

UNE NOUVELLE SYNTHÈSE TOTALE DE LA BIOTINE

Sonia BORY, M. Jacqueline LUCHE, Bernard MOREAU

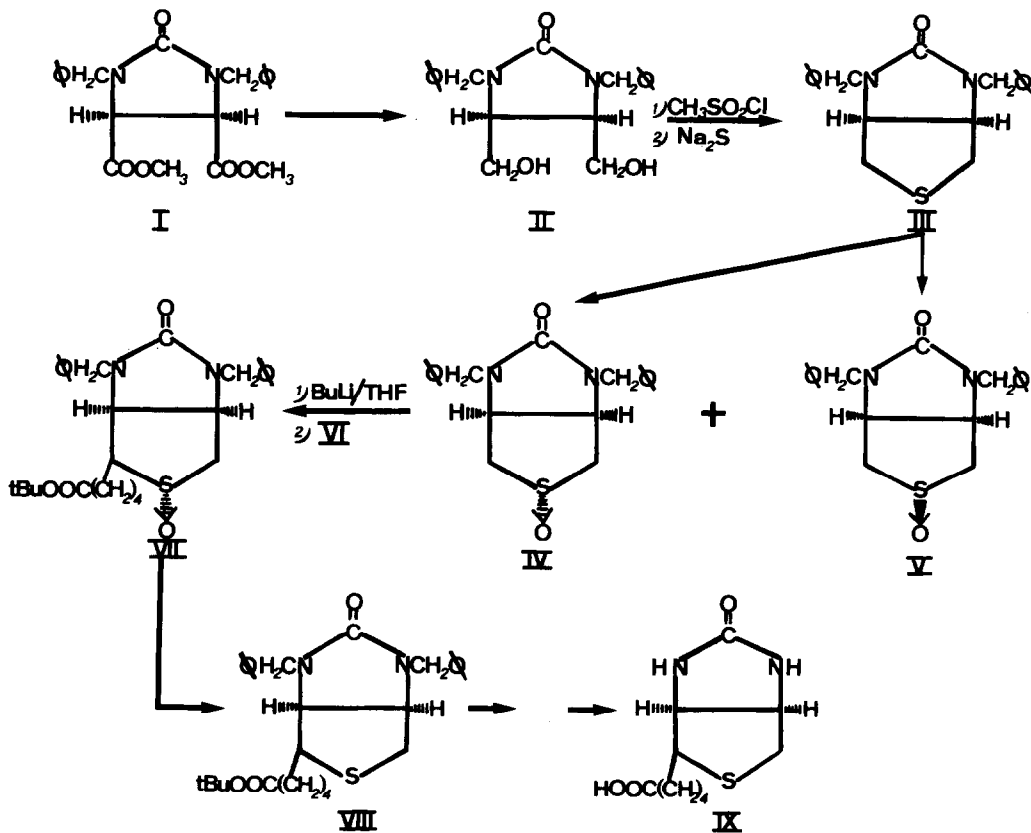
Solange LAVIELLE et Andrée MARQUET

CERCOA. Groupe des Laboratoires du C.N.R.S.

2 à 8, rue Henry Dunant - 94230 Thiais

(Received in France 8 December 1974; received in UK for publication 3 February 1975)

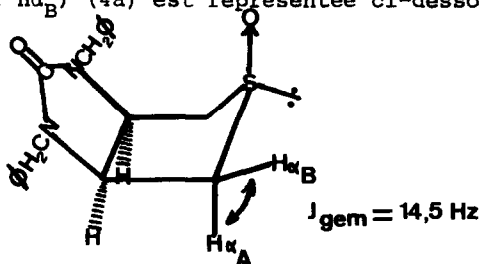
Nous avons réalisé une nouvelle synthèse totale de la biotine qui est résumée dans le schéma 1 (1). Cette synthèse, très différente dans son principe des précédentes (2), met à profit la grande stéréosélectivité de l'alkylation en α de sulfoxydes (3).



SCHEMA 1

La réduction de l'ester méthylique du diacide connu I (2a) fournit le diol II. Le dimésylate correspondant est cyclisé en sulfure III par Na_2S . L'oxydation de III par 10_4Na donne un mélange 85/15 des deux sulfoxydes diastéréoisomères IV et V, séparés par chromatographie sur silice. Cette suite de réactions est pratiquement quantitative.

La structure de IV et V est établie par RMN. Les données concernant l'isomère V sont particulièrement aisées à interpréter : l'un des protons en α n'est pas couplé avec le proton en β . La seule conformation où ceci puisse se produire (pour H_{α_B}) (4a) est représentée ci-dessous



La constante J_{gem} des deux protons méthyléniques H_{α_A} , H_{α_B} - 14.5 Hz - est caractéristique d'un sulfoxyde axial (4b). Cette configuration est confirmée par les effets de solvant du benzène : $\delta_{\text{CHCl}_3} - \delta_{\text{C}_6\text{H}_6} = 1.04$ ppm pour H_{α_A} ; 0,44 ppm pour H_{α_B} . Elle est également en accord avec la stéréochimie prévue pour l'oxydation de III (4).

Des travaux antérieurs de notre groupe ont montré que l'alkylation d'un sulfoxyde cyclique se fait toujours en trans par rapport à la liaison S>O (3). C'est donc l'isomère abondant IV qui permet d'introduire la chaîne avec la stéréochimie désirée. IV, traité par BuLi à -78° puis $\text{ICH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{COOtBu}$ (VI) fournit VII. (Rdt. 30 %) (RMN : δ_{CHCl_3} tBu : 1,40 ; H_A : 3,00 ; H_B : 2,58 ; H_R : 3,16). La réduction de VII par $\phi_3\text{P}/\text{CCl}_4$ selon (5) fournit quantitativement (VIII) (RMN : δ_{CHCl_3} tBu : 1,46 ; H_A , H_B : 2,70 ; H_R : 3,08). Après hydrolyse de l'ester et débenzylation selon (2a), on obtient la (dl) biotine IX.

Il faut noter que ce schéma réactionnel se prête particulièrement bien à la préparation d'analogues de la biotine.

REFERENCES

- (1) Ce travail a été présenté au 6^e Symposium International sur la Chimie Organique du Soufre (Bangor - Juillet 1974).
- (2) a) W. GOLDBERG et L.H. STERNBACH, US Pats. 2489232 et 2489238 (1949)
b) M. GERECKE, J.P. ZIMMERMANN, W. ASCHWANDEN, Helv. Chim. Acta, 53, 991, (1970) et réf. citées.
c) T. TAGUCHI, Y. SATO, K. WATANABE, T. MUKAIYAMA, Chem. Letters, 729 (1974).
- (3) S. BORY et A. MARQUET, Tetrahedron Letters, 4155, (1973) et réf. citées.
- (4) a) R. LETT et A. MARQUET, Tetrahedron, 30, 3365 (1974).
b) ibid. p 3379.
- (5) J.P.A. CASTRILLON et H.H. SZMANT, J. org. Chem., 30, 1338 (1965).