



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

**(12) PATENTSCHRIFT A5**

(11)

**644 836**

(21) Gesuchsnummer: 9471/80

(73) Inhaber:  
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,  
Basel

(22) Anmeldungsdatum: 22.12.1980

(30) Priorität(en): 22.01.1980 GB 8002008  
21.11.1980 GB 8037354

(24) Patent erteilt: 31.08.1984

(45) Patentschrift  
veröffentlicht: 31.08.1984

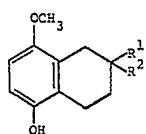
(72) Erfinder:  
Michael John Broadhurst, Baldock/Herts (GB)  
Cedric Herbert Hassall, Hatfield/Herts (GB)

**(54) Polycyclische Verbindungen.**

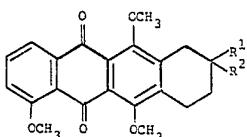
(57) Ein neues mehrstufiges Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel VII ausgehend von Verbindungen der Formel I wird beschrieben.

Die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>12</sup> haben die in den Ansprüchen 1 bzw. 2 angegebene Bedeutung.

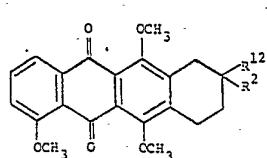
Die neuen Verbindungen der Formel VIIa können durch Behandlung mit Bortrichlorid in Verbindungen der Formel XVIIa übergeführt werden. Die genannten Verbindungen und Verfahren sind Zwischenprodukte bzw. Vorstufen bei der Herstellung von Anthracyclinantibiotika wie Adriamycin, Daunomycin und Carminomycin.



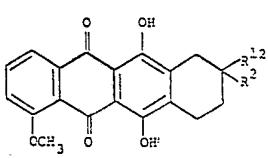
I



VII



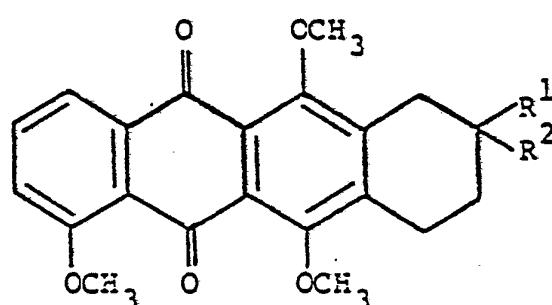
VIIa



XVIIa

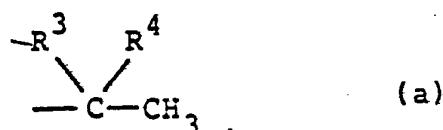
## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von polycyclischen Verbindungen der Formel VII

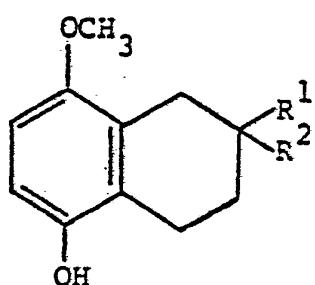


VII

worin R<sup>1</sup> niedriger Alkoxykarbonyl oder eine Gruppe der Formel

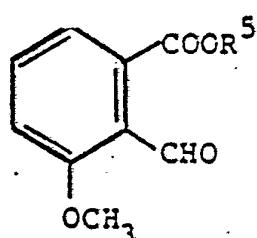


R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Hydroxy und R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen Oxo oder eine geschützte Oxogruppe darstellen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



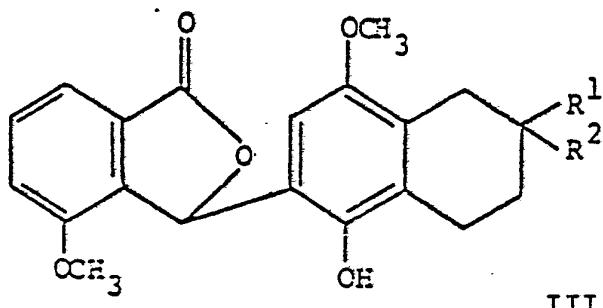
I

worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die obige Bedeutung haben, mit einem Aldehyd der Formel



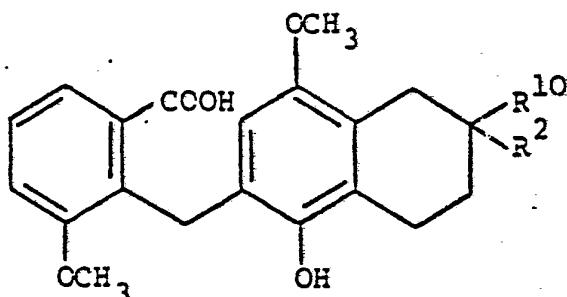
II

worin R<sup>5</sup> niedriger Alkyl ist, in Gegenwart einer aromatischen Boronsäure umsetzt, den erhaltenen Boronsäureester in eine Verbindung der Formel



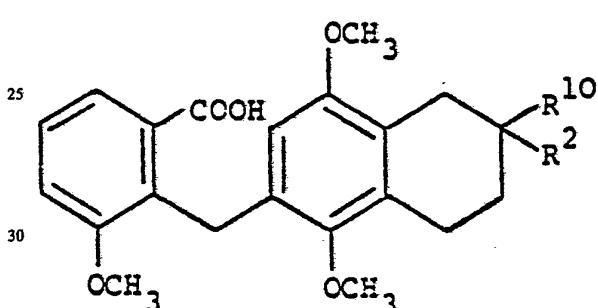
III

worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die obige Bedeutung haben, überführt, den Phthalidring in der Verbindung der Formel III spaltet, um eine Verbindung der Formel



IV

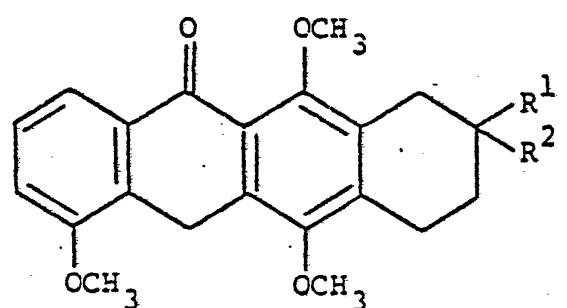
worin R<sup>2</sup> die obige Bedeutung hat und R<sup>10</sup> Carboxy oder eine Gruppe der oben angegebenen Formel (a) bezeichnet, zu erhalten, die Verbindung der Formel IV methyliert und den erhaltenen Mono- oder Diester zu einer Verbindung der Formel



V

worin R<sup>2</sup> und R<sup>10</sup> die obige Bedeutung haben, verseift, die Verbindung der Formel V cyclisiert und, falls R<sup>10</sup> Carboxy ist, diese Gruppe zu einer niedrigen Alkoxykarbonylgruppe verestert, und die so erhaltene Verbindung der Formel

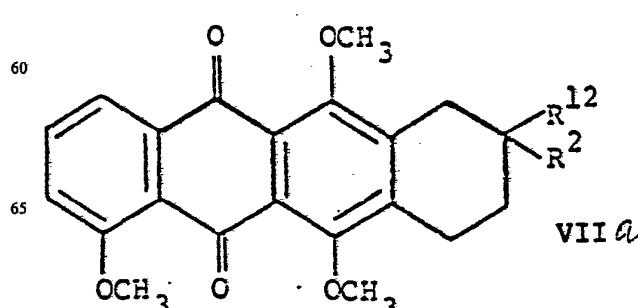
40



VI

worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die obige Bedeutung haben, zu einer Verbindung der Formel VII oxydiert.

2. Verbindungen der Formel

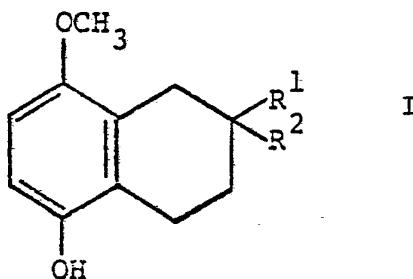


VIIa

worin R<sup>12</sup> nieder-Alkoxy carbonyl ist und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat.

3. 7,8,9,10-Tetrahydro-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion-8-carbonsäuremethylester als Verbindung nach Anspruch 2.

4. Verbindungen der Formel



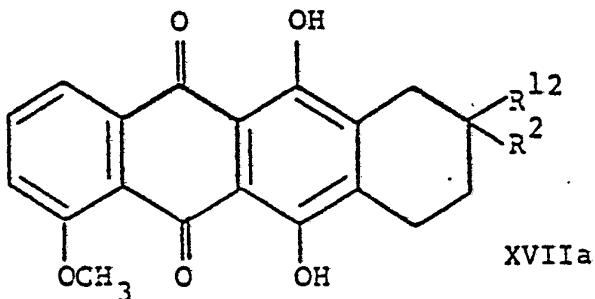
worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,  
als Mittel zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1.

5. 2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-naphthalin als Verbindung nach Anspruch 4.

6. 1,2,3,4-Tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-2-naphtoësäuremethylester als Verbindung nach Anspruch 4.

7. 6-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-methoxy-1,6-naphthalindiol als Verbindung nach Anspruch 4.

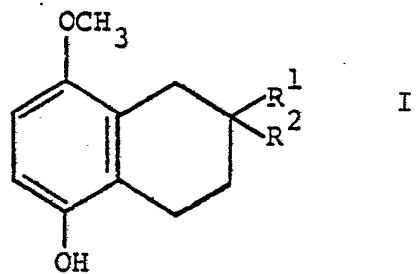
8. Verwendung von Verbindungen der Formel VIIa von Anspruch 2 zur Herstellung von Verbindungen der Formel XVIIa



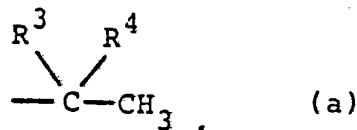
worin R<sup>2</sup> und R<sup>12</sup> die in den Ansprüchen 1 und 2 angegebene Bedeutung haben,  
durch Behandlung mit Bortrichlorid.

Die vorliegende Erfindung betrifft polycyclische Verbindungen, insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Tetrahydronaphthacenderivaten und Zwischenprodukte dafür sowie bestimmte solche Derivate und Zwischenprodukte selbst.

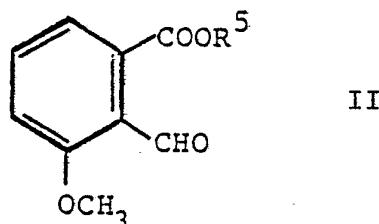
Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



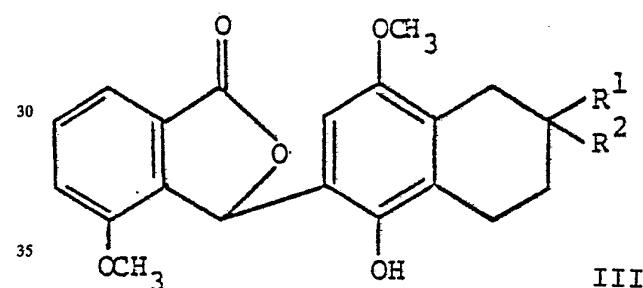
worin R<sup>1</sup> niedrige Alkoxy carbonyl oder eine Gruppe der Formel



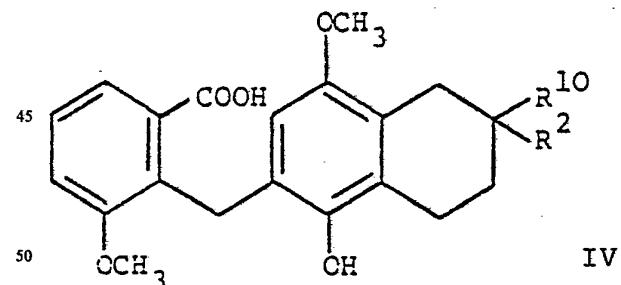
R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Hydroxy und R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen  
10 Oxo oder eine geschützte Oxogruppe darstellen,  
mit einem Aldehyd der Formel



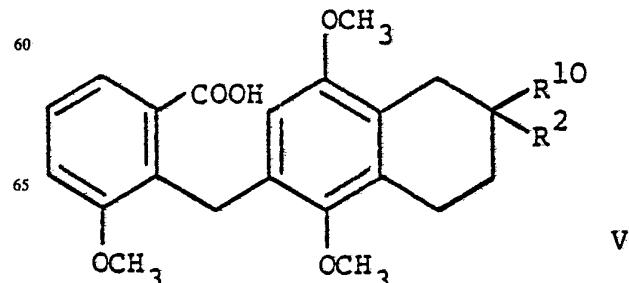
worin R<sup>5</sup> niedrige Alkyl ist,  
in Gegenwart einer aromatischen Boronsäure umgesetzt und  
den erhaltenen Boronsäureester in eine Verbindung der Formel



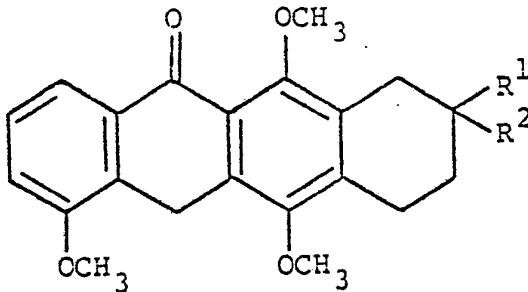
worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die obige Bedeutung haben,  
überführt, den Phthalidring in der Verbindung der Formel  
40 III spaltet, um eine Verbindung der Formel



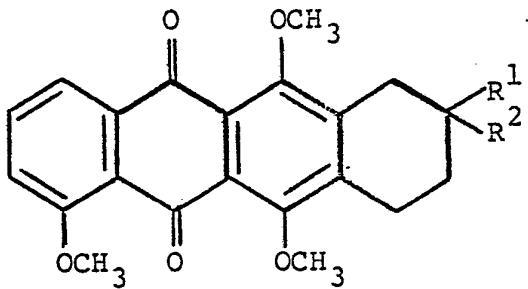
worin R<sup>2</sup> die obige Bedeutung hat und R<sup>10</sup> Carboxy  
oder eine Gruppe der oben angegebenen Formel (a) bezeichnet,  
zu erhalten, die Verbindung der Formel IV methyliert und  
den erhaltenen Mono- oder Diester zu einer Verbindung der Formel



worin R<sup>1</sup> und R<sup>10</sup> die obige Bedeutung haben, verseift die Verbindung der Formel V cyclisiert und, falls R<sup>10</sup> Carboxy ist, diese Gruppe zu einer nieder-Alkoxy carbonylgruppe verestert und die so erhaltene Verbindung der Formel



worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die obige Bedeutung haben, zu einer Verbindung der Formel



worin R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die obige Bedeutung haben, oxydiert.

Der hier verwendete Ausdruck «nieder-Alkyl» bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit vorzugsweise 1–6 C-Atomen, z. B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, tert. Butyl, Pentyl und Hexyl. Der nieder-Alkylrest einer nieder-Alkoxy carbonylgruppe hat die gleiche Bedeutung. Beispiele von nieder-Alkoxy carbonylgruppen sind Methoxy carbonyl, Äthoxy carbonyl und Isopropoxycarbonyl. Eine geschützte Oxogruppe kann jede konventionelle geschützte Oxogruppe sein, vorzugsweise ist die Oxogruppe jedoch in Form eines Ketals, insbesondere eines Alkylenketals, vor allem als Äthylenketal geschützt.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einem Aldehyd der Formel III, vorzugsweise mit 2-Formyl-3-methoxy-benzoësäure-methylester, wird zweckmäßig in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels durchgeführt. Bevorzugte Lösungsmittel sind aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol und Xylol. Die bevorzugte aromatische Boronsäure für diese Reaktion ist Benzolboronsäure, obwohl andere aromatische Boronsäuren wie Toluolboronsäure, Xylolboronsäure, Nitrobenzolboronsäure, Methoxybenzolboronsäure und Pyridinboronsäure ebenso verwendet werden können. Die Reaktion wird zweckmäßig in Gegenwart einer katalytischen Menge Carbonsäure, vorzugsweise einer nieder-Alkan carboxylsäure wie Essigsäure oder Propionsäure, durchgeführt. Vorteilhaft ist es, bei erhöhter Temperatur, zweckmäßig bei Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, zu arbeiten.

Die vorstehend erwähnte Reaktion liefert einen Boronsäureester, der in eine Verbindung der Formel III umgewandelt wird. Diese Umwandlung wird vorzugsweise dadurch ausgeführt, dass man den Boronsäureester mit einem 1,3-Diol in Gegenwart einer Säure behandelt, wobei das 1,3-Diol zweckmäßig im Überschuss eingesetzt wird. Ein besonders bevorzugtes 1,3-Diol ist 2-Methyl-2,4-pentandiol. Be-

4

vorzugte Säuren bei dieser Reaktion sind nieder-Alkan carboxylsäuren wie Essigsäure und Propionsäure. Die Reaktion wird zweckmäßig in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z. B. Dichlormethan, und bei etwa Raumtemperatur durchgeführt. Alternativ kann die Umwandlung eines Boronsäureesters in eine Verbindung der Formel III durch Erhitzen des Esters in Gegenwart einer Säure, wie einer nieder-Alkan carboxylsäure, bewerkstelligt werden.

10 Die reduktive Spaltung des Phthalidringes in einer Verbindung der Formel III zu einer Verbindung der Formel IV kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden. Beispielsweise kann die reduktive Spaltung mittels Zink unter alkalischen Bedingungen, die z. B. durch ein Alkalimetalhydroxyd wie Natrium- oder Kaliumhydroxyd herbeigeführt werden können, ausgeführt werden. Diese Methode der reduktiven Spaltung wird vorzugsweise bei erhöhter Temperatur vorgenommen. Alternativ kann die reduktive Spaltung auch durch Hydrierung in Gegenwart eines geeigneten Katalysators erfolgen.

15 Die Methylierung einer Verbindung der Formel IV kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, beispielsweise mittels Methyljodid in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat.

20 Die Verseifung eines so erhaltenen Mono- oder Diesters (im letzteren Fall eine Verbindung der Formel IV, worin R<sup>10</sup> eine methyierte Carboxygruppe darstellt) kann in an sich bekannter Weise, z. B. durch Behandlung mit Alkalimetallhydroxyd wie Natriumhydroxyd, ausgeführt werden.

25 Die Cyclisierung einer Verbindung der Formel V kann nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise in Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure oder eines Trihaloacetahydrids, vorzugsweise Trifluoracetanhydrid, durchgeführt werden. Wenn ein Trihaloacetahydrid verwendet wird, wird die Cyclisation zweckmäßig in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels wie einem chlorierten Kohlenwasserstoff, z. B. Dichlormethan, bei etwa Raumtemperatur ausgeführt.

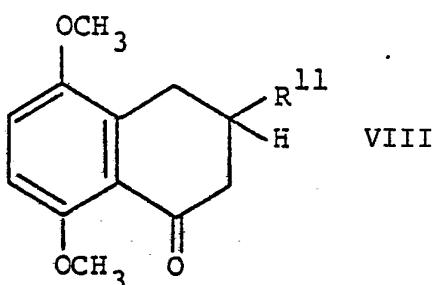
30 Wenn eine Verbindung der Formel V, in der R<sup>10</sup> Carboxy ist, cyclisiert wird, wird das Cyclisationsprodukt (eine Verbindung der Formel VI, in der jedoch R<sup>1</sup> Carboxy ist) zu einer Verbindung der Formel VI verestert, in der R<sup>1</sup> nieder-Alkoxy carbonyl ist. Die Veresterung wird in an sich bekannter Weise, beispielsweise mittels eines niederen Alkanols, wie 45 Methanol, ausgeführt.

35 Die Oxidation einer Verbindung der Formel VI kann mittels bekannter Oxidationsverfahren bewerkstelligt werden. Beispielsweise kann die Oxidation mittels Wasserstoffperoxyd oder einem Chrom(VI)-Oxidationsmittel wie 40 Chromtrioxyd in Gegenwart von Essigsäure durchgeführt werden.

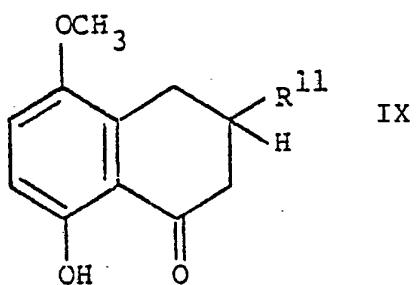
45 Es versteht sich, dass jedes der in den vorbeschriebenen Verfahrensstufen erhaltene Produkt nicht isoliert und gereinigt zu werden braucht, bevor es in den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wird. Insbesondere kann eine Verbindung der Formel IV zweckmäßig in eine Verbindung der Formel VII ohne Isolierung und Reinigung der Verbindungen der Formel V und VI sowie, gegebenenfalls, von Verbindungen, die der Formel VI entsprechen, in denen jedoch R<sup>1</sup> Carboxy 50 darstellt, überführt werden.

55 Die Ausgangsstoffe der Formel I können auf verschiedene Weise in Abhängigkeit der Art der anwesenden Substituenten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> hergestellt werden.

60 Beispielsweise kann ein Ausgangsmaterial der Formel I, worin R<sup>1</sup> nieder-Alkoxy carbonyl und R<sup>2</sup> Wasserstoff ist, dadurch hergestellt werden, dass man eine Verbindung der Formel



worin  $R^{11}$  nieder-Alkoxy carbonyl ist,  
mit Bortrichlorid behandelt und die erhaltene Verbindung  
der Formel

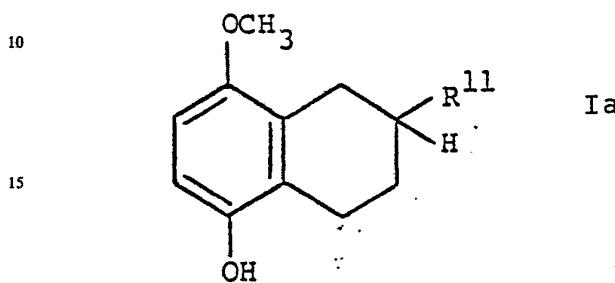


worin  $R^{11}$  die obige Bedeutung hat,  
katalytisch hydriert.

Die Behandlung einer Verbindung der Formel VIII, die  
eine bekannte Verbindung oder ein Analoges einer bekannt-

ten Verbindung darstellt, mit Bortrichlorid wird bei niedriger Temperatur (z.B.  $-70^{\circ}\text{C}$ ) und zweckmässig in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, z.B. eines halogenierten Kohlenwasserstoffs wie Dichlormethan durchgeführt.

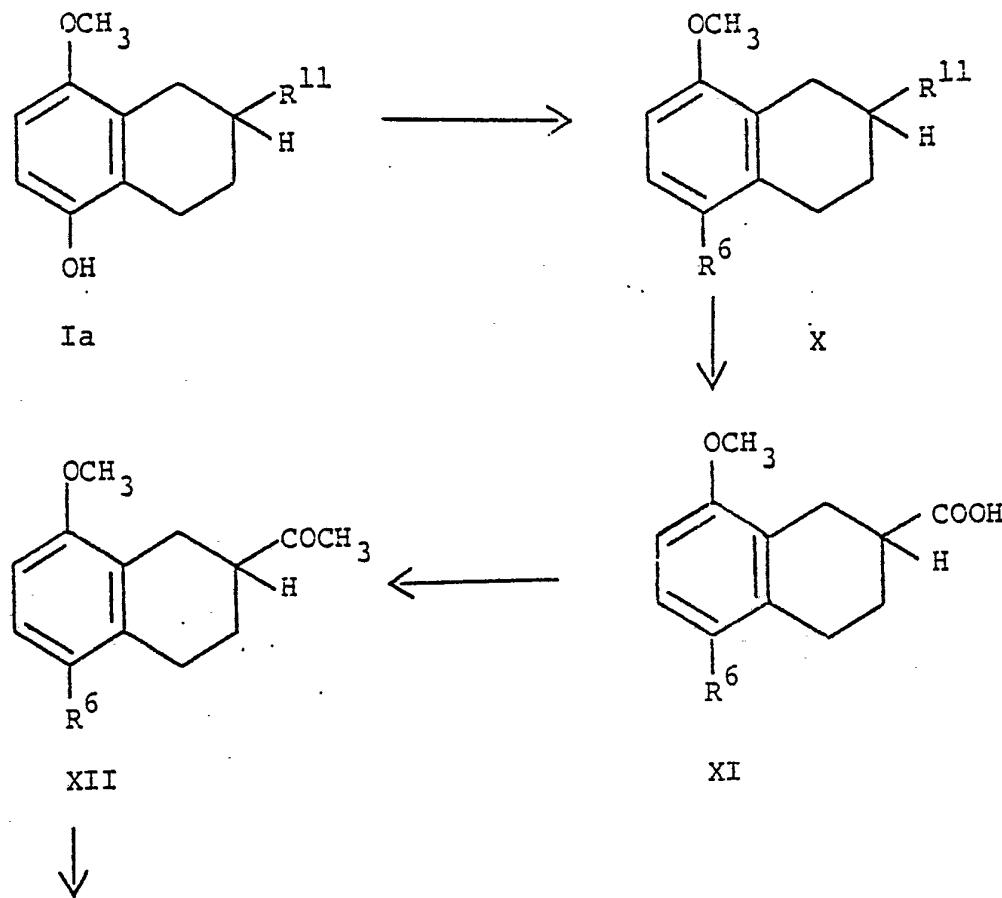
Die katalytische Hydrierung einer Verbindung der Formel IX, die eine Verbindung der Formel

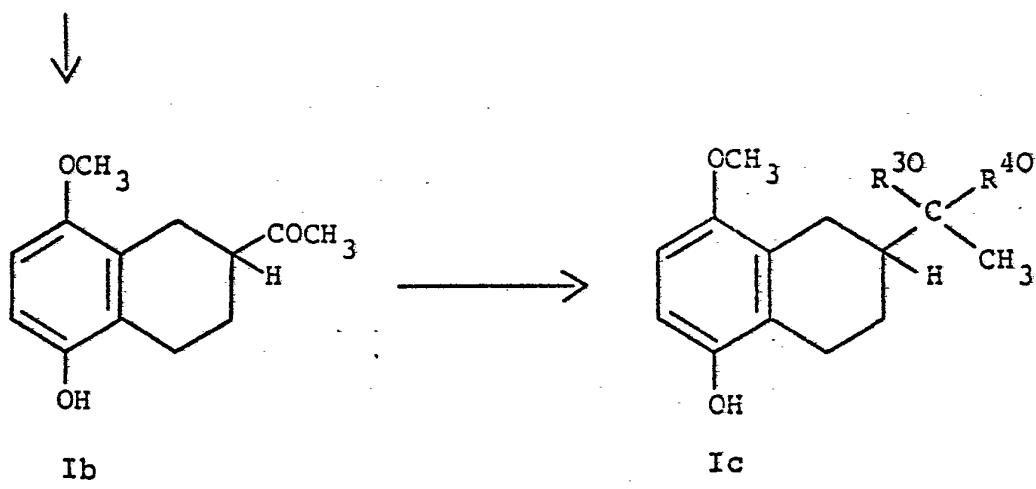


worin  $R^{11}$  die obige Bedeutung hat,  
liefert, kann in an sich bekannter Weise, z.B. mittels Wasserstoff in Gegenwart eines Platinkatalysators, z.B. Platinoxyd, in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. einem niederen Alkanol wie Methanol, ausgeführt werden.

Ausgangsstoffe der Formel I, worin  $R^1$  eine Gruppe der Formel (a) und  $R^2$  Wasserstoff sind, können gemäss dem nachstehenden Reaktionsschema I erhalten werden, wobei  $R^6$  eine leicht zu einer Hydroxygruppe spaltbaren verätherte Hydroxygruppe darstellt, z.B. Benzyloxy und  $R^{30}$  und  $R^{40}$  gemeinsam eine geschützte Oxogruppe darstellen.

Formelschema I





Bei der in Formelschema I dargestellten Reaktionen wird die Hydroxygruppe in einer Verbindung der Formel Ia durch eine leicht zu einer Hydroxygruppe spaltbaren verätherten Hydroxygruppe ersetzt. Das kann in an sich bekannter Weise geschehen. Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel Ia mit einem Benzylhalid, insbesondere Benzylchlorid in Gegenwart einer geeigneten Base, z. B. einem Alkalimetallcarbonat wie Kaliumcarbonat, umgesetzt werden, wobei man eine Verbindung der Formel X erhält, in der R<sup>6</sup> Benzyloxy ist.

Die Verbindung der Formel X wird in eine Säure der Formel XI durch Verseifung in an sich bekannter Weise übergeführt, beispielsweise mittels Natriumhydroxyd in wässrig alkoholischer Lösung, z. B. wässrigem Methanol.

Eine Säure der Formel XI wird anschliessend in eine Verbindung der Formel XII durch Behandlung mit Methyl-lithium in an sich bekannter Weise umgewandelt, beispielsweise in einem inertien organischen Lösungsmittel wie einem Äther, z. B. Diäthyläther, bei etwa Raumtemperatur.

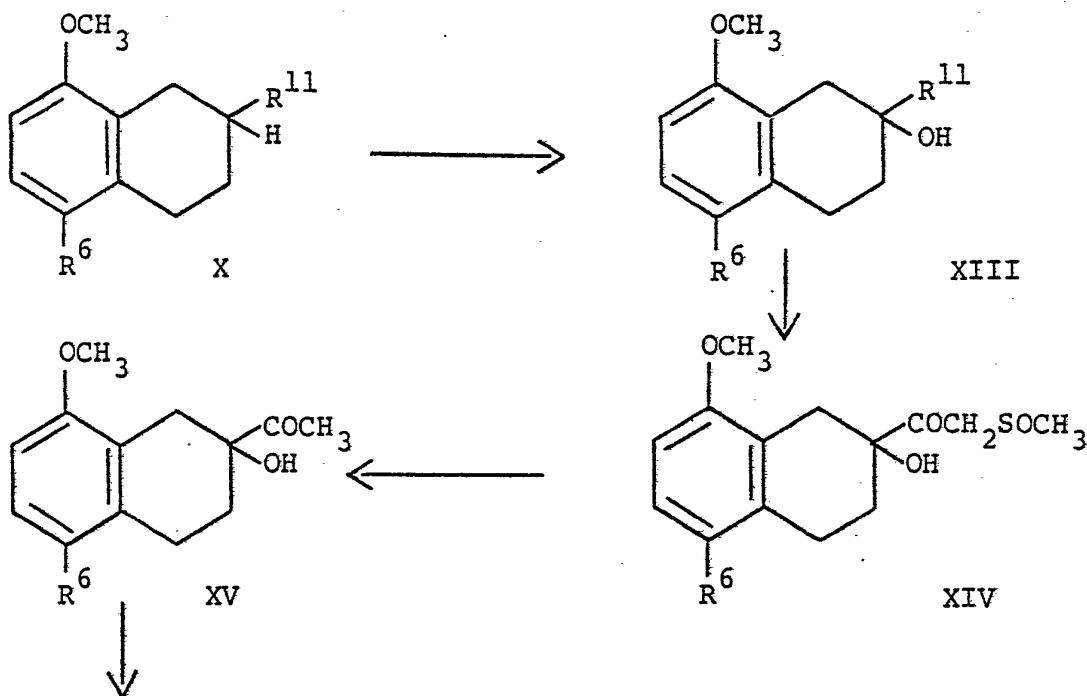
Die Umwandlung einer Verbindung der Formel XIII in einer Verbindung der Formel Ib wird ebenfalls in an sich bekannter Weise vorgenommen. Wenn beispielsweise R<sup>6</sup>

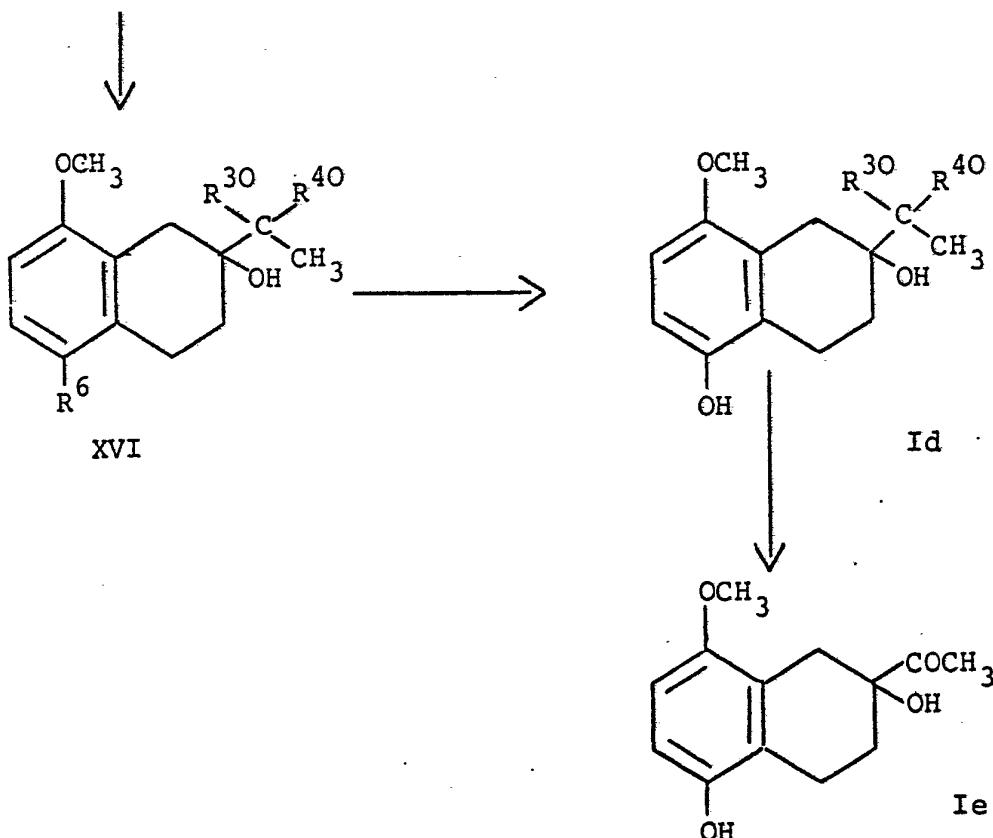
20 Benzylxy ist, kann diese Gruppe in eine Hydroxygruppe durch Hydrierung und in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, z. B. eines Palladiumkatalysators, in Gegenwart eines inertien organischen Lösungsmittels, z. B. Äthylacetat, umgewandelt werden.

25 Eine Verbindung der Formel Ib kann in eine Verbindung der Formel Ic in für den Schutz von Oxogruppen an sich bekannter Weise umgewandelt werden. In einer bevorzugten Ausführungsform besteht diese Umwandlung in einer Katalisierung, beispielsweise durch Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol oder Alkylendiol in Gegenwart von Toluol-4-sulfonsäure und in Gegenwart eines geeigneten inertien organischen Lösungsmittels, wie einem aromatischen Kohlenwasserstoff, z. B. Benzol oder Toluol, bei erhöhter Temperatur, z. B. bei Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches. Vorzugsweise stellt man eine Verbindung der Formel Ic her, in der R<sup>30</sup> und R<sup>40</sup> zusammen Alkylendioxy, insbesondere Äthylendioxy, sind.

30 35 40 Ausgangsstoffe der Formel I, worin R<sup>1</sup> eine Gruppe der Formel (a) und R<sup>2</sup> Hydroxy sind, können gemäss Formelschema II hergestellt werden, wobei R<sup>6</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>30</sup> und R<sup>40</sup> die obige Bedeutung haben.

Formelschema II





In der in Formelschema II dargestellten Reaktion wird eine Verbindung der Formel X in eine Verbindung der Formel XIII dadurch umgewandelt, dass man zuerst das Lithiumenolat einer Verbindung der Formel X bildet und das Enolat entweder mit Diperoxo-oxohexamethylphosphoramidomolybdän(VI)pyridin ( $\text{MoO}_5 \cdot \text{py} \cdot \text{HMPT}$ ) oder mit Sauerstoff in Gegenwart eines Trialkylphosphits behandelt.

Die Umwandlung einer Verbindung der Formel X in ein Lithiumenolat wird in an sich bekannter Weise vorgenommen, beispielsweise mittels Lithiumdiisopropylamid in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran bei niedriger Temperatur, z.B.  $-78^\circ\text{C}$ .

Das Lithiumenolat wird dann vorzugsweise *in situ* entweder mit  $\text{MoO}_5 \cdot \text{py} \cdot \text{HMPT}$  zweckmäßig bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und  $-78^\circ\text{C}$  oder mit Sauerstoff in Gegenwart eines Trialkylphosphits, z.B. Triäthylphosphit, umgesetzt, vorzugsweise dadurch, dass man gasförmigen Sauerstoff durch ein Gemisch des Enolats und des Trialkylphosphits in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran bei niedrigen Temperaturen, z.B.  $-78^\circ\text{C}$ , durchleitet.

Eine Verbindung der Formel XIII kann in ein  $\beta$ -Ketosulfoxid der Formel XIV durch Behandlung mit einem Alkalimetallsalz von Dimethylsulfoxid umgewandelt werden. Diese Umsetzung wird vorzugsweise unter Verwendung des Natriumsalzes von Dimethylsulfoxid und in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, z.B. Tetrahydrofuran, bei etwa  $0^\circ\text{C}$  vorgenommen.

Das  $\beta$ -Ketosulfoxid der Formel XIV wird in eine Verbindung der Formel XV durch Behandlung mit Aluminiumamalgam umgewandelt. Diese Behandlung wird zweckmäßig in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, z.B. wässrigem Tetrahydrofuran, bei Temperaturen zwischen etwa  $10^\circ$  und  $20^\circ\text{C}$  ausgeführt.

Eine Verbindung der Formel XV kann in eine Verbindung der Formel XVI in Analogie zu der früher beschriebe-

nen Umwandlung einer Verbindung der Formel Ib in eine Verbindung der Formel Ic überführt werden.

35 Die Umwandlung einer Verbindung der Formel XVI in eine Verbindung der Formel Id wird in Analogie zu der früher beschriebenen Umwandlung einer Verbindung der Formel XII in eine Verbindung der Formel Ib ausgeführt.

Schliesslich kann eine Verbindung der Formel Id in eine

40 Verbindung der Formel Ie auf die für die Umwandlung von geschützten Oxogruppen in Oxogruppen übliche Weise übergeführt werden. Beispielsweise kann eine katalisierte Oxogruppe in eine Oxogruppe durch Behandlung mit einer Säure, z.B. Salzsäure, in einem geeigneten inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Dioxan, umgewandelt werden.

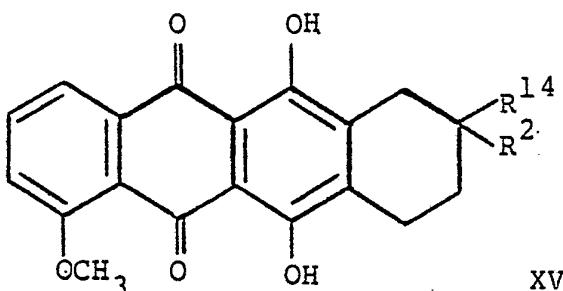
45 Die Aldehyde der Formel II sind bekannte Verbindungen oder Analoge zu bekannten Verbindungen, die in bekannter Weise hergestellt werden können.

Die Verbindungen der Formeln I und gewisse Verbindungen der Formel VII sind neu und ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

50 Die hier beschriebenen bicyclischen und tetracyclischen Verbindungen können nicht nur in racemischer, sondern auch in optisch aktiver Form auftreten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl die Racemate als auch die optischen Isomeren. Sofern ein optisches Isomer in einem der vorstehenden Verfahren verwendet wird, wird die optische Konfiguration im Verlauf der gesamten Reaktionssequenz beibehalten.

55 Die vorliegende Erfindung schafft eine regiospezifische Synthese von Verbindungen der Formel VII, die als Zwischenprodukte bei der Herstellung von Anthracyclinen mit antibiotischen und antineoplastischen Eigenschaften von Wert sind. Beispiele solcher Anthracycline sind Adriamycin, Daunomycin und Carminomycin.

60 Die Umwandlung von Verbindungen der Formel VII in therapeutisch wertvolle Anthracycline kann beispielsweise über Verbindungen der Formel



worin  $R^2$  die obige Bedeutung hat und  $R^{14}$  niederalkoxykarbonyl oder Acetyl ist, durch Behandlung mit Bortrichlorid, nach Abspaltung gegebenenfalls anwesender Oxoschutzgruppen vorgenommen werden.

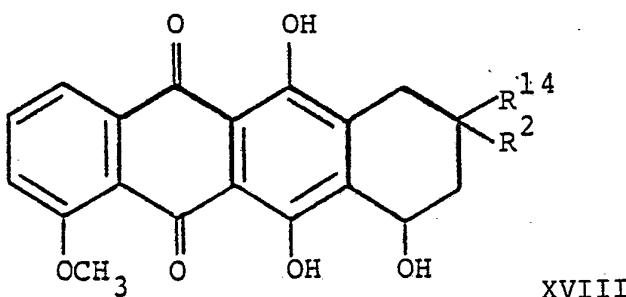
Die Verwendung von neuen Verbindungen der Formel VII zur Herstellung von neuen Verbindungen der Formel XVII ist ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die Abspaltung einer Schutzgruppe in einer Verbindung der Formel VII vor der Behandlung mit Bortrichlorid wird in Analogie zu der früher beschriebenen Umwandlung einer Verbindung der Formel Id in eine Verbindung der Formel Ie ausgeführt.

Die Behandlung mit Bortrichlorid wird zweckmässig in einem inerten organischen Lösungsmittel wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Dichlormethan, bei etwa 0 °C durchgeführt.

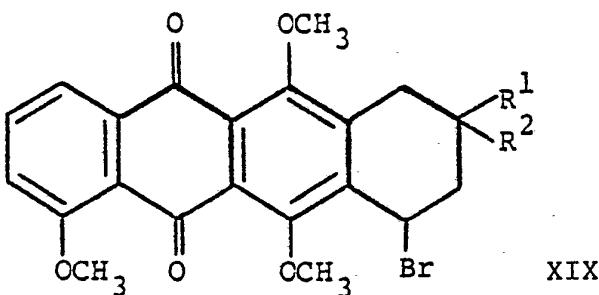
Die weitere Umwandlung von Verbindungen der Formel XVII zu Anthracyclinen kann nach allgemeinen bekannten Verfahren vorgenommen werden.

Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel XVII in eine Verbindung der Formel

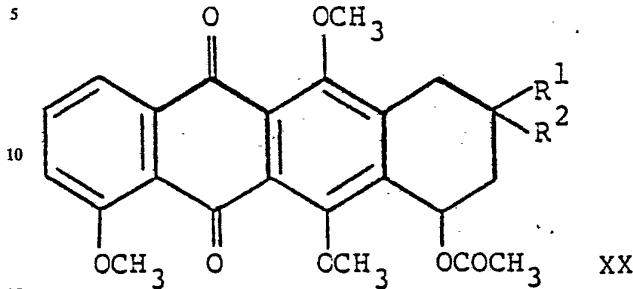


worin  $R^2$  und  $R^{14}$  die obige Bedeutung haben, nach an sich bekannten Methoden umgewandelt werden, beispielsweise gemäss Kende et al J.A.C.S. (1976), 98, 1967, und Smith et al J.A.C.S. (1976), 98, 1969. Anschliessend kann eine Verbindung der Formel XVIII in ein Anthracyclin durch Glycosidierung in bekannter Weise, beispielsweise gemäss Smith et al J.A.C.S. (1976), 98, 1969, umgewandelt werden.

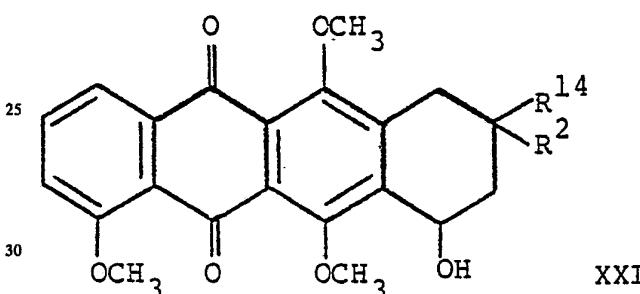
Alternativ kann eine Verbindung der Formel VII in eine Verbindung der Formel XVIII gemäss der vorliegenden Erfindung übergeführt werden. Diese Umwandlung besteht darin, dass man eine Verbindung der Formel VII bromiert, wobei man ein Bromid der Formel



worin  $R^1$  und  $R^2$  die obige Bedeutung haben, erhält, das Bromid der Formel XIX mit Silberacetat in Gegenwart von Essigsäure behandelt, das erhaltene Acetat der Formel



worin  $R^1$  und  $R^2$  die obige Bedeutung haben, deacetyliert und, nach Abspaltung gegebenenfalls vorhandener Oxoschutzgruppen, die erhaltene Verbindung der Formel



worin  $R^2$  und  $R^{14}$  die obige Bedeutung haben, mit Bortrichlorid behandelt.

Die Bromierung einer Verbindung der Formel VII kann in einer für benzyllische Bromierung an sich bekannten Weise ausgeführt werden. Beispielsweise kann die Bromierung unter Verwendung von N-Bromsuccinimid und einem freien Radikalbildner, z.B. Benzoylperoxyd oder  $\alpha$ -Azoisobutyronitril oder mittels elementarem Brom und einem freien Radikalbildner ausgeführt werden (vgl. Can. J. Chem. 1971, 49, 2712). Wenn  $R^2$  Hydroxy ist, liefert die Bromierung ein Gemisch von cis- und trans-Bromiden der Formel XIX in etwa gleichen Teilen.

Die Behandlung eines Bromids der Formel XIX mit Silberacetat in Gegenwart von Essigsäure wird zweckmässig bei etwa Raumtemperatur während 16 Stunden durchgeführt. Wenn ein cis/trans-Gemisch von Bromiden der Formel XIX verwendet wird, erhält man ein Gemisch von cis- und trans-Acetaten der Formel XX, in der das cis-Acetat im Verhältnis von 8 : 1 überwiegt.

Die Deacetylierung eines Acetats der Formel XX kann in an sich bekannter Weise ausgeführt werden, beispielsweise mittels eines Alkalimetall-nieder-alkoxids in einem entsprechenden niederen Alkanol, z.B. Natriummethoxid in Methanol. Ein auf dieser Stufe erhaltenes trans-Diol kann durch Umsetzung mit einer aromatischen Boronsäure und Umsetzung des erhaltenes cis-Boronsäureesters mit einem geeigneten 1,3-Diol unter Austausch des Diols in ein cis-Diol übergeführt werden. Die Umsetzung des trans-Diols mit einer aromatischen Boronsäure, z.B. Toluolboronsäure, Xyloboronsäure, Methoxybenzoeboronsäure, Nitrobenzoësäure, Pyridinboronsäure, und vorzugsweise Benzolboronsäure, wird zweckmässig in Gegenwart einer organischen Sulfonsäure, vorzugsweise p-Toluolsulfonsäure in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels, vorzugsweise einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Benzol oder Toluol bei

etwa Raumtemperatur durchgeführt. Der erhaltene cis-Boronsäureester wird anschliessend mit einem 1,3-Diol, vorzugsweise 2-Methyl-2,4-pentandiol, in Gegenwart einer organischen Carbonsäure, vorzugsweise Essigsäure, behandelt und liefert ein cis-Diol. Diese Behandlung wird zweckmässig in einem inerten organischen Lösungsmittel, vorzugsweise einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan und bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die Abspaltung von Oxoschutzgruppen, die in dem nach der Deacetylierung erhaltenen Produkt anwesend sein können, kann in analoger Weise durchgeführt werden, wie früher im Zusammenhang mit der Umwandlung einer Verbindung der Formel Ic in eine Verbindung der Formel Ie beschrieben.

Die Umwandlung einer Verbindung der Formel XXI in eine Verbindung der Formel XVIII mittels Bortrichlorid kann in Analogie zu dem für die Herstellung von Verbindungen der Formel XVII aus Verbindungen der Formel VII beschriebenen Weise bewerkstelligt werden.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

### Beispiel 1

A) Ein Gemisch von 1,1 g 2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxynaphthalin, 1,5 g 2-Formyl-3-methoxy-benzoësäure-methylester, 0,7 g Benzolboronsäure, 0,5 ml Essigsäure und 50 ml Benzol wurden 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand in einem Gemisch von 10 ml Dichlormethan, 10 ml 2-Methyl-2,4-pentandiol und 0,1 ml Essigsäure gelöst. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 20 Stunden gerührt und dann mit zwei 50-ml-Portionen Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanextrakte wurden mit vier 50-ml-Portionen Wasser gewaschen, getrocknet und zu einem gelben Öl eingedampft. Kristallisation aus Aceton/Diäthyläther lieferte 1,6 g 3-(6-Acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-hydroxy-4-methoxy-2-naphthyl)-4-methoxyphthalid in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 184–187 °C.

B) Ein Gemisch von 50 ml Wasser, 5 g Natriumhydroxyd und 5 g Zinkpulver wurde unter kräftigem Rühren unter Stickstoffatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Danach wurden 1 g 3-(6-Acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-hydroxy-4-methoxy-2-naphthyl)-4-methoxyphthalid zugesetzt und das Gemisch 2 Stunden unter Rühren erhitzt. Die Lösung wurde gekühlt und filtriert, das Filtrat mit 2M Salzsäure angesäuert und mit dreimal 50 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatextrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und zu einem hellgelben Gummi eingedampft. Verreiben dieses Gummis mit Diäthyläther/Hexan lieferte 0,82 g 2-[(6-Acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-hydroxy-4-methoxy-2-naphthyl)methyl]-3-methoxybenzoësäure in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 165–166 °C.

C) Ein Gemisch von 0,5 g 2-[(6-Acetyl-5,6,7,8-tetrahydro-1-hydroxy-4-methoxy-2-naphthyl)methyl]-3-methoxybenzoësäure, 5 g wasserfreies Kaliumcarbonat, 2 ml Methyljodid und 50 ml Aceton wurden unter Rühren zum Rückfluss erhitzt. Nach 3 und 6 Stunden wurden 2-ml-Portionen Methyljodid zugesetzt, und das Gemisch wurde insgesamt unter Rühren 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde gekühlt und filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in einem Gemisch von 30 ml Methanol, 30 ml Wasser und 0,6 g Natriumhydroxyd gelöst und 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das meiste Methanol wurde dann abgedampft, der Rückstand mit 50 ml Wasser verdünnt, mit 2N Salzsäure angesäuert und mit dreimal 50 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatextrakte wurden mit zweimal 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und zu einem gelben Gummi eingedampft, der in

konzentrierter Schwefelsäure gelöst wurde. Nach 15 Minuten wurde die Lösung in 50 g gestoßenes Eis gegossen und das Produkt mit dreimal 50 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit dreimal 50 ml Wasser gewaschen und zu einem braunen kristallinen Rückstand eingedampft, der in 40 ml Essigsäure gelöst wurde. Eine Lösung von 0,34 g Chromtrioxyd in 20 ml wässriger 80%iger Essigsäure wurde unter Röhren zugegeben, das Gemisch 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann in 300 ml Wasser gegossen. Das Produkt wurde mit dreimal 100 ml Dichlormethan extrahiert, die Extrakte mit zweimal 200 ml Wasser und mit dreimal 300 ml wässriger 10%iger Kaliumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Äthylacetat/Isopropanol lieferte 150 mg 8-Acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion in Form gelber Nadeln vom Schmelzpunkt 183–184 °C.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxynaphthalin kann wie folgt hergestellt werden:

(i) 5 g 1,2,3,4-Tetrahydro-5,8-dimethoxy-1-oxo-3-naphthalincarbonsäure-methylester wurden in 50 ml Dichlormethan gelöst und unter Stickstoff auf –70 °C gekühlt. Die Lösung wurde mit 5 g Bortrichlorid in 40 ml Dichlormethan unter Röhren versetzt und auf Zimmertemperatur aufwärmen gelassen, 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und dann unter Röhren in 200 ml eiskalte 1N Salzsäure gegeben. Die Dichlormethanschicht wurde abgetrennt, mit viermal 300 ml Wasser und 300 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und zu einem hellgelben Kristallisat eingedampft. Umkristallisation aus Dichlormethan/Hexan lieferte 3 g 1,2,3,4-Tetrahydro-8-hydroxy-5-methoxy-1-oxo-3-naphthalincarbonsäure-methylester in Form hellgelber Nadeln vom Schmelzpunkt 83–83,5 °C.

(ii) 8 g 1,2,3,4-Tetrahydro-8-hydroxy-5-methoxy-1-oxo-3-naphthalincarbonsäure-methylester wurden in 500 ml Methanol, das 1 ml konzentrierte Salzsäure enthielt, suspendiert. Nach Zusatz von 0,6 g Platinoxydkatalysator wurde das Gemisch in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis die Wasserstoffaufnahme aufhörte. Der Katalysator wurde über Diatomeenerde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in 300 ml Diäthyläther aufgenommen, mit 50 ml wässriger 5%iger Kaliumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Verreiben des Rückstandes mit Hexan lieferte 6,1 g 1,2,3,4-Tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-2-naphthoesäure-methylester in Form grauweisser Kristalle. Umkristallisation aus Diäthyläther/Hexan lieferte farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 129, 5–130 °C.

(iii) Ein Gemisch von 5 g 1,2,3,4-Tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-2-naphthoesäure-methylester, 12 g Kaliumcarbonat, 5 ml Benzylchlorid und 120 ml Dimethylformamid wurden 4 Stunden unter Stickstoff bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand in 200 ml Äthylacetat gelöst und die Lösung mit dreimal 200 ml Wasser gewaschen, getrocknet und zu einem Rohprodukt in Form von rosa Kristallen eingedampft. Reinigung und Chromatographie an Silicagel mit Äthylacetat/Hexan (1 : 1) lieferte 5,63 g 5-Benzylxyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-naphthoesäuremethylester als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 78–80 °C.

(iv) Ein Gemisch von 5,63 g 5-Benzylxyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-naphthoesäure-methylester, 150 ml Wasser, 150 ml Methanol und 5 g Natriumhydroxyd wurde 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Methanol wurde abgedampft und der Rückstand mit 150 ml Wasser verdünnt und mit 2N Salzsäure auf pH 3 gestellt. Das Produkt wurde mit

dreimal 100 ml Äthylacetat extrahiert, und die Extrakte wurden mit zweimal 100 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Verreiben des Rückstandes mit Diäthyläther/Hexan lieferte 5 g 5-Benzylxyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-naphthoësäure in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 147–149 °C.

(v) 34 ml einer 1,7M Lösung von Methylolithium in Diäthyläther wurde zu einer gerührten Lösung von 7,8 g 5-Benzylxyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-naphthoësäure in 500 ml trockenem Diäthyläther unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Gemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, in 500 ml wässriges 5% Ammonchloridlösung gegossen. Die ätherische Schicht wurde abgetrennt, nacheinander mit 200 ml Wasser, 200 ml wässriger 5%iger Kaliumcarbonatlösung und 200 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 6 g 5-Benzylxyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-acetonaphthon als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 75–76 °C (Diäthyläther/Hexan).

(vi) Eine Lösung von 1,5 g 5-Benzylxyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-acetonaphthon in 100 ml Äthylacetat wurde unter Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart von 0,2 g 10%igem Palladium/Kohle-Katalysator geschüttelt. Nachdem die Wasserstoffaufnahme beendet war, wurde der Katalysator über Diatomeenerde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Man erhielt 0,98 g 2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxynaphthalin als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 143–144 °C.

### Beispiel 2

A) In Analogie zu Beispiel 1, Absatz A) wurde aus 2,63 g 1,2,3,4-Tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-2-naphthoësäure-methylester (hergestellt gemäß Abschnitt (ii) von Beispiel 1) 1,5 g Benzolboronsäure und 2,2 g 2-Formyl-3-methoxybenzoësäure-methylester, 2,96 g 1,2,3,4-Tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-6-(3-methoxyphthalidyl)-2-naphthoësäure-methylester als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 206–208 °C (aus Äthylacetat/Hexan) erhalten.

B) In Analogie zu Beispiel 1, Teil B) wurde aus 1 g 1,2,3,4-Tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-6-(3-methoxyphthalidyl)-2-naphthoësäure-methylester 0,81 g 6-(2-Carboxy-6-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-2-naphthoësäure in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 237–240 °C (aus Äthylacetat).

C) In Analogie zu Beispiel 1, Abschnitt C) (wobei jedoch nach der Cyclisation mit Schwefelsäure das Gemisch in eiskaltes Methanol gegossen wurde und die erhaltene Lösung auf 60 °C erwärmt wurde, um den Methylester zu rekonstituieren) wurde aus 0,4 g 6-(2-Carboxy-6-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-hydroxy-8-methoxy-2-naphthoësäure 0,165 g 7,8,9,10-Tetrahydro-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion-8-carbonsäure-methylester in Form gelber Nadeln vom Schmelzpunkt 192–193 °C erhalten.

### Beispiel 3

A) In Analogie zu Beispiel 1, Absatz A) wurde aus 2,5 g 6-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-methoxy-1,6-naphthalindiol, 1,8 g Formyl-3-methoxybenzoësäuremethylester und 1,75 g Benzolboronsäure 2,68 g 3-[6-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-dihydroxy-4-methoxy-2-naphthyl]-4-methoxyphthalid als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 197–205 °C (aus Diäthyläther/Hexan) erhalten.

B) In Analogie zu Beispiel 1, Absatz B) wurden aus 2 g 3-[6-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-dihydroxy-4-methoxy-2-naphthyl]-4-methoxyphthalid 1,55 g 2/[6-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-dihydro-

4-methoxy-2-naphthyl]methyl/-3-methoxybenzoësäure in Form eines weissen Pulvers vom Schmelzpunkt 200–202 °C erhalten.

C) Ein Gemisch von 1,0 g 2/[6-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-dihydroxy-4-methoxy-2-naphthyl]methyl/-3-methoxybenzoësäure, 10 g wasserfreies Kaliumcarbonat, 4 ml Methyljodid und 80 ml Aceton wurde unter Röhren zum Rückfluss erhitzt. Nach 3 und 6 Stunden wurden jeweils 4 ml Methyljodid zugesetzt, und das Gemisch wurde insgesamt 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Gemisch gekühlt, filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in einem Gemisch von 30 ml Methanol, 50 ml Wasser und 1,5 g Natriumhydroxyd gelöst und 1,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das meiste Methanol wurde abgedampft, der Rückstand mit 50 ml Wasser verdünnt, mit 2M Salzsäure angesäuert und mit dreimal 100 ml Äthylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden mit zweimal 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und lieferten 0,85 g eines weissen Pulvers, das ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

0,85 g dieses Pulvers wurden in 30 ml Dichlormethan suspendiert und mit 0,5 ml Trifluoressigsäureanhydrid unter Röhren versetzt. Das Gemisch wurde eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann in 30 ml Wasser gegossen. Die Dichlormethanphase wurde abgetrennt, mit 30 ml Wasser gewaschen und zu einem gelben kristallinen Feststoff eingedampft, der in 50 ml Äthanol, 5 ml Wasser und 0,3 g Natriumhydroxyd gelöst wurde. Danach wurden 10 ml Wasserstoffperoxyd zugegeben und das Gemisch auf 80 °C erwärmt. Weitere 10 ml Wasserstoffperoxyd wurden nach 20 und 40 Minuten zugegeben, und das Gemisch wurde dann in 200 ml Wasser gegossen und mit dreimal 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und zu einem gelben Feststoff eingedampft, der durch Säulenchromatographie an Silicagel mit Äthylacetat/Hexan gereinigt wurde. Man erhielt 490 mg 8-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion in Form gelber Kristalle vom Schmelzpunkt 194–196 °C (aus Äthylacetat).

Das als Ausgangsmaterial verwendete 6-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-methoxy-1,6-naphthalindiol wurde wie folgt hergestellt:

(i) 56,9 ml einer 1,6M Lösung von Butyllithium in Hexan wurde unter Röhren zu einer Lösung von 11,86 ml Disopropylamin in 160 ml trockenem Tetrahydrofuran unter Argonatmosphäre bei –78 °C gegeben. Nach 30 Minuten wurden 20,4 g 5-Benzylxyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-naphthoësäure-methylester (hergestellt gemäß Beispiel 1, Absatz (iii)) in 160 ml Tetrahydrofuran gegeben, und das Gemisch wurde 1 Stunde bei –78 °C gerührt. Die erhaltene Lösung des Lithiumenolats wurde dann durch Erhöhung des Argondrucks über eine Injektionsnadel in einen Kolben gebracht, der eine gerührte Lösung von 22,1 ml Triäthylphosphit in 160 ml trockenem Tetrahydrofuran bei –78 °C enthielt, in welches ein kräftiger Sauerstoffstrom eingeleitet wurde.

Nachdem alles Lithiumenolat transferiert worden war, wurde das Durchleiten von Sauerstoff 80 Minuten fortgesetzt. Darauf wurde die Reaktion durch Zusatz von 17,4 ml Essigsäure zum Abschluss gebracht, das Gemisch auf 0 °C aufwärmen gelassen und 5 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Danach wurden 600 ml Wasser zugegeben, die Lösung wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, und das meiste Tetrahydrofuran wurde dann abgedampft. Der Rückstand wurde mit dreimal 200 ml Äthylacetat extrahiert, die Extrakte mit zweimal 100 ml wässriger 10%iger Kaliumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Silicagel chromatographiert, wobei mit Äthylacetat/Hexan (1 : 1) eluiert wurde. Man erhielt 13,75 g

5-Benzylxyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-2-naphthoësäure-methylester als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 96–97 °C (aus Diäthyläther/Hexan).

(ii) Ein Gemisch von 9,9 g 50%igem Natriumhydrid und 120 ml Dimethylsulfoxid wurden unter Stickstoff und unter Rühren 95 Minuten auf 70 °C erwärmt. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt und nacheinander mit 120 ml trockenem Tetrahydrofuran und einer Lösung von 14,58 g 5-Benzylxyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-2-naphthoësäure-methylester in 120 ml trockenem Tetrahydrofuran versetzt. Das Gemisch wurde 45 Minuten bei 0 °C gerührt und in 600 ml Wasser gegossen, die Lösung wurde durch Zusatz von Orthophosphorsäure auf pH 4 angesäuert und mit viermal 300 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und lieferten ein rohes kristallines  $\beta$ -Ketosulfoxid, das direkt im nächsten Schritt verwendet wurde.

(iii) Das vorstehend erwähnte rohe  $\beta$ -Ketosulfoxid wurde in einem Gemisch von 510 ml Tetrahydrofuran und 57 ml Wasser gelöst, die Lösung auf 10 °C unter Stickstoff abgekühlt und mit aus 18 g Aluminiumfolie hergestelltem Aluminiumamalgam versetzt. Das Gemisch wurde 4,5 Stunden gerührt, wobei eine Temperatur von 10–12 °C eingehalten wurde. Danach wurde filtriert und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 200 ml Dichlormethan aufgenommen, mit zweimal 100 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Säulenchromatographie des Rückstandes an Silicagel mit Äthylacetat/Hexan (1 : 1) lieferte 10,9 g 5-Benzylxyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-2-acetonaphthon als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 71–72 °C.

(iv) Ein Gemisch von 10,2 g 5-Benzylxyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-2-acetonaphthon, 790 ml Benzol, 27 ml Aceton, 78,5 ml Äthylenglykol und 0,4 g p-Toluolsulfinsäure wurde 6,5 Stunden unter einem Dean-Stark-Aufsat zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt, mit zweimal 300 ml wässriger 10%iger Kaliumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Diäthyläther lieferte 9,85 g 5-Benzylxyloxy-2-(1,1-äthylendioxyäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-naphthol als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 99–100 °C.

(v) Eine Lösung von 5 g 5-Benzylxyloxy-2-(1,1-äthylendioxyäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2-naphthol in 500 ml Äthylacetat wurde mit 0,8 g 10%igem Palladium/Kohle-Katalysator in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach Aufhören der Wasserstoffaufnahme wurde der Katalysator über Diatomeenerde abfiltriert und das Filtrat eingeengt, wobei 3,79 g 6-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4-methoxy-1,6-naphthalendiol in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 122–123 °C erhalten wurden.

Der gemäß Absatz (i) dieses Beispiels hergestellte 5-Benzylxyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-2-naphthoësäure-methylester kann wie folgt gespalten werden:

a) 30 g 5-Benzylxyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-2-naphthoësäure-methylester wurden in 625 ml Methanol gelöst, die Lösung mit 325 ml 5%iger Natriumhydroxidlösung versetzt und 95 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der grösste Teil des Methanols wurde abgedampft und der Rückstand mit 500 ml Wasser verdünnt. Das pH der Lösung wurde durch Zusatz von konzentrierter Salzsäure auf 2 eingestellt und das Gemisch mit dreimal 100 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit zweimal 100 ml Wasser und mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft und lieferten 27,35 g 5-Benzylxyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-naphthalin-2-carbonsäure als weisses Pulver vom Schmelzpunkt 148–150 °C.

b) 5 g der vorstehend erwähnten Carbonsäure wurden in 750 ml absolutem Äthanol unter Rückflusserhitzen gelöst. Die Lösung wurde mit 2,05 g S(-)- $\alpha$ -Methylbenzylamin versetzt, und das Gemisch wurde abkühlen und nach Animpfen über Nacht kristallisieren gelassen. Das kristalline Produkt wurde gesammelt und unter verminderter Druck bei 35 °C getrocknet. Man erhielt 2,15 g des S(-)- $\alpha$ -Methylbenzylaminsalzes der vorstehend erwähnten Carbonsäure in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 208–210 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +7,4$  ( $c = 1\%$  in Essigsäure).

Die Mutterlaugen der vorstehenden Kristallisation wurden eingedampft und der Rückstand in 25 ml 2M Salzsäure und 100 ml Äthylacetat gelöst. Das Gemisch wurde geschüttelt und die Schichten getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit zweimal 100 ml Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatlösungen wurden vereinigt, mit zweimal 500 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und lieferten 4,2 g eines gummiartigen Rückstandes. Dieser Rückstand wurde in 420 ml Äthanol unter Rückflusserhitzen gelöst, die Lösung mit 1,72 g R(+)- $\alpha$ -Methylbenzylamin behandelt und nach Animpfen über Nacht kristallisieren gelassen. Das kristalline Produkt wurde gesammelt und getrocknet und lieferte 2,74 g des R(+)- $\alpha$ -Methylbenzylaminsalzes der Säure in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 208–210 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -7,4$  ( $c = 1\%$  in Essigsäure).

c) Die vorstehend erwähnten Salze wurden einzeln in die entsprechenden Carbonsäuren wie folgt umgewandelt: Zunächst wurden 2,5 g Salz in 25 ml 2M Salzsäure und 100 ml Äthylacetat gelöst. Die Lösung wurde geschüttelt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit zweimal 250 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit zweimal 500 ml Wasser und mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft und lieferten die Carbonsäure, d.h. S-(+)-5-Benzylxyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-naphthalen-2-carbonsäure und die entsprechende R(-)-Carbonsäure in Form eines Gummis.

d) Die vorstehenden Carbonsäuren wurden einzeln in die entsprechenden Methylester umgewandelt. Dazu wurden 1,5 g Carbonsäure in 10 ml Methanol gelöst und die Lösung mit 1 ml Bortrifluorid-Methanol versetzt. Nach 3ständigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch in 25 ml Wasser gegossen und mit zweimal 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit dreimal 10 ml 10%iger Kaliumhydrogencarbonatlösung und 10 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft und lieferten 1,5 g des entsprechenden Esters in Form eines cremefarbenen Feststoffes. Auf diese Weise erhielt man S-(+)-5-Benzylxyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-8-methoxy-2-naphthoësäure-methylester vom Schmelzpunkt 107–108 °C,  $[\alpha]_D^{20} = +33,9$  ( $c = 0,5\%$  in Chloroform) und den entsprechenden R(-)-Methylester vom Schmelzpunkt 107–108 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -33,9$  ( $c = 0,5\%$  in Chloroform). Diese Ester können zur Herstellung optisch aktiver Ausgangsstoffe für die vorliegende Erfindung verwendet werden.

#### Beispiel 4

0,25 g Bortrichlorid in 3 ml Dichlormethan wurde zu einer gerührten Lösung von 50 mg 8-Acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion (hergestellt gemäß Beispiel 1, Absatz c)) in 20 ml Dichlormethan bei 0 °C gegeben. Die Lösung wurde 5 Minuten gerührt, langsam mit 5 ml Methanol versetzt und dann in 50 ml Wasser gegeben. Die Dichlormethanschicht wurde abgetrennt, getrocknet und eingedampft und lieferte einen roten kristallinen Rückstand. Umkristallisation aus Dichlormethan/Methanol lieferte 40 mg 8-Acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,11-dihydroxy-1-

methoxy-5,12-naphthacendion in Form roter Nadeln vom Schmelzpunkt 243–245 °C.

#### Beispiel 5

In Analogie zu Beispiel 4 wurde aus 6,8,9,10-Tetrahydro-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion-8-carbonsäure-methylester (hergestellt gemäss Beispiel 2, Teil C) der 7,8,9,10-Tetrahydro-6,11-dihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacendion-8-carbonsäure-methylester in Form hellroter Nadeln vom Schmelzpunkt 262–263 °C (aus Tetrahydrofuran/Isopropanol) erhalten.

#### Beispiel 6

36 mg 8-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion (hergestellt gemäss Beispiel 3, Absatz c)) wurden in 10 ml Dioxan gelöst und unter Rühren mit 8 ml 5M Salzsäure versetzt. Nach 30 Minuten wurde das Gemisch in 100 ml Wasser gegossen und mit zweimal 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanextrakte wurden mit zweimal 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der gelbe Rückstand wurde erneut in 10 ml Dichlormethan gelöst und unter Rühren mit 0,2 g Bortrichlorid in 3 ml Dichlormethan versetzt. Nach 10 Minuten wurde die rote Lösung in 50 ml Wasser gegossen und das Gemisch geschüttelt. Die Dichlormethanschicht wurde abgetrennt, getrocknet und eingedampft und lieferte einen kristallinen Rückstand. Umkristallisation aus Tetrahydrofuran/Äthylacetat lieferte 20 mg 8-Acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacendion als rote Prismen vom Schmelzpunkt 228–229 °C.

#### Beispiel 7

A) 452 mg 8-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion (hergestellt gemäss Beispiel 3, Absatz c)) wurden unter Rückflusserhitzen während 30 Minuten in 44 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Die Lösung wurde unter Rückflusserhitzen mit 200 mg N-Bromsuccimid und 10 mg  $\alpha$ -Azoisobutyronitril versetzt. Danach wurde unter Stickstoff und Rühren eine weitere Stunde zum Rückfluss erhitzt, 36 mg N-Bromsuccimid und 5 mg  $\alpha$ -Azoisobutyronitril zugesetzt und das Gemisch eine weitere Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach kühlem Eindampfen wurde ein gelber Rückstand erhalten, der in 50 ml Eisessig gelöst wurde. Die Lösung wurde mit 0,5 g Silberacetat versetzt, das Gemisch im Dunkeln 18 Stunden unter Stickstoff gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde mit 100 ml Dichlormethan versetzt, das Gemisch filtriert und das Filtrat mit 10%iger Kaliumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der so erhaltene gelbe Gummi wurde aus Äthylacetat/Diäthyläther kristallisiert und lieferte 273 mg rac-cis-10-Acetoxy-8-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion in Form gelber Kristalle vom Schmelzpunkt 220–222 °C. Dieses Produkt war dünnenschichtchromatographisch rein.

Chromatographie der Mutterlaugen aus der vorhergehenden Kristallisation unter Verwendung von Äthylacetat zur Elution lieferte 40 mg rac-trans-10-Acetoxy-8-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion als gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 223–224 °C (aus Tetrahydrofuran/Methanol) und weitere 25 mg rac-cis-10-Acetoxy-8-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion, die mit dem im vorangehenden Abschnitt erhaltenen Produkt identisch waren.

B) (i) 100 mg rac-cis-10-Acetoxy-8-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion wurden in 2 ml Dichlormethan gelöst und die Lösung mit 25 ml Methanol verdünnt. Danach wurden 30 mg 50%iges Natriumhydrid zugesetzt und das Gemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusatz von 0,25 ml Essigsäure wurde der grösste Teil des Lösungsmittels abgedampft, der Rückstand in 50 ml Dichlormethan gelöst, die Lösung mit zweimal 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der so erhaltene gelbe kristalline Rückstand wurde nach Verreiben mit Diäthyläther 85 mg rac-cis-8-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion als gelbes Pulver vom Schmelzpunkt 215–216 °C.

B) (ii) 20 mg rac-trans-10-Acetoxy-8-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8-hydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion wurden in der gleichen Weise wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben in rohes rac-trans-8-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion überführt, das als gelber Gummi erhalten wurde. Dieser Gummi wurde in 20 ml Toluol, 15 mg Benzolboronsäure und 2 ml p-Toluolsulfonsäure gelöst und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 10 ml 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und zu einem gelben Rückstand eingedampft, der in einem Gemisch von 2 ml Dichlormethan, 2 ml 2-Methyl-2,4-pentandiol und 1 ml Essigsäure gelöst wurde. Das Gemisch wurde 30 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen, mit 25 ml Dichlormethan verdünnt und mit dreimal 25 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand an Silicagel mit Äthylacetat chromatographiert. Man erhielt 10 mg rac-cis-8-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion als gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 215–216 °C.

C) 50 mg rac-cis-8-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion wurden in 25 ml warmem Dioxan gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt, mit 25 ml 5N Salzsäure versetzt und 3,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde in 100 ml Dichlormethan gegossen, die organische Phase abgetrennt, mit zweimal 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Verreiben des gelben Rückstandes mit Diäthyläther/Äthylacetat lieferte 35 mg rac-cis-8-Acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion als gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 214–215 °C.

D) Behandlung von rac-cis-8-Acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion mit Bortrichlorid gemäss Beispiel 6 lieferte rac-cis-8-Acetyl-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,10,11-tetrahydroxy-1-methoxy-5,12-naphthacendion (racemisches Daunomycinon) in Form roter Kristalle mit einem identischen Dünnschichtchromatogramm und NMR-Spektrum verglichen mit authentischem Daunomycinon aus natürlichen Quellen.

E) Racemisches Daunomycinon kann auch rac-cis-8-(1,1-Äthylendioxyäthyl)-7,8,9,10-tetrahydro-8,10-dihydroxy-1,6,11-trimethoxy-5,12-naphthacendion (hergestellt gemäss Abschnitt B) dieses Beispiels durch Behandlung mit Bortrichlorid gemäss Beispiel 6 erhalten werden, wobei für die Deketalisierung ausreichend Zeit vorzusehen ist.