

116. Versuche zur Biotinsynthese. Herstellung von (3a*S*, 6a*R*)-1,3-Dibenzyl-tetrahydro-4*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-2,4(1*H*)-dion

von M. Gerecke, J.-P. Zimmermann und W. Aschwanden

F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, und
F. Hoffmann-La Roche & Cie S.A., Paris, Usine de Fontenay-sous-Bois

Herrn Dr. O. Isler zum 60. Geburtstag gewidmet

(15. V. 70)

Summary. A modification of the biotin synthesis of *Goldberg & Sternbach* is described, enantiomers being separated in the first steps and wrong isomers recycled. The conversion of the lactone **15** to the thiolactone **16** is done by a new method using potassium thioacetate in high boiling solvents.

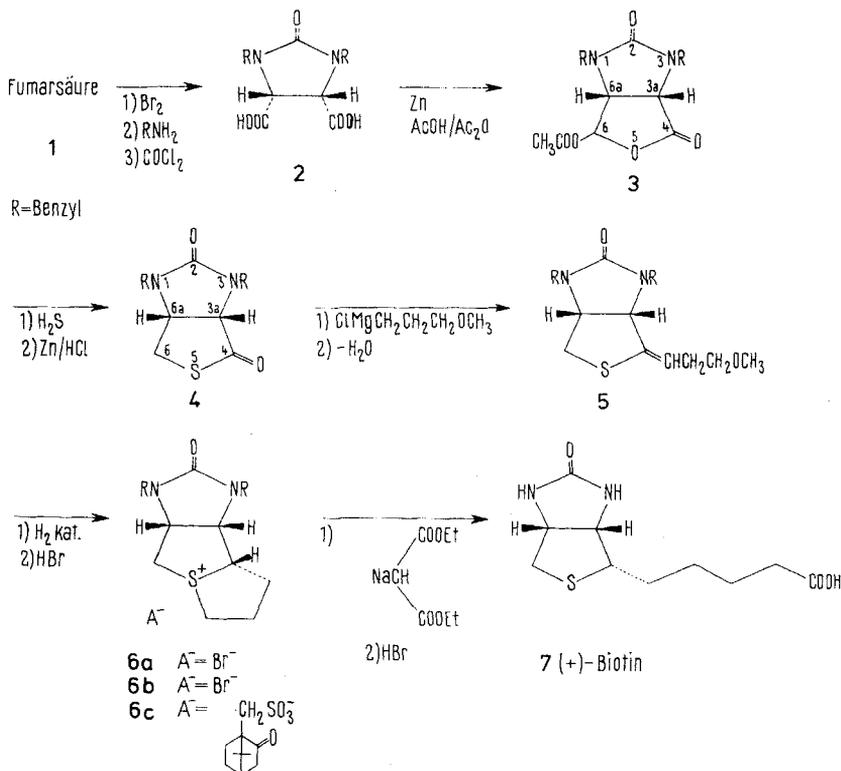
Die von *Goldberg & Sternbach* [1] [2] entwickelte Totalsynthese des Biotins, welche im Formelschema 1 zusammengefasst ist, hat sich schon seit vielen Jahren auch im technischen Maßstab gut bewährt. Ihr wesentlicher Vorteil, im Vergleich zu anderen veröffentlichten Synthesen (siehe z. B. die Übersichten in [3]), liegt in ihrer Stereospezifität: Einerseits wird durch die Wahl der Fumarsäure als Ausgangsmaterial und der darauffolgenden Umsetzungen die *cis*-Ständigkeit der beiden Carboxylgruppen der Imidazolidindicarbonsäure **2** bestimmt, und die Konfiguration an den chiralen C-Atomen 4 und 5 des Imidazolidinringes in den folgenden Stufen beibehalten. Andererseits wird die richtige relative Konfiguration am Anknüpfungspunkt der Seitenkette am Thieno[3,4-*d*]imidazol-Bicyclus durch eine stereospezifische Hydrierung des Zwischenproduktes **5** erhalten.

Die meisten Stufen der Synthese von *Goldberg & Sternbach* werden jedoch mit racemischem Material durchgeführt. Die Trennung der Enantiomeren erfolgt erst auf der Stufe der Thiophanium-Salze **6**, welche als Camphersulfonate leicht durch Kristallisation getrennt werden können [2]. Das unerwünschte Enantiomere von **6** lässt sich nicht mehr mit einem technisch vertretbaren Aufwand in die Synthese des (+)-Biotins zurückführen, da hierzu drei voneinander unabhängige chirale C-Atome epimerisiert werden müssten.

Es soll nun über Arbeiten berichtet werden, welche zum Ziel hatten, die Trennung der Enantiomeren in einer früheren Stufe durchzuführen, so dass jeweils auch das unerwünschte Isomere auf einfache Weise wieder verwertet werden kann. Es wurden hierzu zwei Wege besprochen:

1. *Spaltung des Hydroxylactons 8.* Diese Verbindung lässt sich leicht durch milde alkalische Hydrolyse des Acetoxylactons **3** gewinnen. Durch Umsetzung von **8** mit verschiedenen optisch aktiven Alkoholen [(–)-Menthol, (–)-Borneol, (+)- oder (–)-4,4-Dimethyl-3-hydroxy-dihydro-2(3*H*)-furanon] in Gegenwart von starken Säuren erhält man Gemische der Pseudoester **9**, **10**, **11** und **12**. Mit Hilfe der NMR.-Spektren lassen sich zwei Typen unterscheiden: solche (**9** und **12**), bei welchen das Signal des H-Atoms am C-6 als Singulett erscheint ($J_{6,6a} \cong 0$ Hz), und solche (**10** und **11**), bei welchen es infolge von Kopplung mit dem H-Atom am C-6a als Dublett ($J_{6,6a} =$

Formelschema 1. Synthese von Goldberg & Sternbach

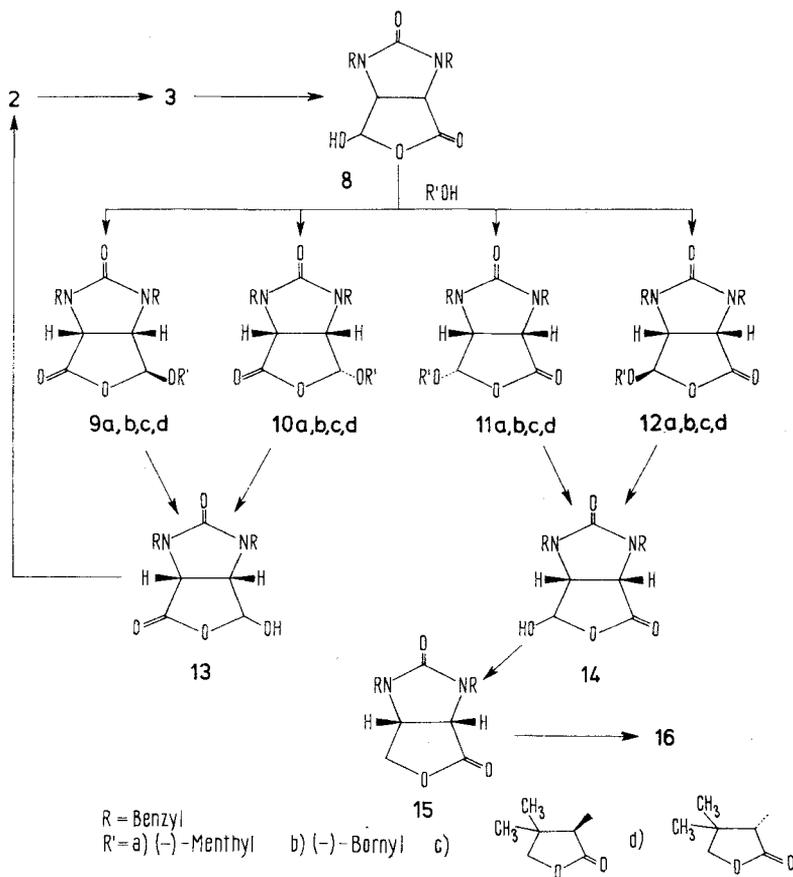
Die Verbindungen **3** bis **6a** sind racemisch. **6b**, **6c** und **7** sind optisch aktiv.

5 Hz) auftritt. Auf Grund der Betrachtung der Diederwinkel an den Modellen nehmen wir an, dass die beiden H-Atome am C-6 und am C-6a bei **9** und **12** *trans* und bei **10** und **11** *cis* angeordnet sind. Bei Biotin beträgt die entsprechende *cis*-Kopplung $J_{4,4}$ Hz [4].

Es ist uns nicht gelungen, Reaktionsbedingungen zu finden, unter welchen entweder die *cis*-Epimeren **10** und **11** oder die *trans*-Epimeren **9** und **12** stereoselektiv entstehen. Durch fraktionierte Kristallisation konnten jeweils höchstens zwei der vier entstandenen Stereoisomeren in reiner Form isoliert werden. Es kristallisierten folgende Verbindungen: Von den Pseudoestern mit (-)-Menthol: zuerst **12a**, dann **9a**; mit (-)-Borneol: zuerst **9b**, dann **12b**; mit (-)-4,4-Dimethyl-3-hydroxy-dihydro-2(3*H*)-furanon: zuerst **11c**, dann **9c**; mit (+)-4,4-Dimethyl-3-hydroxy-dihydro-2(3*H*)-furanon: zuerst **10d**, dann **12d**.

Durch saure Hydrolyse in Dioxan-Wasser erhält man die optisch aktiven Hydroxylactone **13** oder **14**. **14** wird mit Natriumborhydrid zum entsprechenden (+)-Lacton **15** reduziert. Das Hydroxylacton **13** mit der unerwünschten Konfiguration kann mit Chromsäure, allerdings nur in mässiger Ausbeute, zur Dicarbonsäure **2** rüccoxydiert werden.

Formelschema 2. Spaltung des Hydroxylactons 8

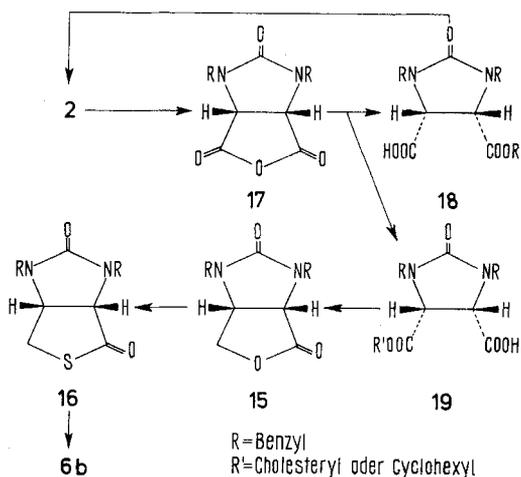


2. Spaltung von Halbestern der Dicarbonsäure 2. Halbester des Typus 18 und 19 sind leicht erhältlich aus der Dicarbonsäure 2 über das Anhydrid 17. Sie lassen sich prinzipiell auf zwei Arten trennen: Entweder verwendet man einen optisch aktiven Alkohol; die stereoisomeren Halbester können dann als freie Säuren oder als Salze getrennt werden. Oder man verwendet einen optisch inaktiven Alkohol und spaltet die enantiomeren Halbester mit Hilfe einer optisch aktiven Base. Wir konnten beide Varianten in je einem Falle verwirklichen: die Spaltung gelang mit den Triäthylaminsalzen der Cholesterinester und mit den (+)-Ephedrinsalzen der Cyclohexylester (s. Schema 3).

Salze der Halbester 19 können mit Lithiumborhydrid in Tetrahydrofuran reduziert und durch anschließende saure Aufarbeitung direkt in das (+)-Lacton 15 übergeführt werden. Die Halbester mit der unerwünschten Konfiguration 18 lassen sich durch einfache Hydrolyse zur Dicarbonsäure 2 zurückführen. Alle diese Operationen verlaufen mit guten Ausbeuten.

Einführung des Schwefels. Die Umwandlung des Lactons 15 in das entsprechende Thiolacton 16 erforderte eine spezielle Methode. Denn einerseits ist die Lactongruppe in saurem Medium infolge der starren und praktisch spannungsfreien Anordnung der

Formelschema 3. Spaltung über die Halbestere **13** und **19** und Verknüpfung mit der Synthese von Goldberg & Sternbach



beiden Ringe sehr stabil. Zum Beispiel widersteht sie der Behandlung mit Chlorwasserstoff in siedendem Äthanol. In alkalischem Medium lässt sich der Lactonring öffnen und die entstandene Hydroxysäure kann bei vorsichtigem Arbeiten isoliert werden; sie lactonisiert sich jedoch bereits beim Erwärmen spontan. Andererseits besteht in alkalischem Medium die Gefahr einer Epimerisierung am C-Atom 3a, in α -Stellung zur Carbonylgruppe. Die Einführung des Schwefels gelang schliesslich durch Erhitzen auf über 150° mit Kaliumthioacetat in hochsiedenden Lösungsmitteln. Als geeignet erwiesen sich Lösungsmittel wie Chinolin, Collidine, Diäthylanilin. Die besten Resultate wurden jedoch mit Dimethylformamid oder Dimethylacetamid erzielt: in diesen Lösungsmitteln ist Kaliumthioacetat löslich, das sich bildende Kaliumacetat jedoch nur schlecht. Das Thiolacton **16** entsteht in Ausbeuten von über 90%.

Die weitere Umsetzung verläuft auf dem von der racemischen Reihe her bekannten Weg. Man erhält das (–)-Thiophaniumsalz **6b**, welches mit einem aus dem Campher-sulfonat **6c** zubereiteten Muster identisch ist. Somit ist eine neue Variante zur Synthese von Goldberg & Sternbach erschlossen, welche eine erheblich höhere Gesamtausbeute an (+)-Biotin liefert.

Experimenteller Teil¹⁾

Allgemeines. – Die Smp. wurden in Kapillarröhrchen bestimmt und sind korrigiert. Die IR.-Spektren wurden, wenn nicht anders angegeben, in KBr aufgenommen. Es wird die Wellenzahl und die Zuordnung der wichtigsten Banden angegeben. Die NMR.-Spektren wurden mit einem Varian-A-60-Spektrometer, einige davon ergänzend mit einem Varian-HA-100-MHz, in CDCl_3 gemessen. Die Angaben beziehen sich auf die 60-MHz-Spektren. Es werden angegeben: die chemische Verschiebung in ppm, die Multiplizität (Aufspaltung in Hz), Anzahl der Protonen (Pr.), Zuordnung. Die δ -Werte beziehen sich auf internes Tetramethylsilan; s = Singulett, d = Dublett,

¹⁾ Den Dres M. Grosjean und L. Chopard, G. Englert und W. Arnold und A. Dirschel verdanken wir die Ausführung und die Besprechung der IR.-Spektren, der NMR.-Spektren und der Mikroanalysen. Der experimentelle Teil wurde von den Herren G. Falk und A. Humler mitbearbeitet.

q = Quartett und m = Multiplett. Bei Dubletten wird die Mitte zwischen beiden Linien angegeben.

A. Spaltung des Hydroxylactons 8, Reduktion zu 15 und Rückführung in 2

(3*aSR*, 6*aRS*)-1, 3-Dibenzyl-6-hydroxy-tetrahydro-4*H*-furo[3, 4-*d*]imidazol-2, 4(1*H*)-dion (8) [1]. 17,2 g *cis*-1, 3-Dibenzyl-2-oxo-imidazolidin-4, 5-dicarbonsäure werden in 245 ml Acetanhydrid 10 Min. unter Rückfluss gekocht. Man gibt sodann 24,5 g Zinkstaub, 100 g Zinkpulver und 82 ml Eisessig zu und kocht unter Rühren 10–15 Std. unter Rückfluss. Man kühlt ab, filtriert und wäscht den Filterkuchen mit Eisessig. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Eis und Essigester versetzt. Nachdem sich alles organische Material aufgelöst hat, wird die Essigester-Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird nochmals mit Acetanhydrid gekocht und erneut im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Xylol, Äther und Petroläther kristallisiert. Man erhält (3*aSR*, 6*aRS*)-1, 3-Dibenzyl-6-acetoxy-tetrahydro-4*H*-furo[3, 4-*d*]imidazol-2, 4(1*H*)-dion (3). Smp. 124–125°.

10 g dieser Verbindung werden in 100 ml Dioxan gelöst und bei Raumtemperatur mit 52,8 ml 1*N* wässriger Natriumhydroxidlösung versetzt. Nach 1 Minute gibt man 100 ml 1*N* Schwefelsäure zu, lässt zwei Minuten rühren und extrahiert mit Äther. Die ätherische Lösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Aceton, Äther und Hexan kristallisiert: 6,6 g (3*aSR*, 6*aRS*)-1, 3-Dibenzyl-6-hydroxy-tetrahydro-4*H*-furo[3, 4-*d*]imidazol-2, 4(1*H*)-dion vom Smp. 109–111°. Eine Probe wurde zur Analyse nochmals umkristallisiert. Smp. 110–113°. IR.: 3288 cm^{-1} (OH), 1783 cm^{-1} (C=O Lacton), 1700 cm^{-1} (C=O Imidazolidinon).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (338,35) Ber. C 67,50 H 5,36% Gef. C 67,44 H 5,29%

Umsetzung des Hydroxylactons 8 mit (–)-Menthol. Eine Lösung von 33,8 g racemischem (3*aSR*, 6*aRS*)-1, 3-Dibenzyl-6-hydroxy-tetrahydro-4*H*-furo[3, 4-*d*]imidazol-2, 4(1*H*)-dion, 15,6 g (–)-Menthol und 0,25 g *p*-Toluolsulfonsäure in 250 ml Benzol wird unter Rückfluss gekocht. Das sich bildende Wasser wird in einem Wasserabscheider aufgefangen (ca. 1,6 bis 1,8 ml innert ca. 15 Std.). Die Lösung wird klar filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Äthanol gelöst und 72 Std. bei 5° stehengelassen. Man erhält 8,75 g (3*aS*, 6*R*, 6*aR*)-1, 3-Dibenzyl-6-(3-menthyloxy)-tetrahydro-4*H*-furo[3, 4-*d*]imidazol-2, 4(1*H*)-dion (12*a*) vom Smp. 120–121° nach Umkristallisation aus Äthanol. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -68,4^\circ$ ($c = 5$ in Benzol). NMR.: 3,78 und 4,01 ppm, *AB*-Teilspektrum, $J \cong 8,5$ Hz: H-C(3*a*) und H-C(6*a*); 4,16 bis 5,18 ppm, 2*AB*-Teilspektren, $J \cong 15$ Hz: 2 CH_2 -Benzyl; 5,21 ppm, *s*: H-C(6). Zusammen 7 Pr. 7,32 ppm, *m*, 10 Pr.: aromatische H.

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ (474,59) Ber. N 5,88% Gef. N 6,15%

Nach Einengen der Mutterlaugen kristallisiert (3*aR*, 6*S*, 6*aS*)-1, 3-Dibenzyl-6-(3-menthyloxy)-tetrahydro-4*H*-furo[3, 4-*d*]imidazol-2, 4(1*H*)-dion (9*a*) vom Smp. 119° nach Umkristallisation aus Äthanol. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9,1^\circ$ ($c = 5$ in Benzol). NMR.: 3,79 und 4,01 ppm, *AB*-Teilspektrum, $J \cong 8,5$ Hz: H-C(3*a*) und H-C(6*a*); 4,13 bis 5,19 ppm, 2*AB*-Teilspektren, $J \cong 15$ Hz: 2 CH_2 -Benzyl; 5,27 ppm, *s*: H-C(6); zusammen 7 Pr.: 7,32 ppm, *m*, 10 Pr.: aromatische H.

Umsetzung des Hydroxylactons 8 mit (–)-Borneol. Eine Lösung von 6,76 g (3*aSR*, 6*aRS*)-1, 3-Dibenzyl-6-hydroxy-tetrahydro-4*H*-furo[3, 4-*d*]imidazol-2, 4-(1*H*)-dion (8), 3,08 g (–)-Borneol und 0,05 g *p*-Toluolsulfonsäure in 60 ml Benzol wird 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Das entstehende Wasser wird dabei in einem Wasserabscheider aufgefangen. Die Lösung wird sodann mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Isopropanol gelöst. Es kristallisieren 4 g eines Isomerenmisches vom Smp. 110–115°. Dieses liefert aus 30 ml Isopropanol 1,3 g (3*aR*, 6*S*, 6*aS*)-1, 3-Dibenzyl-6-(2-bornyloxy)-tetrahydro-4*H*-furo[3, 4-*d*]imidazol-2, 4-(1*H*)-dion (9*b*) vom Smp. 157–158°. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +19,9^\circ$ ($c = 1$ in Benzol). IR.: 1787 cm^{-1} (C=O Lacton); 1713 cm^{-1} (C=O Imidazolidinon). NMR.: 3,67 ppm, *q*, H-C(2'); 3,84 und 4,02 ppm, *AB*-Teilspektrum, $J \cong 8,5$ Hz: H-C(3*a*) und H-C(6*a*); 4,30 und 5,06, 4,34 und 4,62 ppm, 2 *AB*-Teilspektren, $J \cong 15$ Hz: 2 CH_2 -Benzyl; 5,12 ppm, *s*: H-C(6); zusammen 8 Pr.: 7,33 ppm, 10 Pr.: aromatische H.

$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ (474,59) Ber. C 73,39 H 7,20% Gef. C 73,45 H 7,35%

Durch Eindampfen der Mutterlaugen und fraktionierte Kristallisation aus Isopropyläther können noch weitere Mengen dieser Verbindung, sowie das isomere (3*aS*, 6*R*, 6*aR*)-1, 3-Dibenzyl-6-(2-bornyloxy)-tetrahydro-4*H*-furo[3, 4-*d*]imidazol-2, 4(1*H*)-dion (12*b*), Smp. 136–137°, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} =$

– 51,8° ($c = 1$ in Benzol) gewonnen werden. IR.: 1782 cm^{-1} (C=O Lacton); 1715 cm^{-1} (C=O Imidazolidinon). NMR.: ca. 3,7 ppm: H-C(2'); 3,80 und 4,02 ppm, *AB*-Teilspektrum, $J \cong 8,5$ Hz: H-C(3a) und H-C(6a); 4,30 und 5,05, *AB*-Teilspektrum, $J \cong 15$ Hz, und 4,50 ppm, *s*: 2 CH_2 -Benzyl; 5,10 ppm, *s*: H-C(6); zusammen 8 Pr.; 7,34 ppm, *m*, 10 Pr.: aromatische H.

$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_2$ (474,59) Ber. C 73,39 H 7,20% Gef. C 73,10 N 7,26%

Umsetzung des Hydroxylactons 8 mit 3-Hydroxy-4,4-dimethyl-dihydro-2(3H)-furanon. Eine Lösung von 33,8 g racemischem (3*aSR*,6*aRS*)-1,3-Dibenzyl-6-hydroxy-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*]imidazol-2,4(1*H*)-dion, 13 g (-)-3-Hydroxy-4,4-dimethyl-dihydro-2(3*H*)-furanon und 0,6 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 200 ml Toluol und 100 ml Benzol wird 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Das entstehende Wasser wird dabei in einem Wasserabscheider aufgefangen. Die Lösung wird sodann mit Wasser neutral gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Aceton-Petroläther (Siedebereich 60–90°) kristallisiert. Es scheiden sich 14 g (3*aS*,6*S*,6*aR*)-1,3-Dibenzyl-6-(2-oxo-4,4-dimethyl-tetrahydro-3-furyl)-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*]imidazol-2,4(1*H*)-dion (**11c**) aus, Smp. 186–188° nach Umkristallisation aus Aceton-Petroläther. $[\alpha]_D^{25} = +91,6^\circ$ ($c = 1$ in Benzol). IR.: 1787 cm^{-1} (C=O Lacton); 1699 cm^{-1} (C=O Imidazolidinon). NMR.: 3,78 ppm, *d*, $J = 9$ Hz: H-C(3a); 4,07 ppm, *q*, $J_{3a,6a} = 9$ Hz, $J_{a-6a} = 5$ Hz: H-C(6a); 4,02 ppm, *d*, $J = 2$ Hz: H_2 -C(5'); 4,25 ppm, *s*: H-C(3'); 3,98 bis 5,18 ppm, 2 *AB*-Teilspektren, $J = 15$ Hz: 2 CH_2 -Benzyl; zusammen 9 Pr.; 6,0 ppm, *d*, $J = 5$ Hz, 1 Pr.: H-C(6). 7,35 ppm, *m*, 10 Pr.: aromatische H.

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ (450,47) Ber. C 66,70 H 5,82% Gef. C 66,96 H 5,99%

Durch Eindampfen der Mutterlaugen und Kristallisieren aus Aceton-Äther erhält man ein isomeres (3*aR*,6*S*,6*aS*)-1,3-Dibenzyl-6-(2-oxo-4,4-dimethyl-tetrahydro-3-furyl)-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*]imidazol-2,4(1*H*)-dion (**9c**) vom Smp. 170°. $[\alpha]_D^{25} = +43,7^\circ$ ($c = 1$ in Benzol). IR.: 1776 cm^{-1} (C=O Lacton); 1703 cm^{-1} (C=O Imidazolidinon). NMR.: Von 3,8 bis 4,1 ppm, *m*, 5 Pr.: H-C(3a), H-C(6a), H-C(3'), H_2 -C(5'); 4,13 bis 5,19 ppm, 2 *AB*-Teilspektren, $J \cong 15$ Hz, 4 Pr.: 2 CH_2 -Benzyl; 5,90 ppm, *s*, 1 Pr.: H-C(6); 7,35 ppm, *m*, 10 Pr.: aromatische H.

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ (450,47) Ber. C 66,70 H 5,82% Gef. C 66,54 H 5,89%

Bei der Umsetzung von **8** mit (+)-3-Hydroxy-4,4-dimethyl-dihydro-2(3*H*)-furanon erhält man die entsprechenden Antipoden **10a** und **12d**.

(3*aS*,6*aR*)-1,3-Dibenzyl-6-hydroxy-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*]imidazol-2,4(1*H*)-dion (**14**) und dessen Enantiomeres **13**. 11,0 g (3*aS*,6*R*,6*aR*)-1,3-Dibenzyl-6-(3-menthyloxy)-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*]imidazol-2,4(1*H*)-dion (**12a**) werden in 75 ml Dioxan gelöst. Nach Zugabe von 75 ml 3*N* Schwefelsäure wird 1½ Std. unter Rückfluss gekocht. Dann werden das entstandene Menthol und das Dioxan mit Wasserdampf wegdestilliert. Der Rückstand wird mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Aceton, Äther und Hexan kristallisiert. Man erhält 5,2 g (3*aS*,6*aR*)-1,3-Dibenzyl-6-hydroxy-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*]imidazol-2,4(1*H*)-dion (**14**) vom Smp. 130–131°. $[\alpha]_D^{25} = +28^\circ$ ($c = 1$ in Benzol). $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (338,35) Ber. C 67,44 H 5,36% Gef. C 67,72 H 5,46%

Auf analoge Weise werden die Pseudoester **11** und **12** (R = Bornyl, 2-oxo-4,4-dimethyl-tetrahydro-3-furyl) zum Hydroxylacton **14**, resp. die Pseudoester **9** und **10** (R = Menthyl, Bornyl, 2-oxo-4,4-dimethyl-tetrahydro-3-furyl) zum Hydroxylacton **13** hydrolysiert. Smp. 129–130°. $[\alpha]_D^{25} = -28^\circ$ ($c = 1$ in Benzol).

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (338,35) Ber. C 67,44 H 5,36% Gef. C 67,42 H 5,29%

(3*aS*,6*aR*)-1,3-Dibenzyl-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*]imidazol-2,4(1*H*)-dion (**15**) aus **14**. Eine Lösung von 2,0 g (3*aS*,6*aR*)-1,3-Dibenzyl-6-hydroxy-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*]imidazol-2,4(1*H*)-dion (**14**) in 50 ml Äthanol wird zu einer Lösung von 1 g Natriumborhydrid in 10 ml Wasser innert 90 Min. bei 20° unter Stickstoff getropft. Das Gemisch wird sodann unter Kühlung langsam mit 3*N* Salzsäure bis zum pH 1 versetzt und im Vakuum auf ca. 20 ml eingengt. Man extrahiert 4-mal mit Methylenchlorid und wäscht die organischen Extrakte mit Wasser neutral. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum kristallisiert man den Rückstand aus Äther: 1,1 g (3*aS*,6*aR*)-1,3-Dibenzyl-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*]imidazol-2,4(1*H*)-dion (**15**) vom Smp. 117–118°. $[\alpha]_D^{24} = +56,2^\circ$ ($c = 1$ in Benzol). Durch Eindampfen des Filtrats und Umkristallisieren des Rückstandes aus Isopropanol erhält man weitere 0,3 g **15** vom Smp. 116–118°.

Oxydation des (-)-Hydroxylactons 13. Zu einer Lösung von 33,5 g (3*aR*,6*aS*)-1,3-Dibenzyl-6-hydroxy-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*]imidazol-2,4(1*H*)-dion (**13**) in 350 ml Aceton wird eine Lösung von 15 g Chromtrioxid und 20 ml konz. Schwefelsäure in 120 ml Wasser bei 20° getropft. Nach 60 Std. Stehen bei Raumtemperatur wird das Aceton im Vakuum abdestilliert und die zurückbleibende wässrige Phase mit Benzol extrahiert. Die benzolischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand ergibt aus Essigester 17,2 g *cis*-1,3-Dibenzyl-2-oxo-imidazolidin-4,5-dicarbonsäure (**2**) vom Zersetzungspunkt 174–175°. Eine zweite Portion von 3 g besteht aus einem Gemisch von Ausgangs- und Endprodukt, welches wieder eingesetzt werden kann.

B. Spaltung der Halbestere 18 und 19. Reduktion zu 15 und Rückführung in 2.

Triäthylaminsalze der Monocholesterylester des cis-1,3-Dibenzyl-2-oxo-imidazolidin-4,5-dicarbonsäure (19 und 18, R' = Cholesteryl). Eine Suspension von 77,5 g Cholesterin in 365 ml trockenem Benzol wird mit 45 g *cis*-1,3-Dibenzyl-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*]imidazol-2,4,6-trion (**17**) [1] versetzt und 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Man kühlt dann ab und engt im Vakuum ein. Zur Entfernung des Benzols wird der Rückstand zweimal in 50 ml Aceton gelöst und das Lösungsmittel jeweils wieder abdestilliert. Der Rückstand wird sodann in 450 ml Aceton bei 40° gelöst und mit 14,9 g Triäthylamin versetzt. Die Temperatur steigt auf 50°. Man lässt langsam auf 23° abkühlen und filtriert die Kristalle ab (40 g). Nach Umkristallisation aus 650 ml Äthanol erhält man 30 g reines (4*S*,5*R*)-1,3-Dibenzyl-5-(cholesteryloxycarbonyl)-2-oxo-imidazolidin-4-carbonsäure-triäthylaminsalz. $[\alpha]_D^{25} = +8,4^\circ$ ($c = 5,0$ in Chloroform). Smp. 172°.

$C_{52}H_{77}N_3O_5$ (824,2) Ber. C 75,78 H 9,41% Gef. C 76,28 H 9,39%

Die aus diesem Salz durch Schütteln mit Essigester und verdünnter Salzsäure freigesetzte (4*S*,5*R*)-1,3-Dibenzyl-5-(cholesteryloxycarbonyl)-2-oxo-imidazolidin-4-carbonsäure (**19**, R' = Cholesteryl) kristallisiert aus Aceton/Wasser. Smp. 182°; $[\alpha]_D^{20} = -2,8^\circ$ ($c = 5$ in $CHCl_3$).

$C_{46}H_{62}N_2O_5$ (723,0) Ber. C 76,41 H 8,64% Gef. C 76,56 H 8,57%

Aus den Mutterlaugen der ersten Kristallisation erhält man durch Abkühlen auf 5° das isomere (4*R*,5*S*)-1,3-Dibenzyl-5-(cholesteryloxycarbonyl)-2-oxo-imidazolidin-4-carbonsäure-triäthylaminsalz, welches nach Umkristallisieren aus Aceton bei 142° schmilzt. $[\alpha]_D^{20} = -33,2^\circ$ ($c = 5$ in $CHCl_3$).

$C_{52}H_{77}N_3O_5$ (824,2) Ber. C 75,78 H 9,41% Gef. C 75,87 H 9,68%

Die daraus gewonnene freie Säure **18** (R' = Cholesteryl) schmilzt nach Umkristallisieren aus Aceton-Wasser bei 150°. $[\alpha]_D^{20} = -24,6^\circ$ ($c = 5$ in $CHCl_3$).

$C_{46}H_{62}N_2O_5$ (723,0) Ber. C 76,41 H 8,64% Gef. C 76,56 H 8,69%

Rückführung des unerwünschten Isomeren 18 (R' = Cholesteryl) in 2. Eine Lösung von 41,2 g (4*R*,5*S*)-1,3-Dibenzyl-5-(cholesteryloxycarbonyl)-2-oxo-imidazolidin-4-carbonsäure-triäthylaminsalz in einer Lösung von 20 g Natriumhydroxyd in 50 ml Wasser und 350 ml Äthanol wird 15 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Man destilliert den Alkohol im Vakuum ab, filtriert vom ausgefallenen Cholesterin ab und giesst das Filtrat in 100 ml konz. Salzsäure. Der Niederschlag wird filtriert. Man erhält 16,2 g *cis*-1,3-Dibenzyl-2-oxo-imidazolidin-4,5-dicarbonsäure (**2**) zurück.

(3*aS*,6*aR*)-1,3-Dibenzyl-tetrahydro-4*H*-furo[3,4-*d*]imidazol-2,4(1*H*)-dion (**15**) aus **19** (R' = Cholesteryl). 5,9 g Kaliumborhydrid und 6,075 g Lithiumchlorid werden über Nacht in 73 ml Tetrahydrofuran unter Stickstoff gerührt [5]. Man erwärmt sodann auf 30° bis 35° und tropft unter Rühren eine Lösung von 30 g (4*S*,5*R*)-1,3-Dibenzyl-5-(cholesteryloxycarbonyl)-2-oxo-imidazolidin-4-carbonsäure-triäthylaminsalz in 160 ml Tetrahydrofuran innert 2 Std. bei einer Temperatur von höchstens 50° hinzu. Dann kocht man 2 Std. unter Rückfluss und destilliert darauf 65 ml Tetrahydrofuran bei Normaldruck ab. Zum Rückstand gibt man langsam 73 ml Methanol, kocht 1/2 Std. unter Rückfluss, versetzt mit 18,25 ml konz. Salzsäure, kocht weitere 30 Min. unter Rückfluss und destilliert dann die Lösungsmittel bei Normaldruck bis zu einem Volumen von 75 ml ab. Man gibt nun 250 ml Methanol zu, kocht 15 Min. unter Rückfluss und lässt über Nacht bei 15° stehen. Das ausgefallene Cholesterin wird abfiltriert, mit Wasser und Äthanol gewaschen und getrocknet. Es werden 13,75 g zurückgewonnen. Das Filtrat wird unter Vakuum auf 60 ml eingengt, mit 75 ml Wasser vermischt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 15 ml Äther aufgenommen und über Nacht bei 8° stehengelassen. Man filtriert die Kristalle ab und

wäscht sie mit Äther: 11,2 g (3aS,6aR)-1,3-Dibenzyl-tetrahydro-4H-furo[3,4-d]imidazol-2,4(1H)-dion (**15**). $[\alpha]_D^{20} = +57,2^\circ$ ($c = 1$ in Benzol).

(+)-Ephedrinsalz der (4S,5R)-1,3-Dibenzyl-5-(cyclohexyloxy-carbonyl)-2-oxo-imidazolidin-4-carbonsäure. Zu 1 l kochendem Benzol werden portionenweise 336 g *cis*-1,3-Dibenzyl-tetrahydro-2H-furo[3,4-d]imidazol-2,4,6-trion und gleichzeitig 110 g Cyclohexanol innert $1\frac{1}{2}$ Std. gefügt. Man kocht noch 16 Std. unter Rückfluss und dampft sodann im Vakuum ein. Der Rückstand enthält, neben kleinen Mengen Benzol und überschüssigem Cyclohexanol, praktisch reine *cis*-1,3-Dibenzyl-5-(cyclohexyloxy-carbonyl)-2-oxo-imidazolidin-4-carbonsäure. (Diese kann durch Lösen in 800 ml Äther und Zugabe von 400 ml Hexan kristallisiert werden: Smp. 130–131°.) Der ölige Rückstand wird in 1500 ml Isopropanol bei 75–80° gelöst und mit einer auf 75° erwärmten Lösung von 110 g (+)-Ephedrin in 1500 ml Isopropanol vermischt. Man lässt innert ca. $1\frac{1}{2}$ Std. auf 35° abkühlen und filtriert die Kristalle ab. Man erhält 232 g Ephedrinsalz der (4S,5R)-1,3-Dibenzyl-5-(cyclohexyloxy-carbonyl)-2-oxo-imidazolidin-4-carbonsäure mit einem Zersetzungspunkt von 172–175°. $[\alpha]_D^{25} = +11^\circ$; $[\alpha]_{365}^{25} = +33,3^\circ$ ($c = 1$ in Dimethylformamid).

$C_{35}H_{43}N_3O_6$ (601,71) Ber. C 69,86 H 7,20 N 6,98% Gef. C 70,14 N 7,36 N 7,02%

Die Mutterlaugen werden im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Benzol und verdünnter Schwefelsäure verteilt. Aus der wässrigen Phase kann nach Alkalinisieren mit einem Überschuss Natriumhydroxid-Lösung das (+)-Ephedrin mit Äther extrahiert werden. Die benzolische Phase enthält ein Gemisch von viel **18** und wenig **19** ($R' =$ Cyclohexyl), welche wie die entsprechenden Cholesterinester zur Dicarbonsäure **2** verseift werden.

(3aS,6aR)-1,3-Dibenzyl-tetrahydro-4H-furo[3,4-d]imidazol-2,4(1H)-dion (**15**) aus dem (+)-Ephedrinsalz von **19** ($R' =$ Cyclohexyl). 12,05 g Ephedrinsalz der (4S,5R)-1,3-Dibenzyl-5-(cyclohexyloxy-carbonyl)-2-oxo-imidazolidin-4-carbonsäure werden mit 40 ml Benzol und 10 ml 3N Schwefelsäure geschüttelt. Die Benzolschicht wird 2mal mit 10 ml Wasser gewaschen und hierauf im Vakuum eingedampft. Man erhält 8,72 g rohe (4S,5R)-1,3-Dibenzyl-5-(cyclohexyloxy-carbonyl)-2-oxo-imidazolidin-4-carbonsäure. [Diese kann aus Äther-Hexan kristallisiert werden; Smp. 82–84°; $[\alpha]_D^{25} = +7,6^\circ$; $[\alpha]_{365}^{25} = +29,1^\circ$ ($c = 1$ in Benzol).] Die rohe Säure wird in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 2,01 g Triäthylamin versetzt. Diese Lösung wird unter Stickstoff zu einer kochenden Lösung von 1,2 g Lithiumborhydrid in 40 ml Tetrahydrofuran getropft. Man kocht noch 2 Std. unter Rückfluss und gibt dann vorsichtig 30 ml 6N Salzsäure hinzu. Man engt das Gemisch im Vakuum ein und verteilt es zwischen Wasser und Benzol. Die neutral gewaschenen organischen Phasen werden im Vakuum eingedampft und der Rückstand rasch in 25 ml Äther gelöst. Das (3aS,6aR)-1,3-Dibenzyl-tetrahydro-4H-furo[3,4-d]imidazol-2,4(1H)-dion (**15**) kristallisiert rasch. Man erhält 5,85 g mit einem Smp. von 120–121°. $[\alpha]_D^{25} = +58,2^\circ$; $[\alpha]_{365}^{25} = +212,8^\circ$ ($c = 1$ in Benzol). IR.: 1777 cm^{-1} (C=O Lacton); 1703 cm^{-1} (C=O Amid).

$C_{19}H_{18}N_2O_3$ (322,35) Ber. C 70,79 H 5,63 N 8,69% Gef. C 70,81 H 5,60 N 8,96%

Auch bei dieser Reduktion kann das Lithiumborhydrid *in situ* aus Kaliumborhydrid und Lithiumchlorid [5] zubereitet werden.

C. Thiophaniumbromid **6b** aus **15**.

(3aS,6aR)-1,3-Dibenzyl-tetrahydro-4H-thieno[3,4-d]imidazol-2,4(1H)-dion (**16**). 50 g (3aS,6aR)-1,3-Dibenzyl-tetrahydro-4H-furo[3,4-d]imidazol-2,4(1H)-dion und 20 g Kaliumthioacetat werden in 50 ml Dimethylacetamid unter Stickstoff 30 Min. bei 150° gerührt. Das Gemisch wird abgekühlt und zwischen Wasser und Benzol verteilt. Es werden die wässrige Phase nochmals mit Benzol extrahiert und die benzolischen Phasen nochmals mit Wasser gewaschen. Nach Eindampfen der organischen Extrakte wird der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert: 47,4 bis 48,4 g (3aS,6aR)-1,3-Dibenzyl-tetrahydro-4H-thieno[3,4-d]imidazol-2,4(1H)-dion (**16**). Smp. 125–127°. $[\alpha]_D^{25} = +91,3^\circ \pm 0,9^\circ$ ($c = 1$ in $CHCl_3$). IR.: 1707 cm^{-1} (C=O Thiolacton), 1691 cm^{-1} (C=O Imidazolidinon).

$C_{19}H_{18}N_2O_2S$ (338,43) Ber. C 67,43 H 5,36 S 9,47% Gef. C 67,06 H 5,21 S 9,42%

(3aR,8aS,8bS)-1,3-Dibenzyl-2-oxo-decahydroimidazo[4,5-c]-thieno[1,2-a]thiolium-bromid (**6b**). Eine Lösung von Grignard-Reagens wird in 18,2 ml Tetrahydrofuran bei 60–70° aus 1,03 g Magnesiumspänen und 4,05 g 1-Chlor-3-methoxy-propan zubereitet. Diese Lösung wird zu einer auf 45° vorgewärmten Lösung von 10 g (3aS,6aR)-1,3-Dibenzyl-tetrahydro-4H-thieno[3,4-d]imidazol-2,4(1H)-dion (**16**) in 110 ml Toluol getropft. Die Temperatur steigt auf ca. 62°. Man lässt innert

2 Std. auf Raumtemperatur abkühlen und gibt sodann unter Eiskühlung 22 ml Wasser und 5,5 ml konz. Salzsäure hinzu. Man trennt die Schichten, extrahiert die wässrige Phase nochmals mit Toluol und wäscht die organischen Extrakte mehrmals mit Wasser. Die vereinten Toluol-extrakte werden mit 25 ml Methanol verdünnt, mit 28-proz. wässriger Natriumhydroxid-Lösung alkalisch gestellt (pH 11) und 30 Min. bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Gemisch wird mit Wasser versetzt, die wässrige Phase wird abgetrennt und mehrmals mit Toluol extrahiert. Die Toluol-Extrakte werden mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft: 9,98 g rohes (3a*S*, 6a*R*)-1,3-Dibenzyl-4-hydroxy-4-(3-methoxypropyl)-tetrahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-2(3*H*)-on. Dieses kann aus Aceton-Äther-Petroläther kristallisiert werden. Smp. 114–116°, $[\alpha]_D^{25} = +89,2^\circ$ ($c = 1,0$ in CHCl_3). IR.: 3324 cm^{-1} (OH), 1669 cm^{-1} (C=O Imidazolidi-non).

$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	Ber. C 66,96	H 6,84	N 6,79	S 7,77%
(412,55)	Gef. „ 67,23	„ 6,85	„ 6,75	„ 7,72%

Man kocht die 9,98 g Rohprodukt in 100 ml Eisessig 2 Std. unter Rückfluss. Man destilliert den Eisessig im Vakuum ab, nimmt den Rückstand in Benzol auf und wäscht diese Lösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung und mit Wasser. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 9,45 g öliges (3a*S*, 6a*R*)-1,3-Dibenzyl-4-(3-methoxypropylen)-tetrahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-2(3*H*)-on. $[\alpha]_D^{25} = +222^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3).

$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	Ber. C 70,02	H 6,64	N 7,10	S 8,11%
(394,54)	Gef. „ 70,14	„ 6,96	„ 6,86	„ 7,76%

Diese Verbindung wird in 56 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von ca. 9 g Raney-Nickel bei 35–40° unter ca. 40 Atm. Wasserstoffdruck hydriert. Nach Entfernen des Katalysators wird die Lösung im Vakuum eingedampft. Man erhält 8,6 g (3a*S*, 4*S*, 6a*R*)-1,3-Dibenzyl-4-(3-methoxypropyl)-tetrahydro-1*H*-thieno[3,4-*d*]imidazol-2(3*H*)-on als Öl. $[\alpha]_D^{25} = -42,4^\circ$ ($c = 1,0$ in CHCl_3).

Diese Verbindung wird mit 14,5 ml 48-proz. wässriger Bromwasserstoffsäure unter intensivem Rühren 2 Std. auf 90–95° erhitzt. Es bildet sich eine bräunliche Lösung. Diese wird abgekühlt und mit Toluol extrahiert. Die wässrige Phase wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 50 ml Aceton aufgenommen. Es kristallisieren 6,78 g (3a*R*, 8a*S*, 8b*S*)-1,3-Dibenzyl-2-oxo-decahydro-imidazo[4,5-*c*]thieno[1,2-*a*]thiolium-bromid (**6b**) aus. Smp. (Zers.) 206–207°; $[\alpha]_D = -18,0^\circ$ ($c = 1,0$ in Methanol-Wasser 1:1). Durch Einengen der Mutterlaugen erhält man weitere 0,23 g dieser Substanz in kristalliner Form.

Die Verbindung ist identisch mit einer Probe, welche aus dem entsprechenden, nach Goldberg & Sternbach [2] hergestellten Camphersulfonat **6c** durch Umsetzen mit Natriumbromid in Wasser zubereitet wurde.

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{OS}$	Ber. C 59,32	H 5,66	Br 17,94	N 6,29%
(445,43)	Gef. „ 59,26	„ 5,66	„ 18,04	„ 6,10%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. W. Goldberg & L. H. Sternbach, U.S. Pat. 2489232 (22.11.49) [Chem. Abstr. 45, 184b (1951)]; U.S. Pat. 2489238 (22.11.49) [Chem. Abstr. 45, 186a (1951)].
- [2] M. W. Goldberg & L. H. Sternbach, U.S. Pat. 2489235 (22.11.49) [Chem. Abstr. 45, 186g (1951)].
- [3] Biotin-Synthesen: F. F. Blicke, in «Heterocyclic Compounds», edited by R. C. Elderfield, Vol. 1, pp. 258–276, John Wiley & Sons, London & New York 1950; P. György & B. W. Langer jr., in «The Vitamins», edited by W. H. Sebrell jr. & R. S. Harris, 2nd Ed. Vol. II, pp. 263–280, Academic Press, New York 1968. – Absolute Konfiguration des Biotins: J. Trotter & J. A. Hamilton, Biochemistry 5, 713 (1966).
- [4] J. A. Glasel, Biochemistry 5, 1851 (1966).
- [5] R. Paul & N. Joseph, Bull. Soc. chim. France 1953, 758.