

CYCLOADDITIONS DE TYPE [$2\pi + 2\pi$] DE
CETENES SUR LES (1-H)-DIAZEPINES-1,2 (1)

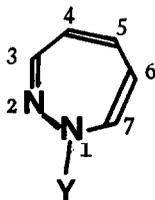
J.P. Luttringer et J. Streith*

Laboratoire Associé au C.N.R.S. (L.A. n°135)
ECOLE SUPERIEURE DE CHIMIE DE MULHOUSE
68093-MULHOUSE Cedex - France

(Received in France 4 September 1973; received in UK for publication 10 September 1973)

L'analyse aux rayons X de la tosyl-1 diazépine-1,2 1 a permis de montrer que la double liaison C=N n'est conjuguée, ni avec la partie butadiénique, ni avec le chromophore sulfamidique (2), la distance internucléaire N(2)-C(3) étant de 1,26 Å seulement. Cette fonction imine, très localisée dans le cycle des diazépines, paraissait donc se prêter à l'obtention d'azétidinones-2 par cycloaddition avec des cétènes. Ces derniers conduisent en effet facilement à des β -lactames, par réaction avec des bases de Schiff, le mécanisme n'étant pas du type concerté (3).

De fait, la réaction de divers cétènes avec les diazépines 2, 3 et 4 conduit aux azétidinones-2 attendues 5 avec de bons rendements (Tableau 1). C'est ainsi que le monochlorocétène, préparé in situ par action de la triéthylamine sur le chlorure de l'acide chloracétique en solution dans l'éther anhydre, réagit rapidement avec la benzoyl-1 diazépine-1,2 2 pour donner le benzoyl-2 β -chloro-8 oxo-9 diaza-1,2 bicyclo [5,2,0] nonadiène-3,5 5a, F = 144-145°, (4). La structure et la stéréochimie de cette azétidinone-2, qui est le trans chloro-3 benzoyl-9 aza-9 noname-diène-5,7 d'après la nomenclature proposée par Bose (5), découle de ses propriétés physiques et chimiques: IR (CHCl₃) 1800 [ν (C=O) du β -lactame monochloré] et 1680 cm⁻¹ [ν (C=O) du benzamide]; UV (CH₂Cl₂) λ_{\max} 293 nm (ϵ 9000). La bande d'absorption intense, observée en lumière ultra-violette, est caractéristique de la partie diénamine carbonylée à l'atome d'azote, et se retrouve pour tous les composés du type 5. L'existence de ce chromophore est confirmée par l'obtention d'un adduit ($4\pi + 2\pi$), F = 190°, de l'aza-9 noname 5c avec le tétracyanoéthylène. Le spectre de RMN de 5a, mesuré à 100 MHz en utilisant le complexe Eu(fod)₃, permet d'atteindre toutes les constantes de couplage, en particulier celles relatives aux protons H(4), H(5) et H(6) (Tableau 2). La constante de couplage J₇₈ = 1,5 Hz est en accord avec une stéréochimie trans des atomes d'hydrogène H(7) et H(8); la stéréochimie cis aurait conduit à une constante de couplage J₇₈ comprise entre 4,5 et 5,5 Hz (6). Ce résultat est en accord avec la stéréochimie trans des azétidinones-2, obtenues à partir de cétènes monosubstitués (7).

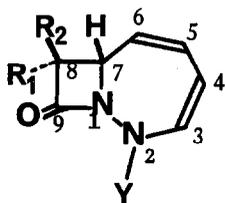


1 Y = Ts

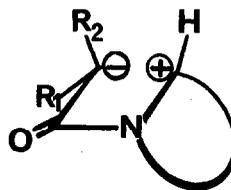
2 Y = CO-C₆H₅

3 Y = CO₂Et

4 Y = CO₂iPr



5



A

Le mécanisme de la cycloaddition des cétènes sur les imines se fait en deux étapes (7); il consiste en une attaque du doublet de l'azote sur le carbonyle céténique, avec formation d'un intermédiaire dipolaire A, suivie d'une cyclisation stéréosélective de ce zwitterion A. En effet, au stade de la fermeture du cycle, le substituant le plus volumineux (R₂ dans A) prendra la position qui entraîne un minimum d'interaction stérique avec le cycle à sept chaînons; ce qui conduit à la stéréochimie trans en C(7)-C(8) des aza-9 nonames 5a, 5c, 5d et 5g (Tableau 1).

A l'opposé des réactions hautement stéréosélectives, observées avec le monochlorocétène et avec le phénylcétène (Tableau 1), la cycloaddition du méthylchlorocétène sur les diazépines conduit à la formation de deux diastéréoisomères. C'est ainsi qu'on obtient, à partir de la diazépine 3, l'aza-9 noname 5e, avec un rendement de 43 %, et son diastéréoisomère 5f avec un rendement de 6 % seulement. L'effet Overhauser nucléaire permet de distinguer les

	Y	R ₁	R ₂	Rendements
<u>5a</u>	CO-C ₆ H ₅	H	Cl	70%
<u>5b</u>	CO-C ₆ H ₅	Cl	Cl	80%
<u>5c</u>	CO ₂ Et	H	Cl	70%
<u>5d</u>	CO ₂ Et	H	C ₆ H ₅	56%
<u>5e</u>	CO ₂ Et	Cl	Me	43%
<u>5f</u>	CO ₂ Et	Me	Cl	6%
<u>5g</u>	CO ₂ iPr	H	Cl	80%

Tableau 1

Rendement en aza-9 nonames-5 synthétisés.

configurations des deux stéréoisomères: la saturation du signal du méthyle conduit à une augmentation de 13 % du signal de H(7) avec le composé cis 5e, et de 5 % seulement avec le composé trans 5f. D'autre part le déplacement chimique de H(7) du composé trans 5f (δ 4,55 ppm) est analogue aux déplacements observés pour les β -lactames 5a, 5c et 5g, où les atomes H(7) et C(1) sont cis. L'obtention prépondérante du stéréoisomère cis 5e est sans doute due à l'interaction stérique entre les substituants en C(8) et le cycle à sept chaînons dans le zwitterion A. Cette interaction est plus importante avec le méthyle (rayon de Van der Waals 2,0 Å) qu'avec un atome de chlore (rayon de Van der Waals 1,8 Å), qui au demeurant possède un rayon de covalence (0,99 Å) plus grand que le méthyle (0,78 Å).

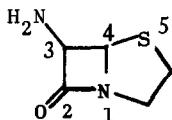
	δ (ppm)	J (Hz)
H(3)	7,20	J_{34} : 9,0
H(4)	5,27	J_{43} : 9,0 J_{45} : 8,0
H(5)	~ 6	J_{56} : 11,0 J_{54} : 8,0 J_{57} : 1,7
H(6)	~ 6	J_{65} : 11,0 J_{67} : 2,0
H(7)	4,45	J_{76} : 2,0 J_{75} : 1,7 J_{78} : 1,5
H(8)	4,20	J_{87} : 1,5

Tableau 2 Spectre de RMN mesuré à 100 MHz de l'azétidinone-2 5a

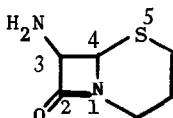
Nous poursuivons ces recherches dans le but de synthétiser des aza-9 nonames aminés en C(8) ($R_1 = H$; $R_2 = NH_2$).

REFERENCES

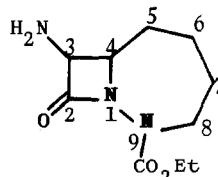
- (1) Cette communication constitue une partie de la conférence présentée par J. Streith au 4ème Congrès International de Chimie Hétérocyclique de Salt-Lake City; 9 - 13 juillet 1973.
- (2) R. Allmann, A. Frankowski et J. Streith, Tetrahedron, **28**, 581 (1972).
- (3) H. Staudinger et H. Schneider, Helv. chim. Acta, **6**, 304 (1923); D.H. Nelson, J. Org. Chem., **37**, 1447 (1972); A.K. Bose, G. Spielman et M.S. Manhas, Tetrahedron Letters, 3167 (1971).
- (4) Les analyses élémentaires et spectrales (UV; IR; RMN et SM) sont en accord avec les structures proposées pour les composés décrits dans cet article.
- (5) A.K. Bose, communication présentée au 4ème Congrès International de Chimie Hétérocyclique à Salt-Lake City, 8-13 juillet 1973. Exemples de cette nouvelle nomenclature:



amino-3 thia-5
heptame.



amino-3 thia-5
octame.



amino-3 éthoxycarbonyl-9
aza-9 noname.

- (6) K.D. Barrow et T.M. Spotswood, Tetrahedron Letters, 3325 (1965); J. Decazes, J.L. Luche et H.B. Kagan, Tetrahedron Letters, 3661 (1970); D.A. Nelson, Tetrahedron Letters, 2543 (1971).
- (7) J.L. Luche, H.B. Kagan, R. Parthasarathy, G. Tsoucaris, C. de Rango et C. Zelwer, Tetrahedron, **24**, 1275 (1968).