

医药与日化原料

固体 Lewis 酸脱 *N*-苄基制备 D-生物素 I

江红英, 翟德伟*, 刘冬, 俞学丽, 袁美英

(浙江医药股份有限公司新昌制药厂, 浙江 绍兴 312500)

摘要: 为了解决由双苄基生物素 II 通过氢溴酸脱苄和关环两步反应制备 D-生物素 I 所引起的高能耗、高污染、毒性大的问题, 以双苄基生物素 II 为原料, 一步法制备了 D-生物素 I。对固体 Lewis 酸和溶剂种类、Lewis 酸与双苄基生物素 II 的物质的量比、反应温度和反应时间进行了优化, 确定了最佳反应条件。利用 FTIR、NMR、HPLC、LC-MS 对产物结构进行了确证。结果表明, Lewis 酸为氯化铝、溴化铝、氯化锌、溴化锌, 溶剂为三氟甲苯, $n(\text{Lewis 酸}) : n(\text{双苄基生物素 II}) = 2 : 1$, 反应温度为 70~75 °C, 反应时间为 2 h 时, 产物收率可达 90% 以上, HPLC 纯度达到 99.0% 以上。

关键词: D-生物素 I; 双苄基生物素 II; 脱苄; 固体 Lewis 酸; 一步法; 医药原料

中图分类号: O621.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2022) 07-1443-06

Preparation of D-biotin I by removal of *N*-benzyl with solid Lewis acid

JIANG Hongying, ZHAI Dewei*, LIU Dong, YU Xueli, YUAN Meiyong

(Zhejiang Medicine Co., Ltd., Xinchang Pharmaceutical Factory, Shaoxing 312500, Zhejiang, China)

Abstract: A one step method was employed to synthesize D-biotin I from dibenzyl biotin II in order to solve the problems of high energy consumption, pollution and toxicity caused by the two-step reaction of debenzyl hydrobromate and ring closure. Optimal reaction conditions were identified via optimization solid Lewis acid type and solvent type, molar ratio of Lewis acid to dibenzyl biotin II, reaction temperature and reaction time, followed by product structural characterization by FTIR, NMR, HPLC and LC-MS. The results showed that the product yield was higher than 90% and HPLC purity reached over 99.0% when using aluminum chloride, aluminum bromide, zinc chloride and zinc bromide as Lewis acid, trifluoromethyl as solvent, and $n(\text{Lewis acid}) : n(\text{dibenzyl biotin II})$ kept at 2 : 1, reaction temperature at 70~75 °C and reaction time for 2 h.

Key words: D-biotin I; debenzyl biotin II; debenzylation; solid Lewis acid; one-step method; drug materials

D-生物素 I (维生素 H, 辅酶 R), 其化学名为 5-[(3*aS*,4*S*,6*aR*)-六氢-2-氧代-1*H*-噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基]-戊酸, 是一种可溶性 B 族维生素, 也是维持人体生长发育和身体健康所必需的营养素。现 D-生物素 I 主要是通过化学合成法得到。在以 1,3-二苄基咪唑-2-酮-*cis*-4,5-二羧酸为起始原料的工艺路线中, D-生物素 I 是由中间体双苄基生物素 II (化学名 5-[(3*aS*,4*S*,6*aR*)-1,3-二苄基-2-氧代-1*H*-噻吩并[3,4-*d*]咪唑-4-基]戊酸) 经脱去两个苄基保护基团而

得到。此脱苄反应已经成为 D-生物素 I 全合成工艺路线中最关键的步骤之一。经典 Goldberg-Sternbach 全合成路线^[1]中, 将双苄基生物素 II 与质量分数为 48% 氢溴酸共沸脱去苄基得到 D-生物素 I。该法中氢溴酸回流保温反应 5 h, 具有温度高、能耗高、反应时间长和氢溴酸对设备的腐蚀性强等弊端。在双苄基生物素 II 脱苄反应的相关文献中, 已有很多通过酸性试剂制备 D-生物素 I 的报道。如使用无机酸 (浓硫酸^[2]、甲基磺酸^[3]、磷酸^[4]及无机混合酸^[5]等)

收稿日期: 2021-09-19; 定用日期: 2022-04-20; DOI: 10.13550/j.jxhg.20210925

作者简介: 江红英 (1980—), 女, 中级工程师, E-mail: jhy00611@126.com。联系人: 翟德伟 (1984—), 男, 博士, E-mail: zhaidewei@xc-zmc.com。

进行脱苄反应的研究,但是这些方法都在高温回流的条件下进行,存在酸对设备的强腐蚀性和脱苄试剂使用量大的问题,所以未被广泛用于工业生产。专利^[6]中以 Na/NH₃ 体系进行脱苄制备 D-生物素 I,该方法是在-40 °C 的深冷乙醇介质中进行,反应温度低,但制备过程比较繁琐,需要经过 Na/NH₃ 二次脱苄、硅烷基保护和脱保护 4 个步骤。另外,还有使用 Pd/C 催化^[7-8]、Pd/C 与固体超强酸混合催化^[9]、离子液体作反应介质^[10]等进行脱苄反应制备 D-生物素 I 的报道,但这些方法也存在高温高压、反应条件比较苛刻、催化剂成本较高等问题。2018 年,浙江圣达生物药业股份有限公司在惰性气体保护下,以三卤化硼^[11]的有机溶液进行了-25~0 °C 的一步脱苄反应^[12],具有温度低、操作简单、收率高的特点,具备一定的参考价值。但文中所提到的三卤化硼属于危险化学品,安全性较低,合成时还需要使用到剧毒的氯气。而且以三卤化硼脱苄,必须严格控制反应体系中的水分,在绝对无水的条件下进行。

在 D-生物素 I 的工业生产中,脱苄反应使用最多的仍是强腐蚀性的氢溴酸。由于氢溴酸脱苄反应在 120~130 °C 需要回流 10 h 以上,高温和强酸性的条件下,咪唑环上酰胺键会断裂而开环,生成质量分数 25% 以上的(2*S*,3*S*,4*S*)-5-(3,4-二氨基-四氢噻吩-2-基)戊酸开环副产物。由于开环物的生成,后续反应必须使用剧毒光气在碱性条件下进一步环合才能得到 D-生物素 I。现阶段,中国对化工企业使用剧毒光气的管制非常严格,剧毒光气的使用成为氢溴酸脱苄工艺的最大弊端。故进行可取代关环反应的工艺成为研究重点。针对氢溴酸脱苄再关环的两步合成法^[13-14]所引起的长时间高温下反应所产生的高能耗、氢溴酸带来的高污染、光气的高毒性问题,本文研究了一条仅通过固体 Lewis 酸的一步法脱 *N*-苄基制备 D-生物素 I 的工艺路线。该反应的原理是 Lewis 酸作为亲核试剂,与原料双苄基生物素 II 结构中的氮原子进行 S_N2 亲核取代后生成中间体络合物 III,再进行酸水解操作得到产品。考察了固体 Lewis 酸的种类、溶剂的种类、*n*(Lewis 酸):*n*(双苄基生物素 II)、反应温度和反应时间对产物收率的影响。本文介绍的脱苄工艺所用的试剂固体 Lewis 酸(氯化铝、溴化铝、氯化锌、溴化锌)来源广泛,反应安全性相对较高,工艺简单,仅通过一步反应即得到产物。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

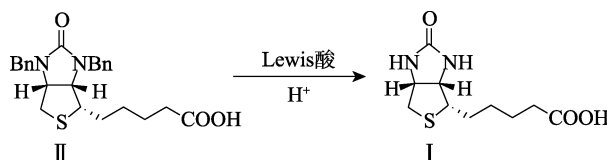
双苄基生物素 II,工业级,浙江医药股份有限

公司昌海生物;氯化铝、溴化铝、氯化锌、溴化锌、氯代苯、苯、溴代苯、三氟甲苯、异丙醇,AR,国药集团化学试剂有限公司。

Agilent 1200 高效液相色谱仪、Agilent 1260-G6224A 高效液相色谱质谱联用仪,美国 Agilent Technologies 有限公司;UltiMate3000 型高效液相色谱仪,美国 Thermo Fisher Scientific 公司;YRT-3 熔点测定仪,天津天大天发科技有限公司;Mcp-100 旋光仪,上海安东帕商贸有限公司;IRAffinity-1S 傅里叶变换红外光谱仪,日本 Shimadzu 公司;BrukerAvance III 400 MHz 超导核磁共振波谱仪,德国 Bruker 公司。

1.2 方法

D-生物素 I 的反应路线如下所示。



氮气保护下,在带有回流冷凝装置的 500 mL 反应瓶中加入 120 mL 三氟甲苯和 14.30 g (100 mmol) 无水氯化铝。搅拌下升温,控制温度为 70~75 °C,缓慢滴加溶解于 50 mL 三氟甲苯的 21.20 g (50 mmol) 双苄基生物素 II,滴加完毕,继续保温反应 2 h。HPLC 监测反应完全后,冷却至室温,滴加质量分数为 10% 的稀盐酸 10 mL 猝灭反应,再用质量分数为 10% 的氢氧化钠溶液回调至 pH 2~3,搅拌析晶,过滤,纯化水洗至偏中性,得到 D-生物素 I 粗品。

向上述粗品中加入 1200 mL 去离子水,升温回流,加 1 g 活性炭脱色,过滤,滤液经冷却后析晶,再过滤,滤饼干燥得到 11.14 g 白色晶体即为 D-生物素 I,收率 91.3%。按照欧洲药典 EP10.0 液相分析方法检测,HPLC 纯度为 99.0%;熔点:231.5~232.5 °C;比旋度 $[\alpha]_D^{20}=+89.2^\circ(\rho=20 \text{ g/L}, 0.1 \text{ mol/L NaOH})$ 。FTIR (ν/cm^{-1} , KBr): 3360(O—H), 3307(N—H), 2932(—CH₂—CH), 1706(C=O), 1480(N—H), 1318(—CH₂), 1271(C—O), 1154(C—N), 843(C—H), 752(—CH₂), 651(C—S), 605(N—C=O), 560(O—C=O), 446(C—C=O)。¹HNMR(DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ : 11.98(s, 1H), 6.45(s, 1H), 6.37(s, 1H), 4.31(dd, *J*=7.7、5.1 Hz, 1H), 4.14(dd, *J*=7.8、4.4、1.9 Hz, 1H), 3.11(dd, *J*=8.6、6.1、4.4 Hz, 1H), 2.83(dd, *J*=12.4、5.1 Hz, 1H), 2.58(d, *J*=12.4 Hz, 1H), 2.2(t, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.61~1.46(m, 2H), 1.53~1.34(m, 4H)。¹³CNMR(CDCl₃, 100 MHz), δ : 175.0, 163.2, 61.6, 58.7, 55.9, 40.0, 34.2, 28.5, 25.0。ESI-MS[M+H]⁺, *m/z*: 实测值(理论值) 245.0963 (245.0954)。

1.3 结构表征

FTIR: 采用溴化钾压片法对产品进行 FTIR 测试, 波数范围 $4000\sim 400\text{ cm}^{-1}$ 。NMR: 测试试剂 CDCl_3 , 内标 TMS。LC-MS: 离子源 ESI, 裂解电压 135 V。依据欧洲药典 EP 10.0 01/2020:1073 标准, 检测 D-生物素 I 的液相色谱条件为: Kromasil C18 柱 ($4.6\text{ mm}\times 250\text{ mm}\times 5\text{ }\mu\text{m}$); 流速 1 mL/min ; 柱温 $30\text{ }^\circ\text{C}$; 进样量 $10\text{ }\mu\text{L}$; 检测波长 200 nm ($0\sim 5\text{ min}$), 210 nm ($5\sim 28\text{ min}$); 流动相 A 为 V (甲磺酸): V (乙腈): V (水) = $1: 25: 1000$, 流动相 B 为 V (甲磺酸): V (水): V (乙腈) = $1: 25: 1000$, 按表 1 进行梯度洗脱。

表 1 D-生物素 I 的 HPLC 分析条件

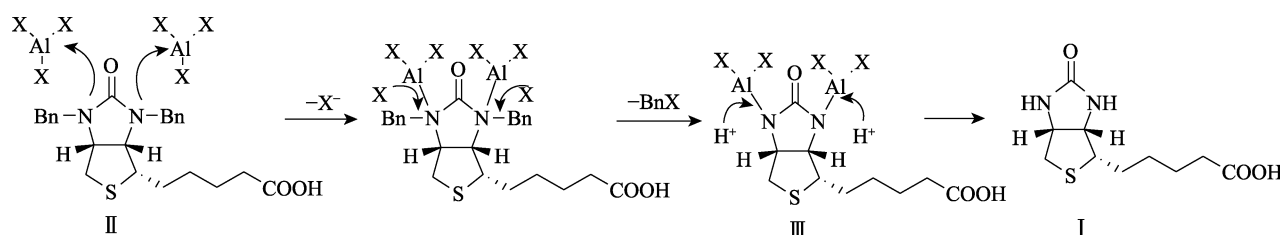
Table 1 HPLC analysis condition of D-biotin I

时间/min	流动相 A 体积分数/%	流动相 B 体积分数/%
0~5	95	5
5~20	95→0	5→100
20~28	0	100

2 结果与讨论

2.1 表征分析

产品经 FTIR 分析显示, 在 3360 cm^{-1} 附近出现 O—H 伸缩振动, 1706 cm^{-1} 附近出现 C=O 伸缩振动峰, 651 cm^{-1} 附近出现 C—S 伸缩振动峰; 在 1480 cm^{-1} 附近出现 N—H 剪式振动峰, 1318 cm^{-1} 附近出现 C—H 剪式振动峰; 605 cm^{-1} 附近出现 N—C=O 的变形振动峰。各吸收峰都可得到合理的解析



Lewis 酸作为亲核试剂同时进攻双苄基生物素 II 咪唑环结构上的两个—N—Bn, Lewis 酸失去一个卤素离子, 与氮原子络合, 削弱了氮原子与苄基的键能, 使苄基作为一个很好的离去基团而被亲核取代生成中间体络合物 III。被脱去的苄基正离子与卤素负离子结合, 生成的卤化苄在酸性条件下很稳定, 所以反应容易正向进行。最后, 中间体络合物 III 在酸作用下得到产品 D-生物素 I。

2.3 反应条件优化

本文介绍的固体 Lewis 酸脱 *N*-苄基制备 D-生物素 I 的一步法合成路线, Lewis 酸与 *N*-苄基上的氮原子先进行亲核取代反应, 生成中间体络合物 III, 再经酸碱调节制得粗品, 最后以去离子水重结晶得

和归属, 且与 D-生物素 I 标准品 FTIR 结果一致^[15]。经 $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 确定了该目标产物的结构与 D-生物素 I 结果一致。产品经高分辨质谱分析显示, 其 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 离子峰为 245.0963 , 与 D-生物素 I 的理论值 245.0954 相近。目标产物的高效液相色谱图如图 1 所示, 主峰在 12.682 min 出峰, 与 D-生物素 I 标准品的保留时间 12.680 min 基本一致。

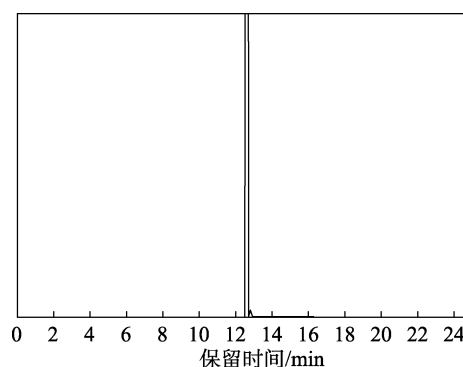


图 1 目标产物的 HPLC 谱图

Fig. 1 HPLC spectrum of target product

综合以上结果可知, 以固体 Lewis 酸脱苄工艺所制备的目标产物为 D-生物素 I。顾立新等^[15]对产品作出了明确的结构确证, 对各种检测数据进行了更加详细的分析。

2.2 反应机理

固体 Lewis 酸 (如氯化铝、溴化铝、氯化锌、溴化锌) 通过一步法脱苄基制备 D-生物素 I 的反应机理如下 (以 AlX_3 为例, 其中 X 代表卤素原子)。

高纯度的 D-生物素 I 精品。产品经 FTIR、NMR、LC-MS 进行结构确证, 与对照品 D-生物素 I 一致, 目标产物总收率 $84.4\%\sim 91.3\%$, 经 HPLC 检测, 纯度达 99.0% 以上。表 2 为 n (Lewis 酸): n (双苄基生物素 II) = $2: 1$ 、反应温度 $70\sim 75\text{ }^\circ\text{C}$ 、反应时间为 2 h 时, 4 种 Lewis 酸 (氯化铝、溴化铝、氯化锌、溴化锌) 在不同溶剂中进行脱苄反应的实验结果。

由表 2 可知, 选择的 4 种 Lewis 酸在三氟甲苯溶剂中均具有较好的反应效果, 产物收率在 90% 以上。下文主要对固体 Lewis 酸的选择、溶剂的选择、 n (Lewis 酸): n (双苄基生物素 II)、反应温度和反应时间进行优化。

表 2 Lewis 酸在不同溶剂中脱苄的实验结果

Table 2 Experimental results of debenzoylation with Lewis acid in different solvents

序号	Lewis 酸	溶剂	收率/%	比旋度/(°)	HPLC 纯度/%
1	AlCl ₃	苯	86.5	+89.8	99.2
2	AlCl ₃	氯代苯	84.4	+90.1	99.4
3	AlCl ₃	三氟甲苯	91.3	+89.2	99.0
4	AlBr ₃	苯	88.5	+89.8	99.5
5	AlBr ₃	溴代苯	91.0	+90.0	99.0
6	AlBr ₃	三氟甲苯	90.5	+89.7	99.5
7	ZnCl ₂	氯代苯	90.1	+89.5	99.3
8	ZnCl ₂	三氟甲苯	90.3	+89.4	99.0
9	ZnCl ₂	异丙醇	90.1	+89.3	99.0
10	ZnBr ₂	溴代苯	89.4	+89.6	99.8
11	ZnBr ₂	异丙醇	86.5	+89.7	99.4
12	ZnBr ₂	三氟甲苯	90.3	+89.9	99.0

2.3.1 固体 Lewis 酸的选择

固体 Lewis 酸的选择参考 YASUOKI 等^[16]用 Lewis 酸脱除吡啶环上 N—Bn 的方法。双苄基生物素 II 的结构特征为咪唑环上的两个氮原子被苄基保护。在三氟甲苯溶剂中, $n(\text{Lewis 酸}) : n(\text{双苄基生物素 II}) = 2 : 1$ 、反应温度 70~75 °C、反应时间为 2 h 条件下, 考察了固体 Lewis 酸种类(氯化铝、溴化铝、氯化锌、溴化锌)对产物收率和质量的影响。该反应条件下, 反应转化完全, 以 HPLC 监测反应进程, 无单苄基生物素, 说明咪唑环上 N—Bn 在 Lewis 酸作用下, 两边的 N—Bn 同时进行脱苄反应(对应表 2 中序号 3、6、8、12, 产品收率均在 90% 以上, 比旋度和 HPLC 含量都符合美国药典 USP40-NF35 和 EP 10.0 01/2020:1073 标准要求)。对比实验结果发现, 氯化铝作为脱苄试剂时, 产物收率最高, 可能是由于氯化铝在 70~75 °C 的反应温度下呈熔融状态, 以二聚分子的形式存在, 抑制了反应的进程, 使反应不会过于剧烈, 从而减少了杂质生成。

2.3.2 溶剂的选择

当 Lewis 酸确定后, 在 $n(\text{Lewis 酸}) : n(\text{双苄基生物素 II}) = 2 : 1$ 、反应温度 70~75 °C、反应时间为 2 h 时, 考察了溶剂的选择对脱苄反应的影响。考虑到溶剂在 Lewis 酸存在下的稳定性, 选择合适的溶剂可相应地减少副反应的发生。选择了与固体 Lewis 酸的阴离子相对应的卤代烃、芳香烃、卤代芳香烃和溶解度较好的醇类为溶剂, 首先要确保原料双苄基生物素 II 的溶解, 还应降低多种阴离子存在下溶剂在后处理过程中的难度。从表 2 可看出, 溶剂对产品 D-生物素 I 收率有一定影响。这可能是由于产品在固体 Lewis 酸存在下, D-生物素 I 的咪唑环上连接的戊酸侧链始末端在溶剂作用下发生了酰基化反应。其中, 三氟甲苯作溶剂的反应收

率相对稳定, 产品质量也较好, 故后续反应选择三氟甲苯作溶剂。

2.3.3 $n(\text{Lewis 酸}) : n(\text{双苄基生物素 II})$ 对产物收率的影响

由于原料双苄基生物素 II 结构中含有两个咪唑环的 N—Bn 基团。所以, 在固体 Lewis 酸对其进行脱苄反应时, 选择的固体 Lewis 酸与双苄基生物素 II 的物质的量比必须 ≥ 2 。在三氟甲苯体系中, 反应温度为 70~75 °C、反应时间为 2 h 时, 考察了 $n(\text{Lewis 酸}) / n(\text{双苄基生物素 II})$ 对反应收率的影响, 结果见图 2。

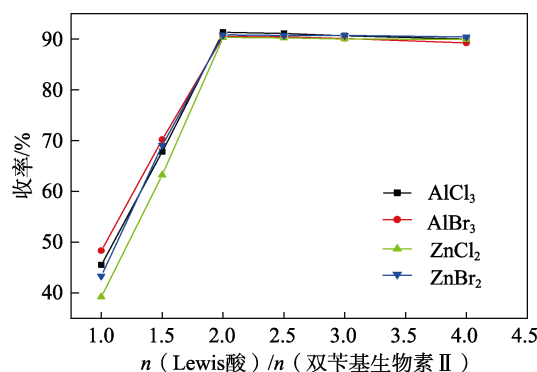


图 2 $n(\text{Lewis 酸}) / n(\text{双苄基生物素 II})$ 对产物收率的影响

Fig. 2 Effect of molar ratio of Lewis acid to dibenzyl biotin II on yield of product

由图 2 可知, 随着 $n(\text{Lewis 酸}) / n(\text{双苄基生物素 II})$ 的增大, 产物收率呈现先上升后基本持平再缓慢下降的趋势。当 $n(\text{Lewis 酸}) : n(\text{双苄基生物素 II}) = 2 : 1$ 时, 产物收率最高。说明在保证反应完全的情况下, 增大固体 Lewis 酸与双苄基生物素 II 的物质的量比对反应并无促进作用。这可能是由于剩余的 Lewis 酸对产品的破坏作用, 侧链羧基与咪唑环在溶剂中发生了酰基化反应而环合生成副反应杂质。为了减少副反应杂质的生成, 优选 $n(\text{Lewis 酸}) : n(\text{双苄基生物素 II}) = 2 : 1$ 。

2.3.4 反应温度对产物收率的影响

在三氟甲苯溶剂中, $n(\text{Lewis 酸}) : n(\text{双苄基生物素 II}) = 2 : 1$ 、反应时间 2 h 时, 考察了反应温度对产物收率的影响, 结果见图 3。

由图 3 可知, 温度较低时, 产物收率较低, HPLC 监测发现除产品外, 主要为原料, 只有很少的单苄基生物素生成, 这也说明 Lewis 酸脱苄的反应进程是同时脱去双边的苄基保护; 随着温度的升高, 反应速度加快, 产物收率先增加后下降。这可能是由于温度高利于羧基环合杂质的生成。由图 3 可知, 反应温度在 70~75 °C 范围内, 产物收率最高。实验发现, 此温度范围内产生的油状黏性中间体络合物

III 能够均匀地分布于有机溶剂中, 原料和中间体都不会被包裹, 从而可使反应顺利进行至完全。所以, 适宜的反应温度为 70~75 °C。相比氢溴酸的高温共沸脱苄工艺, 原料双苄基生物素 II 在苄基脱保护过程中, 容易发生咪唑环上酰胺键的开环和羧基衍生化等副反应而导致收率下降。本文在考察中发现, 所选的 70~75 °C 范围, 反应更温和, 并不会引起咪唑环上酰胺键的断裂和羧酸衍生物杂质的生成。

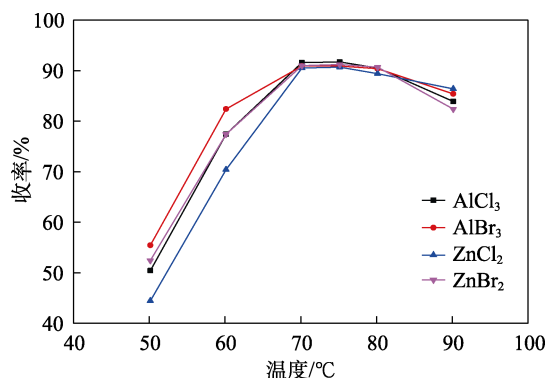


图3 反应温度对产物收率的影响

Fig. 3 Effect of reaction temperature on yield of product

2.3.5 反应时间对产物收率的影响

在三氟甲苯溶剂中, 在 $n(\text{Lewis 酸}) : n(\text{双苄基生物素 II}) = 2 : 1$ 、反应温度 70~75 °C 时, 考察了反应时间对产物收率的影响, 结果见图 4。

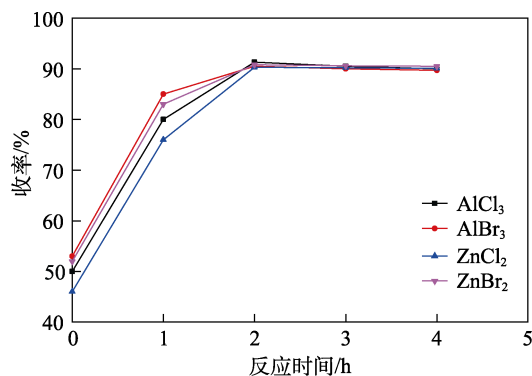


图4 反应时间对产物收率的影响

Fig. 4 Effect of reaction time on yield of product

由图 4 可知, 一步法固体 Lewis 酸脱苄基反应迅速, 边滴加边反应。当滴加结束, 反应保温时间为图 4 的起点 0 时, 原料已经接近一半被反应掉。继续延长保温时间, 收率先增加后缓慢下降。当反应时间为 2 h 时, 产物收率为 90%~92%。这可能是由于产品 D-生物素 I 在少量 Lewis 酸作用下, 发生了侧链环合等副反应, 使产物收率有所下降。所以, 固体 Lewis 酸脱苄工艺反应时间仅为 2 h。与文献[1]氢溴酸回流 5 h 脱苄工艺相比, 一步法固体 Lewis 酸脱苄工艺具有反应温度低、反应时间短的优势。

3 结论

固体 Lewis 酸脱 *N*-苄基制备 D-生物素 I 最佳反应条件为: 氮气保护下, 在三氟甲苯溶剂中, $n(\text{Lewis 酸}) : n(\text{双苄基生物素 II}) = 2 : 1$, 反应温度为 70~75 °C, 反应时间为 2 h。在此条件下产物收率可达 90% 以上, HPLC 纯度在 99.0% 以上, 产品质量达到欧洲药典标准。本文考察的固体 Lewis 酸一步脱苄法, 反应温度低, 反应过程较快, 不会引起开环和侧链羧基的变化。该工艺最大的优点是通过一步反应即可得到产品, 避免了使用光气关环。该方法工艺简单, 反应条件温和, 适于工业化生产。此方法不仅解决了工业生产中氢溴酸脱苄工艺所引起的高能耗、高污染和毒性大等问题, 还减少了由关环反应带来的酸碱中和产生的大量含盐废水。但制备 D-生物素 I 的反应收率还有待进一步提高, 选择更加有效的脱苄方法成为下一步研究目标。

参考文献:

- [1] MOSES W G, UPPER M, LEO H S, *et al.* Debenzylation of benzylatedimidazolido-thiophane compound: US2489238[P]. 1949-11-22.
- [2] AN X X (安晓霞), LYU F (吕峰), HU M (胡猛). A method for preparing D-biotin from dibenzylbiotin: CN104926828A[P]. 2015-09-23.
- [3] EIKE P M, MICHAEL C P. Process for the preparation of D-(+)-biotin: US4877882[P]. 1989-10-31.
- [4] CHEN F E (陈芬儿), FU H (傅晗), MENG G (孟歌), *et al.* Studies on the asymmetric total synthesis of D-biotin[J]. Chemical Journal of Chinese Universities (高等学校化学学报), 2002, 23 (6): 1060-1064.
- [5] MENG G (孟歌), HE Y P (何艳萍), CHEN F E (陈芬儿). Hypophosphorous acid-iodine: An efficient and mild reagent for cleavage of N—C bond[J]. Synthetic Communications, 2003, 33(15): 2593-2598.
- [6] PI S Q (皮士卿), WANG Y J (王业节), GUO D C (郭东初), *et al.* An improved method for synthesis of D-biotin by debenzylation: CN105198901A[P]. 2015-12-30.
- [7] JASTI V, CHINNAPILLAI R, NALLAMADDI R R. Processes for the preparation of (S)-1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methanesulfonylethylamine: US20130217918A1[P]. 2013-09-22.
- [8] FU Y H (付颖寰), LI J Z (李继贞), BAI X (柏旭). Selective debenzylation of dibenzylimine compounds under different conditions[J]. Journal of Jilin University (吉林大学学报), 2006, 44 (1): 123-125.
- [9] LIU M X (刘美星), SUN W J (孙武军), MO Y P (莫一平). A method for synthesizing D-biotin by catalytic debenzylation: CN102786531[P]. 2012-11-21.
- [10] ZHANG Q (张谦), LI S S (李松松), WU Y (吴英), *et al.* Method for synthesizing D-biotin by debenzylation: CN201310755162.1[P]. 2016-06-08.
- [11] ZHU H (朱华), ZHANG A J (张爱军), CUI Q B (崔庆彬), *et al.* Selective cleavage of benzyl group in structural modification of natural product[J]. Central South Pharmacy (中南药学), 2012, 10 (6): 425-427.
- [12] LIU L (刘露), CHEN M (陈萌), PANG Z C (庞正查), *et al.* A preparation method of D-biotin: CN109627254A[P]. 2019-04-16.
- [13] LIU M X (刘美星), MAO Y Q (毛一清), SUN W J (孙武军), *et al.* An improved method for debenzylation of dibenzyl biotin to D-biotin: CN201510158140[P]. 2015-06-17.
- [14] LIU J (刘建). Study on diastereoselective total synthesis of (+)-biotin and its related reactions[D]. Nanchang: Nanchang University (南昌大学), 2007.
- [15] GU L X (顾立新), XU X W (徐旭巍), WU X F (吴旭锋). Isolation and structure identification of related substances from D-biotin[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals (中国医药工业杂志), 2019, 50 (9): 1017-1023.
- [16] YASUOKI M, TOSHIKO W, ATSUSHI K, *et al.* A novel method for the debenzylation of protected indole nitrogen[J]. Synthesis, 1984, (9): 738-740.