

## Eine stereospezifische Totalsynthese von ( $\pm$ )-Biotin

Anton Fliri und Kraft Hohenlohe-Oehringen \*

Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck,  
Innrain 52a, A-6020 Innsbruck

Eingegangen am 3. Mai 1979

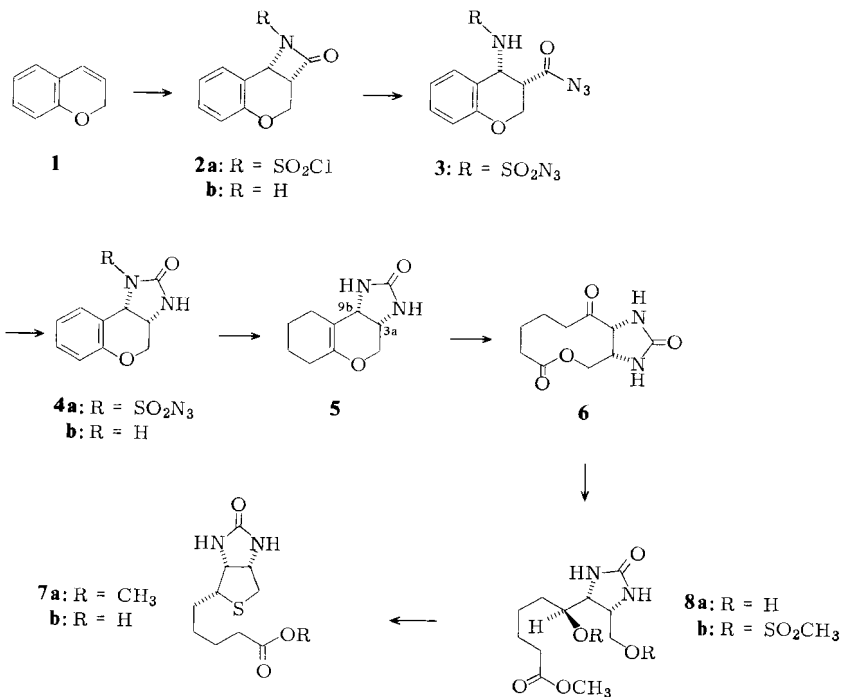
Die stereospezifische Biotinsynthese beginnt mit der Cycloaddition von Chlorsulfonylisocyanat an Chromen (**1**). Nucleophiler Angriff von Azid-Ion auf **2a**, anschließender Curtius-Abbau und Abspaltung der Azidosulfonylgruppe liefert das Imidazolidon **4b**. Durch Benkeser-Reduktion wird **4b** in den Enolether **5** übergeführt. **5** gibt, nacheinander mit *m*-Chlorperbenzoesäure, Wasser und Periodsäure behandelt, das Ketolacton **6**, das mit Natriumborhydrid in Methanol unter gleichzeitiger Umesterung stereospezifisch zum Dihydroxymethylester **8a** reduziert wird. Ring-schluß des Bismesyates **8b** mit Natriumsulfid gibt nach Verseifung ( $\pm$ )-Biotin (**7b**).

### A Stereospecific Total Synthesis of ( $\pm$ )-Biotin

( $\pm$ )-Biotin was synthesized starting with the cycloaddition of chlorosulfonyl isocyanate to chromene (**1**). Nucleophilic attack of azide ion on **2a** followed by Curtius degradation and removal of the azidosulfonyl group gave the imidazolidone **4b**. By Benkeser reduction **4b** was transformed into the enolether **5**. Treating **5** successively with *m*-chloroperbenzoic acid, water and sodium periodate resulted in the formation of the ketolactone **6** which was stereospecifically reduced with sodium borohydride in methanol with concomitant transesterification to the dihydroxymethyl ester **8a**. Ringclosure by treating the bismesylate **8b** with sodium sulfide gave after saponification ( $\pm$ )-biotin (**7b**).

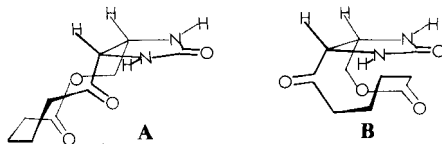
Zahlreiche Arbeitsgruppen berichteten in den letzten Jahren über neue stereospezifische Totalsynthesen von D-Biotin<sup>1)</sup> und ( $\pm$ )-Biotin<sup>2)</sup>. Neue, zum Teil antimetabolisch wirkende Antibiotika ( $\alpha$ -Methylbiotin,  $\alpha$ -Dehydrobiotin,  $\alpha$ -Methyldehydrobiotin) wurden aus Fermentationsprodukten von *Streptomyces lydicus* isoliert und deren Synthesen beschrieben<sup>3)</sup>. Die Synthese biologisch aktiver Verbindungen in der Biotinreihe verlangt, an einem Tetrahydrothiophengerüst drei benachbarte Substituenten in *all-cis*-Konfiguration zueinander zu bringen. Für die Mehrzahl der publizierten Biotinsynthesen (s. oben) kommt der *cis*-Anordnung der beiden N-Funktionen des späteren Imidazolidinons eine Schlüsselstellung für den stereospezifischen Aufbau von Biotin zu. Im Gegensatz zu anderen Synthesen, die die geforderte Stereochemie entweder durch *cis* verlaufende katalytische Hydrierung entsprechend substituierter Thiophene und 2,5-Dihydrothiophene oder über die *trans*-Bromierung von *E*-Olefinen erreichten, suchten wir die Lösung dieses Problems in einer 1,2-*cis*-Diaminierung eines *Z*-Olefins.

Die bekannte *cis*-Addition von Chlorsulfonylisocyanat (CSI) an Olefine<sup>4)</sup> liefert *N*-Chlorsulfonyl- $\beta$ -lactame. Bei der Reaktion zwischen 2*H*-Chromen (**1**)<sup>5)</sup> und CSI entsteht regioselektiv das entsprechende *N*-Chlorsulfonyl- $\beta$ -lactam **2a**. Bereits unter sehr milden Bedingungen erhält man aus **2a** im Puffersystem Triethylammoniumazid/Stickstoffwasserstoffsäure das ringgeöffnete  $\beta$ -(Azidosulfonylamino)carbonsäureazid **3**, das durch Curtius-Abbau in das *N*-(Azidosulfonyl)imidazolidon **4a** übergeht.



Eine ähnliche Reaktionsfolge wird unseres Wissens nur einmal<sup>6)</sup> und ohne Berücksichtigung stereochemischer Gesichtspunkte in der Literatur erwähnt. Da sich **2a** als sehr thermolabil erwies, führten wir die Reaktionsschritte **1** → **4a** (56%, bezogen auf **1**) ohne Isolierung der Zwischenprodukte **2** und **3** durch. Die Azidosulfonyl-Funktion wird durch Natriumsulfit in siedendem Wasser quantitativ entfernt (**4a** → **4b**).

Das Chromanoimidazolidon **4b** enthält neben dem *cis*-anellierten Imidazolidonring bereits alle C-Atome des Biotins. Das verbleibende Problem bestand lediglich in einer auch im Hinblick auf die Synthese von Biotinfermentationsprodukten (s. oben) sehr versatilen<sup>7)</sup> Transformation der dem Phenolether inhärenten latenten Funktionalität<sup>8)</sup>. Die Reduktion des aromatischen Ringes in **4b** liefert unter den hier gewählten Benkeser-Reduktionsbedingungen<sup>9)</sup> den tricyclischen Enolether **5** zu 63%, wobei eine N-Benzylspaltung<sup>7b)</sup> durch vorausgehende Bildung des Lithiumsalzes von **4b** vermieden wird. Unter diesen Bedingungen wird, wie die unten beschriebene Überführbarkeit in ( $\pm$ )-Biotin zeigt, auch keine Epimerisierung der Asymmetriezentren an C-3a und C-9b der Verbindung **5** beobachtet. Die Überführung des Enolethers **5** in das Ketolacton **6** nach der von *Borowitz* et al.<sup>9a)</sup> für 3,4,5,6,7,8-Hexahydrochromen beschriebenen Methode (3.5-Moläquiv. *m*-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid) brachte hier keine befriedigenden Ergebnisse. Dagegen lieferte die Oxidation mit 1 Moläquiv. *m*-Chlorperbenzoesäure in Ether/Wasser und anschließende Behandlung der wäßrigen Phase mit Natriumperiodat zu 80% das gewünschte Ketolacton **6**. Modellbetrachtungen an **6** zeigen, daß dieses Molekül in seiner konformativen Beweglichkeit stark eingeschränkt ist und Konformation **A** gegenüber Konformation **B** bevorzugt sein sollte.



Wir erwarteten daher als Hauptprodukt einer  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion eine Verbindung, in der das neu entstandene Asymmetriezentrum eine Konfiguration besitzt, die der des entsprechenden Asymmetriezentrums in Biotin (**7b**) entgegengesetzt ist.

Trotz entmutigender Literaturhinweise über die Reduzierbarkeit der Ketocarboxylfunktion als Bestandteil eines zehngliedrigen Ringsystems<sup>9a,10</sup> wird aus **6** nach Natriumborhydrid-Reduktion in wasserfreiem Methanol als Hauptprodukt<sup>7b</sup> der Dihydroxymethylester **8a** zu 63% isoliert. Dieser kann analog der von *Ohruj* et al.<sup>1)</sup> ausgearbeiteten Methode in ( $\pm$ )-Biotin übergeführt werden. So liefert **8a** mit Methansulfonylchlorid in Pyridin ein nicht kristallisierbares Bismesylat **8b** (über die geringe Nucleophilie der Ureidogruppe in Biotin gegenüber starken Acylierungsmitteln s. Lit.<sup>11</sup>), das als Rohprodukt mit Natriumsulfid in Hexamethylphosphorsäuretriamid umgesetzt wird.

Anschließende alkalische Hydrolyse ergibt nach Ansäuern auf pH 3 und Reinigung des anfallenden Rohproduktes ( $\pm$ )-Biotin **7b** zu 21%. Dieses erwies sich, ebenso wie der daraus hergestellte ( $\pm$ )-Biotin-methylester (**7a**), in allen Belangen als identisch mit authentischen Vergleichssubstanzen. Auf eine Optimierung der Reaktionsschritte **8a**  $\rightarrow$  **7b** wurde verzichtet.

Wir danken der Firma *Hoffmann-La Roche AG*, Basel und Wien, für die großzügige Förderung unserer Arbeit und Herrn Dr. *Hans Fliri* für die anregende Diskussion.

## Experimenteller Teil

1. *Allgemeines*: Die Schmp. wurden mit einem Kofler-Heizmikroskop (Thermometerablesung) der Firma Reichert bestimmt und sind unkorrigiert. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (wenn nicht anders angegeben): Varian A-60 mit Tetramethylsilan als innerem Standard. IR-Spektren: Beckman Acculab 4 Infrarotspektrometer, wenn nicht anders angegeben, KBr-Preßlinge. Dünnschichtchromatographie: DC-Fertigplatten SIL G/UV254 der Firma Merck. Sichtbarmachung der Substanzflecken mit UV-Licht und/oder Iod-Dämpfen und/oder durch Besprühen mit Schwefelsäure und anschließendes Verkohlen. Abkürzungen: RK = Rundkolben, RV = Rotationsverdampfer, RT = Raumtemperatur, RkT = Reaktionstemperatur, MCPBA = *m*-Chlorperbenzoesäure, CSI = Chlorsulfonylisocyanat. HMPT = Hexamethylphosphorsäuretriamid.

2. *Ausgangsmaterialien*: Außer 2H-Chromen, dankenswerterweise von der Firma Hoffmann-La Roche, Basel, zur Verfügung gestellt, wurden sämtliche Reagenzien von der Firma Fluka AG bezogen (Qualitätsbezeichnungen in Klammern). Alle verwendeten Lösungsmittel waren zumindest destilliert.

### 3. Herstellung der Verbindungen

a1) *Rohes 1-Chlorsulfonyl-1,2a,3,8b-tetrahydro-2H-chromeno[4,3-b]azet-2-on (2a)*: 14.2 g CSI (purum) werden in einem 100-ml-RK mit einem Trockenrohr ( $\text{CaCl}_2/\text{P}_2\text{O}_5/\text{CaCl}_2$ ) verschlos-

sen und mit flüssigem Stickstoff gekühlt, bis das CSI erstarrt. Nachdem rasch 13.1 g Chromen (**1**) und 6.5 ml absol. Ether zum festen CSI gegeben wurden (leicht rote Verfärbung), wird sofort 10 min mit fl. Stickstoff gekühlt. Anschließend läßt man das Reaktionsgefäß 3 h bei  $-60^{\circ}\text{C}$  stehen, erwärmt danach in 4 h auf  $-35^{\circ}\text{C}$  und läßt über Nacht (16 h) bei  $-35^{\circ}\text{C}$  stehen (die Färbung vertieft sich während der ersten 6 h zu tief rot). Erwärmen auf  $-25^{\circ}\text{C}$  (4 h) und erneutes Abkühlen auf  $-35^{\circ}\text{C}$  bewirkt, daß der Kolbeninhalt zu einer leicht gelblich rot verfärbten Kristallmasse erstarrt. Schon nach kürzerem Stehenlassen bei RT zersetzt sich dieses *N*-Chlorsulfonyl- $\beta$ -lactam (**2a**) zu einem tief-roten öligen Produkt<sup>7b</sup>). Zur Aufnahme eines IR-Spektrums empfiehlt es sich, nach Entfernen des Ethers bei  $0^{\circ}\text{C}/0.01$  Torr die Substanz in wenig Eiswasser zu rühren, abzufiltrieren (farblose Kristalle), in Methylenchlorid zu lösen und die bei  $-20^{\circ}\text{C}$  mit Molekularsieb  $4 \text{ \AA}$  getrocknete Lösung zu spektroskopieren. – IR: 1840 (st, C=O), 1485, 1210 (m), 1165,  $1000 \text{ cm}^{-1}$  (st).

*1,2a,3,8b-Tetrahydro-2H-chromeno[4,3-b]azet-2-on (2b)*: Aus **2a** wird durch reduktive Entfernung der Sulfochlorid-Funktion (NaI,  $\text{NaHCO}_3$ )<sup>6,7b</sup>) **2b** gewonnen. Schmp.  $196-197.5^{\circ}\text{C}$ . – IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3210 (w-m, N-H), 1755 (m-st, C=O),  $1720 \text{ cm}^{-1}$  (st, C=O). – <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 7.05$  (m, 5H, 1N-H + 4 arom. H), 6.5 (m, 2H, 8b-H + 2a-H), 3.8 (m, 2H, 3-H<sub>2</sub>).

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$  (175.2) Ber. C 68.56 H 5.18 N 8.00 Gef. C 68.29 H 5.01 N 7.96

a2) *Herstellung des Puffersystems  $\text{Et}_3\text{NH}^{\oplus}\text{N}_3^{\ominus}$* <sup>12</sup>): Zu einer unter gutem Rühren hergestellten Suspension von 27.3 g  $\text{NaN}_3$ , 27.6 g  $\text{H}_2\text{O}$  und 80 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden nach dem Abkühlen auf  $0^{\circ}\text{C}$  20.58 g konz. Schwefelsäure so langsam zugetropft, daß die RkT nicht über  $+10^{\circ}\text{C}$  steigt. Nach beendeter Zugabe rührt man noch 20 min bei  $0^{\circ}\text{C}$ , dekantiert vom ausgefallenen  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und wäscht den Rückstand 4mal mit 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . In die vereinigten, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten und durch Außenkühlung auf  $-20^{\circ}\text{C}$  gebrachten Dekantate werden 21.5 g  $\text{Et}_3\text{N}$  unter Rühren eingetragen, wobei die Innentemp. nicht über  $-8^{\circ}\text{C}$  steigen soll.

a3) *1-Azidosulfonyl-1,3a,4,9b-tetrahydro-(3ar,9bc)-chromeno[3,4-d]imidazol-2(3H)-on (4a)*: Zum rohen, nach a1) hergestellten **2a** werden 50 ml absol. Methylenchlorid gegeben und soviel wie möglich bei  $-10^{\circ}\text{C}$  durch Verreiben mit einem Glasstab gelöst. Man tropft diese Lösung zu der bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gehaltenen, nach a2) bereiteten Pufferlösung so zu, daß die RkT zwischen  $-18$  und  $-16^{\circ}\text{C}$  bleibt.

Sind diese 50 ml zugetropft, so gibt man 30 ml Methylenchlorid zum noch ungelösten **2a**, löst dieses bei  $0^{\circ}\text{C}$  und tropft analog zu. Nach beendeter Zugabe wird innerhalb 30 min unter Rühren auf RT erwärmt und dann mit 100 ml Eiswasser versetzt. Unter starkem Rühren wird der pH der wäbr. Phase mit konz. Salzsäure auf 3.5 gebracht. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wäscht man die  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Phase 3mal mit 50 ml kaltem Wasser. Nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Filtrieren wird das Methylenchlorid bei RT am RV abdestilliert. Anschließend werden 10 ml absol. Benzol zum Rückstand gegeben und bei RT am RV abdestilliert. Das so erhaltene Bisazid **3** (eine leicht gelblich verfärbte halbkristalline oder ölige Substanz) wird mit 200 ml absol. Toluol aufgenommen und auf dem Wasserbad auf  $85^{\circ}\text{C}$  erwärmt. Es setzt Stickstoffentwicklung ein. Nach einiger Zeit beginnt sich ein voluminöser nadeliger Niederschlag auszuscheiden.

Man erhitzt dann weitere 15 min unter Schütteln auf siedendem Wasserbad, kühlt anschließend auf RT ab und läßt  $\frac{1}{2}$  h stehen. Der Niederschlag wird abgesaugt und auf der Fritte 4mal mit 10 ml eiskaltem MeOH gewaschen. Erhalten werden nach dem Trocknen i. Vak. (3 h,  $60^{\circ}\text{C}$ , 0.1 Torr) 16.5 g **4a** (56%, bez. auf **1**) als farblose Nadeln vom Schmp.  $195^{\circ}\text{C}$ . Aus MeOH Schmp.  $191-192^{\circ}\text{C}$  (Zers.). DC:  $R_F$  (Benzol/Aceton = 2:1) = 0.62. – IR: 3280, 3160 (m, N-H), 2150 (st,  $\text{N}_3$ ), 1773 (st, C=O), 1405, 1170,  $1087 \text{ cm}^{-1}$  (st). – <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 7.30$  (m, 4H,

6-H, 7-H, 8-H, 9-H), 6.38 (s, breit, 1H, N-H), 5.6 (d, 1H,  $J = 8.25$ , 9b-H), 4.13 (m, 3H, 4-H<sub>2</sub> + 3a-H).

C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (295.3) Ber. C 40.67 H 3.07 N 23.71 S 10.85  
Gef. C 40.74 H 3.16 N 23.58 S 10.93

b) *1,3a,4,9b-Tetrahydro-(3ar,9bc)-chromen[3,4-d]imidazol-2(3H)-on* (**4b**): 27.2 g **4a**, 23.2 g Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (p. a.) und 500 ml Wasser werden in einem 4-l-Kolben 35 min unter Schütteln unter Rückfluß gekocht (starkes Schäumen). Beim Abkühlen setzt Kristallisation ein, die bei 0°C vervollständig wird. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit 50 ml kaltem Wasser gewaschen. Weiteres Reaktionsprodukt wird durch Einengen der Mutterlauge auf 80 ml, analoge Kristallisation und Waschen mit Wasser gewonnen. Nach dem Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (4 h, 80°C, 0.1 Torr) erhält man 17.3 g (99%) **4b** in farblosen, seidigglänzenden Blättchen mit Schmp. 265°C. Aus EtOH Schmp. 260–263°C. DC:  $R_F$  (MeOH/Ether = 2:1) = 0.75. – IR: 3260 (st, N-H), 1720, 1677 (st, C=O), 1255 (st, C-N), 1485, 1460 (m), 1340, 1300, 1220, 1118, 1010 (w), 750, 720 cm<sup>-1</sup> (m). – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 7.0$  (m, 6H, 2N-H + 6-H, 7-H, 8-H, 9-H), 4.7 (d, 1H,  $J = 7.5$ , 9b-H), 4.0 (m, 3H).

C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (190.2) Ber. C 63.15 H 5.29 N 14.73 Gef. C 63.05 H 5.11 N 14.55

c) *1,3a,4,6,7,8,9,9b-Octahydro-(3ar,9bc)-chromen[3,4-d]imidazol-2(3H)-on* (**5**): 5.71 g **4b** und 1.38 g Lithiumamid (purum) werden in einem 200-ml-RK in 45 ml Ethylamin (purum, frisch von Li destilliert) suspendiert (Anschütz-Aufsatz, Dewarkühler, der mit dem Kühlfinger eines Kryostaten auf -50°C gekühlt wird). Die Apparatur wird mit über KOH getrocknetem N<sub>2</sub> gespült und die Suspension 4 h unter Rückfluß gerührt. Danach gibt man durch den Anschütz-Aufsatz 1.67 g Lithium (Draht 3 mm, purum) zu, spült kurz mit N<sub>2</sub> und rührt 10 min. Anschließend werden nach je 10 min, ohne das Rühren zu unterbrechen, unter N<sub>2</sub> je 10 ml, 10 ml, 30 ml, 30 ml Dimethylamin (purum, frisch von Li destilliert) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 14 h gerührt, dann, um das tief blaue Reaktionsgemisch zu entfärben und um nicht umgesetztes Li zu entfernen, durch ein mit wenig Glaswolle gepacktes Filter filtriert. Nach Abziehen der Amine (N<sub>2</sub>-Atmosphäre) wird der gelbliche Rückstand mit 100 g Eis versetzt und  $\frac{1}{2}$  h gerührt. Nach Filtrieren des ausgefallenen Reaktionsproduktes, Einengen und Sättigen der Mutterlauge mit (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und erneutem Filtrieren wird das gesamte Filtergut 3 mal mit 10 ml kaltem Wasser gewaschen, getrocknet und aus 200 ml MeOH umkristallisiert. Nach Einengen der Mutterlauge und Trocknen i. Vak. (0.01 Torr, 80°C, 24 h) werden 3.7 g **5** (63%) erhalten. Schmp. 257–260°C. DC:  $R_F$  (MeOH) = 0.76. – IR: 3290, 3130 (m-st, N-H), 1730 (st, C=O), 1690 Sh zu 1670 (C=C, C=O), 1470, 1265, 1208, 1150 (m). – <sup>1</sup>H-NMR (DMSO):  $\delta = 6.72$  (s, 1H, 1-H), 6.3 (s, 1H, 3-H), 3.7 (m, 4H, 4-H<sub>2</sub>, 3a-H, 9b-H), 1.95 (m, 4H), 1.55 (m, 4H).

C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (194.2) Ber. C 61.84 H 7.26 N 14.42 Gef. C 61.75 H 7.25 N 14.28

d) *(1r,10c)-3-Oxa-11,13-diazabicyclo[8.3.0]tridecan-4,9,12-trion* (**6**): 3.94 g **5** werden in 70 ml Wasser, 3 ml Acetonitril und 5 ml Ether suspendiert. Dazu werden unter starkem Rühren langsam (2 h) 4.1 g MCPBA (pract.) in 50 ml Ether bei RT zutropft. Nach beendeter Zugabe trennt man die Phasen im Scheidetrichter, extrahiert die wäßr. Phase 3 mal mit 30 ml Ether, die vereinten Etherphasen 1 mal mit 5 ml Wasser und befreit anschließend die wäßr. Phase am RV von Lösungsmittelresten. Diese wäßr. Lösung wird auf 0°C gekühlt und eine eiskalte Lösung von 4.33 g NaIO<sub>4</sub> (p. a.) in 40 ml Wasser auf einmal zugegeben. Diese (anfänglich klare) Lösung läßt man 2 h bei 0°C stehen, erwärmt dann auf RT und hält 2 h bei dieser Temp. Nach Filtrieren des auskristallisierten Reaktionsproduktes wird das Filtrat auf 40 ml eingeeengt. Nach erneutem Filtrieren wird das gesamte Reaktionsprodukt aus Wasser umkristallisiert. Einschließlich des nach Einengen der Mutterlauge erhaltenen Produktes werden nach Trocknen über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (0.01 Torr, 10 h, 60°C) 3.65 g Kristalle von **6** erhalten. Der Zers.-P. 215–230°C hängt von der Kristallgröße ab.

– IR: 3240, 3190 (m, N–H), 1730 (st, C=O), 1690 (st, C=O), 1230, 1180, 1035  $\text{cm}^{-1}$  (m). –  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO} + \text{D}_5\text{C}_5\text{N}$ ):  $\delta = 6.72$  (s, 1 H, NH), 6.54 (s, 1 H, NH), 4.27 (m, 2 H, 1-H + 10-H), 4.09 (dd, 1 H,  $J_{\text{gem}} = 12$ ,  $J_{\text{vic}} = 3$  Hz, 2-H), 3.81 (dd,  $J_{\text{gem}} = 12$ ,  $J_{\text{vic}} = 8$  Hz, 1 H, 2-H), 2.38 (m, 4 H, 5-H<sub>2</sub> + 8-H<sub>2</sub>), 1.68 (m, 4 H, 6-H<sub>2</sub> + 7-H<sub>2</sub>).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$  (226.2) Ber. C 53.09 H 6.24 N 11.38 Gef. C 52.91 H 6.21 N 11.46

e) ( $\epsilon R, 4S, 5S$ )- und ( $\epsilon S, 4R, 5R$ )- $\epsilon$ -Hydroxy-5-hydroxymethyl-2-oxo-4-imidazolidincapronsäure-methylester (**8a**): 1.0 g fein gepulvertes Ketolacton **6** wird in 60 ml absol. MeOH mit 0.24 g  $\text{NaBH}_4$  (p. a.) in Gegenwart von 0.7 g Molekularsieb 3 Å 2 h bei RT gerührt und dann 7 h stehengelassen. Nach Filtrieren wird der pH-Wert der Reaktionslösung mit Eisessig auf 4.7 gebracht und das Lösungsmittel am RV abdestilliert. Der Rückstand wird 3mal mit je 15 ml absol. MeOH am RV abgezogen und anschließend mit 20 ml absol. MeOH versetzt. Nach Abdestillieren des MeOH bei Normaldruck wird am RV von Lösungsmittelresten befreit. Der Rückstand wird mit 5 ml gesättigter  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ -Lösung versetzt, worauf Kristallisation einsetzt. Das Produkt wird abfiltriert, getrocknet und aus MeOH umkristallisiert. Nach dem Trocknen (14 h, 0.01 Torr, 80°C) wird 0.73 g (63%) **8a** erhalten. Schmp. 165–167°C. DC:  $R_F$  (Aceton/MeOH = 3:1) = 0.56. – IR: 3510 (m, O–H), 3360, 3300 (m–st, N–H), 1719, 1690 (st, C=O), 1455, 1433, 1245, 1100, 1030  $\text{cm}^{-1}$  (m). –  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO):  $\delta = 6.2$  (s, 1 H, NH), 6.04 (s, 1 H, NH), 4.87 (t, 1 H, OH), 4.7 (d, 1 H, OH), 3.55 (m, 8 H, darin enthalten: s für  $\text{OCH}_3$  bei  $\delta = 3.6$ ), 2.3 (m, 2 H), 1.43 (m, 6 H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$  (260.3) Ber. C 50.76 H 7.75 N 10.76 Gef. C 50.85 H 7.84 N 10.91

#### f) Reaktionsfolge **8a** → **7b**

f1) Roher ( $\epsilon R, 4S, 5S$ )- und ( $\epsilon S, 4R, 5R$ )- $\epsilon$ -Methylsulfonyloxy-5-methylsulfonyloxymethyl-2-oxo-4-imidazolidincapronsäure-methylester (**8b**): 0.3 g **8a** wird in 5 ml absol. Pyridin gelöst und auf –10°C gekühlt. Unter Rühren und Feuchtigkeitsschluss tropft man 1.32 g Methansulfonylchlorid (purum, frisch destilliert) zu, hält noch 10 min bei –10°C und rührt anschließend 2 h bei RT weiter. Ein Großteil des Pyridins wird dann bei 0.05 Torr (RT) abdestilliert und der Rückstand mit 10 ml Petrolether verrührt. Die Petroletherphase wird dekantiert und der Rückstand bei 0.05 Torr vom Petroletherrest befreit. Nach Zugabe von 5 g Eis wird 3mal mit 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridphasen werden, nachdem sie 3mal mit 3 ml 2 N HCl und 1mal mit 5 ml Eiswasser gewaschen wurden, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Filtrieren wird das  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  am RV abdestilliert und der Rückstand bei 0.1 Torr (RT, 14 h) getrocknet.

Das rohe **8b** besitzt folgende Charakteristika. DC:  $R_F$  ( $\text{CHCl}_3$ ) = 0,  $R_F$  (Essigester) = 0.16,  $R_F$  (Aceton) = 0.66,  $R_F$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 1.0. – IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3430 (w, b, N–H), 1735 (st, C=O), 1465, 1440, 1200, 1180  $\text{cm}^{-1}$  (st). IR (KBr): 1730 (st, C=O), 1700 (st, C=O), 1650  $\text{cm}^{-1}$  (m). –  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO):  $\delta = 5.8$  (m, 2 H, NH), 4.75 (m, 1 H), 4.3 (m, 2 H), 4.15 (m, 2 H), 3.6 (s, 3 H), 3.1 (s, 6 H), 2.35 (m, 2 H), 1.6 (m, 6 H).

f2) **8b** → **7b**: Eine Lösung von 0.34 g rohem **8b** (nach f1) hergestellt) in 5 ml HMPT (pract.) wird mit Stickstoff entgast. Zu dieser Lösung werden bei RT unter Rühren 0.21 g  $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (p. a.) gegeben und die Lösung unter Stickstoff während 30 min auf 100°C erwärmt. Nach 2stdg. Rühren bei 100°C wird der Großteil des HMPT auf dem Wasserbad bei 0.01 Torr abdestilliert. Der gelbe Rückstand wird mit 20 ml Petrolether (40–50°C) verrührt und die Petroletherphase dekantiert. Nach Entfernen von Petroletherresten am RV nimmt man mit 10 ml 2 N NaOH auf, versetzt mit 0.2 g Aktivkohle und erwärmt 3 h auf siedendem Wasserbad. Die heiße Lösung wird filtriert, das Filtrat mit konz. Salzsäure auf pH 3 gebracht, auf 3 ml eingengt und 30 min auf 0°C gekühlt. Vom ausgefallenen Produkt wird dekantiert und erneut mit 10 ml Wasser sowie 0.1 g Aktivkohle 15 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtrieren wird auf 3 ml eingengt und 1 h im Eisbad gekühlt. Das so erhaltene flockige, gelbliche Produkt wird abfiltriert, trockengepreßt

und in 3 ml siedendem MeOH aufgenommen. Nach Verreiben und Filtrieren wird das farblose Produkt aus wenig Wasser umkristallisiert. Erhalten werden nach dem Trocknen über  $P_2O_5$  (0.05 Torr,  $80^\circ C$ , 14 h) 0.059 g (21%, bez. auf **8a**) farblose Nadeln **7b**, Schmp.  $236 - 237^\circ C$  ( $H_2O$ ). Misch.-Schmp. mit authentischem ( $\pm$ )-Biotin, das uns dankenswerterweise von der Firma Hoffmann-La Roche zur Verfügung gestellt wurde,  $236 - 237^\circ C$ . Das IR-Spektrum des Produkts ist deckungsgleich mit dem von authentischem ( $\pm$ )-Biotin.

*Überführung in den Methylester 7a:* 0.04 g **7b** werden bei RT in 1 ml MeOH suspendiert und mit einem Überschuß etherisch-methanolischer Diazomethanlösung solange gerührt, bis **7b** völlig gelöst ist. Nach Filtrieren wird das Lösungsmittel und überschüssiges Diazomethan am RV abgezogen und der kristalline Rückstand **7a** aus wenig Essigester umkristallisiert. Schmp.  $132 - 134^\circ C$ , Misch.-Schmp.  $132 - 134^\circ C$ . Schmp. Lit.<sup>13)</sup>:  $130 - 132^\circ C$ .

## Literatur

- 1) *H. Ohruï* und *S. Emoto*, Tetrahedron Lett. **1975**, 2765; *Institute of Physical and Chemical Research* (Erf. *S. Emoto* und *H. Ohruï*), Japan Kokai 7710,288 (26. Jan. 1977) [Chem. Abstr. **87**, 53299g (1977)]; *P. N. Confalone, G. Pizzolato, E. G. Baggiolini, D. Lollar* und *M. R. Uskokovic*, J. Am. Chem. Soc. **97**, 5936 (1975); J. Am. Chem. Soc. **99**, 7020 (1977); *E. Baggiolini, P. N. Confalone, G. Pizzolato* und *M. R. Uskokovic* (Hoffmann-La Roche Inc.), US 4,009,172 (22. Febr. 1977) [Chem. Abstr. **87**, 53295c (1977)].
- 2) *Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd* (Erf. *T. Mukaiyama, Y. Sato, T. Taguchi* und *K. Watanabe*), Japan Kokai 76,138,692 (30. Nov. 1976) [Chem. Abstr. **87**, 53292z (1977)]; *S. Bory, M. J. Lucbe, B. Moreau, S. Lavielle* und *A. Marquet*, Tetrahedron Lett. **1975**, 827; *S. Lavielle, S. Bory, B. Moreau, M. J. Lucbe* und *A. Marquet*, J. Am. Chem. Soc. **100**, 1558 (1978); *H. Koitake, K. Inomata, Y. Murata* und *H. Kinoshita*, Chem. Lett. **10**, 1973 (1976); *P. N. Confalone, G. Pizzolato* und *M. R. Uskokovic*, J. Org. Chem. **42**, 135 (1977); *Hoffmann-La Roche Inc.* (Erf. *P. N. Confalone, E. D. Lollar, G. Pizzolato* und *M. R. Uskokovic*), US-Pat. 4,062,868 (13. Dez. 1977) [Chem. Abstr. **88**, 190823h (1978)]; J. Am. Chem. Soc. **100**, 6291 (1978); *Hoffmann-La Roche F. und Co. A.-G.* (Erf. *J. Vasilevskis*), Ger. Offen. 2,730,341 (26. Jan. 1978) [Chem. Abstr. **88**, 190825k (1978)]; *M. Marx, F. Marti, J. Reisdorff, R. Sandmeier* und *S. Clark*, J. Am. Chem. Soc. **99**, 6754 (1977).
- 3) *D. G. Martin, L. J. Hanka* und *L. M. Reineke*, Tetrahedron Lett. **1971**, 3791; *G. F. Field, W. J. Zally, L. H. Sternbach* und *J. F. Blount*, J. Org. Chem. **41**, 3853 (1976).
- 4) *E. J. Moriconi*, Mechanism of Reactions of Sulfur Compounds, Vol. 3, p. 131, Interscience Research Foundation, Santa Maria, Calif. 1968; *H. B. Bastian*, Cycloaddition with Sulphonylisocyanates, Pure Appl. Chem. **27**, 611 (1971).
- 5) <sup>5a)</sup> *R. Hug, G. Frater, H.-J. Hansen* und *H. Schmid*, Helv. Chim. Acta **54**, 317 (1971). – <sup>5b)</sup> *F. Baranton, G. Fontaine* und *P. Maite*, Bull. Soc. Chim. Fr. **10**, 4203 (1968). – <sup>5c)</sup> *W. E. Parham* und *L. D. Huestis*, J. Am. Chem. Soc. **84**, 813 (1962).
- 6) *R. Graf*, Liebigs Ann. Chem. **611**, 123 (1963).
- 7) <sup>7a)</sup> *Ch. D. Hurd* und *G. L. Oliver*, J. Am. Chem. Soc. **81**, 2795 (1959). – <sup>7b)</sup> *A. Fliri*, Dissertation, Univ. Innsbruck 1979.
- 8) *L. Call*, Chem. Unserer Zeit **12**, 123 (1978).
- 9) <sup>9a)</sup> *I. J. Borowitz, G. Gonis, K. Kelsey, R. Rapp* und *G. J. Williams*, J. Org. Chem. **31**, 3032 (1966). – <sup>9b)</sup> *R. A. Benkeser, R. E. Robinson, D. M. Sauve* und *O. H. Thomas*, J. Am. Chem. Soc. **77**, 3230 (1955).
- 10) *E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal* und *G. A. Morrison*, Conformational Analysis, S. 189ff. und Zitate daraus, Interscience Publ., New York 1965.
- 11) *A. F. Hegarty, Th. C. Bruce* und *St. J. Benkovic*, J. Chem. Soc. D **1969**, 1173.
- 12) *J. von Braun*, Liebigs Ann. Chem. **490**, 125 (1931).
- 13) *A. Grüssner, J. P. Bourquin* und *O. Schnider*, Helv. Chim. Acta **28**, 517 (1945).