



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 90109104.9

[51]Int.Cl<sup>5</sup>

C07C 49 / 747

[45]授权公告日 1994 年 8 月 10 日

[24]颁证日 94.6.8

[21]申请号 90109104.9

[22]申请日 90.11.13

[30]优先权

[32]89.11.13 [33]IT [31]9564A / 89

[32]90.2.20 [33]IT [31]9321A / 90

[32]90.3.30 [33]IT [31]9357A / 90

[73]专利权人 阿·曼纳丽尼制药工业有限公司

地址 意大利佛罗伦萨

[72]发明人 乔勒蒂·亚历山德 吉弟·安东尼奥

帕斯科·弗兰克

佩斯特林纳·维托莱

阿克蒙·费德里科

C07C 49 / 753

C07H 15 / 252 A61K 31 / 70

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商

标事务所

代理人 李 瑛

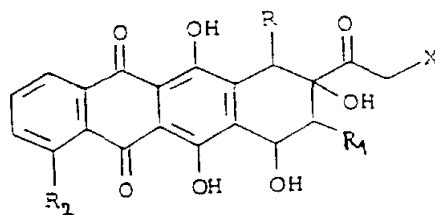
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 新的氟-并四苯二酮,其糖苷化衍生物及其制备方法

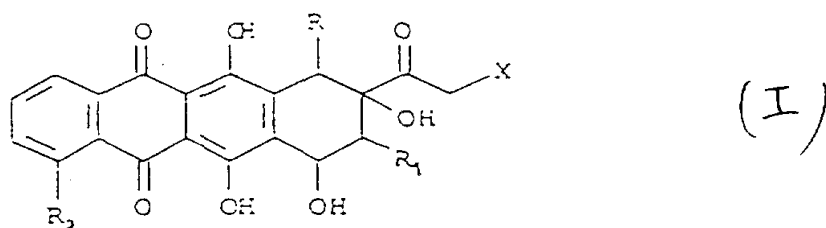
[57]摘要

新的通式 I 所示的 7-取代氟-2 $\beta$ -乙酰-2 $\alpha$ , 4 $\alpha$ , 5, 12-四羟基-1, 2, 3, 4-四氢-6, 11-并四苯二酮, 其中 X 是氢原子或羟基, R 和 R<sub>1</sub> 不能相同, 为氢原子或氟原子; R<sub>2</sub> 可为氢原子或羟基或烷氧基。这些氟-并四苯二酮可用于获得新的 2 $\alpha$  羟基具有不同反应性的衍生物, 特别是新的萘环型药物。



# 权 利 要 求 书

1. 一种制备通式 I 所述的 7-取代氟-2 $\beta$ -乙酰-2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5,12-四羟基-1,2,3,4-四氢-6,11-并四苯二酮的方法,



其中  $X$  是氢原子或羟基;  $R=H$ ;  $R_1=F$ ;  $R_2$  可为氢原子或羟基或  $C_1-C_3$  烷氧基, 该方法包括:

i) 在有或无适宜催化剂存在下, 使适当取代的 1,4-二甲氧基-2,3-二(溴甲基)-蒽醌与 3-丁炔-2-酮进行环化;

ii) 用环氧化合物进行环氧化;

iii) 用亲核氟打开环氧乙烷环;

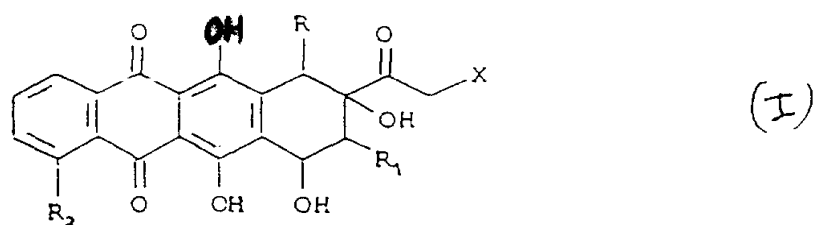
iv) 酚式羟基的脱甲基和乙酰链的保护;

v) 用溴或其它适宜的溴化剂, 诸如  $N$ -溴丁二酰亚胺或 1,3-二溴-5,5-二甲基 dantoin, 或一种聚合物所携带的聚(4-乙烯吡啶溴水合过溴化物) 在 4 位使四苯二酮溴化, 随后用羟基进行取代; 最后脱去乙酰基保护基。

2. 权利要求 1 所述的方法, 为获得权利要求 1 所述的  $X=OH$

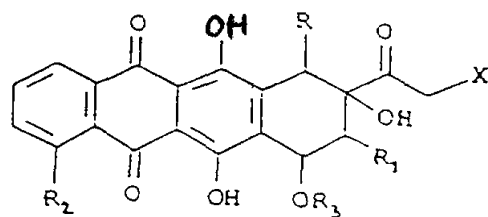
的化合物,在 7-取代氟-2 $\beta$ -乙酰-1,2-环氧-4 $\alpha$ ,5,12-三羟基-1,2,3,4-四氢-6,11-并四苯二酮的乙酰基上引入溴原子,随后通过溴衍生物的直接水解或通过适宜酯,如经交换反应由上述化合物得到的甲酸酯的水解用羟基进行取代;或使羟基保持适当保护的形式。

3. 制备新的通式 I 所述的 7-取代氟-2 $\beta$ -乙酰-2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5,12-四羟基-1,2,3,4-四氢-6,11-并四苯二酮:



其中 X 是氢原子或羟基;  $R=F$ ;  $R_1=H$ ;  $R_2$  可为氢原子或羟基或  $C_1-C_3$  烷氧基,该方法包括用亲核氟打开相应的 7-取代糖苷化 2 $\beta$ -乙酰-1,2-环氧-4 $\alpha$ ,5,12-三羟基-1,2,3,4-四氢-6,11-并四苯二酮的环氧乙烷环。

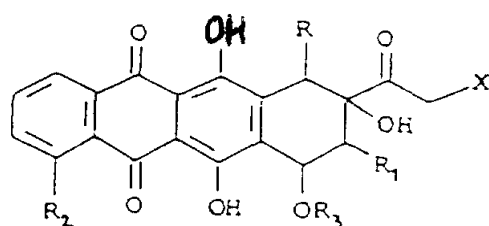
4. 制备具有下列通式的从权利要求 1 或 2 或 3 得到的 7-取代氟-2 $\beta$ -乙酰-2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5,12-四羟基-1,2,3,4-四氢-6,11-并四苯二酮的衍生物的方法



其中  $X, R, R_1, R_2$  定义同权利要求 1、2 或 3,  $R_3$  是糖苷残基, 该方法包括在有或无适宜脱水剂存在, 有缩合剂, 如三氟酸银或过氯酸银, 氧化汞和溴水汞混合物, 三氟酸三甲基甲硅烷基酯, 或酸 如对甲苯磺酸或路易斯酸如三卤化硼, 四氯化锡或具有相同化学性质的化合物存在下, 使按权利要求 1 或 2 或 3 的方法获得的化合物与适当保护的配糖衍生物进行糖苷化。

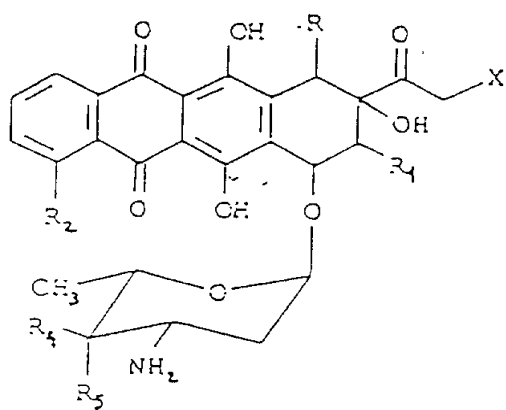
5. 权利要求 4 所述的方法, 其中若保护基是三氟乙酰基, 则用碱性剂脱去所得化合物的保护基; 若保护基是烯丙氧羰基, 则用镍或钯配合物脱去所得化合物的保护基。

6. 权利要求 4 所述的制备下式化合物的方法



起始物为 7-取代 4-糖苷化  $2\beta$ -乙酰- $2\alpha, 4\alpha, 5, 12$ -四羟基-1,2,3,4-四氢-6,11-并四苯二酮, 在 2 位的乙酰基上引入溴原子, 通过溴衍生物的直接水解或通过适宜酯, 如通过交换反应由上述化合物得到的甲酸酯的水解用羟基进行取代。

7. 根据权利要求 5-6 的一项或多项制备下式化合物的方法

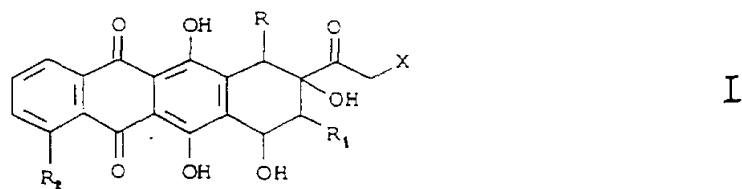


其中  $X$  是氢原子或羟基； $R$  和  $R_1$  不能相同，为氢原子或氟原子； $R_2$  可为氢原子或羟基或  $C_1-C_3$  烷氧基； $R_4$  和  $R_5$  可为氢原子或羟基，但不能同时为羟基。

# 说明书

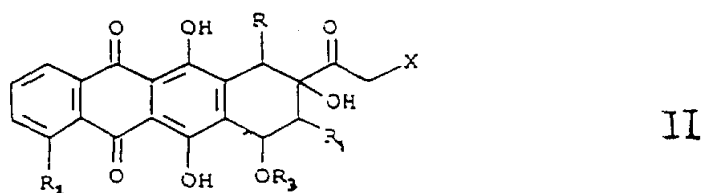
## 新的氟-并四苯二酮， 其糖苷化衍生物及其制备方法

本发明涉及新的7-取代 2 $\beta$ -乙酰-2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5,12-四羟基-1,2,3,4-四氢-6,11-并四苯二酮，其氟原子在1位或3位，如通式 I 所示：



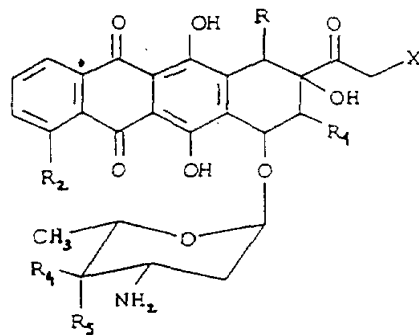
其中X为氢原子或羟基；R和R<sub>1</sub>不能相同，为氢原子或氟原子；R<sub>2</sub>可为氢原子或羟基或烷氧基。

在这些并四苯二酮的1位或3位引入氟原子代替氢原子可改善2 $\alpha$ 位羟基的反应性，这在可利用该羟基的不同反应性的情况下，特别是当7-取代 2 $\beta$ -乙酰-2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5,12-四羟基-1,2,3,4-四氢-6,11-并四苯二酮用作通式 II 所示的蒽环型药物的糖苷配基时具有优势：



其中X，R，R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>定义同上，R<sub>3</sub>是配糖残基。

在一个特别有利的实施方案中，R<sub>3</sub>是下式的配糖残基：



其中  $R_4$  和  $R_5$  可以是氢原子或羟基,但不能同时为羟基。

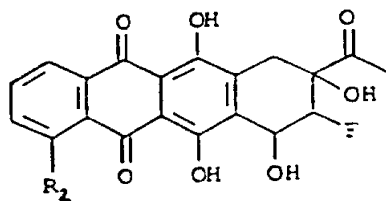
这些通式 II 所示的萘环型药物可用作特别是具有抗肿瘤和抗病毒活性的化疗化合物。因此,本发明还涉及化合物在制备具有抗肿瘤和抗病毒活性的药物组合物中的应用。

本发明化合物的衍生物包括下述:

- 8-氟-4- 脱甲氧基道诺霉素或其可药用盐;
- 8-氟-4- 脱甲氧基阿霉素或其可药用盐;
- 8-氟-4- 脱甲氧基-4'-表- 道诺霉素或其可药用盐;
- 8-氟-4- 脱甲氧基-4'-表- 阿霉素或其可药用盐;
- 8-氟-4- 脱甲氧基-4'-脱氧- 道诺霉素或其可药用盐;
- 8-氟-4- 脱甲氧基-4'-脱氧- 阿霉素或其可药用盐;
- 8-氟- 洋红霉素或其可药用盐;
- 8-氟-14-羟基- 洋红霉素或其可药用盐;
- 8-氟-4'-表- 洋红霉素或其可药用盐;
- 8-氟-14-羟基-4'-表- 洋红霉素或其可药用盐;
- 8-氟-4'-脱氧- 洋红霉素或其可药用盐;
- 8-氟-14-羟基-4'-脱氧- 洋红霉素或其可药用盐;
- 8-氟- 道诺霉素或其可药用盐;
- 8-氟- 阿霉素或其可药用盐;
- 8-氟-4'-表- 道诺霉素或其可药用盐;
- 8-氟-4'-表- 阿霉素或其可药用盐;
- 8-氟-4'-脱氧- 道诺霉素或其可药用盐;
- 8-氟-4'-脱氧- 阿霉素或其可药用盐;

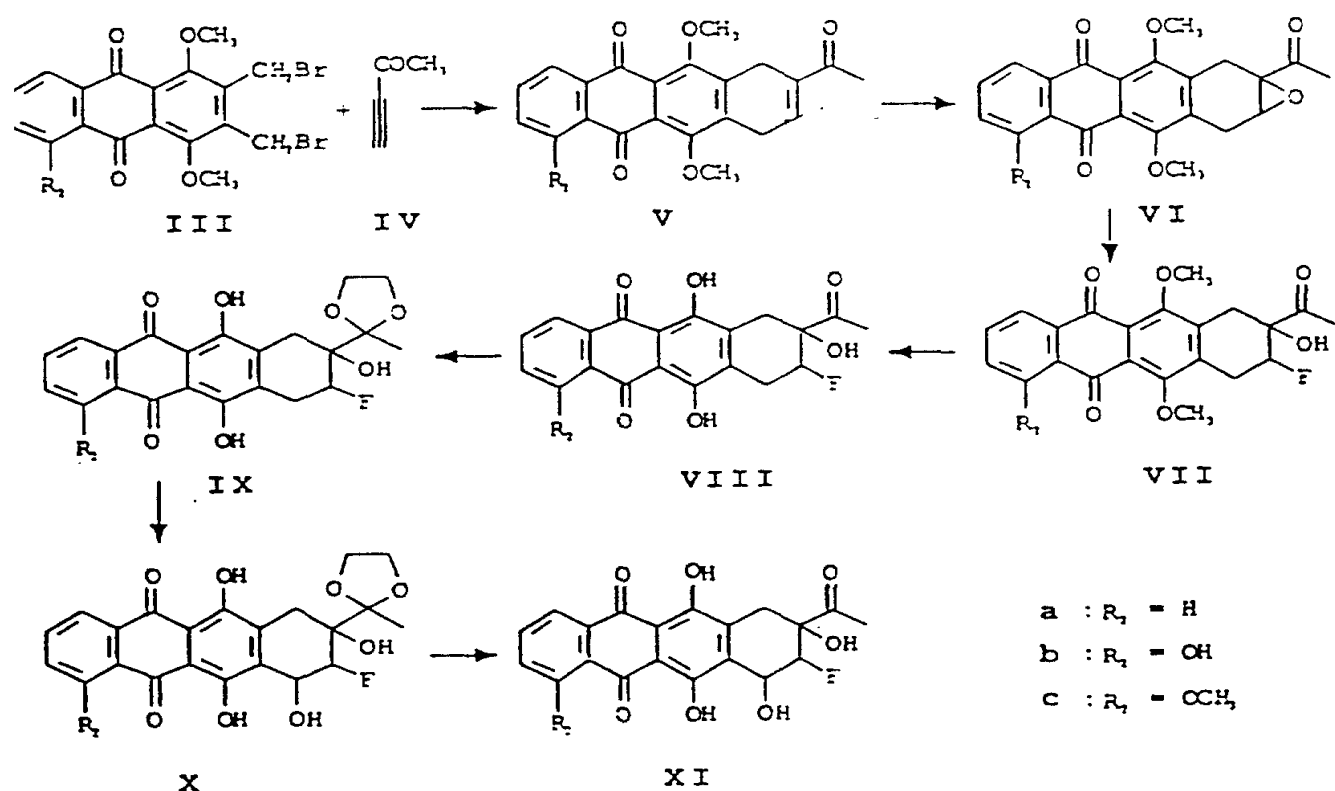
- 10- 氟-4- 脱甲氧基道诺霉素或其可药用盐；
- 10- 氟-4- 脱甲氧基阿霉素或其可药用盐；
- 10- 氟-4- 脱甲氧基-4'-表- 道诺霉素或其可药用盐；
- 10- 氟-4- 脱甲氧基-4'-表- 阿霉素或其可药用盐；
- 10- 氟-4- 脱甲氧基-4'-脱氧- 道诺霉素或其可药用盐；
- 10- 氟-4- 脱甲氧基-4'-脱氧- 阿霉素或其可药用盐；
- 10- 氟- 洋红霉素或其可药用盐；
- 10- 氟-14-羟基- 洋红霉素或其可药用盐；
- 10- 氟-4'-表- 洋红霉素或其可药用盐；
- 10- 氟-14-羟基-4'-表- 洋红霉素或其可药用盐；
- 10- 氟-4'-脱氧- 洋红霉素或其可药用盐；
- 10- 氟-14-羟基-4'-脱氧- 洋红霉素或其可药用盐；
- 10- 氟- 道诺霉素或其可药用盐；
- 10- 氟- 阿霉素或其可药用盐；
- 10- 氟-4'-表- 道诺霉素或其可药用盐；
- 10- 氟-4'-表- 阿霉素或其可药用盐；
- 10- 氟-4'-脱氧- 道诺霉素或其可药用盐；
- 10- 氟-4'-脱氧- 阿霉素或其可药用盐；

本发明还涉及用于获得下式化合物的合成方法：



其中R<sub>2</sub>定义同上。

用于获得取代的并四苯二酮的合成路线如下所示：



本发明还涉及上述V至XI所示的中间产物。

按F. A. J. Kerdesky, R. D. Ardecky, M. V. Lakshmikantham 和M. P. Cava 在J. AM. CHEM. SOC. 1981, 103, 1992 — 1996 中或R. J. Ardecky, D. Dominguer和M. P. Cava 在J. ORG. CHEM. 1982, 47, 409 — 412 中所述的方法制得化合物III。

可使用Kerdesky 等人所述的方法 (F. A. J. Kerdesky,

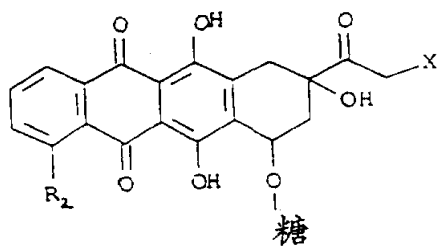
R. D. Ardecky, M. V. Lakshmikantham 和 M. P. Cava, J. AM. CHEM. SOC. 1981, 103, 1992 — 1996): 通过3-丁炔-2-酮与1,4-二甲氧-2,3-二(溴甲基)-蒽醌 (其在特定的反应条件下作用类似于二烯) 反应进行环化, 得到中间化合物 V; 然后在适当的溶剂中用过氧酸对得到的并四苯二酮在 2,3 双键上进行氧化 (中间化合物 VI)。

为了获得中间化合物 VII, 用亲核氟, 例如 Olah 氏试剂打开环氧乙烷环。

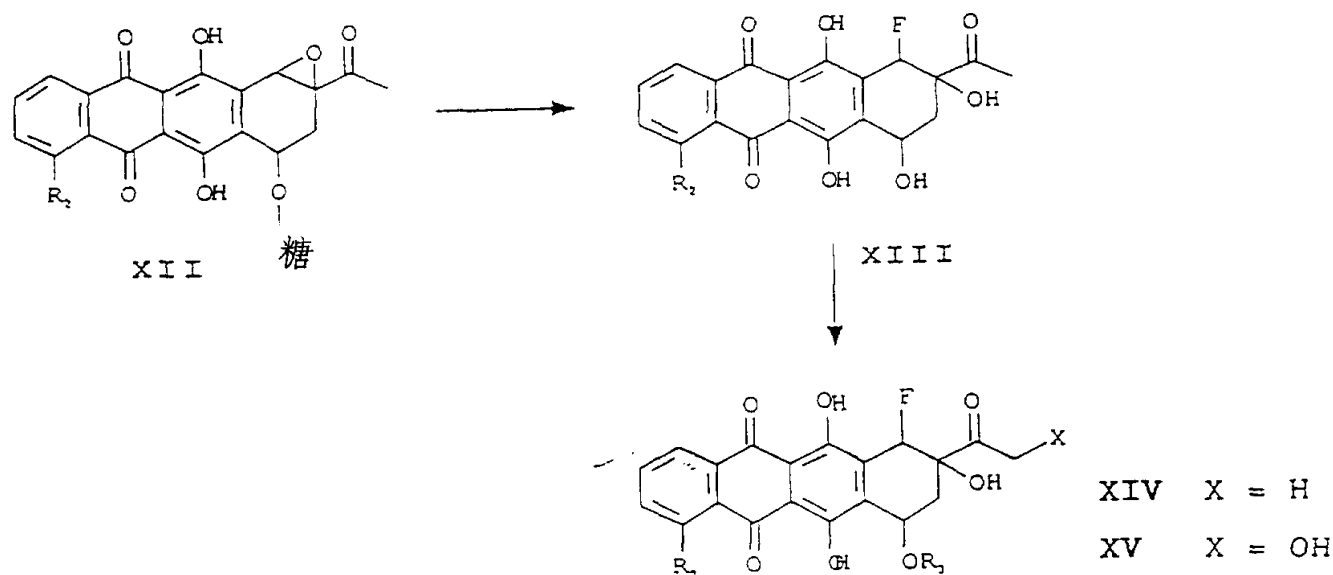
为了获得中间化合物 VIII, 用适当的路易斯酸, 例如三氯化硼进行酚式羟基的脱甲基, 产率几乎是定量的。

在4位的溴化之前, 例如用1,2-亚乙基二醇保护乙酰链 (中间化合物 IX) 更为可取。然后在适宜的溶剂中, 在有或无游离基引发剂如光或偶氮二异丁腈存在下, 用适当的溴化剂, 例如溴或N-溴丁二酰亚胺进行4位的溴化反应。所得到的溴衍生物可被羟基取代形成中间体 X。在酸介质中脱去保护基, 得到7-取代 2 $\beta$ -乙酰-2 $\alpha$ , 4 $\alpha$ , 5, 12-四羟基-3 $\beta$ -氟-1, 2, 3, 4-四氢-6, 11-并四苯二酮 (中间体 XI)。

其中 R = F 和 R<sub>1</sub> = H 的通式 I 化合物可从下列通式所示的蒽环型药物开始制得:



经氧化得到化合物 X II (例如, 如 Heterocycles, 13, 281—288 (1979) 中所述), 按以下程序继续进行反应:



为了获得并四苯二酮 X III, 用亲核氟打开中间体 X II 的环氧乙烷环, 中间体 X II 的制备方法例如见 S. Penco, F. Gozzi, A. Vigevani, M. Ballabio, F. Arcamone, HETEROCYCLES, 13; 1979, 281—288。反应同时导致糖苷残基的脱除, 剩下并四苯二酮的羟基可用于与适宜的碳水化合物缩合。

按照文献中所述的方法, 通过化合物 XI 或 X II 与经适当保护的碳水化合物衍生物反应进行所述中间体的糖苷化, 得到通式 II 所示的化合物。经适当保护的碳水化合物在 1 位上具有化学功能, 在适宜条件下能够产生足够稳定的碳阳离子, 该碳阳离子可与并四苯二酮的苄基羟基缩合并可导致糖苷键的形成。碳水化合物试剂的典型

实例是3-N- 三氟乙酰-1,4- 二 (O- 对硝基苯甲酰)-daunosamine, 3- N-[( 烯丙氧基) 羰基] 氨基-1-(O- 对硝基苯甲酰)-4-O-[( 烯丙氧基) 羰基]-daunosamine, 3- N- 三氟乙酰-1,4- 二 (O- 对硝基苯甲酰)-acosamine, 3- N-[( 烯丙氧基) 羰基] 氨基-1-(O- 对硝基苯甲酰)-4-O-[( 烯丙氧基) 羰基]-acosamine, 3- N- 三氟乙酰-1- O- 对硝基苯甲酰-4- 脱氧-daunosamine, 3- N-[( 烯丙氧基) 羰基] 氨基-1-(O- 对硝基苯甲酰)-4-脱氧- daunosamine, 或3,4-二- 三氟乙酰-1- 氯-daunosamine, 3,4- 二- 三氟乙酰-1- 氯acosamine, 3- N-[( 烯丙氧基) 羰基]-4-O-[( 烯丙氧基) 羰基]-1-氯daunosamine, 3- N-[( 烯丙氧基) 羰基]-4-O-[( 烯丙氧基) 羰基]-1-氯acosamine 或相应的4-脱氧衍生物。

作为糖醇官能保护基, 也可使用三甲基甲硅烷基衍生物, 同时其1 位也可被活化为1-溴-, 1-氟-, 1-三甲基甲硅烷氧基, 1-乙酰氧基, 或1,2-烯糖。

用于碳水化合物试剂与中间体 XI 或 XII 之间的反应的缩合剂可以是盐, 诸如三氟酸银或高氯酸银, 氧化汞和溴化汞混合物, 三氟酸三甲基甲硅烷基酯, 或酸, 诸如对甲苯磺酸, 或路易斯酸如三氯化硼, 四氯化锡或具有相同化学性质的化合物。所用的溶剂一般为氯化溶剂如二氯甲烷, 烃类如苯或甲苯, 醚类如四氢呋喃, 或这些溶剂的混合物和/ 或与其它溶剂如二甲基甲酰胺的混合物, 有或无有机碱如吡啶, 可力丁或等同物存在。

碳水化合物残基上的保护基可按文献中所述的方法用适宜的碱

性试剂脱除。对于烯丙氧羰基衍生物，可按 P. D. Jeffrey and S. W. Mc Combie, J. Org. CHEM., 47 (3), 587-590, (1982), 或 J. Org. CHEM., 38, 3233, (1973), 或 Tetrahedron Lett., 30, 3773 (1989) 中所示方法脱除该基团。

X = OH 的化合物可以 X = H 的相应化合物的盐酸盐或其它合适的盐为起始物，通过在溶剂混合物，最好是甲醇和二噁烷中用溴处理而获得，假如这些溶剂适合于反应条件，则它们的性质对本发明无关紧要。然后所得到的溴乙酰衍生物通过与无机碱如碱金属氢氧化物，或有机碱如胺，或盐如弱无机酸或有机酸的碱金属盐，例如碳酸氢钠或甲酸钠的水溶液反应被羟基所取代。

下列实施例用于描述本发明，并不限制本发明的范围。

#### 实施例1

Va (2-乙酰-5,12-二甲氧基-1,4-二氢-6,11-并四苯二酮)

在氮气下将 29 g (193mmoles) Na I 溶于 50 ml 二甲基乙酰胺和 10 ml 二噁烷的混合物中。溶解是放热的：当温度降至 40℃ 时，一次加入 6.6 g (97mmoles) 丁炔酮 IV。使混合物的温度为 65℃，并在 1 小时内，逐滴加入由 5 g (11mmoles) IIIa 和 100 ml 二甲基乙酰胺组成的溶液，保持温度接近于初始值。加完后，在 65-70℃ 下再继续搅拌 1 小时，然后将混合物冷却并倾入 600 ml 水中。滤出所得固体，用水充分洗涤并用 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 减压干燥，得到 3.85 g Va。

M.P. 209-213°C.  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 2.40 (s, 3H); 3.60-3.80 (m, 4H); 3.91 (s, 3H); 3.92 (s, 3H); 7.00-7.10 (m, 1H); 7.64-7.76 (m, 2H); 8.10-8.22 (m, 2H). MS,  $m/z$  (%): 362 ( $\text{M}^+$ , 100); 360 (91); 347 (27); 344 (14); 331 (49); 320 (30); 319 (60).

TLC: 正己烷/ THF 2:1  $R_f=0.33$

## 实施例2

Vc (2-乙酰-5,7,12-三甲氧基-1,4-二氢-6,11-并四苯二酮)

在氮气下将29g (193mmoles) Na I溶于50ml二甲基乙酰胺和10ml二噁烷的混合物中。溶解是放热的: 当温度降至40°C时, 一次加入6.6g (97mmoles) 丁炔酮IV。使混合物的温度为65°C, 并在1小时内, 逐滴加入由5.3g (11mmoles) IIIc和100 ml二甲基乙酰胺组成的溶液, 保持温度接近于初始值。加完后, 在65-70°C下再继续搅拌1小时, 然后将混合物冷却并倾入600 ml水中。滤出所得的固体, 用水充分洗涤并用 $\text{P}_2\text{O}_5$ 减压干燥, 得到3.9g粗物料。产物Vc经硅胶柱层析分离, 用正己烷/ THF (2:1)进行洗脱, 得到1.9g纯产物。

MS,  $m/z$  (%) 392 ( $\text{M}^+$ , 100)。

TLC: 正己烷/ THF 2:1  $R_f=0.3$ 。

### 实施例3

VI a (2-乙酰-2,3-环氧-5,12-二甲氧基-1,2,3,4-四氢-6,11-并四苯二酮)

在氮气下将3.0g (8.3mmoles) Va 和18g 55% mCPBA (57mmoles) 在400 ml氯仿中回流7 小时。将反应混合物冷却至室温, 用10%亚硫酸氢钠溶液处理 (2 ×100 ml), 然后用5 %碳酸氢钠处理(3×100 ml), 最后用水处理。用硫酸钠干燥有机相并蒸发溶剂。纯化方法是将粗反应物悬浮于煮沸的四氯化碳中, 冷却后滤出固体, 用同样的溶剂充分洗涤固体物, 得到850mg VI a, 其纯度为90% (产率30%)。

M.P. 241-245°C (dec.). <sup>1</sup>H-NMR, δ: 2.16 (s, 3H); 3.00-3.09, 3.55-4.10 (m, 5H); 3.88 (s, 3H); 3.89 (s, 3H); 7.65-7.80 (m, 2H); 8.10-8.20 (m, 2H). MS, m/z (%): 378 (M<sup>+</sup>, 70); 347 (26); 346 (41); 335 (61); 291 (50); 189 (59); 176 (68); 165 (100).

### 实施例4

VI c (2-乙酰-2,3-环氧-5,7,12-三甲氧基-1,2,3,4-四氢-6,11-并四苯二酮)

在氮气下将1.9g (4mmoles) Vc 和8.7g 55 % mCPBA (27.5mmoles) 在250 ml氯仿中回流7 小时。将反应混合物冷却至室温, 用10%亚硫酸氢钠溶液处理(2×100 ml), 然后用5 %碳酸氢钠

处理( $3 \times 100$  ml),最后用水处理。用硫酸钠干燥有机相并蒸发溶剂。纯化方法是将粗反应物悬浮于煮沸的四氯化碳中,冷却后滤出固体,用同样的溶剂充分洗涤固体物,得到600mg VI c,其纯度为90%。

MS,  $m/z$  (%): 408 ( $M^+$ , 80)。

### 实施例5

VII a (2 $\beta$ -乙酰-2 $\alpha$ -羟基-3 $\beta$ -氟-5,12-二甲氧基-1,2,3,4-四氢-6,11-并四苯二酮)

在氮气氛中,将1.4g(3,7mmoles) VI a 和50ml 70 % HF/吡啶导入聚乙烯烧瓶中并在室温下反应24小时。在强力搅拌下,将反应混合物倒在600g冰上,然后滤出所得固体并用水反复洗涤。该粗物料用 $P_2O_5$ 减压干燥并悬浮于100 ml沸丙酮中,使悬浮液冷却,然后过滤,用少量丙酮洗涤固体物,得到880mg VII a.M. P. 241—245 °C (分解)。(产率:60%)。

$^1H$ -NMR,  $\delta$ : 2.49 (d,  $^5J_{HF} = 2.6$  Hz, 3H); 2.90-3.45 (m, 4H); 3.90 (s, 3H); 3.92 (s, 3H); 4.25 (s, 1H, OH); 4.76 (dt,  $^2J_{HF} = 49.6$  Hz,  $^3J_{HH} \text{ app.} = 2.6$  Hz); 7.65-7.80 (m, 2H); 8.10-8.25 (m, 2H), MS,  $m/z$  (%): 398 ( $M^+$ , 100); 380 (12); 355 (36); 335 (30); 291 (47)。

### 实施例6

VII c (2 $\beta$ -乙酰-2 $\alpha$ -羟基-3 $\beta$ -氟-5,7,12-三甲氧基

-1, 2, 3, 4- 四氢-6, 11-并四苯二酮)

在氮气氛中, 将1g (2.5mmoles) VI c 和30ml 70 %HF/吡啶导入聚乙烯烧瓶中并在室温下反应24小时。在强力搅拌下, 将反应混合物倒在300g冰上, 然后滤出所得固体并用水反复洗涤。该粗物料用P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 减压干燥并悬浮于50ml沸丙酮中, 使悬浮液冷却, 然后过滤, 用少量丙酮洗涤固体物, 得到600mg VII c。

MS, m/z(%): 428 (M<sup>+</sup>, 100)。

### 实施例7

VII a (2β-乙酰-2α, 5, 12-三羟基-3β-氟-1, 2, 3, 4-四氢-6, 11-并四苯二酮)

在氮气下, 将82mg (0.21mmoles) VII a 悬浮于15ml无水二氯甲烷中, 用丙酮和干冰浴使温度为-65 °C后, 在5'内加入3 ml 1M三氯化硼 (3mmoles)的二氯甲烷溶液。在-65 °C下进一步搅拌混合物30', 然后缓慢加入4 ml甲醇并使反应温度回升至室温。经蒸发溶剂, 最后得到79mg (100 %) VIII a.M. P. 247 — 253 °C。

<sup>1</sup>H-NMR, (DMSO) δ: 2.35 (s, 3H); 2.85-3.25 (m, 4H); 5.26 (d, br, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 47.6 Hz); 6.34 (s, br, 1H, OH); 7.85-8.00 (m, 2H); 8.15-8.30 (m, 2H); 13.24 (s, 1H); 13.28 (s, 1H). MS, m/z (%): 370 (M<sup>+</sup>, 24); 352 (55); 332 (63); 327 (33); 307 (100); 187 (80)。

### 实施例8

VIII a (2 $\beta$ -乙酰-2 $\alpha$ ,5,12-三羟基-3 $\beta$ -氟-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢-6,11-并四苯二酮)

在氮气下, 将90mg (0.21mmoles) VII c 悬浮于15ml无水二氯甲烷中, 用丙酮和干冰浴使温度为-65 °C后, 在5'内加入3 ml 1M三氯化硼 (3mmoles)的二氯甲烷溶液。在-65 °C下进一步搅拌混合物30', 然后缓慢加入4 ml甲醇并使反应混合物回升至室温。经蒸发溶剂, 最后得到84mg (100 %) VIII c。

MS, m/z(%): 400 ( $M^+$ , 35)。

### 实施例9

IX a (2 $\beta$ -[2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基]2 $\alpha$ ,5,12-三羟基-3 $\beta$ -氟-1,2,3,4-四氢-6,11-并四苯二酮)

在氮气氛中, 将下列物料导入配有迪安-斯达克装置的250 ml烧瓶中进行回流反应: 320 mg (0.86mmoles) VIII a 和7.77g (7ml, 124mmoles) 1,2-亚乙基二醇溶于100 ml苯中, 有70mg (0.4mmoles) 对甲苯磺酸存在, 蒸馏时从反应介质中除去共沸物。将溶剂浓缩至小体积后滤出所得固体, 相继用少量苯, 乙醇, 水, 5 %碳酸氢钠水溶液, 和水洗涤。最后在80°C下减压干燥, 得到283 mg (0.68mmoles) IX a. M. P. 237 - 240 °C。 (产率79.1%)。 M. P. 239 - 241 °C (甲苯)。

TLC: CCl<sub>4</sub>/ Ac OEt 2 : 1 R<sub>f</sub>=0.54。

### 实施例10

IX c (2 $\beta$ -12-甲基-1,3- 二氧戊环-2- 基)2 $\alpha$ ,5,12-三羟基-3 $\beta$ - 氟-7- 甲氧基-1,2,3,4- 四氢-6,11-并四苯二酮)

在氮气氛中，将下列物料导入配有迪安- 斯达克装置的250 ml 烧瓶中进行回流反应：350 mg (0.88mmoles) VII c 和7.77g (7ml, 124mmoles) 1,2-亚乙基二醇溶于100 ml 苯中，有70mg (0.4mmoles) 对甲苯磺酸存在，蒸馏时从反应介质中除去共沸物。将溶剂浓缩至小体积后滤出所得固体，相继用少量苯，乙醇，水，5 %碳酸氢钠水溶液，和水洗涤。最后在80℃下减压干燥，得到310 mg (0.68mmoles) IX c 。

TLC: CCl<sub>4</sub>/ Ac OEt 2 : 1 R<sub>f</sub>=0.5 。

### 实施例11

X a (2 $\beta$ -12-甲基-1,3- 二氧戊环-2- 基)-2  $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5,12-四羟基-3 $\beta$ - 氟-1,2,3,4- 四氢-6,11-并四苯二酮)

在氮气氛下，将880mg VII a 与880 mg与880 mg碳酸钾一起悬浮于200 ml四氯化碳中。加入500 mg溴于20ml四氯化碳中的溶液。经用500 W灯照射，使混合物处于稍微回流状态。大约5'后，产物溶解。1 小时后停止反应。用200 ml氯仿稀释该混合物，先用碳酸氢盐，再用水洗涤。用硫酸钠脱水并蒸发溶剂。将残余物进行硅胶层析，先用四氯化碳/ 乙酸乙酯(3:1)洗脱以除去残余的初始产物和副产物，然后用乙酸乙酯洗脱直到获得300 mg X a 。

$^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 1.53 (d,  $^5J_{\text{HF}} = 2.2$  Hz, 3H); 2.95 (d,  $^4J_{\text{HF}} = 2.2$ , 1H, OH<sub>2</sub>); 3.02 (H<sub>1ax</sub>, ABMX 谱系的 B 部分  $^2J_{\text{HH}} = 18.8$  Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 2.6$  Hz); 3.26 (H<sub>1eq</sub>, ABMX 谱系的 A 部分  $^2J_{\text{HH}} = 18.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 0.6$  Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 2.7$  Hz); 4.02-4.18 (m, 4H); 3.70 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 10.3$  Hz, 1H, OH<sub>4</sub>); 5.17 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 10.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 2.3$ ,  $^3J_{\text{HF}} = 14.1$  Hz, 1H); 5.18 (ddd,  $^2J_{\text{HF}} = 45.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 2.3$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 0.6$  Hz, 1H); 7.80-7.90 (m, 2H); 8.30-8.43 (m, 2H); 13.41 (s, 1H); 13.63 (s, 1H).

### 实施例12

Xc (2 $\beta$ -12-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)-2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5,12-四羟基-3 $\beta$ -氟-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢-6,11-并四苯二酮)

在氮气氛下, 将900 mg VIIIc 与880 mg 碳酸钾一起悬浮于200 ml 四氯化碳中。加入500 mg 溴于20ml 五氯化碳中的溶液。经用500 W 灯照射, 使混合物处于稍微回流状态。大约5'后, 产物溶解。1 小时后停止反应。用20ml 氯仿稀释该混合物, 先用碳酸氢盐, 再用水洗涤。用硫酸钠脱水并蒸发溶剂。将残余物进行硅胶层析, 先用四氯化碳/ 乙酸乙酯(3:1)洗脱以除去残余的初始产物和副产物。然后用乙酸乙酯洗脱直到得到330 mg Xc。

### 实施例13

XIa (2 $\beta$ -乙酰-2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5,12-四羟基-3 $\beta$ -氟-1,2,3,4-四

氢-6,11-并四苯二酮)

在氮气下, 将82mg (0.19mmoles) X a 溶于5 ml无水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 并将所得溶液冷却至0 °C。然后加入5ml(5mmoles) 1M  $\text{BCl}_3$ 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液并撤除冰浴。在室温下进一步搅拌混合物2 天, 然后小心加入15ml水, 用20ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 稀释后, 用水洗涤混合物 (3 × 20ml)。用硫酸钠干燥有机相, 蒸发溶剂并经硅胶柱层析纯化原料 (洗脱剂:  $\text{CHCl}_3$ / 丙酮4 : 1)。得到40mg XI a. (产率50%)。

$^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 2.54 (d,  $^5\text{J}_{\text{HF}} = 2.2 \text{ Hz}$ , 3H); 3.18 ( $\text{H}_{1\text{ax}}$ ,  $^2\text{J}_{\text{HH}} = 18.5 \text{ Hz}$ ,  $^4\text{J}_{\text{HF}} = 2.4 \text{ Hz}$ ); 3.3 ( $\text{H}_{1\text{eq}}$ ,  $^2\text{J}_{\text{HH}} = 18.5 \text{ Hz}$ ,  $^4\text{J}_{\text{HF}} = 3.1 \text{ Hz}$ ); 3.65 (bd,  $^4\text{J}_{\text{HF}} = 2.9$ , 1H, OH<sub>2</sub>); 4.6 (bs, 1H, OH<sub>4</sub>); 4.98 (dd,  $^2\text{J}_{\text{HF}} = 46.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{J}_{\text{HHapp}} = 2.2 \text{ Hz}$ , 1H); 5.18 (bd,  $^3\text{J}_{\text{HF}} = 13 \text{ Hz}$ , 1H); 7.80-7.90 (m, 2H); 8.20-8.43 (m, 2H); 13.29 (s, 1H); 13.53 (s, 1H)。

#### 实施例14

XI c (2 $\beta$ -乙酰-2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5,12-四羟基-3 $\beta$ -氟-7-甲氧基-1,2,3,4-四氢-6,11-并四苯二酮)

在氮气下, 将88mg (0.19mmoles) X c 溶于5 ml无水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 并将所得溶液冷却至0 °C。然后加入5 ml (5mmoles) 1M  $\text{BCl}_3$ 的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液并撤除冰浴。在室温下进一步搅拌混合物2 天, 然后小心加入15ml水, 用20ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 稀释后, 用水洗涤混合物 (3 × 20ml)。用硫酸钠干燥有机相, 蒸发溶剂并经硅胶柱层析纯化原料

(洗脱剂:  $\text{CHCl}_3$  / 丙酮 4 : 1)。得到50mg XI c。

MS,  $m/z$  (%): 462 ( $M^+$ , 100)。

### 实施例15

(4- 脱甲氧基-8- 氟- 道诺霉素)

在氮气下, 有600 mg 粒状4 Å 分子筛存在时, 将142 mg (-)-3-N- 三氟乙酰-1, 4- 二 (O- 对硝基苯甲酰)-1-daunosamine 悬浮于45mg XI a 与8.3 ml 无水二氯甲烷和7 ml 无水乙醚形成的溶液中。将混合物冷却至0 °C 并加入0.08ml 三氟酸三甲基甲硅烷基酯。3 小时后, 用50ml 乙酸乙酯和100 ml 饱和碳酸氢钠溶液处理反应混合物, 然后用氯化钠溶液洗涤有机相。脱水后, 蒸发溶剂并经硅胶层析 (用氯仿/ 丙酮4 : 1 洗脱) 纯化残余物。得到80mg 产物, 将产物溶于0.6 ml 二氯甲烷和37ml 甲醇中。将溶液冷却至0 °C, 在氮气氛中, 加入1.2 ml 0.1M 氢氧化钠。搅拌溶液30分钟, 然后加入冰乙酸直到溶液颜色变为淡橙色。用60ml 乙酸乙酯和60ml 氯化钠溶液进行处理。再用氯化钠溶液洗涤有机相两次, 然后脱水并蒸发。在0 °C 下将残余物溶于15ml 0.1M 氢氧化钠并在氮气氛中搅拌20分钟。用 5M HCl 将溶液 pH 值调至8, 然后用氯仿反复萃取溶液。用水洗涤有机相, 脱水并减压浓缩。将残余物溶于少量氯仿和甲醇 (9 : 1), 加入 HCl / 0.25M 甲醇至 pH 为3.5, 然后加入乙醚直到所需产物的盐酸盐析出为止。

TLC: (游离碱)  $R_f=0.52$  ( $\text{CHCl}_3$  / Me OH /  $\text{H}_2\text{O}$  13 : 6 : 1)。

## 实施例16

### (8- 氟- 道诺霉素)

在氮气下，有600 mg粒状 4A分子筛存在时，将142 mg (-)-3-N- 三氟乙酰-1,4- 二 (O- 对硝基苯甲酰)-1-daunosamine 悬浮于48mg IX c 与8.3 ml无水二氯甲烷和7 ml无水乙醚形成的溶液中。将混合物冷却至0 °C并加入0.08ml三氟酸三甲基甲硅烷基酯。3 小时后，用50ml乙酸乙酯和100 ml饱和碳酸氢钠溶液处理反应混合物，然后用氯化钠溶液洗涤有机相。脱水后，蒸发溶剂并经硅胶层析（用氯仿/ 丙酮4 : 1 洗脱）纯化残余物。得到85mg产物，将产物溶于0.6 ml二氯甲烷和37ml甲醇。将溶液冷却至0 °C，在氮气氛中，加入1.2 ml 0.1M氢氧化钠。搅拌溶液30分钟，然后加入冰乙酸直到溶液颜色变为淡橙色。用60ml乙酸乙酯和60ml氯化钠溶液进行处理。再用氯化钠溶液洗涤有机相两次，然后脱水并蒸发。在0 °C下将残余物溶于15ml 0.1M氢氧化钠并在氮气氛中搅拌20分钟。用 5M HCl 将溶液 pH值调至8,然后用氯仿反复萃取溶液。用水洗涤有机相，脱水并减压浓缩。将残余物溶于少量氯仿和甲醇(9 : 1)，加入HCl/0.25M甲醇至 pH为3.5,然后加入乙醚直到所需产物的盐酸盐析出为止。

TLC: (游离碱)  $R_f=0.49$  (CHCl<sub>3</sub>/ Me OH/ H<sub>2</sub>O 13 : 6 : 1)。

### 实施例17

X III c (1- 氟-2 $\beta$ - 乙酰-2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5,12-四羟基-1,2,3,4- 四氢-6,11-并四苯二酮)

在室温下边搅拌边用15ml 70 %强度HF/ 吡啶 (Olah 氏试剂) 处理1g X II c。1 小时后, 将混合物倒在冰上, 用二氯甲烷萃取产物并用水充分洗涤有机相。脱水, 蒸除溶剂, 经硅胶层析 (用氯仿/ 丙酮4 : 1 洗脱) 纯化产物。

TLC (氯仿/ 丙酮4 : 1):  $R_f=0.47$ 。

$^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$ : 1.53 (d,  $^5J_{\text{HF}} = 2.2 \text{ Hz}$ , 3h); 2.95 (d,  $^4J_{\text{HF}} = 2.2$ , 1H, OH<sub>2</sub>); 3.02 (H<sub>1ax</sub>, ABMX 谱系的 B 部分  $^2J_{\text{HH}} = 18.8 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{HF}} = 2.6 \text{ Hz}$ ); 3.26 (H<sub>1eq</sub>, ABMX 谱系的 A 部分  $^2J_{\text{HH}} = 18.8 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 0.6 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{HF}} = 2.7 \text{ Hz}$ ); 4.02-4.18 (m, 4H); 3.70 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 10.3 \text{ Hz}$ , 1H, OH<sub>4</sub>); 5.17 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 10.3 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 2.3$ ,  $^3J_{\text{HF}} = 14.1 \text{ Hz}$ , 1H); 5.18 (ddd,  $^2J_{\text{HF}} = 45.6 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HH}} = 2.3 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{HH}} = 0.6 \text{ Hz}$ , 1H); 7.80-7.90 (m, 2H); 8.30-8.43 (m, 2H); 13.41 (s, 1H) 13.63 (s, 1H)。

### 实施例18

(10-氟-4'-表- 道诺霉素)

在氮气下, 有粒状  $4\text{\AA}$  分子筛存在时, 将280 mg (0.60mmol) (-)-3-N-[(烯丙氧基) 羰基] 氨基-1-(O- 对硝基苯甲酰)-4-O-[(烯丙氧基) 羰基]-1-acosamine 和110 mg X III c 溶于24ml 无水二氯甲烷和20ml 无水乙醚中。将混合物冷却至0 °C 并边搅拌边加

入0.22ml三氟甲磺酸O-三甲基甲硅烷基酯。2小时后，用二氯甲烷稀释反应混合物并用饱和碳酸氢钠，然后用水洗涤有机相。脱水并蒸除溶剂。

在氮气氛围中和室温下，将残余物溶于30ml乙酸乙酯，然后加入40mg钨四（三苯膦），40 mg三苯膦和350 mg 2-乙基己酸。搅拌溶液24小时，然后用二氯甲烷稀释，接着用饱和碳酸氢钠洗涤，再用水洗涤。脱水并蒸除溶剂。将残余物溶于少量氯仿和甲醇（9：1），加入0.25M HCl至pH为3.5，然后加入乙醚直到所需产物的盐酸盐析出为止。

TLC（氯仿/丙酮6：1）：R<sub>f</sub>=0.2

UV光谱示于图1。

### 实施例19

（10-氟-4'-表-阿霉素）

按所引用的参考文献所示的方法（Arcamone, 1981, p22）转化实施例18中所得到的化合物，以大约60%的产率得到10-氟-4'-表-阿霉素，以盐酸盐的形式分离。

按照在CANCER CHEMOTHERAPY REPORTS, Part 3, Vol. 3, pp. 9 (1972)中所述的方法，对形成本发明主题的化合物在人肿瘤细胞培养物中进行“体外”评估并针对可移植的小鼠肿瘤进行“体内”评估。

这些化合物的活性大于用作参照产物的道诺霉素和阿霉素的活性。

# 说明书附图

---

