



Title	ビオチンの合成に関する研究
Author(s)	伊坂, 一郎
Citation	大阪大学, 1969, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29937">https://hdl.handle.net/11094/29937</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">&lt;/a&gt;</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	伊 坂 一 郎
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 1795 号
学位授与の日付	昭 和 44 年 8 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	ビオチンの合成に関する研究
論文審査委員	(主査) 教 授 吉岡 一郎
	(副査) 教 授 堀井 善一 教 授 田村 恭光 教 授 池原 森男

### 論 文 内 容 の 要 旨

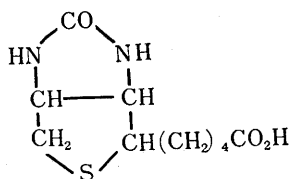
d-Biotin(I) は Vitamin H と呼ばれ、生体内において炭酸固定化反応に関与する有用な生理活生物質である。

1942年 du Vigneaud 等により構造決定され、翌年 Harris 等によって全合成されて以来、多くの合成法が報告されているが1949年 Goldberg 等が行った方法は唯一の実用的合成法である。しかし、従来の合成法は何れも工程が長く通算収率が低いことと、異性体を副生する場合の多いことが欠点であった。

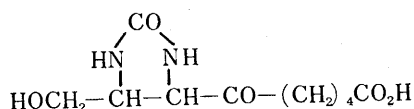
著者は、これらの欠点を除き、biotin の実用的合成法を確立する目的で本研究に着手した。合成法として 4,5- 二置換 -2-imidazolidone 類を経由する方法を選び、最初に 4 ( $\delta$ -carboxyvaleryl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolidone (II) の合成を目的として 3,4-diaminochroman の合成とその反応、或は 4,5-二置換 -4-imidazolin-2-one類の接触還元などについて検討し、若干の興味ある知見を得たがⅡを得ることは出来なかった。

次いで、Goldberg 等の合成法を基礎として、biotin の合成中間体として有用な化合物である 3,4-(1',3'-dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-oxothiophane (thiolactone) (III)の改良合成を行った。また、Ⅲの Grignard 反応について検討を加え、Ⅲと 4-benzyloxybutylmagnesium chloride との縮合体より dl-biotin の改良合成を行った。

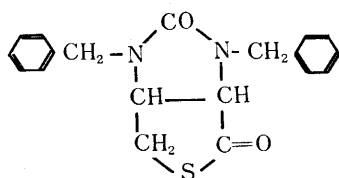
最後に、Ⅲと 1,4 butylenedimagnesiumhalide との反応の応用により得られた 3,4-(1',3'-dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-hydroxy-2-thiophanevaleric acid (IV) を経由する dl-biotin の簡便な新合成法を見出した。本法は従来法と比較して最も工程数が少く、且つ最高の収率が期待出来る。



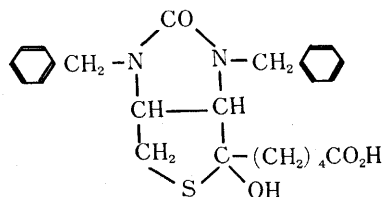
I



II



III

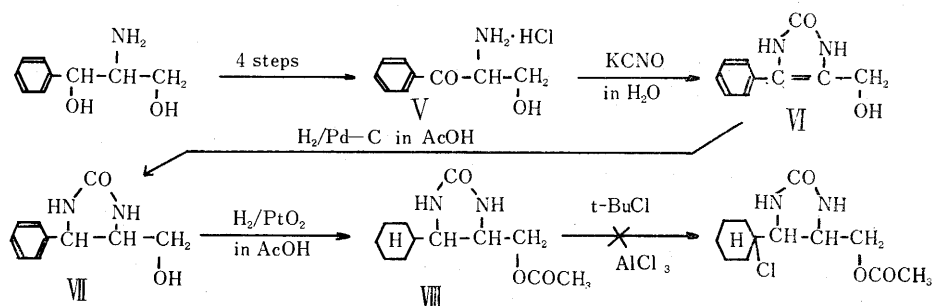
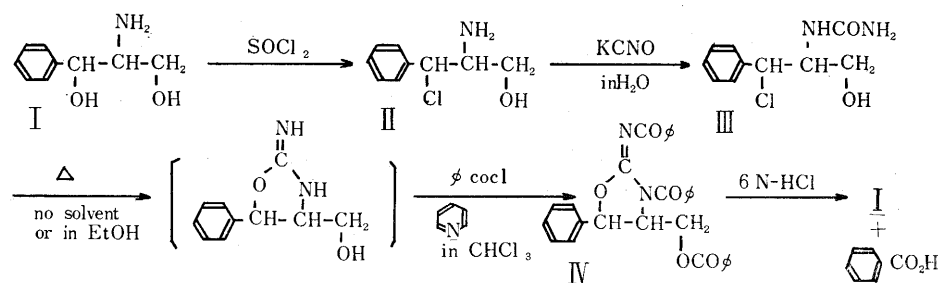


IV

## 第1章 4-( $\delta$ -carboxyvaleryl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolidone の合成研究

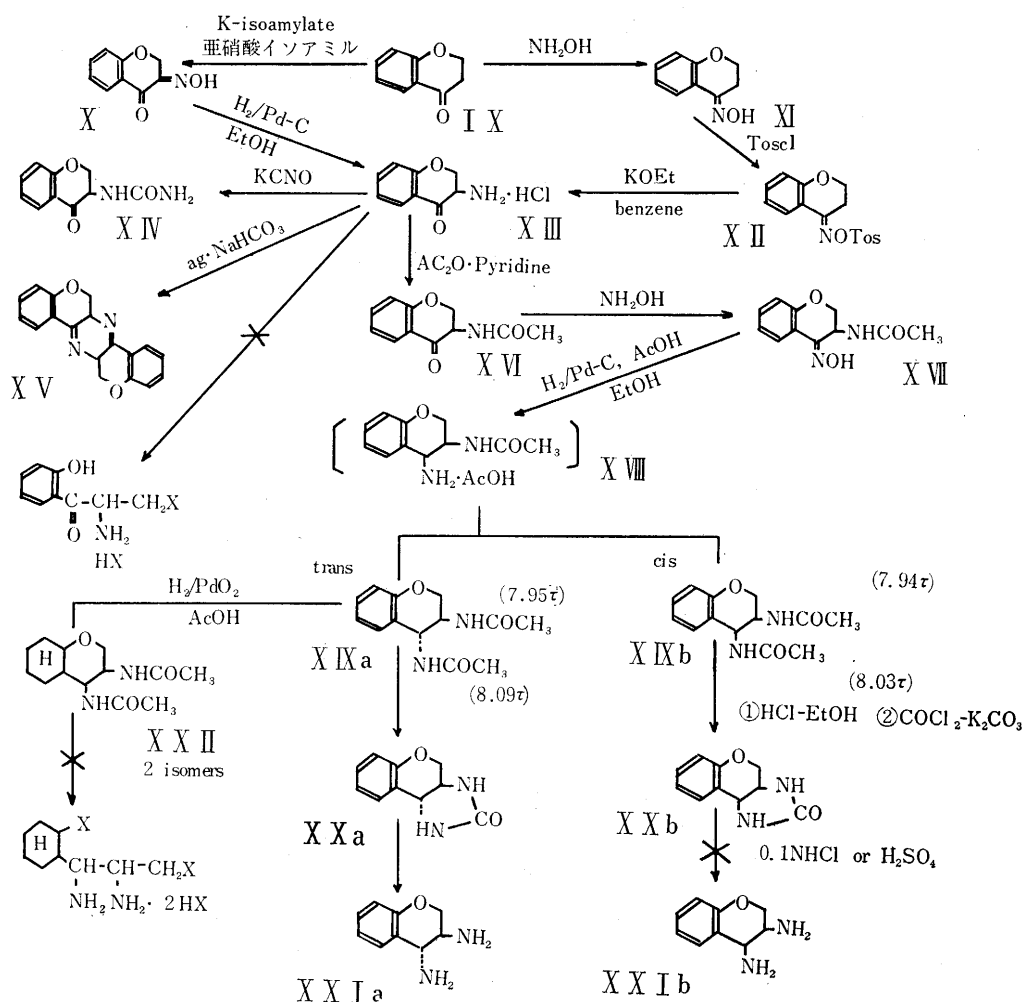
### 第1節 1-Phenyl-2-amino-1,3-propanediol より 2-imidazolidone 誘導体の合成

Chloramphenicol の合成中間体である 1-phenyl-2-amino-1,3-propanediol (I) の不要の L(+)-threo 型異性体の利用を兼ねて、これより 4-( $\delta$ -carboxyvaleryl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolidone の合成を試みたが 4-cyclohexyl-1-acetoxymethyl-2-imidazolidone (VIII) を得るに止った。



## 第2節 3,4-Diaminochroman に関する化学的研究

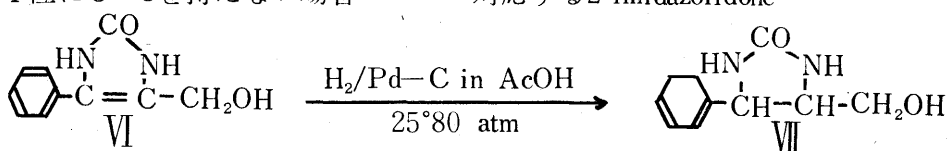
4-( $\delta$ -carboxyvaleryl)-5-hydroxymethyl-2-imidazolidone 誘導体を得る目的で 4-chromanone (IX) を出発物質として 3-amino-4-chromanone (XIII) を経由する 3,4-diacetamidochroman (XIX) の合成および (XIX) の反応について検討し、特に XIX の二種の異性体を NMR スペクトル並びに imidazolidone 誘導体 (XX a. b) の加水分解の差異に基づいて両者の立体構造を明らかにしたが目的物を得るに至らなかった。



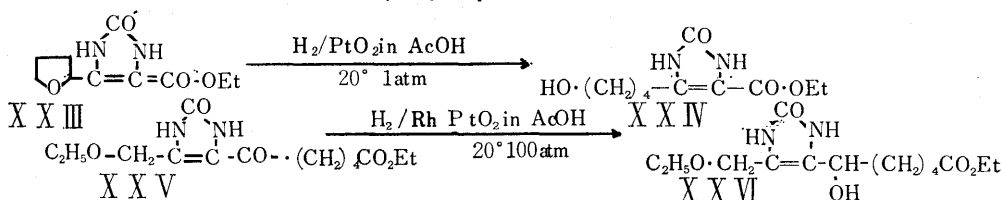
## 第3節 4,5-二置換 4-Imidazolin-2-one 類の接触還元

4,5-二置換 4-imidazolin-2-one 類より対応する cis型 2-imidazolidone 類への接触還元について検討した。

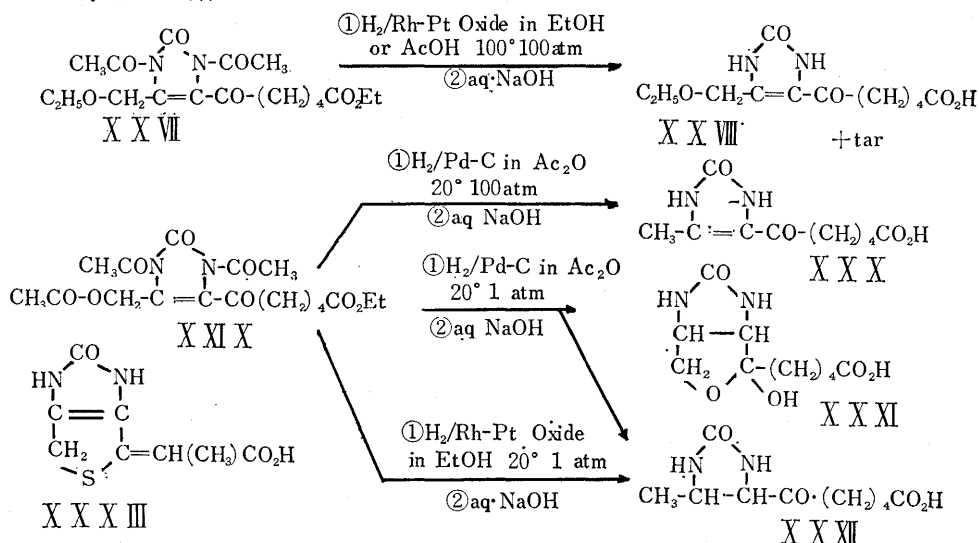
i) 4 位に C=O を持たない場合……………→ 対応する 2-imidazolidone



ii) 4 位に C=O をする場合……………→ C=O 基の還元或は 5 位の C-O 結合の hydrogenolysis



iii) 4 位に C=O を有し N:N'……………→ 5 位の C-O 結合 (imidazolone 環) C=O 基の順に還元 diacetyl 化した場合



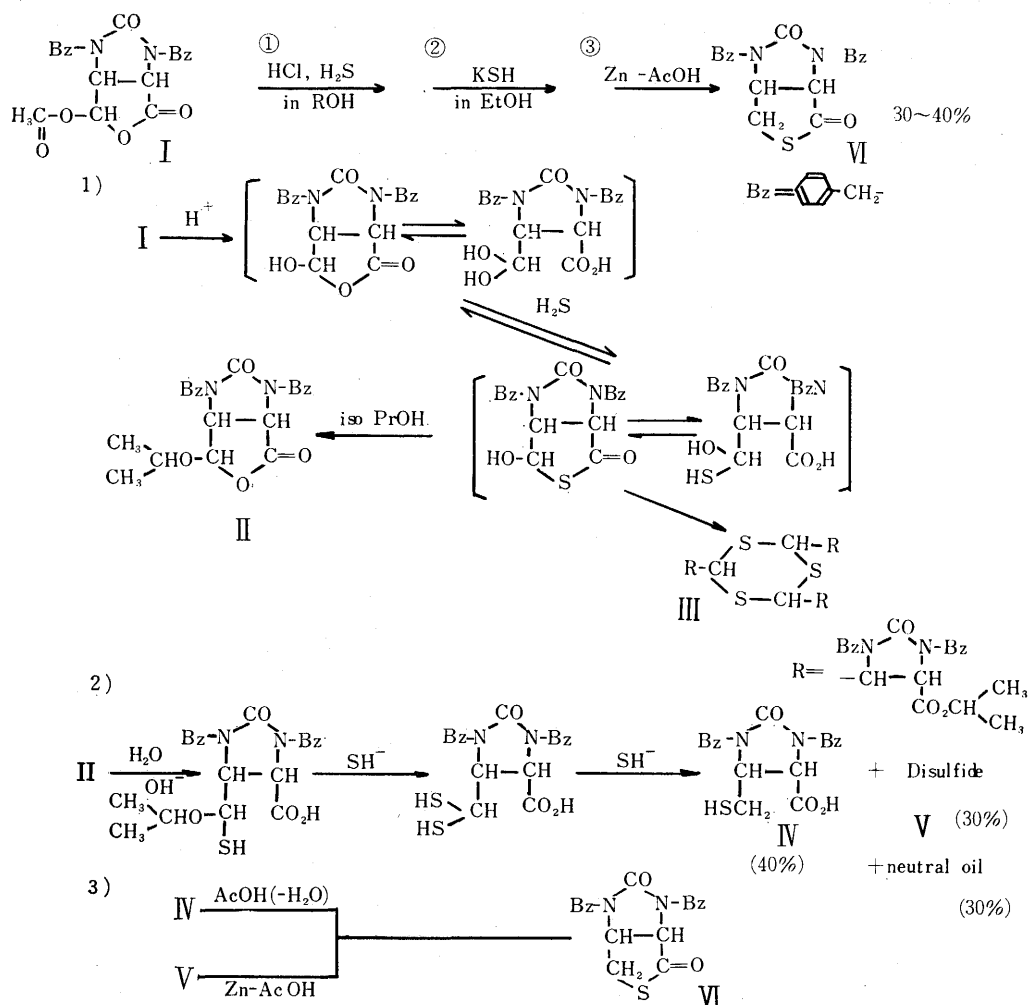
XXIX の Pd-C による接触還元において 5-hydroxymethyl-4-( $\delta$ -carboxyvaleryl-2-imidazolidone) は得られず、縮環構造の 2-oxo-4-hydroxytetrahydrofuro [3,4-d]-imidazolidine-4-valeric acid (XXXI) が得られた。

また, dihydrothieno imidazolone 化合物 (XXXIII) を合成したが biotin<sup>3)</sup> への還元に成功しなかった。

## 第2章 3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-oxothiophane および関連化合物の合成

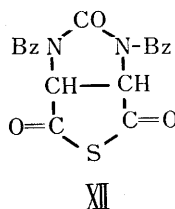
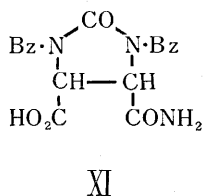
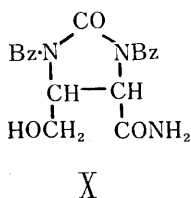
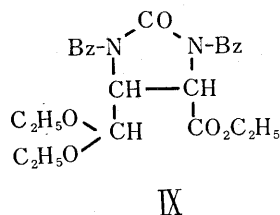
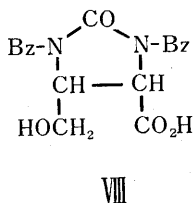
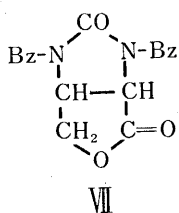
### 第1節 3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-oxothiophane 合成反応の検討

Goldberg 等による 3,4-(1',3'-dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-oxo-5-acetoxytetrahydrofuran (an (acetoxo 化合物) (I) より thiolactone (VI) の合成の反応径路を明らかにした。



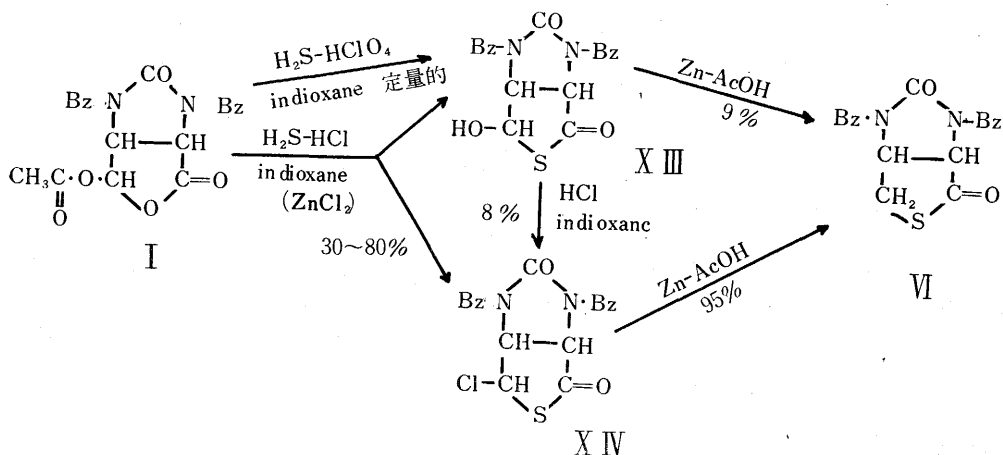
第2節 4,5-二置換 1,3-Dibenzyl-2-imidazolidone 類の合成

thiolactone (VI) の改良合成を目的として二, 三の4,5-二置換 1,3-dibenzyl-2-imidazolidone 類を合成した。



第3節 3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-oxothiophane の改良合成

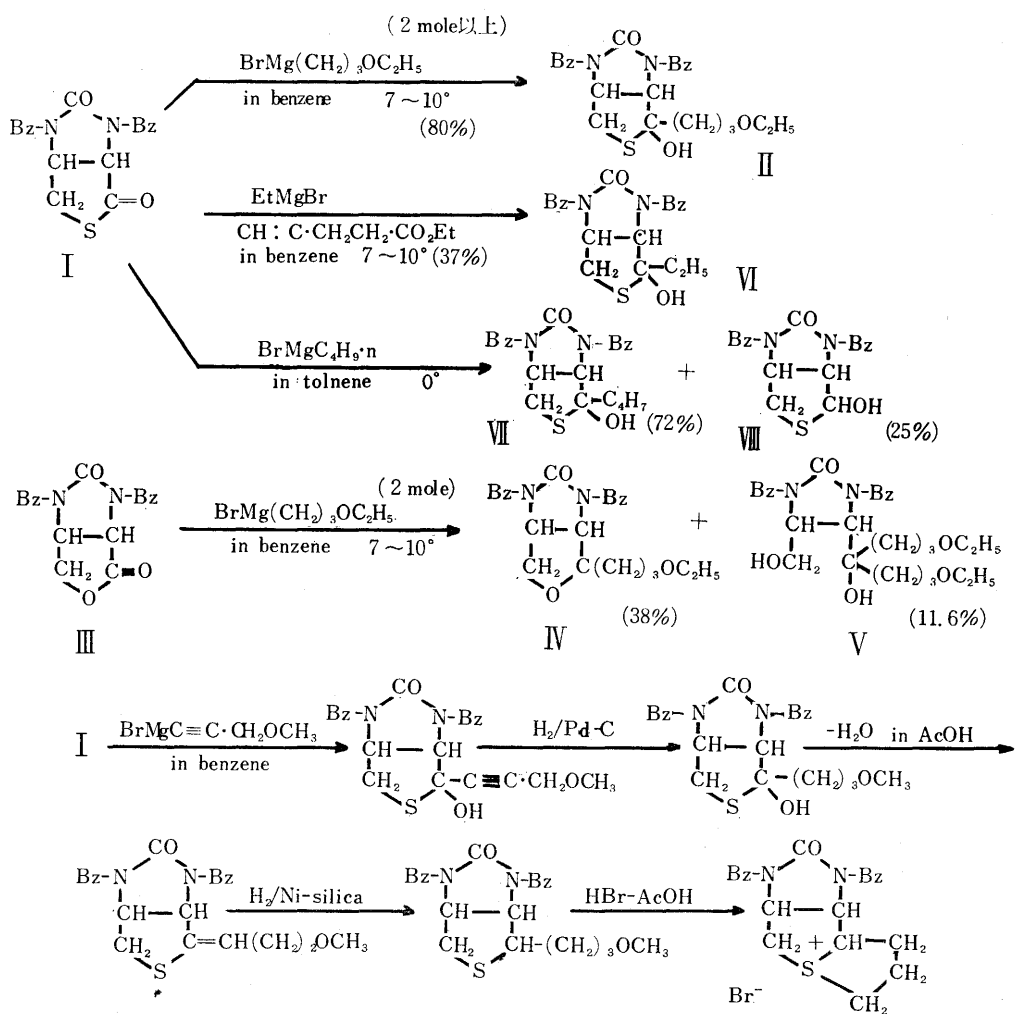
acetoxy 化合物 (I) を dioxane 中 HCl, H<sub>2</sub>S で処理した後, 亜鉛酢酸で還元することによって約80%の収率で thiolactone (VI) を合成した。



### 第3章 3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-oxothiophane の Grignard 反応

#### 第1節 3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-oxothiophane の Grignard 試薬に対する動向

thiolactone (I) および lactone (III) の Grignard 試薬に対する動向について検討した。(I) は1分子の Grignard 試薬としか反応しない。

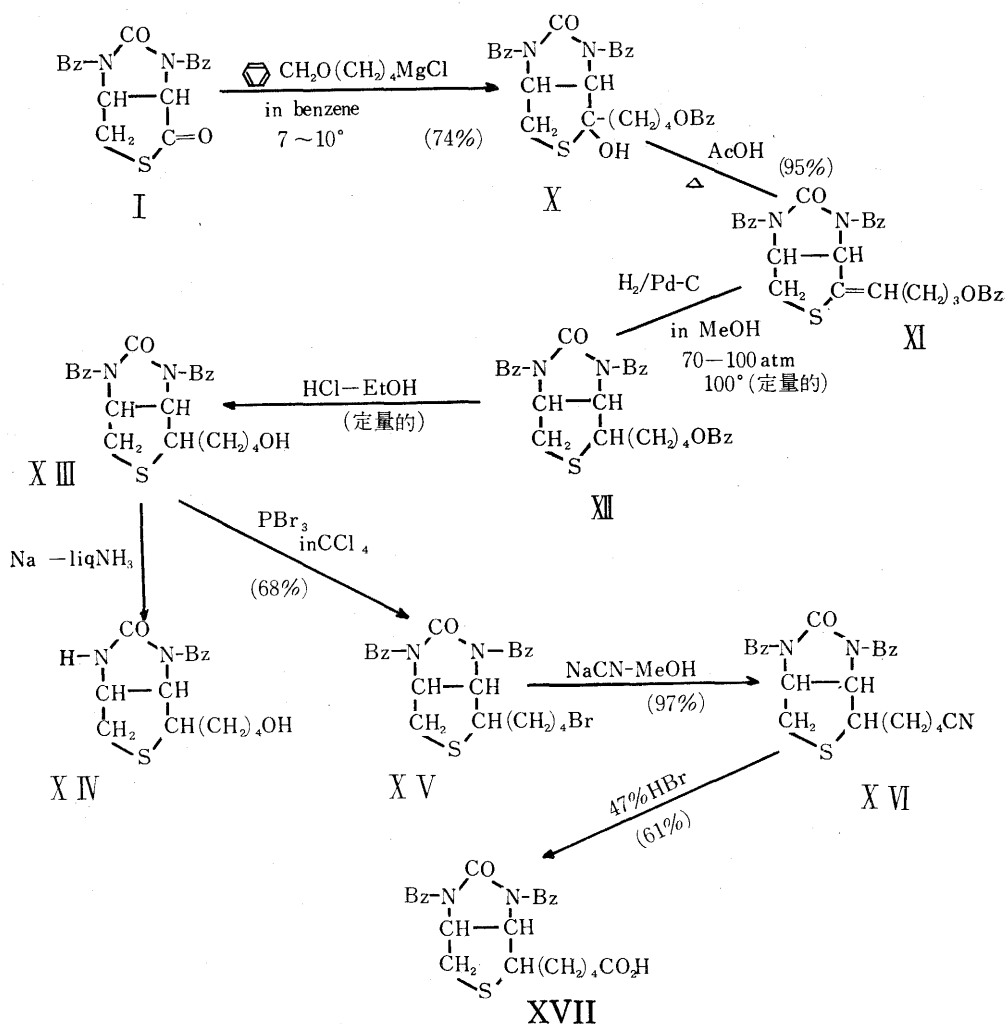


IX

#### 第2節 dl-Biotin の改良合成

thiolactone (I) に 4-benzyloxybutylmagnesium chloride を反応せしめることによって Goldberg 法の改良合成を行った。





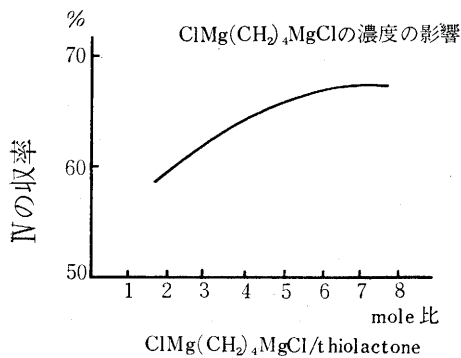
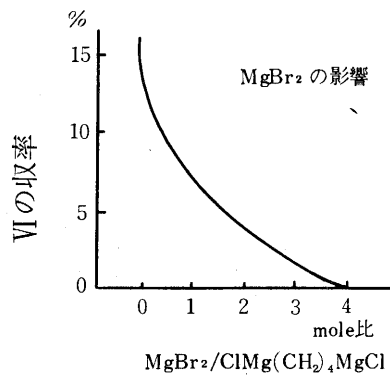
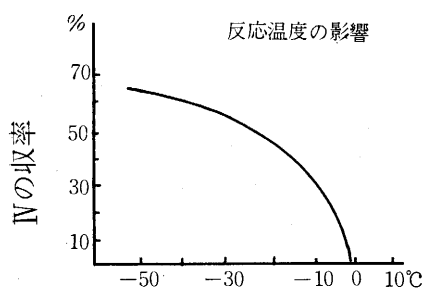
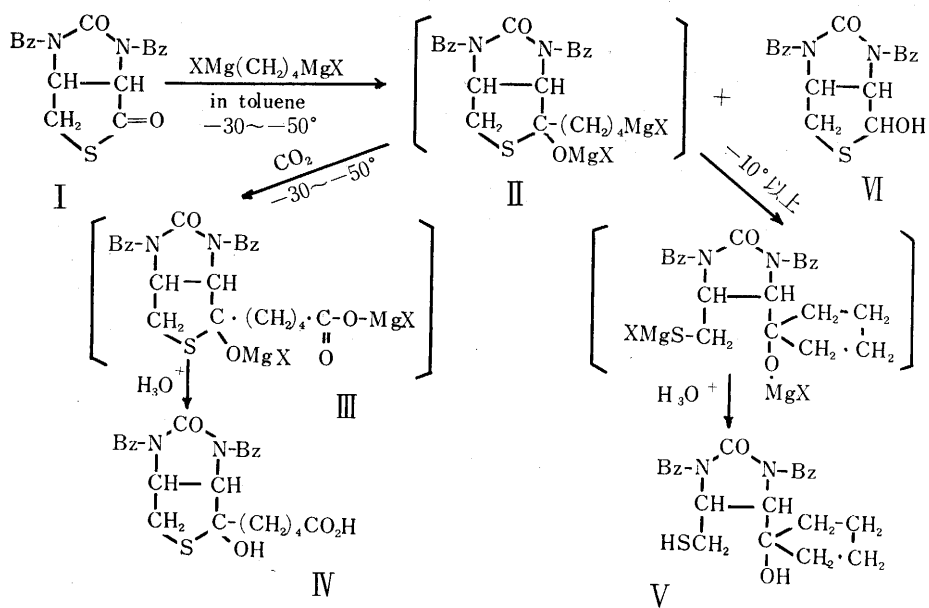
#### 第4章 1,4-Butylenedimagnesium halide の Grignard 反応による biotin の新合成法

##### 第1節 1,4-Butylenedimagnesium halide の生成

1,4-dihalogeno butane に Mg 粉を benzene (toluene)-ether 混液中で作用せしめると円滑に反応が進行した。このとき  $\text{MgBr}_2$  を添加すると Wurtz 反応が抑制されて高純度の 1,4-butylenedimagnesium halide が生成した。

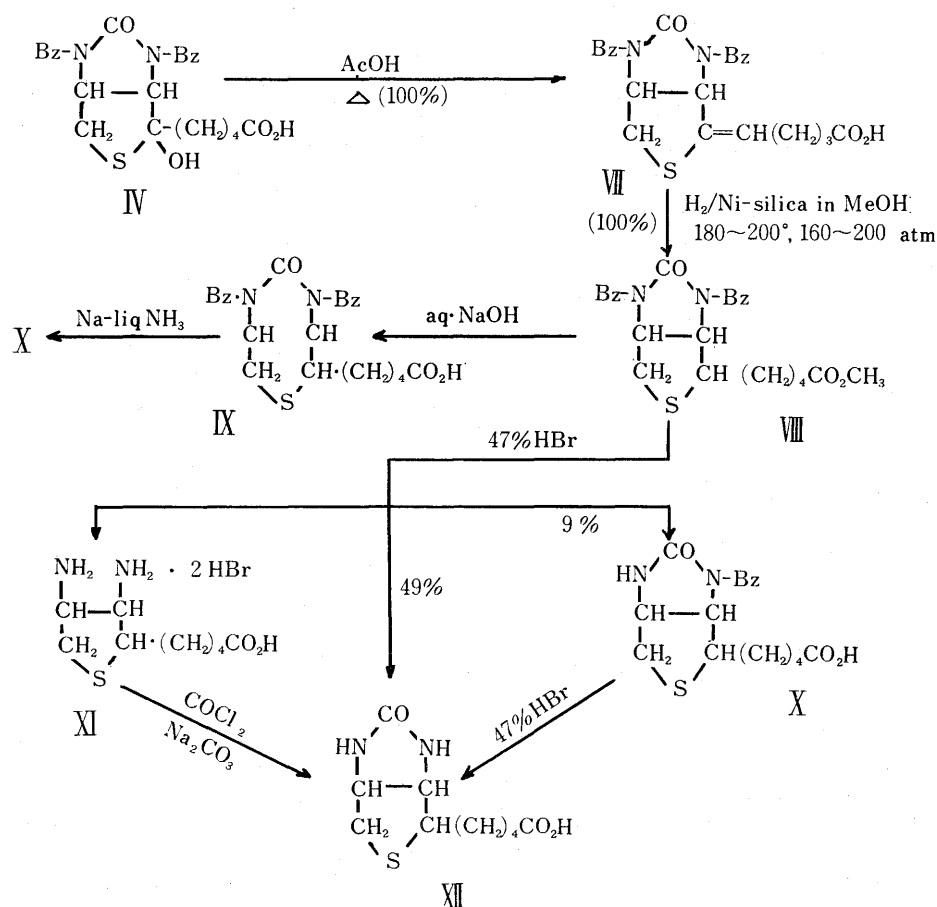
##### 第2節 3,4-(1',3'-Dibenzyl-2'-oxoimidazolido)-2-oxothiophane と 1,4-butylenedimagnesium halide との反応

toluene 中で thiolactone (I) に 1,4-butylenedimagnesium halide を反応せしめ、続いて  $\text{CO}_2$  を導入することによって hydroxydibenzylbiotin (IV) を合成した。この反応における反応温度、 $\text{MgBr}_2$  および 1,4-butylenedimagnesium halide の濃度の影響を調べた。



### 第3節 Hydroxy-dibenzylbiotin の合成

hydroxydibenzylbiotin (IV) より下記経路により dl-biotin を合成した。脱水体 (VII) より (VIII) への還元は酸性では脱硫が起ったが、中性～弱アルカリ性では脱硫が抑制され立体特異的に進行して epi 系列の異性体は与えなかった。本法は従来の合成法に比較して工程数少く通算収率も良い。



### 論文の審査結果の要旨

申請者はオビチンの新しい合成法を見出すためにクロラムフェニコール異性体或はクロモン誘導体を原料とする方法を検討した結果 Goldberg の合成法の間mediateであるチオラクトン为原料とする方法を再検討し有利な方法を発見した。

即ちチオラクトンに 1,4-butylenemagnesium halide を作用させ、さらに数行程を経てビオチンを収率よく合成することに成功した。

この合成法はビオチンを経済的に合成する道を開くもので薬学博士の価値は十分あると認める。