



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 317/28

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑪

639 969

⑮① Numéro de la demande: 5594/79

⑮② Date de dépôt: 14.06.1979

⑮③ Priorité(s): 15.06.1978 FR 78 17905

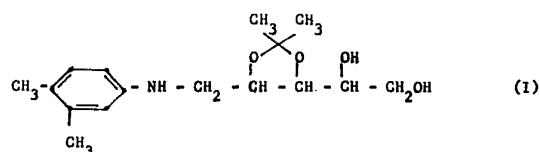
⑮④ Brevet délivré le: 15.12.1983

⑮⑤ Fascicule du brevet
publié le: 15.12.1983⑮⑦ Titulaire(s):
A.E.C. Société de Chimie Organique et
Biologique, Commentry (FR)⑮⑧ Inventeur(s):
Guy Farges, Montluçon (FR)
Anne-Marie Michard, Commentry (FR)⑮⑨ Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève

⑮④ Dérivé de la xylidine-3,4, sa préparation et son utilisation.

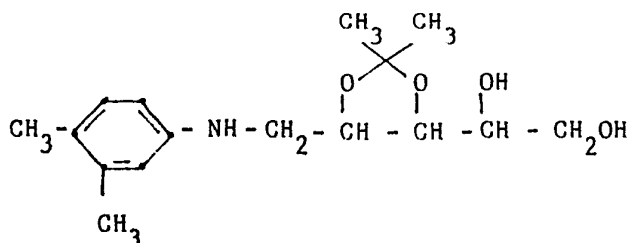
⑮⑤ La N[O-isopropylidène-2,3 (D)-ribityl]xylidine-3,4 de formule (I) peut être obtenue par réaction de la O-isopropylidène-2,3 D(+)-ribono-γ-lactone sur la xylidine-3,4 en présence d'un borohydrure de métal alcalin.

Ce produit est utilisable comme intermédiaire pour la préparation de N(D)-ribitylxylidine-3,4.



REVENDICATIONS

1. N[O-isopropylidène-2,3 (D)ribityl]xylidine-3,4 de formule



2. Procédé pour la préparation du produit selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir la O-isopropylidène-2,3 D(+)-ribono-γ-lactone sur la xylidine-3,4, en présence d'un borohydrure de métal alcalin et d'un acide.

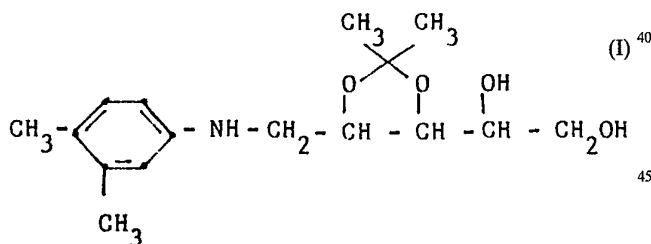
3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'on opère dans un solvant organique non hydroxylé, contenant moins de 1% d'eau, avec des quantités, équimoléculaires de borohydrure de métal alcalin et d'un acide carboxylique à pK inférieur ou égal à 5,2.

4. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'on opère dans un solvant organique contenant de 1 à 66% d'eau, à pH compris entre 4 et 7 et à température comprise entre 0 et 20° C, isole la N[O-isopropylidène-2,3 ribofurannoside]xylidine-3,4 formée et réduit ce produit en N[O-isopropylidène-2,3 (D)ribityl]xylidine-3,4.

5. Utilisation du composé selon la revendication 1 pour la préparation de la N(D)ribitylxylidine-3,4, caractérisée en ce qu'on hydrolyse la N[O-isopropylidène-2,3 (D)ribityl]xylidine-3,4 en milieu acide.

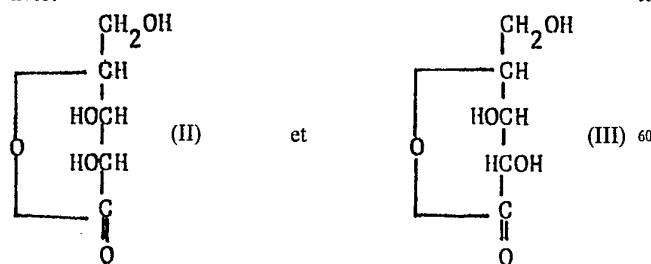
La présente invention a pour objet un nouveau dérivé de la xylidine-3,4, sa préparation et son utilisation.

Le nouveau dérivé de la xylidine-3,4, qui est la N[O-isopropylidène-2,3 (D)ribityl]xylidine-3,4 de formule:



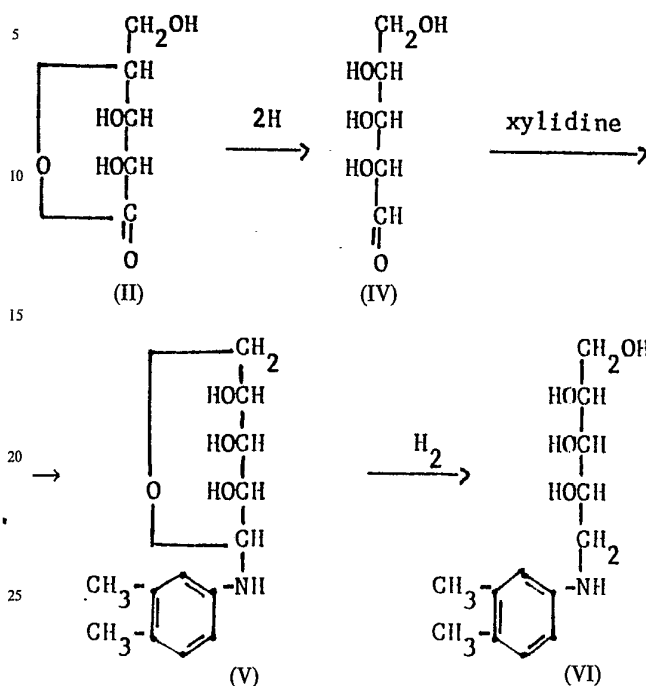
est utilisable comme intermédiaire de synthèse, notamment pour la préparation de la N(D)ribitylxylidine-3,4 de formule (VI) ci-après.

La N[O-isopropylidène-2,3 (D)ribityl]xylidine-3,4 est préparée couramment à partir du D(+)-glucose par un procédé complexe qui conduit d'abord à un mélange de D(+)-ribono-γ-lactone (II, produit intermédiaire) et de D(+)-arabono-γ-lactone (III, produit parasite) de formules respectives:



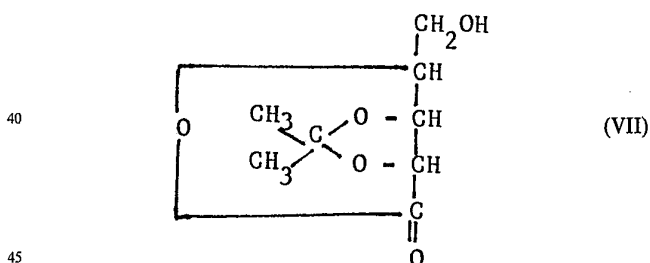
La D(+)-ribono-γ-lactone est ensuite réduite (par l'amalgame de sodium ou par réduction électrolytique sur cathode de mercure) en D(-)-ribose (IV), qui réagit sur la xylidine-3,4 pour donner le xylidine-3,4 N(D)-ribopyrannoside (V), et ce produit est réduit en N(D)ribitylxylidine-3,4 (VI) par l'hydrogène en présence de palladium sur charbon. Le schéma réactionnel est le suivant:

dine-3,4 N(D)-ribopyrannoside (V), et ce produit est réduit en N(D)ribitylxylidine-3,4 (VI) par l'hydrogène en présence de palladium sur charbon. Le schéma réactionnel est le suivant:



Dans ce procédé, on peut soit séparer la D(+)-arabono-γ-lactone avant la réduction de la ribonolactone en ribose, soit n'effectuer la purification qu'après la réaction avec la xylidine-3,4, au prix d'une consommation supplémentaire de ce réactif due au produit parasite.

Le produit selon l'invention peut être préparé par action de la O-isopropylidène-2,3 D(+)-ribono-γ-lactone de formule (VII) sur la xylidine-3,4 en présence d'un borohydrure de métal alcalin et d'un acide.



sur la xylidine-3,4 en présence d'un borohydrure de métal alcalin et d'un acide.

Selon une première variante, on opère dans un solvant organique non hydroxylé (tel que diméthoxy-1,2 éthane, dioxanne ou tétrahydrofuranne) sensiblement anhydre, c'est-à-dire contenant moins de 1% d'eau en poids.

Comme acide, on utilise de préférence un acide carboxylique anhydre, dont le pK est inférieur ou égal à 5,2, soluble dans le milieu réactionnel (par exemple acétique, propionique ou pivalique). La réaction est généralement effectuée entre 10 et 50° C, de préférence de 20 à 30° C, en utilisant pour chaque mole de lactone (VII):

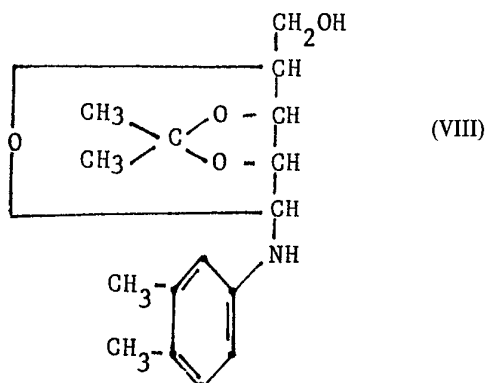
- 1 à 2 mol (de préférence environ 1,5 mol) de xylidine-3,4,
- 2 à 2,2 mol de borohydrure,
- 2 à 2,2 mol d'acide.

Un excès de borohydrure par rapport à la lactone n'apporte pas d'avantage sensible. Par contre, l'acide et le borohydrure doivent être en proportions sensiblement équimoléculaires.

Selon une seconde variante, on opère dans un solvant organique contenant de 1 à 66% d'eau, à température de 0 à 25° C (de préférence 0 à 5° C) et à un pH compris entre 4 et 7 (de préférence de 6 à 7). On utilise pour chaque mole de lactone 1 à 2 mol de xylidine et 1,5 à 2 mol de borohydrure. L'acide peut être un acide défini à la

première variante ou un acide minéral non oxydant, en solution aqueuse, par exemple acide sulfurique ou chlorhydrique.

Dans ces conditions, il se forme intermédiairement de la N[O-isopropylidène-2,3 ribofurannoside]xylidine-3,4 de formule (VIII)



Ce produit conduit à la N[O-isopropylidène-2,3 ribityl] xylylidine-3,4 par réduction, en milieu hydroalcoolique, de préférence hydrométhanolique, au moyen d'hydrogène (en présence de palladium sur charbon ou de nickel Raney), d'acétoxyborohydrure de sodium (préparé selon T. Reetz, «J. Amer. Chem. Soc.», 82, 5039 (1960) à partir de borohydrure de sodium et d'acide acétique) ou du mélange sensiblement équimoléculaire borohydrure + acide acétique.

Le produit de formule (VIII) se forme également, à côté de la N[O-isopropylidène-2,3 (D)-ribityl]xylylidine-3,4, lorsque le solvant non hydroxylé contient plus de 1 % d'eau, et se présente alors comme un produit secondaire récupérable.

La O-isopropylidène-2,3 D(+)-ribono-γ-lactone peut être préparée comme décrit dans la demande de brevet japonais publiée sous le N° 27821/70 («C.A.», 1971, 74, 23109/j) par action de l'acétone sur le mélange de D(+)-ribono-γ-lactone et de D(+)-arabono-γ-lactone mentionné ci-avant.

Le produit selon l'invention peut être transformé en N(D)-ribitylxylylidine-3,4 par hydrolyse acide, par exemple par chauffage en présence d'acide chlorhydrique aqueux. La durée du traitement dépend de la température et de l'acidité, 1 h suffisant lorsqu'on opère au reflux à pH = 1.

On peut isoler la N(D)-ribitylxylylidine-3,4 par cristallisation après neutralisation du mélange réactionnel.

Le produit selon l'invention se montre avantageux par le fait qu'il peut être préparé d'une manière simple à partir de la D(+)-ribono-γ-lactone en utilisant des réducteurs facilement accessibles, sans nécessiter l'emploi du mercure ou de ses dérivés, et par le fait qu'il est transformable directement en N(D)-ribitylxylylidine-3,4.

La préparation de N(D)ribitylxylylidine-3,4 à partir du mélange D(+)-ribono-γ-lactone et de D(+)-arabono-γ-lactone, en passant par le produit selon l'invention, ne nécessite que trois étapes, dont une étape de réduction, alors que le procédé précédemment connu nécessite quatre étapes dont deux étapes distinctes de réduction.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

Exemple 1 – Préparation directe

Dans un ballon de 250 cm³, muni d'un agitateur magnétique, on introduit 5 g (26,6.10⁻³ mol) de O-isopropylidène-2,3-ribono-γ-lactone, 4,8 g (39,9.10⁻³ mol) de xylylidine-3,4 et 40 cm³ de dioxane anhydre et on agite à la température du laboratoire (20° C). On ajoute, séparément et en même temps, 0,7 g de borohydrure de sodium et 1,1 cm³ d'acide acétique cristallisable puis, après 2 h d'agitation, on ajoute 0,7 g et 1,1 cm³ des mêmes réactifs puis, après 2 h,

0,7 g et 1,0 cm³ des mêmes réactifs (au total 55,3.10⁻³ mol NaBH₄ et 56,0.10⁻³ mol d'acide acétique).

On agite encore pendant 22 h à environ 20° C, et filtre pour séparer le précipité, qui est lavé par 5 cm³ d'éthanol absolu. Le filtrat et le lavage sont évaporés à sec, le résidu est repris par 50 cm³ d'eau et extrait par 2 fois 50 cm³ d'éther.

Après évaporation des extraits éthers, on obtient 8,8 g d'un sirop qui contient 67% de N[O-isopropylidène-2,3 (D)-ribityl]xylylidine-3,4 et 20% de xylylidine-3,4 (dosées par GL HP). Ce mélange est utilisable directement pour la préparation N (D)ribitylxylylidine-3,4.

Un sirop préparé de la même manière est fractionné par chromatographie en phase liquide à haute performance sur silice, en éluant par le mélange éther diisopropylique/hexane/méthanol(50/45/5 en volumes, teneur en eau 0,26%). On obtient ainsi la N[O-isopropylidène-2,3 (D)ribityl]xylylidine-3,4 pure.

$[\alpha]_D^{25} = + 11,6^\circ$ (c = 5, chloroforme)

Spectre UV (isopropanol):

1% 244 nm: 346

E

1 cm 295 nm: 52

Exemple 2 – Préparation indirecte

A. Dans un ballon de 500 cm³ muni d'agitateur magnétique, thermomètre et pH-mètre, on introduit 20 g (0,10 mol) de O-isopropylidène-2,3-ribono-γ-lactone, 200 cm³ d'eau, 12, 82 g (0,106 mol) de xylylidine-3,4 et 140 cm³ d'éthanol. On obtient une solution jaune, de pH = 6,8. On refroidit entre 0 et 5° et ajoute en 1 h 6,4 g (0,168 mol) de borohydrure de sodium en maintenant le pH entre 6 et 7 par addition d'acide acétique. On laisse ensuite la température remonter à 20-25° C et maintient l'agitation pendant 3 h.

Un précipité blanc apparaît. On refroidit à 10-15° C pendant 1 h, isole le précipité par filtration et le lave avec une solution eau/éthanol (200/140 en volumes).

On obtient ainsi une première fraction de 13,48 g de N[O-isopropylidène-2,3 (D)ribofurannoside]xylylidine-3,4 fondant à 128° C.

$[\alpha]_D^{25} = + 23^\circ$ (c = 5, méthanol)

De la liqueur mère on obtient, en poursuivant le refroidissement, une seconde fraction de 3,69 g.

B. Dans un appareil à hydrogène de 1 l, en verre, placé sur secoueuse, on introduit 20 g (0,068 mol) de N[O-isopropylidène-2,3 (D)ribofurannoside]xylylidine-3,4, 280 cm³ de méthanol et 120 cm³ d'eau. On chauffe à 55-60° C jusqu'à dissolution et ajoute 4 g de catalyseur contenant 5% de palladium sur charbon. On hydrogène pendant 7 h à 55-60° C, à pression voisine de la pression atmosphérique. Après filtration à chaud et évaporation à sec, on obtient 20,49 g d'un sirop constitué par 95% de N[O-isopropylidène-2,3 (D)ribityl]xylylidine-3,4 (dosage potentiométrique).

Exemple 3 – Utilisation

Le produit obtenu selon l'exemple 1 est repris par 50 cm³ d'eau et la solution est acidifiée à pH = 1 par addition de 4 cm³ d'acide chlorhydrique concentré.

On chauffe au reflux pendant 1 h, puis neutralise à pH = 7-8 par addition de solution de soude à 30% en poids. La N(D)ribitylxylylidine-3,4 précipite. On refroidit à 4° C pendant une nuit, filtre le produit et le sèche. On obtient 4,86 g de N(D)ribitylxylylidine-3,4 fondant à 142° C, de pureté 99,7%, convenant à la synthèse de la riboflavine.

A partir des eaux mères, on peut récupérer (par extraction à l'éther et évaporation) 2,44 g d'un produit contenant 80% de xylylidine.