

REDUCTIONS STEREOSELECTIVES D'ACÉTYL β -LACTAMES

F. Pecquet et J. d'Angelo*

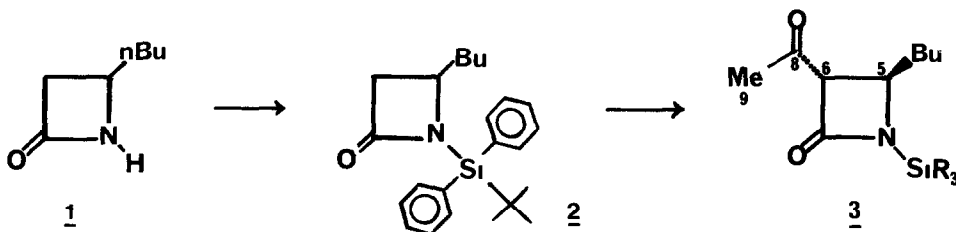
Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse E.R.A. 475
Université Pierre et Marie Curie 8, rue Cuvier 75005 PARIS

Summary Trans acetyl β -lactam 3 is stereoselectively reduced by different reagents to afford the corresponding trans erythro and/or trans threo alcohols 4 and 5.

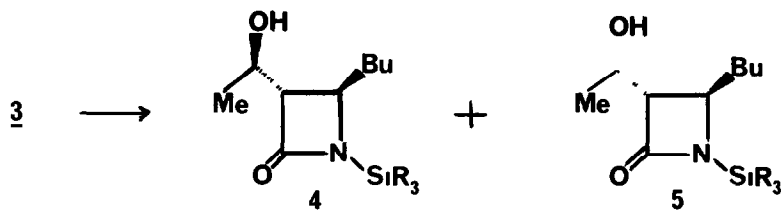
L'utilisation intensive en chimie thérapeutique des antibiotiques du type β -lactame a développé des phénomènes de résistance de la part des germes-cibles¹. Des antibiotiques résistants aux β -lactamases bactériennes ou inhibiteurs de ces mêmes enzymes sont apparus ces dernières années, en particulier, dans la classe des carbapénèmes, la thiénamycine² et des molécules apparentées, telles les épithiénamycines³.

Les propriétés antibiotiques et la résistance aux β -lactamases de ces composés étant très dépendantes de la configuration des centres asymétriques présents dans ces molécules³, on doit disposer de méthodes permettant de contrôler ces différents centres⁴. Une solution possible à ce problème, décrite dans cet article, utilise la réduction stéréosélective d'acétyl β -lactames.

La molécule-modèle de départ 1⁵ a été obtenue par cycloaddition de l'hexène-1 sur l'isocyanate de chlorosulfonyl⁶, selon⁷. La protection de l'atome d'azote a été réalisée en utilisant le chlorure de tertibutyldiphénylsilyle, selon Hanessian⁸, ce groupe silylé (SiR_3 dans la suite de l'article) s'étant avéré un groupe protecteur de choix, tant quant à la stabilité chimique et chromatographique des produits que pour leur détection en chromatographie liquide haute pression (C.L.H.P.)⁹. Le β -lactame 2¹⁰ a ensuite été acylé, via son énolate de lithium, par l'acétylimidazole¹¹, en acétyl β -lactame 3¹², la stéréochimie 5,6 trans de ce dérivé étant établie par RMN^{2a}



Le composé 3 a alors été réduit en alcools 4 trans érythro¹³ et 5 trans thréo¹⁴ au moyen de différents réducteurs qui ont fourni les sélectivités suivantes :

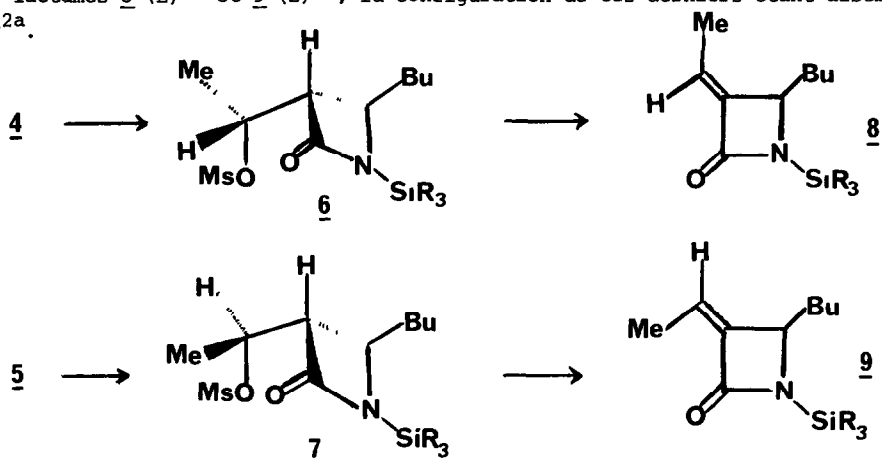


Agent de Réduction	Conditions opératoires ^a	<u>4</u> : <u>5</u>
NaBH ₄	THF / Et ₂ O RT 2 h	1 : 1,2
Zn(BH ₄) ₂	Et ₂ O RT 1 h	1 : 2,2
L. Selectride	THF - 78°C 1h	1 : 6,3
N. Selectride	Et ₂ O RT 1 h	25 : 1
K. Selectride	Et ₂ O RT 1 h	65 : 1
H ₂ / PtO ₂ ^b	MeOH RT 1 h	34 : 1

a) Rts de ces réductions 90 à 100 %, sélectivités établies par C.L.H.P.⁹, b) La réduction doit être rapide (≤ 1 h), sinon la sélectivité diminue et peut même s'inverser.

Ces résultats sont en accord avec ceux publiés dans la littérature pour de telles réductions absence de sélectivité avec le borohydrure de sodium^{15,16,17}, sélectivité thréo majoritaire avec le borohydrure de zinc¹⁶ ou le L. Selectride¹⁷. On notera de plus l'importante sélectivité érythro (65 : 1) obtenue avec le K. Selectride, très supérieure aux résultats publiés (9 : 1)^{11,16,17} et la remarquable sélectivité trans érythro observée dans l'hydrogénation catalytique. On remarquera que cette configuration relative trans érythro est précisément celle présentée par la thiénamycine^{2a}.

Le configuration relative 5,6 trans des alcools 4 et 5 a été établie par RMN^{2a}. Celle des centres 6,8 érythro ou thréo a été établie par corrélation, via les mésylates 6¹⁸ et 7¹⁹, en ène-lactames 8 (E)²⁰ et 9 (Z)²¹, la configuration de ces derniers étant aisément établie par RMN^{2a}.



Cette filiation implique en particulier une anti-élimination majoritaire ou exclusive du groupe mésyle, ce que confirme le tableau suivant, qui sonne la sélectivité de deux corrélations. On notera toutefois une perte sensible de sélectivité, tant au niveau de la formation du mésylate, qu'au cours de la réaction d'élimination pour l'isomère 4.

<u>4</u>	<u>5</u>	a	<u>6</u>	:	<u>7</u>	b	<u>8</u>	:	<u>9</u>
65	1	→	19		1	→	5,3		1
1	6,3		1		6,3		1		5,3

a) MsCl, Et₃N, DMAP catalytique, CH₂Cl₂, RT, 1h, Rdt = 95 % ;

b) NaH, THF, RT, 3h, Rdt quantitatif.

Ce travail a bénéficié d'une A.T.P. "PIRMED" du CNRS. Nous remercions vivement Mme N. Platzer et M. G. Cahiez (Université Paris 6) pour l'enregistrement de spectres de RMN.

Références et notes

- (1) a - "Beta-Lactamases" - J.M. Hamilton - Miller et J T. Smith, Academic Press, New-York, (1979).
b - "Recent Advances in the Chemistry of β-lactam Antibiotics" - G.I. Gregory, The Royal Society of Chemistry, London (1981).
- (2) a - Structure . G. Albers-Schönberg, B.H Arison, O.D. Hensens, J. Hirshfield, K. Hoogsteen, E.A. Kazcka, R.E. Rhodes, J.S. Kahan, F.M Kahan, R.W. Ratcliffe, E. Walton, L J. Ruswinkle, R.B Morin et B.G. Christensen. J. am. chem. Soc., 100, 6491, (1978).
b - Synthèse récente S. Karady, J S. Amato, R.A. Reamer et L.M. Weinstock, J. am. chem. Soc., 103, 6765, (1981), et références citées.
- (3) P.J. Cassidy, G. Albers-Schönberg, R.T. Goegelman, T. Miller, B. Arison, E.O. Stapley, J. Birnbaum J Antibiotics., 34, 637, (1981).
- (4) Cette étude utilise le précurseur 1 sous sa forme racémique. La configuration 5R est requise pour l'activité biologique de ces antibiotiques. Le système de numérotation des atomes de la thiénamycine est utilisé pour les composés dans la suite de cet article.
- (5) Eb. _{0 06} = 80°C, IR : 3365 1760cm⁻¹, RMN H¹ (CDCl₃, 60 MHz) 0,8-1,9 (m 9H) 2,46 (ddd J = 14 2,5 1,8Hz 1H) 3,02 (ddd J = 14 5 1,8Hz 1H) 3,35-3,75 (m 1H) 6,95-7,6 (1H).
- (6) Réactifs en quantités stoechiométriques, 8 jours à R T. dans CH₂Cl₂ sur Na₂CO₃ anhydre, réduction au moyen de S₂O₃Na₂, Rdt = 70 %
- (7) R. Graf, Lieb. Ann. Chem., 661, 111, (1963).
- (8) S. Hanessian and P. Lavallée, Can. J Chem , 53, 2975, (1975).

- (9) La C.L.H.P. a été effectuée sur appareil L.D.C., colonne Hichrom (Sphérisorb S5W), l = 25 cm, diam. int 4,9mm, détection des produits par UV à 254 nm Pour 2, 3, 8, 9 : Hexane 90/AcOEt 10, débit . 2ml/mn, temps de rétention (mn) . 2 (6,9) 3 (8,35) 8 (5,45) 9 (3,1). Pour 2 à 7 . Hex. 8/AcOEt 2, 2ml/min, tps rét : 2 (2,65) 3 (2,8) 4 (6,8) 5 (5,9) 6 (5,05) 7 (6,35).
- (10) tBuPh₂SiCl 1eq, Et₃N 1,5 eq, DMF, RT, 60 min, Rdt quant. après purification par chromatographie sur SiO₂ (hexane 8 . AcOEt 2) 3 : IR . 1745cm⁻¹, RMN H¹ (60MHz CDCl₃) : 1,2 (s 9H) 2,55 (dd 1H J_{gem} = 13 J_{trans} = 2Hz) 3,15 (dd 1H J_{gem} = 13 J_{cis} = 5,5Hz) 3,3 (m 1H), RMN C¹³ (CDCl₃) : 173,0 135,8 132,3 130,0 127,9 50,1 43,6 34,7 27,8 27,4 22,0 19,3 13,6.
- (11) T.N. Salzmann, R.W. Ratcliffe, B.G. Christensen et F.A. Bouffard, J. am. chem. Soc., 102, 6161, (1980).
- (12) Préparé selon (11), Rdt 85 % après purification par chromatographie sur SiO₂ (Hexane 7 . AcOEt 3), IR : 1735 1705cm⁻¹, RMN H¹ (80MHz-CDCl₃) 1,18 (s,9H) 2,35 (s,3H) 3,85 (m,1H) 3,9 (s large J = 1,5Hz 1H), RMN C¹³ (CDCl₃) . 200,0 168,0 135,5 135,4 131,3 131,1 130,1 130,0 127,8 127,7 69,0 51,8 33,0 29,5 27,7 27,0 21,6 19,0 13,4.
- (13) IR . 3415 1725cm⁻¹, RMN H¹ (250MHz-CDCl₃) 1,10 (s 9H) 1,22 (d J_{8,9} = 6,4Hz 3H) 2,77 (dd J_{6,8} = 5,5 J_{5,6} = 2,5Hz 1H) 3,33 (m H₅) 4,13 (ddq J_{8,9} = 6,4 J_{6,8} = 5,5Hz 1H)
- (14) IR 3415 1725cm⁻¹, RMN H¹ (250MHz-CDCl₃) . 1,19 (s 9H) 1,31 (d J_{8,9} = 6,1Hz 3H) 2,81 (dd J_{6,8} = 7 J_{5,6} = 2,5Hz 1H) 3,20 (m H₅) 4,09 (ddq J_{8,9} = 6,1 J_{6,8} = 7Hz 1H).
- (15) R.J. Ponsford et R. Southgate, J. C. S. Chem Comm 846, (1979).
- (16) T. Kametani, T. Nagahara, M. Ihara, Heterocycles, 16, 539, (1981).
- (17) F.A. Bouffard et B.G Christensen, J. org. chem., 46, 2208, (1981).
- (18) IR 1745cm⁻¹, RMN H¹ (250MHz-CDCl₃) 1,19 (s 9H) 1,56 (d J_{8,9} = 6,1Hz) 2,99(dd J_{6,8} = 6,1 J_{5,6} = 3,0Hz) 3,02 (s 3H) 3,49 (m H₅) 5,04 (dq J_{6,8} = 6,1 J_{8,9} = 6,1Hz 1H), RMN C¹³ (CDCl₃) 171,4 135,7 131,7 130,2 128,0 76,6 61,5 54,1 38,5 34,1 27,7 27,5 22,0 20,3 19,2 13,6.
- (19) F = 103°C, IR : 1745cm⁻¹, RMN H¹ (250MHz-CDCl₃) : 1,19 (s 9H) 1,63 (d J_{8,9} = 6,4Hz 3H) 3,03 (s 3H) 3,05 (dd J_{5,6} = 2,75 J_{6,8} = 4,0Hz 1H) 3,37 (m H₅) 5,07 (dq J_{6,8} = 4,0 J_{8,9} = 6,4 Hz 1H) RMN C¹³ (CDCl₃) 171,3 135,7 131,8 130,2 128,0 75,8 60,6 53,2 39,0 33,9 27,7 27,4 22,0 19,2 13,6.
- (20) IR : 1745cm⁻¹, RMN H¹ (60MHz-CDCl₃) 1,25 (s 9H) 1,65 (d J = 7Hz 3H) 4,1 (m H₅) 6,2 (q J = 7Hz H₈).
- (21) IR : 1735cm⁻¹, RMN H¹ (60MHz-CDCl₃) 1,2 (s 9H) 2,1 (d J = 7Hz 3H) 3,82 (m H₅) 5,65 (q J = 7Hz H₈).

(Received in France 26 March 1982)