

Nouvelle synthèse d' α -(1-hydroxy)alkyl- β -lactames

H. AMRI*, M.M. EL GAIED*, T. BEN AYED* et J. VILLIERAS**

* Laboratoire de Chimie organique, Faculté des Sciences de Tunis - 1060 Tunisie.

** Laboratoire de Synthèse Organique associé au CNRS, Faculté des Sciences et des Techniques,
F44072 Nantes Cedex 03-France.

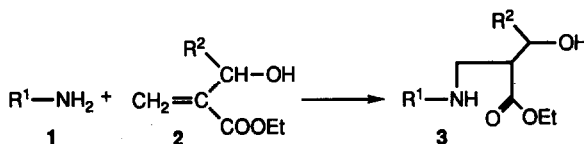
Key Words : Amines, ethyl- α -(1-hydroxy)alkylacrylates, conjugate addition, α -(1-hydroxy) alkylazetid-2-ones, α -alkylideneazetid-2-ones.

Abstract : Direct condensation of primary amines and ethyl-2-hydroxyalkylacrylates, in methanol at reflux, gave 3-hydroxyalkylazetid-2-ones in good to fair yields.

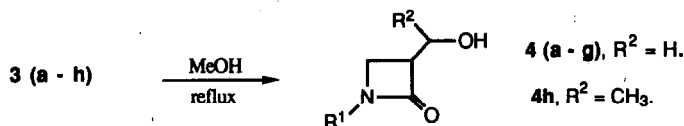
Les β -aminoesters constituent théoriquement les intermédiaires les plus adéquats pour préparer les β -lactames. Cependant, les synthèses, les plus communément utilisées actuellement empruntent rarement cette voie directe ^{1, 2} à cause des conditions assez particulières, mises en œuvre, pour provoquer la cyclisation intramoléculaire ³.

Nous rapportons dans cet article une méthode directe de synthèse, d' α -(1-hydroxy)alkyl- β -lactames, par action d'amines primaires sur un accepteur de Michael.

L'addition d'un excès d'amines primaires **1** (4 équivalents) à une solution d' α -(1-hydroxy)alkylacrylate d'éthyle **2** ⁴ dans le méthanol absolu, fournit, quantitativement, après agitation à la température ambiante, le produit **3**, résultat de l'addition -1,4. Quand l'accepteur de Michael n'est pas α -hydroxyalkylé ⁵, cette réaction exige un travail sous de hautes pressions ⁶ pour éviter les faibles rendements ⁷.



La cyclisation du substrat **3** en β -lactames **4** est très lente à la température ambiante. Toutefois, lorsque le mélange est chauffé au reflux du méthanol pendant une nuit, le β -aminoester **3** conduit aisément à **4** (2 diastéréoisomères en quantités équivalentes pour $\text{R}^2 = \text{CH}_3$).

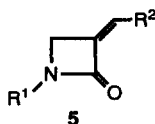


En conséquence, nous avons tenté, la condensation **1** sur **2** et la cyclisation, en une seule opération, dans le méthanol porté à reflux; nous avons pu ainsi accéder directement aux 3-(1-hydroxy)alkylazetid-2-ones **4** ⁸. Les résultats obtenus dans ce travail sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau : α -(1-Hydroxy)alkylazétidin-2-ones 4(a-h)

Amine	1	R ¹	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>i</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>i</i> -C ₄ H ₉	<i>t</i> -C ₄ H ₉	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Ph-CH ₂	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁
Ester	2	R ²	H	H	H	H	H	H	H	Me
β -Lactame	4		a	b	c	d	e	f	g	h
Rdt%			76	80	68	44	89	81	51	41
mp °C			158	167	159	165	207	188	171	-

En conclusion, le résultat obtenu dans ce travail, constitue à notre connaissance, une des méthodes les plus simples qui permettent de préparer des β -lactames α -(1-hydroxy)alkylés. Nous nous proposons d'en étudier la réactivité afin d'accéder, en particulier, aux α -alkylidèneazétidin-2-ones 5, importants précurseurs de plusieurs séries d'antibiotiques^{9, 10}.



Références et notes.

- 1 - Mukerjee, A. K. ; Singh, A. K., *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1731 - 1767.
- 2 - Cinquini, M. ; Cozzi, F. ; Cozzi, P. G. ; Consolandi, E., *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8767 - 8774.
- 3 - Voir par exemple : a) Bringmann, G. ; Geuder, T., *Synthesis* **1991**, 829 - 831.
b) Asao, N. ; Ueyhara, T. ; Yamamoto, Y., *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4173 - 4180.
c) Gennari, C. ; Venturini, I. ; Gislou, G. ; Schimperna, G., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 227 - 230.
d) Kametani, T. ; Huang, S. ; Yokohama, S. ; Suzuki, Y. ; Ihara, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2060 - 2065.
- 4 - Villiéras, J. ; Rambaud, M., *Synthesis* **1982**, 924-926 ; *Organic Syntheses* **1988**, *66*, 220 - 224.
Hoffmann, H.M.R. ; Rabe, J., *Angew. Chem., Int. Engl.* **1983**, *22*, 795 - 796.
- 5 - Jungheim, L.N., *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1889 - 1892.
- 6 - D'Angelo, J. ; Maddaluno, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8112 - 8114.
- 7 - Johnson, M.R., *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 833 - 837.

8 - Mode opératoire type :

A une solution d' α -hydroxyméthylacrylate d'éthyle 2 (2,6g, 20mmol.) dans 3ml de méthanol absolu, sont ajoutés goutte à goutte 4,72g (80 mmol.) d'isopropylamine. Le mélange est agité pendant 30mn à la température ambiante puis porté à reflux pendant une nuit. Après refroidissement, l'excès d'amine et le solvant sont évaporés sous vide. Le résidu solide qui en résulte est lavé à l'hexane puis recristallisé dans l'éthanol absolu. On obtient le β -lactame 4b cristallisé (2,56g, 80%). Les différents β -lactames 4(a-h) sont isolés sous forme de monohydrates

N-isopropyl-3-hydroxyméthyl-azétidin-2-one 4b.

I.R (film): 1730 (C=O), 3310 (O-H) cm⁻¹.

RMN¹H (D₂O/TMS): 1,36 (d, J = 6Hz), 2CH₃ ; 2,76 (sextuplet, J = 6Hz), -CH ; 3,1-3,6 (m), 3H ; 3,86 (d, J = 6Hz), -CH₂-OH.

RMN¹³C (D₂O/TMS): 21,01 (q), 2 CH₃ ; 47,17 (t), CH₂-N ; 49,02 (d), CH-CO ; 53,77 (d), CH-N ; 64,34 (t), -CH₂-OH ; 180,73 (s), -CO-

SM (m/e): 30 (100) ; 44 (72) ; 72 (46) ; 84 (16) ; 128 (7) ; 146 (11) ; 162 (M⁺+1, 2)

9 - Buynak, J.D. ; Mathew, J. ; Rao, M.N. ; Haley, E. ; George, C. ; Siriwardane, U., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 735 - 737

10 - Commerçon, A. ; Ponsinet, G., *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3725 - 3728.

(Received in France 17 June 1992)