

(11) Patent numeris: **3192**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 495/04,**
A61K 31/415

(21) Paraiškos numeris: **IP359**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 02 26**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 09 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 03 27**

(31,32,33) Prioritetas: **935/89, 1989 03 15, CH**

(72) Išradėjas:
Martin Eyer, CH

(73) Patent savininkas:
LONZA AG, Gampel/Wallis, 4002 Basel, CH

(74) Patentinis patikėtinis:
Liudmila Gerasimovič, 9, J. Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
**1,3-pakeistų tetrahidro-1H-tien-/3,4-d/-imidazol-2(3H)-on-4-ilidenpentano rūgščių
esterių gavimo būdas**

(57) Referatas:

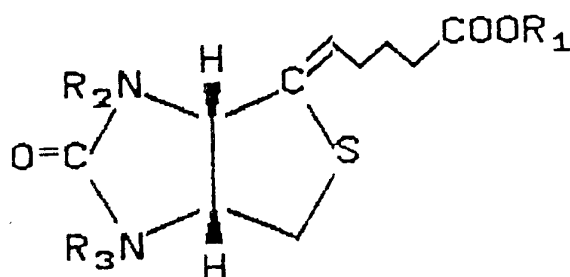
Naujas ir turintis didesnę norimo produkto išeigą 1,3-pakeistų tetrahidro -1H-tien-/3,4-d/-imidazol-1(3H)-on-4-ilidenpentano rūgščių esterių gavimo būdas, kur 1,3-pakeistas tetrahidro-1H-tieno-/3,4-d/-imidazol- 2,4-dionas redukuojamas, kol susidaro atitinkamas hidroksilinis junginys, kuris veikiamas fosfonio druska, kol susidaro fosfonio junginiai, kuriuos, esant stipriai bazei, veikiant 5-oksovalerijono rūgšties esteriu ir susidaro norimas produktas.

Išradimas susijęs su nauju gavimo būdu junginių, kurie gali būti panaudoti kaip tarpiniai junginiai gaunant /+/-biotiną.

- 5 /+/-Biotinas - tai žmogaus vitaminas, vitaminas H, o taip pat yra biologiškai aktyvus junginys dermatozijų gydymui ir biologiškai aktyvus pašarų priedas, kuris turi gyvulių augimą reguliuojantį poveikį.
- 10 Žinoma, kad /+/-biotino sintezės tarpinė stadija yra 1,3-pakeisto tetrahidro-1H-tien-/3,4-d/-imidazol-2(3H)-on-4-ilidenpentano rūgšties gavimas iš 1,3-pakeisto tetrahidro-1H-tien-/3,4-d/-imidazol-2,4-diono naudojant Grinjaro arba Vitigo reakcijas. Tačiau dideliu trūkumu
- 15 yra žemos išeigos: 12% Vitigo reakcijoje ir 28% Grinjaro reakcijoje.

Išradimo tikslas - padidinti norimo produkto išeigą. Šis tikslas pasiekiamas siūlomu būdu gaunant junginius,

20 kurių formulė I



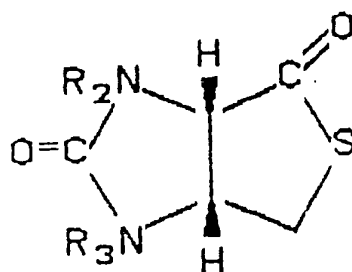
I,

- 30 kurioje R_1 yra C_1 - C_6 alkilas, linijinis arba šakotas, arba benzilo grupė,

R_2 -(R)- arba (S)-1-feniletilo grupė,

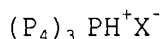
- 35 R_3 - vandenilis arba benzilo grupė,

pasižymintis tuo, kad 1,3-pakeisto tetrahydro-1H-tien-
/3,4-d/-imidazol-2,4-dionas, kurio formulė II:



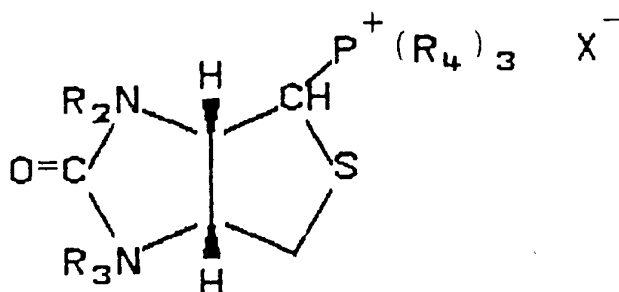
II,

kurioje R_2 ir R_3 turi aukščiau minėtas reikšmes,
redukuojamas diizobutilaliuminio hidridu, natrio
borhidridu, borano kompleksais arba aliuminio
kompleksiniais hidridais -80°C - 25°C temperatūroje
inertiniame tirpiklyje, kol susidaro atitinkamas
hidroksilinis junginys, kuris veikiamas fosfonio
druska, kurios formulė III:



III,

kur R_4 - alkilo grupė su 1-20 C-atomų, arilo arba
benzilo grupė, X - halogeno atomas, BF_4^- , ClO_4^- , J_3^-
arba PF_6^- , -20°C - 100°C temperatūroje inertiniame
tirpiklyje, kol susidaro fosfonio junginiai, kurių
formulė IV:

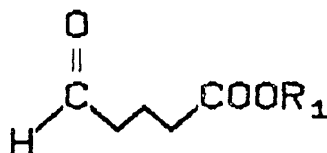


IV,

kurioje R_2 , R_3 , R_4 ir X turi aukščiau nurodytas
reikšmes, ir, pagaliau, esant stipriai bazei, perveda,

veikiant 5-okso-valerijono rūgšties esteriu, kurio formulė V:

5



V,

10 kurioje R_1 turi aukščiau minėtas reikšmes, -20°C - 60°C temperatūroje inertiniame tirpiklyje, į norimą produktą.

1 PAVYZDYS

15

(II) (3aS, 6aR/-3-benzil-1-/(R)-(1-feniletil)/-tetrahidro/-4-hidroksi-1H-tien-(3,4-d)-imidazol-2/3H-/ono gavimas.

20

Į atšaldytą iki -70°C 3,52 g (10 mmolio) (3aS, 6aR/-3-benzil-1-/(R)-(1-feniletil)/-tetrahidro/-4-hidroksi-1H-tien-(3,4-d)-imidazol-2,4-diono tirpalą 120 ml tolueno lėtai maišant sulašinta 10 ml 1,2 M diizobutilaliuminio hidrido tirpalo toluene; tuo metu temperatūra nepakyla

25

Baigus lašinti, maišoma 2 valandas -70°C temperatūroje ir supilama 50 ml 10% -inio vandeninio amonio chlorido tirpalo. Dalinai išskritusias baltas nuosėdas nufiltruoja, fazes atskiria ir vandeninį sluoksnį du kartus ekstrahuoja etilacetatu. Organinius sluoksnius sujungia, išdžiovina virš magnio sulfato ir nugarina rotoriniame garintuve.

35

Baltas nuosėdas sujungia su prieš tai nufiltruotu produktu. Gauna 3,49 g (98,6%) (3aS, 6aR/-3-benzil-1-/(R)-(1-feniletil)/-tetrahidro/-4-hidroksi-1H-tien-

(3,4-d)-imidazol-2(3H)-ono diastereoizomerinio mišinio pavidale /94:6/. Toliau pateikti spektroskopijos duomenys yra pagrindinio diastereoizomero rodikliai, l.t. 216-217⁰C.

5

IR/KS 3235, 2930, 1668, 1470, 1245, 1040, 754.

¹H-PMR d₆-DMSO/: 1,58(d), J=7,5 Hz, 3H/; 2,25(d), J=12,5 Hz, 1H/; 2,85(dd), J=5 Hz, 12,5 Hz, 1H; 3,90(d), J=8,7 Hz, 1H/; 4,25(d), J=15 Hz; 1H/; 4,55(m), 1H; 4,60(d), J=15 Hz, 1H/; 5,05(kv), J=7,5 Hz, 1H/; 5,22(d), J=4,5 Hz, 1H/; 6,00(d), J=4,5 Hz, 1H/; 7,2-7,50(m), 10H;

MC/m/e/: 354/M⁺, 2/, 187 /28/, 105 /66/, 97/16/, 91 /100/, 77 /14/, 44 /19/, 36 /38/.

b) (3aS, 6aR/-3-benzil-1-/(R)-(1-feniletil)/-tetrahidro/-4-trifenilfosfonio-1H-tien-(3,4-d)-imidazol-2/3H/-ono tetrafluorborato gavimas.

20

Tirpalas 0,70 g /2 mmoliai/ (3aS, 6aR/-3-benzil-1-/(R)-(1-feniletil)/-tetrahidro/-4-hidroksi-1H-tien-(3,4-d)-imidazol-2/3H/-ono ir 0,77 g /2,2 mmoliai/ trifenilfosfonio-tetrafluorborato 20 ml acetonitrilo kaitintas 2 valandas virimo temperatūroje. Kontroliuota naudojant plonasluoksne chromatografija, kuri parode, kad pradinio junginio neliko. Tirpiklis nugarintas su rotoriniu garintuvu ir liekana išdžiovinta.

30 Gauta 1,35 g /98,5%/ (3aS, 6aR/-3-benzil-1-/(R)-(1-feniletil)/-tetrahidro-4-trifenilfosfonio-1H-tien-/3,4-d/-imidazol-2/3H/-ono tetrafluorborato, lyd. temp. 116-118⁰C.

35 IR/KS/: 2935, 1697, 1479, 1450, 1489, 1427, 1252, 1107, 1071, 1036, 996, 738, 689.

^1H -PMR / CDCl_3 /: 1,15(dd), $J=5,0$ Hz, 12,5 Hz, 1H/;
1,55(d), $J=7,5$ Hz, 3H/; 1,85(d), $J=12,5$ Hz, 1H/;
4,28(d), $J=17,5$ Hz, 1H/; 4,40-4,50(m), 1H/; 4,80-
4,90(m), 1H/; 4,90(d), $J=17,5$ Hz, 1H/; 5,05(t), $J=7,5$
5 Hz, 1H/; 5,28(kv), $J=7,5$ Hz, 1H/; 7,15-7,50(m), 15H/;
7,55-7,85(m), 10H/.

c1) (3aS, 6aR/-3-benzil-1-/(R)-(1-feniletil)/-tetrahid-
ro/-1H-tien-(3,4-d)-imidazol-2/3H/-on-4-ilidenpentano
10 rūgšties metilo esterio gavimas.

I 2,28 g /3,30 mmolio/ (3aS, 6aR/-3-benzil-1-/(R)-(1-
feniletil)/-tetrahidro-4-trifenilfosfonio-1H-tien-(3,4-
d)-imidazol-2/3H/-ono tetrafluorborato tirpalą 30-yje
15 ml tetrahidrofurano kambario temperatūroje porcijomis
prideda 0,44 g /3,8 mmolio/ šviežiai sublimuoto kalio
tretbutilato. Oranžiniai raudoną reakcijos mišinį maišo
kambario temperatūroje ir po to lėtai sulašina 0,53 g
/3,8 mmolio/ 5-okso-valerijono rūgšties metilo esterio,
20 praskiesto 1 ml tetrahidrofurano.

Reakcijos mišinį maišo per naktį, perkelia į vandens ir
etilo acetato mišinį ir tirpiklį nugarina rotoriniu
garintuvu.

25 Po chromatografijos per silikagelį eliuuojant etilo
acetato ir heksano mišiniu gauta 0,97 g /65%/ (3aS,
6aR/-3-benzil-1-/(R)-(1-feniletil)/-tetrahidro/-1H-
tien-(3,4-d)-imidazol-2/3H/-on-4-ilidenpentano rūgšties
30 metilo esterio, bespalvės alyvos pavidale.

IR/plėvelė/: 2935, 1736, 1694, 1435, 1415, 1360, 1245,
1216, 1168, 756, 702.

35 ^1H -PMR / CDCl_3 /: 1,45-1,60(m), 2H/; 1,68 (d), $J=7,5$ Hz,
3H/; 1,75-1,88(m), 2H/; 2,08(t), $J=7,5$ Hz, 2H/;
2,28(dd), $J=3$ Hz, 12,5 Hz, 1H/; 2,52(dd), $J=5,5$ Hz,

12,5 Hz, 1H/; 3,6(s), 3H/; 4,02(d), J=16,0 Hz, 1H/; 4,33-4,41(m), 1H/; 4,65(d), J=7,5 Hz, 1H/; 4,92(d), J=16,0 Hz, 1H/; 5,38(k), J=7,5 Hz, 1H/; 5,6(t), J=7,5 Hz, 1H/; 7,15-7,50(m), 10H/.

5

MC/m/e/: 450/M⁺, 1/, 345 /5/, 237 /14/, 120 /20/, 105 /80/, 91 /100/, 79 /14/, 44 /10/.

10 c2) (3aS, 6aR/-3-benzil-1-/(R)-(1-feniletil)/-tetrahidro/-1H-tien-/3,4-d/-imidazol-2/3H/-on-4-ilidenpentano rūgšties heksilo esterio gavimas.

15 Į 2,50 g /3,64 mmolio/ (3aS, 6aR/-3-benzil-1-/(R)-(1-feniletil)/-tetrahidro/-4-trifenilfosfonio-1H-tien-/3,4-d/-imidazol-2/3H/-ono tetrafluorborato tirpalą 35-
iuose ml tetrahidrofurano kambario temperatūroje porcijomis prideda 0,47 g /4,19 mmolio/ šviežiai sublimuoto kalio tretbutilato. Oranžiniai raudoną reakcijos mišinį maišo 2 valandas kambario temperatūroje ir po to lėtai
20 sulašina 0,64 g /4,20 mmolio/ 5-okso-valerijono rūgšties heksilo esterio, praskiesto 1 ml tetrahidrofurano. Reakcijos mišinį maišo per naktį, perkelia į vandens ir etilo acetato mišinį ir tirpiklį nugarina rotoriniu garintuvu.

25

Po chromatografijos per silikagelį eliuuojant etilo acetato ir heksano mišiniu gauta 1,10 g /58%/ (3aS, 6aR/-3-benzil-1-/(R)-(1-feniletil)/-tetrahidro/-1H-tien-/3,4-d/-imidazol-2/3H/-on-4-ilidenpentano rūgšties
30 heksilo esterio, gelsvos alyvos pavidale.

IR /plėvelė/: 2931, 1732, 1696, 1432, 1413, 1359, 1244, 1216, 1169, 756, 701.

35

¹H-PMR /CDCl₃/: 0,85-1,00(m), 3H/; 1,25-1,45(m), 6H/; 1,55-1,80(m), 7H/; 1,95-2,15(m), 2,27(t), J=7,5 Hz, 2H/; 2,38(dd), J=3 Hz, 12,5 Hz, 1H/; 2,49(dd), J=5,5

Hz, 12,5 Hz, 1H/; 4,00-4,10(m), 3H/; 4,20-4,30(m), 2H/; 4,93(d), J=15,5 Hz, 1H/; 5,32-5,45(m), 2H/; 7,20-7,50(m), 10H/.

5 MC/m/e/: 520/M⁺, 15/, 487 /10/, 415 /32/, 253 /14/, 237 /41/, 187 /11/, 132 /17/, 120 /21/, 105 /100/, 91 /92/, 43 /28/.

10 c3) (3aS, 6aR/-3-benzil-1-/(R)-(1-feniletil)/-tetrahidro/-1H-tien-/3,4-d/-imidazol-2/3H/-on-4-ilidenpentano rūgšties benzilo esterio gavimas.

15 Į 2,85 g /4,15 mmolio/ (3aS, 6aR/-3-benzil-1-/(R)-(1-feniletil)/-tetrahidro/-4-trifenilfosfonio-1H-tien-/3,4-d/-imidazol-2/3H/-ono tetrafluorborato tirpalą 35-iuose ml tetrahidrofurano kambario temperatūroje porcijomis prideda 0,54 g /4,78 mmolio/ šviežiai sublimuoto kalio tretbutilato. Oranžiniai raudoną reakcijos mišinį maišo 2 valandas kambario temperatūroje ir po to
20 sulašina 0,99 g /4,78 mmolio/ 5-okso-valerijono rūgšties benzilo esterio, praskiesto 1 ml tetrahidrofurano. Reakcijos mišinį maišo per naktį, perkelia į vandens ir etilo acetato mišinį ir tirpiklį nugarina rotoriniu garintuvu.

25 Po chromatografijos per silikagelį eliuuojant etilo acetato ir heksano mišiniu gauta 1,57 g /72%/ (3aS, 6aR/-3-benzil-1-/(R)-(1-feniletil)/-tetrahidro/-1H-tien-/3,4-d/-imidazol-2/3H/-on-4-ilidenpentano rūgšties
30 benzilo esterio, bespalvės alyvos pavidale.

IR /plévelė/: 2935, 1734, 1694, 1444, 1414, 1358, 1236, 1215, 1161, 752, 700.

35 ¹H-PMR /CDCl₃/: 1,62-1,78(m), 5H/; 1,98-2,15(m), 2H/; 2,33(t), J=7,5 Hz, 2H/; 2,33(dd), J=4 Hz, 12,5 Hz, 1H/; 2,46(dd), J=5,5 Hz, 12,5 Hz, 1H/; 4,03(d), J=15,5 Hz,

$^1\text{H}/;$ 4,18-4,28(m), $^2\text{H}/;$ 4,93(d), $J=15,5\text{ Hz}$, $^1\text{H}/;$ 5,11(s), $^2\text{H}/;$ 5,33-5,42(m), $^2\text{H}/;$ 7,20-7,50(m), $^{15}\text{H}/$.

MC/m/e/: 526/ M^+ , 14/, 493 /10/, 435 /12/, 421 /20/, 331 /10/, 252 /10/, 237 /31/, 187 /17/, 132 /10/, 105 /65/, 91 /100/, 79 /8/, 65 /4/.

a2) Reakcija vykdoma kaip a) pavyzdyje, išskyrus tai, kad tolueno tirpalą atšaldo iki -80°C . Viso gauna 3,42 g (96,6%) norimo produkto.

Analizės rezultatai identiški pavyzdyje a) gautiems rezultatams.

a3) Reakciją pagal a) pavyzdį pakartoja 25°C temperatūroje. Tuomet gauna 3,1 g (87,6%) norimo produkto.

Analizės rezultatai identiški a) pavyzdyje gautiems rezultatams.

b2) Reakciją pagal b) pavyzdį pakartoja acetonitrile, esant reakcijos temperatūrai -20°C . Dėl žemos temperatūros reakcija tęsiasi 10 valandų (kontroliuojama plonasluoksnės chromatografijos būdu).

Gauna 1,2 g (87,5%) norimo produkto, analizės rezultatai atitinka b) pavyzdyje pasiektus rezultatus.

b3) Reakciją pagal b) pavyzdį pakartoja dioksane, esant reakcijos temperatūrai 100°C (susidaro flegma). Reakcija vyksta 2 valandas (kontroliuojama plonasluoksnės chromatografijos būdu).

Gauna 1,31 g (95,6%) norimo produkto, analizės rezultatai atitinka b) pavyzdyje pasiektus rezultatus.

c4) Reakciją pagal c1) pavyzdį pakartoja -20°C temperatūroje.

Po atitinkamo apdorojimo gauna 0,95 g (65%) bespalvės alyvos pavidalo norimo produkto.

Analizės rezultatai atitinka c1) pavyzdyje pasiektus rezultatus.

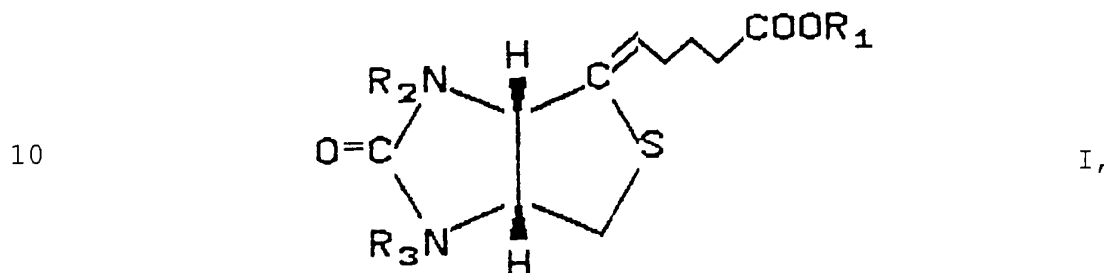
c5) Reakciją pagal c1) pavyzdį pakartoja -60°C temperatūroje.

Po atitinkamo apdorojimo gauna 0,90 g (60%) bespalvės alyvos pavidalo norimo produkto.

Analizės rezultatai atitinka c1) pavyzdyje pasiektus rezultatus.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1,3-pakeistų tetrahidro-1H-tien-/3,4-d/-imidazol-2(3H)-
on-4-ilidenpentano rūgščių esterių, kurių formulė I,
5 gavimo būdas

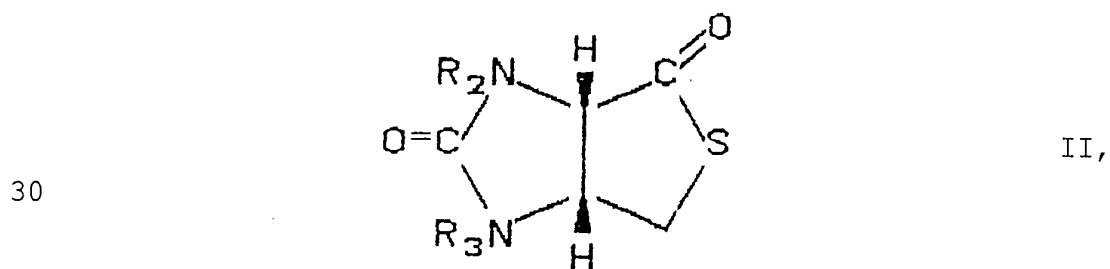


15 kurioje R_1 - C_1 - C_6 alkilas, linijinis arba šakotas, arba
benzilo grupė,

R_2 - (R)- arba (S)-1-feniletilo grupė,

20 R_3 - vandenilis arba benzilo grupė,

b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 1,3-pakeistą
tetrahidro-1H-tien-/3,4-d/-imidazol-2,4-dioną, kurio
25 formulė II,



35 kurioje R_2 ir R_3 turi aukščiau nurodytas reikšmes,
redukuoja diizobutilaluminio hidridu, natrio borhid-
ridu, borano kompleksais ar aliuminio kompleksiniais
hidridais nuo -80°C iki 25°C temperatūroje inertiniame

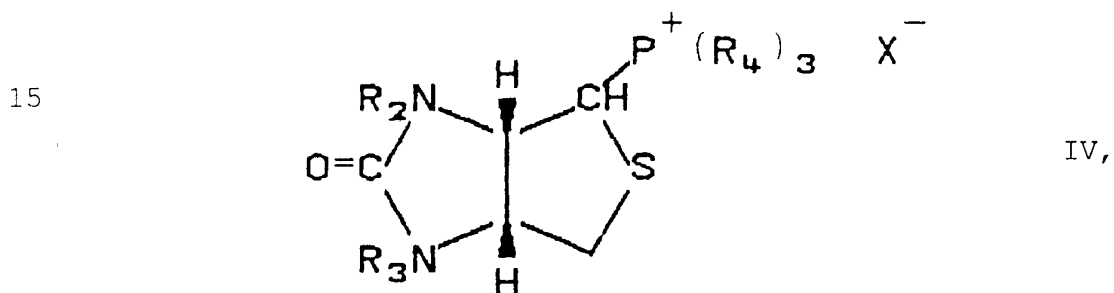
tirpiklyje, kol susidaro atitinkamas hidroksilinis junginys, kuri veikia fosfonio druska, kurios formulė III



5

kurioje R_4 - alkilo grupė, turinti 1-20 C-atomų, arilo arba benzilo grupė,

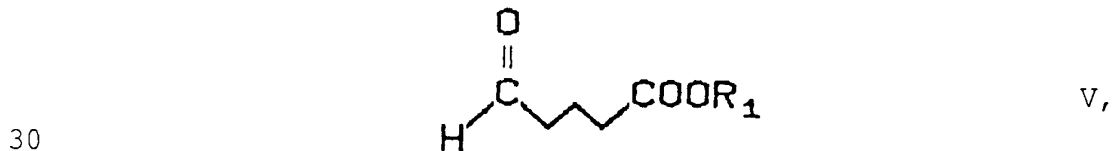
10 X - halogeno atomas, BF_4^- , ClO_4^- , J_3^- arba PF_6^- , nuo $-20^\circ C$ iki $100^\circ C$ temperatūroje inertiniame tirpiklyje, kol susidaro fosfonio junginys, kurio formulė IV:



20

kurioje R_2 , R_3 , R_4 ir X turi aukščiau minėtas reikšmes, kuris, esant šarminio metalo alkoholiui, šarminio metalo heksametildisilazidui, šarminio metalo hidridui ar alkililičiui, kaip stipriai bazei, veikiamas 5-oksovalerijono rūgšties esteriu, kurio formulė V:

25



kurioje R_1 turi aukščiau nurodytas reikšmes, nuo $-20^\circ C$ iki $60^\circ C$ temperatūroje inertiniame tirpiklyje, ir išskiria reikalingą produktą.

35