



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **314265**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

C 07 H 15/04, 5/04

Patentstyret

(21) Søknadsnr	20000805	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	2000.02.18	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	2000.02.18	(30) Prioritet	1999.02.19, EP, 99200484
(41) Alm. tilgj.	2000.08.21		
(45) Meddelt dato	2003.02.24		

(71) Patenthaver	Akzo Nobel NV, Postbus 9300, NL-6800 SB Arnhem, NL Sanofi-Synthelabo SA, 174, avenue de France, F-75013 Paris, FR
(72) Oppfinner	Henricus Cornelis Jozephus Claassen, Rijkevoort, NL
(74) Fullmektig	Bryn Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte for fremstilling av organiske azider**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Fremgangsmåte for addisjon av en azid-funksjon til en organisk forbindelse i hvilken fremgangsmåte en blanding blir fremstilt ved tilsetning av et epoksyd-derivat av den organiske forbindelse og et alkalimetall-azidsalt til et løsningsmiddel er beskrevet. Blandingen blir oppvarmet til en reaksjons-temperatur ved hvilken epoksyd-derivatet og azidet kan reagere og danne et azid-derivat av den organiske forbindelse. En mengde nær ekvimolar med epoksyd-derivatet av en (1-6C)alkyl-(2-4C)karboksylsyreester som har et kokepunkt over reaksjonstemperaturen blir satt til blandingen før og/eller i løpet av reaksjonen.

Fremgangsmåte for fremstilling av organiske azider.

- 5 Oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for addisjon av en azid-funksjon til en organisk forbindelse. I en slik fremgangsmåte reagerer et epoksyd-derivat av den organiske forbindelse og et alkalimetall-azidsalt i et løsningsmiddel for å danne et azid-derivat av de organiske forbindelse.
- 10 En azid-funksjon blir ofte innført i et organisk molekyl, spesielt i et karbohydrat, i løpet av en flertrinns-syntese av forbindelser med aminogrupeer. Innføringen av azid-funksjonen kan oppnås ved enten azid-substitusjon av en passende utgående gruppe, så som tosyilat, mesyilat eller klorid, eller ved tilsetning av azid-anionet til et epoksyd. For eksempel kan azidohydriner, potensielle
- 15 forløpere for 1,2-aminoalkoholer fremstilles fra epoksyder ved omsetning med et alkalimetall-azid under alkaliske eller sure betingelser.
- I de fleste prosesser som er kjent på området for azid-addisjon til et epoksyd blir fremgangsmåten utført i et polart organisk løsningsmiddel ved en temperatur på omtrent 100 - 110°C, i kombinasjon med et bufferingsystem så som
- 20 ammoniumklorid, ammoniumsulfat eller tri-isopropylbenzensulfonsyre/2,6-lutidin (Van Boeckel, et al., J. Carbohydr. Chem. **1985**, 4, 293-321).
- Problemer som finnes med slik prosesser er at bireaksjoner kan forekomme ved syre eller alkaliske betingelser, hvilket fører til isomerisasjon, epimerisasjon og omleiring. En ytterligere alvorlig ulempe ved anvendelse av et ammonium-salt
- 25 er at ammoniumazid blir dannet, som ansees å være en eksplosiv forbindelse og etter anvendelse av ammoniumklorid kan også klorid addere til epoksydet istedenfor azid. Anvendelse av buffere bestående av en blanding av en organisk base og en syre for pH kontroll kan gi opphav til dannelsen av hydrazosyre (HN₃). Denne er en meget toksisk og eksplosiv gass. Generelt kan
- 30 ikke reaksjoner med alkalimetall-azider utføres i en rustfri stålreaktor, fordi det er en mulighet for at tunge metall-azider, så som krom- eller nikkel-azid, blir

dannet etter kontakt med veggene til reaktoren. Slike tungmetall-azider er eksplosive i tørr form. Videre har azidionet samme korrosive egenskaper som for eksempel klorid- eller bromidionet. På den annen side forekommer også i en glassforet reaktor alvorlig korrosjon av glassforingen ved temperaturer på 100 - 5 110 °C. Spesielt forekommer dette under basiske betingelser når pH for eksempel ved anvendelse av natriumazid i vann og dimetylformamid, kan stige til verdier over 12 på grunn av dannelsen av natriumhydroksyd.

Det er nå funnet at én eller flere av de nevnte ulemper ved kjente prosesser for 10 addisjon av en azid-funksjon til en organisk forbindelse kan unngås hvis en mengde nær ekvimolar til epoksyd-derivatet, av en (1-6C)alkyl-(2-4C)karboksylsyreester som har et kokepunkt over reaksjonstemperaturen blir satt til reaksjonsblandingen før og/eller i løpet av reaksjonen.

15 Betegnelsen (1-6C)alkyl angir en lineær eller forgrenet alkylgruppe som har 1-6 karbonatomer, og (2-4C)karboksylsyre angir en lineær eller forgrenet karboksylsyre som har 2-4 karbonatomer.

Tilstedeværelsen av en slik ester i reaksjonsblandingen sørger for 20 opprettholdelse av pH innenfor et rimelig område i løpet av dannelsen av det organiske azid. Esteren blir forsåpet med hydroksydionene dannet i løpet av reaksjonen, og på denne måten blir pH holdt under 10. Ved anvendelse av denne prosedyren kan azid-addisjonsreaksjonen utføres trygt i en glassforet reaktor uten dannelsen av hydrazosyre og uten korrosjon av glasslaget på 25 reaktorveggen.

Estere kan anvendes som har et kokepunkt over reaksjonstemperaturen. Kokepunktet bør være over denne temperatur, ellers ville esteren koke ut av reaksjonsblandingen. Eksempler på egnede estere er (1-6C)alkylformater, (1- 30 5C)alkylacetater, (1-4C)alkylpropionater, (1-3C)alkylbutyrat, mens butylacetat er en foretrukket ester.

Reaksjonsblandingen blir oppvarmet til reaksjonstemperatur ved hvilken epoksyd-derivatet og azidet kan reagere og danne et azid-derivat av den organiske forbindelse. Vanligvis er reaksjonstemperaturen mellom 60 og 120 °C. Fortrinnsvis blir reaksjonstemperaturen opprettholdt inntil reaksjonen er fullført.

Molforholdet mellom den tilsatte mengde av ester og den tilsatte mengde av epoksydet bør i løpet av reaksjonen være nær ekvimolart til epoksyd-derivatet. Normalt er nær ekvimolart et forhold innenfor området fra 0,9 til 1,1. Et forhold på 1,0 er foretrukket. Et forhold mindre enn 0,9 kunne til slutt tillate pH å nå en verdi over 12 med negative konsekvenser for glassforingen i reaktoren og et forhold på mer enn 1,1 kunne føre til dannelsen av alkansyre med hvilken alkalimetall-azid kan danne den flyktige, toksiske og eksplosive hydrazosyre.

15

Esteren kan tilsettes til reaksjonsblandingen før starten av reaksjonen eller i løpet av reaksjonen, eller både før og i løpet av reaksjonen, selv om det av praktiske grunner er foretrukket å tilsette esterene før starten av reaksjonen.

Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes for fremstilling av et azid-derivat i nabostilling til en hydroksyl-funksjon i hvilken som helst organisk forbindelse som kan bære en epoksyd-funksjon. Eksempler på organiske forbindelser som bærer en epoksyd-funksjon for fremgangsmåten er styrenoksyd, 2,3-epoksybutan, indenoksyd, men foretrukne organiske forbindelser er karbohydratderivater med en epoksyd-funksjon. Anvendelsen i fremgangsmåten av epoksy-derivater av 1,6:2,3-dianhydro-4-O-fenylmetyl- β -D-mannopyranose eller 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmetyl-4,6-O-fenylmetyliden- β -D-glukopiranosyl]- β -D-mannopyranose eller 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmetyl-4,6-O-(1-metyletyliden)- β -D-glukopiranosyl]- β -D-mannopyranose er mer foretrukket. Den videre foretrukne anvendelse av fremgangsmåten er for dannelsen av 2-azido-2-deoksy-pyranose, som er en

30

forløper for en glykosamingruppe i et glykosaminoglycan med anti-trombotiske egenskaper.

Alkalimetallazider som kan anvendes er litiumazid, kaliumazid og natriumazid, hvorunder natriumazid er foretrukket.

Mange forskjellige typer av løsningsmiddel kan anvendes i fremgangsmåten, for eksempel etanol, acetonitril, dimetylsulfoksyd eller heksametylen. Foretrukket er anvendelse av et polart aprotisk løsningsmiddel, som er et løsningsmiddel som er blandbart med vann, har en høy dielektrisk konstant ($\epsilon > 15$) og er ute av stand til å gi hydrogen for dannelsen av hydrogenbroer. Foretrukne løsningsmidler er dimetylformamid, N-metylpyrrolidinon eller dimetylacetamid. N-metylpyrrolidinon er mest foretrukket når karbohydrater azideres. Fortrinnsvis blir vann satt til løsningsmidlet for å muliggjøre en høyere konsentrasjon av det vannløselige alkalimetall-azidsalt i reaksjonsblandingen. En betydelig mengde av vann, opptil samme volum som det organiske oppløsningsmidlet, kan være til stede i reaksjonsblandingen.

Addisjonsreaksjonen kan vanligvis finne sted ved reaksjonstemperaturer i området fra 60 - 120 °C og fortrinnsvis ved 110 °C.

Fullførelsen av addisjonsreaksjonen kan bestemmes ved måling av komponenter i blandingen med metoder generelt kjent for fagmannen.

Reaksjonen kan vare fra én time til mange dager avhengig av reaktiviteten til det organiske epoksyd og av de forskjellige forbindelser i blandingen. Når ingen vesentlig økning i en mengde av organisk azid, dannet i løpet av reaksjonen, blir observert eller mengden av produkter fra uønskede bireaksjoner øker, er reaksjonen fullført.

Det følgende eksempel er beskrevet for illustrasjon av foreliggende oppfinnelse.

Forklaring på figurene

Figur 1: Reaksjonsskjema for syntese av 1,6-anhydro-2-azido-4-O-fenylmetyl-2-deoksy- β -D-glukopiranoose.

Figur 2: Reaksjonsskjemaer for addisjon av azid-funksjoner til de følgende epoksyder: 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmetyl-4,6-O-fenylmetyliden- β -D-glukopiranosyl]- β -D-mannopyranose, 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmetyl-4,6-O-(1-metyletyliden)- β -D-glukopiranosyl]- β -D-mannopyranose, cykloheksenoksyd, glycidyl-isopropyleter, styrenoksyd og indenoksyd.

10 Eksempel

Forskrift for azid-addisjonen til 1,6:2,3-dianhydro-4-O-fenylmetyl- β -D-mannopyranose

10,88 kg 1,6:2,3-dianhydro-4-O-fenylmetyl- β -D-mannopyranose (**1** i figur 1) ble løst i 54,4 l 1-metyl-2-pyrrolidon i en glassforet reaktor.

6113 ml n-butylacetat, 9028 g natriumazid og 38 l vann ble tilsatt.

Blandingen ble oppvarmet ved 100⁰-110⁰C og rørt i 20 timer ved 100⁰-110⁰C.

Blandingen ble avkjølt til 25⁰C og vann og etylacetat ble tilsatt.

Produktet ble isolert fra reaksjonsblandingen ved ekstraksjon med etylacetat.

Etylacetat-ekstraktet blir inndampet ved 60⁰C i vakuum under innføring av vann og produktet blir krystallisert fra vann ved 30⁰C.

Etter filtrering, vasking og tørking var utbyttet 11,935 kg 1,6-anhydro-2-azido-4-O-fenylmetyl-2-deoksy- β -D-glukopiranoose (**2** i figur 1).

TLC: toluen/etylacetat 70/30 R_F: 0,35; smeltepunkt: 98,4⁰C

Videre identifikasjon: ¹H NMR i CDCl₃ og kjemiske shift i forhold til TMS satt til 0 parts pr. million:

Posisjon	δ	Multiplisitet
H1	5,47	S
H2	3,23	D
H3	3,88 - 3,92	Ddd
H4	3,38	M
H5	4,62	Dd
H6	3,70	Dd
H6'	3,94	Dd
CH ₂ fra benzyl	4,70	D
Aromatiske protoner	7,29 - 7,40	M
OH	2,43	D

Denne reaksjonen ble utført på de følgende epoksyder i henhold til metoden beskrevet ovenfor:

- 5 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmetyl-4,6-O-fenylmetyliden- β -D-glukopiranosyl]- β -D-mannopyranose (**3** i figur 2) som ga 1,6-anhydro-2-azido-4-O-[2,3-bis-O-fenylmetyl-4,6-O-fenylmetyliden- β -D-glukopiranosyl]-2-deoksy- β -D-glukopiranosose (**4** i figur 2). TLC: toluen/etylacetat 70/30 på silika, R_F: 0,42
- 10 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmetyl-4,6-O-(1-metyletyliden)- β -D-glukopiranosyl]- β -D-mannopyranose (**5** i figur 2) som ga 1,6-anhydro-2-azido-4-O-[2,3-bis-O-fenylmetyl-4,6-O-(1-metyletyliden)- β -D-glukopiranosyl]-2-deoksy- β -D-glukopiranosose (**6** i figur 2). TLC: diklormetan/acetone 90/10, R_F: 0,50
- 15 Cykloheksenoksyd (**7** i figur 2) som ga 2-azidocykloheksanol (**8** i figur 2). TLC: diklormetan/metanol 60/40, R_F: 0,93

Glycidyl-isopropyleter (9 i figur 2) som ga, i henhold til NMR, en 9 : 1 blanding av 3-azido-2-hydroksypropyl-isopropyleter (10 i figur 2) og 2-azido-3-hydroksypropyl-isopropyleter (11 i figur 2). TLC: metanol, RF: 0,75

- 5 Styrenoksyd (12 i figur 2) som ga, i henhold til NMR, en 1 : 1 blanding av 2-azido-1-fenyletanol (13 i figur 2) og 2-azido-2-fenyletanol (14 i figur 2). TLC: diklormetan/metanol 60/40, RF: 0,90

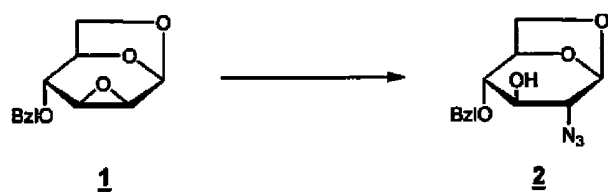
- Indenoksyd (15 i figur 2) som ga, i henhold til NMR, 2-azidoindan-1-ol (16 i figur
10 2) og / eller 1-azidoindan-2-ol (17 i figur 2). TLC: toluen/etylacetat 1/1, RF: 0,74

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for addisjon av en azid-funksjon til en organisk forbindelse, i hvilken fremgangsmåte et epoksyd-derivat av den organiske forbindelse og et alkalimetall-azidsalt reagerer i et løsningsmiddel og danner et azid-derivat av den organiske forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at en mengde, nær ekvimolar med epoksyd-derivatet, av en (1-6C)alkyl-(2-4C)karboksylsyreester som har et kokepunkt over reaksjonstemperaturen blir satt til reaksjonsblandingen før og/eller i løpet av reaksjonen.
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at epoksyd-derivatet av den organiske forbindelse er valgt fra styrenoksyd, 2,3-epoksybutan, indenoksyd og et epoksy-derivat av et karbohydrat.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at epoksyd-derivatet av den organiske forbindelse er et epoksy-derivat av et karbohydrat.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at epoksyd-derivatet av et karbohydrat er 1,6:2,3-dianhydro-4-O-fenylmetyl- β -D-mannopyranose eller 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmetyl-4,6-O-fenylmetyliden- β -D-glukopiranosyl]- β -D-mannopyranose eller 1,6:2,3-dianhydro-4-O-[2,3-bis-O-fenylmetyl-4,6-O-(1-metyletyliden)- β -D-glukopiranosyl]- β -D-mannopyranose
5. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at reaksjonstemperaturen er mellom 60 og 120 °C.
6. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at esteren er butylacetat.

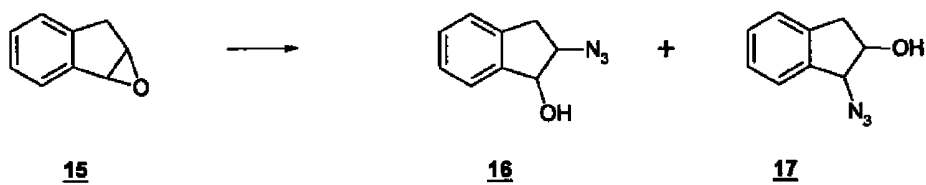
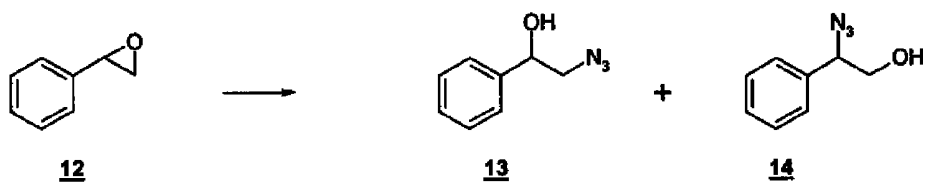
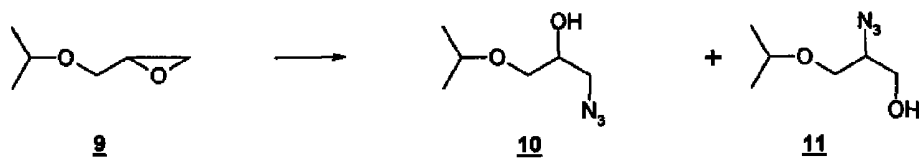
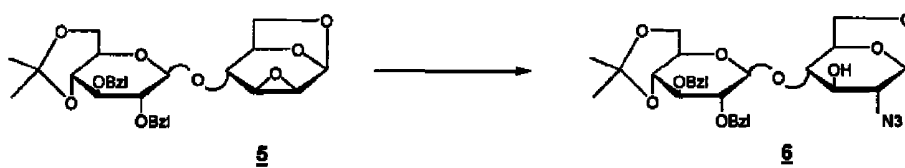
7. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, karakterisert ved at vann blir satt til reaksjonsblandingen i en mengde på maksimalt lik volumet av oppløsningsmidlet.

1/2



Figur 1

2/2



5

Figur 2