

SYNTHÈSE DE N-(TETRAZOL-5-YL) AZETIDIN-2-ONES⁽¹⁾

Michel KLICH et Georges TEUTSCH*

Centre de Recherches ROUSSEL-UCLAF - 93230 Romainville - FRANCE -

(Received in France 8 February 1986)

Summary : N-(tétrazol-5-yl) azetidin-2-ones can be conveniently prepared by reacting N-unsubstituted beta-lactams with 1-benzyl 5-fluoro 1H-tetrazole

La recherche d'isostères de monobactames, antibiotiques β -lactamiques d'origine bactérienne (2) a conduit entre autres au remplacement du groupement sulfonique par un tétrazole (3,4). L'activité antibactérienne appréciable des N-(tétrazol-5-yl) azetidinones nous a incités à développer une synthèse plus générale donnant accès aussi bien à des β -lactames 3,4-disubstitués cis ou trans qu'à des composés optiquement actifs. En effet, ces divers critères ne sont pas tous remplis dans les synthèses déjà publiées :

1) La synthèse énantiomélique de MERCK (3) (schéma 1) nécessite dès que l'on vise des substituants en 4 du β -lactame autres que méthyle, la préparation pas toujours aisée des β -hydroxy α -amino acides correspondants.

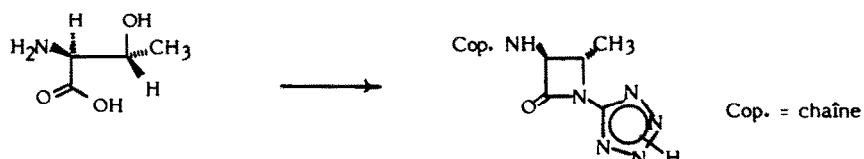


Schéma 1

2) Notre première synthèse (4) (schéma 2) qui repose sur une addition d'un énolate de glycine sur une N-(tétrazol-5-yl) imine est mal adaptée à la préparation des produits optiquement actifs.

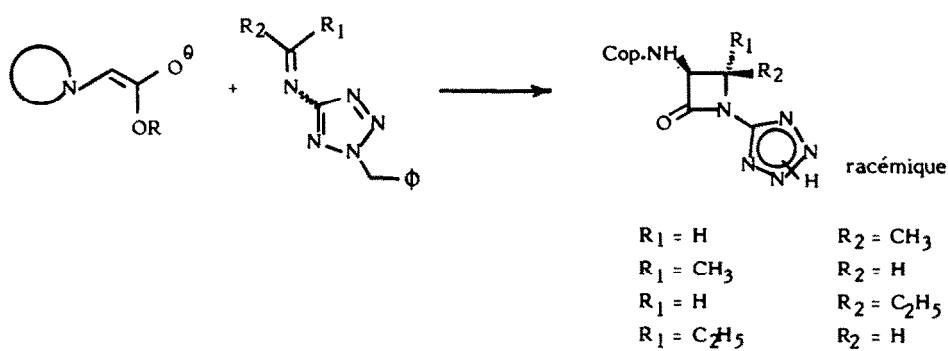
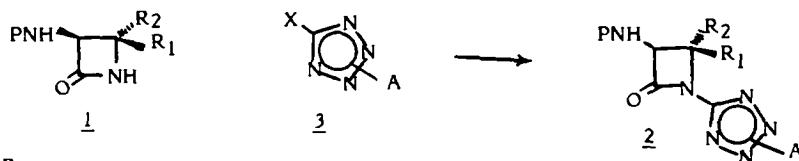


Schéma 2

Toutes ces contraintes pouvaient être contournées par un concept simple : l'introduction directe du tétrazole sur les β -lactames (schéma 3). L'utilisation du 5-fluoro 1-phenylmethyl 1H-tétrazole 3 s'est révélée être un bon choix à cet effet et conformément à nos prévisions ce composé a réagi avec les énolates de β -lactames du type 1 pour conduire aux composés 2 avec des rendements satisfaisants. Nous décrivons dans cet article la préparation du fluorotétrazole 3, sa réaction avec les lactames ainsi que l'accès aux β -lactames de départ type 1.



P = groupement protecteur
X = groupe partant
A = groupement protecteur

Schéma 3

I. Préparation du 5-Fluoro 1-phenylmethyl 1H-tétrazole 3

Ce composé a été obtenu par deux voies différentes illustrées par le schéma 4. Nous avons préféré la méthode partant de l'isocyanate de benzyle car elle n'utilise pas d'azoture de sodium : ce choix est conforté par la bonne stabilité de l'azide 6 (5). Une étude calorimétrique différentielle a été effectuée sur les composés 6, 7 et 3 et a montré une bonne stabilité de ces produits à des températures inférieures à 90°C. La décomposition commence à partir de 90°C et devient instantanée à 150°C pour l'azide 6, 200°C pour le tétrazole 7 et 180°C pour le fluorotétrazole 3. L'énergie libérée est de 420 cal/g dans les trois cas.

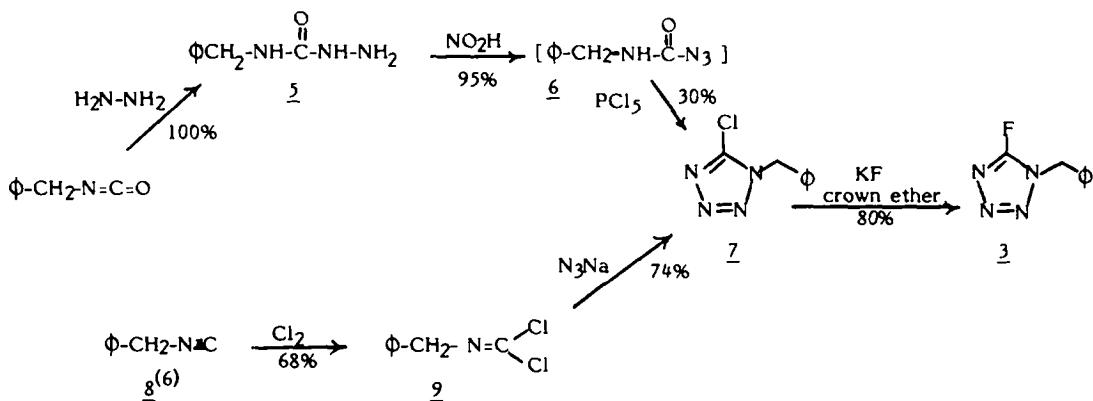
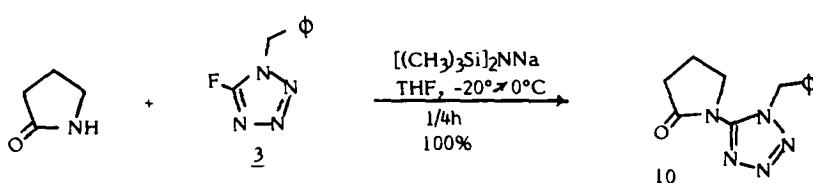


Schéma 4

II. Réaction du 5-fluoro 1-phenylmethyl 1H-tétrazole avec les β -lactames du type 1

Une réaction modèle a été réalisée avec la pyrrolidone. L'énolate sodé de la pyrrolidone, préparé *in situ* dans le tétrahydrofurane à -20°C à l'aide du bis(triméthylsilyl) amide de sodium, réagit avec le fluoro tétrazole 3 et conduit quantitativement au composé 10.



Un aménagement des conditions opératoires a été nécessaire pour obtenir de bons résultats avec les β -lactames. L'énolate sodé du β -lactame est préparé extemporanément à -40°C dans le THF puis est versé dans une solution diluée de fluorotétrazole **3** dans le toluène (200 à 500 volumes à 10°C). La réaction est instantanée. L'amine en position 3 du β lactame a été protégée par un groupement trityle. Les groupes protecteurs BOC et benzyloxy carbonyle(Z) ne conviennent pas. Le schéma 5 résume les résultats obtenus.

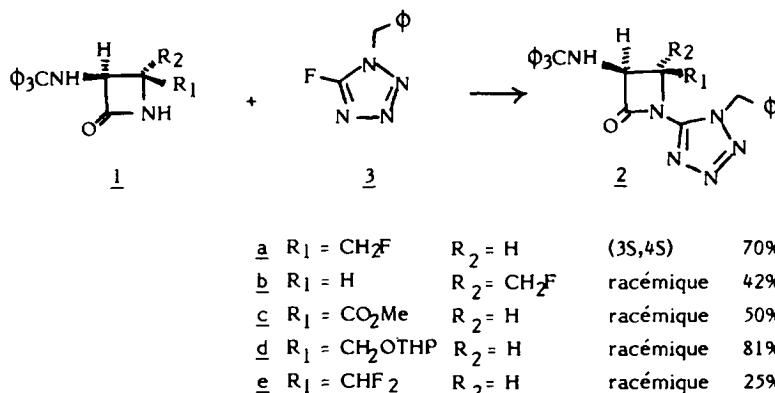


Schéma 5

III. Accès aux composés **1a**, **1b**, **1c**, **1d**, et **1e**

Les β -lactames **1a** et **1c** ont été obtenus par tritylation des 3-amino azetidin-2-ones correspondantes décrites (7a) (8).

Le composé **1b** racémique a été synthétisé à partir du composé racémique **11** (7b) de la manière suivante (schéma 6) : L'amine **12** obtenue par déphthaloylation du lactame **11** à l'aide d'hydrazine conduit à l'imine **13** après réaction avec le benzaldéhyde. Cette dernière déprotonnée par le bis (triméhylsilyl) amidure de sodium dans le THF à -40°C pendant 15 mn fournit, après reprotonation et hydrolyse, un mélange de l'amine **trans** **14** (57 %) et d'amine **cis** **12** (15 %).

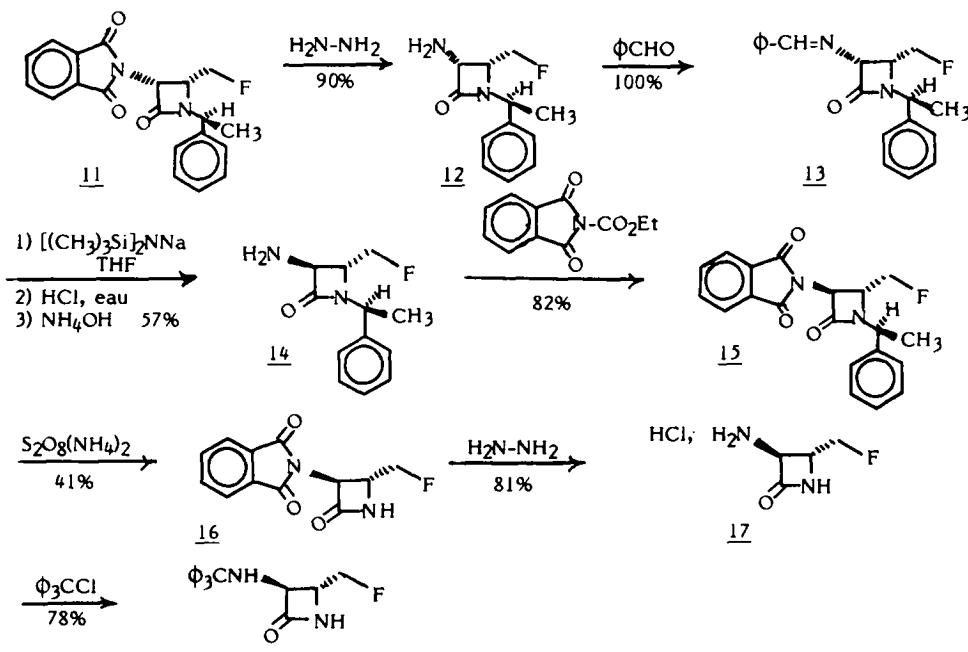


Schéma 6

On réintroduit le groupe protecteur phthaloyle à l'aide de N-éthoxycarbonyl phthalimide, puis, le composé obtenu 15 est débenzylé par le persulfate d'ammonium pour donner le composé 16. La déphthaloylation de 16 suivie de tritylation conduit au lactame 1b .

Le composé 1d racémique a été préparé en 3 stades à partir du β -lactame 18 (8) racémique selon le schéma 7.

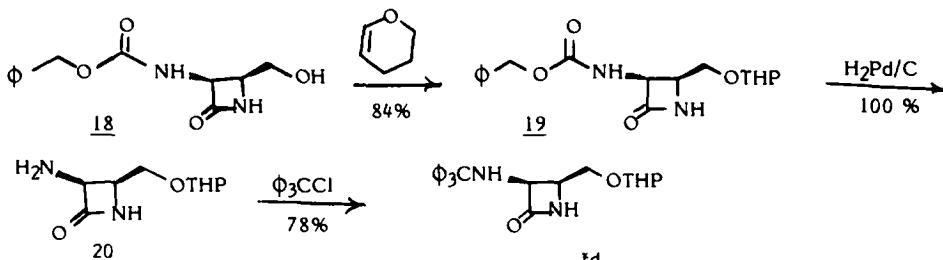


Schéma 7

Enfin, le lactame 1e racémique a été synthétisé d'une façon analogue à celle du composé 1a (4 fluorométhyl) à partir du difluoro acétaldehyde via l'imine 22 (obtenue par réaction de l'aldehyde avec la (RS) I- phényléthyl (amine) et cycloaddition avec le chlorure de phthalimido acétyle. Après débenzylation et déphthaloylation l'amine 25 obtenue est soumise à la tritylation pour fournir le lactame 1e (schéma 8).

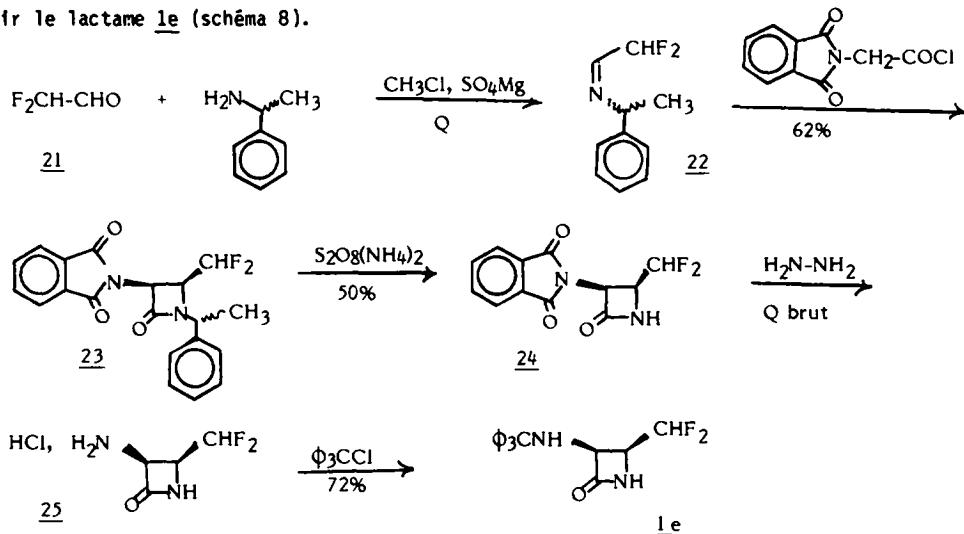


Schéma 8

CONCLUSION : Le 5-fluoro 1-phénylméthyl tétrazole s'avère être un bon réactif pour accéder facilement aux N-(tétrazol-5-yl) azétidin-2-ones. Cependant dans un cadre plus général ce réactif devrait pouvoir réagir avec d'autres espèces anioniques en particulier les carbanions. Nous n'avons pas exploré ce domaine. La préparation et l'activité des molécules antibiotiques issues des intermédiaires 2a, 2b, 2c, 2d et 2e feront l'objet d'une prochaine publication.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur gel de silice (Kieselgel GF 254 MERCK). Les points de fusion ont été déterminés sur banc de Kofler. Les spectres IR ont été enregistrés sur spectrophotomètre PE 580 Perkin Elmer dans le chloroforme et les spectres UV sur spectrophotomètre CARY (modèle 14 ou 15) dans l'éthanol.

Les spectres de RMN ont été effectués dans le deutériochloroforme sur appareil BRUKER WP et WH, le tétraméthylsilane étant pris comme étalon interne. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm et les constantes de couplage J en hertz : nous avons utilisé les abréviations usuelles s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet et m = multiplet.

N-[phénylethyl] hydrazine carboxamide, 5

A une émulsion de 40 g, (0,8 mole) d'hydrate d'hydrazine dans 500 cm³ d'éther on ajoute sous forte agitation en 30 mn une solution de 98 g d'isocyanate de benzyle (Fluka) dans 500 cm³ d'éther diéthylique. Après 30 mn d'agitation on essore le produit formé et obtient 117 g de composé 5. (F=110-112°C -Rdt = 96 %).

Azoture de l'acide (phénylethyl) carbamique, 6

A une solution de 19,5 g (118 mmoles) de composé 5 dans 118 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 1M, on ajoute à 15°C en 30 mn une solution de 8,3 g (120 mmoles) de nitrite de sodium dans 50 cm³ d'eau. Le précipité formé est essoré et séché sous vide à 20°C pendant 24h. On obtient ainsi 18,9 g d'azide 6 (F = 83°C ; Rdt ; 91 % ; IR (CHCl₃) : 3440, 2160, 1710, 1602, 1585, 1510 et 1500 cm⁻¹).

1-phénylethyl 5-chloro 1-H-tétrazole, 7Méthode A

A une solution de 15,8 g (90 mmoles) d'azide 6 dans 150 cm³ de trichloréthylène on ajoute en 1 mn une solution de 23,5 g (112 mmoles) de pentachlorure de phosphore dans 250 cm³ de trichloréthylène. On chauffe la suspension formée à 55°C pendant 24h. La solution obtenue est versée dans 500 cm³ d'une solution aqueuse de NaHCO₃ 1M. On extrait au chloroforme et purifie le produit brut par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange Hexane - AcOEt, 7:3. On isole ainsi 6,85 g de composé 7 (F = 38°C ; IR (CHCl₃) : 1590 et 1498 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) : 5,58 (s, 2H) et 7,43 (s, 5H).

Méthode B

A une solution de 2,4 g (12,8 mmoles) de composé dichloré 9 dans 25 cm³ d'acétonitrile on ajoute 1,25 g d'azoture de sodium. La suspension obtenue est chauffée à 40°C pendant 20 h. Après filtration du mélange réactionnel et évaporation du filtrat on obtient 1,82 g de composé 7 identique à celui obtenu par la méthode A (Rdt = 72 %).

1-Phénylethyl 5-fluoro 1-H-tétrazole, 3

A une solution de 7,9 g (24,6 mmoles) du chlorotétrazole 7 dans 1000 cm³ d'acétonitrile anhydre on ajoute 16 g d'éther couronne 18-6 (Fluka) et 20 g de fluorure de potassium anhydre. On porte au reflux pendant 65h puis évapore le solvant. On purifie par chromatographie (silice 50 parties, Hexane - AcOEt, 7:3) et obtient 5,73 g de composé 3 (huile jaune claire - Rdt = 80 %; ¹H RMN (CDCl₃) : 5,48 (s, 2H), 7,38 (s, 5H); SM : m/e 178).

Dichlorure de l'acide N-(phénylethyl) carbonimidique, 9

A une solution de 1,5 g (12,8 mmoles) d'isocyanure de benzyle 8 dans 15 cm³ d'acétonitrile on introduit entre -20°C et -30°C en 10 mn. 12,8 cm³ d'une solution molaire fraîchement préparée de chlore dans l'acétonitrile, soit 12,8 mmoles de chlore. Après décoloration on concentre sous vide et recueille 2,4 g de composé 9 (huile jaune claire- Rdt = 0); IR (CHCl₃) : 1650, 1607, 1586 et 1497 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) : 7,33 (s, 5H), 4,7 (s, 2H).

1-[(1-phénylethyl)1-H-tétrazol-5-yl] pyrrolidin-2-one, 10

A une solution de 85 mg (1 mmole) de pyrrolidone dans 5 cm³ de tétrahydrofurane (THF) anhydre on ajoute à -15°C 1,2 cm³ d'une solution de bis (triméthylsilyl) amidure de sodium 0,83 M dans le THF, on agite 5 mn à -15°C et ajoute 220 mg (1,25 mmole) de fluorotétrazole 3. Après 15 mn on verse dans 10 cm³ de NaHPO₄ 1M et obtient par extraction, puis chromatographie (Silice Hexane - AcOEt, 1 : 1) 240 mg de composé 10. (Rdt = 0, Résine); IR (CHCl₃) : 1715, 1560 et 1550 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): 7,17 (m, 5H), 5,63 (s, 2H), 3,67 (t, 2H, J = 7), 2,4 (q, 2H, J = 7), 2 (m, 2H).

Mode opératoire général pour la préparation des composés de type 2

A une solution de 10 mmoles de β -lactame du type 1 dans 60 cm³ de THF on ajoute à -40°C 10 cm³ soit 1 eq. d'une solution molaire de bis (triméthylsilyl) amidure de sodium 1M dans le THF. On agite 5 mn à -30°C puis refroidit à -60°C. Cette solution (ou suspension suivant les g) est introduite rapidement dans une solution de 13 mmoles de fluorotétrazole 3 dans 500 cm³ de toluène à 10°C.

Après 15 mn à 20°C on ajoute 30 cm³ d'une solution de phosphate monosodique. (~1M) décante, séche et évapore la phase organique. Le produit brut est chromatographié sur silice et conduit ainsi aux composés cités ci-dessous :

(3S,4S) 4-Fluorométhyl 1-[(1-phénylethyl)-1-H tétrazol-5-yl]-3-tritylamoно azetidin-2-one, 2a

Rdt = 70 %; Cristaux blancs : F = 146°C ; CCM silice Rf = 0,38, (Benzene : AcOEt 95:5) ; IR (CHCl₃) : 3380, 1787, 1596, 1556 et 1490 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) : 5,83 et 6,03 (ABq, 2H, J = 16), de 2,83 à 5,04 (multiplet très complexe, H₃ + H₄, CH₂F et NH, 6,68 à 7,6 (m, 20 H)).

DC ; (EtOH) : max 230 nm $\Delta \epsilon = -22,7$
max 257 nm $\Delta \epsilon = +4,1$

$[\alpha]_D^{20} = -41^\circ,5 \pm 2^\circ$, CHCl_3 , $C = 0,5\%$

Micro-Analyse % calculés	C	H	N	F
% trouvés	71,79	5,25	16,21	3,66

71,5 5,3 16,1 3,7

(3 RS,4 SR) 4-Fluorométhyl 1-[(1-phénylméthyl)-1-H-tétrazol-5-yl] 3-tritylamino azetidin-2-one, 2b

Rdt = 42 % ; résine amorphe ; CCM silice : $R_f = 0,22$ (Benzène : AcOEt, 95:5) IR (CHCl_3) : 3360, 1783, 1595, 1580, 1555, 1495 et 1490 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) : 7,2 à 7,6 ppm (m, 20 H), 5,82 et 5,94 (ABq, 2H, $J = 15$), de 2,36 à 5,40 (multiplet très complexe contenant H_3 , H_4 , CH_2F et NH)

(2 RS,3 RS) 4-oxo 1-(1-phénylméthyl)-1-H-tétrazol-5-yl 3-tritylamino-azetidine-2-carboxylate de méthyle, 2c

Rdt = 50 % ; cristaux blancs : $F = 204^\circ\text{C}$; CCM silice ; $R_f = 0,2$ (Hexane:AcOEt, 7:3) IR (CHCl_3) : 3355, 1794, 1750, 1732, 1598, 1558, 1498 et 1490 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) : 7,5 à 7,22 (m, 20 H), 5,87 (s, 2H), 4,77 (dd, 1H, $J = 5$ et $J = 10$), 4,32 (d, 1H, $J = 5$), 3,62 (s, 3H), 3,24 (d, 1H, $J = 10$).

(3 RS,4 RS) 1-[(1-phénylméthyl)-1-H tétrazol-5-yl] 4-[(tétrahydropyran-2-yl)-oxy]-méthyl] 3-tritylamino-azetidin-2-one, 2d

Rdt = 81 % ; cristaux blancs : $F = 160^\circ\text{C}$; CCM silice ; $R_f = 0,28$ (Hexane : AcOEt, 7:3) IR (CHCl_3) : 3355, 1780, 1595, 1580, 1497, 1490 et 1555 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) : spectre complexe en raison de la présence du groupe protecteur tétrahydropyranyl qui conduit à un mélange de 2 diastéréoisomères 7,18 à 7,58 (m, 20 H), 5,34 à 6,09 (m, 2H), 4,4 à 4,53 (1H, m)

(3RS,4RS) 4-Difluorométhyl 1-[-(1-phénylméthyl)-1-H tétrazol-5-yl] 3-tritylamino azetidin-2-one, 2e

Rdt = 25 % ; cristaux $F = 186-187^\circ\text{C}$; CCM silice : $R_f = 0,3$ (Benzène : AcOEt, 95:5) IR (CHCl_3) : 3380, 1794, 1555 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) : 7,21 à 7,49 (m, 20 H), 5,70 et 5,86 (ABq, 2H, $J = 15$), 4,57 (m, 1H, $J = 53$), 4,75 (dd, 1H, $J = 11$ et $J = 5,5$), 4,18 (m, 1H) et 2,82 (d, 1H, $J = 11$).

Méthode générale de préparation des β -lactames de type 1.

A une suspension de 10 mmoles de chlorhydrate de 3-amino azetidin-2-one 4 substituée dans 20 cm^3 de chlorure de méthylène on introduit 12 mmoles de triethylamine et à la solution obtenue on ajoute 11 mmoles de chlorure de trityle. On agite 6 h à 20°C puis lave à l'eau, séche la phase organique et évapore le solvant. Le produit brut est en général repris à l'éther isopropylique et on obtient ainsi après cristallisation les lactames de type 1.

(3S,4S) 4-Fluorométhyl 3-tritylamino-azetidin-2-one, 1a

Rdt = 90 % ; cristaux $F = 200^\circ\text{C}$
 $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ,5 \pm 2^\circ$, EtOH, $C = 0,5\%$

IR (CHCl_3) : 3420, 1768, 1595 et 1490 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) : 7,22 à 7,55 (m, 15H), 5,87 (s, 1H) 4,53 (dd, 1H, $J = 10$ et $J = 5$), 3,41 à 4,00 (m, 2H) 3,14 à 3,56 (m, 1H), 2,85 (d, 1H, $J = 10$)

(3RS,4SR) 4-Fluorométhyl 3-tritylamino azetidin-2-one, 1b

Rdt = 78 % ; résine ; CCM (SiO_2) : $R_f = 0,4$ (CH_2Cl_2 , 2 : 1 AcOEt, 9:1)
 IR (CHCl_3) : 3422, 3370, 1770, 1615, 1597 et 1490 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) : 7,2 à 7,9 (m, 15H), 5,27 (d, 1H, $J = 3$) 2,78 à 4,8 (m complexe, 3H).

(2RS,3RS) 4-oxo 3-tritylamino azetidine-2-carboxylate de méthyle 1c

Rdt = 89 % ; cristaux $F = 190^\circ\text{C}$; CCM silice : $R_f = 0,35$ (éther éthylique);
 IR (CHCl_3) : 3420, 1775, 1742, 1597, 1490 et 1440 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) : 7 à 7,4 (m, 15H), 6,23 (s élargi, 1H), 4,53 (dd, 1H, $J = 10$ et $J = 4$), 3,73 (d, 1H, $J = 4$), 3,5 (s, 3H), 3,17 (d, 1H, $J = 10$)

(3RS,4RS) 4-[(tétrahydropyran-2-yl)-oxy]-méthyl] 3-tritylamino azetidin-2-one, 1d

Rdt = 78 % ; cristaux $F = 186^\circ\text{C}$; CCM silice : $R_f = 0,28$, (éther);
 IR (CHCl_3) : 3425, 3360, 1760, 1598, 1490 et 1029 cm^{-1}

(3RS,4RS) 4-Difluorométhyl 3-tritylamino-azetidin-2-one, 1e

Rdt = 83 % ; cristaux $F = 188^\circ\text{C}$; CCM silice : $R_f = 0,3$, CH_2Cl_2 : Ether isopropylique, 9 : 1);
 IR (CHCl_3) : 3420, 3380, 1779, 1598 et 1490 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) : 7,29 à 7,50 (m, 15H), 5,71 (s, 1H), 4,22 (dd, 1H, $J = 54$ et $J = 7$), 4,57 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,74 (s, 1H)

(3RS,4RS,1'SR) 3-amino 4-fluorométhyl 1-(1-phénylethyl) azetidin-2-one, 12

A une solution de 61 g de composé 11 dans 600 cm³ de dioxane on ajoute en 3 mn à 20°C une solution de 8,6 g d'hydrate d'hydrâzine dans 50 cm³ de méthanol. On agite 1 h à 20°C puis ajoute 175 cm³ d'acide chlorhydrique 1 M. Le dioxane est chassé sous vide et on ajoute au résidu 400 cm³ de méthanol. On agite à 40°C pendant 2 h, puis, filtre l'insoluble formé et concentre le filtrat. Le résidu est repris à l'eau (300 cm³) ; après filtration, la phase aqueuse est lavée avec 2 x 200 cm³ de chlorure de méthylène puis 87 cm³ de soude 2N sont ajoutés (pH=8-9). Après extraction au chlorure de méthylène on obtient 34,3 g d'amino 12. (huile incolore, Rdt = 90 %) ; IR (CHCl₃) : 3395, 1750, 1495 cm⁻¹ ; ¹H RMN (CDCl₃) : 7,23 (s, 5H), 4,90 (q, 1H, J = 7), 4,5 (dd, 2H, J = 48, J = 3,5), 4,12 (d, 1H, J = 5,5), 3,63 (m, 1H, J = 22, J = 5,5, J = 3,5), 1,77 (s, 2H), 1,63 (d, 2H, J = 7).

(3RS,4RS,1'SR) 4-Fluorométhyl 1-[1-phénylethyl] 3-((phénylméthylène)-amino) azetidin-2-one, 13

A une solution de 34,3 g (156 mmoles) d'amino 12 dans 500 cm³ de chlorure de méthylène on ajoute 16,6 g (156 mmoles) de benzaldehyde et 40 g de sulfate de magnésium. La suspension est agitée 30 mn à 20°C, puis, on filtre et on évapore le solvant sous vide. Puis on laisse 1/2h sous 0,1 mm Hg et obtient ainsi 48 g d'amino 13 brute (huile jaune claire - Rdt = Quantitatif). IR (CHCl₃) : 1745, 1640 cm⁻¹ ; ¹H RMN (CDCl₃) : 8,3 (s, 1H), 7,2 à 7,73 (m, 5H), 5,0 (q, 1H, J = 7), 4,73 (d, 1H, J = 5), 4,68 (dd, 2H, J = 46, J = 5), 3,95 (m, 1H, J = 14, J = 5), 1,70 (d, 3H, J = 7).

(3RS,4SR,1'RS) 3-amino-4-fluorométhyl 1-(1-phénylethyl) azetidin-2-one, 14

A une solution de 47,7 g (154,7 mmoles) de composé 13 dans 500 cm³ de THF on introduit à -50°C en 15 mn 185 cm³ d'une solution 0,83 M de bis-triméthylsilylaminure de sodium dans le THF. On agite ensuite 15 mn à -50°C, puis, verse la solution rouge obtenue sur 500 cm³ d'acide chlorhydrique 1M, on agite 15 mn à 20°C, puis, lave la phase aqueuse à l'éther. Le pH de la phase aqueuse est ensuite amené à 8-9 à l'aide d'ammoniaque et chlorure d'ammonium et on extrait avec 3 x 300 cm³ de chlorure de méthylène. Après séchage et évaporation du solvant le produit brut obtenu est chromatographié sur 50 parties de silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène - méthanol - ammoniaque concentrée 97 : 3 : 0,5. On isole ainsi 19,5 g d'amino trans (14) et 5 g d'amino cis (12). L'amino 14 se présente sous la forme d'une huile (Rdt = 57 %) ; IR (CHCl₃) : 3390, 1745 et 1495 cm⁻¹ ; ¹H RMN (CDCl₃) : 7,35 (m, 5H), 4,99 (q, 1H, J = 7), 4,43 (dd, 2H, J = 47, J = 3,5), 3,91 (d, 1H, J = 2Hz), 3,31 (d, m, 1H, J = 21, J = 3,5), 1,85 (s, 2H), 1,64 (d, 3H, J = 7).

(3RS,4SR,1'RS) 4-Fluorométhyl 1-(1-phénylethyl) 3-phthalimido-azetidin-2-one, 15

A une solution de 19,3 g (87,7 mmoles) d'amino 14 dans 500 cm³ de THF on ajoute 20 g (91 mmoles) de N-éthoxy carbonyl phthalimide et 16 cm³ (115 mmoles) de triéthylamine. On porte au reflux pendant 5 h, puis, évapore à sec et reprend par 250 cm³ d'éthanol absolu. Le produit attendu cristallise. On obtient 25,3 g de composé 15 sous forme de cristaux blancs (F = 134°C - Rdt = 82%) IR (CHCl₃) : 1780, 1762, 1723, 1613, 1590 et 1497 cm⁻¹ ; ¹H RMN (CDCl₃) : 7,54 à 7,74 (m, 4H), 7,28 à 7,54 (m, 5H), 5,23 (d, 1H, J = 3) 5,13 (q, 1H, J = 7,5), 4,2 à 4,53 (m, 2H, J_{HF} = 47) 3,96 (m, 1H, J_{HF} = 22), 1,73 (d, 3H, J = 7,5).

(3RS,4SR) 4-Fluorométhyl 3-phthalimido azetidin-2-one, 16

A une solution de 25 g (71 mmoles) de composé 15 dans 400 cm³ d'acetonitrile on ajoute 240 cm³ d'eau et chauffe au reflux. On introduit alors en 30 mn une solution de 40 g de persulfate d'ammonium dans 100 cm³ d'eau. Après 2 h de reflux on refroidit à 20°C, sature avec du chlorure de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. Le produit brut est purifié par chromatographie (silice) 40 parties, chlorure de méthylène - AcOEt, 75: 25). On obtient après cristallisation dans l'éther, 7,15 g de composé attendu 16 (F = 176 - 178°C, Rdt = 41 %). IR (CHCl₃) : 3380, 3300, 1780, 1772, 1758, 1725, 1710 et 1610 cm⁻¹ ; ¹H RMN (CDCl₃) : 7,71 à 7,96 (m, 4H), 6,33 (s, 1H), 5,29 (d, 1J = 2,5), 4,11 à 5,11 (m, 3H).

(3RS,4SR) chlorhydrate de la 3-amino 4-fluorométhyl-azetidin-2-one, 17.

On opère comme pour la préparation du composé 12. En fin de réaction, après le traitement au méthanol, on évapore le solvant, reprend à l'eau, filtre l'insoluble et évapore la phase aqueuse. Le résidu brut est cristallisé dans le méthanol. (cristaux fins blancs : F decomp. 200°C - Rdt = 81 %). IR (Nujol) : 1793, 1760 et 1611 cm⁻¹ ; ¹H RMN (D₂O) : 4,78 (dd, 2H, J = 47, J = 3) 4,61 (d, 1H, J = 2,5), 4,05 à 4,38 (m, 1H).

(3RS,4RS), 3-((phénylméthyl)-oxy)-carbonyl)-amino 4-((tétrahydropyran-2-yl)-oxy)-méthyl azetidin 2-one, 19

A une solution de 1,25 g (5 mmoles) d'alcool 18 et 0,5 cm³ de dihydropyranne dans 15 cm³ de THF, on ajoute 10 mg d'acide paratoluène sulfonique et agite à 20°C pendant 20 h. On évapore le solvant et chromatographie le résidu (SiO₂.Acétate d'éthyle). On obtient ainsi 1,4 g de composé 19 (cristaux blancs F # 118° - 122°C, Rdt = 84 %, IR (CHCl₃) : 3430, 1772, 1720, 1588, 1516 et 1500 cm⁻¹

(3RS,4RS) 3-amino 4([(tétrahydropyran-2-yl)-oxy]-méthyl) azetidin-2-one, 20

On soumet à l'hydrogénéation 1,4 g de composé 19 dissous dans 35 cm³ d'éthanol en présence de 1,4 g de Palladium à 5 % sur charbon. Après 15 mn à 20°C, on isole par filtration et évaporation du solvant 835 mg d'amine 20 (huile incolore- Rdt = 0); IR (CHCl₃) : 3420, 3330, 1759, 1615, 1600, 1031 cm⁻¹

Préparation des composés 22, 23, 24, et 25 (4-difluorométhyle)

Nous avons opéré de façon identique à celle décrite par G. TEUTSCH et A. BONNET (7a). Nous ne donnons que les caractéristiques physiques ainsi que les rendements :

N-(2,2-difluoroéthylidène) 1-phényl éthylamine

¹H RMN (CDCl₃) : 7,75 (m, 1H), 7,27 (m, 5H), (6,07/dt, 1H, J = 50 et J = 5), 4,57 (q, 1H, J = 7), 1,6 (d, 3H, J = 7).

(3RS,4RS, 1'RS et SR) 4-Difluorométhyl 1-(1-phényléthyl) 3-phthalimido azetidin-2-one, 23

Cristaux blancs F = 158 - 162°C - Rdt = 62 %. IR (CHCl₃) : 1770, 1725, 1615, 1495 et 1063 cm⁻¹ ; ¹H RMN (CDCl₃) mélange de 2 diastéréoisomères 2/3, 1/3 - diastéréoisomère A majoritaire : 7,73 et 7,91 (m, 4H), 7,41 à 7,22 (m, 5H), 6,00 (m, 1H, J_{HF} = 55), 5,45 (d, 1H, J = 5,5), 5,06 (q, 1H, J = 7) 3,87 à 4,03 (m, 1H), 1,75 (d, 3H, J = 7) diastéréoisomère B : 5,93 (m, 1H, J_{HF} = 55), 5,48 (d, 1H, J = 5,5), 4,83 (q, 1H, J = 7), 1,86 (d, 3H, J = 7), les protons aromatiques sont confondus avec ceux du diastéréoisomère A).

(3RS,4RS) 4-Fluorométhyl 3-phthalimido azetidin-2-one, 24

Cristaux blancs F = 146°C - Rdt = 50 %. IR (CHCl₃) : 3420, 1808, 1775, 1730 et 1612 cm⁻¹ ; ¹H RMN (CDCl₃) : 7,83 (m, 4H), 6,55 (s, 1H), 6,13 (dt, 1H, J = 53 et J = 7,5) 5,64 (d, 1H, J = 5,5), 4,07 à 4,39 (m, 1H).

(3RS,4RS) Chlorhydrate de la 3-amino 4-difluorométhyl azetidin-2-one, 25

Cristaux - Rdt = 0 (brut)

IR (Nujol) : 1785, 1740, 1087 et 1062 cm⁻¹
¹H RMN (D₂O) : 6,67 (dt, 1H, J = 46 et J = 4), 4,70 (d, 1H, J = 5), 4,17 (m, 1H).

Références

- (1) Une partie de ce travail a été présentée lors des XXe Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique, Chatenay Malabry Juillet 1984 ; G. TEUTSCH ; Actual. Chim. Ther. 12^e série, 217 (1985).
- (2) R.B. SYKES and I. PHILLIPS ; J. Antimicrob. Chemother. Suppl. E to Vol.8 : AZTHREONAM, a Synthetic Monobactam (1981)
- (3) A. ANDRUS, B. PARTRIDGE, J.V. HECK, et B.G. CHRISTENSEN ; Tetrahedron Letters 25, 911 (1984)
- (4) M. KLICH et G. TEUTSCH ; Tetrahedron Letters 25, 3849 (1984)
- (5) V. HOPPER, J. ROY Tech. coll. Glasgow, 4, 48, 1927, C.A. 22, 3640
- (6) I. UGI and R. MEYR ; Chem. Ber., 93, 239 (1960)
- (7) a) G. TEUTSCH et A. BONNET ; Tetrahedron Letters 25, 1561 (1984)
 b) on utilise le diastéréoisomère majoritaire racémique préparé selon le même procédé que pour l'enantiomère 1a
- (8) J.G. GLEASON, K.G. HOLDEN et W.F. HUFFMAN (Smith Kline Corp) Ger. Offen. 2 619, 458 C.A. 86, 515 (1977)