

Stéréochimie de la réaction des iminoesters vis-à-vis du système chlorure d'acide / triéthylamine. Interprétation théorique qualitative

D. A. Sidhoum^a, A. Krallafa^a, H. Benhaoua^{a b *}

^a Institut de Chimie, Université, Oran Es-Senia, Algérie

^b Université de Rennes 1. Laboratoire de Synthèse et Electrosynthèse Organiques 3, UMR 6510, Avenue du Général Leclerc, F-35042 Rennes, France

(Reçu le 30 Mars 2001, accepté le 25 Février 2003)

RESUME : La stéréochimie de la réaction des iminoesters vis-à-vis du système chlorure d'acide/triéthylamine est étudiée. Une interprétation théorique qualitative, qui rend compte de la stéréochimie des adduits est proposée. La stéréosélectivité de la réaction est fonction de la stabilité de l'intermédiaire réactionnel supposé.

Mots clés : Stéréochimie, Iminoesters, β -lactames, Stéréosélectivité, Diastéréoisomérisation, Orbitales Moléculaires

ABSTRACT : The stereochemistry of acids halide and iminoesters is studied. A qualitative molecular orbital interpretation is suggested to explain the stereochemistry of the resulting β -lactams. Stereoselectivity of the reaction is directly related to the stability of the supposed intermediate.

Key words : Stereochemistry, β -lactams, Stereoselectivity, Diastereoselectivity, Molecular Orbitals

INTRODUCTION

La réaction de Staudinger a fait l'objet de nombreuses études [1]. La stéréochimie de cette réaction reste toujours d'actualité car il est difficile de prévoir la géométrie des β -lactames obtenus. Les groupements portés par les réactifs et les conditions opératoires influent considérablement sur le cours de la réaction [2].

Au cours de travaux antérieurs, nous avons rapporté une méthode de synthèse stéréosélective de β -lactames à partir d'iminochlorures et de chlorures d'acides [3]. Il nous a semblé intéressant de discuter la stéréosélectivité de la réaction. Dans cet article nous proposons une interprétation théorique qualitative qui explique convenablement la stéréochimie des adduits obtenus.

RESULTATS EXPERIMENTAUX

La synthèse de β -lactames a été décrite dans un mémoire précédant [3]. Les réactions sont conduites dans le toluène ou le benzène à l'ébullition (Figure 1). Les résultats obtenus figurent dans le tableau I.

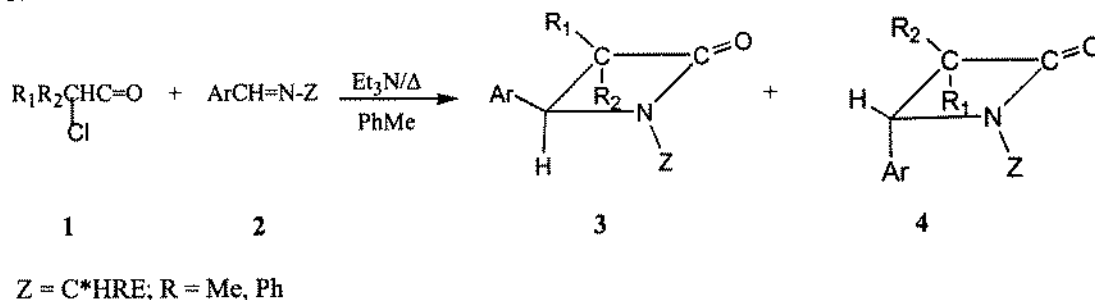


Figure 1

* correspondant

Tableau I : Synthèse des β lactames

N°	R ₁	R ₂	Ar	Z	3/4 ^a	Conf.
1	H	Cl	Ph	CH ₂ Ph	100/0	Trans
2	H	Pht	Ph	CH ₂ Ph	100/0	Trans
3	H	Ph	Ph	CH ₂ Ph	100/0	Trans
4	Ph	Ph	Ph	CH ₂ Ph	100/0	(b)
5	H	Cl	pMeOPh	CH ₂ E ^c	100/0	Trans
6	H	Pht ^d	pMeOPh	CH ₂ E	100/0	Trans
7	H	Ph	pMeOPh	CH ₂ E	100/0	Trans
8	Ph	Ph	pMeOPh	CH ₂ E	100/0	(b)
9	H	Cl	Ph	CHMeE	(d)	(e)
10	H	Pht ^d	Ph	CHMeE	70/30	Cis
11	H	Ph	Ph	CHMeE	80/20	Trans
12	Ph	Ph	Ph	CHMeE	80/20	(b)
13	H	Cl	Ph	CHPhE	60/40	Trans
14	H	Pht	Ph	CHPhE	80/20	Cis
15	H	Ph	Ph	CHPhE	60/40	Trans
16	Ph	Ph	Ph	CHPhE	80/20	(b)

a) Pourcentages déterminés par RMN ¹H. b) Configuration *trans* (Ar/R¹). c) E = CO₂CH₃. d) Pht = Phtalimide
 e) La réaction conduit à la formation d'une mixture impossible à analyser.

L'examen du tableau appelle les commentaires suivants:

La stéréochimie des composés obtenus est déterminée à l'aide de la RMN ¹H sur la base de la séquence (*J*_{cis} > *J*_{trans}) [4]. On remarque que tous les β -lactames ont la configuration *trans* à l'exception des phtalimido chlorures d'acides (cas 10 et 14).

La stéréochimie de la réaction dépend de la nature chirale du radical Z. On constate que lorsque l'imine dérive d'une amine portant un groupe achiral, la réaction est totalement diastéréosélective, un composé unique est formé. Par contre lorsque ce groupement est chiral, deux diastéréoisomères dont un est largement majoritaire, sont obtenus. Ce résultat n'est pas surprenant puisque l'influence des substituants sur la réaction est déjà mentionnée dans la littérature [5].

INTERPRETATION DE LA STEREOCHIMIE DE LA REACTION

Il est connu [6] que la première étape de la réaction est la formation de l'intermédiaire zwitterionique **7**, qui résulte de l'attaque du doublet de l'azote sur le carbone du chlorure d'acide. Cette hypothèse est plausible puisque nous avons vérifié que les réactions à partir du diphenylcétène ou du chlorure de l'acide diphenylacétique donnent des résultats similaires. L'imine réagit probablement sous la forme *syn* qui rend l'accès du doublet plus facile. Cet intermédiaire peut exister sous deux formes **7a** et **7b**, dont la stabilité relative est fonction des considérations stériques et électroniques.

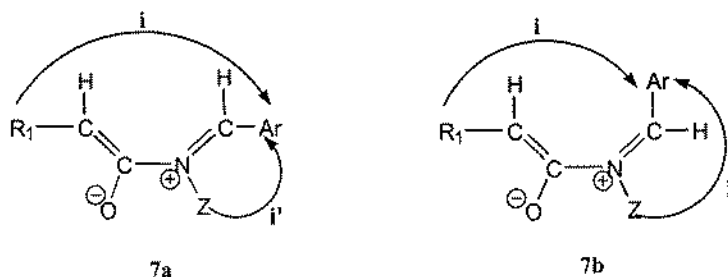


Figure 2

La cyclisation de l'intermédiaire **7** est à rapprocher de la réaction d'interconversion du système butadiène/cyclobutène [7]. La réaction étant thermique on peut envisager un processus conrotatoire. La stéréochimie d'un tel processus est gouvernée par la symétrie de l'orbitale moléculaire frontière occupée (H.O) du produit ouvert. Un diagramme d'orbitales moléculaires inspiré qualitativement du butadiène permet de rendre compte de la stéréochimie de la réaction. En raison de la gêne stérique i entre les radicaux Ar et R_1 (Figure 2), l'intermédiaire **7** adopte la forme la plus stable **7a**, dont la cyclisation conduit aux β -lactames *trans* (Ar/ R_1). L'obtention des deux diastéréoisomères **3** et **4** peut être interprétée par la fermeture conrotatoire des intermédiaires chargés selon les voies (1) et (2) (Figure 3).

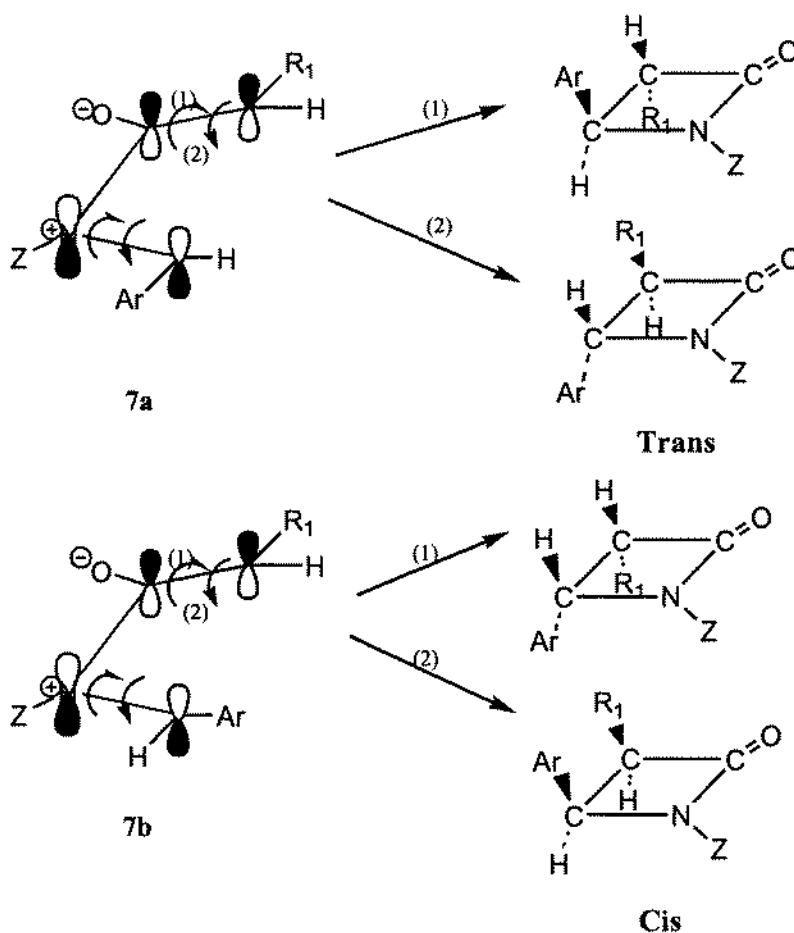


Figure 3

Lorsque Z devient un groupement volumineux ($Z = C^*HRE$), les interactions stériques i' (Ar/Z) deviennent importantes et l'intermédiaire **7** adopte la géométrie **7b** qui minimise ces interactions et conduit après fermeture conrotatoire aux β -lactames *cis*. Dans ce cas la stéréochimie de la réaction change. Ce résultat n'est pas surprenant puisqu'il est connu que la stéréochimie de la réaction est affectée par la taille des substituants [2,7].

L'obtention des β -lactames *cis* peut également s'interpréter par la cyclisation de l'intermédiaire **7c**, stabilisé par liaison hydrogène (Figure 4). Cet argument est invoqué pour expliquer la stéréochimie de la réaction des méthoxycétènes [2a] et des aminocétènes vis-à-vis des imines [8]. Dans notre cas, cet argument n'explique pas globalement le comportement des phtalimido-chlorures.

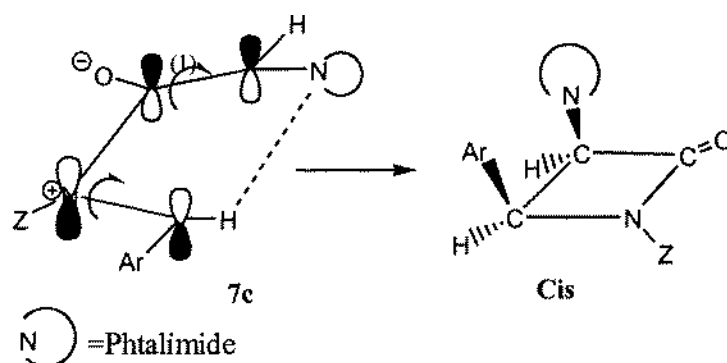


Figure 4

CONCLUSION

la stéréochimie de la réaction est fonction de la stabilité de l'intermédiaire switéronnien. La taille du substituant de l'azote de l'imine semble jouer un rôle important dans la stéréochimie des β -lactames obtenues. Ce type d'approche qualitative déjà utilisé par d'autres auteurs, montre qu'il est toujours possible d'expliquer des résultats expérimentaux complexes, sans recourir à des calculs théoriques élaborés.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] (a) H. Staudinger, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1907**, *51*, 356. (b) G.I. George, *The organic Chemistry of β lactams*, Verlag Chemie, New York **1992**, Chap 6 et references citées. (c) M. Brown, D.A. Burnet, M.A. Caplen, L.Y. Chen, J.W. Clader, M. Domalski, S. Dugar, P. Pushpavanam, R. Sher, W. Vaccaro, M. Viziano, H. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2559. (d) Y. Hashimoto, A. Kai, K. Saigo, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8821. (e) E. Bandini, G. Martelli, G. Spunta, A. Bongini, M. Panunzio, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4409. (f) A.K. Bose, B. K. Banik, M.S. Manhas, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 213. (g) I. Ojima, *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 383.
- [2] (a) A.K. Bose, G. Splegelman, M.S. Manhas, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, *12*, 3167. (b) C. Palomo, E.P. Cossio, C. Cuevas, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3109. (c) D.R. Wagle, C. Garai, M.G. Montelone, A.K. Bose, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1649. (d) D.A. Evans, E.B. Sjogren, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *26*, 3783 (e) C. Palomo, F.P. Cossio, J.M. Ontoria, J.M. Odriozola, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3105. (f) B. Alcaide, Y.M. Cantalejo, J. Pérez-Castells, J. Rodriguez-Lopez, M.A. Sierra, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5921. (g) W.M. Harold, G. Hughis, K. Srinivasachar, M. Fernandez, N.V. Nguyen, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4223. (h) D.R. Wagle, C. Garai, J. Chiang, M.G. Montelone, B.E. Kyrus, T.W. Strohmeyer, V.R. Hedge, M.S. Manhas, A.K. Bose, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4227. (i) M.S. Manhas, M. Ghosh, A.K. Bose, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 575. (j) M. Kidwal, S. Kohli, *Synth. Comm.*, **2000**, *30*, 989.
- [3] (a) D.A. Sidhoum, H. Benhaoua, *Synth. Comm.*, **1997**, *27*, 1519. (b) D.A. Sidhoum, Thèse de Magister, **1993**, Oran, Algérie.
- [4] M. Mukerjee, A.K. Singh, *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1731.
- [5] H.W. Moore, G. Hughes, K. Srinivasachar, M. Fernandez, N.V. Nguyen, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4231.
- [6] (a) F. Duran, L. Ghozez, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *19*, 245. (b) J.E. Lynch, S.M. Riseman, W.L. Laswell, D.M. Tschæen, R.P. Volante, G.B. Smith, I. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **1978**, *78*, 568.
- [7] Y. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley and sons, **1976**.
- [8] (a) W.T. Brady, Y.F. Giang, A.P. Marchand, A.H. WU, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3457. (b) W.T. Brady, M.M. Dad, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 611.