

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164863 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3025/83

(51) Int.Cl.5

C 07 D 317/30

(22) Indleveringsdag: 30 jun 1983

(41) Alm. tilgængelig: 02 jan 1984

(44) Fremlagt: 31 aug 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 01 jul 1982 DE 3224511

(71) Ansøger: *BASF Aktiengesellschaft; Carl-Bosch-Strasse 38; D-W-6700 Ludwigshafen, DE

(72) Opfinder: Richard R. *Schmidt; DE, Martin Edmund *Maier; DE

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af (6R,7S,8R)-6,9-dihydroxy-7,8-isopropylidendioxy-2,4-nonadiensyrealkylestere

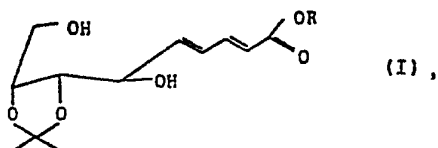
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 2408/82

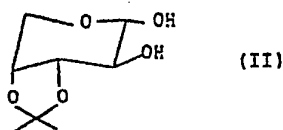
(57) Sammendrag:

3025-83

(6R,7S,8R)-6,9-dihydroxy-7,8-isopropylidendioxy-2,4-nonadiensyrealkylestere med formel I



hvor R er alkyl, fremstilles ved omsætning af 3,4-O-isopropyliden-D-arabinose med formel II

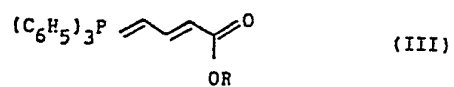


DK 164863 B

fortsættes

3025-83

med 3-carboalkoxy-propen-(2)-yliden-(1)-triphenylphos-
phoran med formel III

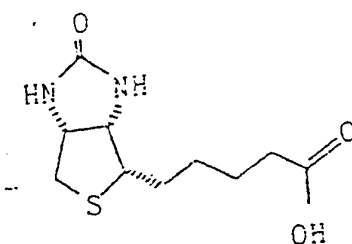


hvor R er som ovenfor i som opløsningsmidler velegnede
alifatiske eller aromatiske carbonhydrider, halogende-
rivater heraf eller i cycloalifatiske ethere, ved tem-
peraturer fra 65 til 130 °C, fortrinsvis 80 til 115 °C.

Fremgangsmåden er økonomisk og giver forbindelsen I et
særdeles godt udbytte.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af en (6R,7S,8R)-6,9-dihydroxy-7,8-isopropylidendioxy-2,4-nonadiensyrealkylester ved omsætning af 3,4-O-isopropyliden-D-arabinose med en 3-carboalkoxypropen-(2-)-yliden-(1)-triphenylphosphoran. Forbindelserne anvendes til fremstilling af d-biotin med formelen

10



15

Biotin har som alle vitaminer indenfor de sidste år fået tiltagende betydning. Da biotin kun er fysiologisk virksom i d-formen, har man gjort utallige forsøg på at finde en økonomisk fremgangsmåde til fremstilling af d-biotin. For at undgå den sædvanligvis ret besværlige racematadskillelse har man gjort sig anstrengelser for at fremstille de ønskede chirale forbindelser via stereospecifikke omdannelser af let tilgængelige chirale forstadier. Således omtaler japanske forfattere biosynteser, ved hvilke grundskelettet for dette vitamin opbygges ud fra naturligt forekommende hexoser (se f.eks. H. Ohruai et al, Tetrahedron Lett. 1975, 2765). En ulempe ved disse i og for sig forholdsvis økonomiske fremgangsmåder er behovet for at forkorte det oprindelige carbonskelet med et C-atom.

30

Man forsøgte derfor at gå ud fra let tilgængelige pentoser, specielt fra D-arabinose.

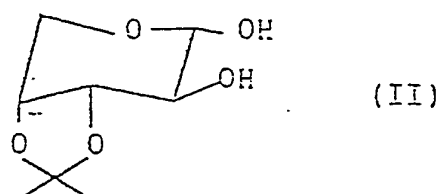
35

Dersom man vil fremstille d-biotin ud fra D-arabinose, er det nødvendigt at fastgøre en C₄-kæde i 1-stilling, danne en thiophanring mellem 2 og 5 og indføre N-atomer i 3- og

4-stilling. N-atomerne indføres hensigtsmæssigt ved slutningen af syntesen, hvorfor 3- og 4-stillingen beskyttes i begyndelsen.

- 5 Således har F. Vogel et al (Liebig's Ann. Chem. 1980, 1972-77) forsøgt ved omsætning af det ud fra arabinose let tilgængelige 3,4-isopropylidenderivat med formlen II

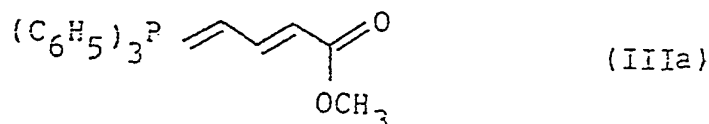
10



15

med 3-carbomethoxy-propen-(2)-yliden-(1)-triphenylphosphoran med formlen IIIa

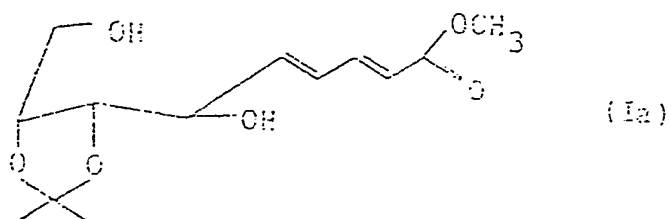
20



25

at fremstille (6R,7S,8R)-6,9-dihydroxy-7,8-isopropylidenedioxy-2,4-nonadiensyremethylester med formlen Ia

30



35

som efter katalytisk hydrering til den tilsvarende mættede forbindelse efter fremgangsmåden beskrevet af Ohrui et

al (se Tetrahedron Lett. (1975) 2765) i 8 trin lader sig overføre til (d)-biotin. Disse forsøg bevirkede imidlertid ifølge forfatteren kun dårlige resultater. Ved at gå ud fra en forbindelse med formlen II, der er tosyleret i 2-stillingen, fik de ganske vist en fuldstændig omsætning, men imidlertid en meget kompleks reaktionsblanding. Ved at gå ud fra en forbindelse med formlen II, der er benzoyleret i 2-stillingen, lykkedes kædeforlængelsen af arabinosen i 1-stillingen kun i et udbytte på ca. 13%.

10

I sit diplomarbejde undersøgte M. Maier (se Diplomarbeit, Univ. Konstanz, 1981) atter omsætningen af en forbindelse med formlen II med en phosphoran med formlen III.

15

Denne forfatter arbejdede i dimethylformamid/ CH_2Cl_2 (1:1), dimethylsulfoxid og dimethoxyethan ved temperaturer fra 85 eller 90 °C og i nærværelse af katalytiske mængder benzoesyre. Denne forfatter nåede udbytter af forbindelsen med formlen I på mellem 33 og 39% af den teoretiske værdi. På side 19, linie 1-2 skriver forfatteren i sit diplomarbejde ordret om denne omsætning: "Udbytterne kunne heller ikke forbedres væsentlig ved ændring af reaktionsbetingelserne". Udbytter af denne størrelsesorden er imidlertid ikke lønsomme for en teknisk fremgangsmåde.

20

25

I dansk patentansøgning nr. 2408/82 er beskrevet omsætningen af isopropylidenarabinose med en phosphoran i cykliske ethere (THF og dioxan) samt i halogencarbonhydrider (dichlorethan) ved forhøjet temperatur. Herved opnås udbytter på mellem 53 til 62,8% af de teoretiske udbytter, hvilket imidlertid er utilfredsstillende for en teknisk fremstillingsmetode.

30

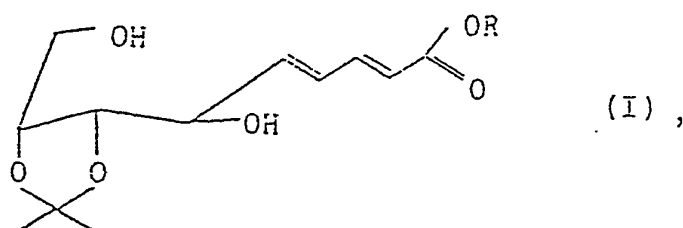
35

Den foreliggende opfindelse har derfor til hensigt at tilvejebringe en fremgangsmåde, hvorved biotin-mellemproduktet med formlen I kan opnås på simpel måde og med et

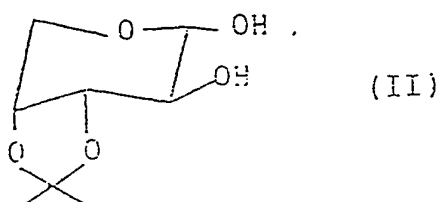
godt udbytte ud fra den let tilgængelige D-arabinose.

Det har nu overraskende vist sig, at man kan opnå en forbindelse med den neden for angivne formel I i gode udbytter ved omsætning af en forbindelse med formel II med en forbindelse med den neden for angivne formel III, dersom man gennemfører omsætningen i som opløsningsmiddel et aromatisk carbonhydrid med 6-8 carbonatomer ved temperaturer fra 65 til 130 °C.

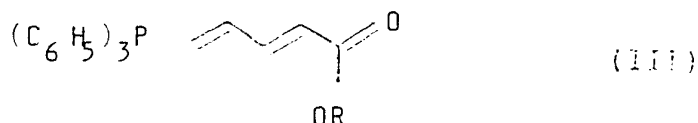
Den foreliggende opfindelse tilvejebringer således en fremgangsmåde til fremstilling af en (6R,7S,8R)-6,9-dihydroxy-7,8-isopropylidendioxy-2,4-nonadiensyrealkylester med den almene formel I



hvor R betegner en alkylgruppe med 1 til 4 C-atomer, fortrinsvis methylgruppen, ved omsætning af 3,4-O-isopropyliden-D-arabinose med formel II



med en 3-carboalkoxy-propen-(2)-yliden-(1)-triphenylphosphoran med formel III



5 hvori R har ovenfor anførte betydning i et opløsningsmid-
 del ved forhøjet temperatur, hvilken fremgangsmåde er
 ejendommelig ved, at man gennemfører omsætningen i et
 aromatisk carbonhydrid med 6 til 8 C-atomer, specielt i
 10 toluen, ved temperaturer fra 65 til 130 °C, idet tempera-
 turen fortrinsvis er 80 til 115 °C.

Det var særdeles overraskende, at dannelsen af uønskede
 biprodukter under de omhandlede reaktionsbetingelser ved
 omsætningen af en forbindelse med formlen II med en for-
 15 bindelse med formlen III i udstrakt grad blev undertrykt,
 specielt dannelsen af cycliske forbindelser ved intramo-
 lekylær Michael-addition af frie hydroxylgrupper på det
 $\alpha, \beta, \gamma, \alpha$ -umættede system, således som det blev iagttaget i
 vid udstrækning af Vogel et al (loc. cit.) ved omsætnin-
 20 gen af den i 2-stilling benzoyleerede forbindelse med
 formlen II, trods anvendelse af D-arabinose med i 1- og
 2-stilling ubeskyttede hydroxylgrupper, og at de til
 fremstilling af d-biotin nødvendige forbindelser med for-
 mel I opnåedes i for omsætninger med sådanne reaktions-
 25 dygtige reaktanter særdeles gode udbytter.

Den som udgangsforbindelse nødvendige 3,4-O-isopropyl-
 iden-D-arabinose med formlen II lader sig fremstille ved
 hjælp af kinetisk kontrolleret omsætning med isopropenyl-
 30 ether eller 2,2-dimethoxypropan i nærværelse af kataly-
 tiske mængder p-toluensulfonsyre i udbytter på ca. 83%
 (se J. Gelas og D. Horton, Carbohydr. Res. 45, 181
 (1975); M. Kiso og A. Hasegawa, Carbohydr. Res. 52, 95
 (1976)).

35 Ylidet med formlen III kan fås ud fra γ -bromcrotonsyre-
 alylester med triphenylphosphin i toluen og omsætning af

det fremstillede phosphoniumsalt med NaOH.

Som opløsningsmidler anvendes aromatiske carbonhydrider med 6 til 8 C-atomer som benzen, toluen og xylen, speci-

5 elt toluen.

For at gennemføre fremgangsmåden ifølge opfindelsen opløser man sædvanligvis fin pulveriseret og under stærkt formindsket tryk tørret 3,4-O-isopropyliden-D-arabinose i opløsningsmidlet ved stuetemperatur, tilsætter i en beskyttelsesgasatmosfære 3-carboalkoxy-propen-(2)-yliden-(1)-triphenylphosphoranen og opvarmer reaktionsblandingen i en beskyttelsesgasatmosfære og under udelukkelse af fugtighed i et reaktionsudstyr udstyret med en tilbage-

10 svaler.

15

Reaktionens fremadskriden kan følges ved hjælp af TLC småprøver. TLC undersøgelsen udføres sædvanligvis på kieselgel med ren eddikesyreethylester som elueringsmiddel.

20

Oparbejdelse af reaktionsblandingen sker på sædvanlig måde ved afkøling, inddampning af opløsningen under formindsket tryk, opløsning i eddikesyreethylester, frafiltrering af det udskilte phosphinoxid og chromatografisk rensning af det fremstillede ekstrakt på kieselgel. Når

25 der foreligger forholdsvis rene ekstrakter, således som det f.eks. er tilfældet, når der arbejdes i toluen, er det tilstrækkeligt at fjerne det i ekstrakten forekomende overskud af Wittig-reagens på en kort kieselgelsøjle.

30 Ved den omhandlede fremgangsmåde får man f.eks. (6R,7S,8R)-6,9-dihydroxy-7,8-isopropylidendioxy-2,4-nonadiensyrealkylesteren i form af en EE/EZ-isomerblanding, i hvilken EE-isomeren er i overvægt, med særdeles godt ud-

35 bytte. Ved katalytisk hydrering kan man ud fra denne i næsten kvantitativt udbytte fremstille (6R,7S,8R)-6,9-dihydroxy-7,8-isopropylidendioxy-nonansyrealkylester, der

på den ene side lader sig overføre som beskrevet af Ohrui (se Tetrahedron Lett. 1975, s. 2765) til d-biotin i 8 simple trin. Således er det muligt at udføre d-biotin syntesen ved hjælp af en ny vej ud fra D-arabinose i kun 11 trin og med væsentlig bedre udbytte.

I forhold til andre synteser af d-biotin ud fra kulhydrater udmærker denne metode sig ved et mindre antal reaktionstrin. Således er 16 reaktionstrin nødvendige for Ohrui et al ved deres metode ud fra D-mannose eller D-glucosamin (se Tetrahedron Lett. 1975, s. 3657, Agr. Biol. Chem. 42 (1978) s. 865); for Vogel et al er det nødvendigt ved deres fremgangsmåde med 15 reaktionstrin, når der arbejdes ud fra D-arabinose (se Liebig's Ann. Chem. 1980, s. 1972) og Ogawa et al anvender ved deres fremgangsmåde ud fra D-glucose 22 trin (se Carbohydr. Res. 57 (1977), side C₃₁-C₃₅).

EKSEMPEL 1

Fremstilling af (6R,7S,8R)-6,9-dihydroxy-7,8-isopropylidendioxy-2,4-nonadiensyre-methylester i kogende toluen

1,0 g (5,26 mmol) fin pulveriseret og ved stærk formindsket tryk tørret 3,4-O-isopropyliden-D-arabinose opløstes ved stuetemperatur i 150 ml absolut toluen. Herefter fyldtes apparaturet med tør nitrogen, og 2,08 g (578 mmol) [3-carbomethoxy-propen-(2)-yliden-(1)]-triphenylphosphoran tilsattes og opslæmmedes ved omrystning. Herefter opvarmedes reaktionsblandingen og kogtes under langsom strømmende nitrogen ved tilbagesvalingskøleren med påsat NaOH-rør. Efter 15 minutters forløb kunne ikke påvises udgangssukker ved hjælp af tyndtlagschromatografi (TLC) (elueringsmiddel: ren eddikesyreethylester). Efter 30 minutters kogning afkøledes til 20 °C, og den mørke opløsning indampedes under formindsket tryk. Der blev 3,22 g tilbage af en rødbrun olie. Denne optoges i ca. 5

ml eddikesyreethylester, chromatograferedes over en kort kieselgelsøjle (Ø 6,5 cm, længde 4,5 cm) med eddikesyreethylester. Forløb 100 ml. De efterfølgende 130 ml indeholdt chromatografisk ensartet (6R,7S,8R)-6,9-dihydroxy-7,8-isopropylidendioxy-2,4-nonadiensyremethylester i form af en E,E/E,Z-blanding (overvejende E,E). Udbytte: 1,17 g svarer til 82% af det teoretiske udbytte.

Eksempel 2 og 3 og sammenligningseksemplerne 4-6

10

Analogt med eksempel 1 omsattes 1,0 g 3,4-O-isopropyliden-D-arabinose med 2,08 g 3-carbomethoxy-propen-(2)-yliden-(1)-triphenylphosphoran i et opløsningsmiddel. De anvendte opløsningsmidler, opløsningsmiddelmængderne, reaktionstemperaturerne, reaktionstiderne og de opnåede udbytter af (6R,7S,8R)-6,9-dihydroxy-7,8-isopropylidendioxy-2,4-nonadiensyremethylester er angivet i tabel 1 og 2.

20

25

30

35

TABEL 1

Eksempel	Oppløsningsmiddel	Temperatur [°C]	Tid [Min]	Udbytte [%]
2	Toluen (140 ml)	80	30	76
3	Benzen (150 ml)	kogning (80)	30	67

TABEL 2

Sammenlignings- eksempler	Opløsningsmiddel	Temperatur [°C]	Tid [Min]	Udbytte [%]
4	Acetonitril	kogning (82,6)	30	+
5	Ethanol	kogning (79)	20	25 ++
6	Ethanol +++		20	35 ++

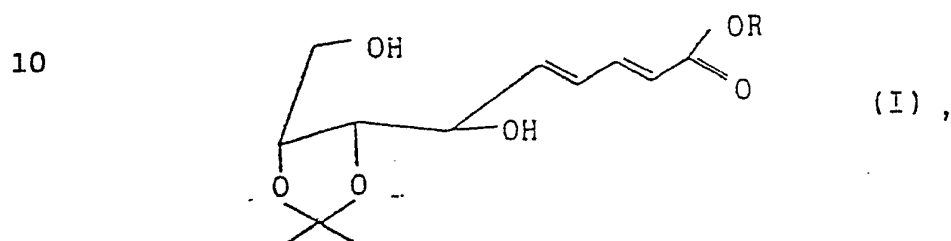
+ TLC viste en så kompleks blanding, at den ikke blev viderebearbejdet.

++ kraftig sønderdeling.

+++ gennemført i nærværelse af 60 mg benzoesyre.

P a t e n t k r a v :

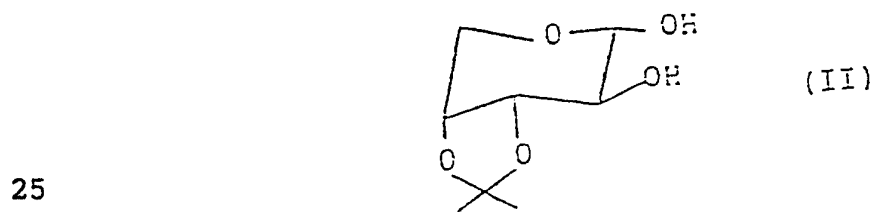
1. Fremgangsmåde til fremstilling af en (6R,7S,8R)-6,9-
 5 dihydroxy-7,8-isopropylidendioxy-2,4-nonadiensyrealkyl-
 ester med den almene formel I



15

hvor R betegner en alkylgruppe med 1 til 4 C-atomer ved
 omsætning af 3,4-O-isopropyliden-D-arabinose med formel
 II

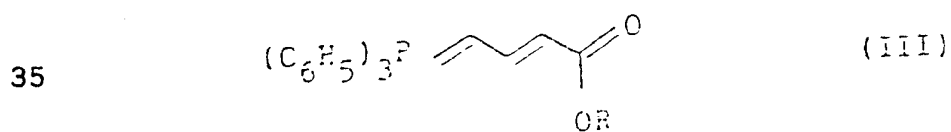
20



25

med et phosphorylid med formel III

30



hvor R er defineret som ovenfor, i et opløsningsmiddel ved forhøjet temperatur, k e n d e t e g n e t ved, at man gennemfører omsætningen i et aromatisk carbonhydrid med 6-8 carbonatomer ved temperaturer fra 65 til 130 °C.

5

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man gennemfører omsætningen i kogende toluen.

10

15

20

25

30

35