

CYCLOADDITION DES CETENES SUR LES BASES DE SCHIFF III (I)

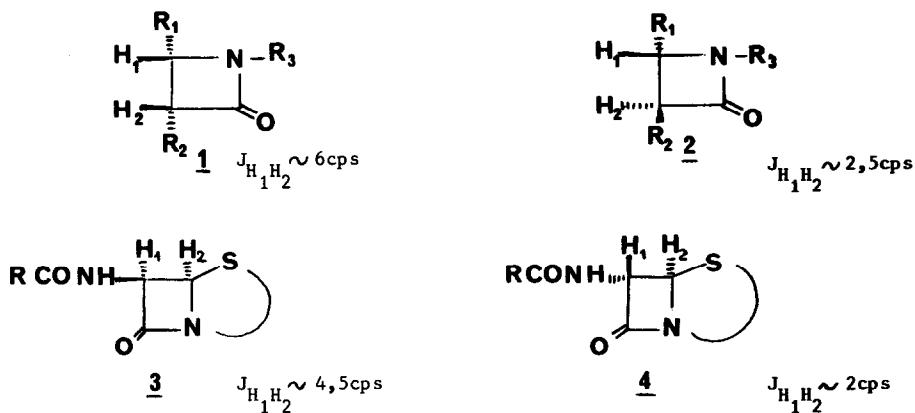
DETERMINATION PAR R.M.N. DE LA CONFIGURATION DE
TRIPHENYL 1-3-4, ALCOYL 3, AZETIDINONES 2

par J. DECAZES , J.L. LUCHE et H.B. KAGAN

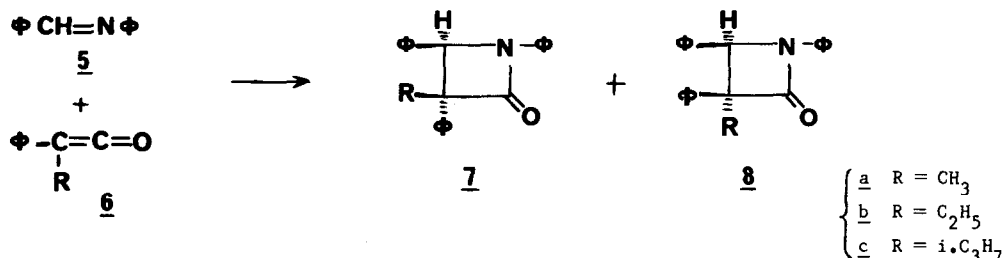
(Laboratoire de Synthèse Asymétrique , Faculté des Sciences
Bâtiment 420 - 91 - ORSAY)

(Received in France 29 June 1970; received in UK for publication 3 August 1970)

Les configurations relatives de diverses β -lactames mono ou bicycliques (pénicillines et cephalosporines) sont déterminées aisément par R.M.N. (2) (3) (4). L'examen des constantes de couplage entre protons vicinaux du cycle permet d'attribuer sans ambiguïté, une structure cis ou trans à chaque diastéréoisomère.



Au cours de notre étude de la stéréochimie de l'addition des cétènes 6 sur la benzalaniline 5, nous avons synthétisé des β -lactames diastéréoisomères 7 et 8 dont les structures ne peuvent être établies par la méthode simple d'examen de constantes de couplage que nous venons de rappeler. Une étude plus approfondie des spectres de RMN permet néanmoins d'attribuer à chaque composé étudié une configuration relative.



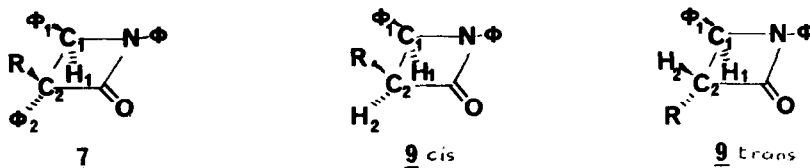
En effet, les β -lactames 7 et 8 ont des spectres suffisamment différenciés pour permettre leur classement en deux familles A et B d'après les critères suivants :

- le déplacement chimique (δ ppm) du proton porté par le cycle est toujours supérieur pour la famille B à celui de la famille A
- inversement le δ des protons du radical R dans la famille B, est inférieur à celui de la famille A
- le spectre des protons aromatiques pour les composés B se présente sous forme d'un massif complexe alors que pour la famille A, un pic fin apparaît vers 7ppm et correspond à la résonance de 10 protons.

Nos observations sont résumées dans le tableau I.

Nous avons attribué à la famille B la configuration trans 7, grâce aux considérations suivantes :

1°) Lorsque le groupe R est cis par rapport au phényle vicinal Φ_1 (configuration trans), son déplacement chimique doit être plus faible (famille B) que dans la configuration isomère. Outre l'effet à travers l'espace du groupe aromatique Φ_1 , que nous supposons en première approximation perpendiculaire au plan du cycle tétragonal, l'anisotropie magnétique de la liaison $C_1-\Phi_1$ contribue à blinder les protons du groupe R.



Rappelons qu'un effet analogue avait été mis en évidence pour les β lactames 9 (2). L'effet subi par le proton H_1 de 7 et 8 est plus difficile à analyser du fait de la disubstitution du carbone C_2 .

2°) Dans le cas où $R = C_2H_5$, le spectre de RMN de ce groupe est du type ABX_3 pour l'isomère B, alors que pour l'isomère A, il apparaît sous la forme habituelle A_2X_3 .

Cette différence peut s'interpréter par l'existence d'une conformation privilégiée du groupe C_2H_5 de B, due à une restriction de rotation. L'examen des modèles moléculaires montre que

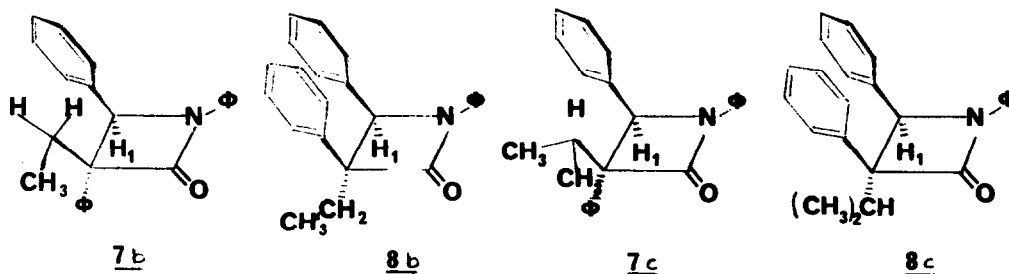
TABLEAU I

R	δ^H cycle lactame	δ R	$\delta \phi$	
CH ₃ A	5,15 (1)*	1,96 (1)	7,3 - 7,6 (m)	5 H
			7,20 (1)	10 H
CH ₃ B	5,30 (1)	1,22 (1)	7,0 - 7,8 (m)	15 H
C ₂ H ₅ A	5,00 (1)	δ CH ₂ = 2,27 (4)	7,1 - 7,4 (m)	5 H
		δ CH ₃ = 1,04 (3)	6,98 (1)	10 H
C ₂ H ₅ B	5,20 (1)	δ CH ₂ = 1,60 (m)**	6,9 - 7,9 (m)	15 H
		δ CH ₃ = 0,68 (3)		
iC ₃ H ₇ A	5,14(1)	δ CH = 2,45 (m)	7,1 - 7,7 (m)	5 H
		δ CH ₃ = 1,09 (2)	7,00 (1)	10 H
		et 1,20 (2)		
iC ₃ H ₇ B	5,40 (1)	δ CH = 2,35 (m)		
		δ CH ₃ = 0,21 (2)	6,8 - 7,7 (m)	15 H
		et 1,05 (2)		

*La multiplicité du signal est indiquée entre parenthèses. Appareil Varian et Jeol 100 MHz. Solution 0,4 M dans CDCl₃ - TMS référence interne.

**Par double irradiation, il a été possible de déterminer les déplacements chimiques de chaque proton du méthylène $\delta_{HA} = 1,77$ ppm et $\delta_{HB} = 1,44$ ppm

dans la structure trans 7b la rotation du groupe C₂H₅ doit être fortement gênée, les conformations où le méthyle est tourné vers le phényle se trouvant, sans aucun doute, déstabilisées.

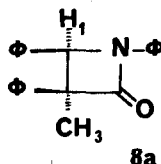
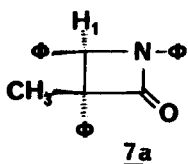


Dans l'isomère 8b, les contraintes stériques susceptibles de gêner la rotation du groupe C₂H₅ sont moindres et l'on observe l'équivalence magnétique statistique des protons du méthylène.

L'empêchement de rotation du groupe R cis par rapport au phényle voisin est illustré de façon remarquable pour $R = i-C_3H_7$. En effet, les deux méthyles de 7c se trouvent dans les zones d'effet à travers l'espace des groupes aromatiques très différentes, puisque les signaux se trouvent séparés de 0,84 ppm. Pour l'isomère 8c, la différence de déplacement chimique n'est que de 0,11 ppm. Rappelons que la différenciation des méthyles du groupe isopropyle dans les composés 9 cis et trans ($R = i-C_3H_7$) est de 0,80 ppm et 0,1 ppm respectivement (2).

3°) Dans la famille A, le spectre de RMN des protons aromatiques présente un pic vers 7ppm, correspondant à la résonance de 10 protons. Un tel pic est généralement observé lorsque deux noyaux aromatiques sont placés de façon à se blinder mutuellement (5). Cette observation constitue un argument supplémentaire pour attribuer la configuration cis à la famille A.

4°) L'effet Overhauser nucléaire (6) donné par β lactames 7a et 8a confirme les attributions précédentes.



La saturation du signal du méthyle du composé A provoque une augmentation de l'intensité du signal de H_1 de 16% alors que l'effet observé pour l'isomère B n'est que de 3,5%. Cette différence indique clairement que la distance H_1-CH_3 est notablement plus courte dans A que dans B, qui ont donc bien respectivement les configurations 8a cis et 7a trans.

L'étude de la stéréochimie et du mécanisme de la formation des β -lactames dont nous venons de déterminer les configurations, fait l'objet de la note suivante.

Les spectres de RMN ont été enregistrés par Mmes COMBRISSE et LACOMBE que nous remercions vivement.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) II H.B. KAGAN et J.L. LUCHE Tetrahedron Letters 3093 (1968).
- (2) H.B. KAGAN, J.J. BASSELIER, J.L. LUCHE Tetrahedron Letters 941 (1964).
- (3) K.D. BARROW et T.M. SPOISWOOD Tetrahedron Letters 3325 (1965)
- (4) G.H.F. GREEN, J.E. PAGE et S.E. STANIFORTH, Chem. Comm. 17, 597 (1966).
- (5) Par exemple : a) Catalogue Varian : spectre du cis-stilbène b) E.J. MORICONI, R.E. MISNER et T.E. BRADY. - J. Org. Chem. 34 1651 (1969) note 14.
- (6) G. MOREAU Bull. Soc. Chim. 1770 (1969).