

STEREOCHIMIE EN SERIE β -LACTAME :
STEREOCHIMIE DE LA REACTION DE REFORMATZKY
SUR LES BASES DE SCHIFF

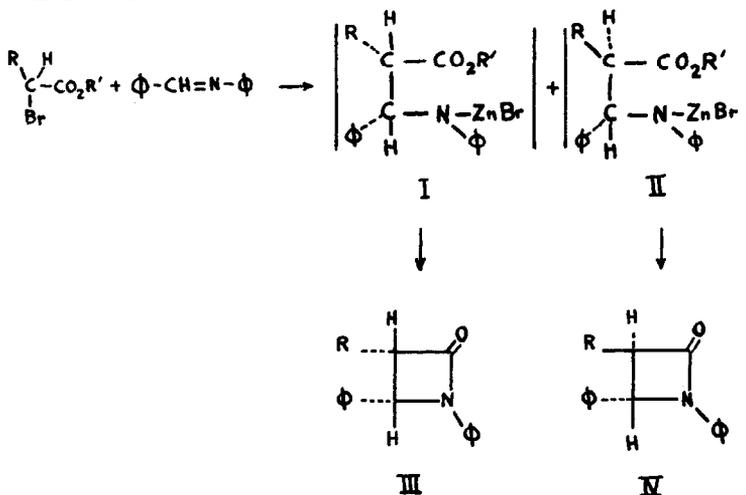
Henri B. Kagan, Jean-Jacques Basselier, Jean-Louis Luche

Laboratoire de Chimie Organique des Hormones

Collège de France, Paris V°

(Received 9 March 1964)

Dans une étude sur la stéréochimie de formation des β -lactames, nous avons examiné la réaction découverte en 1943 par Gilmann et Speeter (1), qui permet de préparer directement les β -lactames par action d'un réactif de Réformatsky sur les bases de Schiff :



La réaction a lieu en deux temps : addition du réactif de Réformatsky sur la base de Schiff, avec formation des intermédiaires I et II, puis cyclisation dans les conditions de la réaction. Ce dernier stade se retrouve dans la préparation des β -lactames à partir de β -amino-esters sous l'action d'une molécule d'un organo-magnésien (3,4).

Lorsque R est différent de H, on peut prévoir la formation de deux isomères III et IV, ce que nous avons toujours observé. C'est ainsi qu'un mélange, $F = 111^\circ$, des deux isomères avait déjà été obtenu par Gilmann et Speeter (1), dans le cas où $R = CH_3$. Nous en avons isolé les deux constituants IIIa et IVa. Ceux-ci avaient déjà été signalés par Van Leusen et Arens (2).

Les spectres de R.M.N. des isomères III et IV sont suffisamment différenciés pour que l'on puisse, dans tous les cas, effectuer un dosage sur le produit brut. Les résultats de ces dosages sont donnés dans le tableau I.

Configuration des β -lactames isomères

L'attribution de la configuration des β -lactames étudiée repose essentiellement sur les résultats obtenus en R.M.N., qui sont rassemblés dans le tableau II. Les déplacements chimiques sont exprimés en unités δ ; le tétraméthylsilane est pris comme référence interne (δ t.m.s. = 0) et le deutérochloroforme est le solvant.

Il apparaît sur le tableau II une même variation uniforme à l'intérieur de chaque couple. C'est ainsi que l'isomère,

présentant pour les protons liés au cycle le déplacement chimique le plus élevé et la plus grande constante de couplage, est toujours celui dont le δ R est le plus faible. Aux isomères répondant à ces critères, nous avons attribué la structure cis (III) sur la base des considérations suivantes :

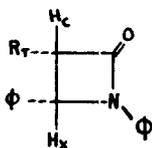
a) En série aliphatique ou cyclohexanique, Karplus (7) a établi une relation entre l'angle dièdre des liaisons C-H et le couplage de deux protons vicinaux, qui donne pour des angles de 0° et 120° : $J_{0^\circ} \# 8$, $J_{120^\circ} \# 2,5$. Extrapolés dans notre série, où les angles à considérer sont de cet ordre de grandeur * , elle conduit qualitativement à $J_{H_C H_X} > J_{H_T H_X}$, soit $J_{cis} > J_{trans}$, résultat déjà obtenu pour les cyclobutanones substituées (9).

b) On devait s'attendre, d'après des résultats observés en série cyclobutanique (8,9) à ce que, dans un couple d'isomères, le signal du proton H_C , trans par rapport au phényle, apparaisse à un champ plus faible que le signal du proton H_T et de la même manière à ce que le signal de H_X soit plus déblindé lorsqu'il est trans avec le reste R. A cet effet, probablement dû à l'anisotropie des liaisons C-R et C-phényle, pouvait s'ajouter un effet à travers l'espace du noyau phényle lui-même, dont la rotation est empêchée d'après les modèles et qui doit rester en moyenne perpendiculaire au plan du cycle tétragonal. En fait, le calcul d'après (11) de l'action du

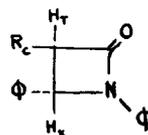
* Ce cycle est vraisemblablement plan à cause de la présence de la fonction amide.

TABLEAU I

β -lactames préparées par réaction de Réformatsky sur la benzalaniline



III

a) R = CH₃-b) R = C₂H₅-c) R = $\begin{matrix} \text{CH}_3 & \text{H}_i \\ & \diagdown \\ & \text{C} \\ & \diagup \\ \text{CH}_3 & \end{matrix}$ d) R = t.C₄H₉-e) R = C₆H₅-

IV

R	-CH ₃		-C ₂ H ₅		-i-C ₃ H ₇		-t-C ₄ H ₉		-C ₆ H ₅	
	III a	IV a	III b	IV b	III c	IV c	III d	IV d	III e	IV e
Point de Fusion (°C)	115-116	101-103	116-118	105-107	168-169	129*	158*	151-152		134-135 (6)
Composition du Mélange (%)	73	27	64	36	55	45	25	75	<5	>95

La réaction a été effectuée selon (1) dans le toluène avec le zinc et un ester bromé méthylique, sauf pour R = CH₃ où l'on a utilisé l'ester éthylique. Les rendements sont de l'ordre de 90 % et les analyses des produits nouveaux sont satisfaisantes

$$\nu(\text{C}=\text{O}) \simeq 1745-1750 \text{ cm}^{-1} \text{ (CHCl}_3\text{)}.$$

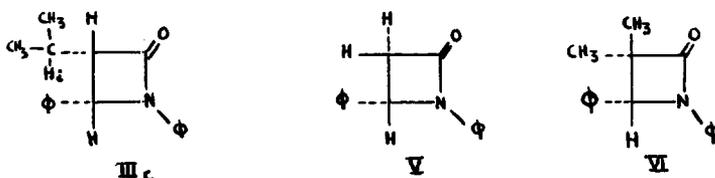
* Point de fusion d'un mélange équimoléculaire des deux épimères.

TABLEAU II
 Étude des spectres de R.M.N. des β lactames

	δH_x	δH_c	J_{xc}	δH_r	J_{xr}	δR_c	δR_r	Remarques
III _a	5,18	3,66	5,8				0,86	
III _a	4,57			3,1	2,4	1,45		
III _b	5,18	3,46	5,5			CH ₂ ~ 1,3		$\delta CH_3 = 0,8$
III _b	4,68			3,0	2,3	1,9		$\delta CH_3 = 1,1$
III _c	5,13	3,21	5,75			H _c 1,7		$J_{H_r H_c} = 10,7$ $\delta CH_3 = 0,46$ et 1,15
III _c	4,73			2,9	2,3	2		$J_{H_r H_r} = 8$ $\delta CH_3 = 1,05$
III _d	5,23	3,5	6,0					$\delta CH_3 = 0,88$
III _d	4,76			2,91	2,4			$\delta CH_3 = 1,1$
III _e	4,91			4,21	2,5			
V	4,96	3,51	5,6	2,05	2,3			
VI	4,80					1,5	0,83	

phényle sur les protons H ou H_T montre qu'elle est très inférieure à la variation observée, quoique du même signe.

Enfin, une comparaison a été effectuée entre les spectres des isomères IIIa et IVa et les spectres des β -lactames V et VI. On retrouve, en déplacement et couplage, les caractéristiques des protons H_C et H_T dans le produit V, en déplacement les caractéristiques des restes R_C et R_T dans la β -lactame VI, dont, par ailleurs le signal dû à H_X apparaît à une valeur qui est la moyenne de H_X dans IIIa et dans IVa.



c) Une autre confirmation est apportée dans le cas où R = isopropyle (IIIc et IVc). On observe pour IVc un seul doublet pour les signaux des 2 méthyles, alors que, pour IIIc, les deux méthyles sont différenciés, l'un d'eux étant très déplacé vers les champs élevés et le couplage $J_{H_C H_i}$ prenant la valeur anormalement élevée de $J = 10,7$ Hz. Ces anomalies de l'isomère cis IIIc s'expliquent par un empêchement de rotation du reste isopropyle.

Dans la conformation la plus probable, les deux méthyles se trouvent dans des zones très différentes d'effet à travers l'espace du noyau phényle (déplacement relatif calculé d'après (11) = 0,85 p.p.m., observé : 0,75 p.p.m.).

Dans cette conformation, l'hydrogène H_1 fait face au phényle et l'angle $H_1-C-C-H_c$ est proche de 180° , ce qui explique la valeur élevée de J.

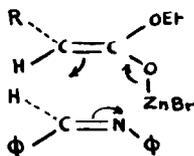
Lorsqu'un reste tertibutyle est cis avec le phényle (IIIId), il y a toujours échange rapide de conformation, mais il n'existe plus de position privilégiée pour les trois restes méthyle et on n'observe qu'une seule raie.

Des expériences sont en cours pour confirmer ces configurations par voie chimique.

Conclusion :

La sélectivité de la réaction est très en faveur de l'isomère cis pour $R = CH_3$, puis elle décroît lorsque l'on passe à $R = C_2H_5$ et $R = i-C_3H_7$ et finit par s'inverser pour $R = t.C_4H_9$ et C_6H_5 . Une certaine analogie existe entre la stéréochimie, rapportée aux intermédiaires I et II, que nous observons et celle concernant la réaction de Réformatsky sur le benzaldéhyde (5).

Les β -lactames III et IV ne s'équilibrent pas dans les conditions de réaction de Réformatsky. En effet, l'épimère IIIc, introduit en quantité connue dans un mélange réactionnel, se retrouve inchangé. La stéréochimie observée dans la réaction est donc introduite à un stade antérieur, soit lors de l'attaque du réactif de Réformatsky sur l'imine, soit à la suite d'une équilibration entre les diastéréoisomères I et II. Nos résultats ne peuvent s'expliquer par le mécanisme cyclique entre l'énolate halogénozincique et la base de Schiff (10).



Ce mécanisme devrait conduire à l'isomère trans dans tous les cas.

Nous remercions M. G. Letertre pour sa collaboration technique.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) H. Gilman et H. Speeter, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 2255 (1943)
- (2) A.M. Van Leusen et J.F. Arens, Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, **78**, 551 (1959)
- (3) R. Breckpot, Bull. Soc. Belg., **32**, 412 (1923)
- (4) R.W. Holley et A.D. Holley, J. Amer. Chem. Soc., **71**, 2124 (1949)
- (5) Mme. J. Canceill, J.J. Basselier et J. Jacques, Bull. Soc. Chim. 1906 (1963)
- (6) F.F. Blicke et W.A. Gould, J. Org. Chem. **23**, 1102 (1958)
- (7) M. Karplus, J. Chem. Phys. **30**, 11 (1959) ; J. Amer. Chem. Soc., **84**, 2458 (1962)
- (8) H.S. Sechter, W.J. Link, G.V.D. Tiers, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 1601 (1963)
- (9) J.M. Conia et J. Gore, Tetr. Letters, **21**, 1379 (1963)
- (10) M. Mousseron, H. Mousseron, J. Neyrolles et Y. Beziat, Bull. Soc. Chim. 1485 (1963)
- (11) C.E. Johnson Jr. et F.A. Bovey, J. Chem. Phys., **29**, 1012 (1958)