím acetanhydridem v přítomnosti p-toluensulfonové kyseliny a poté m-chlorperbenzoovou kyselinou při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, přičemž se získá diastereomerní směs racemického (±)-4-demethoxy-6,7-dideoxydaunomycinonu vzorce 10



a racemického $(\pm)$ -4-demethoxy-7,11-dideoxydaunomycinonu vzorce 11



která se rozdělí chromatografickým na silikagelu, načež se na každou takto získanou racemickou sloučeninu odděleně působí ethylenglykolem v benzenu za varu pod zpětným chladičem a v přítomnosti p-toluensulfonové kyseliny k získání příslušného 13-ketalu, tyto ketaly se potom podrobují benzylické bromaci působením bromu v tetrachlormethanu v přítomnosti 2,2'-azobis-isobutyronitrilu, načež se ketalová skupina hydrolyzuje vodným roztokem ohlorovodíku v acetonu při teplotě místnosti po dobu 3 hodin, přičemž se zvláště získá racemický $(\pm)$ -4-demethoxy-6-deoxy-daunomycinon a racemický $(\pm)$ -4-demethoxy-11-deoxy-daunomycinon vzorce II.