



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 C 50/38

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



(12) PATENTSCHRIFT A5

637 101

(21) Gesuchsnummer: 33/79

(62) Teilgesuch von: 14187/76

(22) Anmeldungsdatum: 11.11.1976

(30) Priorität(en): 05.04.1976 US 673513

(24) Patent erteilt: 15.07.1983

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 15.07.1983

(73) Inhaber:
Research Corporation, New York/NY (US)

(72) Erfinder:
Andrew S. Kende, Pittsford/NY (US)
John E. Mills, Rochester/NY (US)
Yuh-Geng Tsay, Taichung (TW)

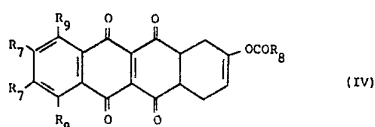
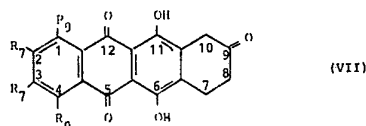
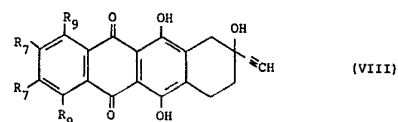
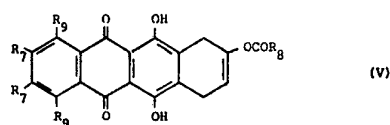
(74) Vertreter:
Jean Hunziker, Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung von Naphthacenonderivaten.

(57) Zur Herstellung einer Verbindung der Formel VII wird eine entsprechende Esterverbindung oder deren Enol entsprechend den Formeln IV bzw. V zur Esterspaltung hydrolysiert.

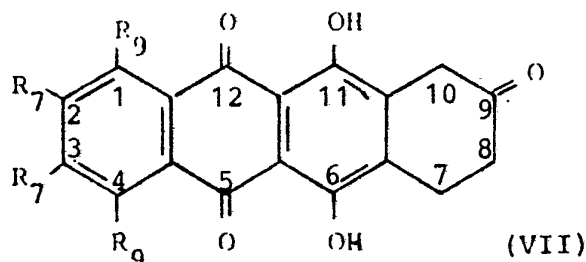
Die erhaltene Verbindung der Formel VII wird zur Herstellung einer Verbindung der Formel VIII mit einem Ethinylierungsmittel behandelt.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen bieten einen neuen Weg für die Herstellung von Antibiotika, insbesondere von Analogverbindungen des (+)-Deoxydaunomycinon mit antineoplastischer Wirkung.



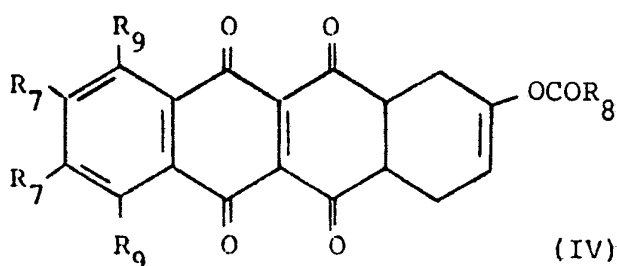
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (VII)



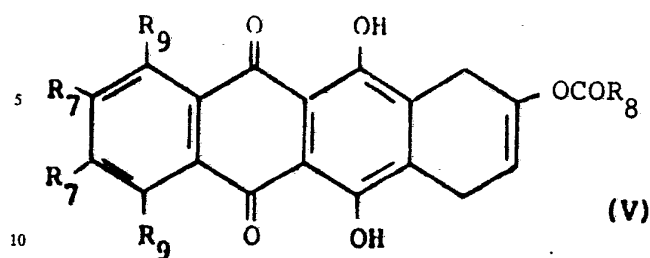
in welcher

R_7 Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1–5 C-Atomen und R_9 Wasserstoff, Niederalkyl mit 1–5 C-Atomen, gegebenenfalls im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkyl, dessen Substituentengruppen Niederalkyl oder Niederalkoxy mit jeweils 1–5 C-Atomen oder Halogen sind und dessen Niederalkylteil 1–5 C-Atome enthält, Niederalkoxy mit 1–5 C-Atomen oder gegebenenfalls im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkoxy ist, dessen Substituentengruppen Niederalkyl oder Niederalkoxy mit jeweils 1–5 C-Atomen oder Halogen sind, wobei dann, wenn R_7 Niederalkyl ist, R_9 Wasserstoff ist und dann, wenn R_9 eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, R_7 Wasserstoff ist, dadurch gekennzeichnet, dass man die entsprechende Esterverbindung der Formel (IV)



2

oder deren Enol der Formel (V)



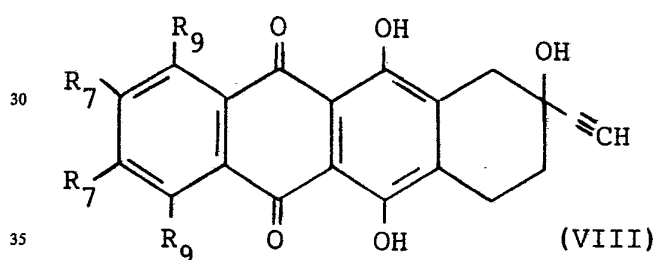
wobei R_8 in den Formeln (IV) und (V) Niederalkyl mit 1–5 C-Atomen, Phenyl oder gegebenenfalls im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkyl ist, dessen Substituentengruppen Niederalkyl oder Niederalkoxy mit jeweils 1–5 C-Atomen oder Halogen sind und dessen Niederalkylteil 1–5 C-Atome enthält, zur Esterspaltung hydrolysiert.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_7 Methyl oder Wasserstoff und R_9 Methyl, Methoxy oder Wasserstoff ist.

3. Nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 hergestellte Verbindung der Formel (VII).

4. Verbindung nach Patentanspruch 3, hergestellt nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 2.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (VIII)



in der R_7 und R_9 die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren von Patentanspruch 1 die Verbindung der Formel (VII) herstellt und diese Verbindung mit einem Ethinylierungsmittel umsetzt.

6. Nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 5 hergestellte Verbindung der Formel (VIII).

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Naphthacenonderivaten der in Patentanspruch 1 angegebenen Formel (VII).

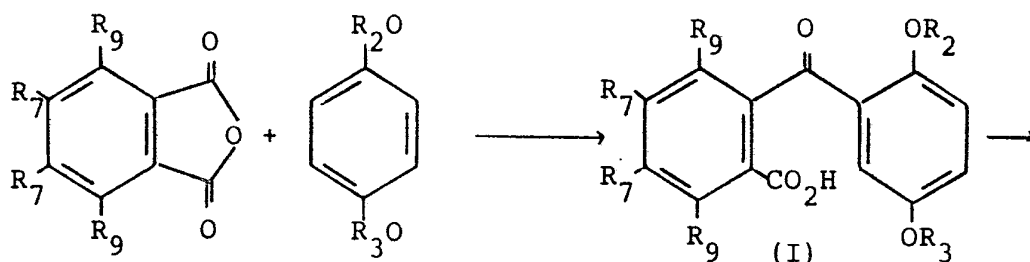
Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Umwandlung der erhaltenen Verbindung (VII) in das entsprechende 9-Ethinylderivat der in Patentanspruch 5 angegebenen Formel (VIII).

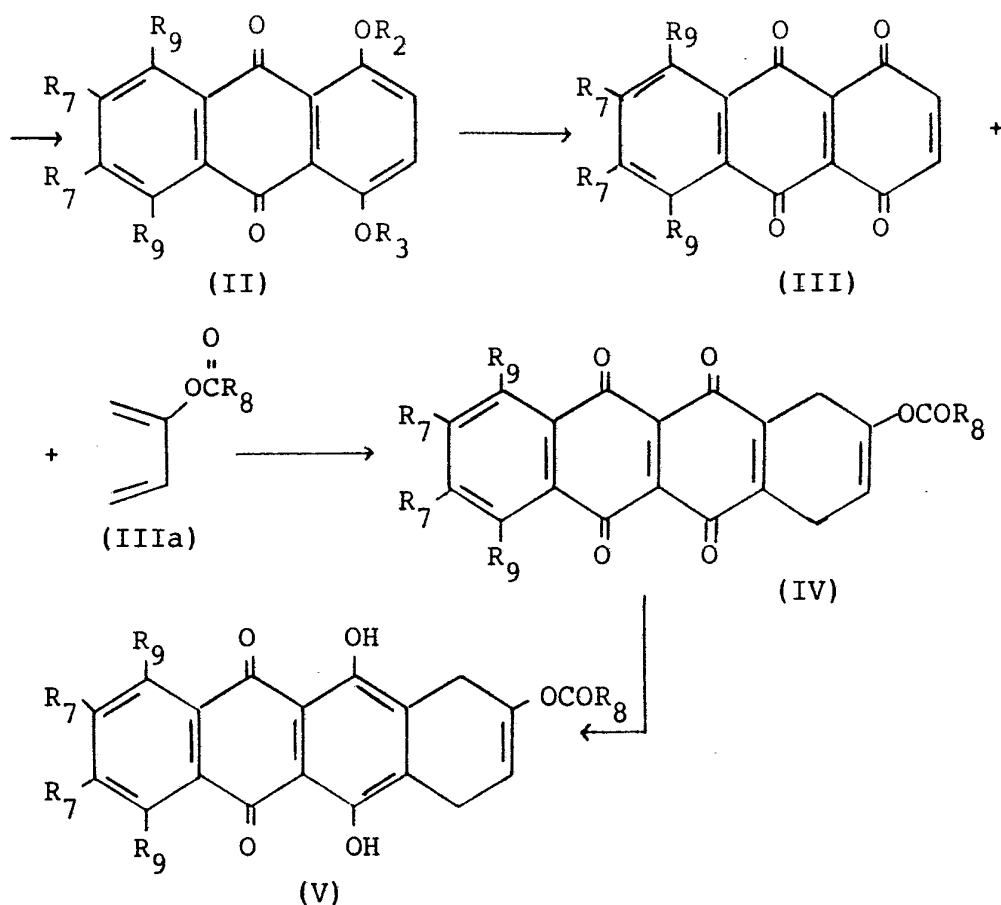
Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen bieten einen neuen Weg für die Herstellung von Antibiotika, insbe-

sondere von bestimmten Analogverbindungen des ($\pm$)-7-Deoxydaomycinon mit antineoplastischer Wirkung.

Methoden zur Herstellung der Ausgangsverbindungen des erfindungsgemässen Verfahrens sowie die Verwendung der erfindungsgemäss hergestellten Verbindung für die Herstellung von therapeutisch wertvollen Syntheseprodukten werden nachfolgend in einer Übersicht erläutert.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln (IV) bis (V) für das erfindungsgemässe Verfahren sind beispielsweise nach folgendem Schema erhältlich:

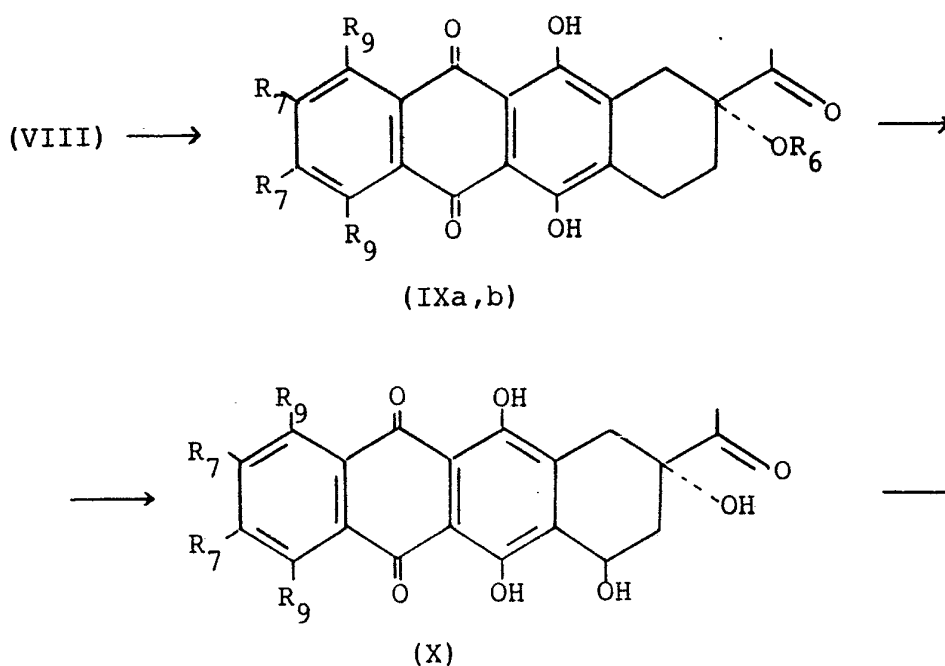


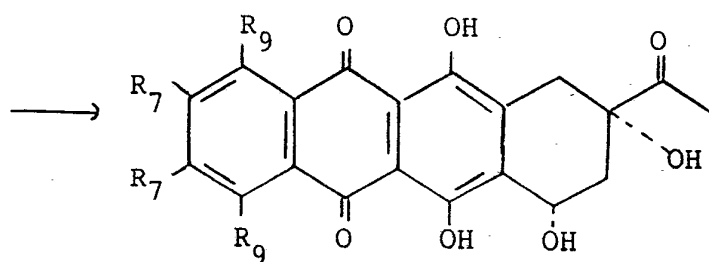


worin R_2 , R_3 Alkylgruppen bedeuten und R_7 , R_9 die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

Die Verbindung (IV) oder deren Enol (V) wird nach dem in Patentanspruch 1 angegebenen Verfahren in eine Verbindung der in Patentanspruch 1 angegebenen Formel (VII) umgewandelt, die dann nach dem Verfahren von Patentanspruch 5 in eine Verbindung der Formel (VIII) umwandelbar ist.

Die so erhaltene Verbindung der Formel (VIII) kann nach folgendem Reaktionsschema zur Synthese von Daunomycinon bzw. Daunomycinon-Analoga verwendet werden, worin R_7 , R_9 die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R_6 Niederalkanoyl oder Wasserstoff ist:





(XI)

Die Verbindungen der Formel (II) fallen in zwei allgemeine Kategorien. Die erste ist die, bei der die Positionen des A-Rings, d.h. die 5., 6., 7. und 8. Position des Chinizarinquinon-Anteils, unsubstituiert oder durch eine Alkylgruppe, beispielsweise an der 5. und 8. oder 6. und 7. Stelle, substituiert sind. Die zweite Kategorie ist die, bei der die 5. und 8. Position durch Ätheranteile substituiert sind. In der ersten Kategorie können die Verbindungen der Formel (II) ohne weiteres durch eine Friedel-Crafts-Reaktion zwischen dem entsprechenden Phthalsäure-Anhydrid und dem entsprechenden Diäther von Hydrochinon hergestellt werden. Die entstehende Säure (I) wird dann z.B. durch ein zyklodehydrierendes Mittel, zweckmässig konzentrierte Schwefelsäure, wasserfreien Fluorwasserstoff oder Polyphosphorsäure zum gewünschten 1,4-Diäther (II) cyclisiert.

Die zweite Kategorie von Verbindungen (II) kann durch Umwandlung von 1,8-Diamino-4,5-dihydroxyanthrachinon in 1,4,5,8-Tetraalkoxyanthrachinon, zweckmässig das Tetramethoxyanthrachinon, nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Verbindung (II) kann dann zum entsprechenden Chinizarinquinon (III) oxidiert werden. Wenn die Verbindung (II) ein Tetraäther ist, wird als Oxidationsmittel vorzugsweise Silber-(II)-oxid in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel in Gegenwart von Mineralsäure benutzt. Wenn in der Verbindung (II) R_7 gleich R_9 , gleich H oder Alkyl ist, kann die Oxidation mit oxidierenden Schwermetallverbindungen, z.B. Cerammoniumnitrat oder Bleitetraacetat in Essigsäure, durchgeführt werden.

Die Verbindung (III) kann dann mit einer Verbindung (IIIa), d.h. einem Ester des 1-Hydroxy-1,3-butadiens, zur Herstellung der Verbindung (IV), d.h. einem 7,10-Dihydro-5,6,11,12-naphthacenetetraon-9-ester, einer Diels-Alder-Kondensation unterzogen werden.

Zur Herstellung der Verbindung (VII) nach dem erfindungsgemässen Verfahren wird entweder die Verbindung (IV) als solche verwendet und zur Esterspaltung hydrolysiert, z.B. durch Behandlung mit einer starken Säure in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel.

Alternativ wird die Verbindung (VII) aus dem entsprechenden Enol (V) gewonnen, das durch Behandlung der Verbindung (IV) mit einem Protonenacceptor oder einem Protonendonator, meist in einem Lösungsmittel, erhältlich ist. Die Hydrolyse zur Abspaltung der 9-Estergruppe aus der Verbindung (V) kann z.B. mit Mineralsäure in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wie Ethanol, wässriger Essigsäure oder Tetrahydrofuran, erfolgen; anstelle von Mineralsäure kann auch eine milde Base dienen, was meist aber nicht so wirkungsvoll ist.

Zur Herstellung der Verbindung (VIII) wird die so erhaltene Verbindung der Formel (VII) mit einem Ethinylie rungsmittel umgesetzt, z.B. mit einem Alkalimetallacetylid oder einem Ethinyl-Grignard-Reagens.

Die Verbindung der Formel (VIII) kann durch Hydrieren in die Verbindung (IX) umgewandelt und die letztere

dann nach verschiedenen Methoden in die entsprechende 7-Hydroxylverbindung (X) und schliesslich in die gewünschten Endprodukte, z.B. der Formel (XI), umgewandelt werden.

Die Einführung von 7-Hydroxyl kann durch Benzylbromierung und folgender Solvolyse erreicht werden. Eine abschliessende Glykosidierung am C-7-Hydroxyl kann nach der im belgischen Patent Nr. 839 090 beschriebenen Methode erfolgen.

Die Auftrennung von racemischen synthetischen ($\pm$)-Daunomycinon-Analoga kann nach bekannten Methoden durchgeführt werden. Vorzugsweise wird das ($\pm$)-Daunomycinon-Analog monoverestert, und zwar mit 1-Methoxyacetylchlorid in Pyridin; die diastereomeren C-7-Ester können durch Chromatografie getrennt und der vom ($\pm$)-Daunomycinon-Analog abgeleitete Ester mit verdünnter Base zum ($\pm$)-Daunomycinon-Analog umgesetzt werden. Daunomycinon kann nach bekannten Methoden in die entsprechenden Glykoside umgewandelt werden.

Die Verbindungen (III) sind entweder bekannt, wie das 4-Hydroxychinizarinquinon, oder können – wenn es neue 1,4-Diäther sind – nach bekannten Methoden aus dem entsprechenden Äther von 3,6-Dihydroxyphthalsäureanhydrid hergestellt werden. Die Art der Äthergruppe ist unkritisch und kann beispielsweise Alkyl, zweckmässig Niederalkyl sein, wobei hier «Niederalkyl» ein solches mit 1–5 C-Atomen ist. Der Äther kann auch ein Aralkyläther sein, beispielsweise ein Phenylalkyl- oder substituierter Phenylalkyläther, zweckmässig mit Niederalkyl, wobei die Phenylsubstituenten Alkyle, wie Niederalkyl, Alkoxy, wie Niederalkoxygruppen oder Halogenatome, wie Fluor, Chlor, Brom oder Jod sein können.

Das Phthalsäureanhydrid kann durch Friedel-Crafts-Reaktion mit Hydrochinon, Hydrochinondiäther oder Hydrochinondiester umgesetzt werden und es kann mit gleichen oder unterschiedlichen Äthergruppen gearbeitet werden. Da die Äthergruppen nachfolgend zur Bildung der Chinonstruktur entfernt werden müssen, bevorzugt man die einfach zugänglichen Äther, wie z.B. p-Dimethoxybenzol. Zur Durchführung der Friedel-Crafts-Reaktion kann man das 3-Hydroxyphthalsäureanhydrid oder ein Derivat hiervon in einem trockenen inerten organischen Lösungsmittel lösen oder suspendieren, z.B. in Methylenchlorid, Nitrobenzol oder Kohlenstoffdisulfid, und mit wasserfreiem Aluminiumchlorid im Überschuss, zweckmässig im Überschuss von etwa 100%, zugeben. Zweckmässig wird bei Raumtemperatur gearbeitet. Das Hydrochinonderivat wird meist in einem Lösungsmittel zugesetzt, meist in einem Überschuss von 100%, bezogen auf das Anhydrid. Das Reaktionsgemisch wird meist kräftig gerührt, z.B. 12–36 Std. über das Ende der Zugabe hinaus.

Das Reaktionsgemisch wird zweckmässig auf Eis/konzentrierte Salzsäure gegossen, kräftig gerührt und dann mit einem mit Wasser nicht mischbaren polaren organischen Lösungsmittel extrahiert, z.B. mit Benzol oder einem Halogenkohlenwasserstoff, wie Chloroform. Während der Extrak-

tion kann sich ein Teil der gewünschten Ketosäure ausscheiden und durch Filtration gewonnen werden.

Der organische Extrakt wird dann meist mit Wasser gewaschen und mit schwacher wässriger Base, wie gesättigter Alkalimetallcarbonat- oder bicarbonatlösung, extrahiert. Der wässrige Extrakt wird dann zweckmässig mit Mineralsäure, vorzugsweise mit konzentrierter Salzsäure, angesäuert, auf -5 bis $+5^\circ\text{C}$ gekühlt und der Niederschlag, d. h. die Verbindung (I), gewonnen.

Die Verbindung (I) kann dann mit einem cyclodehydrierenden Mittel in das entsprechende Anthrachinon (II) umgewandelt werden, wofür sich Mittel eignen, welche eine O-Benzoylbenzoesäure dehydrieren, z. B. Phosphorpentoxid, Polyphosphorsäure, wasserfreie Fluorwasserstoffe und konzentrierte Schwefelsäure (bevorzugt). Beispielsweise kann man die Verbindung (I) portionenweise zu kräftig gerührter überschüssiger konzentrierter Schwefelsäure zugeben. Das Gemisch kann dann unter Rühren mässig erwärmt werden, z. B. auf etwa 70 bis 90°C , während 15 bis 40 Min. Das erhaltene, blaugefärbte abgekühlte Gemisch wird dann zweckmässig auf zermahlenes Eis geschüttet und mit einem vorzugsweise polaren organischen Lösungsmittel, wie Chloroform, extrahiert; der mit verdünntem wässrigem Alkali und Wasser gewaschene und getrocknete Extrakt liefert nach Entfernen des Lösungsmittels das gewünschte Produkt (II), das vor der weiteren Verwendung, z. B. durch Umkristallisieren aus Niederalkanol, wie Ethanol oder 2-Butanol, gereinigt werden kann.

Die Verbindung (II) kann dann zur Verbindung (III) oxidiert werden, meist in einem oxidationsbeständigen und mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wie insbesondere Dialkylketon, vorzugsweise Aceton. Vorzugsweise wird das Lösungsmittel dabei bis nahe zu seinem Siedepunkt erhitzt.

Das Oxidationsmittel wird zweckmässig im Überschuss, z. B. 2 bis 6 Mol und vorzugsweise 3 bis 5 Mol pro Mol Verbindung (II) verwendet. Eine kurze Beschallung der Mischung zur gleichmässigen Dispersion des Oxidationsmittels ist zweckmässig. Als Oxidationsmittel ist Silber-(II)-oxid besonders geeignet. Zur Oxidation kann das Gemisch unter kräftiger Bewegung auf Rückfluss erwärmt und mit einer geringen Menge Säure, zweckmässig Mineralsäure, vorzugsweise konzentrierter Salpetersäure, versetzt werden. Die Reaktion ist meist innerhalb von 10 bis 30 Min. abgeschlossen. Die Menge der zugesetzten Säure soll im allgemeinen ausreichen, um das Silberoxid aufzulösen. Grössere Säuremengen verringern meist die Ausbeute. Die Verbindung (III) kann dann aus dem Reaktionsgemisch durch Filtrieren, Waschen des Rückstandes mit Wasser und Trocknen unter vermindertem Druck in einer für die weitere Umsetzung ausreichenden Reinheit erhalten werden.

Wenn in Formel (II) R_7 gleich R_9 gleich H oder Niederalkyl ist, wird die Oxidation zu (III) vorzugsweise mit Bleitetraacetat in Essigsäure durchgeführt.

Die Bildung der Verbindung (IV) durch Diels-Alder-Kondensation des Chinizarinchinons (Verbindung III) mit der Verbindung (IIIa), d. h. dem 2-Hydroxy-1,3-butadien-2-ester, wird vorzugsweise in Gegenwart einer organischen Säure in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt.

Weil die 2-Estergruppe des Butadiens (IIIa) bei der Bildung von (VII) entfernt wird, wird eine relativ leicht hydrolysierbare Estergruppe, z. B. Acetat oder Benzoat bevorzugt.

Die Friedel-Crafts-Kondensation kann in polaren oder nichtpolaren Lösungsmitteln durchgeführt werden, z. B. Kohlenwasserstoffen bzw. Aromaten, wie Xylol oder Toluol, oder auch Halogenkohlenwasserstoffe, wie Chloroform oder Methylenchlorid, sowie Gemische beider Gruppen. Um die

Ausbeute an (IV) zu erhöhen, können organische Säuren als Lösungsmittel oder als Co-Lösungsmittel dienen, wobei Niederalkanosäuren, insbesondere Essigsäure, vorzuziehen sind. Ferner ist es zweckmässig, eine 5 bis 15 gewichtsprozentige

Lösung der Reaktionskomponenten in einem Gemisch aus inertem Lösungsmittel und Säure herzustellen. Gemische aus 1 Vol.-Teil Lösungsmittel und 2 Vol.-Teilen Säure sind geeignet, doch kann auch in reiner Essigsäure gearbeitet werden. Für optimale Ausbeuten an Verbindung (IV), d. h. Vermeidung der Addition in den 4a- und 9a-Positionen, wird die Reaktion vorzugsweise unter den mildesten Bedingungen, nämlich mit mässigen Reaktionsgeschwindigkeiten durchgeführt. Vorzugsweise wird die Reaktion bei Raumtemperatur, d. h. etwa zwischen 10 und 40°C , zweckmässig bei etwa 20°C , und zwar während 2 – 6 Tagen unter Rühren, durchgeführt. Bei 20°C beträgt die Reaktionsdauer etwa 4 Tage. Das Reaktionsprodukt oder Addukt (IV) scheidet sich meist als Niederschlag ab und kann durch Filtration aus dem Reaktionsgemisch gewonnen und durch Waschen mit Wasser und nachfolgender Vakuumtrocknung gereinigt werden.

Die Herstellung der Verbindung (VII) nach dem erfindungsgemässen Verfahren kann wie erwähnt direkt z. B. dadurch erfolgen, dass man die Verbindung (IV) mit einer meist geringen Menge einer starken Säure, vorzugsweise unter Erwärmen, in einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, z. B. Niederalkanol, behandelt. Das gewonnene Produkt (VII) kann z. B. in der nachfolgend beschriebenen Weise aufgearbeitet werden. Dies bietet ähnliche Ausbeuten wie der nachfolgend beschriebene Weg über die Enole (V).

Zur Enolisierung werden die Verbindungen (IV) vorzugsweise in organischem Lösungsmittel mit Protonenacceptor oder Protonendonator behandelt, z. B. mit Salzen von Alkanaryl- oder Arylalkancarbonsäure, beispielsweise einem Acetat, Butyrat, Benzoat, Naphthoat, Phenylacetat, Phenylpropionat u. dgl., in Gegenwart der entsprechenden und vorzugsweise gleichen Säure. Vorzugsweise wird die Verbindung (IV) in Alkanocarbonsäure als Lösungsmittel erwärmt, das entweder ein Alkalisalz dieser Säure oder Mineralsäure oder p-Toluolsulfonsäure enthält. Bei einer bevorzugten Variante der Reaktion wird die Verbindung (IV) in Eisessig bei einer Temperatur knapp unter deren Siedepunkt gelöst und der Protonenacceptor, vorzugsweise wasserfreies Natriumacetat, zugegeben. Eine Menge von $0,1$ bis $0,3$ mg Protonenacceptor pro Mol Verbindung (IV) ist meist ausreichend. Die Enolisierung geht sehr schnell; zweckmässigerweise wird die Erwärmung 1 bis 2 Min. über die Zugabe hinaus fortgesetzt und das Reaktionsgemisch dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit ausreichend Wasser zur Abscheidung des Enols (V) versetzt und dieses dann durch Filtration, gegebenenfalls unter Waschen und Vakuumtrocknung, gewonnen.

Der Enolester (V) wird dann zum entsprechenden 9-Keton (VII) hydrolysiert. Die Hydrolyse wird in der Regel unter Ausschluss von Oxidationsmitteln, insbesondere Luft, durchgeführt, um eine ungewollte Aromatisierung des gesättigten alicyclischen Rings zu vermeiden, z. B. durch Entgasen des Reaktionsmediums und Durchführung der Reaktion in einem praktisch inertem Gas, wie Stickstoff. Hierzu kann man den Enolester (V) in einem Alkanol, zweckmässig Niederalkanol, wie Ethanol, suspendieren, die Suspension entgasen und den Reaktionsbehälter mit Stickstoff spülen. Der Suspension wird dann eine starke Säure, vorzugsweise Mineralsäure, z. B. 6n-Salzsäure in Überschuss zugesetzt, weil diese Säure nicht oxidierend wirkt. Entgasung und Spülen 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 organi-

schem Lösungsmittel, vorzugsweise Halogenkohlenwasserstoff, wie Chloroform, extrahiert und der Extrakt nach Waschen mit Wasser getrocknet und vom Lösungsmittel befreit werden. Der Rückstand enthält das gewünschte 9-Keton (VII), das in an sich üblicher Weise, z.B. chromatografisch gereinigt werden kann. Zur Aufarbeitung kleinerer Mengen hat sich die Chromatografie mit Silicagelplatten und Eluieren mit 5% Hexan in Chloroform oder 3% Methanol in Methylenchlorid als wirkungsvoll erwiesen.

Zur Umsetzung der erhaltenen Verbindung (VII) mit Ethinylierungsmittel zur Gewinnung der Verbindung (VIII) kann eine Lösung von gereinigtem Acetylen in Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran in üblicher Weise in das entsprechende Grignard-Reagens umgewandelt werden, z.B. mit Ethylmagnesiumhalogenid in ätherischer Lösung oder das Acetylen in die Alkylmagnesiumhalogenidlösung eingeleitet werden. Das erhaltene Grignard-Reagens kann dann mit der Verbindung (VII), vorzugsweise in ätherischem Lösungsmittel, vereinigt werden. Das Gemisch wird zweckmässig bei Raumtemperatur unter inerter Atmosphäre etwa 12 bis 18 Std. gerührt und dann mit kalter gesättigter Ammoniumchloridlösung oder wässriger Oxalsäure versetzt. Die wässrige Phase wird extrahiert und der organische Extrakt mit der organischen Phase der Reaktionsmischung vereinigt. Durch Entfernung des Lösungsmittels gewinnt man rohes Ethinylcarbinol (VIII), das in üblicher Weise, z.B. durch Chromatografie auf Siliciumdioxid gereinigt werden kann. Aus dem gereinigten Carbinol (VIII) kann die gewünschte 9-Hydroxy-9-acetyl-Verbindung (IX) durch Hydrieren gewonnen werden, z.B. in einem polaren organischen Lösungsmittel und in Gegenwart von Quecksilberionen.

Alternativ können die Verbindungen (VIII) durch Rühren mit Quecksilberacetat bzw. Trifluoracetat in einem inerten polaren organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Ethylacetat, in die 9-Acetate oder Trifluoracetate der Verbindungen (IX) umgewandelt werden. Hierbei führen bestimmte Verbindungen (VIII) direkt oder zum Teil zur freien 9-Hydroxy-Verbindung (IX). Durch anschliessende Behandlung der 9-Ester mit verdünnter wässriger Base erhält man die freien 9-Hydroxy-Verbindungen (IX). Die Verbindungen (IX) können, wie oben erwähnt, durch Benzylbromierung in die entsprechenden 7-Hydroxyl-Verbindungen umgewandelt werden, z.B. gemäss Canad. J. Chem., 51, 446 (1973), was aber hier nicht notwendigerweise optimal ist.

Zweckmässig wird die Verbindung (IX) mit radikalischem Brom unter Bedingungen behandelt, welche die Ansammlung von Bromwasserstoff vermindern. Beispielsweise kann man die Verbindung (IX) in polarem organischen Lösungsmittel mit Brom und einer Quelle für freie Radikale, z.B. UV-Licht, behandeln, vorzugsweise unter Inertgas. Das bromierte Material wird meist 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 erfolgen, beispielsweise einstufig in wässrigem Medium mit Basen oder in nichtwässrigem Medium mit Aluminiumoxid- oder Siliciumdioxid-Gel.

Durch Eluierung des Hydrolysates bzw. Mediums mit Lösungsmittel, beispielsweise 3% Methanol in Methylenchlorid, erhält man ein Gemisch von Daunomycinon, epi-7-Epidaunomycinon und Ausgangsstoff im Verhältnis von etwa 2:3:1,5.

Zur zweistufigen Hydrolyse kann das bromierte Material mit Alkansäureester oder -salz, vorzugsweise Silbersalz, wie Silbertrifluoracetat, in das 7-Trifluoracetat und dieses, z.B. mit einer milden Base, in das gewünschte 7-Hydroxy-Derivat umgewandelt werden.

Die Epianalogen können durch Säure-Epimerisation in das gewünschte Daunomycinon umgewandelt werden. Hierzu kann das Epianalog in Trifluoressigsäure aufgenommen und bei Raumtemperatur 1 bis 3 Std. stehengelassen werden. Die Reaktionsmischung wird in Wasser gegossen und mit organischem Lösungsmittel extrahiert; das gewünschte Daunomycinon-Analog kann so in Ausbeuten von beispielsweise 75% erhalten werden.

Beispiel 1

A 2-(2',5'-Dimethoxybenzoyl)-Benzoinsäure (I)

Phthalsäureanhydrid (17,8 g, 0,1 Mol) wurde in 100 ml trockenem Methylenchlorid in Suspension gebracht (zuvor über wasserfreiem Kaliumcarbonat destilliert). Der Suspension wurde wasserfreies Aluminiumchlorid (30,5 g, 0,23 Mol) in einer Partie zugesetzt. Die Suspension wurde schnell hellgelb und wurde bei Raumtemperatur 2 Std. lang gerührt. Eine Lösung p-Dimethoxybenzol (27,6 g, 0,2 Mol) in Methylenchlorid (100 ml) wurde langsam der heftig umgerührten Lösung zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 25 °C gerührt und auf Eis (300 g) und konzentrierte Salzsäure (50 ml) gegossen. Die Schlemme wurde 30 Min. lang gerührt und mit Chloroform (3 × 150 ml) extrahiert. Ein weisser Niederschlag trat in der wässrigen Lage in Suspension und wurde durch Filtration aufgefangen. Der organische Extrakt wurde einmal mit Wasser (200 ml) und dann mit gesättigtem Natriumbicarbonat (3 × 150 ml) gewaschen. Der wässrige Bicarbonatextrakt wurde einmal mit Chloroform (150 ml) gewaschen und dann mit konzentrierter Salzsäure angesäuert; dann wurde das Gemisch im Eisbad gekühlt und filtriert. Der Rückstand wurde gut mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet und dann mit dem weissen Niederschlag kombiniert, um 2-(2',5'-Dimethoxybenzoyl)-Benzoinsäure (I) als blass-gelben Feststoff zu ergeben.

Entsprechend dem vorstehenden Vorgang, jedoch ausgehend von 3,6-Dimethyl-Phthalsäureanhydrid oder 4,5-Dimethyl-Phthalsäureanhydrid erhält man 2-(2',5'-Dimethoxybenzoyl)-3,6-Dimethylbenzoinensäure und 2-(2',5'-Dimethoxybenzoyl)-4,5-Dimethylbenzoinensäure.

Entsprechend den vorstehenden Vorgängen, jedoch unter Verwendung von Hydrochinon anstelle von p-Dimethoxybenzol erhält man die entsprechende 2-(2',5'-Dihydroxybenzoyl)-Benzoinensäure.

B 1,4-Dimethoxyanthrachinon (II)

2-(2',5'-Dimethoxybenzoyl)-Benzoinensäure (I) (3 g, 0,01 Mol) wurde in Partien unter Rühren konzentrierter Schwefelsäure (20 ml) zugesetzt. Nach der Zugabe wurde das Gemisch im Dampfbad unter ständigem Rühren für 20 Min. erwärmt, auf Raumtemperatur abgekühlt, auf zerstoßenes Eis (400 g) gegossen und mit Chloroform (3 × 100 ml) extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit 2%iger wässriger Natriumhydroxidlösung (10 × 100 ml) und Wasser (100 ml) gewaschen, dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um 1,4-Dimethoxy-Anthrachinon (II), einen bräunlich-gelben Feststoff, zu erhalten.

Entsprechend dem vorstehenden Vorgang, jedoch ausgehend von anderen Benzoinensäuren, die nach Absatz A hergestellt worden sind, erhält man 5,8-Dimethyl-1,4-Dimethoxyanthrachinon bzw. 6,7-Dimethyl-1,4-Dimethoxyanthrachinon.

C Chinizarinchinon (III)

1,4-Dimethoxyanthrachinon (II) (0,596 g, 2 Millimol) wurde in heissem Aceton (60 ml) aufgelöst und dieser warmen Lösung Silberoxid (1 g, 8 Millimol) zugegeben. Eine

kurze Schallbehandlung liess eine gleichförmige Dispersion des Oxidationsmittels entstehen. Das Gemisch wurde im Dampfbad bis zum Sieden erhitzt und dabei kräftig mit einem magnetischen Rührer gerührt. Die Oxidation wurde dann durch Zugabe von 6n wässriger Salpetersäure (2 ml) eingeleitet. Nach der Zugabe wurde das Gemisch unter Kühlung für die Dauer von zusätzlichen 20 Min. gerührt und dann filtriert. Der Rückstand wurde gründlich mit Wasser gewaschen und in Vakuum getrocknet, um Chinizarinchinon (III) als einen bräunlich-gelben Feststoff zu erhalten.

D 1,4,9,10-Anthradichinon (III)

Ein Gemisch aus 1,4-Dihydroxyanthrachinon (10,0 g) Bleitetraacetat (20 g) und Essigsäure (25 ml) wurde im Mörser mit einer Reibkeule 10 Min. lang bei 25 °C zerkleinert. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und der Feststoff mit Essigsäure, Wasser und Äther gewaschen. Der rote Feststoff wurde in einem grossen Volumen Aceton (700 ml) aufgenommen, die Lösung durch Celit filtriert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um 1,4,9,10-Anthradichinon (8,2 g), (81% Ausbeute) als einen orange-braunen Feststoff zu erhalten. Schmelzpunkt: 213–215 °C (Benzol/Petroleumäther) Zündschmelzpunkt: 211–213 °C, NMR (CDCl₃) δ, 8,2–7,8 (m, 4H Aryl), 6,88 (s, 2H); IR 5,95, 610 (sh), 6,15 (sh), 6,3 μ.

Nach dem vorstehenden Vorgang, jedoch unter Verwendung von 1,4-Dimethoxy-5,8 oder 6,7-Dimethylantrachinon anstelle von 1,4-Dimethylantrachinon, erhält man das entsprechende 1,4-Dimethyl-5,8,9,10-Anthradichinon oder 2,3-Dimethyl-5,8,9,10-Anthradichinon.

Entsprechend dem vorstehenden Vorgang, jedoch unter Verwendung von 1,4-Dihydroxy-5,8- oder 6,7-Dimethylantrachinon anstelle von 1,4-Dihydroxyanthrachinon erhält man das entsprechende 1,4-Dimethyl-5,8,9,10-Anthradichinon oder 2,3-Dimethyl-5,8,9,10-Anthradichinon.

E 6a,7,10,10a-Tetrahydro-9-Hydroxy-5,6,11,12-Naphthacenetetraon-9-Acetat (IV)

1,4,9,10-Anthradichinon (III) (4,8 g) und 2-Acetoxy-1,3-Butadien (3,68 g) wurden in Essigsäure (24 ml) bei Raumtemperatur 40 Std. lang gerührt. Dann fiel ein beigefarbener fester Niederschlag aus und wurde mit Essigsäure und Äther gründlich gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum bei Raumtemperatur wurde 6a,7,10,10a-Tetrahydro-9-Dihydroxy-5,6,11,12-Naphthacenetetraon-9-Acetat (IV) erhalten (5,65 g, 81% Ausbeute). Schmelzpunkt: 180–182 °C (Benzol/Petroleumäther) PFT (CDCl₃) δ, 8,1–7,3 (m, 4H Aryl), 5,44 (m, 1H olefinisch), 3,61 (m, 2H Brückenprotonen), 2,52 (m, 4H allylisch), 2,13 (s, 3H OCCH₃); IR 5,74 (sh), 5,88, 604 μ; UV 350 nm (CHCl₃); MS 352 (M + 2), 350 (M), 308 (M–CH₃CO).

Nach dem vorstehenden Vorgang, 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 bzw. 9-Benzolat.

Entsprechend erhält man bei Verwendung von 1,4- oder 2,3-Dimethyl-5,8,9,10-Anthradichinon anstelle von 1,4,9,10-Anthradichinon 1,4-Dimethyl- oder 2,3-Dimethyl-6a,7,10,10a-Tetrahydro-9-Hydroxy-5,6,11,12-Naphthacenetetraon-9-Acetat.

F 10-Dihydro-1,4-Dimethoxy-6,9,11-Trihydroxy-5,12-Naphthacenedion-9-Acetat (IV)

1,4-Dimethoxy-5,8,9,10-Anthradichinon (230 mg) wurde in einer Flasche mit Kupferacetat (2 mg) und 2-Acetoxybutadien (230 mg) zusammengegeben. Dann wurde Eisessig (2 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch bei 110 °C unter Rühren für die Dauer von 3 Std. erhitzt. Dann liess man das

Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen und behandelte es mit etwa 8 ml Äther. Der Niederschlag wurde filtriert und im Vakuum getrocknet, um 167 mg (53%) des enolisierten Diels-Alder-Produktes als einen roten Feststoff zu erhalten.

Schmelzpunkt: 232–235 °C. NMR: δ 2,18 (s, 3H), 3,51 (Breite s, 4H), 4,01 (s, 6H), 7,37 (s, 2H), 13,70 (s, 2H); IR: (CHCl₃) 5,70, 6,23; MS: 410, 408, 368, 353, 351, 340, 338, 325; Analyse: berechnet: C 64,38, H 4,42, ermittelt: C 64,40, H 4,26%.

Die Mutterlauge aus dieser Reaktion wurde in Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden mit gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, konzentriert und durch eine Florisilsäure eluiert – anfangend mit CH₂Cl₂ und allmählich, die Polarität erhöhend, auf 3% MeOH/CH₂Cl₂ (Volumen zu Volumen). Das ergab hauptsächlich 1,4-Dihydroxy-5,8-Dimethoxyanthrachinon und etwas zusätzliches Diels-Alder-Produkt.

1,4-Dihydroxy-5,8-Dimethoxyanthrachinon ist eine neue Verbindung: Schmelzpunkt: 297–300 °C. NMR: 4,02 (s, 6H), 7,24 (s, 2H), 7,38 (s, 2H), 13,06 (s, 2H); MS: m/e 300, 285 (–CH₃), 282 (–H₂O) 272 (–CO), 270 (–2CH₃), 267 (–CH₃–H₂O), 264 (–2H₂O); Analyse: berechnet: C 64,00, H 4,03, ermittelt: C 64,03, H 4,20%.

G 7,10-Dihydro-6,9,11-Trihydroxy-5,12-Naphthacenedion-9-Acetat (V)

6a,7,10,10a-Tetrahydro-1,9-Dihydroxy-5,6,11,12-Naphthacenetetraon-9-Acetat (IV) (50 mg) wurde bei 130–135 °C in 1 ml Eisessig aufgelöst. Dieser Lösung wurde wasserfreies Natriumacetat (24 mg, 2,0 Äquivalent) zugegeben. Nach der Zugabe wurde das Gemisch für weitere 2 Min. erwärmt; während dieser Zeit entstand ein roter Niederschlag. Das Gemisch wurde dann auf 90 °C gekühlt, mit Wasser (2 ml) verdünnt und auf Raumtemperatur gekühlt. Dann wurde mehr Wasser (5 ml) zugegeben und der Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wurde gut mit Wasser und Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 7,10-Dihydro-6,9,11-Trihydroxy-5,12-Naphthacenedion-9-Acetat (V) als roten Feststoff zu erhalten (41 mg, 82% Ausbeute). Schmelzpunkt: 208–210 °C. PFT (CDCl₃) δ 13,33 (s, 1H OH), 13,30 (s, 1H OH), 8,29 (m, 2H Aryl), 7,79 (m, 2H Aryl), 5,61 (bs, 1H olefinisch), 2,22 (s, 3H OCCH₃); IR 5,75, 6,20, 6,38 μ; UV 517 483, 460, und 282 nm (CHCl₃); MS 350 (M⁺), 308 (M–CH₃CO).

Entsprechend dem vorstehenden Vorgang, jedoch ausgehend von 1,4-Dimethyl- und 2,3-Dimethyl-6a,7,10,10a-Tetrahydro-9-Hydroxy-5,6,11,12-Naphthacenetetraon-9-Acetat, erhielt man die entsprechenden 7,10-Dihydro-6,9,11-Trihydroxy-1,4-Dimethyl- und 2,3-Dimethyl-5,12-Naphthacenedion-9-Acetate.

H 7,10-Dihydro-6,11-Dihydroxy-5,9,12(8H)-Naphthacentrion (VII)

Das rote Enolacetat (7,10-Dihydro-6,9,11-Trihydroxy-5,12-Naphthacenedion-9-Acetat) wurde in Äthanol (60 ml) in Suspension gebracht. Die Suspension wurde entgast und mit Stickstoff gespült. Dem Gemisch wurde 6n Salzsäure (25 ml) zugesetzt, das dann erneut entgast und mit Stickstoff gespült wurde. Das Gemisch wurde dann 1 ½ Std. unter Stickstoff bei 80–85 °C gerührt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Der rote Niederschlag, der abfiltriert wurde, wurde mit Wasser und Äther gründlich gewaschen und im Vakuum getrocknet, um einen dunkelroten Rückstand (850 mg, 96%) 7,10-Dihydro-6,11-Dihydroxy-5,9,12(8H)-Naphthacentrion (VI) anfallen zu lassen. Schmelzpunkt: 320 °C (Zersetzung); PFT δ 13,47 (s, 1H OH), 13,37 (s, 1H OH), 8,37 (m, 2H Aryl), 7,56 (m, 2H Aryl), 3,67 (s, 2H benzyllisch), 3,28 (t, 2H

benzylisch), 2,66 (t, 2H allylisch); UV 517, 484, 458, 287, 257, 252 nm (CHCl₃); IR 5,88, 6,20, 6,37 μ ; MS 310 (M⁺), 282 (M-CO).

Nach dem vorstehenden Vorgang, jedoch ausgehend von 7,10-Dihydro-1,4-Dimethoxy-6,9,11-Trihydroxy-5,12-Naphthacendion-9-Acetat erhält man 7,10-Dihydro-1,4-Dimethoxy-6,11-Dihydroxy-5,9,12(8H)-Naphthacentrion. Schmelzpunkt: 173–174 °C (versiegelte Röhre) NMR: δ 13,71 (s, 1H), 13,59 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 4,04 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 3,20 (t, 2H, J gleich 7 Hz), 2,64 (t, 2H, J gleich 7Hz); MS 368, 353, 350, 340, 325, 322, 311.

Nach den vorstehenden Vorgängen, jedoch ausgehend von 7-, 10-Dihydro-1,4-Dimethyl- oder 2,3-Dimethyl-6,9,11-Trihydroxy-5,12-Naphthacendion-9-Acetat, erhält man das entsprechende 7,10-Dihydro-1,4-Dimethyl- oder 2,3-Dimethyl-6,11-Dihydroxy-5,9,12(8H)-Naphthacentrion.

Nach den vorstehenden Vorgängen, jedoch unter Verwendung des 9-Benzoats anstelle des 9-Acetats, erhält man das gleiche Produkt.

Beispiel 2

9-Ethynyl-7,10-dihydro-6,9,11-trihydroxy-5,12(8H)-Naphthacendion (VIII)

Acetylen, das man durch Durchleiten durch eine Aluminiumoxidsäule und dann durch konzentrierte Schwefelsäure gereinigt hatte, wurde schnell durch frisch destilliertes Tetrahydrofuran (100 ml) unter Stickstoff für die Dauer von 30 Min. geperlt.

Dann wurde Äthylmagnesiumbromid (3 ml) (3,15 M in Äther, 12,6 Millimol) in Partien zugesetzt. Als die Schaumbildung abebbte, wurde die partienweise Zugabe der Äthylmagnesiumbromidlösung fortgesetzt, bis die gesamte Menge zugegeben worden war. Der Durchgang von Acetylen wurde dann beendet, und tropfenweise 7,10-Dihydro-6,11-Dihydroxy-5,9,12(8H)-Naphthacendion (VII) (250 mg, 0,12

Millimol) in trockenem Tetrahydrofuran (240 ml) zugegeben. Eine sofortige Blaufärbung wurde dabei festgestellt. Nach Abschluss der Zugabe wurde das Gemisch bei Raumtemperatur unter trockenem Stickstoff über Nacht gerührt. Der dunkelblauen Lösung wurden 5%ige wässrige Oxalsäurelösung zugegeben, bis die blaue Farbe verschwand und das braune Reaktionsgemisch dann mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden mit Wasser gründlich gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt, um einen dunklen Rückstand zu erhalten. Der Rückstand wurde auf Florisil (100–200 Mesh) chromatografiert, mit Methylenchlorid eluiert, dann mit 2%igem Methanol/Methylenchlorid eluiert, was 9-Ethynyl-7,10-Dihydro-6,9,11-Trihydroxy-5,12(8H)-Naphthacendion (VIII) (200 mg, 91%) als rot-orangen Feststoff lieferte. Schmelzpunkt: 230 °C mit Zersetzung; IR 6,15, 6,30 μ ; MS 334 (M⁺) 317 (M-OH); NMR (CDCl₃), 13,40 (s, 2H OH's), 8,3 (m, 1H Aryl), 7,7 (m, 1H Aryl), 3,1 (m, 4H benzylisch), 2,5 (s, 1H Ethinyl), 2,16 (m, 2H allylisch); UV (CHCl₃) 289, 460, 485, 518 nm; PFT (CDCl₃) δ 13,46 (s, 2H OH), 8,34 (m, 2H Aryl), 7,81 (m, 2H Aryl), 2,06 (t, 2H benzylisch), 2,50 (s, 1H Ethinyl), 2,15 (t, 2H allylisch).

Nach dem vorstehenden Vorgang, jedoch ausgehend von 7,10-Dihydro-1,4-Dimethoxy-6,11-Dihydroxy-5,9,12(8H)-Naphthacentrion erhält man 9-Ethynyl-7,10-Dihydro-1,4-Dimethoxy-6,9,11-Trihydroxy-5,12(8H)-Naphthacendion. NMR: gleich 13,72 (s, 2H), 7,39 (s, 2H), 4,03 (s, 6H), 3,04 (m, 4H), 2,48 (s, 1H, 2,12), (m, 2H), 3,48 (s, 1H OH); MS 394, 376.

In gleicher Weise erhält man nach dem vorstehenden Vorgang, jedoch ausgehend von 7,10-Dihydro-1,4-Dimethyl- oder 2,3-Dimethyl-6,11-Dihydroxy-5,9,12(8H)-Naphthacentrion das 9-Ethynyl-7,10-Dihydro-1,4-Dimethyl- oder 2,3-Dimethyl-6,9,11-Trihydroxy-5,12(8H)-Naphthacendion.