

C 07 D 513

Ans.nr.: 2168/83

Indleveret: 16 maj 1983

Løbedag: 16 maj 1983

Alm. tilgængelig: 30 dec 1983

Prioritet: 17 maj 1982 US 379247

*PFIZER INC.; New York, US.

Opfinder: Robert Alfred *Volkman; US.

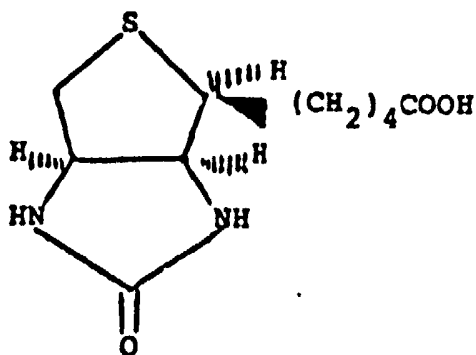
Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

Fremgangsmåde til fremstilling af biotin og forbindelser til brug som mellemprodukter herved

SAMMENDRAG

2168-83

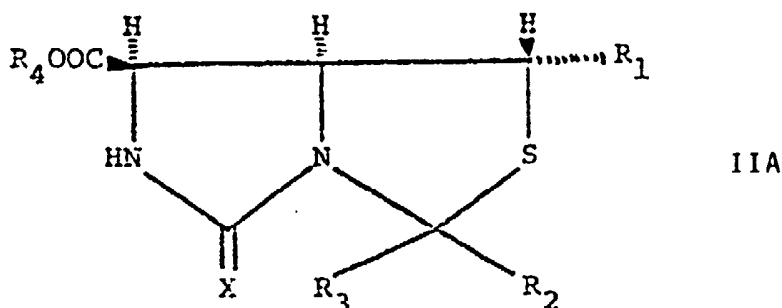
Fremstilling af biotin med formlen



biotin

ved at

a) en forbindelse med formlen



hvori X er S eller O, R_1 er $-(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_3OR$, $-(CH_2)_5OR$, $-(CH_2)_4CN$, eller $-(CH_2)_4COOR'$, hvor R er alkyl, og R' er alkyl eller phenyl, R_2 og R_3 tilsammen er cycloalkyl eller $-CH_2-CH_2-Y-CH_2-CH_2-$, hvor Y er S, O eller $NCOOR''$, hvor R'' er alkyl, eller R_2 og R_3 hver for sig er alkyl, cycloalkyl eller phenyl, idet de ikke begge kan være phenyl, og R_4 betyder alkyl, alkoxyalkyl, cycloalkyl, monoalkylsubstitueret cycloalkyl, phenyl eller mono-, di- eller trialkylsubstitueret phenyl, omsættes med et alkalimetaborhydrid i et protisk eller ikke-protisk opløsningsmiddel efterfulgt af tilsætning af vand,

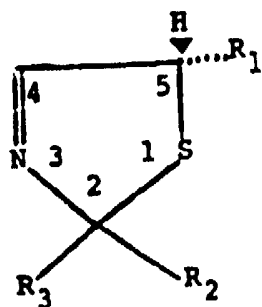
b) den resulterende hydroxyforbindelse med formlen III omsættes med stærk vandig syre til dannelsen af en forbindelse med formlen VI, eller hydroxyforbindelsen III i et ikke-protisk opløsningsmiddel omsættes med et alkyl- eller arylsulfonylhalogenid eller med et acylhalogenid i nærvær af en svag base til dannelsen af en forbindelse med formlen IV, og denne omsættes med stærk vandig syre til dannelsen af en forbindelse med formlen VI og

c) forbindelsen VI, hvis X er S, opvarmes under tilbagevaling med en halogenalkohol med 2 - 4 carbonatomer, hvorpå

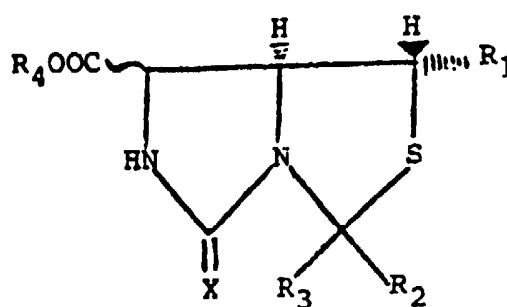
d) en forbindelse VI (X = O), hvis R_1 er $-(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_4COOR'$, $-(CH_2)_4CN$ eller $-(CH_2)_5OR$, hydrolyseres og/eller oxideres eller, hvis R_1 er $-(CH_2)_3OR$, (1) behandles med eddikesyre mættet med hydrogenbromid efterfulgt af natriumdiethylmalonat, og (2) den resulterende

diester hydrolyseres medbariumhydroxid og (3) opvarmes til en temperatur mellem 150 og 200 °C.

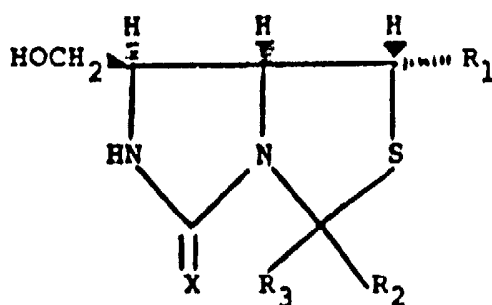
Forbindelser med formlerne



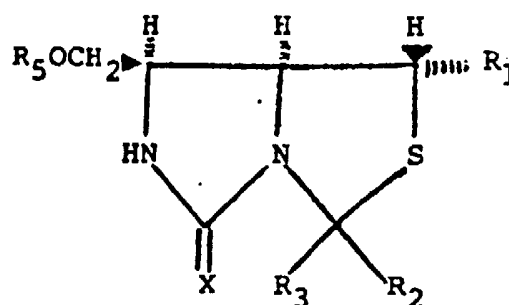
I



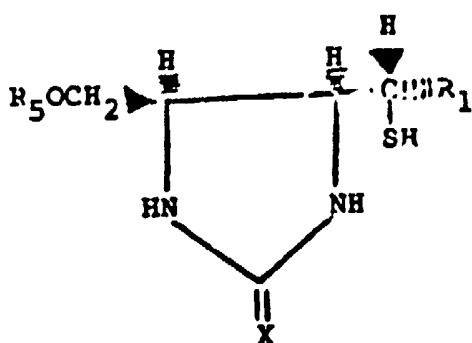
II



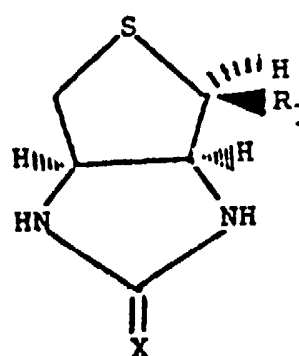
III



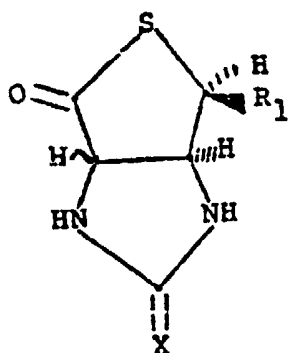
IV



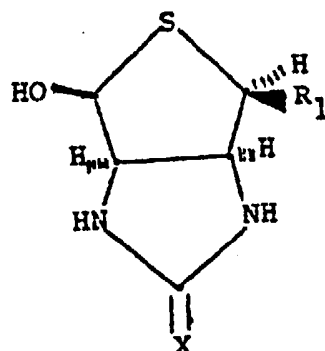
V



VI



VIII



IX

hvori X , R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har den ovenstående betydning, og R_5 er $-C(O)R_6$ eller $-SO_2R_6$, hvor R_6 er alkyl, halogenalkyl, phenyl, mono- eller dialkylsubstitueret phenyl eller camphoryl, samt bortrifluorid-additionsprodukter af forbindelserne I og salte af de forbindelser II, hvori R_4 er H, er nyttige som mellemprodukter ved fremgangsmåden.

d-Biotin kan opnås ved at anvende et optisk aktivt sulfonylchlorid, f.eks. d- eller l-camphorsulfonylchlorid, i trin (b) af fremgangsmåden og adskille den resulterende diastereomere blanding af thiazolidin-O-camphorsulfonater med formlen IV, hvori R_5 er camphorsulfonyl.