

## 福山反応を用いる(+)-ビオチンの実用的新規合成法

清水 敏 晃

## A Novel and Practical Synthesis of (+)-Biotin via Fukuyama Coupling Reaction

Toshiaki SHIMIZU

CMC Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co. Ltd., 3-16-89 Kashima,  
Yodogawa-ku, Osaka 532-8505, Japan

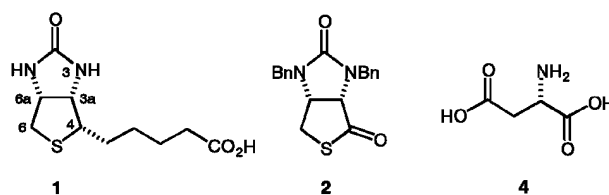
(Received October 2, 2002)

(+)-Biotin (**1**) was synthesized from readily accessible L-aspartic acid (**4**). The contiguous asymmetric centers at C-3a and C-6a were formed through a diastereoselective aldol reaction of *N*-Cbz-3-amino-4-butanolide **5** to provide *trans*-disubstituted lactone **6** with high stereoselectivity (*trans/cis*=12 : 1). The imidazolidin-2-one moiety of **1** was constructed by a stereoselective Hofmann rearrangement of  $\beta$ -substituted asparagine derivative **7** to provide cyclic urea **8**. This reaction proceeds with complete retention of stereochemistry. Removal of the protective groups of **8** and subsequent dibenylation and thionation provided thiolactone **2**. The installation of the C-4 side chain of **1** was performed through a Pd/C-catalyzed coupling reaction of **2** with ethoxycarbonylbutylzinc iodide **14a** (Fukuyama coupling reaction), which permitted the synthesis of **1** from **2** under industrially applicable mild conditions in three steps.

**Key words**—(+)-biotin; thiolactone; L-aspartic acid; Fukuyama coupling reaction

## 1. はじめに

(+)-ビオチン (**1**) は、1941年に単離された水溶性ビタミンであり、<sup>1)</sup> 総合ビタミン剤や動物飼料用添加物として注目され、<sup>2-4)</sup> 現在、年間約 55 t 工業生産されている。**1** の全合成が約 50 年前に Goldberg 及び Sternbach らによって初めて達成されて以来、<sup>5-7)</sup> 数多くの合成研究が展開されてきた。<sup>8)</sup> しかし、50 年以上経過した現在でも、工業的製造法として用いられているのは、基本的にはその最初に見出された合成法に基づくものである (Scheme 1)。この方法は安価な試薬を用い、高収率であるなど優れた特長を有するが、(1)チオラクトン **2** の合成に光学分割が必要であること、(2)**2** への側鎖導入に Grignard 反応を用いているため、**2** から **1** まで 6 工程と多くの工程数を要するなど工業的製法として満足のいく方法ではなかった。そこで、筆者らは出発物を 100% 利用できる不斉合成法による **2** の合成と、



**2** から **1** までの工程短縮を目的として検討を行った。その結果、入手容易な L-アスパラギン酸 (**4**) から、立体選択的な aldol 反応と Hofmann 転位反応を鍵反応に用いる **2** の新規合成法の開発に成功した。<sup>9)</sup> また、**2** への側鎖導入法として福山反応 (Scheme 2)<sup>10)</sup> を用いることにより、**2** から **1** を 3 工程で合成できる方法を開発することに成功した。<sup>11-13)</sup> 本稿では、上記 **1** の新規合成法とその開発過程で見出した実用的な多官能性ケトン類の新規合成法について紹介する。

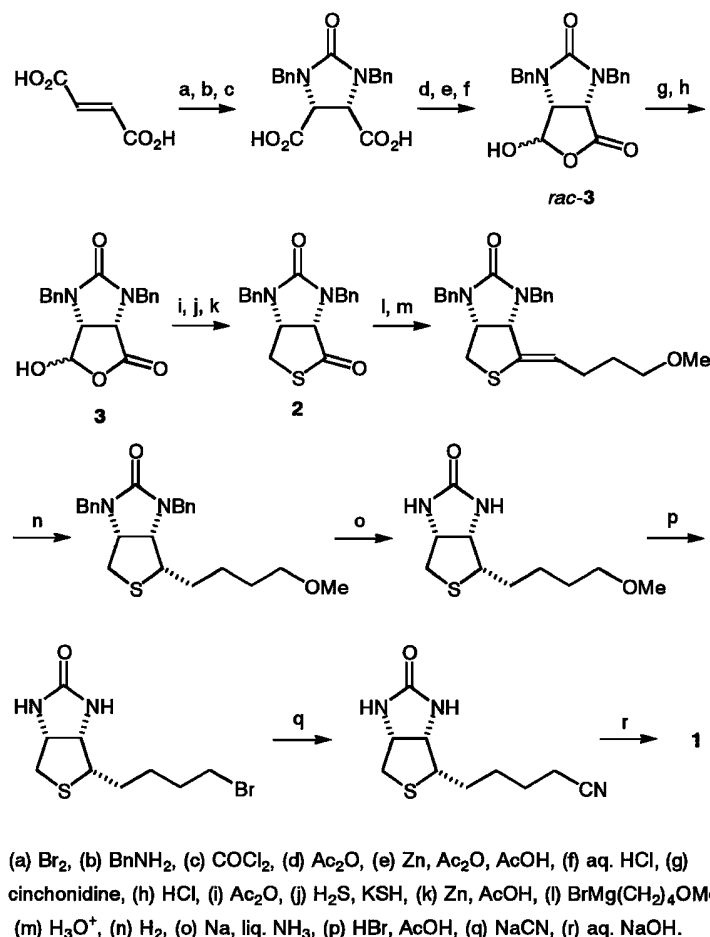
2. L-アスパラギン酸 (**4**) を出発原料としたチオラクトン **2** の新規合成法<sup>9)</sup>

光学活性体である **2** の合成法としては、ジアステレオマーの分離、<sup>7,14)</sup> メソジエステルの酵素による不斉加水分解、<sup>15)</sup> L-システインを出発物とする方

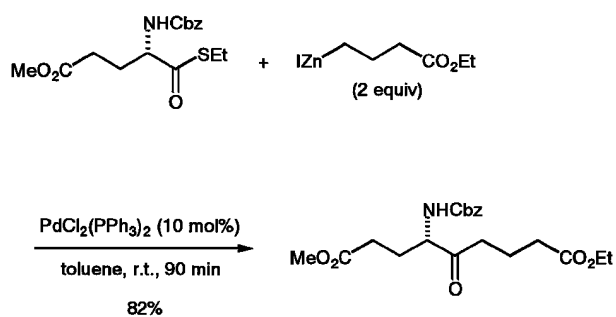
田辺製薬株式会社生産技術研究所 (〒532-8505 大阪市淀川区加島 3-16-89)

e-mail: t-simizu@tanabe.co.jp

\*本総説は、平成 13 年度日本薬学会近畿支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。



Scheme 1. Goldberg-Sternbach Synthesis of (+)-Biotin



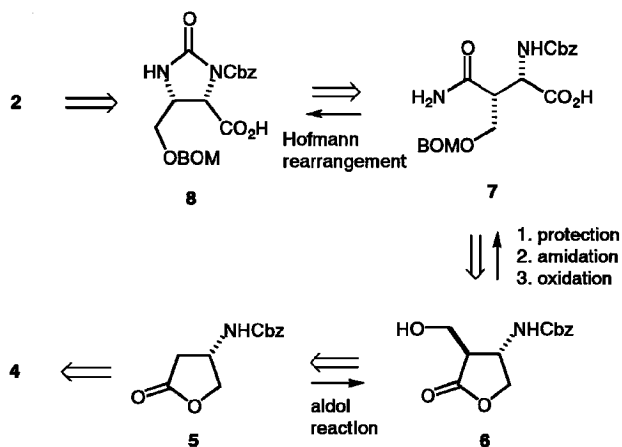
Scheme 2. The Fukuyama Coupling Reaction

法,<sup>16)</sup> 及び不斉合成<sup>17-19)</sup>などの方法が報告されているが、入手容易なL-アスパラギン酸(4)を出発物に用いる合成法は報告されていない。当社ではアスパラギン酸を出発物に用い、イミダプリル(抗圧薬)、タルチレリン(脳機能改善剤)、アスポキシリン(抗菌薬)及び5-FU(抗ガン剤)などの医薬品の合成研究を展開してきたが、<sup>20,21)</sup> その一環とし

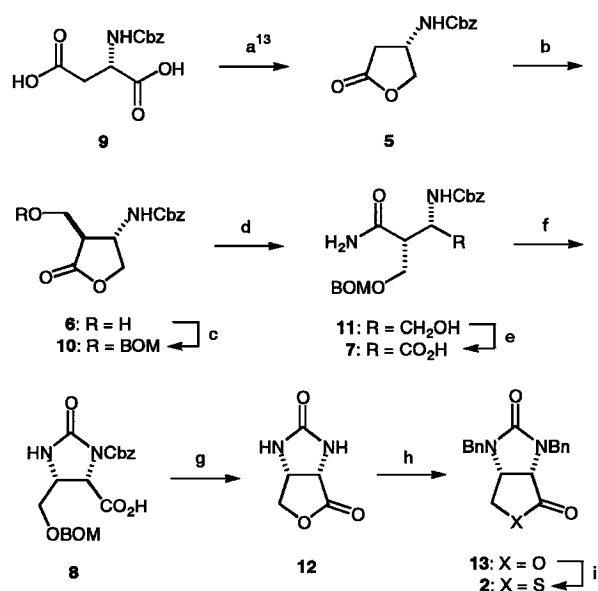
て4を出発物に用いる2の合成を検討した。

L-アスパラギン酸(4)から2への合成戦略をScheme 3に示す。(+) - ビオチン(1)の3a位及び6a位の連続する2個の不斉中心は、4から誘導可能なアミノラクトン体5の2位の炭素上へ、トランス選択的にヒドロキシメチル基を導入することで構築できる。また、1の環状ウレア構造は、*trans*-ラクトン体6から水酸基の保護、アミド化開環及びヒドロキシメチル基のカルボン酸への酸化によって得られるβ-置換アスパラギン誘導体7のHofmann転位反応で構築できる。さらに、2のチオラクトン構造は、環状ウレア体8を脱保護後、ラクトン化、ジベンジル化及びチオ化することにより構築できると考えた。

アミノラクトン体5はN-Cbz-L-アスパラギン酸(9)から文献既知の方法を用いて合成した(Scheme 4)。<sup>22)</sup> すなわち、9を環状酸無水物とし、水素化ホウ素ナトリウムで位置選択的に還元するこ



Scheme 3. Strategy for the Synthesis of Thiolactone from L-Aspartic Acid



a: (i) Ac<sub>2</sub>O, (ii) NaBH<sub>4</sub>, THF, (iii) HCl, 95%, b: (i) LDA, THF (ii) HCHO, -78°C, 62%, *trans/cis* = 12 : 1, c: BOMCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, THF, quant., d: NH<sub>4</sub>OH, MeOH, 58%, e: Jones reagent, acetone, 76%, f: NaOCl, NaOH, H<sub>2</sub>O, 70%, g: H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, MeOH, 80%, h: BnBr, NaH, DMF, 84%, i: AcSK, DMF, 92%.

Scheme 4. A Novel Synthesis of Thiolactone from L-Aspartic Acid

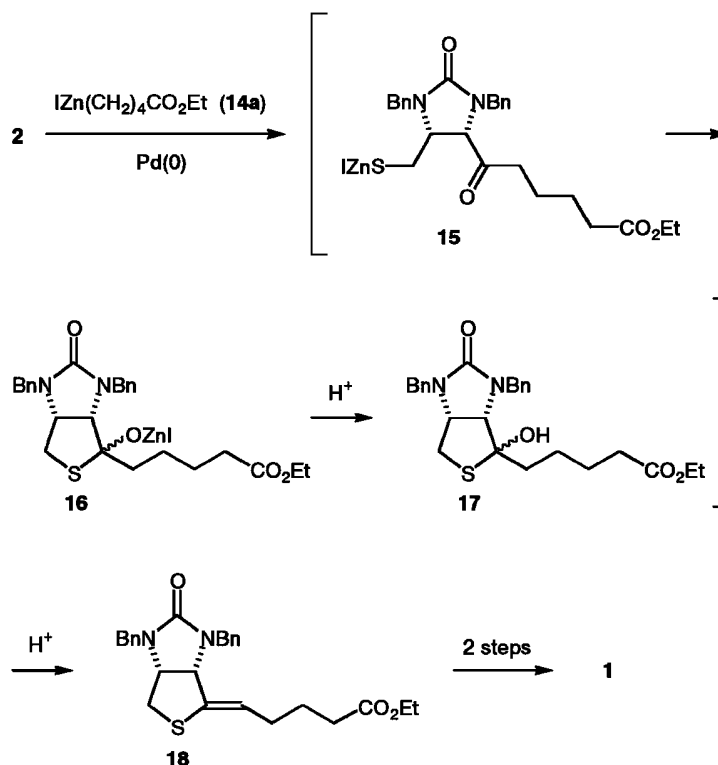
とにより **5** を得た。依田らが報告した (*S*)-*N*-Boc-3-アミノ-4-ブテノリドの立体選択的ヒドロキシメチル化<sup>23)</sup>を Cbz 誘導体である **5** に適用した結果、目的とするヒドロキシメチル基が導入された **6** を高立体選択的に得た (*trans/cis* = 12 : 1)。このような *N*-Cbz-3-アミノ-4-ブテノリド誘導体のジアニオンと親電子種との反応においては、ラセミ化は全く起こらない。<sup>24)</sup>次に、**6** の水酸基を BOM (ベンジル

オキシメチル) エーテルとして保護した後、メタノール中、アンモニア水と反応させることによりアミドアルコール **11** を得た。得られた **11** の Hofmann 転位反応は難溶性のため反応が進行しなかったため、溶解度の向上を期待して対応するカルボン酸 **7** の Hofmann 転位反応を検討した。アミドアルコール **11** のヒドロキシメチル基を Jones 試薬で酸化して **7** を取得し、水酸化ナトリウム水溶液で処理したところ期待通り均一な溶液が得られた。さらに、得られた水溶液を次亜塩素酸ナトリウムで処理することにより Hofmann 転位が円滑に進行し、<sup>25,26)</sup> **8** を高収率に得た。このようにして得た **8** が *cis* 配置を有することは、Hofmann 転位反応が立体保持で進行する<sup>25,26)</sup>ことから明らかである。環状ウレア **8** を脱保護することにより、ラクトン化が同時に起こり双環性ラクトン **12** を得た。双環性ラクトン **12** を水素化ナトリウムの存在下、ベンジルブロミドと反応後、DMF 中チオ酢酸カリウムと処理することにより、目的とするチオラクトン **2** を良好な収率で得た (Scheme 4)。

以上、**1** の鍵中間体である **2** を、入手容易な **4** から 10 工程、総収率 10% で得ることができた。本製法は、出発物が入手容易かつ安価であること、連続する 2 個の不斉中心を導入するための aldol 反応及び Hofmann 転位反応が高選択的である特長を有する。

### 3. PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 触媒下での福山反応を用いるチオラクトン **2** への側鎖導入<sup>11)</sup>

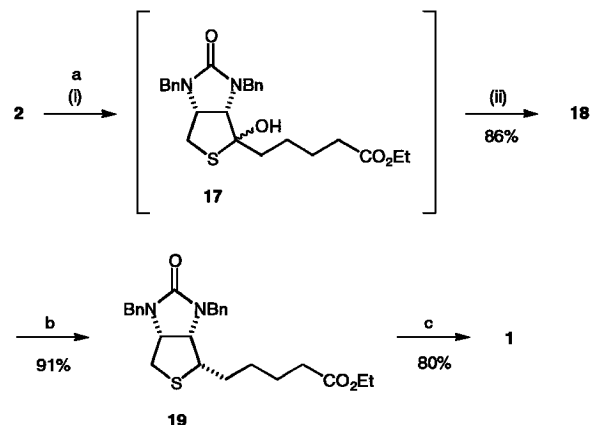
チオラクトン **2** への側鎖導入法として、従来の Grignard 反応を用いる方法では **2** から **1** まで 6 段階と多くの工程数を要するという問題点があった (Scheme 1)。その改良法として、(1)ブチレンジマグネシウムクロリドと反応後、二酸化炭素と反応させる方法、<sup>27)</sup>(2)4-(2,4,10-トリオキサダマンチル)ブチルマグネシウムブロミドと反応させる方法、<sup>28)</sup>(3)4-カルボキシブチルトリフェニルホスホニウムブロミドと反応させる方法 (Wittig 反応)<sup>29)</sup>が知られている。しかし、これらの方法では工程数は短縮されるが、低温 (約 -30°C) が必要、試薬が高価などといった問題がある。最近、福山らはチオールエステルと亜鉛試薬を PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 触媒存在下反応させることにより、各種の多官能性ケトン類が得られることを見出した (Scheme 2)。<sup>10)</sup>そこで、我々



Scheme 5. Strategy for the Synthesis of (+)-Biotin via Fukuyama Coupling Reaction

は **2** から **1** への合成の工程短縮を目的として、この福山反応を **2** への側鎖導入に応用した合成法を検討した (Scheme 5)。すなわち、**2** とエステル基を有する脂肪族亜鉛試薬 **14a** との福山反応によりケトン **15** が生成すれば、その後の環化で生じた **16** を酸で処理することにより、エステル基を有する側鎖が導入されたビニルスルフィド体 **18** を一挙に合成できるものと考えた。**18** は水素化及び保護基の除去により **1** へと 2 段階で変換できる。<sup>5-7)</sup>

上述の合成戦略に従い、チオラクトン **2** に 5-ヨード吉草酸エチル<sup>30,31)</sup> から調製した亜鉛試薬 **14a** (3 equiv)<sup>32)</sup> を、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  触媒 (10 mol%) 存在下、THF-トルエン-DMF の混合溶媒中、 $20^\circ\text{C}$  で 35 時間反応させたところ、期待通りカップリング反応が進行しアルコール体 **17** を得ることができた (Scheme 6)。**17** を精製することなくトルエン溶媒中、*p*-トルエンスルホン酸と  $20^\circ\text{C}$  で 18 時間反応させることにより、(+)-ビオチンの側鎖が導入された **18** を収率 86% で取得することができた。<sup>33)</sup> 得られた **18** は文献既知の方法で二重結合の水素化及び保護基を除去することにより、<sup>5-7)</sup> 収率 73% で **1** へと変換できた。



a: (i)  $\text{IZn}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{Et}$  (3 equiv) (**14a**),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (10 mol%), THF, toluene, DMF,  $20^\circ\text{C}$ , 35 h, (ii) *p*-TsOH, toluene,  $20^\circ\text{C}$ , 18 h, b:  $\text{H}_2$  (70 atm)/Pd-C, EtOH,  $100^\circ\text{C}$ , 3 h, c: (i) 48% aq. HBr, reflux, 48 h, (ii)  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ , NaOH, (iii) HCl

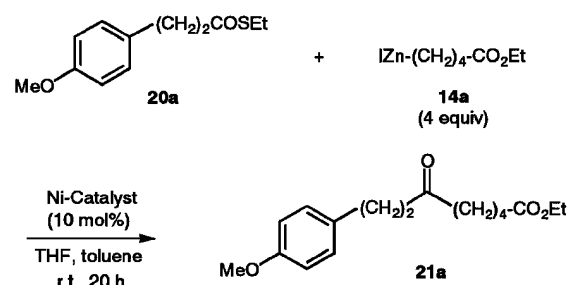
Scheme 6. Novel Synthesis of (+)-Biotin via Fukuyama Coupling Reaction

以上、**2** への側鎖導入法として福山反応を用いることにより、**2** から 3 段階 (従来の Grignard 反応を用いる方法より 3 段階短縮)、総収率 63% で **1** を合成できる方法を開発できた。

#### 4. Ni(acac)<sub>2</sub> 触媒下での福山反応を用いるチオラクトン 2 への側鎖導入<sup>13)</sup>

上述の PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> は高価であり、均一系触媒であるため使用後の回収が困難である。そこで、安価なニッケル触媒存在下の福山反応について検討した。まず、ニッケル触媒のスクリーニングをチオールエステル **20a** と亜鉛試薬 **14a** との反応を用いて行った (Table 1)。その結果、NiCl<sub>2</sub> は全く触媒活性を示さなかったが、Ni(acac)<sub>2</sub>、NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 及び NiBr<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> を用いることにより、良好な収率でケトン **21a** を得ることができた (それぞれ 74%、71% 及び 63%)。このようなニッケル触媒存在下での亜鉛試薬を用いたケトン類の合成はこれまでで初めての例である。

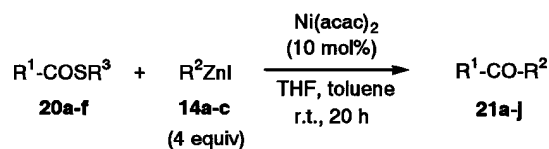
Table 1. Screening of Nickel Catalyst for Fukuyama Coupling Reaction

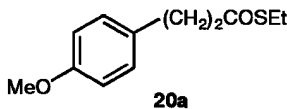
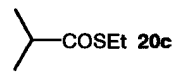
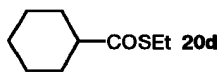
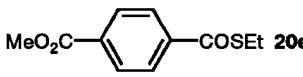
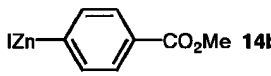


Ni-Catalyst	Yield (%) <sup>a)</sup>	Ni-Catalyst	Yield (%) <sup>a)</sup>
Ni(acac) <sub>2</sub>	74	NiCl <sub>2</sub> (dppp)	49
NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	71	NiCl <sub>2</sub>	0
NiBr <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	63		

a) Isolated yield.

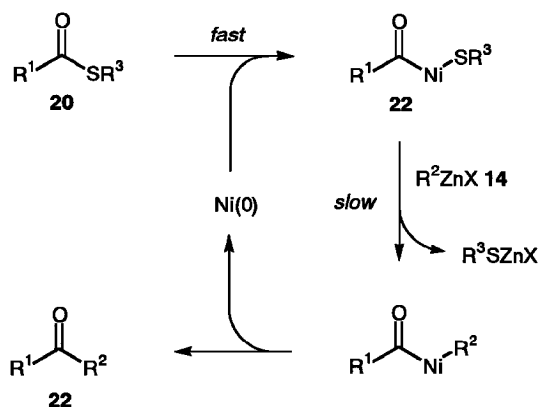
Table 2. Ni(acac)<sub>2</sub>-Catalyzed Fukuyama Coupling Reaction



Entry	Thiol Ester ( <b>20</b> )	Zinc Reagent ( <b>14</b> )	Ketone ( <b>21</b> )	Yield (%) <sup>a)</sup>
1	 <b>20a</b>	IZn-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CO <sub>2</sub> Et <b>14a</b>	<b>21a</b>	74
2	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COSEt <b>20b</b>	<b>14a</b>	<b>21b</b>	79
3	 <b>20c</b>	<b>14a</b>	<b>21c</b>	73
4	 <b>20d</b>	<b>14a</b>	<b>21d</b>	89
5	 <b>20e</b>	<b>14a</b>	<b>21e</b>	<sup>b)</sup>
6	<b>20b</b>	IZn-  <b>14b</b>	<b>21f</b>	86
7	<b>20d</b>	<b>14b</b>	<b>21g</b>	77
8	<b>20b</b>	PhZnI <b>14c</b>	<b>21h</b>	81
9 <sup>b)</sup>	<b>20e</b>	<b>14c</b>	<b>21i</b>	39
10	PhCOSPh <b>20f</b>	<b>14c</b>	<b>21j</b>	85

a) Isolated yield, b) multi-spots were observed on TLC.

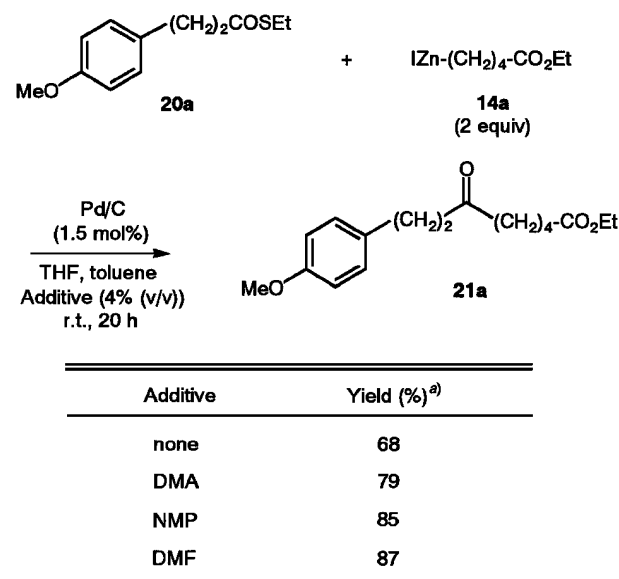
次に、本反応の一般性を明らかにするため、種々のチオールエステル **20** と亜鉛試薬 **14** とのカップリング反応を検討した (Table 2). その結果、脂肪族のチオールエステル **20a–d** と脂肪族亜鉛試薬 **14a** とのカップリング反応は、ジアルキルケトン **21a–d** を良好な収率で与えることがわかった (Table 2, Entry 1–4). また、芳香族チオールエステル **20e** と脂肪族亜鉛試薬 **14a** の組み合わせでは、アルキルアリアルケトン **21e** を効率よく得ることはできないが (Table 2, Entry 5), **20b, d** と芳香族亜鉛試薬 **14b, c** の組み合わせで目的とするアルキルアリアルケトン **21f–h** が合成できることがわかった (Table 2, Entry 6–8). 一方、芳香族チオールエステル **20e** と芳香族亜鉛試薬 **14c** との反応においては、得られたジアリアルケトンは低収率であった (39%



Scheme 7. A Possible Reaction Pathway of Fukuyama Coupling Reaction

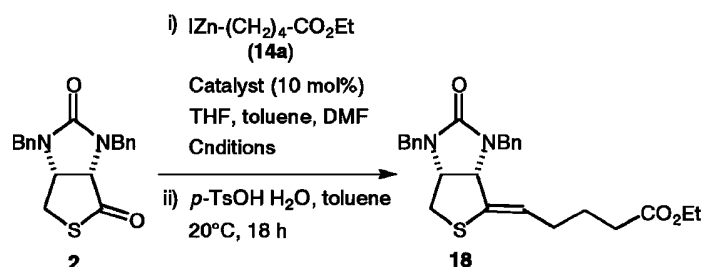
yield) (Table 2, Entry 9). Ni(0) の炭素–硫黄結合への酸化的付加は、ニッケル原子の高い親硫黄性のため容易に進行することが報告されている.<sup>34)</sup> したがって、本反応の律速段階は亜鉛試薬 **14** のアシルニッケルチオレート **22** へのトランスメタレーションであると考えられる (Scheme 7).<sup>34)</sup> そこで、より高い脱離能を有する *S*-フェニルチオールエステルを用いれば、トランスメタレーションが促進されカップリング反応が改善されることが期待できる。*S*-エチルベンゾチオエート **20e** に代えて、*S*-フェ

Table 4. A Model Study for Pd/C-Catalyzed Fukuyama Coupling Reaction



a) Isolated yield

Table 3. Installation of C-4 Side Chain of (+)-Biotin via Ni(acac)<sub>2</sub>-Catalyzed Fukuyama Coupling Reaction



Entry	DMF (equiv) <sup>a)</sup>	Catalyst	14a (equiv) <sup>b)</sup>	Conditions	Yield (%) <sup>c)</sup>
1	none	Ni(acac) <sub>2</sub>	6.0	25°C, 48 h	13
2	none	NiBr <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6.0	20°C, 24 h	14
3	0.5	Ni(acac) <sub>2</sub>	2.0	20°C, 15 h	81

a) Equivalent relative to **14a**, b) equivalent relative to **2**, c) isolated yield.

ニルベンゾトエート (**20f**) と **14c** との反応を行った結果、期待通り収率が大幅に向上した (85% yield) (Table 2, Entry 9 versus 10).

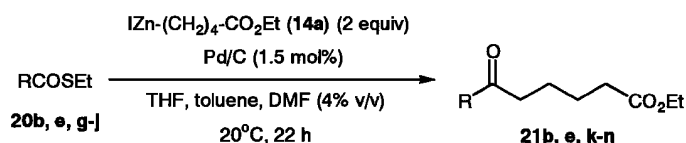
次に、このニッケル触媒を用いる福山反応を **2** への側鎖導入に応用した (Table 3). しかし、チオラクトン **2** と **14a** の反応において、**14a** を大過剰 (6 equiv) に用いても目的とする **18** は 13% と低収率であった (Table 3, Entry 1). また、触媒として  $\text{NiBr}_2(\text{PPh}_3)_2$  を用いても収率 14% と結果は同じであった (Table 3, Entry 2). 垂鉛試薬 **14a** は THF 溶媒中では会合状態にあり安定化されていると考えられるので、<sup>35)</sup> DMF を添加すれば **14a** の活性化が期待される. 実際、DMF を **14a** に対し 0.5 当量用

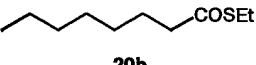
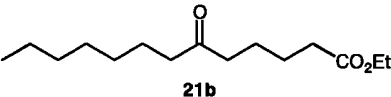
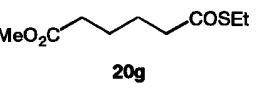
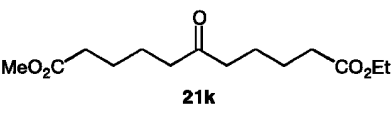
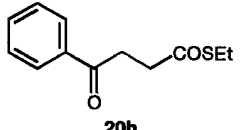
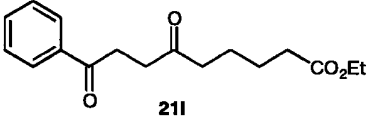
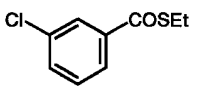
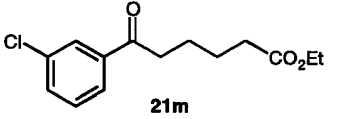
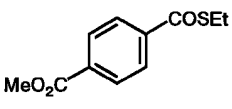
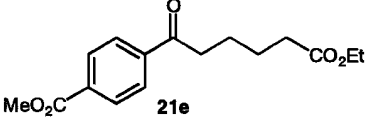
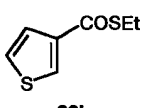
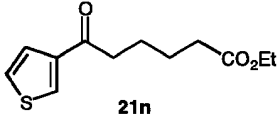
いることで反応が劇的に促進され、**14a** を 2 当量用いるだけで目的とする **18** を収率 81% で得ることができた (Table 3, Entry 3).

### 5. Pd/C 触媒下での福山反応を用いたチオラクトン **2** への側鎖導入<sup>12)</sup>

上記の合成法で用いる  $\text{Ni}(\text{acac})_2$  は安価であるが、環境保護を考慮に入れると廃液処理が必要となり、工業原料としては使用し難い. そこで、触媒として回収が容易な不均一系触媒である Pd/C に着目した. Pd/C 触媒を用いたクロスカップリング反応の例としては、鈴木カップリング反応、<sup>36–40)</sup> Stille カップリング反応、<sup>41,42)</sup> 根岸カップリング反応<sup>43)</sup> 及び園頭カップリング反応<sup>44,45)</sup> が知られているが、こ

Table 5. Pd/C-Catalyzed Fukuyama Coupling Reaction



Entry	Thiol Ester ( <b>20</b> )	Ketone ( <b>21</b> )	Yield (%) <sup>a)</sup>
1	 <b>20b</b>	 <b>21b</b>	91
2	 <b>20g</b>	 <b>21k</b>	76
3	 <b>20h</b>	 <b>21l</b>	74
4	 <b>20i</b>	 <b>21m</b>	90
5	 <b>20e</b>	 <b>21e</b>	70
6	 <b>20j</b>	 <b>21n</b>	67

a) Isolated yield.

れらはすべて  $sp^1$  あるいは  $sp^2$  炭素間の炭素—炭素結合形成反応であり、**1** の側鎖導入に必要な脂肪族亜鉛試薬のクロスカップリング反応はこれまで報告例がない。そこで、モデル実験として脂肪族チオールエステル **20a** と脂肪族亜鉛試薬 **14a** とのカップリング反応を検討した (Table 4)。その結果、**20a** に対し 2 当量の **14a** を用い、1.5 mol% の Pd/C 触媒存在下、20°C で 22 時間、THF—トルエン混合溶媒中反応させることにより、目的とするケトン **21a** を 68% の収率で得ることができた。これは、Pd/C 触媒を用いた脂肪族亜鉛試薬のクロスカップリング反応の初めての例である。次に、先にも述べたように **14a** は THF 溶媒中では会合状態にあり安定化されていると考えられるので、<sup>35)</sup> その活性化を狙って DMA (*N,N*-ジメチルアセトアミド)、NMP (1-メチル-2-ピロリジノン) 及び DMF の添加実験を行った。その結果、いずれの場合も収率が向上し、DMF を用いた場合、収率 87% で目的とするケトン **21a** を得ることができた。

本反応の一般性を調べる目的で、この DMF を添加する方法を用いて各種チオールエステルと脂肪族亜鉛試薬とのカップリング反応を検討した (Table 5)。その結果、この Pd/C を用いるカップリング反応は、クロロフェニル基、エステル基、ケトン及びチオフェン環を有するチオールエステルからも、高収率に目的とするケトンを与え、一般性のある反応であることがわかった。

次に、Pd/C 触媒下での福山反応を用いて、**2** への側鎖導入について検討した (Table 6)。その結果、**2** と亜鉛試薬 **14a** (2.5 当量) とを 5 mol% の Pd/C 触媒存在下、THF—トルエン—DMF (4% v/v) 混合溶媒中、25°C で 18 時間反応させた後、*p*-トルエンスルホン酸で処理することにより、目的とする **18** を収率 94% で得ることができた (Table 6, Entry 4)。この結果は、触媒として  $PdCl_2(PPh_3)_2$  や  $Ni(acac)_2$  を用いたときよりも優れている (Table 6, Entry 4 versus Entry 1—3)。一方、Pd/C 触媒存在下、無置換チオラクトン **22** と **14a** との反応を試みたが、目的とするビニルスルフィド **23** を得ることができなかった (Table 6, Entry 5)。これは、**2** から生成する 6 員環パラダサイクル **24** の方が、**22** から生成する **25** に比べて、ベンジル基の置換基効果によって安定化されているためであると考えられる

(Scheme 8).<sup>46)</sup>

触媒回収の可能性について調査するために、**2** と **14a** との反応後のろ過液中のパラジウム濃度を原子吸光法にて測定した。その結果、パラジウムはろ過液中には反応に用いた Pd/C (**2** に対し 5 mol%) の 5.8% (**2** に対して 0.29 mol%) しか検出されず、ほとんどがろ過ケーキに残存することがわかった。実際、本反応で使用したパラジウム触媒はろ過ケーキから収率 90% 以上で回収できた。

以上、**2** への側鎖導入時の福山反応の触媒として、回収容易な Pd/C を用いても反応が進行し、**2** から総収率 68% で **1** を得ることができた。本製法は **2** から **1** まで短工程、高収率であり、使用した触媒も高収率に回収でき、特殊な試薬及び反応条件を必要としないことから、ビオチンの側鎖導入法として最も優れたものと考えられる。

Table 6. Installation of C-4 Side Chain of (+)-Biotin via Pd/C-Catalyzed Fukuyama Coupling Reaction

(i)  $[Zn-(CH_2)_4-CO_2Et]$  (**14a**)  
Catalyst  
THF, toluene  
DMF (4% (v/v))  
25°C, 18 h

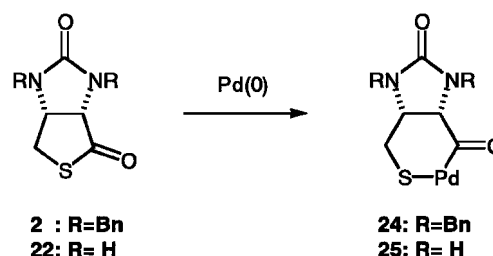
(ii) *p*-TsOH; toluene  
20°C, 18 h

**2**: R=Bn  
**22**: R=H

**18**: R=Bn  
**23**: R=H

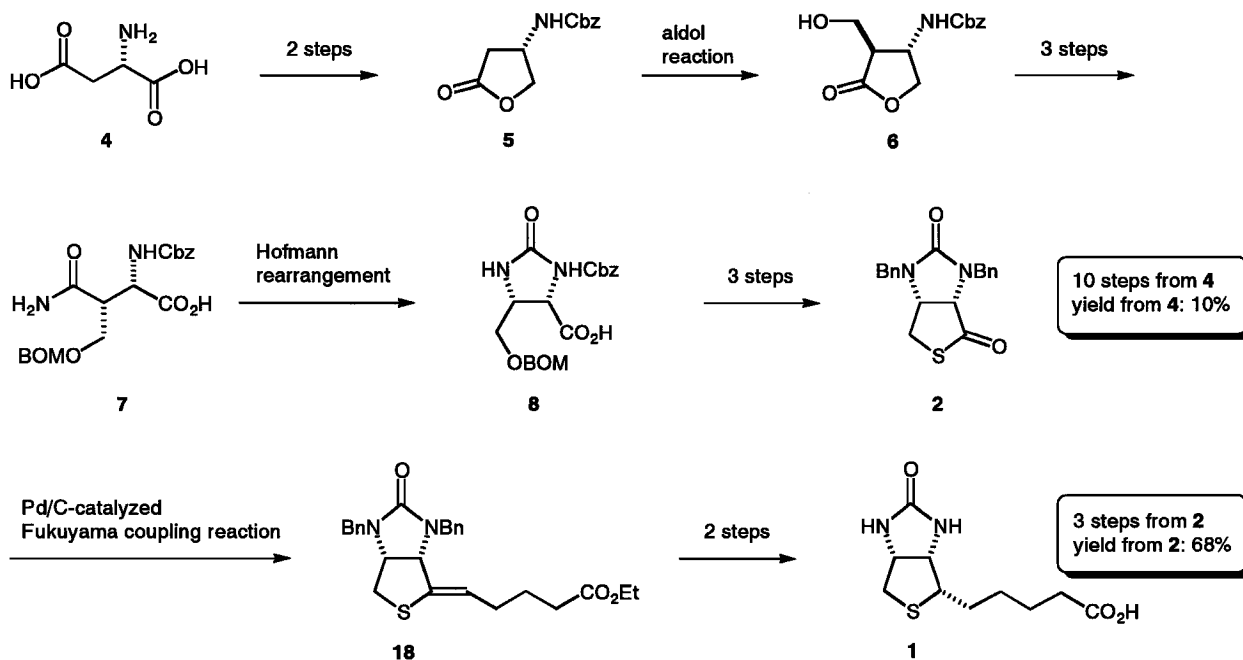
Entry	thiolactone	Catalyst (mol%)	<b>14a</b> (equiv)	Yield (%) <sup>a)</sup>
1	<b>2</b>	$PdCl_2(PPh_3)_2$ (10)	3.0	86
2	<b>2</b>	$PdCl_2(PPh_3)_2$ (10)	2.5	34
3	<b>2</b>	$Ni(acac)_2$ (10)	2.0	81
4	<b>2</b>	Pd/C (5)	2.5	94
5	<b>22</b>	Pd/C (5)	2.5	0

a) Isolated yield.



Scheme 8. Possible Formation of Palladacyclic Intermediate





Scheme 9. A Novel Synthetic Scheme of (+)-Biotin

## 6. まとめ

以上、(+)-ビオチン(1)の新規合成法を検討した結果、入手容易なL-アスパラギン酸(4)を出発物に用い、鍵合成中間体であるチオラクトン2を4から10工程、総収率10%で与える新規合成法の開発に成功した。また、2への側鎖導入法として福山反応に基づく新規プロセスを開発し、従来法に比べて大幅な工程短縮(2から1まで3工程)を実現した(Scheme 9)。本製法は、出発物が入手容易かつ安価であること、連続する2個の不斉中心を導入するためのaldol反応及びHofmann転位反応が高選択的である特長を有する。また、2への側鎖導入に使用したPd/C触媒は、ろ過操作で高収率に回収され経済性が高く、環境への負荷も小さい。また、このビオチンの製法を開発する過程で、安価なニッケル触媒やパラジウム炭素触媒を用いる多官能性ケトン類の一般合成法も確立できた。

**謝辞** 本研究テーマを与えていただき、また終始ご激励いただきました田辺製薬生産技術研究所長林公明博士、並びに田辺製薬生産技術研究所製薬研究部長沼波憲一博士に感謝いたします。また、本研究を遂行するにあたり、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました田辺製薬生産技術研究所製薬研究部主任研

究員関雅彦博士に深謝いたします。さらに、ご協力いただきました共同研究者の方にお礼申し上げます。

## REFERENCES

- 1) du Vigneaud V., Hofmann K., Melville D. B., Rachele J., *J. Biol. Chem.*, **140**, 763–766 (1941).
- 2) Mistry P. S., Dakshinamurti K., *Vitam. Horm.*, **22**, 1–55 (1964).
- 3) Coggeshall C. J., Hegggers P. J., Robson C. M., Baker H., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **447**, 389–392 (1985).
- 4) Maebashi M., Makino Y., Furukawa Y., Ohinata K., Kimura S., Sato T., *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **14**, 211–218 (1993).
- 5) Goldberg M. W., Sternbach L. H., *US Patent*, 2,489,232, Nov, 22, 1949, *Chem. Abstr.*, **45**, 184b (1951).
- 6) Goldberg M. W., Sternbach L. H., *US Patent* 2489235, Nov 22, (1949) [*Chem. Abstr.*, **45**, 186a (1951)].
- 7) Gerecke M., Zimmermann J.-P., Ashwanden W., *Helv. Chim. Acta*, **53**, 991–999 (1970).
- 8) For a review, see: Clercq P. J. D., *Chem. Rev.*, **97**, 1755–1792 (1997).

- 9) Seki M., Shimizu T., Inubushi K., *Synthesis*, 361–364 (2002).
- 10) Tokuyama H., Yokoshima S., Yamashita T., Fukuyama T., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3189–3192 (1998).
- 11) Shimizu T., Seki M., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5099–5101 (2000).
- 12) Shimizu T., Seki M., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 429–432 (2001).
- 13) Shimizu T., Seki M., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1039–1042 (2002).
- 14) Senuma M., Fujii T., Seto M., Okamura K., Date T., Kinumaki A., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 882–887 (1990).
- 15) Iriuchijima S., Hasegawa K., Tsuchihashi G., *Agric. Biol. Chem.*, **46**, 1907–1910 (1982).
- 16) Poetsch E., Casutt M., *Chimia*, **41**, 148–150 (1987).
- 17) Matsuki K., Inoue H., Takeda M., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1167–1170 (1993).
- 18) Chen F. E., Huang Y.-D., Fu H., Cheng Y., Zhang D.-M., Li Y.-Y., Peng Z.-Z., *Synthesis*, 2004–2008 (2000).
- 19) Choi C., Tian S.-K., Deng L., *Synthesis*, 1737–1741 (2001).
- 20) For reviews on the utilization of aspartic acid to drug synthesis, see: Matsumoto K., Seki M., *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, **49**, 26–41 (1991).
- 21) Seki M., Matsumoto K., *Bioindustry*, **12**, 5–19 (1995).
- 22) McGarvey G. J., Williams J. M., Hiner R. N., Matsubara Y., Oh T., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4943–4952 (1986).
- 23) Yoda H., Nakagami Y., Takabe K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 169–172 (1994).
- 24) For example, see: Seki M., Shimizu T., Matsumoto K., *J. Org. Chem.*, **65**, 1298–1304 (2000).
- 25) Schneider F., *Liebigs Ann. Chem.*, **529**, 1–10 (1937).
- 26) Hayashi K., Nunami K., Kato J., Yoneda N., Kubo M., Ochiai T., Ishida R., *J. Med. Chem.*, **32**, 289–297 (1989).
- 27) Isaka I., Kubo K., Takashima M., Murakami M., *Yakugaku Zasshi*, **88**, 964–970 (1968).
- 28) Holick W., Pauling H., Cottong N. A., European Patent Appl. EP 0 154 225 A2, Feb. 14, (1985) [*Chem. Abstr.*, **104**, 168,273f (1986)].
- 29) Ohashi N., Ikeda T., Shimago K., Takahashi T., Ishizumi K., European Patent Appl. EP 84377, Jul. 27 (1983) [*Chem. Abstr.*, **100**, 34, 338q (1984)].
- 30) Olah G. A., Narang S. C., Gupta B. G. B., Malhotra R., *J. Org. Chem.*, **44**, 1247–1251 (1979).
- 31) Kolb M., Barth J., *Syn. Commun.*, **11**, 763–767 (1981).
- 32) Lipshutz B. H., Wodd M. R., Tirado R., *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 6126–6127 (1995).
- 33) The double bond stereochemistry (*Z*-configuration) of **18** was assigned by NOE experiments with <sup>1</sup>H NMR spectroscopy: enhancement (10%) of the signal of the C-3 hydrogen atom was observed in the compound **18** when the olefinic hydrogen was irradiated.
- 34) Savarin C., Srogl J., Liebeskind L. S., *Org. Lett.*, **2**, 3229–3231 (2000) and references cited therein.
- 35) Jackson R. F. W., Moore R. J., Dexter C. S., *J. Org. Chem.*, **63**, 7875–7884 (1998).
- 36) Marck G., Villiger A., Buchecker R., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3277–3280 (1994).
- 37) Ennis D. S., McManus J., Wood-Kaczmar W., Richardson J., Smith G. E., Carstairs A., *Org. Proc. Res. Dev.*, **3**, 248–252 (1999).
- 38) LeBlond C. R., Andrews A. T., Sun Y., Sowa J. R. Jr., *Org. Lett.*, **3**, 1555–1557 (2001).
- 39) Sakurai H., Tsukuda T., Hirao T., *J. Org. Chem.*, **67**, 2721–2722 (2002).
- 40) Heinenreich R.G., Köhler K., Krauter J. G. E., Pietsch J., *Synlett*, 1118–1122 (2002).
- 41) Roth G. P., Farina V., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2191–2194 (1995).
- 42) Liebeskind L. S., Pena-Cabrera E., *Org. Synth.*, **77**, 135–140 (1999).
- 43) Rossi R., Bellina F., Carpita A., Gori R., *Synlett*, 344–346 (1995).
- 44) Rosa M. A. D. L., Velarde E., Guzman A., *Syn. Commun.*, **20**, 2059–2064 (1990).
- 45) Bleicher L., Cosford N. D. P., *Synlett*, 1115–1116 (1995).
- 46) Deroose F. D., Clercq P. J. D., *J. Org. Chem.*, **60**, 321–330 (1995).