(+)-ビオチンの実用的新規 合成法の開発

関 雅彦*
木村 真弓

Development of a Novel and Practical Synthesis of (+)-Biotin

Masahiko Seki* and Mayumi Kimura

Three approaches to biotin (**1**), *i.e.*, the Cyanohydrin method and the Strecker methods I and II, have been investigated with L-cysteine as a starting material and the last one was found to be so efficient to be applied to a multi-kilogram-scale preparation. α -Amino aldehyde **46**, which was readily derived from L-cysteine, was subjected to the Strecker reaction to afford *syn*- α -amino nitrile **47** with high diastereoselectivity and in high yield. The compound **47** was converted to amide **48** in high yield by applying Katritzky's protocol. Novel *S,N*-carbonyl migration of **48** and subsequent hydrolysis enabled clean conversion to **37** that is a precursor to a key intermediate **38** for **1**. The Fukuyama coupling reaction of **38** with a zinc reagent by the use of our modified procedure employing heterogeneous Pearlman's catalyst allowed efficient installation of the 4-carboxybutyl chain. Short steps, high yield, and ease of operation of the present approach would permit the hitherto most efficient access to **1**.

Key words: (+)-biotin, vitamin H, asymmetric synthesis, L-cysteine, cyanosilylation, allylic amination, Strecker reaction, *S,N*-carbonyl migration, Fukuyama coupling reaction, Pearlman's catalyst

はじめに

ビオチン(**1**)¹⁾は、動物飼料や総合ビタミン剤の添加物として注目され、現在、全世界で年間約80トン工業生産されている。**1**の全合成は約50年前に達成されたが、これまで発酵法等の優れた代替法がなく、実生産においてもこの初期の全合成法が用いられてきた²⁾。**1**の合成法としては、光学分割を用いる方法、L-システイン、L-アスパラギン酸³⁾または糖を出発物に用いるキラルプール法や不斉合成法など、これまで多くの方法が報告されているが、これらのほとんどは、工程が長く、高価な試薬や低温が必要であるなどの問題点があった⁴⁾。筆者らは、入手容易なL-システインを出発物に用いる3つの方法(シアノヒドリン法⁵⁾、ストレッカー法I⁶⁾、II⁷⁾)について検討し、**1**を短工程かつ高収率に得る実用的新規合成法(ストレッカー法II)の開発に成功したので紹介する。

1. シアノヒドリン法⁵⁾

ビオチン(**1**)の製法を開発するにあたって、まず、ス

* 田辺製薬株式会社ロジスティクスセンター購買部輸出入課
()

* Export & Import Group, Purchasing Department, Logistics Division Tanabe Seiyaku Co., Ltd. ()

キーム **1** に示した合成戦略を立案した。**1**の双環性骨格は、ウレイド体 **6** のパラジウム触媒による分子内アリル化により構築できると考えた。パラジウム触媒を用いるアリル化反応は立体保持で進行すると予想されるので⁸⁾、環化前駆体 **6** はシス体である必要がある。**6** は *anti*-ヒドロキシケトカルボン酸体 **5** から Boc 基およびベンジリデンアセタールの除去を経て調製できる。また、**5** は、*anti*-O-TMS シアノヒドリン **4** を 1,4-ジブプロモタンから調製した Di-Grignard 試薬と反応させ、*in situ* に二酸化炭素で処理することにより合成できる。さらに、シス体の **6** を得るためには、 α -アミノアルデヒド体 **3** のアンチ選択的シアノシリル化が必要である。 α -アミノアルデヒド体 **3** は L-システインより β -アミノアルコール体 **2** を経て得ることができる。

α -アミノアルデヒド体 **3** は L-システインから文献法⁹⁾に基づいて調製される β -アミノアルコール体 **2** を酸化することによって得られる。**2** の Swern 酸化は 81% と高収率に進行することが報告されているが¹⁰⁾、 -60°C

という低温が必要である。そこで、より緩和な反応条件下進行する方法として安価な $\text{SO}_3\text{-py}$ 錯体を用いる酸化¹¹⁾を検討した(表 1)。

Scheme 1

Table 1 Oxidation of 2 to 3.

Entry	$\text{SO}_3\text{-py}$ (equiv)	Et_3N (equiv)	Solvent	T ($^{\circ}\text{C}$)	Yield (%)	d.e. ^b (%)
1	2.0	2.0	DMSO	20	82	97
2	2.0	2.0	DMSO	30	58	97
3	2.0	2.0	DMSO	40	24	96
4	2.5	2.5	DMSO-toluene (5:1)	10	quant. (95) ^c	96 (>99) ^d

^a The reactions were conducted on 10 mmol scale, except entry 4 (0.2 mol).

^b Determined by HPLC after reduction (NaBH_4) of 3 to 2.

^c Isolated yield after crystallization from AcOEt -hexane.

^d d.e. after crystallization from AcOEt -hexane.

その結果、DMSO 中 20°C で 2.0 当量のトリエチルアミン存在下 2.0 当量の $\text{SO}_3\text{-py}$ を 2 に作用させることにより、収率 82%、97% d.e. で 3 を得ることができた(表 1, Entry 1)。本反応は、高温では分解を伴いより低温で良好な収率を与えることが明らかになったため(表 1, Entries 2, 3)、溶媒として凍らないトルエン-DMSO 混合溶媒を用い 10°C で反応を行ったところ、反応は定量的かつ高選択的に進行し、再結晶を経て 3 を単一なジア

ステレオマーとして収率 95% で得ることができた(表 1, Entry 4)。

1.1 連続する 2 個の不斉中心の構築

次に、合成戦略に従い、3 のアンチ選択的なシアノシリル化を検討した。高アンチ選択的なシアノシリル化法として、(*R*)-*N*-Boc-2,2-ジメチルチアゾリジン-4-カルバルデヒド (Garner's aldehyde) に Lewis 酸触媒存在下シアノ化水素を反応させる方法が知られている¹²⁾。そこで、まず、この方法を 3 のシアノシリル化へ応用することを試みた。しかし、Lewis 酸として ZnI_2 , ZnBr_2 または $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 等を試みたが、分解を伴い 4 はほとんど得られなかった。

一方、向山らは Lewis 塩基を用いたアルデヒドのシアノシリル化を報告している¹³⁾。そこで、次に、Lewis 塩基を用いた 3 のシアノシリル化を検討した。その結果、10 mol% のトリエチルアミン存在下、1.1 当量のトリメチルシリルシアニド (TMSCN) を用いて -10°C で反応を行うことによって 0.5 時間で反応が完結し、選択性は低いものの 4 を高収率で得ることができた(表 2, Entry 1)。本反応は活性種が Lewis 塩基と TMSCN により生じた超原子価シリコン化合物であり、Felkin-Ahn モデル¹⁴⁾(図 1)を経て進行すると考えられるので、より

Table 2 Cyanosilylation of 3 to 4 in the presence of Lewis base^a.

Entry	Additive	T ($^{\circ}\text{C}$)	t (h)	Yield (%)	anti/syn ^b
1	Et_3N	-10	0.5	96	72:28
2	Cy_2NH	-10	0.5	98	84:16
3	$i\text{-Pr}_2\text{NH}$	-10	0.5	96	90:10
4		-10	0.5	99	88:12
5	TMEDA	-10	0.5	83	55:45
6		-10	0.5	96	74:26
7	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}$	-10	0.5	97	89:11
8	$i\text{-Pr}_3\text{N}$	-10	0.5	96	90:10
9	$n\text{-Bu}_3\text{N}$	-10	0.5	92	77:23
10	$n\text{-Bu}_3\text{P}$	-10	0.5	96	92:8
11	$i\text{-Pr}_3\text{P}$	25	18	89	88:12
12	$t\text{-Bu}_3\text{P}$	25	19	84	88:12
13	$(n\text{-BuO})_3\text{P}$	25	27	95	80:20
14	$(i\text{-PrO})_3\text{P}$	25	18	95	86:14

^a The reactions were conducted on 1 mmol scale.

^b Determined by HPLC analysis of the crude mixture after desilylation with aqueous citric acid.

Fig. 1 A proposed mechanism for the Lewis base-catalyzed cyanosilylation of 3.

立体的にかさ高い Lewis 塩基を用いれば、アンチ選択性の向上が期待できる。実際、トリエチルアミンに代わり、よりかさ高い二級あるいは三級アミンを用いて反応を試みたところ、立体選択性は *anti/syn* = 74 : 26 – 90 : 10 と向上することがわかった(表 2, Entries 2–4, 6–9)。さらに、トリアルキルホスフィンもシアノシリル化反応を効率良く触媒することがわかった。中でも立体的にかさ高く、Lewis 塩基性の強いトリブチルホスフィンを用いることによって 4 を高立体選択的かつ高収率 (*anti/syn* = 92 : 8, 96%) で得ることができた(表 2, Entry 10)。また、トリアルキルホスフィンのうち、よりかさ高いもの(トリイソプロピルホスフィン、およびトリ-*t*-ブチルホスフィン)や電子供与性がより低いもの(トリブトキシホスフィン、およびトリイソプロポキシホスフィン)は反応を進行させるためには高い反応温度が必要であり(25 °C)、選択性の低下につながることもわかった(表 2, Entries 11–14)。このように、トリブチルホスフィンを触媒として用いることで高収率と高選択性を同時に実現することができた。

1.2 Di-Grignard 試薬を用いる 4-カルボキシブチル

側鎖の導入

4-カルボキシブチル側鎖の導入は、1,4-ジブロモブタンより調製した Di-Grignard 試薬を、系中で発生させた *O*-TMS-シアノヒドリン 4 と反応させた後炭酸ガスで処理することによって行った(表 3)。本反応は溶媒の影響を大きく受ける。THF 中で行うと低収率(20%)であったが、エーテル中では収率が 61% まで向上した(表 3, Entries 1, 2)。また、工業的に使用が困難なエーテルの代替溶媒を検討した結果、ブチルエーテルとトルエンの混合溶媒を用いることにより、収率 79% で 5 を得ることができた(表 3, Entry 5)。5 の *anti/syn* 比は 92 : 8 であったが、メチルエステル体 8 へと変換し、再結晶で精製することによって 8 を収率 73%, *anti/syn* = > 99 : 1, > 99% ee で得ることができた(スキーム 2)。

1.3 閉環

保護基の除去とテトラヒドロチオフェン環への環化は、当初ヒドロキシケトン体 8 を用いて行うことを想定していた(スキーム 3)。8 に対し塩化水素を作用させることにより Boc 基とベンジリデンアセタールの除去が効率よく進行した。このものにベンジルイソシアナートと反応させたところ、ケトン体 12 と環化体 13 の混合物

Table 3 Formation of the 4-carboxybutyl chain with Di-Grignard reagent^a.

Entry	Solvent	t (h)	Yield ^c (%)
1	THF	1	20
2	Et ₂ O	1	61
3	Et ₂ O/toluene (1:3)	1	74
4	<i>n</i> -Bu ₂ O	0.5	76
5	<i>n</i> -Bu ₂ O/toluene (1:2)	0.5	79 ^d

^a The reactions were conducted on 10 mmol scale except entry 5 (0.15 mol scale).

^b The ratio obtained for all conditions.

^c Determined by HPLC.

^d Isolated yield.

(a) (i) Me₂SO₄, K₂CO₃, DMF (ii) Crystallization from AcOEt-hexane, 73%.

Scheme 2

(12/13 = 3 : 1, 75 %) が得られた。化合物 12 はジオール 9 から E₁-脱離と水酸基の分子内求核攻撃によって生成した中間体 10 から、Zaitsev 則¹⁵⁾に従って *endo* 選択的なオレフィン化が進行して得られたものと考えている。化合物 12 から 13 への環化は THF 中 0.1 当量の DBU を作用させることにより、高収率に進行した。しかし、化合物 13 の C-4 位の立体配置は目的とするものとは逆であった。また、DBU を用いて 12 より導いた 13 はラセミ体であることも明らかになった。環化体 13 の *N*-ベンジル基は X 線結晶解析により二環性骨格の concave 面を覆っていることがわかった(図 2)。そのため、本反応では *N*-ベンジル基との立体障害を避ける立体経路を通して 4-メトキシカルボニルブチル側鎖と水酸基がシスである 13 を与えたと考えられる。次に、C-4 位が所望の立体配置を有する中間体を得るために、14 のような無置換のウレイド体を経由する環化を試みた(スキーム 4)。化合物 8 を塩化水素と作用させた後シ

(a) (i) HCl-AcOEt, (ii) BnNCO, Et₃N, THF, 75%, **12/13** = 3:1;
(b) DBU (0.1 equiv), THF, 73%.

Scheme 3

Fig. 2 The ORTEP II diagram of compound 13.

アン酸カリウムと反応させることによってウレイドの形成と環化が引き続き進行したが、C-4位の立体選択性は認められず、**15**のエピマーの1:1混合物が得られるに留まった。そこで、立体的に不安定なケトン体(**12**, **14**)を経由せず目的とする *exo*-オレフィン体を得るために、化合物 **8** をカーボネート体 **16** へと変換した(スキーム5)。これにより、カーボネートのI効果および立体効果が働いて *exo*-オレフィン体が優先的に得られると考えた。実際、カーボネート体 **16** を塩化水素で処理したと

(a) (i) HCl-AcOEt, (ii) KOCN, 74%.

Scheme 4

(a) ClCO₂Me, Et₃N, DMAP, THF, quant. (b) HCl/EtOAc; (c) KOCN, THF, 77%.

Scheme 5

ころ、Boc基およびベンジリデンアセタールの除去とともに、環化および脱水が一挙に進行し *exo*-オレフィン体 **18** が得られた。このものは単離することなくシアン酸カリウムで処理することにより、環化前駆体であるウレイド体 **6a** を収率77%で得ることができた。しかし、**6a** のシス/トランス比は58:42とC-3位のエピメリ化が進行していることが明らかになった。保護基の除去と環化は、脱Boc、脱ベンジリデンアセタール、環化および脱水を経て進行すると考えられる(スキーム6)。また、C-3位のエピメリ化はこれら中間に存在するケトン体(**19**, **20**)がエノール化することによって進行すると考えられるため、メタノールおよびMS3 Åを添加し反応を加速してこれらケトン体が長く存在しないようにすればエピメリ化を抑制できると考えた。実際、これらの添加により、シス/トランス比が62:38と若干改善された(表4, Entry 1)。また、トルエン中反応を行うことによりシス/トランス比が85:15となり、エピメリ化がかなり抑制されることがわかった(表4, Entry 2)。一方、メ

Scheme 6

タノールを 10 当量添加すると、MS 3 Å 非存在下でもシス/トランス比は 94 : 6 となった(表 4, Entry 3)。また、塩化アセチルメタノールの系では反応が極めて速く一時間で反応が完結しシス/トランス比も 98 : 2 とエピメリ化をほぼ完璧に抑制することができた(表 4, Entry 4)。

次に、得られたウレイド体 6a の環化反応を検討した(表 5)。その結果、含水 THF 中、パラジウム触媒存在下、亜リン酸トリエチルと重曹で処理することによって期待通り目的とするデヒドロバイオチン誘導体 7a が得られたが低収率 (30%) であった(表 5, Entry 1)。また、塩基を用いない系や重曹の代わりにより強力な塩基 (NaH) を用いた場合には、各々、チオフエン誘導体 23 や 2-オキサゾリジノン誘導体 24 が得られるに留まり、有効な手段ではないことがわかった(表 5, Entries 2, 3)。一方、De Clercq らは、エンカルバモイルアジド体(25, 26)の環化反応における、一位窒素原子の置換基効果について報告している(スキーム 7)。すなわち、無置換体 25 の場合には脱離が進行して(25 → 27)全く環化しないのに対し、ベンジル基で置換した 26 は良好な収率で環化体 28 を与える。そこで、同様な置換基効果を期待して窒素原子上にベンジル基を有する基質 6b の合成と環化反応を検討した。*N*-ベンジル体 6b の合成は、無置換体 6a の合成を少し修飾することによって簡便に行うことができた。すなわち、ケトエステル体 16 の保護基を先と同様の方法で除去した後、還元的

にベンジル化しシアン酸カリウムで処理することにより、ワンポット反応で *N*-ベンジル体 6b を収率 82% で得た(スキーム 8)。なお、得られた *N*-ベンジル体 6b は *Z* 体 (>99% ee) であることを X 線結晶解析によって確認した。*N*-ベンジル体 6b を、無置換体 6a の場合と同条件で環化することにより、60% と環化収率を大幅に向上させることができた(表 5, Entry 4)。さらに、収率の向上とパラジウム触媒の減量を目的として検討した結果、含水 DMF 中で相間移動触媒存在下、より高い温度で反応を行うことによって収率 77% で目的物を得ることに成功した(表 5, Entry 6)。以上のように、*N*-ベンジル体 6b を用いることにより (+)-バイオチンの双環性骨格を高収率に構築することができた。

この環化反応のメカニズムとしては、次のようなものが考えられる。すなわち、6b が立体反転を伴いながら

Table 4 Synthesis of 6a from 16^a.

Entry	Reagent (equiv)	MeOH (equiv)	MS-4Å (wt %)	Solvent	T (°C)	t (h)	Yield ^b (%)	cis/trans ^b
1	HCl-AcOEt (20)	0	1	AcOEt	25	7	83	62:38
2	HCl-AcOEt (20)	0	1	toluene	0	5.5	74	85:15
3	HCl-AcOEt (20)	10	0	toluene	0	5	74	94:6
4	AcCl (20)	30	0	toluene	0	1	86 ^c	98:2

^a The reaction were conducted on 0.2 mmol scale.

^b Determined by HPLC.

^c Isolated yield.

Table 5 Palladium-catalyzed ring closure.

Entry	Compd	R	Pd(OAc) ₂ (mol%)	Base	<i>n</i> -Bu ₄ NCl (mol%)	Solvent	T (°C)	t (h)	Product	Yield (%)
1	6a	H	30	NaHCO ₃	0	THF-H ₂ O	38	24	7a	30 ^b
2	6a	H	30	none	0	THF-H ₂ O	38	24	23	78
3	6a	H	30	NaH	0	THF-H ₂ O	38	24	24	66
4	6b	Bn	10	NaHCO ₃	0	THF-H ₂ O	38	24	7b	60
5	6b	Bn	10	NaHCO ₃	10	DMF	80	5	7b	63
6	6b	Bn	10	NaHCO ₃	10	DMF	100	2	7b	77 ^b

^a Determined by HPLC.

^b Isolated yield.

The reaction scheme illustrates the synthesis of compound **7b** from **6b** through intermediate **30**. The scheme is divided into two main parts by a double slash (//).

Top Part: Compound **6b** (a 2,5-dihydrothiophene derivative with a benzylcarbamate group and a methyl 4-oxopentanoate side chain) reacts with $\text{Pd}(0)$ to form intermediate **29**. Intermediate **29** is shown in two conformations: one with the carbamate group in an endo position (labeled **A**) and one with it in an exo position (labeled **B**). The transition from **29** to **7b** is indicated by a downward arrow labeled **A**, showing the formation of a new C-N bond and the loss of the side chain.

Bottom Part: Compound **31** (a 2,5-dihydrothiophene derivative with a benzylcarbamate group and a methyl 4-oxopentanoate side chain) is shown in equilibrium with intermediate **32**. Intermediate **32** is shown in two conformations: one with the carbamate group in an endo position (labeled **A**) and one with it in an exo position (labeled **B**). The transition from **32** to **7b** is indicated by a downward arrow labeled **A**, showing the formation of a new C-N bond and the loss of the side chain.

Scheme 9

オチン(1)へと2工程、収率85%で変換することができた(スキーム10)。

Scheme 10

以上、シアノヒドリン法を要約すると、入手容易な L-システインを出発物に用いて、 α -アミノアルデヒド誘導体の高立体選択的シアノシリル化(3 $\rightarrow$ 4)、Di-Grignard 試薬を用いた側鎖の導入(4 $\rightarrow$ 5) およびパラジウムを用いた環化反応(6b $\rightarrow$ 7b)を鍵反応として、11工程、総収率 25%で(+)-ビオチン(1)を得ることができた。本法は実用性が高く当初工業化する予定だったが、Di-Grignard 試薬を用いた反応で -20°C の低温設備が必要であることが工業化するうえで大問題となった。そこで、低温反応を必要としない別法(ストレッカー法 I)を考案した。

2. ストレッカー法¹⁾

まず、L-システインから容易に得られるアルデヒド体 34 のストレッカー反応によってジオチンの連続する 2 個の不斉中心を構築することを考えた。続いて、アミノニトリル体 35 のアミド化および環化を経て双環性化合物 36 へと導く。最後に、36 を還元的に開環、加水分解および閉環すれば文献既知の鍵合成中間体 38 が得られると考えた(スキーム 11)。中間体 38 から、Grignard 反

Scheme 11

応を用いる側鎖導入²⁾を経て(+)-ピオチン(1)へと導くことができる。L-システインより、シアノヒドリン法と同様な手法を用いて、アセタール化、還元、カルバメート化および酸化を経てアルデヒド体 **34a, b** を各々単一のジアステレオマーとして高収率で得た(スキーム 12)。

Scheme 12

次に、アルデヒド体 **34a, b** に対するストレッカー反応について検討した。まず、**34a** に MS 4 Å 存在下ベンジルアミンを作用させて系中にイミンを発生させ、そこに TMSCN を加えたところ、 α -アミノニトリル体 **35a** が収率 84% で得られた。この時、選択性は $syn/anti = 2:1$ と中程度であった。同様に、**34b** を基質として用いた場合にも同程度の選択性で反応が進行することが確認された。なお、 syn -**35a** の構造は、対応する塩酸塩の X 線結晶解析によって決定した。

ストレッカー反応の立体選択性の発現機構は、次の通りであると推察される(スキーム 13)。すなわち、系中

Scheme 13

に発生するイミンの立体配置は、**41** のようにかさ高いカルバメート基を含むチアゾリジン環とベンジル基が反対側に配向した *E* になっていると考えられる。TMSCN は、ケイ素と基質 **41** のイミノ基がハイパーバレントな

結合を形成することにより活性化され、分子内反応で *si* 面より付加するため、 syn -**35** が優先的に得られたと考えられる。

次に、得られた α -アミノニトリル体 **35** の双環性化合物 **42** への環化を試みたが、逆ストレッカー反応等の副反応のため目的物は得られなかった(スキーム 14)。そ

Scheme 14

こで、**35** をアミド化した後、環化を行うことにした。**35** に対し酸を作用させたが、難溶性の塩酸塩を形成し環化が進行しなかった。そこで、過酸化水素を用いる Katritzky の手法¹⁷⁾を適用した。その結果、アミド化は円滑に進行し、収率 60–65% でアミド体 syn -**43a, b** を得ることができた(スキーム 15)。この反応において、

Scheme 15

anti 体のアミド体 *anti*-**43b** はほとんど生成しなかった。また、環化体 **42** の生成も確認されなかったことから、逆ストレッカー反応を経て *anti*-**35b** の選択的な分解が起こったと考えられる。これは、*anti*-**35b** は syn -**35b** と比較してシアノ基とチアゾリジン環の立体障害が小さいためアミノ基の脱プロトン化と続く、逆ストレッカー反応を引き起こす antiperiplanar なコンホメーションをとり易いためであると考えられる(図 3)。

アミド体 **43a** を DMF 中 150°C で 8 時間加熱したが、

Fig. 3

環化は全く進行しなかった。しかし、フェノキシカルボニル基を有する **43b** においては DMF 中 100 °C に加熱すると環化が進行し、二環性化合物 **36** が収率 60% で得られた。なお、本反応では C-2 位のエピメリ化が進行し、**36** はフェニル基が convex 側に配向した立体構造を有すると考えられる。二環性化合物 **36** は酢酸中亜鉛末を作用させることによって炭素-硫黄結合が還元的に開裂し、110 °C で塩酸で処理することにより、チオールカルボン酸体 **37** が収率 87% で得られた。チオールカルボン酸体 **37** はピリジン存在下 DCC および *p*-TsOH を作用させて既知の中間体 **38** へと導いた。

本法は低温を必要としないが、アミド化が低収率である。また、L-システインをかさ高いフェノキシカルボニル基で保護することも atom economy の観点から効率的であるとは言えない。さらに、側鎖の導入に多工程 (6 工程) を要する。そこで、筆者らは、(+)-ビオチンの合成法として、L-システインの新しい保護基を用い、側鎖の導入に福山反応を応用した別法 (ストレッカー法 II) を考案した。

3. ストレッカー法 II⁷⁾

L-システインの新しい保護基として 2-チアゾリジノン誘導体 **44** を考案した (スキーム 16)。この化合物は安

Scheme 16

定なチオカルバメート構造を有しており、4 位置換基の各種変換反応に耐えうると考えられる。また、変換反応の後、XH 基の酸性度がチオール基より高い場合、加熱により *S*, *X*-カルボニル転位 (**44** → **45**) が進行し¹⁸⁾チオール基が遊離すると考えた。なお、本反応は異性化反応の一種でありその分子収率¹⁹⁾は 100% である。また、転位したカルボニル基が目的物の部分構造の 1 つである場合、通常の前置に必要の保護・脱保護の工程が不要となる。このコンセプトに基づいてビオチンの新しい合成法としてストレッカー法 II を考えた (スキーム 17)。

まず、L-システインからアルデヒド体 **46** を合成しストレッカー反応によって連続する 2 個の不斉中心を構築することを考えた。続いて、アミド体 **48** を加熱することによって前述の *S*, *N*-カルボニル転位が進行し、加水分解を経てチオールカルボン酸体 **37** を得ることを計画した。さらに、**37** は環化と異性化によりチオラクトン体 **38** へと変換した後、亜鉛試薬を用いる福山反応²⁰⁾によって側鎖を導入 (**38** → **49**) すれば (+)-ビオチン (**1**) が

Scheme 17

短工程に得られると考えた。

3.1 連続する 2 個の不斉中心の構築

まず、*N*-ベンジル体 **52** の合成について述べる。L-システインをクロロ炭酸フェニルで閉環後、当初、エステル化してベンジル化する予定だったが、エステル体 **51** のベンジル化には催涙性が強く工業的に入手困難なベンジルプロミドが必要である (表 6, Entries 1, 2)。種々検討した結果、含水 DMSO 中反応を行うことにより、安価で催涙性の少ないベンジルクロリドを用い、しかもカルボン酸をエステル化することなく、位置選択的に *N*-ベンジル化できることを見出した (表 6, Entry 5)。なお、本反応には DMSO が不可欠であり DMF やアセトニトリル中では全く反応が進行しなかった (表 6, Entries 3, 4)。

Table 6 Synthesis of *N*-benzyl-2-thiazolidinone **52**.

L-Cysteine

$\xrightarrow[\text{H}_2\text{O, toluene}]{\text{ClCO}_2\text{Ph, NaOH}}$

95%

50: R = H
51: R = Et

$\xrightarrow[\text{Solvent}]{\text{BnX, Base}}$

52: R = H
53: R = Et

$\xrightarrow[\text{quant.}]{\text{EtOH, SOCl}_2}$

Entry	R	BnX	Base	Solvent	Temp. (°C)	Period (h)	Yield ^a (%)	ee (%)
1	Et	BnBr	K ₂ CO ₃	DMA	25	14	89	99
2	Et	BnCl	K ₂ CO ₃	DMSO	25	2	60	81
3	H	BnCl	NaOH	CH ₃ CN-H ₂ O	25	21	trace	-
4	H	BnCl	NaOH	DMF-H ₂ O	25	20	trace	-
5	H	BnCl	NaOH	DMSO-H ₂ O	25	15	94	>99

^aDetermined by HPLC.

また、これらの閉環およびベンジル化をワンポット反応で行うことにも成功した (スキーム 18)。すなわち、

L-システインを開環した後、水層に DMSO、苛性ソーダおよびベンジルクロリドを加えることにより、*N*-ベンジル体 52 を収率 83% で得ることができた。

(a) ClCO_2Ph , NaOH , H_2O , toluene, 25°C , 2 h; (b) BnCl , NaOH , DMSO , H_2O , 25°C , 15 h.

Scheme 18

次に、52 からアルデヒド体 46 への変換について検討を行った。52 をボラン還元して得られたアルコール体 53 を Swern 酸化または Corey-Kim 酸化に付すことにより、アルデヒド体 46 が高収率に得られたが (表 7, Entries 1, 2), 低温反応が必要であり設備的な制約から工業的製法として採用することができなかった。これに代わる方法を種々検討した結果、TFA, ピリジンを触媒に用いる Moffatt 酸化により、 50°C という緩和な反応条件下、目的物 46 が高収率かつラセミ化を伴わず得られることを見出した (表 7, Entry 4)。

Table 7 Synthesis of 2-thiazolidinone-4-carbaldehyde 46.

Entry	Reagent (equiv)	Solvent	Temp. ($^\circ\text{C}$)	Period (h)	Yield ^a (%)	ee (%)
1	$(\text{COCl})_2$, Et_3N (2.2) (5)	$\text{DMSO}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-20 to -10	1	93	97
2	Cl_2 , DMS , Et_3N (2.2) (4.8) (5)	CH_2Cl_2	-30 to -20	1	93	99
3	DCC , H_3PO_4 (1.5) (0.25)	toluene	50	3	74	99
4	DCC , TFA, pyridine (1.2) (0.2) (0.2)	AcOEt	50	3	95	>99

^aDetermined by HPLC.

得られたアルデヒド体 46 にベンジルアミンを作用させてイミンとした後、各種溶媒中 TMSN 反応させたところ *syn*-アミノニトリル体 47 が高収率に得られた (表 8)。反応の立体選択性は溶媒の種類で変化した、トルエン中で最も高い立体選択性が発現した (表 8, Entry 3)。また、得られた *syn*-アミノニトリル体 47 は DMSO 中過酸化水素および炭酸カリウムを用いる Katritzky 法¹⁷⁾で高収率にアミド体 48 へと変換することができた。なお、これらの変換反応でラセミ化は全く起こらなかった。

本反応の活性種は、前述の通り超原子価シリコン化合物であり、最も大きい置換基と反対側からシアニドが分

Table 8 Strecker reaction of 46.

Entry	Solvent	Yield (%) ^a	<i>syn/anti</i>
1	AcOEt	98	16:1
2	CH_2Cl_2	95	20:1
3	toluene	96	28:1
4	toluene-DMSO	94	7:1

^aDetermined by HPLC.

Fig. 4 A proposed mechanism for the Strecker reaction of 46.

子内反応で攻撃すると考えると、本反応のシン選択性が説明される (図 4)²¹⁾。

3.2 *S*, *N*-カルボニル転位

次に、得られたアミド体 48 からチオールカルボン酸体 37 への環変換反応を検討した (スキーム 19)。先にも述べたように、アミド体 48 を加熱するとビシクロ体 54 を経て *S*, *N*-カルボニル転位が進行すると考えられる。実際、アミド体 48 を DMF 中 90°C で 1 時間加熱することにより、*S*, *N*-カルボニル転位が円滑に進行し、得られたチオールアミド体 55 を単離することなく塩酸水を加え 3 時間加熱することによって所望のチオールカルボン酸体 37 を高収率に得ることができた。なお、本反応ではジスルフィド体への酸化が危惧されたが、溶媒を完全に脱気し反応中窒素バブリングすることによってジスルフィド体への酸化を完璧に抑制することができた。

3.3 閉環・異性化

次に、得られたチオールカルボン酸体 37 からチオラクトン体 38 への変換反応について検討した。この反応は既に Poetsch らにより報告されているが²²⁾、文献記載の反応条件を追試したところ、収率 57% でしか目的物 38 が得られなかった (表 9, Entry 1)。この反応の中間体を精査した結果、まず、トランス体 *trans*-38 へと閉環した後、シス体 38 へ異性化することが明らかになった。そこで、収率の向上を狙って、まず、Bodenら²³⁾が報告しているマクロラクトン化の触媒²³⁾を用いて反

Scheme 19

応を試みたところ、収率 63% で目的物を得た (表 9, Entry 2)。無水のピリジニウム-*p*-トルエンスルホネート (PPTS) を用いると収率は 87% まで向上したが、この方法では触媒が 2 当量必要であった (表 9, Entry 3)。これに代えて、より酸性度の高い TFA-ピリジンを用い、低温で環化、高温で異性化の 2 段階の反応を行ったところ、触媒量を 0.4 当量まで低減できるとともに収率 93% でチオラクトン体 38 を得ることができた (表 9, Entry 4)。

Table 9 Cyclization and epimerization of 37 to 38.

Entry	Additive (equiv)	Solvent	Temp. (°C)	Period (h)	Yield ^a (%)
1	PTSA · H ₂ O, pyridine (0.05) (26)	none	25	7	57
2	DMAP · HCl, pyridine (2) (3)	THF	65	3	63
3	PPTS, pyridine (2) (3)	THF	65	3	87
4 ^b	TFA, pyridine (0.4) (1.4)	CHCl ₃	10 60	1 6	93

^a Determined by HPLC. ^b 1.0 equiv of DCC was employed.

3.5 福山反応による 4-カルボキシビチル側鎖の導入

次に、チオラクトン体 38 から (+)-ビオチン (1) への変換について述べる。前述の通り、Grignard 試薬を用いる従来法²⁾では 6 段階と工程が長く、金属ナトリウム、HBr およびシアン化ナトリウムといった危険な試薬が必要であった (スキーム 20)。一方、福山らはパラジウム触媒存在下、チオールエステルと低毒性の亜鉛試薬が室温という緩和な反応条件下円滑にカップリングし、各種多官能ケトン類が高収率に得られることを報告している²⁰⁾。そこで、この福山反応をビオチンの 4 位側鎖の導入に応用することにした。

すなわち、チオラクトン体 38 にエステル残基を有す

Scheme 20

る亜鉛試薬をパラジウム触媒存在下反応させると、ケトン体 56 が生成し、酸を加えて脱水することにより 4 位側鎖を有する中間体 49 を一段階で合成できると考えた (スキーム 21)。まず、福山らが報告している均一系パラジウム触媒を用いて反応を行ったところ、亜鉛試薬を

Scheme 21

6 当量要したものの高収率で目的物 49 を得ることができた (表 10, Entry 1)²⁴⁾。原価低減を狙ってニッケル触媒を用いる反応を検討し、同様に目的物 49 を得ることができたが (表 10, Entry 2)、この方法は廃液処理の問題で工業的製法として採用できなかった²⁵⁾。そこで、金属の回収が容易な不均一系のパラジウム炭素触媒を用いる反応を検討した (表 10, Entries 3–5)。その結果、パラジウム炭素触媒存在下 DMF を添加して反応を行うこ

とによって目的物を高収率で得ることができた(表 10, Entry 4)²⁶⁾。なお、水酸化パラジウム炭素(Pearlman 触媒)は活性が高く触媒量 0.65 mol% で高収率に目的物 49 が得られた(表 10, Entry 5)²⁷⁾。また、この触媒は二価であるため、仕込み時の着火の危険性も少ない優れた触媒と言える。

Table 10 Installation of the C-4 chain through Fukuyama coupling reaction.

Entry	DMF	Catalyst (mol%)	Zinc Reag. (equiv)	Conditions	Yield (%) ^a
1	none	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10)	6.0	20°C, 24 h	80
2	4% (v/v)	Ni(acac) ₂ (10)	2.5	25-30°C, 15 h	78
3	none	Pd/C (5)	6.0	20°C, 24 h	50
4	4% (v/v)	Pd/C (5)	2.5	20°C, 18 h	94 ^b
5	4% (v/v)	Pd(OH) ₂ /C (0.65)	2.5	25-30°C, 2 h	92 ^b

^a Isolated yield. ^b Recovery of Pd : >95%.

なお、この水酸化パラジウム炭素を用いる福山反応には一般性がある。すなわち、エステル、ケトンを含む基質やハロゲンを含む芳香族またはヘテロ芳香族チオールエステル等の各種チオールエステルとのカップリング反応においても高収率に目的物を与えた(表 11)。

次に、水酸化パラジウム炭素を用いる福山反応の反応機構とパラジウム触媒が高収率に回収されるメカニズムについて考察した(スキーム 22)。まず、二価のパラジウム触媒が亜鉛試薬または亜鉛でゼロ価に還元されこのものがチオールエステルに酸化的付加し、続いて、亜鉛試薬がトランスメタル化し、還元的脱離することにより触媒サイクルが完成すると考えた。なお、原料、生成物、亜鉛試薬および二価の中間体は溶解しているが、反応終了後集積したゼロ価のパラジウムは難溶性であり、活性炭に吸着して高収率に回収されたものと考えている²⁸⁾。また、チオールエステルがパラジウムに酸化的付加することは完全に証明されていないが、中間に生成すると考えられるパラダサイクルの安定性と反応収率の間に興味ある相関性が認められている(表 12)。すなわち、環状のチオールエステルの反応において、不安定な 7 員

Table 11 Pd(OH)₂/C-catalyzed Fukuyama coupling reaction.

Entry	RCOSEt	Product	Catalyst (mol%)	Period (h)	Yield (%) ^a
1			0.6	24	93
2			0.15	50	84
3			0.9	17	78
4			0.9	23	70
5			0.6	72	79
6			0.9	71	72
7			0.6	25	73
8			0.9	68	61

^a Isolated yield.

環のパラダサイクルを生成する場合が最も収率が低く (表 12, Entry 1), アンカーグループとしてベンジル基を有する安定な双環性パラダサイクルを生成する場合, 高収率に目的物を与えることがわかった (表 12, Entry 3)。

Table 12 Fukuyama coupling reaction of cyclic thiol esters.

$\text{R} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \xrightarrow[\text{(ii) } p\text{-TsOH}]{\text{(i) } \text{IZn} \begin{array}{c} \text{CO}_2\text{Et} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{array} \text{ Pd/C}} \text{R} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{array}$			
Entry	Thiol Ester	Stability of Palladacycle	Yield (%) ^a
1			38
2			57
3			94

^aIsolated yield.

このようにして得られたデヒドロ体 49 は水酸化パラジウム炭素を用いる低圧の接触還元とメタンスルホン酸を用いる脱ベンジル²⁹⁾により, (+)-ビオチン(1)へと 2 工程, 収率 67% で変換できた (スキーム 23)。

以上, ストレッカー法 II を要約すると, 入手容易な L-システインを出発物に用い, ストレッカー反応 (46 → 47) および新規な環変換反応である *S, N*-カルボニル転位 (48 → 37) を経由してビオチンの鍵合成中間体であるチオラクトン体 38 を得た。また, 福山反応に基づく側鎖導入反応 (38 → 49) を開発し, (+)-ビオチン(1) を L-システインから 10 工程, 総収率 27% で得ることができた (スキーム 24)。本法は入手容易な試薬を用い, 短工程かつ高収率に目的物を与え, (+)-ビオチン(1) の合成

法としてはこれまで得られた最良の方法の 1 つであると考えられ, 現在, 工業化への検討が進められている。

おわりに

以上, 本研究をまとめると, L-システインを出発物に用いる (+)-ビオチンの 3 種類の合成法を検討し, 実用的なストレッカー法 II の開発に成功した。

(+)-ビオチンは, ヒトでは生合成できないが必要量が少なく腸内細菌が供給源となるので欠乏症になりにくい。一方, 鳥類 (ニワトリ, シチメンチョウ等) ではビオチン要求量が多くビオチン無添加の人工飼料では脱毛症や脚弱症を引き起こす。また, ヒトにおいても, 総合ビタミン剤や粉ミルクの成分として注目を集め, その需要

は年々急激に伸びている。このような状況下、筆者らが本研究に着手した当時、(+)-ビオチンの工業的製造法としては、50年前 Roche 社の Goldberg と Sternbach によって開発された古典的な方法が綿々と使用されていた。本研究によってその大改定を 50 年振りに達成できたものと考えているが、ルート開発から工業化に至るまで非常に多くの問題点を解決しなければならなかった。

真に効率的な合成法とは、収率・選択性のほか経済性や環境への要件を満たしたものである。実験室でミigram オーダーでしか実施できない合成法は、たとえ収率・選択性が高くとも、優れた合成法とは言えない。

このプロジェクトを遂行した過程で、抜本的な製法改良を達成するためには、既知の反応の組み合わせだけでは不可能であり、上記の要件を満たした真に効率的な合成法を考えることが不可欠であることが再認識された。

我々、プロセスケミストは、単に既知の反応のスケールアップのみに終始せず、常に基本的な反応から合成法を考える創造的なマインドを持ち続けなければならないと考える。

最後に、本テーマを遂行するにあたりご協力いただきました文献記載の共同研究者の方々に申し上げます。

(2004 年 3 月 2 日受理)

文 献

- (a) V. du Vigneaud, K. Hofmann, D. B. Melville, J. Rachele, *J. Biol. Chem.*, **140**, 763 (1941); (b) P. S. Mistry, K. Dakshinamurti, *Vitam. Horm.*, **22**, 1 (1964); (c) C. J. Coggeshall, P. J. Heggors, C. M. Robson, H. Baker, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **447**, 389 (1985); (d) M. Maebashi, Y. Makino, Y. Fukuyama, K. Ohinata, S. Kimura, T. Sato, *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **14**, 211 (1993)
- (a) M. W. Goldberg, L. H. Sternbach, US Patent 2, 489, 232, Nov. 22, 1949; *Chem. Abstr.*, **45**, 184 b (1951); (b) M. W. Goldberg, L. H. Sternbach, US Patent 2, 489, 235, Nov. 22, 1949; *Chem. Abstr.*, **45**, 186 a (1951); (c) M. Gerecke, J.-P. Zimmermann, W. Ashwanden, *Helv. Chim. Acta*, **53**, 991 (1970)
- M. Seki, T. Shimizu, K. Inubushi, *Synthesis*, **2002**, 361
- P. J. De Clercq, *Chem. Rev.*, **97**, 1755 (1997)
- (a) M. Seki, Y. Mori, M. Hatsuda, S. Yamada, *J. Org. Chem.*, **67**, 5527 (2002); (b) M. Seki, M. Hatsuda, Y. Mori, S. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3269 (2002)
- Y. Mori, M. Kimura, M. Seki, *Synthesis*, **2003**, 2311
- M. Seki, M. Kimura, M. Hatsuda, S. Yoshida, T. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8905 (2003)
- B. M. Trost, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **28**, 1173 (1989)
- A. Gonzalez, R. Lavilla, J. F. Piniella, A. Alvarez-Larena, *Tetrahedron*, **51**, 3015 (1995)
- F. D. Deroose, P. J. De Clercq, *J. Org. Chem.*, **60**, 321 (1995)

- (a) W. V. E. Doering, J. R. Prikk, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5505 (1967); (b) Y. Hamada, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1921 (1982)
- J. Marcus, G. W. M. Vandermeulen, J. Brusee, A. van der Gen, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 1617 (1999)
- S. Kobayashi, Y. Tsuchiya, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1991**, 537
- (a) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.*, **18**, 2199 (1968); (b) N. T. Ahn, *Top. Curr. Chem.*, **88**, 114 (1980)
- M. B. Smith, J. March "March's Advanced Organic Chemistry" A Wiley-Interscience Publication: John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001, p 1314
- B. Bosnich, P. B. Mackenzie, *Pure Appl. Chem.*, **54**, 189 (1982)
- A. R. Katritzky, B. Pilarski, L. Urogi, *Synthesis*, **1989**, 949
- M. B. Smith, J. March "March's Advanced Organic Chemistry" A Wiley-Interscience Publication: John Wiley & Sons, Inc., New York, 2002, pp 338-342
- R. A. Sheldon, *Chem. Ind.*, **7 Dec.** (1992)
- H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3189 (1998)
- (a) K. N. Houk, M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, Y.-D. Wu, F. K. Brown, D. C. Spellmeyer, J. T. Metz, Y. Li, R. J. Loncharich, *Science*, **231**, 1108 (1986); (b) P. Merino, A. Lanaspá, F. L. Merchan, T. Tejero, *J. Org. Chem.*, **61**, 9028 (1996)
- E. Poetsch, M. Casutt, *Chimia*, **41**, 148 (1987)
- E. P. Boden, G. E. Keck, *J. Org. Chem.*, **50**, 2394 (1985)
- T. Shimizu, M. Seki, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5099 (2000)
- T. Shimizu, M. Seki, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1039 (2002)
- T. Shimizu, M. Seki, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 429 (2001)
- (a) Y. Mori, M. Seki, *Heterocycles*, **58**, 125 (2002); (b) Y. Mori, M. Seki, *J. Org. Chem.*, **68**, 1571 (2003)
- P. Albers, J. Pietsch, S. F. Parker, *J. Mol. Cat. A*, **173**, 275 (2001)
- T. Takahashi, K. Shimaji, K. Maejima, Jpn Tokkyo Koho JP 63-8954, Feb 2, 1979

PROFILE

関 雅彦 田辺製薬株式会社ロジスティクスセンター購買部輸出入課担当主事 農学博士
〔経歴〕 1982 年京都大学大学院農学研究科農芸化学専攻修士課程修了, 同年田辺製薬株式会社入社, 1988 年京都大学にて農学博士取得, 1993 年-94 年米国コロラド州立大学博士研究員(A. I. Meyers 教授)。1993 年日本薬学会近畿支部奨励賞受賞, 1996 年有機合成化学協会奨励賞受賞。〔専門〕 有機合成化学。
〔連絡先〕 e-mail: [REDACTED]

木村真弓 田辺製薬株式会社医薬化学研究所研究員
〔経歴〕 2002 年慶應義塾大学大学院理工学研究科基礎理工学専攻修士課程修了, 同年田辺製薬株式会社入社。〔専門〕 有機合成化学。
〔連絡先〕 e-mail: [REDACTED]