

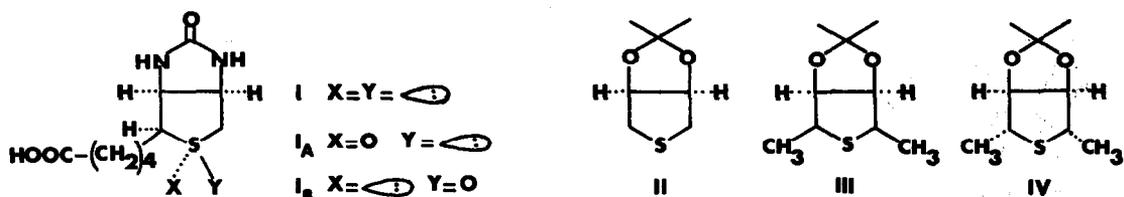
SULFOXYDES DE LA BIOTINE. I: PREPARATION ET ETUDE CONFORMATIONNELLE DE
SUBSTANCES MODELES

Robert LETT et Andrée MARQUET

Laboratoire de Chimie Organique des Hormones, Collège de France, Paris V°

(Received in France 23 June 1971; received in UK for publication 25 June 1971)

Les sulfoxydes de la biotine,, (d) et (l), sont connus depuis 1954 (1) et leur rôle biochimique a été souvent discuté (2), mais leur configuration, I_A ou I_B, n'a pas encore été démontrée.



Dans des publications récentes, Mc CORMICK et al. (2c, 2d) attribuent au (d) sulfoxyde la structure I_A, sur le seul critère de la stéréochimie de l'oxydation semble-t-il (attaque de H₂O₂ par le côté le moins encombré). Mais les travaux de COOPER et al (3) et BARTON et al (4) sur l'oxydation de la pénicilline montrent que cette argumentation peut conduire à des conclusions erronées. Dans une précédente note (5), nous avons discuté les spectres de R M N de ces composés, mais nous n'avons pas conclu quant à leur configuration, car les données expérimentales sur des sulfoxydes de configuration certaine et de géométrie voisine étaient insuffisantes.

Afin de disposer de plusieurs sulfoxydes présentant des spectres de R M N facilement analysables, et où l'on rencontre différentes orientations de la liaison S+O par rapport aux divers protons de la molécule, nous avons préparé les dérivés thiophaniques II, III et IV. La stéréochimie de ces composés se déduit de leur synthèse qui sera décrite dans un prochain mémoire (6).

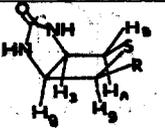
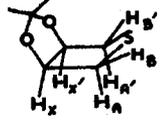
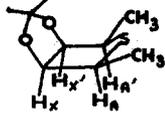
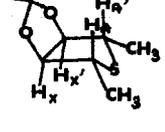
Par oxydation de ces sulfures, on obtient, quel que soit l'agent d'oxydation (H₂O₂, péraacides, NaIO₄, tBuOCl) le même isomère prépondérant, respectivement I_A, II_A, III_A, IV_A. La discussion des configurations, qui fait l'objet de la note suivante (7) permet de conclure que ces isomères possèdent dans les 4 séries l'oxygène *cis* par rapport aux hydrogènes de jonction de cycle. Ils sont transformés en leurs isomères B par inversion par le sel de Meerwein (8).

Etude des conformations.

L'analyse conformationnelle des hétérocycles à 5 chaînons, qui nous intéressent ici, pose un problème difficile, dont la discussion complète dépasse le cadre de cette note. Elle fera l'objet d'un mémoire détaillé, incluant les résultats obtenus par variation de température. Nous nous contenterons ici de donner les principaux arguments en faveur des conformations que nous considérons comme les plus probables, la discussion de la configuration des sulfoxydes exigeant seulement la connaissance de la ou des conformations privilégiées de la molécule.

Dans le tableau I, nous avons rassemblé les données de R M N nécessaires à la discussion.

T A B L E A U *I[†]

			$^2J_{AB}$	$^3J_{AX}$		$^3J_{BX}$ [¶]	$^3J_{XX'}$	$^4J_{AX'}$		$^4J_{AA'}$
				A-3	8-9			A-8	3-9	
		I	-12,5	4-5	4-5	0-1	8-9	0	0	
		IB	-15,0	5-6	5	0-1	8-9	0	0	
		I _A	-13,0	5-6	5	1-2	8-9	0	0	
		II	-12,5	+3,8		0-1	+5,5	0,0	0,0	
		II _B	-15,0	+5,3		0-1	+5,7	-0,3	0,0	
		II _A	-13,5	+4,9		0-1	+5,9	0,0	0,0	
		III		+3,8			+5,5	-0,1	0,0	
		III _B		+5,3			+5,7	-0,5	0,0	
		III _A			+4,3			+6,2	+0,3	0,0
		IV		+5,6			+6,5	-0,6	0,0	
		IV _A		+6,5			+6,3	-0,7	0,0	
		IV _B			+7,2			+6,8	-0,7	0,0

† Les constantes de couplage sont identiques, aux erreurs de mesure près, dans divers solvants ($CDCl_3$, CD_3OD , D_2O , C_6D_6 , $(CD_3)_2SO$).

¶ Dans les séries I et II, la détermination de $^3J_{BX}$ ne peut être faite de façon très précise par double irradiation, étant donné la largeur du signal de H_A .

La structure de la biotine, déterminée par R.X. (9), est représentée dans le tableau. Le cycle thiophanique s'y trouve sous une conformation enveloppe

avec la chaîne en position équatoriale et un angle dièdre entre les protons H_3 et H_B d'environ 90° . En R M N, ces deux protons présentent une constante de couplage nulle, ce qui montre que les conformations en solution et dans le cristal sont voisines.

Dans le sulfure III, la présence des méthyles doit favoriser la conformation enveloppe dans laquelle ils sont équatoriaux. L'examen du modèle montre que cette conformation doit être favorisée, du point de vue des interactions 1-2 et 1-3, par rapport aux diverses formes demi-chaise possibles.

Dans le sulfure II, J_{AX} et $J_{XX'}$, ont même valeur que dans III. Le cycle thiophanique doit s'y trouver sous la même conformation. Le fait que dans II, H_B et H_X (comme H_B et H_3 dans la biotine) ne soient pas couplés est bien en accord avec la conformation enveloppe que nous avons supposée[‡]. Si, dans le cycle de pseudorotation, les demi-chaises étaient privilégiées, on observerait une constante de couplage non nulle (ce critère ne permet pas d'écartier la possibilité de faibles variations autour de cette conformation enveloppe).

Dans le sulfure IV, le cycle thiophanique doit préférer également la conformation enveloppe qui place les méthyles équatoriaux. Les valeurs de $^3J_{AX}$, respectivement égales à 3,8 et 5,6 cps pour III et IV, sont en bon accord avec la variation de l'angle dièdre qu'impliquent les deux conformations admises.

Dans les 4 séries, on observe une légère augmentation de $^3J_{AX}$ et $^3J_{BX}$ quand on passe des sulfures aux sulfoxydes. Elle est probablement due aux variations d'effet inductif et d'orientation des doublets libres. Bien qu'on ne puisse exclure une légère déformation de cycle, on peut, en première approximation, considérer que sulfures et sulfoxydes existent sous la même conformation.

La détermination par R.X, de la structure de II_A est en cours. Les premiers résultats indiquent qu'il cristallise dans le groupe spatial $A2/m$, avec 4 molécules par maille, ce qui implique un plan de symétrie vrai dans la molécule, en bon accord avec la conformation enveloppe supposée (12).

Stéreo-chimie de l'oxydation des sulfures.

Les peracides et H_2O_2 fournissent l'isomère A. Compte-tenu des conformations que nous venons d'établir, ceci correspond à l'attaque par le côté le moins encombré pour I, II et III, mais pas pour IV. Il apparaît que ces réactifs attaquent de préférence en *trans* par rapport aux oxygènes du cycle acétonide. Dans le cas de IV, où ceci correspond au côté le plus encombré (oxygène *synaxial* par rapport aux H_B), la réaction est effectivement moins stéréosélective (90 à 100 % de A avec I, II et III et 70 % avec IV).

Remarquons qu'on obtient le même isomère avec IO_4Na , contrairement à ce qui se passe dans de nombreux cas (13). Pour la biotine où la stabilité des deux

‡ Ce résultat est à rapprocher de travaux récents (10) (11) montrant que la conformation privilégiée du *cis* bicyclo |3.3.0| octane est C_S .

isomères a été établie (14), ceci correspond au produit le moins stable, ce qui est également en contradiction avec ce qu'on admet généralement.

Ceci montre que les arguments pour assigner une configuration aux sulfoxydes, basés sur la stéréochimie de l'oxydation, doivent être utilisés avec prudence.

Bibliographie

- (1) a) D.B. Melville, *J.Biol.Chem.*, 208, 495 (1954).
b) L.D. Wright et E.L. Cresson, *J.Amer.Chem.Soc.*, 76, 4156 (1954).
- (2) a) D.B. Melville, D.S. Genghof et J.M. Lee, *J.Biol.Chem.*, 208, 503 (1954).
b) H. Ruis, R.N. Brady, D.B. Mc Cormick et L.D. Wright, *J.Biol.Chem.*, 243, 547 (1968).
c) H. Sigel, D.B. Mc Cormick, R. Griesser, B.Prijs et L.D. Wright, *Biochem.*, 8, 2687 (1969).
d) D.B. Mc Cormick et J.A. Roth, *Analytical Biochem.*, 34, 226 (1970).
e) J.A. Roth et D.B. Mc Cormick, *J.Biol.Chem.*, 245, 6264 (1970).
- (3) a) R.D.G. Cooper, P.V. de Marco, J.C. Cheng et N.D. Jones, *J.Amer.Chem.Soc.*, 91, 1408 (1969).
b) R.D.G. Cooper, P.V. de Marco, D.O. Spry, *J.Amer.Chem.Soc.*, 91, 1528 (1969).
- (4) D.H.R. Barton, F. Comer, P.G. Sammes, *J.Amer.Chem.Soc.*, 91, 1529 (1969).
- (5) R. Lett et A. Marquet, *C.R.Acad.Sci. Paris, Ser C*, 268, 2348 (1969).
- (6) R. Lett, S. Bory, B. Moreau et A. Marquet, à paraître.
- (7) R. Lett et A. Marquet, *Tetrahedron Letters*,
- (8) C.R. Johnson et D. Mc Cants, Jr, *J.Amer.Chem.Soc.*, 87, 5404 (1965).
- (9) W. Traub, *Science*, 129, 210 (1959).
- (10) R. Granger, L. Bardet, C. Sablayrolles et J.P. Girard, *C.R.Acad.Sci. Paris, Ser C*, 270, 1326 (1970).
- (11) N.L. Allinger, M.T. Tribble, M.A. Miller et D.H. Wertz, *J.Amer.Chem.Soc.*, 93, 1637 (1971).
- (12) C. Stora, communication personnelle.
- (13) a) C.R. Johnson et D. Mc Cants, Jr, *J.Amer.Chem.Soc.*, 87, 1109 (1965).
b) C.R. Johnson, H. Diefenbach, J.E. Keiser et J.C. Sharp, *Tetrahedron*, 25, 5649 (1969).
- (14) H. Ruis, D.B. Mc Cormick et L.D. Wright, *J.Org.Chem.*, 32, 2010 (1967).