Biotin の合成研究 (第3報¹⁾) 3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-
2-oxothiophane の Grignard 反応

伊坂一郎, 久保一夫, 高島睦雄, 村上増雄
山之内製薬株式会社中央研究所²⁾

Studies on the Synthesis of Biotin. III.¹⁾ Grignard-Reaction of
3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-oxothiophane

ICHIRO ISAKA, KAZUO KUBO, MUTSUO TAKASHIMA,
and MASUO MURAKAMI

Central Research Laboratories, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.²⁾

(Received by January 5, 1968)

An examination was made with Grignard-reaction of thiolactone (I). Treatment of I with 3-ethoxypropylmagnesium bromide in benzene gave only 2-hydroxy-2-(3-ethoxypropyl)thiophane derivative (II), while lactone (III) gave 2-hydroxy-2-(3-ethoxypropyl) tetrahydrofuran derivative (IV) and glycol (V).

Reaction of both I and butylmagnesium bromide afforded 2-hydroxythiophane derivative (VIII) as a by-product, which was produced by the reduction with Grignard-reagent caused by the steric hinderance of I.

According to the several step treatments, the condensation product of I with 3-methoxyprop-1-yne-magnesium bromide was led to the formation of thiophanium bromide (IX).

dl-Biotin was prepared obtained from the condensation product of I with 4-benzyloxybutylmagnesium chloride by the modified method.

前報¹⁾において 3,4-(1',3'-dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-oxothiophane (以下 thiolactone) (I) の新合成法を報告したが, 今回はこの thiolactone の Grignard 反応について検討を加え, 若干の興味ある知見を得るとともに dl-biotin の改良合成を行なったので報告する。

Thiolactone の Grignard 試薬に対する動向 Goldberg 等^{3a,b)} は thiolactone (I) に ω -alkoxyalkyl bromide ($\text{RO}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$: $\text{R}=\text{CH}_3$ または C_2H_5 , $n=3-6$) の Grignard 試薬のやや過剰 mole をベンゼン中で還流下反応せしめて 2-(ω -alkoxyalkyl)-3,4-(1',3'-dibenzyl-2'-oxo-imidazolido)-2-hydroxythiophane 類を得ているが,

Chart 1

1) 第2報: 伊坂一郎, 久保一夫, 高島睦雄, 村上増雄, 薬誌, 88, 1062 (1968).

2) Location: Azusawa, Itabashi-ku, Tokyo.

3) a) M.W. Goldberg, L.H. Sternbach, U.S. Patent 2489232 (1949) [C.A., 45, 184 (1951)]; b) Idem, U.S. Patent 2489236 (1949) [C.A., 45, 187 (1951)].

これを追試すると thiolactone が 30—40% 回収される。ベンゼン中、10° 以下で thiolactone に当量の 3-ethoxypropylmagnesium bromide を作用せしめるとただちに白色沈殿が析出するが、希酸で処理すると大部分の thiolactone を回収することから単に Grignard 試薬との付加体が生成していることを認めた。しかし、2 mole 以上の Grignard 試薬を作用させると、10° 以下でも容易に反応が進行して原料をほとんど回収することなく 2-(3-ethoxypropyl)-2-hydroxythiophane 誘導体 (II) が収率よく得られたが、2 分子の Grignard 試薬が縮合した生成物は単離されなかった。

Thiolactone の類似化合物である 3,4-(1',3'-dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-oxotetrahydrofuran (III)⁴⁾ を 2 mole の 3-ethoxypropylmagnesium bromide と前記と同じ条件で反応せしめると、mp 124—126° の無色ブリズム晶として 2-(3-ethoxypropyl)-2-hydroxytetrahydrofuran 誘導体 (IV) が収率 38% で得られたが IV の母液よりシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって 2 mole の Grignard 試薬が縮合した三級アルコール (V) も収率 11.6% で無色油状物質として単離され、それぞれ赤外線吸収 (IR) スペクトルおよび元素分析によって確認した。

つぎに thiolactone の反応性の比較を目的として、thiolactone と等 mole の ethyl but-3-yne-1-carboxylate との混合物のベンゼン溶液に等 mole の EtMgBr を作用せしめたところ 2-ethyl-2-hydroxythiophane 誘導体 (VI) が収率 37% で得られた。VI の母液には未反応の thiolactone および ethyl 3-pentynate と EtMgBr との縮合物が存在することをシリカゲルの薄層クロマトグラフィーにより認めた。このことから、thiolactone はカルボン酸エステルと同程度に Grignard 試薬に対する反応性を持つことが認められる。

一般にチオールカルボン酸エステル (R-COSR') は 2 分子の Grignard 試薬と反応して三級アルコールとメルカプタンを生成することが知られている。^{5a,b)} また、γ-ラクトン類も 2 分子の Grignard 試薬と反応してグリコール類を与え、⁶⁾ 1 分子の Grignard 試薬が縮合した段階の生成物を単離することは困難であるが thiolactone (I) および lactone (III) が 1 分子の Grignard 試薬との縮合生成物 II, IV, VI などを与えるのは特殊な反応例であると考えられる。

また、thiolactone に *n*-butylmagnesium bromide を作用させた場合は 2-(*n*-butyl)-2-hydroxythiophane 誘導体 (VII) が無色油状物として得られたが、副生成物として mp 145° の無色針状の 3,4-(1',3'-dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-hydroxythiophane (VIII) が収率 25% で単離され、それぞれ IR スペクトルおよび元素分

Chart 2

4) M.W. Goldberg, L.H. Sternbach, U.S. Patent 2489233 (1949) [C.A., 45, 186 (1951)].

5) a) H. Hepworth, W. Clapham, *J. Chem. Soc.*, 119, 1188 (1921); b) H. Gilman, J. Robinson, N.J. Beaber, *J. Am. Chem. Soc.*, 48, 2715 (1926).

6) R.C. Fuson, "Reaction of Organic Compound," John Wiley and Sons, Inc. New York, N.Y. 1962, p. 457.

最後に, thiolactone に methyl propargyl ether の Grignard 試薬をベンゼン中, 室温で 48 時間反応させたところ油状の縮合物が得られた. これをパラジウム炭素を触媒として接触還元した後, 臭化水素-醋酸と処理すると樹脂化したが, 油状の還元生成物を Goldberg 等^{3a)} に準じて醋酸と還流して脱水した後, 再びニッケル-ケイソウ土触媒を用いて接触還元し, ついで臭化水素-醋酸で処理すると thiolactone より通算収率 12% で 3,4-(1',3'-dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-1,2-trimethylene-thiophanium bromide (IX) が得られ, 別途合成品⁷⁾ と IR スペクトルおよび混融試験により同定した. したがってこの一連の反応は Chart 2 に示す経路をとるものと推定される.

dl-Biotin の改良合成 Goldberg 等^{3a)} による biotin 合成法は, Chart 3 に示すように thiolactone と 4-methoxybutylmagnesium bromide をベンゼン中反応せしめて縮合体 (Xa) となし, 醋酸と還流して脱水後, 酸化パラジウムを触媒として接触還元して還元体 (XIIa) を得. これより側鎖の炭素数を 1 箇増すため, まずナトリウム-液安還元によって benzyl 基 1 箇を去り, ついで臭化水素-醋酸と処理して bromide (XIV), シアン化カリにより nitrile (XV) を経てアルカリ加水分解により monobenzylbiotin (XVI) に導き, 最後にナトリウム-液安還元によって dl-biotin を得る方法である. XIa より XIIa への接触還元で thiophane 環の 2 位に不斉還元が起り, *epi* 系列の異性体が生成しない点が特色である. Goldberg 等は各段階の収率など明らかにしていないが, 追試の結果 XIIa をそのまま臭化水素-醋酸で処理すると, N-benzyl 基の開裂も併発して単一生成物を与えないので, あらかじめナトリウム-液安還元による脱 benzyl 化の必要なこと, および XIIIa より XIV への methoxy 基開裂反応は約 40% の低収率に止ることを認めたのでこれらの点を改良すべく検討した.

まず, thiolactone と 4-phenoxybutylmagnesium bromide との反応によって縮合体 (Xb) を得. Goldberg 等に準じて脱水, 還元して還元体 (XIIb) に導き, XIIb を 20% 臭化水素-醋酸と 90—100° で 6 時間処理したところ XIV が収率 13% で得られたが大部分はタール様物となった.

XIIb をナトリウム-液安還元により脱 benzyl 化して monobenzyl 体 (XIIIb) となし, XIIIa の場合と同一条件下臭化水素-醋酸と処理したところ原料回収に終り, phenoxy 基は methoxy 基よりも開裂し難いことを認めた.

そこで, 酸処理および還元により容易に開裂し, 水酸基の保護に有用である benzyl 基⁸⁾ の利用を企画した.

すなわち, thiolactone と 4-benzyloxybutylmagnesium chloride をベンゼン中反応せしめると縮合体 (Xc) は油状物として得られたが, 醋酸と還流により脱水すると脱水体 (Xlc) を結晶性物質として通算収率 70% で得ることができた. Xlc をパラジウム-炭素を触媒としてメタノール中で接触還元し, 定量的に還元体 (XIIc) が得られた. XIIc の *o*-benzyl 基は接触還元に抵抗するので, 塩化水素を飽和した 70% エタノールと還流することによって 2-(4-hydroxybutyl)thiophene 誘導体 (XVII) とした.

この際 N-benzyl 基の開裂は認められず, 定量的に XVII が得られた. XVII は無色油状物であるが, ナトリウム-液安還元によって結晶性の N-monobenzyl 誘導体 (XVIII) に導き, 元素分析によって確認した.

ついで, XVII を四塩化炭素中, 当量の三臭化リンで brom 化して収率 68% で bromide (XIX) を得, さらに XIX を含水メタノール中シアン化ナトリウムと還流して nitrile (XX) に導いた. 最後に, XX を 48% 臭化水素酸と還流して加水分解および脱 N-benzyl 化を一挙に行ない約 60% の収率で dl-biotin (XXI) を得た. Harris 等⁹⁾ にしたがって *l*-arginine を用いて光学分割して得られる *d*-biotin は別途合成品^{3a)} および市販品と IR スペクトルおよび混融試験により同定し完全な一致を見た. 本法による dl-biotin の通算収率は thiolactone より 28% であった.

実 験 の 部¹⁰⁾

3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-(3-ethoxypropyl)-2-hydroxythiophane (II) 3-Ethoxypropyl bromide 22 g, 無水エーテル 33 ml, ベンゼン 16 ml に Mg リボン 3.2 g を加え, 緩やかに還流して Grignard 試薬を調製する. この Grignard 試薬をベンゼン 100 ml で希釈し, I 20.3 g を含むベンゼン 400 ml の溶液中

7) M.W. Goldberg, L.H. Sternbach, U.S. Patent 2489235 (1949) [C.A., 45, 186 (1951)].

8) J. McOmie, "Advances in Organic Chemistry," Vol. 3, Interscience Publishers, New York, 1963, p. 217.

9) S.A. Harris, D.E. Wolf, R. Mozingo, G.E. Arth, R.C. Anderson, N.R. Easton, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 2100 (1945).

10) 融点はすべて未補正.

に、攪拌しながら 7—10° で 1 hr に滴下する。さらに室温で 6 hr 攪拌をつづけた後、反応液に氷および 10% H_2SO_4 を加えて分解、ベンゼン層を分離し、5% NaHCO_3 , H_2O で順次洗浄。減圧下溶媒留去。残留物を MeOH に溶解し 5% NaOH 20 ml を加えて室温で 3 hr 攪拌。減圧下濃縮し、析出油状物をベンゼン抽出。抽出液を水洗し、 MgSO_4 で乾燥後、減圧下溶媒留去。残留結晶をエーテルで洗浄、汙取、 MeOH より再結晶して mp 114—115° の無色プリズム晶 21 g (80%) を得た (lit.^{3b)} mp 114.5—115.5°).

3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-oxotetrahydrofuran (III)¹¹⁾ 5-Acetoxy-3,4-(1',3'-dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-oxotetrahydrofuran^{3a)} 37 g を MeOH 300 ml に溶解。10% NaOH 80 ml を加え、攪拌しながら、0—5° で NaBH_4 2 g を少量ずつ加える。さらに室温で 2 hr 攪拌後、反応液を HCl で酸性にし、水浴上加温すると析出結晶は油状になる。 AcOEt で抽出。抽出液を水洗、 MgSO_4 で乾燥。溶媒留去し、残留物を MeOH より再結晶して無色プリズム晶 25.3 g (81%) を得た。mp 108—109° (lit.¹²⁾ 107—108°). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$: C, 70.79; H, 5.63; N, 8.69. Found: C, 70.98; H, 5.65; N, 8.68.

III と 3-Ethoxypropylmagnesium Bromide との反応 3-Ethoxypropyl bromide 12 g, Mg リボン 2 g, 無水エーテル 20 ml およびベンゼン 10 ml を緩やかに還流して得た Grignard 試薬を、ベンゼン 55 ml で希釈し、III 12.8 g を含むベンゼン 200 ml の溶液中に、攪拌しながら 7—10° で 1 hr に滴下する。さらに室温で 6 hr 攪拌後、前記同様に処理して IV 6.2 g (38%) を得た。mp 124—126° (AcOEt -石油エーテルより再結晶)。無色プリズム晶。 *Anal.* Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2$: C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82. Found: C, 70.42; H, 7.31; N, 6.90. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{O-H}}$ 3330, $\nu_{\text{C=O}}$ 1670 (KBr).

結晶母液の濃縮物をシリカゲルのカラム (ワコーゲル C-200, AcOEt 展開) に通して、V 2.3 g (11.6%) を得た。無色油状物。 *Anal.* Calcd. $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{N}_2$: C, 69.85; H, 8.49; N, 5.62. Found: C, 69.36; H, 8.53; N, 5.33. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{O-H}}$ 3400, $\nu_{\text{C=O}}$ 1675 (KBr).

Thiolactone (I) と *n*-Butylmagnesium Bromide との反応 Mg リボン 0.4 g, 無水エーテル 15 ml およびトルエン 15 ml の混合物に *n*-butyl bromide 2.1 g と無水エーテル 10 ml の溶液を、還流しながら滴下して Grignard 試薬をつくり、これに I 1 g を含むトルエン 30 ml の溶液を、攪拌しながら 0—3° で 40 min に滴下する。さらに、同温で 1 hr, 室温で 1.5 hr 攪拌後、反応液を氷および 10% H_2SO_4 で分解。有機層を分離し、5% NaHCO_3 , H_2O で順次洗浄。 MgSO_4 で乾燥し、溶媒留去。残留物をエーテル処理し、析出結晶を AcOEt -エーテルより再結晶して VIII 0.25 g (25%) を得た。mp 145—146° 無色針状晶。 *Anal.* Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$: C, 67.04; H, 5.92; N, 8.23. Found: C, 67.13; H, 5.96; N, 8.10. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{O-H}}$ 3330, $\nu_{\text{C=O}}$ 1670 (KBr).

結晶母液の濃縮物をシリカゲルのカラム (ワコーゲル C-200, CHCl_3 展開) に通して VII 1.05 g (72%) を得た。無色油状物。 *Anal.* Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$: N, 7.07. Found: N, 6.96. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{O-H}}$ 3330, $\nu_{\text{C=O}}$ 1700 (KBr).

I と Ethyl 3-Pentynate に EtMgBr の作用 EtBr 1.6 g, Mg リボン 0.3 g, および無水エーテル 10 ml より常法にしたがって得た Grignard 試薬を、I 2 g, ethyl but-3-yne-1-carboxylate 1.5 g およびベンゼン 40 ml の混液中に、攪拌しながら 7—10° で滴下し、さらに室温で 3 hr 攪拌する。反応液を氷および 2N HCl で分解。有機層を分離、水洗の後、溶媒留去。残留物を AcOEt -石油エーテルより再結晶して VI 0.8 g (37%) を得た。mp 116—117° 無色プリズム晶。 *Anal.* Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$: C, 68.46; H, 6.57; N, 7.60. Found: C, 68.39; H, 6.53; N, 7.69. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{O-H}}$ 3290, $\nu_{\text{C=O}}$ 1680 (KBr).

3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-1,2-trimethylenethiophanium Bromide (IX) EtBr 10 g, Mg リボン 1.7 g, および無水エーテル 20 ml より常法にしたがって得た Grignard 試薬をベンゼン 80 ml で希釈し、これに methylpropargylether 5.1 g を含むベンゼン 10 ml の溶液を室温で滴下し、さらに 2 hr 攪拌する。ついで、I 6.8 g を含むベンゼン 120 ml の溶液を加え、室温で 48 hr 攪拌する。反応液を NH_4Cl aq. で分解し、ベンゼン層を分離。水洗後、溶媒留去。油状物 8.6 g を得。これを EtOH 40 ml に溶解。5% Pd-C 2 g を添加して、水素圧 100 kg/cm^2 , 50—60° で 7 hr 接触還元後、汙過。汙液を濃縮。残留物を AcOH 80 ml に溶解して 1.5 hr 還流。 AcOH を減圧留去。残留物を AcOEt に溶解し、5% NaHCO_3 および H_2O で順次洗浄。溶媒留去し、残留油状物を MeOH 80 ml に溶解。 Ni -ケイソウ土触媒 (日輝化学, N-113) 3 g を添加して、水素圧 180—200 kg/cm^2 , 180° で 5 hr 接触還元後、汙過。汙液を濃縮。残留油状物を 18% HBr-AcOH 20 ml に溶解し、60—70° に 3 hr 加温。減圧濃縮。残留物に H_2O および AcOEt を加えて溶解。水層を分離し、 AcOEt 洗浄後、減圧濃縮。析出結晶を H_2O より再結して mp 220—221° の無色プリズム晶 0.5 g (12%) を得た。 (lit.⁷⁾ mp 220—222°). 標品と混融および IR スペクトルにより同定した。IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1710 (KBr).

3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-hydroxy-2-(4-phenoxybutyl)-thiophane (Xb) 4-Phenoxybutyl bromide 13 g, Mg リボン 1.2 g, 無水エーテル 20 ml, およびベンゼン 30 ml より得た Grignard 試薬をベンゼン 30 ml で希釈し、I 6.8 g を含むベンゼン 100 ml の溶液中に、攪拌しながら 7—10° で 40 min に滴下。さらに室温で 2 hr 攪拌の後、II の場合と同様に処理して mp 119—120° の無色プリズム晶 6.4 g (65%) (AcOEt -石油エーテルより再結晶) を得た。 *Anal.* Calcd. $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$: C, 71.29; H, 6.60; N, 5.73. Found: C, 71.48; H, 6.69; N, 5.71. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{O-H}}$ 3330, $\nu_{\text{C=O}}$ 1680 (KBr).

11) Goldberg 等¹²⁾ はジオキサン中、アルカリ性でラネーニッケルを触媒として接触還元して III を得ている。

12) M.W. Goldberg, L.H. Sternbach, U.S. Patent 2489233 (1949) [*C.A.*, 45, 185 (1951)].

3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-(4-phenoxybutyl)thiophane (XIIb) 前記 Xb 5 g を AcOH 50 ml に溶解. 2 hr 還流後, AcOH を減圧留去. 残留物を AcOEt に溶解し, 5% NaHCO₃, および H₂O で順次洗浄. MgSO₄ で乾燥し, 溶媒留去. 無色油状の脱水体 (XIb) 5 g を得. これを MeOH 50 ml に溶解し, Ni-ケイソウ土触媒 (日輝化学, N-113) 1.5 g を添加し, 水素圧 150 kg/cm², 200° で 4.5 hr 接触還元. 濾過. 濾液を濃縮して XIIb 5 g を得た. 収率. 定量的. 無色油状物.

XIIb の Na-liq. NH₃ 還元 前記 XIIb 7.2 g をトルエン 20 ml に溶解. ドライアイス-アセトン浴中 liq. NH₃ 50 ml を加え, 攪拌しながら Na 0.8 g を小片にわけて添加し, 10 min Na の青色が保持されるに至らしめた後, NH₄Cl の少量を加えて過剰の Na を分解する. liq. NH₃ を蒸発せしめ, 残留物にエーテルおよび 5% H₂SO₄ を加える. 析出結晶を濾取水洗. EtOH より再結晶して XIIIb 4.8 g (80%) を得た. mp 185—186°, 無色針状晶. *Anal.* Calcd. C₂₂H₂₆O₂N₂S: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.33. Found: C, 68.98; H, 6.92; N, 7.32.

XIIb の HBr-AcOH 処理 XIIb 3 g を 20% HBr-AcOH 30 ml に溶解. 水浴上 90—100° に 6 hr 加温後, 減圧濃縮. 残留物をベンゼンに溶解し, 1% NaOH および H₂O で順次洗浄して, ベンゼンを留去. 残留物にエーテルを加え, 析出結晶を AcOEt-石油エーテルより再結晶し XIV 0.3 g (13%) を得た. mp 167—168° 無色針状晶 (lit.^{3a)} 168—169°). *Anal.* Calcd. C₁₆H₂₁ON₂SBr: C, 52.03; H, 5.69; N, 7.59. Found: C, 52.26; H, 6.02; N, 7.53.

3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-(4-benzyloxybutyl)-2-hydroxy-thiophane (Xc) 4-Benzyloxybutyl chloride 12 g, Mg リボン 2 g, 無水エーテル 30 ml およびベンゼン 30 ml より得た Grignard 試薬をベンゼン 30 ml で希釈し, I 10 g を含むベンゼン 200 ml の溶液中に, 攪拌しながら 7—10° で 1 hr に滴下. さらに室温で 2 hr 攪拌の後, II の場合と同様に処理して無色油状物 10.6 g (74%) を得た. IR cm⁻¹: ν_{O-H} 3330, $\nu_{C=O}$ 1685 (KBr).

3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-(4-benzyloxybutylidene)thiophane (XIc) 前記 Xc 10 g を AcOH 200 ml と 2 hr 還流後, AcOH を減圧留去. 残留物を AcOEt に溶解し, 5% NaHCO₃, および H₂O で順次洗浄. MgSO₄ で乾燥し, 溶媒留去. エーテルを加えて放置すると結晶析出. エーテルより再結晶して mp 76—78° の無色リン片状晶 9.5 g (94.5%) を得た. *Anal.* Calcd. C₃₀H₃₂O₂N₂S: C, 74.35; H, 6.66; N, 5.78. Found: C, 74.47; H, 6.52; N, 5.85.

3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-(4-benzyloxybutyl)thiophane (XIc) 前記 XIc 10 g を MeOH 20 ml に溶解. 5% Pd-C 2 g を添加し, 水素圧 70—100 kg/cm², 100—110° で 4 hr 接触還元. 濾過, 濾液を濃縮し, 残留物をエーテル-石油エーテルより再結晶して mp 56—58° の無色リン片状晶 10 g を得た. 収率定量的. *Anal.* Calcd. C₃₀H₃₄O₂N₂S: C, 74.04; H, 7.04; N, 5.76. Found: C, 74.24; H, 7.04; N, 5.71.

3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-(4-hydroxybutyl)thiophane (XVII) 前記 XIc 6 g を 70% EtOH 100 ml に溶解. HCl ガスを飽和し, 20 hr 還流. 1/3 量まで濃縮, CHCl₃ および H₂O を加えて振り, CHCl₃ 層を 5% NaHCO₃ および H₂O で順次洗浄. MgSO₄ で乾燥して溶媒留去. 無色油状物 4.9 g を得た. 収率定量的.

3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-(4-bromobutyl)thiophane (XIX) 前記 XVII 5 g を CCl₄ 20 ml に溶解. 攪拌しながら PBr₃ 0.5 ml を滴下. さらに 60° で 15 hr 攪拌後, CHCl₃ および H₂O を 30 ml ずつ加えて振り, 有機層を分離. H₂O で数回洗浄し, MgSO₄ で乾燥. 溶媒留去. 残留物をヘキサンより再結晶して mp 62—63° の無色針状晶 3.85 g (68%) を得た. *Anal.* Calcd. C₂₃H₂₇ON₂SBr: C, 60.12; H, 5.92; N, 6.10. Found: C, 61.56; H, 6.10; N, 6.12.

3,4-(N-Monobenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-(4-hydroxybutyl)thiophane (XVIII) XVII 0.95 g をトルエン 5 ml に溶解し, liq. NH₃ 20 ml および Na 0.3 g を用いて XIIIb の場合と同様に処理して mp 156—157° の無色針状晶 0.3 g (41%) (EtOH-石油エーテルより再結晶) を得た. *Anal.* Calcd. C₁₆H₂₂O₂N₂S: C, 62.72; H, 7.24; N, 9.14. Found: C, 62.41; H, 7.26; N, 9.07.

3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-thiophanevaleronitrile (XX) 前記 XIX 3.5 g を MeOH 120 ml に溶解. NaCN 3.5 g を含む H₂O 15 ml の溶液を加え, 15 hr 還流. 反応液を減圧濃縮し, 残留物に AcOEt および H₂O を加えて振り, AcOEt 層を分離. H₂O で数回洗浄し, MgSO₄ で乾燥. 溶媒を留去し, 残留物を AcOEt-石油エーテルより再結晶し mp 70—72° の無色プリズム晶 3 g (97%) を得た. *Anal.* Calcd. C₂₄H₂₇ON₃S: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36. Found: C, 71.23; H, 6.58; N, 10.29.

dl-Biotin (XXI) 前記 XX 2 g を 47% HBr 60 ml と 3 hr 還流. 冷後, ベンゼン抽出. 水層を減圧濃縮. 残留物を熱湯に溶解し ethylene dichloride で抽出. 水層を減圧濃縮し析出結晶を濾取. 水洗. 濾液を合し, Na₂CO₃ で中和. さらに Na₂CO₃ 1 g を加え, 氷冷下酸性になるまで COCl₂ を導入. 析出結晶を濾取. EtOH および H₂O で洗浄. 結晶を合し, H₂O より再結晶. mp 227—228° の無色針状晶 0.75 g (61%) を得た. (lit.^{3a)} 232—234°) 標品と混融および IR スペクトルにより同定した. 文献⁹⁾ にしたがって *l*-arginine で光学分割して *d*-biotin を得. mp 231—232° 無色針状晶. $[\alpha]_D^{25}$ 90.9° ($c=1.28$, 0.1N NaOH) (lit.⁷⁾ mp 232—234°, $[\alpha]_D^{25}$ 91.3 ± 0.5° ($c=1$, 0.1 N NaOH)). IR cm⁻¹: ν_{N-H} 3380, 3330, $\nu_{C=O}$ 1710, 1685, ν_{O-H} 2800—3000.

謝辞 本研究に際し御配慮を賜った山之内製薬株式会社社長 山内健二氏, 専務取締役 渡辺順平氏に深謝します. また元素分析室ならびに測定課のかたがたに感謝します.