



PATENTDIREKTORATET  
KØBENHAVN



(21) Patentansøgning nr.: 2907/79

(51) Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 211/46

(22) Indleveringsdag: 10 jul 1979

(41) Alm. tilgængelig: 12 jan 1980

(44) Fremlagt: 27 dec 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 11 jul 1978 DE 2830469

(71) Ansøger: \*BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 5090 Leverkusen, DE

(72) Opfinder: Juergen \*Stoltefuss; DE

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou &amp; Co.

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 1-desoxy-nojirimycin-derivater eller salte deraf

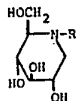
(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer. Chemische Berichte bd. 100 nr. 3, 1967,  
s. 802-815

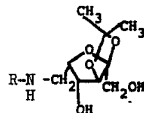
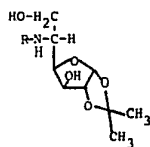
(57) Sammendrag:

2907-79

Fremstilling af 1-desoxy-nojirimycin og dets N-substituerede derivater,  
der har formelen



hvor R, betegner hydrogen, alkyl, aralkyl eller aryl, sker ved, at  
forbindelser af formlerne

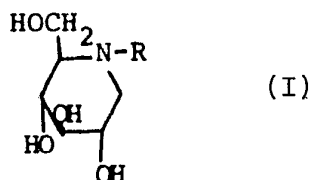


afblokeres med syrer og hydreres efter tilføjning af base.

0

Den foreliggende opfindelse angår en i sig selv ejendommelig fremgangsmåde til fremstilling af 1-desoxy-nojirimycinderivater med formlen

5

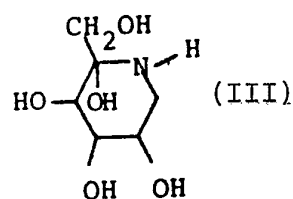
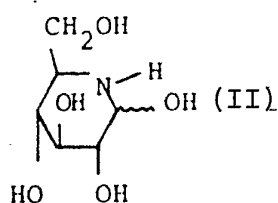


hvor R betegner hydrogen,  $C_1$ - $C_{12}$ -alkyl, phenyl eller phenyl-  
10  $C_1$ - $C_4$ -alkyl, eller salte deraf, og fremgangsmåden er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

Det er allerede kendt, at den under betegnelsen 1-desoxy-nojirimycin kendte forbindelse med formlen I med  $R=H$  kan fås enten ved ekstraktion af planter af morus-arterne som  
15 beskrevet i tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.656.602 eller mikrobiologisk ved hjælp af organismer af familien Bacillaceae, især stammen DSM 7, som beskrevet i tysk offentliggørelsesskrift nr. 2.658.563. Forbindelserne med formlen I kan anvendes som middel mod diabetes, hyperlipæmi og adipositas.

20 Desuden er det kendt, at man kan fremstille 1-desoxy-nojirimycin ved hydrogenering af de kun lidt stabile frie baser II eller III

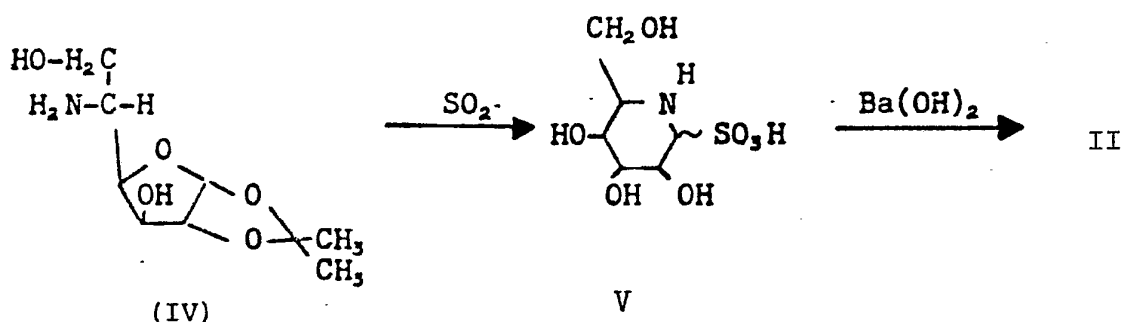
25



efter H. Saki og E. Ohki, Chem. Pharm. Bull., 16, 2477-2481  
30 (1968) og H. Paulsen, I. Sangster og H. Heyns, Chem. Ber., 100, 802-815 (1967).

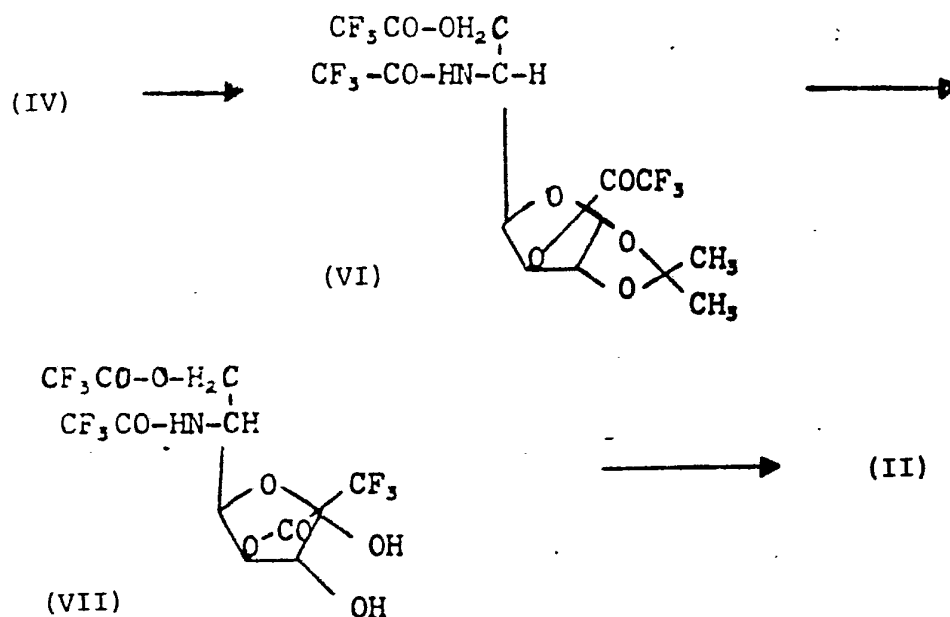
Den hertil som udgangsprodukt anvendte forbindelse II fremstilles enten ved, at 5-amino-5-desoxy-1.2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose (IV) ved 60 timers tilledning af svovldioxid overføres til et stabilt bisulfit-additionsprodukt (V),  
35 som derefter ved behandling med bariumhydroxid giver forbin-

delsen II:



(tysk fremlæggeskrift nr. 1.768.044)

eller ved, at forbindelsen IV overføres til det trifluoracetyl-  
tylerede derivat VI, som ved kogning med fortyndet saltsyre  
giver trifluoracetylderivatet VII, hvorefter man ved derpå føl-  
gende fraspaltning over en anionbytter får forbindelsen II;

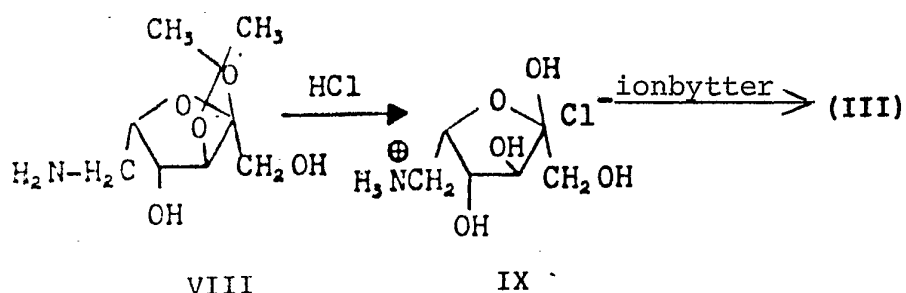


men forbindelsen II kan også fremstilles mikrobiologisk  
(USA patentskrift nr. 3.998.698).

Forbindelsen III fås ud fra 6-amino-2.3-O-isopropyliden-  
den-6-desoxy- $\alpha$ -L-sorbofuranose med formelen VIII ved spaltning  
og derpå følgende frigøring fra det dannede hydrochlorid IX  
ved chromatografi over en anionbytter;

0

5

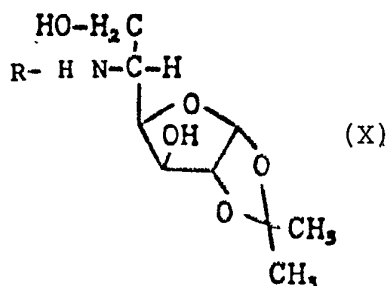


De ovenfor anførte fremgangsmåder til fremstilling af l-desoxy-nojirimycin forløber alle over flere tidsrøvende trin, hvor gennemløbet af de ustabile forbindelser II og III som mellemprodukter ikke kan undgå at føre til biprodukter.

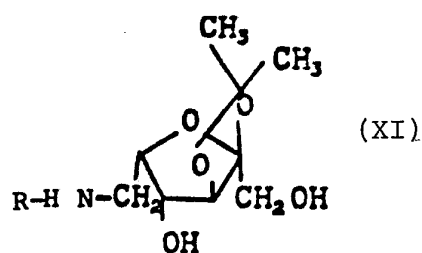
Desuden kræver de hidtil kendte metoder til fremstilling af forbindelsen I (R = H) i alle tilfælde bekostelige rensnings-trin såsom ekstraktion, søjlechromatografi eller chromatografi på ionbyttere, der til dels også nødvendiggøres af, at hydrogeneringen af de frie baser ikke forløber stereospecifikt.

Det har nu overraskende vist sig, at forbindelserne I kan fås i udmærkede udbytter ved en fremgangsmåde, som ifølge opfindelsen består i, at forbindelser af formelen X eller XI

20

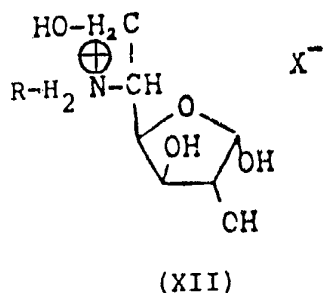


25

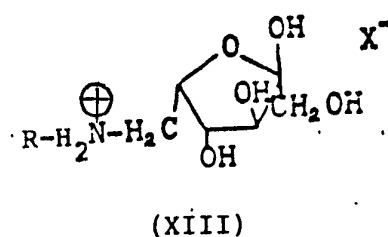


hvor R er som angivet ovenfor, ved behandling med syrer af-blokeres til ammoniumsalte med de formodede strukturer XII og XIII

30



35



0

hvorefter disse isoleres ved krystallisation og frasugning  
(jfr. eksempel 2) og hydrogeneres i nærvær af en katalysator,  
eller at forbindelserne X og XI i en ettrinsmetode først af-  
blokeres med syrer og derpå hydrogeneres direkte efter til-  
5 sætning af base til neutralisering af overskydende syre.  
Desuden giver hydrogeneringen af saltene XIII i en stereo-  
specifikt forløbende reaktion kun de ønskede glucoforbindel-  
ser.

Det afgørende trin ved den her omhandlede fremgangs-  
10 måde til fremstilling af l-desoxynojirimycin og derivater der-  
af består i, at saltene med formlerne XII eller XIII hydroge-  
neres, hvorved de her omhandlede forbindelser I fås stereo-  
specifikt entydigt og i udmærkede udbytter. Også ved ettrins-  
metoden er det udelukkende saltene, der hydrogeneres, ikke de  
15 frie forbindelser med formlerne II eller III.

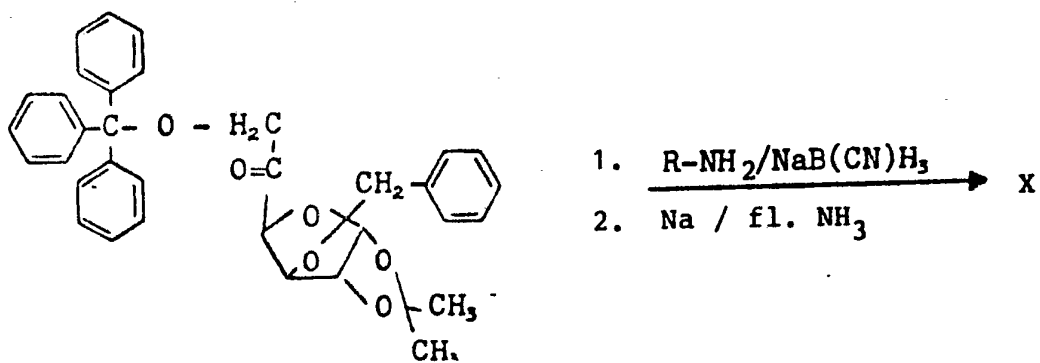
Det må betegnes som overordentligt overraskende, at  
man ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen opnår forbindelser-  
ne I i udmærkede udbytter og stereospecifikt entydigt, fordi  
man efter teknikkens hidtidige stade måtte forvente, at af-  
20 blokeringen af forbindelserne X med mineralsyrer uundgåeligt  
ville føre til pyridinderivater og hydrogeneringen af de ved  
afblokeringen af XI opnåede frie baser til blandinger af glu-  
co- og ido-forbindelser (Paulsen, loc. cit.).

I de foretrukne af forbindelserne med formlen I er  
25 R hydrogen,  $C_1$ - $C_4$ -alkyl eller phenyl.

De anvendte udgangsforbindelser med formlerne X og  
XI kan fremstilles efter i og for sig kendte metoder, idet  
man f.eks. aminerer 3-O-benzyl-6-O-triphenylmethyl-1.2-O-iso-  
propyliden- $\alpha$ -D-xylo-hexofuranose-5-ulose reduktivt og deref-  
30 ter gennemfører en fraspaltning af trityl- og benzyl-gruppen  
med natrium i flydende ammoniak:

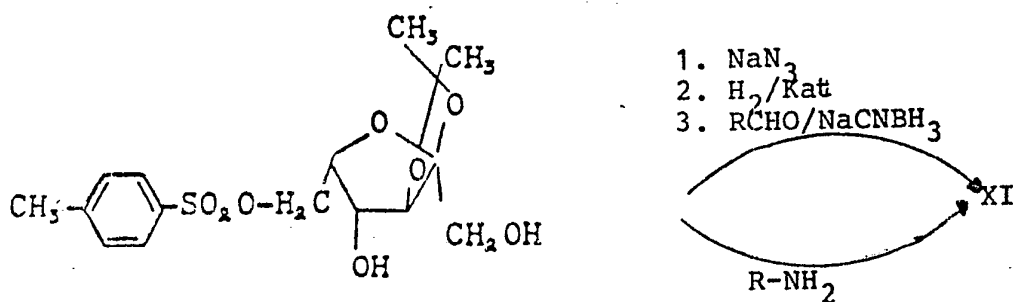
0

5



10 eller f.eks. omsætter 2.3-O-isopropyliden-6-O-p-toluensulfonyl- $\alpha$ -L-sorbofuranose med natriumazid og derpå hydrogenerer, samt eventuelt alkylerer reductivt eller omsætter denne forbindelse direkte med aminer:

15

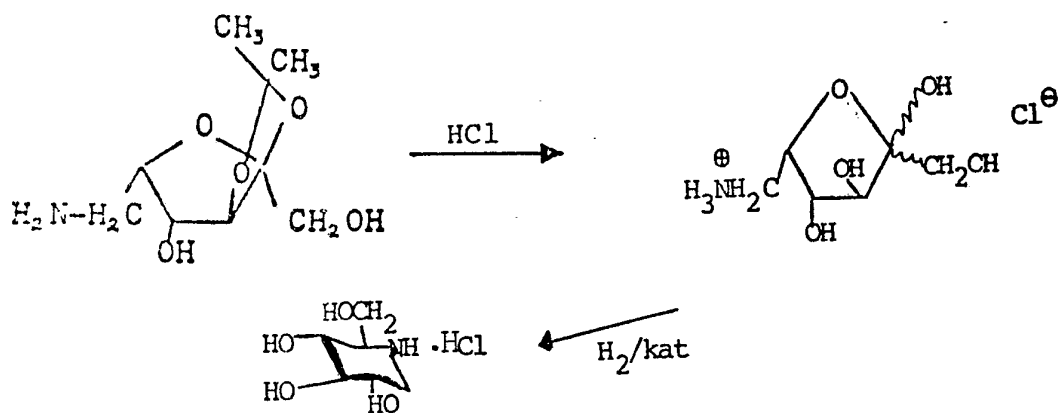


20

Anvendes der ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen f.eks. som udgangsforbindelse 6-amino-2.3-O-isopropyliden-6-desoxy- $\alpha$ -L-sorbofuranose og som syre saltsyre, kan reaktionsforløbet gengives ved følgende reaktionsskema:

25

30

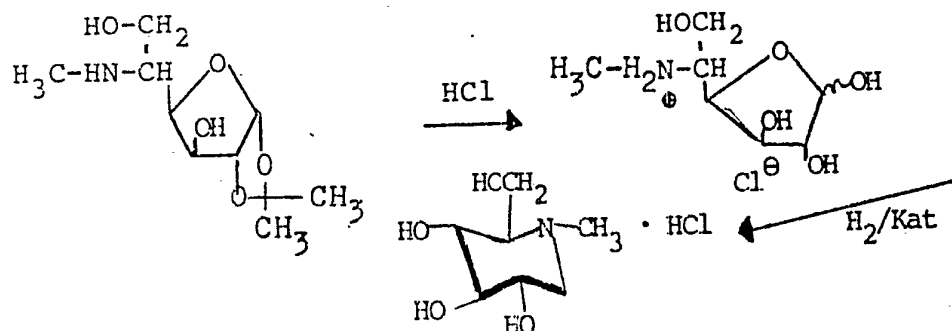


35

Anvendes der som udgangsforbindelse 1.2-O-isopropyliden-5-methylamino-5-desoxy- $\alpha$ -D-glucofuranose, kan reaktionsforløbet gengives ved følgende:

0

5



Af de herved dannede salte kan der let fremstilles de  
 10 frie forbindelser ved tilsætning af egnede uorganiske el-  
 ler organiske baser eller ved neutralisation med anionbyttere.

De til fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvend-  
 te mineralsyrer kan være saltsyre eller svovlsyre, men  
 fortrinsvis anvendes der saltsyre, idet koncentrationen  
 15 til fraspaltning af isopropyliden-gruppen da kan varieres  
 inden for vide grænser, men fortrinsvis anvendes 2-6 N  
 saltsyre.

Det er et væsentligt træk ved fremgangsmåden ifølge  
 opfindelsen, at syrekoncentrationen før hydrogeneringen ned-  
 20 sættes til 1-2 ækvivalenter syre pr. mol ved tilsætning af u-  
 organiske eller organiske baser, fortrinsvis triethylamin el-  
 ler pyridin.

Forbindelserne I fås med større renhed og i særligt  
 høje udbytter, hvis der til hvert mol af den forbindelse, der  
 25 skal hydrogeneres, er 1-1,2-ækvivalent syre til stede.

Som fortyndingsmiddel kan anvendes vand, lavere al-  
 koholer og andre protiske opløsningsmidler, men fortrinsvis  
 anvendes vand.

Den i fremgangsmåden ifølge opfindelsen indgående  
 30 hydrogenering foretages i nærværelse af katalysatorer. Som  
 katalysatorer kan anvendes sådanne, som almindeligvis anven-  
 des til hydrogeneringer, f.eks. Raney-nikkel, platindioxid  
 og palladium/kul, og andre egnede hydrogenendonorer er f.eks.  
 natriumborhydrid og natriumcyanoborhydrid.

35 De følgende eksempler skal tjene til nærmere illu-  
 strering af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

0

Eksempel 1

En opløsning af 2 g 5-amino-5-desoxy-1.2-O-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose i 8 ml 2 N saltsyre omrøres i 24 timer ved stuetemperatur, hvorefter den fortyndes med 5 ml vand og efter tilsætning af 0,69 g triethylamin (pH = 4-6) og 0,3 g Raney-nikkel hydrogeneres i 5 timer ved 3,5 bar ved stuetemperatur. Derpå frafiltreres katalysatoren, og opløsningen inddampes i vakuum og derefter to gange med ethanol, hvorved der indtræder en krystallisation. Krystallerne udrøres med ethanol, suges fra og vaskes godt med ethanol, hvilket giver 1,45 g (79,7% af det teoretiske) 1-desoxy-nojirimycin-hydrochlorid, der smelter ved 209-210°C under sønderdeling.

15

Eksempel 2

2 g 6-amino-6-desoxy-L-sorbofuranose-hydrochlorid-monohydrat (fremstillet ud fra 6-amino-2.3-isopropyliden-6-desoxy- $\alpha$ -L-sorbofuranose ved 24 timers omrøring i 2 N saltsyre ved stuetemperatur, hvorefter der skilles fra ved sugning og vaskes med iskold 6 N saltsyre) opløses i 10 ml vand og hydrogeneres med 0,2 g platindioxid i 2 timer ved 3,5 bar ved stuetemperatur. Derpå frafiltrerer man katalysatoren, inddamper to gange med methanol, udrører de fremkomne krystaller med methanol og suger fra. Der fås herved 1,3 g (76%) 1-desoxy-nojirimycin-hydrochlorid, der smelter ved 210°C under sønderdeling.

25

Eksempel 3N-Phenyl-1-desoxy-nojirimycin

30

En opløsning af 250 mg 6-phenylamino-2.3-O-isopropyliden-6-desoxy- $\alpha$ -L-sorbofuranose i 1,0 ml 6 N HCl får lov at henstå i 18 timer ved 0°C, hvorefter den fortyndes med 3 ml vand, tilsættes 0,755 ml triethylamin (pH-værdi på ca. 6) og hydrogeneres i 3 timer ved 3 bar-H<sub>2</sub> ved stuetemperatur med Raney-nikkel som katalysator. Derefter frafiltrerer man katalysatoren, eftervasker med vand, behandler med en ion-

35

0 bytter ( $\text{OH}^{\ominus}$ -form), filtrerer og inddamper. Den opnåede re-  
manens undersøges massespektrometrisk. De vigtigste spidser  
er:

m/e 239 (molspids), m/e 208 ( $\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}$ ) og  
5 m/e 148 ( $\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}-2\text{CHOH}$ ).

Stoffet isoleres som en harpiks. Rf: 0,58, alu-fær-  
digfolie (Merck), opløsningsmiddel: ethylacetat/methanol/vand/-  
25% ammoniak i forholdet 100:60:25:2. Udbytte 80 mg (45,45%  
af det teoretiske).

10

#### Eksempel 4

En opløsning af 1 g 5-methylamino-5-desoxy-1.2.0-  
-isopropyliden- $\alpha$ -D-glucofuranose med smp.  $127^{\circ}\text{C}$  i 4 ml 6 N  
HCl får lov at henstå i 18 timer ved  $0^{\circ}\text{C}$ , hvorefter den for-  
15 tyndes med vand til ca. 10 ml, tilsættes 2,76 ml triethylamin  
(pH-værdi på ca. 6) og hydrogeneres med 0,2 g platinoxid  
i 3 timer ved 3,5 bar- $\text{H}_2$  ved stuetemperatur, hvorefter man fil-  
trerer og vasker med vand. Den vandige opløsning anbringes  
på en med kationbytter ( $\text{H}^{\oplus}$ -form) fyldt søjle og elueres med  
20 1%'s vandig ammoniak. Eluatet inddampes, optages to gange i  
ethanol og inddampes. Ved afkøling udkrystalliserer den ønske-  
de forbindelse, som derpå udrøres med methanol, frafiltreres  
og vaskes med methanol. Der fås herved 420 mg (55,18% af det  
teoretiske) N-methyl-1-desoxy-nojirimycin med smp.  $152^{\circ}\text{C}$ .

25

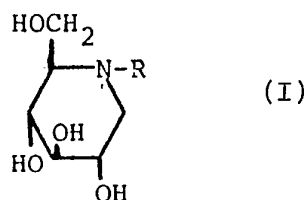
30

35

P a t e n t k r a v .

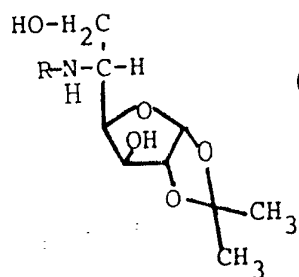
Fremgangsmåde til fremstilling af 1-desoxy-nojirimycin-derivater med formlen

5

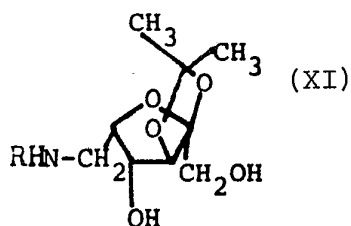


10 eller salte deraf, hvor R betegner hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-alkyl, phenyl eller phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen

15



eller



20

hvor R er som angivet ovenfor, afblokeres ved behandling med 1 N til 10N stærk mineralsyre ved 0-50°C, hvorpå mellemproduktet enten isoleres i form af dets salt, eller syreindholdet, ved en ettrinsmetode, først sænkes til 1-2 ækvivalenter syre pr. mol ved tilsætning af den beregnede mængde base til det mellemprodukt der skal hydrogeneres, og der derpå hydrogeneres i nærvær af en katalysator ved 1-100 bar og 20-50°C, hvorefter den dannede forbindelse med formlen I isoleres som salt eller base.