

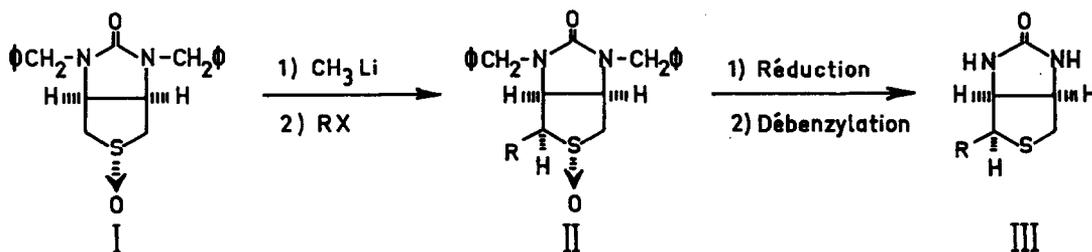
Utilisation du groupe allyle comme groupe protecteur d'amines
Application à la synthèse de la biotine

Bernard Moreau, Solange Lavielle et Andrée Marquet

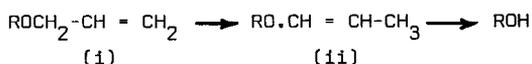
C.N.R.S.-C.E.R.C.O.A. 2 à 8, rue Henry Dunant 94320 Thiais FRANCE

(Received in France 26 April 1977; received in UK for publication 9 June 1977)

Nous avons récemment décrit (1) une nouvelle synthèse totale de la biotine III ($R=(CH_2)_4-COOH$), dont le principe, résumé dans le schéma ci-dessous, est bien adapté à la préparation d'analogues, en particulier modifiés sur la chaîne latérale. Cependant, le nombre de composés accessibles se trouve limité par les conditions de la débenzylation finale (reflux avec HBr à 48 %).



Ayant à rechercher un groupe protecteur des azotes qui puisse être clivé dans des conditions douces, nous avons examiné les possibilités du groupe allyle. Ce groupe a déjà été largement utilisé pour protéger les alcools, le déblocage se faisant par isomérisation de l'éther allylique (i) en éther propénylique (ii) qui s'hydrolyse aisément :



La transposition (i) \rightarrow (ii), initialement effectuée en milieu basique très fort (2) est maintenant réalisée dans des conditions douces à l'aide de divers complexes de métaux de transition*.

La désallylation des amines ou de leurs dérivés a été nettement moins étudiée. Parmi les catalyseurs métalliques, à notre connaissance, seul $Fe(CO)_5$ a été employé (conjointement à l'irradiation u.v.) (9,10).

Avant de synthétiser la diallylbiotine, nous avons étudié les conditions de désallylation de divers composés N-allylés (amine, amide, urée) à l'aide de dérivés de métaux de

* On a utilisé par exemple $RhCl(PPh_3)_3$ (3,4,5) ; $RhCl_3 \cdot 3H_2O$ (6) ; $RuCl_2(PPh_3)_3$ (4) ; $PdCl_2(PhCN)_2$ (4) ; Pd/C (7), $Fe(Co)_5 + h\nu$ (8).

transition *d'usage commode*^{*}. Nous rapportons ici l'ensemble des résultats (Tableau I).

Le premier catalyseur utilisé fut $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ dans les conditions décrites par Corey (3) pour les éthers allyliques (1 mM de dérivé allylé, 0,5 mM de DABCO, 0,07 mM de catalyseur dans 5 cm³ de solvant).

L'amine 1 est désallylée quantitativement en diphénylamine, l'énamine intermédiaire s'hydrolysant *in situ*. Dans le cas de 2, l'intermédiaire transposé, stable est également formé quantitativement.

Par contre, dans le cas de 3 ou de la diallylbiotine 4, on observe parallèlement à l'isomérisation^{**} une réduction de la double liaison qui n'a jamais été signalée avec les éthers allyliques. Il s'agit en fait d'un transfert d'hydrogène avec l'alcool comme donneur, déjà connu avec d'autres types de composés insaturés (13)[†]. On peut l'éviter en opérant dans le dioxane, le mélange benzène-eau ou le t.butanol. Mais l'isomérisation est alors beaucoup plus lente. Elle reste incomplète dans le cas de 4.

Nous avons par ailleurs observé un manque de reproductibilité, selon le lot de catalyseur utilisé, les temps de reflux nécessaires à l'isomérisation totale étant très variables. Notons que cette non-reproductibilité des réactions de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ a été maintes fois signalée (14-16).

Ceci nous a amenés à rechercher d'autres conditions d'isomérisation. $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ employé dans les mêmes conditions que le catalyseur de Wilkinson s'avère très supérieur. Les temps de réactions sont parfois plus courts, parfaitement reproductibles, et on n'observe pas d'hydrogénation.

Cependant avec 4, l'isomérisation ne se produit pas avec des quantités catalytiques de RhCl_3 (il y a probablement complexation par le soufre). Il faut employer environ 1 eq. et la décomplexation du produit est très difficile. $\text{PtCl}_2(\text{PhCN})_2$, employé sans solvant, désallyle 3, mais avec 4, on observe une décomposition. Avec Pd/C, récemment préconisé (7), il ne se produit aucune réaction. Dans ce cas particulier, c'est avec le catalyseur de Wilkinson dans le mélange benzène-eau que l'on obtient les meilleurs résultats puisqu'à côté du produit cherché, on ne trouve que le produit de départ recyclable.

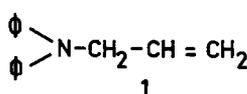
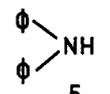
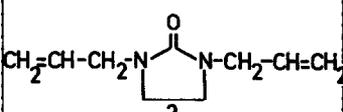
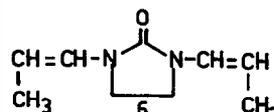
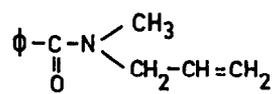
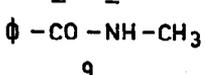
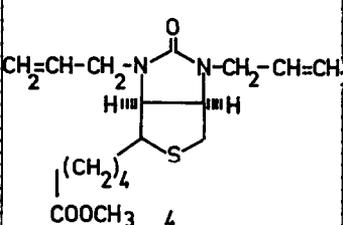
* Tout récemment, alors que ce travail était achevé, Mori et Ban ont décrit le clivage d'allyl-amines par PdCl_2 , CuCl_2 (11). Les catalyseurs au rhodium que nous préconisons donnent de meilleurs rendements, sans réactions secondaires.

** Dans tous les cas (6, 7, 10, 11), on ne décèle, sur le spectre RMN du produit brut, que le seul isomère trans du dérivé N-propenylé.

† Dans le cas de 4, nous avons fait également l'isomérisation dans le méthanol, moins bon donneur que l'éthanol. On obtient cependant toujours 50 % d'hydrogénation.

TABLEAU I

Isomérisation de divers composés N-allylés

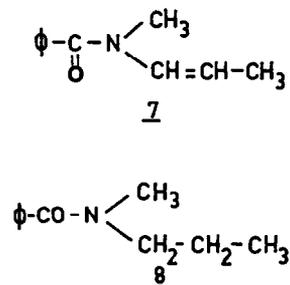
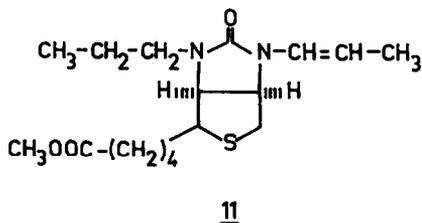
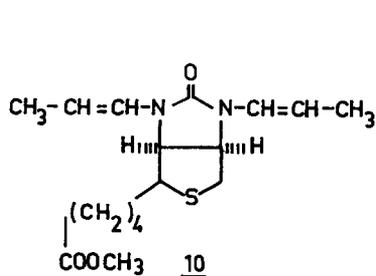
Composé N-allylé	Conditions*	Produits	Rdt [‡]
 1	A. EtOH-H ₂ O 3 h	 5	100 (81)
	B. EtOH-H ₂ O 2.5 h		100
 2	A. EtOH-H ₂ O 2.5 h	 6	100
	B. EtOH-H ₂ O 2.5 h		100 (94)
 3	A. EtOH-H ₂ O 3 h	7 + 8 7 7 + 3 7 3 + 7  9	50/50
	A. Dioxanne 55 h		100
	A. tBuOH-H ₂ O 48 h		90/10
	B. EtOH-H ₂ O 1 h		100
	C. Benzène-H ₂ O 48 h		60/40
C. Sans solvant [†] 3 h	100		
 4	A. EtOH-H ₂ O 2.5 h	10 + 11 + 4 10 + 4 4 Décomposition 4	(29/14/29)
	A. Benzène-H ₂ O 7 h		50/50 (40/40)
	C. Benzène 24 h		100 (95)
	C. Sans solvant [†] 3 h		
	D. MeOH-H ₂ O 48 h		100 (95)

* A : RhCl(PPh₃)₃ ; B : RhCl₃, 3H₂O ; C : PtCl₂(PhCN)₂ ; D : Pd/C.

Les mélanges de solvant sont à 10 % d'eau.

‡ déterminé par RMN. Le chiffre entre parenthèses correspond au rendement en produit isolé par chromatographie.

† 110°.



L'hydrolyse des dérivés N-propenylés 6, 7, 10, 11 se fait très facilement (15 minutes à température ambiante dans une solution méthanol-acide chlorhydrique 1N^{*}). On peut donc conclure que le reste allyle constitue un excellent groupe protecteur des amines.

Cette voie de synthèse de la biotine ouvre l'accès à des analogues portant des groupes R sensibles aux acides, dont la préparation est en cours.

Nous remercions très vivement Monsieur Robert Lett pour de fructueuses discussions.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) S. BORY, M.J. LUCHE, B. MOREAU, S. LAVIELLE et A. MARQUET, Tetrahedron Letters, 827 (1975).
- (2) C.C. PRICE et W.H. SNYDER, J. Amer. Chem. Soc., 83, 1773 (1961).
- (3) E.J. COREY et J.W. SUGGS, J. Org. Chem., 38, 3224 (1973).
- (4) P. GOLBORN et F. SCHEINMANN, J. Chem. Soc. Perkin I, 2870 (1973).
- (5) P.A. GENT et R. GIGG, J.C.S. Chem. Comm., 277 (1974).
- (6) A. BRIGHT, J.F. MALONE, J.K. NICHOLSON, J. POWELL et B.L. SHAW, Chem. Comm., 712 (1971).
- (7) R. BOSS et R. SCHEFFOLD, Angew. Chem. Int. Ed., 15, 558 (1976).
- (8) P.W. JOLLY, F.G.A. STONE, K. MAC KENZIE, J. Chem. Soc., 6416 (1965).
- (9) P. BAROLO et P.F. ROSSI, Ann. Chim. (Rome), 59, 268 (1969).
- (10) A.J. HUBERT, P. MONIOTTE, G. GOEBBELS, R. WARIN et P. TEYSSIE, J. Chem. Soc. Perkin II, 1954 (1973).
- (11) M. MORI et Y. BAN, Chem. Pharm. Bull., 24, 1992 (1976).
- (12) Les composés allylés 1, 2, 3 sont obtenus par action du bromure d'allyle sur le sel de sodium. 4 est obtenu par synthèse totale, selon un principe déjà décrit (1).
- (13) I.S. KOLÖMNIKOV, V.P. KUKOLEV et M.E. VOL'PIN, Russian Chem. Rev., 43, 399 (1974) et références citées.
- (14) C. MASTERS, A.A. KIFFEN et J.P. VISSER, J. Amer. Chem. Soc., 98, 1357 (1976).
- (15) B.R. JAMES "Homogeneous hydrogenation" Wiley, N.Y. 1973, p. 208.
- (16) J.A. OSBORN, F.H. JARDINE, J.F. YOUNG et G. WILKINSON, J. Chem. Soc., (A) 1711 (1966).

* Au cours de l'hydrolyse de 6, on isole à côté de l'éthylène urée, un autre produit dont la structure n'a pas encore été déterminée.