
Octrooiraad



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8900329**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Cyclische triketonverbindingen en trimethylsilyloxybutadieenverbindingen en hun toepassing bij het bereiden van daunomycinonderivaten.**

⑤1 Int.Cl.⁵: C07F 7/18, C07C 49/683, C07H 15/252.

⑦1 Aanvrager: Pharmachemie B.V. te Haarlem.

⑦4 Gem.: Ir. G.H. Boelsma c.s.
Octroobureau Polak & Charlouis
Laan Copes van Cattenburch 80
2585 GD 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8900329.

②2 Ingediend 10 februari 1989.

③2 --

③3 --

③1 --

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 3 september 1990.

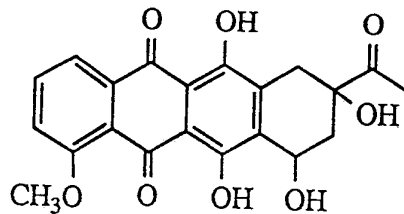
De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Titel: Cyclische triketonverbindingen en trimethylsilyloxybutadieen-
verbindingen en hun toepassing bij het bereiden van daunomyci-
nonderivaten.

De uitvinding heeft betrekking op cyclische triketonverbindingen
en trimethylsilyloxy-1,3-butadieenverbindingen en hun toepassing bij de
bereiding van daunomycinonderivaten.

Daunomycinon is een verbinding met de formule

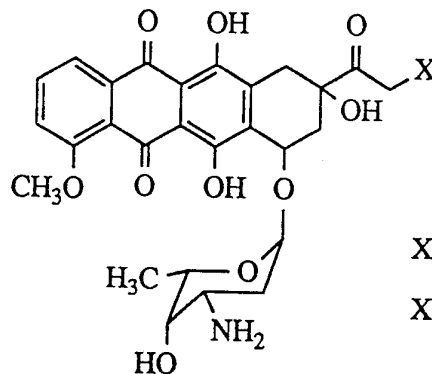
5



10

Derivaten hiervan zijn o.m. daunomycine of daunorubicine (dat een
antibiotische en antineoplastische werking bezit) en adriamycine of
doxorubicine (dat eveneens een antibiotische en antineoplastische wer-
15 king bezit)

20

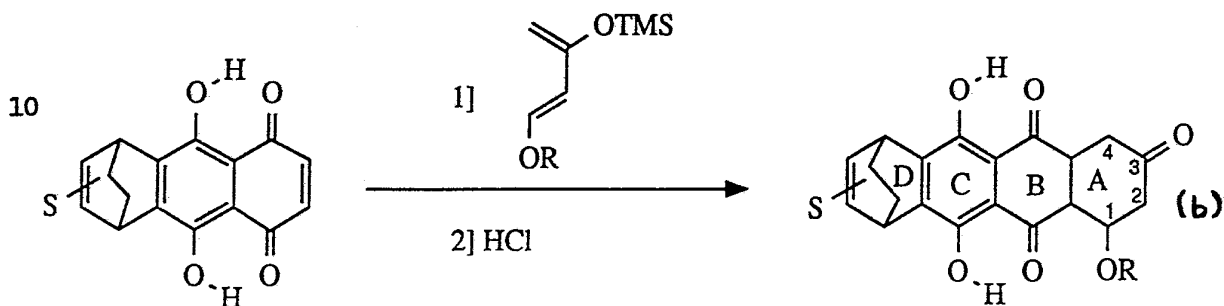
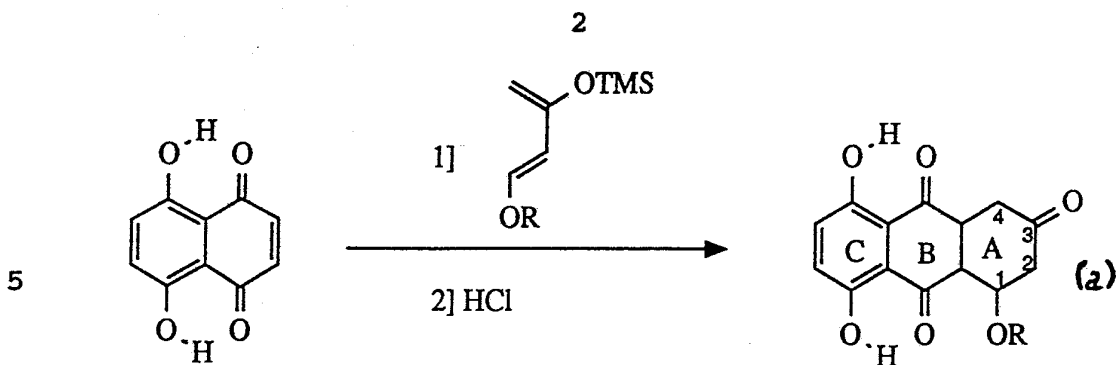


X = H daunomycine

X = OH adriamycine

25

De onderstaande reacties worden door aanvrager toegepast in de
totaalsynthese van daunomycinon en derivaten hiervan naar analogie van
de syntheses van T.R. Kelly et al, Tetrahedron, Vol. 40, No. 22,
4569-4577 (1984) en van K. Krohn en K. Tolkieln, Chem. Ber. 112,
3453-3471 (1979)



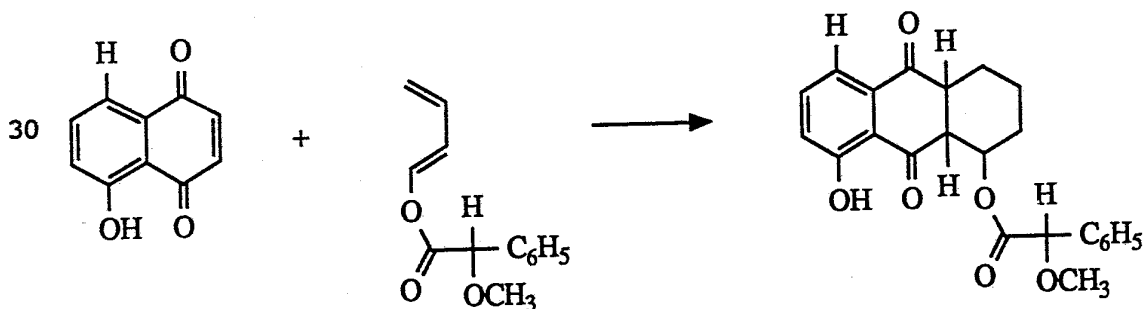
15

Door toepassing van een chirale groep R^* kan aan de 1-positie van ring A chiraliteit worden ingevoerd en wordt de te vormen chiraliteit van C-3 vastgelegd bij de volgreactie met $\text{LiC}\equiv\text{CSiMe}_3$, zie schema 1 en 2.

Het dieen dient aan 3 voorwaarden te voldoen:

- 20 1) het dieen dient reactief te zijn
 2) de -OR groep dient gemakkelijk in een -OH groep te worden omgezet
 3) de reactie dient stereoselectief te verlopen.

Uit de literatuur zijn voorbeelden bekend van Diels-Alder reacties met een chiraal dieen waarbij een asymmetrisch koolstofatoom wordt inge-
 25 voerd. Trost et al, J. Am. Chem. Soc., 102, 7595-7596 (1980), hebben door omzetting van een 1-gesubstitueerd-1,3-butadien met juglon een diastereomere omvermaat van 100% van het produkt verkregen:

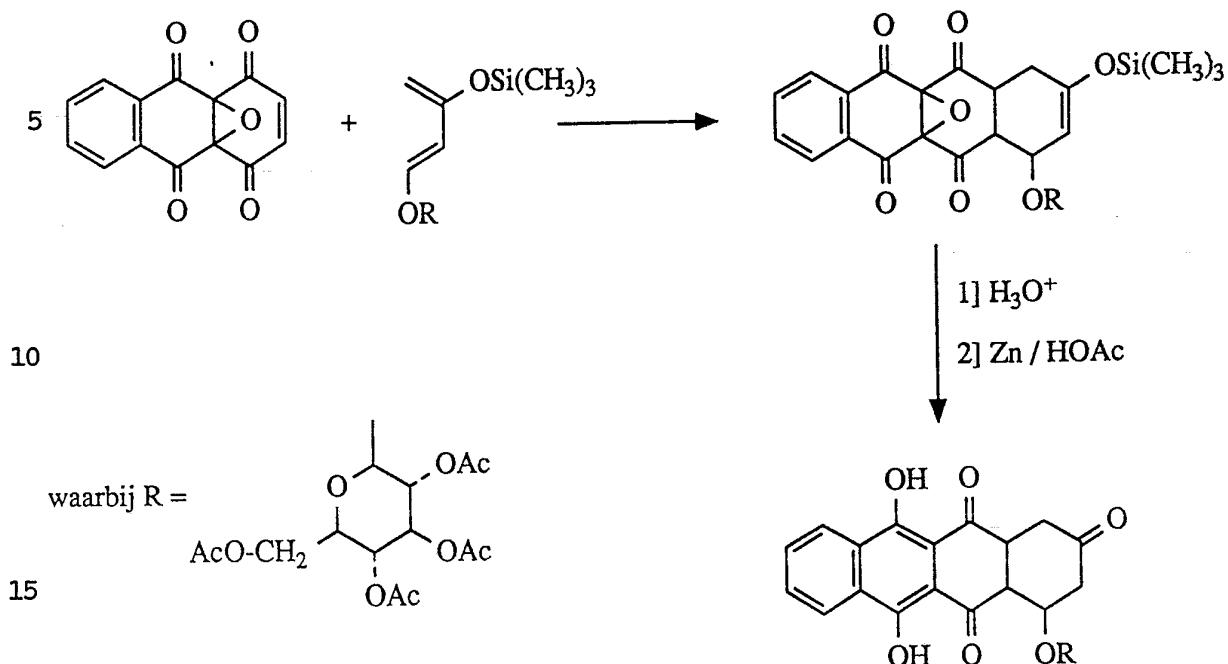


35 Wegens het ontbreken van een 3-functionaliteit is het toegepaste dieen niet bruikbaar voor de onderhavige, bovenstaande reacties tussen dieen en dienofiele chinonverbindingen.

Door R.C. Gupta et al, J.Chem.Soc.Perking Trans. I, 1773-1785 (1988) is wél met 1,3-digesubstitueerd 1,3-butadien een asymmetrische

8900329.

inductie met een Diels-Alder-reactie verkregen. De door Gupta et al uitgevoerde reactie verloopt a.v.:

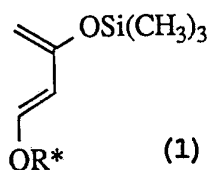


Uit de gevormde verbinding werd in een aantal stappen demethoxydaunomycinon verkregen.

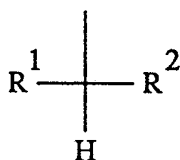
De door Gupta et al uitgevoerde reactie verloopt wel goed met het door deze auteurs toegepaste epoxide, maar met het voor de onderhavige synthese toegepaste naftazarine bleek de reactiviteit te laag te zijn.

Volgens de uitvinding gebruikt men bij de bovenstaande reacties (a) en (b) 1-alkoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadiënen volgens formule (1)

25



30 waarin R* een groep is volgens de formule



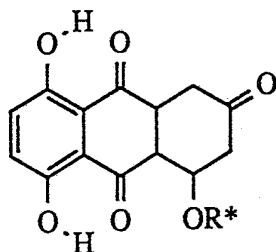
35

waarin R¹ methyl en R² een alkylgroep met ten minste 2 koolstofatomen is, of R¹ een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen en R² een arylgroep, een heteroarylgroep, een -CH₂OR'groep, een -CH₂N < groep, een -CH₂-SR'' groep of een -CH₂-CH=CH₂ groep is, waarbij R' en R'' alkylgroepen met 1-4 kool-

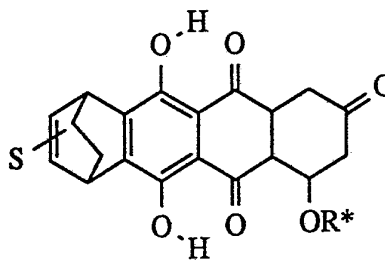
stofatomen voorstellen.

Men verkrijgt hierbij een diastereomere overmaat van de nieuwe cyclische triketonverbindingen volgens de formules (2) en (3):

5



(2)



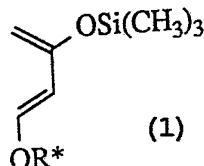
(3)

10

waarin S H, alkyl of alkoxy is en R* de hierboven gegeven betekenis bezit.

De verbindingen volgens formule (1)

15

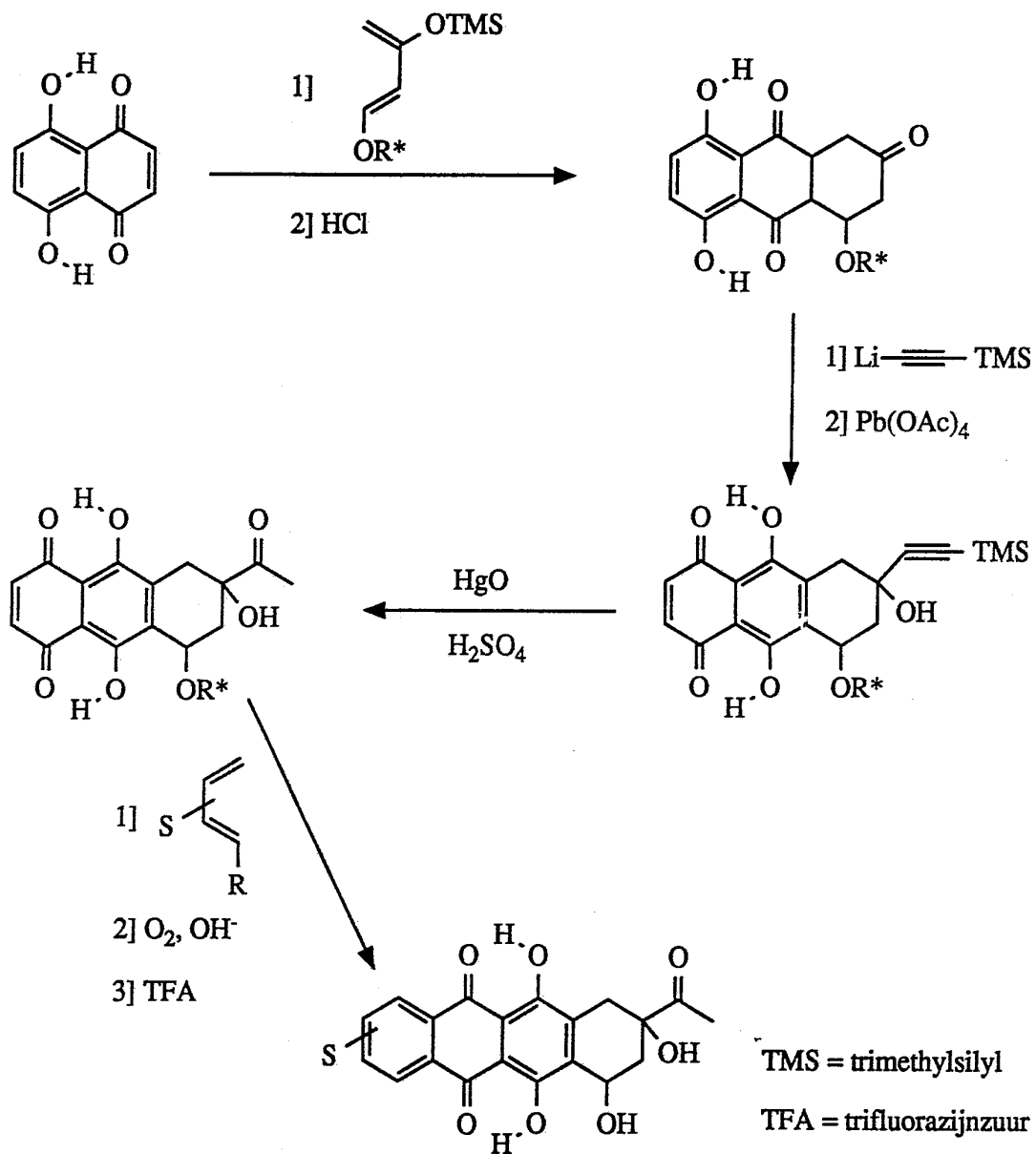


(1)

20 waarin R* de hierboven gegeven betekenis bezit, zijn nieuwe verbindingen.

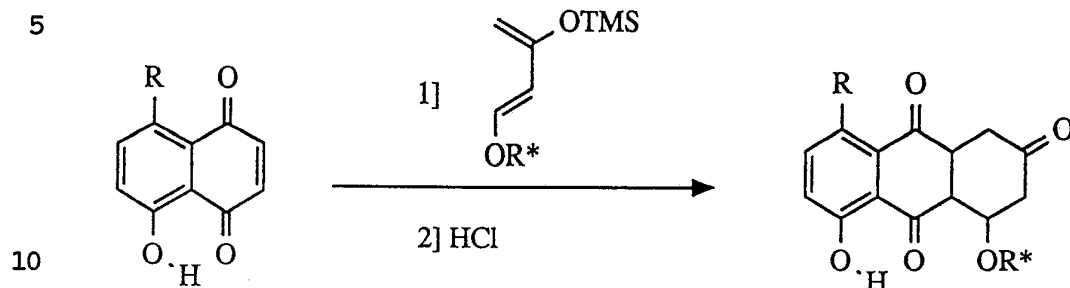
Naar analogie van de bovengenoemde syntheses van Kelly et al en Tolkiehn et al kan men te werk gaan volgens de onderstaande schema's die alleen bij wijze van voorbeeld zijn gegeven.

schema 2 :



VOORBEELDENReactie van chirale 1-alkoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadienen met naftazarine en juglon

(algemeen voorschrift).



1 : R = OH

2 : R = H

5,3 mmol naftazarine (gesublimeerd) 1/juglon 2 werd opgelost in 15 40 ml over natrium gedestilleerde THF. Gedurende 5 minuten werd argon over de oplossing geleid en werd 1,5 equivalent (7,9 mmol) diene toegevoegd. Hierna werd nogmaals 5 minuten argon over de oplossing geblazen en werd het reactiemengsel gedurende 16 uren geroerd bij kamertemperatuur. De reactie werd gevolgd met behulp van TLC (ethylacetaat:n.hexaan, 20 3:5).

Na afloop van de reactie werd het reactiemengsel afgekoeld tot 0°C en werd 1,5 ml 1N HCl toegedruppeld. De hydrolyse duurde 15 minuten en de reactie werd gevolgd met behulp van TLC (ethylacetaat:n.hexaan, (3:5). De reactie werd gestopt door toevoegen van 15 ml water en het 25 produkt werd geëxtraheerd met CHCl₃ (3 x 50 ml). Na drogen van de organische fase met Na₂SO₄ en indampen werd het ruwe produkt opgelost in 5 ml THF. Deze oplossing werd langzaam toegedruppeld aan 30 ml n.hexaan. Het neerslag werd gefiltreerd en gewassen met koud n.hexaan (0°C). Het produkt werd gedroogd in een vacuum exsiccator boven P₂O₅.

30 Opbrengst voor naftazarine: 60-70%.

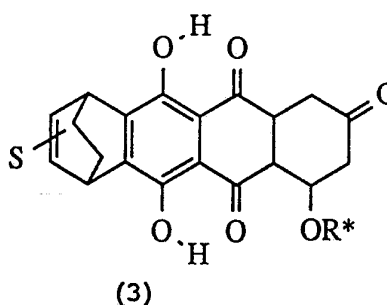
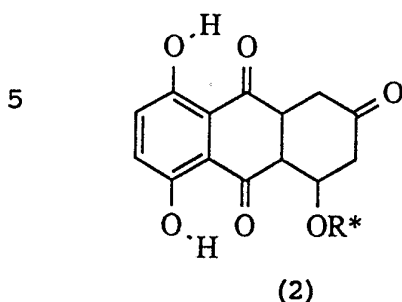
Opbrengst voor juglon: 70-80%.

Chirale inductie:

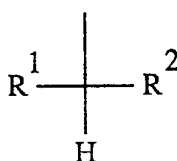
	R*	diastereomere overmaat naftazarinederivaat	diastereomere overmaat juglonderivaat
5			
(a)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{Me} - \text{C} - \text{Et} \\ \\ \text{H} \end{array}$	5%	3%
(b)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{Me} - \text{C} - \text{i-Pr} \\ \\ \text{H} \end{array}$	15%	6%
(c)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{Me} - \text{C} - \text{t-Bu} \\ \\ \text{H} \end{array}$	30%	15%
(d)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{Ph} - \text{C} - \text{Me} \\ \\ \text{H} \end{array}$	76%	85%
(e)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{Ph} - \text{C} - \text{Et} \\ \\ \text{H} \end{array}$	50%	57%
(f)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{Ph} - \text{C} - \text{i-Pr} \\ \\ \text{H} \end{array}$	27%	49%
(g)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{MeOCH}_2 - \text{C} - \text{Me} \\ \\ \text{H} \end{array}$	36%	27%
(h)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{p-MeO-Ph} - \text{C} - \text{Me} \\ \\ \text{H} \end{array}$	>90%	65%

CONCLUSIES

1. Cyclische triketonverbindingen volgens de formules



10 waarin S H, alkyl of alkoxy is en R* een groep is volgens de formule



15

waarin R¹ methyl en R² een alkylgroep met ten minste 2 koolstofatomen is, of R¹ een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen en R² een arylgroep, een heteroarylgroep, een -CH₂OR' groep, een -CH₂N < groep, een -CH₂-SR'' groep of een -CH₂-CH=CH₂ groep is, waarbij R' en R'' alkylgroepen met 1-4 koolstofatomen voorstellen.

2. Verbinding (2) volgens conclusie 1, waarin R¹ methyl en R² p.methoxyfenyl is.

3. Verbinding (2) volgens conclusie 1, waarin R¹ methyl en R² tert.butyl is.

25 4. Verbindingen (2) en (3) volgens conclusie 1, waarin R¹ methyl en R² fenyl is.

5. Verbinding (2) volgens conclusie 1, waarin R¹ ethyl en R² fenyl is.

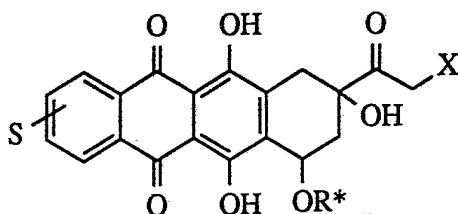
6. Verbinding (2) volgens conclusie 1, waarin R¹ isopropyl en R² 30 fenyl is.

7. Verbinding volgens conclusie 1, waarin R¹ methyl en R² -CH₂OCH₃ is.

8. Werkwijze ter bereiding van daunomycinon en derivaten hiervan, met het kenmerk, dat men een verbinding volgens formule (2), waarin R* 35 een in conclusie 1 gedefinieerde groep is, bij een op zichzelf bekende totaalsynthese toepast.

9. Werkwijze volgens conclusie 8 ter bereiding van daunomycinon en derivaten hiervan volgens de formule (4)

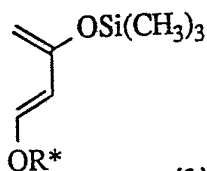
5



(4)

waarin X H of OH, S H, alkyl of alkoxy en R* een in conclusie 1 gedefi-
 10 nieerde groep is, met het kenmerk, dat men een 1-alkoxy-3-trimethylsi-
 lyloxy-1,3-butadien volgens de formule (1)

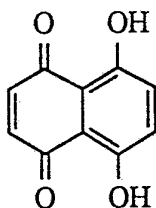
15



(1)

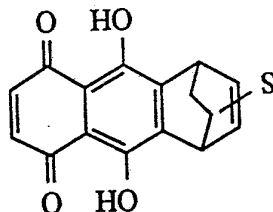
waarin R* een in conclusie 1 gedefinieerde groep is, omzet met een ver-
 binding volgens de formule

20



of met een verbinding volgens de formule

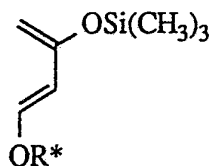
25



30 en de gevormde verbinding volgens een op zichzelf bekende wijze verder
 omzet in een verbinding volgens formule (4).

10. 1-Alkoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadienen volgens de formu-
 le (1)

35



(1)

waarin R* een in conclusie 1 gedefinieerde groep is.