

(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 143231

DANMARK

(51) Int. Cl.<sup>3</sup> C 07 D 495/04



(21) Ansøgning nr. 5088/74 (22) Indleveret den 26. sep. 1974

(24) Løbedag 26. sep. 1974

(44) Ansøgningen fremlagt og fremlæggeskriftet offentliggjort den 27. juli 1981

DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(30) Prioritet begæret fra den  
27. sep. 1973, 109021/73, JP

(41) Alm. tilg. 28. mar. 1975

---

(71) SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED, No. 15, Kitahama 5-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, JP.

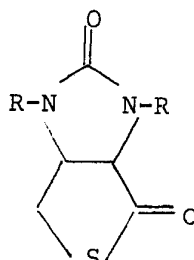
(72) Opfinder: Yasuhiko Aoki, No. 5-1, Hommachi 9-chome, Toyonaka-shi, Osaka-fu, JP: Hiroyuki Suzuki, No. 4-2-103, Ryodo-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo-ken, JP: Hisao Akiyama, No. 4-2-202, Ryodo-cho, Nishinomiya-shi, Hyogo-ken, JP: Shigeru Okano, No. 3-54, Koyodai 3-chome, Kawanishi-shi, Hyogo-ken, JP.

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

---

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af en hexahydrothieno(3,4-d)imidazol-2,4-dion.

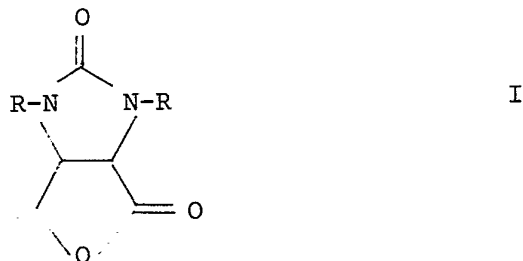
Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af en hexahydrothieno[3,4-d]imidazol-2,4-dion med formlen II



II

hvori R betegner benzyl, der er et værdifuldt mellemprodukt ved syntesen af forskellige farmaceutika, f.eks. biotin,  $\alpha$ -dehydrobiotin og trimethaphan-campfersulfonat.

Til fremstillingen af forbindelsen med formlen II ud fra den tilsvarende hexahydrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-dion-forbindelse med formlen I



hvor R betegner benzyl, kendes to fremgangsmåder, hvoraf den ene er beskrevet i M. Gerecke et al.: *Helvetica Chimica Acta*, 53, 991 - 999 (1970) og i det følgende betegnes "fremgangsmåde A", og den anden i det følgende betegnes "fremgangsmåde B".

Ved fremgangsmåde A opvarmes udgangslactonen med formlen I sammen med kaliumthioacetat i dimethylformamid eller dimethylacetamid ved en temperatur på over ca. 150°C til dannelse af den ønskede thiolacton med formlen II. Ved denne fremgangsmåde kan det rå produkt fås i højt udbytte. Da imidlertid en så høj temperatur som ca. 150°C eller derover medfører nedbrydning af reagenset kaliumthioacetat og af den dannede thiolacton med formlen II, er produktets renhed væsentlig nedsat. Specielt er, når udgangslactonen med formlen I er optisk aktiv, den optiske renhed af den dannede thiolacton med formlen II væsentlig nedsat.

Desuden er det industrielt ufordelagtigt at anvende et så dyrt reagens som kaliumthioacetat.

Ved fremgangsmåde B opvarmes udgangslactonen med formlen I sammen med alkalimetahydrosulfid i et polært opløsningsmiddel såsom dimethylacetamid ved ca. 120°C til dannelse af den ønskede thiolacton med formlen II. Til forøgelse af udbyttet af produktet er det imidlertid nødvendigt at mætte reaktionssystemet med hydrogensulfid ved en så høj temperatur som ca. 120°C. Til industriel opnåelse af dette kræves en kostbar reaktionsbeholder såsom en autoklav med glasforing. Desuden er udbyttet af produktet højst 76%, hvilket stadig ikke er tilfredsstillende. Alkalimetahydrosulfidet kan kombineres med

carbendisulfid, eller der kan anvendes en kombination af phosphor-pentasulfid og imidazol på kendt måde som thiolactoniseringsmiddel.

Som følge af omfattende undersøgelser har det nu vist sig, at lactonen med formlen I kan omdannes til den tilsvarende thiolacton med formlen II i fortrinligt udbytte og i høj renhed uden de med de konventionelle fremgangsmåder forbundne ulemper ved anvendelse af et dithiocarbamat som sulfureringsmiddel. Opfindelsen bygger på denne erkendelse.

Opfindelsen er af den art, der fremgår af kravets indledende del, og er ejendommelig ved det, der er anført i kravets kendetegnende del.

Som dithiocarbamat kan anvendes et sådant med den almene formel  $R'NHCSM$ , hvor  $R'$  betegner alkyl (fortrinsvis med højst 8 carbonatomer), cycloalkyl (fortrinsvis med 5 eller 6 carbonatomer) eller aryl (fortrinsvis med højst 12 carbonatomer), og  $M$  betegner et alkalimetal, hvilke forbindelser kan fremstilles på konventionel måde, f.eks. ved omsætning af alkalimetalhydrosulfid (f.eks. natriumhydrosulfid eller kaliumhydrosulfid) med et isothiocyant såsom alkylisothiocyant (f.eks. ethylisothiocyant eller *n*-butylisothiocyant), cycloalkylisothiocyant (f.eks. cyclopentylisothiocyant eller cyclohexylisothiocyant) eller arylisothiocyant (f.eks. phenylisothiocyant), eller ved omsætning af en primær amin med carbendisulfid og alkalimetalthydroxid.

Når der anvendes natriumhydrosulfid som udgangsmateriale, sættes f.eks. et isothiocyant til en suspension af natriumhydrosulfid i et højtkegende polært opløsningsmiddel (f.eks. sulfolan, *N,N*-dimethylformamid, *N,N*-dimethylacetamid, tetramethylurinstof eller hexamethylphosphoramid), og den resulterende blanding underkastes dehydratisering ved anvendelse af et dehydratiseringsmiddel (f.eks. vandfrit natriumsulfat, vandfrit magnesiumsulfat eller molekylsigter) til dannelse af dithiocarbamatet. I stedet for at anvende et dehydratiseringsmiddel kan man udføre dehydratiseringen ved azeotrop elimination af vand i nærværelse af et egnet opløsningsmiddel, f.eks. benzen eller toluen.

Når der anvendes kaliumhydrosulfid, kan kaliumhydroxid f.eks. opløses i det højt kogende polære opløsningsmiddel eller en blanding deraf med en alkohol (f.eks. methanol eller ethanol), og den resulterende opløsning mættes med hydrogensulfid; når der anvendes en alkohol, destilleres den resulterende mættede opløsning under reduceret tryk til fjernelse af alkoholen. Til den resulterende opløsning eller suspension af kaliumhydrosulfid sættes et isothiocyanat, og den resulterende blanding omrøres ved stuetemperatur i 1 - 2 timer, hvorefter der dehydratiseres på samme måde som beskrevet ovenfor til dannelselse af dithiocarbamatet.

Det således fremstillede dithiocarbamat kan anvendes til omsætningen med lactonen med den almene formel I med eller uden forudgående adskillelse fra reaktionsblandingen indeholdende dithiocarbamatet.

Omsætningen mellem lactonen med den almene formel I og dithiocarbamatet udføres sædvanligvis i et højt kogende polært opløsningsmiddel, f.eks. sulfolan, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, tetramethylurinstof eller hexamethylphosphoramid, ved opvarmning ved en temperatur på ca. 100 - ca. 120°C i ca. 4 - ca. 6 timer.

Når reaktionen er tilendebragt, kan en fortyndet mineralsyre, f.eks. saltsyre eller svovlsyre, sættes dråbevis til reaktionsblandingen under afkøling med is. Den resulterende blanding ekstraheres med et organisk opløsningsmiddel, f.eks. benzen eller toluen, og den organiske ekstrakt vaskes med vand, hvorefter den vaskede opløsning koncentrerer under reduceret tryk. Remanensen behandles med et passende opløsningsmiddel, f.eks. ether, hexan, vandigt methanol eller vandigt ethanol, eller omkrystalliseres af et hvilket som helst egnet opløsningsmiddel, f.eks. vandigt methanol, vandigt ethanol eller vandig acetone, til opnåelse af den ønskede thiolacton med den almene formel II i form af krystaller.

Alternativt kan remanensen opløses i et egnet opløsningsmiddel, f.eks. benzen eller toluen, eller, efter syring med en fortyndet mineralsyre, ekstraheres med et passende opløsningsmiddel, f.eks. benzen, og den resulterende opløsning kan behandles med en kombination af en fortyndet mineralsyre og tin, zink eller jern ved en temperatur mellem stuetemperatur og 70°C, fortrinsvis ca. 60 - ca. 65°C, til dannelselse af thiolactonen med den almene formel II i høj renhed.

Som ovenfor nævnt er det fordelagtigt, at fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan give thiolactonen med den almene formel II i kvantitativt udbytte og i meget høj renhed. Det skal især bemærkes, at thiolactonen med den almene formel II kan fås i høj optisk renhed ved anvendelse af en lacton med den almene formel I, som er optisk aktiv. Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan således fremstilles et yderst vigtigt og værdifuldt optisk aktivt mellemprodukt til syntesen af det optisk aktive biotin, dvs. d-biotin.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved følgende eksempler:

#### Eksempel 1.

10,0 g cis-1,3-dibenzylhexahydrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-dion ( $[\alpha]_D^{20} = +61,5^\circ$  (c = 2 i  $\text{CHCl}_3$ )) sættes til en opløsning af 16,0 g natrium-n-butylidithiocarbamat i 120 ml sulfolan, og blandingen opvarmes under omrøring i 6 timer ved  $110^\circ\text{C}$ . Reaktionsblandingen syrnes ved tilsætning af 200 ml 12% 's saltsyre, og reaktionsproduktet ekstraheres med 160 ml benzen. Benzenekstrakten vaskes med vand, hvorefter der tilsættes 120 ml 7% 's saltsyre og 10,0 g zinkpulver. Blandingen opvarmes i 2 timer ved  $60 - 65^\circ\text{C}$  under omrøring. Reaktionsblandingen afkøles til stuetemperatur og filtreres, og filtratet isoleres. Den organiske fase vaskes med vand og koncentrerer i vakuum, hvorved fås 12,1 g af en olieagtig remanens. Den olieagtige remanens tritureres med 40 ml 90% 's v/v methanol, og bundfaldet fraskilles ved filtrering, hvorved fås 8,90 g cis-1,3-dibenzylhexahydrothieno[3,4-d]imidazol-2,4-dion, hvilket svarer til et udbytte på 85,0% af det teoretiske. Smeltepunkt  $122 - 123^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D^{20} = +90,8^\circ$  (c = 1 i  $\text{CHCl}_3$ ). IR-spektrum (nujol)  $1700, 1680 \text{ cm}^{-1}$  (C = O).

#### Eksempel 2.

Til en suspension af 7,5 g 70% 's natriumhydrosulfid (teknisk kvalitet) i 120 ml N,N-dimethylacetamid sættes 11,8 g n-butylisothio-

cyanat. Blandingen omrøres i ca. 30 minutter ved stuetemperatur og tørres over 18,0 g vandfrit magnesiumsulfat under omrøring i 6 timer. Efter fjernelse af magnesiumsulfatet ved filtrering sættes 10,0 g cis-1,3-dibenzylhexahydrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-dion til filtratet, og blandingen opvarmes i 6 timer under omrøring ved 110°C. Ved samme oparbejdning som ved omsætningen ifølge eksempel 1 fås 8,98 g cis-1,3-dibenzylhexahydrothieno[3,4-d]imidazol-2,4-dion. Udbyttet svarer til 85,5% af det teoretiske. Smeltepunkt 122 - 123°C.  $[\alpha]_D^{20} = +91,0^\circ$  (c = 1 i CHCl<sub>3</sub>).

#### Eksempel 3.

Til en suspension af 7,5 g 70%'s natriumhydrosulfid (teknisk kvalitet) i 120 ml N,N-dimethylacetamid sættes 11,8 g isobutylisothiocyanat. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i ca. 30 minutter og tørres over 18,0 g vandfrit magnesiumsulfat under omrøring i 6 timer. Efter fjernelse af magnesiumsulfatet ved filtrering sættes 10,0 g cis-1,3-dibenzylhexahydrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-dion til filtratet, og blandingen opvarmes i 6 timer ved 110°C under omrøring. Ved samme oparbejdning som ved omsætningen ifølge eksempel 1 fås 9,20 g cis-1,3-dibenzylhexahydrothieno[3,4-d]imidazol-2,4-dion. Udbyttet er 88,0%. Smeltepunkt 121 - 122,5°C,  $[\alpha]_D^{20} = +89,8^\circ$  (c = 1 i CHCl<sub>3</sub>).

#### Eksempel 4.

9,7 g ethylisothiocyanat sættes til en suspension af 7,5 g 70%'s natriumhydrosulfid (teknisk kvalitet) i 120 ml N,N-dimethylacetamid. Blandingen omrøres i ca. 30 minutter ved stuetemperatur og tørres over 28,0 g molekylsigte (type 4A) under omrøring i 6 timer. Efter fjernelse af molekylsigten ved filtrering sættes 10,0 g cis-1,3-dibenzylhexahydrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-dion til filtratet, og blandingen opvarmes under omrøring ved 110°C i 6 timer. Ved samme oparbejdning som ved reaktionen ifølge eksempel 1 fås 8,45 g cis-1,3-dibenzylhexahydrothieno[3,4-d]imidazol-2,4-dion. Udbyttet svarer til 80,5% af det teoretiske. Smeltepunkt 122 - 123°C,  $[\alpha]_D^{20} = +90,5^\circ$  (c = 1 i CHCl<sub>3</sub>).

## Eksempel 5.

Til en suspension af 7,5 g 70%'s natriumhydrosulfid (teknisk kvalitet) i 120 ml N,N-dimethylacetamid sættes 7,7 g cyclohexylisothiocyanat. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i ca. 30 minutter og tørres over 18,0 g vandfrit magnesiumsulfat under omrøring i 6 timer. Efter fjernelse af magnesiumsulfatet ved filtrering sættes 10,0 g cis-1,3-dibenzylhexahydrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-dion til filtratet, og blandingen opvarmes under omrøring ved 120°C i 6 timer. Ved samme oparbejdning som ved reaktionen ifølge eksempel 1 fås 8,39 g cis-1,3-dibenzylhexahydrothieno[3,4-d]imidazol-2,4-dion. Udbyttet svarer til 80,0% af det teoretiske. Smeltepunkt 122 - 123°C,  $[\alpha]_D^{20} = +90,5^\circ$  (c = 1 i CHCl<sub>3</sub>).

## Eksempel 6.

13,8 g phenylisothiocyanat sættes til en suspension af 7,5 g 70%'s natriumhydrosulfid (teknisk kvalitet) i 120 ml N,N-dimethylacetamid. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i ca. 30 minutter, og tørres over 18,0 g vandfrit magnesiumsulfat ved omrøring i 6 timer. Efter fjernelse af magnesiumsulfatet ved filtrering sættes 10,0 g cis-1,3-dibenzylhexahydrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-dion til filtratet, og blandingen opvarmes under omrøring i 6 timer ved 120°C. Ved samme oparbejdning som ved reaktionen ifølge eksempel 1 og to omkrystallisationer af produktet af vandigt methanol fås 8,08 g cis-1,3-dibenzylhexahydrothieno[3,4-d]imidazol-2,4-dion. Udbyttet svarer til 77,0% af det teoretiske. Smeltepunkt 126 - 127°C.

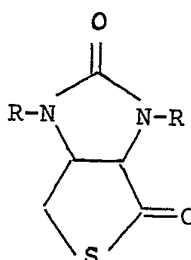
## Eksempel 7.

Til en suspension af 7,5 g 70%'s natriumhydrosulfid (teknisk kvalitet) i 120 ml sulfolan sættes 11,8 g n-butylisothiocyanat. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i ca. 30 minutter og tørres over 18,0 g vandfrit magnesiumsulfat ved omrøring i 6 timer. Efter fjernelse af magnesiumsulfatet ved filtrering sættes 10,0 g cis-1,3-dibenzylhexahydrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-dion til filtratet, og blandingen opvarmes under omrøring ved 120°C i 4 timer. Ved samme opar-

bejdning som ved omsætningen ifølge eksempel 1 fås 8,99 g cis-1,3-dibenzylhexahydrothieno[3,4-d]imidazol-2,4-dion. Udbyttet svarer til 86,0% af det teoretiske. Smeltepunkt 122 - 123°C,  $[\alpha]_D^{20} = +90,6^\circ$  (c = 1 i  $\text{CHCl}_3$ ).

Patentkrav.

Fremgangsmåde til fremstilling af en hexahydrothieno[3,4-d]-imidazol-2,4-dion med formlen II



hvori R betegner benzyl, ved omsætning af den tilsvarende hexahydrofuro[3,4-d]imidazol-2,4-dion-forbindelse med en svovl indeholdende forbindelse,

k e n d e t e g n e t ved, at omsætningen gennemføres med et dithiocarbamat som svovl indeholdende forbindelse ved en temperatur på ca. 100 - ca. 120°C i et højt kogende polært opløsningsmiddel.

Fremdragne publikationer:

Danske ans.nr. 3488/73 (patent 137333), 3626/75 (patent 139155)  
Tysk offentliggørelsesskrift nr. 2058234.