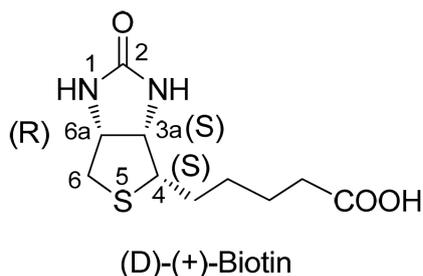




## 問題 19. ビタミンH

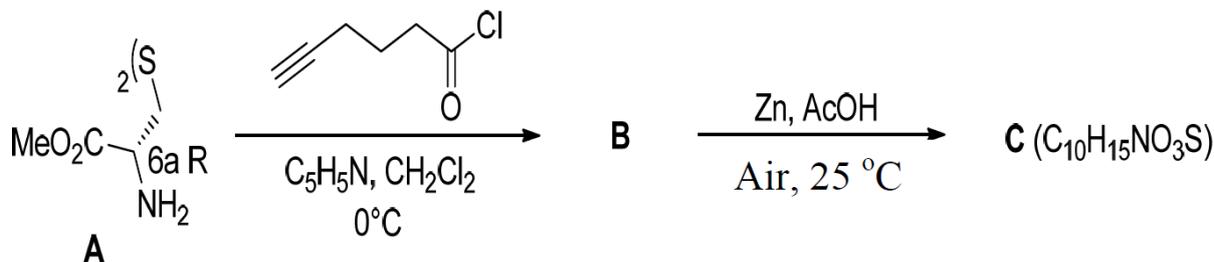
ビタミンH、すなわちビオチンは、例えばパン用イースト菌(*Saccharomyces corevisiae*)といった多くの生物において重要な役割を担っている高効率の成長促進物質である。人間のビオチンの必要量は年齢によってさまざまである。ビオチンの欠乏は、皮膚炎、食欲不振、疲労、筋肉痛、神経衰弱といった病気を招く可能性がある。

ビオチンはイースト菌の成長を促進するビタミンとしてウィルディールスによって1901年に初めて発見された。その後、(1936年ケーグルによって)卵黄や(1936年セント=ジェルジによって)肝臓からも発見された。ビオチンの不斉炭素の絶対配置は1966年トロッターとハミルトンによって単結晶X線回折を用いて決定された。ビオチン分子は3つの不斉炭素を持っている。したがって、理論上は8つのジアステレオマーが存在する。しかし、(3*aS*, 4*S*, 6*aR*)-(D)-(+)-ビオチンだけしか高い生理活性を示さない。



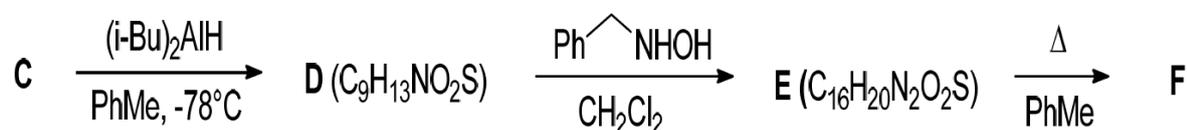
1982年、ホフマン・ラ・ロシュ社の研究者がアミノ酸であるL-システインのメチルエステルから(D)-(+)-ビオチンを次の手順で合成する見事な手法を発表した。

1. L-システインメチルエステルのチオール基を、酸化反応によってジスルフィドS-S結合(化合物A)に変換した。次にAをヘキサ-5-イン酸クロリドで処理してBを与え、続いてそれをZn/CH<sub>3</sub>COOHで還元してチオールを得た。この化合物を、大気圧条件下で-SH基を末端アルキンに付加させて環化した。その結果、(Z) C=C二重結合を含む10員環の化合物Cが生成した。以下のスキーム中にあるA, B, Cの構造式をかきなさい。

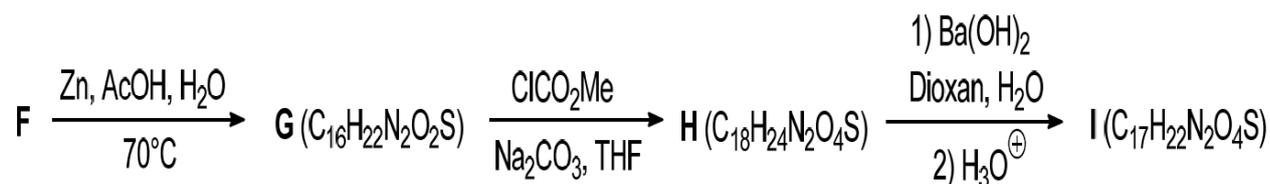




2. **C**を水素化ジイソブチルアルミニウム( $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ , DIBAL)で還元した結果、**D**が生成した。ジクロロメタン中における**D**とベンジルヒドロキシアミンの縮合反応によってニトロソ**E**が生成した(ニトロソとは $>\text{C}=\text{N}^+-\text{O}^-$ という官能基を持つ有機化合物である)。**E**は分子内1,3-双極子環化反応を経て、共通の結合を1本共有した2つのヘテロ環(イソオキサゾリジン(1,2-オキサゾリジン)、テトラヒドロチオフェン)を持つ多環性の化合物**F**を与えた。環化反応の結果、2つのヘテロ環に共有された結合の2つの炭素は(*S*)配置となりもう一方は(*R*)配置となった。また酸素に結合した炭素は(*R*)配置となった。**D**, **E**, **F**の構造式をかきなさい。



3. **F**を酢酸中のZn粉末で還元すると、ヘテロ環のイソオキサゾリジンのN-O結合が開裂し、化合物**G**を与えた。THF中 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 存在下で**G**とクロロギ酸エステルが反応した結果、化合物**H**が生成した。**H**を加熱した $\text{Ba}(\text{OH})_2$ のジオキサン溶液で処理し、続いて酸性条件で後処理すると二環性の $\delta$ -ヒドロキシ酸**I**が生じた。**I**は、(*D*)-(+)-ビオチンのキラル中心を全て含んでいるが、「余計な」 $-\text{OH}$ 基を持っていた。**G**, **H**, **I**の構造式を描き、そして**H**から**I**が生成する反応について説明しなさい。



4. **I**を $\text{SOCl}_2$ で処理すると対応する塩素化された酸**K**が生じた。「余計な」 $-\text{OH}$ に結合している炭素の立体配置は**K**でも保持されているとする。**K**をメタノールと反応させるとエステル**L**が生成した。**L**は $80^\circ\text{C}$ のジメチルホルムアミド中で $\text{NaBH}_4$ によって還元されてエステル**M**を与えた。**M**は $\text{HBr}$ の酸性水溶液中で加水分解されて光学的に純粋な(*D*)-(+)-ビオチンを与えた。**I**, **K**, **L**, **M**の構造式を描き、そして**K**の立体化学に対する硫黄原子の影響を説明する中間体の構造式をかきなさい。