



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8100300**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Polycyclische verbindingen, alsmede werkwijzen ter bereiding daarvan.**

⑤1 Int.Cl³: C07C 49/753, C07C 50/36.

⑦1 Aanvrager: F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft te Bazel, Zwitserland.

⑦4 Gem.: Ir. G.F. van der Beek c.s.
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU
Joh. de Wittlaan 15
2517 JR 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8100300.

②2 Ingediend 22 januari 1981.

③2 Voorrang vanaf 22 januari 1980, 21 november 1980.

③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 8002008, 8037354.

⑥2 --

④3 Ter inzage gelegd 17 augustus 1981.

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

N.O. 29.765

Polycyclische verbindingen, alsmede werkwijzen ter bereiding daarvan.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op polycyclische verbindingen, in het bijzonder een werkwijze ter bereiding van tetrahydronaftaceenderivaten en tussenprodukten daarvoor, alsmede bepaalde dergelijke derivaten en tussenprodukten zelf.

- 5 De werkwijze volgens de uitvinding wordt gekenmerkt, doordat men een verbinding met formule 1, waarin R^1 alkoxycarbonyl met een klein aantal koolstofatomen of een groep met formule 22, R^2 waterstof of hydroxy en R^3 en R^4 tesamen oxo of een beschermde oxogroep voorstellen, met een aldehyde met formule 2, waarin R^5 alkyl met een klein aantal
- 10 koolstofatomen is, bij aanwezigheid van een aromatisch boronzuur omzet en de verkregen boronzuurester in een verbinding met formule 3, waarin R^1 en R^2 de voorafgaande betekenis hebben, omzet en desgewenst de ftalidering in de verbinding met formule 3 splitst, om een verbinding met formule 4, waarin R^1 en R^2 de voorafgaande betekenis hebben omzet
- 15 en eventueel de ftalidering in de verbinding met formule 3 splitst om een verbinding met formule 4, waarin R^2 de voorafgaande betekenis heeft en R^{10} carboxy of een groep met de hiervoor aangegeven formule 22 betekent, te verkrijgen, desgewenst de verbinding met formule 4 methyleert en de verkregen mono- of diester tot een verbinding met formule
- 20 5, waarin R^2 en R^{10} de voorafgaande betekenis hebben, verzeept en desgewenst de verbinding met formule 5 doet ringsluiten en in het geval dat R^{10} carboxy is, deze groep tot een alkoxycarbonylgroep met een klein aantal koolstofatomen verestert en de aldus verkregen verbinding met formule 6, waarin R^1 en R^2 de voorafgaande betekenis hebben, des-
- 25 gewenst tot een verbinding met formule 7, waarin R^1 en R^2 de voorafgaande betekenis hebben, oxydeert.

De hier gebruikte uitdrukking "alkyl met een klein aantal koolstofatomen" betekent een rechte of vertakte alkylgroep bij voorkeur 1 tot 6 koolstofatomen, bijvoorbeeld methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert.butyl, pentyl en hexyl. De alkylrest met een klein aantal koolstofatomen van een alkoxycarbonylgroep met een klein aantal koolstofatomen heeft dezelfde betekenis. Voorbeelden van alkoxycarbonylgroepen met een klein aantal koolstofatomen zijn methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl en isopropoxycarbonyl. Een beschermde oxogroep kan elke gebruikelijke beschermde oxogroep zijn, bij voorkeur is de oxogroep echter in de vorm van een ketaal, in het bijzonder van een alkyleenketaal, meer in het bijzonder als ethyleenketaal beschermd.

De omzetting van een verbinding met formule 2 met een aldehyde met

8100300

formule 3, bij voorkeur met 2-formyl-3-methoxybenzoëzuur-methylester, wordt doelmatig bij aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel uitgevoerd. Oplosmiddelen, die de voorkeur verdienen, zijn aromatische koolwaterstoffen zoals benzeen, tolueen en xyleen. Het aromatische boronzuur, dat voor deze reactie de voorkeur verdient, is benzeenboronzuur, hoewel andere boronzuren zoals tolueenboronzuur, xyleenboronzuur, nitrobenzeenboronzuur, methoxybenzeenboronzuur en pyridineboronzuur eveneens kunnen worden toegepast. De reactie wordt doelmatig bij aanwezigheid van een katalytische hoeveelheid carbonzuur, bij voorkeur een alkaancarbonzuur met een klein aantal koolstofatomen, zoals azijnzuur of propionzuur, uitgevoerd. Het is voordelig bij verhoogde temperatuur, doelmatig bij de terugvloei temperatuur van het reactiemengsel, te werk te gaan.

De hiervoor vermelde reactie geeft een boronzuurester, die in een verbinding met formule 3 wordt omgezet. Deze omzetting wordt bij voorkeur uitgevoerd, doordat men de boronzuurester met een 1,3-diol bij aanwezigheid van een zuur behandelt, waarbij de 1,3-diol doelmatig in overmaat gebruikt wordt. Een 1,3-diol, die in het bijzonder de voorkeur verdient, is 2-methyl-2,4-pentaandiol. Zuren, die bij deze reactie de voorkeur verdienen, zijn alkaancarbonzuren met een klein aantal koolstofatomen zoals azijnzuur en propionzuur. De reactie wordt doelmatig bij aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel, zoals een gehalogeneerde koolwaterstof, bijvoorbeeld dichloormethaan, en bij ongeveer kamertemperatuur uitgevoerd. Ook kan de omzetting van een boronzuurester in een verbinding met formule 3 door verwarming van de ester bij aanwezigheid van een zuur, zoals alkaancarbonzuur met een klein aantal koolstofatomen, bewerkstelligd worden.

De reductieve splitsing van de ftalidering in een verbinding met formule 3 tot een verbinding met formule 4 kan op een op zichzelf bekende wijze worden uitgevoerd. Bijvoorbeeld kan de reductieve splitsing door middel van zink onder alkalische omstandigheden, zoals bijvoorbeeld door een alkalimetaalhydroxide zoals natrium- of kaliumhydroxide teweggebracht kunnen worden, uitgevoerd worden. Deze methode van de reductieve splitsing wordt bij voorkeur bij verhoogde temperatuur uitgevoerd. Ook kan de reductieve splitsing door hydrogenering bij aanwezigheid van een geschikte katalysator plaats hebben.

De methylering van een verbinding met formule 4 kan op een op zichzelf bekende wijze worden uitgevoerd, bijvoorbeeld door middel van methyljodide bij aanwezigheid van een base, zoals kaliumcarbonaat.

De verzeping van een aldus verkregen mono- of diester (in het laat-

8100300

ste geval een verbinding met formule 4, waarin R^{10} een gemethyleerde carboxylgroep voorstelt) kan op een op zichzelf bekende wijze, bijvoorbeeld door behandeling met een alkalimetaalhydroxide zoals natriumhydroxide, worden uitgevoerd.

- 5 De ringsluiting van een verbinding met formule 5 kan volgens op zichzelf bekende methoden, bijvoorbeeld bij aanwezigheid van geconcentreerd zwavelzuur of een trihalogeenazijnzuuranhydride, bij voorkeur trifluorazijnzuuranhydride, worden uitgevoerd. Wanneer een trihalogeenazijnzuuranhydride wordt toegepast, wordt de ringsluiting doelmatig bij
10 aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel, zoals een gechloreerde koolwaterstof, bijvoorbeeld dichloormethaan, bij ongeveer kamertemperatuur uitgevoerd.

Wanneer een verbinding met formule 5, waarin R^{10} carboxy is, wordt ringgesloten, wordt het ringsluitingsprodukt (een verbinding met
15 formule 6, waarin echter R^1 carboxy is) tot een verbinding met formule 6 veresterd, waarin R^1 alkoxycarbonyl met een klein aantal koolstofatomen is. De verestering wordt een op zichzelf bekende wijze, bijvoorbeeld door middel van een alkanol met een klein aantal koolstofatomen, zoals methanol, uitgevoerd.

- 20 De oxydatie van een verbinding met formule 6 kan door middel van bekende oxydatiemethoden bewerkstelligd worden. Bijvoorbeeld kan de oxydatie door middel van waterstofperoxide of een chroom(VI)-oxydatiemiddel, zoals chroomtrioxide, bij aanwezigheid van azijnzuur worden uitgevoerd.

- 25 Het ligt voor de hand, dat elk van de bij de hiervoor beschreven werkwijzetrappen verkregen produkten niet behoeft te worden afgescheiden en gezuiverd, voordat het bij de volgende reactietrap wordt gebruikt. In het bijzonder kan een verbinding met formule 4 doelmatig in een verbinding met formule 7 zonder afscheiding en zuivering van de
30 verbindingen met formule 5 en 6, alsmede eventueel van verbindingen, die met formule 6 overeenkomen, waarin echter R^1 carboxy voorstelt, worden uitgevoerd.

- De uitgangsstoffen met formule 1 kunnen op verschillende wijzen afhankelijk van de aard van de aanwezige substituenten R^1 en R^2 bereid
35 worden.

- Bijvoorbeeld kan een uitgangsprogramt met formule 1, waarin R^1 alkoxycarbonyl met een klein aantal koolstofatomen en R^2 waterstof zijn, bereid worden, doordat men een verbinding met formule 8, waarin R^{11} alkoxycarbonyl met een klein aantal koolstofatomen is, met boortrichloride behandelt en de verkregen verbinding met formule 9, waarin R^{11}
40

de voorafgaande betekenis heeft, katalytisch hydrogeneert.

De behandeling van een verbinding met formule 8, die een bekende verbinding of een analoog van een bekende verbinding voorstelt, met boortrichloride wordt bij vrij lage temperatuur (bijvoorbeeld -70°C) en
 5 doelmatig bij aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld een gehalogeneerde koolwaterstof zoals dichloormethaan, uitgevoerd.

De katalytische hydrogenering van een verbinding met formule 9, die een verbinding met formule 1a, waarin R^{11} de voorafgaande betekenis
 10 heeft, levert, kan op een op zichzelf bekende wijze, bijvoorbeeld door middel van waterstof bij aanwezigheid van een platinakatalysator, bijvoorbeeld platina-oxide, in een geschikt oplosmiddel, bijvoorbeeld een alkanol met een klein aantal koolstofatomen zoals methanol, uitgevoerd worden.

15 Uitgangsstoffen met formule 1, waarin R^1 een groep met formule 22 en R^2 waterstof zijn, kunnen volgens het volgende reactieschema met fig. 1 verkregen worden, waarbij R^6 een gemakkelijk tot een hydroxyl- groep splitsbare veretherde hydroxylgroep voorstelt, bijvoorbeeld benzyloxy en R^{30} en R^{40} tesamen een beschermende oxogroep voor-
 20 stellen.

Bij de in fig. 1 voorgestelde reacties wordt de hydroxylgroep in een verbinding met formule 1a door een gemakkelijk tot een hydroxyl- groep splitsbare veretherde hydroxylgroep vervangen. Dat kan een op zichzelf bekende wijze plaats hebben. Bijvoorbeeld kan een verbinding
 25 met formule 1a met een benzyhalogenide, in het bijzonder benzychloride, bij aanwezigheid van een geschikte base, bijvoorbeeld een alkalimetaalcarbonaat zoals kaliumcarbonaat, worden omgezet, waarbij men een verbinding met formule 10 verkrijgt, waarin R^6 benzyloxy is.

De verbinding met formule 10 wordt in een zuur met formule 11 door
 30 verzeeping op een op zichzelf bekende wijze omgezet, bijvoorbeeld door middel van natriumhydroxide in een waterige alcoholische oplossing, bijvoorbeeld waterige methanol.

Een zuur met formule 11 wordt vervolgens in een verbinding met formule 12 door behandeling met methyllithium op een op zichzelf bekende
 35 wijze omgezet, bijvoorbeeld in een inert organisch oplosmiddel, zoals een ether, bijvoorbeeld diethylether, bij ongeveer kamertemperatuur.

De omzetting van een verbinding met formule 12 in een verbinding met formule 1b wordt eveneens op een op zichzelf bekende wijze uitgevoerd. Wanneer bijvoorbeeld R^6 benzyloxy is, kan deze groep in een
 40 hydroxylgroep door hydrogenering en bij aanwezigheid van een geschikte

8100300

katalysator, bijvoorbeeld een palladiumkatalysator, bij aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld ethylacetaat, worden omgezet.

Een verbinding met formule 1b kan in een verbinding met formule 1c op een voor de bescherming van oxogroepen op zichzelf bekende wijze worden omgezet. Bij een voorkeursuitvoeringsvorm bestaat deze omzetting in een katalysering, bijvoorbeeld door omzetting met een geschikte alcohol of alkyleendiol bij aanwezigheid van tolueen-4-sulfonzuur en bij aanwezigheid van een geschikt inert organisch oplosmiddel, zoals een aromatische koolwaterstof, bijvoorbeeld benzeen of tolueen, bij verhoogde temperatuur, bijvoorbeeld terugvloei temperatuur van het reactiemengsel. Bij voorkeur bereidt men een verbinding met formule 1c, waarin R^{30} en R^{40} tesamen alkyleendioxy, in het bijzonder ethyleendioxy zijn.

Uitgangsstoffen met formule 1, waarin R^1 een groep met formule 22 en R^2 hydroxy zijn, kunnen volgens het reactieschema met fig. 2 bereid worden, waarin R^6 , R^{11} , R^{30} en R^{40} de voorafgaande betekenis hebben.

Bij de in in het reactieschema met fig. 2 voorgestelde reactie wordt een verbinding met formule 10 in een verbinding met formule 13 omgezet, doordat men eerst het lithiumenolaat van een verbinding met formule 10 vormt en het enolaat hetzij met diperoxo-oxohexamethyleenfosforamidomolybdeen(VI)pyridine ($MoO_5 \cdot py \cdot HMPT$) of met zuurstof bij aanwezigheid van een trialkylfosfiet behandelt.

De omzetting van een verbinding met formule 10 in een lithiumenolaat wordt een op zichzelf bekende wijze uitgevoerd, bijvoorbeeld door middel van lithiumdiisopropylamide in een inert organisch oplosmiddel zoals tetrahydrofuran bij vrij lage temperatuur, bijvoorbeeld $-78^\circ C$.

Het lithiumenolaat wordt dan bij voorkeur in situ hetzij met $MoO_5 \cdot py \cdot HMPT$ doelmatig bij temperaturen tussen kamertemperatuur en $-78^\circ C$ of met zuurstof bij aanwezigheid van een trialkylfosfiet, bijvoorbeeld triethylfosfiet, omgezet, bij voorkeur doordat men gasvormige zuurstof door een mengsel van het enolaat en het trialkylfosfiet in een inert organisch oplosmiddel zoals tetrahydrofuran bij vrij lage temperaturen, bijvoorbeeld $-78^\circ C$, doorleidt.

Een verbinding met formule 13 kan in een β -ketosulfoxide met formule 14 door behandeling met een alkalimetaalzout van dimethylsulfoxide worden omgezet. Deze omzetting wordt bij voorkeur onder toepassing van het natriumzout van dimethylsulfoxide en bij aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld tetrahydrofuran bij ongeveer $0^\circ C$

8100300

uitgevoerd.

Het β -ketosulfoxide met formule 14 wordt in een verbinding met formule 15 door behandeling met aluminiumamalgaam omgezet. Deze behandeling wordt doelmatig bij aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld water bevattende tetrahydrofuran bij temperaturen
5 tussen ongeveer 10° en 20°C uitgevoerd.

Een verbinding met formule 15 kan in een verbinding met formule 16 in analogie tot de hiervoor beschreven omzetting van een verbinding met formule 1b in een verbinding met formule 1c worden omgezet.

10 De omzetting van een verbinding met formule 16 in een verbinding met formule 1d wordt in analogie tot de hiervoor beschreven omzetting van een verbinding met formule 12 in een verbinding met formule 1b uitgevoerd.

Tenslotte kan een verbinding met formule 1d in een verbinding met
15 formule 1e op de voor de omzetting van beschermde oxogroepen in oxogroepen gebruikelijke wijze worden uitgevoerd. Bijvoorbeeld kan een geketaliseerde oxogroep in een oxogroep door behandeling met een zuur, bijvoorbeeld zoutzuur, in een geschikt inert organisch oplosmiddel, bijvoorbeeld dioxan, worden omgezet.

20 De aldehyden met formule 2 zijn bekende verbindingen of analoog aan bekende verbindingen, die op bekende wijze bereid kunnen worden.

De verbindingen met de formules 1, 3, 4, 5 en 6, bepaalde verbindingen met formule 7 en bepaalde verbindingen, die bij de bereiding van de verbindingen met formule 1 optreden zijn nieuw en eveneens onderwerp
25 van de onderhavige uitvinding.

De hier beschreven bicyclische en tetracyclische verbindingen kunnen niet alleen in racemische, maar ook in optisch actieve vorm optreden. De onderhavige uitvinding omvat derhalve zowel de racematen alsook de optische isomeren. Voorzover een optisch isomeer in één van de hier-
30 voor vermelde werkwijzen wordt toegepast, wordt de optische configuratie in het verloop van de totale reactievolgorde behouden.

De onderhavige uitvinding verschaft een regio-specifieke synthese van verbindingen met formule 7, die als tussenprodukten bij de bereiding van antracyclinen met antibiotische en antineoplastische eigenschappen van waarde zijn. Voorbeelden van dergelijke antracyclinen zijn
35 adriamycine, daunomycine en carminomycine.

De omzetting van verbindingen met formule 7 in een therapeutisch waardevol anticycline kan bijvoorbeeld via verbindingen met formule 17, waarin R² de hiervoor gaande betekenis heeft en R¹⁴ alkoxycarbonyl
40 met een klein aantal koolstofatomen of acetyl is, door behandeling met

8100300

boortrichloride, na eventuele afsplitsing van aanwezige oxo-beschermende groepen uitgevoerd worden.

De omzetting van verbindingen met formule 7 in verbindingen met formule 17, waarvan 7-deoxydaunomycinon een voorbeeld is, is eveneens
5 onderwerp van de uitvinding.

De afsplitsing van een beschermende groep in een verbinding met formule 7 vòòr de behandeling met boortrichloride wordt in analogie tot de hiervoor beschreven omzetting van een verbinding met formule 1d in een verbinding met formule 1e uitgevoerd.

10 De behandeling met boortrichloride wordt doelmatig in een inert organisch oplosmiddel, zoals een gehalogeneerde koolwaterstof, bijvoorbeeld dichloormethaan, bij ongeveer 0°C uitgevoerd.

De verdere omzetting van verbindingen met formule 17 tot antracyclinen kan volgens algemeen bekende methoden worden uitgevoerd.

15 Bijvoorbeeld kan een verbinding met formule 17 in een verbinding met formule 18, waarin R^2 en R^{14} de hiervoor gaande betekenissen hebben, volgens op zichzelf bekende methoden worden uitgevoerd, bijvoorbeeld volgens Kende c.s. J.A.C.S. 98, (1976), 1967 en Smith c.s. J.A.C.S. 98, (1976), 1969. Aansluitend kan een verbinding met formule
20 18 in een antracycline door glycosidering op een op zichzelf bekende wijze, bijvoorbeeld volgens Smith c.s. J.A.C.S. 98, (1976), 1969 worden omgezet.

Ook kan een verbinding met formule 7 in een verbinding met formule 18 volgens de onderhavige uitvinding worden omgezet. Deze omzetting be-
25 staat daarin, dat men een verbinding met formule 7 bromeert, waarbij men een bromide met formule 19, waarin R^1 en R^2 de hiervoor gaande betekenis hebben, verkrijgt, het bromide met formule 19 met zilveracetaat bij aanwezigheid van azijnzuur behandelt, het verkregen acetaat met formule 10, waarin R^1 en R^2 de hiervoor gaande betekenis hebben, de-
30 acetyleert en, na afsplitsing van eventueel aanwezige de oxogroep beschermende groepen, de verkregen verbinding met formule 21, waarin R^2 en R^{14} de hiervoor gaande betekenis hebben, met boortrichloride behandelt.

De bromering van een verbinding met formule 7 kan op een voor de
35 benzyllische bromering op zichzelf bekende wijze worden uitgevoerd. Bijvoorbeeld kan de bromering onder toepassing van N-broomsuccinimide en een vrije radicalen vormend middel, bijvoorbeeld benzoylperoxide of α -azoisobutyronitrile of door middel van elementair broom en een vrije radicalen vormend middel uitgevoerd worden (zie Can. J. Chem. (1971),
40 49, 2712. Wanneer R^2 hydroxy is, geeft de bromering een mengsel van

cis- en trans-bromiden met formule 19 in ongeveer gelijke delen.

De behandeling van een bromide met formule 19 met zilveracetaat bij aanwezigheid van azijnzuur wordt doelmatig bij ongeveer kamertemperatuur gedurende 16 uren uitgevoerd. Wanneer een cis/trans-mengsel van
5 bromiden met formule 19 wordt toegepast, verkrijgt men een mengsel van cis- en trans-acetaten met formule 20, waarin het cis-acetaat in de verhouding van 8:1 overheerst.

De de-acetylering van een acetaat met formule 20 kan een op zichzelf bekende wijze worden uitgevoerd, bijvoorbeeld door middel van een
10 alkalimetaalalkanolaat met een klein aantal koolstofatomen in een geschikte alkanol met een klein aantal koolstofatomen, bijvoorbeeld natriummethanolaat in methanol. Een bij deze trap verkregen trans-diol kan door omzetting met een aromatisch boronzuur en omzetting van de verkregen cis-boronzuurester met een geschikte 1,3-diol onder uitwisseling van de diol in een cis-diol worden omgezet. De omzetting van de
15 trans-diol met een aromatisch boronzuur, bijvoorbeeld tolueenboronzuur, xyleenboronzuur, methoxybenzoeboronzuur, nitrobenzoeboronzuur, pyridineboronzuur en bij voorkeur benzeenboronzuur, wordt doelmatig bij aanwezigheid van een organisch sulfonzuur, bij voorkeur p-tolueensulfonzuur bij aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel, bij voorkeur
20 een aromatische koolwaterstof zoals benzeen of tolueen, bij ongeveer kamertemperatuur uitgevoerd. De verkregen cis-boronzuurester wordt vervolgens met een 1,3-diol, bij voorkeur 2-methyl-2,4-pentaandiol bij aanwezigheid van een organisch carbonzuur, bij voorkeur azijnzuur be-
25 handelt en geeft een cis-diol. Deze behandeling wordt doelmatig in een inert organisch oplosmiddel, bij voorkeur een gehalogeneerde koolwaterstof zoals dichloormethaan en bij kamertemperatuur uitgevoerd.

De afsplitsing van de de oxogroep beschermende groepen, die in het na de de-acetylering verkregen produkt aanwezig kunnen zijn, kan op
30 analoge wijze worden uitgevoerd, zoals hiervoor in samenhang met de omzetting van een verbinding met formule 1c in een verbinding met formule 1e beschreven.

De omzetting van een verbinding met formule 21 in een verbinding met formule 18 door middel van boortrichloride kan in analogie met de
35 voor de bereiding van verbindingen met formule 17 uit verbindingen met formule 7 beschreven wijze bewerkstelligd worden.

Bepaalde verbindingen met de formules 17, 18, 19, 20 en 21 zijn nieuw en eveneens onderwerp van de onderhavige uitvinding.

De hierna volgende voorbeelden lichten de uitvinding toe.

8100300

Voorbeeld I

- A) Een mengsel van 1,1 g 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxynaftaleen, 1,5 g 2-formyl-3-methoxybenzoezuurmethylester, 0,7 g benzeenboronzuur, 0,5 ml azijnzuur en 50 ml benzeen werd 20 uren onder terugvloeiing verhit. Het oplosmiddel werd afgedampt en het residu in een mengsel van 10 ml dichloormethaan, 10 ml 2-methyl-2,4-pentaandiol en 0,1 ml azijnzuur opgelost. De oplossing werd bij kamertemperatuur 20 uren geroerd en daarna tweemaal met 50 ml dichloormethaan geëxtraheerd. De dichloormethaanextracten werden viermaal met 50 ml water gewassen, gedroogd en tot een gele olie ingedampt. Kristallisatie uit aceton/diethylether gaf 1,6 g 3-(6-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-hydroxy-4-methoxy-2-naftyl)-4-methoxyftalide in de vorm van kleurloze kristallen met een smeltpunt van 184-187°C.
- B) Een mengsel van 50 ml water, 5 g natriumhydroxide en 5 g zinkpoeder werd onder krachtig roeren onder een stikstofatmosfeer tot terugvloeiing verhit. Daarna werd 1 g 3-(6-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-hydroxy-4-methoxy-2-naftyl)-4-methoxyftalide toegevoegd en het mengsel werd 2 uren onder roeren verhit. De oplossing werd gekoeld en gefiltreerd, het filtraat werd met 2N zoutzuur aangezuurd en driemaal met 50 ml ethylacetaat geëxtraheerd. De verenigde ethylacetaatextracten werden met water gewassen, gedroogd en tot een lichtgele gom ingedampt. Wrijven van deze gom met diethylether/hexaan gaf 0,82 g 2-[(6-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-hydroxy-4-methoxy-2-naftyl)methyl]-3-methoxybenzoezuur in de vorm van kleurloze kristallen met een smeltpunt van 165-166°C.
- C) Een mengsel van 0,5 g 2-[(6-acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-hydroxy-4-methoxy-2-naftyl)methyl]-3-methoxybenzoezuur, 5 g watervrij kaliumcarbonaat, 2 ml methyljodide en 50 ml aceton werd onder roeren onder terugvloeiing verhit. Na 3 en 6 uren werden porties van 2 ml methyljodide toegevoegd en het mengsel werd in totaal onder roeren 24 uren onder terugvloeiing verhit. Het mengsel werd gekoeld en gefiltreerd en het filtraat werd ingedampt. Het residu werd in een mengsel van 30 ml methanol, 30 ml water en 0,6 g natriumhydroxide opgelost en 4 uren onder terugvloeiing verhit. De meeste methanol werd vervolgens verdampt, het residu met 50 ml water verdund, met 2N zoutzuur aangezuurd en driemaal met 50 ml ethylacetaat geëxtraheerd. De verenigde ethylacetaatextracten werden tweemaal met 50 ml water gewassen, gedroogd en tot een gele gom ingedampt, die in geconcentreerd zoutzuur werd opgelost. Na 15 minuten werd de oplossing in 50 g gebroken ijs gegoten en het produkt werd driemaal met 50 ml ethylacetaat geëxtraheerd. De verenigde extracten werden driemaal met 50 ml water gewassen en tot een bruin kristallijn

8100300

residu ingedampt, dat in 50 ml azijnzuur werd opgelost. Een oplossing van 0,34 g chroomtrioxide en 20 ml water bevattend 80% azijnzuur werd onder roeren toegevoegd, het mengsel werd 20 minuten bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens in 300 ml water gegoten. Het produkt werd
 5 driemaal met 100 ml dichloormethaan geëxtraheerd, de extracten werden tweemaal met 200 ml water en driemaal 300 ml water bevattende 10-procents kaliumwaterstofcarbonaatoplossing gewassen, gedroogd en ingedampt. Kristallisatie van het residu uit ethylacetaat/isopropanol gaf
 15 150 mg 8-acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion in de vorm van gele naalden met een smeltpunt van 183-184°C.

Het als uitgangsprодукt toegepast 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxynaftaleen kan als volgt bereid worden:

(1) 5 g 1,2,3,4-tetrahydro-5,8-dimethoxy-1-oxo-3-naftaleencarbonzuurmethylester werden in 50 ml dichloormethaan opgelost en onder stikstof
 15 tot -70°C gekoeld. De oplossing werd met 5 g boortrichloride in 40 ml dichloormethaan onder roeren gemengd en tot kamertemperatuur verwarmd, 10 minuten bij deze temperatuur geroerd en vervolgens onder roeren aan 20 ml ijskoud 1N zoutzuur toegevoegd. De dichloormethaanlaag werd afgescheiden, viermaal met 300 ml water en 300 ml verzadigde water bevattende natriumchlorideoplossing gewassen, gedroogd en tot een lichtgeel
 20 kristallijn produkt ingedampt. Herkrystallisatie uit dichloormethaan/hexaan gaf 3 g 1,2,3,4-tetrahydro-8-hydroxy-5-methoxy-1-oxo-3-naftaleencarbonzuurmethylester in de vorm van lichtgele naalden met een smeltpunt van 83-83,5°C .

(2) 8 g 1,2,3,4-tetrahydro-8-hydroxy-5-methoxy-1-oxo-3-naftaleencarbonzuurmethylester werden in 500 ml methanol, die 1 ml geconcentreerd zoutzuur bevatte, gesuspenderd. Na toevoeging van 0,6 g platinaoxidekatalysator werd het mengsel in een waterstofatmosfeer geschud tot de waterstofopname ophield. De katalysator werd over diatomeeënaarde ge-
 30 filtreerd en het filtraat werd ingedampt.

Het residu werd in 300 ml diethylether opgenomen, met 50 ml water bevattend 5% kaliumwaterstofcarbonaatoplossing gewassen, gedroogd en ingedampt. Wrijven van het residu met hexaan gaf 6,1 g 1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-2-naftoezuurmethylester in de vorm van grijs-
 35 witte kristallen. Herkrystallisatie uit diethylether/hexaan gaf kleurloze kristallen met een smeltpunt van 129,5-130°C.

(3) Een mengsel van 5 g 1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-2-naftoezuurmethylester, 12 g kaliumcarbonaat, 5 ml benzylchloride en 120 ml dimethylformamide werd 4 uren onder stikstof bij 80°C geroerd. Het op-
 40 losmiddel werd verdampt, het residu werd in 200 ml ethylacetaat opge-

- lost en de oplossing werd driemaal met 200 ml water gewassen, gedroogd en tot een onzuiver produkt in de vorm van rose kristallen ingedampt. Zuivering en chromatografie over silicagel met ethylacetaat/hexaan (1:1) gaf 5,63 g 5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-naftoezuur-
- 5 methylester als kleurloze kristallen met een smeltpunt van 78-80°C.
- (4) Een mengsel van 5,63 g 5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-naftoezuurmethylester, 150 ml water, 150 ml methanol en 5 g natriumhydroxide werd 3 uren onder terugvloeiing verhit. De methanol werd verdampt en het residu werd met 150 ml water verdund en met 2N zoutzuur op
- 10 een pH van 3 gebracht. Het produkt werd driemaal met 100 ml ethylacetaat geëxtraheerd en de extracten werden tweemaal met 100 ml water gewassen, gedroogd en ingedampt. Wrijven van het residu met diethylether/hexaan gaf 5 g 5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-naftoezuur in de vorm van kleurloze kristallen met een smeltpunt van
- 15 147-149°C.
- (5) 34 ml van een 1,7 molaire oplossing van methyllithium in diethylether werden aan een geroerde oplossing van 7,8 g 5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-naftoezuur in 500 ml droge diethylether onder stikstofatmosfeer toegevoegd. Het mengsel werd 4 uren bij kamer-
- 20 temperatuur geroerd en in 500 ml van een 5 procentige ammoniumchloride-oplossing in water gegoten. De ether bevattende laag werd afgescheiden, achtereenvolgens met 200 ml water, 200 ml van een water bevattende 5-procentige oplossing van kaliumcarbonaat en 200 ml water gewassen, gedroogd en ingedampt. Men verkreeg 6 g 5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-
- 25 dro-8-methoxy-2-acetonafton als kleurloze kristallen met een smeltpunt van 75-76°C (diethylether/hexaan).
- (6) Een oplossing van 1,5 g 5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-acetonafton in 100 ml ethylacetaat werd onder een waterstofatmosfeer bij aanwezigheid van 0,2 g 10% palladium/kool-katalysator geschud. Na-
- 30 dat de waterstofopname beëindigd was, werd de katalysator over diatomeeënnaarde gefiltreerd en werd het filtraat ingedampt. Men verkreeg 0,98 g 2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxynaftaleen als kleurloze kristallen met een smeltpunt van 143-144°C.

Voorbeeld II

- 35 A) Analoom aan voorbeeld I, alinea A) werden uit 2,63 g 1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-2-naftoezuurmethylester (bereid volgens paragraaf (2) van voorbeeld I), 1,5 g benzeenboronzuur en 2,2 g 2-formyl-3-methoxybenzoezuurmethylester, 2,96 g 1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-6-(3-methoxynaftalidyl)-2-naftoezuurmethylester als kleurloze
- 40 kristallen met een smeltpunt van 206-208°C (uit ethylacetaat/hexaan)

8100300

verkregen.

B) In analogie aan voorbeeld I, deel B) werd uit 1 g 1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-6-(3-methoxyftalidyl)-2-naftoezuurmethylester 0,81 g 6-(2-carboxy-6-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-2-naftoezuur in de vorm van kleurloze kristallen met een smeltpunt van 237-240°C (uit ethylacetaat) verkregen.

C) In analogie aan voorbeeld I, paragraaf C) (waarbij echter na de ringsluiting met zwavelzuur het mengsel in ijskoude methanol werd opgelost en de verkregen oplossing op 60°C werd verwarmd om de methylester opnieuw samen te stellen) werd uit 0,4 g 6-(2-carboxy-6-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-2-naftoezuur 0,165 g 7,8,9,10-tetrahydro-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion-8-carbonzuurmethylester in de vorm van gele naalden met een smeltpunt van 192-193°C verkregen.

15 Voorbeeld III

A) In analogie aan voorbeeld I, alinea A) werden uit 2,5 g 6-(1,1-ethyleendioxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-methoxy-1,6-naftaleendiol 1,8 g 2-formyl-3-methoxybenzoezuurmethylester en 1,75 g benzeenboronzuur 2,68 g 3-[6-(1,1-ethyleendioxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-dihydroxy-4-methoxy-2-naftyl]-4-methoxyftalide als kleurloze kristallen met een smeltpunt van 197-205°C (uit diethylether/hexaan) verkregen.

B) In analogie aan voorbeeld I, paragraaf B) werden uit 2 g 3-[6-(1,1-ethyleendioxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-dihydroxy-4-methoxy-2-naftyl]-4-methoxyftalide 1,55 g 2/[6-(1,1-ethyleendioxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-dihydro-4-methoxy-2-naftyl]methyl-/methoxybenzoezuur in de vorm van een wit poeder met een smeltpunt van 200-202°C verkregen.

C) Een mengsel van 1,0 g 2-[6-(1,1-ethyleendioxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-dihydroxy-4-methoxy-2-naftyl]-methyl-/3-methoxybenzoezuur, 10 g watervrij kaliumcarbonaat, 4 ml methyljodide en 80 ml aceton werd onder roeren tot terugvloeiing verhit. Na 3 en 6 uren werden telkens 4 ml methyljodide toegevoegd en werd het mengsel in totaal 24 uren onder terugvloeiing verhit. Daarna werd het mengsel gekoeld en gefiltreerd en werd het filtraat ingedampt. Het residu werd in een mengsel van 30 ml methanol, 50 ml water en 1,5 g natriumhydroxide opgelost en 90 minuten onder terugvloeiing verhit. De meeste methanol werd afgedampt, het residu werd met 50 ml water verdund, met 2M zoutzuur aangezuurd en driemaal met 100 ml ethylacetaat geëxtraheerd. De extracten werden tweemaal met 50 ml water gewassen, gedroogd en ingedampt en gaven 0,85 g van een wit poeder, dat zonder verdere zuivering bij de volgende trap werd gebruikt.

8100300

0,85 g van dit poeder werd in 30 ml dichloormethaan gesuspenderd en 0,5 ml trifluorazijnzuuranhydride werd onder roeren toegevoegd. Het mengsel werd 30 minuten bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens in 30 ml water gegoten. De dichloormethaanfase werd afgescheiden, met 30 ml water gewassen en tot een gele kristallijne vaste stof ingedampt, die in 50 ml ethanol, 5 ml water en 0,3 g natriumhydroxide werd opgelost. Daarna werden 10 ml waterstofperoxide toegevoegd en werd het mengsel tot 80°C verwarmd. Nog eens 10 ml waterstofperoxide werden na 20 en 40 minuten toegevoegd en het mengsel werd vervolgens in 200 ml water gegoten en driemaal met 50 ml dichloormethaan geëxtraheerd. De verenigde extracten werden met water gewassen, gedroogd en tot een gele vaste stof ingedampt, die door kolomchromatografie over silicagel met ethylacetaat/hexaan gezuiverd werd. Men verkreeg 490 mg 8-(1,1-ethyleendioxyethyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion in de vorm van gele kristallen met een smeltpunt van 194-196°C (uit ethylacetaat).

Het als uitgangsprодукt toegepaste 6-(1,1-ethyleendioxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-methoxy-1,6-naftaleendiol werd als volgt bereid: (1) 56,9 ml van een 1,6 molaire oplossing van butyllithium in hexaan werden onder roeren aan een oplossing van 11,86 ml diisopropylamine in 160 ml droge tetrahydrofuran onder een argonatmosfeer bij -78°C toegevoegd. Na 30 minuten werden 20,4 g 5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-naftoezuurmethylester (bereid volgens voorbeeld I, alinea (3)) in 160 ml tetrahydrofuran toegevoegd en het mengsel werd 1 uur bij -78°C geroerd. De verkregen oplossing van het lithiumenolaat werd dan door verhoging van de argondruk via een injectienaald in een kolf gebracht, die een geroerde oplossing van 22,1 ml triethylfosfiet in 160 ml droge tetrahydrofuran bij -78°C bevatte, waarin een krachtige zuurstofstroom geleid werd. Nadat alle lithiumenolaat was overgebracht, werd het doorleiden van zuurstof 80 minuten voortgezet. Daarna werd de reactie door toevoeging van 17,4 ml azijnzuur voltooid, het mengsel werd tot 0°C verwarmd en 5 minuten bij deze temperatuur geroerd. Daarna werden 600 ml water toegevoegd, de oplossing werd 1 uur bij 0°C geroerd en de meeste tetrahydrofuran werd vervolgens verdampt. Het residu werd driemaal met 200 ml ethylacetaat geëxtraheerd, de extracten werden tweemaal met 100 ml van een water bevattende 10%-ige kaliumwaterstofcarbonaatoplossing gewassen, gedroogd en ingedampt. Het residu werd aan een chromatografische behandeling over silicagel onderworpen, waarbij met ethylacetaat/hexaan (1:1) geëluëerd werd. Men verkreeg 13,75 g 5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-2-naftoezuurmethyl-

8100300

ester als kleurloze kristallen met een smeltpunt van 96-97°C (uit diethylether/hexaan).

(2) Een mengsel van 9,9 g 50%-ige natriumhydride en 120 ml dimethylsulfoxide werd onder stikstof en onder roeren 95 minuten tot 70°C verwarmd. Het mengsel werd tot 0°C gekoeld en achtereenvolgens worden 120 ml droge tetrahydrofuran en een oplossing van 14,58 g 5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-2-naftoezuurmethylester in 120 ml droge tetrahydrofuran toegevoegd. Het mengsel werd 45 minuten bij 0°C geroerd en in 600 ml water gegoten, de oplossing werd door toevoeging van orthofosforzuur op een pH van 4 gebracht en viermaal met 300 ml dichloormethaan geëxtraheerd. De verenigde extracten werden met water gewassen, gedroogd en ingedampt en gaven een onzuiver kristallijn β -ketosulfoxide, dat direct bij de volgende trap werd toegepast.

(3) Het hiervoor vermelde onzuivere β -ketosulfoxide werd in een mengsel van 510 ml tetrahydrofuran en 57 ml water opgelost, de oplossing werd onder stikstof tot 10°C gekoeld en uit 18 g aluminiumfoelie bereid aluminiumamalgaam werd toegevoegd. Het mengsel werd 4,5 uren geroerd, waarbij een temperatuur van 10-12°C werd aangehouden. Daarna werd gefiltreerd en ingedampt. Het olieachtige residu werd in 200 ml dichloormethaan opgenomen, tweemaal met 100 ml water gewassen, gedroogd en ingedampt. Kolomchromatografie van het residu over silicagel met ethylacetaat/hexaan (1:1) gaf 10,9 g 5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-2-acetonafton als kleurloze kristallen met een smeltpunt van 71-72°C.

(4) Een mengsel van 10,2 g 5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-2-acetonafton, 790 ml benzeen, 27 ml aceton, 78,5 ml ethyleenglycol en 0,4 g p-tolueensulfonzuur werd 6,5 uren onder een Dean-Stark-opzet onder terugvloeiing verhit. De oplossing werd gekoeld, tweemaal met 300 ml waterige 10%-ige kaliumwaterstofcarbonaatoplossing gewassen, gedroogd en ingedampt. Kristallisatie van het residu uit diethylether gaf 9,85 g 5-benzyloxy-2-(1,1-ethyleendioxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-naftol als kleurloze kristallen met een smeltpunt van 99-100°C.

(5) Een oplossing van 5 g 5-benzyloxy-2-(1,1-ethyleendioxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-naftol in 500 ml ethylacetaat werd met 0,8 g 10% palladium/kool-katalysator in een waterstofatmosfeer geschud. Na het ophouden van de waterstofopname werd de katalysator over diatomeeënaarde gefiltreerd en werd het filtraat ingedampt, waarbij 3,79 g 6-(1,1-ethyleendioxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-methoxy-1,6-naftaceendiol in de vorm van kleurloze kristallen met een smeltpunt van

8100300

122-123°C verkregen werden.

De volgens alinea (1) van dit voorbeeld bereide 5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-2-naftoezuurmethylester kan als volgt gesplitst worden:

5 a) 30 g 5-Benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-2-naftoezuurmethylester werden in 625 ml methanol opgelost, aan de oplossing werden 325 ml 5%-ige natriumhydroxideoplossing toegevoegd en er werd 95 minuten bij kamertemperatuur geroerd. Het grootste deel van de methanol werd verdampt en het residu werd met 500 ml water verdund. De pH van de
10 oplossing werd door toevoeging van geconcentreerd zoutzuur op 2 ingesteld en het mengsel werd driemaal met 100 ml ethylacetaat geëxtraheerd. De verenigde extracten werden tweemaal met 100 ml water en met 100 ml van een verzadigde natriumchlorideoplossing gewassen, gedroogd en ingedampt en gaven 27,35 g 5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxynaftaleen-2-carbonzuur als wit poeder met een smeltpunt
15 van 148-150°C.

b) 5 g van het hiervoor vermelde carbonzuur werden in 750 ml absolute ethanol bij verhitting onder terugvloeiing opgelost. Aan de oplossing werden 2,05 g S(-)- α -methylbenzylamine toegevoegd en het mengsel werd
20 afgekoeld en na enten één nacht gekristalliseerd. Het kristallijne produkt werd verzameld en onder een verminderde druk bij 35°C gedroogd. Men verkreeg 2,15 g van het S(-)- α -methylbenzylaminezout van het hiervoor vermelde carbonzuur in de vorm van kleurloze kristallen met een smeltpunt van 208-210°C, $[\alpha]_D^{20} = +7,4$ (c = 1% in azijnzuur).

25 De moederlogen van de hiervoor vermelde kristallisatie werden ingedampt en het residu werd in 25 ml 2 molair zoutzuur en 100 ml ethylacetaat opgelost. Het mengsel werd geschud en de lagen werden gescheiden. De waterbevattende laag werd tweemaal met 100 ml ethylacetaat geëxtraheerd. De ethylacetaatoplossingen werden verenigd, tweemaal met 500 ml
30 water gewassen, gedroogd en ingedampt en gaven 4,2 g van een gomachtig residu. Dit residu werd in 420 ml ethanol bij verhitting onder terugvloeien opgelost, de oplossing werd met 1,72 g R(+)- α -methylbenzylamine behandeld en na enten één nacht gekristalliseerd. Het kristallijne produkt werd verzameld en gedroogd en gaf 2,74 g van het R(+)- α -methylbenzylaminezout van het zuur in de vorm van kleurloze kristallen met
35 een smeltpunt van 208-210°C, $[\alpha]_D^{20} = -7,4$ (c = 1% in azijnzuur).

c) De hiervoor vermelde zouten werden afzonderlijk in de overeenkomstige carbonzuren als volgt omgezet: Eerst werden 2,5 g zout in 25 ml 2 molair zoutzuur en 100 ml ethylacetaat opgelost. De oplossing werd ge-
40 schud en de organische fase werd afgescheiden. De waterige fase werd

8100300

tweemaal met 250 ml ethylacetaat geëxtraheerd. De verenigde organische fasen werden tweemaal met 500 ml water en met 50 ml van een verzadigde oplossing van natriumchloride gewassen, gedroogd en ingedampt en gaven het carbonzuur, d.w.z. S-(+)-5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-
 5 8-methoxynaftaleen-2-carbonzuur en het overeenkomstige R-(-)-carbonzuur in de vorm van een gom.

d) De hiervoor vermelde carbonzuren werden afzonderlijk in de overeenkomstige methylesters omgezet. Daartoe werden 1,5 g carbonzuur in 10 ml methanol opgelost en aan de oplossing werd 1 ml boortrifluoride-methanol toegevoegd. Na 3 uren roeren bij kamertemperatuur werd het mengsel in 25 ml water gegoten en tweemaal met 25 ml dichloormethaan geëxtraheerd. De verenigde extracten werden driemaal met 10 ml van een 10%-ige oplossing van kaliumwaterstofcarbonaat en 10 ml water gewassen, gedroogd en ingedampt en gaven 1,5 g van de overeenkomstige ester in de
 15 vorm van een crèmekleurige vaste stof. Op deze wijze verkreeg men S-(+)-5-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-2-naftoezuurmethylester met een smeltpunt van 107-108°C, $[\alpha]_D^{20} = +33,8$ (c = 0,5% in chloroform) en de overeenkomstige R-(-)-methylester met een smeltpunt van 107-108°C, $[\alpha]_D^{20} = -33,9$ (c = 0,5% in chloroform).
 20 Deze esters kunnen voor de bereiding van optisch actieve uitgangsstoffen voor de onderhavige uitvinding toegepast worden.

Voorbeeld IV

0,25 g Boortrichloride in 3 ml dichloormethaan werd aan een geroerde oplossing van 50 mg 8-acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion (bereid volgens voorbeeld I, alinea c)) in 20 ml dichloormethaan bij 0°C toegevoegd. De oplossing werd 5 minuten geroerd, langzaam met 5 ml methanol gemengd en vervolgens aan 50 ml water toegevoegd. De dichloormethaanlaag werd afgescheiden, gedroogd en ingedampt en gaf een rood kristallijn residu. Herkristallisatie uit dichloormethaan/methanol gaf 40 mg 8-acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,11-dihydroxy-1-methoxy-5,12-naftaceendion in de vorm van rode naalden met een smeltpunt van 243-245°C.

Voorbeeld V

In analogie aan voorbeeld IV werd uit 6,8,9,10-tetrahydro-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion-8-carbonzuurmethylester (bereid volgens voorbeeld II, deel C) de 7,8,9,10-tetrahydro-6,11-dihydroxy-1-methoxy-5,12-naftaceendion-8-carbonzuurmethylester in de vorm van lichtrode naalden met een smeltpunt van 262-263°C (uit tetrahydrofuran/isopropanol) verkregen.

40 Voorbeeld VI

8100300

36 mg 8-(1,1-Ethyleendioxyethyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion (bereid volgens voorbeeld III, alinea C)) werden in 10 ml dioxan opgelost en onder roeren werden 8 ml 5 molair zoutzuur toegevoegd. Na 30 minuten werd het mengsel in 100 ml 5 water gegoten en tweemaal met 50 ml dichloormethaan geextraheerd. De verenigde dichloormethaanextracten werden tweemaal met 50 ml water gewassen, gedroogd en ingedampt. Het gele residu werd opnieuw in 10 ml dichloormethaan opgelost en onder roeren werd 0,2 g boortrichloride in 3 ml dichloormethaan toegevoegd. Na 10 minuten werd de rode oplossing 10 in 50 ml water gegoten en werd het mengsel geschud. De dichloormethaanlaag werd afgescheiden, gedroogd en ingedampt en gaf een kristallijn residu. Herkristallisatie uit tetrahydrofuran/ethylacetaat gaf 20 mg 8-acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naftaceendion als rode prisma's met een smeltpunt van 228-229°C.

15 Voorbeeld VII

A) 452 mg 8-(1,1-Ethyleendioxyethyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion (bereid volgens voorbeeld III, alinea C)) werden door verhitting onder terugvloeien gedurende 30 minuten in 44 ml koolstoftetrachloride opgelost. De oplossing werd onder 20 verhitten onder terugvloeiing met 200 mg N-broomsuccinimide en 10 mg α -azoisobutyronitrile gemengd. Daarna werd onder stikstof en roeren nog een uur onder terugvloeiing verhit, werden 36 mg N-broomsuccinimide en 5 mg α -azoisobutyronitrile toegevoegd en werd het mengsel nog een uur onder terugvloeiing verhit. Na koelend indampen werd een geel residu 25 verkregen, dat in 50 ml ijsazijn werd opgelost. Aan de oplossing werd 0,5 g zilveracetaat toegevoegd, het mengsel werd in het donker 18 uren onder stikstof geroerd en vervolgens ingedampt. Het residu werd met 100 ml dichloormethaan gemengd, het mengsel werd gefiltreerd en het filtraat werd met een 10%-ige oplossing van kaliumwaterstofcarbonaat ge- 30 wassen, gedroogd en ingedampt. De aldus verkregen gele gom werd uit ethylacetaat/diethylether gekristalliseerd en gaf 273 mg rac-cis-10-acetoxy-8-(1,1-ethyleendioxyethyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion in de vorm van gele kristallen met een smeltpunt van 220-222°C. Dit produkt was volgens dunne-laag-chromatografie zuiver. 35

Chromatografie van de moederlogen van de voorafgaande kristallisatie onder toepassing van ethylacetaat voor de elutie gaf 40 mg rac-trans-10-acetoxy-8-(1,1-ethyleendioxyethyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion als gele kristallen met een 40 smeltpunt van 223-224°C (uit tetrahydrofuran/methanol) en nog 25 mg

8100300

rac-cis-10-acetoxy-8-(1,1- ethyleendioxyethyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion, dat met het in de voorafgaande alinea verkregen produkt identiek was.

B)(1) 100 mg rac-cis-10-acetoxy-8-(1,1-ethyleendioxyethyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion werden in 2 ml dichloormethaan opgelost en de oplossing werd met 25 ml methanol verdund. Daarna werden 30 mg 50%-ig natriumhydride toegevoegd en werd het mengsel 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. Na toevoeging van 0,25 ml azijnzuur werd het grootste deel van het oplosmiddel verdampt, werd het residu in 50 ml dichloormethaan opgelost, werd de oplossing tweemaal met 50 ml water gewassen, gedroogd en ingedampt. Het aldus verkregen gele kristallijne residu gaf na wrijven met diethylether 85 mg rac-cis-8-(1,1-ethyleendioxyethyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion als geel poeder met een smeltpunt van 215-216°C.

B)(2) 20 mg rac-trans-10-acetoxy-8-(1,1-ethyleendioxyethyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion werden op dezelfde wijze als in de voorafgaande alinea beschreven in onzuiver rac-trans-8-(1,1-methyleendioxyethyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion omgezet, dat als gele gom verkregen werd. Deze gom werd in 20 ml toluen, 15 mg benzeenboronzuur en 2 ml p-tolueensulfonzuur opgelost en 16 uren bij kamertemperatuur geroerd. De oplossing werd met 10 ml van een 10%-ige oplossing van natriumwaterstofcarbonaat gewassen, gedroogd en tot een geel residu ingedampt, dat in een mengsel van 2 ml dichloormethaan, 2 ml 2-methyl-2,4-pentaandiol en 1 ml azijnzuur werd opgelost. Het mengsel werd 30 uren bij kamertemperatuur bewaard, met 25 ml dichloormethaan verdund en driemaal met 25 ml water gewassen. Na drogen werd het oplosmiddel verdampt en werd het residu aan silicagel met ethylacetaat aan een chromatografische behandeling onderworpen. Men verkreeg 10 mg rac-cis-8-(1,1-methyleendioxyethyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion als gele kristallen met een smeltpunt van 215-216°C.

C) 50 mg rac-cis-8-(1,1-ethyleendioxyethyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion werden in 25 ml warme dioxan opgelost, de oplossing werd tot 0°C gekoeld, met 25 ml 5N zoutzuur gemengd en 3,5 uren bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd in 100 ml dichloormethaan gegoten, de organische fase werd afgescheiden, tweemaal met 50 ml water gewassen, gedroogd en ingedampt. Wrijven van het gele residu met diethylether/ethylacetaat gaf 35 mg rac-cis-8-

8100300

acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion als gele kristallen met een smeltpunt van 214-215°C.

- D) Behandeling van rac-cis-8-acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion met boortrichloride volgens voorbeeld VI gaf rac-cis-8-acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,10,11-tetrahydroxy-1-methoxy-5,12-naftaceendion (racemische daunomycinon in de vorm van rode kristallen met een identiek dunne-laag-chromatogram en NMR-spectrum in vergelijking met authentiek daunomycinon van natuurlijke bronnen.
- 10 E) Racemisch daunomycinon kan ook uit rac-cis-8-(1,1-ethyleendioxyethyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion (bereid volgens alinea B) van dit voorbeeld) door behandeling met boortrichloride volgens voorbeeld VI verkregen worden, waarbij voor dekatalisering voldoende tijd moet worden uitgetrokken.

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze ter bereiding van polycyclische verbindingen, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1, waarin R^1 alkoxycarbonyl met een klein aantal koolstofatomen of een groep met formule 22, R^2 waterstof of hydroxyl en R^3 en R^4 tesamen oxo of een beschermende oxogroep voorstellen, met een aldehyde met formule 2, waarin R^5 alkyl met een klein aantal koolstofatomen is, bij aanwezigheid van een aromatisch boronzuur omzet en de verkregen boronzuurester in een verbinding met formule 3, waarin R^1 en R^2 de hiervoor gaande betekenis hebben, omzet en eventueel de ftalidering in de verbinding met formule 3 splitst, om een verbinding met formule 4, waarin R^2 de voorafgaande betekenis heeft en R^{10} carboxy of een groep met de hiervoor aangegeven formule 22 voorstelt, te verkrijgen, eventueel de verbinding met formule 4 methyleert en de verkregen mono- of diester tot een verbinding met formule 5, waarin R^2 en R^{10} de hiervoor aangegeven betekenis hebben, verzeept en eventueel de verbinding met formule 5 doet ringsluiten en ingeval R^{10} carboxy is, deze groep tot een alkoxy-carbonylgroep met een klein aantal koolstofatomen verestert en de aldus verkregen verbinding met formule 6, waarin R^1 en R^2 de hiervoor aangegeven betekenis hebben, eventueel tot een verbinding met formule 7, waarin R^1 en R^2 de hiervoor aangegeven betekenis hebben, oxydeert.

2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 7 na afsplitsing van eventueel aanwezige de oxogroep beschermende groepen door behandeling met boortrichloride in een verbinding met formule 17, waarin R^2 de bij conclusie 1 aangegeven betekenis heeft en R^{14} alkoxycarbonyl met een klein aantal koolstofatomen van acetyl is, omzet.

3. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 7 bromeert, waarbij men een bromide met formule 19, waarin R^1 en R^2 de hiervoor aangegeven betekenis hebben, verkrijgt, het bromide met formule 19 met zilveracetaat bij aanwezigheid van azijnzuur behandelt, het verkregen acetaat met formule 20, waarin R^1 en R^2 de hiervoor aangegeven betekenis hebben, deacetyleert en na afsplitsing van eventueel aanwezige de oxogroep beschermende groepen, de verkregen verbinding met formule 21, waarin R^2 en R^{14} de hiervoor aangegeven betekenis hebben, met boortrichloride behandelt, om een verbinding met formule 18, waarin R^2 en R^{14} de bij conclusie 1 en 2 aangegeven betekenis hebben, te verkrijgen.

4. Verbindingen met formule 1, waarin R^1 en R^2 de bij conclusie 1 aangegeven betekenis hebben.

8100300

5. 2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxynaftaleen.
6. 1,2,3,4-Tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-2-naftoezuurmethylester.
7. 6-(1,1-Ethyleendioxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-methoxy-1,6-naftaleendiol.
8. Verbindingen met formule 3, waarin R^1 en R^2 de bij conclusie 1 aangegeven betekenis hebben.
9. 3-(6-Acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-hydroxy-4-methoxy-2-naftyl)-4-methoxyftalide.
10. 1,2,3,4-Tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-6-(3-methoxyftalidyl)-2-naftoezuurmethylester.
11. 3-[6-(1,1-Ethyleendioxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-dihydroxy-4-methoxy-2-naftyl-4-methoxyftalide.
12. Verbindingen met formule 4, waarin R^2 en R^{10} de bij conclusie 1 aangegeven betekenis hebben.
13. 2-[(6-Acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-hydroxy-4-methoxy-2-naftyl)-methyl]-3-methoxybenzoezuur.
14. 6-(2-Carboxy-6-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-2-naftoezuur.
15. 2-/[(6-(1,1-Ethyleendioxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-dihydroxy-4-methoxy-2-naftyl)methyl]-3-methoxybenzoezuur.
16. Verbindingen met formule 5, waarin R^2 en R^{10} de bij conclusie 1 aangegeven betekenis hebben.
17. Verbindingen met formule 6, waarin R^1 en R^2 de bij conclusie 1 aangegeven betekenis hebben.
18. Verbindingen met formule 7, waarin R^{12} alkoxycarbonyl met een klein aantal koolstofatomen is en R^2 de bij conclusie 1 aangegeven betekenis heeft.
19. 7,8,9,10-Tetrahydro-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion-8-carbonzuurmethylester.
20. Verbindingen met formule 23, waarin R^2 de bij conclusie 1 aangegeven betekenis heeft, R^6 een gemakkelijk tot de hydroxylgroep splitsbare veretherde hydroxylgroep is en R^{13} een rest R^1 of carboxy is.
21. Verbindingen volgens volgens conclusie 20, waarbij R^6 benzyl-oxy is.
22. 5-Benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-naftoezuurmethylester.
23. 5-Benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-naftoezuur.
24. 5-Benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-acetonafton.
25. 5-Benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-2-naftoe-

8100300

zuurmethylester.

26. 5-Benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-2-acetonafton.

27. 5-Benzyloxy-2-(1,1-ethyleendioxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-naftol.

28. Verbindingen met formule 17a, waarin R^2 en R^{12} de bij conclusie 1 en 18 aangegeven betekenis hebben.

29. Verbindingen met formule 19a, waarin R^2 en R^{14} de bij conclusies 1 en 3 aangegeven betekenis hebben.

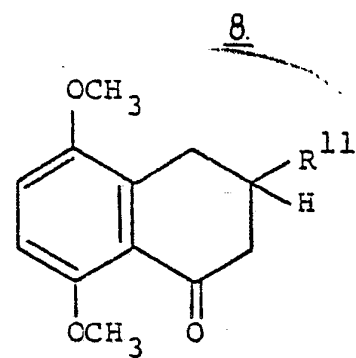
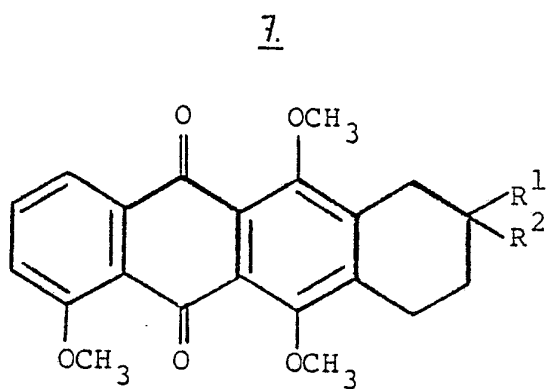
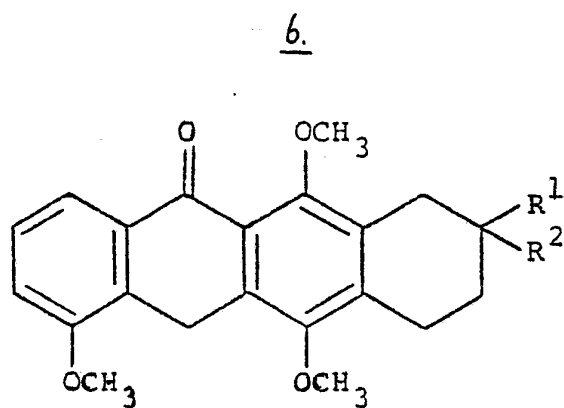
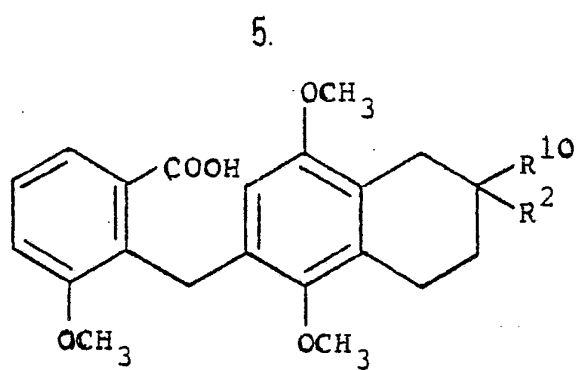
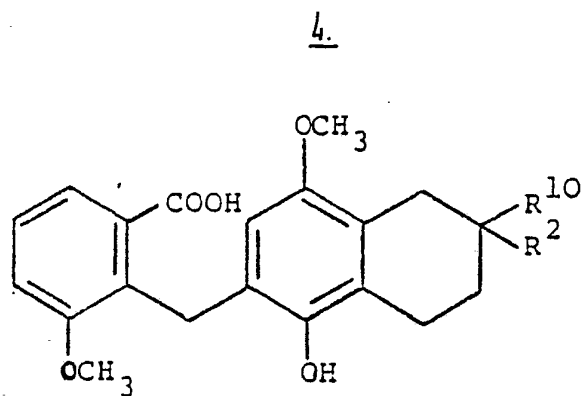
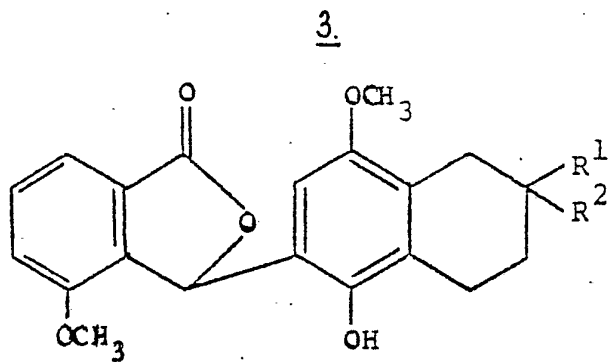
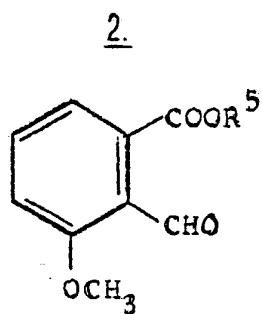
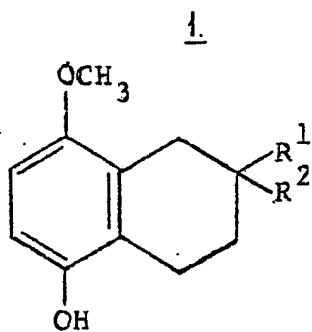
10 30. Verbindingen met formule 20, waarin R^1 en R^2 de bij conclusie 1 aangegeven betekenis hebben, waarbij R^1 niet acetyl is wanneer R^2 hydroxy is.

31. Rac-cis-10-acetoxo-8-(1,1-ethyleendioxyethyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naftaceendion.

15 32. Verbindingen met formule 21, waarin R^2 en R^{14} de bij conclusies 1 en 3 aangegeven betekenis hebben, waarin R^{14} niet acetyl is.

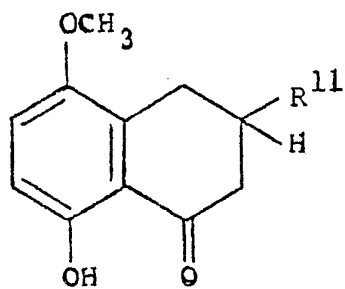
33. Verbindingen met formule 18a, waarin R^2 en R^{12} de bij conclusies 1 en 18 aangegeven betekenis hebben.

=====

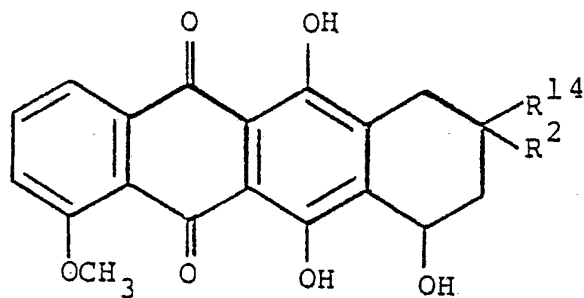


8100300

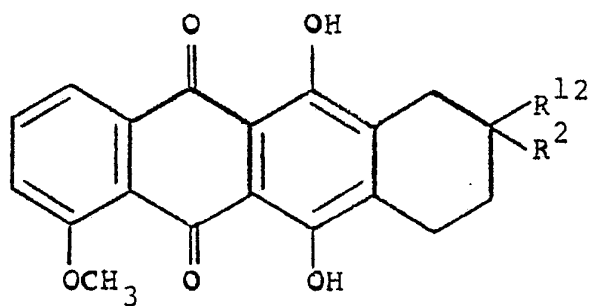
9.



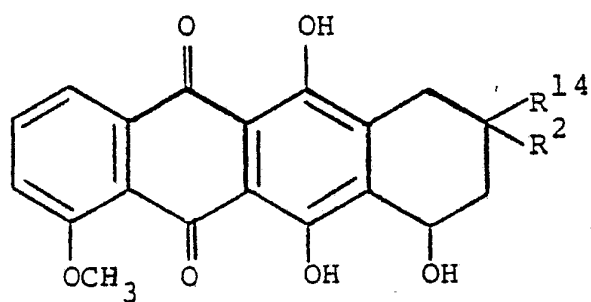
17.



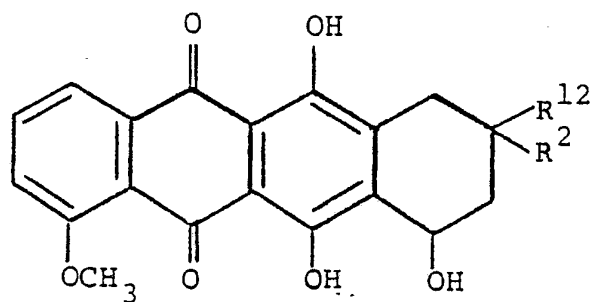
17a.



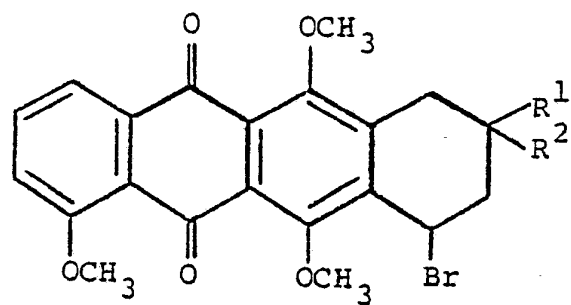
18.



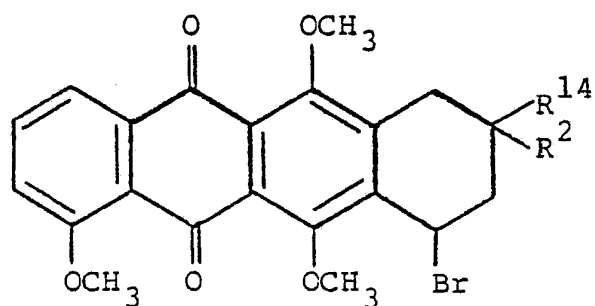
18a.



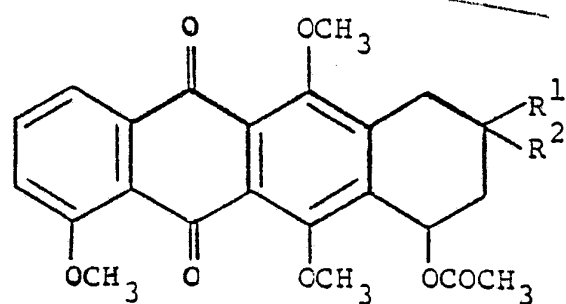
19.



19a.

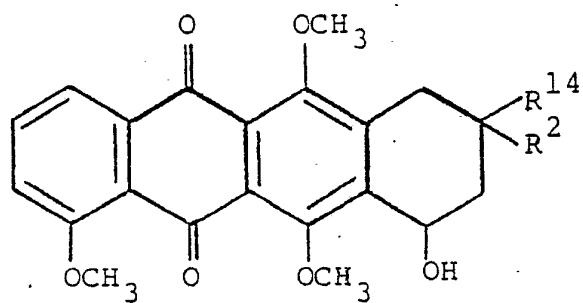


20.

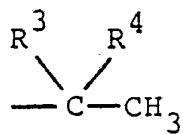


8100300

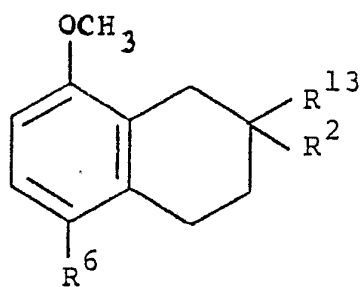
21.



22.



23.



8100300

fig. 1.

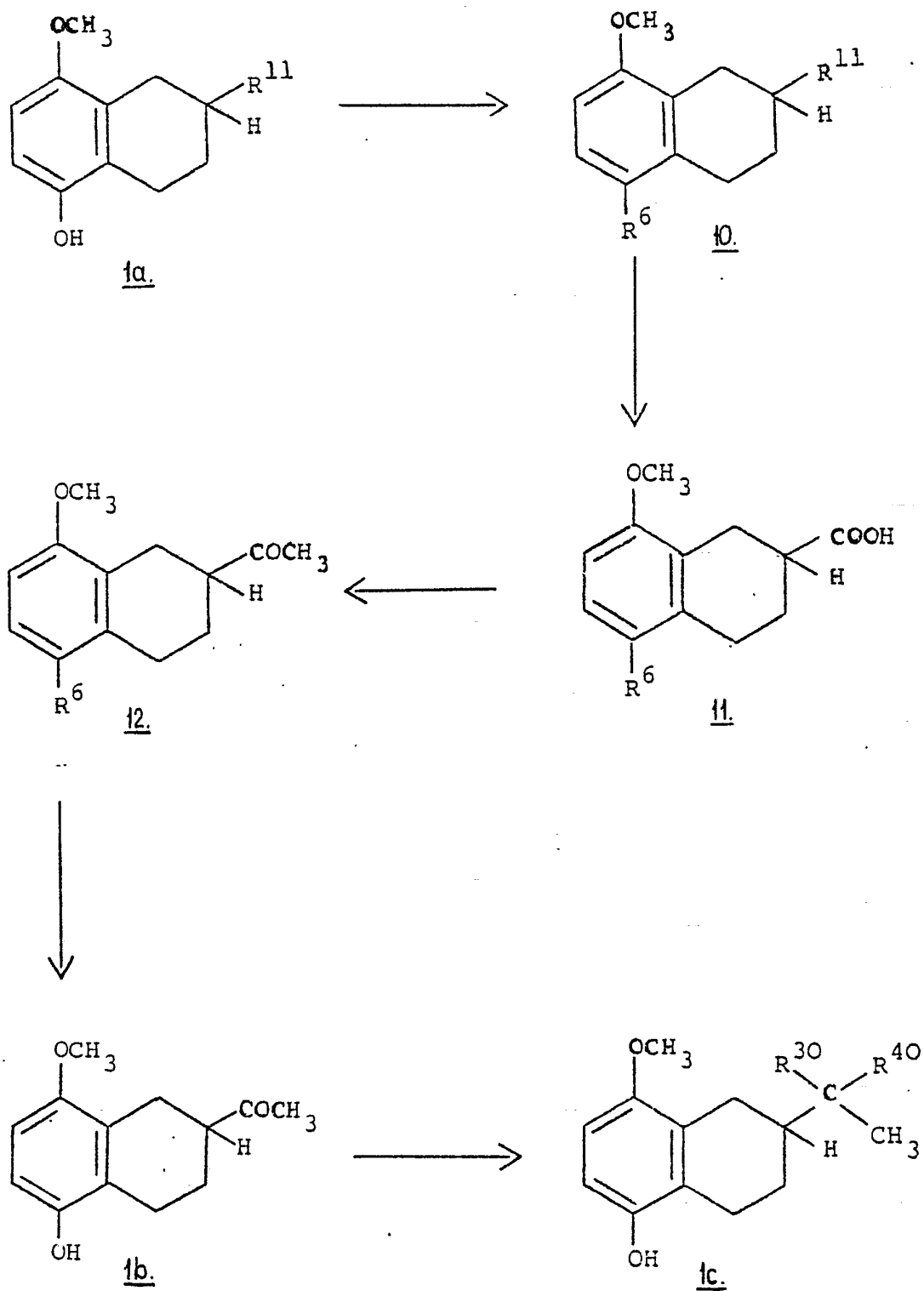
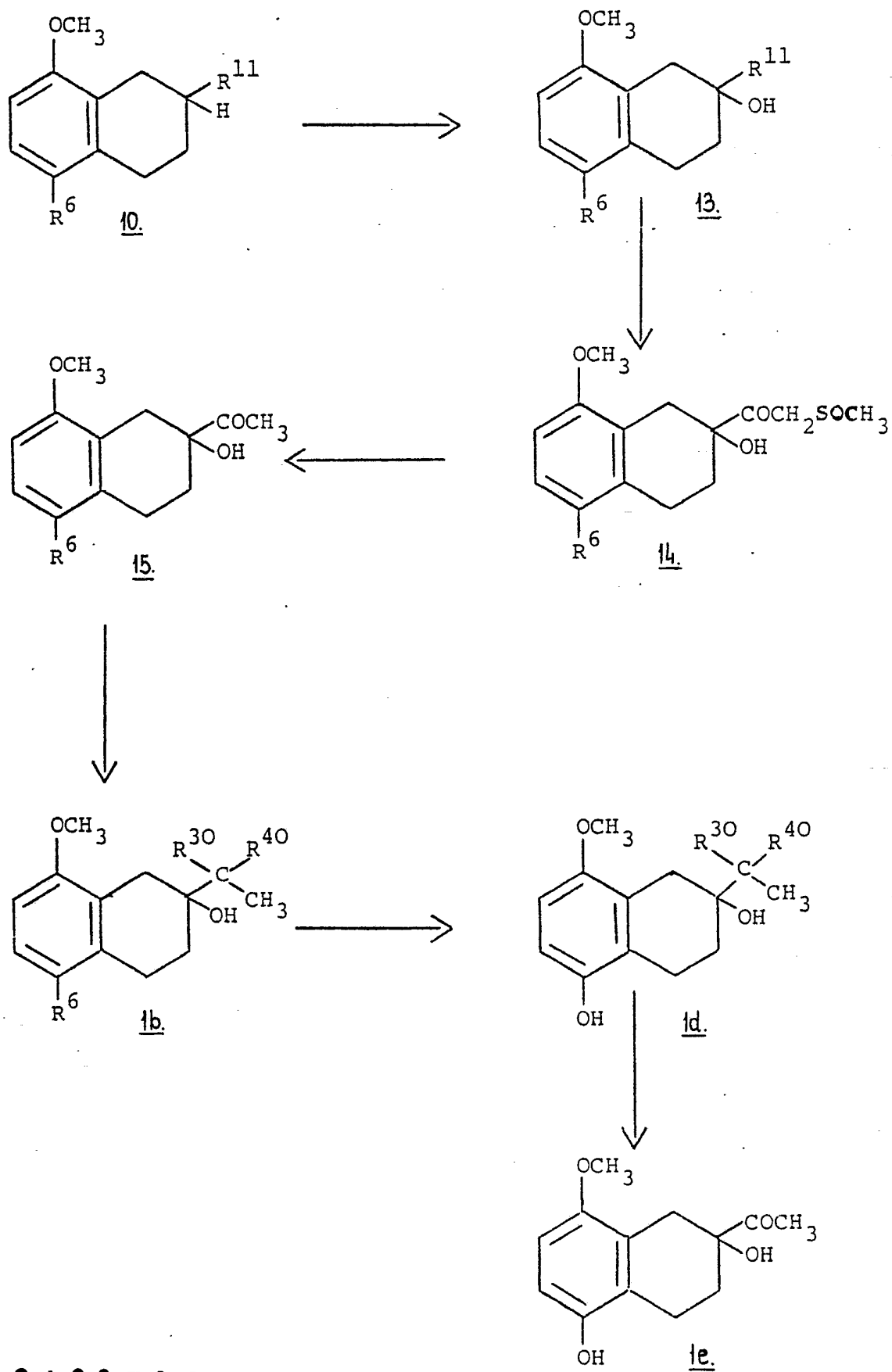


fig. 2.



8100300