



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 453.425	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 17-11-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 632.939	18-11-75	USA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS QUINONAS TETRACICLICAS.

71 SOLICITANTE (ES)

RESEARCH CORPORATION

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

405 Lexington Avenue. New York, New York 10017, Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)

Andrew S. Kende; John E. Mills y Yuh-Geng Tsay. Estadounidenses los dos primeros y ciudadano de Taiwan, República de China el último, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

POOR  
QUALITY

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporciona un nuevo método de síntesis de ciertas quinonas tetracíclicas. En especial, se proporciona una nueva vía a la síntesis de (+)-7-desoxidaunomicinona y análogos de la misma, que incluye la provisión de nuevas quinonas tricíclicas y tetracíclicas intermedias. La 7--desoxidaunomicinona derivada de la daunomicina natural es un compuesto conocido, que a su vez es un producto intermedio en la preparación de los antibióticos antitumorales clínicamente aceptados daunomicina y su derivado adriamicina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La adriamicina, un compuesto antibiótico que es útil en el tratamiento de ciertos tumores, está descrita y reivindicada en la patente estadounidense n° 3.590.028 de Arcamone y colaboradores. Otro procedimiento para la preparación de adriamicina se encuentra en la patente estadounidense n° 3.803.124 de Arcamone y colaboradores. Dicha patente también indica que la adriamicina puede ser preparada a partir de daunomicina o de su daunomicinona aglicona que están descritas y reivindicadas en la solicitud de patente estadounidense número de serie 404.550, presentada el 6 de Octubre de 1964 por D.I. Marco y colaboradores.

Una síntesis total de la daunomicinona ha sido descrita por Wong y colaboradores (Canad. J. Chem., 51, 446 (1973)). Esta síntesis, aunque aparentemente operante, da unos rendimientos tan pequeños que su aplicación como alternativa comercialmente viable a la derivación por fermentación de la daunomicina y de la adriamicina no se considera factible.

Otra aproximación a la síntesis de (+)-9-desoxidaunomicinona, otro producto intermedio en la síntesis de la daunomi-

1       cina, ha sido descrita por el solicitante de esta misma pa-  
tente y sus colaboradores en J.Amer.Chem.Soc., 97, 4425  
5       (1975). Esta aproximación es bastante diferente de la utili-  
zada para la síntesis de la daunomicinona que será descrita  
y reivindicada aquí.

También se observará que la copulación de daunomicino-  
na con el azúcar apropiado para formar daunomicina (también  
conocida como daunorrubicina) se encuentra en Acton y cola-  
boradores, J.Med.Chem.; 17, 659 (1974). El azúcar daunosami-  
na utilizada en la síntesis de Acton de la daunomicinona es-  
10       tá descrita en Marsh y colaboradores, Chem.Comm., 973 (1967).

DESCRIPCION DE LA TECNICA ANTERIOR

El primer compuesto nuevo en la secuencia de síntesis  
a describir y reivindicar aquí es el éter de la 5-hidroxi-  
15       quinizarinquinona, en especial un éter alquílico inferior,  
especialmente el éter metílico. El precursor inmediato en es-  
ta síntesis es la 1,4,5-trimetoxi-9,10-antraquinona que está  
descrita en varias publicaciones, por ejemplo, Wiles y Thomas,  
J.Chem.Soc., 4811 (1956). La 5-hidroxi-1,4,9,10-antradiquino-  
20       na es también conocida (Dimroth y Hilcken, Ber., 54, 3050  
(1921)). Aunque puede pensarse que la 5-hidroxiantradiquino-  
na es un material de partida adecuado para la obtención del  
correspondiente éter, de hecho no ocurre así. Ha sido indica-  
do por Wiles y por Dimroth que las condiciones que se requie-  
25       rirían para alquilar, en especial para metilar, un fenol con  
puente de hidrógeno de este tipo serían tan intensas que se  
destruiría el producto deseado. Debe observarse a este respec-  
to que el 5-metoxiéter se descompone por encima de 85°C o en  
presencia de una base fuerte y por lo tanto no sería fácilmen-  
30       te accesible por O-alquilación, adecuadamente metilación, del

1 correspondiente fenol.

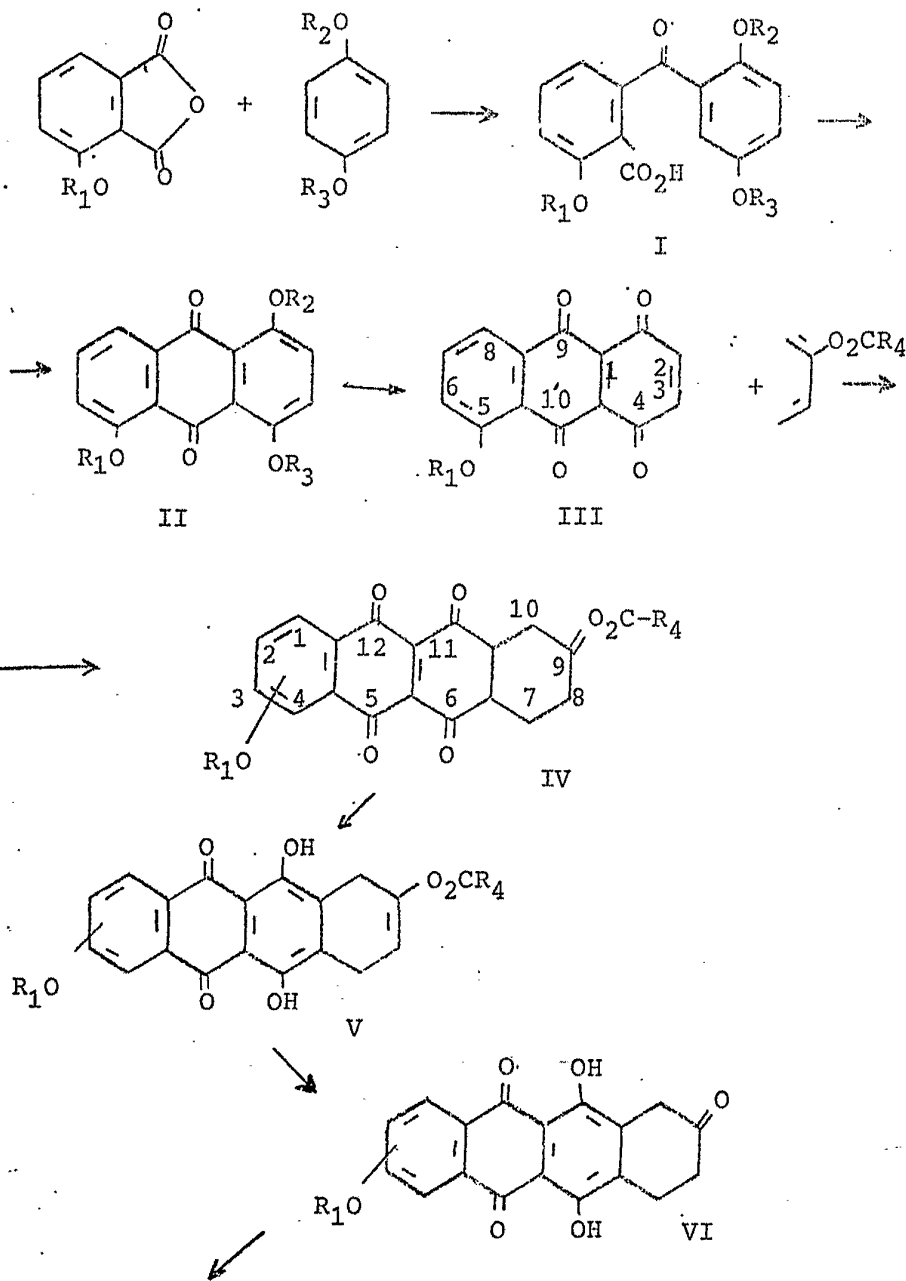
5 La desalquilación oxidativa del triéter de 1,4,5-tri-hidroxi-9,10-antraquinona al correspondiente monoéter de 5-hidroxi-1,4,9,10-antraquinona se realiza por el método de Snyder y Rappaport, J. Amer. Chem. Soc., 94, 227 (1972).

10 En Inhoffen y colaboradores, Ber. 90, 1448 (1957), se describe una reacción de Diels-Alder de un tipo relacionado pero distinguible de la conversión de la quinizarinquinona (III) en la secuencia de reacción principal en la correspondiente naftacentetraona (IV). Esta reacción puede distinguirse de aquella en que la reacción de la referencia se refiere a ésteres y éteres de 1-hidroxi-1,3-butadieno y la secuencia de reacción de esta invención se refiere a ésteres de 2-hidroxi-1,3-butadieno. Aunque a primera vista esta diferencia puede parecer mínima, debe observarse que la referencia trata no solamente de la adición en las posiciones 2 y 3 sino también en las posiciones 4a y 9a del núcleo de quinizarinquinona. La provisión de los buenos rendimientos obtenidos en el procedimiento de esta invención mediante adición a través de las posiciones 2 y 3 no puede considerarse como una conclusión prevista y depende en alto grado del o de los sustituyentes del componente diénico. Así, el 2-etoxi-1,3-butadieno adiciona en nuestras manos principalmente en el doble enlace 4a, 9a indeseado, como ocurre en ciertos ejemplos citados por Inhoffen.

#### COMPENDIO DE LA INVENCION

30 Se proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de ciertas quinonas y poliquinonas policíclicas, en especial se proporciona un método de síntesis de (+)-daunomicinona y análogos de la misma.

El esquema de reacción general está indicado a continuación. Se observará que el compuesto I donde  $R_1 = R_2 = R_3 =$  metilo es un compuesto conocido. Análogamente, el compuesto II donde  $R_1 = R_2 = R_3 =$  metilo o H son compuestos conocidos.



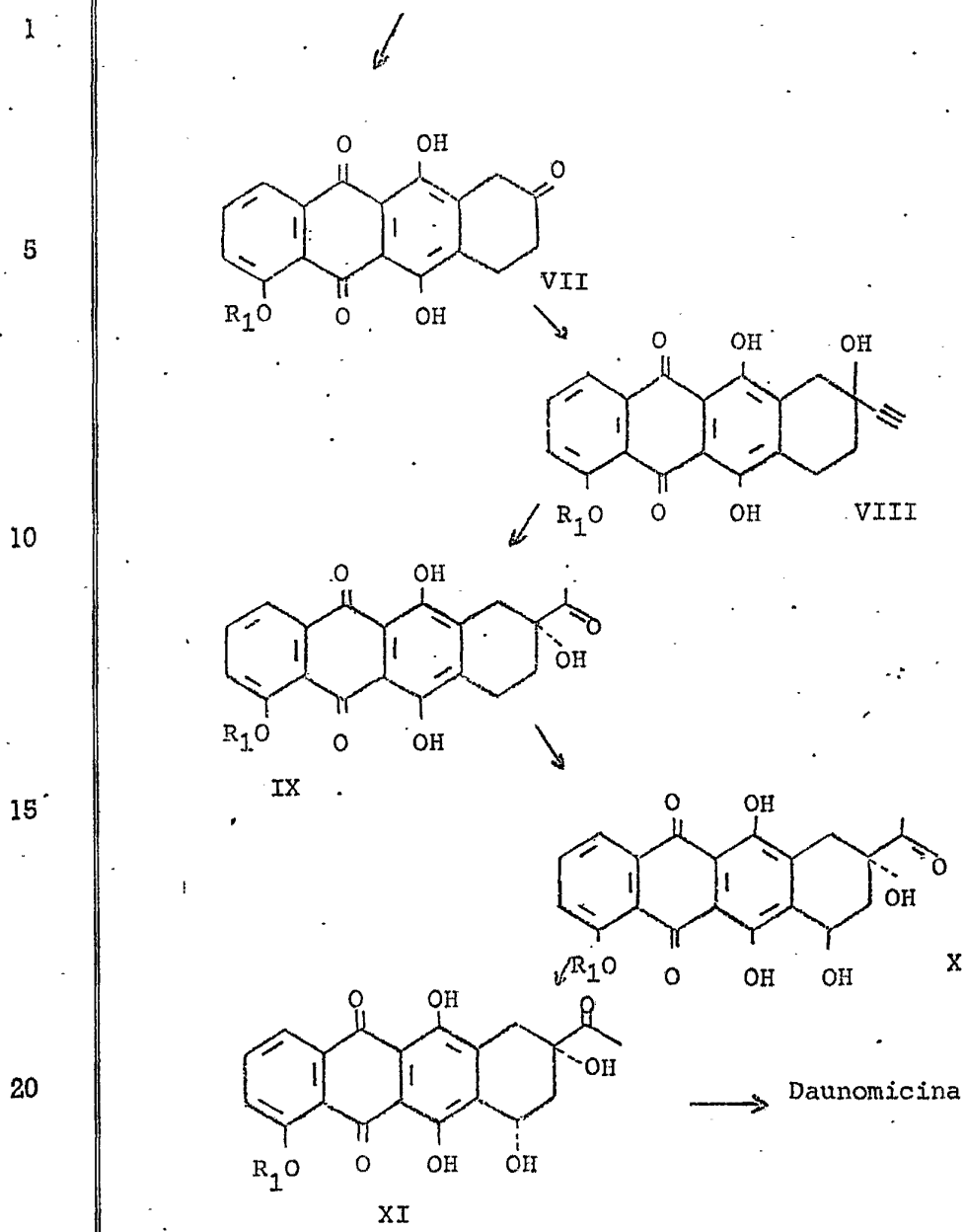
10

15

20

25

30



Como puede observarse en el esquema de reacción anterior, los materiales de partida adecuados para el procedimiento de esta invención pueden ser compuestos trihidroxilados de fórmula (II) cuando se desea producir el análogo 4-O-desmetilado de la (+)-7-desoxidaunomicinona, conocida también como (+)-7-desoxicarminomicinona, que es un producto intermedio hacia la carminomicina-I biológicamente activa descrita,

1       entre otros, por M. Wani y colaboradores, J.Am.Chem.Soc.,  
      97, 5955 (1975) . Análogamente, si este compuesto es el com-  
      puesto final deseado, el compuesto (II) puede ser el triés-  
5       ter. Como el compuesto trihidroxilado es fácilmente asequi-  
      ble (véase, por ejemplo, la patente estadounidense número  
      1.963.136 de Kirk y colaboradores), parece que no hay difi-  
      cultad en sintetizar el triéster.

      Cuando se desea obtener un compuesto de fórmula gene-  
      ral (IX) donde el grupo en la posición 4 es un éter, enton-  
10       ces es conveniente comenzar la reacción con un compuesto de  
      fórmula general (II), donde la fórmula (II) es un triéter.  
      Los triéteres de fórmula general (II) pueden ser fácilmente  
      preparados mediante una reacción de Friedel-Crafts entre el  
      anhídrido ftálico apropiado y el correspondiente diéter de  
15       la hidroquinona. El ácido bicíclico resultante (I) se some-  
      te después a un cierre de anillo mediante un agente ciclodes-  
      hidratante, adecuadamente ácido sulfúrico concentrado, fluo-  
      ruro de hidrógeno anhidro o ácido polifosfórico, para dar el  
      triéter deseado (II).

20       Después el compuesto (II) se oxida para dar la corres-  
      pondiente quinizarinquinona (III) sustituida. Cuando el com-  
      puesto (II) es un triéter, el compuesto (III) será el 5-éter  
      de la quinizarinquinona. En este caso, se prefiere utilizar  
      como oxidante óxido de plata (II) en un disolvente orgánico  
25       miscible con agua adecuado, en presencia de un ácido mineral.  
      Cuando en el compuesto (II)  $R_2 = R_3 = H$ , la oxidación puede  
      llevarse a cabo mediante oxidantes a base de metales pesados,  
      tales como nitrato cérico amónico o tetraacetato de plomo en  
      ácido acético. Cuando se desea formar compuestos conducentes  
30       a la carminomicina donde hay un grupo hidroxí en la posición

1 5, se prepara la 5-hidroxiquinizarinquinona por métodos conocidos en la técnica y se utiliza como material de partida en esta fase.

5 El compuesto de quinizarinquinona (III) se somete después a una reacción de Diels-Alder con un éster de 2-hidroxi-1,3-butadieno para dar la mezcla de regioisómeros, a saber, los 1- y 4-éteres o ésteres del 9-éster de 7,10-dihidro-1,9- y 4,9-dihidroxi-5,6,11,12-naftacentetraona (IV).

10 Análogamente, cuando el compuesto (III) es la 5-hidroxiquinizarinquinona en lugar de su éter, el compuesto (IV) está constituido por la correspondiente mezcla de los 9-ésteres 1- y 4-fenólicos.

15 La mezcla de los regioisómeros del compuesto (IV) se hace reaccionar después con un aceptor de protones o un donador de protones, en un disolvente adecuado, para dar el correspondiente 9-éster de 7,10-dihidro-1,6,9,11- y 4,6,9,11-tetrahidroxi-5,12-naftacendiona y sus correspondientes 1- y 4-éteres (compuesto V).

20 Después se escinde el 9-éster, adecuadamente mediante un ácido mineral en un disolvente orgánico miscible con agua como etanol, ácido acético acuoso o tetrahidrofurano, para dar 7,10-dihidro-1,6,11- y 4,6,11-trihidroxi-5,9,12(8H)-naftacentriona y sus 1- y 4-éteres (compuestos VI). Una base suave también actúa pero no tan eficientemente. La conversión  
25 directa de los aductos de Diels-Alder (IV) en compuestos (VI) con un ácido fuerte en un disolvente orgánico miscible con agua constituye una alternativa factible a la secuencia en dos etapas antes indicada y transcurre con un rendimiento comparable.  
30

El compuesto (VII) se convierte después en el correspon-

1 diente 9-etinilcarbinol por reacción con un acetiluro de me-  
tal alcalino o un reactivo etínflico de Grignard para dar  
el 4-éter de 9-etinil-7,10-dihidro-4,6,9,11-tetrahidroxi-  
5,12(8H)-naftacendiona (VIII). El radical etinilo del com-  
5 puesto (VIII) se hidrata para dar el 4-éter de 9-acetil-7,10-  
dihidro-4,6,9,11-tetrahidroxi-5,12(8H)-naftacendiona (IX).  
Cuando el 4-éter es el éter metílico, el compuesto (IX) es  
la (+)-7-desoxidaunomicinona y cuando, en lugar de un grupo  
éter en la posición 4, hay un grupo hidroxilo, el compuesto  
10 (IX) es la (+)-7-desoxicarminomicinona.

Tanto la desoxidaunomicinona como la desoxicarminomi-  
cinona pueden ser convertidas en el correspondiente compues-  
to 7-hidroxilado y a partir de allí en daunomicina y carmi-  
nomicina por diversos métodos. La introducción del grupo 7-  
15 hidroxilo puede realizarse mediante una nueva variante de la  
bromación bencílica, seguida de solvolisis. La glicosidación  
subsiguiente en el hidroxilo C-7 se consigue en la forma des-  
crita anteriormente por Acton y colaboradores.

#### DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

##### Preparación de los materiales de partida

Los materiales de partida del procedimiento de esta  
invención pueden considerarse los compuestos de fórmula (III)  
antes descritos. La 4-hidroxiquinizarinquinona de esta fórmu-  
la general es un compuesto conocido y puede prepararse por el  
25 método de Dimroth y Hilcken (Ber., 54, 3050 (1921) o Kirk y  
colaboradores (patente estadounidense n° 1.963.136). Cuando  
el compuesto (III) es un 4-éter, debe considerarse un compues-  
to nuevo y puede prepararse por métodos generalmente conoci-  
dos a partir del éter apropiado del anhídrido 3-hidroxiftáli-  
co. En este procedimiento, puede emplearse cualquier éter  
30

1 apropiado, por ejemplo el grupo éter puede ser alquilo, ade-  
cuadamente alquilo inferior, por ejemplo metilo, etilo, pro-  
pilo, butilo o pentilo. El éter también puede ser un éter  
5 aralquílico tal como fenil-alquílico o fenilalquílico sustitui-  
do, donde el grupo alquilo es adecuadamente un grupo alqui-  
lo inferior, por ejemplo, donde el grupo alquilo inferior es  
uno de los citados anteriormente y cuyos sustituyentes pueden  
encontrarse en un número comprendido entre 1 y 5 y pueden  
10 ser alquilo, adecuadamente alquilo inferior como los citados  
anteriormente o alcoxi, adecuadamente alcoxi inferior tal co-  
mo los derivados oxi de los radicales alquilo inferior antes  
citados o halógeno, por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo.  
Además, en lo que antecede y en lo que sigue, el prefijo  
15 "alg inferior" puede considerarse como indicativo de un esque-  
leto carbonado saturado que contiene átomos de hidrógeno so-  
bre dicho esqueleto en todas las posiciones excepto en aque-  
lla por la que dicho esqueleto está unido a otro grupo y con-  
teniendo de 1 a 5 átomos de carbono.

20 Cuando el compuesto (III) es un 4-éster, puede ser pre-  
parado a partir del éter apropiado del anhídrido 3-hidroxi-  
ftálico en la misma forma que el 4-éter.

25 El anhídrido ftálico se somete después a una reacción  
de Friedel-Crafts con hidroquinona, diéter de hidroquinona o  
diéster de hidroquinona. Los grupos éter utilizados pueden  
ser iguales entre sí o diferentes y pueden ser iguales o di-  
ferentes del radical éter situado en la posición 3 del anhí-  
drido ftálico con el que han de reaccionar. Sin embargo, como  
25 en una fase subsiguiente de esta reacción dichos grupos éter  
han de ser oxidativamente separados para formar un radical  
30 quinona, se prefiere utilizar cualquier éter fácilmente ase-

1 quible dentro de esta categoría, entre los que se prefiere  
el p-dimetoxibenceno. Al realizar la reacción de Friedel-  
Crafts, el anhídrido 3-hidroxiftálico o sus derivados se re-  
coge en un disolvente orgánico seco, inerte a la reacción,  
5 para formar una solución o suspensión en el mismo. El disol-  
vente utilizado, naturalmente, no debe ser hidroxílico; se  
consideran adecuados los disolventes como cloruro de metile-  
no, nitrobenceno o disulfuro de carbono. A la mezcla se añar-  
de un exceso de cloruro de aluminio anhidro, adecuadamente  
10 un exceso de alrededor del 100 %. No existe ningún límite  
específico sobre la temperatura de la reacción; sin embargo,  
la reacción es bastante lenta a temperaturas inferiores a  
0°C y transcurre con demasiada rapidez a temperaturas ele-  
vadas, por lo tanto, se ha encontrado ventajoso efectuar la  
15 reacción a las temperaturas ambiente, es decir, a temperatu-  
ras comprendidas entre unos 10° y 30°C, adecuadamente alre-  
dedor de 20°C. A esta solución se añade el derivado de hi-  
droquinona en un disolvente similar. Se utiliza un exceso  
de dicho derivado de hidroquinona, adecuadamente un exceso  
20 del 100 % con respecto al anhídrido. La mezcla de reacción  
se agita fuertemente y una vez completada la adición, se con-  
tinúa agitando a la temperatura ambiente durante unas 12 a  
36 horas.

25 --Después la reacción se apaga vertiendo sobre una mez-  
cla de hielo y ácido clorhídrico concentrado. La suspensión  
se agita fuertemente y después se extrae con un disolvente  
orgánico polar no miscible con agua, adecuadamente un disol-  
vente hidrocarburado halogenado como cloroformo. Pueden em-  
plearse, aunque no se prefieren, otros disolventes orgánicos,  
30 por ejemplo, disolventes hidrocarburados como benceno. Duran-

1 te esta extracción, parte del cetoácido deseado puede precipitar y se recoge por filtración.

5 El extracto orgánico se lava con agua, se extrae con una base acuosa débil, adecuadamente un carbonato o bicarbonato de metal alcalino saturado, como carbonato o bicarbonato sódico y dicho extracto básico acuoso, después de lavado con una muestra limpia del disolvente orgánico utilizado en la etapa anterior, se acidula, adecuadamente con un ácido mineral, preferiblemente con ácido clorhídrico concentrado, 10 se enfría, adecuadamente entre -5 y +5°C y se separa el precipitado así formado, preferiblemente por filtración. Así se obtiene un producto de fórmula general (I) en el esquema de reacción anterior que, salvo la operación aconsejable de secar el mismo para eliminar la humedad que contiene, es de pureza suficiente para ser utilizado en la siguiente etapa 15 de la reacción.

20 Después el compuesto (I) se convierte en la correspondiente antraquinona (II) por reacción con un agente ciclodeshidratante. Puede utilizarse cualquier reactivo que deshidrate de esta manera un ácido O-benzoilbenzoico. Entre estos reactivos podemos citar el pentóxido de fósforo, ácido polifosfórico, fluoruro de hidrógeno anhidro y ácido sulfúrico concentrado; entre ellos se prefiere el ácido sulfúrico concentrado. El compuesto (I) se agrega poco a poco sobre un exceso sustancial de ácido sulfúrico concentrado agitado. Una 25 vez completada la adición, la mezcla se calienta a temperaturas moderadamente elevadas, adecuadamente alrededor de 70 a 90°C, con agitación constante, durante unos 15 a unos 40 minutos, adecuadamente alrededor de 20 minutos. La mezcla ahora de color azul se enfría a la temperatura ambiente y des- 30

1 pués la reacción se apaga vertiéndola sobre hielo machacado.  
A continuación se extrae la mezcla acuosa con un disolvente  
orgánico miscible con agua, preferiblemente un disolvente  
5 orgánico polar, adecuadamente un disolvente hidrocarburoado  
halogenado, preferiblemente cloroformo y el extracto orgánico  
se lava con álcali acuoso diluido y después con agua, después  
de lo cual se seca el extracto y el disolvente se separa pa-  
ra dar el producto deseado (II). Se prefiere purificar de  
nuevo el compuesto (II) y esta purificación puede conseguir-  
10 se por recristalización, adecuadamente en un alcohol infe-  
rior, como etanol o 2-butanol.

Después el compuesto (II) se oxida a compuesto (III).  
En el caso de un triéter, el compuesto (II) se recoge en un  
disolvente orgánico miscible con agua, inerte a la reacción.  
15 A la vista del hecho de que esta etapa implica una oxidación  
dicho disolvente debe ser relativamente inerte frente a la  
oxidación. Se ha encontrado que pueden utilizarse las ceto-  
nas, adecuadamente dialquilcetonas y preferiblemente acetona.  
Se prefiere también que el disolvente se caliente a una tempe-  
20 ratura igual o próxima a su punto de ebullición.

A la solución caliente se agrega un exceso sustancial  
del agente oxidante. Se prefiere utilizar entre 2 y 6 moles,  
adecuadamente alrededor de unos 3 a unos 5 moles, de agente  
oxidante por mol de compuesto (II). Se ha encontrado aconse-  
25 jable sonificar brevemente la mezcla para obtener una disper-  
sión uniforme del oxidante. Entre los agentes oxidantes que  
pueden utilizarse se prefiere especialmente el óxido de pla-  
ta (II) (óxido argéntico). Después se calienta la mezcla,  
adecuadamente a reflujo y se agita fuertemente. Después se  
30 inicia la reacción por adición de una pequeña cantidad de

1 ácido, adecuadamente un ácido mineral y preferiblemente ácido nítrico concentrado. La reacción es rápida y debe considerarse completa en 10 a 30 minutos.

5 El ácido utilizado debe ser un ácido fuerte; sin embargo, su cantidad es más crítica que su naturaleza. La cantidad de ácido utilizada debe ser exactamente suficiente para disolver a la totalidad del óxido de plata. Si se emplea una cantidad considerablemente superior a ésta, el agua presente en el ácido interfiere con la reacción y reduce los  
10 rendimientos obtenidos. Después se filtra la mezcla de reacción y el residuo se lava bien con agua y se seca a presión reducida para dar el compuesto 4-éter (III) apropiado, con pureza suficiente para tomar parte en la siguiente fase de la reacción.

15 Cuando el compuesto (II) contiene grupos éster en las posiciones 1 y 4 (es decir,  $R_2$  y  $R_3$  son acilo como se ha definido), el compuesto se escinde para dar el análogo de hidroquinona libre.

20 Cuando el compuesto (II) presenta la estructura de la hidroquinona ( $R_2 = R_3 = H$ ) la oxidación a III se realiza preferiblemente empleando tetraacetato de plomo en ácido acético.

25 La 4-hidroxiquinizarinquinona o su 4-éter (compuesto III) se recoge en un disolvente orgánico, preferiblemente en presencia de un ácido orgánico y se somete a una condensación de Diels-Alder con 2-éster de 2-hidroxi-1,3-butadieno. Como el grupo éster en la posición 2 del butadieno será separado dos etapas más adelante de la secuencia de reacción, su  
30 naturaleza no es en modo alguno crítica. Puede emplearse cualquier grupo éster bastante fácilmente hidrolizable. Entre

1 estos se encuentran los alcanosatos, adecuadamente los alcanosatos inferiores como acetato, propionato, butirato, valerato y similares, ésteres arolicicos, por ejemplo benzoatos y naftoatos y sus derivados sustituidos en el núcleo, aralcanosatos, adecuadamente arilalcanosatos inferiores, como fenilalcanosatos inferiores, adecuadamente bencilacetato, bencilpropionato, bencilbutirato y similares. Entre estos grupos, se prefieren el acetato y el benzoato simplemente por razones de fácil accesibilidad y coste.

5  
10 La reacción puede llevarse a cabo en disolventes polares o no polares; pueden emplearse disolventes hidrocarburoados, adecuadamente disolventes hidrocarburoados aromáticos como xileno o tolueno, análogamente pueden emplearse hidrocarburos halogenados como cloroformo o cloruro de metileno e igualmente mezclas de estos dos grupos de disolventes. Para aumentar el rendimiento del aducto deseado, se ha encontrado ventajoso emplear un ácido orgánico como disolvente o codisolvente. Se ha encontrado que son preferidos los ácidos alcanicos inferiores, adecuadamente el ácido acético. Se ha encontrado adecuado preparar una solución al 5-15 % en peso de las sustancias reaccionantes en una mezcla disolvente del disolvente inerte y el ácido. Se ha encontrado adecuada una mezcla de una parte de disolvente por dos partes (en volumen) del ácido, aunque también es satisfactorio el ácido acético puro. Para que sea máximo el rendimiento del producto deseado, es decir, un compuesto donde la adición tiene lugar como se ha indicado en el compuesto IV en lugar de en las posiciones 4a y 9a, la reacción debe llevarse a cabo bajo las condiciones más suaves compatibles con unas velocidades de reacción razonables. Por lo tanto, se prefiere efec-

15  
20  
25  
30

1       tuar la reacción a la temperatura ambiente, es decir, entre  
unos 10° y unos 40°C, adecuadamente alrededor de 20°C, du-  
rante unos 2 a unos 6 días y con agitación; a unos 20°C,  
5       el tiempo necesario para completar la reacción es alrededor  
de 4 días. El aducto (IV) formado en la reacción se separa  
habitualmente como precipitado y puede ser separado de la  
mezcla de reacción por filtración. El aducto puede ser pu-  
rificado después, adecuadamente lavándolo con agua y secán-  
dolo a presión reducida.

10       Después el aducto (IV) es enolizado al tautómero fenó-  
lico (V). La enolización se consigue por tratamiento de (IV)  
con un aceptor de protones o un donador de protones, en un  
disolvente orgánico adecuado. Se ha encontrado que pueden  
15       emplearse sales de ácidos alcanóicos, aroicos o aralcanóicos  
como acetatos, butiratos, benzoatos, naftoatos, fenilaceta-  
tos, fenilpropionatos y similares, en presencia del corres-  
pondiente ácido, adecuadamente el mismo ácido que forma el  
anión de la sal. Las condiciones preferidas son, por ejemplo  
20       calentar el compuesto en un ácido alcanóico disolvente que  
contiene una sal alcalina de ese ácido o en un ácido mineral  
o en ácido p-toluensulfónico. En una variante preferida de  
la reacción, el aducto se disuelve en ácido acético glacial a  
una temperatura inmediatamente por debajo de su punto de  
25       ebullición y al mismo se añade el aceptor de protones, prefe-  
riblemente acetato sódico anhidro. Solamente es necesario  
utilizar entre 0,1 y 0,3 mg del aceptor de protones por mol  
de aducto. La enolización tiene lugar muy rápidamente y es  
conveniente continuar calentando durante 1 o 2 minutos des-  
pués de la adición. Después la mezcla de reacción se enfría  
30       a la temperatura ambiente y se añade agua suficiente para pre

1        cipitar el aducto enolizado que después se separa, adecuada-  
mente por filtración, se lava y se seca a presión reducida.

5        La conversión en dos etapas de los aductos de Diels-  
Alder (IV) en las correspondientes 9-cetonas (VI) puede com-  
binarse en una sola calentando los compuestos (IV) con una  
pequeña cantidad de ácido fuerte en un disolvente orgánico  
miscible con agua (v.g. alcoholes inferiores), seguido de  
un tratamiento como el descrito antes para (VI). Esta vía  
alternativa da rendimientos similares a la secuencia en dos  
10        etapas.

15        El éster enólico (V) se hidroliza después a la corres-  
pondiente 9-cetona (VI). Aunque la hidrólisis propiamente  
dicha es una operación muy conocida en la técnica, debe adop-  
tarse un cuidado extremo para que en el transcurso de esta  
etapa se mantenga en un mínimo absoluto la presencia de agen-  
tes oxidantes, en especial aire, con objeto de evitar la  
aromatización indeseable del anillo alicíclico saturado. Es-  
te objetivo se consigue adecuadamente desgasificando el me-  
dio de reacción y efectuando la reacción en presencia de un  
20        gas sustancialmente inerte. Para este fin puede utilizarse  
cualquiera de los gases inertes o nitrógeno, siendo prefe-  
rido el nitrógeno por razones económicas. En el procedimien-  
to preferido, el éster enólico (V) se suspende en un alcohol,  
adecuadamente un alcohol inferior, por ejemplo etanol, se  
25        desgasifica la suspensión y el recipiente se lava con nitró-  
geno. Se añade a la suspensión un exceso de ácido mineral,  
preferiblemente ácido clorhídrico 6N, ya que este ácido no  
tiene ninguna propiedad oxidante. De nuevo se repite la des-  
gasificación y el lavado con nitrógeno, se calienta la mezcla  
30        a reflujo durante unas 4 a 8 horas, adecuadamente alrededor

1 de 6 horas, se enfría a la temperatura ambiente, adecuadamente  
alrededor de 20°C, se diluye con agua y la mezcla acuosa  
se extrae con un disolvente orgánico no miscible adecuado,  
5 preferiblemente un disolvente hidrocarburoado halogenado como  
cloroformo. El extracto clorofórmico se lava con agua, se se-  
ca y se separa el disolvente para dar un residuo que después  
se purifica para formar la 9-cetona (VI) deseada que a con-  
tinuación se purifica.

10 La purificación de la 9-cetona puede realizarse por  
cromatografía. Cuando las cantidades implicadas son pequeñas,  
se ha encontrado que la cromatografía sobre placas de gel de  
sílice y la elución con hexano al 5 % en cloroformo o metanol  
al 3 % en cloruro de metileno resulta operativa. Debe obser-  
15 varse que el producto (VI) no es un compuesto sencillo sino  
que, de hecho, es la mezcla regioisomérica de los 1- y 4-éteres  
o fenoles, según el caso. En algunas reacciones, la 9-ce-  
tona precipita directamente de la mezcla de reacción hidroeta-  
nólica enriquecida en el regioisómero 4-metoxi.

20 Estos regioisómeros pueden ser separados por cristali-  
zación diferencial. Se ha encontrado muy útil efectuar esta  
cristalización en etanol. El 4-isómero es el menos soluble  
y puede ser separado fácilmente del 1-isómero por tratamien-  
to con etanol a ebullición seguido de filtración. Se ha encon-  
25 trado suficiente efectuar dos tratamientos de esta manera,  
para separar el 1-isómero del 4-isómero. No es necesario de-  
cir que se producirá una cierta pérdida del 4-isómero en la  
solución así separada; sin embargo, este puede ser recupera-  
do por técnicas de cristalización conocidas. También pueden  
30 emplearse otros disolventes como acetato de etilo o alcohol  
isoamílico para la separación pero no ofrecen ninguna ventaja.

1 Aunque se prefiere realizar la resolución antes men-  
cionada de los regioisómeros antes de la etapa de etinilación,  
las reacciones son operativas sin dicha etapa y la resolución  
puede efectuarse en una fase posterior. Por lo tanto, cual-  
5 quier afirmación realizada en lo que sigue en relación con  
el compuesto 4-hidroxi o el 4-éter es igualmente aplicable a  
la mezcla de los correspondientes regioisómeros 1 y 4.

Es importante que el tratamiento de los 1- y 4-éteres  
metílicos correspondientes a la estructura VI ( $R_1 = CH_3$ ) con  
10 cloruro de aluminio anhidro en cloruro de metileno dé lugar  
a un alto rendimiento de los correspondientes derivados 1- y  
4-hidroxi (VI)  $R_1 = H$ ), proporcionando una vía alternativa a  
estos últimos compuestos.

15 La etinilación del compuesto (VII) puede llevarse a  
cabo por reacción con un reactivo etinílico de Grignard. En  
el método preferido, se purifica el acetileno, adecuadamente  
mediante paso consecutivo a través de alúmina y ácido sulfúri-  
co concentrado y se hace borbotear a través de un disolvente  
20 etéreo adecuado hasta que dicho disolvente está saturado con  
una cantidad suficiente de acetileno pero se continúa el bor-  
boteo. Pueden emplearse dioxano, tetrahidrofurano o éter di-  
etilico; sin embargo, se prefiere el tetrahidrofurano recién  
destilado en atmósfera inerte, tal como atmósfera de nitró-  
25 geno. Después la solución acetilénica se convierte en el co-  
rrespondiente reactivo de Grignard en la forma habitual, es  
decir, se añade poco a poco una cantidad predeterminada de un  
reactivo alquílico de Grignard adecuado, preferiblemente un  
haluro de alquil(inferior)magnesio, más adecuadamente haluro  
de etilmagnesio, en solución etérea. Cuando se ha agregado la  
30 totalidad del reactivo de Grignard, se interrumpe el paso de

1 acetileno y se añade en un disolvente etéreo adecuado, pre-  
feriblemente en tetrahidrofurano seco, una cantidad inferior  
a la equimolecular de una solución de compuesto (VI), pre-  
feriblemente conteniendo alrededor de 0,01-0,2 moles con  
5 respecto al reactivo de Grignard antes preparado. Después se  
agita la mezcla, adecuadamente a la temperatura ambiente, en  
atmósfera inerte, durante 12 a 18 horas aproximadamente. A  
continuación se apaga la mezcla de reacción, preferiblemente  
por adición de una solución saturada fría de cloruro amónico  
10 o ácido oxálico acuoso, se deja a un lado y se conserva la  
fase orgánica (etérea) y la fase acuosa se extrae con un di-  
solvente orgánico no miscible con agua, adecuadamente no hi-  
droxílico, preferiblemente acetato de etilo. Después se com-  
binan el extracto en acetato de etilo y el extracto etéreo,  
15 se secan y evaporan a sequedad para dar el etinil-carbinol  
(VIII). Este residuo puede ser purificado de nuevo.

El método de purificación no es crítico y dependerá de  
las cantidades existentes. Se ha encontrado que puede emplear-  
se la cromatografía sobre sílice, utilizando como eluyente  
20 una mezcla de un alcohol con un haluro de alquileo, adecua-  
damente metanol al 3 % en cloruro de metileno.

El etinil-carbinol (VIII) así producido se hidrata des-  
pués para formar el compuesto 9-hidroxi-9-acetílico deseado  
(IX). Cuando el sustituyente en la posición 4 es metoxi, este  
25 compuesto será la (+)-7-desoxidaunomicinona y cuando el sus-  
tituyente en la posición 4 es hidroxilo, el compuesto así pro-  
ducido será la (+)-7-desoxicarminomicinona.

En este procedimiento, el etinil-carbinol (VIII) se re-  
coge en un disolvente orgánico polar inerte a la reacción,  
30 adecuadamente un hidrocarburo halogenado como cloroformo, clo-

1 ruro de metileno o similares. También se prepara una solución  
reciente de ion mercúrico, preferiblemente en presencia de  
un ácido mineral. La fuente del ion mercúrico no es crítica,  
pudiendo emplearse sales de ácidos minerales como sulfato  
5 mercúrico o sales de ácidos orgánicos como acetato mercúri-  
co o el propio óxido mercúrico amarillo. En general se pre-  
fiere utilizar óxido mercúrico amarillo en una pequeña canti-  
dad de agua conteniendo alrededor del 15 % en volumen de  
ácido sulfúrico concentrado. La solución ácida se calienta  
10 entre 60 y 80°C, se agrega a la misma la solución del car-  
binol y la mezcla se calienta, adecuadamente a reflujo, du-  
rante unas 2 a 6 horas, adecuadamente alrededor de 4 horas,  
se enfría a la temperatura ambiente, se apaga en agua y se  
extrae con un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente  
15 orgánico no miscible con agua como cloroformo o similares.  
Se lavan los extractos orgánicos, se tratan con una base  
débil, adecuadamente bicarbonato sódico saturado, para sepa-  
rar las trazas residuales de ácido, se seca y se separa el  
disolvente.

20 El material residual, compuesto (IX), puede ser purifi-  
cado de nuevo, adecuadamente por cromatografía y de preferen-  
cia sobre gel de sílice, para dar la mezcla racémica del pro-  
ducto deseado.

25 En otro procedimiento posible, los compuestos (VIII)  
pueden convertirse en los 9-acetatos o trifluoracetatos de  
los compuestos (IX) por agitación con acetato mercúrico y tri-  
flúoracetato mercúrico, respectivamente, en un disolvente orgá-  
nico polar inerte, preferiblemente acetato de etilo. Bajo es-  
tas condiciones de reacción, ciertos compuestos del tipo VIII  
30 conducen directamente o en parte a los compuestos 9-hidroxi

1 libres (IX), aislados como se ha dicho. Por tratamiento posterior de los 9-ésteres con una base acuosa diluída se obtienen los compuestos 9-hidroxi libres (IX), que se aíslan y purifican como antes.

5 Como ya se ha dicho, los compuestos de fórmula general (IX) donde el 4-sustituyente es metoxi, es decir la (+)-7-desoxidaunomicinona y donde es hidroxi, es decir, (+)-7-desoxicarminomicinona, pueden ser convertidos en los compuestos 7-hidroxilados mediante una secuencia que transcurre a través de una bromación bencílica.

10 Aunque Wong y colaboradores (Canad.J.Chem., 51, 446 (1973)) han descrito una química similar utilizando N-bromosuccinimida sobre substratos afines pero diferentes, ese reactivo es generalmente poco satisfactorio cuando se aplica a los compuestos intermedios de nuestra invención.

15 El compuesto (IX) (como mezcla de regioisómeros o como el isómero 4-éter o hidroxi) se trata con una fuente de radicales libres de bromo, en condiciones que reducen esencialmente la acumulación de ácido bromhídrico.

20 Adecuadamente se recoge el compuesto (IX) en un disolvente orgánico inerte, no polar. Se añade bromo en un disolvente similar, en presencia de una fuente de radicales libres, adecuadamente una fuente de luz ultravioleta. Se reduce la concentración de ácido bromhídrico para evitar condiciones de bromación iónica, y se hace pasar a través del sistema reaccionante una corriente de gas inerte, adecuadamente una corriente de nitrógeno. También pueden emplearse otros medios de eliminación del ácido. Específicamente se hace borbotear nitrógeno seco a través de una solución diluída de la (+)-7-desoxidaunomicinona en tetracloruro de carbono. La solución

25

30

1 se irradia con una lámpara solar mientras se añade una solu-  
ción diluída de bromo en tetracloruro de carbono (en gran ex-  
ceso, por ejemplo un exceso de 2 a 6 veces) a lo largo de  
5 varias horas, v.g. 1-4 horas, con constante borboteo de ni-  
trógeno y agitación. El material bromado no se aísla como  
tal sino que simplemente se concentra. Después el material  
bromado se hidroliza para sustituir el bromo de la posición  
7 por un grupo hidroxilo. La hidrólisis puede realizarse en  
una o en dos etapas.

10 En el método en una sola etapa, se utiliza agua y una  
base débil, por ejemplo una solución acuosa de un carbonato  
alcalino o alcalino-térreo, como carbonato sódico o carbona-  
to cálcico. La hidrólisis puede conseguirse en medios esen-  
15 cialmente no acuosos haciendo pasar una solución del materia-  
bromado en un disolvente orgánico sobre alúmina o gel de sí-  
lice. Aunque la reacción se lleva a cabo en un ambiente esen-  
cialmente seco, ya que de otra forma la alúmina o el gel de  
sílice se obturarían, es aconsejable que o bien el disolven-  
te o bien la alúmina o gel de sílice contengan algo de agua,  
20 siendo adecuado hasta un 10 % en peso. Preferiblemente, el  
residuo recogido en cloroformo y la solución clorofórmica  
se hacen pasar a través de sílice, ya sea en forma de columna  
de gel de sílice o de placa de gel de sílice. La elución con  
un disolvente adecuado, por ejemplo metanol al 3 % en cloru-  
25 ro de metileno, da una mezcla de daunomicinona, 7 - e p i d a u-  
nomicinona y materiales de partida recuperados, en una rela-  
ción aproximada de 2:3:1,5.

30 En la hidrólisis en dos etapas, el material bromado se  
trata con un derivado adecuado de un ácido alcanóico; puede  
emplearse un éster o la sal de plata de un ácido alcanóico,

1 utilizándose adecuadamente la sal de plata. En el caso más  
adecuado se emplea trifluoracetato de plata. El 7-trifluor-  
acetato así producido se separa fácilmente, adecuadamente con  
una base débil, para dar el derivado 7-hidroxi deseado.

5 La epi-daunomicinona puede convertirse fácilmente en  
la daunomicinona deseada por epimerización ácida. En este  
procedimiento, la epidaunomicinona se recoge en ácido tri-  
fluoracético, se deja en reposo a la temperatura ambiente du-  
10 rante 1 a 3 horas aproximadamente, se apaga en agua, se ex-  
trae con un disolvente polar no hidroxílico, inmiscible con  
agua, preferiblemente un disolvente hidrocarburado halogena-  
do como cloroformo, se lava la solución con agua, se seca y  
se cromatografía como se ha dicho antes para dar la daunomici-  
15 nona deseada con un rendimiento del 75 % aproximadamente.

Se realiza una secuencia totalmente paralela de broma-  
ción bencílica, solvólisis y 7-epimerización catalizada por  
ácido con (+)-7-desoxicarminomicinona para dar (+)-carmino-  
micinona.

20 Otra vía alternativa para la obtención de (+)-7-desoxi-  
carminomicinona es la O-desmetilación de la (+)-7-desocidauno-  
micinona mediante cloruro de aluminio anhidro en un disolven-  
te orgánico inerte como benceno o cloruro de metileno, a tem-  
peraturas de 10-35°, preferiblemente 20°, durante unas 16 ho-  
ras. En las mismas condiciones, la (+)-daunomicinona es O-des-  
25 metilada para dar (+)-carminomicinona con un buen rendimiento;  
la (+)-daunomicinona natural reacciona de la misma forma pa-  
ra dar (+)-carminomicinona. Estos procedimientos indican que  
el acceso sintético a la serie de la carminomicinona es po-  
sible tanto partiendo de las variantes 5-hidroxi de la dauno-  
30 nona (III) como por desmetilación de los derivados de dauno-

1 micinona tetracíclica anteriores o del éter 4-metílico (VII)  
(R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>).

5 La (+)-7-desoxidaunomicinona sintética preparada mediante esta invención sirve no solamente como precursor de  
útiles sustancias antitumorales sino también como nuevo y  
sensible reactivo para ciertos iones metálicos, como cobalto (II), níquel (II), cobre (II) y circonio (IV). En presencia de los iones divalentes anteriores, una solución diluída (0,02-0,04M) de (+)-daunomicinona en metanol se colorea de púrpura y con circonio (IV) aparece un color rosa salmón. El límite de detección visual para el cobalto (II) es de  $3 \times 10^{-8}$  M.

15 La resolución óptica de la (+)-daunomicinona sintética se lleva a cabo por el método convencional de conversión en derivados diastereoméricos utilizando un agente de resolución quiral (Ct. Eliel, "Stereochemistry of Carbon Compounds", McGraw Hill, 1962, capítulo 4). En la variante preferida, la (+)-daunomicinona es monoesterificada con cloruro de 1-metoxiacetilo en piridina, se separan los ésteres C-7 diastereoméricos mediante cromatografía cuidadosa y el éster derivado de la (+)-daunomicinona se clarifica con una base diluída para dar (+)-daunomicinona.

20 La daunomicinona y sus análogos pueden ser convertidos en los correspondientes glicósidos por métodos muy conocidos y descritos en la bibliografía.

25 EJEMPLO 1

Acido 2-(2',5'-dimetoxibenzoil)-6-metoxibenzoico (I)

30 Se suspenden 17,8 g (0,1 moles) de anhídrido 3-metoxifáltico en 100 ml de cloruro de metileno seco (previamente destilado sobre carbonato potásico anhidro). A la suspensión

1 se añaden de una sola vez 30,5 g (0,23 moles) de cloruro  
de aluminio anhidro. La suspensión se vuelve rápidamente de  
color amarillo brillante y se agita a la temperatura ambien-  
te durante 2 horas. A la solución fuertemente agitada se añade  
5 lentamente una solución de 27,6 g (0,2 moles) de p-dime-  
toxibenceno en 100 ml de cloruro de metileno. La mezcla de  
reacción se agita durante la noche a 25° y se vierte sobre  
300 g de hielo y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. La  
suspensión se agita durante 30 minutos y después se extrae  
10 cuatro veces con 150 ml de cloroformo cada vez. Se recoge  
por filtración un precipitado blanco suspendido en la capa  
acuosa. El extracto orgánico se lava una vez con 200 ml de  
agua y cuatro veces con 150 ml cada vez de solución satura-  
da de bicarbonato sódico. El extracto acuoso bicarbonatado  
15 se lava una vez con 150 ml de cloroformo y se acidula con  
ácido clorhídrico concentrado; la mezcla se enfría en un  
baño de hielo y se filtra. El residuo se lava bien con agua,  
se seca a presión reducida y se combina con el precipitado  
blanco para dar ácido 2-(2',5'-dimetoxibenzoil)-6-metoxiben-  
20 zoico (I) en forma de sólido amarillo pálido (13 g, rendimien-  
to 41 %), p.f. 180-182°C (de etanol). IR (KBr): 2,95, 5,72 $\mu$ ;  
RMN (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7,60-6,80 (m, 6H), 6,10 (s, 1H), 3,75 (s, 3H),  
3,70 (s, 3H), 3,49 (s, 3H).

25 De acuerdo con los procedimientos anteriores, pero uti-  
lizando hidroquinona en lugar de p-dimetoxibenceno, se obtiene  
el correspondiente ácido 2-(2',5'-dihidroxibenzoil)-6-metoxi-  
benzoico.

30 Siguiendo los procedimientos anteriores, pero emplean-  
do anhídrido 3-acetoxi- o 3-benzoiloxi-ftálico en lugar del  
anhídrido 3-metoxiftálico, se obtienen los correspondientes

1 ácidos 2-(2',5'-dimetoxibenzoil)-6-acetoxi- y 6-benzoiloxi-  
benzoicos.

5 Siguiendo el procedimiento alternativo inmediatamente  
anterior, pero utilizando hidroquinona en lugar de p-dimeto-  
xibenceno, se obtienen los correspondientes ácidos 2-(2',5'-  
dihidroxibenzoil)-6-acetoxi- y 6-benzoiloxi-benzoicos.

EJEMPLO 2

1,4,5-Trimetoxiantraquinona (II)

10 Se añaden poco a poco 3 g (0,01 moles) de ácido 2-(2',-  
5'-dimetoxibenzoil)-6-metoxibenzoico (I) a 20 ml de ácido  
sulfúrico concentrado y agitado. Después de la adición, la  
mezcla se calienta en un baño de vapor con agitación cons-  
tante durante 20 minutos, se enfría a la temperatura ambien-  
te y se vierte sobre 400 g de hielo machacado y se extrae  
15 tres veces con 100 ml de cloroformo cada vez. El extracto  
orgánico se lava diez veces con 100 ml cada vez de una solu-  
ción acuosa de hidróxido sódico al 2 % y una vez con 100 ml  
de agua, después se seca sobre sulfato sódico anhidro y el  
disolvente se destila a presión reducida para dar 1,4,5-trime-  
20 toxiantraquinona (II) en forma de sólido amarillo pardo (2,7 g,  
rendimiento 90 %). Por recristalización en etanol se obtienen  
unos cristales amarillos, p.f. 201-203°C. IR(CDCI<sub>3</sub>): 5,92μ.  
RMN(CDCI<sub>3</sub>)δ: 7,88-7,20 (m, 5H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (d, 6H).  
Calculado: C, 68,46; H, 4,70. Encontrado: C, 68,33; H, 4,82.

25 Siguiendo los procedimientos anteriores, pero partien-  
do de cualquiera de los otros ácidos benzoicos preparados de  
acuerdo con el Ejemplo 1, se obtienen 1,4-dihidroxi-5-metoxi-  
antraquinona, 5-acetoxi-1,4-dimetoxiantraquinona, 5-benzoil-  
oxi-1,4-dimetoxiantraquinona, 5-acetoxi-1,4-dihidroxiantra-  
30 quinona y 5-benzoiloxi-1,4-dihidroxiantraquinona, respectiva-

1 mente.

EJEMPLO 3

5-Metoxiquinizarinquinona (III)

5 Se disuelven 0,596 g (2 milimoles) de 1,4,5-trimetoxi-  
antraquinona (II) en 60 ml de acetona caliente y a esta solu-  
ción caliente se añade 1 g (8 milimoles) de óxido argéntico.  
Mediante breve sonificación se forma una dispersión unifor-  
me de oxidante. La mezcla se calienta de nuevo hasta ebulli-  
ción en un baño de vapor y se agita fuertemente con un agi-  
10 tador magnético. Entonces se inicia la oxidación mediante la  
adición de 2 ml de ácido nítrico acuoso 6N. Después de la  
adición, la mezcla se agita mientras se enfría durante 20 mi-  
nutos más y se filtra. El residuo se lava bien con agua y se  
seca a presión reducida para dar 5-metoxiquinizarinquinona  
15 (III) en forma de sólido amarillo parduzco (0,44 g, rendi-  
miento 82 %), p.f. 252-253°C (desc.). IR(KBr): 5,94, 6,05 $\mu$ .  
RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,80-7,20 (m, 3H), 6,84 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).  
Calculado: C, 67,1; H, 2,98. Encontrado: C, 66,4; H, 2,92.

20 Siguiendo el procedimiento anterior, pero utilizando  
5-acetoxi-1,4-dimetoxiantraquinona o 5-benzoiloxi-1,4-dime-  
toxiantraquinona en lugar de 1,4,5-trimetoxiantraquinona,  
se obtiene la correspondiente 5-acetoxiquinizarinquinona o  
5-benzoiloxiquinizarinquinona.

EJEMPLO 4

5-Metoxiquinizarinquinona (III)

25 En un matraz de 5 ml, se muele durante 10 minutos a  
25° una mezcla de 80 mg (0,3 milimoles) de 1,4-dihidroxi-5-  
metoxiantraquinona, 180 mg de tetraacetato de plomo (al 10 %  
en ácido acético) y 0,3 ml de ácido acético. Se filtra la  
30 mezcla de reacción y el sólido se lava con agua. El sólido

1 crudo se recoge en un gran volumen de acetona, se filtrará la  
solución a través de Celite, se seca sobre sulfato sódico y  
se evapora a presión reducida para dar 48 mg (rendimiento  
5 60 %) de 5-metoxiquinizarinquinona. Los espectros y el pun-  
to de fusión de esta diquinona son idénticos a los de una  
muestra sintetizada por el método del Ejemplo 3.

10 Siguiendo el procedimiento anterior pero utilizando  
1,4-dihidroxi-5-acetoxiantraquinona o 5-benzoiloxiantraquino-  
na en lugar de 1,4-dihidroxi-5-metoxiantraquinona, se obtie-  
ne la correspondiente 5-acetoxiquinizarinquinona o 5-benzoil-  
oxiquinizarinquinona.

EJEMPLO 5

15 Mezcla regioisomérica de éteres 1- y 4-metílicos de 9-aceta-  
to de 6a, 7, 10, 10a-tetrahidro-1,9- y 4,9-dihidroxi-5,6,11,  
12-naftacentetraona (IV)

20 Se agitan 0,3 g (1,12 milimoles) de 5-metoxiquinizarin-  
quinona y 2,4 g (21,4 milimoles) de 2-acetoxi-1,3-butadieno  
en una mezcla disolvente de 10 ml de xileno y 20 ml de áci-  
do acético, a la temperatura ambiente, durante 4 días. Se  
separa un precipitado sólido amarillo que se lava bien con  
agua. Después de secar a presión reducida y filtrar a través  
de gel de sílice para separar los polímeros, se obtienen 0,3 g  
25 (rendimiento 71 %) de un sólido amarillo constituido por la  
mezcla regioisomérica de los ésteres 1- y 4-metílicos del  
9-acetato de 6a,7,10,10a-tetrahidro-1,9- y 4,9-dihidroxi-5,6,  
11,12-naftacentetraona (IV), p.f. 165-169°C. IR(CDCl<sub>3</sub>): 5,71,  
5,83, 6,01 $\mu$ . RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7,85-7,32 (m, 3H), 5,50 (m, 1H),  
4,05 (s, 3H), 3,80-3,45 (m, 2H), 2,70-2,35 (m, 4H), 2,20 (s,  
30 3H).

Siguiendo los procedimientos anteriores pero empleando

1 2-propionoxi- o 2-benzoiloxi-1,3-butadieno en lugar de 2-ace-  
toxi-1,3-butadieno, se obtiene el correspondiente 9-propiona-  
to o 9-benzoato, respectivamente.

5 De forma similar, pero utilizando 5-benzoxiquinizarin-  
quinona en lugar de 5-metoxiquinizarinquinona, se obtiene  
una mezcla regioisomérica de los análogos éteres 1-bencílico  
y 4-bencílico.

10 Análogamente, pero utilizando 5-acetoxiquinizarinqui-  
nona o 5-benzoiloxiquinizarinquinona en lugar de 5-metoxi-  
quinizarinquinona, se obtiene una mezcla regioisomérica de  
1,9-diacetato de 6a,7,10-tetrahidro-1,9- y 4,9-dihidroxi-  
5,6,11,12-naftacentetraona y 4,9-diacetato o 9-acetato-1-  
benzoato y 9-acetato-4-benzoato, respectivamente.

15 De forma análoga, siguiendo el procedimiento principal,  
pero utilizando 5-hidroxiquinizarinquinona en lugar de 5-me-  
toxiquinizarinquinona, se obtiene la mezcla de regioisómeros  
de los 9-ésteres de 6a,7,10,10a-tetrahidro-1,9- y 4,9-dihidro-  
xi-5,6,11,12-naftacentetraona.

EJEMPLO 6

20 Mezcla regioisomérica de los éteres 1-metílico y 4-metílico  
de 9-acetato de 7,10-dihidro-1,6,9,11- y 4,6,9,11-tetrahidro-  
xi-5,12-naftacendiona (V)

25 Se disuelven 0,38 g (1 milimol) de una mezcla regioiso-  
mérica de éteres 1- y 4-metílicos de 9-acetato de 6a,7,10,10a-  
tetrahidro-1,9- y 4,9-dihidroxi-5,6,11,12-naftacentetraona  
(IV) en 10 ml de ácido acético glacial, a 130-140°. A esta  
solución se añaden poco a poco 0,164 g (2,0 milimoles) de  
acetato sódico anhidro. Después de la adición, la mezcla se  
30 calienta durante 2 minutos más y se enfría a la temperatura  
ambiente. Se agrega agua suficiente para precipitar el pro-

1 ducto. El precipitado se lava bien con agua y se seca a pre-  
sión reducida para dar una mezcla isomérica de éter 1-metílico  
5 y 4-metílico de 9-acetato de 7,10-dihidro-1,6,9,11- y  
4,6,9,11-tetrahidroxi-5,12-naftacendiona (V) en forma de sólido rojo (0,37 g, rendimiento 100 %), p.f. 222-226°C. IR (CDCl<sub>3</sub>): 5,70, 6,18 $\mu$ . RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 13,80 (d, 1H), 13,40 (d, 1H), 8,04-7,28 (m, 3H), 5,60 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,50 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).

10 Siguiendo el procedimiento anterior pero partiendo de cualquiera de los compuestos preparados de acuerdo con el Ejemplo 5, se obtienen las correspondientes mezclas regioisoméricas de los derivados 9-éster de 7,10-dihidro-1,6,9,11- y 4,6,9,11-tetrahidroxi-5,12-naftacendiona.

EJEMPLO 7

15 Mezcla regioisomérica de éteres 1-metílico y 4-metílico de 7,10-dihidro-1,6,11- y 4,6,11-trihidroxi-5,9,12(8H)-naftacendiona (VI)

20 Se suspenden 33,8 mg (0,09 milimoles) de los enol-acetatos rojos (V) en 5 ml de etanol. La suspensión se desgasifica y se lava con nitrógeno. Se añaden a la mezcla 0,1 ml de ácido clorhídrico 6N y se desgasifica y se lava con nitrógeno de nuevo. La mezcla se agita a 80-85° durante 6 horas, se enfría a la temperatura ambiente y se diluye con 20 ml de agua. Se extrae la mezcla tres veces con 15 ml cada vez de  
25 cloroformo, el extracto clorofórmico se lava una vez con 20 ml de agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. Se destila el disolvente a presión reducida para dar 31 mg de un residuo rojo oscuro. El residuo se cromatografía sobre placas preparadas de sílice (eluyendo con hexano al 5 % en cloroformo)  
30 para dar una mezcla regioisomérica de éteres 1-metílico y 4-

1 metílico de 7,10-dihidro-1,6,11- y 4,6,11-trihidroxi-5,9,-  
12(8H)-naftacentriona (VI) en forma de sólido rojo oscuro  
(25,2 mg, rendimiento 84 %), p.f. 230-234°C (desc.). IR  
5 (CDCl<sub>3</sub>): 5,80, 6,18 $\mu$ . RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13,81, 13,30 (singletes,  
dos protones fenólicos del isómero 4-metoxi), 13,70, 13,41  
(singletes, dos protones fenólicos del isómero 1-metoxi),  
8,00-7,20 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,60 (d, 2H), 3,20 (m, 2H),  
2,64 (m, 2H).

10 Siguiendo el procedimiento anterior pero empleando el  
9-benzoato en lugar del 9-acetato, se obtiene el mismo pro-  
ducto.

15 Análogamente, cuando se utiliza la mezcla de éteres  
1-bencílico y 4-bencílico en lugar de los correspondientes  
ésteres 1-metílico y 4-metílico, se obtiene la correspondien-  
te mezcla de éteres 1-bencílico y 4-bencílico.

20 Siguiendo el procedimiento anterior pero partiendo de  
las mezclas regioisoméricas de 9-acetato o 9-benzoato de  
7,10-dihidro-1,6,9,11- y 4,6,9,11-tetrahidroxi-5,12-nafta-  
cendiona, se obtiene la correspondiente mezcla de 7,10-dihi-  
dro-1,6,11- y 4,6,11-trihidroxi-5,9,12(8H)-naftacentrionas.

25 Si siguiendo el procedimiento anterior se utiliza la  
mezcla de regioisómeros de los 9-ésteres de 6a,7,10,10a-te-  
trahidro-1,9- y 4,9-dihidroxi-5,6,11,12-naftacentetraona o  
los correspondientes éteres producidos de acuerdo con el  
Ejemplo 5, puede omitirse la etapa intermedia del Ejemplo 6  
para obtener directamente los productos anteriores.

#### EJEMPLO 8

Eter 4-metílico de 7,10-dihidro-4,6,11-trihidroxi-5,9,12(8H)-  
naftacentriona (VII)

30 La mezcla de isómeros producida de acuerdo con la rea-

1 lización principal del Ejemplo 7 (50:50) se calienta en etanol a ebullición y se filtra. El residuo se calienta de nuevo en etanol a ebullición y se filtra. El RMN del segundo  
 5 residuo indica una pureza superior al 90 % del éter 4-metílico (VII), p.f. 242-245°C (desc.). Calculado: C, 67,46; H, 4,14. Encontrado: C, 66,97; H, 4,31.

10 Siguiendo el procedimiento anterior, mediante un tratamiento similar de los otros regioisómeros producidos de acuerdo con el Ejemplo 7, se obtiene un medio de separación de dichos regioisómeros en los correspondientes componentes 1- y 4-isoméricos.

EJEMPLO 9

Eter 4-metílico de 9-etinil-7,10-dihidro-4,6,9,11-tetrahidroxi-5,12(8H)naftacendiona (VIII)

15 A través de 50 ml de tetrahidrofurano recién destilado se hace borbotear rápidamente, en atmósfera de nitrógeno, durante una hora, acetileno purificado haciéndolo pasar primero a través de una columna de alúmina y después a través  
 20 de ácido sulfúrico concentrado. Se añaden poco a poco 4 ml de bromuro de etilmagnesio 3,15M en éter (12,6 milimoles). Cuando cede la formación de espuma, se prosigue la adición paulatina de la solución de bromuro de etilmagnesio hasta que se ha agregado toda la solución. Se interrumpe el paso de acetileno y se añaden gota a gota 40 mg (0,12 milimoles)  
 25 de éter 4-metílico de 7,10-dihidro-4,6,11-trihidroxi-5,9,12-(8H)-naftacendiona (VII) en 50 ml de tetrahidrofurano seco. Una vez completada la adición, la mezcla se agita a la temperatura ambiente bajo nitrógeno seco durante la noche. La solución azul oscura se agrega cuidadosamente sobre 200 ml  
 30 de una solución acuosa saturada y fría de cloruro amónico y

1 después la fase acuosa se extrae dos veces con 50 ml cada vez  
de acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo se  
combinan con una solución de tetrahidrofurano y se lavan una  
vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y des  
5 pués con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se  
separa el disolvente para dar un residuo oscuro. El residuo  
se cromatografía sobre placas prep de sílice, eluyendo con  
metanol al 3 % en cloruro de metileno para dar 21,9 mg (ren-  
dimiento 50 %) de éter 4-metílico de 9-etinil-7,10-dihidro-  
10 4,6,9,11-tetrahidroxi-5,12(8H)-naftacendiona (VIII). IR. (CDCl<sub>3</sub>):  
2,77, 3,04, 6,19 $\mu$ . RMN(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13,88 (s, 1H), 13,48 (s, 1H);  
8,23-7,20 (m, 3H), 4,07-4,01 (d, 3H), 3,20-2,90 (m, 4H), 2,48  
(d, 1H), 2,10 (m, 3H; OH y CH<sub>2</sub>). Espectro de masas, m/e 364  
(M<sup>+</sup>), 346.

15 Siguiendo el procedimiento anterior pero utilizando el  
compuesto 4-hidroxi propiamente dicho o el éter 4-bencílico  
en lugar del éter 4-metílico, se obtiene la correspondiente  
9-etinil-7,10-dihidro-4,6,9,11-tetrahidroxi-5,12(8H)-naftacen-  
diona o el éter 4-bencílico de la misma.

20 Siguiendo los procedimientos anteriores pero utilizan-  
do como material de partida cualquiera de las mezclas 1- y 4-  
regioisoméricas preparadas de acuerdo con el Ejemplo 7, se  
obtienen las correspondientes mezclas 1- y 4-regioisoméricas  
de los 9-etinil-carbinoles apropiados.

25

#### EJEMPLO 10

#### (+)-7-Desoxidaunomicinona (IX)

30

A una solución caliente y fuertemente agitada de 78 mg  
de óxido mercuríco amarillo en 3 ml de agua y 0,5 ml de ácido  
sulfúrico concentrado se agrega rápidamente una solución de  
26 mg (0,07 milimoles) de éter 4-metílico de 9-etinil-7,10-

1 dihidro-4,6,9,11-tetrahidroxi-5,12(8H)-naftacendiona (VIII)  
en 5 ml de cloroformo. Después la mezcla se calienta a 70-  
80° durante 4 horas, se enfría a la temperatura ambiente,  
se vierte en 20 ml de agua y se extrae dos veces con 15 ml  
5 cada vez de cloroformo. Los extractos orgánicos se lavan con  
salmuera y después con agua y a continuación se secan sobre  
sulfato sódico anhidro. El residuo se cromatografía sobre  
placas prep de sílice para dar 10,9 mg (rendimiento 40 %) de  
10 una mezcla racémica de (+)-7-desoxidaunomicinona (IX). RMN  
(CDCl<sub>3</sub>) δ: 13,94 (d, 1H), 13,54 (s, 1H), 8,04-7,28 (m, 3H),  
4,03 (s, 3H); 2,98 (m, 4H), 1,92 (m, 2H). Espectro de masas,  
m/e 382 (M<sup>+</sup>), 364, 339; 321. Las propiedades espectroscópi-  
cas y cromatográficas de este material eran idénticas a la  
de la 7-desoxidaunomicinona procedente de (+)-daunomicinona  
15 natural.

Siguiendo el procedimiento anterior pero empleando la  
9-etinil-7,10-dihidro-4,6,9,11-tetrahidroxi-5,12(8H)-nafta-  
cendiona propiamente dicha en lugar de su éter 4-metílico,  
se obtiene (+)-7-desoxicarminomicinona, R<sub>F</sub> (en metanol al  
20 3 % en cloruro de metileno) = 0,44 con respecto a la dauno-  
micinona (R<sub>F</sub> = 0,14).

Análogamente, cuando se utiliza el éter 4-bencílico en  
lugar del éter 4-metílico, se obtiene el éter 4-bencílico de  
la (+)-7-desoxicarminomicinona.

25 Además, siguiendo el procedimiento anterior, cuando se  
utilizan como materiales de partida cualesquiera de las mez-  
clas 1- y 4-regioisoméricas de los 9-etinilcarbinoles prepa-  
rados de acuerdo con el Ejemplo 9, se obtienen las correspon-  
dientes mezclas 1- y 4-regioisoméricas de los 9-acetil-carbi-  
30 noles apropiados.

EJEMPLO 11

Mezcla regioisomérica de éteres 1- y 4-metílicos de 9-acetato de 9-acetil-7,10-dihidro-1,6,9,11- y 4,6,9,11-tetrahidroxi-5,12(8H)-naftacendiona

Se suspenden 15 mg (0,04 milimoles) de la mezcla regioisomérica de los éteres 1- y 4-metílicos de la 9-etinil-7,10-dihidro-1,6,9,11- y 4,6,9,11-tetrahidroxi-5,12(8H)-naftacendiona y 75 mg (0,24 milimoles) de acetato mercúrico en 10 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche. Se hace borbotear sulfuro de hidrógeno gaseoso a través de la mezcla hasta que ya no se forma más precipitado negro. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo se cromatografía sobre placas prep de sílice y se eluye con hexano al 10 % en cloroformo para dar una mezcla regioisomérica de éter 1- y 4-metílico de 9-acetato de 9-acetil-7,10-dihidro-1,6,9,11- y 4,6,9,11-tetrahidroxi-5,12(8H)-naftacendiona (4,2 mg, rendimiento 25 %). IR(CDCl<sub>3</sub>) 5,75, 5,82, 6,19 $\mu$ . RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 13,92 (s, 1H), 13,52 (s, 1H), 8,04-7,28 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,26-2,90 (m, 4H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,04 (s, 3H). Espectro de masas, m/e, 424 (M<sup>+</sup>, 7 %), 434 (3 %), 3,74 (39 %), 364 (100%).

Siguiendo el procedimiento anterior pero empleando los correspondientes éteres 1- y 4-bencílicos en lugar de la mezcla de éteres 1- y 4-metílicos, se obtiene la correspondiente mezcla de los 9-acetilacetatos apropiados. Sin embargo, cuando la mezcla correspondiente a los compuestos 1- y 4-hidroxi se hace reaccionar por el procedimiento anterior, se obtiene directamente una mezcla del isómero 1-hidroxi de (+)-7-desoxidaunomicinona y (+)-7-desoxicármimicinona, respectiva-

1 mente, con un rendimiento total del 73 %.

5 Siguiendo los procedimientos anteriores pero utilizando el compuesto 4-éter propiamente dicho, producido de acuerdo con el Ejemplo 9, en lugar de las mezclas regioisoméricas, se obtiene el correspondiente 9-acetil-acetato.

10 Siguiendo todos los procedimientos anteriores pero utilizando trifluoracetato mercuríco, propionato mercuríco, valerato mercuríco o benzoato mercuríco en lugar de acetato mercuríco, se obtienen a partir de los éteres (VIII) los correspondientes 9-acetil-trifluoracetato, propionatos, valeratos o benzoatos, respectivamente.

EJEMPLO 12

Mezcla regioisomérica de (+)-7-desoxidaunomicinona y su isó-  
mero 1-metoxi

15 Se disuelven 3 mg (0,07 milimoles) de la mezcla regioisomérica de éteres 1- y 4-metílicos de 9-acetato de 9-acetil-7,10-dihidro-1,6,9,11- y 4,6,9,11-tetrahidroxi-5,12(8H)-nafcendiona en 5 ml de etanol y 1 ml de agua. La solución se desgasifica y se lava con nitrógeno tres veces. A la mezcla  
20 resultante se añade 1 ml de solución acuosa 0,05N de hidróxido sódico y la solución resultante se desgasifica y lava con nitrógeno. La mezcla se vuelve azul oscura y se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre 10 g de hielo machacado y ácido clorhídrico  
25 acuoso 3N y se extrae dos veces con 10 ml cada vez de acetato de etilo. El extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se destila a presión reducida y el residuo se cromatografía sobre una placa prep de sílice y se eluye con hexano al 10 % en cloroformo para dar una  
30 mezcla de (+)-7-desoxidaunomicinona y su regioisómero 1-meto-

1 xi (2,7 mg, rendimiento 100 %).

5 Siguiendo los procedimientos anteriores pero partiendo de cualquiera de los otros 9-acetil-9-ésteres producidos de acuerdo con el Ejemplo 11, se obtiene el correspondiente 9-acetilcarbinol.

EJEMPLO 13

\* Daunomicinona y epi-daunomicinona

10 a) Se hace borbotear rápidamente nitrógeno seco a través de una solución de 7,1 mg de (+)-7-desoxidaunomicinona en 50 ml de tetracloruro de carbono. La solución se irradia con una lámpara solar GE mientras se añade muy lentamente y agitando 2 ml de una solución 0,1M de bromo en tetracloruro de carbono. La reacción se vigila periódicamente utilizando c.c.a.p. (tres columnas de Corasil de 2' x 1/8" (61, x 0,32 mm).  
15 eluidas con cloroformo en una unidad c.c.a.p. Waters, caudal 0,6 ml/minuto). La adición de bromo y la irradiación se prosiguen durante 2-3 horas hasta que la c.c.a.p. indica la desaparición de más del 80 % del material de partida. La solución se concentra y el residuo se recoge en cloroformo.

20 b) Una placa de cromatografía en capa fina de gel de sílice de 0,5 mm (F-254, EM Lab #5769-9H) se trata previamente por elución con metanol al 3 % en cloruro de metileno y se deja secar al aire en una vitrina. Después se aplica cuidadosamente la solución clorofórmica y la placa se eluye como  
25 es habitual con metanol al 3 % en cloruro de metileno. Se aíslan independientemente las bandas correspondientes a la (+)-daunomicinona ( $R_f = 0,27$ ), a la (+)-7-epi-daunomicinona ( $R_f = 0,25$ ) y a una pequeña cantidad de material de partida ( $R_f = 0,5$ ), se extrae con metanol al 10 % en cloruro de metileno y se concentra. Los valores de  $R_f$  anteriores se refieren  
30

1 a las placas hidratadas. Cada uno de los residuos se recoge  
en cloroformo y se filtra a través de una capa de fibra de  
vidrio y se concentra.

5 Mediante este procedimiento se obtienen los siguientes  
productos: (+)-daunomicinona (1,3 mg), (+)-7-epidaunomicino-  
na (2,1 mg) y (+)-7-desoxidaunomicinona (1,0 mg, material  
de partida).

10 Siguiendo el procedimiento anterior pero utilizando  
(+)-7-desoxicarminomicinona y otros 4-éteres de (+)-7-desoxi-  
carminomicinona en lugar de (+)-7-desoxidaunomicinona, se  
obtiene (+)-carminomicinona, (+)-7-epi-carminomicinona y  
15 (+)-7-desoxicarminomicinona (material de partida), todas las  
cuales pueden separarse entre sí y los correspondientes 4-  
éteres de las mismas cuando se utilizan como materiales de  
partida los (+)-7-desoxi-4-éteres apropiados.

EJEMPLO 14

Epimerización de (+)-7-epidaunomicinona a (+)-daunomicinona

20 Se recogen en 1,5 ml de ácido trifluoracético 2,4 mg  
de la (+)-7-epi-daunomicinona anterior y la solución se de-  
ja en reposo durante 2 horas a la temperatura ambiente. La  
mezcla de reacción se vierte en 5 ml de agua, se extrae con  
cloroformo y el cloroformo se lava bien con agua y después  
se seca sobre sulfato sódico. Por cromatografía como se ha  
25 descrito antes (metanol al 3 % en cloruro de metileno) se  
obtienen 1,8 mg de (+)-daunomicinona como producto principal,  
acompañado de trazas de 7-epidaunomicinona, una banda púrpu-  
ra no polar y dos bandas naranjas menos polares. La identidad  
de esta daunomicinona fué confirmada por espectro de masas y  
30 análisis c.c.a.p. (el mismo sistema que antes, caudal 1,0 ml

1 de cloroformo/3 minutos) por comparación con la (+)-daunomicinona obtenida a partir de daunomicina natural.

5 Siguiendo el procedimiento anterior pero partiendo de (+)-7-epicarminomicinona o cualquiera de los otros 4-éteres de (+)-7-epicarminomicinona, se obtienen los correspondientes (+)-carminomicinona y 4-éteres de (+)-7-carminomicinona.

EJEMPLO 15

Resolución de (+)-daunomicinona

10 Se recogen 10 mg de daunomicinona racémica en 2 ml de benceno seco y se añaden 3 gotas de piridina seca, seguidas de 30 mg de cloruro de 1-mentoxiacetilo recién preparado. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 30 minutos, se deja enfriar y después se vierte en agua y se extrae con cloroformo. Se combinan los extractos clorofórmicos, se lavan con solución acuosa de ácido oxálico al 5 % y después con agua y salmuera. El cloroformo se seca sobre sulfato sódico anhidro, se concentra a presión reducida y el residuo se aplica a una placa de cromatografía preparativa en capa fina de gel de sílice. Por elución con metanol al 3 % en cloruro de metileno (en volumen) se obtiene una banda naranja entre  $R_f = 0,3$  y  $0,38$ . Se retira cuidadosamente el segmento a  $R_f = 0,33$  y se extrae con metanol al 10 % en cloruro de metileno y después el eluato se concentra y recromatografía de forma idéntica. Así se obtiene el éster 1-mentoxiacetílico (a C-7 OH) de (+)-daunomicinona.

15

20

25

30 El éster 1-mentoxiacetílico se disuelve en 2 ml de etanol, la solución se desgasifica y se lava con nitrógeno tres veces y después se añaden varias gotas de hidróxido sódico 2M. La solución resultante se desgasifica y lava con nitrógeno de nuevo y después se agita a 25° durante 3 horas.

1 La mezcla se vierte sobre hielo y solución acuosa diluída  
de ácido oxálico, se extrae con cloroformo y los extractos  
se lavan y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de  
5 separar el disolvente, el residuo se cromatografía sobre sí-  
lice y se aísla la (+)-daunomicinona.

EJEMPLO 16

4-O-Desmetilación de los derivados de daunomicinona

10 a) Se recogen 14,7 mg de daunomicinona natural en  
100 ml de benceno anhidro. Se añade 1 g de arena de mar y  
la mezcla se agita hasta que toda la daunomicinona ha pasado  
a solución. La mezcla de reacción se agita bajo nitrógeno y  
se añaden 0,22 g de cloruro de aluminio anhidro. La mezcla  
de reacción se vuelve gradualmente púrpura; se continúa agi-  
tando a la temperatura ambiente durante la noche. La reacción  
15 se trata vertiéndola en 25 ml de solución acuosa de ácido  
oxálico al 25 % y las capas se mezclan bien hasta que se des-  
carga el color. La fase acuosa se extrae una vez con 10 ml  
de cloroformo y se agrega el cloroformo al benceno. Las fases  
orgánicas combinadas se lavan una vez con agua, se secan so-  
20 bre sulfato sódico anhidro y se concentran para dar (+)-car-  
minomicinona,  $R_f = 0,16$  (sobre gel de sílice, metanol al 3 %  
en cloruro de metileno, en volumen). El espectro de masas  
presenta las siguientes bandas: 384 ( $M^+$ , 45 %), 366 (7 %),  
348 (100 %), 341 (3 %), 333 (21 %), 323 (67 %), 305 (19 %),  
25 295 (39 %), 277 (16 %), 249 (8 %). El espectro RMN ( $CDCl_3$ )  
tomado utilizando espectroscopía de transformación Fourier  
da las siguientes bandas:  $\delta$  13,47, 12,96, 12,17 (s, 1H ea),  
7,14-7,25 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,27 (m, 2H). El espectro  
UV presenta máximos a 527, 512, 492, 480 y 466 nm.

30 La aplicación de la desmetilación anterior a la daunomi-

1 cinona racémica transcurre de manera idéntica para dar (+)-  
carminomicinona.

5 b) Tratando 11,5 mg de 7-desoxidaunomicinona en 45 ml  
de benceno seco con 0,5 g de arena de mar y 0,1 g de cloruro  
de aluminio anhidro bajo nitrógeno seco durante la noche,  
como en el ejemplo anterior, seguido de un tratamiento como  
el descrito antes, se obtienen 10,9 mg de 7-desoxicarminomi-  
10 cinona,  $R_f = 0,44$  (metanol al 3 % en cloruro de metileno en  
volumen). Espectro de masas: 368 (27 %), 327 (33 %), 326  
(21 %), 325 (100 %), 307 (20 %). RMN ( $CDCl_3$ ) : 13,62, 12,81,  
12,28 (s, 1H, ea), 7,84-7,25 (m, 3H), 2,38 (s, 3H).

15 c) Una suspensión de 20 mg (0,06 milimoles) del éter  
4-metílico de 7,10-dihidro-4,6,11-trihidroxi-5,9,12(8H)-naf-  
tacentriona (VII,  $R_1 = CH_3$ ) en 1 ml de cloruro de metileno  
anhidro se agita a la temperatura ambiente bajo nitrógeno  
seco con un exceso de cloruro de aluminio anhidro (133 mg,  
1 milimol). Al cabo de 16 horas, la mezcla de reacción se  
20 apaga con solución acuosa de ácido oxálico al 5 % como en el  
procedimiento anterior y el producto de desmetilación se  
aisla mediante tres extracciones con 20 ml de cloroformo ca-  
da vez, dos lavados con 20 ml de agua cada vez, secado sobre  
sulfato sódico y separación del disolvente. Se obtienen 17 mg  
del compuesto trihidroxi rojo. Espectro de masas: 324 ( $M^+$ ).  
25 RMN( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 13,64, 12,74, 12,22 (s, 1H, ea), 7,88-7,20 (m,  
3H), 3,60 (s, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,62 (t, 2H).

#### EJEMPLO 17

Valores cromatográficos de referencia para los materiales  
sintéticos

30 Utilizando espesores de 250 micras de placas GF de gel  
de sílice previamente recubiertas de Araltech (Uniplates) y

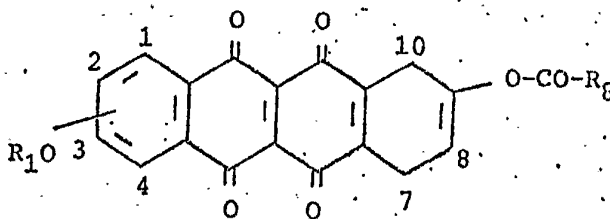
1 un disolvente eluyente constituido por metanol al 3 % en  
cloruro de metileno (en volumen), se observaron reproduci-  
blemente los siguientes valores de  $R_f$  ( $\pm$  0,01):

	(+)-daunomicinona	0,14
5	(+)-7-desoxidaunomicinona	0,26
	(+)-7-epidaunomicinona	0,08
	(+)-carminomicinona	0,16
	(+)-7-epicarminomicinona	0,13
	(+)-7-desoxicarminomicinona	0,44.

10 En resumen, la Patente de Invención que se so-  
licita deberá recaer sobre las siguientes:

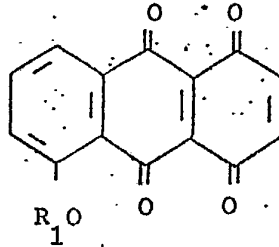
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de nue-  
vas quinonas tetracíclicas de fórmula:



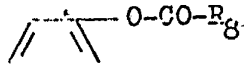
20 donde  $R_1$  es un grupo alquilo inferior o alcanilo infe-  
rior de 1 a 5 átomos de carbono; fenilo, fenilcarbonilo,  
fenil (sustituido) alquilo (inferior) o alcanilo infe-  
rior, donde los grupos sustituyentes son alquilo inferior  
25 y alcoxi inferior de 1 a 5 átomos de carbono o halógeno;  
y los radicales alquilo inferior y alcanilo inferior  
contienen de 1 a 5 átomos de carbono o hidrógeno,  $R_8$  res-  
ponde a la definición de  $R_1$  indicada anteriormente y  $R_1$   
y  $R_8$  pueden ser iguales o diferentes, cuyo procedimiento  
30 consiste en someter un compuesto de fórmula

1



5

a una condensación de Diels-Alder con un compuesto de fórmula



10

donde R<sub>1</sub> y R<sub>8</sub> son los definidos anteriormente, para obtener una combinación de los 1- y 4-regioisómeros.

15

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS QUINONAS TETRACICLICAS".

20

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de cuarenta y cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 de noviembre de 1976

BERNARDO UNGRIA

P.P.

25

30