(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 560 876**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **84 03634**

(51) Int Cl⁴ : C 07 D 317/72; C 07 C 50/36; C 07 H 15/24.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) Date de dépôt : 9 mars 1984.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 37 du 13 septembre 1985.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : *Société dite : Laboratoires HOECHST, société anonyme.* — FR.

(72) Inventeur(s) : Jean-Claude Florent et Claude Monneret.

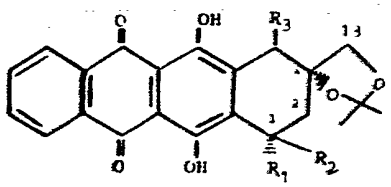
(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Cabinet Orès.

(54) Nouvelles anthracyclinones, leur procédé de préparation, nouveaux glycosides (anthracyclines) obtenus à partir de ces anthracyclinones, utilisation de ces glycosides en tant que médicaments.

(57) La présente invention est relative à de nouvelles anthracyclinones.

Ces anthracyclinones sont des *O*-isopropylidène-3,13 anthracyclinones et correspondent à la formule générale ci-après :



dans laquelle R_1, R_2 et R_3 représentent un groupe OH ou un atome d'hydrogène.

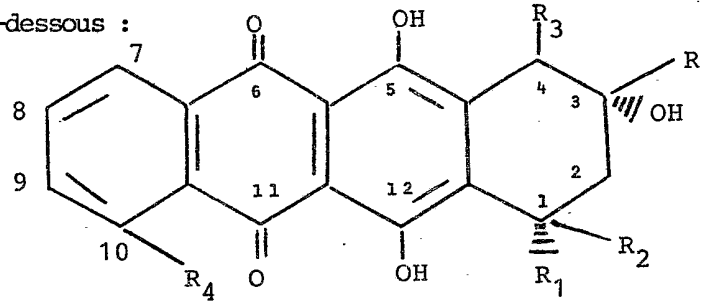
Application de ces anthracyclionnes pour la préparation des anthracyclines utilisées en tant que médicaments.

FR 2 560 876 - A1

La présente Invention est relative à de nouvelles anthracyclinones, à leur procédé de préparation, aux nouveaux glycosides (anthracyclines) obtenus à partir de ces anthracyclinones, à l'utilisation de ces glycosides en tant que médicaments.

Les anthracyclinones ou les déméthoxy-10 anthracyclinones de Formule I ci-dessous :

I.



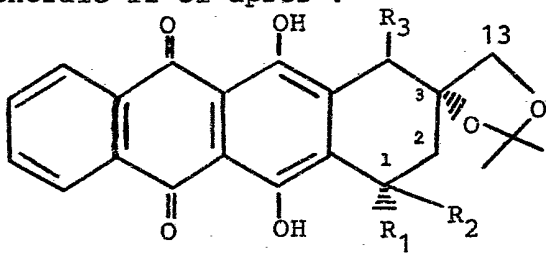
(où R_1, R_2, R_3 qui peuvent être différents ou identiques représentent le groupe OH ou l'atome d'hydrogène, R représente le groupe alkyle ou hydroxy-alkyle, et R_4 représente le groupe OCH_3 ou l'atome d'hydrogène), sont connues et largement utilisées pour former, par glycosidation, des antibiotiques et des antitumoraux de grande valeur (Cf. par exemple le Brevet allemand 2 757 057 de SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA ou le Brevet européen 0 044 954 de HOFFMANN-LAROCHE).

En examinant la molécule représentée ci-dessus, il est parfaitement évident que l'on devrait pouvoir explorer plus profondément encore les multiples possibilités qu'offre cette molécule, et que l'on devrait aboutir à des produits pharmacologiquement probablement très intéressants. Malheureusement, la fonctionnalisation du carbone 3 par une chaîne latérale hydroxyalkylée limite considérablement les possibilités de glycosidation spécifique du OH en position 1.

La présente invention s'est en conséquence fixée pour but de pourvoir à une nouvelle série d'anthracyclinones qui permettent, dans des conditions simples et économiques, de pouvoir synthétiser de très nombreux glycosides avec la quasi certitude que certains de ces dérivés présenteraient surement

une grande valeur thérapeutique.

La présente invention a pour objet une nouvelle série d'anthracyclinones caractérisées en ce qu'elles sont des O-isopropylidène-3, 13 anthracyclinones et correspondent à la formule générale II ci-après :



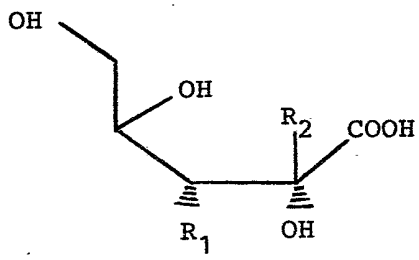
II.

dans laquelle R_1, R_2 et R_3 représentent un groupe OH ou l'atome d'hydrogène.

La présence de cet acétal isopropylidénique permet d'avoir l'hydroxyde 1 α ou 1 (S) convenablement orienté et permet de réaliser des glycosidations régiospécifiques, ce qui était difficile et parfois impossible pour les anthracyclinones à chaînes latérales (en 3) hydroxyalkylées.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation de O-isopropylidène-3 , 13 anthracyclinones caractérisé par les étapes suivantes :

1) Transformation d'un acide saccharinique de formule générale III ci-après :

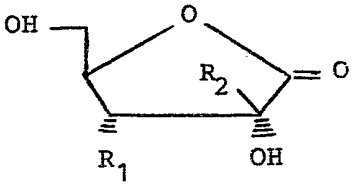


III.

dans laquelle R_1 = H ou OH

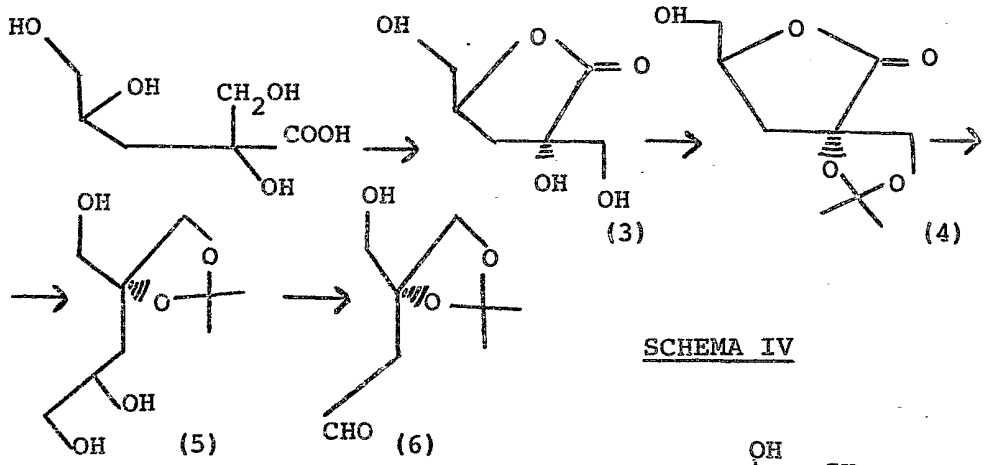
et R_2 = CH_3 ou CH_2OH

en lactone de formule générale III bis

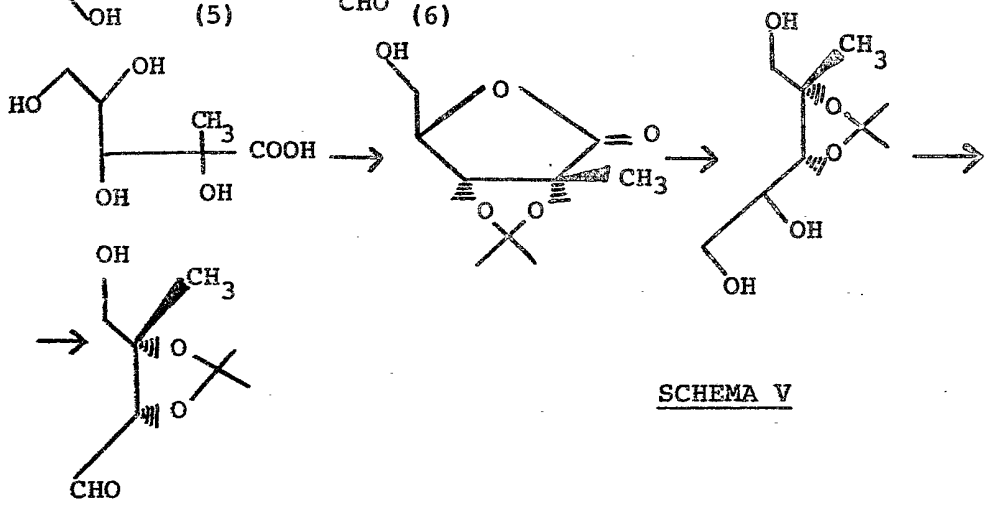


III.bis

R_1 ou R_2 ayant la même signification que ci-dessus, puis transformation de la lactone en alditol puis oxydation d'une fonction alcool terminale en une fonction aldéhyde, cette transformation s'opérant suivant le Schéma IV si on part de l'acide désoxy-3-hydroxyméthyl-2 pentonique, ou suivant le Schéma V si on part de l'acide méthyl-2 D-ribo pentonique.

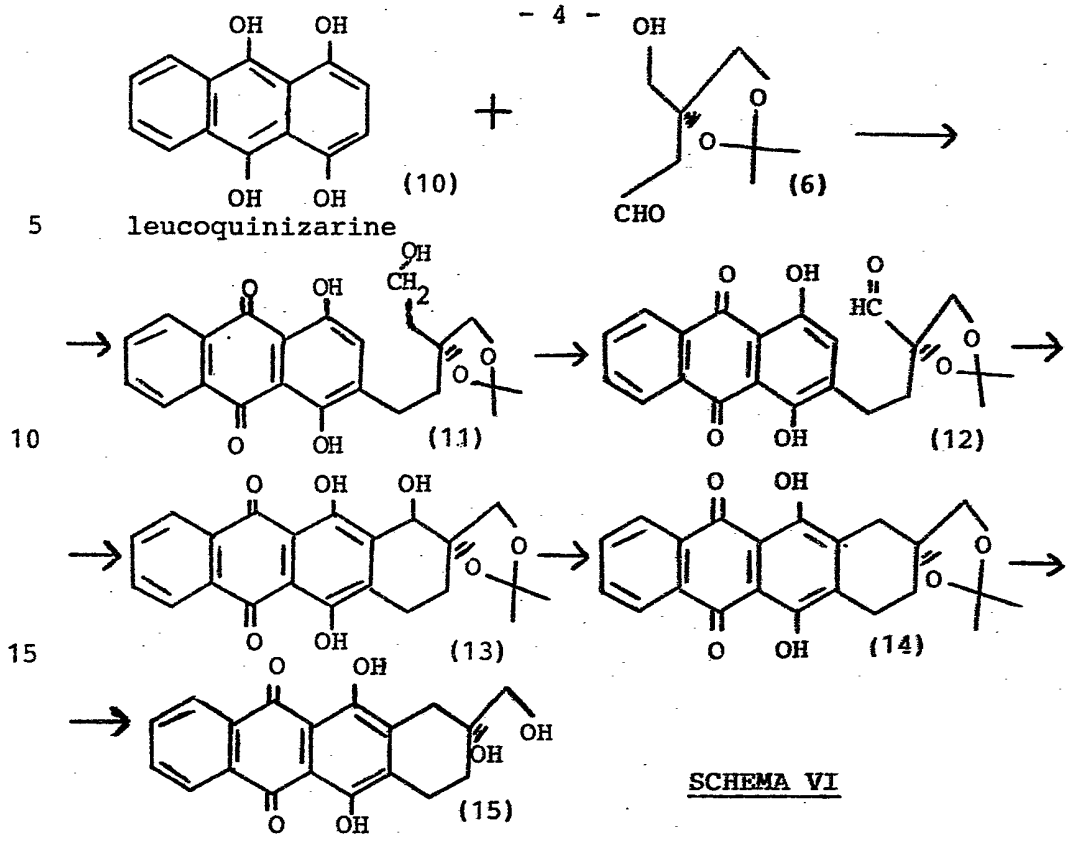


SCHEMA IV



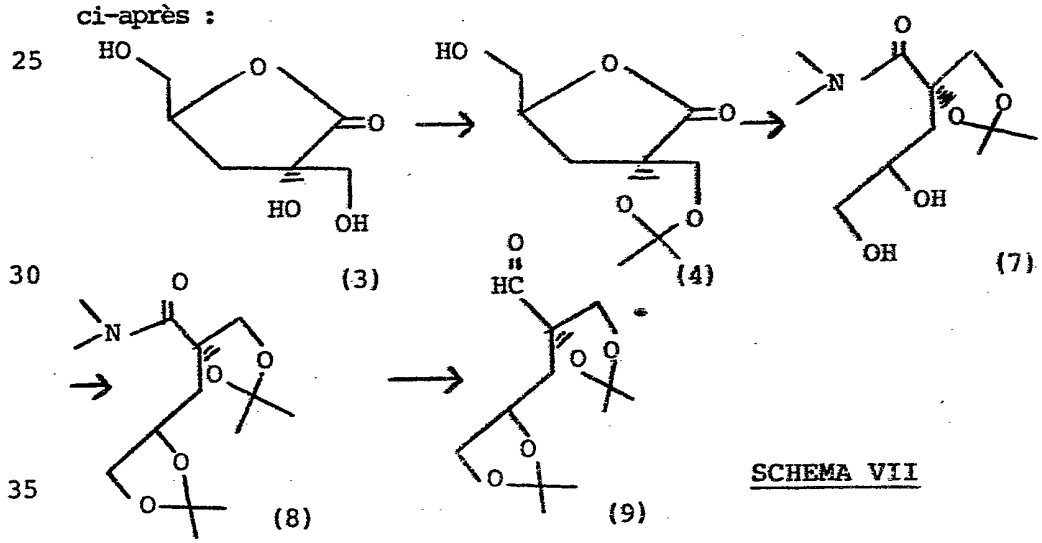
SCHEMA V

2) Réaction de condensation d'aldéhyde avec la leucoquinizarine, suivie d'une oxydation, cyclisation, hydrogénolyse puis hydrolyse suivant le schéma VI ci-après :



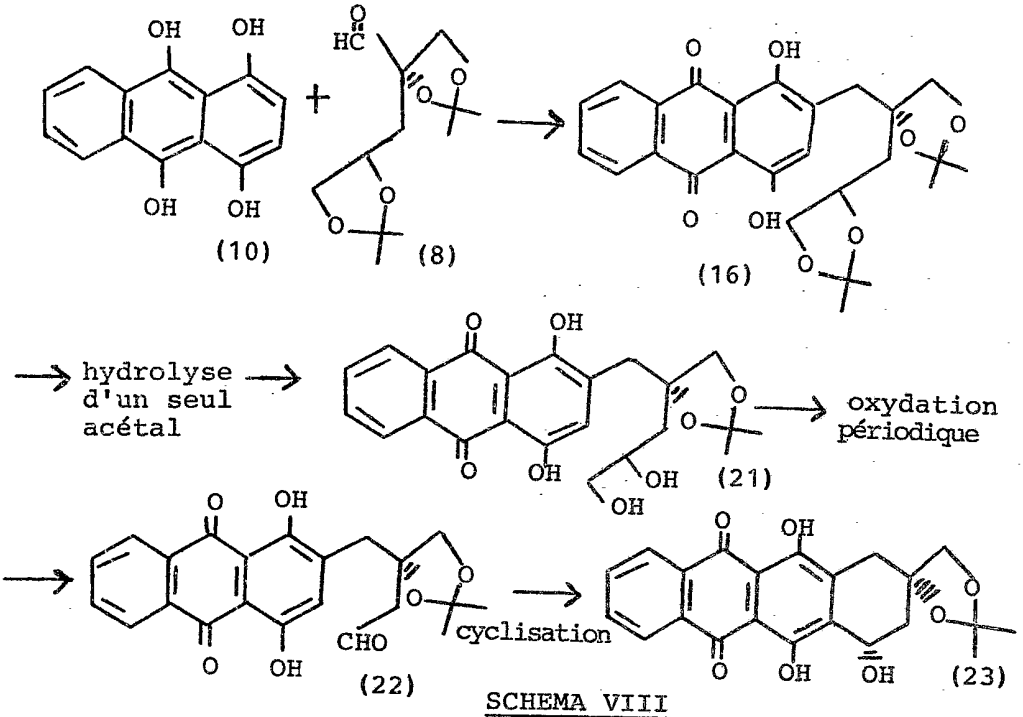
SCHEMA VI

Selon une autre variante du procédé conforme à la présente invention, on transforme le dérivé lactone isopropylidènique en dérivé amide correspondant, puis ce dernier en dérivé di-isopropylidènique, suivi d'une transformation en alditol-aldéhyde suivant le Schéma VII ci-après :



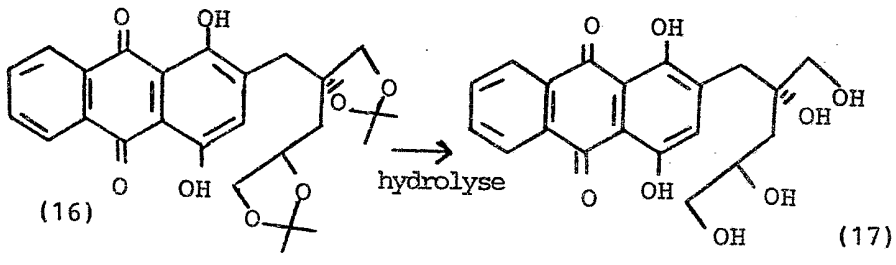
SCHEMA VII

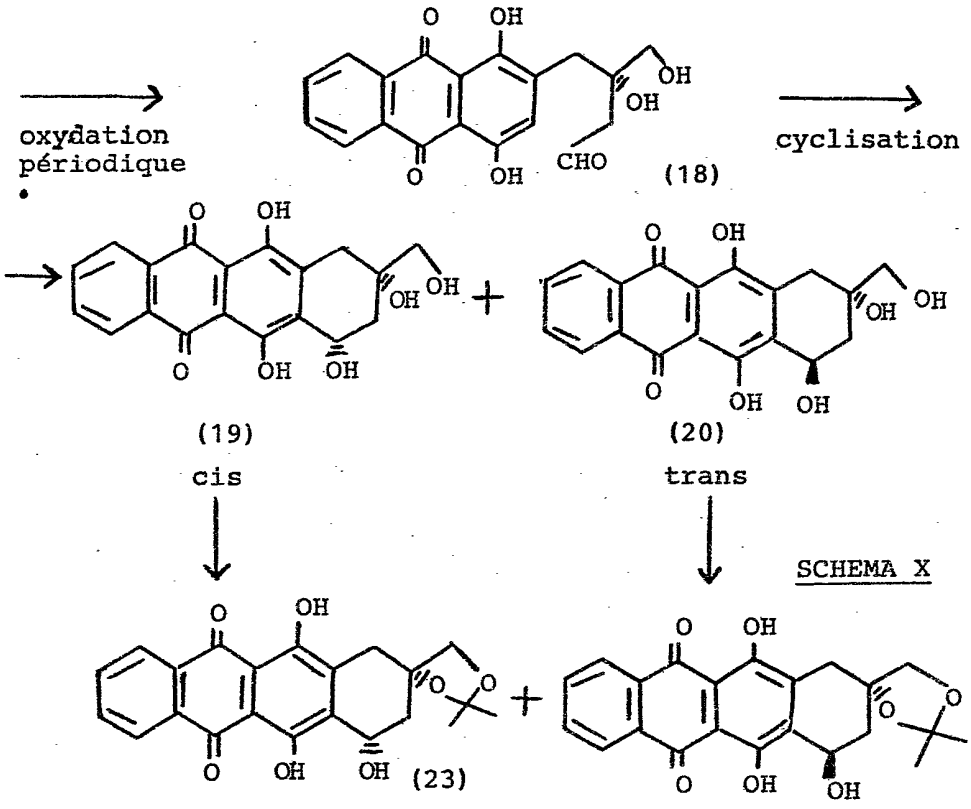
Conformément à l'invention, l'aldéhyde (9) obtenu selon le Schéma VII est condensé avec la leucoquinizarine pour obtenir l'anthracyclinone recherchée dérivé cis selon le Schéma VIII ci-après :



SCHEMA VIII

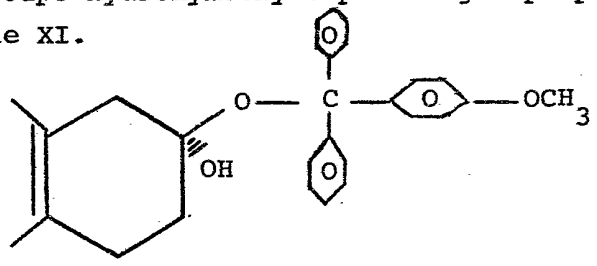
Suivant une autre variante avantageuse du procédé conforme à la présente invention, le diacétal (16) est tout d'abord hydrolysé puis oxydé, puis cyclisé par réaction d'aldolisation pour obtenir un mélange d'anthracyclinones cis et trans que l'on sépare par chromatographie et que l'on transforme, si on le désire, en dérivés isopropylidèniques par réaction avec l'α,α-diméthoxypropane en milieu acide, suivant le Schéma X ci-après :





SCHEMA X

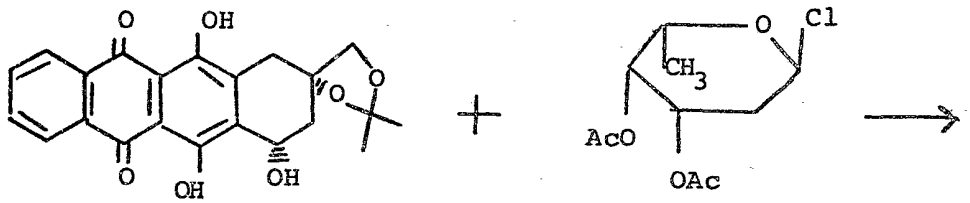
Suivant une modalité particulièrement avantageuse de ce mode de réalisation, la séparation par chromatographie des dérivés cis et trans a lieu après avoir protégé la fonction alcool du groupe hydroxyméthyle par le groupe p-méthoxytriphénylméthyle XI.



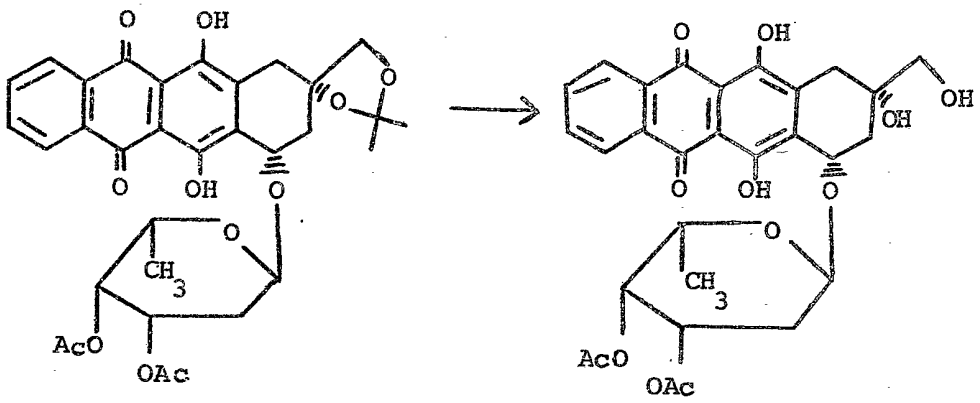
XI.

La présente invention a en outre pour objet la transformation des anthracyclinones isopropylidèniques en anthracyclines par glycosidation à l'aide de chlorure de

di-O-acétyl-3,4 didésoxy-2,6 α - L-lyxohexose (24) suivant la réaction de KOENIGS-KNORR selon le Schéma XII ci-après :

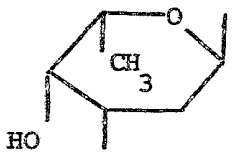


(23) (24)



(25) (26)

désacétylation



(27)

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention comprend encore d'autres dispositions qui ressortiront de la description qui va suivre.

L'invention vise plus particulièrement les nouvelles anthracyclinones et leurs procédés de préparation, les nouvelles

anthracyclines et leurs procédés de préparation, ainsi que les compositions, en particulier des compositions thérapeutiques dans lesquelles entrent lesdits dérivés.

L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à des exemples de mise en oeuvre des procédés objet de la présente invention.

Il doit être bien entendu, toutefois, que ces exemples de mise en oeuvre, sont donnés uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

EXEMPLE 1

α-D-isosaccharino-1,4 lactone, de formule (3) : elle est préparée selon le protocole décrit par WHISTLER et BEMILLER (Methods in Carbohydr Chem. 1963 Vol II pages 477-479)

EXEMPLE 2

O-isopropylidène-2,2'α-D-isosaccharino-1,4 lactone, de formule (4) : elle est obtenue selon WHISTLER et BEMILLER (J. Org. Chem. 1961 Tome XXVI page 2886) :

F 56° ; $(\alpha)_D^{20}$ + 43° (C 1, chloroforme) ;

I.r. $\nu_{max.}^{laque}$: 1775, 1220 et 1060 cm^{-1}.

R.M.N. ^{13}C ($CDCl_3$) : 176,5 (C-1), 112,4 (CMe_2), 81,1 (C-4), 78,1 (C-2), 71,8 (C-2'), 63 (C-5), 35,7 (C-3), 26,4 et 25,7 (Me isopropylidène).

R.m.n ^1H ($CDCl_3$, 400MHz) :

4,72 (1H,m,H-4).

4,34 (1H,d) et 4,12 (1H,d) (Syst.AB,J=4,5,CH_2-2')

3,97 (1H,dd) et 3,60 (1H,dd) (Syst.ABX, J=6 et J'=1,5, CH_2-5).

3,03 (1H,OH).

2,45 (1H,m) et 2,34 (1H,m) (Syst.ABX, J=7 et J'=3,5, H-3)

1,48 (6H,s,CMe_2)

Spectre Masse (DCI/NH_3) : m/z 203 (M+1, traces), 187 (M-15, 100%), 145 (12), 128 (12), 85 (19), 43 (36).

Analyse : $C_9H_{14}O_5$ (202,20). Calc.% C 53,46 H 6,98 O 39,56.
Trouvé C 53,54 7,02 39,57

EXEMPLE 3

Désoxy-3 C-hydroxyméthyl-2 O-isopropylidène-2,2'-D-glycéro-pentitol, de formule (5) :

a) Par réduction avec le complexe borane-diméthylsulfide : on ajoute goutte à goutte, à la température du laboratoire, une solution du complexe borane-diméthylsulfide 2M (120ml) à une solution de 4 (10g,49,2mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (250ml). Après 24 heures d'agitation, l'excès de réactif est détruit par addition ménagée d'eau en refroidissant le milieu réactionnel dans un bain glacé. L'eau est éliminée par distillation sous vide et le résidu est repris par du méthanol. Ce méthanol est évaporé à son tour sous pression réduite. Cette opération est répétée trois fois jusqu'à obtention d'un résidu sirupeux, pesant 10 grammes.

b) Par réduction par $LiAlH_4$:A une solution de lactone 4 (10g, 49,2 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (300ml) on ajoute par petites portions 4g d'aluminohydrure de lithium (en 2h30 environ) à 0°C. Le milieu réactionnel est agité durant la nuit à température ambiante puis l'excès d'hydrure est détruit de façon habituelle (4ml d'eau, 4ml de soude aqueuse et enfin 12ml d'eau). L'insoluble est éliminé par filtration et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Ceci fournit 9,5 g de résidu sirupeux homogène en chromatographie couche mince (c.c.m.).

EXEMPLE 4

C-hydroxyméthyl-3-O-isopropylidène-3,3',D-glycérotétrose, de formule (6) : A une solution contenant 21,6g, soit 104,8 mmol du produit tel que préparé dans l'Exemple (3) dans du méthanol (200ml), on ajoute goutte à goutte du métapériodate de sodium (27g, 106mmol) dissous dans de l'eau (200ml). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 1 h puis neutralisé par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. L'insoluble est éliminé par filtration puis le filtrat est concentré sous pression réduite jusqu'à un volume d'environ 200ml (élimination du méthanol)

et la suspension est extraite par de l'acétate d'éthyle de façon habituelle ce qui fournit après évaporation du solvant sous pression réduite un résidu pesant 15,6g (rendement 86 %) homogène en c.c.m. (CH_2-Cl_2-MeOH, 95/5) et cristallisant lentement à basse température : F <20°C ; $(\alpha)D^{20}$ + 18° (c 1, éthanol, équilibre) ;

I.r. $\nu^{film}_{max.}$: 3410 (OH), 1730-1725 (CH=O), et 1375 cm^{-1} (CMe_2).

R.m.n. ($CDCl_3$, 400 MHz) : 5,65 (1H,dd, J=4, J'=2) et 5,46 (1H, d, J=4) (1H au total, H-2) ; 4,10-3,78 (4H,m,CH_2 4' et 5) ; 2,28-2,00 (2H,m, CH_2-3).

S. Masse (E.I.) : m/z 159 ($M^{+\cdot}$ - 15, 100%), 143 (M-CH_2OH, 30 %), 131 (M-CH_2CHO, 1,5 %).

Analyse : $C_8H_{14}O_4$ (174,19) : Calc. % C, 55,16 ; H, 8,10 ; O, 36,74

Trouvé : C, 55,32 ; H, 8,07 ; O, 36,70

EXEMPLE 5

Désoxy-3 C-hydroxyméthyl-2 O-isopropylidène-2,2' D-ribonamide, N,N-diméthyl, de formule (7) : A une solution de 4 (50g, 25 mmol) dans du chloroforme (150 ml) on ajoute une solution chloroformique de diméthylamine (100 ml dans 500 ml de $CHCl_3$) goutte à goutte et à 0°C. A la fin de l'addition, on laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante puis on abandonne sous agitation durant 48 h. La disparition de la lactone de départ est contrôlée par c.c.m. (hexane-acétone 1:1). On évapore ensuite sous pression réduite et le résidu est purifié par filtration sur silice (hexane-acétone 2:1 puis 1:1). On isole ainsi 39,5g de 7 pur (Rend. 65 %) sous forme de laque : $(\alpha)_D^{20}$ - 27° (c 1, chloroforme) ;

I.r. $\nu^{film}_{max.}$: 1620 (amide) et 1380 cm^{-1} (CMe_2)

R.m.n. ($CDCl_3$, 400 MHz) :

4,68 (1H,d) et 3,98 (1H,d) (Syst.AB, J=9, CH_2-2').

3,77 (1H,m,H-4). 3,90 et 2,70 (2H,s,OH).

3,47 (1H,dd, J=11,5 et J'=6,5) et 3,57 (1H,dd,J=11,5,J'=3,5) (Syst. ABX) (CH_2-5).

3,27 (3H,s) et 2,95 (3H,s) (NMe_2)

2,00 (1H,dd,J=14,5,J'=10,5) et 1,89 (1H,dd,J=14,5,J'=2)

(Syst.ABX, CH_2-3).

1,42 (3H,s) et 1,34 (3H,s) (CMe_2).

EXEMPLE 6

Désoxy-3 C-hydroxyméthyl-2 di-O-isopropylidène-2,2':4,5 D-ribonamide, N,N diméthyl, de formule (8) : A une solution de 7 (39g, 158 mmol) dans du N,N'-diméthyl-formamide (500ml), on ajoute 130ml d'αα-diméthoxypropane puis de l'acide camphorsulfonique (8g, 34 mmol). Après une nuit d'agitation à la température du laboratoire, on verse le milieu réactionnel dans de l'eau saturée de bicarbonate de sodium (100ml) et sur de la glace. Après 15 minutes d'agitation, on filtre l'insoluble puis extrait le filtrat par un mélange éther-acétate d'éthyle (1:1). Après traitements habituels, on obtient 41g (Rendt 90 %), homogène en c.c.m. (hexane-acétone, 1:1) sous forme de laque, $(\alpha)_D^{20}$ -30° (c 1, chloroforme) ;

I.r. $\nu_{max.}^{film}$: 1765 et 1630 (amide), 1375 cm^{-1} (CMe_2).

R.m.n. ($CDCl_3$, 400 MHz) :

4,59 (1H,d) et 3,97 (1H,d) (Syst.AB, J=9, CH_2-2').

4,17 (1H,m,H-4).

4,08 (1H,dd,J=8,J'=5,5) et 3,48 (1H,dd,J=8,J'=7,5) (Syst. ABX, CH_2-5)

3,27 (3H,s) et 2,96 (3H,s) (NMe_2).

2,25 (1H,dd,J=13,J'=7) et 1,95 (1H,dd,J=13,J'=5) (Syst.ABX, CH_2-3)

1,45 (3H,s), 1,39 (3H,s), 1,35 (3H,s) et 1,34 (3H,s) (2 CMe_2).

Anal : $C_{14}H_{25}NO_5$ (287,35) Calc. % C, 58,51 ; H, 8,77 ; N, 4,87 ; O, 27,84.

Trouvé : C, 58,65 ; H, 8,92 ; N, 4,77 ; O, 27,80.

EXEMPLE 7

Désoxy-3 C-hydroxyméthyl-2 di-O-isopropylidène-2,2':4,5 D-ribose, de formule (9) : A une suspension d'aluminohydrure de lithium (1,32g, 35 mmol) dans de l'éther anhydre (200ml) refroidie à -40°C, on ajoute le dérivé de la ribonamide 8 (10g, 35 mmol) en solution dans de l'éther anhydre (100ml). Après 4 h d'agitation à - 40°C, on stoppe la réaction par addition ménagée, toujours à -40°C, d'acétate d'éthyle

(environ 50 ml) puis, après remontée de la température vers 0°C par addition d'un mélange d'eau et de glace (≈ 50 ml), et enfin par de la soude aqueuse N (50ml). La suspension est filtrée sur couche de célite et le filtrat est extrait par de l'acétate d'éthyle. Après traitements habituels et évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient 7g (78% de rendement) de 9 suffisamment pur pour l'étape suivante. Un échantillon analytique de 9 est obtenu par chromatographie sur colonne de silice (hexane-acétate d'éthyle 2:1) : laque ; $(\alpha)_D^{20}$ - 53° (c 1, chloroforme) ;
I.r. $\nu_{max.}^{film}$: 2840 et 1730 (aldéhyde) et 1375 cm^{-1} (CMe_2).
R.m.n. ($CDCl_3$, 400 MHz) :
4,31 (1H,m,H-4)
4,23 (1H,d) et 3,83 (1H,d) (Syst.AB, J=9, CH_2-2')
4,12 (1H,dd) et 3,59 (1H,dd) (Syst. ABX, J=8, J'=6,CH_2-5).
2,15 (1H,dd, J=13,5,J'=9) et 1,84 (1H,dd,J'=4) (Syst. ABX,CH_2-3)
1,46 (3H,s), 1,45 (3H,s), 1,35 (3H,s) et 1,32 (3H,s) (2 CMe_2)
Analyse Calc. pour $C_{12}H_{20}O_5$ 1/2 H_2O (253,28) :
C, 56,91 ; H, 8,36 ; O, 34,72.
Trouvé : C, 57,00 ; H, 8,35 ; O, 34,84.

EXEMPLE 8

Dihydroxy-1,4 (3 (R) C-hydroxyméthyl-3 O-isopropylidène-3,3' pentanediol-3,4)-2 anthraquinone, de formule (11) :

On ajoute, goutte à goutte et sous argon à 0°C, de l'acide acétique (36,5 ml) à un mélange d'alcool isopropylique (150 ml) et de pipéridine (120 ml). On additionne ensuite et successivement, 6 le produit de l'Exemple 4 (7g, 40,2 mmol) dissous dans l'alcool isopropylique (40 ml) et la leucoquinizarine également en solution dans l'isopropanol (15,5g, 64,25 mmol dans 50 ml). Le milieu réactionnel est porté au reflux sous argon durant une nuit puis après refroidissement et barbottage d'air (30 minutes à 1 h), il est acidifié par une solution aqueuse d'HCl 1N. Le précipité qui se forme est

séparé par filtration, lavé par de l'eau puis le filtrat est extrait par du dichlorométhane de façon habituelle. Le précipité est alors réuni avec le résidu d'extraction ce qui donne au total 15g de produit brut qui est filtré sur silice (hexane-dichlorométhane, 1:1). On isole ainsi 12g de produit recherché (Rendement 75 %) homogène en c.c.m. (dichlorométhane). Un échantillon est recristallisé pour analyse (acétone)

F 203-205°, $(\alpha)_D^{20}$ + 26° (c 0,1, chloroforme) ;

I.r. $\nu_{max.}^{Nujol}$: 3460 (OH), 1625 et 1585 cm^{-1} (quinone chélatée)

R.m.n. ($CDCl_3$, 400 MHz) :

8,26 (2H,m) et 7,76 (2H,m) (Syst.AA' et BB', 4H Aromat.)

7,10 (1H,s,H-2)

3,87 (1H,d) et 3,76 (1H,d) (Syst.AB, J=9, CH_2 - 3')

3,67 (1H,d) et 3,61 (1H,d) (Syst. AB, J=10, CH_2OH).

2,79 (2H, m, CH_2 benzylique)

2,16 (1H,s,OH)

1,96 (2H,t,J=J'=8,5, CH_2-2).

1,49 (3H,s) et 1,46 (3H,s) (CMe_2).

S.Masse : (E.I.) m/z 398 ($M^{+\cdot}$, 17 %), 383 (M-15,10%), 340 (M-acétone, 5%) et 309 (M - 89, 100).

Analyse. Calc. pour $C_{22}H_{22}O_7$ (398,40) : C, 66,32 ; H, 5,57 ; O, 28,11.

Trouvé : C, 66,43 ; H, 5,63 ; O, 28,22.

EXEMPLE 9

Dihydroxy-1,4 (3 (R) hydroxy-3 C-hydroxyméthyl-3 O-isopropylidène-3,3' pentanal-4)-2 anthraquinone, de formule (12) :

a) Oxydation selon Corey et al. : A une solution de N-chlorosuccinimide (1,5 g, 11,27 mmol) dans du toluène anhydre (25 ml), on ajoute du diméthylsulfide (1,1 ml, 14,96 mmol. Le milieu réactionnel au sein duquel apparaît un précipité blanc est refroidi à -25°C et l'on ajoute

ensuite, goutte à goutte tout en agitant, une solution de produit de l'Exemple 8 (1g, 2,51 mmol) dans un mélange toluène-THF (50 ml, 1:1). La température est maintenue 2 h à -25°C après la fin de l'addition puis l'on ajoute de la triéthylamine (0,5 ml dans 10 ml de toluène). On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante et prolonge l'agitation durant 15 h. Le milieu est alors dilué par de l'eau et extrait par de l'éther. La phase éthérée est lavée par une solution aqueuse d'HCl à 1 % puis traitée de façon habituelle. Une filtration sur silice permet d'obtenir 0,55 g de produit cristallisé pur : F 94-98° (hexane-acétone) ; $(\alpha)_D^{20}$ + 8° (C 0,1, acétone) et + 17° (c 0,1, dioxanne) ;

I.r. $\nu_{max.}^{Nujol}$: 1730 (CHO), 1625 et 1585 cm^{-1} (quinone chélatée).

R.m.n. ($CDCl_3$, 400 MHz) :

8,22 (2H,m) et 7,75 (2H,m) (Syst. AA' et BB', 4H Aromat.)

7,05 (1H,s,C<u>H</u>=O)

4,23 (1H,d) et 3,90 (1H,d) (Syst.AB, CH_2-3')

2,87 (1H,m) et 2,65 (1H,m) (Syst. AB, CH_2-benz.)

2,15 (1H,m) et 1,98 (1H,m) (Syst. AB, CH_2-2).

1,76 (3H,s) et 1,46 (3H,s) (CMe_2).

spectre de masse (DCI/NH_3) : m/z 414 (M+1+NH_3, 10%), 397, (M+1,100), 381 (20), 309 (10) et 110 (5).

Analyse Calc. pour $C_{22}H_{20}O_7$ (396,38) : % C, 66,66 ; H, 5,09 ; O, 28,25.

Trouvé : C, 66,43 ; H, 5,20 ; O, 28,17.

b) Oxydation selon PFITZNER-MOFFATT : A une solution de produit de l'Exemple 8 (1g, 2,51 mmol) dans un mélange de toluène anhydre (100 ml) et de diméthylsulfoxyde anhydre (30 ml) on ajoute de la pyridine (0,4 ml, 4,9 mmol), de l'acide trifluoroacétique (0,1 ml, 1,38 mmol) et du dicyclohexylcarbodiimide (1,83 g, 8,88 mmol). Le milieu réactionnel est agité durant 4 h à température ambiante puis dilué

par de l'eau et extrait par de l'éther. Ceci laisse un résidu brut (0,95g) qui est filtré sur silice comme précédemment. On obtient ainsi 0,80 g de produit cristallisé pur (Rend. 80 %) dont les constantes sont celles décrites pour le produit obtenu selon a).

EXEMPLE 10

Hexahydro-1,2,3,4,6,11 tétrahydroxy-3(R),4(R et S), 5,12 C-hydroxyméthyl-3 O-isopropylidène-3,13 naphtacène dione-6, 11, de formule (13) : A une solution de 12 (1,15 g, 2,9 mmol) dans un mélange méthanol-THF (200 ml, 1:1), on ajoute à 0°C sous argon une solution aqueuse (25ml) renfermant de la potasse (365 mg) et de l'hydrosulfite de sodium (460 mg). Après 3 h d'agitation à 0°C sous argon, le milieu est oxydé par barbottage d'air durant 30 minutes environ. Après acidification par une solution aqueuse d'HCl 1N (10 ml) on extrait le milieu de façon habituelle et isole un résidu cristallin pesant 1,10 g. Celui-ci est chromatographié sur silice (dichlorométhane) et fournit 690 mg de produit (Rend. 60 %) homogène en c.c.m. avec le dichlorométhane comme solvant. En fait, une c.c.m. réalisée dans un mélange hexane-AcOEt 3:1 révèle la présence de deux composés (les deux isomères en C-7). La nature de mélange est confirmée par le spectre de R.m.n.

R.m.n. (Pyridine-d_5, 270 MHz) :

13,78 (2H, massif mal résolu, OH chélatés)

8,35 (2H,m) et 7,73 (2H,m) (Syst. AA' et BB', 4H aromat.)

5,40 (s) et 5,36 (s) (1H au total, H-4)

4,74 (d), 4,17 (d)
4,07 (d) et 3,87 (d) } (2 Syst. AB, CH_2-13).

3,25-3,03 et 2,94-2,68 (2H au total, m, CH_2-1)

2,09-1,87 (2H,m,CH_2-2)

S. de masse (DCI/NH_3) : m/z 397 (M+1,100 %), 339 (M+1-acétone, 8), 321 (M+1 - acétone - 18,22), 225 (27).

Analyse : $C_{22}H_{20}O_7$ (396,38). Calc. % C, 66,66 ; H, 5,09 ; O, 28,25.
Trouvé : C, 66,55 ; H, 5,12 ; O, 28,37.

EXEMPLE 11

Hexahydro-1,2,3,4,6,11 trihydroxy-3(R),5,12 C-hydroxyméthyl-3 O isopropylidène-3,13 naphtacène dione-6, 11 de formule (14) :

Une solution éthanolique (10 ml) de produit de l'exemple 10 (30 mg) est agitée sous atmosphère d'hydrogène durant 1 h en présence de palladium sur sulfate de baryum à 10 % (20 mg). Le catalyseur est ensuite éliminé par filtration et le filtrat réoxydé par barbottage d'air durant 10 minutes Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est cristallisé dans de l'acétone. Ceci fournit 20 mg de produit pur : F 231-232°C, $(\alpha)_D^{20}$ - 52° (c 0,03, chloroforme) ;

I.r. $\nu_{max.}^{CHCl_3}$: 1625 et 1590 (quinone chélatée) et 1380 cm^{-1} (CMe_2).

R.m.n. ($CDCl_3$, 270 MHz) :

13,42 (s) et 13,40 (s) (2 OH chélatés)

8,32 (2H,m) et 7,81 (2H,m) (Syst. AA' et BB', 4H aromatiques)

3,89 (2H,s,CH_2-13)

3,05-2,81 (4H,m,CH_2-1 et CH_2-4)

2,17-2,04 (1H,m) et 1,86-1,70 (1H,m) (CH_2-2)

1,43 (3H,s) et 1,42 (3H,s) (CMe_2)

S. de Masse (DCI/NH_3) : m/z 398 ($M+1+NH_3$, 5 %) 381 (M+1, 100), 323 (M+1-58,10).

Analyse : $C_{22}H_{20}O_6$ (380,38) : Calc. % : C, 69,46 ; H, 5,30 ; O, 25,24.
Trouvé : C, 69,53 ; H, 5,27 ; O, 25,17.

EXEMPLE 12

Hexahydro-1,2,3,4,6,11 trihydroxy-3 (R),5,12 C-hydroxyméthyl-3 naphtacène dione-6,11, de formule (15) :

A une solution de produit de l'exemple 11 (9 mg) dans du méthanol (2 ml) on ajoute une solution aqueuse 1N d'HCl (0,4 ml). La solution est agitée durant 4 h puis est neutralisée par de la résine Amberlite IR 45 (OH^-). Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient 8 mg de 15 cristallisé pur : F 235-238° ; $(\alpha)_D^{20}$ - 32° (C 0,062, dioxanne) ;

I.r. $\nu_{max.}^{CHCl_3}$: 3250 (OH), 1625 et 1590 cm^{-1} (quinone chélatée)

R.m.n. (Pyridine-d_5, 400 MHz)

8,39 (2H,m) et 7,75 (2H,m) (Syst. AA' et BB', 4 H Aromat.)

4,09 (2H, s, Syst. A_2, CH_2-13)

3,44 (1H,d) et 3,21 (1H,d) (Syst. AB, J=19, CH_2-1)

3,39-3,11 (4H, m CH_2 - 4 et 2 OH)

2,30 (1H,m) et 2,08 (1H,m) (CH_2-2)

S. Masse (E.I.) : m/z 340 ($M^{+\cdot}$, 100 %), 308 (M-31,88) et 291 (M-31-18,68). Haute résolution pic moléculaire : calc. pour $C_{19}H_{16}O_6$ = 340,336 ; Trouvé : 340,0944.

EXEMPLE 13

Dihydroxy-1,4 (désoxy-3'C-hydroxyméthyl-2'di-O-isopropylidène-2',2":4',5' D-ribityl)-2 anthraquinone de formule (16) :

A une solution de pipéridine (90 ml, 900 mmol) dans 170 ml d'alcool isopropylique, on ajoute de l'acide acétique glacial (59,8 ml, 1,02 mol). Tout en refroidissant à 0°C, on ajoute ensuite l'aldéhyde de l'exemple 7 (13,7g, 56 mmol) dissous dans 170 ml d'alcool isopropylique puis de la leucoquinizarine (13,57g, 56 mmol) également dissoute dans 170 ml d'alcool isopropylique. On chauffe le milieu réactionnel sous argon durant 20 h au reflux. Après refroidissement, on oxyde par barbottage d'air durant 1 h environ puis on verse sur une solution aqueuse glacée d'HCl (35 ml d'HCl 12N dans 75 ml d'eau + 75 g de glace). Le précipité formé est filtré puis le filtrat est extrait par du dichlorométhane de façon habituelle. Le résidu ainsi obtenu est réuni avec le précipité ce qui donne au total environ 26 g de produit brut. Une filtration sur silice (hexane-dichlorométhane, 2:1) fournit 19,2g (Rendement 75 %) de produit pur. Un échantillon est recristallisé dans le mélange hexane-acétone (1:2) pour analyse : F 130°C ; $(\alpha)_D^{20}$ - 70° (c 0,15, dioxane) ;

I.r. $\nu_{max.}^{Nujol}$: 1640 et 1600 cm^{-1} (quinone chélatée) et 1385 cm^{-1} (CMe_2).

R.m.n. ($CDCl_3$, 400 MHz) :

13,58 (1H,s) et 12,88 (1H,s) (2 OH phénoliques chélatés).
8,25 (2H,m) et 7,84 (2H,m) (Syst. AA' et BB', 4H aromatiques)
7,48 (1H,s,H-3)
4,43 (1H,m,J=J'=7,5 ; J"=J"' =5,5, H-4')
4,12 (1H, dd, J=8, J'=5,5) et 3,35 (1H,dd,J=8, J'=7,5) (Syst. ABX, CH_2-5')
3,97 (1H,d) et 3,95 (1H,d) (Syst. AB, J=9,5, CH_2-2")
3,26 (1H,d) et 3,11 (1H,d) (Syst. AB, J=14, CH_2-1')
1,90 (2H,m,CH_2-3')
1,44 (3H,s), 1,40 (6H,s) et 1,26 (3H,s) (2 CMe_2).
Spectre de masse (E.I.) : m/z 469 ($M^{\cdot+}$+1, traces) ; 454 (M+1 - 15, traces) ; 411 (M - acétone, traces) ; 395 (M - acétone - 15, 15 %) ; 254 (13 %), 215 (35 %) ; 101 (100 %)
Analyse Calc. pour $C_{26}H_{25}O_8$ (468,48) % : C, 66,65 ; H, 6,02 ; O, 27,32.
Trouvé : C, 66,75 ; H, 6,00 ; O, 27,43.

EXEMPLE 14

Dihydroxy-1,4 (didésoxy-1',3' C-hydroxyméthyl -2' D-ribityl)-2 anthraquinone, de formule (17) : A une solution de produit précédent 16 (14,5g, 30 mmol) dans un mélange de tétrahydrofuranne et méthanol (500 ml, 1:1), on ajoute une solution aqueuse d'acide chlorhydrique N (500 ml). On chauffe durant 3 h à 70°puis concentre le milieu réactionnel souspression réduite de façon à éliminer le THF et le MeOH. On observe alors un précipité qui s'intensifie par addition d'eau et de glace. Le précipité est essoré puis séché. Ceci donne 12g de produit recherché (Rendement quantitatif) dont un échantillon est recristallisé pour analyse (méthanol -éther) : F 90-92° ; $(\alpha)_D^{20}$ + 12,5° (c 0,08, dioxanne) ;
I.r. $\nu_{max.}^{Nujol}$: 3350 (OH) 1640 et 1600 cm^{-1} (quinone chélatée).
R.m.n. (CD_3OD, 400 MHz) : 8,24 (2H,m) et 7,87 (2H,m) (Syst. AA' et BB', 4H aromatiques) ; 7,38 (1H, s,H-3) ; 3,57 (1H,d) et 3,55 (1H,d) (Syst. AB, J=12, CH_2-2") ; 3,41 (2H,m,CH_2-5') ; 3,17 (1H,d)

et 2,81 (1H,d) (Syst. AB, J=13,5, CH_2-1') ; 1,80 (1H,dd,J=15,J'=2) et 1,53 (1H,dd,J=15 et J'=10) (Syst. ABX, CH_2-3') ; 4,02 (1H,m, H-4').

Spectre de masse (E.I.) : m/z 388 ($M^{+\cdot}$, traces), 370 (M-18, traces), 321 (7) et 257 (100).

Analyse Calc. pour $C_{20}H_{20}O_8$ (388,36) : C, 61,85 ; H, 5,19 ; O, 32,96.
Trouvé : C, 62,02 ; H, 5,17 ; O, 32,80.

EXEMPLE 15

Dihydroxy-1,4 (2'(S) hydroxy-2'C-hydroxyméthyl-2' pentanal-4')-2 anthraquinone, de formule (18) : A une solution de produit de l'exemple 14 (2,4g, 6,18 mmol) dans un mélange de THF-MeOH (200 ml, 1:1), on ajoute une solution aqueuse de périodate de sodium (1,4g dans 15 ml d'eau soit 6,5 mmol) puis de l'acide acétique glacial (8 ml). Après 3 h d'agitation à température ambiante, on filtre le milieu réactionnel et le filtrat est extrait plusieurs fois par de l'acétate d'éthyle après dilution par 200 ml d'eau. Le résidu obtenu après évaporation du solvant sous pression réduite est repris par du toluène (2 x 50 ml) et évaporé de nouveau. On obtient finalement un résidu cristallin homogène en c.c.m. (CH_2Cl_2-MeOH, 95:5) pesant 2,16g (98 %). Un échantillon est recristallisé pour analyse (hexane-acétone) : F 95-100°C, $(\alpha)_D^{20}$ + 78° (c 0,048, dioxanne) ;

I.r. $\nu_{max.}^{Nujol}$: 3400 (OH), 1640 et 1600 cm^{-1} (quinone chélatée) ;

R.m.n. ($CDCl_3$, 400 MHz) du mélange d'anomères α et β :

8,33 (2H,m) et 7,85 (2H,m) (Syst. AA' et BB', 4H aromat.)

5,73 (dd, J=5, J'=3,5) et 5,53 (dd, J=5, J'=1) (H-4').

4,18-3,93 (2H,d, Syst. AB, CH_2-2").

3,23 (s) et 3,14 (s) (Syst. A_2, CH_2-1').

2,16 (m) et 2,05 (m) (CH_2-3').

1,69 (1H, s, OH) et 3,78 (1H,d,OH).

Spectre de masse (EI) : m/z 356 (M^+, 5%), 338 (M-18, 4)

320 (M-18-18,50), 312 (M-CH_2 CHO, 30) et 253 (100).

Analyse. Calc. pour $C_{19}H_{16}O_7$ (356,32): C, 64,04 ; H, 4,53 ; O, 31,43.

Trouvé : C, 64,25 ; H, 4,50 ; O, 31,25.

EXEMPLE 16

Hexahydro-1,2,3,4,6,11 trihydroxy-3 (R), 5,12 C-hydroxyméthyl-3 naphtacène dione-6,11, de formule (15) : A une solution de produit de l'exemple 15, (2g, 5,6 mmol) dans un mélange de THF-MeOH (200 ml, 1:1) on ajoute sous argon une solution aqueuse (10 ml) renfermant de l'hydroxyde de sodium (0,8 g) et de l'hydrosulfite de sodium (1,5g soit 8,63 mmol). On abandonne le milieu réactionnel environ 2h à température ambiante sous argon, temps au bout duquel on constate la disparition du produit de départ (c.c.m., CH_2 Cl_2-acétone, 3:2). On oxyde alors ce milieu par barbottage d'air durant 30 minutes environ puis on le verse sur une solution aqueuse chlorydrique 0,5N (100 ml). Une extraction habituelle par de l'acétate d'éthyle fournit 2g de résidu. Une filtration sur silice donne 1,6g (80 %) de produit pur dont les constantes sont celles précédemment décrites.

EXEMPLE 17

Hexahydro-1,2,3,4,6,11 tétrahydroxy-1(R),3(S),5,12 C-hydroxyméthyl-3 naphtacène dione-6,11,(20) et son isomère 1 (S), de formule (19) : A une solution du produit obtenu selon l'exemple 15 (1,2 g, 3,3 mmol) dans un mélange de THF (60 ml) et de méthanol (60 ml), on ajoute sous argon et à -10°C, une solution aqueuse (30 ml) renfermant de l'hydroxyde de sodium (450 mg) et de l'hydrosulfite de sodium (730 mg, 4,2 mmol). On laisse ensuite la température remonter à 0°C et agite à cette température durant 1 h 30 environ. Le milieu réactionnel est alors traité comme précédemment (exemple 16). On obtient 840 mg (soit 70 %) de produit brut renfermant le produit recherché mélangé au produit de départ. Ceux-ci

ont été séparés après protection de l'hydroxyle primaire sous forme de p-méthoxytriphénylméthyl ou p-anisyl. Bien que plus délicate, la séparation est également possible directement et l'on isole par ordre de polarité croissante, l'isomère 1(R), 3(S), puis l'isomère 1(S), 3(S),

Isomère 1(R), 3(S) (20) : F 210-212°C ; α_D^{20} -108° (C 0,05, THF) ; I.r. $\nu_{max.}^{CHCl_3}$: 3250 (OH), 1620 et 1590 cm^{-1} (quinone chélatée) ; R.m.n. (Pyridine-d_5, 400 MHz) : 8,39 (2H,m) et 7,75 (2H,m) (Syst.AA' et BB', 4H aromat.) ; 5,86 (1H, t,J=J'=6, H-1) ; 4,28 (1H,d) et 4,21 (1H,d) (Syst.AB, J=10,5, CH_2-13) ; 3,60 (1H,d) et 3,39 (1H,d élargi) (Syst. AB, J=18, CH_2- 4) ; 2,77 (1H,m, J=13,5, J'=6, J"=1, H-2e) et 2,67 (1H, dd, J=13,5, J'=6,5, H-2a);.

Spectre de masse (E.I.) : m/z 356 (M+,50%), 338 (M-18, 100), 320 (M-18-18,65), 307 (M-18-31, 85) et 279 (65)

Analyse Calc. pour $C_{19}H_{16}O_7$ (356,32) C % : C, 64,04 ; H, 4,53 ; O, 31,43.

Isomère 1(S), 3(S) (19): F 230°C ; α_D^{20} + 95° (C 0,05, THF) ; I.r. $\nu_{max.}^{CHCl_3}$ le même que le produit précédent.

R.m.n. (pyridine-d_5, 400 MHz) :

8,37 (2H,m) et 7,73 (2H,m) (Syst.AA' et BB', 4H aromatiques).

5,63 (1H, s élargi, H-1).

4,11 (1H,d) et 4,06 (1H,d) (Syst.AB, J=11, CH_2 -13).

3,67 (1H, dd, J=18,5, J'=2, H- 4a) et 3,24 (1H,d,J=18,5, H-4e).

2,72 (1H,m,J=14,J'=J"=2, H-2e) et 2,30 (1H,dd, J=14,J'=4,5, H-2a).

Spectre de masse (E.I) m/z 356 = ($M^{+\cdot}$, 56 %), 338 (M-18,100), 320 (M-18-18,68) , 307 (M-18-31,88) 279(69).

Autre résolution sur m/z 356 : Calc. 356,08977 ; Trouvé : 356,335.

EXEMPLE 18

Hexahydro-1,2,3,4,6,11 tétrahydroxy-1(R), 3(S),5,12 C-hydroxyméthyl-3 p-méthoxytriphénylméthyl-13 naphtacène dione - 6,11

et son isomère (cis)-1(S).

A une solution du mélange de deux isomères de l'exemple 17 (1g,2,8mmol) dans de la pyridine à -10°C, on ajoute du chlorure de p-méthoxytriphénylméthane (3,3g, 11,3 mmol). A la fin de l'addition, le milieu réactionnel est abandonné durant 24 h à température ambiante. Après dilution par du méthanol (5 ml) et agitation pendant 15 minutes, on dilue par de l'eau et extrait par du dichlorométhane. La phase organique traitée de façon habituelle laisse après évaporation un résidu (1,1g) qui est chromatographié sur silice (150g, dichlorométhane-méthanol 999:1, v/v). On isole successivement, l'isomère trans 1(R), 3(S), 20b puis l'isomère cis-1(S),3(S), 19b.

Isomère trans : R.m.n. ($CDCl_3$, 400 MHz) :

8,28 (2H,m) et 7,80 (2H,m) (Syst.AA' et BB', 4H aromatiques).
7,52 (2H,d,J=9) et 6,82 (2H,d,J=8) (Syst.AA' et BB', p-anisyl).
7,37-7,18 (10H,m,aromat.)
5,33 (1H,dd,J=8,J'=6,5,H-1).
4,06 (1H,m,OH).
3,74 (3H,s,OMe anisyl).
3,27 (2H,s,CH_2-13).
2,92 (1H,d) et 2,81 (1H,d) (Syst.AB, J=18,CH_2-4).
2,49 (1H,m,J=14, J'=6,5,J"=3,5) et 1,83 (1H,m) (CH_2-2).

Isomère cis : R.m.n. ($CDCl_3$, 400 MHz) :

8,25 (2H,m) et 7,79 (2H,m) (Syst.AA' et BB', 4H aromatiques)
7,50 (2H,d,J=9) et 6,87 (2H,d,J=9) (Syst.AA' et BB',p-anisyl).
7,47-7,15 (10H,m,aromat.)
5,16 (1H,dd,J=4,J'=1,H-1).
3,79 (3H,s,OMe anisyl).
3,24 (2H,s,CH_2-13)
2,70 (1H,d) et 2,32 (1H,d) (Syst.AB, J=18, CH_2-4).
2,32-1,82 (2H,m,CH_2-2).

EXEMPLE 19

Dihydroxy-1,4 (désoxy-3'C-hydroxyméthyl-2'O-isopropylidène-2', 2" D-ribityl)-2 anthraquinone, de formule (21) :

A une solution de produit obtenu selon l'Exemple 13 (4 g, 8,3 mmol) dans de l'acide acétique glacial (200 ml), on ajoute de l'eau (45 ml). Après 1 h d'agitation à température ambiante, une c.c.m. (hexane-acétone 2:1) montre la quasi disparition du produit de départ et la seule apparition d'une tache plus polaire correspondant au monoisopropylidène sans traces de tétrol (Exemple 14). La réaction est alors stoppée par addition ménagée d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Une extraction par de l'acétate d'éthyle fournit environ 4g de produit brut. Celui-ci est chromatographié sur silice H 60 (fractions de 500 ml avec le mélange dichlorométhane-méthanol 99:1 comme éluant). Le produit de départ (0, 5 g)est isolé dans les premières fractions. Les fractions suivantes fournissent le monoisopropylidène (3,5g, 88 %). Un échantillon pour analyse est obtenu par recristallisation dans de l'acétone : F 165-166° ; $(\alpha)_D^{20}$ + 60° (c 1, chloroforme) ;

I.r. $\nu_{Max.}^{CHCl_3}$: 3620 (OH), 1625 et 1590 cm^{-1} (quinone chélatée)

R.m.n. ($CDCl_3$, 270 MHz) :

13,42 (1H,s) et 12,69 (1H,s) (2 OH phénoliques chélatés).
8,17 (2H,m) et 7,74 (2H,m) (Syst.AA' et BB', 4H aromat.)
7,31 (1H,s,H-3) ; 4,08 (1H,m,H-4')
4,00 (2H,s,CH_2 - 5')
3,58 (1H,d) et 3,43 (1H,d) (Syst.AB, J=11, CH_2-2").
3,16 (1H,d) et 2,99 (1H,d) (Syst.AB, J=14, CH_2-1').
1,76 (1H,m, H-3').
1,41 (3H,s) et 1,33 (3H,s) (2 CMe_2).

Spectre de masse (DCI/NH_3) : m/z 429 (M+1, 100%), 371 (M+1-58,16%), 353 (M+1-58-18, 17%).

Analyse Calc. pour $C_{23}H_{24}O_8$ (428,42):C, 64,48; H, 5,65; O, 29,88

Trouvé : C, 64,59; H, 5,77; O, 29,97.

EXEMPLE 20

Dihydroxy-1,4 (2'(S), hydroxy-2'C-hydroxyméthyl-2'O-isopropylidène-2',2" pentanal-4')-2 anthraquinone, de formule (22) :

Le composé de l'exemple 19 est traité dans les mêmes conditions que décrites dans l'exemple 15 (1,4g de 21, 100 ml de MeOH, 50ml de THF, 1,4g de IO_4Na soit 6,5 mmol, dans 15 ml d'eau et 16 ml d'AcOH). Ceci fournit quantitativement 1,3g de produit recherché homogène en c.c.m. (hexane-acétone 2:1). Un échantillon pour analyses est obtenu par cristallisation dans l'hexane : F 186-189°; $(\alpha)_D^{20}$ + 51° (c 0,07, chloroforme); I.r. $\nu_{max.}^{CHCl_3}$: 1720 (CHO), 1625 et 1590 cm^{-1} (quinone chélatée).

R.m.n. ($CDCl_3$, 250 MHz):

13,24 (1H,s) et 12,64 (1H,s) (2 OH phénoliques chélatés).
9,65 (1H,s, CHO).
8,30 (2H,m) et 7,72 (2H,m) (Syst.AA' et BB', 4H Arom.).
7,18 (1H,s,H-3).
4,10 (1H,d) et 3,97 (1H,d) (Syst.AB, J=11, CH_2-2").
3,21 (1H,d) et 2,99 (1H,d) (" ", J=14, " 1').
2,85 (1H,d) et 2,58 (1H,d) (" ", J=16, " 3').
1,40 (6H,s,CMe_2).

Spectre de masse (DCI/NH_3) :m/z 414 ($M+1+NH_3$, 5%); 397 (M+1, 100%), 381 (M-15, 20%), 356 (2%), 339 (M+1-acétone), 321 (10%).

Analyse Calc. pour $C_{22}H_{20}O_7$ (396,38): C, 66,66; H, 5,09; O, 28,25.

Trouvé : C, 66,80 ; H, 5,12 ; O, 28,33.

EXEMPLE 21

Hexahydro-1,2,3,4,6,11 tétrahydroxy-1(S), 3(S), 5,12 C-hydroxyméthyl- 3 O-isopropylidène-3,13, naphtacène dione-6,11, de formule (23) :

1/A - 10°C puis 0°C : le dérivé aldéhyde est traité dans les conditions déjà décrites pour obtenir 19 (300 mg d'aldéhyde, mélange THF-MeOH 40ml (1:1), soude 120mg, hydrosulfite de sodium 140mg et eau, 10ml). On isole après 2h à 0°C, 270 mg de produit brut. Celui-ci est chromatographié sur silice (éluant: toluène-acétone 98:2). On isole successivement, 65mg de 14 puis 60mg de 23 (Rend. global: 50%).

2/A - 40°C : lorsque la même réaction est réalisée à -40°C on observe la seule présence de 23 en c.c.m. (toluène-

acétone, 98:2). Ainsi 300 mg de 22 donnant 300 mg de produit cristallisé brut qui sont recristallisés dans un mélange acétone-méthanol. Ceci donne un premier jet de 23 pur (165 mg, 55 %) : F 270-274°, $(\alpha)_D^{20}$ + 96° (c 1, chloroforme) ;

I.r. $\nu_{max}^{CHCl_3}$: 3500 (OH), 1625 et 1590 cm^{-1} (quinone chélatée)

R.m.n. ($CDCl_3$, 270 MHz) :

13,32 (1H,s) et 13,12 (1H,s) (2 OH phénoliques chélatés).

8,17 (2H,m) et 7,72 (2H,m) (Syst.AA' et BB', 4H arom.).

5,14 (1H,m,J=10, J'=5, J"=2, H-1).

4,08 (1H,d, J=10, OH disparaissant par deutériation).

3,96 (2H,s,CH_2-13).

3,21 (1H,dd, J=18,5, J'=1,5, H-4e) et 2,70 (1H,d, J=18,5, H-4a).

2,43 (1H,m, J=14, J'=2, J"=1,5, H-8e) et 1,98 (1H,dd, J=14, J'=5, H-8a).

1,48 (3H,s) et 1,43 (3H,s) (2 CMe_2).

Spectre de masse (DCI/NH_3) : m/z 397 (M+1,45 %), 396 (M+,100 %), 381 (M-15,20 %), 320 (20%).

Analyse Calc. pour $C_{22}H_{20}O_7$ (396,38) : % C, 66,66 ; H, 5,09 ; O, 28,25.

Trouvé : C, 66,72 ; H, 5,18 ; O, 27,98.

EXEMPLE 22

O-(di-O-acétyl-3',4' didésoxy-2,6' α-L-lyxo-hexopyranosyl)-1 hexahydro-1,2,3,4,6,11 tétrahydroxy-1(S), 3(S),5,12 C-hydroxyméthyl-3 naphtacène dione-6,11, de formule 25 : A une solution de 23 (75 mg, 0,19 mmol) dans le dichlorométhane sec (25 ml) on ajoute de l'oxyde jaune de mercure (600 mg), du bromure mercurique (210 mg) et du tamis moléculaire 4A (900 mg). Après 1 h d'agitation à température ambiante on ajoute le chloro-sucre 24 (125 mg, 0,50 mmol) en solution dans 10 ml de CH_2Cl_2. Après 12 h d'agitation le milieu réactionnel est filtré et le filtrat est extrait par du dichlorométhane avec lavages par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée puis par de l'eau. Après séchage puis évaporation du solvant sous pression réduite on obtient un résidu pesant environ 200 mg. Une chromatographie sur silice (éluant:toluène-acétone, 95:5) fournit 100 mg de 25 pur cristallisé (rend. 87 %). Un échantillon est recristallisé pour analyse dans un mélange hexane-acétone : F 199-200° ; $(\alpha)_D^{20}$ + 105° (c 0,04, chloroforme) ;

I.r. $\nu_{max.}^{CHCl_3}$: 1740, 1225 et 1075 (CO ester), 1625 et 1590 (quinone chélatée).

R.m.n. (270 MHz, $CDCl_3$) :

13,58 (1H,s) et 13,30 (1H,s) (2 OH phénoliques chélatés).
8,28 (2H,m) et 7,80 (2H,m) (Syst. AA' et BB', 4H aromat.)
5,58 (1H,d, J=3, J'<1, H-4').
5,24 (1H,m, H-3').
5,20 (1H, s élargi, J1/2 hauteur = 5, H-1).
5,03 (1H,t, J=5, J'=4, H-1').
4,40 (1H,q, J=6,5, J'<1, H-5').
3,95 (1H,d) et 3,85 (1H,d) (Syst. AB, J=9, CH_2-13).
3,27 (1H,d) et 2,80 (1H,d) (Syst. AB, J=19, CH_2-4).
1,90-2,35 (4H, m, CH_2-2 et 2').
2,16 (3H,s) et 1,89 (3H,s) (2 OAc).
1,48 (6H,s,CMe_2).
1,21 (3H,d, J=6,5 CH_3-6').

Spectre de masse DCI/NH_3 : m/z 628 (M+18,10 %), 440(10), 396 (30), 379 (15), 250 (30), 183 (60), 155 (100 %).

Analyse Calc. pour $C_{32}H_{34}O_{12}$ (610,59) % C : 62,94 ; H, 5,61 ; O, 31,44.

Trouvé : C, 62,78 ; H, 5,68 ; O, 31,58.

EXEMPLE 23

O-(di-O-acétyl-3',4' didésoxy-2', 6' α-L-lyxo-hexopyranosyl)-1 hexahydro 1,2,3,4,6,11 tétrahydroxy-1(S), 3(S), 5, 12, C-hydroxyméthyl-3 naphtacène dione-6,11, de formule 26 : Le glycoside 25 (40 mg) est agité à température ambiante dans une solution de méthanol chlorhydrique 0,2 N (30 ml) durant 4 h. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (15-20 ml) et extrait de façon habituelle par du dichlorométhane. Après évaporation du solvant sous pression réduite on isole 40 mg de produit brut. Celui-ci est chromatographié sur silice (éluant : CH_2Cl_2-MeOH 98:2). On isole successivement 22 mg de produit de départ 25, et 18 mg de 26. Le même traitement répété sur les 22 mg de 25 fournit un second lot de 26 (8 mg), soit un total de 26 mg (≅ 65 %). Un échantillon est recristallisé pour analyse dans le mélange hexane-acétone 1:1: F 207-209° ; $(\alpha)_D^{20}$ + 91° (c 0,05, chloroforme) ;

I.r. $\nu_{max.}^{CHCl_3}$: OH (3500), 1740, 1200-1250, 1020 (ester), 1625 et 1590 cm^{-1} (quinone chélatée)

R.m.n. (270MHz, $CDCl_3$) :

13,60 (1H,s) et 13,30 (1H,s) (2 OH phénoliques chélatés).

8,28 (2H,m) et 7,80 (2H,m) (Syst.AA' et BB', 4H aromat.).

5,68 (1H,d, J=3, H-4').

5,32 (1H, t élargi, J=4, J'=1, H-1')

5,26 (1H, s élargi, J1/2 hauteur 5, H-1).

5,08 (1H,m, H-3')

4,34 (1H,q, J=6,5, J'<1, H-5').

3,76 (1H,d) et 3,54 (1H,dd) (Syst.ABX, J=10,J'=8,CH_2-13).

3,28 (1H,d) et 2,62 (1H,d) (Syst.AB, J=19,CH_2-4).

2,35-1,90 (4H,m, CH_2-2' et 2).

2,20 (3H,s) et 1,98 (3H,s) (2 OAc).

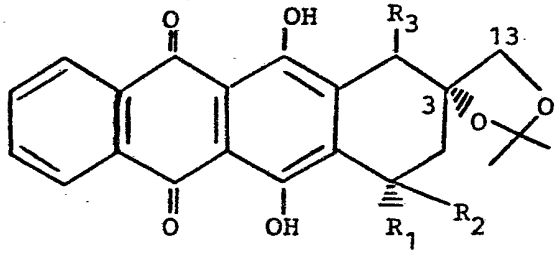
1,23 (3H,d, J=6,5, CH_3-6').

Spectre de masse : (DCI/NH_3) : m/z 588 (M+18,10 %), 356 (15), 155 (100)-

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle en embrasse au contraire toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre ni de la portée de la présente invention.

REVENDICATIONS

1. Nouvelle série d'anthracyclinones caractérisées en ce qu'elles sont des O-isopropylidène-3 , 13 anthracyclinones et correspondent à la formule générale II ci-après :

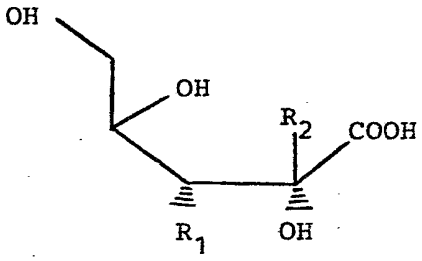


II.

dans laquelle R_1, R_2 et R_3 représentent un groupe OH ou l'atome d'hydrogène.

2. Procédé de préparation d'anthracyclinones selon la Revendication 1, caractérisé par les étapes suivantes :

1) Transformation d'un acide saccharinique de formule générale III ci-après :

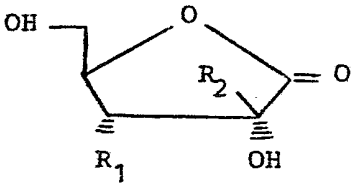


III.

dans laquelle R_1 = H ou OH

et R_2 = CH_3 ou CH_2OH

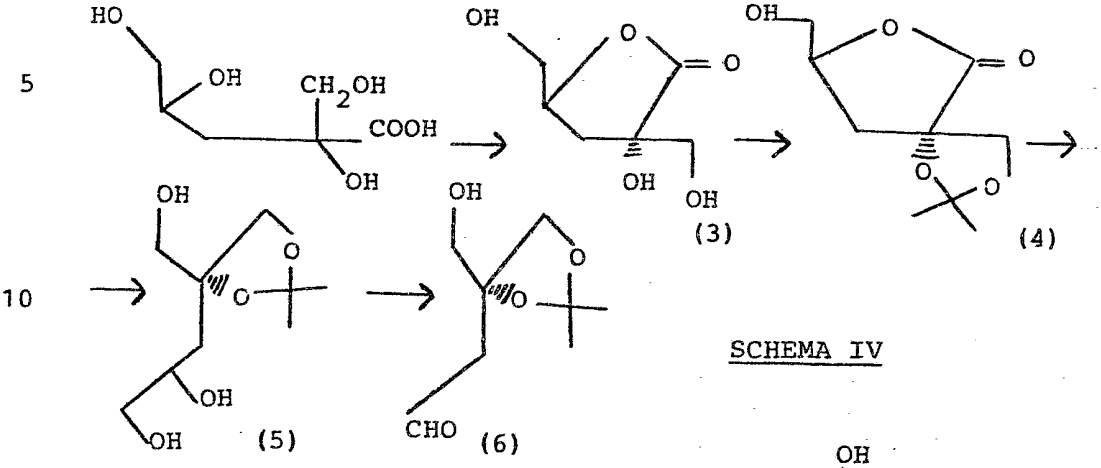
en lactone de formule générale III bis



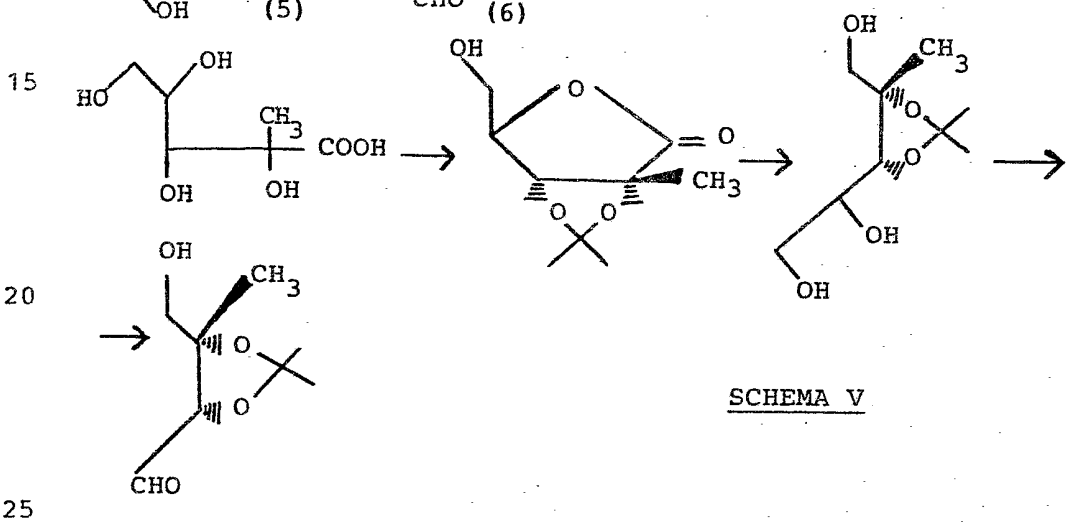
III.bis

R_1 ou R_2 ayant la même signification que ci-dessus, puis transformation de la lactone en alditol puis oxydation d'une fonction alcool terminale (primaire) en une fonction aldéhyde, cette transformation s'opérant suivant le Schéma IV si on part de

l'acide désoxy-3-hydroxyméthyl-2 pentonique, ou suivant le Schéma V si on part de l'acide méthyl-2 D-ribo pentonique.

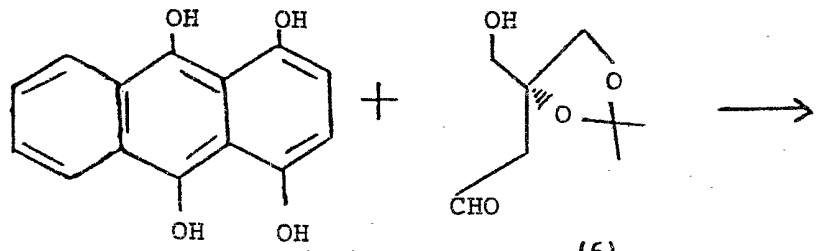


SCHEMA IV

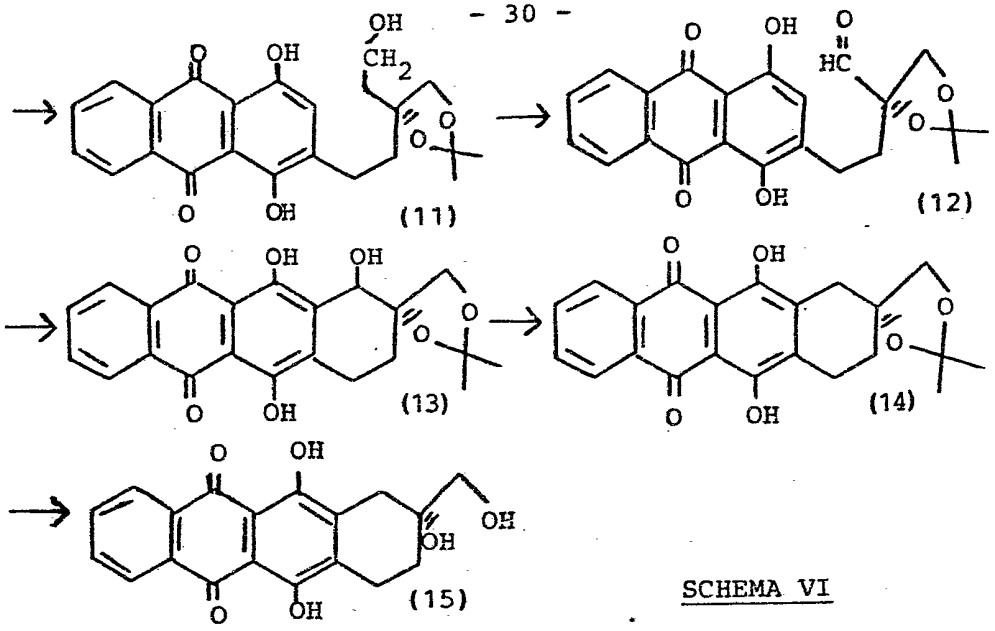


SCHEMA V

2) Réaction de condensation d'aldhéhyde avec la leucoquinizarine, suivie d'une oxydation, cyclisation, hydrogénolyse puis hydrolyse suivant le schéma VI ci-après :

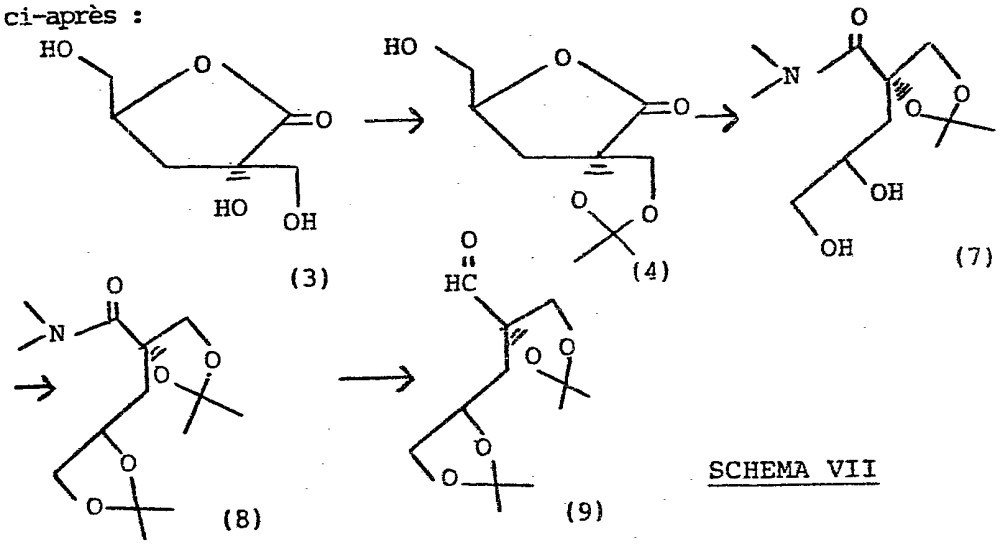


leucoquinizarine (10) (6)



SCHEMA VI

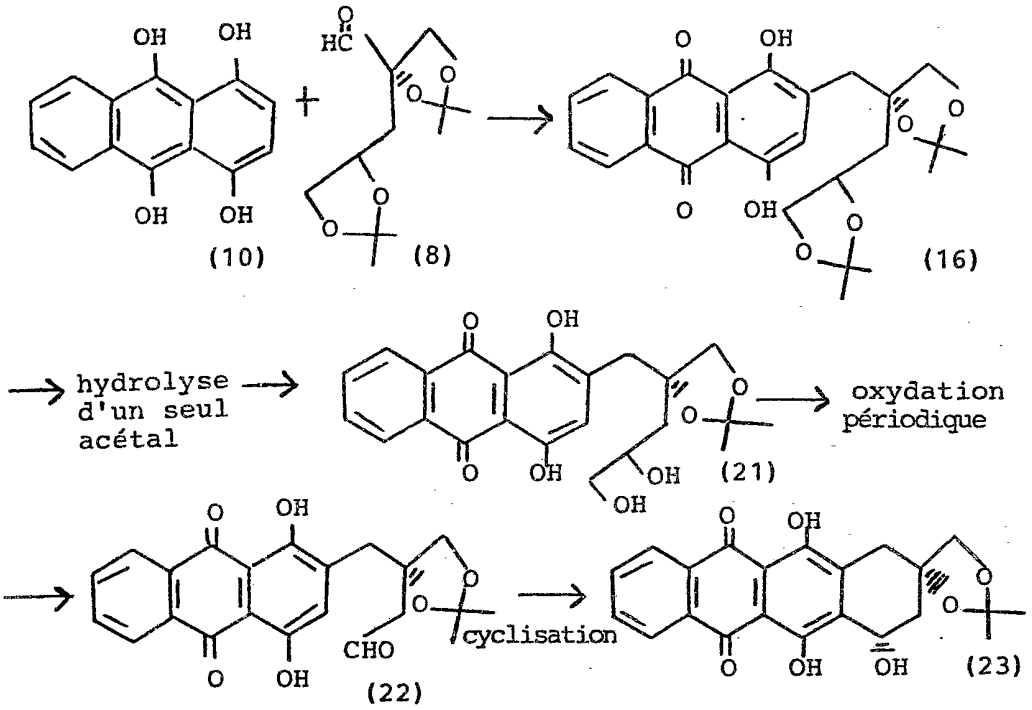
3. Procédé de préparation d'anthracyclinones selon la Revendication 1, caractérisé en ce que le dérivé lactone isopropylidènique (4) tel qu'obtenu selon la première étape de la Revendication 2 est transformé en dérivé amide correspondant, puis ce dernier en dérivé di-isopropylidènique suivi d'une transformation en aldéhyde suivant le Schéma VII ci-après :



SCHEMA VII

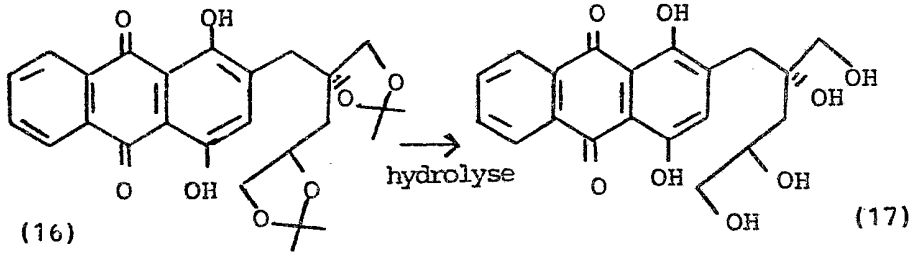
4. Procédé selon la Revendication 3, caractérisé en ce que l'aldéhyde (9) obtenu selon le Schéma VII est condensé avec la leucoquinizarine pour obtenir l'anthracyclinone

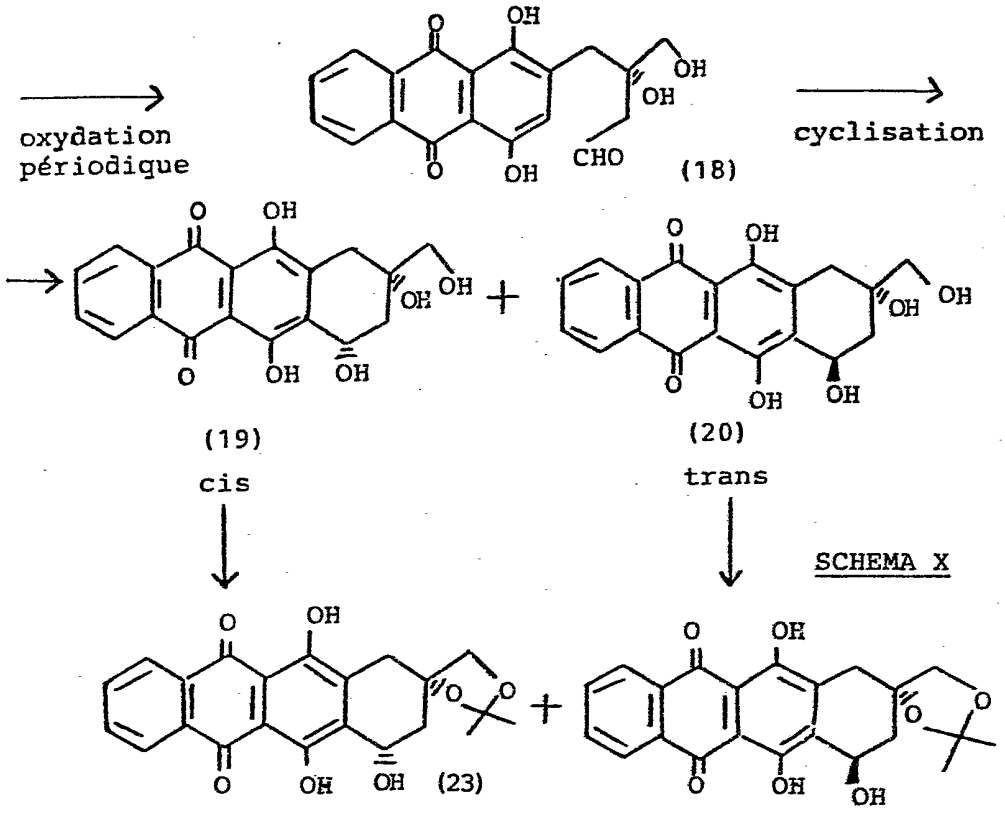
recherchée dérivé cis selon le Schéma VIII ci-après :



SCHEMA VIII

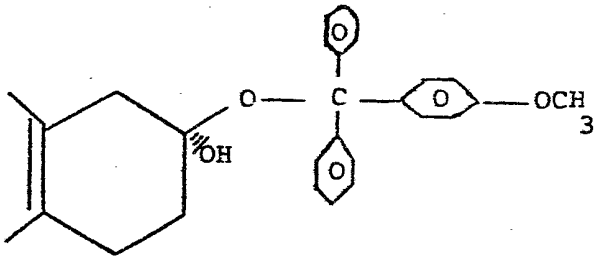
5. Procédé selon la Revendication 3, caractérisé en ce que le diacétal (16) est tout d'abord hydrolysé puis oxydé, puis cyclisé par réaction d'aldolisation pour obtenir un mélange d'anthracyclinone cis et trans que l'on sépare par chromatographie et que l'on transforme, si on le désire, en dérivés isopropylidèniques par réaction avec l'α,α-diméthoxypropane en milieu acide, suivant le Schéma X ci-après :





SCHEMA X

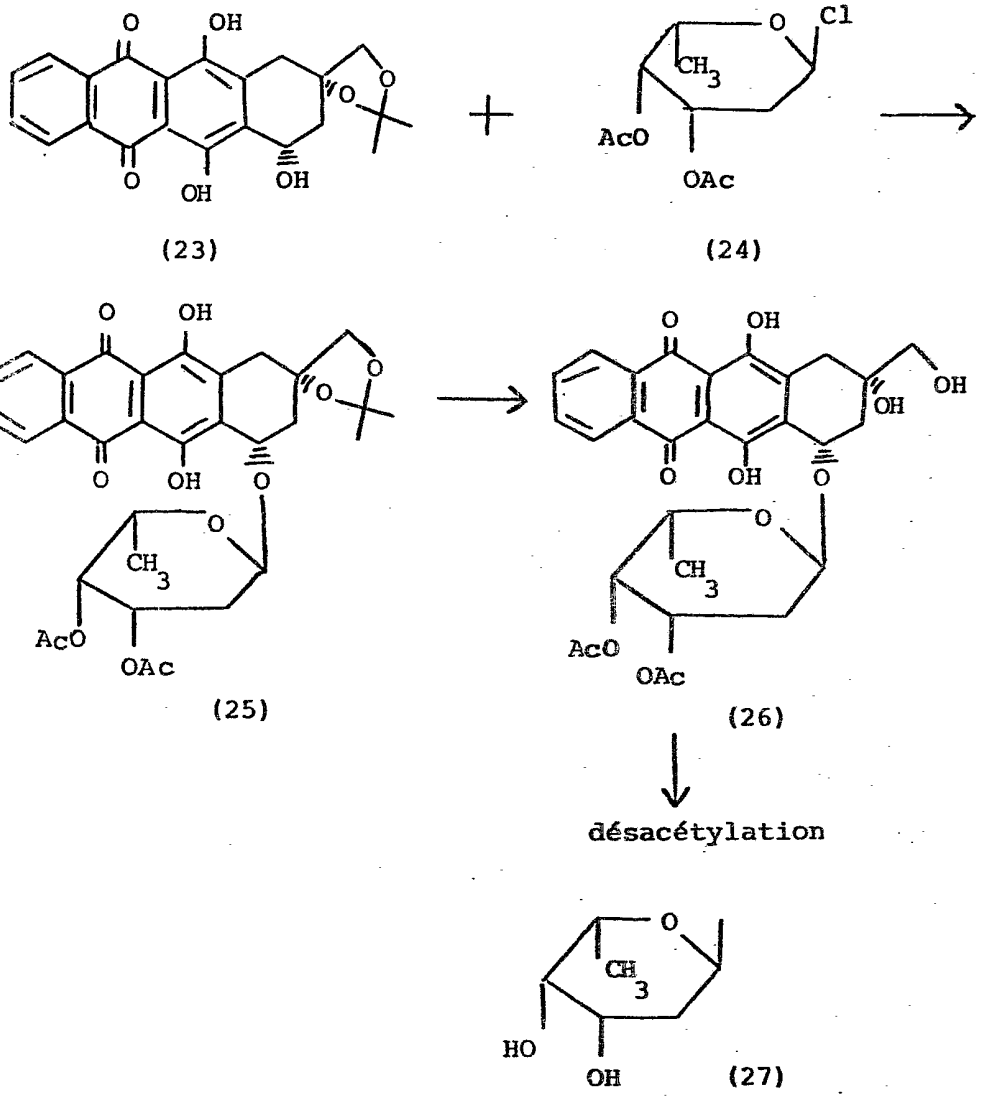
6. Procédé selon la Revendication 5, caractérisé en ce que la séparation par chromatographie des dérivés cis et trans a lieu après avoir protégé la fonction alcool du groupe hydroxyméthyle par le groupe p-méthoxytriphénylméthyle XI.



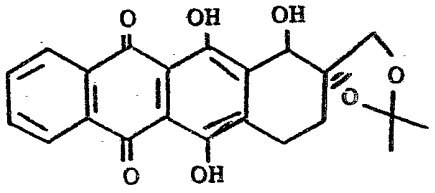
XI

7. Procédé de transformation des anthracyclinones isopropylidèniques en anthracyclines par glycosidation à l'aide de chlorure de di-O-acétyl-3,4 didésoxy-2,6 α-L-lyxohexose (24) suivant la réaction de KOENIGS-KNORR selon

le schéma XII ci-après :

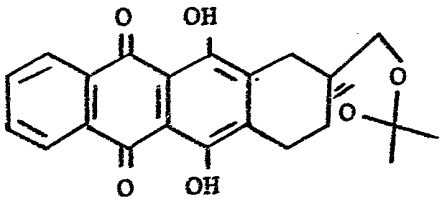


8. Anthracyclinone constituée par hexahydro-1,2,3,4, 6,11 tétrahydroxy-3(R),4(R et S),5,12 C-hydroxyméthyl-3 O-isopropylidène-3,13 naphtacène dione-6,11, de formule (13) ci-après :



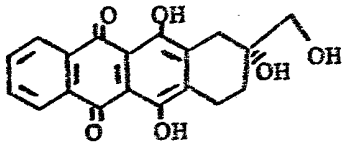
(13)

9. Anthracyclinone constituée par hexahydro-1,2,3,4, 6,11 trihydroxy-3(R),5,12 C-hydroxyméthyl-3 O-isopropylidène-3,13 naphtacène dione-6,11, de formule (14) ci-après :



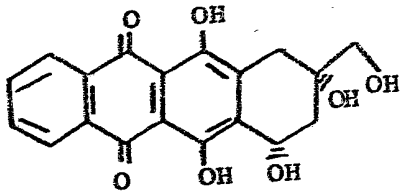
(14)

10. Anthracyclinone constituée par hexahydro-1,2,3,4,6, 11 trihydroxy-3(R),5,12 C-hydroxyméthyl-3 naphtacène dione-6, 11, de formule (15) ci-après :



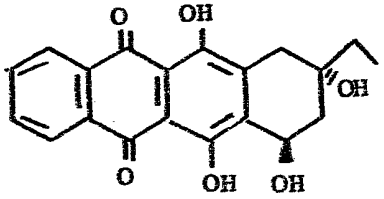
(15)

11. Anthracyclinone constituée par hexahydro-1,2,3,4, 6,11 tétrahydroxy-1(S),3(S),5,12 C-hydroxyméthyl-3 naphtacène dione-6,11, de formule (19) ci-après :



(19)

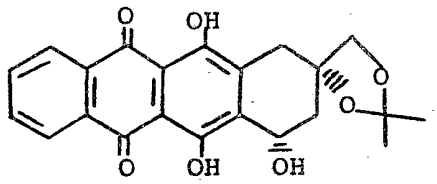
12. Anthracyclinone constituée par hexahydro-1,2,3,4, 6,11 tétrahydroxy-1(R),3(S),5,12 C-hydroxyméthyl-3 naphtacène dione-6,11, de formule (20) ci-après :



(20)

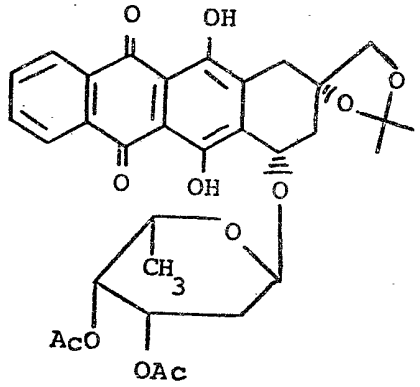
13. Anthracyclinone constituée par hexahydro-1,2,3,4, 6,11 tétrahydroxy-1(S),3(S),5,12 C-hydroxyméthyl-3 O-isopro-

pylidène-3,13 naphtacène dione-6,11, de formule (23) ci-après :



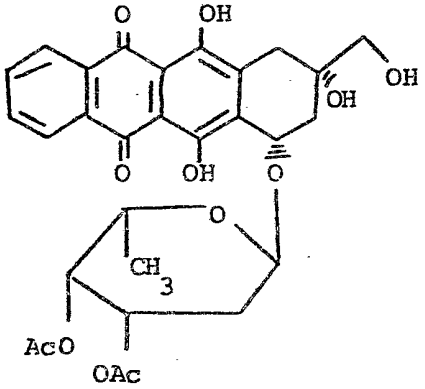
(23)

14. Anthracycline constituée par O(di-O-acétyl-3',4' didésoxy-2',6' α-L-lyxo-hexopyranosyl)-1 hexahydro-1,2,3,4,6, 11 tétrahydroxy-1(S),3(S) 5,12 C-hydroxyméthyl-3 O-isopropylidène-3,13 naphtacène dione-6,11, de formule (25) ci-après :



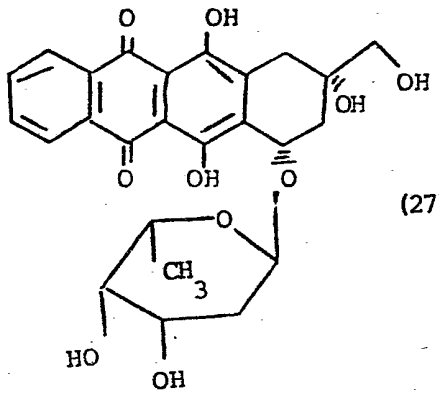
(25)

15. Anthracycline constituée par O-(Di-O-acétyl-3',4' didésoxy-2',6'α-L-lyxo-hexopyranosyl)-1 hexahydro-1,2,3,4,6, 11 tétrahydroxy-1(S),3(S),5,12 C-hydroxyméthyl-3 naphtacène dione-6,11, de formule (26) ci-après :



(26)

16. Anthracycline constituée par O-(didésoxy-2',6' α -L-lyxo-hexopyranosyl)-1 hexahydro-1,2,3,4,6,11 tétrahydroxy-1(S),3(S),5,12 C-hydroxyméthyl-3 naphtacène dione-6, 11, de formule (27) ci-après :



(27)