

Synthèse de la N-(1H-tétrazol-5-yl)-azétidin-2-one
 et de ses analogues 4-méthyl et 4-trifluorométhyl

Germain COSTEROUSSÉ et Georges TEUTSCH (1)

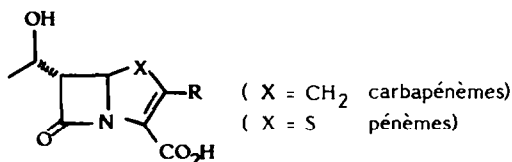
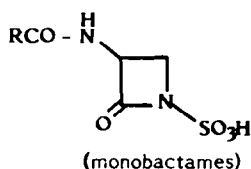
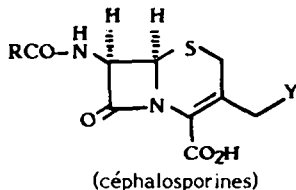
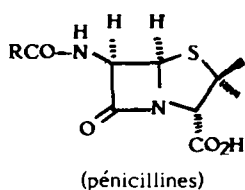
Centre de Recherches ROUSSEL-UCLAF- 93230 Romainville - FRANCE -

(Received in France 8 February 1986)

Abstract - The synthesis of N-(1H-tetrazol-5-yl) azetidin-2-one and the racemic 4-methyl and 4-trifluoromethyl analogues starting with 5-amino tetrazole via two independent pathways is described. The compounds were devoid of any useful antibacterial activity.

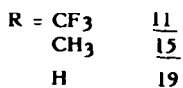
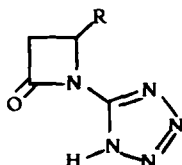
Introduction

Il a été montré récemment (2) (3) (4) que le groupe tétrazole peut remplacer efficacement le reste sulfonique caractéristique des "monobactames", nouveaux antibiotiques beta-lactamiques issus de diverses souches bactériennes (5). Ces composés conservent cependant une chaîne amide en 3 à l'image des pénicillines et céphalosporines (position 6 et 7 respectivement).



Nous nous sommes demandés s'il était possible de se passer de ce motif structural tout en conservant l'activité antibiotique. L'exemple des pénèmes (6) et des carbapénèmes (7) laissait espérer une issue positive dans la mesure où l'absence de la chaîne latérale pouvait être compensée par une activation supplémentaire du β -lactame. Bien qu'en toute rigueur la susceptibilité des β -lactames à l'ouverture par des nucléophiles, facteur estimé important dans le mécanisme d'action (8) de ce type d'antibiotique, ne puisse pas être corrélée directement à la fréquence du carbonyle lactamique (9) on peut admettre qu'une augmentation importante de cette fréquence telle que celle observée précisément chez les pénèmes et carbapénèmes reflète néanmoins une certaine activation.

Nous avons de même constaté que l'introduction de groupements électroattracteurs tels que les substituants CHF_2 ou CF_3 en position 4 d'oxo-2-azétidines conduisait à une augmentation significative de la fréquence du carbonyle ainsi qu'à une déstabilisation concomitante du β -lactame; c'est pourquoi nous nous sommes proposés de préparer les N-tétrazolyl-azétidinones 11, 15 et 19 dont nous décrivons la synthèse dans le présent mémoire.



Chimie

On pouvait envisager l'accès à l'azétidinone 11 substituée à l'azote par un groupe tétrazole à partir d'un des deux intermédiaires 5 ou 8 benzylés respectivement en position 1 ou 2 du tétrazole. Après cyclisation, l'hydrogénolyse du groupe benzyle de l'un ou l'autre des composés devait conduire au même dérivé. En fait, seul le composé 8 a pu subir la cyclisation en β -lactame par l'intermédiaire de l'acide correspondant. Nous décrivons ici ces deux approches (schéma 1).

La condensation du chlorure de benzyle sur l'amino-tétrazole 1 conduit à un mélange de 1-benzyl et de 2-benzyl-5-amino-tétrazole (10). Les deux produits 2 et 3 sont facilement séparables par cristallisation, car ils ont une très grande différence de solubilité dans les solvants organiques. Les rendements sont de l'ordre de 25 à 30 % pour chacun des deux composés. Ils possèdent également une différence importante dans leur comportement chimique.

Plusieurs tentatives de préparation d'une imine à partir du 1-benzyl-5-amino-tétrazole 3 et de l'hémiacétal du trifluoroacétaldéhyde par reflux dans le benzène en présence de divers catalyseurs, ont échoué. Dans tous les cas nous avons isolé l'éthoxyaminal 4 avec des rendements de 10 à 40 %. Le traitement de ce composé au reflux dans le benzène ou le toluène soit seul, soit en présence d'acides minéraux, organiques ou d'acide de Lewis dans le but d'éliminer une molécule d'éthanol, n'a pas conduit à l'imine recherchée. Néanmoins le traitement de ce précurseur d'imine, par le zincique du bromoacétate d'éthyle, préparé dans le méthylal sous activation ultrasonique, a conduit à l'amino ester 5, avec un rendement de 92 %.

La cyclisation de cet aminoester par les méthodes habituelles (11) (12) ou de son acide correspondant par l'intermédiaire d'esters activés (13) n'a pas abouti au β -lactame attendu. Dans aucun des cas nous n'avons pu déceler la moindre trace de produit de cyclisation.

Finalement, c'est à partir du 2-benzyl-5-amino-tétrazole 2, par une suite de réactions analogues, que nous avons pu obtenir la cyclisation en β -lactame. Au cours de cette deuxième approche il a également été impossible d'obtenir l'imine par condensation de l'hémiacétal du trifluoroacétaldéhyde sur le 2-benzyl-5-amino-tétrazole. Dans ce cas c'est l'hydroxyaminal 6 que nous avons isolé avec des rendements de l'ordre de 70 %. Un traitement au diazométhane a permis d'isoler le méthoxyaminal correspondant 7.

De la même manière ce précurseur de l'imine traité par le zincique du bromoacétate d'éthyle a conduit à l'aminoester 8. Les rendements sont de l'ordre de 50 %.

Une première tentative de cyclisation de cet aminoester par divers agents alcalins a échoué. Mais la saponification de la fonction ester en acide 9 suivie de la formation in situ d'un ester activé au moyen de dichlorophosphate de phényle a permis d'obtenir quelques pourcents de β -lactame 10 (schéma II).

Les meilleurs rendements furent obtenus par cyclisation de cet aminoacide en présence de dicyclohexylcarbodiimide et de 4-diméthylaminopyridine dans le chlorure de méthylène à température ambiante. Dans ces conditions on isole, après purification par chromatographie, 33 % du β -lactame 10. L'hydrogénolyse par le palladium sur charbon dans l'éthanol a permis d'isoler l'azétidinone 11 correspondante.

Quant aux deux azétidinones 15 et 19 elles furent obtenues selon le schéma III. L'attaque nucléophile de l'alanine 12, formé in situ à partir de triméthylaluminium et de 2-benzyl 5-aminotétrazole, sur la β -butyrolactone et la propiolactone a conduit respectivement aux amides alcools 13 et 16. La cyclisation de l'alcool 13 en β -lactame 14 a été effectuée par l'azodicarboxylate de diéthyle en présence de triphényl phosphine (14), et la cyclisation de l'alcool 16 en β -lactame 18 par la potasse pulvérisée dans le chlorure de méthylène - acétonitrile en présence de bromure de tétrabutylammonium (15), sur le mésylate intermédiaire 17. L'hydrogénolyse par le palladium sur charbon de ces deux composés a conduit aux azétidinones respectives 15 et 19.

Réactivité des β -lactames

Nous avons voulu voir si dans cette série de composés les variations de la fréquence du carbonyle en fonction du substituant en position 4 reflètent la réactivité chimique du β -lactame. Les fréquences des carbonyles lactamiques des produits finals mesurées dans le nujol, à cause de l'insolubilité étant sujettes à caution, il paraissait raisonnable de comparer les fréquences des précurseurs benzylés, solubles dans le chloroforme. Dans ce cas l'ordre par fréquences croissantes s'établit comme suit en fonction du substituant en 4 : CH_3 (1770 cm^{-1}) < H ($1770\text{-}1780 \text{ cm}^{-1}$) < CF_3 (1803 cm^{-1}). C'est également l'ordre des vitesses d'ouverture du β -lactame en milieu basique tel qu'il a été établi par RMN pour les composés 11, 15 et 19.

Les spectres sont effectués à 250 MHz dans le D_2O et après addition de NaOD aux β -lactames à un pH compris entre 13 et 14. Au temps 0 on observe la fréquence $\text{CH}_2\text{-C=O}$ à 3,39 ppm et celle du $\text{CH}_2\text{-N}$ à 3,96 ppm. L'ouverture du β -lactame en milieu alcalin déplace ces deux fréquences à 2,50 ppm pour le $\text{CH}_2\text{-COOH}$ et 3,46 ppm pour le $\text{CH}_2\text{-N}$. Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous (pourcentage d'ouverture en fonction du temps).

	1 mn	5 mn	30 mn	1 h	2 h	19 h
CH_3	0 %	3 %	23 %	37 %	68 %	100 %
H	16 %	45 %	88 %	68 %	100 %	
CF_3	en 1 à 2 mn 100 %					

Cinétique à $13 < \text{pH} < 14$ des β -lactames 11, 15 et 19

Activité Biologique

Aucun des produits cités n'a présenté d'activité antibiotique (16) sur un échantillon de souches Gram⁺ et Gram⁻ à la concentration de 320 γ/ml .

Schéma I

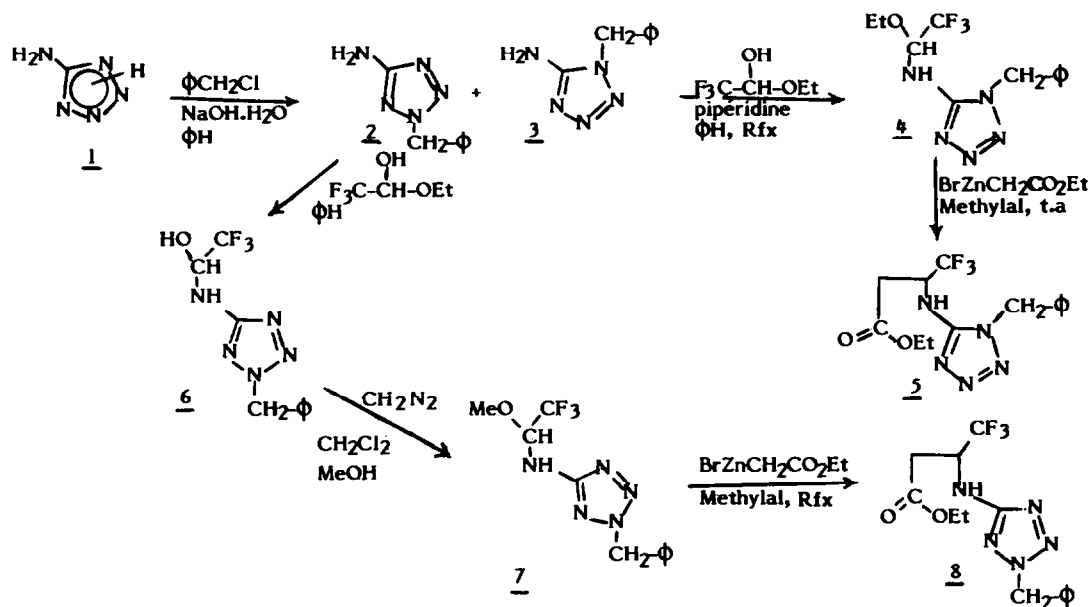


Schéma II

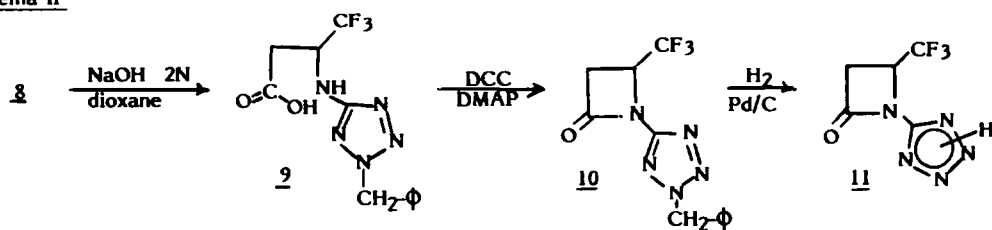
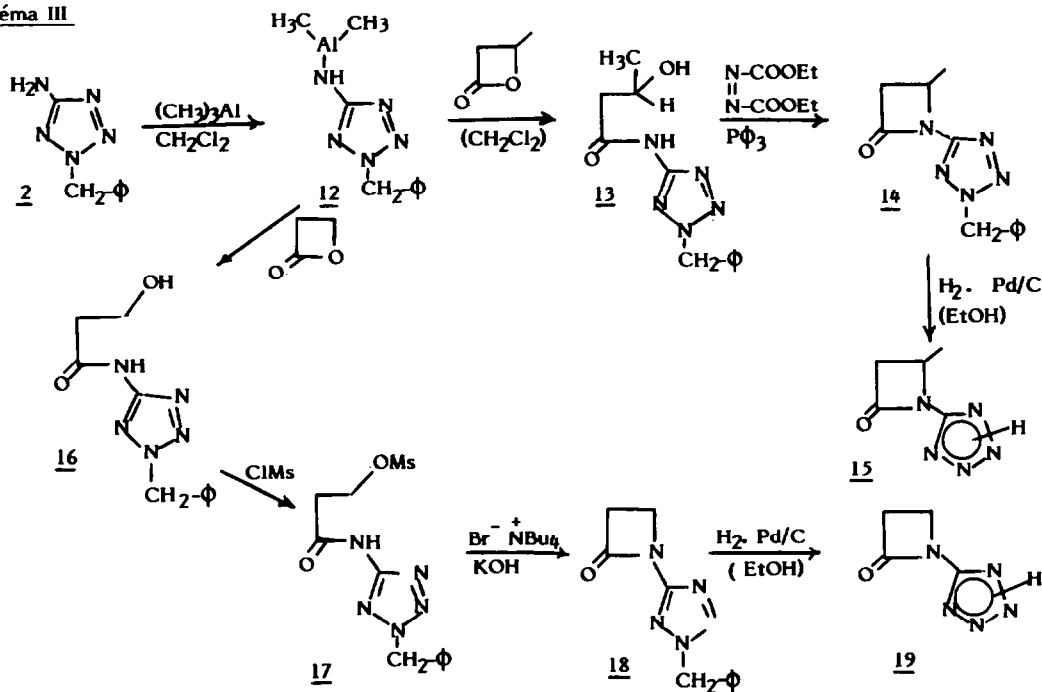


Schéma III



Partie expérimentale : avec la collaboration de D. PROUST

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 WM, 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.

Les microanalyses ont donné des résultats conformes aux formules moléculaires indiquées, pour les éléments précisés à $\pm 0,3$ % près.

Nous remercions vivement MM. V. DELAROFF, R. SMOLIK, Mme DUPUIS et Melle FABIAN pour leur participation dans la réalisation et l'interprétation des spectres.

N-(1-éthoxy-2,2,2-trifluoroéthyl)-1-(phénylméthyl) 1-H-tétrazol-5-amine (racémique) 4

A une suspension de 56 g de 1-benzyl 5-aminotétrazole 3 à $F = 66^\circ\text{--}67^\circ$ dans 320 cm³ de benzène anhydre on ajoute, sous atmosphère d'azote 41,6 cm³ de l'hémiacétal du trifluoroacétaldéhyde (1 eq.) et 0,8 cm³ de pipéridine pure. On porte à reflux et on élimine l'eau par passage des vapeurs benzéniques sur silporité NK 20 contenue dans un Dean Stark. On laisse 20 h à reflux sous agitation et azote. Après dissolution en quelques heures un précipité cristallin apparaît dans le milieu réactionnel, on l'essore et l'identifie comme un produit de la double condensation entre l'hémiacétal du trifluoroacétaldéhyde et l'aminotétrazole. Ce sous produit, (31 g, $F = 190^\circ$) représente 22 % de rendement.

Les liqueurs mères benzéniques sont portées à sec sous pression réduite et le produit cristallisé est empâté dans un volume d'éther isopropylique et séché. On isole ainsi 41 g de 4 à $F = 67^\circ$: Rdt = 42 %. La chromatographie d'une partie aliquote sur gel de silice en éluant au chlorure de méthylène acétone 9 : 1 permet d'isoler le produit pur à $F = 70^\circ$; $R_f = 0,6$ (CH₂Cl₂ - Acétone 9 : 1).

Analyse : C₁₂H₁₄F₃N₅O = 301,273 (C, H, F, N)

IR : $\nu_{\text{max}} = 3403 \text{ cm}^{-1}$ (NH) ; 1594-1512 cm⁻¹ (tétrazole) ; 1497 cm⁻¹ (C-C) ; 1160 cm⁻¹ (F₃C) ; 1094 cm⁻¹ (C-O-C).

RMN : $\delta = 1,13$ (t, CH₃ de l'éthoxy, J = 7) ; 3,66 (q, CH₂ de l'éthoxy, J = 7) ; 4,53 (d, NH, J = 10) ; 5,5 (m, HC-CF₃) ; 5,43 (CH₂-O) ; 7,4 (s, 5H aromatiques).

3-[[1-(Phénylméthyl)-1H-tétrazol-5-yl]amino]4,4,4-trifluoro-butanoate d'éthyle (3-R,S) 5 1) Bromoacétate d'éthyle zinc dans le méthylal

Dans un keller équipé d'un thermomètre et d'un réfrigérant à reflux on place sous azote 16,32 g de zinc électrolytique (0,25 mole) et 16 cm³ de méthylal pur. L'appareil est plongé dans une cuve à ultrasons (US 40.000 hertz) contenant de l'eau à 45° et on ajoute 1 cm³ de bromoacétate d'éthyle pur.

Après quelques minute la réaction prend naissance et le reflux est atteint rapidement. On introduit alors en 1h 30 la solution de 22,3 cm³ de bromoacétate d'éthyle (0,2 mole) dans 67 cm³ de méthylal.

Le reflux et les ultrasons sont maintenus pendant toute la durée de la réaction. On laisse reposer 1h à température ambiante. Titre : 1,5 M/l, Rdt ~ 80 %.

2) Réformatsky

Sous atmosphère d'azote on dissout 15,17 g de l'éthoxyaminal 4 à $F = 67^\circ$ (~0,05 mole) dans 220 cm³ de méthylal pur. A cette solution refroidie à 0° on ajoute goutte à goutte en 20 mn 65 cm³ du bromozincique préparé fraîchement (2 eq.) et on agit à t.a. durant 16 h.

On hydrolyse en versant sous agitation dans un mélange de 1 l d'eau glacée contenant 60 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. Le produit cristallisé est alors essoré et lavé à l'eau glacée et séché sous bon vide à 40°. Une purification par traitement à l'éther isopropylique permet d'isoler 16 g de 5 à $F = 152^\circ\text{--}153^\circ$; Rdt : 92 %.

La chromatographie d'une partie aliquote sur gel de silice et élution au chlorure de méthylène à 5 % d'acétone fournit un échantillon de produit pur à $F = 160^\circ$; $R_f = 0,3$ (CH₂Cl₂ - Acétone 95 : 5).

Analyse : $C_{14}H_{16}F_3N_5O_2 = 343,311$ (C, H, F, N)

IR : $\nu_{\max} = 3400-3380\text{ cm}^{-1}$ (NH) ; 1735 cm^{-1} ép. et 1723 cm^{-1} (CO ester) ; 1499 cm^{-1} (ϕ -C) ; 1131 cm^{-1} (CF_3) ; $1600-1515\text{ cm}^{-1}$ (tétrazole).

RMN : $\delta = 1,21$ (t, CH_3 de l'éthoxy, J = 7) ; $4,17$ (q, CH_2 de l'éthoxy, J = 7) ; $2,75$ (d, CH_2 -CO, J = 6) ; $4,91$ (m, HC- CF_3) ; $5,45$ (s, $CH_2\phi$) ; $7,48$ (s, 5 H aromatiques).

1-[[2-(Phénylméthyl)-2H-tétrazol-5-yl]amino]2,2,2-trifluoroéthanol (1-R,S) 6

On dissout 37,5 g de 2-benzyl 5-aminotétrazole, 2 à F = $84^\circ-85^\circ$ (0,214 mole) dans 225 cm^3 de benzène anhydre. On ajoute en une fois 49,6 cm^3 de l'hémiacétal du trifluoroacétaldéhyde pur (0,427 mole) et on chauffe vers 50° sous atmosphère d'azote pendant 5 h. Le produit qui a cristallisé au cours de la réaction est essoré et lavé au benzène puis plusieurs fois à l'éther isopropylique et séché sous vide. On obtient ainsi 46 g de 6 à F = $152^\circ-154^\circ$; Rdt = 77 % ; Rf = 0,5 (éther-essence B 7 : 3).

Analyse : $C_{10}H_{10}F_3N_5O = 273,218$ (C, H, F, N)

IR (Nujol) ; $\nu_{\max} = 3300\text{ cm}^{-1}$ (OH, NH) ; 1580 et 1505 cm^{-1} (tétrazole) ; 1495 cm^{-1} (ϕCH_2) ; 1180 cm^{-1} - 1150 cm^{-1} (CF_3)

RMN (DMSO) : $\delta = 5,58$ (m, HC- CF_3) ; $5,78$ (s, CH_2) ; $7,46$ (s, 5 H aromatiques).

N-(1-méthoxy-2,2,2-trifluoroéthyl) 2-(phénylméthyl) 2H-tétrazol-5-amine (1-R,S) 7

20 g de l'hydroxyaminal 6 à F = $152^\circ-154^\circ$ sont dissous dans un mélange de 50 cm^3 de chlorure de méthylène et 50 cm^3 de méthanol. La solution est refroidie à $0^\circ C$ et on ajoute lentement 300 cm^3 d'une solution chlorométhylénique de diazométhane à 0,35 moles/litre. La solution réactionnelle est agitée 3 h à température ambiante puis les solvants sont chassés sous vide à température modérée. On isole ainsi 21 g d'une résine jaune 7 qui est utilisée telle quelle pour la réaction de Réformatsky. Rdt = Quantitatif ; Rf = 0,5 (CH_2Cl_2 -Acétone 95 : 5).

IR : $\nu_{\max} = 3425\text{ cm}^{-1}$ (NH) ; 2840 cm^{-1} (OCH_3) ; $1577-1520\text{ cm}^{-1}$ (tétrazole) ; 1498 cm^{-1} (ϕ -C) ; 1156 cm^{-1} (CF_3)

RMN : $\delta = 3,55$ (s, OCH_3) ; $5,1-5,6$ (m, HC- CF_3) ; $5,65$ (s, $CH_2\phi$) ; $7,45$ (s, 5 H aromatiques)

3-[[2-(Phénylméthyl)-2H-tétrazol-5-yl]amino]-4,4,4-trifluoro-butanoate d'éthyle (3-R,S) 8

A une solution de 29 g de 7 brut dans 300 cm^3 de méthylal pur, on ajoute sous atmosphère d'azote 320 cm^3 du réactif de Réformatsky préparé fraîchement et on porte à reflux pendant 21 h. On hydrolyse le milieu réactionnel en versant sous agitation dans un mélange de 1 l d'eau-glacé et 300 cm^3 d'HCl 2N. On laisse sous agitation 1/2 h à froid puis on décante et on extrait 3 fois au chlorure de méthylène. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 42 g d'une résine que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice et élution au mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 95 : 5. On isole ainsi 14 g de l'ester 8 à F = 60° ; Rdt = 41 % ; Rf = 0,4 (chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 95 : 5). On isole également 4,4 g de l'ester méthylque Rdt = 12 %. Ces deux produits conduisent au même acide par saponification, nous avons ainsi un rendement global réactionnel de 53 %.

Analyse : $C_{14}H_{16}F_3N_5O_2 = 343,311$ (C, H, F, N)

IR : $\nu_{\max} = 3430\text{ cm}^{-1}$ (NH) ; 1738 cm^{-1} (CO ester) ; 1580 cm^{-1} (tétrazole) ; 1499 cm^{-1} (ϕ -C) ; 1130 cm^{-1} ; (CF_3)

RMN : $\delta = 1,15$ (t, CH_3 de l'éthoxy, J = 7) ; $4,11$ (q, CH_2 de l'éthoxy, J = 7) ; $2,5 - 3,0$ (m, CH_2 -CO) ; $4,85$ (m, HC- CF_3) ; $5,58$ (s, $CH_2\phi$) ; $7,36$ (s, 5 H aromatiques)

Acide 3-[[2-(phénylméthyl)-2H-tétrazol-5-yl]amino]-4,4,4-trifluoro-butanoïque (3-R,S) 9

Une solution de 6,5 g de l'ester 8 (19 mmoles) dans 65 cm^3 de dioxane est traitée sous agitation et azote pendant 1 h 30 à température ambiante par 19 cm^3 de soude 2 N (38 mmoles). On verse lentement dans 500 cm^3 d'eau contenant 30 cm^3 de HCl 2 N et glace 1 h sous agitation. Le produit cristallisé est filtré puis lavé à l'eau et séché sous bon vide. Après un traitement à l'éther isopropylique on isole 5,65 g de l'acide 9 à F = $170^\circ-172^\circ$; Rdt = 94 % ; Rf = 0,4 (chlorure de méthylène-méthanol 8 : 2).

Analyse : $C_{12}H_{12}F_3N_5O_2 = 315,257$ (C, H, F, N)

IR (Nujol) : $\nu_{\max} = 3370 \text{ cm}^{-1}$ (NH) ; 1724 cm^{-1} (CO) ; 1600 cm^{-1} (tétrazole)

RMN (DMSO) : $\delta = 2,6-2,7$ (m, CH_2 -CO) ; $4,66$ (m, HC- CF_3) ; $5,70$ (s, $CH_2\phi$) ; $7,35$ (s, 5 H aromatiques) ; $7,55$ (d, HN, J = 9)

4-Trifluorométhyl-1-[2-(phénylméthyl)-2H-tétrazol-5yl]-2-azétidinone (4-R,S) 10

Sous atmosphère d'azote on introduit 3,78 g (0,012 mole) de 9 dans 90 cm^3 de chlorure de méthylène anhydre. Puis on ajoute à 20° sous agitation 1,46 g (0,012 mole) de 4-diméthylaminopyridine. Après 5 mn la dissolution est complète, on ajoute alors en une fois 2,48 g de dicyclohexylcarbodiimide (0,012 mole) et agite 2h à température ambiante. On filtre la dicyclohexylurée formée avec le minimum de chlorure de méthylène et on traite le filtrat par un mélange de 180 cm^3 d'eau et 12 cm^3 de HClN. On agite 15 mn puis décante et extrait à nouveau au chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées et lavées à l'eau : après séchage sur sulfate de sodium et concentration à sec on récupère 4,2 g de résine brute. La chromatographie sur gel de silice par élution au chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 95 : 5 suivi d'une cristallisation dans l'éther isopropylique permet d'isoler 1,18 g du lactame 10 à F = 120°-122° ; Rdt = 33 % ; Rf = 0,5 (chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 95 : 5).

Analyse : $C_{12}H_{10}F_3N_5O = 297,241$ (C, H, N, F)

IR : $\nu_{\max} = 1803 \text{ cm}^{-1}$ (COB-lactame) ; 1547 cm^{-1} (tétrazole) ; 1498 cm^{-1} (aromatiques)

UV : $\lambda_{\max} = 231 \text{ nm}$ (inf. ; $\epsilon = 8900$)

RMN : $\delta = 3,2-3,7$ (m, CH_2 en 3) ; $4,75$ (H en 4) ; $5,7$ (m, $CH_2\phi$) ; $7,4$ (s, 5 H aromatiques)

4-Trifluorométhyl-1-(1H-tétrazol-5-yl) 2-azétidinone (4-R,S) 11

A une solution de 500 mg du β -lactame 10 dans 10 cm^3 d'éthanol pur on introduit sous atmosphère d'azote 200 mg de noir palladié à 18 %. On porte à reflux et on fait barboter de l'hydrogène jusqu'à disparition du produit de départ (contrôle en CCM). La réaction dure environ 30 mn à 1h. Le catalyseur est essoré sur hyflosupercel et rincé à l'alcool. La solution alcoolique concentrée à sec sous pression réduite laisse déposer le produit à F = 175°. La recristallisation dans un mélange alcool-chlorure de méthylène permet d'isoler 310 mg de 11 à F = 178°-180° ; Rdt = 89 % ; Rf = 0,25 (CH_2Cl_2 - MeOH 8 : 2).

Analyse : $C_5H_4F_3N_5O = 207,115$ (C, H, F, N)

IR (Nujol) : $\nu_{\max} = 1810 \text{ cm}^{-1}$ (COB-lactame) ; 1580 cm^{-1} (tétrazole) ; $1153 - 1176 \text{ cm}^{-1}$ (CF_3)

UV : $\lambda_{\max} = 215 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8600$)

RMN (DMSO) : $\delta = 3,4-3,8$ (m, CH_2 en 3) ; $5,1$ (m, H en 4)

3-Hydroxy-N-[2-(phénylméthyl)-2H-tétrazol-5-yl] 1-butanamide (3-R,S) 13

Sous atmosphère d'azote on dissout à température ambiante 14 g de 2-benzyl 5-amino-tétrazole 2 (80 mmoles) dans 140 cm^3 de chlorure de méthylène pur et on ajoute goutte à goutte en 1/2 h 46 cm^3 de triméthylaluminium en solution à 25 % dans le n-hexane, (~160 mmoles). La formation de l'alane 12 est légèrement exothermique, on agite encore 0,5 h à 30°. A cette solution refroidie à 0°C, on ajoute en 10 mn une solution de 6,88 g de β -butyrolactone pure (80 mmoles) dans 10 cm^3 de chlorure de méthylène. On agite 1/2 h à 0° puis on verse dans un mélange de 400 cm^3 d'eau-glace et 250 cm^3 d'acide chlorhydrique 2N. On agite encore 1 h et on décante la phase organique. On extrait encore deux fois au chlorure de méthylène. Après lavage à l'eau et séchage sur sulfate de sodium, on évapore à sec et récupère 21 g de résine jaune. La purification par chromatographie sur gel de silice et élution au chlorure de méthylène-acétone 7 : 3 permet d'isoler 3,1 g de 13 à F = 142°-144° ; Rdt = 15 % ; Rf = 0,3 (chlorure de méthylène-acétone 7 : 3).

A noter que l'on récupère de la chromatographie 9 g de 2 à F = 88° (Rdt = 43 %).

Analyse : $C_{12}H_{15}N_5O_2 = 261,286$ (C, H, N)

IR : $\nu_{\max} = 3610 \text{ cm}^{-1}$ (OH) ; $3420, 3390, 3300, 3235 \text{ cm}^{-1}$ (NH) ; 1708 cm^{-1} (CO) ; 1543 cm^{-1} (amide secondaire et tétrazole) ; 1498 cm^{-1} (aromatique ϕ C)

RMN : $\delta = 1,29$ (d, CH_3 , J = 7) ; $2,66$ (m, CH_2 CO) ; $4,33$ (m, H en 3) ; $5,72$ (s, $CH_2\phi$) ; $7,4$ (s, 5 H aromatiques) ; $10,0$ (NH)

4-Méthyl-1-[2-(phénylméthyl)-2H-tétrazol-5-yl] 2-azétidinone (4-R,S) 14

A une suspension agitée sous azote de 2,09 g (8 mmoles) de l'amide alcool 13 dans 25 cm³ de THF anhydre, on ajoute 2,52 g de triphénylphosphine (9,6 mmoles). On refroidit à 0°C et on ajoute goutte à goutte en 10 mn une solution de 1,64 cm³ d'azodicarboxylate de diéthyle à 90 % (9,6 mmoles) dans 4 cm³ de THF anhydre. Le milieu réactionnel est agité 1/2 h à 0°C puis versé dans 100 cm³ d'eau-glace. On extrait au chlorure de méthylène et sèche sur sulfate de sodium. Après concentration à sec sous pression réduite on isole 7 g d'huile brute que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice. L'élution au chlorure de méthylène-acétone 9 : 1 nous permet d'isoler 1,35 g de 14 à F = 74°-76° après recristallisation de l'éther iso ; Rdt = 68 % ; Rf = 0,55 (chlorure de méthylène-acétone 9 : 1). Au cours de la chromatographie on isole également 0,4 g de l'oléfine (E) correspondant à la déshydratation de l'alcool. Rdt = 20 % à F = 150°-152° ; (microanalyse, IR, UV, RMN).

Analyse : C₁₂H₁₃N₅O = 243,27 (C, H, N)

IR : $\nu_{\max}$ = 1770 cm⁻¹ (CO β -lactame) ; 1550 cm⁻¹ (tétrazole) ; 1498 cm⁻¹ (CH₂)

UV : $\lambda_{\max}$ = 236 nm (inflexion) ϵ = 9400

RMN : δ = 1,61 (d, CH₃ en 4, J = 7) ; 3,09 (m, CH₂CO) ; 4,39 (m, H en 4) ; 5,72 (s, CH₂) ; 7,39 (s, 5 H aromatiques)

4-Méthyl-1-(1H-tétrazol-5-yl) 2-azétidinone (4-R,S) 15

0,5g du β -lactame 14 sont dissous à chaud dans 10 cm³ d'éthanol pur, puis on ajoute sous azote 0,2 g de palladium sur charbon à 18 %. On porte à reflux et on hydrogène sous vive agitation. Après 45 mn on filtre le catalyseur et on rince abondamment à l'alcool. Par concentration de la solution alcoolique on isole 0,35 g de résine brute. De la purification par chromatographie sur gel de silice et élution à l'acétone à 4 % d'eau, on isole 0,2 g d'une résine incolore. Rdt = 63 % CCM : Rf = 0,1 à 0,2 (acétone à 4 % d'eau).

Analyse : C₅H₇N₅O = 153,144 (C, H, N)

IR : $\nu_{\max}$ = 3400 cm⁻¹ (=C-NH) ; 1794-1770 cm⁻¹ (CO β -lactame) ; 1592-1552 cm⁻¹ (tétrazole)

UV : $\lambda_{\max}$ = 223 nm (ϵ = 8950)

RMN (DMSO) : δ = 1,53 (d, CH₃, J = 6) ; 3,20 (m, CH₂CO) ; 4,33 (m, H en 4)

3-Hydroxy-N-[2-(phénylméthyl) 2H-tétrazol-5-yl] 1-propanamide 16

A la solution chlorométhylénique de l'alane 12 (préparée comme précédemment) et refroidie à 0°C on ajoute en 15 mn sous atmosphère d'azote 10,1 cm³ de propiolactone pure redistillée. On laisse revenir à température ambiante et on chauffe 1 h à reflux. On hydrolyse sur un mélange de 400 g de glace et 250 cm³ de HCl 2N et agite vigoureusement 1 h 30 avec 200 cm³ de chlorure de méthylène. On décante et extrait encore 2 fois. On lave une fois à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. Par concentration à sec, on récupère 21 g d'une huile jaune. La purification par chromatographie sur gel de silice et élution au chlorure de méthylène-acétone 7 : 3 permet d'isoler 6,5 g de 16 à F = 118°-120° ; Rdt = 33 %.

La recristallisation d'un échantillon dans le mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique fournit le produit à F = 124°-125° ; Rf = 0,2 (chlorure de méthylène-acétone 7 : 3)

Analyse : C₁₁H₁₃N₅O₂ = 247,259 (C, H, N)

IR : $\nu_{\max}$ = 3620 cm⁻¹ (OH, primaire) ; 3420-3300-3240 cm⁻¹ (OH, NH) ; 1710 cm⁻¹ (CO) ; 1560-1542 cm⁻¹ (tétrazole et amide secondaire) ; 1498 cm⁻¹ (CH₂)

RMN : δ = 2,75 (t, mal résolu, CH₂CO) ; 3,97 (t, CH₂OH, J = 5,5) ; 3,07 (OH) ; 5,71 (s, CH₂) ; 7,37 (s, 5 H aromatiques) ; 10,0 (sl, NH)

3-Méthoxy-N-[2-(phénylméthyl) 2H-tétrazol-5-yl] 1-propanamide 17

On dissout 6,5 g de 16 dans 26 cm³ de pyridine pure. A cette solution agitée à 0°C on ajoute sous atmosphère d'azote 6,02 g de chlorure de méthanesulfonyle (soit 4,1 cm³, 2 éq.). On laisse revenir à température ambiante et on agite encore 15 mn. La solution réactionnelle est précipitée sous vive agitation dans 500 cm³ d'eau glacée et abandonnée 1 h à 0°. On isole, après avoir essoré, lavé à l'eau et séché sous vide, 7,75 g de 17 à F = 107°-108° ; Rdt = 90 %. La recristallisation du chlorure de méthylène-éther isopropylique fournit un échantillon à F = 108° ; Rf = 0,4 (chlorure de méthylène-acétone 7 : 3).

Analyse : $C_{12}H_{15}N_5O_4S = 325,349$ (C, H, N, S)

IR : $\nu_{\max} = 3420, 3390, 3310, 3240 \text{ cm}^{-1}$ (NH) ; 1723 cm^{-1} (CO) ; $1560-1540 \text{ cm}^{-1}$ (tétrazole et amide secondaire) ; 1358 cm^{-1} , 1175 cm^{-1} (SO_2)

UV : $\lambda_{\max} = 230 \text{ nm}$ (inflexion $\epsilon = 8000$)

RMN : $\delta = 3,03$ (t, CH_2CO , J = 6) ; $3,06$ (s, SO_2CH_3) ; $4,63$ (t, CH_2OSO_2 , J = 6) ; $5,80$ (s, $CH_2\phi$) ; $7,47$ (s, 5 H aromatiques) ; $9,6$ (NH)

1-[2-(Phénylméthyl) 2H-tétrazol-5-yl] 2-azétidinone 18

On met en suspension sous azote 0,198 g de potasse pulvérisée (3 mmoles) et 0,161 g de bromure de tétrabutylammonium (0,5 mmole) dans 25 cm^3 du mélange : chlorure de méthylène-acétonitrile 19 : 1.

A cette suspension agitée à température ambiante on ajoute goutte à goutte en 6 h une solution de 0,813 g de 17 (2,5 mmoles) dans 25 cm^3 du mélange de solvant $CH_2Cl_2-CH_3CN$ 19 : 1. On agite encore 1/2 h à température ambiante puis on filtre l'insoluble et rince abondamment au chlorure de méthylène. L'évaporation à sec fournit 0,6 g de résine marron que l'on chromatographie sur gel de silice. L'élution au chlorure de méthylène-acétone 9 : 1 permet d'isoler 0,3 g de 18 à F = 86° ; Rdt = 52 % ; CCM : Rf = 0,45 (CH_2Cl_2 -acétone 9 : 1). On isole également 8 % de l'otéfine correspondant à la déshydratation F = 160°-162° (analyse, IR, RMN).

Analyse : $C_{11}H_{11}N_5O = 229,243$ (C, H, N)

IR : $\nu_{\max} = 1780 - 1770 \text{ cm}^{-1}$ (CO β -lactame) ; 1556 cm^{-1} (tétrazole) ; 1498 cm^{-1} (ϕC)

RMN : $\delta = 3,24$ (t, CH_2CO , J = 4,5) ; $3,86$ (t, CH_2N , J = 4,5) ; $5,70$ (s, $CH_2\phi$) ; $7,37$ (s, 5H aromatiques)

1-(1H-tétrazol-5-yl)-2-azétidinone 19

A une solution tiède de 0,5 g de 18 dans 10 cm^3 d'éthanol pur on ajoute sous azote 0,2 g de palladium sur charbon à 18 %. Puis on porte à reflux sous vive agitation et on fait barboter de l'hydrogène pendant 1 h. On filtre à chaud sur hyflosupercel et rince à l'alcool. La concentration des solutions alcooliques laisse cristalliser 0,3 g de produit à F = 140°. La recristallisation dans le chlorure de méthylène fournit 0,17 g de 19 à F = 144°-145° ; Rdt = 56 % ; Rf = 0,1-0,2 (CH_2Cl_2 -MeOH 8 : 2).

Analyse : $C_4H_5N_5O = 139,117$ (C, H, N)

IR (Nujol) : $\nu_{\max} = 1766 \text{ cm}^{-1}$ (CO β -lactame) ; $1586-1600 \text{ cm}^{-1}$ (tétrazole)

RMN (DMSO) : $\delta = 3,33$ (t, CH_2CO , J = 5) ; $3,87$ (t, CH_2N , J = 5)

Références

- 1) Une partie de ce travail a été présentée, au cours des XX^e Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique, à Chatenay-Malabry, 10-12 Juillet 1984 : cf. Actualités de Chimie Thérapeutique 12, 217-237 (1985)
- 2) A. Andrus, B. Partridge, J.V. Heck et B.G. Christensen ; Tetrahedron Letters 25, 911 (1984)
- 3) M. Klich et G. Teutsch ; Tetrahedron Letters 25, 3849 (1984)
- 4) M. Klich et G. Teutsch ; Tetrahedron, article précédent
- 5) R.B. Sykes et I. Phillips ; J. Antimicrob. Chemother. Suppl. E to Vol. 8 : AZTHREONAM, a Synthetic Monobactam (1981)
- 6) I. Ernest, in Chemistry and Biology of β -lactam Antibiotics, Vol. 2, R.B. Morin and M. Gorman (ed.) - Academic Press - 1982, pp. 315-360
- 7) R.W. Ratcliffe and G. Albers-Schönberg, in Chemistry and Biology of β -lactam Antibiotics, Vol. 2, R.B. Morin and M. Gorman (ed.) - Academic Press-1982, pp. 227-313
- 8) R.B. Morin, B.G. Jackson, R.A. Mueller, E.R. Lavignino, W.B. Scanlon et S.L. Andrews ; J. Amer. Chem. Soc. 91, 1401 (1969)
- 9) B. Coene, A. Schonck, J.M. Dereppe et M. Van Meerssche ; J. Med. Chem. 27, 694 (1984)

- 10) R.A. Henry et W.G. Finnegan ; J. Amer. Chem. Soc. 76, 923 (1954)
- 11) F. Dardoize, J.L. Moreau et M. Gaudemar ; Bull. Soc. Chim. Fr. 5, 1668 (1973)
- 12) P.F. Bevilacqua, D.D. Keith et J.L. Roberts ; J. Org. Chem. 49, 1430 (1984)
- 13) A. Arrieta, J.M. Aizpurua et C. Palomo ; Synthetic communications, 12, 967 (1982)
- 14) O. Mitsunobu, M. Wada et T. Samo ; J. Amer. Chem. Soc. 94, 679 (1972)
- 15) H. Takahata, Y. Ohnishi, H. Takehara, K. Tsuritani et T. Yamazaki ; Chem. Pharm. Bull 29, 1063 (1981)
- 16) Nous tenons à remercier Monsieur J.F. Chantot qui a bien voulu effectuer la recherche de l'activité antibiotique de ces composés.