



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 C 50/38
C 07 C 69/017



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

11

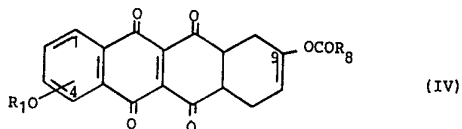
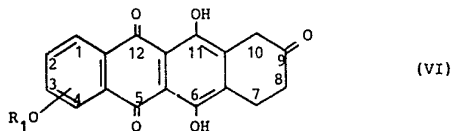
633 766

<p>21 Gesuchsnummer: 12719/78</p> <p>62 Teilgesuch von: 14188/76</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 11.11.1976</p> <p>30 Priorität(en): 18.11.1975 US 632939</p> <p>24 Patent erteilt: 31.12.1982</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 31.12.1982</p>	<p>73 Inhaber: Research Corporation, New York/NY (US)</p> <p>72 Erfinder: Andrew S. Kende, Pittsford/NY (US) John E. Mills, Rochester/NY (US) Yuh-Geng Tsay, Taichung (TW)</p> <p>74 Vertreter: Jean Hunziker, Zürich</p>
--	---

54 Verfahren zur Herstellung von Regioisomeren von Naphthacentrionverbindungen.

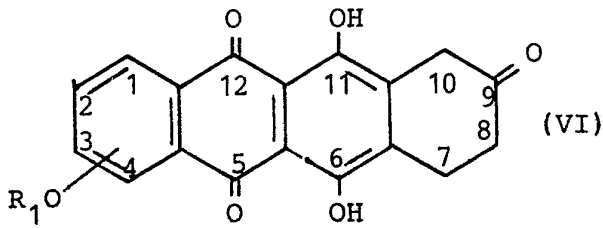
57 Zur Herstellung von 1- und 4-Regioisomeren der in Anspruch 1 angegebenen Formel (VI) werden die entsprechenden 9-Ester-Verbindungen der in Anspruch 1 angegebenen Formel (IV) oder deren Enole zur Ester-spaltung hydrolysiert.

Die erhaltenen Verbindungen (VI) sind zur synthetischen Gewinnung des an sich bekannten Daunomycins bzw. von dessen Derivaten geeignet, die z.B. als Ausgangsstoffe für die Gewinnung von Antibiotika mit Antitumorwirkung brauchbar sind.

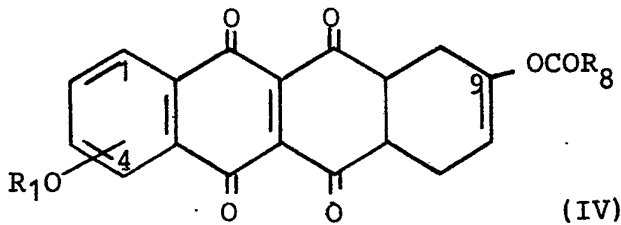


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 1- und 4-Regioisomeren der Formel (VI)



in der R_1 Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkanoyl, Phenyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkyl oder -niederalkanoyl bedeutet, wobei die Substituenten Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen sind und alle Niederalkyl- bzw. Niederalkanoylteile jeweils 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass man die entsprechenden 9-Esterverbindungen der Formel (IV)



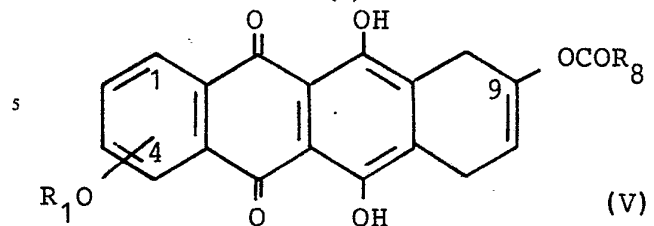
Das Patent betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1- und 4-Regioisomeren der in Anspruch 1 angegebenen Formel (VI), die sich für eine neue, hier beschriebene Synthese von (+)-7-Deoxydaunomycinon und dessen Analoga eignen.

Von natürlichem Daunomycin abgeleitetes 7-Deoxydaunomycinon ist an sich und als Ausgangsstoff für die Herstellung der klinisch akzeptierten Antitumor-Antibiotika Daunomycin und dessen Derivat Adriamycin bekannt. Adriamycin ist in den US-PS 3 590 028 und 3 803 124 beschrieben und es ist bekannt, dass das Adriamycin aus Daunomycin oder seinem Aglycon Daunomycin hergestellt werden kann.

Eine Gesamtsynthese von Daunomycinon ist von Wong und anderen [Canad. J. Chem., 51, 446 (1973)] veröffentlicht worden, gibt jedoch so geringe Ausbeuten, dass sie als kom-

2

oder deren Enole der Formel (V)

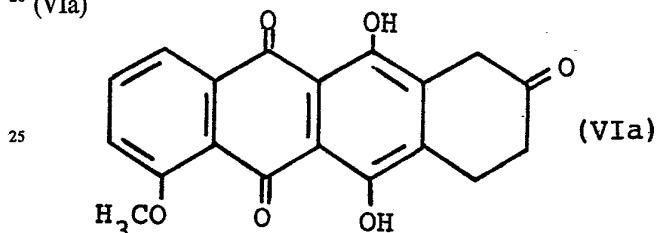


wobei R_8 in den Formeln (IV) und (V) Alkyl, Aryl oder Aralkyl bedeutet, zur 9-Esterspaltung hydrolysiert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 Methyl, Benzyl oder Wasserstoff bedeutet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das erhaltene Gemisch der 1- und 4-Regioisomeren der Formel (VI) zur getrennten Gewinnung der 1-Isomeren bzw. der 4-Isomeren der Kristallisation unterwirft.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei R_1 Methyl ist, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (VIa)



gewinnt.

5. Nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 hergestellte Verbindung der Formel (VI).

6. Verbindung der Formel (VIa) nach Anspruch 5, hergestellt nach dem Verfahren gemäss Anspruch 4.

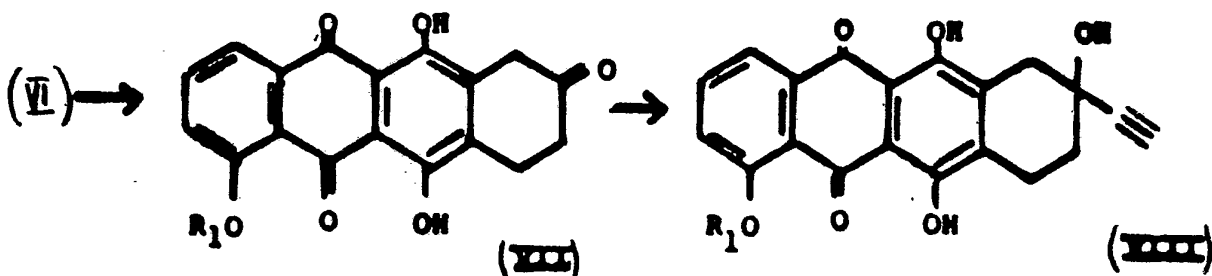
merziell gangbare Alternative zur fermentativen Gewinnung von Daunomycin und Ariamycin nicht geeignet ist.

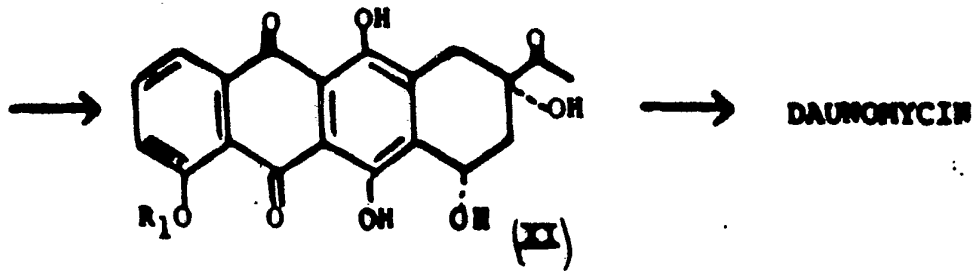
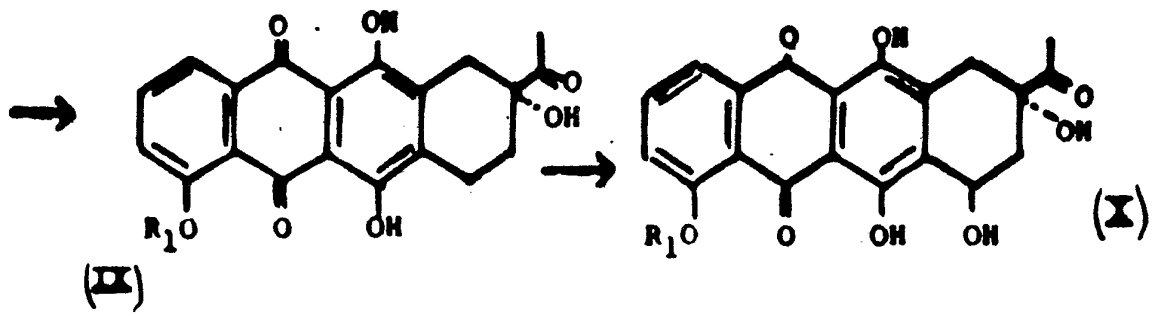
Die Synthese von (+)-9-Deoxydaunomycinon, einem anderen Zwischenprodukt bei der Synthese von Daunomycin, ist in J. Amer. Chem. Soc., 97, 4425 (1975) beschrieben worden, unterscheidet sich aber erheblich von der hier beschriebenen Daunomycinonsynthese.

Die Bildung von Daunomycin durch Koppeln von Daunomycinon mit dem entsprechenden Zucker, Daunosamin, ist von Acton et al, in J. Med. Chem., 17, 659 (1974) beschrieben und der genannte Zucker ist in Chem. Commun. 50 973 (1967) offenbart.

Es wurde gefunden, dass man ausgehend von den 1- und 4-Regioisomeren der in Anspruch 1 angegebenen Formel (VI) auf folgendem, im Reaktionsschema A zusammengefassten Syntheseweg zum Daunomycinon bzw. Daunomycin und entsprechenden Analoga gelangen kann, wobei R_1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat.

Schema A





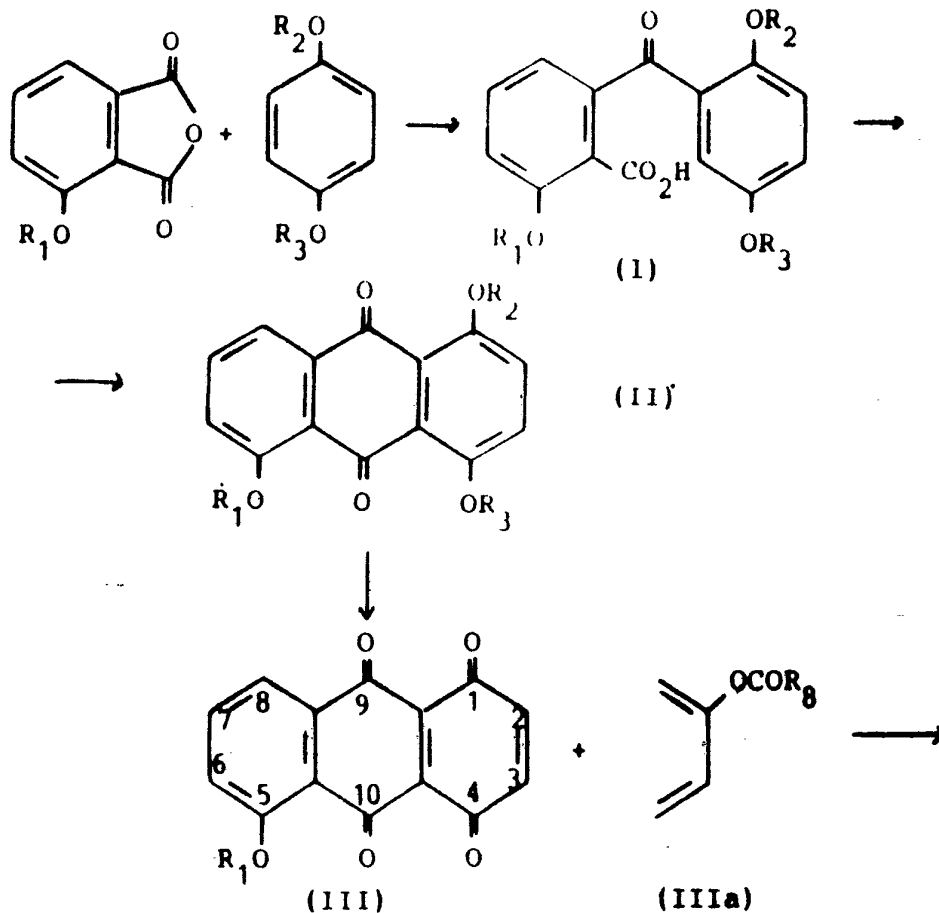
Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der für die Synthese nach Schema A verwendbaren 1- und 4-Regioisomeren der Formel (VI) ist gekennzeichnet durch die in Anspruch 1 genannten Merkmale. Bevorzugte Ausführungsformen des Verfahrens haben die in den Ansprüchen 2-4 genannten Merkmale.

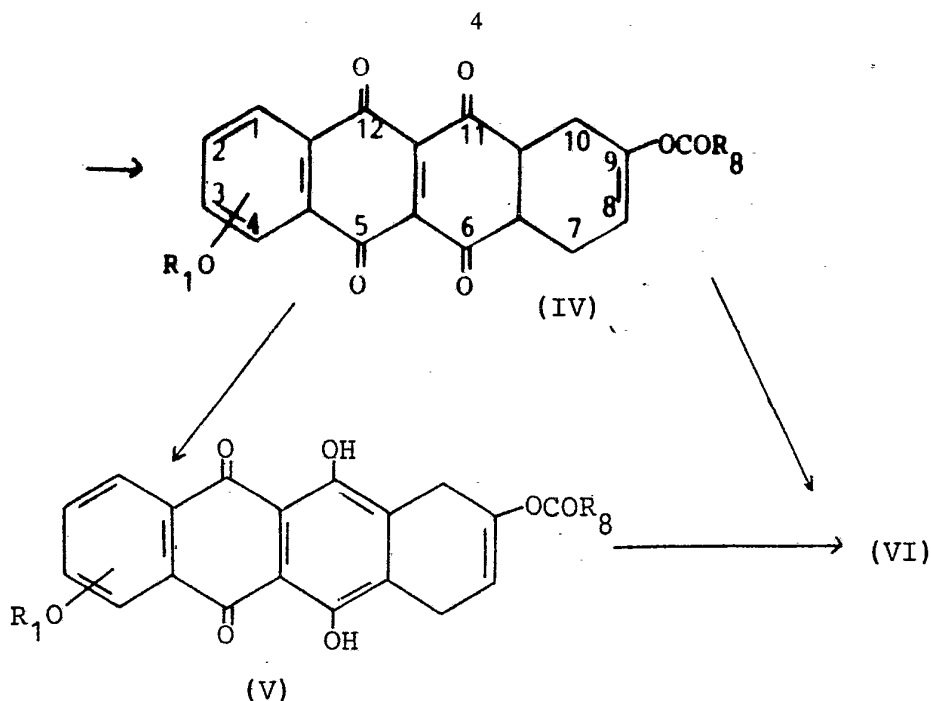
Die für das erfindungsgemäße Verfahren verwendeten Verbindungen der Formel (IV) bzw. deren Enole der Formel

(V) sind neue Verbindungen, die nach dem in Schema B dargestellten und im Patent Nr. 630 888 eingehender beschriebenen Verfahren erhältlich sind.

In Schema B ist ferner angedeutet, dass die Synthese der Verbindungen (VII) nach dem Verfahren der vorliegenden Erfindung direkt von der Verbindung (IV) oder dem entsprechenden Enol (V) ausgeht.

Schema B





Aus den obigen Reaktionsschemata ergibt sich, dass als Verbindungen (II) die entsprechenden Triester oder Trihydroxyverbindungen verwendet werden können, wenn über das vorliegende Verfahren das 4-O-Demethyl-Analog von (+)-7-Deoxydaunomycin hergestellt werden soll, das auch als (+)-7-Deoxycarminomycin bekannt und ein Zwischenprodukt für das biologisch aktive Carminomycin-I ist, das z. B. in J. Am. Chem. Soc. 97 (1975) 5955 beschrieben ist.

Für Zielverbindungen der Formel (IX) mit einer Äthergruppe in Position 4 beginnt man zweckmässig mit einem Triäther der Formel (II), wie er durch Friedel-Crafts-Reaktion des entsprechenden Phthalsäureanhydrides und des entsprechenden Hydrochinondiäthers erhältlich ist; die dabei entstehende Verbindung (I) kann dann, z. B. mit konzentrierter Schwefelsäure, wasserfreiem Fluorwasserstoff oder Polyphosphorsäure zum Triäther (II) cyclisiert werden. Die so erhaltene Verbindung (II) kann dann zum entsprechenden Chinizarinchinon (III) oxidiert werden. Wenn die Verbindung (II) ein Triäther ist, kann man als Verbindung (III) den 5-Äther von Chinizarinchinon erhalten. Hierbei wird als Oxidationsmittel vorzugsweise Silber(II)-oxid in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel in Gegenwart von Mineralsäure verwendet. Wenn in Formel (II) R_2 gleich R_3 gleich H ist, kann die Oxidation zweckmässig mit Schwermetallverbindungen als Oxidationsmittel erzielt werden, z. B. mit Cerammoniumnitrat oder mit Bleitetraacetat in Essigsäure. Um zu Carminomycin zu gelangen, bei dem sich eine Hydroxylgruppe in 5-Stellung befindet, kann das nach bekannten Methoden gewonnene 5-Hydroxychinizarinchinon als Verbindung (III) verwendet werden.

Zur Herstellung der Verbindungen (IV) kann man die Verbindungen (III) einer Diels-Alder-Kondensation mit Verbindungen (IIIa) unterziehen, um daraus die 1- und 4-Regioisomeren der Formel (IV) zu bilden, z. B. die 1- und 4-Äther oder 1- und 4-Ester von 7,10-Dihydro-1,9- und 4,9-Dihydroxy-5,6-11,12-naphthacendentetraon-9-ester (IV). Wenn die Verbindung (III) das 5-Hydroxychinizarinchinon ist, erhält man die Regioisomeren 1- und 4-Phenol-9-ester der Formel (IV).

Die 1- und 4-Regioisomeren der Formel (IV) können zur direkten Herstellung der Verbindungen (VI) durch 9-Esterspaltung z. B. mit starker Säure in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel behandelt werden.

Zur Herstellung der 1- und 4-Regioisomeren der Formel (VI) durch 9-Esterspaltung der entsprechenden Enole (V) werden die letzteren vorzugsweise mit mineralischer oder organischer Säure in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wie Ethanol oder Tetrahydrofuran bzw. mit wässriger Essigsäure behandelt; die 9-Esterspaltung der Enole (V) lässt sich aber auch mit milden Basen erreichen.

Gewünschtenfalls können die Verbindungen (IV) vor der 9-Esterspaltung in die entsprechenden Enolverbindungen (V) umgewandelt werden, z. B. durch Behandlung in einem Lösungsmittel mit einem Protonenakzeptor oder -donator.

Wenn gewünscht, kann man eine nach dem Verfahren der Erfindung erhaltene Mischung der 1- und 4-Regioisomeren (VI) zur Trennung der Isomeren aufarbeiten, etwa durch Fraktionierung mit Lösungsmittel bzw. durch fraktionierte Kristallisation, und beispielsweise in Form des entsprechenden 4-Isomeren der Formel (VII) für die nachfolgenden Stufen einer Synthese nach Schema A verwenden.

Alternativ kann diese Synthese aber auch mit den entsprechenden Mischungen der 1- und 4-Regioisomeren weitergeführt werden. Beispielsweise kann man eine Verbindung (VII) durch Reaktion mit Alkalimetallacetylid oder einem Ethinyl-Grignard-Reaktionsmittel zum 4-Äther von 9-Ethinyl-7,10-dihydro-4,6,9,11-tetrahydroxy-5,12(8H)-naphthacendion (VIII) umwandeln. Durch Hydrieren der Ethinylgruppe kann man dann den 4-Äther von 9-Acetyl-7,10-dihydro-4,6,9,11-tetrahydroxy-5,12(8H)-naphthacendion (IX) erhalten. Der 4-Methyläther (IX) ist das (+)-7-Deoxydaunomycin. Die 4-Hydroxyverbindung (IX) ist das (+)-7-Deoxycarminomycin.

Sowohl Deoxydaunomycinon als auch Deoxycarminomycinon können nach verschiedenen Methoden in die entsprechende 7-hydroxylierte Verbindung und dann in Daunomycin und Carminomycin umgewandelt werden. Die Einführung des 7-Hydroxyl kann durch benzyliche Bromierung, gefolgt von einer Solvolyse, erreicht werden. Die anschliessende Glycosidierung am C-7-Hydroxyl wird zweckmässig so vorgenommen, wie es von Acton und anderen angegeben worden ist.

Da die 9-Estergruppe der Verbindungen (IV) bzw. (V) beim erfindungsgemässen Verfahren gespalten wird, ist die Wahl der Gruppe COR_8 in diesen Verbindungen bzw. deren

Vorverbindung (IIIa) nicht kritisch. Es kann daher irgendeine einigermaßen leicht hydrolysierbare Estergruppe benutzt werden. Dazu gehören Alkanoate, insbesondere niedere Alkanoate, wie Acetat, Propionat, Butyrate, Valerat und dergleichen, Aroylester, beispielsweise Benzoat und Naphthoat, und deren kernsubstituierte Derivate, Aralkanoate, zweckmässig niedere Arylalkanoate, wie niedere Phenylalkanoate, zweckmässig Benzylacetate, Benzylpropionat, Benzylbutyrat und dergleichen. Davon werden das Acetat und das Benzoat bevorzugt.

Die Reaktionen können in polaren oder nichtpolaren Lösungsmitteln durchgeführt werden, z. B. in Kohlenwasserstoffen, zweckmässigerweise aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie Xylol oder Toluol, oder auch Halogenkohlenwasserstoffen, wie Chloroform oder Methylenchlorid sowie Gemischen hiervon.

Die fakultative Enolisierung der Verbindung (IV) mit einem Protonenakzeptor oder -donator kann in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt werden. Mit Vorteil können Salze von Alkanoin-, Aroin- oder Aralkanoinsäuren, beispielsweise Acetate, Butyrate, Benzoate, Naphthoate, Phenylacetate, Phenylpropionate und dergleichen, in Gegenwart der entsprechenden Säure, zweckmässig der gleichen Säure wie die, die das Anion des Salzes bildet, verwendet werden. Vorzugsweise wird die Verbindung (IV) zur Enolisierung in einer Alkancarbonsäure als Lösungsmittel erwärmt, das entweder ein Alkalisalz dieser Säure oder Mineralsäure oder p-Toluonsulfonsäure enthält.

In einer bevorzugten Variante der Enolisierungsreaktion wird die Verbindung (IV) in Eisessig bei einer Temperatur knapp unter deren Siedepunkt gelöst und der Protonenakzeptor, vorzugsweise wasserfreies Natriumacetat, zugegeben. Mengen von 0,1 bis 0,3 mg Protonenakzeptor pro Mol Verbindung (IV) sind ausreichend. Die Enolisierung geht meist sehr schnell vonstatten; es ist jedoch wünschenswert, noch 1 bis 2 min nach der Zugabe weiter zu erwärmen und das Reaktionsgemisch dann auf Raumtemperatur abzukühlen und mit genügend Wasser zur Abscheidung der Verbindung (V) zu versetzen, die dann z. B. durch Filtration abgetrennt, gewaschen und im Vakuum getrocknet wird. Die Umwandlung der Verbindungen (IV) in die entsprechenden 9-Ketone (VI) kann auch direkt durch Erwärmen der Verbindungen (IV) mit einer geringen Menge einer starken Säure in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel (z. B. niederen Alkoholen) und nachfolgender Aufarbeitung durchgeführt werden, wobei ähnliche Ausbeuten erzielbar sind.

Die 9-Esterspaltung durch Hydrolyse der Enolester (V) zum entsprechenden 9-Keton (VI) kann in an sich bekannter Weise erfolgen; zweckmässig ist dabei darauf zu achten, dass bei der Hydrolyse keine Oxidation erfolgt, weswegen vorzugsweise in Abwesenheit von Luft bzw. Sauerstoff gearbeitet wird. Die Oxidation bewirkt eine ungewollte Aromatisierung des gesättigten alicyclischen Rings, und um dies zu vermeiden wird das Reaktionsmedium vorzugsweise entgast und die Reaktion unter Inertgas durchgeführt, z. B. unter Stickstoff. Beispielsweise kann man den Enolester (V) in einem Alkanol, vorzugsweise einem Niederalkanol, wie Ethanol, suspendieren, diese Suspension entgasen und den Behälter mit Stickstoff spülen; dann kann der Suspension überschüssige nichtoxidierende Mineralsäure, vorzugsweise 6n Salzsäure, zugesetzt werden; Entgasung und Spülung mit Stickstoff werden zweckmässig wiederholt und das Gemisch unter Rückfluss etwa 4 bis 8 Std., vorzugsweise 6 Std., erwärmt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser verdünnt. Das wässrige Gemisch kann dann mit einem nichtmischbaren organischen Lösungsmittel, vorzugsweise einem Halogenkohlenwasserstoff, wie Chloroform, extra-

hiert und der Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit werden, worauf man den Rückstand zur Gewinnung des gewünschten 9-Ketons (VI) reinigen kann.

Die Reinigung des 9-Ketons kann chromatografisch durchgeführt werden. Für kleine Mengen hat sich die Chromatographie auf Siliciumoxidgelpplatten und Eluierung mit 5% Hexan in Chloroform oder 3% Methanol in Methylenchlorid als wirkungsvoll erwiesen. Zu beachten ist, dass dabei das Produkt (VI) meist als regioisomeres Gemisch der 1- und 4-Äther bzw. Phenole vorliegt; unter Umständen lässt sich das 9-Keton direkt aus einem wässrigen ethanolschen Reaktionsgemisch gewinnen, welches das 4-Methoxy-Regioisomer in angereicherter Form enthält.

Die Regioisomeren können meist durch Kristallisation getrennt werden, z. B. aus Ethanol, in welchem das 4-Isomer meist weniger löslich und daher ohne weiteres vom 1-Isomer durch Behandlung mit siedendem Ethanol und folgender Filtration abgetrennt werden kann. Zwei derartige Behandlungen sind meist zur Trennung des 1-Isomers vom 4-Isomer ausreichend. Allfällige Verluste an 4-Isomer können durch Aufarbeiten der Mutterlaugen geringgehalten werden. Statt Ethanol sind auch andere Lösungsmittel, wie Ethylacetat oder Isoamylalkohol, für die Trennung geeignet, bieten aber keine besonderen Vorteile.

Die Isolierung des 4-Isomers der Formel (VII) vor der Ethinylierung ist aber nicht kritisch und nachfolgende Hinweise auf 4-Hydroxyverbindungen oder 4-Äther gelten also in gleicher Weise für Gemische der entsprechenden 1- und 4-Regioisomeren.

Bemerkenswert ist, dass durch Behandlung der 1- und 4-Methyläther der Formel (VI) ($R_1 = CH_3$) mit wasserfreiem Aluminiumchlorid in Methylenchlorid die entsprechenden 1- und 4-Hydroxyderivate (VI) ($R_1 = H$) in hoher Ausbeute erhältlich sind und anstelle der Äther für die nachfolgende Synthese von Daunomycin verwendet werden können.

Die Ethinylierung der Verbindung (VII) zur Verbindung (VIII) kann durch Reaktion mit einem Ethinyl-Grignard-Reagens erzielt werden. Vorzugsweise wird hierzu Acetylen gereinigt, z. B. durch aufeinanderfolgendes Durchleiten durch Aluminiumoxid und konzentrierte Schwefelsäure sowie Einperlen in ein geeignetes ätherisches Lösungsmittel, bis dieses mit Acetylen gesättigt ist. Es können auch Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diethyläther als Lösungsmittel benutzt werden; frisch destilliertes Tetrahydrofuran unter inerter Atmosphäre, z. B. Stickstoff, wird bevorzugt. Die Acetylenlösung kann dann in an sich üblicher Weise in das entsprechende Grignard-Reagens umgewandelt werden, etwa durch Zugabe eines geeigneten Alkyl-Grignard-Reagens, z. B. Niederalkylmagnesiumhalogenit, wie Ethylmagnesiumhalogenit, in Ätherlösung. Nach Zusatz des gesamten Grignard-Reagens kann das Einleiten von Acetylen beendet und eine weniger als äquimolare Menge Verbindung (VI), vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,2 Mol bezogen auf das Grignard-Reagens, in einem ätherischen Lösungsmittel, vorzugsweise in trockenem Tetrahydrofuran, zugesetzt werden. Das Gemisch kann dann, zweckmässig bei Raumtemperatur und unter inerter Atmosphäre, etwa 12 bis 18 Std. gerührt und die Umsetzung dann, vorzugsweise durch Zugabe einer kalten gesättigten Ammoniumchloridlösung oder wässriger Oxalsäure, abgebrochen werden. Die wässrige Phase kann mit einem mit Wasser nichtmischbaren organischen und keine Hydroxylgruppen enthaltenden Lösungsmittel, vorzugsweise Ethylacetat, extrahiert werden. Der Extrakt und die organische Phase können dann gemeinsam getrocknet und zur Gewinnung des Ethinylcarbinols (VIII) getrocknet und gegebenenfalls gereinigt werden, vorzugsweise durch Chromatographie auf Siliciumoxid, wobei ein Gemisch aus

Alkanol und Alkylenhalogenid als Eluierungsmittel, z. B. 3% Methanol in Methylenchlorid, geeignet ist.

Das Ethinylcarbinol (VIII) kann dann zur gewünschten 9-Hydroxy-9-acetyl-Verbindung (IX) hydriert werden. Wenn der 4-Substituent eine Methoxygruppe ist, ist die Verbindung (IX) das (+)-7-Deoxydaunomycinon; wenn der 4-Substituent eine Hydroxylgruppe ist, ist die Verbindung (IX) das (+)-7-Deoxycarminomycinon. Für diese Umsetzung kann das Ethinylcarbinol (VIII) in einem reaktionsinerten polaren organischen Lösungsmittel, zweckmässig einem Halogenkohlenwasserstoff, wie Chloroform, Methylenchlorid oder dergleichen, aufgenommen und mit einer Quelle für Quecksilberionen vereinigt werden, z. B. einer Lösung von Quecksilbersulfat oder Quecksilberacetat, oder mit gelbem Quecksilberoxid in wenig Wasser, das etwa 15 Vol.-% konzentrierte Schwefelsäure enthält und auf 60 bis 80 °C erwärmt ist. Nach Zusatz des Carbinols (VIII) wird zweckmässig etwa 2 bis 6 Std., vorzugsweise etwa 4 Std., auf Rückfluss erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Eingiessen in Wasser kann mit einem Lösungsmittel, wie Chloroform oder dergleichen, extrahiert und der organische Extrakt nach Waschen und Trocknen zur Gewinnung der Verbindung (IX) als Rückstand aufgearbeitet werden. Das Rohprodukt (IX) kann durch Chromatographie, vorzugsweise auf Siliciumoxidgel, gereinigt werden.

Alternativ kann die Verbindung (VIII) durch Rühren mit Quecksilberacetat bzw. Trifluoracetat in einem inerten polaren organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Ethylacetat, in das entsprechende 9-Acetat oder Trifluoracetat der Verbindung (IX) umgewandelt werden. Hierbei ergeben bestimmte Verbindungen (VIII) direkt die freie 9-Hydroxyverbindung (IX). Die 9-Ester können durch Behandlung mit verdünnter wässriger Base in die freien 9-Hydroxyverbindungen (IX) umgewandelt werden.

Wie erwähnt, kann die Verbindung (IX) mit der 4-Methoxygruppe, d. h. das (+)-7-Deoxydaunomycinon, sowie die 4-Hydroxyverbindung, d. h. das (+)-7-Deoxycarminomycinon, über eine Bromierungsstufe in die 7-Hydroxyverbindungen umgewandelt werden, z. B. nach dem von Wong et al. [Canad. J. Chem., 51, 446 (1973)] beschriebenen Verfahren.

Meist ist es zweckmässiger, die Verbindung (IX) als das Gemisch von Regioisomeren oder als 4-Äther oder 4-Hydroxyverbindung mit einer Quelle freier Bromradikale unter Bedingungen zu behandeln, bei welchen die Tendenz zur Bildung von Bromwasserstoff gering ist. Zweckmässig wird die Verbindung (IX) hierzu in einem inerten unpolaren organischen Lösungsmittel unter Einwirkung von UV-Licht radikalisch bromiert, vorzugsweise in einem Stickstoffstrom in Tetrachlorkohlenstoff unter Zugabe von in Tetrachlorkohlenstoff gelöstem Brom, vorzugsweise in beispielsweise 2- bis 6fachem Überschuss während mehrerer Stunden. Das bromierte Material wird vorzugsweise nicht isoliert, sondern nur konzentriert und dann hydrolysiert, um das 7-Brom durch Hydroxyl zu ersetzen. Die Hydrolyse kann in einer Stufe oder in zwei Stufen und in wässrigem Medium mit schwacher Base, wie Alkali- oder Erdalkalicarbonat, z. B. Natriumcarbonat oder Calciumcarbonat, oder aber in nichtwässrigem Medium mit Aluminiumoxid oder Siliciumoxidgel durchgeführt werden.

Zur Hydrolyse in nichtwässrigem Medium kann man eine Lösung der 7-Bromverbindung, z. B. in Chloroform, durch eine Siliciumoxidgelsäure oder über eine Siliciumoxidgelplatte führen und mit geeignetem Lösungsmittel, beispielsweise 3% Methanol in Methylenchlorid, eluieren, um ein Gemisch von Daunomycinon, epi-7-Epidaunomycinon und nichtumgesetztem Ausgangsstoff in einem Verhältnis von etwa 2:3:1,5 zu erhalten.

Zur zweistufigen Hydrolyse kann man das bromierte Material mit einer geeigneten Alkancarbonsäureverbindung behandeln, z. B. einem Ester oder (vorzugsweise) einem Silbersalz einer Alkancarbonsäure, wie Silbertrifluoracetat. Das so gebildete 7-Trifluoracetat kann mit einer schwachen Base zum 7-Hydroxyderivat umgesetzt werden.

Das Epidaunomycinon kann durch Säure-Epimerisierung in Daunomycinon umgewandelt werden, z. B. indem man das Epidaunomycinon in Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur 1 bis 3 Std. stehenlässt, die Mischung in Wasser giesst und das Produkt durch Extraktion, z. B. mit Chloroform und nachfolgendem Chromatographieren gewinnt. Auf diese Weise kann Daunomycinon in einer Ausbeute von etwa 75% erhalten werden. In analoger Weise kann aus (+)-7-Deoxycarminomycinon das (+)-Carminomycinon gewonnen werden.

Ein Alternativweg zum (+)-7-Deoxycarminomycinon ist durch O-Demethylierung von (+)-7-Deoxydaunomycinon mit wasserfreiem Aluminiumchlorid in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Benzol oder Methylenchlorid, bei Temperaturen von 10 bis 35 °C, vorzugsweise 20 °C, während etwa 16 Std. gangbar. Unter den gleichen Bedingungen kann (+)-Daunomycinon zum (+)-Carminomycinon in guter Ausbeute umgesetzt werden. Die neue Synthese von Verbindungen der Carminomycinon-Reihe kann somit entweder von den 5-Hydroxyverbindungen des Dichinons (III) ausgehen oder über den 4-Methyläther (VII) führen, der demethyliert wird.

Das so erhältliche synthetische (+)-7-Deoxydaunomycinon ist nicht nur als Vorstufe für brauchbare Antitumorsubstanzen, sondern auch als neues und empfindliches Reagens für bestimmte Metallionen, unter anderen Cobalt-(II), Nickel-(II), Kupfer-(II) und Zirkon-(IV), brauchbar.

Die optische Auflösung von synthetischem (+)-Daunomycinon kann in an sich üblicher Weise durch Umwandlung in diastereomere Derivate unter Verwendung eines chiralen Lösungsmittels (siehe z. B. Eliel, «Stereochemistry of Carbon Compounds», McGraw Hill, 1962, Kapitel 4) erzielt werden. Vorzugsweise wird (+)-Daunomycinon mit 1-Methoxyacetylchlorid in Pyridin monoverestert und die diastereomeren C-7-Ester durch Chromatographie getrennt. Das Daunomycinon und seine Analoga können durch bekannte Methoden in die entsprechenden Glycoside umgewandelt werden.

Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung.

Beispiel 1

(a) Herstellung eines Gemischs von 1- und 4-Methyläthern von 6a, 7, 10, 10a-Tetrahydro-1,9- und 4,9-Dihydroxy-5,6,11,12-Naphthacentetraon-9-acetat (IV) 50
5-Methoxychinizarinchinon (III) (0,3 g, 1,12 Millimol) und 2-Acetoxy-1,3-Butadien (2,4 g, 21,4 Millimol) wurden in einem gemischten Lösungsmittel aus Xylol (10 ml) und Essigsäure (20 ml) bei Raumtemperatur für die Dauer von 4 Tagen gerührt. Ein gelber Feststoffniederschlag scheidet aus und wurde mit Wasser gut gewaschen. Nach Trocknen in Vakuum und Filtrieren durch Siliciumoxidgel zur Entfernung von Polymeren erhielt man einen gelben Feststoff, bestehend aus dem regioisomeren Gemisch von 1- und 4-Methyläthern von 6a, 7, 10, 10a-Tetrahydro-1,9- und 4,9-Dihydroxy-5,6,11,12-Naphthacentetraon-9-Acetat (IV) (0,3 g 60
71% Ausbeute). Schmelzpunkt: 165–9 °C. IR (CDCl₃), 5,71, 5,83, 6,01 μ; NMR (CDCl₃) δ, 7,85–7,32 (m, 3H), 5,50 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,80–3,45 (m, 2H), 2,70–2,35 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).

Entsprechend den vorstehenden Vorgängen, jedoch unter Verwendung von 2-Propionoxy- oder 2-Benzoyloxy-1,3-Butadien anstelle von 2-Acetoxy-1,3-Butadien, erhält man das entsprechende 9-Propionat oder 9-Benzoat.

Entsprechend erhält man bei Verwendung von 5-Benzoyloxichinizarinchinon anstelle von 5-Methoxychinizarinchinon ein regioisomeres Gemisch der analogen 1-Benzyl- und 4-Benzyläther.

Entsprechend erhält man bei Verwendung von 5-Acetoxychinizarinchinon oder 5-Benzoyloxichinizarinchinon anstelle von 5-Methoxychinizarinchinon ein regioisomeres Gemisch von 6a, 7, 10-Tetrahydro-1,9- und 4,9-Dihydroxy-5,6,11,12-Naphthacenetetraon-1,9-Diacetat und 4,9-Diacetat oder 9-Acetat 1-Benzoat bzw. 9-Acetat-4-Benzoat.

Entsprechend dem Hauptvorgang, jedoch unter Verwendung von 5-Hydroxychinizarinchinon anstelle von 5-Methoxychinizarinchinon, erhält man ein Gemisch von Regioisomeren von 6a, 7, 10, 10a-Tetrahydro-1,9- und 4,9-Dihydroxy-5,6,11,12-Naphthacenetetraon 9-Estern.

(b) Herstellung eines Gemischs von 1-Methyl- und 4-Methyläthern von 7,10-Dihydro-1,6,9,11- und 4,6,9,11-Tetrahydroxy-5,12-Naphthacenedion-9-acetat (V)

Ein regioisomeres Gemisch von 1- und 4-Methyläthern von 6a, 7, 10, 10a-Tetrahydro-1,9- und 4,9-Dihydroxy-5,6,11,12-Naphthacenetetraon 9-Acetat (IV) (0,38 g, 1 Millimol) wurde in 10 ml Eisessig bei 130 bis 140° aufgelöst. Dieser Lösung wurde wasserfreies Natriumacetat (0,164 g, 2,0 Millimol) in Partien zugesetzt. Nach der Zugabe wurde das Gemisch zusätzliche 2 Minuten lang erwärmt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wurde ausreichend Wasser zugegeben, um das Produkt auszufällen. Der Niederschlag wurde mit Wasser gut gewaschen und im Vakuum getrocknet, um ein isomeres Gemisch von 1-Methyl- und 4-Methyläthern von 7,10-Dihydro-1,6,9,11- und 4,6,9,11-Tetrahydroxy-5,12-Naphthacenedion-9-acetat (V) als einen roten Feststoff zu ergeben (0,37 g, 100% Ausbeute), Schmelzpunkt: 222–6°C. IR (CDCl₃), 5,70, 6,18 μ; NMR (CDCl₃)δ, 13,80 (d, 1H), 13,40 (d, 1H), 8,04–7,28 (m, 3H), 5,60 (m, 1H) 4,04 (s, 3H), 3,50 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).

Entsprechend dem vorstehenden Vorgang, jedoch ausgehend von einer der Verbindungen, die nach Absatz (a) hergestellt wurde, erhält man die entsprechenden regioisomeren Gemische von 7,10-Dihydro-1,6,9,11- und 4,6,9,11-Tetrahydroxy-5,12-Naphthacenedion-9-ester Derivaten.

(c) Herstellung eines Gemischs von 1-Methyl- und 4-Methyläthern von 7,10-Dihydro-1,6,11- und 4,6,11-Trihydroxy-5,9,12-(8H)-Naphthacentrion (VI)

Die roten Enolacetate (V) (33,8 mg, 0,09 Millimol) wurden in Äthanol (5 ml) in Suspension gebracht. Die Suspension wurde entgast und mit Stickstoff gespült. Dann wurde dem Gemisch 6n Salzsäure (0,1 ml) zugegeben, das erneut entgast und mit Stickstoff gespült wurde. Das Gemisch wurde bei 80 bis 85° für die Dauer von 6 Stunden gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser (20 ml) verdünnt. Das Gemisch wurde mit Chloroform (3 × 15 ml) ex-

trahiert, und der Chloroformextrakt einmal mit Wasser (20 ml) gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, um einen dunkelroten Rückstand (31 mg) anfallen zu lassen.

Der Rückstand wurde chromatographiert, und zwar auf Siliciumoxidpräparatplatten (Eluierung mit 5% Hexan in Chloroform), um ein regioisomeres Gemisch von 1-Methyl- und 4-Methyläthern von 7,10-Dihydro-1,6,11- und 4,6,11-Trihydroxy-5,9,12-(8H)-Naphthacenetriion (VI) als einen dunkelroten Feststoff zu ergeben (25,2 mg, 84% Ausbeute). Schmelzpunkt: 230–234°C (Zersetzung); IR (CDCl₃), 5,80, 6,18 μ; NMR (CDCl₃)δ, 13,81, 13,30 (Singletten, Zwei-Phenol-Protone des 4-Methoxyisomers), 13,70, 13,41 (Singletten, Zwei-Phenol-Protone des 1-Methoxy-Isomers), 8,00–7,20 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,60 (d, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,64 (m, 2H).

Entsprechend dem vorstehenden Vorgang, jedoch unter Verwendung des 9-Benzoats anstelle des 9-Acetats erhält man das gleiche Produkt.

Wenn ein Gemisch von 1-Benzyl- und 4-Benzyläthern anstelle der entsprechenden 1-Methyl- und 4-Methylester benutzt wird, erhält man das entsprechende 1-Benzyl- und 4-Benzyläthergemisch.

Entsprechend dem vorstehenden Vorgang, jedoch ausgehend von den regioisomeren Gemischen von 7,10-Dihydro-1,6,9,11- und 4,6,9,11-Tetrahydroxy-5,12-Naphthacenedion 9-Acetat oder 9-Benzoat erhält man das entsprechende Gemisch von 7,10-Dihydro-1,6,11- und 4,6-11-Trihydroxy-5,9,12-(8H)-Naphthacenetriionen.

Wenn entsprechend dem vorstehenden Vorgang ein Gemisch von Regioisomeren von 6a, 7, 10, 10a-Tetrahydro-1,9- und 4,9-Dihydroxy-5,6,11,12-Naphthacenetetraon-9-estern oder die entsprechenden Äther selbst benutzt werden, die entsprechend Absatz (a) hergestellt worden sind, kann die Zwischenstufe des Absatzes (b) weggelassen werden und die vorstehenden Produkte werden direkt erhalten.

Beispiel 2

4-Methyläther von 7,10-Dihydro-4,6,11-Trihydroxy-5,9,12-(8H)-Naphthacenetriion (VIa)

Das Gemisch von Isomeren, die entsprechend dem Hauptausführungsbeispiel in Absatz (c) von Beispiel 1 hergestellt wurden (50:50), wurde in Äthanol zum Sieden gebracht und filtriert. Der Rückstand wurde erneut in Äthanol zum Sieden gebracht und filtriert. Das NMR des zweiten Rückstandes zeigte einen um mehr als 90% reinen 4-Methyläther (VII). Schmelzpunkt: 242–245°C (Zersetzung). Errechnet: C, 67,46; H, 4,14 – gemessen: C, 66,97; H 4,31,

Entsprechend dem vorstehenden Vorgang bietet eine Behandlung der anderen Regioisomere, die nach dem Beispiel 1 hergestellt werden, die Möglichkeit einer Trennung der Regioisomere in die entsprechenden 1- und 4-Isomeren Komponenten.