

416193

REF: 52063S - "New Method for
Synthesis of
Optically active
Thiolactones".

Fe 25-11-75



Int. No. (07) / (07) : A61K

No 416.193

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED, -

RESIDENCIA: No. 15, Kitahama 5-chome, Higashi-ku

Osaka-shi, Osaka-fu, JAPON.-

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION

DE UNA (+)-LACTONA OPTICAMENTE ACTIVA.

Prioridad: Patente japonesa.....n.º 63032/1972 del 22.6.72

416193

- 2 -



1 Esta invención se refiere a productos intermedios en la síntesis de biotina y a su producción.

La biotina (también llamada "Vitamina H") es una valiosa sustancia que ejerce un efecto promotor del crecimiento así como un efecto preventivo y terapéutico sobre la dermatosis, etc.

5 Para la producción de d-biotina, S.A. Harris y colaboradores han descrito un método en el que se prepara en primer lugar dl-biotina y después se resuelve ópticamente empleando 10 l-arginina [J. Am. Chem. Soc. Vol. 66, 1756 (1944); *ibid.*, Vol. 67, 2096 (1945)]. Sin embargo, este método es pesado y se producen muchas pérdidas.

15 Por otra parte, se conoce un método puesto a punto por M.W. Goldberg y colaboradores, con el que se produce d-biotina empleando un producto intermedio ópticamente activo (patentes estadounidenses núms. 2.489.232, 2.489.233, 2.489.235, 2.489.236, 2.489.238, 2.519.720 y 2.579.682) (este método será denominado en lo que sigue "Método A"). Así, el Método A consiste en hacer reaccionar haluro de tiofania con una sal 20 de ácido d-canforsulfónico y recristalizar fraccionadamente el d-canforsulfonato diastereomérico resultante para dar d-canforsulfonato de l-tiofania como precursor de la d-biotina.

25 También se conoce un método mejorado propuesto por M. Murakami y colaboradores para la producción de dl-biotina (patentes japonesas núms. 31.669/1970, 37.775/1970, 37.776/1970 y 3580/1971) (este método será denominado en lo que sigue "Método B"). La mejora consiste en la introducción de un grupo 4-carboxibutilo en la posición 4 de la dl-1,3-

30

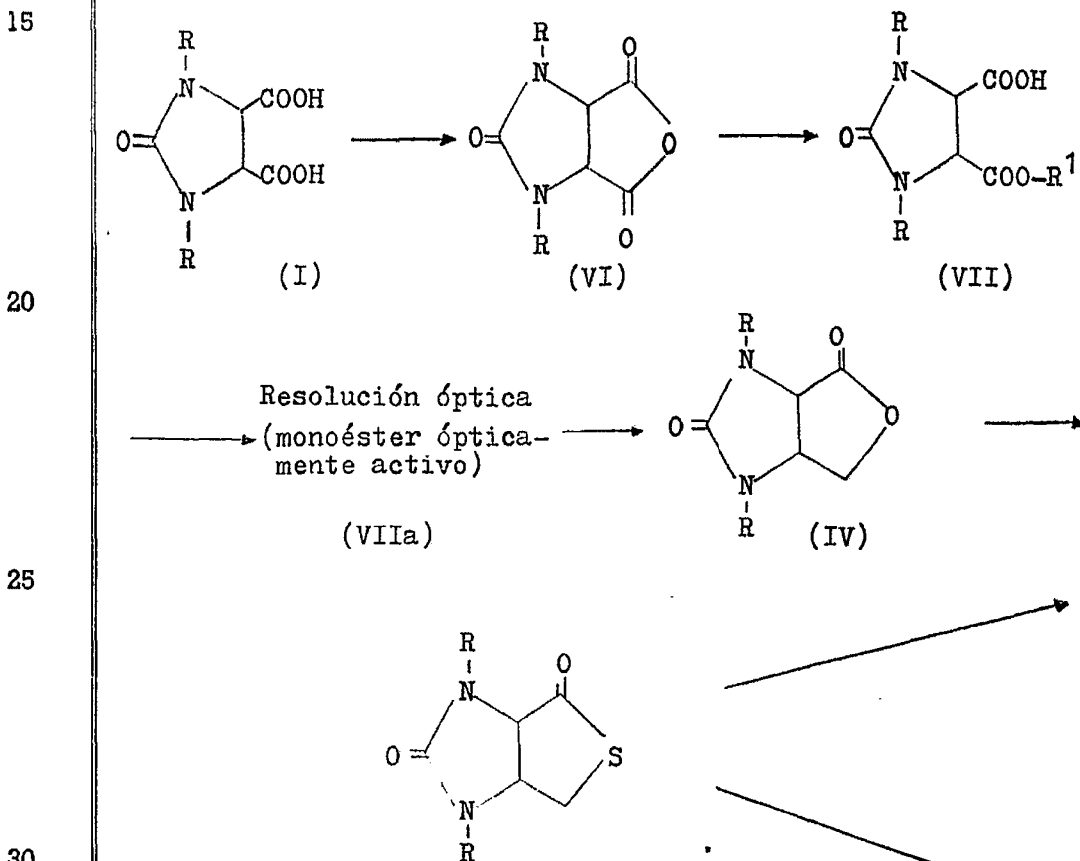


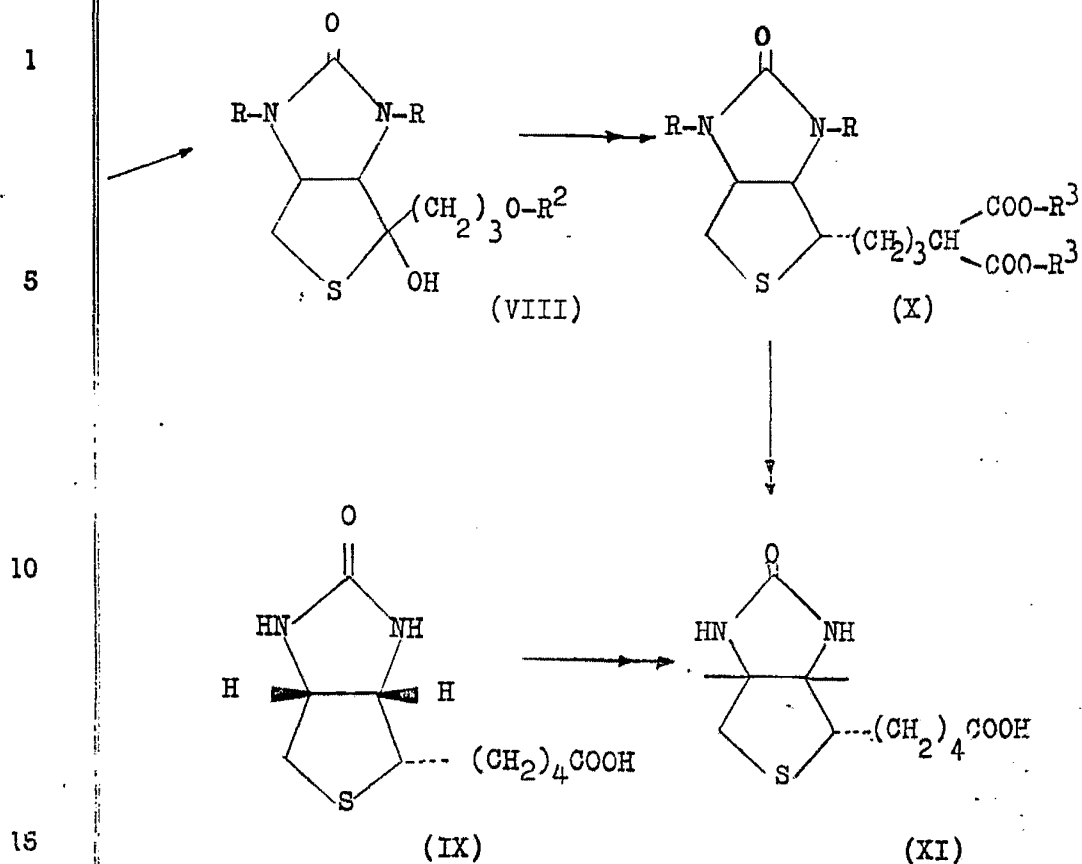
OCT. 1976

1 dibencil-hexahidrotieno [3,4-d]imidazol-2,4-diona (este com-
 puesto será denominado en lo que sigue "Compuesto V"), que
 se deja reaccionar con 1,4-dihalo-magnesio-butano, producto
 barato, seguido de tratamiento con dióxido de carbono para
 5 dar un producto intermedio de la dl-biotina.

En cuanto a los Métodos A y B, M. Gerecke y colabora-
 dores describen un método mejorado mediante el cual se produ-
 ce d-biotina utilizando Compuesto V ópticamente activo obteni-
 do por resolución óptica en la primera etapa de la vía de sín-
 10 tesis de d-biotina [Helv. Chim. Acta, Vol. 53, 991 (1970)]
 (este método será denominado en lo que sigue "Método C").
 Este método está indicado ilustrativamente en el siguiente
 esquema de reacción:

Esquema I





R = bencilo; R¹ = colestero o ciclohexilo; R² = alquilo inferior; R³ = alquilo inferior.

Como se observa en el esquema anterior, el anhídrido (VI) producido a partir del ácido dicarboxílico (I) se hace reaccionar con un compuesto alcohólico (v.g. ciclohexanol) para dar el monoéster (VII) de un ácido 2-oxo-imidazolidin-4,5-dicarboxílico. La resolución óptica del compuesto (VII) con efedrina produce un monoéster ópticamente activo (VIIa). El compuesto (VIIa) también puede ser obtenido por resolución óptica de la sal de trietilamina del producto en la reacción del compuesto (VI) con un compuesto alcohólico ópticamente activo (v.g. colesterol). El compuesto ópticamente activo (VIIa) se reduce con borohidruro de litio para cerrar el ani-

416193

- 5 -



1 llo y dar una lactona ópticamente activa (IV) que después se
convierte en la tiolactona ópticamente activa (V), es decir
en el Compuesto V. por tratamiento con tioacetato potásico
en N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida como agente
5 de tiolactonación (es decir, un reactivo capaz de convertir
una lactona en una tiolactona). El compuesto V así obtenido
se convierte en d-biotina por los Métodos A o B. Como ya se
ha mencionado, el Método C constituye una mejora respecto a
los Métodos A y B en el sentido de que se produce un interme-
10 diario ópticamente activo por resolución óptica en las prime-
ras fases de una vía de síntesis de d-biotina. Sin embargo,
este Método C tiene el defecto de que ha de utilizarse un
costoso compuesto ópticamente activo como la efedrina o el
colesterol. Además, también presenta el inconveniente de que
15 el anhídrido de ácido dicarboxílico (VI) tiene que ser aisla-
do como producto intermedio y ha de utilizarse un agente in-
cómodo como es el borohidruro de litio o el tioacetato potá-
sico. Por lo tanto, parece que el Método C no constituye un
procedimiento industrialmente satisfactorio.

20 Como resultado de extensos estudios, ahora se ha com-
pletado un procedimiento mejorado para la producción de
d-biotina, que puede superar los inconvenientes observados
en los métodos conocidos citados, especialmente en el Método
C y produce fácil y económicamente la lactona (IV) y la tio-
25 lactona (V) en una forma ópticamente activa, con un buen ren-
dimiento y gran pureza.

El procedimiento de esta invención está indicado ilus-
tratativamente en el siguiente esquema:

30

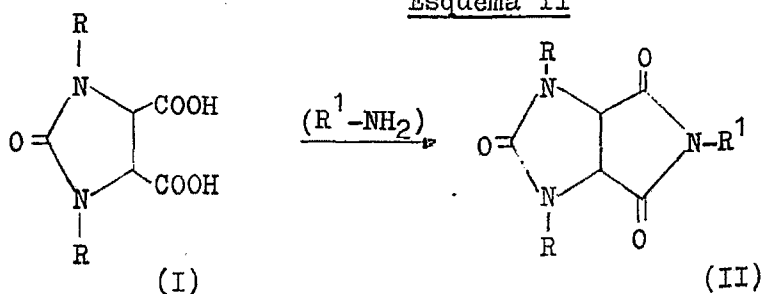


OCT. 1975

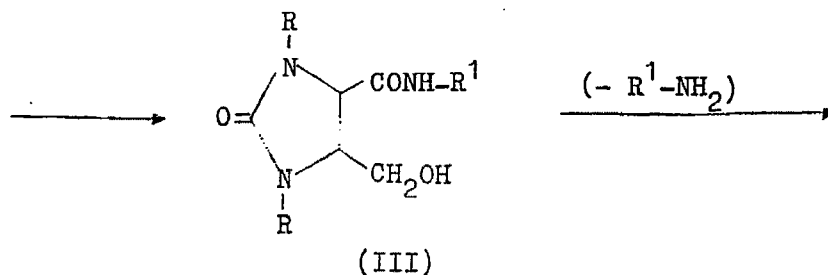
1

Esquema II

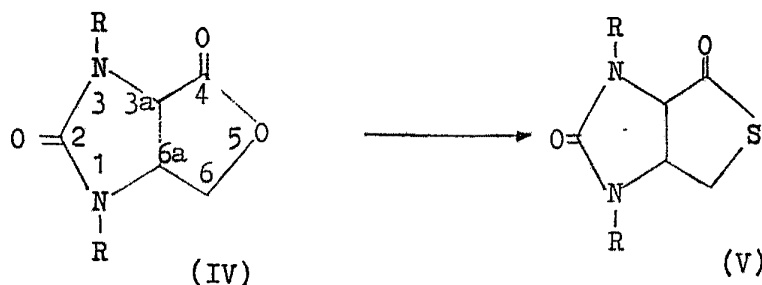
5



10



15



20

R = bencilo; R¹ = resto de una amina primaria ópticamente activa.

25

Por lo tanto, el procedimiento de esta invención consiste en hacer reaccionar el ácido dicarboxílico (I) o su derivado reactivo con una amina primaria ópticamente activa (Etapa [1]), reducir la triona resultante (II) con un hidruro metálico (Etapa [2]), hidrolizar la amida-alcohol resultante (III) (Etapa [3]) y tratar la lactona así producida (IV) con un agente de tiolactonación para dar la correspondiente tiolactona (V) (Etapa [4]).

30

En el procedimiento anterior, la reducción de la trio-



OCT. 1975

1 na (II) con un hidruro metálico transcurre estereo-selectiva-
mente o estereo-específicamente para dar la amida-alcohol
(III) en forma ópticamente activa. La hidrólisis de la amida-
alcohol resultante (III) también puede dar la lactona (IV) en
5 una forma ópticamente activa.

Para más detalle, cabe esperar que la reducción de la
triona (II) produzca dos diasterómeros pero, en realidad, un
enantiómero de estos es producido predominantemente o, en al-
gunos casos, exclusivamente. Por ejemplo, la reducción de la
10 triona (II : R = bencilo; R¹ = resto (R)-1-fenetilamina) con
borohidruro sódico en etanol al 95 % da la correspondiente
amida-alcohol (III) con un rendimiento óptico (rendimiento
asimétrico) del orden del 30 % y la recristalización fraccio-
nada de esta última de isopropanol acuoso da un producto ópti-
15 camente puro con un rendimiento del orden del 50 al 55 % cal-
culado sobre la triona (II). Por hidrólisis de la amida-alco-
hol ópticamente activa resultante (III : R = bencilo; R¹ =
resto (R)-1-fenetilamina) con un ácido da cuantitativamente
la correspondiente lactona (IV) en una forma ópticamente pu-
20 ra. Además, por ejemplo, la reducción de la triona (II : R =
bencilo; R¹ = resto de (1S,2S)-(+)-treo-1-(p-nitrofenil)-2-
amino-1,3-propanodiol) con borohidruro sódico en etanol al
95 % da la correspondiente amida-alcohol (III) con un rendi-
miento óptico del orden del 75 al 80 % y por recristalización
25 fraccionada de isopropanol se obtiene un producto ópticamente
puro con un rendimiento del orden del 60 al 65 %. Por hidró-
lisis de la amida-alcohol ópticamente activa resultante (III :
R = bencilo; R¹ = resto de (1S,2S)-(+)-treo-1-(p-nitrofenil)-
2-amino-1,3-propanodiol) con ácido clorhídrico se obtiene la
30

416193

- 8 -



1 correspondiente lactona (IV) cuantitativamente en una forma
ópticamente pura, con recuperación simultánea de hidrocloru-
ro de (1S,2S)-(+)-treo-1-(p-nitrofenil)-2-amino-1,3-propano-
diol con un alto rendimiento, es decir superior al 90 %.

5 En la tiolactonación, puede observarse que la conver-
sión de la lactona (IV) en tiolactona (V) puede conseguirse
con un buen rendimiento con facilidad mediante el uso de un
agente de tiolactonación como la combinación de un hidrosul-
furo de metal alcalino (v.g. hidrosulfuro sódico, hidrosulfu-
ro potásico) y disulfuro de carbono o la combinación de penta-
10 sulfuro de fósforo e imidazol. También puede observarse que
la lactona (IV) en una forma ópticamente activa puede ser con-
vertida en la correspondiente tiolactona (V) sin epimeriza-
ción en la posición 3a. Es ventajoso que puedan emplearse co-
mo agentes de tiolactonación los reactivos baratos y fácil-
mente asequibles antes mencionados.

15 Como se deduce de las descripciones anteriores, el
procedimiento de esta invención utiliza la llamada "síntesis
asimétrica" y hace posible producir fácilmente la lactona
20 (IV) y la tiolactona (V) con buenos rendimientos, sin adoptar
ninguna etapa tediosa y molesta de resolución óptica. Como
se sabe que estos compuestos son importantes intermediarios
clave en la síntesis de la biotina y sus compuestos afines,
como la α -deshidrobiotina y la α -metil-destiobiotina, esta
25 invención proporciona un procedimiento ventajoso para la pro-
ducción de estos compuestos en una forma ópticamente activa.

30 En la Etapa [1], el ácido dicarboxílico (I) o su deri-
vado reactivo, por ejemplo un anhídrido, éster o haluro, se
hace reaccionar con una amina primaria ópticamente activa co-
mo (R)-1-fenetilamina o (1S,2S)-(+)-treo-1-(p-nitrofenil)-

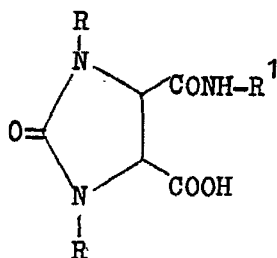
416193

- 9 -



1975

1 2-amino-1,3-propanodiol, en presencia o ausencia de un disol-
vente inerte tal como un hidrocarburo aromático (v.g. benceno,
tolueno) o un éter (v.g. dioxano), favorablemente en presen-
5 cia también de una sustancia básica tal como una amina terciaria
(v.g. piridina, trietilamina, n-tributilamina). Cuando
no se encuentra presente ningún disolvente, la reacción se
realiza fundiendo una mezcla de las sustancias reaccionantes.
Algunas veces, puede obtenerse un resultado favorable efec-
tuando la reacción en un disolvente orgánico hasta que se for-
10 ma un compuesto intermedio de fórmula:



15

donde R y R¹ son los definidos anteriormente y, después de
separar el disolvente, fundiendo el residuo.

20

La reacción puede ser efectuada dentro de un amplio
intervalo de temperaturas y habitualmente se realiza a la
temperatura de ebullición del disolvente empleado o a la tem-
peratura de reflujo de la mezcla de reacción. Se prefiere es-
pecialmente llevar a cabo la reacción mientras se elimina
azeotrópicamente el agua subproducida del sistema de reacción.
25 El tiempo de reacción depende de los tipos de sustancias reac-
cionantes y del disolvente, de la temperatura de reacción,
etc. Cuando se efectúa a reflujo, la reacción es completa ha-
bitualmente en 1 a 20 horas.

30

La recuperación de la triona producida (II) de la mez-
cla de reacción puede efectuarse mediante un procedimiento



1 convencional. Por ejemplo, se enfria la mezcla de reacción y
los cristales precipitados se recogen por filtración. Cuando
la triona producida (II) no precipita fácilmente al enfriar,
se separa el disolvente de la mezcla de reacción y el resi-
5 duo se recrystaliza de un disolvente adecuado. El rendimiento
del producto en esta etapa es casi cuantitativo.

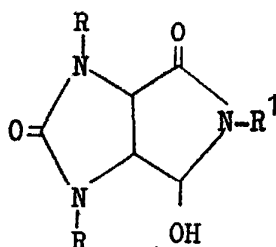
En la Etapa [2], la reducción de la triona (II) con un
hidruro metálico se efectúa habitualmente en un disolvente
inerte tal como un alcohol (v.g. metanol, etanol, isopropanol),
un éter (v.g. éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano), una
10 amina aromática (v.g. piridina, picolina), una amida (v.g. N,N-
dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida), agua o la mezcla de
agua y los disolventes mencionados anteriormente a una tempe-
ratura que oscila entre -60°C y el punto de ebullición del di-
solvente utilizado y preferiblemente a la temperatura ambiente.
15 Algunas veces es preferible la presencia en el sistema de reac-
ción de una amina terciaria orgánica (v.g. trietilamina, N-me-
tilpiperidina, N-metilmorfolina), una base inorgánica (v.g. hidró-
xido sódico, hidróxido potásico) o una sal inorgánica (v.g. car-
20 bonato sódico, carbonato potásico, fosfato sódico dibásico,
fosfato sódico tribásico).

Como hidruro metálico, podemos utilizar, por ejemplo,
un borohidruro alcalino (v.g. borohidruro de litio, borohidru-
ro sódico, borohidruro potásico, borohidruro de litio, boro-
25 hidruro cálcico), una combinación de un borohidruro alcalino
(v.g. borohidruro sódico) y cloruro de aluminio, un alcoxi-
borohidruro alcalino (v.g. trimetoxiborohidruro sódico), un
alcoxialuminohidruro alcalino (v.g. etoxialuminohidruro só-
dico, etoxialuminohidruro de litio), etc. También puede uti-
30 lizarse el diborano generado por reacción del hidruro metálico
antes mencionado, como borohidruro sódico, con trifluoruro de



1 boro.

5 Cuando la reducción se lleva a cabo a temperatura relativamente alta, por ejemplo entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente empleado, se produce con un buen rendimiento la amida-alcohol (III). Por otra parte, la reducción a una temperatura relativamente baja, v.g. entre -60 y 10°C, produce con un buen rendimiento una diona de fórmula:



(XIII)

10 donde R y R¹ son los definidos anteriormente. Esta diona (XIII) se convierte fácilmente en la amida-alcohol con un buen rendimiento, por tratamiento con el hidruro metálico
15 que se ha mencionado antes a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente empleado, habitualmente a la temperatura ambiente.

20 La recuperación de la amida-alcohol (III) o de la diona (XIII) de la mezcla de reacción puede realizarse fácilmente mediante un procedimiento convencional, por ejemplo enfriando la mezcla de reacción por debajo de la temperatura ambiente, agregando un ácido para descomponer el exceso de hidruro metálico, agregando agua y recogiendo el producto precipitado. La
25 recuperación también puede efectuarse sacudiendo la mezcla de reacción con un disolvente adecuado, eliminando el disolvente del extracto resultante y recrystalizando el producto de cualquier disolvente apropiado.

30 En la Etapa [3], la hidrólisis de la amida-alcohol (III) puede efectuarse en condiciones ácidas o básicas. Ha-

416193

- 12 -



OCT. 1975

1 bitualmente se prefiere el uso de un ácido, no sólo porque
tiene lugar el cierre del anillo dando la lactona (IV) sino
también porque se produce la formación de la sal de la amina
5 primaria ópticamente activa con el ácido, siendo esto último
ventajoso para mayor facilidad de recuperación del reactivo.
Como ejemplos de ácidos citaremos los ácidos inorgánicos, como
clorhídrico y bromhídrico y los ácidos orgánicos como acético
y fórmico.

En la Etapa [4], puede realizarse con facilidad la con-
10 versión de la lactona (IV) en la tiolactona (V) mediante el
uso de un agente de tiolactonación apropiado, como la combi-
nación de un hidrosulfuro de metal alcalino y disulfuro de car-
bono o la combinación de pentasulfuro de fósforo e imidazol.

Como uno de los procedimientos típicos de conversión,
15 citaremos el siguiente: Se disuelve un hidrosulfuro alcalino
(v.g. hidrosulfuro sódico, hidrosulfuro potásico) en un di-
solvente polar (v.g. N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilaceta-
mida, tetrametilurea, triamida hexametilfosfórica, sulfolano)
y, después de secar sobre sulfato sódico anhidro, sulfato mag-
20 nésico anhidro o un tamiz molecular, se agrega disulfuro de
carbono en cantidades equimoleculares o en un ligero exceso
al hidrosulfuro alcalino, a la temperatura ambiente. Después
se añade la lactona (IV) y la mezcla se calienta a 100-150°C
durante varias horas. Una vez terminada la reacción, se añade
25 a la mezcla de reacción un ácido diluído como ácido clorhídri-
co diluído y la mezcla resultante se extrae con un disolvente
adecuado (v.g. acetato de etilo, tolueno). El extracto se la-
va con agua o con un ácido diluído, se seca sobre sulfato mag-
nésico anhidro o similar y se concentra. El residuo obtenido
30 se trata con un disolvente adecuado como éter o n-hexano para

416193

-13 -



OCT. 1975

1 dar la tiolactona (V) con un gran rendimiento. Alternativa-
mente, el extracto citado puede ser tratado con ácido clorhí-
drico diluído y cinc en polvo o ácido acético y cinc en polvo,
5 durante un corto periodo de tiempo, de forma que la tiolacto-
na (V) se obtenga con un mejor rendimiento y una mayor pure-
za.

En el caso de utilizar el agente de tiolactonación
constituído por pentasulfuro de fósforo e imidazol, se emplea
favorablemente el siguiente procedimiento: se disuelven la
10 lactona (IV) y el imidazol (ó 2-metilimidazol) en un disolven-
te apropiado (v.g. sulfolano, piridina, α -picolina); se aña-
den a la solución una amina terciaria (v.g. trietilamina,
tri-terc-butilamina) y pentasulfuro de fósforo; la mezcla re-
sultante se agita a la temperatura ambiente durante algunas
15 horas y después se calienta a reflujo a unos 100°C durante
20 a 50 horas y la mezcla de reacción se trata como en el ca-
so de utilizar el agente de tiolactonación constituído por el
hidrosulfuro alcalino y el disulfuro de carbono.

La tiolactona (V) se obtiene con un buen rendimiento
20 y una gran pureza.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar esta in-
vención con más exactitud pero no pretendemos que la inven-
ción quede limitada a estos ejemplos.

EJEMPLO 1

25 Se agita y se calienta a reflujo durante 15 minutos
una mezcla de 50,0 g de ácido cis-1,3-dibencil-2-oxo-imidazo-
lidin-4,5-dicarboxílico, 17,9 g de (R)-1-fenetilamina y
200 ml de tolueno. Una vez separado el tolueno, la mezcla se
calienta a 220-240°C durante 1 hora. Se añaden 600 ml de eta-
30 nol al residuo para disolver el producto de reacción. Después



18 OCT. 1975

1 de haber enfriado la solución en un baño de hielo, se filtra
el precipitado y se lava con 200 ml de etanol para dar 50,2 g
(81 %) de cis-1,3-dibencil-5-[(R)-1-fenetil]-hexahidropirro -
[3,4-d]imidazol-2,4,6-triona, p.f. 157-159°C; $[\alpha]_D^{20} + 48,0^\circ$
5 (c = 2 en CHCl₃). IR (Nujol): 1780, 1705, 1680 cm⁻¹ (C=O).

EJEMPLO 2

Se agita y se calienta a 60-65°C, durante 1 hora, una
mezcla de 30,0 g del anhídrido del ácido cis-1,3-dibencil-2-
oxo-imidazolidin-4,5-dicarboxílico, 11,36 g de (R)-1-fenetil-
10 amina y 90 ml de tolueno. Se enfría la mezcla de reacción y
el precipitado se filtra para dar 34,6 g (84,7 %) de cis-1,3-
dibencil-4-[N-(R)-1-fenetilcarbamoil]-5-carboxi-2-oxo-imidazo-
lina, p.f. 193-194°C. IR (Nujol): 3320 cm⁻¹ (NH); 1738, 1655
cm⁻¹ (C=O). Este producto (25,0 g) se calienta y se funde a
15 220-240°C durante 1 hora. El residuo se recristaliza de 300 ml
de etanol para dar 21,0 g (87,4 %) de cis-1,3-dibencil-5-[(R)-
1-fenetil]-hexahidropirro[3,4-d]imidazol-2,4,6-triona, p.f.
157-159°C. $[\alpha]_D^{24,5} + 48,8^\circ$ (c = 1 en CHCl₃): IR (Nujol):
1780, 1705, 1680 cm⁻¹ (C=O).

EJEMPLO 3

A una solución de 65,5 g de la triona preparada en el
Ejemplo 1 en 500 ml de etanol se añaden 23,3 g de borohidru-
ro sódico al 97 % por debajo de la temperatura ambiente. La
mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 15 horas.
25 Una vez terminada la reacción, la mezcla se neutraliza por
adición de 35 ml de ácido acético y se concentra a vacío. Se
agita durante hora y media una suspensión del residuo en
500 ml de agua. El producto de reacción se filtra y se lava
con 200 ml de agua y 150 ml de éter para dar 64,1 g (97 %)
30 de cis-1,3-dibencil-4-[N-(R)-1-fenetilcarbamoil]-5-hidroxi-

416193 - 15-



1 metil-tetrahydroimidazol-2-ona, p.f. 121-123°C. $[\alpha]_D^{25} + 25,6^\circ$
(c = 1 en CHCl_3). IR (Nujol): 3450, 3300 cm^{-1} (OH y NH);
1680, 1650 cm^{-1} (C=O). Este producto (10,0 g) se recristaliza
5 dos veces de una mezcla de 70 ml de isopropanol y 20 ml de
agua para dar 5,0 g de la muestra ópticamente pura. $[\alpha]_D^{25}$
- 9,6° (c = 2 en CHCl_3).

EJEMPLO 4

A una solución de 20,0 g de cis-1,3-dibencil-5-[(R)-1-
fenetil]-hexahidropirro[3,4-d]imidazol-2,4,6-triona en 200 ml
10 de metanol se añaden 3,55 g de borohidruro sódico al 97 %
mientras se enfría en hielo. La mezcla resultante se agita a
la temperatura ambiente durante 7 horas y se neutraliza por
adición de 10 ml de ácido acético. Se añaden 200 ml de agua a
la mezcla y el precipitado se filtra para dar 6,0 g (30 %)
15 de cis-1,3-dibencil-5-[(R)-1-fenetil]-6-hidroxi-hexahidropi-
rrro[3,4-d]imidazol-2,4-diona, p.f. 170°C. $[\alpha]_D^{20} + 58,0^\circ$
(c = 1 en CHCl_3). IR (Nujol): 3350 cm^{-1} (OH); 1690 a 1670 cm^{-1}
(C=O). Por otra parte, el filtrado se concentra a vacío, se
añaden 200 ml de agua al residuo y el producto de reacción
20 se extrae con 300 ml de cloroformo. El extracto clorofórmico
se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y
se evapora a sequedad. El aceite residual se fracciona por
cromatografía de columna sobre 150 g de gel de sílice, utili-
zando una mezcla 1:1 de benceno-acetato de etilo como disol-
25 vente, para dar 5,3 g (26 %) de cis-1,3-dibencil-5-[(R)-1-
fenetil]-6-hidroxi-hexahidropirro[3,4-d]imidazol-2,4-diona y
6,9 g (34 %) de cis-1,3-dibencil-4-[N-(R)-1-fenetilcarbamoil]-
5-hidroximetil-tetrahydroimidazol-2-ona, p.f. 114-116°C. Los
espectros infrarrojos de ambas muestras son idénticos a
30 los de las muestras auténticas.

416193

- 16 -



OCT. 1975

1 A una solución de 10,0 g de la diona preparada en el
experimento anterior en 100 ml de metanol, enfriada en un ba-
ño de hielo, se añaden 3,75 g de borohidruro sódico. La mezcla
resultante se agita a la temperatura ambiente durante 15 horas.
5 La mezcla de reacción se neutraliza por adición de 10 ml de
ácido acético y se diluye con 150 ml de agua. El precipitado
se filtra para dar 9,5 g de cis-1,3-dibencil-4-[N-(R)-1-fene-
tilcarbamoil]-5-hidroximetil-tetrahidroimidazol-2-ona, p.f.
113-116°C. El espectro infrarrojo de la muestra es idéntico
10 al de una muestra auténtica.

EJEMPLO 5

Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una
mezcla de 20,0 g de cis-1,3-dibencil-4-[N-(R)-1-fenetilcar-
bamoil]-5-hidroximetil-tetrahidroimidazol-2-ona ($[\alpha]_D^{25} - 9,6^\circ$
15 (c = 2 en CHCl_3)), 250 ml de dioxano y 150 g de ácido sul-
fúrico al 20 %. La mezcla de reacción se concentra hasta un
tercio del volumen original y se diluye con 100 ml de agua.
El precipitado se recoge por filtración para dar 13,8 g (95 %)
de cis-1,3-dibencilhexahidrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-diona,
20 p.f. 113-115°C. $[\alpha]_D^{20} + 59,5^\circ$ (c = 2 en CHCl_3). IR (Nujol):
1775, 1690 a 1710 cm^{-1} (C=O).

EJEMPLO 6

Se agita y se calienta a reflujo a 105-110°C, durante
2 horas, una mezcla de 50,0 g del anhídrido del ácido cis-1,3-
25 dibencil-2-oxo-imidazolidin-4,5-dicarboxílico, 18,9 g de
(R)-1-fenetilamina y 200 ml de tolueno. El tolueno se separa
por destilación y el residuo resultante se calienta a 210-
220°C durante 1 hora. La cis-1,3-dibencil-5-[(R)-1-fenetil]-
30 hexahidropirro[3,4-d]imidazol-2,4,6-triona que queda como re-
siduo se disuelve en 750 ml de etanol y se añaden 23,3 g de

416193 - 17 -



OCT. 1975

1 borohidruro sódico al 97 %, por debajo de 10°C. La mezcla se
agita a la temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez com-
pletada la reducción, la mezcla se neutraliza por adición de
35 ml de ácido acético y se concentra a vacío. El residuo,
5 que contiene cis-1,3-dibencil-4-[N-(R)-1-fenetilcarbamoil] -
5-hidroximetil-tetrahidroimidazol-2-ona, se calienta a refluo-
jo con 500 ml de n-butanol y 100 ml de ácido clorhídrico al
35 %, durante 2 horas. Una vez terminada la reacción, la mez-
cla se enfría a la temperatura ambiente. Se separa la capa
10 n-butanólica, se lava con agua y se concentra a vacío. El pre-
cipitado se recoge por filtración para dar 44,6 g (93,1 %) de
cis-1,3-dibencil-hexahidrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-diona, p.f.
96-101°C. $[\alpha]_D^{22} + 13,8^\circ$ (c = 2 en CHCl₃). IR (Nujol): 1775,
1690 a 1700 cm⁻¹ (C=O).

15

EJEMPLO 7

Se calienta y se funde a unos 60°C una mezcla de 10,0 g
del anhídrido del ácido cis-1,3-dibencil-2-oxo-imidazolidin-
4,5-dicarboxílico, 7,55 g de (+)-1-fenil-2-(p-tolil)etilamina
y 40 ml de xileno. El producto intermedio de la reacción cris-
20 taliza a 120-130°C y funde a 160-170°C. La reacción se comple-
ta calentando a 240-250°C durante 2 horas. La solución del
residuo resultante en etanol se decolora por tratamiento con
carbón activo y se evapora a sequedad para dar 17,5 g de un
aceite viscoso de cis-1,3-dibencil-5-[(+)-1-fenil-2-(p-tolil)-
25 etil] -hexahidropirro[3,4-d]imidazol-2,4,6-triona. IR (Nu-
jol): 1780, 1700 a 1710 cm⁻¹ (C=O).

25

EJEMPLO 8

A una solución de 7,89 g de la triona preparada en el
Ejemplo 7 en 50 ml de etanol al 95 % se añaden 2,3 g de boro-

30

416193

- 18 -



OCT. 1975

1 hidruro sódico al 97 % mientras se enfría en hielo. La mezcla
se agita a la temperatura ambiente durante la noche, se neu-
traliza por adición de ácido clorhídrico al 17,5 % y se dilu-
ye con 50 ml de agua de hielo. Se recoge el precipitado para
5 dar 6,18 g de cis-1,3-dibencil-4-[N- [(+)-1-fenil-2-(p-tolil)-
etil] carbamoil]-5-hidroximetil-tetrahidroimidazol-2-ona
ópticamente activa, p.f. 124-125°C. $[\alpha]_D^{20} - 33,8^\circ$ (c = 1 en
CHCl₃). IR (Nujol): 3400, 3280 cm⁻¹ (OH y NH); 1686, 1654 cm⁻¹
(C=O).

10

EJEMPLO 9

Se calienta a reflujo y se agita durante 1 hora una
mezcla de 3,0 g de la amida-alcohol preparada en el Ejemplo 8,
30 ml de dioxano y 20 ml de ácido sulfúrico al 20 %. Una vez
completada la reacción, la mezcla se concentra hasta la terce-
ra parte de su volumen original y se diluye con 50 ml de
15 agua. El precipitado se filtra para dar 1,53 g (84,5 %) de
cis-1,3-dibencil-hexahidrofuro [3,4-d]imidazol-2,4-diona, p.f.
106,5-109°C. $[\alpha]_D^{20} + 2,6^\circ$ (c = 2 en CHCl₃). El espectro in-
frarrojo de la muestra es idéntico al de una muestra
20 auténtica.

20

EJEMPLO 10

Se agita y se calienta a reflujo durante 1 hora una
mezcla de 15,7 g del anhídrido del ácido cis-1,3-dibencil-2-
oxo-imidazolidin-4,5-dicarboxílico, 8,4 g de (+)-1-(2-naftil)-
25 etilamina ($[\alpha]_D^{20} + 26,2^\circ$) y 100 ml de tolueno. Después de se-
parar el tolueno por destilación, el residuo se calienta a
unos 200°C durante 1 hora. El residuo cristalino se recrista-
liza de 800 ml de etanol, dando 20,17 g (88 %) de cis-1,3-di-
bencil-5-[(+)-1-(2-naftil)etil]-hexahidro-pirro [3,4-d]imida-
30 zol-2,4,6-triona, p.f. 174-175°C. $[\alpha]_D^{20} + 82,5^\circ$ (c = 2 en

30

416193

- 19 -



1975

1 CHCl₃). IR (Nujol): 1780, 1705, 1680 cm⁻¹ (C=O).

EJEMPLO 11

5 Una suspensión de 5,0 g de la triona preparada en el
Ejemplo 10 en 90 ml de etanol se enfría a -5°C y se añaden
1,55 g de borohidruro sódico. La mezcla se mantiene entre -5
y 6°C durante 22 horas, entre 6 y 11°C durante 20 horas y des-
pués a la temperatura ambiente durante 3 días. Una vez com-
pletada la reacción, la mezcla se neutraliza a pH 6-7 por adi-
ción de ácido acético y después se diluye con 200 ml de agua.
10 Se filtra el precipitado y se lava con agua. Se obtienen
4,75 g (94,3 %) de cis-1,3-dibencil-4-[N-[(+)-1-(2-naftil)-
etil] carbamoil]-5-hidroximetil-tetrahidroimidazol-2-ona, p.f.
170-175°C. [α]_D²⁰ + 49,5° (c = 2 en CHCl₃). IR (Nujol):
3350, 3310, 3270 cm⁻¹ (OH y NH); 1670, 1645 cm⁻¹ (C=O).

15

EJEMPLO 12

20 Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una
mezcla de 4,0 g de la tetrahidroimidazol-2-ona preparada en
el Ejemplo 11, 50 ml de dioxano y 30,0 g de ácido sulfúrico
al 20 %. La mezcla se concentra a vacío hasta la tercera par-
te de su volumen original y se diluye con 100 ml de agua. El
precipitado se recoge por filtración dando 1,26 g (96,5 %)
de (+)-cis-1,3-dibencil-hexahidrofuro [3,4-d]imidazol-2,4-
diona ópticamente activa, p.f. 106-109°C. [α]_D²⁰ + 16,0°
(c = 2 en CHCl₃). El espectro infrarrojo de la muestra es
25 idéntico al de una muestra auténtica.

25

EJEMPLO 13

30 Se agita y se calienta a reflujo durante 30 minutos
una mezcla de 6,10 g de ácido cis-1,3-dibencil-2-oxo-imidazo-
lidin-4,5-dicarboxílico, 2,30 g de (+)-1-(2-tienil)etilamina
([α]_D²² + 6,46° (c = 2 en CHCl₃)) y 50 ml de tolueno. Se des-

30

416193

- 20 -



1975

1 tila el tolueno y el residuo se calienta a unos 200°C. El re-
sido resultante se recrystaliza de etanol para dar 6,64 g
(87 %) de cis-1,3-dibencil-5-[1-(2-tienil)etil]-hexahidropi-
20 rro[3,4-d'imidazol-2,4,6-triona, p.f. 143-146°C. $[\alpha]_D^{20} + 34,0^\circ$
5 (c = 2 en CHCl₃). IR (Nujol): 1780, 1710, 1680 cm⁻¹ (C=O).

EJEMPLO 14

Una mezcla de 25,0 g de cis-1,3-dibencil-4-[N-[1-(2-
tieniletil]carbamoil)-5-carboxi-2-oxo-imidazolidina y 200 ml
de tolueno se introduce en un matraz provisto de un separador
10 de agua y se calienta a reflujo durante 15 horas, mientras el
agua es separada de la mezcla de reacción. Se evapora el to-
lueno y el residuo cristalino se recrystaliza de etanol para
dar 20,5 g (85,3 %) de la misma triona preparada en el Ejem-
plo 13, p.f. 143-146°C.

15

EJEMPLO 15

Se añaden 2,69 g de borohidruro sódico a una suspen-
sión de 7,66 g de la triona preparada en el Ejemplo 13 en
100 ml de etanol, en un baño de hielo. La mezcla se agita a
0-5°C durante 4 horas y a 20-25°C durante 21 horas. La mezcla
20 de reacción se neutraliza por adición de 6 ml de ácido acéti-
co y se diluye con 1 litro de agua. Se filtra el precipitado
para dar 7,0 g (90,6 %) de cis-1,3-dibencil-4-[N-[1-(2-tienil)-
etil]carbamoil]-5-hidroxi-tetrahidroimidazol-2-ona, p.f.
25 108-129°C. $[\alpha]_D^{20} + 17,7^\circ$ (c = 2 en CHCl₃). IR (Nujol): 3400,
3240 cm⁻¹ (OH y NH); 1670, 1640 cm⁻¹ (C=O).

EJEMPLO 16

Se calienta a reflujo con agitación a 88-89°C durante
1 hora, una mezcla de 2,0 g de la amida-alcohol preparada en
el Ejemplo 15, 50 ml de dioxano y 30,0 g de ácido sulfúrico
30 al 20 %. La mezcla de reacción se concentra hasta la tercera



416193

1 parte de su volumen original, se diluye con 50 ml de agua y se enfría en un baño de hielo. El precipitado se recoge por filtración para dar 1,36 g (95 %) de cis-1,3-dibencil-hexahidrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-diona, p.f. 100-103°C.
5 $[\alpha]_D^{20} + 16,4^{\circ}\text{C}$ (c = 2 en CHCl_3). El espectro infrarrojo de la muestra es idéntico al de una muestra auténtica.

EJEMPLO 17

Se agita y se calienta a reflujo durante 15 horas una mezcla de 50,0 g de ácido cis-1,3-dibencil-2-oxo-imidazolidin-4,5-dicarboxílico, 29,88 g de (1S,2S)-(+)-treo-1-(p-nitrofenil)-2-amino-1,3-propanodiol, 560 ml de tolueno y 130 ml de piridina. Se destila el tolueno hasta que se han separado del destilado 5 ml de agua (3 horas). Después la mezcla se concentra a vacío y se recristalizan 76,40 g del residuo de etanol al 95 % para dar 59,94 g (80 %) de cis-1,3-dibencil-5-[(1S,2S)-(+)-treo-1-hidroximetil-2-(p-nitrofenil)-2-hidroxi-etil]hexahidropirro[3,4-d]imidazol-2,4,6-triona, p.f. 200-202°C. $[\alpha]_D^{21} + 28,0^{\circ}\text{C}$ (c = 2 en N,N-dimetilformamida). IR (Nujol): 1780, 1720 a 1675 cm^{-1} (C=O); 1530, 1350 cm^{-1} (NO_2).

20

EJEMPLO 18

A una suspensión de 59,0 g de la triona preparada en el Ejemplo 17 en 560 ml de etanol al 95 %, se añaden 16,87 g de borohidruro sódico por debajo de 5°C. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se neutraliza por adición de 33 ml de ácido acético, se concentra a vacío por debajo de 60°C y se añaden al residuo 560 ml de acetato de etilo y 450 ml de agua. Se separa la capa de acetato de etilo y se concentra a vacío. Cuando se trituran 55,83 g del aceite residual con 170 ml de isopropanol,

30



1 tiene lugar inmediatamente la cristalización. El producto se
filtra para dar 37,35 g (62,7 %) de cis-1,3-dibencil-4-[N -
25 [(1S,2S)-(+)-treo-1-hidroximetil-2-(p-nitrofenil)-2-hidroxietil] -
carbamoil] -5-hidroximetil-tetrahidroimidazol-2-ona, p.f.
181,5-183°C. $[\alpha]_D^{20} + 18,20^\circ$ (c = 2 en N,N-dimetilformamida).
IR (Nujol): 3450 a 3240 cm^{-1} (OH y NH); 1685 a 1645 cm^{-1}
(C=O); 1540, 1350 cm^{-1} (NO_2).

EJEMPLO 19

10 En un baño de hielo se añaden 16,87 g de borohidruro
sódico a una suspensión de 59,0 g de la triona preparada en
el Ejemplo 17 en 600 ml de etanol al 95 %. La mezcla se agita
a la temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reac-
ción se neutraliza por adición de 33 ml de ácido acético,
15 se concentra a vacío por debajo de 60°C y se añaden 560 ml de
acetato de etilo y 450 ml de agua al residuo. La capa de aceta-
to de etilo se separa y concentra a vacío dando 58,3 g del
aceite residual de cis-1,3-dibencil-4-[N-[(1S,2S)-(+)-treo-
1-hidroximetil-2-(p-nitrofenil)-2-hidroxietil] carbamoil] -5-
20 hidroximetil-tetrahidroimidazol-2-ona. Una mezcla del produc-
to oleoso y 280 ml de ácido clorhídrico al 17,5 % se calienta
a reflujo con agitación durante 2 horas. La mezcla de reac-
ción se enfría por debajo de 5°C durante 1 hora y el precipi-
tado se filtra para dar 30,0 g (84 %) de cis-1,3-dibencil-
25 hexahidrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-diona, p.f. 98-100°C.
 $[\alpha]_D^{20} + 44,1^\circ$ (c = 2 en CHCl_3). El espectro infrarrojo de la
muestra es idéntico al de una muestra auténtica.

EJEMPLO 20

30 Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una
mezcla de 50,0 g de la amida-alcohol preparada en el Ejem-

416193

-23 -



1975

1 plo $[\alpha]_D^{20} + 18,2^\circ$ (c = 2 en N,N-dimetilformamida)) y
 250 ml de ácido clorhídrico al 17,5 %. La mezcla de reacción
 se enfría por debajo de 5°C durante 1 hora y el precipitado
 se filtra para dar 29,5 g (97,8 %) de cis-1,3-dibencil-hexa-
 5 hidrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-diona, p.f. $115-116^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20}$
 $+ 59,2^\circ$ (c = 2 en CHCl_3). IR (Nujol): $1775, 1700 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).

EJEMPLO 21

Se agita y se calienta a reflujo a $101-102^\circ\text{C}$, durante
 15 horas, una mezcla de 50,0 g de ácido cis-1,3-dibencil-2-
 10 oxo-imidazolidin-4,5-dicarboxílico, 34,59 g de (1S,2S)-(+)-
 treo-1-(p-metilsulfonilfenil)-2-amino-1,3-propanodiol y
 800 ml de dioxano. La mezcla de reacción se concentra a va-
 cío para dar 79,35 g (99,7 %) de un residuo viscoso de cis-
 1,3-dibencil-5-[(1S,2S)-(+)-treo-1-hidroximetil-2-(p-metil-
 15 sulfonilfenil)-2-hidroxietil]hexahidropirro[3,4-d]imidazol-
 2,4,6-triona. $[\alpha]_D^{21} + 29,0^\circ$ (c = 2,0 en N,N-dimetilformami-
 da). IR (película líquida): $1775, 1710 \text{ a } 1670 \text{ cm}^{-1}$ (C=O).

EJEMPLO 22

A una suspensión de 78,2 g de cis-1,3-dibencil-5-
 20 [(1S,2S)-(+)-treo-1-hidroxietil]-hexahidropirro[3,4-d]imidazol-
 2,4,6-triona en etanol al 95 %, se añaden 35,7 g de borohidru-
 ro sódico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente duran-
 te 4 días. Mediante un tratamiento igual al descrito en el
 Ejemplo 18, se obtienen 47,92 g (61 %) de cis-1,3-dibencil-4-
 25 [N-[(1S,2S)-(+)-treo-1-hidroximetil-2-(p-metilsulfonilfenil)-
 2-(hidroxi)etilcarbamoil]-5-hidroximetil-tetrahidroimidazol-
 2-ona, p.f. $138,5-140,5^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} + 6,0$ (c = 2 en metanol).
 IR (película líquida): $3340 \text{ a } 3300 \text{ cm}^{-1}$ (OH y NH); 1665,
 1642 cm^{-1} (C=O).
 30

416193

- 24 -



1

EJEMPLO 23

5

10

Se añaden 50,0 g de cis-1,3-dibencil-4-[N-[(1S,2S)-(+)-treo-1-hidroximetil-2-(p-metilsulfonilfenil)-2-hidroxi-
xietil]carbamoil]-5-hidroximetil-tetrahidroimidazol-2-ona
([α]_D²⁰ + 6,0° (c = 2 en metanol)) a 250 ml de ácido clorhí-
drico al 17,5 % y la mezcla se calienta a reflujo durante 2
horas. Mediante el mismo tratamiento descrito en el Ejemplo
20, se obtienen 26,93 g (95 %) de cis-1,3-dibencil-hexahidro-
furo[3,4-d]imidazol-2,4-diona, p.f. 115-116°C. [α]_D²⁰ + 59,8°
(c = 2 en CHCl₃). El espectro infrarrojo de esta muestra es
idéntico al de una muestra auténtica.

EJEMPLO 24.

15

20

Se agita y se calienta a reflujo a 101-102°C, durante
24 horas, una mezcla de 50,5 g de anhídrido de ácido cis-1,3-
dibencil-2-oxo-imidazolidin-4,5-dicarboxílico, 22,65 g de
(S)-fenilalaninol y 750 ml de dioxano. Por concentración a
vacío se obtiene una masa semicristalina que se recristaliza
de 250 ml de etanol al 66 % para dar 54,0 g (77 %) de cis-1,3-
dibencil-5-[(S)-(1-bencil-2-hidroxi-
xietil)]-hexahidropirro[3,4-
d]imidazol-2,4,6-triona, p.f. 139-141°C. [α]_D²¹ - 61,0° (c =
1,0 en N,N-dimetilformamida). IR (película líquida): 1770,
1700, 1650 cm⁻¹ (C=O).

EJEMPLO 25

25

30

A una suspensión de 50,0 g de cis-1,3-dibencil-5-[(S)-
(1-bencil-2-hidroxi-
xietil)]-hexahidropirro[3,4-d]imidazol-2,4,6-
triona en 500 ml de etanol al 95 % se añaden 16,1 g de boro-
hidruro sódico al 97 %. La mezcla de reacción se agita a la
temperatura ambiente durante 4 días. Empleando el mismo trata-
miento de la reacción descrito en el Ejemplo 18, se obtienen
26,9 g (53,4 %) de cis-1,3-dibencil-4-[N-(S)-1-bencil-2-hidro-

416193

- 25 -



1 xietilcarbamoil]-5-hidroximetil-tetrahidroimidazol-2-ona, p.f.
142,5-145°C. IR (película líquida): 3300 cm^{-1} (OH y NH); 1695,
1655 cm^{-1} (C=O).

EJEMPLO 26

5 Se agita y se calienta a reflujo durante 1 hora una
mezcla de 50,0 g de cis-1,3-dibencil-4-[N-(S)-1-bencil-2-hidro
xietilcarbamoil]-5-hidroximetil-tetrahidroimidazol-2-ona,
200 ml de dioxano y 200 ml de ácido sulfúrico al 20 %. La mez
cla de reacción se vierte sobre hielo y se extrae con acetato
10 de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con agua y se
concentra a vacío para dar 33,43 g de una masa semicristalina.
Esta se cristaliza de éter para dar 28,89 g (84,8 %) de cis-
1,3-dibencil-hexahidrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-diona, p.f.
103-104°C. $[\alpha]_D^{20} + 14,0^\circ$ (c = 2,0 en CHCl_3). El espectro in-
15 frarrojo de esta muestra es idéntico al de una muestra autén-
tica.

EJEMPLO 27

20 Se calienta a reflujo con agitación durante 30 minutos
una mezcla de 50,0 g de ácido cis-1,3-dibencil-2-oxo-imidazo-
lidin-4,5-dicarboxílico, 23,47 g de (S)-fenilalanina y 200 ml
de tolueno. El tolueno se separa por destilación y el residuo
resultante se calienta a 200-230°C durante 1 hora. El residuo
de la reacción se recrystaliza de 400 ml de etanol al 84 % pa-
ra dar 61,3 g (90 %) de cis-1,3-dibencil-5-[(S)-[1-carboxi-
25 2-fenil]etil]-hexahidropirro[3,4-d]imidazol-2,4,6-triona, p.f.
146-147°C. IR (Nujol): 1790, 1740, 1710, 1670 cm^{-1} (C=O).

EJEMPLO 28

30 A una suspensión de 60,0 g de la triona preparada en
el Ejemplo 27 en 600 ml de etanol al 95 % se añaden 18,78 g
de borohidruro sódico al 97 % por debajo de la temperatura

416193



1 ambiente. La mezcla se agita a la temperatura ambiente duran-
 te 15 horas. La mezcla de reacción se neutraliza por adición
 de 60 ml de ácido acético y se diluye con 1200 ml de agua de
 hielo. El precipitado se filtra para dar 47,4 g (78,3 %) de
 5 cis-1,3-dibencil-4-[N-(S)-1-carboxi-2-fenetilcarbamoil]-5-hi-
 droximetil-tetrahidroimidazol-2-ona, p.f. 131-132°C. IR (Nu-
 jol): 3410, 3270 cm⁻¹ (OH y NH); 1735, 1680, 1655, cm⁻¹ (C=O).

EJEMPLO 29

10 Se calienta a reflujo con agitación durante 1 hora una
 mezcla de 50,0 g de la amida-alcohol preparada en el Ejemplo
 28, 200 ml de dioxano y 200 ml de ácido sulfúrico al 20 %. A
 la mezcla de reacción se añade agua de hielo, se extrae el
 producto de reacción con acetato de etilo y la capa orgánica
 se concentra a vacío. El residuo se tritura con éter y el pro-
 15 ducto cristalino se filtra para dar 30,0 g (90,2 %) de cis-
 1,3-dibencil-hexahidrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-diona, p.f.
 111-112°C. $[\alpha]_D^{21} + 5,8^\circ$ (c = 2 en CHCl₃). El espectro in-
 frarrojo de la muestra es idéntico al de una muestra auténti-
 ca.

EJEMPLO 30

20 Una solución de 7,5 g de hidrosulfuro sódico al 70 %
 (calidad comercial) en 150 ml de N,N-dimetilacetamida, se se-
 ca sobre 21 g de sulfato sódico anhidro agitándola durante
 6 horas y dejándola en reposo durante la noche. A la solución
 25 se añaden 7,5 ml de disulfuro de carbono y la mezcla resul-
 tante se agita durante unos 30 minutos a la temperatura am-
 biente, seguido de la adición de 10,0 g de cis-1,3-dibencil-
 hexahidrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-diona ($[\alpha]_D^{20} + 62^\circ$ (c = 2
 en CHCl₃)). La mezcla se agita y se calienta a 110°C durante
 30 4 horas. Una vez terminada la reacción, la mezcla se acidula

416193

-27 -

87 OCT



1 por adición de 300 ml de ácido clorhídrico al 12 % y el pro-
ducto de reacción se extrae con 200 ml de acetato de etilo.
El extracto en acetato de etilo se lava con agua, se seca so-
bre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El residuo
5 (unos 11 g) se tritura con 50 ml de éter y el precipitado se
filtra para dar 9,60 g (91,5 %) de cis-1,3-dibencil-hexahi-
droteno [3,4-d]imidazol-2,4-diona, p.f. 121-123°C.
[α]_D²⁰ + 86° (c = 1 en CHCl₃). IR (Nujol): 1700, 1680 cm⁻¹
(C=O).

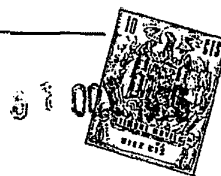
10

EJEMPLO 31

Una solución de 7,5 g de hidrosulfuro sódico al 70 %
(calidad comercial) en 160 ml de N,N-dimetilacetamida se se-
ca sobre 18 g de sulfato magnésico anhidro agitándola duran-
te 5 horas y dejándola en reposo durante la noche a la tem-
15 peratura ambiente. Se añaden 7,5 ml de disulfuro de carbono
a la solución y la mezcla resultante se agita a la tempera-
tura ambiente durante unos 30 minutos, seguido de la adición
de 10,0 g de cis-1,3-dibencil-hexahidrofuro [3,4-d]imidazol-
2,4-diona ([α]_D²⁰ + 62° (c = 2 en CHCl₃)). La mezcla se
20 calienta con agitación a 110°C durante 4 horas. La mezcla
de reacción se acidula por adición de 300 ml de ácido clor-
hídrico al 12 % y el producto de reacción se extrae con
200 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lava con
agua y se concentra a vacío. El residuo resultante se disuel-
25 ve en 200 ml de tolueno, seguido de la adición de 100 ml de
ácido clorhídrico al 7 % y 10 g de cinc en polvo a la solu-
ción. La mezcla se agita y calienta a 60-65°C durante 2 ho-
ras. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambien-
te y se filtra y el precipitado se lava sobre el embudo con
30 tolueno. Se separa la capa toluénica, se lava con agua y

416 193

- 28 -



1 se evapora a sequedad, dando 10,44 g (99,5 %) de cis-1,3-di-
bencil-hexahidrotieno[3,4-d]imidazol-2,4-diona, como residuo
cristalino. El espectro infrarrojo del residuo es idéntico en
2 todos los aspectos al de una muestra ópticamente pura prepara-
5 da por recristalización. Se recristalizan 10,44 g del residuo
de metanol acuoso para dar 8,41 g (80 %) de la muestra ópti-
camente pura, p.f. 123-125°C. $[\alpha]_D^{20} + 91,0^\circ$ (c = 1 en CHCl₃).
IR (Nujol): 1700, 1680 cm⁻¹ (C=O).

EJEMPLO 32

10 Se añaden 7,5 ml de disulfuro de carbono, con agita-
ción, a una solución de hidrosulfuro potásico en N,N-dimetil-
acetamida (esta solución se prepara saturando una mezcla de
5,2 g de hidróxido potásico y 150 ml de N,N-dimetilacetamida
15 con sulfuro de hidrógeno y secando sobre 21 g de sulfato só-
dico anhidro). Se añaden a la solución 10,0 g de cis-1,3-di-
bencil-hexahidrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-diona y la mezcla se
agita y calienta a 110°C durante 5 horas. La mezcla de reac-
ción se acidula por adición de 200 ml de ácido clorhídrico al
21 % y el producto de reacción se extrae con 200 ml de toluene.
20 La capa orgánica se lava con agua y se evapora a sequedad.
El residuo se tritura con una mezcla de 30 ml de metanol y
10 ml de agua y el precipitado se recoge por filtración para
dar 8,5 g (81 %) de cis-1,3-dibencil-hexahidrotieno[3,4-d]imi-
dazol-2,4-diona, p.f. 122-124°C. $[\alpha]_D^{20} + 90^\circ$ (c = 1 en CHCl₃).
25 El espectro infrarrojo de la muestra es idéntico al de una
muestra auténtica.

EJEMPLO 33

30 A una solución de 10,0 g de cis-1,3-dibencil-hexahi-
drofuro[3,4-d]imidazol-2,4-diona y 10,5 g de imidazol en
100 ml de sulfolano, se añaden 60 ml de trietilamina y 20,6 g

416193

- 29 -



1 de pentasulfuro de fósforo. La mezcla se agita a la temperatu-
ra ambiente durante 1 hora y después se calienta a reflujo a
2 95-100°C durante 40 horas. Una vez terminada la reacción,
se añaden 300 ml de tolueno y 5 g de Celite-535 a la mezcla
5 de reacción enfriada en un baño de agua de hielo, seguido de
la adición de ácido clorhídrico al 18 % y filtración de la
mezcla resultante. La capa orgánica se lava con agua y ácido
diluído y se concentra a vacío para dar 11,5 g de un aceite
residual. El residuo se tritura con una mezcla de éter y éter
10 de petróleo y el precipitado se filtra dando 8,5 g (81 %) de
cis-1,3-dibencil-hexahidrotieno[3,4-d]imidazol-2,4-diona,
p.f. 121-123°C. $[\alpha]_D^{20} + 85^\circ$ (c = 1 en CHCl₃). El espectro
infrarrojo de la muestra es idéntico al de una muestra autén-
tica.

15

EJEMPLO 34

Se añaden 300 ml de trietilamina y 41 g de pentasulfu-
ro de fósforo a una solución de 10,0 g de cis-1,3-dibencil-
hexahidrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-diona ($[\alpha]_D^{20} + 62^\circ$ (c = 2
20 en CHCl₃)) y 21 g de imidazol en 150 ml de α-picolina. La mez-
cla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora y se ca-
lienta a reflujo a unos 100°C durante 48 horas. Se añaden
300 ml de acetato de etilo y 5 g de Celite-535 a la mezcla de
reacción enfriada en un baño de agua de hielo, seguido de la
adición de 150 ml de agua y de 100 ml de una solución satura-
25 da de cloruro sódico y filtración de la mezcla resultante. La
capa orgánica se lava con agua y se concentra a vacío. El re-
siduo resultante se disuelve en 200 ml de tolueno, seguido de
adición de 100 ml de ácido clorhídrico al 7 % y 10 g de cinc
30 en polvo. La mezcla se agita y calienta a 60-65°C durante
2 horas. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura am-

416193

- 30 -



1 biente y se filtra. La capa toluénica se lava con agua y se
concentra a vacío. El residuo se tritura con éter y el preci-
pitado se filtra para dar 8,9 g (85 %) de cis-1,3-dibencil-
hexahidrotieno [3,4-d]imidazol-2,4-diona, p.f. 124-126°C.
5 $[\alpha]_D^{20} + 86^\circ$ (C = 2 en CHCl_3).

EJEMPLO 35

A una solución de reactivo de Grignard, preparada a
partir de 41,7 g de bromuro de 3-etoxipropilo, 11,2 g de mag-
nesio metálico (perdigones) y 0,2 g de yodo en 110 ml de éter
10 anhidro y 30 ml de benceno anhidro, se añade con agitación, a
lo largo de $2\frac{1}{2}$ horas y a una temperatura de 25-40°C, una so-
lución de 60,0 g de cis-1,3-dibencil-hexahidrotien [3,4-d]imidazol-
2,4-diona ($[\alpha]_D^{20} + 91^\circ$) en 700 ml de benceno anhidro. La mez-
cla se agita y se calienta a reflujo a 68-73°C durante 5 ho-
15 ras. La mezcla de reacción se descompone por adición de 280 g
de ácido sulfúrico 3 N por debajo de 20°C. La capa orgánica se
lava con agua y se concentra a vacío para dar 76 g de un acei-
te residual de cis-1,3-dibencil-4-hidroxi-4-(3-etoxipropil)-
hexahidrotieno [3,4-d]imidazol-2-ona. $[\alpha]_D^{20} + 17^\circ$ (c = 1 en
20 CHCl_3). IR (Nujol): 3350 cm^{-1} (OH); 1690 cm^{-1} (C=O).

Se calienta a reflujo durante hora y media una mezcla
de 65,0 g de cis-1,3-dibencil-4-hidroxi-4-(3-etoxipropil)-he-
xahidrotieno [3,4-d]imidazol-2-ona, 300 ml de tolueno y 1,0 g
de ácido sulfúrico al 95 %. La mezcla de reacción se enfría
25 a la temperatura ambiente y se diluye con 200 ml de agua. La
capa toluénica se lava con solución acuosa de carbonato sódico
al 10 % y dos veces con agua y se concentra a vacío. La
cis-1,3-dibencil-4-(3-etoxipropiliden)hexahidrotieno [3,4-d]-
imidazol-2-ona oleosa (unos 62 g) se disuelve en 600 ml de
30 isopropanol y se hidrogena en presencia de 3,1 g de óxido de

416 193

- 31 -



1 paladio a la temperatura ambiente y 15 a 20 atmósferas de presión, durante 1 hora. Se filtra el catalizador y la solución se concentra a vacío. La cis-1,3-dibencil-4-(3-etoxipropil)-hexahidrotieno[3,4-d]imidazol-2-ona oleosa (alrededor de

5 62 g) se disuelve en una mezcla de 180 ml de ácido acético y 210 ml de ácido clorhídrico al 35 %. La mezcla resultante se calienta con agitación a 70-75°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío y al residuo se agrega una pequeña cantidad de tolueno y se evapora a sequedad, hasta

10 que la mayor parte del ácido acético y del ácido clorhídrico se ha eliminado. Al residuo resultante se añaden 200 ml de tolueno y 600 ml de agua y la mezcla se decolora por tratamiento con carbón activo. La capa acuosa se concentra a vacío y el residuo se tritura con 80 ml de acetona. Se filtra el

15 precipitado para dar 51,2 g (84 %) de cloruro de cis-1,3-dibencil-2-oxo-decahidroimidazo[4,5-c]tieno[1,2-a]tiolio, p.f. 138-139°C. $[\alpha]_D^{20}$ -23°C (C = 1 en metanol). IR (Nujol): 1710 a 1700 cm^{-1} (C=O).

20 Se agita y se calienta a reflujo a 95-100°C, durante 3 horas, una mezcla de 50,0 g del cloruro de tiolio antes descrito, 200 ml de tolueno anhidro y sodio-malonato, preparado a partir de 140 g de malonato de dietilo y 20,7 g de metóxido sódico al 98 %. La mezcla de reacción se acidula por adición de una mezcla de 19,3 g de ácido sulfúrico al 95 % y 200 ml

25 de agua por debajo de 10°C. Además se añaden 200 ml de tolueno a la mezcla resultante y la capa toluénica se separa, se lava con agua y se concentra a vacío para separar el tolueno y el exceso de malonato de dietilo. La cis-1,3-dibencil-4-(4,4-dicarboxibutil)-hexahidrotien[3,4-d]imidazol-2-ona siruposa

30 (alrededor de 67 g) se disuelve en 540 ml de ácido bromhídrico

416193

- 32 -

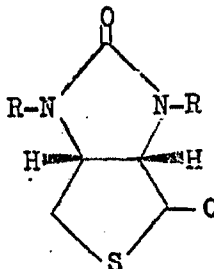


1 co al 47 %. La mezcla se calienta a reflujo y se agita a
120-125°C durante 10 horas. Se añaden 210 ml de tolueno a la
mezcla de reacción agitada y se separa la capa toluénica. La
5 capa acuosa se concentra a vacío (por debajo de 80°C), se
añaden al residuo 30 ml de agua y 60 ml de tolueno y la mez-
cla se neutraliza por adición de 75 ml de hidróxido sódico al
20 %. La mezcla resultante se fosgena dejando caer 75 ml de
una solución al 30 % de fosgeno en tolueno y 60 ml de hidró-
xido sódico al 20 %. La mezcla de reacción se acidula por adi-
10 ción de 30 ml de ácido clorhídrico al 35 % por debajo de 20°C.
El precipitado se recoge por filtración para dar 28,2 g
(91 %) del producto crudo que se recristaliza de agua dando
25,4 g (83,5 %) de d-biotina pura, p.f. 228-230°C.
[α]_D²⁰ + 91,0° (c = 1 en hidróxido sódico 0,1 N). El espec-
15 tro infrarrojo de la muestra es idéntico al de una muestra
auténtica.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

20 1. Un procedimiento para la producción de una (+)-
tiolactona ópticamente activa de fórmula:



25 donde R es un grupo bencilo, cuyo procedimiento consiste en
hacer reaccionar un ácido dicarboxílico de fórmula:

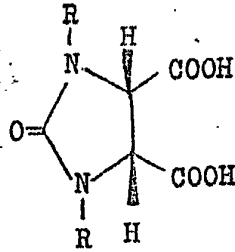
30



416193

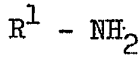


1



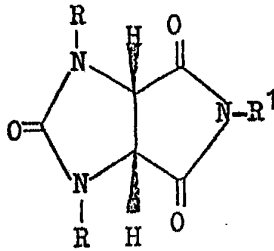
5

donde R es el definido anteriormente o su derivado reactivo, con una amina primaria ópticamente activa de fórmula:



donde R¹ es un resto de una amina primaria ópticamente activa, reducir la triona resultante de fórmula:

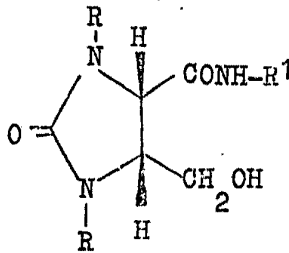
10



15

donde R y R¹ son los definidos anteriormente, hidrolizar la amida-alcohol resultante de fórmula:

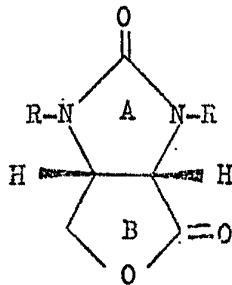
20



25

donde R y R¹ son los definidos anteriormente y tratar la lactona así obtenida de fórmula:

30





1 donde R es el definido anteriormente, con un hidrosulfuro de metal alcalino y disulfuro de carbono,

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la amina primaria ópticamente activa es (R)-1-fenetilamina, -
5 (1S,2S)-(+)-treo-1-(p-nitrofenil)-2-amino-1,3-propanodiol, o (1S,2S)-(+)-treo-1-(p-metil-sulfonilfenil)-2-amino-1,3-propanodiol.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la reacción se lleva a cabo empleando un hidruro metálico.
10

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde el hidruro metálico es borohidruro sódico.

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
15 "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA (+)-LACTONA OPTICAMENTE ACTIVA".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y cuatro
20 páginas mecanografiadas.

Madrid, 22 junio 1.973
BERNARDO UNGHIA
P.P.

25

30

