



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 493/08

①⑨

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

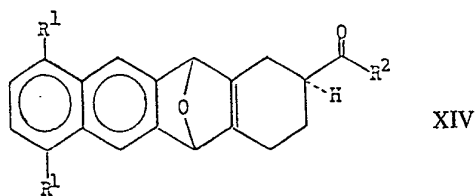
①①

646 433

<p>⑳① Gesuchsnummer: 3854/83</p> <p>⑳② Teilgesuch von: 3751/79</p> <p>⑳② Anmeldungsdatum: 20.04.1979</p> <p>⑳④ Patent erteilt: 30.11.1984</p> <p>⑳⑤ Patentschrift veröffentlicht: 30.11.1984</p>	<p>⑳⑦ Inhaber: F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel</p> <p>⑳⑦ Erfinder: Vogel, Pierre, Prof. Dr., Lausanne Carrupt, Pierre-Alain, Dr., Lausanne</p>
--	---

⑵④ **1,2,3,4,5,12-Hexahydro-5,12-epoxynaphthacen-Verbindungen und Verfahren zu deren Herstellung.**

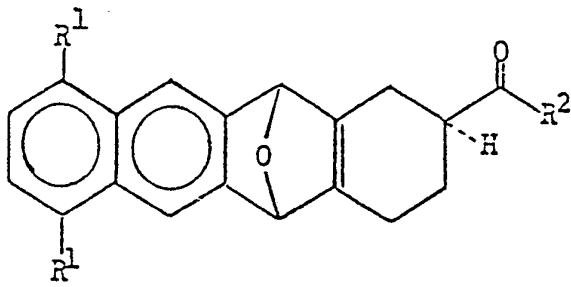
⑵⑤ Die neuen Hexahydronaphthacene der Formel



worin R¹ Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy und R² Methyl oder Niederalkoxy darstellen, können als Zwischenprodukte zur Herstellung von Anthracyclinon-Antibiotika Verwendung finden. Man erhält diese Verbindungen durch Dehydrierung entsprechender Octahydronaphthacene.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der Formel

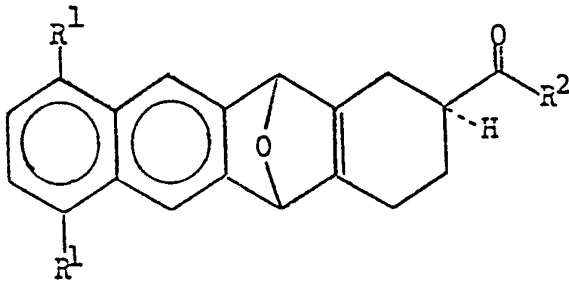


XIV

worin R¹ Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy und R² Methyl oder Niederalkoxy darstellen.

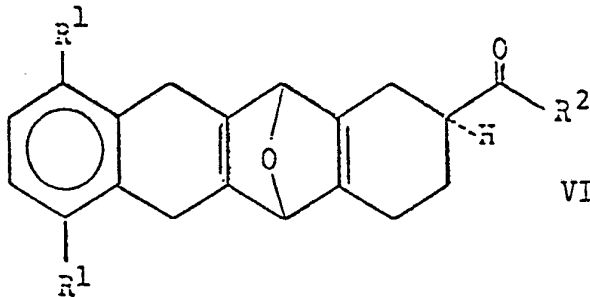
2. (1,2,3,4,5,12-Hexahydro-5,12-epoxynaphthacen-2-yl)-methylketon, als Verbindung gemäss Anspruch 1.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



XIV

worin R¹ Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy und R² Methyl oder Niederalkoxy darstellen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel

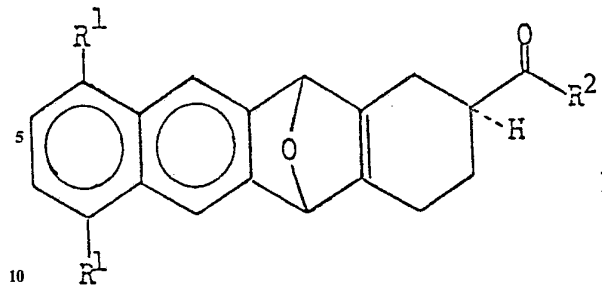


VIII

worin R¹ und R² die obige Bedeutung haben, dehydriert.

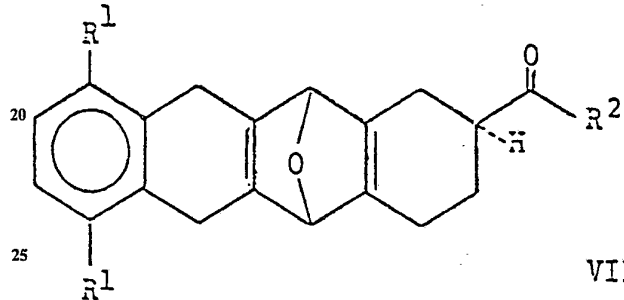
Auf Grund ihrer beachtlichen Aktivität gegen verschiedene Tumorarten haben die Anthracycline in letzter Zeit erhöhte Bedeutung gewonnen. Verschiedene Arbeitsgruppen haben sich insbesondere mit dem Aufbau des Anthracyclinon-Ringsystems durch Diensynthese beschäftigt, doch blieben an mancher Stelle in bezug auf Ausbeuten und Zahl der Reaktionsschritte in der Totalsynthese noch Wünsche offen (S. Blechert, Nachr. Chem. Tech. Lab. 27, 7 [1979]).

Die vorliegende Erfindung betrifft einen neuen synthetischen Zugang zu Anthracyclononen, der Aglyconen der Anthracycline, insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



XIV

worin R¹ Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy und R² Methyl oder Niederalkoxy darstellen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel

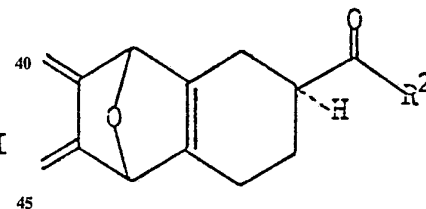


VIII

worin R¹ und R² die obige Bedeutung haben, dehydriert.

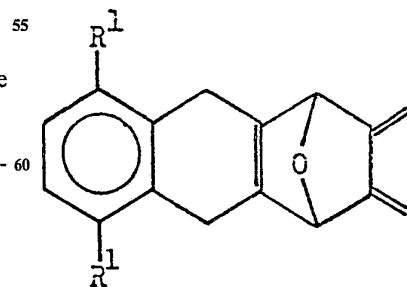
Die Erfindung betrifft weiterhin die neuen Verbindungen

des erfindungsgemässe Verfahren ist Teil einer Reaktionssequenz, in der man 2,3,5,6-Tetramethylen-7-oxabicyclo-[2.2.1]heptan (I) mit einem geeigneten Dienophil zu 1,2,3,4,8a, 9,10,10a-Octahydro-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen-5,8-dion (II), 1,2,3,4,9,10-Hexahydro-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen (III) oder einer Verbindung der Formel



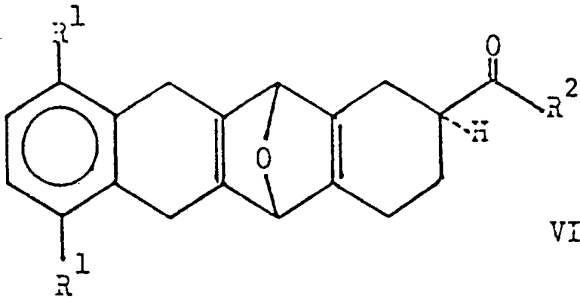
IV

worin R² Methyl oder Niederalkoxy darstellt, umsetzt, die Verbindung II in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure oder Base zu 1,2,3,4,9,10-Hexahydro-5,8-dihydroxy-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen (V) isomerisiert und dieses zu 1,2,3,4,9,10-Hexahydro-5,8-dimethoxy-2,3-dimethylen-1,4-epoxyanthracen (VI) methyliert, eine Verbindung der Formel

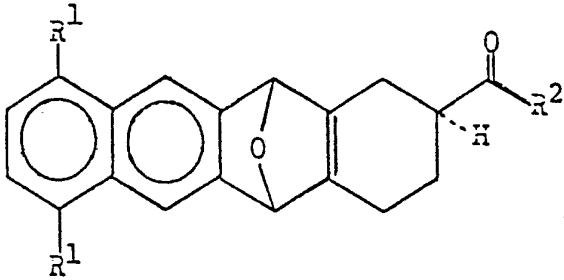


VII

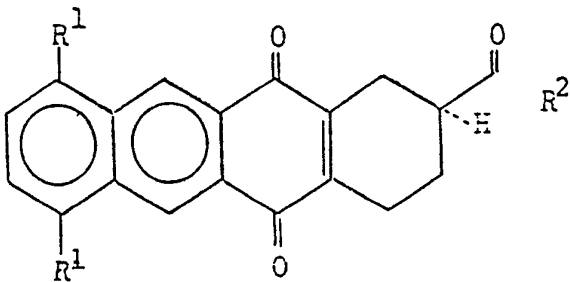
worin R¹ Wasserstoff, Hydroxy oder Methoxy darstellt, mit einem geeigneten Dienophil im Sinne einer Diensynthese zu einer Verbindung der Formel



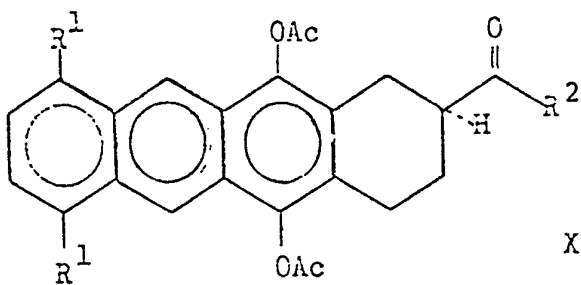
worin R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, eine Verbindung der Formel VIII zu einer Verbindung der Formel



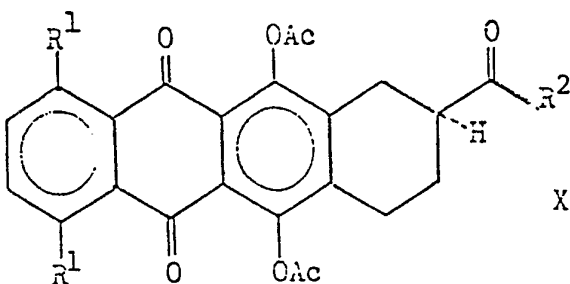
dehydriert, den Epoxyring einer Verbindung der Formel XIV öffnet und das erhaltene Gemisch der entsprechenden 5- und 12-Hydroxyverbindungen, gegebenenfalls unter intermediärer Oxydation zu einer Verbindung der Formel



acetyliert zu einer Verbindung der Formel

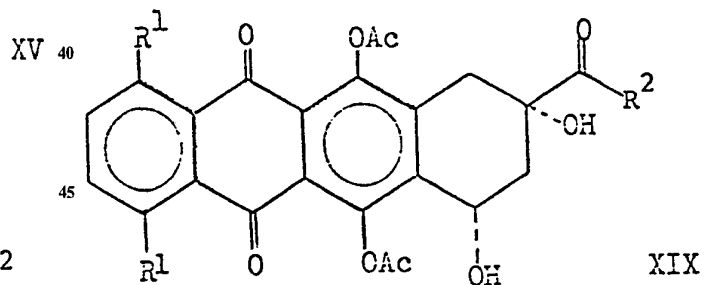
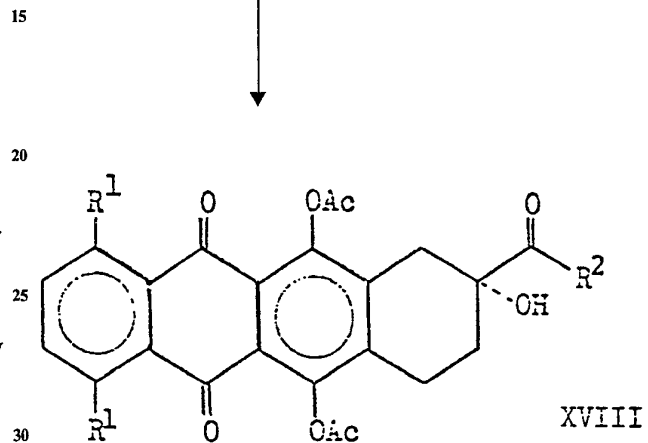
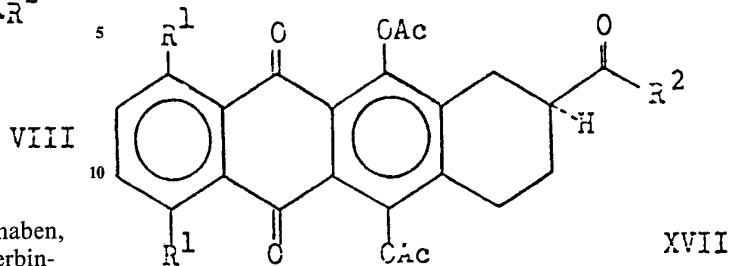


und diese zu einem Chinon der Formel



oxydiert.

Die Verbindungen der Formel XVII können in bekannter Weise in biologisch aktive Anthracycline übergeführt werden z.B. über die folgenden Zwischenprodukte:



Adriamycin, Carminomycin, Daunomycin, 1-Methoxydaunomycin, 4-Desmethoxydaunomycin.

Beispiel

a) Herstellung des Ausgangsstoffs:

Ein Gemisch aus 11,4 g 2,3,5,6-Tetramethylen-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan, 2 g wasserfreiem $ZnCl_2$, 30 ml Methylvinylketon und 75 ml Chloroform, enthaltend 10 mg Hydrochinon, wurde bei Raumtemperatur 20 Stunden unter Stickstoff gerührt. Das Reaktionsprodukt wurde unter vermindertem Druck (ca. 15 mmHg, Raumtemperatur) eingeeengt und schnell mit Methylenchlorid/Äthylacetat (2:1) an einer

kurzen, mit 18 g SiO₂ (70–230 mesh) gefüllten Säule eluiert. Die erste Fraktion enthielt Methyl-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,3-dimethylen-1,4-epoxynaphthalen-6-yl)-keton und nicht umgesetztes Methylvinylketon. Nach Zusatz von 5 mg Hydrochinon wurde das Gemisch bis zur völligen Entfernung des Methylvinylketons unter vermindertem Druck (1 mmHg) bei Raumtemperatur zur Trockne eingengt. Ausbeute: 14,5 g (86%) Methyl-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,3-dimethylen-1,4-epoxynaphthalen-6-yl)-keton in für die nächste Umsetzung hinreichender Reinheit.

Durch Destillation unter vermindertem Druck wurde in 71%iger Ausbeute reines Methyl-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,3-dimethylen-1,4-epoxynaphthalen-6-yl)-keton in Form eines farblosen Öls, Kp._{0,1} 120°C, erhalten, bestehend aus einem Diastereomergemisch (95:5).

Zu einer Lösung von 11,4 g Methyl-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,3-dimethylen-1,4-epoxynaphthalen-6-yl)-keton in 60 ml 1,2-Dimethoxyäthan wurden bei 85°C portionsweise während 60 Minuten 14,5 g Anthranilsäure in 90 ml 1,2-Dimethoxyäthan simultan mit 12,3 g Pentylnitrit in 90 ml 1,2-Dimethoxyäthan zugesetzt. Das Gemisch wurde bis zur Beendigung der Gasentwicklung (20–45 Minuten) auf 85°C erwärmt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit 100 ml 10%iger wässriger KOH und 200 ml Äther versetzt. Die wäss-

rige Phase wurde 4 × mit je 100 ml Äther extrahiert, der ätherische Extrakt 4 × mit je 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Dem Rückstand wurden 15 ml eines Gemisches aus Dipropyläther und Methanol (3:1, v/v) zugesetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit 10 ml des Dipropyläther/Methanol-Gemisches gewaschen. Es wurden 5,4 g (35%) eines Gemisches aus 85% Methyl-(1,2,3,4,5,6,11,12-octahydro-5,12-epoxynaphthalen-2-yl)-keton und 15% (1,2,3,4,5,12-Hexahydro-5,12-epoxynaphthalen-2-yl)-methylketon erhalten. Durch Chromatographie der Mutterlauge an Aluminiumoxid (neutral) konnte die Ausbeute auf 50% erhöht werden.

b) Erfindungsgemässes Verfahren:

15 Zu einer Lösung von 0,8 g des vorstehend erhaltenen Gemisches in 20 ml Benzol wurde eine Lösung von 0,65 g 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon in 30 ml Benzol gegeben. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wurde der Niederschlag abfiltriert und mit Benzol gewaschen. Die benzolische Phase wurde mit 50 ml gesättigter wässriger NaHSO₃-Lösung und Wasser bis zur völligen Farblosigkeit gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt. Es wurde 754 mg (85%) (1,2,3,4,5,12-Hexahydro-5,12-epoxynaphthalen-2-yl)-methylketon, Smp. 158–160°C
25 (aus Äthanol), erhalten.