



10 ES	11 NUMERO	10 AI
21	453.426	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	17.11.1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
673,513	5.4.1976	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	49 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C   A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS QUINONAS TETRACICLICAS.

71 SOLICITANTE (S)
RESEARCH CORPORATION

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
405 Lexington Avenue, New York, New York 10017, Estados Unidos.

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

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1  
5  
10  
RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporciona un nuevo método de síntesis de ciertas quinonas tetracíclicas. En particular, se proporciona una nueva vía a la síntesis de ciertos análogos de la (+)-7-deoxidaunomicinona que comprende la provisión de nuevos productos intermedios de quinona tricíclica y tetracíclica. Los productos de la vía de síntesis aquí proporcionada pueden ser convertidos en compuestos de conocida actividad anti-neoplásica.

15  
20  
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La patente principal de la presente solicitud, cuya descripción se incorpora aquí por referencia, está dirigida a la síntesis de ciertos conocidos antibióticos como la adriamicina y la daunomicina. Patelli y colaboradores han indicado ahora en la patente belga n° 830.090, concedida a la Societa Farmaceutici Italia S.p.A., que ciertos análogos de daunomicina son útiles en la terapia de las enfermedades neoplásicas. Entre estos análogos se encuentran la 4-desmetoxidaunomicina, 1-metoxidaunomicina y 1,4- y 2,3-dimetil-4-desmetoxidaunomicina.

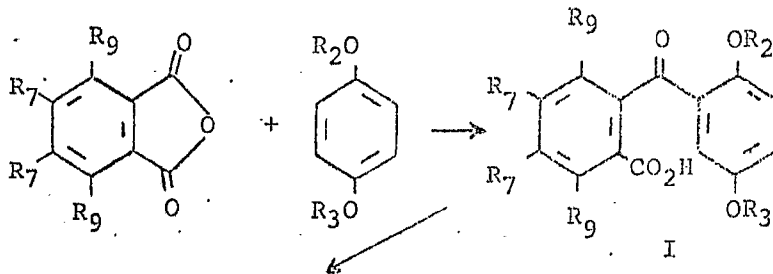
25  
30  
COMPENDIO DE LA INVENCION

Se proporciona un nuevo procedimiento para la preparación de ciertas quinonas y poliquinonas policíclicas y en especial se proporciona un método de síntesis de análogos de la daunomicinona.

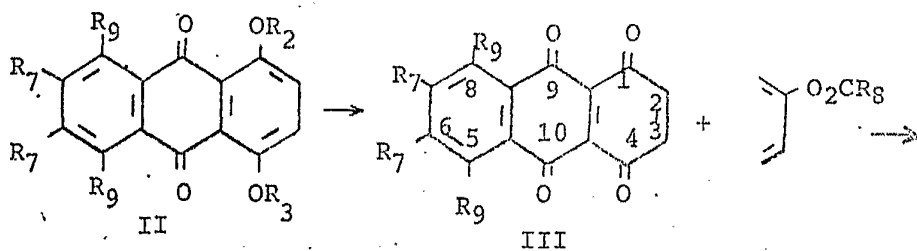
El esquema de reacción general está indicado a continuación donde  $R_2O$  y  $R_3O$  son grupos éter,  $R_7$  es hidrógeno o alquilo y  $R_9$  es hidrógeno, alquilo o éter. En las realizaciones preferidas,  $R_7$  o  $R_9$  es hidrógeno, aunque también es permisible que  $R_7 = R_9 = H$ . En (IXa),  $R_6$  es alcanóilo inferior y en

1 (IXb),  $R_6$  es hidrógeno.  $R_8$  es alquilo, alquilo sustituido, fenilo o fenilo sustituido.

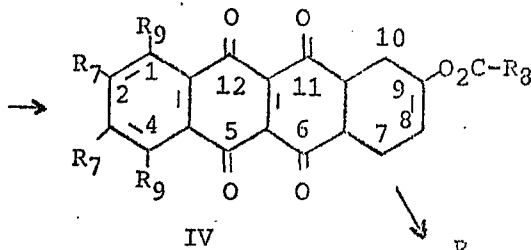
5



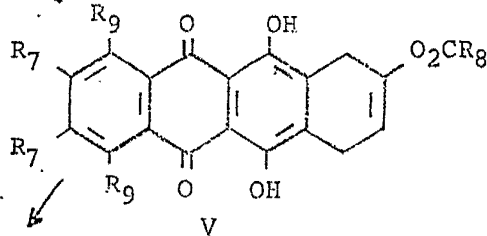
10



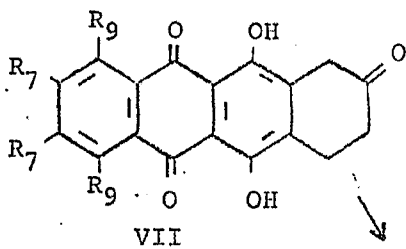
15



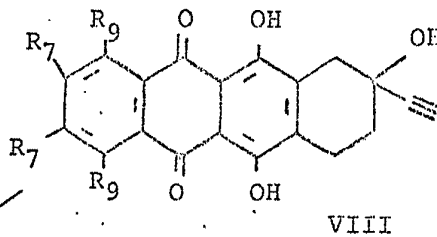
20



25



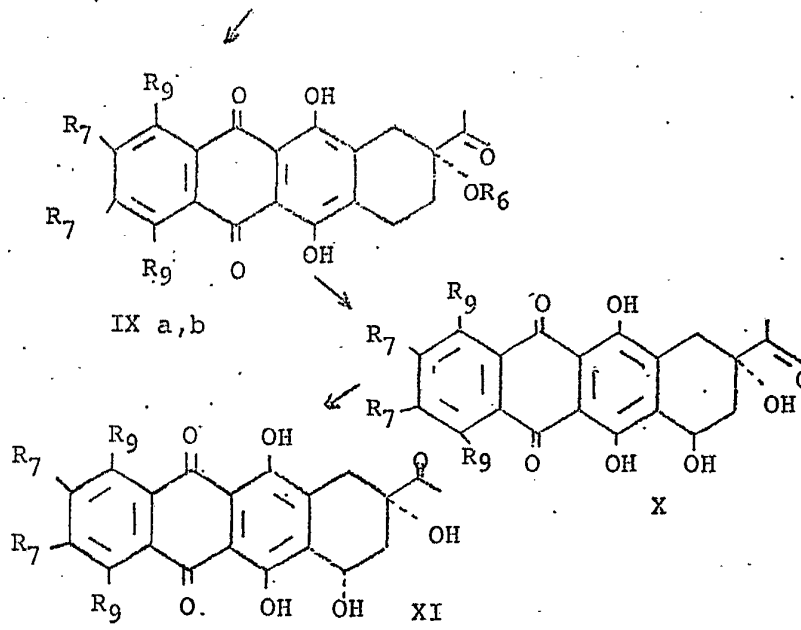
30



1

5

10



15

20

25

30

Los materiales de partida para las secuencias de reacción indicadas en el esquema de reacción anterior son los compuestos de fórmula (II). Estos compuestos pertenecen a dos categorías generales. La primera donde las posiciones del anillo A, es decir, las posiciones 5, 6, 7 y 8 del radical de quinizarinquinona, están sin sustituir o sustituidas, por ejemplo en 5 y 8 o 6 y 7, con un grupo alquilo. La segunda categoría es aquella donde las posiciones 5 y 8 están sustituidas con radicales éter. En la primera categoría, los compuestos de fórmula II se preparan fácilmente mediante una reacción de Friedel-Crafts entre el anhídrido ftálico apropiado y el correspondiente diéter de hidroquinona. El ácido resultante (I) se somete después a una reacción de cierre de anillo mediante un agente ciclodeshidratante, adecuadamente ácido sulfúrico concentrado, fluoruro de hidrógeno anhidro o ácido polifosfórico, para dar el 1,4-diéter deseado (II).

La segunda categoría se prepara por conversión de la 1,8-diamino-4,5-dihidroxi-antraquinona en 1,4,5,8-tetraalcoxi-antraquinona, adecuadamente la tetrametoxiantraquinona, por

1 métodos conocidos.

5 El compuesto (II) se oxida después para dar la correspondiente quinizarinquinona sustituida (III). Cuando el compuesto (II) es un tetraéter, se prefiere utilizar como oxidante el óxido de plata (II) en un disolvente orgánico adecuado, miscible con agua, en presencia de un ácido mineral. Cuando en el compuesto (II)  $R_7 = R_9 = H$  o alquilo, la oxidación puede realizarse mediante oxidantes de metales pesados tales como nitrato cérico amónico o mediante tetraacetato de plomo en ácido acético.

10 El compuesto de quinizarinquinona (III) se somete después a una reacción de Diels-Alder con un éster del 2-hidroxi-1,3-butadieno para dar el 9-éster de 7,10-dihidro-5,6,11,12-naftacentetraona (IV).

15 Después el compuesto (IV) se hace reaccionar con un aceptor de protones o un donador de protones, en un disolvente adecuado, para dar el correspondiente 9-éster de 7,10-dihidro-6,9,11-trihidroxi-5,12-naftacendiona (compuesto V).

20 A continuación se escinde el 9-éster, adecuadamente con un ácido mineral en un disolvente orgánico miscible con agua, como etanol, ácido acético acuoso o tetrahidrofurano, para dar 7,10-dihidro-6,11-dihidroxi-5,9,12(8H)-naftacentrionas (compuesto VII). Una base débil también es operativa pero no tan eficiente. La conversión directa de los aductos de Diels-Alder (IV) en compuestos (VI) con un ácido fuerte en  
25 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 correspondiente 9-etinilcarbinol por reacción con un acetiluro de me-

1 tal alcalino o un reactivo etínico de Grignard para dar  
la 9-etinil-7,10-dihidro-6,9,11-trihidroxi-5,12(8H)-nafta-  
cendiona (VIII). El radical etinilo del compuesto (VIII) se  
5 hidrata para dar la 9-acetil-7,10-dihidro-6,9,11-trihidroxi-  
5,12(8H)-naftacendiona (IX).

El compuesto (IX) puede convertirse en el correspon-  
diente compuesto 7-hidroxilado y desde allí en los productos  
10 finales deseados, por diversos métodos. La introducción del  
grupo 7-hidroxilo puede realizarse mediante una nueva varian-  
te de la bromación bencílica, seguida de solvólisis. La gli-  
cosidación subsiguiente en el hidroxilo C-7 se consigue en  
la forma indicada por Acton y colaboradores y Patelli y co-  
laboradores, patente belga 830.090.

15 La resolución óptica de los análogos sintéticos de (+)-  
daunomicinona se lleva a cabo por el método convencional de  
conversión en los derivados diastereoméricos utilizando un  
agente de resolución de quirales (Ct. Eliel, "Stereochemis-  
try of Carbon Compounds", McGraw Hill, 1962, capítulo 4).  
20 En las variantes preferidas, el análogo de (+)-daunomicino-  
na es monoesterificado con cloruro de 1-mentoxiacetilo en  
piridina, los ésteres C-7 diastereoméricos se separan por  
cromatografía cuidadosa y el éster derivado del análogo de  
(+)-daunomicinona se escinde con una base diluida para dar  
el análogo de (+)-daunomicinona.

25 La daunomicinona puede ser convertida en los correspon-  
dientes glicósidos por métodos conocidos y descritos en la  
bibliografía.

#### DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

##### Preparación de los materiales de partida

30 Los materiales de partida del procedimiento de esta

1 invención pueden considerarse los compuestos de fórmula  
(III) anteriores. La 4-hidroxiquinizarinquinona de esta fór-  
mula general es un compuesto conocido que puede ser prepara-  
do por el método de Dimroth y Hilcken (Ber., 54, 3050 (1921))  
5 o Kirk y colaboradores (patente estadounidense nº1.963.136).  
Cuando el compuesto (III) es un 1,4-diéter, debe considerar-  
se un compuesto nuevo y puede prepararse por métodos general-  
mente conocidos a partir del éter apropiado del anhídrido  
3,6-dihidroxiftálico. En este procedimiento, puede emplear-  
se cualquier éter apropiado, por ejemplo el grupo éter puede  
10 ser alquilo, adecuadamente alquilo inferior, por ejemplo me-  
tilo, etilo, propilo, butilo o pentilo. El éter también pue-  
de ser un éter aralquílico tal como fenil-alquílico o fenil-  
alquílico sustituido, donde el grupo alquilo es adecuadamen-  
te un grupo alquilo inferior, por ejemplo donde el grupo  
15 alquilo inferior es uno de los citados anteriormente cuyos  
sustituyentes pueden encontrarse en un número comprendido  
entre 1 y 5 y pueden ser alquilo, adecuadamente alquilo in-  
ferior como los citados anteriormente o alcoxi, adecuadamen-  
te alcoxi inferior tal como los derivados oxi de los radica-  
20 les 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 "alg inferior" puede considerarse  
como indicativo de un esqueleto carbonado saturado que con-  
tiene átomos de hidrógeno sobre dicho esqueleto en todas las  
25 posiciones excepto en aquella por la que dicho esqueleto es-  
tá unido a otro grupo y conteniendo de 1 a 5 átomos de car-  
bono.

30 El anhídrido ftálico se somete después a una reacción  
de Friedel-Crafts con hidroquinona, diéter de hidroquinona o

1 diéster de hidroquinona. Los grupos éter utilizados pueden  
ser iguales entre sí o diferentes y pueden ser iguales o di-  
5 ferentes del radical éter situado en la posición 3 del anhí-  
drido ftálico con el que han de reaccionar. Sin embargo, co-  
mo en una fase subsiguiente de esta reacción dichos grupos  
éter han de ser oxidativamente separados para formar un ra-  
dical quinona, se prefiere utilizar cualquier éter fácil-  
mente asequible dentro de esta categoría, entre los que se  
10 prefiere el p-dimetoxibenceno. Al realizar la reacción de  
Friedel-Crafts, el anhídrido 3-hidroxiftálico o sus deriva-  
dos se recoge en un disolvente orgánico seco, inerte a la  
reacción, para formar una solución o suspensión en el mismo.  
El disolvente utilizado, naturalmente, no debe ser hidroxí-  
15 lico; se consideran adecuados los disolventes como cloruro  
de metileno, nitrobenzono o disulfuro de carbono. A la mezcla  
se añade un exceso de cloruro de aluminio anhidro, adecuada-  
mente un exceso de alrededor del 100 %. No existe ningún lí-  
mite específico sobre la temperatura de la reacción; sin em-  
20 bargo, la reacción es bastante lenta a temperaturas inferior-  
es a 0°C y transcurre con demasiada rapidez a temperaturas  
elevadas. Por lo tanto, se ha encontrado ventajoso efectuar  
la reacción a las temperaturas ambiente, es decir, a tempera-  
25 turas comprendidas entre unos 10° y 30°C, adecuadamente alre-  
dedor de 20°C. A esta solución se añade el derivado de hidro-  
quinona en un disolvente similar. Se utiliza un exceso de  
dicho derivado de hidroquinona, adecuadamente un exceso del  
100 % con respecto al anhídrido. La mezcla de reacción se  
30 agita fuertemente y una vez completada la adición, se con-  
tinúa agitando a la temperatura ambiente durante unas 12 a  
36 horas.

1            Después la reacción se apaga vertiéndola sobre una  
mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado. La suspen-  
sión se agita fuertemente y después se extrae con un disol-  
vente orgánico polar no miscible con agua, adecuadamente un  
5            disolvente hidrocarburado halogenado como cloroformo. Pue-  
den emplearse, aunque no se prefieren, otros disolventes  
orgánicos, por ejemplo disolventes hidrocarbudos como  
benceno. Durante esta extracción, parte del cetoácido de-  
seado puede precipitar y se recoge por filtración.

10           El extracto orgánico se lava con agua, se extrae con  
una base acuosa débil, adecuadamente un carbonato o bicar-  
bonato de metal alcalino saturado, como carbonato o bicar-  
bonato sódico y dicho extracto básico acuoso, después de la  
15           vado con una muestra limpia del disolvente orgánico utili-  
zado en la etapa anterior, se acidula, adecuadamente con un  
ácido mineral, preferiblemente con ácido clorhídrico concen-  
trado, se enfría, adecuadamente entre -5 y +5°C y se sepa-  
ra el precipitado así formado, preferiblemente por filtra-  
ción. Así se obtiene un producto de fórmula general (I) en  
20           el esquema de reacción anterior que, salvo la operación acon-  
sejable de secar el mismo para eliminar la humedad que con-  
tiene, es de pureza suficiente para ser utilizado en la si-  
guiente etapa de la reacción.

25           Después el compuesto (I) se convierte en la corres-  
pondiente antraquinona (II) por reacción con un agente ci-  
clodeshidratante. Puede utilizarse cualquier reactivo que  
deshidrate de esta manera un ácido O-benzoilbenzoico. Entre  
estos reactivos podemos citar el pentóxido de fósforo, ácido  
30           polifosfórico, fluoruro de hidrógeno anhidro y ácido sulfú-  
rico concentrado; entre ellos se prefiere el ácido sulfúrico

1 concentrado. El compuesto (I) se agrega poco a poco sobre un  
exceso sustancial de ácido sulfúrico concentrado agitado.  
Una vez completada la adición, la mezcla se calienta a tem-  
peraturas moderadamente elevadas, adecuadamente alrededor  
5 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  
después la reacción se apaga vertiéndola sobre hielo macha-  
cado. A continuación se extrae la mezcla acuosa con un disol-  
10 vente orgánico miscible con agua, preferiblemente un disol-  
vente orgánico polar, adecuadamente un disolvente hidrocar-  
burado 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  
15 se separa para dar el producto deseado (II). Se prefiere pu-  
rificar de nuevo el compuesto (II) y esta purificación pue-  
de conseguirse por recristalización, adecuadamente en un alca-  
nol inferior, como etanol o 2-butanol. Después el compuesto  
(II) se oxida a compuesto (III). El compuesto (II) se recoge  
20 en un disolvente orgánico miscible con agua, inerte a la reac-  
ción. A la vista del hecho de que esta etapa implica una oxi-  
dación, dicho disolvente debe ser relativamente inerte fren-  
te a la oxidación. Se ha encontrado que pueden utilizarse las  
cetonas, adecuadamente dialquilcetonas y preferiblemente  
25 acetona. Se prefiere también que el disolvente se caliente a  
una temperatura 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  
30 oxidante por mol de compuesto (II). Se ha encontrado aconse-

1 jable sonificar brevemente la mezcla para obtener una dis-  
persión uniforme del oxidante. Entre los agentes oxidantes  
que pueden utilizarse se prefiere especialmente el óxido de  
5 plata (II) (óxido argéntico) cuando  $R_2$  es un grupo éter. Después se calienta  
la mezcla adecuadamente a reflujo y se agita fuertemente. Después se  
inicia la reacción por adición de una pequeña cantidad de  
ácido, adecuadamente un ácido mineral y preferiblemente áci-  
do nítrico concentrado. La reacción es rápida y debe conside-  
rarse completa en 10 a 30 minutos.

10 El ácido utilizado debe ser un ácido fuerte; sin em-  
bargo, su cantidad es más crítica que su naturaleza. La can-  
tidad de ácido utilizada debe ser exactamente suficiente pa-  
ra disolver a la totalidad del óxido de plata. Si se emplea  
una cantidad considerablemente superior a ésta, el agua pre-  
15 sente en el ácido interfiere con la reacción y reduce los  
rendimientos obtenidos. Después se filtra la mezcla de reac-  
ción 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  
20 la reacción.

Cuando en el compuesto (II)  $R_2 = R_3 = H$  o alquilo infe-  
rior, la oxidación a (III) se realiza preferiblemente emplean-  
do tetraacetato de plomo en ácido acético.

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

1 bastante fácilmente hidrolizable. Entre estos se encuentran  
los alcanosatos, adecuadamente los alcanosatos inferiores como  
acetato, propionato, butirato, valerato y similares, ésteres  
arólicicos, por ejemplo benzoatos y naftoatos y sus derivados  
5 sustituidos en el núcleo, aralcanosatos, adecuadamente aril-  
alcanosatos inferiores, como fenilalcanosatos inferiores, ade-  
cuadamente bencilacetato, bencilpropionato, bencilbutirato  
y similares. Entre estos grupos, se prefieren el acetato y  
el benzoato simplemente por razones de fácil accesibilidad  
10 y coste.

La reacción puede llevarse a cabo en disolventes po-  
lares o no polares; pueden emplearse disolventes hidrocar-  
burados, adecuadamente disolventes hidrocarburados aromáti-  
cos como xileno o tolueno, análogamente pueden emplearse hi-  
drocarburos halogenados como cloroformo o cloruro de metile-  
15 no e igualmente mezclas de estos dos grupos de disolventes.  
Para aumentar el rendimiento del aducto deseado, se ha en-  
contrado ventajoso emplear un ácido orgánico como disolven-  
te o codisolvente. Se ha encontrado que son preferidos los  
ácidos alcanosicos inferiores, adecuadamente el ácido acéti-  
co. Se ha encontrado adecuado preparar una solución al 5-15 %  
20 en peso de las sustancias reaccionantes en una mezcla disol-  
vente del disolvente inerte y el ácido. Se ha encontrado ade-  
cuada una mezcla de una parte de disolvente por dos partes  
25 (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 lu-  
gar de en las posiciones 4a y 9a, la reacción debe llevarse  
30 a cabo bajo las condiciones más suaves compatibles con unas

1 velocidades de reacción razonables. Por lo tanto, se prefie-  
re efectuar la reacción a la temperatura ambiente, es decir,  
entre unos 10° y unos 40°C, adecuadamente alrededor de 20°C,  
5 durante unos 2 a unos 6 días y con agitación; a unos 20°C,  
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 puri-  
ficado después, adecuadamente lavándolo con agua y secándolo  
10 a presión reducida.

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 uno o dos minutos  
30 después de la adición. Después la mezcla de reacción se enfría

1 a la temperatura ambiente y se añade agua suficiente para pre-  
cipitar el aducto enclizado 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 (VII) 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 (VII). Esta vía alter-  
10 nativa da rendimientos similares a la secuencia en dos etapas.

15 El éster enólico (V) se hidroliza después a la corres-  
pondiente 9-cetona (VII). 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 aro-  
matización indeseable del anillo alicíclico saturado. Este  
objetivo se consigue adecuadamente desgasificando el medio  
de reacción y efectuando la reacción en presencia de un gas  
20 sustancialmente inerte. Para este fin puede utilizarse cual-  
quiera de los gases inertes o nitrógeno, siendo preferido el  
nitrógeno por razones económicas. En el procedimiento prefe-  
rido, el éster enólico (V) se suspende en un alcohol, ade-  
cuadamente un alcohol inferior, por ejemplo etanol, se des-  
25 gasifica la suspensión y el recipiente se lava con nitrógeno.  
Se añade a la suspensión un exceso de ácido mineral, prefe-  
riblemente ácido clorhídrico 6N, ya que este ácido no tiene  
ninguna propiedad oxidante. De nuevo se repite la desgasifi-  
cación y el lavado con nitrógeno, se calienta la mezcla a  
30 reflujo durante unas 4 a 8 horas, adecuadamente alrededor de

1 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, pre-  
5 feriblemente un disolvente hidrocarburado halogenado como  
cloroformo. El extracto clorofórmico se lava con agua, se  
seca y se separa el disolvente para dar un residuo que des-  
pués se purifica para formar la 9-cetona (VI) deseada que  
a continuación 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 me-  
tanol al 3 % en cloruro de metileno resulta operativa.

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, adecuadamen-  
te mediante paso consecutivo a través de alúmina y ácido sul-  
fúrico concentrado y se hace borbotear a través de un disol-  
20 vente etéreo adecuado hasta que dicho disolvente está satu-  
rado con una cantidad suficiente de acetileno pero se conti-  
núa el borboteo. Pueden emplearse dioxano, tetrahydrofurano  
o éter dietílico; sin embargo, se prefiere el tetrahydrofu-  
rano recién destilado en atmósfera inerte, tal como atmósfe-  
ra de nitrógeno. Después la solución acetilénica se convier-  
25 te en el correspondiente reactivo de Grignard en la forma ha-  
bitual, es decir, se añade poco a poco una cantidad prede-  
terminada de un reactivo alquílico de Grignard adecuado,  
preferiblemente un haluro de alquil(inferior)magnesio, más  
adecuadamente haluro de etilmagnesio, en solución etérea.  
30 Cuando se ha agregado la totalidad del reactivo de Grignard,

1 se interrumpe el paso de acetileno y se añade en un disolven  
te etéreo adecuado, preferiblemente en tetrahidrofurano se-  
co, una cantidad inferior a la equimolecular de una solución  
del compuesto (VII), preferiblemente conteniendo alrededor  
5 de 0,01-0,2 moles con 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  
10 saturada fría de cloruro amónico o ácido oxálico acuoso, se  
deja a un lado y se conserva la fase orgánica (etérea) y la  
fase acuosa se extrae con un disolvente orgánico no miscible  
con agua, adecuadamente no hidroxílico, preferiblemente ace-  
tato de etilo. Después se combinan el extracto en acetato  
15 de etilo y el extracto etéreo, se secan y evaporan a seque-  
dad, 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 em-  
20 plearse la cromatografía sobre sílice, utilizando como elu-  
yente una mezcla de un alcohol con un haluro de alquileo,  
adecuadamente 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  
25 (IX).

En este procedimiento, el etinil-carbinol (VIII) se  
recoge en un disolvente orgánico polar inerte a la reacción,  
adecuadamente un hidrocarburo halogenado como cloroformo,  
cloruro de metileno o similares. También se prepara una so-  
30 lución reciente de ion mercúrico, preferiblemente en presen-

1           cia de un ácido mineral. La fuente del ion mercurico no es  
            crítica, pudiendo emplearse sales de ácidos minerales como  
            sulfato mercurico o sales de ácidos orgánicos como acetato  
5           mercurico o el propio óxido mercurico amarillo. En general  
            se prefiere utilizar óxido mercurico amarillo en una peque-  
            ña cantidad de agua conteniendo alrededor del 15 % en volumen  
            de ácido sulfúrico concentrado. La solución ácida se calienta  
            entre 60 y 80°C, se agrega a la misma la solución del car-  
10           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  
            orgánico no miscible con agua como cloroformo o similares.  
            Se lavan los extractos orgánicos, se tratan con una base  
15           débil, adecuadamente bicarbonato sódico saturado, para se-  
            parar las trazas residuales de ácido, se seca y se separa  
            el disolvente.

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

            En otro procedimiento posible, los compuestos (VIII)  
            pueden convertirse en los 9-acetatos o trifluoracetatos de  
            los compuestos (IX) por agitación con acetato mercurico y tri-  
25           fluoracetato mercurico, respectivamente, en un disolvente  
            orgánico polar inerte, preferiblemente acetato de etilo. Ba-  
            jo estas condiciones de reacción, estos compuestos del tipo  
            (VIII) conducen directamente o en parte a los compuestos 9-  
            hidroxi libres (IX), aislados como se ha dicho. Por trata-  
30           miento posterior de los 9-ésteres con una base acuosa diluida

1 se obtienen los compuestos 9-hidroxi libres (IX), se aislan  
y purifican como antes.

5 Como ya se ha dicho, los compuestos de fórmula gene-  
ral (IX) pueden ser convertidos en los compuestos 7-hidroxi-  
lados mediante una secuencia que transcurre a través de la  
bromación benfílica.

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

El compuesto (IX) se trata con una fuente de radicales  
libres de bromo, en condiciones que reducen esencialmente la  
acumulación de ácido bromhídrico.

15 Adecuadamente, se recoge el compuesto (IX) en un disol-  
vente orgánico inerte, no polar. Se añade bromo en un disol-  
vente similar, en presencia de una fuente de radicales li-  
bres, adecuadamente una fuente de luz ultravioleta. Se re-  
duce la concentración de ácido bromhídrico para evitar con-  
20 diciones de bromación iónica y se hace pasar a través del  
sistema reaccionante una corriente de gas inerte, adecuadamen-  
te una corriente de nitrógeno. También pueden emplearse otros  
medios de eliminación del ácido. Específicamente se hace bor-  
botear nitrógeno seco a través de una solución diluída de  
25 compuesto (IXb) en tetracloruro de carbono. La solución se  
irradia con una lámpara solar mientras se añade una solución  
diluída de bromo en tetracloruro de carbono (en gran exceso,  
por ejemplo un exceso de 2 a 6 veces) a lo largo de varias  
horas, v.g. 1-4 horas, con constante borboteo de nitrógeno  
30 y agitación. El material bromado no se aísla como tal sino

1 que simplemente se concentra. Después el material bromado  
se hidroliza para sustituir el bromo en la posición 7 por  
un grupo hidroxilo. La hidrólisis puede realizarse en una o  
en dos etapas.

5 En el método en una sola etapa, se utiliza agua y una  
base débil, por ejemplo una solución acuosa de un carbonato  
alcalino ó alcalino-térreo, como carbonato sódico o carbona-  
to cálcico. La hidrólisis puede conseguirse en medios esen-  
10 cialmente no acuosos haciendo pasar una solución del mate-  
rial bromado en un disolvente orgánico sobre alúmina o gel  
de sílice. Aunque la reacción se lleva a cabo en un ambiente  
esencialmente seco, ya que de otra forma la alúmina o el gel  
de sílice se obturarían, es aconsejable que o bien el disol-  
15 vente o bien la alúmina o gel de sílice contengan algo de  
agua, siendo adecuado hasta un 10 % en peso. Preferiblemen-  
te, el residuo recogido en cloroformo y la solución clorofór-  
mica 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 elu-  
20 ción con un disolvente adecuado, por ejemplo metanol al 3 %  
en cloruro de metileno, da una mezcla de los análogos de dau-  
nomicinona y 7-epidaunomicinona y materiales de partida recu-  
perados, en una relación aproximada de 2:3:1,5.

25 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,  
utilizándose adecuadamente la sal de plata. En el caso más  
adecuado se emplea trifluoracetato de plata. El 7-trifluorace-  
tato así producido se separa fácilmente, adecuadamente con una  
30 base débil, para dar el derivado 7-hidroxi deseado.

Los epianálogos pueden convertirse fácilmente en el aná-

1       logo deseado de daunomicinona por epimerización ácida. En  
este procedimiento, el epianálogo se recoge en ácido tri-  
fluoracético, se deja en reposo a la temperatura ambiente  
5       durante 1 a 3 horas aproximadamente, se apaga en agua, se  
extrae con un disolvente polar no hidroxílico, no miscible  
con agua, preferiblemente un disolvente hidrocarburado halo-  
genado, como cloroformo, se lava la solución con agua, se  
seca y se cromatografía como se ha indicado antes, para dar  
10       el análogo de daunomicinona deseado con un rendimiento del  
75 % aproximadamente.

EJEMPLO 1

Ácido 2-(2',5'-Dimetoxibenzoil)benzoico (I)

15       Se suspenden 17,8 g (0,1 moles) de anhídrido ftálico  
en 100 ml de cloruro de metileno seco (previamente destila-  
do sobre carbonato potásico anhidro). A la suspensión se  
añaden de una sola vez 30,5 g (0,23 moles) de cloruro de  
aluminio anhidro. La suspensión se vuelve rápidamente de co-  
lor amarillo brillante y se agita a la temperatura ambiente  
durante 2 horas. Se añade lentamente una solución de 27,6 g  
20       (0,2 moles) de p-dimetoxibenceno en 10 ml de cloruro de me-  
tileno a la solución fuertemente agitada. La mezcla de reac-  
ción se agita durante la noche a 25° y se vierte sobre 300 g  
de hielo y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. La suspen-  
sión se agita durante 30 minutos y se extrae cuatro veces  
25       con 150 ml cada vez de cloroformo. Un precipitado blanco sus-  
pendido en la capa acuosa se recoge por filtración. El extrac-  
to orgánico se lava una vez con 200 ml de agua y 4 veces con  
150 ml cada vez de bicarbonato sódico saturado. El extracto  
acuoso en bicarbonato se lava una vez con 150 ml de clorofor-  
30       mo, se acidula con ácido clorhídrico concentrado y la mezcla

1 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)benzoico (I) en forma de sólido amarillo pálido.

5 Siguiendo el procedimiento anterior, pero partiendo de anhídrido 3,6-dimetilftálico o anhídrido 4,5-dimetilftálico, se obtiene ácido 2-(2',5'-dimetoxibenzoil)-3,6-dimetilbenzoico y ácido 2-(2',5'-dimetoxibenzoil)-4,5-dimetilbenzoico.

10 Siguiendo los procedimientos anteriores pero empleando hidroquinona en lugar de p-dimetoxibenceno, se obtiene el correspondiente ácido 2-(2',5'-dihidroxibenzoil)benzoico.

EJEMPLO 2

1,4-Dimetoxiantraquinona (II)

15 Se añaden poco a poco 3 g (0,01 moles) de ácido 2-(2',5'-dimetoxibenzoil)benzoico (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 constante durante 20 minutos, se enfría a la temperatura ambiente, se vierte sobre 400 g de hielo machacado y se extrae tres veces con 100 ml cada vez de cloroformo. El extracto orgánico se lava diez veces con 100 ml cada vez de solución 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 evapora a presión reducida para dar 1,4-dimetoxiantraquinona (II) en forma de sólido amarillo parduzco.

25 Siguiendo el procedimiento anterior pero partiendo de otros ácidos benzoicos preparados de acuerdo con el Ejemplo 1, se obtiene 5,8-dimetil-1,4-dimetoxiantraquinona y 6,7-dimetil-1,4-dimetoxiantraquinona, respectivamente.

30

EJEMPLO 3

Quinizarinquinona (III)

Se disuelven 0,596 g (2 milimoles) de 1,4-dimetoxi-antraquinona (II) en 60 ml de acetona caliente y a esta solución caliente se añade 1 g (8 milimoles) de óxido argéntico. Mediante una breve sonificación se obtiene una dispersión uniforme del oxidante. La mezcla se calienta de nuevo hasta ebullición en un baño de vapor y se agita fuertemente con un agitador 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 y se enfría durante 20 minutos más y después se filtra. El residuo se lava bien con agua y se seca a presión reducida para dar quinizarinquinona (III) en forma de sólido amarillo parduzco.

· Siguiendo el procedimiento anterior, pero utilizando 1,4,5,8-tetrametoxiantraquinona en lugar de 1,4-dimetoxiantraquinona, se obtiene la correspondiente 1,4-dimetoxi-5,8,9,10-antradiquinona en forma de sólido púrpura, p.f. 277-278°. RMNδ: 3,96 (s, 3H), 6,89 (s, 2H), 7,37 (s, 2H). IR: 5,93, 6,10, 6,41 micras.

EJEMPLO 4

1,4,9,10-Antradiquinona

En un mortero se pulveriza una mezcla de 10,0 g de 1,4-dihidroxiantraquinona, 20 g de tetraacetato de plomo y 25 ml de ácido acético, durante 10 minutos a 25°. La mezcla de reacción se filtra y el sólido se lava con ácido acético, agua y éter. El sólido rojo se recoge en un gran volumen de acetona (700 ml), se filtra la solución a través de Celite, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a presión reducida para dar 8,2 g (rendimiento 81 %) de 1,4,9,10-antradiquinona

1 en forma de sólido pardo anaranjado, p.f. 213-215°C (benceno/éter de petróleo), p.f. bibliográfico: 211-213°. RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,2-7,8 (m, 4H, arilo), 6,88 (s, 2H). IR: 5,95, 6,10 (hombro), 6,15 (hombro), 6,3μ.

5 Siguiendo el procedimiento anterior pero utilizando 1,4-dimetoxi-5,8 o 6,7-dimetilantraquinona en lugar de 1,4-dihidroxiantraquinona, se obtiene la correspondiente 1,4-dimetil-5,8,9,10-antraquinona o 2,3-dimetil-5,8,9,10-antraquinona.

10 Siguiendo el procedimiento anterior pero utilizando 1,4-dihidroxi-5,8 o 6,7-dimetilantraquinona en lugar de 1,4-dihidroxiantraquinona, se obtiene la correspondiente 1,4-dimetil-5,8,9,10-antraquinona o 2,3-dimetil-5,8,9,10-antraquinona.

15

EJEMPLO 5

9-Acetato de 6a,7,10,10a-tetrahydro-9-hidroxi-5,6,11,12-naftacentetraona (IV)

20

Se agitan 4,8 g de 1,4,9,10-antraquinona (III) y 3,68 g de 2-acetoxi-1,3-butadieno en 24 ml de ácido acético a la temperatura ambiente, durante 40 horas. Se separa un precipitado sólido de color tostado que se lava bien con ácido acético y éter, Después de secar a presión reducida y a la temperatura ambiente, se obtienen 5,65 g (rendimiento 81 %) de 9-acetato de 6a,7,10,10a-tetrahydro-9-dihidroxi-5,6,11,12-naftacentetraona (IV), p.f. 180-182°C (benceno/éter de petróleo). TFP (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,1-7,3 (m, 4H, arilo), 5,47 (m, 1H olefínico), 3,61 (m, 2H, protones del puente), 2,52 (m, 4H alílicos), 2,13 (s, 3H, OCCH<sub>3</sub>). IR: 5,74 (hombro), 5,88, 6,04μ. UV: 350 nm (CHCl<sub>3</sub>). Espectro de masas: 352 (M + 2), 350 (M), 308 (MCH<sub>3</sub>CO).

25

30

1 Siguiendo los procedimientos anteriores pero utilizando 2-propionoxi- o 2-benzoiloxi-1,3-butadieno en lugar de 2-acetoxi-1,3-butadieno, se obtienen los correspondientes 9-propionato o 9-benzoato, respectivamente.

5 De forma análoga, pero utilizando 1,4- o 2,3-dimetil-5,8,9,10-antradiquinona en lugar de 1,4,9,10-antradiquinona, se obtiene 9-acetato de 1,4-dimetil- o 2,3-dimetil-6a, 7,10,10a-tetrahidro-9-hidroxi-5,6,11,12-naftacentetraona.

EJEMPLO 6

10 9-Acetato de 7,10-dihidro-1,4-dimetoxi-6,9,11-trihidroxi-5,12-naftacendiona (IV)

15 En un matraz se introducen 230 mg de 1,4-dimetoxi-5,8,9,10-antradiquinona con 2 mg de acetato cúprico y 230 mg de 2-acetoxibutadieno. Se añaden 2 ml de ácido acético glacial y la mezcla de reacción se calienta a 110° con agitación, durante 3 horas. La mezcla se deja enfriar a la temperatura ambiente y después se trata con unos 8 ml de éter. El precipitado se filtra y se seca a vacío para dar 167 mg (53 %) del producto de Diels-Alder enolizado en forma de sólido rojo, p.f. 232-235°. RMNδ: 2,18 (s, 3H), 3,51 (s ancho, 4H), 4,01 (s, 6H), 7,37 (s, 2H), 13,70 (s, 2H). IR (CHCl<sub>3</sub>): 5,70, 6,23 μ. Espectro de masas: 410, 408, 368, 353, 351, 340, 338, 325.- Análisis: Calculado: C, 64,38; H, 4,42. Encontrado: C, 64,40; H, 4,28 %.

25 Las aguas madres de esta reacción pueden verterse en agua y extraerse con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua, se secan sobre sulfato sódico, se concentran y se eluyen por una columna de Florisil, partiendo de CHCl<sub>2</sub> y  
30 aumentando gradualmente la polaridad hasta metanol al 3 % en

1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (en volumen) para dar principalmente 1,4-dihidroxi-  
5,8-dimetoxiantraquinona y algo de producto de Diels-Alder  
adicional.

5 La 1,4-dihidroxi-5,8-dimetoxiantraquinona es un com-  
puesto nuevo: p.f. 297-300°. RMN $\delta$ : 4,02 (s, 6H), 7,24 (s,  
2H), 7,38 (s, 2H), 3,06 (s, 2H). Espectro de masas: m/e 300,  
285 (-CH<sub>3</sub>), 282 (-H<sub>2</sub>O), 272 (-CO), 270 (-2CH<sub>3</sub>), 267 (-CH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O),  
264 (-2H<sub>2</sub>O). Análisis: Calculado: C, 64,00; H, 4,03. Encon-  
trado: C, 64,03; H, 4,20 %.

10

EJEMPLO 7

9-Acetato de 7,10-dihidro-6,9,11-trihidroxi-5,12-naftacendi-  
ona (V)

15

Se disuelven 50 mg de 9-acetato de 6a,7,10,10a-tetra-  
hidro-1,9-dihidroxi-5,6,11,12-naftacentetraona (IV) en 1 ml  
de ácido acético glacial a 130-135°. A esta solución se aña-  
den 24 mg (2,0 equivalentes) de acetato sódico anhidro. Des-  
pués de la adición, la mezcla se calienta durante 2 minutos  
más, durante los cuales se forma un precipitado rojo, se en-  
fría a 90°C, se diluye con 2 ml de agua y se enfría a la tem-  
peratura ambiente. Se añaden otros 5 ml de agua y se filtra  
el precipitado. Este último se lava bien con agua y éter y  
se seca a presión reducida para dar 41 mg (rendimiento 82 %)  
de 9-acetato de 7,10-dihidro-6,9,11-trihidroxi-5,12-naftacen-  
diona (V) en forma de sólido rojo, p.f. 208-210°. TFP (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ :  
13,33 (s, 1H, OH), 13,30 (s, 1H, OH), 8,29 (m, 2H, arilo),  
7,79 (m, 2H, arilo), 5,61 (s ancho, 1H, olefínico), 2,22 (s,  
3H, OCCH<sub>3</sub>). IR: 5,75, 6,20, 6,38 $\mu$ . UV: 517, 483, 460 y 282 nm  
(CHCl<sub>3</sub>). Espectro de masas: 350 (M<sup>+</sup>), 308 (M-CH<sub>3</sub>CO).

20

25

30

Siguiendo el procedimiento anterior pero partiendo de  
los 9-acetatos de 1,4-dimetil- y 2,3-dimetil-6a,7,10,10a-te-

1 trahidro-9-hidroxi-5,6,11,12-naftacentetraona, se obtienen los correspondientes 9-acetatos de 7,10-dihidro-6,9,11-trihidroxi-1,4-dimetil y 2,3-dimetil-5,12-naftacendiona.

EJEMPLO 8

5 7,10-Dihidro-6,11-dihidroxi-5,9,12(8H)-naftacentriona (VII)

10 El enolacetato rojo (9-acetato de 7,10-dihidro-6,9,11-trihidroxi-5,12-naftacendiona) se suspende en 60 ml de etanol. La suspensión se desgasifica y se lava con nitrógeno. Se añaden a la mezcla 25 ml de ácido clorhídrico 6N y de nuevo se desgasifica y se lava con nitrógeno. La mezcla se agita a 80-85° durante hora y media bajo nitrógeno, se enfría a la temperatura ambiente y el precipitado rojo filtrado se lava bien con agua y éter y se seca a presión reducida para dar 800 mg (96 %) de un residuo rojo oscuro de 15 7,10-dihidro-6,11-dihidroxi-5,9,12(8H)-naftacentriona (VI), p.f. 320° (desc.). TFPδ: 13,47 (s, 1H, OH), 13,37 (s, 1H, OH), 8,37 (m, 2H, arilo), 7,56 (m, 2H, arilo), 3,67 (s, 2H, bencílico), 3,28 (t, 2H, bencílico), 2,66 (t, 2H, alílico). UV: 517, 484, 458, 287, 257, 252 nm (CHCl<sub>3</sub>). IR: 5,88-6,20, 20 6,37μ. Espectro de masas: 310 (M<sup>+</sup>), 282 (M-CO).

25 Siguiendo el procedimiento anterior pero partiendo de 9-acetato de 7,10-dihidro-1,4-dimetoxi-6,9,11-trihidroxi-5,12-naftacendiona, se obtiene 7,10-dihidro-1,4-dimetoxi-6,11-dihidroxi-5,9,12(8H)-naftacentriona, p.f. 173-174 (tubo sellado). RMNδ: 13,71 (s, 1H), 13,59 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 4,04 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 3,20 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,64 (t, 2H, J = 7 Hz). Espectro de masas: 368, 353, 350, 340, 325, 322, 311.

30 Siguiendo los procedimientos anteriores pero partiendo de 9-acetato de 7,10-dihidro-1,4-dimetil- o 2,3-dimetil-

1 6,9,11-trihidroxi-5,12-naftacendiona, se obtiene la correspondiente 7,10-dihidro-1,4-dimetil- o 2,3-dimetil-6,11-dihidroxi-5,9,12 (8H)-naftacentriona.

5 Siguiendo los procedimientos anteriores pero utilizando el 9-benzoato en lugar del 9-acetato, se obtiene el mismo producto.

EJEMPLO 9

9-Etinil-7,10-dihidro-6,9,11-trihidroxi-5,12 (8H)-naftacendiona (VIII)

10 Se hace borbotear rápidamente a través de 100 ml de tetrahidrofurano recién destilado, bajo nitrógeno, durante 30 minutos, acetileno purificado haciéndolo pasar primero a través de una columna de alúmina y después a través de ácido sulfúrico concentrado. Se añaden poco a poco 3 ml de  
15 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 250 mg (0,12 milimoles)  
20 de 7,10-dihidro-6,11-dihidroxi-5,9,12 (8H)-naftacendiona en 240 ml de tetrahidrofurano seco. Se observa un color azul inmediato. Una vez completada la adición, la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno seco. A la solución azul oscura se añade una solución acuosa de ácido oxálico al 5 % hasta que desaparece el color azul  
25 y la mezcla de reacción parda se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos se lavan bien con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se separa para dar un residuo oscuro. El residuo se cromatografía sobre  
30 Florisil (100-200 mallas), eluyendo con cloruro de metileno

1 y después con metanol al 2 % en cloruro de metileno para dar 200 mg (91 %) de 9-etinil-7,10-dihidro-6,9,11-trihidroxi-5,12(8H)-naftacendiona (VIII) en forma de sólido naranja rojizo, p.f. 230°C con descomposición. IR: 6,15, 6,30 .

5 Espectro de masas: 334 ( $M^+$ ), 317 (M-OH). RMN(CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 13,40 (s, 2H, OH s), 8,3 (M, 1H, arilo), 7,7 (m, 1H, arilo), 3,1 (m, 4H, bencílico), 2,5 (s, 1H, etinilo), 2,16 (m, 2H, alílico). UV (CHCl<sub>3</sub>): 289, 460, 485, 518 nm. TFP (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 13,45 (s, 2H, OH), 8,34 (m, 2H, arilo), 7,81 (m, 2H, arilo), 2,06 (t, 2H, bencílico), 2,50 (s, 1H, etinilo), 2,15 (t, 2H, alílico).

10 Siguiendo el procedimiento anterior pero partiendo de 7,10-dihidro-1,4-dimetoxi-6,11-dihidroxi-5,9,12(8H)-naftacentriona, se obtiene 9-etinil-7,10-dihidro-1,4-dimetoxi-6,9,11-trihidroxi-5,12(8H)-naftacendiona. RMN $\delta$ : 13,72 (s, 2H), 7,39 (s, 2H), 4,03 (s, 6H), 3,04 (m, 4H), 2,48 (s, 1H), 2,12 (m, 2H), 3,48 (s, 1H, OH). Espectro de masas: 394, 376.

15 Siguiendo el procedimiento anterior pero partiendo de 7,10-dihidro-1,4-dimetil- o 2,3-dimetil-6,11-dihidroxi-5,9,12(8H)-naftacentriona, se obtiene 9-etinil-7,10-dihidro-1,4-dimetil- o 2,3-dimetil-6,9,11-trihidroxi-5,12(8H)-naftacendiona.

#### EJEMPLO 10

#### 9-Acetato de 9-acetil-7,10-dihidro-6,9,11-trihidroxi-5,12-(8H)-naftacendiona (IX) (a)

20 Se suspenden 15 mg de 9-etinil-7,10-dihidro-6,9,11-trihidroxi-5,12(8H)-naftacendiona y 29 mg de acetato mercúrico en 10 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 6 horas. Se hace borboteo a su  
25 través sulfuro de hidrógeno gaseoso hasta que ya no se forma  
30

1 más precipitado negro. Se añaden 5 ml más de acetato de  
etilo, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite  
y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo se cromato-  
5 grafía sobre placas prep de sílice y se eluye con metanol  
al 3 % en cloruro de metileno para dar 9-acetato de 9-acetil-  
7,10-dihidro-6,9,11-trihidroxi-5,12(8H)-naftacendiona (11 mg,  
rendimiento 62 %), p.f. 234-237°C (CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H). IR: 5,80, 6,19,  
6,34 $\mu$ . UV: 518, 484, 460, 290 nm (CHCl<sub>3</sub>). TFP (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 13,44  
(s, 2H, OH), 8,34 (m, 2H, arilo), 7,82 (m, 2H, arilo), 3,21  
10 (s, 4H, bencílico), 2,25 (s, 3H, OCCH<sub>3</sub>), 2,08 (s, 3H, OOCCH<sub>3</sub>).  
Espectro de masas: 394 (M<sup>+</sup>), 334 (M-CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H).

Siguiendo el procedimiento anterior pero partiendo  
de 9-etinil-7,10-dihidro-1,4-dimetoxi-6,9,11-trihidroxi-5,12-  
(8H)-naftacendiona, se obtiene 9-acetato de 9-acetil-7,10-di-  
15 hidro-1,4-dimetoxi-6,9,11-trihidroxi-5,12(8H)-naftacendiona.  
RMN (parcial) $\delta$ : 2,08 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 4,05 (s, 6H),  
7,44 (s, 2H), 13,76 (s, 2H). Espectro de masas: 454, 394,  
379, 376, 369, 351, 333.

20 Siguiendo el procedimiento anterior pero partiendo  
de 9-etinil-7,10-dihidro-1,4-dimetil- o 2,3-dimetil-6,9,11-  
trihidroxi-5,12(8H)-naftacendiona, se obtiene 9-acetato de  
9-acetil-7,10-dihidro-1,4-dimetil- o 2,3-dimetil-6,9,11-tri-  
hidroxi-5,12(8H)-naftacendiona.

25 Siguiendo todos los procedimientos anteriores pero  
utilizando trifluoroacetato mercúrico, propionato mercúrico,  
valerato mercúrico o benzoato mercúrico en lugar de acetato  
mercúrico, se obtienen los correspondientes 9-acetil-trifluor-  
acetatos, propionatos, valeratos o benzoatos, respectivamente.

30

EJEMPLO 11

7,10-Dihidro-6,9,11-trihidroxi-5,12(8H)naftacendiona, tam-  
bién conocida por 4-desmetoxi-(+)-7-desoxidaunomicinona

(IX, b)

Se disuelven 100 mg de 9-acetato de 9-acetil-7,10-dihidro-6,9,11-trihidroxi-5,12(8H)-naftacendiona en 30 ml de etanol y 17,5 ml de agua. La solución se desgasifica y se lava con nitrógeno tres veces. A la mezcla resultante se añaden 5 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 0,5N y la solución resultante se desgasifica y se lava con nitrógeno. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con cloroformo. El extracto se seca sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se destila a presión reducida para dar 90 mg (rendimiento 100 %) de un residuo sólido rojo, 7,10-dihidro-6,9,11-trihidroxi-5,12(8H)-naftacendiona, también denominada 4-desmetoxi-(+)-7-desoxidaunomicinona, p.f. 160-162°C (CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H). UV (CHCl<sub>3</sub>): 290, 460, 484, 518 nm. IR: 5,90, 6,20, 6,35μ. TFP (CDCl<sub>3</sub>)δ: 13,48 (s, 2H, OH s), 8,35 (m, 2H, arilo), 7,82 (m, 2H, arilo), 3,01 (m, 4H, bencílico), 2,39 (s, 3H, OCCH<sub>3</sub>), 1,99 (m, 2H, bencílico), 1,60 (s, 1H, OH) (intercambiable con D<sub>2</sub>O).

Siguiendo el procedimiento anterior pero partiendo de 9-acetato de (+)-7-desoxi-1-metoxidaunomicinona, se obtiene (+)-7-desoxi-1-metoxidaunomicinona. RMN (parcial)<sup>d</sup>: 2,39 (s, 3H), 4,04 (s, 6H), 7,44 (s, 2H), 13,81 (s, 1H), 13,83 (s, 1H). Espectro de masas: m/e 412, 394, 379, 369, 351.

Siguiendo el procedimiento anterior pero partiendo de 9-acetato de (+)-4-desmetoxi-1,4-dimetil- o 2,3-dimetil-7-desoxidaunomicinona, se obtiene la correspondiente (+)-4-

1 desmetoxi-1,4-dimetil- o 2,3-dimetil-7-desoxidaunomicinona.

5 Siguiendo los procedimientos anteriores pero partiendo de los otros 9-acetil-9-ésteres producidos de acuerdo con el Ejemplo 10, se obtiene el correspondiente 9-acetilcarbino.

EJEMPLO 12

4-Desmetoxidaunomicinona (XI) y 4-desmetoxi-7-epi-daunomicinona (X)

10 a) Se hace borboteare rápidamente nitrógeno seco a través de una solución de 23 mg de (+)-4-desmetoxi-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 una solución de bromo en tetracloruro de carbono (un exceso de tres equivalentes). La reacción se sigue periódicamente empleando c.c.a.p. (tres columnas de Corasil de 2 pies x 1/8" (61 x 0,32 cm), eluidas con cloroformo en una unidad c.c.a.p. Waters, caudal 0,6 ml/minuto).  
15 La adición de bromo y la irradiación se prosiguen durante 30 minutos hasta que la c.c.a.p. indica la desaparición de más del 80 % del material de partida. Se concentra la solución y el residuo se recoge en 2 ml de sulfóxido de dimetilo, se añaden 20 mg de trifluoracetato de plata, la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos, se apaga en agua y después de otros 10 minutos más se extrae con cloroformo, se seca sobre sulfato sódico y se destila para dar un residuo.  
20  
25

30 b) Una placa de cromatografía en capa fina GF de gel de sílice, de 0,25 mm (Analtech) 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 el residuo de la solución (a) y la placa se eluye como es

1 habitual con metanol al 3 % en cloruro de metileno. Se aislan  
independientemente las bandas correspondientes a (+)-4-des-  
metoxidaunomicinona ( $R_f = 0,25$ ), (+)-4-desmetoxi-7-epidauno-  
micinona ( $R_f = 0,19$ ) y un poco de material de partida  
5 ( $R_f = 0,53$ ), se extrae con metanol al 10 % en cloruro de me-  
tileno y se concentra. Los valores de  $R_f$  anteriores se refie-  
ren a las placas hidratadas empleando daunomicinona ( $R_f = 0,27$ )  
como referencia. Todos los residuos se recogen en cloroformo  
y se filtran a través de una capa de fibra de vidrio y se  
10 concentran.

Mediante este procedimiento se obtienen los siguien-  
tes productos: 4-desmetoxi-7-epidaunomicinona (9 mg), 4-desme-  
toxidaunomicinona (7 mg) y material de partida (1 mg).

15 4-Desmetoxidaunomicinona: espectro de masas: 368,  
350, 348, 332, 317, 307, 289, 279, 261, 233. RMN $\delta$ : 2,31 (m,  
2H), 2,44 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 4,56 (s, 1H, OH), 5,32 (m,  
1H,  $\nu \frac{1}{2} = 8$  Hz), 7,84 (m, 2H), 8,31 (m, 2H), 13,29 (s, 1H),  
13,48 (s, 1H).

20 4-Desmetoxi-7-epidaunomicinona: RMN $\delta$ : 2,28 (m, 2H),  
2,41 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 5,40  
(m, 1H,  $\nu \frac{1}{2} = 18$  Hz), 7,84 (m, 2H), 8,31 (m, 2H), 13,31 (s,  
1H), 13,94 (s, 1H).

25 Siguiendo el procedimiento anterior pero partiendo  
de (+)-1-metoxi-7-desoxi-daunomicinona se obtiene el material  
de partida, (+)-metoxidaunomicinona y (+)-7-epi-1-metoxidaun-  
micinona, con unos valores de  $R_f$  de 0,25, 0,22 y 0,17 respec-  
tivamente.

EJEMPLO 13

1     Epimerización de (+)-4-desmetoxi-7-epidaunomicinona (X) a  
          (+)-4-desmetoxidaunomicinona (XI)

5     Se recogen 2,4 mg de la (+)-4-desmetoxi-7-epidaunomicinona anterior en 1,5 ml de ácido trifluoroacético y la solución se deja 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 descrito antes (metanol al 3 % en cloruro de metileno) se obtienen 1,8 mg de (+)-4-desmetoxidaunomicinona como producto principal, acompañada de trazas de (+)-4-desmetoxi-7-epidaunomicinona, banda púrpura no polar y dos bandas naranjas menos polares.

15    Siguiendo el procedimiento anterior pero partiendo de (+)-1-metoxi-7-epidaunomicinona, (+)-4-desmetoxi-1,4-dimetil-7-epidaunomicinona y (+)-4-desmetoxi-2,3-dimetil-7-epidaunomicinona, se obtienen las correspondientes (+)-1-metoxidaunomicinona, (+)-4-desmetoxi-1,4-dimetildaunomicinona y (+)-4-desmetoxi-2,3-dimetildaunomicinona.

EJEMPLO 14

20     Resolución de (+)-4-desmetoxidaunomicinona (XI)

25     Se recogen 10 mg de (+)-4-desmetoxidaunomicinona 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, después se vierte en agua y se extrae con cloroformo. Se combinan los extractos clorofórmicos, se lavan con solución acuosa al 5 % de ácido oxálico y después con agua y salmuera. El cloroformo se seca

30

1 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  
5 metanol al 3 % en cloruro de metileno (en volumen) se obtiene una banda naranja correspondiente al 1-mentoxiacetílico que se separa cuidadosamente y se extrae con metanol al  
10 10 % en cloruro de metileno; después el eluato se concentra y se recromatografía de forma idéntica. Así se obtiene el éster 1-mentoxiacetílico (en C-7 OH) de la (+)-daunomicinona.

15 El éster 1-mentoxiacetílico se disuelve en 2 ml de etanol, la solución se desgasifica y lava con nitrógeno tres veces y se añaden varias gotas de hidróxido sódico 2M. La solución resultante se desgasifica y se lava con nitrógeno de nuevo y después se agita a 25° durante 3 horas. La mezcla  
20 se vierte sobre hielo y solución acuosa diluida de ácido oxálico, se extrae con cloroformo y los extractos se lavan y se secan sobre sulfato sódico anhidro. Después de separar el disolvente, el residuo se cromatografía sobre sílice y se aísla la (+)-4-desmetoxidaunomicinona.

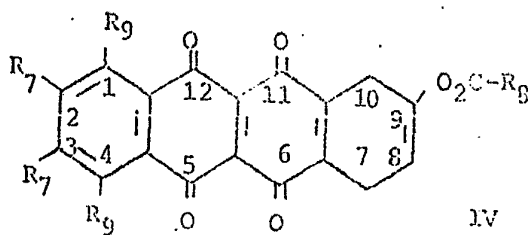
25 Siguiendo el procedimiento anterior pero partiendo de (+)-1-metoxidaunomicinona, (+)-4-desmetoxi-1,4-dimetildaunomicinona y (+)-4-desmetoxi-2,3-dimetildaunomicinona, se obtienen las correspondientes (+)-1-metoxidaunomicinona, (+)-4-desmetoxi-1,4-dimetildaunomicinona y (+)-4-desmetoxi-2,3-dimetildaunomicinona.

30 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

#### REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevas quinonas tetracíclicas de fórmula:

1

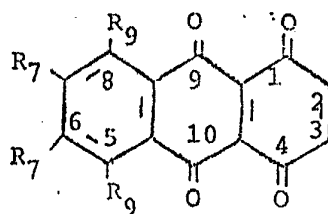


5

donde  $R_7$  es alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono o - hidrógeno;  $R_9$  es  $R_1$ ,  $R_1O$  o hidrógeno donde, cuando  $R_7$  es alquilo inferior,  $R_9$  es hidrógeno y cuando  $R_9$  es  $R_1$  o  $R_1O$ ,  $R_7$  es hidrógeno, donde  $R_1$  es un grupo alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono, fenil-alquilo (inferior) o fenil (sustituído)-alquilo (inferior), donde los grupos sustituyentes son alquilo inferior o alcoxi inferior, cada uno de ellos - de 1 a 5 átomos de carbono, o halógeno y el grupo alquilo - inferior contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y  $R_1$  y  $R_8$  pueden ser iguales o diferentes; cuyo procedimiento consiste - en someter un compuesto de fórmula:

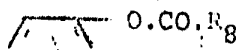
10

15



20

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



25

donde  $R_7, R_8$  y  $R_9$  son los definidos anteriormente.

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.

30

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y seis páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 Noviembre 1.976  
BERNARDO UNGRIA  
p.p.

