



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 C 50/38

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



⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

⑪

**629 743**

⑳ Gesuchsnummer: 7467/77

㉔ Anmeldungsdatum: 17.06.1977

㉙ Priorität(en): 19.06.1976 GB 25517/76

㉚ Patent erteilt: 14.05.1982

㉞ Patentschrift  
veröffentlicht: 14.05.1982

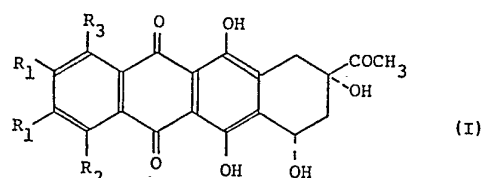
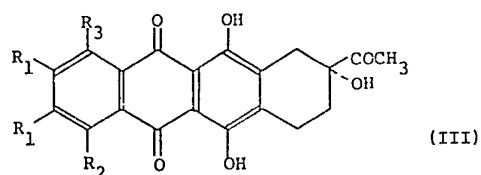
㉟ Inhaber:  
Società Farmaceutici Italia S.p.A., Milano (IT)

㉚ Erfinder:  
Luigi Bernardi, Milano (IT)  
Pietro Giardino, Milano (IT)  
Bianca Patelli, Milano (IT)  
Federico Arcamone, Nerviano/Milano (IT)

㉜ Vertreter:  
Bovard & Cie., Bern

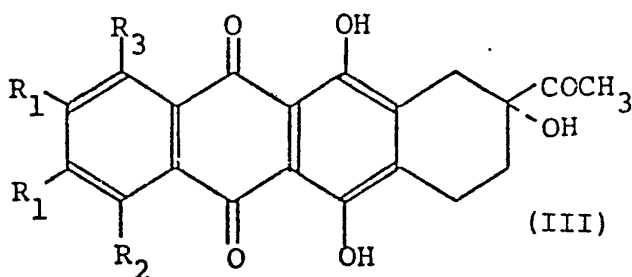
㉞ **Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Anthracyclinen.**

㉟ Die Verbindungen der Formel III, worin die Substituenten  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die im Patentanspruch angegebene Bedeutung haben, werden hergestellt durch Kondensation eines optisch aktiven (-)-1,4-Dimethoxy-6-hydroxy-6-acetyltetralins mit einem entsprechend substituierten Phthalsäureanhydrid in Anwesenheit eines Aluminiumhalogenids und eines Alkalimetallchlorids während 1 - 10 min bei 130 - 180°C. Die erhaltenen Verbindungen der Formel III sind wertvolle Ausgangsprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, die durch Kondensation mit (-)-Daunosamin glycosidische Verbindungen ergeben, die therapeutisch wirksam sind für die Behandlung von Human- und Tiertumoren.



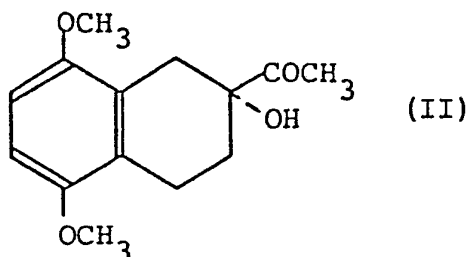
## PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Anthracyclinonen der Formel

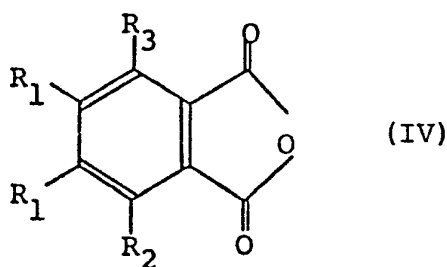


worin

- a) R<sub>1</sub> Wasserstoff und R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich sind und Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor oder Brom bedeuten,
- b) R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> jeweils Wasserstoff und R<sub>1</sub> Methyl, Methoxy, Chlor oder Brom darstellen,
- c) R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> jeweils Wasserstoff und R<sub>2</sub> Methoxy sind, dadurch gekennzeichnet, dass man ein optisch aktives (-)-1,4-Dimethoxy-6-hydroxy-6-acetyltetralin der Formel

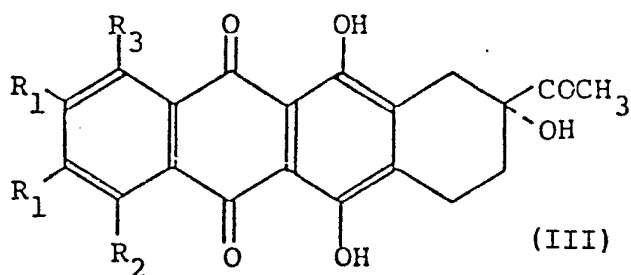


mit einem substituierten Phthalsäureanhydrid der Formel



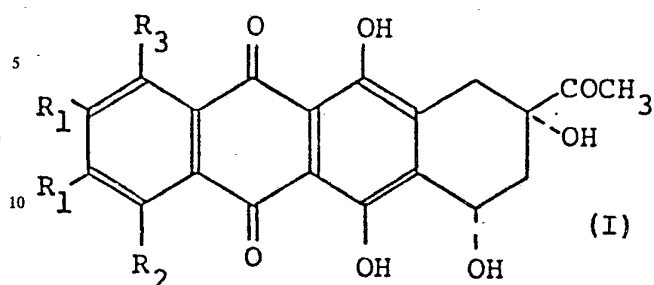
in Anwesenheit eines Aluminiumhalogenids und eines Alkalimetallchlorids 1 bis 10 Minuten lang bei 130 bis 180 °C kondensiert.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein neues Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Anthracyclinonen der Formel



2

welche wertvolle Ausgangsprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel



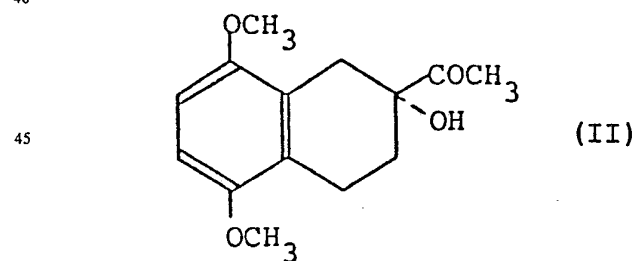
worin

- a) R<sub>1</sub> Wasserstoff und R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich sind und Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor oder Brom bedeuten,
- b) R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> jeweils Wasserstoff und R<sub>1</sub> Methyl, Methoxy, Chlor oder Brom darstellen oder
- c) R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> jeweils Wasserstoff und R<sub>2</sub> Methoxy sind, beispielsweise durch Bromierung in Stellung 7 und darauf folgende Hydrolyse, darstellen (A. S. Kende et al., J. Amer. Chem. Soc. 1976, 98, 1967).

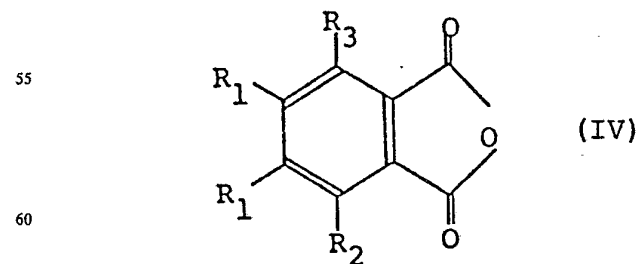
Verbindungen der Formel (I) ergeben bei Kondensation mit (-)-Daunosamin glycosidische Verbindungen, die bei der Behandlung von Menschen- und Tiertumoren therapeutische Wirksamkeit gezeigt haben.

Die Kondensation von Hydrochinon mit Phthalsäureanhydrid in Anwesenheit von AlCl<sub>3</sub>-NaCl bei 240 °C ergibt Chinizarin (siehe Chem. Ber. 1929, 62, 512). Ähnlich ergibt die Kondensation von Phthalsäureanhydriden mit substituierten Hydrochinonen in Anwesenheit von AlCl<sub>3</sub>-NaCl bei 200 °C während 2 Stunden Dihydroxyanthrachinone (siehe Chem. Ber. 1963, 96, 2407). In der Literatur findet sich jedoch kein Hinweis auf die Möglichkeit einer Reaktion zwischen einem Phthalsäureanhydrid und den weniger reaktiven 1,4-Dialkoxybenzolen.

Gemäss der vorliegenden Erfindung wurde nun überraschenderweise gefunden, dass ein optisch aktives (-)-1,4-Dimethoxy-6-hydroxy-6-acetyltetralin der Formel



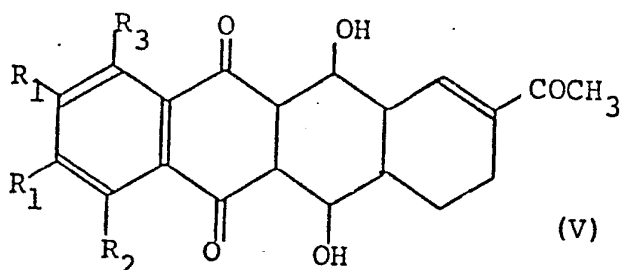
mit einem Phthalsäureanhydrid der Formel



worin

R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> die obige Bedeutung haben, in Anwesenheit von Aluminiumchlorid oder -bromid und in Anwesenheit eines Alkalimetallchlorids, z. B. LiCl, NaCl oder KCl, bei 130 bis 180 °C in sehr hoher Ausbeute kondensiert werden kann. Nach nur 1 bis 10 Minuten wird direkt ein Anthracyclinon

der Formel (III) erhalten. Trotz der hohen Temperatur und der stark sauren Bedingungen wird die empfindliche Hydroxyketonseitenkette aufrechterhalten und wenig, wenn überhaupt, Dehydratisierungsprodukt der Formel



worin  $R_1$  bis  $R_3$  die obige Bedeutung haben, gebildet, obwohl es thermodynamisch stabiler ist. Jedoch ist der unerwartetste und interessanteste Teil dieser Reaktion die Beibehaltung des Chiralitätszentrums; d. h. ausgehend von einem optisch aktiven Tetralin (II) wird trotz hoher Temperatur und stark sauren Bedingungen eine optisch reine Verbindung (III) erhalten, welche Bedingungen die Bildung eines flüchtigen Carbokations begünstigen, das planar ist und notwendigerweise ein racemisches Molekül ergeben würde (Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, Seiten 36 und 372, McGraw Hill, 1962).

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern.

#### Beispiel 1

##### 4-Demethoxy-7-desoxydaunomycinon

(III:  $R_1 = R_2 = R_3 = H$ )

Eine innige Mischung von 20 g Aluminiumchlorid, 2 g Natriumchlorid, 2 g Phthalsäureanhydrid und 2 g (-)-1,4-Dimethoxy-6-hydroxy-6-acetyltetralin (II) wurde in einen Kolben eingebracht, der auf einem Ölbad auf 170 °C vorerhitzt worden war. Die Schmelze wurde in 100 g Oxalsäure enthaltendes Eiswasser gegossen. Der erhaltene rote Feststoff wurde filtriert und aus Diäthyläther kristallisiert, wobei 1,1 g 4-Demethoxy-7-desoxydaunomycinon erhalten wurden. Fp. 210 bis 212 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -84^\circ C$  ( $c = 0,1$  in Chloroform).

Elektronenspektrum:  $\lambda_{max}$  256, 460, 486, 520 nm.

#### Beispiel 2

##### 1,4-Dimethyl-4-demethoxy-7-desoxydaunomycinon

(III:  $R_1 = H$ ;  $R_2 = R_3 = CH_3$ )

Es wurde wie in Beispiel 1 verfahren, wobei 3,6-Dimethylphthalsäureanhydrid anstelle von Phthalsäureanhydrid verwendet und die Schmelze 10 Minuten lang bei 180 °C ge-

halten wurde. Dabei wurden 0,7 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

Fp. 200 bis 203 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -78^\circ C$  ( $c = 0,1$  in Chloroform).

Elektronenspektrum:  $\lambda_{max}$  256, 472, 495, 530 nm.

#### Beispiel 3

##### 2,3-Dimethyl-4-demethoxy-7-desoxydaunomycinon

(III:  $R_2 = R_3 = H$ ;  $R_1 = CH_3$ )

Es wurde wie in Beispiel 1 verfahren, wobei 4,5-Dimethylphthalsäureanhydrid anstelle von Phthalsäureanhydrid verwendet und die Schmelze 3 Minuten lang bei 170 °C gehalten wurde. Dabei wurde 1 g 2,3-Dimethyl-4-demethoxy-7-desoxydaunomycinon erhalten.

Fp. 228 bis 230 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -87^\circ C$  ( $c = 0,1$  in Chloroform).

Elektronenspektrum:  $\lambda_{max}$  268, 458, 485, 528 nm.

#### Beispiel 4

##### 1,4-Dichlor-4-demethoxy-7-desoxydaunomycinon

(III:  $R_1 = H$ ;  $R_2 = R_3 = Cl$ )

Es wurde wie in Beispiel 2 verfahren, wobei jedoch 3,6-Dichlorphthalsäureanhydrid verwendet wurde. Dabei wurden 0,95 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

Fp. 229 bis 231 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -75^\circ C$  ( $c = 0,1$  in Chloroform).

Elektronenspektrum:  $\lambda_{max}$  262, 480, 508, 545 nm.

#### Beispiel 5

##### 2,3-Dichlor-4-demethoxy-7-desoxydaunomycinon

(III:  $R_2 = R_3 = H$ ;  $R_1 = Cl$ )

Es wurde wie in Beispiel 3 verfahren, wobei jedoch 4,5-Dichlorphthalsäureanhydrid verwendet wurde. Dabei wurden 1,2 g der im Titel genannten Verbindungen erhalten.

Fp. 230 bis 232 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -80^\circ C$  ( $c = 0,1$  in Chloroform).

Elektronenspektrum:  $\lambda_{max}$  272, 466, 494, 530 nm.

#### Beispiel 6

##### 1,4-Dibrom-4-demethoxy-7-desoxydaunomycinon

(III:  $R_1 = H$ ;  $R_2 = R_3 = Br$ )

Es wurde wie in Beispiel 4 verfahren, wobei jedoch 3,6-Dibromphthalsäureanhydrid verwendet wurde; dabei wurde die im Titel genannte Verbindung erhalten.

#### Beispiel 7

##### 2,3-Dibrom-4-demethoxy-7-desoxydaunomycinon

(III:  $R_2 = R_3 = H$ ;  $R_1 = Br$ )

Es wurde wie in Beispiel 5 verfahren, wobei jedoch 4,5-Dibromphthalsäureanhydrid verwendet wurde; dabei wurde die im Titel genannte Verbindung erhalten.