

Stereoselektive Synthesewege zu (+)-Biotin aus L-Cystein**

Eike Poetsch* und Michael Casutt

Professor Ferdinand Bohlmann zum 65. Geburtstag gewidmet

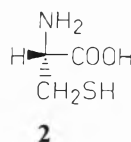
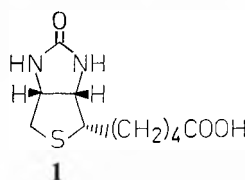
Abstract: A novel synthesis of (+)-biotin (vitamin H) via a pathway which avoids separation of enantiomers is described. Starting with L-cysteine, the key intermediate **7** is synthesized in four steps without racemization. In a short reaction sequence **7** is converted into **10** or **14** in an overall yield of 40% and 27%, respectively. Both known intermediates are easily transformed into (+)-biotin.

(+)-Biotin (**1**), das von den acht Stereoisomeren physiologisch aktive Isomer, gewinnt in den Bereichen Biochemie, Ernährung und Medizin zunehmend an Bedeutung^[1].

Neben zahlreichen Synthesen des Racemats sind neuere Konzepte bekannt geworden, welche die Umwandelbarkeit passend konfigurierter Naturstoffe, z. B. von D-Arabinose^[2] oder von L-Cystin^[3], in D-(+)-Biotin demonstrieren.

Eine industrielle Nutzung dieser Synthesen ist aber unseres Erachtens wegen ausbeutebedingter Schwachstellen in der linearen Reaktionssequenz wenig wahrscheinlich. Keines dieser Verfahren dürfte mit dem zur Zeit für eine Biotinproduktion wohl geeignetsten Verfahren nach Gerecke

et al.^[4] konkurrieren, das zwar sicher und zuverlässig, jedoch als möglichst rationelle Herstellungsweise sicherlich noch nicht das Optimum ist. Nachteilig erscheint vor allem die hohe Stufenzahl, in die die Racematspaltung einer Zwischenstufe unter Rückführung des unerwünschten Enantiomers einzubeziehen ist.



Das Hauptziel unserer Strategie war daher die Synthese eines chiralen Zwischenprodukts – im konkreten Falle **7** –, das allgemein die Nutzung einer mehr konvergenten Reaktionssequenz ermöglichen und somit einen prinzipiell neuen Zugang zum (+)-Biotin eröffnen sollte. Die Schlüsselverbindung sollte auch zu einer Relaisverbindung führen, um eine Verkürzung der verfahrenstechnisch risikoarmen Synthese nach Gerecke et al. zu erreichen.

Wir berichten hier über Wege, die mit hoher Stereoselektivität von L-Cystein (**2**) durch einfache Reaktionen bei geringer

Stufenzahl zum Vitamin **1** führen und deshalb auch für eine industrielle Produktion interessant erscheinen.

Aus **2** sind die Derivate **3**^[5] und **4**^[6] leicht zugänglich (Schema 1). Zum Schutz der Amino- und Mercapto-Funktionen wird das Hydantoin **3** mit Benzaldehyd kondensiert und anschließend unter Bildung von **5** benzyliert. Auch ausgehend von **4** lässt sich der Bicyclus durch Reaktion mit Benzylisocyanat erhalten. Beide Cyclisierungen verlaufen erstaunlicherweise mit hoher Diastereoselektivität (¹H-NMR)^[7], die absolute Konfiguration von **5** ist durch Röntgen-Strukturanalyse gesichert^[8]. Einheitliche Konfiguration an C-3 ist nicht Bedingung für das Erreichen des Synthesziels. Durch die Abwesenheit des zweiten Diastereomers wird die Isolierung der Zwischenstufe jedoch wesentlich vereinfacht.

Regiospezifische Reduktion des Hydantoins **5** in wässrigem Tetrahydrofuran liefert ein Gemisch der epimeren Alkohole **6**, die trotz latenter Aldehydfunktion keine Tendenz zur Racemisierung zeigen. Die Erhaltung der absoluten Konfiguration an C-7a lässt sich mit zwei Annahmen erklären:

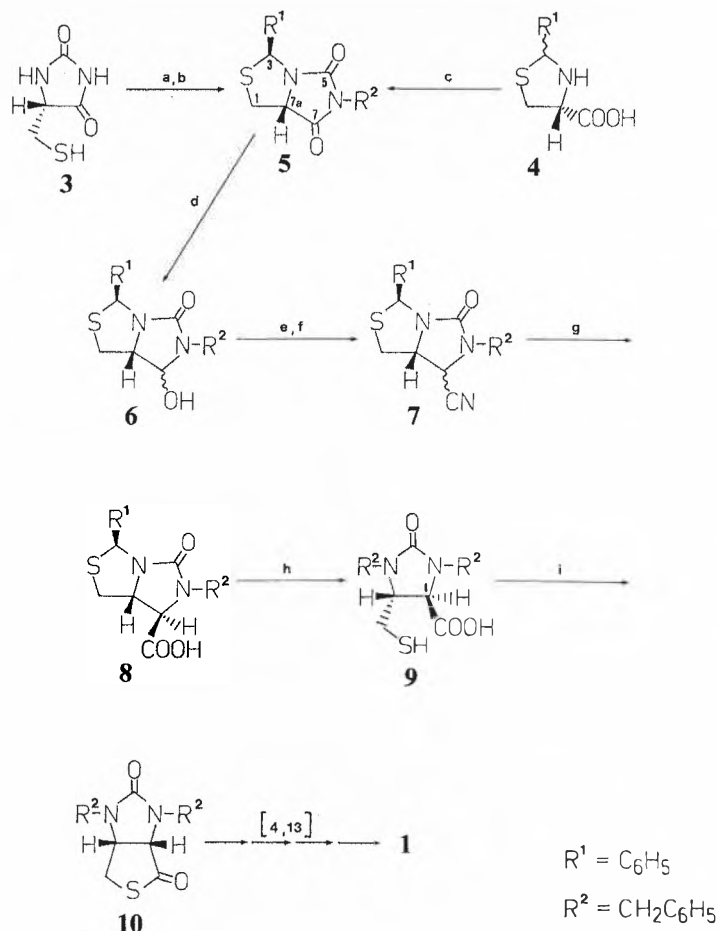
- (1) Eine Ringöffnung des bicyclischen Halbaminals **6** zum entsprechenden Aminoaldehyd, dessen Epimerisierung die vorgegebene *R*-Konfiguration aufheben würde, tritt nicht ein.
- (2) Rückbildung der *R*-Konfiguration an C-7a nach Ringöffnung des Halbaminals **6** durch 1,3-asymmetrische Induktion, Resultat einer durch die absolute Konfiguration an C-3 bestimmten Reprotonierung eines intermediären Enols.

D₂O-Austauschexperimente stützen die erste Annahme: Die Ringstabilität ist offensichtlich für die Konfigurationsstabilität in der 7a-Position verantwortlich. Dies ist ein erheblicher Vorteil gegenüber anderen Synthesen von Biotin aus L-Cystein^[9] oder L-Cystin^[3], bei denen jeweils die äußerst racemisierungsanfällige Zwischenstufe mit freier Aldehydfunktion durchlaufen werden muss.

* Korrespondenz: Dr. E. Poetsch
E. Merck, Forschung Industriechemikalien
Frankfurter Strasse 250
D-6100 Darmstadt 1
(Bundesrepublik Deutschland)

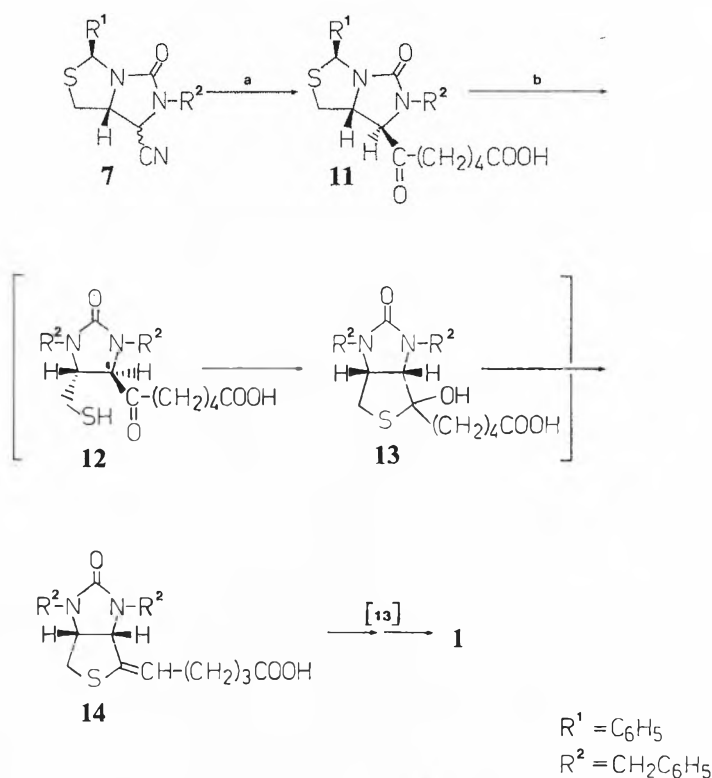
** 1. Mitteilung über neue Wege zum Biotin. – Die Selektion von Ideen und ihr Reifen zu einem Synthesekonzept kann wesentlich erleichtert werden, wenn Diskussion und fachliterarische Unterstützung den Denkprozess katalysieren. Allen an der Katalyse beteiligten Kollegen möchten wir danken, besonders Dr. H. Hadamik, Dr. H. E. Radunz und Dr. H. Wurziger.

Schema 1



a) PhCHO, POCl₃, Toluol (85%); b) PhCH₂Cl, K₂CO₃, DMF (93%); c) PhCH₂NCO, Aceton; HCl, CH₂Cl₂ (85%); d) NaBH₄, THF, H₂O (92%); e) 1,1'-Carbonyldiimidazol, THF (95%); f) CH₃I, DMF; KCN, DMF (89%); g) KOH, EtOH, H₂O (91%); h) Zn, AcOH (86%); i) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, Pyridin, *p*-TsOH (81%).

Schema 2



a) Br(CH₂)₄Br, Mg, THF; CO₂, HCl (65%); b) Zn, AcOH; Piperidin, AcOH; AcOH (66%).

Der Einführung einer Cyanogruppe an C-7 muss eine Aktivierung des Alkohols **6** vorausgehen, die mit einem geeigneten 1-Imidazolylderivat, z.B. 1,1'-Carbonyldiimidazol^[10], leicht gelingt. Das resultierende 1-Alkokycarbonylimidazol reagiert dann, besonders nach *N*-Methylierung^[11], glatt mit Kaliumcyanid in Dimethylformamid zu **7**.

Das so erhaltene Nitrilgemisch **7** erweist sich als ideales Ausgangsmaterial für die bekannten (+)-Biotin-Vorstufen **10**^[4] und **14**^[12]. Nach Verseifen zur sterisch einheitlichen Carbonsäure **8** lässt sich die Mercaptofunktion durch reduktive Ringöffnung mit Zink/Essigsäure unter Bildung von **9** regenerieren. Die konformativ sehr starre 2-Imidazolidinon-4-carbonsäure cyclisiert nach in-situ-Epimerisierung an C-4 leicht zum Thiolacton **10**. Behandelt man **9** z.B. mit Dicyclohexylcarbodiimid (Pyridin, *p*-Toluolsulfonsäure), kann der (3a*S*, 4a*R*)-konfigurierte Bicyclus **10** mit hoher Ausbeute als einziges Produkt isoliert werden.

Die thermodynamisch begünstigte Bildung des bicyclischen Thiolactons mit *cis*-Konfiguration unterstützt die Epimerisierung der Carboxygruppe an C-4. Die **8** bzw. **9** entsprechenden Carbonsäuren mit *cis*-Konfiguration der Wasserstoffatome an C-7 und C-7a lassen sich unter den gewählten Bedingungen nicht isolieren, da sie einerseits leicht zur thermodynamisch bevorzugten *trans*-Verbindung **8** epimerisieren oder aber direkt zum Thiolacton cyclisieren.

Über die Schlüsselstufe **7** wird so die Relaisstufe **10** des (+)-Biotins in der chiralen ökonomischen Synthese nach Gerecke et al.^[4] mit einer Ausbeute von ca. 40% über alle Stufen – bezogen auf L-Cystein – erhalten. Das Isomergemisch **7** erfüllt über die Transformationsmöglichkeiten der Nitrilgruppe die Voraussetzung für die Synthese weiterer Relais- sowie neuartiger Zwischenstufen, die dem strategischen Ziel einer konvergenten Synthese näherkommen als der beschriebene Weg über **10**.

Beispielsweise gelingt das Anfügen der C₅-Einheit über die Reaktionssequenz Grignard-Addition, Carboxylierung und saure Hydrolyse (Schema 2). Der Thiazolidinring der so gebildeten Ketosäure **11** lässt sich wie bei **8** reduktiv öffnen. Der intermediär entstehende Monocyclus **12**, wiederum eine an C-4 epimerisierbare und damit cyclisierungsfähige Verbindung, wird ohne Isolierung über das Thiohalbketal **13** direkt in **14** umgewandelt. Epimerisierung und Ringschluss zu **13** erfordern ausgewogene Reaktionsbedingungen, wobei durch die Anwendung von Piperidinacetat/Essigsäure gute Ergebnisse erzielt werden.

Die Carbonsäure **14** kann in bekannter Weise^[13] in zwei einfachen Stufen in **1** umgewandelt werden, so dass dadurch die Zielverbindung aus L-Cystein formal in acht Reaktionsstufen zugänglich ist. Die Gesamtausbeute an **14** beträgt ca. 27% bezogen auf L-Cystein.

Eingegangen am 1. April 1987 [FC 102]

- [1] K. Dakshinamurti, H. N. Bhagavan (Ed.): *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 447 (1985) 1–435.
- [2] R. R. Schmidt, M. Maier, *Synthesis* (1982) 747.
- [3] E. G. Baggiolini, H. L. Lee, G. Pizzolato, M. R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6460.
- [4] M. Gerecke, J. P. Zimmermann, W. Aschwanden, *Helv. Chim. Acta* 53 (1970) 991.
- [5] A. Schöberl, R. Hamm, *Chem. Ber.* 81 (1948) 210.
- [6] M. P. Schubert, *J. Biol. Chem.* 114 (1936) 341.
- [7] Der zu 5 diastereomere Bicyclus mit *R*-Konfiguration an C-3 ist im ¹H-NMR-Spektrum nicht nachweisbar. – Zur selektiven C-2-Inversion 2-substituierter 1,3-Thiazolidin-4-carbonsäuren siehe: L. Szilágyi, Z. Györgydeák, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 427.
- [8] W. Haase (Technische Hochschule D-6100 Darmstadt), persönliche Mitteilung.
- [9] P. N. Confalone, G. Pizzolato, E. G. Baggiolini, D. Dollar, M. R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 5936; 99 (1977) 7020.
- [10] H. A. Staab, *Angew. Chem.* 74 (1962) 407.
- [11] T. Tamijo, H. Harada, K. Iizuka, *Chem. Pharm. Bull.* 31 (1983) 4189.
- [12] I. Isaka, *Yakugaku Zasshi* 88 (1968) 964.
- [13] M. Gerecke, J. P. Zimmermann, Ger. Offen. 2058 234 (26.11.1970); *Chem. Abstr.* 75 (1971) 98569.