



(11) FREMLÆGGESESSKRIFT 143109

DANMARK

(51) Int. Cl.³ G 07 D 491/048



(21) Ansøgning nr. 6071/70 (22) Indleveret den 27. nov. 1970

(24) Løbedag 27. nov. 1970

(44) Ansøgningen fremlagt og fremlæggeskriftet offentliggjort den 30. mar. 1981

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(30) Prioritet begæret fra den 29. nov. 1969, 17772/69, CH

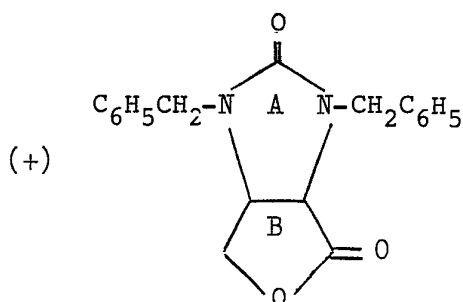
(71) F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AKTIENGESELLSCHAFT, Grenzacherstrasse 124-184, Postfach, CH-4002 Basel, CH.

(72) Opfinder: Max Gerecke, 47 Bruderholzstrasse, Reinach, CH: Jean Pierre Zimmermann, 50, Rue du Ballon, St. Louis, FR.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Plougmann & Vingtoft Patentbureau.

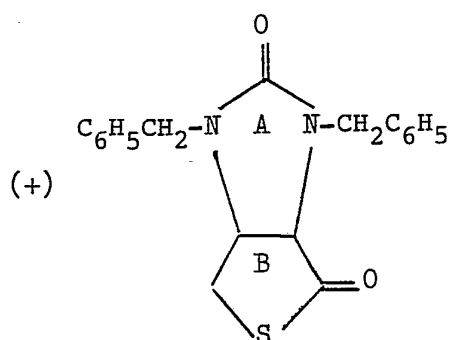
(54) Optisk aktiv lacton til anvendelse som mellemprodukt i syntesen af (+)-biotin og fremgangsmåde til fremstilling af den optisk aktive lacton.

Den foreliggende opfindelse angår en hidtil ukendt optisk aktiv lacton til anvendelse som mellemprodukt i syntesen af (+)-biotin samt derivater deraf og dermed beslægtede forbindelser, hvilken lacton er ejendommelig ved, at den har formelen I



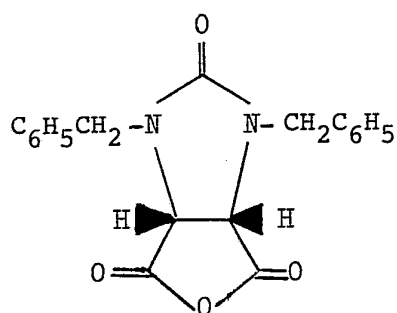
i hvilken ringene A og B er cis-forbundne, nemlig (+)-cis-1,3-di-benzyl-hexahydro-1H-furo[3,4-d]imidazol-2,4-dion, samt en særlig fremgangsmåde til fremstilling deraf.

Lactonen kan f.eks. ved omsætning med kaliumthioacetat ved forhøjet temperatur omdannes til den tilsvarende optisk aktive (+)-thio-lacton med formlen



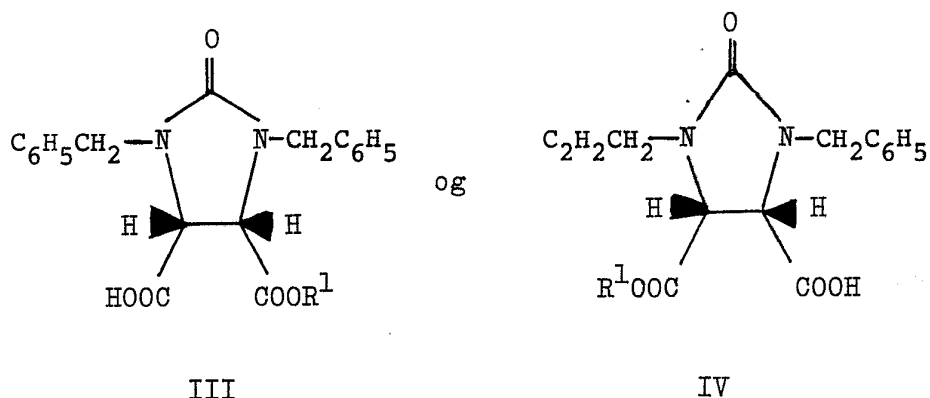
i hvilken ringene A og B er cis-forbundne. Denne optisk aktive (+)-thiolacton kan på sin side f.eks. omdannes til (+)-biotin analogt med den i USA patentskrift nr. 2.489.232 for den racemiske thiolacton beskrevne metode.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig derved, at man ved hjælp af cholesterol eller cyclohexanol omdanner en racemisk trion med formlen II



II

til de tilsvarende halvesterer med de almene formler III og IV



hvor R^1 betegner en cholesteryl- eller cyclohexylgruppe, skiller cholesterolhalvesterne fra hinanden ved fraktioneret krystallisation af deres triethylaminsalte eller skiller cyclohexylhalvesterne fra hinanden ved fraktioneret krystallisation af deres ephedrin-salte, omdanner de således vundne salte af den ønskede antipode ved behandling med lithiumborhydrid og eventuelt en syre til (+)-lactonen med formelen I og eventuelt hydrolyserer saltene af den uønskede antipode og fører racematet tilbage til processen efter dets omdannelse til trionen med formelen II.

Ved (+)-antipoden med formelen I forstås den optiske antipode, som er højredrejende i benzen.

Den som udgangsmateriale anvendte racemiske trion med formelen II (cis-1,3-dibenzyl-hexahydro-1H-furo[3,4-d]imidazol-2,4,6-trion) er et kendt stof og kan fremstilles efter kendte metoder. Eksempelvis kan den fås ved omsætning af cis-bis-benzylaminoravnsyre med phosgen i nærværelse af alkali og omdannelse af den derved vundne cis-1,3-dibenzyl-2-oxo-4,5-imidazolidin-dicarboxylsyre til den ringsluttede trion med formelen II ved behandling med et dehydratiseringsmiddel.

Omdannelsen af trionen med formelen II til de tilsvarende halvestere med de almene formler III og IV ved hjælp af cholesterol eller cyclohexanol foregår hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis i et aromatisk carbonhydrid, f.eks. benzen, toluen eller xylen. Omsætningen udføres hensigtsmæssigt ved forhøjet temperatur, især ved reaktionsblandingsens tilbagesvalingstemperatur.

Opspaltningen af de racemiske halvestere med de almene formler III og IV foretages via de diastereomere salte af disse forbindelser, idet triethylamin anvendes, når halvesteren er cholesterylhalvesteren, og ephedrin anvendes, når halvesteren er cyclohexylhalvesteren. Opspaltningen foretages hensigtsmæssigt i en alkanol, f.eks. ethanol eller isopropanol, eller i en lavere keton såsom acetone, ved en temperatur, der ligger mellem ca. 40°C og reaktionsblandingsens kogepunkt. Ved opspaltningen af cholesterylhalvesteren med triethylamin udfældes først den ønskede antipode som højredrejende salt. Ved opspaltningen af cyclohexylhalvesteren med ephedrin kan såvel (+)- som (-)-formen af ephedrin anvendes. Der anvendes dog fortrinsvis (+)-ephedrin, da saltet af den ønskede antipode så udfældes først.

Disse salte kan ved hjælp af lithiumborhydrid direkte omdannes til lactonen med formlen I. Omdannelsen foretages hensigtsmæssigt i en atmosfære af en inert gas, f.eks. under nitrogen, i et inert organisk opløsningsmiddel, f.eks. i en ether såsom dioxan eller tetrahydrofuran eller en ether af glycol eller diethylenglycol, f.eks. diethylenglycoldimethylether, ved en temperatur, der ligger mellem omtrentlig stuetemperatur og reaktionsblandingsens tilbagesvalings-temperatur. Det hertil anvendte lithiumborhydrid kan indsættes som sådan eller dannes in situ af natrium- eller kaliumborhydrid og lithiumchlorid eller lithiumbromid.

De ovenfor nævnte salte kan også før omsætningen med lithiumborhydrid på i og for sig kendt måde ved behandling med syre omdannes til (+)-cis-1,3-dibenzyl-5-cyclohexyloxy-carbonyl-2-oxo-4-imidazolidin-carboxylsyre eller til den ønskede (-)-cis-1,3-dibenzyl-5-(3'-cholesteryloxycarbonyl)-2-oxo-4-imidazolidin-carboxylsyre, der kan viderebehandles som beskrevet for saltene ovenfor.

De i løbet af fremgangsmåden dannede halvestere med formlerne III og IV samt deres diastereomere salte med triethylamin eller ephedrin er hidtil ukendte forbindelser.

De ved racematopspaltningen dannede salte af de uønskede antipoder kan på i og for sig kendt måde igen hydrolyseres, hvorved de anvendte opspaltningsemidler kan genvindes, og den vundne cis-1,3-dibenzyl-

-2-oxo-4,5-imidazolidin-dicarboxylsyre kan omdannes til trionen med formlen II, som kan tilbageføres til processen.

I USA patentskrift nr. 2.489.232 er beskrevet en fremgangsmåde, ved hvilken racemisk biotin fremstilles ud fra et til den optisk aktive lacton med formlen I svarende acyleret racemat. Da som bekendt kun optisk aktivt (+)-biotin er biologisk virksomt, skal det på denne måde fremstillede racemiske biotin derefter opspaltes i de optiske antipoder. På den ene side udføres ved denne reaktion alle trinene med racemisk materiale, hvorved det er nødvendigt at bearbejde en fordoblet mængde stoffer. På den anden side er opspaltningen af racemisk biotin i de tilsvarende antipoder en overordentlig kompliceret fremgangsmåde, som desuden er urentabel, da den uønskede antipode praktisk taget ikke kan racemiseres og føres tilbage til processen.

En forbedring af denne fremgangsmåde er beskrevet i USA patentskrift nr. 2.489.235. Her udføres racematopspaltningen allerede på et tidligere trin, men der er dog også ved denne fremgangsmåde den ulempe, at de fleste reaktionstrin udføres med racemisk materiale, og at den ved opspaltningen fremkomne uønskede antipode ligeledes praktisk taget ikke mere kan racemiseres og føres tilbage til processen.

Med den optisk aktive lacton ifølge opfindelsen er der nu tilvejebragt et optisk aktivt mellemprodukt, som anvendes meget tidligt i syntesen af (+)-biotin, og som fremstilles ud fra et racemisk udgangsprodukt, hvis uønskede antipode efter foretagen opspaltning let kan føres tilbage til det racemiske udgangsprodukt.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved følgende eksempler 1 - 7, og omdannelsen til (+)-biotin illustreres i eksempel 8:

Eksempel 1.

77,5 g kolesterol suspenderes i 500 ml benzen. Til fjernelse af fugtighed afdestilleres 135 ml benzen. Der tilsættes derpå 45 g cis-1,3-dibenzyl-hexahydro-1H-furo[3,4-d]imidazol-2,4,6-trion,

hvorefter blandingen koges i 18 timer under tilbagesvaling. Blandingen afkøles og inddampes i vakuum. Til fjernelse af benzenet opløses remanensen to gange i 50 ml acetone, idet opløsningsmidlet hver gang igen afdestilleres. Remanensen opløses derpå i 450 ml acetone ved 40°C og tilsættes 14,9 g triethylamin. Temperaturen stiger herved til 50°C. Man lader blandingen afkøle langsomt til 23°C og frafiltrerer krystallerne (40 g). Efter omkrystallisation af 650 ml ethanol fås 30 g rent (+)-cis-1,3-dibenzyl-5-(3'-cholesteryloxycarbonyl)-2-oxo-4-imidazolidin-carboxylsyre-triethylaminsalt. $[\alpha]_D^{25} = +8,4^\circ$ (c = 5,0 i chloroform). Smeltepunkt 172°C.

Den af dette salt ved rystning med ethylacetat og fortyndet saltsyre frigjorte (-)-cis-1,3-dibenzyl-5-(3'-cholesteryloxycarbonyl)-2-oxo-4-imidazolidin-carboxylsyre kan krystalliseres af acetone/vand. Smeltepunkt 182°C; $[\alpha]_D^{20} = -2,8^\circ$ (c = 5 i CHCl_3). Fra moderluden fra den første krystallisation kan der ved afkøling til 5°C vindes det isomere (-)-cis-1,3-dibenzyl-5-(3'-cholesteryloxycarbonyl)-2-oxo-4-imidazolidin-carboxylsyre-triethylaminsalt, som efter omkrystallisation af acetone smelter ved 142°C. $[\alpha]_D^{20} = -33,2^\circ$ (c = 5 i CHCl_3). Den deraf vundne frie syre smelter efter omkrystallisation af acetone/vand ved 150°C; $[\alpha]_D^{20} = -24,6^\circ$ (c = 5 i CHCl_3).

5,9 g kaliumborhydrid og 6,075 g lithiumchlorid omrøres natten over i 73 ml tetrahydrofuran under nitrogenatmosfære. Blandingen opvarmes derefter til 30 - 35°C, hvorefter en opløsning af 30 g (+)-cis-1,3-dibenzyl-5-(3'-cholesteryloxycarbonyl)-2-oxo-4-imidazolidin-carboxylsyre-triethylaminsalt i 160 ml tetrahydrofuran tildryppes i løbet af 2 timer ved en temperatur på maksimalt 50°C. Blandingen koges derefter i 2 timer under tilbagesvaling, hvorefter 65 ml tetrahydrofuran afdestilleres ved normalt tryk. Til remanensen sættes derpå langsomt 73 ml methanol, hvorefter blandingen koges i 1/2 time under tilbagesvaling. Der tilsættes 18,25 ml koncentreret saltsyre og koges i yderligere 1/2 time under tilbagesvaling, hvorefter der ved atmosfæretryk afdestilleres opløsningsmidler til et rumfang på 75 ml. Der tilsættes 250 ml methanol, og blandingen koges i 15 minutter under tilbagesvaling og henstår natten over ved 15°C. Det udfældede kolesterol frafiltreres, vaskes med vand og ethanol og tørres. Der genvindes 13,75 g. Filtratet inddampes under vakuum til 60 ml, blandes med 75 ml vand og ekstra-

heres tre gange med chloroform. Ekstrakterne vaskes med vand, tørres og inddampes i vakuum. Remanensen optages i 15 ml ether og henstår natten over ved 8°C. Krystallerne frafiltreres og vaskes med ether. Der fås 11,2 g (+)-cis-1,3-dibenzyl-hexahydro-1H-furo[3,4-d]imidazol-2,4-dion; $[\alpha]_D^{20} = +57,2^\circ$ (c = 1 i benzen).

Eksempel 2.

3,04 g natriumborhydrid og 6,96 g fint pulveriseret lithiumbromid omrøres sammen i 100 ml diethylenglycoldimethylether. En opløsning af 8,24 g (+)-cis-1,3-dibenzyl-5-(3'-cholesteryloxycarbonyl)-2-oxo-4-imidazolidin-carboxylsyre-triethylaminsalt (fremstillet ifølge eksempel 1) i 240 ml diethylenglycoldimethylether tilsættes hurtigt, hvorefter blandingen omrøres i 23 timer ved 100°C. Opløsningsmidlet afdampes i vakuum, hvorefter remanensen tilsættes 100 ml dioxan og derefter 15 ml 37%'s vandig saltsyre. Blandingen opvarmes derefter til 80°C og tilsættes 35 ml vand. Efter 5 minutters forløb afkøles. Det udfældede kolesterol frafiltreres og vaskes med 30 ml 87%'s alkohol. Filtratet inddampes i vakuum til tørhed, hvorefter remanensen optages i ethylacetat og vaskes med natriumhydrogencarbonatopløsning og med vand. De vandige ekstrakter ekstraheres endnu en gang med ethylacetat. Efter inddampning af ethylacetatekstrakterne tilsættes remanensen ether. Der fås 2,42 g (+)-cis-1,3-dibenzyl-hexahydro-1H-furo[3,4-d]imidazol-2,4-dion, smeltepunkt 118°C. $[\alpha]_D^{25} = +56^\circ$ (c = 1 i benzen). Efter inddampning af moderluden fås yderligere 0,2 g med smeltepunkt 117°C. $[\alpha]_D^{25} = +51,3^\circ$ (c = 1 i benzen).

Eksempel 3.

Til 1 liter kogende benzen sættes portionsvis 336 g cis-1,3-dibenzyl-hexahydro-1H-furo[3,4-d]imidazol-2,4,6-trion og samtidig 110 g cyclohexanol i løbet af 1 1/2 time. Blandingen koges i 16 timer ved tilbagesvaling og inddampes derefter i vakuum. Remanensen indeholder, foruden små mængder overskydende cyclohexanol og benzen, praktisk taget ren cis-1,3-dibenzyl-5-cyclohexyloxycarbonyl-2-oxo-4-imidazolidin-carboxylsyre. (Denne kan krystalliseres ved opløs-

ning i 800 ml ether og tilsætning af 400 ml n-hexan: Smeltepunkt 130 - 131°C). Den olieagtige remanens opløses i 1500 ml isopropanol ved 75 - 80°C og blandes med en til 75°C opvarmet opløsning af 110 g (+)-ephedrin i 1500 ml isopropanol. Blandingen lades afkøle til 35°C i løbet af ca. 1 1/2 time, hvorefter krystallerne frafilteres. Der fås 232 g ephedrinsalt af (+)-cis-1,3-dibenzyl-5-cyclohexyloxycarbonyl-2-oxo-4-imidazolidin-carboxylsyre med sønderdelingspunkt 172 - 175°C. $[\alpha]_D^{25} = +11^\circ$; $[\alpha]_{365}^{25} = +33,3^\circ$ (c = 1 i dimethylformamid).

12,05 g ephedrinsalt af (+)-cis-1,3-dibenzyl-5-cyclohexyloxycarbonyl-2-oxo-4-imidazolidin-carboxylsyre rystes med 40 ml benzen og 10 ml 3N svovlsyre. Benzenfasen vaskes 2 gange med 10 ml vand og inddampes derpå i vakuum. Der fås 8,72 g (+)-cis-1,3-dibenzyl-5-cyclohexyloxycarbonyl-2-oxo-4-imidazolidin-carboxylsyre. (Dette stof kan krystalliseres af ether-hexan. Smeltepunkt 82 - 84°C. $[\alpha]_D^{25} = +7,6^\circ$; $[\alpha]_{365}^{25} = +29,1^\circ$ (c = 1 i benzen)).

8,77 g af denne syre opløses i 20 ml tetrahydrofuran, og der tilsættes 2,02 g triethylamin. Opløsningen dryppes under nitrogen til en kogende opløsning af 1,2 g lithiumborhydrid i 40 ml tetrahydrofuran. Blandingen koges i yderligere 2 timer under tilbagesvaling og tilsættes derpå forsigtigt 30 ml 6N saltsyre. Reaktionsblandingen inddampes i vakuum og fordeles mellem vand og benzen. De til neutral reaktion vaskede organiske faser inddampes i vakuum til tørhed, hvorefter remanensen hurtigt opløses i 25 ml ether. (+)-cis-1,3-Dibenzyl-hexahydro-1H-furo[3,4-d]imidazol-2,4-dion krystalliserer hurtigt. Der fås 5,88 g med smeltepunkt 120 - 121°C. $[\alpha]_D^{25} = +58,2^\circ$; $[\alpha]_{365}^{25} = +212,8^\circ$ (c = 1 i benzen).

Eksempel 4.

Ved 75 - 80°C opløses dels 87,2 g cis-1,3-dibenzyl-5-cyclohexyloxycarbonyl-2-oxo-4-imidazolidin-carboxylsyre (fremstillet ifølge eksempel 3) og 14 ml triethylamin i 400 ml isopropanol og dels 18,3 g (+)-ephedrin i 400 ml isopropanol, hvorefter de to varme opløsninger sammenhældes. Blandingen lades langsomt afkøle til

30 - 25°C, hvorefter den filtreres. Der fås 35 - 36,3 g krystal=ler, som omkrystalliseres af 250 ml ethanol. Der fås 27 g ephed=drinsalt af (+)-cis-1,3-dibenzyl-5-cyclohexyloxycarbonyl-2-oxo-4=-imidazolidin-carboxylsyre med sønderdelingspunkt 177 - 178°C. $[\alpha]_D^{25} = +11,3^\circ$; $[\alpha]_{365}^{25} = +32,3^\circ$ (c = 1 i dimethylformamid).

Eksempel 5.

En opløsning af 2 g lithiumborhydrid i 50 ml tetrahydrofuran opvarmes til 65°C, og der tildryppes i løbet af 30 minutter en opløsning af 12 g ephedrinsalt af (+)-cis-1,3-dibenzyl-5-cyclohexyloxycarbonyl-2-oxo-4-imidazolidin-carboxylsyre (fremstillet ifølge eksempel 3 eller 4) i 250 ml tetrahydrofuran. Efter 1 times forløb afdestilleres 150 ml tetrahydrofuran, og blandingen koges i yderligere 20 timer under tilbagesvaling. Derpå tilsættes forsigtigt 50 ml 6N saltsyre, hvorefter blandingen opvarmes i yderligere 1 time. Blandingen inddampes i vakuum, og remanensen optages i vand og benzen. Benzenekstrakten vaskes til neutral reaktion, tørres og inddampes. Remanensen krystalliseres af 50 ml ether, og der fås 5,9 g (+)-cis-1,3-dibenzyl-hexahydro-1H-furo[3,4-d]imidazol-2,4-dion, smeltepunkt 119 - 120°C. $[\alpha]_D^{22} = +57,9^\circ$; $[\alpha]_{365}^{25} = +206^\circ$ (c = 1 i benzen).

Eksempel 6.

Den acetoniske og den ethanoliske moderlud fra eksempel 1, afsnit 1, inddampes til tørhed. De samlede remanenser opløses i 700 ml ethanol, tilsættes 140 g 28%'s vandig natriumhydroxidopløsning og lades derpå henstå i 15 timer ved stuetemperatur. Alkoholen afdestilleres derefter i vakuum, og remanensen afkøles til 20°C. Det udfældede kolesterol frafiltreres, vaskes med vand og ethanol og tørres. Der fås 62,5 g - 63,5 g kolesterol. Filtratet inddampes i vakuum til 150 ml, og opløsningen hældes til 200 ml koncentreret saltsyre. Bundfaldet frafiltreres og vaskes, og der fås 32 - 33 g cis-1,3-dibenzyl-2-oxo-4,5-imidazolidin-dicarboxylsyre.

Eksempel 7.

Moderluden fra eksempel 3, afsnit 1, inddampes i vakuum til tørhed, og remanensen fordeles mellem benzen og fortyndet svovlsyre. Benzenfasen vaskes med vand. De vandige opløsninger hældes sammen, indstilles på stærkt alkalisk reaktion med natriumhydroxid og ekstraheres med ether til genvinding af (+)-ephedrin. Benzenekstrakterne inddampes til et totalvolumen på ca. 550 ml og koges i 2 timer med 300 ml 28%'s vandig natriumhydroxidopløsning under omrøring og under tilbagesvaling. Efter afkøling af blandingen adskilles faserne. Den vandige fase gøres stærkt sur med fortyndet saltsyre og ekstraheres to gange med ether. Efter afdampning af opløsningsmidlet fås 202 g cis-1,3-dibenzyl-2-oxo-4,5-imidazolidin-dicarboxylsyre.

Eksempel 8.

50 g (+)-cis-1,3-dibenzyl-hexahydro-1H-furo[3,4-d]imidazol-2,4-dion og 20 g kaliumthioacetat omrøres i 50 ml dimethylacetamid i 30 minutter ved 150°C under nitrogenatmosfære. Reaktionsblandingen afkøles og fordeles mellem vand og benzen. Den vandige fase ekstraheres yderligere en gang med benzen, og benzenfaserne vaskes yderligere en gang med vand. Efter inddampning af de organiske ekstrakter omkrystalliseres remanensen af isopropanol, og der fås 47,4 - 48,4 g (+)-cis-1,3-dibenzyl-hexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-2,4-dion; smeltepunkt 125 - 127°C; $[\alpha]_D^{25} = +90,4^\circ - +92,2^\circ$ (c = 1 i chloroform).

11,0 g magnesium overhældes med 70 ml diethylether og 70 ml toluen. Til denne opløsning dryppes derpå en opløsning af 24,9 g 1,2-dibromethan i 36 ml diethylether i løbet af ca. 20 minutter under afkøling. (Reaktionsblandingsens temperatur: 20 - 28°C). Efter 45 minutters forløb tildryppes en opløsning af 16,9 g 1,4-dichlorbutan i 36 ml diethylether og 75 ml toluen i løbet af 25 minutter. Der omrøres i yderligere 105 minutter, hvorefter den vundne suspension afkøles til -30° - -40°C, og ved denne temperatur tildryppes en opløsning af 14,65 g (+)-cis-1,3-dibenzyl-hexahydro-thieno[3,4-d]imidazol-2,4-dion i 260 ml toluen. Der omrøres i yderligere 1 time ved -30 - -40°C, hvorefter der tilledes carbondioxid, først i 1 time ved -30 - -40°C og dernæst

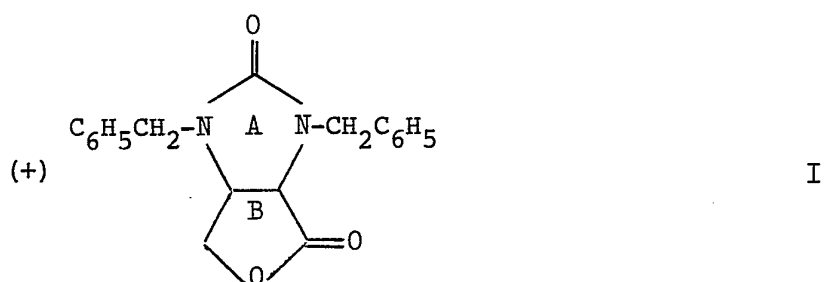
i 1 time ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen adskilles derefter med is og saltsyre. Den organiske fase fraskilles, vaskes med vand og inddampes til tørhed. Remanensen rystes i 40 minutter med 150 ml 5% 's natriumcarbonatopløsning. Uopløste neutrale andele ekstraheres med ethylacetat. Den vandige opløsning indstilles på pH-værdi 5,5 med saltsyre og ekstraheres med ethylacetat. Ethylacetatekstrakterne vaskes med vand, tørres og inddampes i vakuum. Der fås 13,28 g rå cis-5-(1,3-dibenzyl-4-hydroxy-2-keto-hexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazolyl-4)-valerianesyre som en i chloroform højredrejende olie. 11,6 g af denne olie koges i 60 ml iseddike i 2 timer under tilbagesvaling. Iseddiken afdestilleres i vakuum, og remanensen opløses i toluen, og denne opløsning inddampes i vakuum. Det tilbageblevne olieagtige, i chloroform højredrejende cis-1,3-dibenzyl-4-(4-carboxybutyliden)-hexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-2-on opløses i 80 ml methanol og hydrogeneres i nærværelse af Raney-nikkel ved 35 - 40°C under 38 - 40 atmosfærers hydrogentryk. Katalysatoren frafiltreres, og filtratet inddampes. Der fås 10,3 g olieagtigt rå N,N-dibenzyl-biotin, som er venstredrejende i chloroform.

10,3 g rå N,N-dibenzyl-biotin opvarmes i 5 timer under tilbagesvaling i 100 ml 48% 's brombrintesyre. Der afdestilleres derefter 60 ml under delvakuum, hvorefter den tilbageblevne opløsning fortyndes med 230 ml vand og koges i 10 minutter under tilbagesvaling. Den varme opløsning dekanteres fra en mørkebrun uopløselig olie. Denne olie koges igen med 80 ml vand, hvorefter der dekanteres. Der bliver 2,9 g olie tilbage som uopløselig remanens. De vandige opløsninger sammenhældes, inddampes til 50 ml og henstår i 24 timer ved +5°C. Der krystalliserer 0,61 g (+)-biotin, smeltepunkt 225 - 228°C; $[\alpha]_D^{25} = +86,0^\circ$ (c = 1,0 i 0,1N NaOH). Filtratet inddampes til tørhed og koges endnu en gang i 3 1/2 time i 100 ml 48% 's brombrintesyre under tilbagesvaling. Brombrintesyren fjernes i vakuum, og remanensen optages i 50 ml vand. Efter 24 timers henstand ved +5°C udkrystalliserer 0,72 g (+)-biotin, smeltepunkt 223 - 225°C; $[\alpha]_D^{25} = +83,2^\circ$ (c = 1,0 i 0,1N NaOH). Filtratet tilsettes 2 g natriumcarbonat, og ved ca. 10°C ledes phosgen til denne opløsning indtil pH-værdi 1. Af denne reaktionsblanding krystalliserer i løbet af natten 0,58 g (+)-biotin, smeltepunkt 224 - 226°C; $[\alpha]_D^{25} = +85,5^\circ$ (c = 1,0 i 0,1N NaOH).

Patentkrav.

1. Optisk aktiv lacton til anvendelse som mellemprodukt i syntesen af (+)-biotin samt derivater deraf og dermed beslægtede forbindelser,

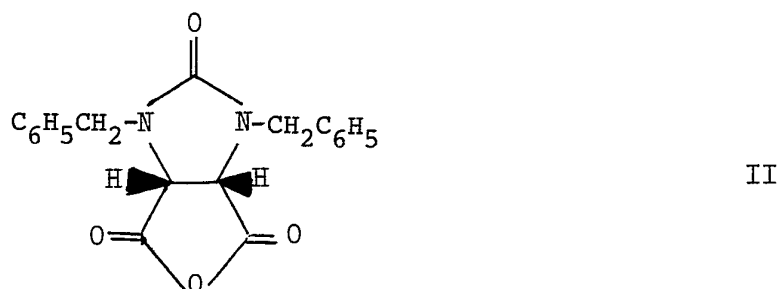
kendetegnet ved, at den er (+)-cis-1,3-dibenzyl-hexahydro-1H-furo[3,4-d]imidazol-2,4-dion med formlen I



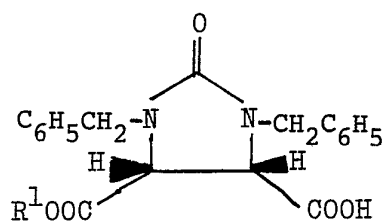
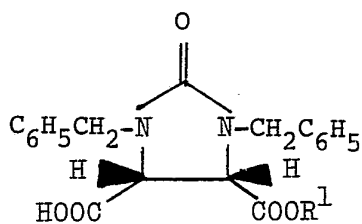
i hvilken ringene A og B er cis-forbundne.

2. Fremgangsmåde til fremstilling af en optisk aktiv lacton med den i krav 1 angivne formel I,

kendetegnet ved, at man ved hjælp af kolesterol eller cyclohexanol omdanner en racemisk trion med formlen II



til de tilsvarende halvestere med de almene formler III og IV



hvor R^1 betegner en cholesteryl- eller cyclohexylgruppe, skiller cholesterolhalvesterne fra hinanden ved fraktioneret krystallisation af deres triethylaminsalte eller skiller cyclohexylhalvesterne fra hinanden ved fraktioneret krystallisation af deres ephedrin-salte, omdanner de således vundne salte af den ønskede antipode ved behandling med lithiumborhydrid og eventuelt en syre til (+)-lactonen med den i krav 1 anførte formel I og eventuelt hydrolyserer saltene af den uønskede antipode og fører racematet tilbage til processen efter dets omdannelse til trionen med formlen II.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2,

k e n d e t e g n e t ved, at man skiller cyclohexylhalvesterne fra hinanden ved fraktioneret krystallisation af deres salte med (+)-ephedrin.

Fremdragne publikationer:

Danske patenter nr. 71723, 73837, 81470.