

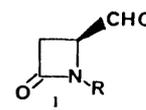
OBTENTION D'UN  $\alpha$ -AMINO ALDEHYDE OPTIQUEMENT ACTIF EN SERIE  $\beta$ -LACTAME

Roger LABIA et Christophe MORIN\*

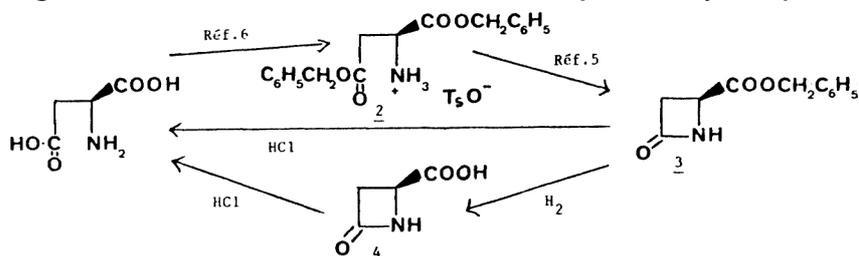
Laboratoire de Chimie Appliquée aux Corps Organisés,  
Muséum National d'Histoire Naturelle,  
63, rue Buffon, 75231-Paris CEDEX, France

Oxidation of a suitable protected L-aspartic acid derived azetidione gives rise to a chiral  $\beta$ -lactam carboxaldehyde without significant racemization.

La préparation d'antibiotiques  $\beta$ -lactames, ou de leurs analogues, en particulier ceux à squelette carboné (carbapénèmes), repose principalement sur les méthodes de construction d'azétidinones fonctionnalisées optiquement actives.<sup>1)</sup> Cependant l'utilisation d'une fonction aldéhyde chirale comme dans 1 s'est trouvée limitée par l'éventuelle racémisation que l'on peut observer. Le choix du précurseur direct de 1, ainsi que du groupe protecteur R, se révèlent donc de première importance. De plus, l'obtention de 1 devra s'effectuer de manière rapide et complète de façon à éviter toute purification, une épimérisation partielle ou totale ayant été observée lors de la chromatographie d' $\alpha$ -amino aldéhydes chiraux.<sup>2-4)</sup>

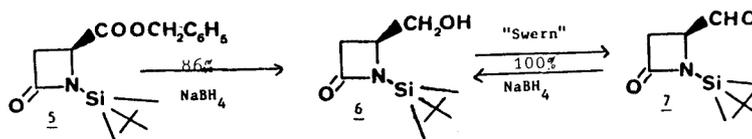


Nous proposons ici une méthode de préparation de 1, satisfaisant à ces diverses conditions. L'accès au cycle  $\beta$ -lactame optiquement actif repose sur les travaux du groupe de Merck<sup>5)</sup>: le L-aspartate de benzyle 2<sup>6)</sup> est facilement cyclisé en 3 (action d'un magnésien sur la monosilylamine dérivée de 2; la pureté optique de 3 ( $[\alpha]_D^{24} -43.5^\circ$ ;  $\text{CHCl}_3$ , c 3.27) est vérifiée par retour à l'acide aspartique de départ, soit directement, soit par passage intermédiaire à l'acide 4, instable,<sup>7)</sup> qui ici n'a pas été isolé. La nécessaire protection de l'azote a alors été envisagée sous forme d'éther de tertibutyldiméthylsilyle<sup>8)</sup>:



5 est ainsi facilement obtenu ( $\text{Et}_3\text{N}$ , puis  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$  - 87%.<sup>9)</sup> Des essais de réduction directe par l'hydruide de diisobutylaluminium<sup>2,4,8)</sup> s'étant révélés infructueux;<sup>10)</sup> l'oxydation de l'alcool 6 ( $F^\circ C$ ,  $\alpha_D^{23} -31.5^\circ$ ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  c 2.7) obtenu par réduction<sup>11)</sup> ( $\text{NaBH}_4$  - 86%) de l'ester 5, a alors été envisagée. Un certain

nombre de méthodes ( $\text{CrO}_3$ -Pyr, DMSO-DCC, chlorochromate de pyridinium,  $\text{MnO}_2$ ) s'étant révélées insatisfaisantes sur des lactames optiquement actifs,<sup>3)</sup> il a été fait appel à la modification de Swern et coll.<sup>12)</sup> de la réaction de Moffatt. Ceci nous a permis d'obtenir (DMSO -  $(\text{COCl}_2)$ , puis diisopropyléthylamine) quantitativement l'aldéhyde 7 ( $\delta$  CHO = 9.6 ppm, d,  $J$  = 1.4 Hz), aucune purification n'étant nécessaire.<sup>13)</sup> Le retour ( $\text{NaBH}_4$  - quantitatif) à l'alcool de départ 6 permet, par comparaison des pouvoirs rotatoires de vérifier la conservation de l'activité optique.



Ainsi l'accès proposé à un  $\alpha$ -amino aldéhyde chiral s'ajoute aux méthodes déjà existantes.<sup>14)</sup>

#### Références

- 1) R.B.Morin et M.Gorman, "Non traditional  $\beta$ -Lactam Antibiotics," in "Chemistry and Biochemistry of  $\beta$ -Lactam Antibiotics," Academic Press, New York (1982), Vol.2; D.Hoppe, Nach.Chem.Tech.Lab.,30,24 (1982); C.Morin et R.Labia, Actual.Chimique, sous presse.
- 2) A.Ito, R.Takahashi, et Y.Baba, Chem.Pharm.Bull.,23,3081 (1975); D.H.Rich, E.T.Sun et A.S.Boparai, J.Org.Chem.,43,3624 (1978); C.Khatri et C.H.Stanner, Chem. Commun., 1979,79.
- 3) C.Morin, Thèse Doctorat d'Etat, Orsay (1980), pp.53-58.
- 4) T.Schmidlin, P.E.Burckardt, N.Waespe-Sarcevic et C.Tamm, Helv.Chim.Acta,66, 450 (1983).
- 5) T.M.Salzmann, R.W.Ratcliffe, B.G.Christensen et F.A.Bouffard, J.Am.Chem.Soc., 102, 6163, (1980) et Eur.Pat. 7973.
- 6) L.Zervas, M.Winitz et J.P.Greenstein, J.Org.Chem.,22,1515 (1957).
- 7) H.Pietsch, Tetrahedron Lett., 1976, 4053.
- 8) La stabilité particulière de la *N*-tertiobutyl-formyl-2 azétidine a été remarquée : P.Duhamel, L.Duhamel et P.Siret, C.R.Acad.Sci., Paris, Série C,276,519 (1973); Bull.Soc.Chim.Fr. 1973,2460.
- 9) La synthèse de 5 a été indépendamment annoncée au cours de ce travail: P.J.Reider et E.J.J.Grabowski, Tetrahedron Lett.,23,2293 (1982).
- 10) M.Yamashita et I.Ojima, J.Am.Chem.Soc.,105,6339 (1983).
- 11) Pour la réduction d'esters hétérosubstitués en  $\alpha$ , cf. E.Schlenker, "Newer Methods of Preparative Organic Chemistry," Verlag Chemie, Weimheim,4,196 (1968).
- 12) K.Omura et D.Swern, Tetrahedron,34,1651 (1978).
- 13) 7 doit cependant être utilisé sans délai; sur la stabilité des  $\alpha$ -amino aldéhydes, cf. K.E.Rittle, C.F.Homnick, G.S.Ponticello et B.Evans, J.Org. Chem.,47, 3016 (1982).
- 14) A.K.Bose, M.Tsai, J.C.Rapur et M.S.Manhas, Tetrahedron,29,2355 (1973); R.Lattrell et G.Lohaus, Ger.Offen. 2046824; T.W.Doyle, B.-Y.Lu, D.T.-W. Chu et B.Belleau, Can.J.Chem.,56, 2119 (1978); T.W.William, Can.J.Chem.,56, 2714 (1978); J.G.Gleason, T.F.Bückley, K.G.Holden, D.B.Bryan et P.Siler, J.Am. Chem.Soc.,101, 4730 (1979); S.Kano, S.Shibuya et T.Ebata, J.Heterocycl.Chem., 18, 1239 (1981); C.L.Branch et M.J.Pearson, Tetrahedron Lett.,23, 3003 (1982); M.Kanji, T.Hiroyuki et M.Takao, Eur.Pat.25880; C.Hubschweilen et G.Schmid, Helv.Chim.Acta,66,2206 (1983).

(reçu le 15 Février 1984)