

This article was downloaded by:

On: 29 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

7,7-DIMETHYLCEPHEMES SUBSTITUES EN POSITION 4 PAR DES GROUPEMENTS METHOXYMETHYLE, PIPERIDINOMETHYLE OU ACETOXYMETHYLE

A. Reliquet^a; D. Benhadda^a; F. Reliquet^a; J. C. Meslin^a

^a U.A. C.N.R.S., Nantes Cedex, France

To cite this Article Reliquet, A. , Benhadda, D. , Reliquet, F. and Meslin, J. C.(1991) '7,7-DIMETHYLCEPHEMES SUBSTITUES EN POSITION 4 PAR DES GROUPEMENTS METHOXYMETHYLE, PIPERIDINOMETHYLE OU ACETOXYMETHYLE', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 61: 3, 255 — 260

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509108036806

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509108036806>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

7,7-DIMETHYLCEPHEMES SUBSTITUÉS EN POSITION 4 PAR DES GROUPEMENTS METHOXYMETHYLE, PIPERIDINOMETHYLE OU ACETOXYMETHYLE

A. RELIQUET, D. BENHADDA, F. RELIQUET et J. C. MESLIN

U.A. C.N.R.S. 475, 2, rue de la Houssinière, 44072 Nantes Cedex (France)

(Received December 14, 1990; in final form February 7, 1991)

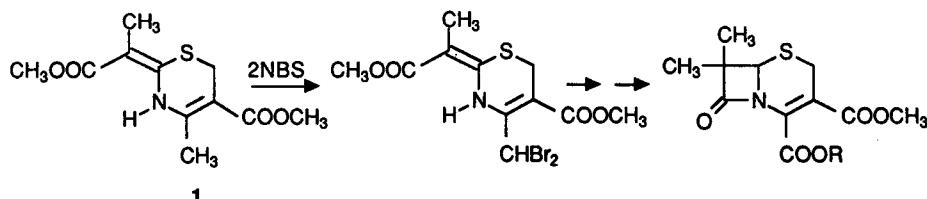
A 4-methyl-2-methylene-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazine **1** is converted into 4-methoxymethyl-**H7a**, 4-piperidinomethyl-**H7b** or 4-acetoxymethylcephem **7c** by two different pathways. Either monobromination of the methyl group bound to the four position is followed by methanolic nucleophilic substitution then by four steps conversion of the new 2-methylene-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazine **3a** into cephem. Either monobromination occurs at the methyl group substituted at the four position of a firstly synthesized 4-methylcephem **9** followed by nucleophilic substitution by piperidine or sodium acetate.

Une 4-méthyl-2-méthylène-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazine **1** est convertie en 4-méthoxyméthyl-**H7a**, 4-pipéridinométhyl-**H7b** ou 4-acétoxytétrahydrocéphème **7c** par deux voies différentes. Soit monobromation du méthyle en position 4, substitution nucléophile par le méthanol en milieu basique, puis conversion de la 2-méthylène-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazine **3a** obtenue en céphème; soit, monobromation du méthyle en position 4 et substitution nucléophile par la pipéridine ou l'acétate de sodium sur un 4-méthylcéphème **9** pré formé.

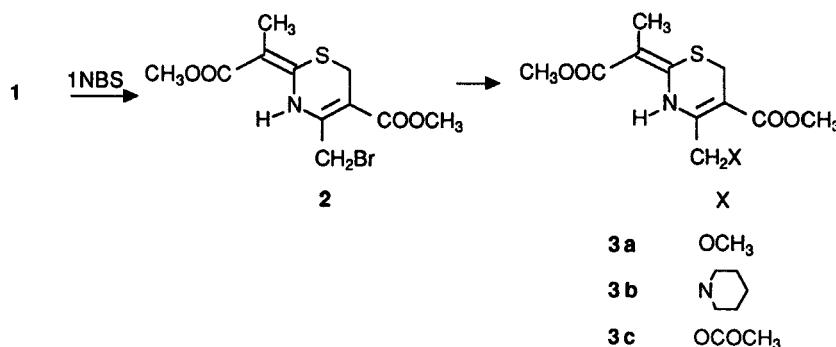
Key words: 2-Methylene-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazine; 6H-1,3-thiazine; 4-methoxymethylcephem; 4-piperidinomethylcephem; 4-acetoxymethylcephem.

INTRODUCTION

Nous avons décrit récemment les réactions nous ayant permis de substituer par un ou deux atomes de brome les hydrogènes en position 4 d'une 2-méthylène-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazine **1**¹. Le groupement dibromométhyle a ensuite été transformé en aldéhyde puis en ester et ces composés nous ont mené à la préparation de céphèmes portant en position 4 une fonction acide masqué², fonction acide nécessaire à l'activité biologique des céphalosporines.



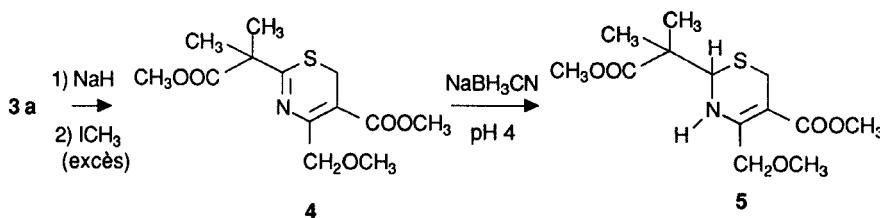
A partir de la dihydrothiazine monobromée **2**, nous n'avons décrit jusqu'à présent que quelques réactions de substitution nucléophile conduisant aux composés **3**³.



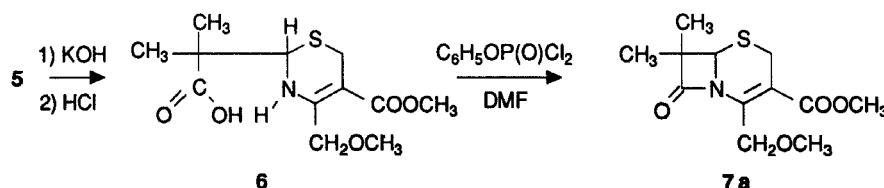
Dans ce travail, nous rapportons la préparation de céphèmés portant ces groupements méthoxyméthyle, pipéridinométhyle ou acétoxyméthyle en position 4. De tels composés présentent des analogies structurales intéressantes avec des céphèmés décrits comme ayant une activité biologique en tant qu'inhibiteurs d'enzymes⁴ comme les β -lactamases ou les élastases.

RESULTATS

Le cheminement réactionnel permettant de préparer des céphèmés à partir de 2-méthylène-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazines est maintenant bien décrit⁵. Ainsi, le composé **3a**, obtenu par action du méthanol en milieu basique sur **2**, traité par l'hydrure de sodium, fournit la 6H-1,3-thiazine **4** après attaque de l'iodure de méthyle en excès sur l'anion résultant. La double liaison C=N intracyclique est ensuite hydrogénée en présence de cyanoborohydride de sodium en milieu légèrement acide.

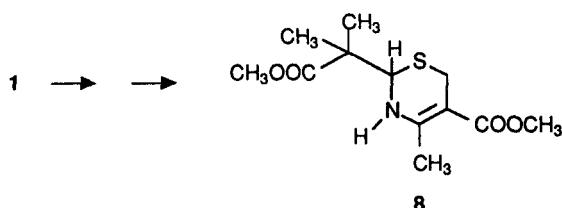


Le passage de la 3,6-dihydro-2H-1,3-thiazine **5** au céphème **7a**, terme de la synthèse, nécessite la saponification sélective par la potasse de l'ester méthylique porté par la chaîne latérale en position 2 et, enfin, après acidification, la fermeture du cycle β -lactame. Cette dernière réaction toujours délicate, n'a pu être menée à bien dans ce cas, qu'en employant une méthode adaptée des travaux de Palomo⁶ qui utilise le dichlorophosphate de phényle en présence de DMF.



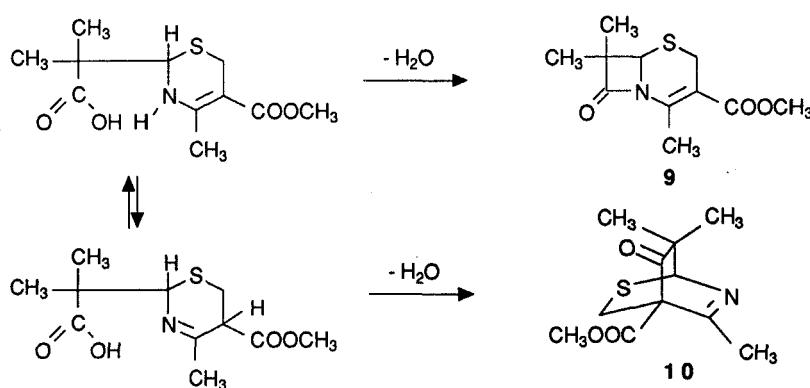
A partir des composés **3b** et **3c**, nous ne pouvions pas espérer aboutir dans les mêmes conditions. En effet, la pipéridinométhyldihydrothiazine **3b** ne supporte pas correctement l'excès d'iodure de méthyle indispensable à la réaction de méthylation, l'azote nucléophile du groupement pipéridino admettant un second méthyle, pour conduire à un sel d'ammonium inexploitable. De son côté, le groupement acétoxyméthyle du composé **3c** nous semblait trop labile pour pouvoir supporter les différentes étapes de la synthèse.

Pour pallier cette difficulté, nous avons pensé réaliser la substitution par un atome de brome au niveau du groupement méthyle en position 4 d'un céphème déjà formé. A partir du composé **1**, la même suite de réactions que précédemment nous mène à la dihydrothiazine **8⁵**.



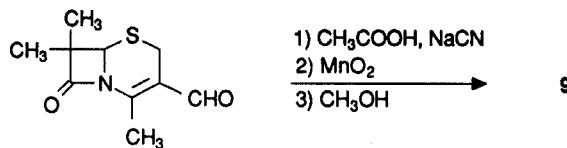
Après saponification de l'ester méthylique de la chaîne latérale en position 2, nous pouvons obtenir le céphème **9**, soit en utilisant le chlorure de mésyle en présence d'une quantité catalytique d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium⁵, soit en reprenant la réaction de Palomo⁶.

En utilisant la première méthode, nous avons été confrontés à une difficulté supplémentaire, déjà rencontrée dans des exemples voisins⁷. Dans ce cas, la réaction de lactamisation s'accompagne de la formation d'un produit parasite majoritaire **10** qui correspond au résultat de la déshydratation d'un composé tautomère de l'acide dihydrothiazinique initial.



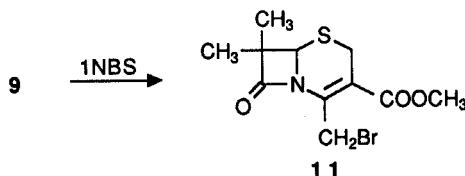
La seconde méthode quant-à elle fournit uniquement le céphème **9** avec un bon rendement (65% calculé sur deux étapes à partir de la dihydrothiazine **8**).

Nous pouvons rappeler ici, que le céphème **9** peut également être obtenu par conversion d'un 3-formylcéphème⁸ déjà décrit en utilisant la méthode proposée par Corey⁹.



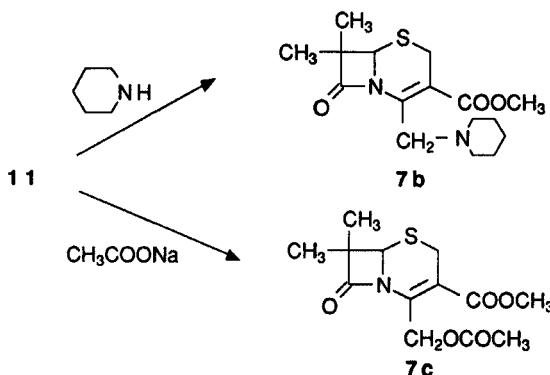
Le rendement de cette réaction est médiocre, le méthanol en présence d'ions cyanure provocant l'ouverture partielle du lactame, pour redonner le composé **8**.

L'action du N-bromosuccinimide sur le composé **9** nous conduit bien au 4-bromométhylcéphème **11** correspondant



Le rendement de cette réaction est voisin de 30% ce qui peut sembler modeste. Il faut noter cependant qu'il est possible de recycler la quasi totalité du composé **9** n'ayant pas réagi.

Le composé monobromé **11** peut alors subir une réaction de substitution nucléophile si on le soumet à l'action soit de la pipéridine soit de l'acétate de sodium. Nous obtenons ainsi les 4-pipéridinométhyl et 4-acétoxyméthylcéphèmes **7b** et **7c** correspondants.



Il faut noter qu'à partir du composé **11**, il n'est pas possible d'obtenir le 4-méthoxyméthylcéphème **7a** par action du méthanol. Le milieu basique requiert pour cette réaction provoquant, par ouverture du β -lactame, le retour au composé **5**.

CONCLUSION

Les deux méthodes que nous venons de décrire visant à fonctionnaliser de façons variées la position 4 des céphèmes apparaissent donc complémentaires. Il est important de souligner que de toutes les méthodes de lactamisation que nous avons testées, celle qui utilise le complexe dichlorophosphate de phényle/DMF semble jusqu'à présent la plus performante.

PARTIE EXPERIMENTALE

La structure des différents produits a été confirmée par:

- Leurs spectres de RMN ^1H enregistrés sur un appareil JEOL FX-90Q (90MHz), produit en solution dans CDCl_3 , le TMS servant de référence interne.
- Leurs spectres de masse effectués sur un appareil Varian MAT 112.
- Les chromatographies sont effectuées sur support de gel de silice Merck 60 (70-230 mesh).

5-Méthoxycarbonyl-4-méthoxyméthyl-6H-1,3-thiazine 4. Une solution de 4-méthoxyméthyl-2-méthylène-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazine **3a** (10 mmol) dans du THF (20 ml) est ajoutée, à l'abri de l'humidité et à 0°C, à une suspension d'hydrure de sodium (12 mmol) dans du THF (100 ml). Le mélange est agité 1 h à 5°C puis 2 h à la température ordinaire. Après addition d'iode de méthyle (4 ml), le milieu réactionnel est chauffé 16 h à 35°C. Après refroidissement, le mélange, repris par de la saumure, est extrait par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est évaporée, le résidu repris par du dichlorométhane est chromatographié. Après élution par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (20/1), le composé **4** est isolé à l'état d'huile.

Composé 4: Rdt % = 99; RMN ^1H 1.50 (s, 6H, 2CH_3), 3.28 (s, 3H, CH_3OCH_2), 3.50 (s, 2H, SCH_2), 3.66 et 3.75 (2s, 6H, 2COOCH_3), 4.43 (s, 2H, CH_2OCH_3); SDM, $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$, 301 (M^+).

5-Méthoxycarbonyl-4-méthoxyméthyl-3,6-dihydro-2H-1,3-thiazine 5. Le cyanoborohydrure de sodium (5 mmol) est ajouté à une solution de 6H-1,3-thiazine **4** (5 mmol) dans du méthanol (20 ml) contenant quelques cristaux de vert de bromocrésol. Le pH est maintenu vers 4 par additions successives de quelques gouttes d'une solution de HCl 2N dans du méthanol. Après 1 h d'agitation à la température ordinaire, la solution, reprise par de la saumure, est extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est évaporée, le résidu repris par du dichlorométhane est chromatographié. Après élution par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (19/1), le composé **5** est isolé à l'état d'huile.

Composé 5: Rdt % = 93; RMN ^1H 1.31 et 1.36 (2s, 6H, 2CH_3), 3.36 (s, 3H, CH_3OCH_2), 3.54 (s.e., SCH_2), 3.56 et 3.66 (2s, 6H, 2COOCH_3), 4.38 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, $\text{S}-\text{CH}-\text{N}$), 4.53 (s, 2H, CH_2OCH_3), 6.43 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, NH); SDM, $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$, 303 (M^+).

Acide dihydrothiazinique 6. Une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium (4 mmol dans 1 ml) est ajoutée à une solution de dihydrothiazine **5** (4 mmol) dans du THF (30 ml) refroidie à 0°C. Après 1 h à 0°C, l'agitation est maintenue 24 h à la température ordinaire. Les solvants sont évaporés, le résidu est repris par de l'eau (50 ml) et extrait par de l'éther diéthylique. La phase aqueuse est acidifiée par HCl 1N puis extraite par de l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle et chromatographié. Après élution par de l'acétate d'éthyle, l'acide dihydrothiazinique **6** est isolé à l'état d'huile.

Composé 6: Rdt % = 80; RMN ^1H 1.38 et 1.50 (2s, 6H, 2CH_3), 3.46 (s, 3H, CH_3OCH_2), 3.61 (s.e., SCH_2), 3.73 (s, 3H, COOCH_3), 4.53 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, $\text{S}-\text{CH}-\text{N}$), 4.70 (s, 2H, CH_2OCH_3), 6.65 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, NH), 8.13 (s.e., 1H, COOH); SDM, $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$, 289 (M^+).

3-méthoxycarbonyl-4-méthoxyméthyl-7,7-diméthylcéphème 7a. Un mélange de dichlorophosphate de phényle (3 mmol) et de DMF (3 mmol), est agité pendant 4 mn à 0°C. Le complexe formé est mis en suspension dans du dichlorométhane (10 ml) refroidi à 0°C puis ajouté rapidement à une suspension de l'acide dihydrothiazinique **6** (3 mmol) dans du dichlorométhane (20 ml) préalablement refroidie à 0°C. Après 10 mn, on ajoute de la triéthylamine (12 mmol) et la solution est agitée 30 mn à 0°C puis 24 h à la température ordinaire. Les solvants sont évaporés et le résidu, repris par du dichlorométhane, est chromatographié. Après élution par du dichlorométhane, le composé **7a** est isolé à l'état d'huile.

Composé 7a: Rdt % = 31; RMN ^1H 1.35 et 1.49 (2s, 6H, 2CH_3), 3.42 et 3.88 (2d, 2H, $J = 16.8$ Hz, SCH_2), 3.43 (s, 3H, CH_3OCH_2), 3.77 (s, 3H, COOCH_3), 4.56 (s, 1H, $\text{S}-\text{CH}-\text{N}$), 4.61 et 4.98 (2d, 2H, $J = 11.1$ Hz, CH_2OCH_3); SDM, $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$, 271 (M^+); IR; $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (CCl_4) = 1790 cm^{-1} .

3-Méthoxycarbonyl-4,7,7-triméthylcéphème 9. Par action du chlorure de mésyle: l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (0,1 mmol), le chlorure de méthanesulfonyle (3 mmol) et la triéthylamine (6 mmol) sont ajoutés à une solution de l'acide dihydrothiazinique (2 mmol) dans du chloroforme (20 ml). Après 24 h d'agitation à la température ordinaire, la solution est concentrée, le résidu repris par du benzène est chromatographié. Après élution par du dichlorométhane, le céphème **9** est isolé sous forme d'huile. Une élution par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (20/1) fournit le composé **10** également sous la forme d'une huile.

Composé 9: Rdt % (calculé par rapport à **8**) = 25; RMN ^1H 1.35 et 1.47 (2s, 6H, 2CH_3), 2.62 (2d, 3H, $J = 1.9$ Hz et $J = 0.9$ Hz, $\text{CH}_3-\text{C}=\text{O}$), 3.35 (d.q., 1H, $J = 17.6$ Hz et $J = 1.9$ Hz, $\text{S}-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$),

3.69 (s, 3H, COOCH_3) 3.79 (d.q., 1H, $J = 17.6$ Hz et $J = 0.9$ Hz, $\text{S}-\text{CH}-\text{C}\equiv$), 4.64 (s, 1H, $\text{S}-\text{CH}-\text{N}$); SDM, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$, 241 (M^+); IR; $\nu_{\text{C}\equiv\text{O}}$ (CCl_4) = 1785 cm^{-1} .

Composé 10: Rdt % (calculé par rapport à 8) = 32; RMN ^1H 1.06 et 1.36 (2s, 6H, 2CH_3), 2.23 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}\equiv\text{N}$), 2.90 et 3.30 (2d, 2H, $J = 12.0$ Hz, SCH_2), 3.83 (s, 3H, COOCH_3), 4.80 (s, 1H, $\text{S}-\text{CH}-\text{N}$); SDM, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$, 241 (M^+).

Par action du complexe dichlorophosphaté de phényle/DMF: mode opératoire identique à celui de la préparation du composé 7a. Le céphème 9 est obtenu ici avec un rendement de 65% calculé sur deux étapes à partir de l'ester dihydrothiazinique 8.

A partir du 3-formyl-4,7,7-triméthylcéphème: à une solution de 3-formyl-4,7,7-triméthylcéphème (2 mmol) dans du méthanol (20 ml), sont ajoutés dans l'ordre: de l'acide acétique (8 mmol), du cyanure de sodium (10 mmol) et du dioxyde de manganèse (40 mmol). La solution est agitée 24 h à la température ordinaire. Le mélange réactionnel est alors repris par de l'acétate d'éthyle (50 ml) et la solution est filtrée puis évaporée. Le résidu, repris par de l'acétate d'éthyle, est lavé par de la saumure. La phase organique est évaporée, reprise par du dichlorométhane et chromatographiée. Après élution par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (50/1), on isole le composé 9. Rdt % = 33.

4-Bromométhyl-3-méthoxycarbonyl-7,7-diméthylcéphème 11. Le N-bromosuccinimide (3 mmol) est ajouté à une solution de céphème 9 (3 mmol) dans du benzène (20 ml). Après chauffage à 50°C pendant 1 h, la solution est refroidie, filtrée et chromatographiée. Après élution par du benzène, le composé 11 est isolé sous forme d'huile.

Composé 11: Rdt % (calculé par rapport au produit de départ consommé) = 90; RMN ^1H 1.38 et 1.52 (2s, 6H, 2CH_3), 3.39 et 3.90 (2d, 2H, $J = 17.9$ Hz, SCH_2), 3.81 (s, 3H, COOCH_3), 4.57 (s, 1H, $\text{S}-\text{CH}-\text{N}$), 4.85 et 5.12 (2d, 2H, $J = 10.0$ Hz CH_2Br); SDM, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3\text{S}$, 319 (M^+); IR; $\nu_{\text{C}\equiv\text{O}}$ (CCl_4) = 1790 cm^{-1} .

3-Méthoxyméthyl-7,7-diméthyl-4-pipéridinométhylcéphème 7b. Une solution de céphème 11 (0.5 mmol) et de pipéridine (1 mmol) dans du benzène (10 ml) est agitée 30 mn à la température ordinaire. La solution est reprise par de l'eau, extraite par du benzène et lavée par de la saumure. La phase organique est évaporée, le résidu est repris par du dichlorométhane et chromatographié. Après élution par de l'acétate d'éthyle, le composé 7b est isolé sous forme d'huile.

Composé 7b: Rdt % = 85; RMN ^1H 1.35 et 1.50 (2s, 6H, 2CH_3), 1.42 (s.e., 6H, 3CH_2 en β et γ de N), 2.55 (s.e., 4H, 2CH_2 en α de N), 3.70 (m, 4H, SCH_2 et CH_2-N), 3.75 (s, 3H, COOCH_3), 4.60 (s, 1H, $\text{S}-\text{CH}-\text{N}$); SDM, $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 324 (M^+); IR; $\nu_{\text{C}\equiv\text{O}}$ (CCl_4) = 1790 cm^{-1} .

4-Acetoxyméthyl-3-méthoxycarbonyl-7,7-diméthylcéphème 7c. Une solution de céphème 11 (0.5 mmol) et d'acétate de sodium (1 mmol) dans du DMSO (5 ml) est agitée 12 h à la température ordinaire. La solution, reprise par de la saumure, est extraite par de l'acétate d'éthyle. La phase organique est évaporée, le résidu est repris par du dichlorométhane et chromatographié. Après élution par un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle (10/1), le composé 7c est isolé à l'état d'huile.

Composé 7c: Rdt % = 86; RMN ^1H 1.37 et 1.50 (2s, 6H, 2CH_3), 2.08 (s, 3H, COCH_3), 3.45 et 3.88 (2d, 2H, $J = 17.1$ Hz, SCH_2), 3.77 (s, 3H, COOCH_3), 4.60 (s, 1H, $\text{S}-\text{CH}-\text{N}$), 5.24 et 5.59 (2d, 2H, $J = 12.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); SDM, $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$, 299 (M^+); IR; $\nu_{\text{C}\equiv\text{O}}$ (CCl_4) = 1790 cm^{-1} .

REFERENCES

1. J. C. Meslin, F. Reliquet, A. Reliquet et F. Sharrard, *Sulfur Letters*, **3**(5), 139 (1985).
2. A. Reliquet, J. C. Meslin et F. Reliquet, *Sulfur Letters*, **7**(3), 87 (1988).
3. F. Reliquet, A. Reliquet, F. Sharrard, J. C. Meslin et H. Quiniou, *Phosphorus and Sulfur*, **28**, 361 (1986).
4. J. B. Doherty, B. M. Ashe, L. W. Argenbright, P. L. Barker, R. J. Bonney, G. O. Chandler, M. E. Dahlgren, C. P. Dorn Jr., P. E. Finke, R. A. Firestone, D. Fletcher, W. K. Hagmann, R. Mumford, L. O'Grady, A. L. Maycock, J. M. Pisano, S. K. Shah, K. R. Thompson et M. Zimmerman, *Nature*, **322**, 192 (1986).
5. A. Reliquet, F. Reliquet, J. C. Meslin, F. Sharrard et H. Quiniou, *Phosphorus and Sulfur*, **32**, 153 (1987).
6. A. Arrieta, J. M. Aizpurua et C. Palomo, *Synth. Commun.*, **12**(12), 967 (1982).
7. A. Reliquet, J. C. Meslin, F. Reliquet et F. Sharrard, *Sulfur Letters*, **5**(3), 97 (1986).
8. A. Reliquet, J. C. Meslin, F. Reliquet et H. Quiniou, *Sulfur Letters*, **1**, 111 (1983).
9. E. J. Corey, N. W. Gilmann et B. E. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5616 (1968).