

178383



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N

178383

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE LA BIOTINA", a favor de la razón social suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., S.A., domiciliada en Basilea (Suiza).-

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. El presente invento se refiere a una nueva síntesis de d,l-biotina, cuya síntesis se caracteriza por el empleo de un ácido meso-diaminosuccínico derivado, como material de partida. Este es convertido en el correspondiente ácido amidazolidono-(2)-cis-4,5-dicarboxílico; entonces está formado ya el anillo de compuestos de azufre, y finalmente es introducida la típica cadena lateral de biotina.

10. La síntesis de esta invención difiere así, en varios aspectos, de las dos síntesis de biotina ya publicadas por Harris, et al., J.Am. Chem. Soc., 66, 1756, 1757 (1945); 67, 2096 (1946), y por A. Grüssner, O. Schnider y J.P. Bourquin, Helv. Chim. Acta, 28, 517 (1945). Un punto importante es, que nuestro fácilmente asequible material de partida, ya
15. contiene los dos amino-grupos en la misma disposición espacial que presentan los dos amino-grupos (en forma substituída)



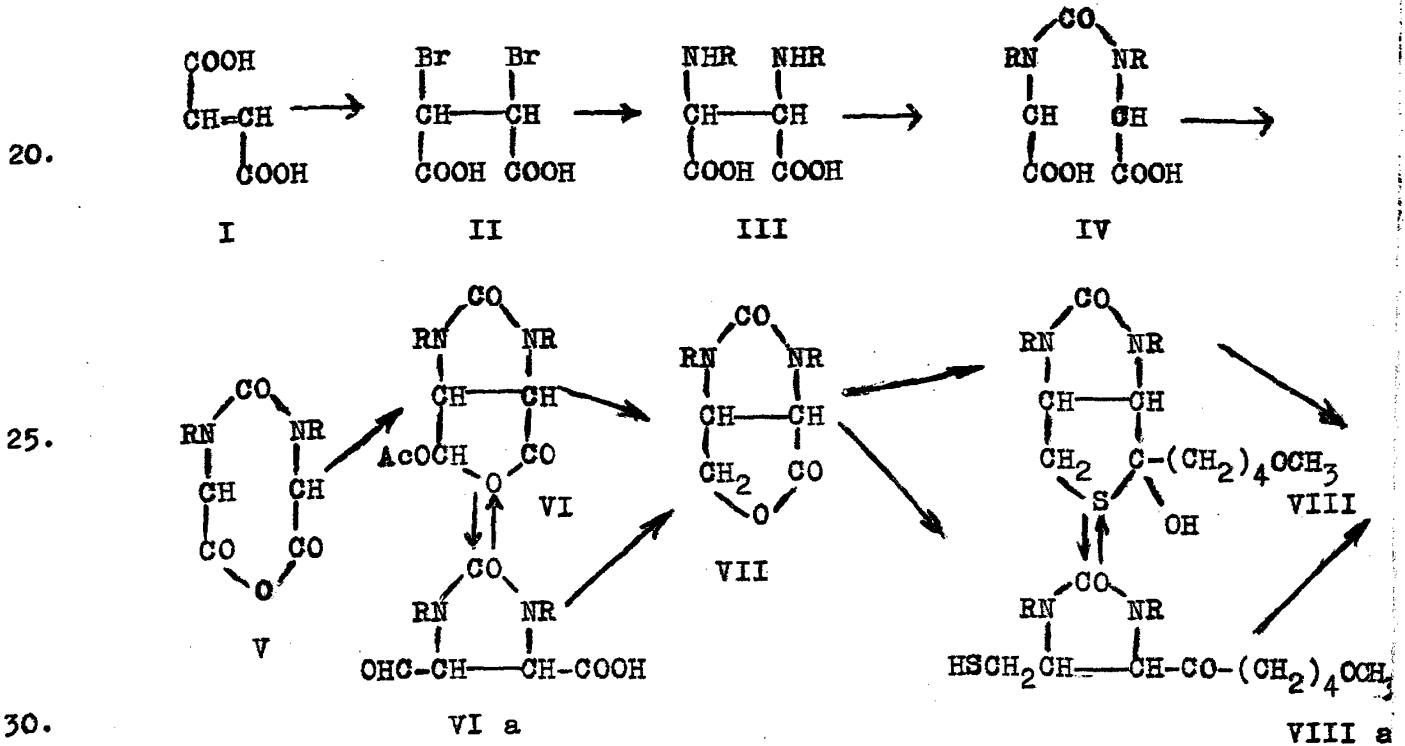
178383

en la molécula de biotina; la meso-configuración en ácido diaminosuccínico derivado corresponde a una cis-estructura de los dos amino-grupos en un anillo compuesto (como en la biotina). Esta aproximación a la síntesis de biotina es básicamente nueva. Ella contrasta con las síntesis conocidas, las cuales introducen uno o dos amino-grupos, en el último escalón de la síntesis, dentro del preformado anillo de compuestos de azufre, una aproximación que permite la formación de los correspondientes cis y trans-isómeros. Estos deben ser separados, complicándose así la síntesis y afectando al superior rendimiento de biotina.

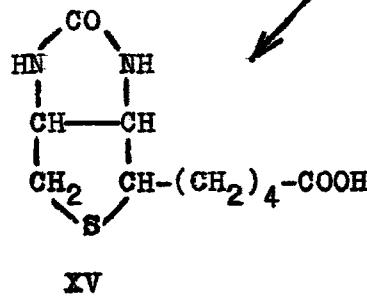
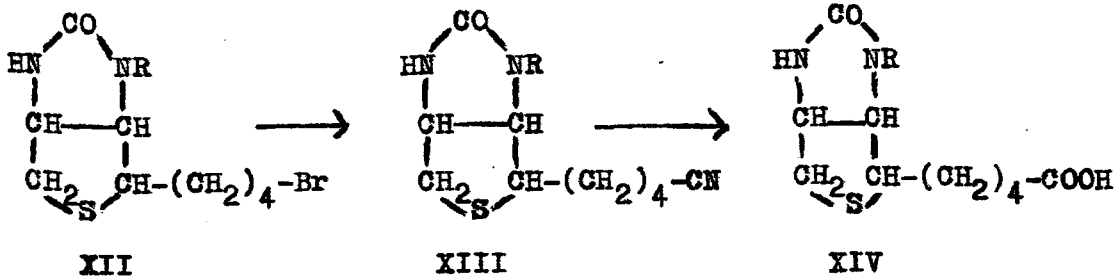
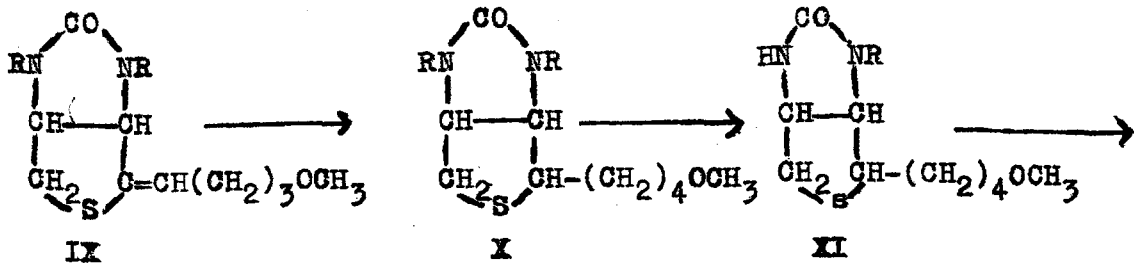
5. 10. 15.

El presente procedimiento evita la formación de los isómeros de biotina, que son biológicamente inactivos (alobiotina y epi-alobiotina), y da, como producto final, d,l -biotina pura.

A continuación figuran representadas las fórmulas de las distintas etapas de la síntesis.



178383



20. El ácido fumárico (I) es bromado en la forma habitual para producir ácido dibromosuccínico (II), el cual, a su vez, puede ser convertido fácilmente en el conocido ácido bis-bencil-amino-succínico (III). Se hace reaccionar a este ácido, en solución alcalina, con fosgeno, para producir el ácido 1,3-dibencil-imidazolidono-(2)-cis-4,5-dicarboxílico (IV).

25. Este compuesto y todos los sucesivos, excepto d,l-biotina, son nuevos. El ácido 1,3-dibencil-imidazolidono-(2)-cis-4,5-dicarboxílico es calentado con anhídrido acético, y el anhídrido (V) formado es reducido con zinc, ácido acético y anhídrido acético para producir, según una reacción extraordinaria,

30. el acetato de la estructura cíclica del correspondiente

170303



aldehído del ácido que tiene por fórmula la 3,4-(1',3'-dibencil-2'-queto-imidazolido)-2-queto-5-acetoxi-tetrahidro-furfurano (VI).

5. El compuesto VI, o los correspondientes aldehídos libres de ácidos (VI a), el 1,3-dibencil-cis-4-carboxi-5-formilo-imidazolidona-2, el cual puede ser obtenido del acetato VI por saponificación, fueron establecidos por ser materias adecuadas para la introducción del átomo de azufre en la molécula. El acetato, o el libre aldehído del ácido, es tratado con
10. cloruro y sulfuro de hidrógeno en un disolvente orgánico; la mezcla es concentrada en vacío, y reaccionada con una solución alcohólica de hidrosulfuro de potasio. La reacción de esa mezcla es acidificada en frío, extractada con éter, el extracto de éter concentrado en vacío, y el residuo reducido con zinc
15. y ácido acético. La mezcla-reacción reducida es filtrada, el filtrado es concentrado en vacío, y el residuo extractado con éter. La solución de éter es entonces concentrada, y después de 20 a 60 horas, el tiolactona cristaliza aparte.

20. Este tiolactona reacciona muy bien con bromuro del metoxibutil-magnesio. El producto obtenido corresponde a la fórmula VIII ó VIII a. Ello puede reaccionar en ambas formas tautoméricas. Si se le calienta con ácido acético, este producto (VIII ó VIII a) pierde agua y se convierte en un compuesto no saturado de la fórmula IX.

25. Este compuesto es hidrogenado mediante un catalizador de paladio a la temperatura ambiente, y a la presión atmosférica. El producto de hidrogenación (X) es entonces reaccionado en amoníaco líquido, con dos átomos de sodio, lo cual produce la pérdida de uno de los grupos de bencilo y la formación de
30. un derivado N-monobencilo (XI) bien cristalizado y de alto

178383



punto de fusión. Visto que la fórmula XI, y siguientes, ilustran los compuestos en los que el bencilo es mostrado en la posición 3', se entenderá que el grupo bencilo puede aparecer en una de las posiciones 1' y 3'.

5. El compuesto XI es tratado con bromuro de hidrógeno en ácido acético, para producir un derivado de bromo (XII), el cual es convertido en el nitrilo (XIII), y finalmente en monobencilbiotina (XIV). Este compuesto es reaccionado con sodio en amoníaco líquido, y pierde su grupo bencilo para producir d,l-biotina (XV).

10. El monobencilbiotina puede también ser desbencilado por hidrogenación catalítica con un catalizador de paladio, en presencia de un mineral ácido.

15. La cristalina d,l-biotina (XV) tiene un alto punto de fusión de 232 a 234°. La actividad de nuestra d,l-biotina en el ensayo con la "Saccharomyces cerevisiae" fué de 50 % de biotina; con "Lactobacillus casei" se encontró una actividad de 51 %. El metilester tiene un punto de fusión de 134 a 136°.

PARTE EXPERIMENTAL.-

20. (Todos los puntos de fusión están corregidos)

Preparación del ácido bis-bencilamino-succínico (III).

25. Se disuelven 300 gramos de ácido meso-dibromo-succínico (preparado según Org. Synth. Coll. Vol. II, página 177) en dos litros de alcohol absoluto; a esta solución caliente se le agregan 900 cc³ de bencilamina. La mezcla es agitada y refluja durante 5 a 6 horas. Se agregan, 300 cc³ de ácido hidrocórico concentrado, 50 cc³ de ácido acético concentrado y 500 cc³ de agua, y la ligeramente acidulada mezcla (pH 5.0)
30. es concentrada mediante la destilación de 500 a 1000 cc³ del alcohol. Así se obtiene un producto de la reacción en forma

178383



- de precipitado fácilmente filtrable. La mezcla es conservada en refrigerador durante la noche, después se filtra el precipitado aparte y se lava varias veces con agua. Si el precipitado no es blanco y no filtra bien, se le disuelve en una solución caliente de 114 gramos de hidróxido de potasio en litro y medio de agua. Esta solución es después decolorada con carbón de leña, filtrada, hervida, y tratada con 170 cc³ de ácido acético concentrado. Se deja la mezcla una hora en baño de vapor, y después toda la noche en refrigerador. El producto de reacción, el cual se obtiene así en forma de cristales blancos, es filtrado aparte, lavado con agua y alcohol, y después secado. Punto de fusión de 224 a 225°.
5. 10.

Acido 1,3-Dibencil-imidazolidono-(2)-cis-4,5-dicarboxílico (IV) y su anhídrido (V).-

15. Se disuelven 648 gramos (1.98 moles) de ácido bis-bencilaminosuccínico en dos litros de 3 N hidróxido de potasio, se agita y se enfría al mismo tiempo en hielo la solución, agregándole en pequeñas porciones (durante una hora y media) 1.6 litros de una 3.75 solución molar de fosgeno en xilol (= 6 moles COCl₂) y 2.7 litros 6 N hidróxido de potasio (= 14 moles). La mezcla es entonces acidulada con ácido hidroc্লórico concentrado, y el precipitado formado es filtrado aparte y lavado con agua. Enseguida el precipitado es completamente lavado con alcohol caliente, y lo acuoso filtrado es
20. 25. extractado varias veces con acetato de etilo. La solución alcohólica y el extracto de acetato de etilo contienen todo el ácido imidazolidono-dicarboxílico formado. La parte del precipitado insoluble en el alcohol es material de partida puro (220 gramos = 0,65 moles). Las soluciones alcohólica y
30. de acetato de etilo son tomadas para secarlas, y el residuo es

178383



reflujado con benceno hasta que se vuelve completamente cristalino.

5. La mezcla enfriada es filtrada; la parte principal del ácido dibencil-imidazolidono-dicarboxílico (IV) permanece sobre el embudo (283 gramos = 0,8 moles). Ello puede ser recristalizado desde el acetato de etilo. Prismas; fundiendo primero a 167°, después resolidificándose de nuevo y fundiendo a 236°.

10. El líquido madre de benceno es concentrado en vacío, y el resto del producto de reacción es aislado en la forma de su anhídrido de la manera siguiente; El residuo oleaginoso es refluado con anhídrido acético, después se concentra la mezcla y se agrega el benceno. El anhídrido (V) formado cristaliza en finas agujas. Punto de fusión 236 a 237°.

15. Acetato de la forma cíclica de 1,3-dibencil-cis-4-carboxi-5-formil-imidazolidono-2-3,4-(1',3'-dibencil-2'-queto-imidazolido)-2-queto-5-acetoxi-tetrahidrofurano (VI).

20. Se agita durante 10 a 15 horas, refluándola, una mezcla de: 100 gramos del anhídrido (V) del ácido 1,3-dibencil-imidazolidono-cis-4,5-dicarboxílico, 150 gramos de zinc en polvo (dust), 100 gramos de polvo (powder) de zinc (40 mesh), 1500 cc³ de anhídrido acético y 500 cc³ de ácido acético. El ácido dicarboxílico (IV) puede ser empleado en lugar del anhídrido.

25. En ese caso, se mezcla primero el ácido con el anhídrido acético, se refluja por 10 minutos y después se añade el otro constituyente. La cantidad de ácido acético y de anhídrido puede ser reducida a la mitad sin afectar al rendimiento. Si se emplea demasiado poco se reduce el rendimiento.

30. Después del tiempo indicado anteriormente, se enfría la mezcla,

178383



- se filtra y el precipitado que queda sobre el embudo es lavado con acetato de etilo. Lo filtrado es concentrado en vacío, y el aceitoso, o parcialmente cristalino residuo, es tratado con agua helada y acetato de etilo hasta que toda la sustancia orgánica quede disuelta. La capa de acetato de etilo se lava con agua, se seca con sulfato de sodio y se concentra en vacío. El aceitoso, o parcialmente cristalizado residuo, es hervido con anhídrido acético, con objeto de reconvertir alguno de los compuestos, descompuestos durante el tratamiento con agua, dentro del acetato cíclico. La mezcla es de nuevo concentrada en vacío. Entonces se agrega el xileno al residuo, y parte de ello es destilado aparte en vacío, y luego se añaden éter y éter de petróleo. Los productos de reacción son disgregados en finas agujas o prismas, los cuales funden a 103 ó 104°. Después del secado, el punto de fusión es de 124 a 125°.

1,3-Dibencil-cis-4-carboxi-5-formil-imidazolidono-2. (VI a)

- Se hace una solución en dioxano del acetato de la forma cíclica del 1,3-dibencil-cis-4-carboxi-5-formil-imidazolidono-2 (VI), y se le añade un exceso de solución del 3 N hidróxido de sodio. Pasados dos minutos, se acidifica la mezcla con ácido sulfúrico diluido y extractado con éter. El extracto de éter es lavado, secado con sulfato de sodio y concentrado en vacío. El residuo es recristalizado desde una mezcla de acetona, éter y éter de petróleo.
- El aldehído de ácido libre (VI a) cristaliza en agujas incoloras o prismas que funden de 109 a 110°. Ello forma un 2,4-dinitrofenilhidrazona, el cual cristaliza, desde una mezcla de dioxano, benceno y éter de petróleo, en prismas de color naranja, que funden de 223.5 a 224.5°.
- El aldehído de ácido libre (VI a) puede ser reconverti-

178383



do en el acetato de forma cíclica (VI), mediante tratamiento con anhídrido acético o cloruro de acetilo.

Tiolactona del 1,3-dibencil-cis-4-carboxi-5-mercaptometil-
-imidazolidono-2

5. 3,4-(1',3'-dibencil-2'-queto-imidazolido)-2-queto-tiofano (VII).

A. Un chorro vigoroso de cloruro de hidrógeno y sulfuro de hidrógeno, se hace pasar a través de una suspensión del acetato de la forma cíclica de 1,3-dibencil-cis-4-carboxi-5-formil-

10. -imidazolidono-2 (VI) en 850 cc³ de alcohol absoluto enfriado entre -10 y -20°. Después de una hora y media, aproximadamente, está disuelto el material de partida, en su mayor parte. Para completar la reacción, se hace pasar a través de la solución, y durante otra hora, cloruro y sulfuro de hidrógeno. Entonces

15. se concentra la solución al vacío, y la temperatura más baja posible y con exclusión de humedad. Se agrega al residuo algo de tolueno, y se destila aparte en vacío, segregando así la mayor parte del cloruro de hidrógeno, todavía presente.

B. Un vigoroso chorro de cloruro y sulfuro de hidrógeno, se lanza a través de una solución de 150 gramos del

20. 1,3-dibencil-cis-4-carboxi-5-formil-imidazolidono-2 (VI a) en 850 cc³ de alcohol absoluto enfriado desde -10 a -20°. Después de dos horas y media, se concentra la solución al vacío, a la temperatura más baja posible y con exclusión de humedad. Se

25. agrega al residuo algo de tolueno, y se destila aparte en vacío separando así la mayor parte del cloruro de hidrógeno aún presente.

C. El aceite residual de la reacción A ó de la reacción B, es disuelto en 1200 cc³ de una suspensión de hidrosulfuro de potasio en alcohol. (Esta suspensión se prepara saturando una mezcla de 672 gramos de hidróxido de potasio y 4 li-

30.

178383



5. tros de alcohol, con sulfuro de hidrógeno). La mezcla se deja durante 15 horas a la temperatura ambiente; después es refluja- da por una hora, derramada sobre hielo y acidulada con ácido sulfúrico diluído. La parte orgánica es extractada con éter, la solución es secada con sulfato de sodio y concentrada al vacío. El residuo es reducido en una mezcla en agitación de 900 gramos de zinc en polvo, 150 gramos de zinc granulado (20 mesh) y 2,3 litros de ácido acético. Después de cuatro horas, se filtra la solución, y la mezcla de zinc y acetato de
10. zinc que permanece en el embudo es lavada con éter y agua. El filtrado es concentrado al vacío y diluído con éter y un 40 % de ácido sulfúrico, hasta que tiene lugar una clara separación. La capa de éter se separa, se lava con agua y se condensa al vacío a un pequeño volumen. Después de 24 a 48 horas, la
15. mezcla se vuelve cristalina. Ella es entonces diluída con algo más de éter y después se filtra. El punto de fusión es de 123 a 124°.

20. La tiolactona puede ser recristalizada desde una mezcla de acetona, éter y éter de petróleo. El compuesto puro forma láminas incoloras que funden de 126 a 127°. Ello es soluble en un álcali fuerte, y da al probarlo con nitroprusiato de sodio, un positivo mercaptan.

25. 3,4-(1',3'-Dibencil-2'-gueto-imidazolido)-2-hidroxi-2-(ω-meto- xibutil)-tiofano- (VIII) ó 1,3-dibencil-cis-4-mercaptometil- -5-(ω-metoxivaleril)-imidazolidono-2 (VIII a).

30. Se diluye con benceno una solución Grignard preparada con 8.3 gramos (50 m. moles = 6.5 cc³) del 4-metoxibutilbromuro y un exceso de magnesio (2.4 gramos) en 15 cc³ de éter y 5 cc³ de benceno; aparte se prepara una solución agitada de 13,5 gra- mos (40 m. moles) de tiolactona (VII) en 160 cc³ de benceno, y

178383



sobre ella, cuando hierve, se derrama magnesio sin reaccionar agregándolo por cuentagotas (durante 30 minutos aproximadamente).

La solución es entonces mantenida en reflujo durante otras dos horas y media. La mezcla es descompuesta con hielo y ácido

5. sulfúrico diluido, se separa la capa orgánica y se la concentra al vacío. El residuo es disuelto en metanol y calentado a 50° C., con un exceso de solución acuosa de carbonato de sodio. Se agregan éter y agua, y se separan las dos capas. La solución acuosa alcalina contiene tiolactona (VII) sin reaccionar, la cual es extractada y recuperada después de acidificación (1.0 gramos). La capa de éter, conteniendo el producto de reacción, se seca, y se concentra al vacío. El residuo es recristalizado desde éter y éter de petróleo.

15. El producto es soluble en álcali fuerte y da un positivo mercaptan si se le prueba con nitro-prusiato de sodio. Ello puede ser recristalizado desde una mezcla de acetona, éter y éter de petróleo. Prismas. Punto de fusión de 110.5 a 112° C.
3,4-(1',3'-dibencil-2'-queto-imidazolido)-2-(ω-metoxi-butilideno)-tiofano (IX).

20. Se disuelven 20.0 gramos de una solución del compuesto arriba descrito (VIII \rightleftharpoons VIII a) en 100 cc³ de ácido acético, reflujiéndola durante una hora y media. Se concentra la solución al vacío, se disuelve el residuo en éter, y se lava la solución con solución diluida de carbonato de sodio. La solución de éter es secada y concentrada al vacío. El residuo oleaginoso representa el compuesto no saturado ω-metoxi-butilideno (IX).
3,4-(1',3'-dibencil-2'-queto-imidazolido)-2-(ω-metoxibutil)-tiofano (X).

30. El compuesto oleaginoso ω-metoxi-butilideno (IX), obtenido en la anterior experiencia, es disuelto en 150 cc³ de

178383



- metanol e hidrogenado en presencia de 4 gramos de óxido de paladio prehidrogenado a la temperatura ambiente y presión atmosférica. La calculada cantidad de hidrógeno es utilizada durante 30 horas, el catalizador es filtrado aparte y la solución se concentra al vacío. El tiempo requerido para la hidrogenación depende de la pureza del producto, y por lo tanto, es variable. También son usados otros catalizadores de paladio, por ejemplo, Pd-carbón de leña y sulfato de Pd-bario. El producto de hidrogenación solidifica pasados unos pocos días.
5. Tiene bajo punto de fusión y es difícil recristalizarlo. Por lo tanto, para la próxima fase se emplea el compuesto crudo. Pueden obtenerse preparaciones cristalinas puras mediante una lenta recristalización desde el éter de petróleo.

10. 3,4-(N-monobencil-2'-gueto-imidazolido)-2-(ω -metoxibutil)-
15. -tiofano (XI).

- Se prepara una solución de 6,84 gramos (16.8 moles) del compuesto crudo ω -metoxibutil (X) en 20 a 30 cc³ de xileno y dicha solución se añade a unos 20 a 30 cc³ de amoníaco líquido enfriada en un baño de agua helada. A la mezcla en agitación se le añade sodio (en forma de pequeños trozos) hasta que el color azul persista (son usadas, aproximadamente, 34 m. moles = 0.78 gramos de soio). El último exceso de sodio es destruido con cloruro de amonio, el amoníaco es evaporado, y se agregan ácido sulfúrico diluido y éter. La mezcla es agitada durante un rato y después filtrada. La mayor parte del producto de reacción permanece sobre el embudo; una pequeña parte es disuelta en la capa de éter del filtrado. La última es separada (si es añadido algún producto de precipitado etilacetato), secada y concentrada al vacío. El residuo es recristalizado desde el éter de acetona, en unión del producto obtenido por filtra-
- 201
- 25.
- 30.



178383

ción.

El producto puede ser recristalizado desde una mezcla de acetona, éter y éter de petróleo, produciendo agujas finas que funden entre los 143 y 144°.

5. 3,4-(N-bencil-2'-queto-imidazolido)-2-(W-bromobutil)-tiofano (XII).

Se calienta en tubo cerrado a 90° (temperatura del baño) y durante 45 minutos, una solución de 4.6 gramos del 3,4-(N-bencil-2'-queto-imidazolido)-2-(W-metoxibutil)-tiofano en 40 cc³. 48 % de bromuro de hidrógeno en ácido acético.

10. La solución purpúrea es concentrada al vacío, el residuo es disuelto en acetato de etilo y tratada con agua. Se agrega éter a la mezcla, y el precipitado cristalino de un compuesto de bromo es filtrado aparte, y lavado con agua y éter.

15. El filtrado es diluido, si es necesario, con algún etilacetato para disolver alguna parte de materia precipitada recientemente. La capa orgánica es entonces separada y concentrada en vacío. El material crudo sobre el embudo y el residuo de la capa orgánica, se combinan para usarlos en la próxima fase. El compuesto de bromo puede purificarse por disolución

20. del material crudo en acetona o metanol. A tal solución se le añaden éter y éter de petróleo para precipitar alguna impureza enturbiadora. La solución filtrada es entonces concentrada, hasta que empieza la cristalización. Después de un tiempo de espera, se añade éter, y las agujas del precipitado son filtradas aparte. Punto de fusión entre los 168 y 169°.

3,4-(N-bencil-2'-queto-imidazolido)-2-(W-cianobutil)-tiofano (XIII).

25. Se disuelven 5 gramos de cianuro de potasio en 15 cc³ de agua, y esta solución se añade a otra solución de 4,5 gramos
- 30.

178383



- de bromo-derivado crudo (XII) en 200 cc³ de metanol. La mezcla es sometida al reflujo por 20 horas, concentrada luego al vacío, y se trata el residuo con agua y éter. El precipitado de nitrilo es filtrado aparte, y la solución acuosa extractada con acetato de etilo. La capa orgánica es concentrada al vacío, el residuo es combinado con el material precipitado, y son usados juntos para la próxima reacción. El nitrilo puede ser recristalizado desde una mezcla de metanol, éter y éter de petróleo, produciendo agujas y fundiendo entre los 169.5 y 171°.

3,4-(N-bencil-2'-queto-imidazolido)-2-(W-carboxibutil)-tiofano.

N-Bencil-d,l-biotina (XIV).

- El nitrilo crido (XIII) del experimento anterior, es disuelto en una mezcla de 300 cc³ de metanol y 150 cc³ de 3 N hidróxido acuoso de potasio, y calentado en baño de vapor durante 24 horas. La mezcla se concentra al vacío, y el residuo se trata con agua y éter. El precipitado se filtra aparte, y la solución alcalina es extractada en frío con algo de acetato de etilo. Algún nitrilo inalterado puede ser recuperado desde el precipitado y desde el extracto de acetato de etilo. La solución acuosa alcalina es acidificada entonces, y el precipitado N-bencil-d,l-biotina es filtrado aparte. Los líquidos madre son extractados con acetato de etilo, para rendir otra más pequeña porción del producto de la reacción. El producto cristaliza muy bien desde el metanol, agregándole algo de éter, si fuera necesario. Laminillas delgadas: fundiendo a 175 a 176°.

- El éster de metilo se preparó haciendo reaccionar el ácido libre en metanol con una solución de diazo-metano en éter. El éster puede ser recristalizado desde una mezcla de

178383



metanol, éter y éter de petróleo. Agujas finas, fundiendo entre los 169.5 y 170.5°.

d,l-Biotina.

5. Se ponen en suspensión 1.45 gramos (= 4,27 m. moles) de monobencil-biotina pulverizado en 100 cc³, aproximadamente, de amoníaco líquido. Se añade sodio en pequeños trozos, hasta que aparece un persistente color azul (son necesarios unos 13. a 17 m. moles = 0,3 a 0,4 gramos de sodio). El amoníaco es evaporado, y al residuo se le agregan, hielo, éter y ácido

10. hidroclicórico diluido. La solución ácida es filtrada, y el residuo que queda sobre el embudo es disuelto en una gran cantidad de agua caliente y acetato de etilo también caliente, o cloroformo. Estas soluciones son mezcladas con el primer filtrado, y las dos capas son separadas. La capa de acetato de

15. etilo, o de cloroformo, contiene el inalterado material de partida. La parte acuosa contiene todo el d,l-biotina formado así como sales inorgánicas. Ello es concentrado en vacío y el precipitado de d,l-biotina es filtrado aparte. La biotina es obtenida en forma de agujas finas fundiendo entre 228 y 230°. La

20. muestra para análisis fué purificada disolviéndola en 20 partes de ácido acético al 80 % caliente y diluyendo la solución con igual cantidad de agua. Agujas fundiendo entre 232 y 234°.

Análisis: Calculado, para $C_{10}H_{16}O_3N_2S$: C, 49.16; H, 6,60 %

Encontrado: C, 49,33; H, 6,49 %

25.

Se comprenderá que, realizando nuestra síntesis de la biotina en la forma expuesta en este invento, la naturaleza de los intermediarios puede ser variada dentro del alcance de los conocimientos profesionales.

30.

Así, en lugar del acetato de la forma cíclica del



178383

- 1,3-dibencil-cis-4-carboxi-5-formil-imidazolidono-2 (VI), puede ser empleado un acil-derivado homólogo correspondiente alifático más bajo, por ejemplo, el propionato o el butirato. Estos acil-derivados pueden ser preparados en forma análoga al acetato, por ejemplo, realizando la reducción del anhídrido (V) del ácido 1,3-dibencil-imidazolidono-(2)-cis-4,5-dicarboxílico con zinc en presencia del correspondiente ácido alifático más bajo y su anhídrido. Además, en lugar de usar bromuro de ω -metoxibutilmagnesio para la introducción de la cadena lateral de butil en 3,4-(1',3'-dibencil-2'-queto-imidazolido)-2-quetotiofano (tiolactona VII), pueden muy bien ser empleados con el mismo propósito derivados órgano-metal de otros más bajos ω -alcoxi-butil-halógenos.
- 5.
- 10.

- También se entenderá que la descripción y reivindicaciones abarcan todas las formas tautoméricas de los compuestos enunciados o mostrados. Y en fin, se entenderá que los compuestos de monobencil, descritos antes, contienen el grupo bencilo, o en la posición 1' ó en la 3', mostrando la fórmula al bencilo en una posición determinada únicamente por razones de conveniencia.
- 15.
- 20.

N O T A

- Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente EE.UU. Serial Nº 673.642, del 31 de Mayo de 1946, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:
- 25.

178383



- 1ª.- Procedimiento para la preparación de la biotina, caracterizado por el hecho de que: el ácido fumárico es bromado; que el ácido meso-dibromosuccínico formado es tratado por la bencilamina; que el ácido bis-bencilaminosuccínico obtenido es tratado por el fosgeno; que el ácido 1,3-dibencil-imidazolidono-(2)-cis-4,5-dicarboxílico es recalentado con el anhídrido acético; que el anhídrido 1,3-dibencil-imidazolidono-(2)-cis-4,5-dicarboxílico obtenido es reducido; que el 3,4-(1',3'-dibencil-2'-queto-imidazolido)-2-queto-5-acetoxi-tetrahidro furano, así obtenido, es transformado en 3,4-(1',3'-dibencil-2'-queto-imidazolido)-2-queto-tiofano; que esta substancia es sometida a la acción del bromuro de ω -metoxibutilmagnesio; que el 3,4-(1',3'-dibencil-2'-queto-imidazolido)-2-oxi-2-(ω -metoxibutil)-tiofano, así formado, es calentado; que el 3,4-(1',3'-dibencil-2'-queto-imidazolido)-2-(ω -metoxibutilideno)-tiofano, así formado, por separación de agua, es hidrogenado; que el 3,4-(1',3'-dibencil-2'-queto-imidazolido)-2-(ω -metoxibutil)-tiofano obtenido, es sometido a la acción del sodio en el amoníaco líquido; que el derivado monobencilado así formado, por separación de un radical bencilo, es tratado por el bromo; que el 3,4-(N-monobencil-2'-queto-imidazolido)-2-(ω -bromobutil)-tiofano obtenido, es tratado por el cianuro de álcali; que el 3,4-(N-bencil-2'-queto-imidazolido)-2-(ω -cianobutil)-tiofano, así formado, es saponificado; y que el radical bencilo es separado de la N-bencil-d,l-biotina, así obtenida, por tratamiento con el sodio en el amoníaco líquido.

2ª.- Procedimiento para la preparación de la biotina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de diez y siete hojas, escritas por una sola cara.

Barcelona, para Madrid, a 29 de Mayo de 1947.

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., S.A.

P.a.

JAIME ISERN

D. D.