

ALDOLISATIONS STEREOSELECTIVES EN SERIE β -LACTAME
CONTROLE SIMULTANE DE TROIS CENTRES ASYMETRIQUES PAR LES ENOLATES DE ZIRCONIUM

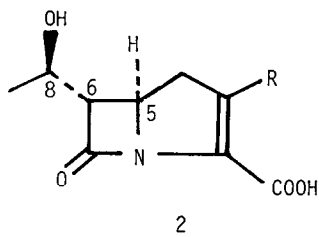
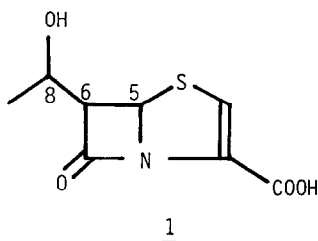
Jean d'ANGELO* et Françoise PECQUET-DUMAS

Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse - E.R.A. 475

Université Pierre et Marie Curie - 8, rue Cuvier - 75005, Paris

Summary : Stereoselective aldolisation between various enolates of β -lactam 3 and acetaldehyde was investigated. A good selectivity was obtained with zirconium enolate which mainly led in presence of HMPA to the trans-erythro aldol 7.

L'introduction d'une chaîne hydroxyéthyle en position 6 des pénèmes 1 et des carbapénèmes 2 permet d'accroître considérablement les propriétés antibiotiques de ces composés ainsi que leur résistance aux β -lactamases bactériennes¹. L'activité biologique maximale est observée pour les configurations 5R, 6S, 8R (thiénamycine), soient les stéréochimies relatives 5-6 *trans* 6-8 *érythro*.

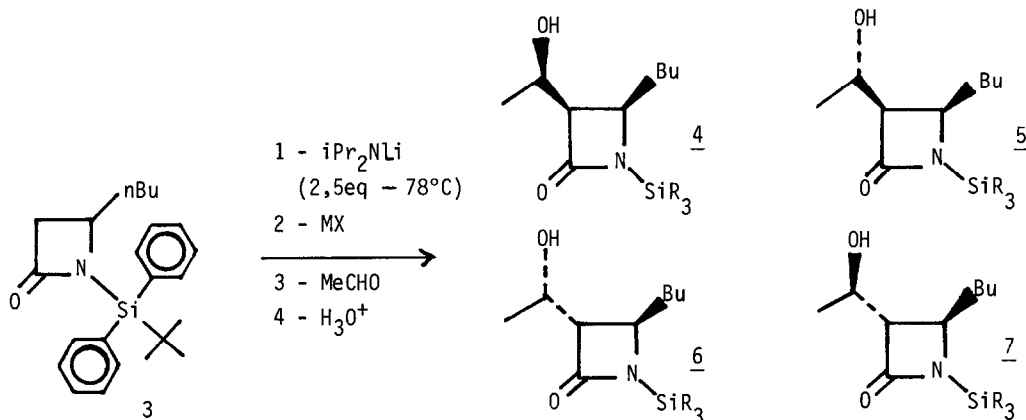


R = cystéylamino : thiénamycine

Nous avons décrit précédemment une méthode de contrôle indirecte de tels centres asymétriques qui repose sur la réduction sélective d'acétyle β -lactames². Dans cet article, nous montrons qu'il est possible de contrôler simultanément ces trois centres par une réaction d'aldolisation stéréosélective.

Plusieurs exemples d'aldolisation directe entre des énolates de β -lactames et l'acétaldéhyde sont décrits dans la littérature³, mais aucun ne rapporte un bon contrôle des centres asymétriques nouvellement formés. De bonnes sélectivités sont cependant obtenues lorsque un hétéroatome se trouve fixé en α du groupe carbonyle : brome⁴ ou sélénium⁵.

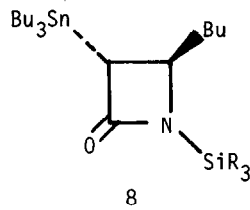
Nos essais ont porté sur la molécule-modèle 3 que nous avons précédemment utilisée². Divers énolates métalliques⁶ de ce β -lactame ont été opposés à l'acétaldéhyde, réaction qui peut conduire *a priori* aux quatre aldols suivants⁷ : *cis*-*thréo* 4, *cis*-*érythro* 5, *trans*-*thréo* 6 et *trans*-*érythro* 7.



Le tableau suivant indique les résultats obtenus avec les énolates de lithium, de titane, de bore : ces métaux fournissent en général des sélectivités assez médiocres ; dans le cas de l'étain, les dérivés C-stanniques de type 8, non réactifs, sont obtenus.

MX	Echange	Aldolisation	Rdt aldols	Stéréochimie des aldols			
				<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
néant (énolate de Li) Et_2O - 78°C	-	- 78°C 10 s	95 %	22	-	60	18
$(OiPr)_3TiCl$ ^{6a}	2,2eq THF - 78°C	- 78°C 1 h	95 %	39	-	37	24
9BBNOTf *	2,5eq Et_2O - 78°C → - 20°C	- 20°C 3 h	80 %	32	-	46	22
Bu_3SnCl **	2,5eq THF - 78°C → 20°C	20°C 20 h	-				

* trifluorométhanesulfonate de bora-9 bicyclo (3,3,1) nonane ^{6b}
 ** le dérivé *trans* 8 est isolé avec 80 % de rendement ⁸.

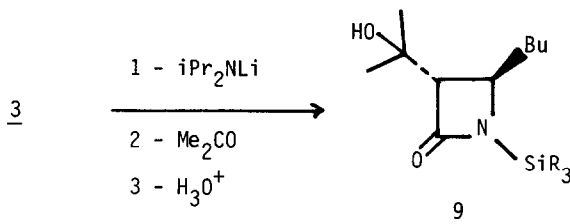


A l'opposé, l'énolate de zirconium de 3 fournit une bonne sélectivité lorsque la réaction est conduite en présence de HMPT, l'isomère *trans-érythro* 7 étant alors formé d'une manière très majoritaire.

MX	Echange	Aldolisation	Rdt aldols	Stéréochimie des aldols			
				<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
Cp_2ZrCl_2 * (1,1eq)	THF - 78°C	- 78°C 1mn	80 %	13	-	33	54
id	THF-HMPT - 78°C	- 78°C 1mn	80 %	1	3	9	87

* dichlorure de bis (cyclopentadiényl) zirconium

Enfin, opposé à l'acétone, l'énolate lithié de 3 a fourni exclusivement l'aldol *trans* 9 avec 80 % de rendement⁹.



Ce travail a bénéficié d'une A.T.P. "PIRMED" du C.N.R.S.

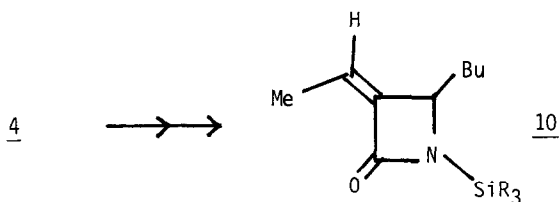
Références et notes

1. Pênêmes. H.R. Pfaendler, J. Gosteli, R.B. Woodward ; J. Amer. Chem. Soc., 102, 2039 (1980) - V.M. Girijavallabhan, A.K. Ganguly, S.W. Mc Combie, P. Pinto, R. Rizvi ; Tetrahedron Letters, 3485 (1981).
Carbapênêmes. A.G. Brown ; Journal of Antimicrobial Chemotherapy 7, 15 (1981) - K. Okonogi S. Harada, S. Shinagawa, A. Imada, M. Kuno ; J. of Antibiotics, 35, 963 (1982).
2. F. Pecquet, J. d'Angelo ; Tetrahedron Letters, 2777 (1982).
3. T. Durst, R. Van Den Elzen, R. Legault ; Can. J. Chem., 52, 3206 (1974) - D.B.R. Johnston, S.M. Schmitt, F.A. Bouffard, B.G. Christensen ; J. Am. Chem. Soc., 100, 313 (1978) - H.R. Pfaendler, J. Gosteli, R.B. Woodward ; *ibid*, 102, 2039 (1980) - T.N. Salzmann, R.W. Ratcliffe, B.G. Christensen ; Tetrahedron Letters, 1193 (1980) - S.W. Mc Combie, A.K. Ganguly, V.M. Girijavallabhan, P.D. Jeffrey, S. Lin, P. Pinto ; *ibid*, 3489 (1981) - F.A. Bouffard, B.G. Christensen ; J. Org. Chem., 46, 2208 (1981) - Y. Veda, A. Martel, J.P. Daris, B. Belleau, M. Menard ; Can. J. Chem., 60, 904 (1982) - M. Foglio, C. Battistini, F. Zarini, G. Franceschi ; Heterocycles, 19, 485 (1982).
4. F. DiNinno, T.R. Beattie, B.G. Christensen ; J. Org. Chem, 42, 2960 (1977) - J.A. Aimetti, M.S. Kellog ; Tetrahedron Letters, 3805 (1979).
5. K. Hirai, Y. Iwano, K. Fujimoto ; Tetrahedron Letters, 4021 (1982).
6. Articles sur l'aldolisation stéréosélective en relation avec ce travail ; a) titane : M.T. Reetz, R. Peter ; Tetrahedron Letters, 4691 (1981) ; b) bore : D.A. Evans, J.V. Nelson, E. Vogel, T.R. Taber ; J. Am. Chem. Soc, 103, 3099 (1981) ; c) étain : S. Shenvi, J.K. Stille ; Tetrahedron Letters, 627 (1982) ; d) zirconium : D.A. Evans, L.R. Mc Gee ; *ibid*, 3975 (1980) - Y. Yamamoto, K. Maruyama ; *ibid*, 4067 (1980) - D.A. Evans, L.R. Mc Gee ; J. Am. Chem. Soc., 103, 2876 (1981).

7. Les aldols sont dosés par chromatographie liquide haute pression : colonne Hichrom (Sphérisorb S 5W), long : 25cm, diam. int. 4,9 mm ; détection : U.V. à 254 nm ; éluant : hexane/AcOEt 80/20, débit : 2ml/mn ; temps de rétention (mn) : 3 (2,9) 4 (4,9) 5 (6,9) 6 (6,6) 7 (8,1) 8 (2,5) 9 (4,8). Les composés 3 (F = 56°C hexane), 6 (F = 73°C hexane) et 7 (F = 87°C hexane) ont été décrits précédemment².

4 : F = 95°C (hexane) , IR (film) : 3430 - 1720 cm^{-1} , RMN¹H (250 MHz CDCl_3) δ : 1,10 (s 9 H) 1,30 (d J = 6,4 Hz 3H) 3,25 (dd J = 5,2 Hz J = 5,2 Hz 1 H) 3,41 (m 1 H) 4,10 ppm (m 1 H), RMN¹³C (CDCl_3) : 175,0 135,7 132,0 130,0 128,0 64,8 58,8 54,8 29,3 28,8 27,7 23,4 22,2 13,6.

La relation *thréo* de cet aldol a été établie comme précédemment² par corrélation chimique, *via* le mésylate correspondant, en ène-lactame Z 10 (sélectivité de cette corrélation 30 : 1).



5 : cet isomère très minoritaire n'a pas été isolé à l'état pur mais identifié par RMN dans les mélanges d'aldols : RMN¹H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,06 (s 9 H) 1,5 (d 3 H) 3,40 (dd J = 5,7 Hz J = 9,6 Hz 1 H) 3,67ppm (m 1 H).

8. 8 : IR (film) : 1725 cm^{-1} , RMN¹H (60 MHz, CECl_3) δ : 2,7 ppm (d J = 2,4 Hz 1 H), RMN¹³C (CDCl_3) : 177,4 135,9 133,0 132,8 129,7 127,7 53,4 42,5 36,1 29,0 27,9 27,7 27,3 26,8 22,1 19,0 17,5 13,5 9,4.

Ce composé réagit à température ordinaire avec l'acétaldéhyde en présence de 3 équivalents de TiCl_4 pour conduire avec 50 % de rendement aux aldols 4, 6 et 7 dans les proportions respectives 22 : 34 : 44.

9. 9 : IR (film) : 3430 - 1730 cm^{-1} , RMN¹H (250 MHz, CDCl_3) δ : 1,17 (s 9 H) 1,31 (s 3 H) 1,39 (s 3 H) 2,85 (d J = 2,7 Hz 1 H) 3,30 ppm (m 1 H), RMN¹³C (CDCl_3) : 174,2 135,8 135,7 132,1 132,0 130,0 127,9 69,5 66,8 53,8 34,3 28,0 27,7 22,1 19,1 13,6.

(Received in France 19 January 1983)