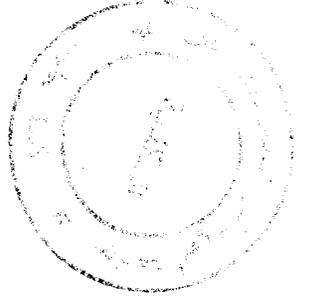


M/500.111.

Republique Algérienne Démocratique & Populaire



Université de Tlemcen

Institut de Sciences Exactes

Inscrit Sous le N°:
Date le: 18 AVR 2011
Code: 4758

**SYNTHESE ET EVALUATION
BIOLOGIQUE DE
MONOBACTAMES
ANTIBACTERIENNES**

Thèse de MAGISTER

Présentée par

MELLE SAMIA BENSALEM

Inscrit sous le N°:
Date le: 22/09/2011
Code: 4758

Président : Mr A. BABA-AHMED Professeur

Examineurs { Mr B. TABTI Chargé de Cours
Mr D. BENOUALI Chargé de Cours

Invité : Mr K. BOUCHERIT

Directeur de Thèse : Mr KAJIMA MULENGI Professeur



SOMMAIRE

Introduction & bibliographie	1
But des travaux	39
Bibliographie	46
Chapitre I	61
1 - Synthèse des réactifs de départ	62
2 - Lactamisation	78
Bibliographie	103
3 - Partie expérimentale	109
Chapitre II	115
1 - Fonctionalisation	116
Bibliographie	195
2 - Partie expérimentale	199
Annexe	216
Activité biologique	217
Conclusion	223

Remerciements :

Le présent travail a été effectué au laboratoire de synthèse organique de l'Université de Jlemcen, sous la direction de Monsieur le professeur Kajima Mulengi à qui je suis particulièrement reconnaissante de m'avoir suggéré ce sujet de recherche et de m'avoir aidé dans sa réalisation avec ses fructueux conseils..

J'exprime mes vifs remerciements à Monsieur A. Baba-Ahmed professeur à l'Université de Jlemcen qui m'a fait l'honneur de présider le jury.

Ma gratitude va également à Messieurs B. Jabti et D. Benouali chargés de cours à l'Université de Jlemcen qui ont aimablement accepté de juger ce travail.

Je remercie également Monsieur le professeur Boucherit de l'Université de Jlemcen pour les tests biologiques.

Je remercie particulièrement tous mes ami(es) et mes camarades de laboratoire pour leur amitié.

Enfin je remercie ma famille pour leur aide et leur soutien moral.

à mon père



PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

&

INTRODUCTION



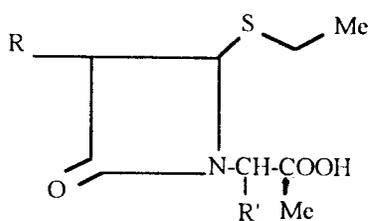
INTRODUCTION

Mise au point

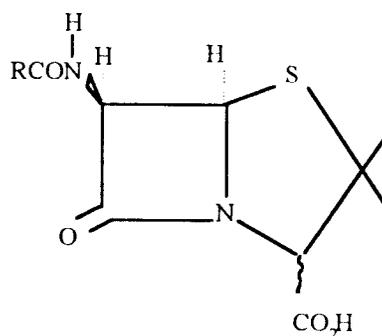
Malgré la découverte d'un très grand nombre de nouveaux antibiotiques et l'élucidation de leurs structures, seules quelques structures de base correspondent aux plus intéressantes molécules thérapeutiques. Comme d'autres classes d'antibiotiques, les β -lactames subissent également une résistance de la part de bactéries⁽¹⁾. En dépit de cette situation dynamique de changement de susceptibilité et changement d'organisme, les β -lactames ont acquis une place effective d'agents thérapeutiques. Leur classe représente aujourd'hui environ 60% du marché mondial des antibiotiques⁽²⁾.

1 - Généralités :

Les β -lactames sont définies par leur formule chimique, un cycle β -lactame qui comporte une fonction amide (CONH) et auquel sont associés des substituants. A la famille des pénicillines correspondent plusieurs groupes de molécules, représentées par la formule suivante



Structure générale



Pénicillines (1929)

Ce sont :

1 - Les pénames (3) :

C'est la dénomination actuelle des anciennes pénicillines. Leur cycle pentagonale se distingue de celui des autres groupes par la présence d'un atome de soufre en position 1 et de deux radicaux méthyle en position 2. Le radical carboxyle en position 3 peut être transformé en un sel de sodium, de potassium ou un ester. Les pénames diffèrent entre eux par la nature du radical R. porté par



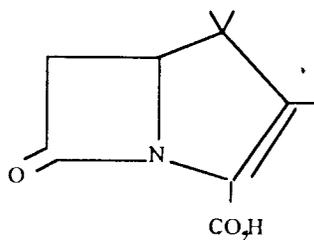
le carbone C₆ qui est l'origine des sous-familles des pénicillines : pénicillines G, méticilline, amino pénicillines, uréido pénicillines, etc...

2- Les pénèmes :

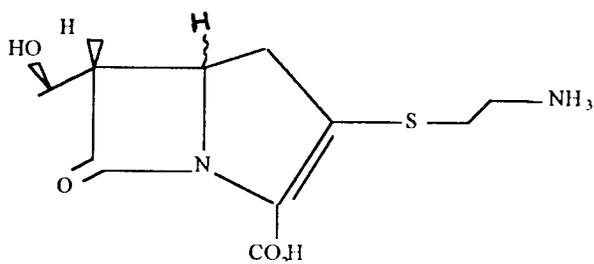
On distingue :

- Les carbapénèmes parmi lesquels on a :
- La thiénamycine et dérivés
- les N-formimidoyl-thiénamycines appelées généralement les imipénèmes⁽⁴⁾.
- Isopropylcarbapénèmes
- Ethylcarbapénèmes
- Les sulfopénèmes tels que le sulbactame⁽⁵⁾.
- Les oxapénèmes ou acide 2 clavènes, ont une constitution chimique particulière: position 1 occupée par un oxygène, absence de double liaison 2-3 et absence de chaîne latérale en C₆.

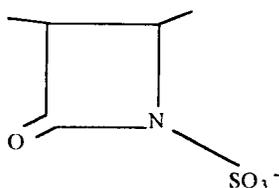
Les sulbactames et acide clavulanique sont des inhibiteurs de β - lactamases^(3c).



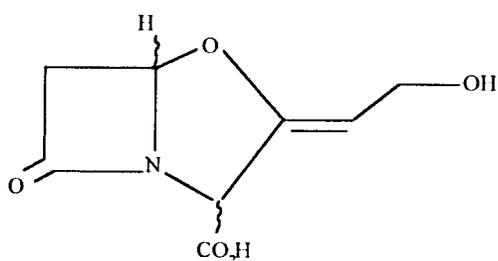
Carbapénème



Thiénamycine.



Sulbactame

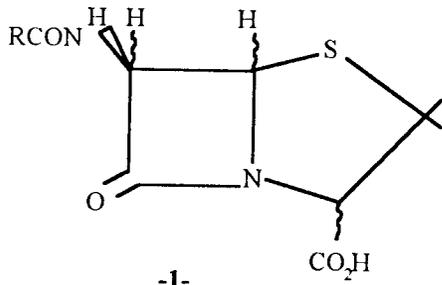


Acide clavulanique

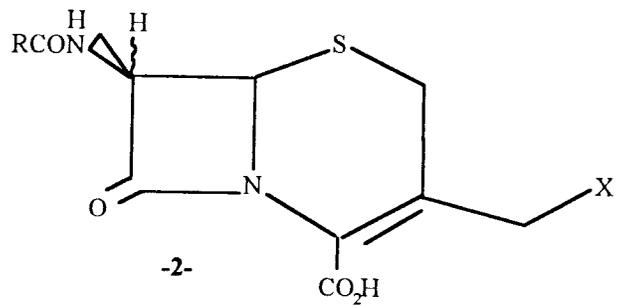


Nomenclature :

Structures de base d'importantes catégories de β -lactames :



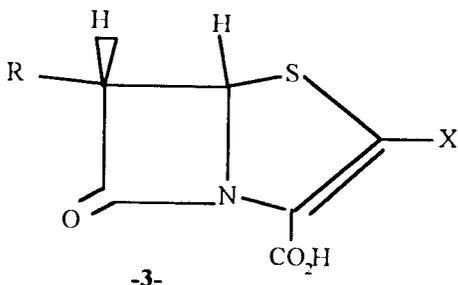
pénicillines (1929)



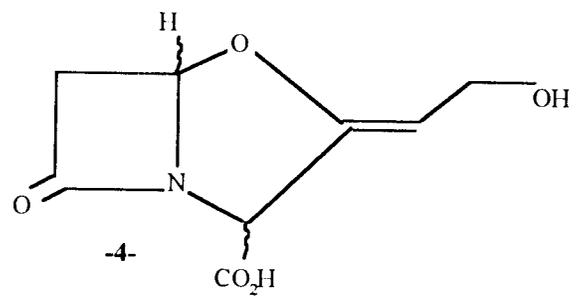
Céphalosporines : R2 = H (1945)

Céphamycines : R2 = H (1971)

Chitinovosines : R2 = H (1984)



Pénèmes synthétiques (1977)



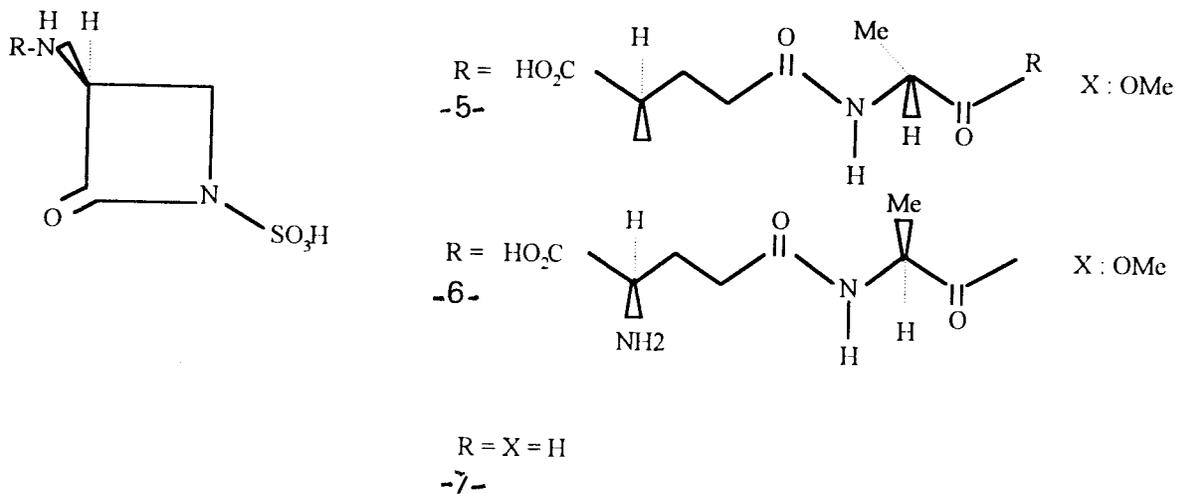
Acide clavulanique



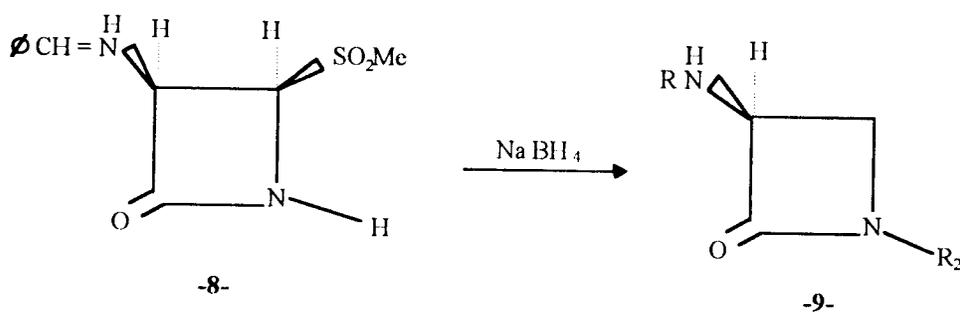
2 - Fonctionalisation des β -lactames :

a - Exemple : Synthèse de 3-formamido, 3-acyl-amino monobactames :

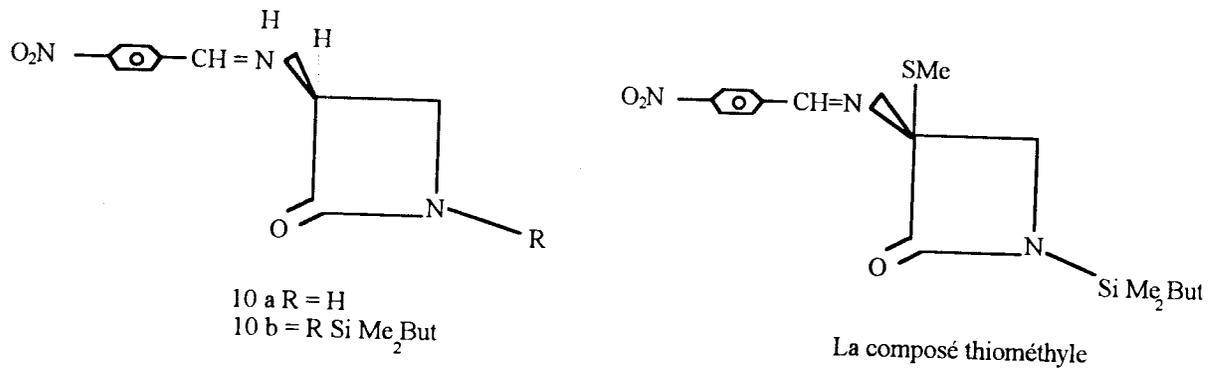
Les β - lactames monocycliques comme la sulfazécine **5** et l'isosulfazécine **6**, isolées à partir de souches bactériennes, sont très utilisées dans la synthèse d'un grand nombre de dérivés d'acide 3- amino monobactame **7**.



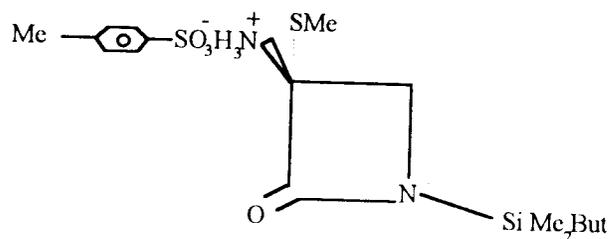
Les substituants α - formamido en position C₆ et C₇ des pénicillines (9,10) et céphalosporines leur confèrent une stabilité aux β - lactamases. De ce fait, Clive et collaborateurs⁽¹¹⁾ se sont intéressés à la synthèse et à l'étude de l'activité biologique de 3-formamido β -lactames. Le composé 4méthylsulphonyl azétidinone **8**, résultant de la réduction du cycle thiazolidine des pénicillines, donne après réduction par NaBH₄, l'azétidinone **9** (8,12).



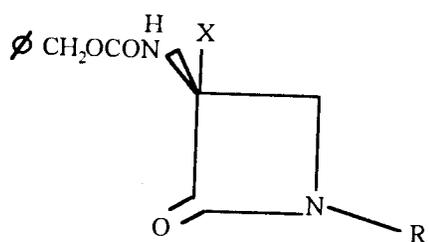
La réduction de l'imine et sa condensation avec le p-nitro benzaldéhyde donne la base de Schiff **10**, le proton H₃ étant substitué par (MeS) le groupe thiométhyle⁽¹³⁾.



Le désavantage de cette réaction est qu'il ya en même temps méthylation de l'azote azétidinique et de la position C₃ de la β -lactame **10**. Cependant, après silylation de l'azote, on obtient le thiométhyle en position C₃ uniquement. La condensation de ce produit avec le p-nitro benzaldéhyde donne l'imine en position C₃. Le proton H₃ est facilement converti en thiométhyle par le dibutylonate (D.B.U) car le cycle lactamique est très tendu et risque de s'ouvrir avec d'autres bases. Le composé est converti par l'acide p-toluène sulphonique (A.P.T.S) monohydraté en son sel **11** qui est lui même converti en N-benzyl oxycarbonyle.



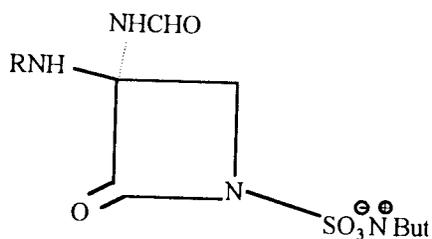
L'oxydation du sulfure, suivie d'un traitement avec l'ammoniac dans THF et formylation, donne la formamido azétidinone **12**.



-12-

X = NHCHO, R = H

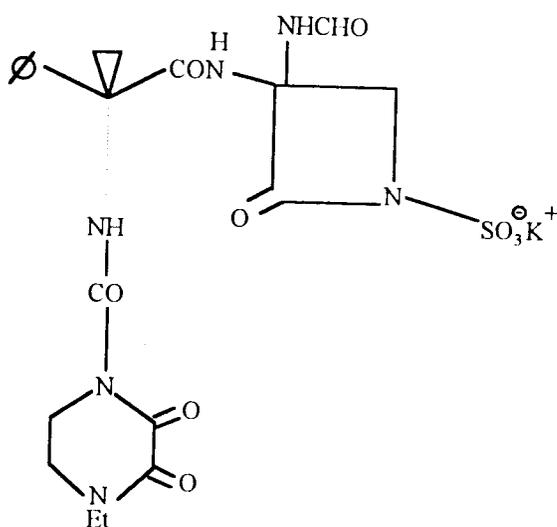
La sulphonation de ce dernier par le tertibutyl sulfonate pyridine suivie d'une hydrogénation catalytique donne le composé 13 avec 94 % de rendement.



-13-

R = H

L'acylation de 13 par le chlorure d'acide chiral en présence d'oxyde de propylene donne le composé 14 avec un mélange de diastéréoisomères. Le β -lactame 14 possède une activité antibactérienne modérée⁽¹¹⁾.



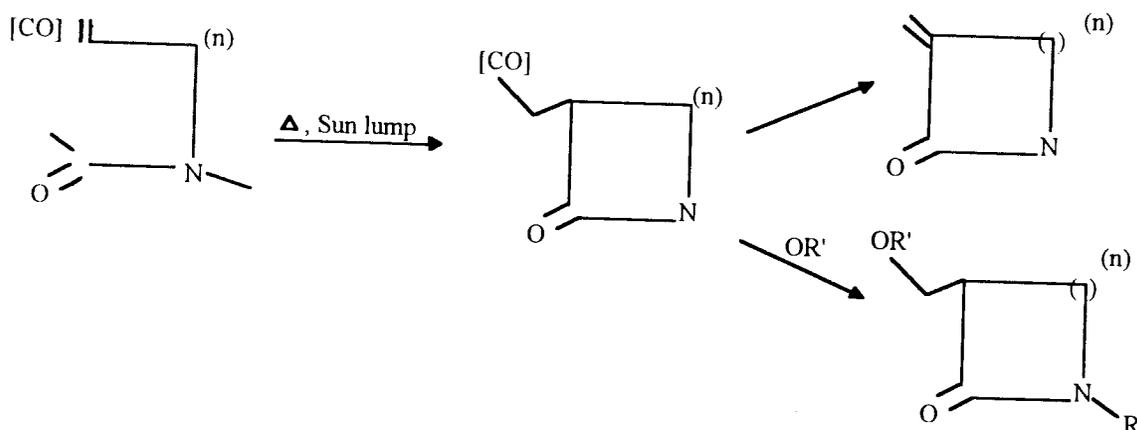
-14-



3- Diverses synthèses de β -lactames.

a- Utilisation d'intermédiaires du cobalt.

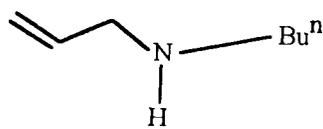
Les carbamyl cobalt insaturés, salophènes, subissent un clivage homolytique pour produire les radicaux carbamyle qui, après cyclisation, conduisent à la fonctionalisation des β, γ , et δ lactames. La famille des antibiotiques β -lactames a acquis une position importante en chimiothérapie ces dernières années⁽¹⁴⁾, ce qui attire le chimiste Organicien à trouver de nouvelles approches synthétiques de β -lactames et améliorer leur activité⁽¹⁵⁾. Les α et γ lactames sont aussi intéressantes^(16,17). Dans des travaux récents⁽¹⁶⁾, les réactions utilisant les radicaux (Co) comme intermédiaires, montrent un clivage homolytique facile d'un bon nombre d'alkyl et dialkyl cobalt. L'application des réactifs carbamyl cobalt insaturés, salophènes, à la synthèse de β -lactames se fait avec chauffage⁽¹⁸⁾.



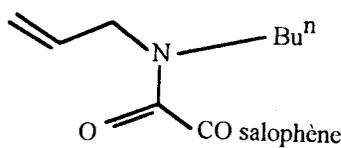
L'acylation de la N-butyl 2 propèneamine 15 avec le phosgène, donne le chlorure de carbamyle qui réagit immédiatement pour donner le carbamyl cobalt de sodium 16, sous forme de cristaux rouges avec 54 % de rendement⁽¹⁸⁾. L'irradiation d'une solution de cobalt salophène 16 dans le chlorure de méthylène, utilisant une lampe de 300 watts donne la 3-cobalt salophène méthyl β -lactame 17. Cette dernière est produite à partir de 16 suivant les séquences suivantes :



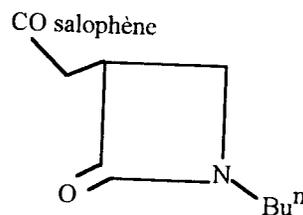
- Clivage homolytique du radical carbamyle 18
- Cyclisation du 18 exo
- Piègage du radical du composé 11 par $[\text{Co}^{2+}]$ (20)



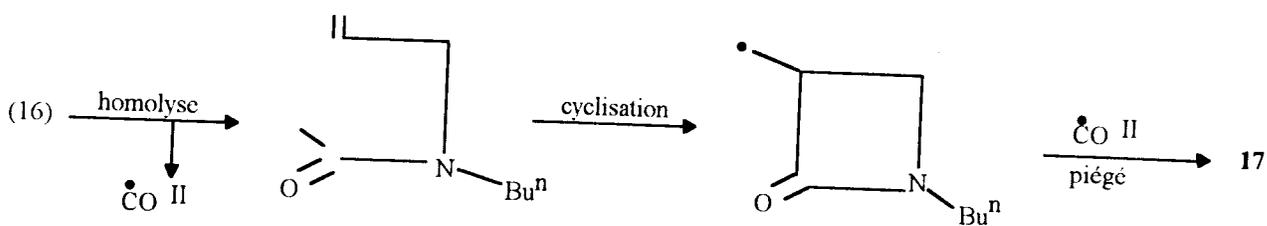
-15-



-16-

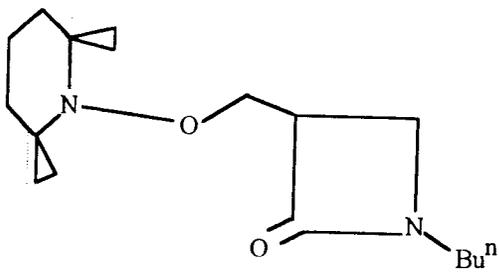


-17-

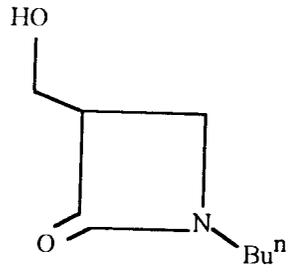


Une solution de la β -lactame 17 est chauffée à reflux dans le toluène en présence d'oxyde de tétraméthyl- pipéridine pour donner l'adduit 20 qui après hydrogénolyse, donne la α -hydroxyméthyl β -lactame 21 (20). Un chauffage prolongé du carbamyl cobalt salophène permet d'isoler le composé 22.

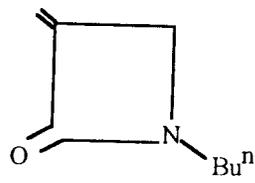
La synthèse de 3-hydroxyméthyl β -lactame à partir de carbamyl cobalt salophène par cyclisation avec $[\text{CO}^{2+}]$, relève de nouvelles approches vers d'importants antibiotiques β -lactamiques notamment la thiénamycine.



-20-



-21-



-22-

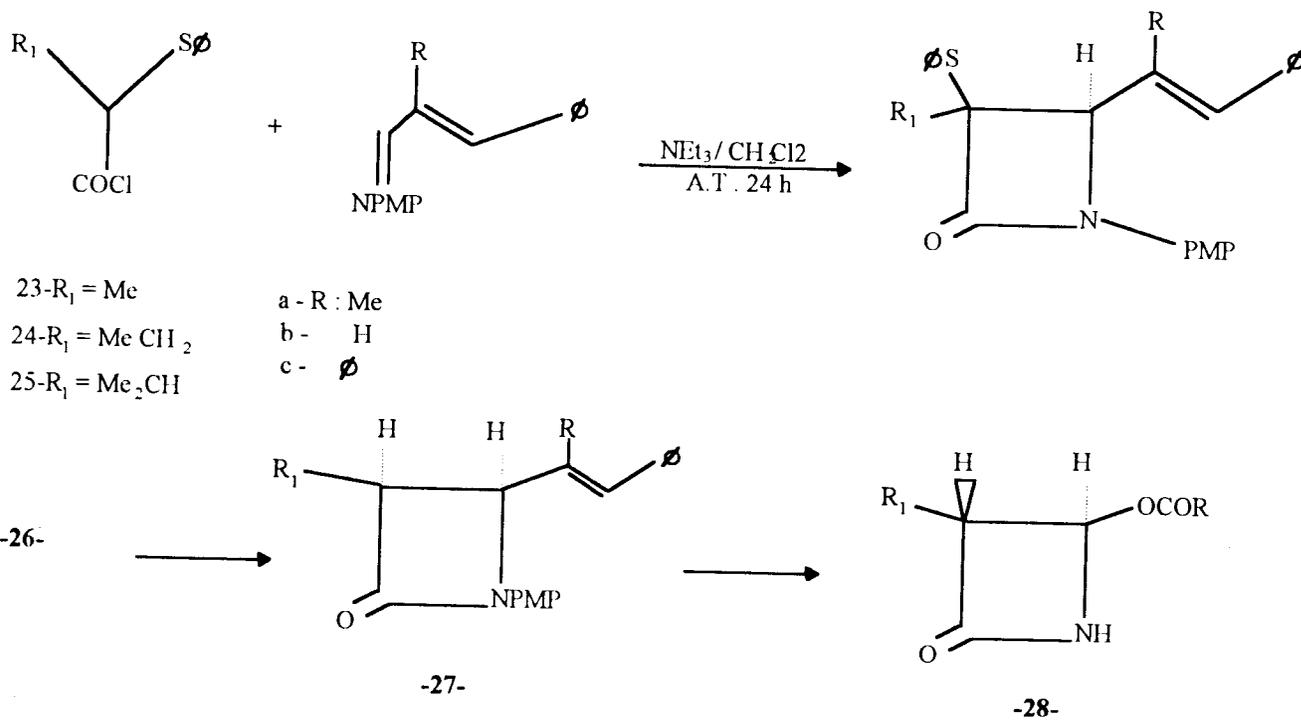


b- Voie générale de synthèse de 3-alkyl β - lactames :

Récemment a été mise au point la condensation imine - α bromoester pour la synthèse des 3alkyl β -lactames substituées⁽²¹⁾.

La cycloaddition cétène -imine, ou chlorure d'acide-imine sont des méthodes efficaces pour la construction d'azétidin-2-one. Cependant, la préparation directe de 3-alkyl β -lactames à partir de monoalkyl-cétènes, obtenus à partir de chlorures d'acide correspondants, est souvent limitée ⁽²⁵⁾.

D'un autre point de vue, il n'ya pas de méthodes précises pour la synthèse de 3-alkyl β -lactames à partir d'une approche cétène-imine ⁽²⁶⁾. La condensation du chlorure **23**, α -phényl thio propanoyl, avec l'imine dérivant des α -méthyl cinnamaldéhyde et p- anisidine ⁽²⁷⁾, sous des conditions standard, donne le 3-méthyl-3- phénylithio β - lactame **26** avec 97 % de rendement. Les isomères cis, trans sont dans un rapport de 80 : 20 ⁽²⁹⁾.



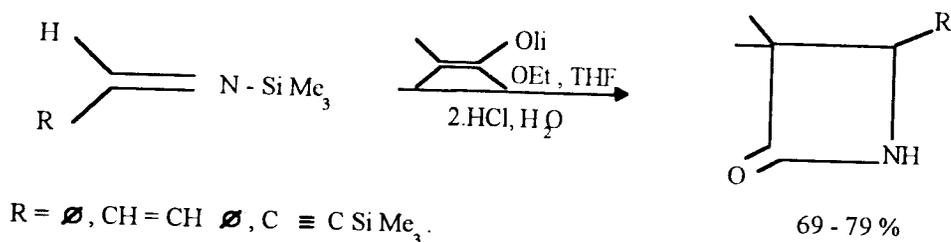
Le mélange d'isomères traité à reflux dans le toluène avec un léger excès d'hydruure de tributyl étain en présence d'azoisobutyronitrile (AIBN) comme catalyseur ⁽³⁰⁾, donne le composé **27** avec 85 % de rendement dans un rapport cis,trans de 92 : 8. L'extension de cette méthode à la préparation de 3-éthyl



et 3-isopropyl β -lactames conduit à un rendement de 86 % et 95 % respectivement. La stéréosélectivité de la cycloaddition s'améliore avec des bases de Schiff encombrées ⁽³¹⁾. L'isomère cis est majoritaire. Cette stéréosélectivité dépend aussi du choix du solvant ⁽³²⁾. La stéréosélectivité cis tient compte de l'attaque du chlorure **23** par la face arrière du cycle azétidinone, étant donné que les substituants C₃ et C₄ sont volumineux. Les imines possédant un substituant alkyle ou un carbonyle en α de l'azote donnent des 3-alkyl, 3-phényl thio β -lactames avec d'excellents rendements ⁽³³⁾.

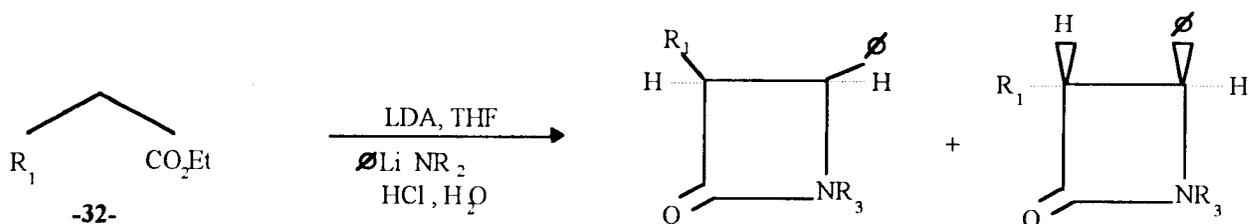
c - Réactions des esters et des imines.

Les esters énoliques et les imines N- triméthyl silyles réagissent pour donner les β -lactames non substituées sur l'azote. La stéréochimie de la réaction dépend de la géométrie de l'ester énolique. L'énolate E donne souvent les *cis* β -lactames, l'énolate Z, quant à lui, donne un mélange équimolaire de *cis* et *trans* β -lactames. L'utilisation du composé β -hydroxy-butyrate d'éthyle permet la préparation de β -lactames intermédiaires dans la synthèse des carbapénèmes⁽³⁴⁾. La réaction entre les réactifs de Reformatsky et les imines pour former des β -lactames a été étudiée en premier lieu par Gilman et Speeter⁽³⁵⁾. Récemment, Bergbreiter et Newcomb ont refait la même réaction avec l'ester d'énolate de lithium remplaçant les réactifs de Reformatsky classique^(36,37). Une autre approche a été faite dans notre laboratoire^(10,9). La condensation ester-imine pour donner des β -lactames n'a pas été explorée en dehors du contexte de la synthèse des carbapénèmes. Il est possible que seul un certain type d'esters et d'imines soient utilisables dans ce processus. Deok et collaborateurs⁽³⁴⁾ ont effectué la condensation d'esters α thiophénoxy énoliques et d'imines N triméthyl silyle, pour obtenir des β -lactames non substituées en α de l'azote. Les imines N triméthyl silyles dérivant du benzaldéhyde, cinnamaldéhyde et propargaldéhyde réagissent avec l'énolate de lithium de l'isobutyrate d'éthyle pour donner des β -lactames avec de bons rendements⁽³⁴⁾.



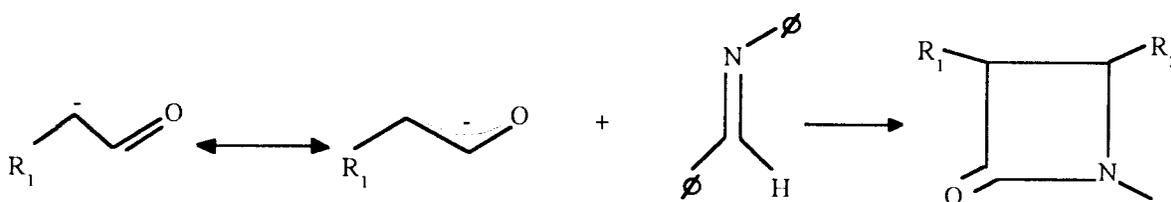
Les α -thiophénoxy acétale d'éthyl et α thiophénoxy propionate d'éthyle réagissent avec la N(-triméthylsilyl)benzaldimine pour donner un mélange de stéréoisomères de β -lactames^(34,37). Par contre, la réaction avec les esters butyrate et isovalérate conduit à un faible rendement en β -lactames⁽³⁴⁾.





R_1 : H, Me, Et, *i*Pr, *t*Bu.

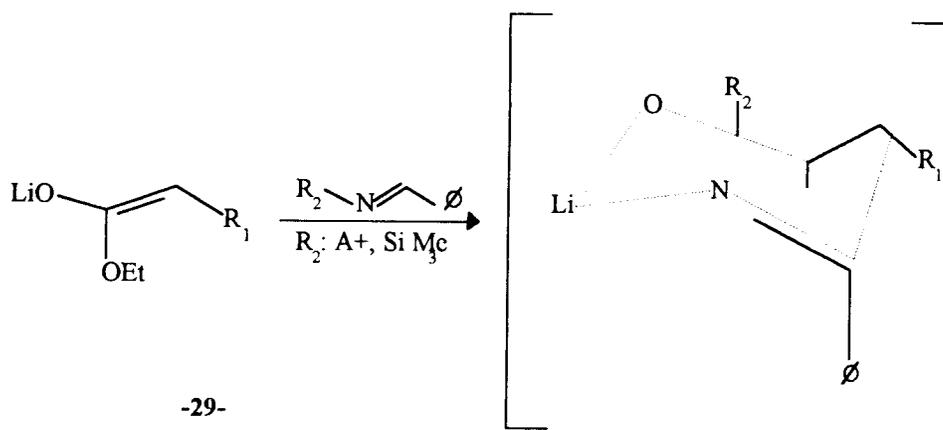
avec $R = H, Me, tBu$ les rendements varient de 14 % à 40 %, alors qu'avec $R = Et, iPr$ les rendements sont de l'ordre 80 %. Ces résultats peuvent être expliqués d'une part, par la stabilisation de la charge négative par résonance et d'autre part par l'effet donneur de R ^(34,38).



Les réactions bimoléculaires sont conditionnées par la facilité d'approche du réactif. L'accessibilité du centre sensible aux attaques extérieures peut être gênée par l'encombrement à son voisinage. L'acétate d'éthyle et le propionate d'éthyle, traités avec la benzyldène-aniline sous les mêmes conditions n'ont pas donné de β -lactames^(35,39).

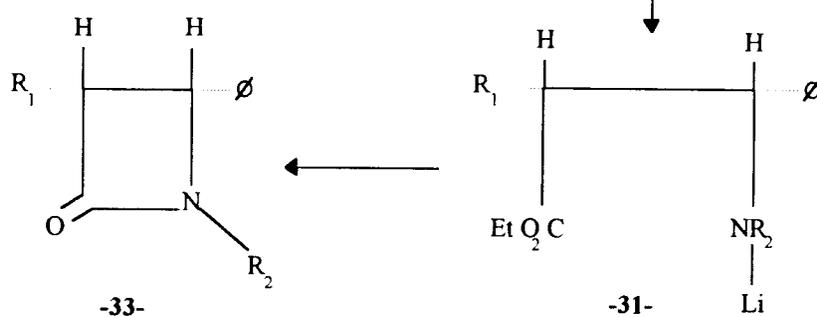
En fait, les produits $MeCH_2CO_2Et$ et $iPrCH_2CO_2Et$ réagissent faiblement avec la benzyldène pour donner des β -lactames⁽⁴⁰⁾. Ainsi, il semble exister une légère différence dans le comportement des *N*-triméthyl silyl et les *N*-aryl imines⁽⁴⁰⁾. Le plus intéressant dans les réactions précédentes est la stéréosélectivité *cis*. Ceci peut être expliqué par une phase de transition similaire à celle fréquemment utilisée dans la rationalisation stéréochimique pour les condensations aldoliques⁽⁴¹⁾.





-29-

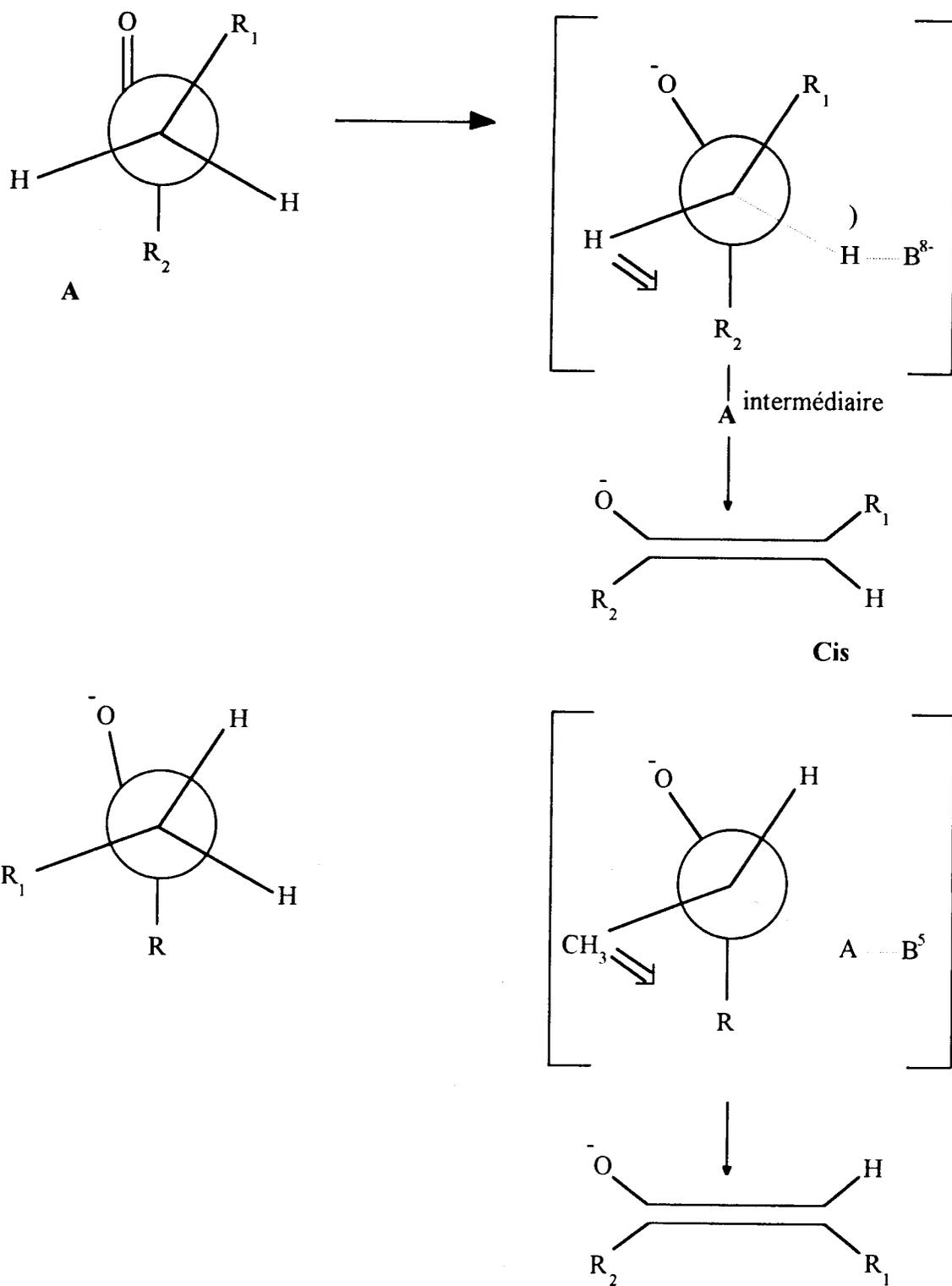
-30-



-33-

-31-



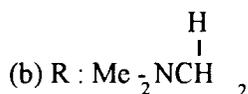
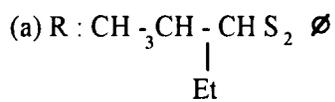
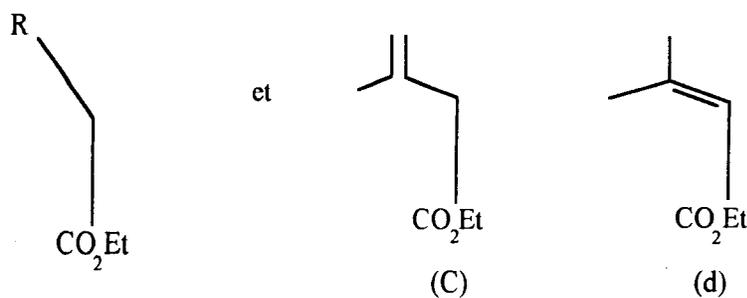


Etats de transition de formation d'énolates cis et trans dans le cas de condensations aldoliques.

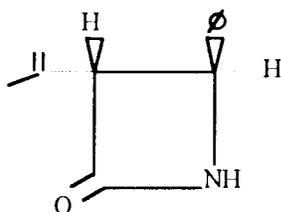


La réaction de l'ester **32** avec le diisopropylamide de lithium donne l'énolate (E) **29**. Il semble que l'addition des imines au produit **29**, en passant par l'état de transition **30** donne l'adduit erythro **31** qui, après cyclisation, donne la β -lactame cis⁽³⁹⁾. Ceci laisse prévoir que les imines utilisées sont de géométrie trans. En vue de déterminer l'effet de la géométrie de l'énolate sur la stéréochimie de la condensation ester-imine, des expériences ont été effectuées en utilisant une paire d'ester-imine selon quatre procédures différentes A,B,C et D⁽³⁵⁾. Les énolates -E- et -Z- sont préparés selon la procédure de Ireland⁽⁴²⁾. Les méthodes A et B donnent principalement l'énolate E dans le THF. Dans la méthode C, l'énolate Z est prédominant dans le THF-hexaméthyl phosphoramide (HMPA). Finalement, la méthode D donne l'énolate (E) dans le THF-HMPA. On tire de ces expériences que l'énolate E, utilisé dans le THF, donne les β -lactames cis. Par contre, quand les imines N triméthyl silylées sont traitées avec l'énolate Z, on obtient un mélange équimolaire de stéréoisomères⁽³⁵⁾. Le solvant HMPA affecte uniquement les imines N triméthyl silylées au stade de la régénération de l'énolate. La géométrie des énolates joue un rôle dans la stéréochimie au cours de la condensation avec les imines. On note que la HMPA exerce un effet sur la réaction avant la formation de l'énolate. Par conséquent, ces expériences montrent que les N aryl β -lactames ($R_3 = \phi$) s'isomèrisent facilement si on les traite avec une base forte dans le THF - HMPA,⁽³⁵⁾ où elles subissent une condensation. Alors que les β -lactames non substituées et les N-trialkyl silyl β -lactames résistent à l'isomérisation dans les mêmes conditions⁽⁴⁷⁾. Ainsi, la différence de comportement réactionnel de la N-triméthyl -silyl et les N-aryl imines dans le HMPA, réside dans la facilité avec laquelle le produit β -lactame s'isomérise. Ces expériences suggèrent que les énolates (Z) ne peuvent être additionnés aux imines que via un état de transition similaire à **30**⁽³⁵⁾. Divers esters ayant d'autres fonctionnalisations ont été examinés.

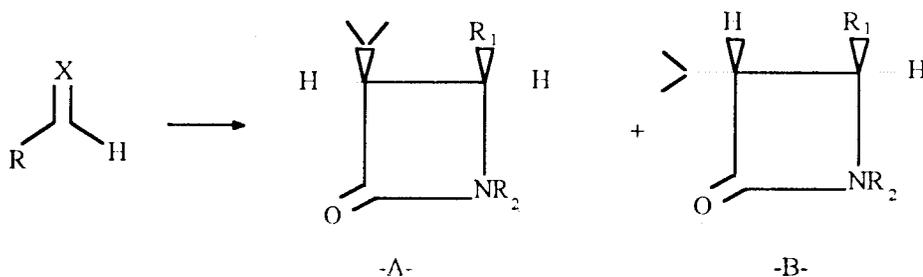




L'ester (a) se comporte réactionnellement comme l'isovalérate d'éthyle donnant la β -lactame cis, avec un mélange équimolaire de diastéréoisomères. On décèle quelques traces de β -lactames trans⁽³⁵⁾. Le diénolate dérivant des esters (c) et (d) donne la β -lactame trans seulement dans le THF ou le THF - HMPA.⁽³⁵⁾ Les raisons de cette stéréosélectivité ne sont pas claires⁽³⁵⁾.



Les résultats ci-dessus montrent qu'une seule variété d'esters peut être utilisée dans la condensation ester-imine. Toutes ces réactions ont été faites avec la benzaldimine. Pour être plus utile dans la synthèse des β -lactames, il est clair que cette réaction nécessite une variété d'imines, ces dernières sont les suivantes :

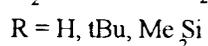
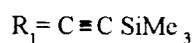
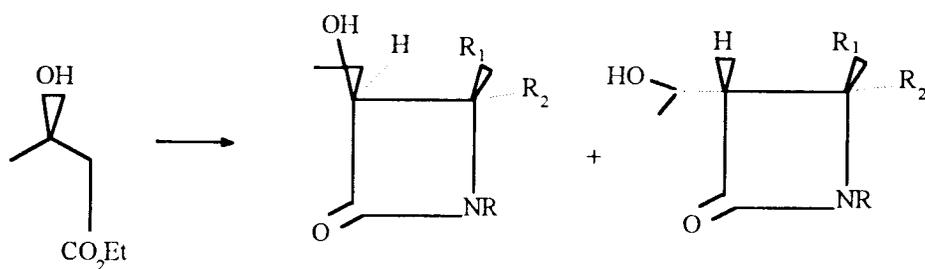


X : N SiMe₃,

X : N——OMe.



Il est encourageant de trouver qu'à l'exception de l'acroléine, tous les aldéhydes (imines) peuvent être convertis en β -lactames (A) et (B). En plus, une grande sélectivité est observée ⁽³⁵⁾. En somme, la condensation ester-imine est une réaction très prometteuse en vue de l'introduction des substituants en position C₄ du cycle β -lactame. Ainsi, la condensation du β -hydroxybutyrate d'éthyle avec les imines ^(48,49) donne un mélange partiellement séparables de β -lactames ⁽⁵⁰⁾

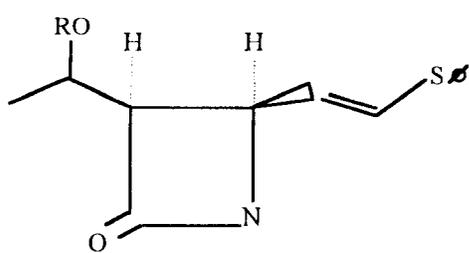


La silylation de ce mélange donne cependant un mélange de β -lactames totalement séparables. Deux aspects de ces réactions sont à prendre en considération :

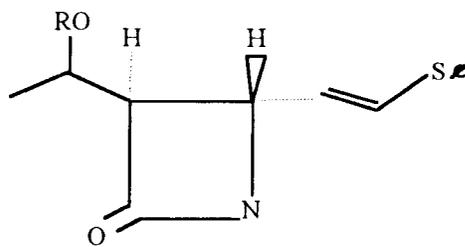
1- La condensation ester-imine donne des β -lactames difficilement séparables⁽³⁶⁾.

2- Le stéréocontrôle de la réaction n'est pas satisfaisant. Il est possible que l'origine du problème du stéréocontrôle se lie à la géométrie de l'énolate⁽⁵²⁾.

La stéréochimie est basée sur la formation de chaque énolate (E) et (Z), quoiqu'il soit possible de développer des modèles qui mènent à la formation de β -lactames (C) et (D) comme stéréoisomères majoritaires⁽⁵²⁾.



-C-



-D-

Par conséquent, on peut obtenir des β -lactames fonctionnalisées d'une manière énantiosélective. On pourrait conclure que la condensation ester-imine est très utile dans la synthèse des carbapénèmes et des d'autres antibiotiques β -lactamiques⁽³⁵⁾. En outre, la stéréochimie entre C₃ et C₄ peut être fréquemment contrôlée par sélection d'imines et les conditions réactionnelles⁽³⁵⁾.



d - synthèse à partir d'acides-amino.

Les monobactames peuvent être préparées à partir d'acides-amino. Parmi les personnes qui l'on utilisé on cite, M.J Miller ⁽⁵³⁾, T'Kametani ⁽⁵⁴⁾, A.Hassner ⁽⁵⁵⁾. Le but de cette réaction est de préparer des composés dans lesquels la stéréochimie en position 3 est contrôlée d'avance ⁽⁵⁶⁾.

Ces travaux sont axés sur ⁽⁵⁷⁾:

-La faisabilité de la méthode en négligeant l'aspect assymétrique de la réaction.

- L'utilisation de bases de Schiff benzyliéniques.

Il faut examiner et étudier :

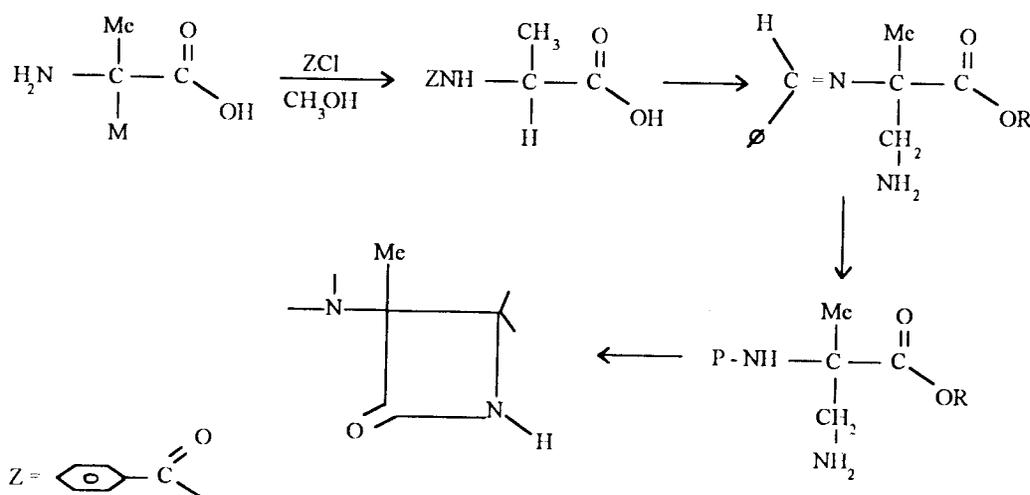
- La protection de la fonction acide de l'alanine (acide-amino).

- La protection du groupement NH₂.

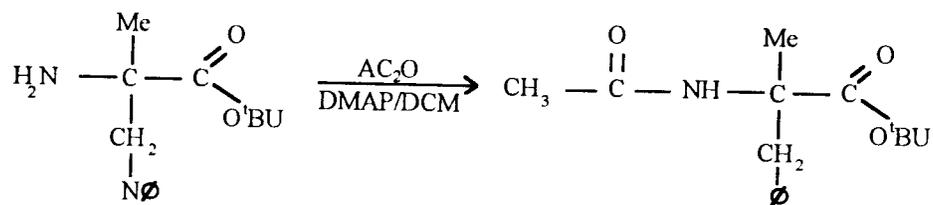
- Les réactions d'alkylation permettant l'introduction du groupe NH₂ en position β.

- Les réactions de cyclisation et les protections orthogonales.

Le schéma général est le suivant :



1- La forte polarité due au caractère peu lipophile du groupement acétamide nuit à la séparation du β -amino ester N acétylé obtenu après le clivage du phtalimide. Cette forte polarité rend difficile la purification par chromatographie sur colonne de silice⁽⁶⁵⁾.

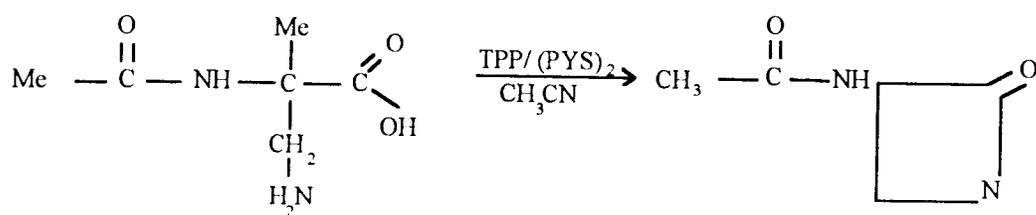


2- La faible solubilité de ce même β -amino-ester dans les solvants usuels ⁽⁶⁶⁾, laisse présager des problèmes de solubilisation au cours des essais de cyclisation ⁽⁵⁴⁾. Les conditions de cyclisation doivent en particulier :

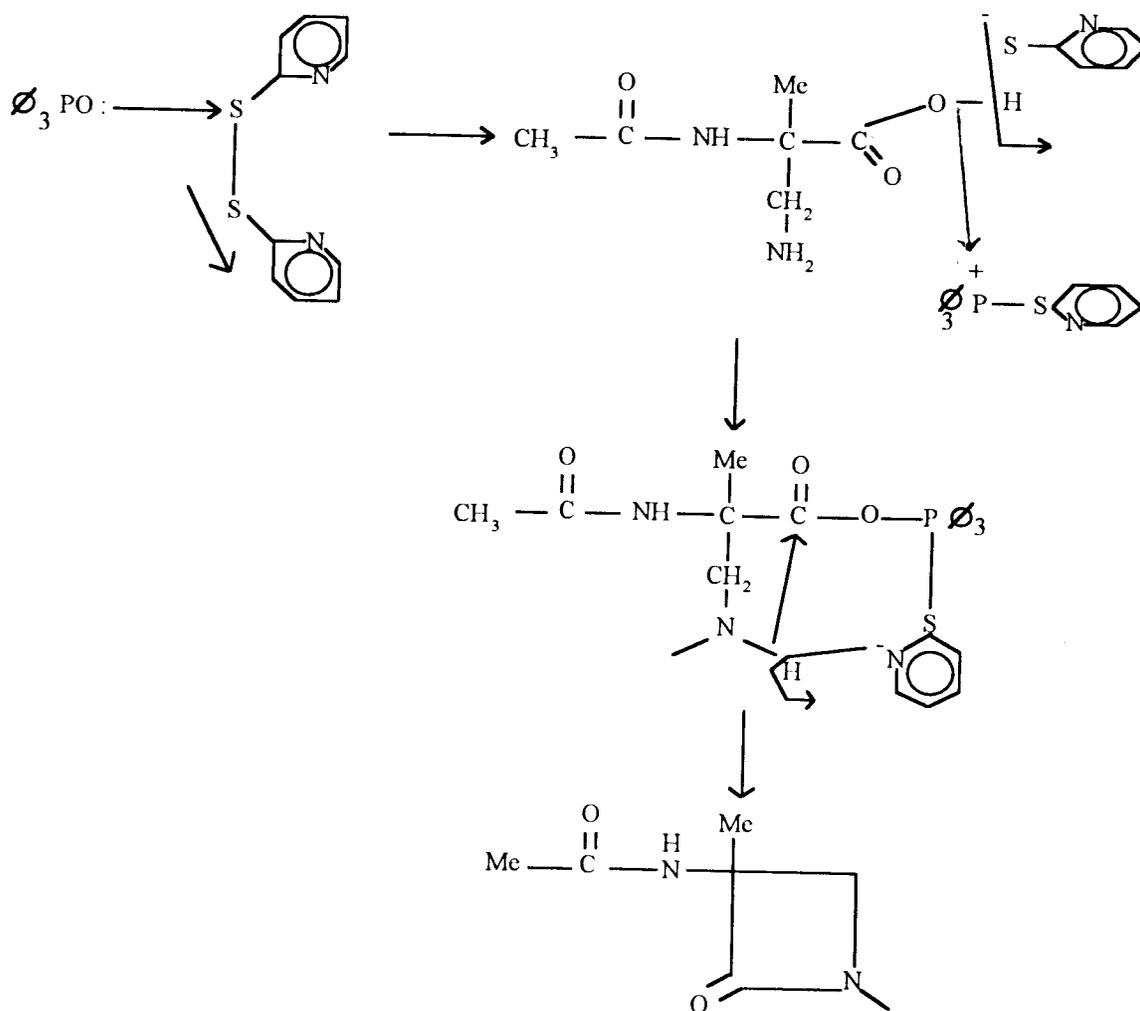
- être suffisamment douces pour éviter une dégradation, soit du produit initial, soit de la β -lactame.

- empêcher la formation des polymères par réactions intra moléculaires.

Pour cela, le milieu doit être infiniment dilué et le solvant de choix pour ce type de cyclisation semble être l'acétonitrile. Le β -aminoacide **37** est placé en suspension dans l'acétonitrile en présence de triphényl phosphine et de pyridyl disulfure (Pys)₂ ⁽⁶⁸⁾.



Mécanisme :

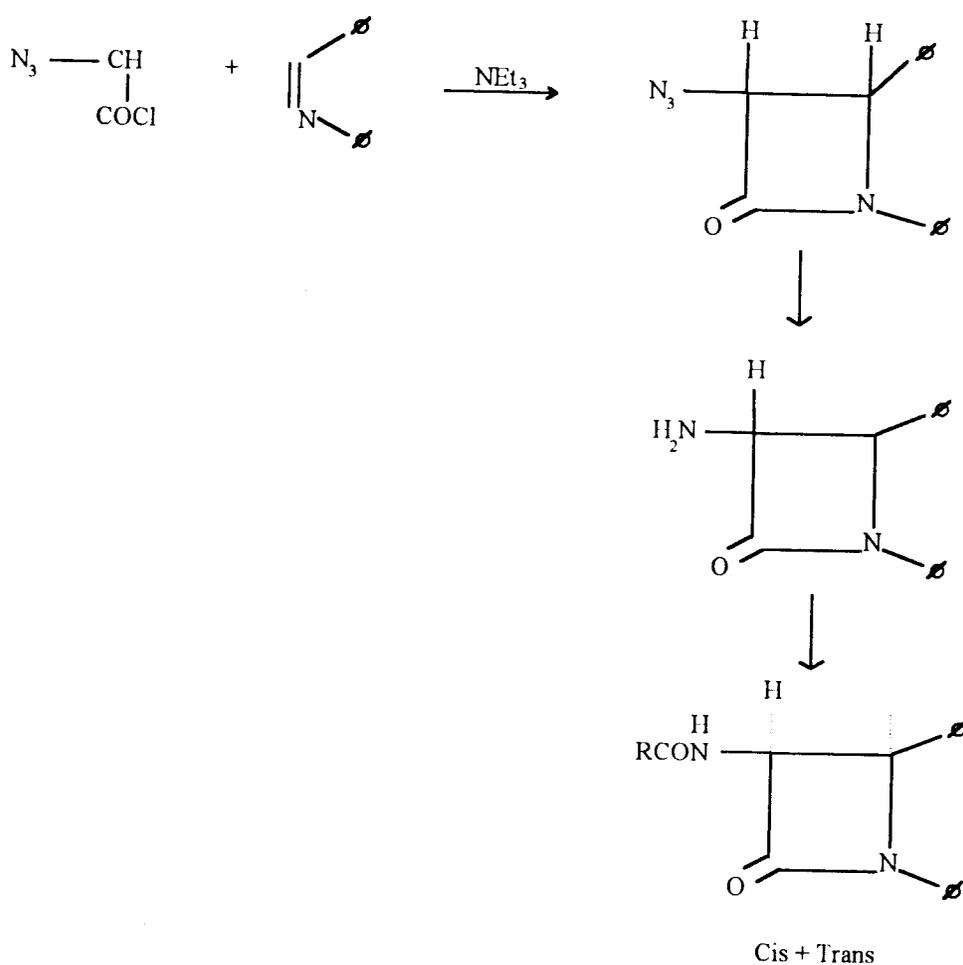


La réaction de cyclisation intramoléculaire est nettement concurrencée par des réactions de couplage intermoléculaire⁽⁶⁹⁾. Une explication de ce résultat peut être donnée en considérant la gêne stérique au voisinage du site nucléophile, gêne induite par la disubstitution du carbone α du β amino-acide.

e - Synthèse d' α amino- β -lactames :

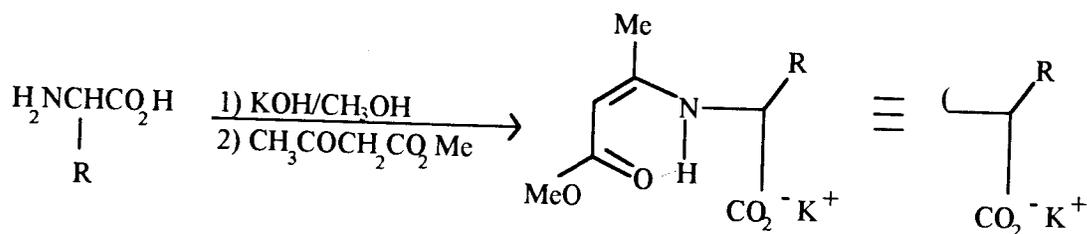
Bose ⁽⁷⁰⁾ a utilisé la glycine et l'azométhine pour la synthèse d' α amido β -lactame. La condensation entre la glycine et les composés imino-cycliques en présence de triéthylamine (Et_3N) donne le β -carbonyl-vinyl-amino 2 azétidinone avec 40 - 60 % de rendement. Le substituant vinyl amino peut être hydrolysé sous douces conditions ^(71,72) , pour former le 3 amino azétidin-2-one qui peut être acylée pour former l' α amido β -lactame. La réaction est faite dans de l'éther anhydre à 25°C sous azote. Après addition de la base de Schiff et la triéthylamine, le mélange est mis sous agitation pendant 2 heures à 0°C ensuite pendant 10 à 12 heures à température ambiante.

a- La réaction entre le chlorure d'azido acétyle et une azométhine en présence de triéthylamine donne un mélange de β -lactames cis et trans.



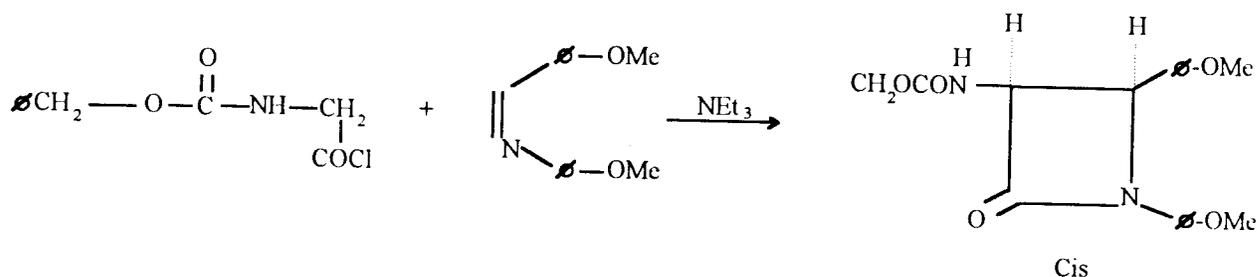
b- Une nouvelle voie de synthèse plus fiable et plus économique d' α amido β -lactame, utilise un sel dit "Dane salt" ⁽⁷⁵⁾ que l'on retrouve dans la synthèse des peptides. Ce sel est facilement préparé à partir de solution méthanolique de sel de potassium, d' α amino-acide et de composés β -dicarbonylés.

Exemple :



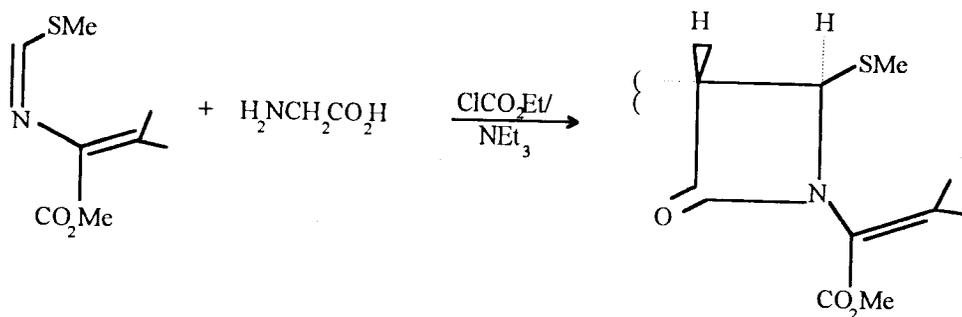
Dane salt.

Ce sel obtenu à partir de la glycine réagit avec le chloroformiate d'éthyle dans un premier temps, ensuite avec une base de Schiff et la Et_3N pour donner un β -lactame avec un rendement de 40 - 60%. La réaction est stéréospécifique et on obtient uniquement le dérivé cis.



Sharma et son équipe ^(77,78) ont trouvé que l'oxychlorure de phosphore et la triéthylamine sont de bons réactifs pour la synthèse des β -lactames.

c- Par contre la réaction du thioimidate avec la glycine donne l'isomère trans avec un rendement moyen ⁽⁷⁰⁾.



Thioimide

α vinyl amino β -lactame

La RMN ¹H donne une constante de couplage J=3,4Hz et 1,5 Hz

Le thioimide est facilement obtenu à partir des pénicillines.

En conclusion, avec les bases de Schiff, la stéréochimie des β -lactames est cis, alors qu'avec le thioimide on a l'isomère trans seulement⁽¹⁰⁸⁾.

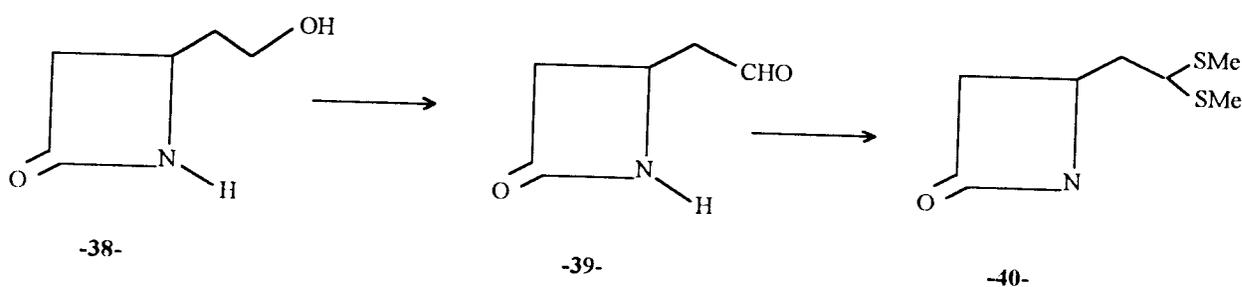
4 - Réactions des β -lactames.

a - Approche synthétique vers la thiénamycine (79,81).

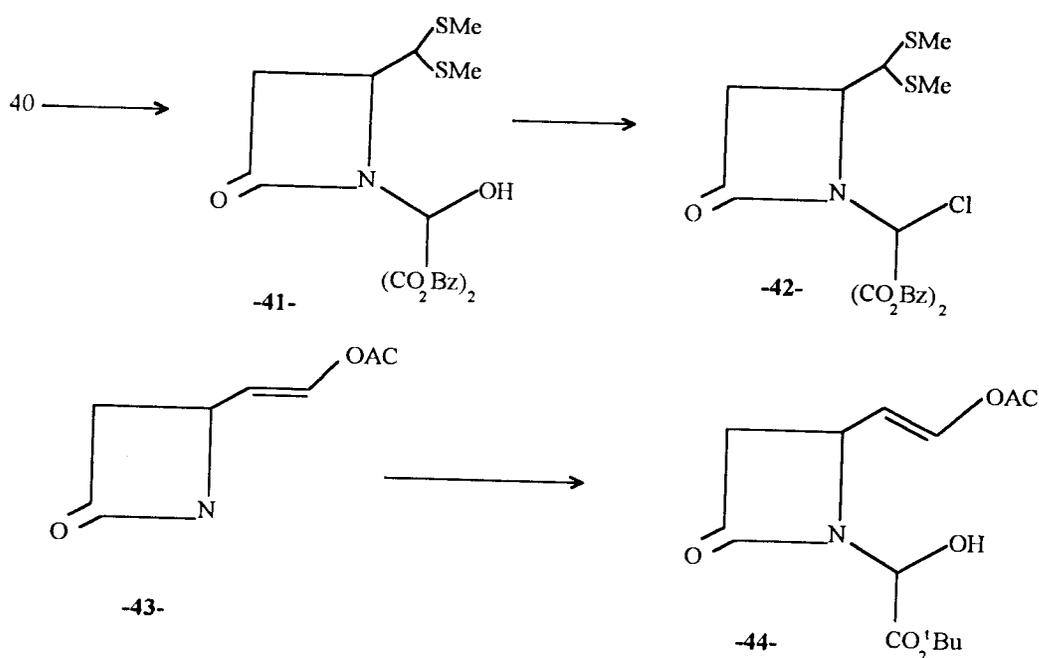
La synthèse totale de la \pm thiénamycine peut être faite en trois étapes :

- Préparation d'une azétidinone convenablement substituée en position C₄.
- Introduction d'un hydroxyéthyle en position C₃.
- Formation du carbapen -2-éme.

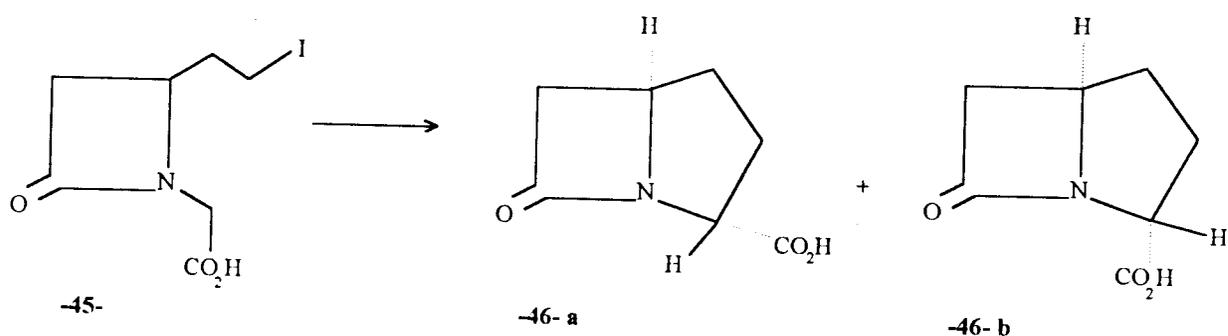
L'oxydation du composé 4-hydroxy 2-éthyl azétidin-2-one **38** donne l'aldéhyde correspondant qui est traité immédiatement avec MeSH en présence de BF₃ Et₂O pour donner le thioacétal **39**.



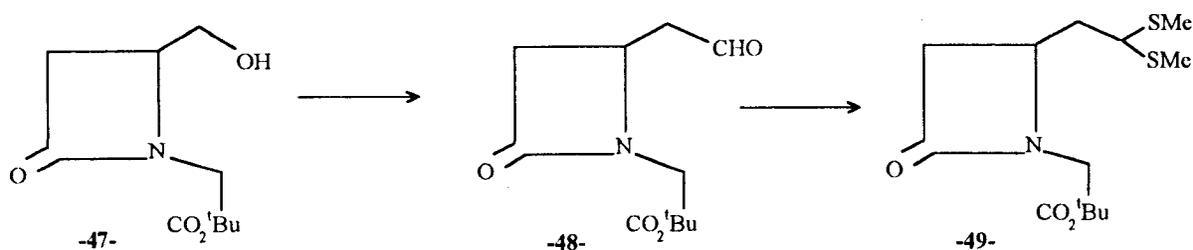
Cet aldéhyde est converti en thioacétal **40**, condensé avec le cétomalonate de dibenzyle pour donner l'hydroxymalonate **41**. La substitution du groupe hydroxy par un chlorure donne le chloromalonate **42**. Par contre la cyclisation d'un tel composé n'est pas possible (81,82). La condensation de l'acétate énolique **43** avec le tertio-butyl glyoxylate dans le toluène bouillant donne le carbinol diastéréoisomère **44** (82,83).



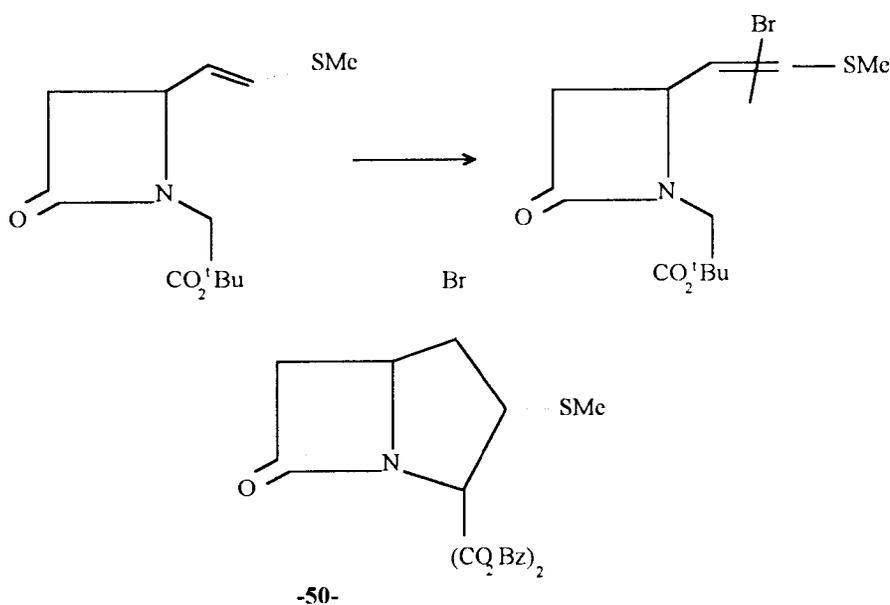
Du composé 44 on substitue le groupe hydroxy par un chlore d'une part, ensuite on effectue une réduction par le zinc⁽⁸²⁾. D'autre part, l'hydrogénation suivie d'une désacétylation du vinyl acétate donne le composé iodé 45. Ce dernier cyclise facilement pour donner un mélange de diastéréoisomères 46 a et 46 b⁽⁸⁰⁾.



Le diastéréoisomère majoritaire est de configuration trans plus stable thermodynamiquement que son homologue cis⁽⁸³⁾. L'oxydation de l'alcool 47 donne l'aldéhyde 48. Traité avec le thiométhane (MeSH) dans l'acétonitrile, il conduit au thioacétal 49.



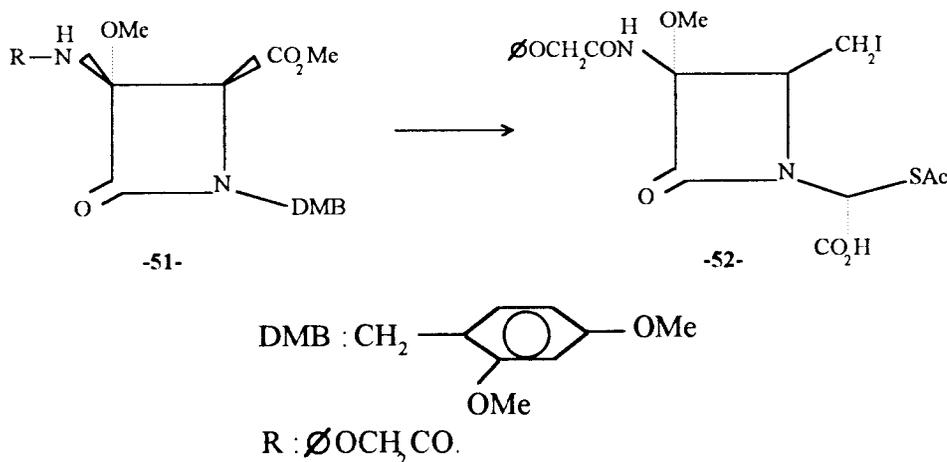
L'addition à ce thioacétal d'un équivalent de brome dans l'éther à 25°C détruit complètement le cycle β -lactame. Puisque les α halo-sulfures possèdent des hydrogènes en position β , ils éliminent facilement un H X (X : halogène) ⁽⁸⁴⁾. Par contre la bromation de ce même composé dans de l'éther à 0°C suivie de l'addition d'un équivalent de cyclohexène pour éliminer le bromométhane sulfényle et de l'addition de NaH et DMF donne après 3 heures à 0°C un rendement de 89% d'éther thioénolique E et Z, plutôt que le carbapénème 46 désiré. Dans ces mêmes conditions réactionnelles, le composé 41 donne le bicyclic 50 avec 67% de rendement⁽⁸⁰⁾.



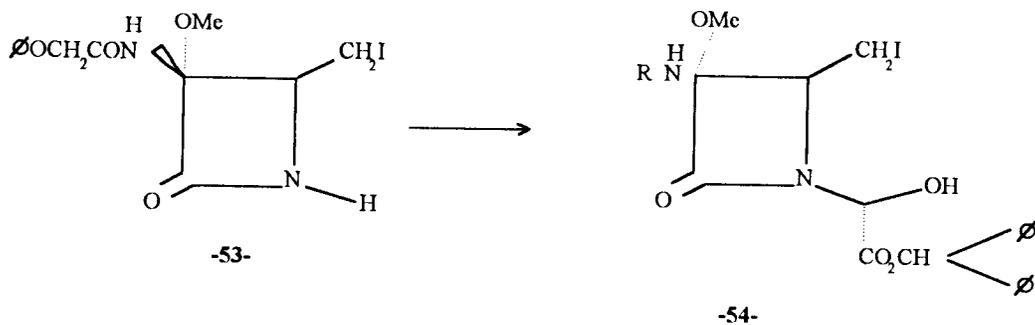
L'application de cette méthode à la synthèse totale de la (\pm) thiénamycine et de R' (\pm) 8-épithiénamycine est très avantageuse⁽⁸⁵⁾.

b - Approche synthétique vers les céphamycines :

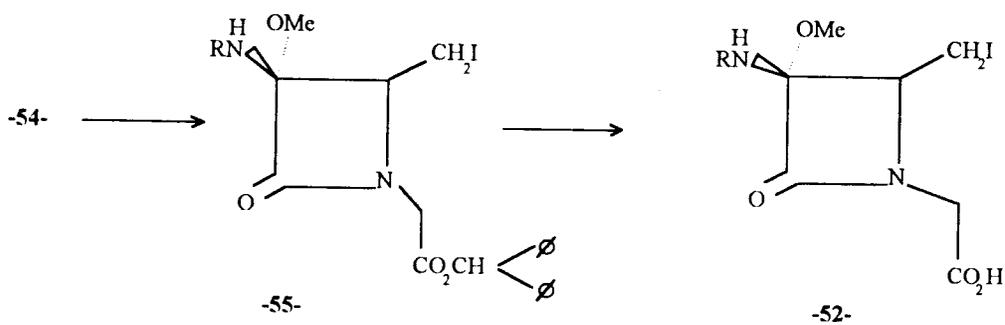
Beaucoup d'études sur l'hémisynthèse des céphamycines ⁽⁸⁶⁾ montrent un large spectre d'activité envers les Organismes à Gram-négatif aussi bien qu'une bonne stabilité aux β -lactamases. Ceci n'est pas le cas de leurs homologues ne possédant pas de groupe méthoxy. Robert et Marinis ⁽⁸⁶⁾ décrivent la synthèse stéréospécifique de l' α méthoxy β -lactame **51** et sa conversion en **52**.



La cis-amido- β -lactame **51** est un intermédiaire-clé dans la synthèse de certaines pénicillines et céphalosporines biologiquement actives. La méthylation a lieu par la face α du cycle selon les données cristallographiques⁽⁸⁷⁾. Les mêmes auteurs montrent que l'acylimine de **51** subit une addition de Michaël de la part du méthanol à partir de la face α si les effets stériques des substituants 4β -carbométhoxy et 1- aryle sont aussi grands que ceux du bicyclic dihydrothiazine des céphalosporines. L'ester de la β -lactame non substituée est réduit sélectivement, pour donner l'iodure **53** avec 45% de rendement. Ce dernier est traité avec un équivalent de benzyldroxy glyoxylate et la triéthylamine dans le dioxane pendant 4 heures pour donner l'iodohydroxy **54** avec 44% de rendement⁽⁸⁸⁾.



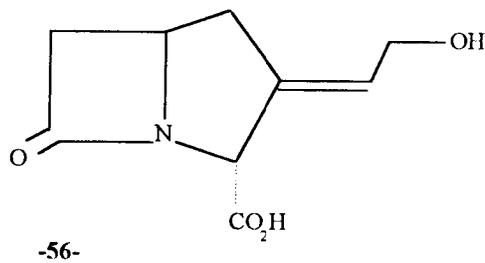
L'hydroxyle du composé 54 est réduit en méthylène (86) pour donner enfin le composé 55 avec 11% de rendement.



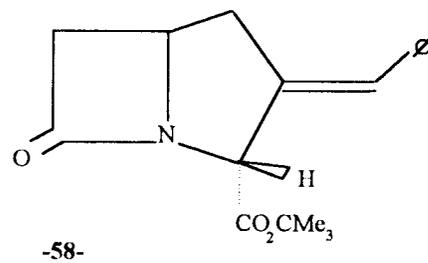
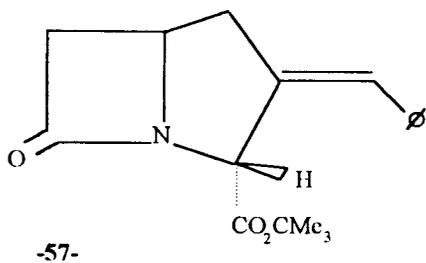
On peut conclure qu'à partir des résultats des tests biologiques, tous les acides et esters α méthoxy β -lactames montrent une activité plus faible que leurs homologues non substituées en C_3 (89,90).

c - Approche synthétique vers l'acide clavulanique :

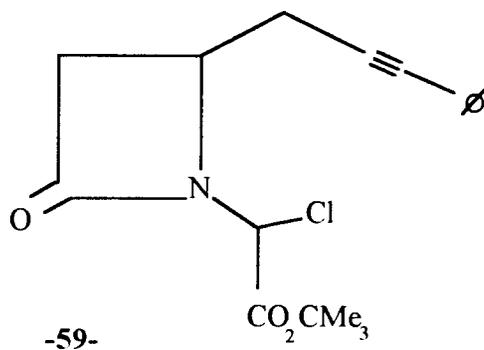
Afin de fonctionnaliser le cycle β -lactame, on s'intéresse à la structure de l'acide carbaclavulanique **56** ⁽⁹¹⁾ qui est une structure similaire aux β -lactamases inhibiteur de cet acide, ainsi qu'à l'acide olivamique ⁽⁹²⁾ et certains antibiotiques carbapénèmes⁽⁹⁶⁾.

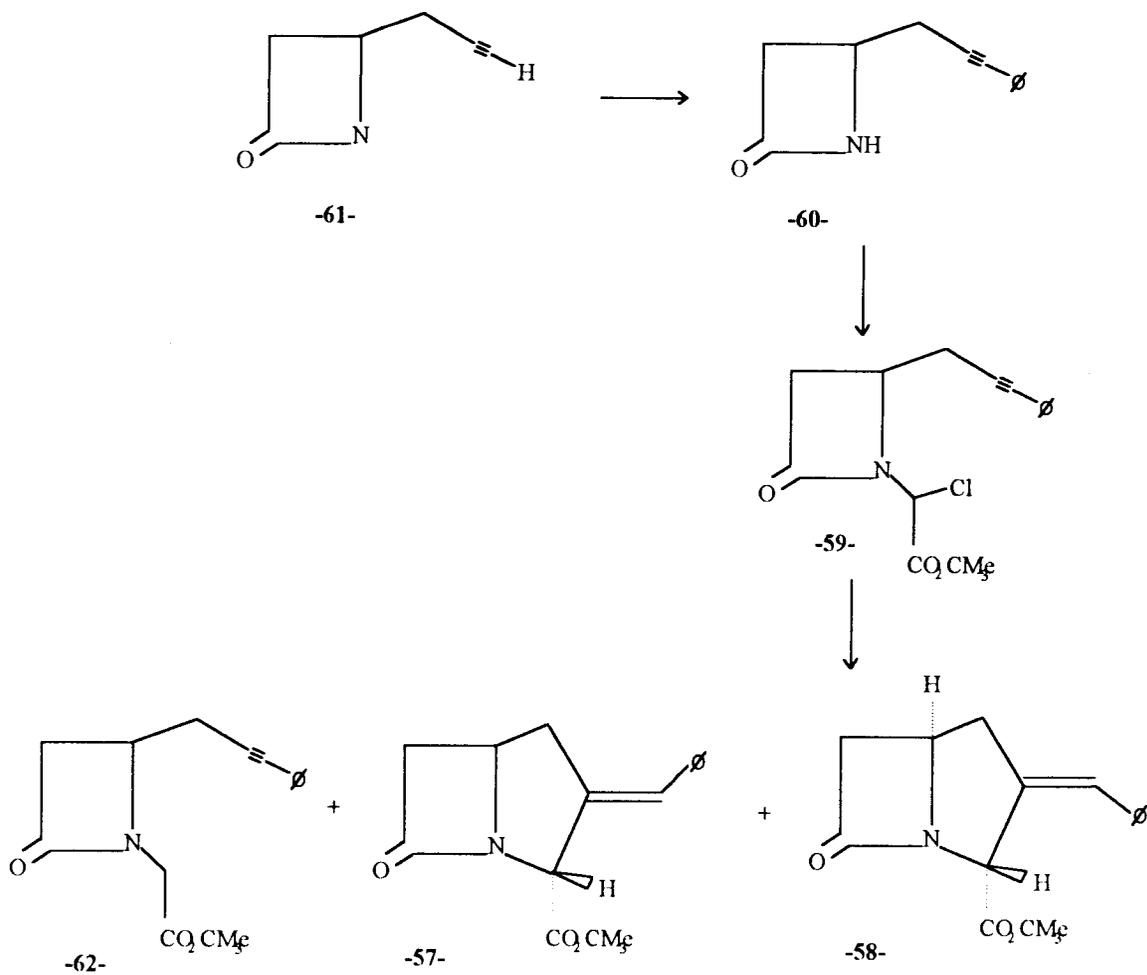


La synthèse du 2- tertibutyl benzylidène 1-carbapénème 3- carboxylate **57** et **58** est une des voies de synthèse de l'acide carbaclavulamique ^(93,94).

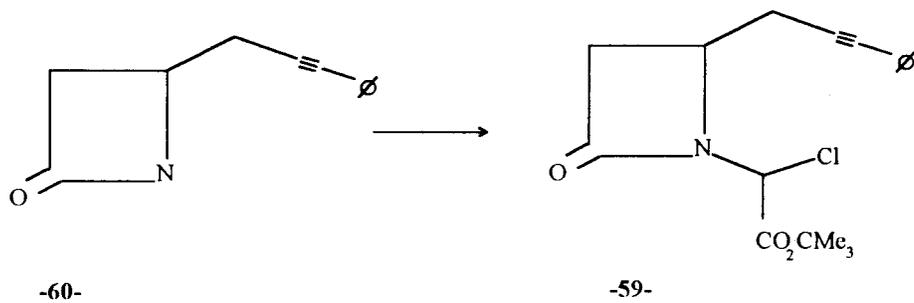


La réaction clé dans cette synthèse met en cause un radical libre pour la cyclisation du chloroacétylényl lactame **59**.





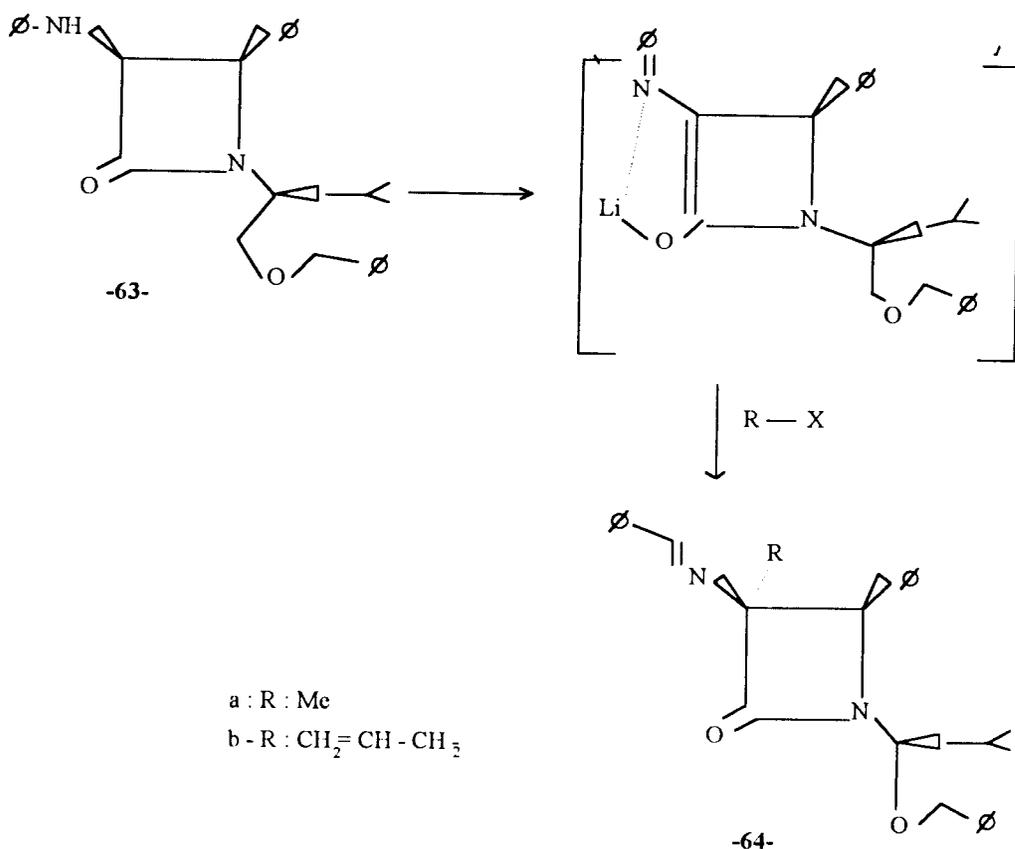
La β -lactame **59** peut être obtenue à partir de la β -lactame **60** ^(95,96) en la faisant réagir avec le tertibutyl glyoxalate par une méthode conventionnelle⁽⁹⁷⁾.



La chloroacétylényl lactame **59** est accompagnée par la formation de certains β -lactames telles que le produit **62** avec un faible rendement. Les systèmes bicycliques possédant une double liaison exocyclique ne nécessitent généralement pas de groupes fonctionnels. La configuration relative du groupe carboxylate ⁽⁹⁸⁾ des carbapénèmes **57** et **58** est la même qui est observée dans l'acide clavulanique.

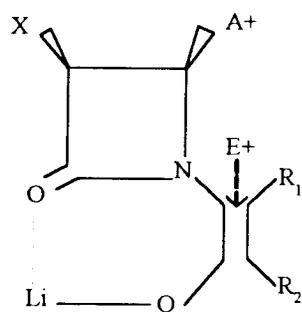
d - Synthèse asymétrique d' α -amino-acides à partir d'alkylation stéréosélective :

Une nouvelle voie de synthèse d' α -amino-acide aromatiques α alkylés s'est développée à partir d'une alkylation asymétrique en position C₃ d'une β -lactame chirale **63** suivie d'un clivage de la β -lactame alkylée.

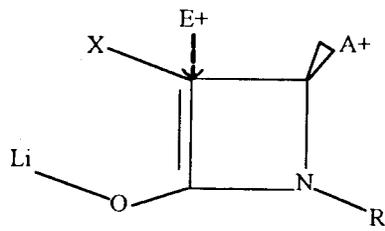


La stéréochimie de la réaction est effectivement contrôlée par un centre chiral en position C₄ de la β -lactame. Cette nouvelle alkylation asymétrique ⁽⁹⁵⁾ est appliquée avec succès à la synthèse de la (S) - α - méthyl-Dopa, par cycloaddition [2 + 2] d'un cétène chiral et d'une imine. Récemment, les aminoacides non protéinogéniques sont reconnues pour leur importance dans la conception et la synthèse d'enzymes inhibitrices et aussi pour l'étude des mécanismes réactionnels enzymatiques^(100,101).

Shöllkopf et coll. ⁽¹⁰²⁾, ont mis évidence une méthode de synthèse basée sur les lactimes. Seebach et coll. ⁽¹¹⁹⁾, reportent une méthode basée sur les prolines et dérivés utilisant "l'auto-reproduction" de chiralité. Williams ⁽⁶⁾ développe une méthode basée sur les azolidinones et les δ -azalactames. Ojima et coll. ont utilisé deux méthodes d'alkylations asymétriques, l'alkylation du type 1 et l'alkylation du type 2.

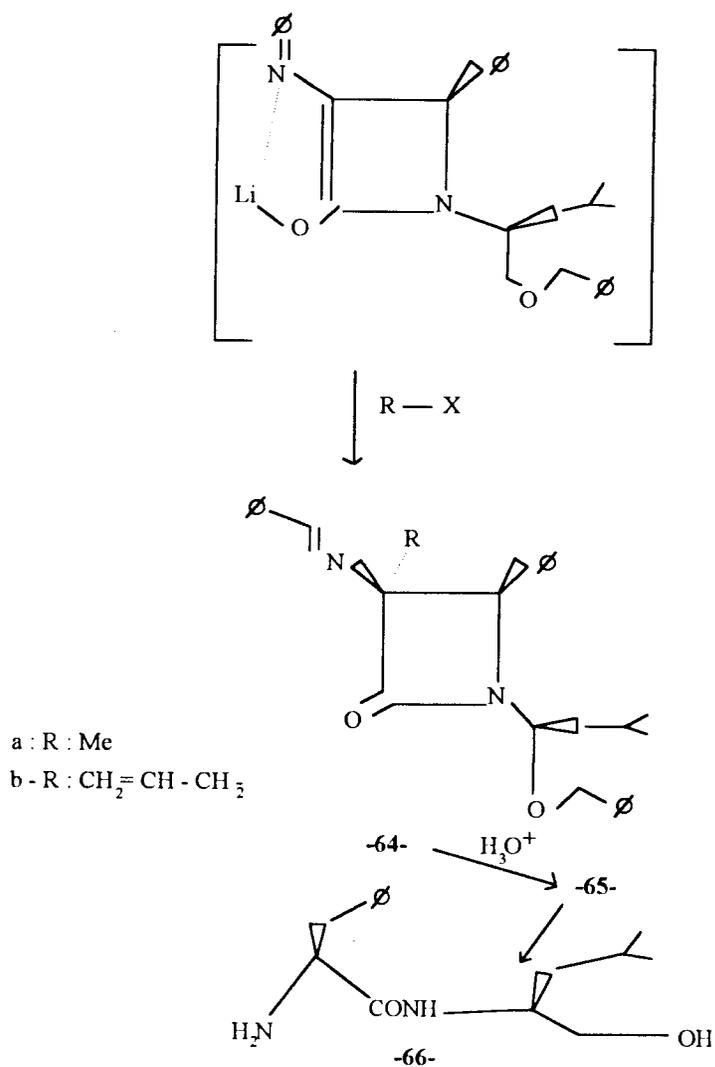


type -1



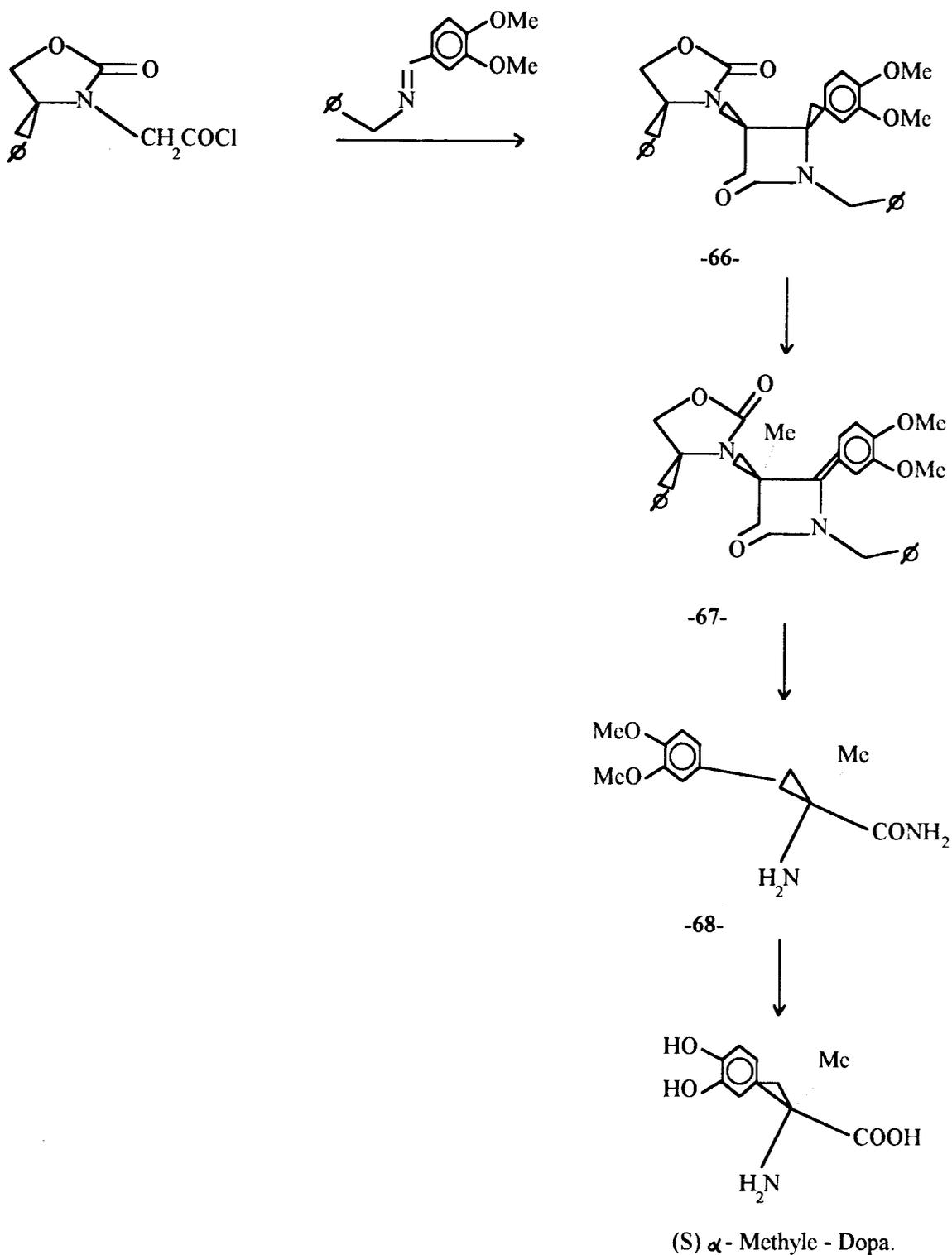
type -2

Dans l'alkylation du type 2, on suppose que l'électrophile attaque la position C₃ du côté opposé au groupe 4-phényle de l'énolate β -lactame. Ainsi, la gêne stérique est évitée. Si la réaction suit ce processus, il faut créer des carbones quaternaires chiraux en position C₃ des β -lactames. Ceci est très bénéfique pour la synthèse de nouveaux α -amino acides et leurs dérivés ⁽¹⁰⁴⁾. La HPLC ⁽¹⁰⁴⁾ montre que l'alkylation du type 2 procède avec une grande sélectivité (> 99.5 %) dans les 2 cas. L'analyse NOE montre clairement l'arrangement cis de l'alkyle en C₃ et l'hydrogène en C₄. L'hypothèse est ainsi vérifiée. Le clivage de la β -lactame est obtenue par déprotection du groupe 3-benzylidène-amino, en donnant le dipeptide 66 chiral.



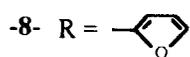
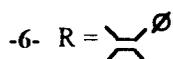
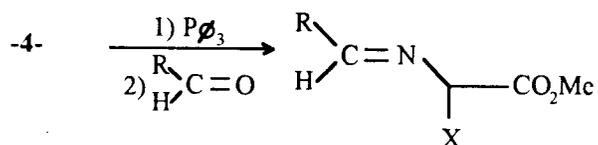
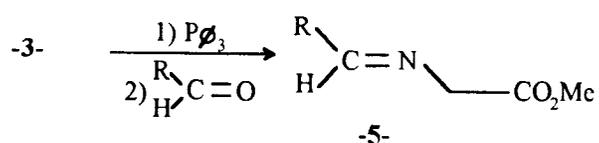
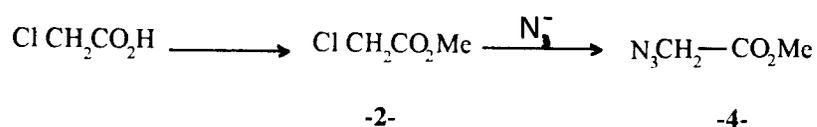
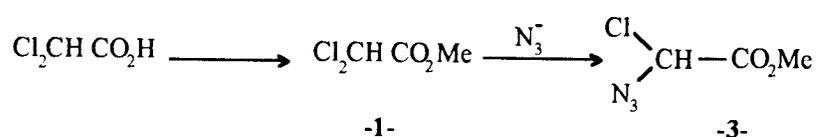
L'alkylation du type 2 est appliquée dans la synthèse asymétrique de la (3) - α - méthyl Dopa ⁽¹⁰⁶⁾. D'un autre côté, la β -lactame chirale 67 est synthétisée par cycloaddition asymétrique [2 + 2]. Un cétène chiral est formé in situ à partir du chlorure de la (S) -4- phényl oxazolidinylacétyle, la triéthylamine et la benzylamine. Le mécanisme général implique le passage par un énolate du type 2. La stéréochimie en position C₃ est cis, se basant sur la 2D NOE qui montre un NOE seulement entre le méthyle de la position C₃ et l'hydrogène en position C₄. Un NOE faible est observé entre le méthyle en C₃ et l'hydrogène ortho du groupe 3,4 diméthyl oxyphényle en position C₄. Le résultat des spectres NOE indique un arrangement cis du méthyle en C₃ et du proton H₄. La 3-méthyl- β -lactame est soumise à la réduction de Birch ⁽¹²⁴⁾ dans les conditions d'Evans Sjogén ⁽¹⁰⁷⁾, pour la δ - θ -diméthyl- α -méthyl Dopa amide qui est un précurseur direct de (δ) α -méthyle Dopa⁽¹⁰⁶⁾.

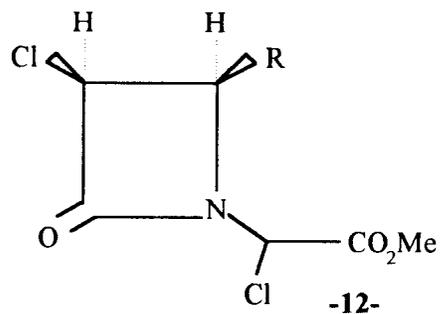
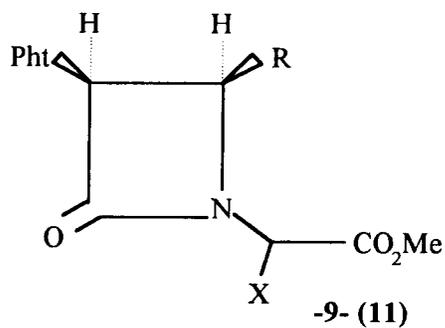
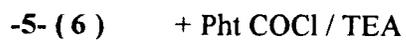
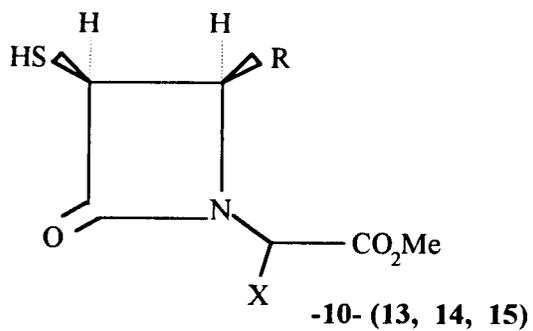
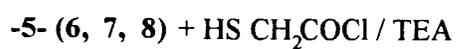
Par conséquent, l'alkylation asymétrique du type 2 de β -lactames chiraux fournit une voie effective et unique pour la synthèse d'une variété de leurs dérivés avec des centres quaternaires chiraux.



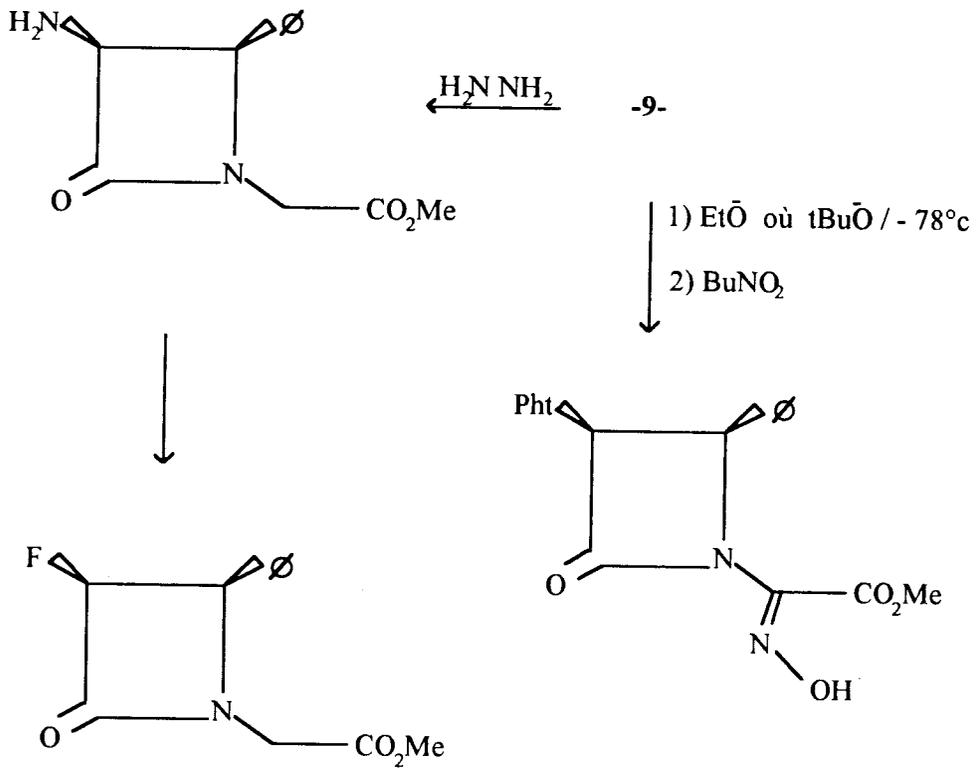
BUT DES TRAVAUX.

L'objectif de ce travail vise la synthèse de β -lactames fonctionnalisées qui n'est autre que le prolongement de travaux antérieurs. Les synthèses suivent la désormais classique procédure éprouvée dans notre laboratoire, à savoir l'addition de la triéthylamine à un mélange d'imine et de chlorure d'acide. Nous décrivons successivement l'obtention des réactifs de départ, la lactamisation, la fonctionnalisation de β -lactames et enfin l'étude de l'activité biologique. Nous faisons aussi une mise au point de sélection de stéréoisomères. Nous donnons ci-après le schéma réactionnel général ainsi que les modifications de chaque cycle.

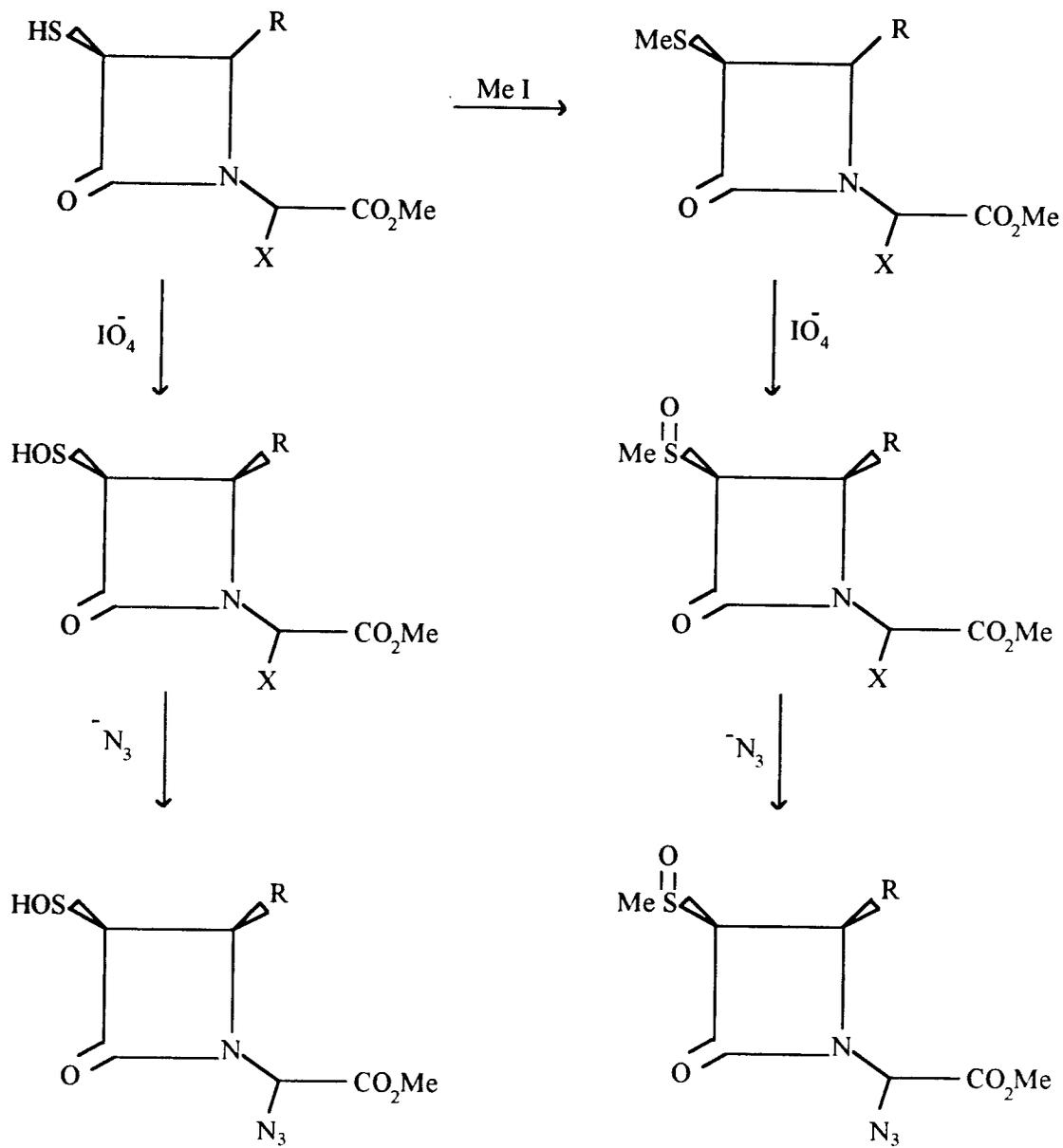
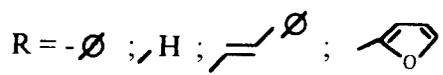
Schéma réactionnel général :



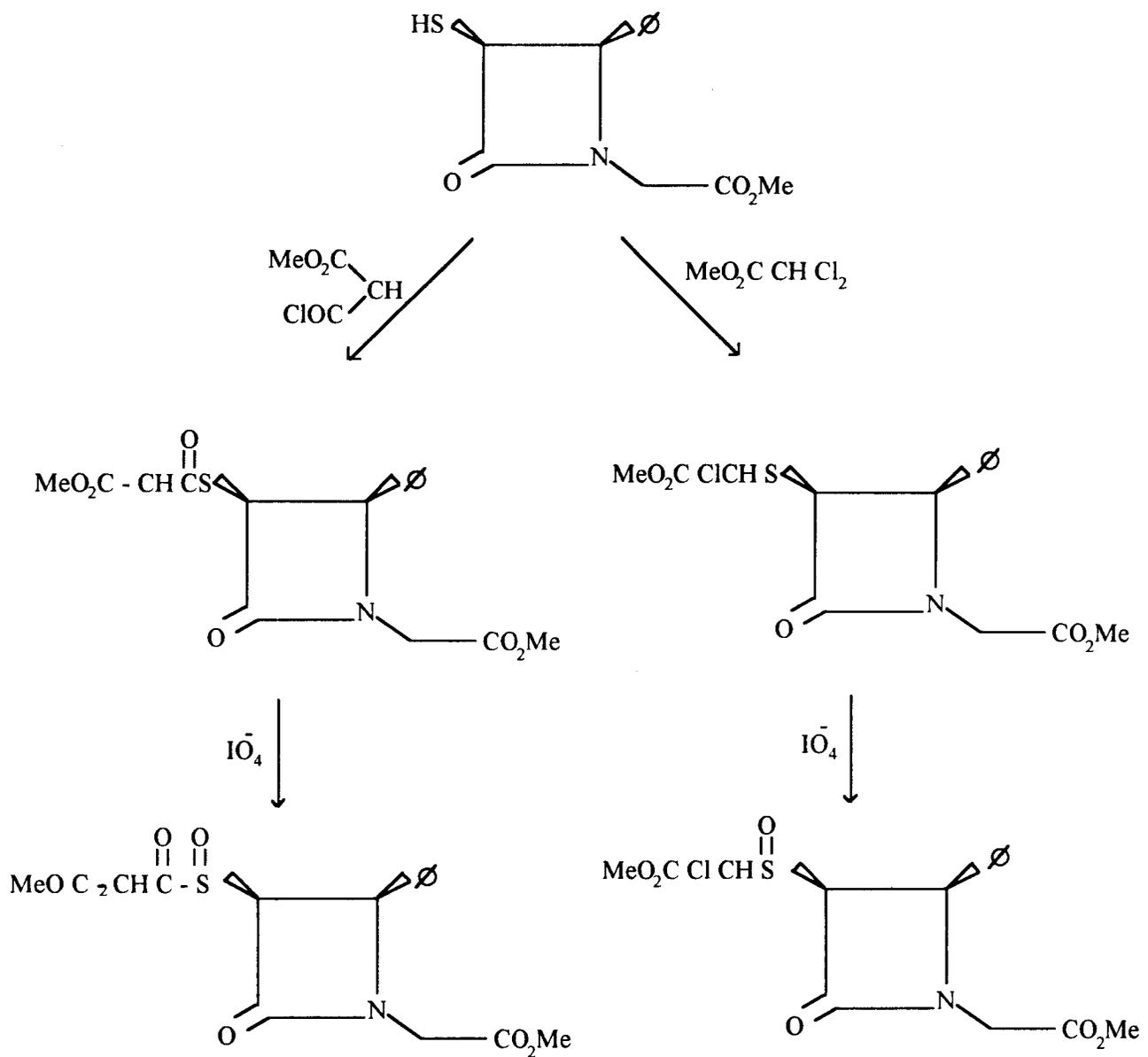
Modification du cycle 9 :



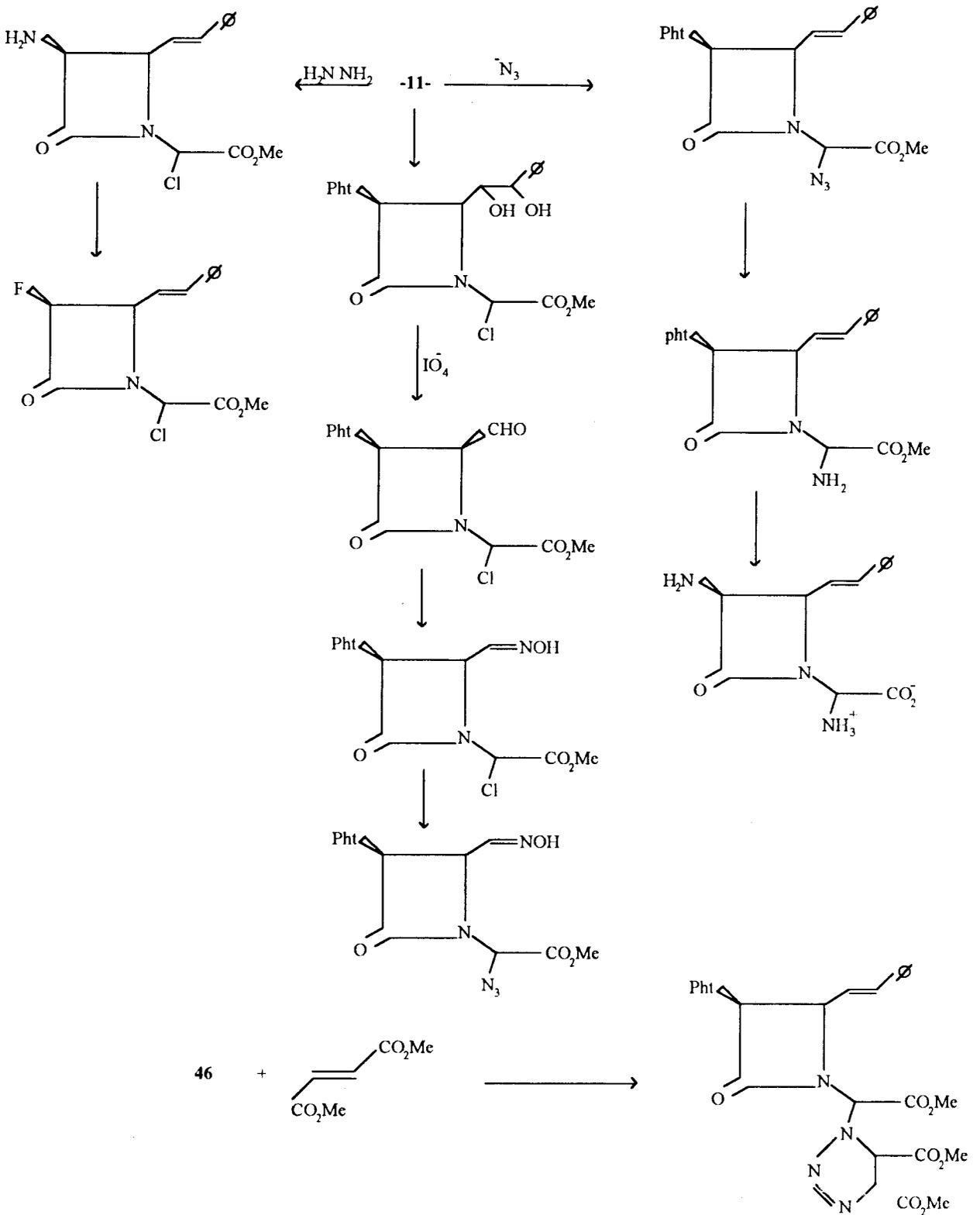
Modifications des cycles 10,13,14, et 15.



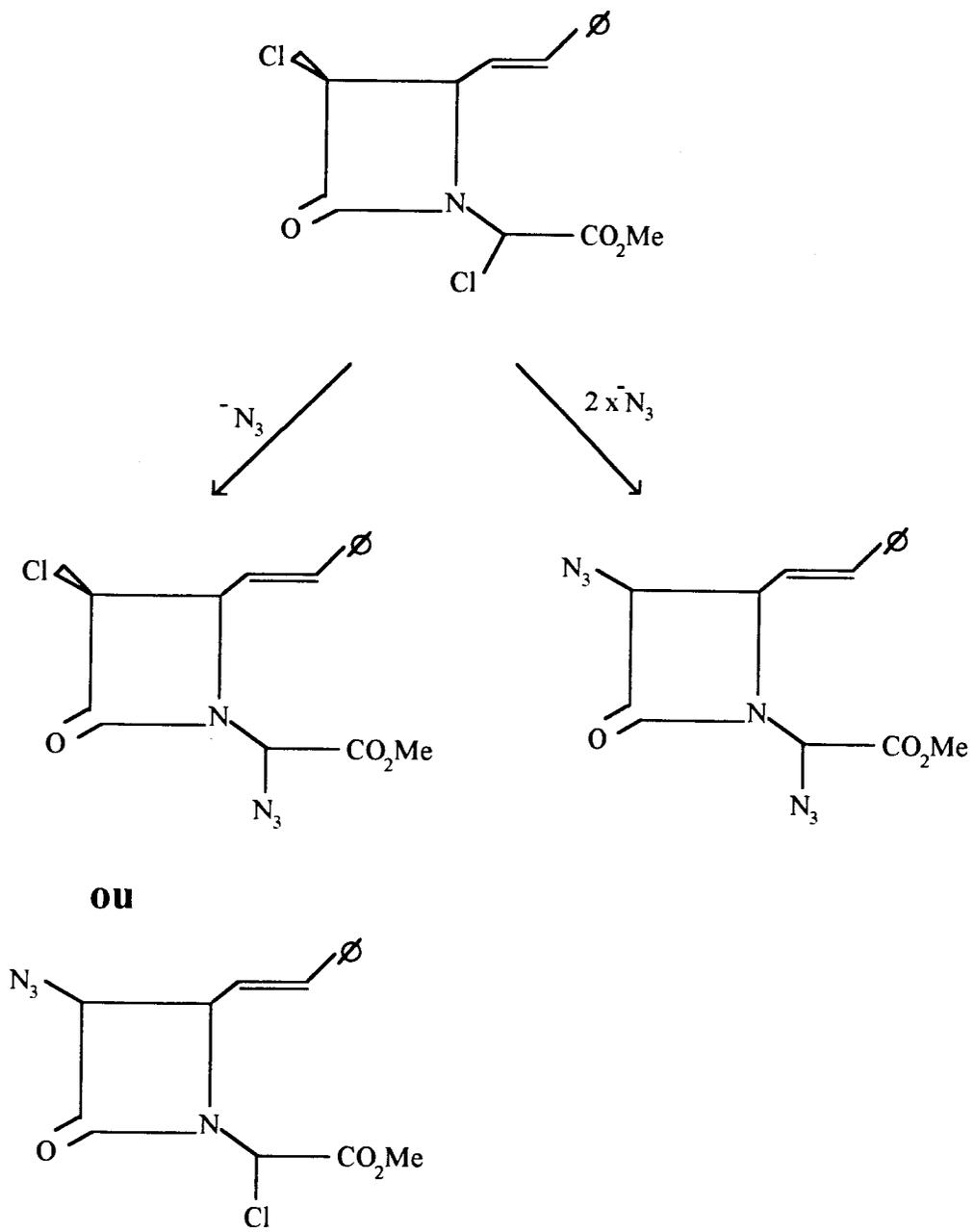
Modification supplémentaire du cycle 10 :



Modification du cycle 11 :



Modification du cycle 12 :



BIBLIOGRAPHIE :

(1) : R. B. Sykes. , D. Bonner., et E. A. Swabb.,

Pharmac. Ther., 1985, 29, 521.

(2) : H. T Clarke, J. R. Johnson., et R. Robinson.,

Eds, the Chemistry of Penicillins, Princeton University Press, Princeton, N. Y, 1949.

(3) : a - J. Frottier.,

Réan. Soins Intens. Méd. Urg., 1988, 4, 6.

b - C. Soussy., C. Siroty., M. Chanal.,

J. Méd. Mal. Infect. 1986, 16, 666.

(4) : a- M. J. Miller., P. G. Mattingly., M.A Morrison et J. F. Kervin

J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 7026.

b- W. A. Slusanchyk., H. E. Applegate., D.P. Bonner., H.Braver., T., Djenaka., et W. A. Koster.,

Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy 1982, 670.

(5) : R.B.Sykes.,E.M.Gordon.,D.P.Bonner.,K.Bush.,et N.H.GeOrgopapadaka.,

Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy 1982, .

(6) : A.Imada., K.Kitano.,K.Kintaka., M.Murai et A.Asai.,

Nature, 1981, 289, 390.

(7) : R.B.Sykes.,C.M.Cimarusti.,K.Buch.,D.M.Floyd.,D.P.Bonner. N.H.GeOrgopapadaka.,M.L.Rathnum.,W.H.Koster.,W.Lui.,W.L.Purker., P.A.principale.,W.A.Slusarchyk.,W.H.Threjo., et J.S.Wells.

Nature., 1981, 291, 489.



(8) : C.M.Cimarusti., et R.B.Sykes.,

Medicinal Research Reviews., 1984, 4, 1

**(9) : A.W.Guest.,F.P.Harrigton.,P.H.Milwer.,R.J.Ponsford.,T.C.Smele.,et.,A.
V.Stachulslai.,**

J.Chem.Soc.,Chem.Comm.,1984. 1335

**(10) : M.J.Byker.,R.A.Edmondson.,S.J.Knott.,R.J.Ponsford.,B.Stocarbe.,et
S.J.Whiter.,**

Antimicrobio. Agents Chemotherapy., 1984, 26, 734

(11) : C.L.Branch.,S.C.Finch.,et M.J.Pearson

Tetrahedron lett.,1989, 30(24), 3214.

**(12) : E.G.Brain.,A.J.Englington.,J.H.C.Nayler.,M.J.Pearson.,et
R.Saethgate.,**

J.Chem.Soc.Perkin Trans , 1976,1, 447.

(13) : A.C.Kavia.,et M.J.Pearson.,

Tetrahedron lett.,1985, 26, 2497.

(14) : J.Blumbach.,R.Lattrell.,K.H.Scheunemann.,

Angew. Chem. Int. Edit. Engl., 1985, 24, 180.

(15) : A.G.M.Barnett., et M.A.Sturgess.,

Tetrahedron, 1988, 44(18), 5615.

(16) : a - D.L.Lev.,C.J.Morrow.,et H.Rapoport.,

J.Org.Chem., 1974, 34, 893

**b - M.Mori.,Y.Washioka.,T.Urayama.,K.Chiba., Y.Bar.,et
K.Joshima.,**

J.Org.Chem., 1983, 48, 4058.

(17) : D.W.Knight.,

The Royal Society of Chemistry, 1978-1988, 1.

(18) : a - D.J.Coveney.,V.F.Patel et G.P.Pattenden.,

Tetrahedron lett, 1987, 28 , 5949.

b - H.Bhandal, et G.Pattenden.

J.Chem.Soc.Chem.,Commun.,1988, 1110.

c- G.Pattendon.,

Chem.,Soc.,Rev.,1988,17, 361.

(19) : H.Eckart.,et B.Forster.,

Angew. Chem. Int. Edit. Engl, 1987, 26, 894.

(20) : M.Lang.,

Ciba Geigy A.G.Ever. Pat. Appl. G.P 125-207.

Ciba Geigy A.G.Jpn.Kokai Tokyo Koho JP 59, 181, 254.

(21) : a - J.M.Odriozola.,F.P.Cossio.,C.Palomo.

J.Chem. Soc.,Chem.Commun. 1988, 809.

b - F.P.Cossio.,J.M,Odriozola.,M.Oiabide.,C.Palomo.,

J.Chem.Soc.,Chem. Commun. 1989, 74.



(22) : a- A.K.Mukerjee.,R.C.Srivastava.,

Synthesis 1973, 373

b- N. S. Issaacs.,

Chem. Soc.Rev. 1976, 76, 181.

c- A.K.Mukerjee.,A.K.Singh.

Tetrahedron 1978, 34 , 1731.

d- G.A.Koppel.,A.Hassner.,

Ed.Wiley.N.Y. 1983, chap 2

(23) : a- H.Standinger.,

Liebigs Ann.Chem., 1907, 356 , 51.

b- W.E.Hanford.,J.C.Saver.,

Org.React. 1946, 3 , 108.

c- S.Patei.,

Ed,Parts 1,2,Wilery.N.Y. 1980

**(24) : a- T.R.Govindachri.,P.Chinnasamy., S.Rajeswari.,S.Chandrase
Karam.,M.S.Premila, S.Natajaran.,B.R.Tari.**

Heterocycles, 1984, 22, 585.

b - J.S.Sandhi., B.Sain

Heterocycles 1987, 26, 777.



(25) : a - J.C.Saver.,

J.Am.Chem.Soc., 1947, 69, 2444.

b - C.C.Mc carny.,R.S.Ward.,

J.Chem.Soc.,Perkin Trans, 1975, 1600

c - R.N.Lacey.,S.Patei.,

Ed.,Interscience.N.Y. 1964

d - R.S.Ward

Ed.,Interscience.,1987, 26 , 777.

(26): a-B.Alcaide, G.Dominguez.,G.Escobar.,V.Parreno.,J.Plumer.,

Heterocycles, 1986, 24 , 1579

b-B.Ernest.,D.Bellus.,

D.E.360467 Al, 1987.chem.Abstr.1987, 106, 176045q.

**c- D.M. Tshaen.,L.M.Fuentes.,J.L.Lynch.,W.L.Laswell.,R.P.volante.,
et I.Shin-kei.,**

Tetrahedron lett., 1988, 29 ,2772.

(27): A.Arrienta.,B.Lecea.,F.P.Cossio.,C.Palomo.,

J.Org.chem.,1980, 53 , 3784.

(28): M.Ishida.,T.Miremi., et T.Agawa.,

J.Org.chem.,1979, 44 , 2067.

(29): C.Palomo.,F.P.Cossio.,J.M.Odriozala.,M.Oiarobide.,et J.M.Ontoria.

Tetrahedron lett.,1989,30(34), 4577.



- (30): a-C.G.Gutierrez.,et L.R.Summerkays.,**
J.Org.chem.,1984,49,5206.
- b- M.Pereyne, J.P.Quintard.,et A.Rahn.,**
idem, 1987.
- c- W.P.Newman.,**
Synthesis.,1987, 665
- (31) : J.M.Aizpurva, F.P.Cossio.,B.Lecce.,C.Palomo.,**
Tetrahedron lett.1986, 27,4359.
- (32) : a-T.Nagahara.,T.Kametani**
Heterocycles, 1987, 25,729.
- b-G.I.Geory.,et A.V.Rahman.,**
Nucleophilic substitution at asatureted carbocation, Ed.Elsevierscience.
Amsterdam, 1989.
- (33) : H.W.Moore, G.Hughes,K.Srinivarachar., M.Fernandez.N.V.Nguyen.,**
D.Schorm., et A.Tranne.
J.Org.chem. 1985, 50, 4231.
- (34) : Deok.chan Ha, D.J.Hart, et Terg.Kuaiyang.**
J.Am.Chem.Soc.,1984,106,4819.
- (35) : H.Gilman et M.Speeter.**
J.Am;Chem.Soc,1943, 65 ,2255.
- (36) : C.Gluchowski.,L.Cooper.,D.E.Beogbreiter.,et M.Newcomb.**
J.Org.Chem.1980, 45, 3413.



(37) : I.Ojima; S.Inaba; et K.Yoshida.

Tetrahedron lett. 1977, 3643.

(38) : D.J.Hart, K.Kanai, D.G.Thomes., et T.K.Yang.

J.Org.Chem. 1983, 48, 285.

(39) : E.Simara,M.Mladenova ,K,B,I, Izvert ; et O.K.Nauk.

Bulg.Aked.Nauk; 1970, 3, 497.

(40) : a-A.K.Bose; M.S.Kheijavi ; et M.S.Manhas.

Synthesis, 1982, 407.

b- R.H.volkamann ; J.T.Davis ; C.N.Meltz.

*J.Am.Chem.Soc.,*1983, 105, 5946.

(41) : a-A.Evans ; J.V.Nelson ; T.R.Taber ; N.L.Allinger ;E.T.Etiel ;et SH.Wilen.

Eds.Academic press.N.Y, 1982, 13, 1.

b- C.A.Heatheorka

Science Washington. , s.c. 1981, 214, 395.

(42) : R.Ireland ; R.H.Moeller ; et A.K.Williard,

J.Am.chem.Soc ; 1976, 98, 2868.

(43) : a- J.h.Birkoferl ,

*Liebigs Ann.chem.*1975, 2195.

b- T.Tschamber ; et J.Streith.

Tetrahedron lett. 1980, 4503.



(44) : a-H.B.Kagan.,T.J.Bassakier., et J.L.Luche.,

Tetrahedron lett. 1964, 941.

b-H.B.Kagan et J.L.Luche ;

Idem ; 1971, 2260.

**(45) : C.A.Heathroek., C.T.Buse., W.A.Kleschick., M.A.Pirruny .,J.E.Sohn ;
et J.Lampe**

J.Org.Chem, 1980, 45, 1066.

**(46) : J.L.Luche ; H.B.Kagan ; R.Parthaserathy ; G.Tsoucaris ; C.Derango ;
et c.Zelver,**

Tetrahedron, 1968, 24, 1275.

(47) : C.Krüger ; E.G.Rockow ; et V.Wannagat,

Chem.Ber ; 1963, 96, 2132.

(48) : a-N.V.Komarov ; O.G.yarosh ; L.N.Astafleva .,

J.Gen.Chem.USSR. 1966, 36, 920.

b- A.J.Moncuso ; S.L.Huang., et D.Swern.,

J.Org.Chem. 1978, 43, 2480.

(49) : T.N.Salzman ; R.W.Ratcliffe ; B.G.Christensen ; et F.A.Bouffard,

J.Am.Chem.Soc., 1980, 102, 6163.

(50) : F.A.Bouffard ; B.G.christensen ;

J.Org.Chem. 1981, 46, 2208.

(51) : L.Birkofer ; et A.Ritter

Angew.Chem.Int.Ed.Engl. 1965, 4, 417.



(52) : a- G.A.Kravs ; et M.J.Taschner

Tetrahedron lett ; 1977, 4575.

b- D.Seebach , et D.H.Wasmuth.

chim. Acta. 1980, 63, 197.

c- B.S.Deol ; D.D.Ridley.,et G.W.Simpsa.

Awst.J.Chem. 1976, 29, 2459.

d- D.Seebech ; et M.Züger.

Helv.chim.Acta, 1982, 65, 495.

(53) : M.J.Miller ; P.G.Mattingly.,M.A.Morrison ; et J.F.Kervin. ,

J.Am.Chem. Soc. , 1980, 102, 7026.

(54) : T.Kametani. , S.Pyng-Huang., S.Yokoham. ,Y. Suzuki et M. Ihara.,

J.Am. Chem. Soc., 1980, 102, 2060.

(55) : A. Hassner. , et M. stern.,

Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1986, 25, 478.

(56) : a-R.Roeske ,

J. Org. Chem., 1963, 28,1251.

b-M.Thorsen. , T.P. Anderson, U. Pederson. , B.yde. , et S.O. Lanesson.

Tetrahedron. , 1985, 41, 3491.

(57) : G. Stork. , A.Y.W. Leong. , et A.M.Touzin.

J. Org.Chem., 1976, 41, 3491.

(58) : M.Boumzebra. ,

Thèse de Doctorat d'université, Montpellier, 1987.



- (59) : **D. Razafindramboa.,**
Thèse de Doctorat d'université, Montpellier, 1988.
- (60) : **S.Patai. ,**
Interscience Publishers., J.wiley, 1971,333.
- (61) : **a-T.Kondo. , H.Nakai., et J.Gotto.**
Tetrahedron, 1973,29,1801.
- b- M.Vallier., N.Knouzi., et R.Carrie.**
Tetrahedron.lett, 1983, 24, 763.
- (62) : **S.N.Maiti., M.P.Singh., et R.Micetich.,**
Tetrahedron lett., 1984,27, 1428.
- (63) : **S.Kobayachi., T.Timori., T.Izaraa et M.Ohno.,**
J.Am. Chem.Soc., 1981,103,2406.
- (64) : **J.C.Sheehun., et E.J.Corey.,**
Org.Reactions, 1957, 9 ,388.
- (65) : **B.Castio.,J.R.Dormoy., G.Evin., et C.Selve.**
Tetrahedron. lett. 1975,1219.
- (66) : **J.C.Roze., J.P.Pradere., G.DuGuay., A.Guevel et H.Quiniou.**
Can.J.Chem., 1983, 61,1169.
- (67) : **a-P.Quitt., J.Hellerbach. et K. Vögler.,**
Helv.chim. Acta., 1963,96,327.
- b-J.H.Billman., et A.C.Driesing.**
J.Org.Chem.,1957,22,1068.



(68) : A.Hassner., et M.Stern.,

Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1980, 25, 478.

(69) : M.J.Miller.,

Acc.Chem.Res., 1986, 49.

**(70) : A.K.Bose.,M.S.Manhas.,J.M.Vanderveen.,S.G.Amin.I.F.Fernandez.,
K.Gala.,R.Gruska.,J.C.Kapu., M.S.Khajavi., J.Kreder., L.Mukheveli.,
B.Rem.,M .Sugiura,et J.E.Vincent.**

Tetrahedron.,1981,37,2321.

(71) : A.K.Bose.,B.Anjaneyulu.,S.K.Bhahcharya., et M.S.Manhas.,

Tetrahedron.,1967,23,4763.

(72) : A.K.Bose.,J.E.Vincent.,I.F.Fernandez.,K.Gala.,et M.S.Manhas.

Symposium on β lactam antibiotics., Cambridge.,U.K.,1980.

(73) : A.K.Bose.,G.Spiegelman., et M.S.Manhas.,

J.Am.Chem.Soc.,1968, 90, 4506.

(74) : a- B.G.Christensen.,et R.W.Ratcliffe.,

Ann.Rep.Med.Chem.,1978,13,149.

b- A.K.Bose.,et M.S.Manhas.,

J.Heterocyclic.chim.,1976, 13, 5.

(75) : E.Dane.,F.Drechs.,P.Konved.,T.Dockner.,

Angew.Chem. Intit.Ed., 1962, 1, 658.

**(76) : A.K.Bose.,B.Ram.,S.G.Amin.,L.Mukkavillo.,J.E.Vincent.,et
M.S.Manhas.,**

Synthesis., 1979,543.



- (77) : **A.K.Bose ; M.S.Monhas.,S.G.Amin ; J.C.Keper ; J.Kreder ; L.Mukkavilli ; B.Rem.,et J.E.Vincent.,**
Tetrahedron lett, 1979, 2771.
- (78) : **S.D.Sherma., et P.K.Gupla.**
Tetrahedron lett, 1978, 4587.
- (79) : **F.Aileen Bouffard ; David B.R.Johnson ; et B.G.Christensen ;**
J.Org.Chem., 1980, 45, 1130.
- (80) : **R.Seartazzin., H.Peter.,H.Bickel,K.Heuslev.,R.B.Woodward.,**
Helv ; Chim.Acta ; 1972, 55, 408.
- (81) : **J.Blacke ; J.R.Tretter ; G.J.Yahesz.,et W.Bonthrone.,**
J.Am.Chem.Soc ;1966, 88, 406.
- (82) : **D.B.R.Johnston ;et S.M.Shmitt .,**
J.Org.Chem., 1980, 45,6.
- (83) : **M.L.Wolfrom., H.G.Gary et D.Horton .,**
J.Org.Chem., 1964, 29, 3280.
- (84) : **F.G.Bordwell, et B.M.Pitt.,**
J.Am.Chem.Soc.,1955, 77, 572.
- (85) : **S.M.Shmitt ., D.B.R.Johnston ., et B.G.Christensen.,**
J.Org.Chem ., 1980,45,1142.
- (86) : **R.M.Demarinis ., et W.M.Bryau.,**
Tetrahedron lett. 1982, 23(7), 731.



- (87) : a-J.G.Cleason.,T.F.Buckley.,K.G.Holden.,D.B.Bryan., et P.Dendridge.,**
J.Am.Chem.Soc.,1979,101,4730.
- b-J.G.Gleason.,D.B.Bryen.,et K.G.Holden.,**
Tetrahedron lett ; 1982, 24
- (88) : M.Aratani ; K.Sawada., et M.Haghimoto.,**
Tetrahedron lett ., 1982, 23(38),3921.
- (89) : N.Ikota., A.Yoshino., et K.Koga.,**
Chem.Pharma.Bull ; 1982, 30, 1929.
- (90) : a- S.Takano., C.Kasahero.,et K.Ogausawara.,**
Chemistry lett ., 1982, 631.
- b- P.J.Reider ., et E.J.J.Giebowski .,**
Tetrahedron lett., 1982, 23, 2243.
- c- S.Karady ., J.S.Anata ., R.A.Reanner ., et L.M.Weinstock.,**
J.Am.Chem.Soc.,1981, 103, 6765.
- d- M.Ohno., S Kobiyashi.,T.Limori.,Y.F.Wang., et T.Izawa.,**
Idem ., 1981, 103, 2405.
- (91) : M.D.Bachi ; A.DeMesmacker., et N.S.DeMesmacker.,**
Tetrahedron lett ; 1987, 28(25), 2287.
- (92) : R.W.Ratcliff ; et G.A.Schönberg.,**
Eds ; Academic Press ; 1982, 2, 227.
- (93) : J.Knight ; P.J.Parson ; et R.J.Southgate ;**
J.Chem.Soc.,Chem. Commun ; 1986, 78



- (94) : **B.M.Irost ; et S.F.chen.,**
J.Am.Chem.Soc ; 1986, 108, 6053.
- (95) : **A.Nishida ; M.Shibasaki ; et S.I.Kegani.,**
Tetrahedron lett ; 1981, 22, 4819.
- (96) : **K.Sonagashira ; Y.Tohda ; N.Hagihera.,**
Tetrahedron lett ; 1975, 4467.
- (97) : **J.Hosoda ; N.Tani ; T.Konani ; S.Ohssavaa ; H.Imaneka ; H.Aski.,**
Agric.Biol.Chem., 1977, 41, 20070.
- (98) : **a- D. Gani, et D.W. Young.,**
J.Chem. Soc ; Chem . Commun ., 1982, 8670.
- b- D.Gani .,**
J.Chem.Soc ; Perkin Trans ; 1983, 1, 2393.
- (99) : **Chokergi ; Takaoka ; Toyama.,**
Chem, Industries, LTd ; Japan ; 1984,1986, 530.
- (100) : **W.S.Seani, W.Helezanko ; D.W Cochsan ; et M.R.Do brinska.,**
J.Med.Chem., 1984, 27, 713.
- (101) : **P.J.Sinclair ; D.Zhei ; J.Reibespics ; R.M.Williams. ,**
J.Am.Chem.Soc., 1986, 108, 1103.
- (102) : **U.Goth ; et U.I.Schöllkopf.,**
Ikid ; 1983, 37.
- (103) : **I.Ojima., N.Shimiza.,K.Qin.,H.J.C.chen.,K.C.Nakahushi.,**
Bull.chim.Fr.1987,649.



(104) : I.Ojima ., K.S.M.Nakahushi ; et N.Halaneka.,

J.Am.Chem. Soc; 1987, 109, 1798.

(105) : M.Yamashil , R.Abe ., et N.Hataneka .,

Part I in 1982.

(106) : K.Weinges ; G.Graab , D.Nagel ; et B.Stammle ;

Chem.Berg. 1971, 104, 3594.

(107) : D.A.Evans ; et E.B.Sjogren ,

Tetrahedron lett ; 1985, 26 , 3783.

(108) : O.Bensaïd.,

Thèse de Magister., Université de Tlemcen 1991.

(109) : N.Fatmi,

Thèse de Magister., Université de Tlemcen 1986.



CHAPITRE I

1 -Synthèse des réactifs de départ.

2 -Lactamisation

3 - Partie expérimentale

1 - Synthèse des réactifs de départ :

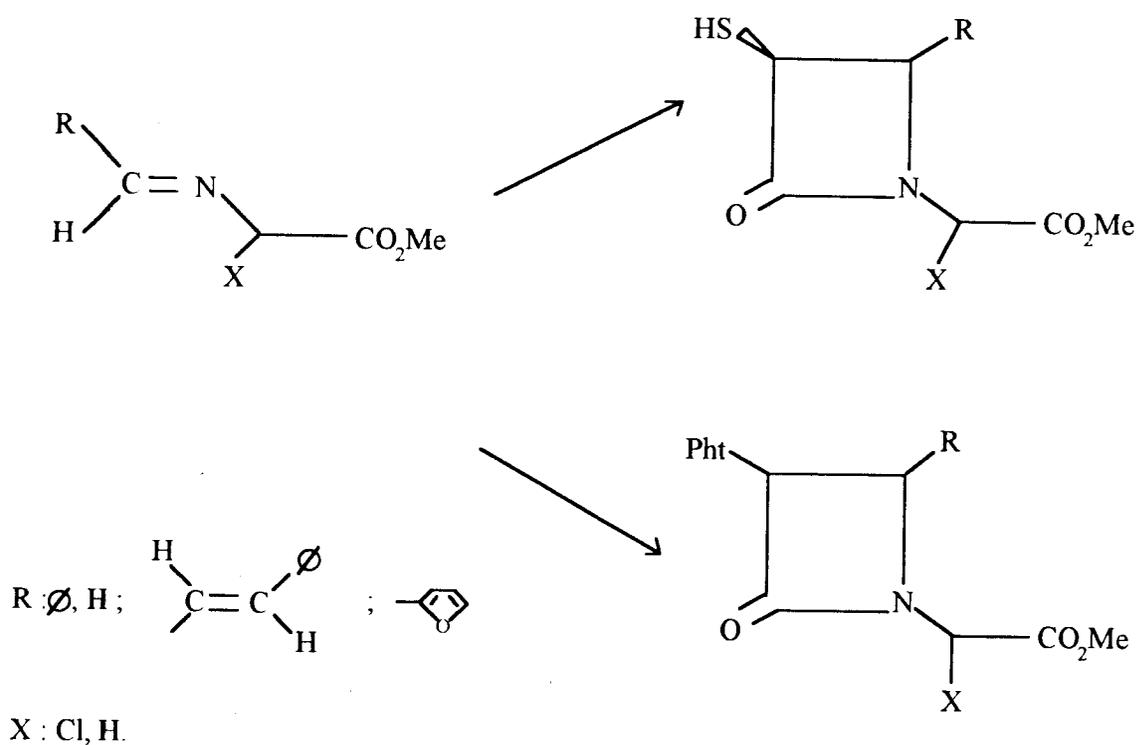
a - Introduction :

Le présent chapitre va développer nos propres travaux en vue de la synthèse de β -lactames monocycliques fonctionnalisées. On a vu dans la partie bibliographie que les propriétés biologiques des antibiotiques du type β -lactame sont dues essentiellement au cycle azétidine -2- one et dépendent des configurations ainsi que de la nature des substituants rattachés à ce cycle de base. Dans notre cas, nous avons axé nos travaux sur la préparation de deux principales β -lactames :

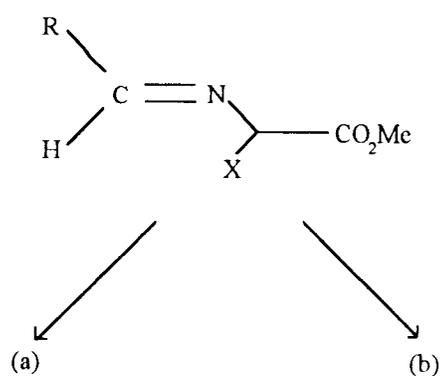
-thio β -lactames.

-phthalimido β -lactames.

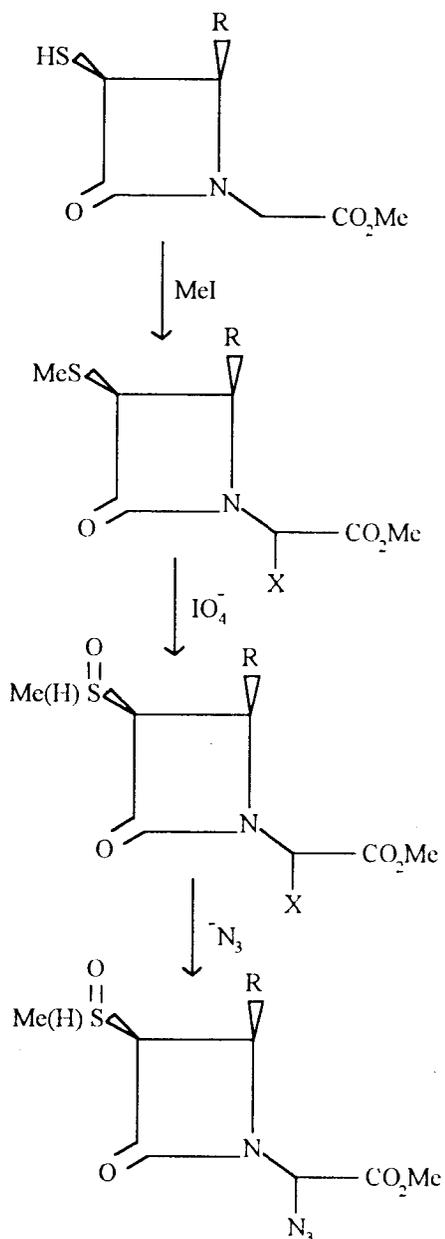
Ces dernières dérivent de bases de Schiff conjuguées et non conjuguées.



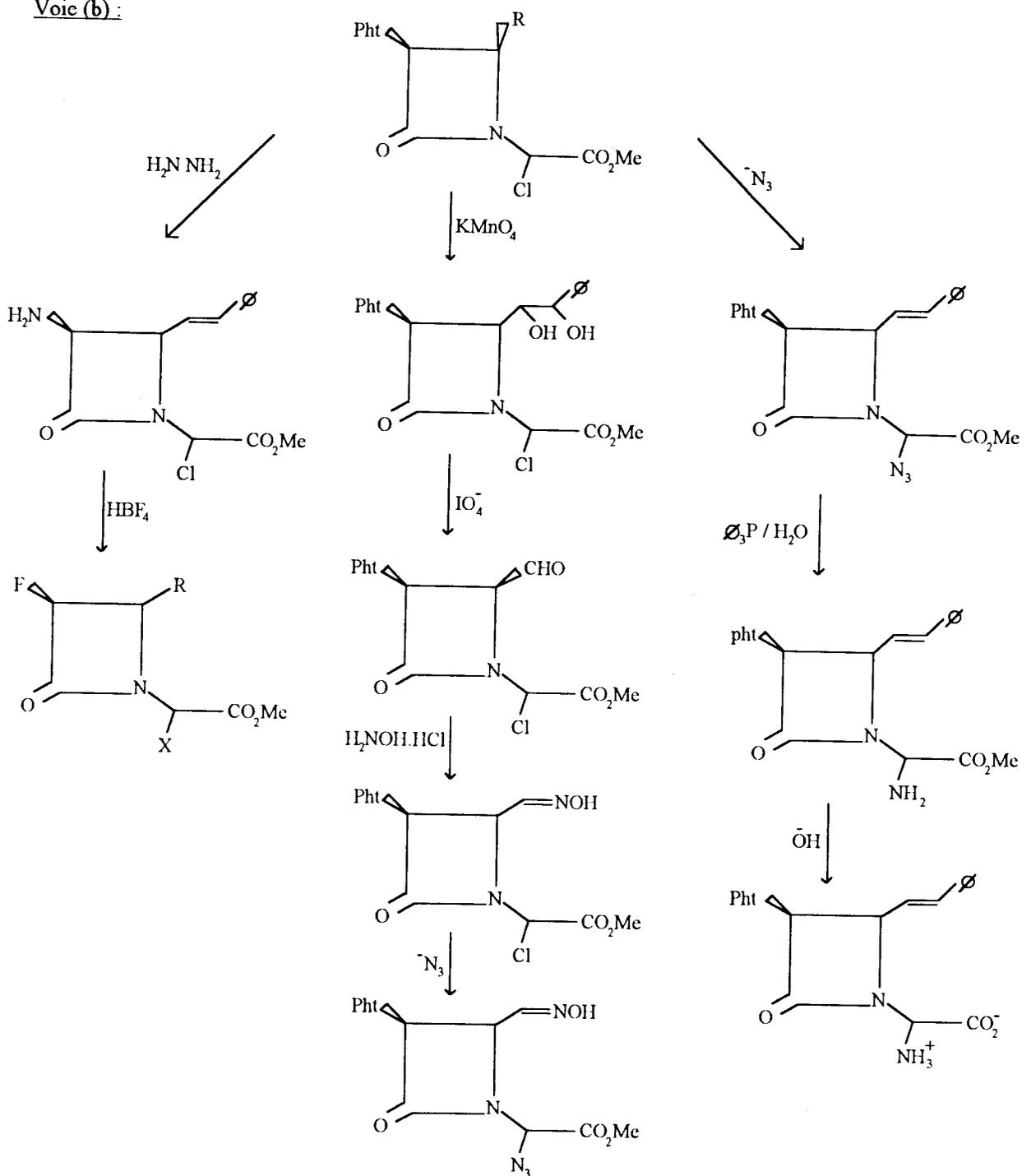
Le schéma général adopté suit deux voies principales :



Voie (a) :



Voie (b) :



Au cours de ces travaux, deux préoccupations majeures ont retenu notre attention. Il s'agit d'abord de l'élimination maximale de l'oxyde de triphényle phosphine, produit secondaire gênant, et ensuite de la mise en oeuvre d'une chromatographie sur colonne efficace de β -lactames obtenues. Nous examinerons successivement.



- Le passage de l'ester à une β -lactame.
- Les réactions de substitutions en position C₃ et C₄ de l'azétidin - 2 - one.
- Et enfin les réactions en α de l'azote.

L'identification des produits obtenus se base essentiellement sur les données spectroscopiques. Ces données permettront de clarifier la stéréochimie du cycle β -lactame. L'étude de l'activité biologique de ce dernier nous a permis de mieux cibler le type de synthèse à réaliser.

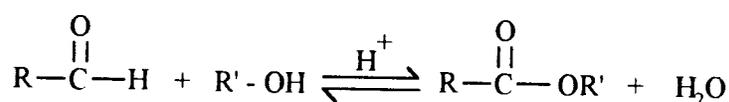


b - Préparation d'ester :

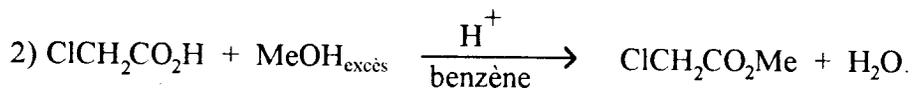
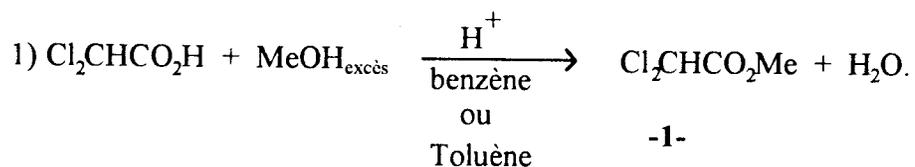
Nous avons procédé à l'estérification des acides chloro et dichloroacétiques ($\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ et $\text{Cl}_2\text{CHCO}_2\text{H}$) selon deux méthodes classiques l'estérification azéotrope et l'alcoolyse d'un chlorure d'acide.

Estérification azéotrope :

Au laboratoire, les esters simples sont généralement préparés par réaction d'un alcool sur un acide carboxylique en présence d'un acide minéral servant de catalyseur. On appelle souvent cette réaction, l'estérification de Fisher⁽²⁾.



Quand l'équilibre est atteint, on retrouve une quantité appréciable de produit de départ. Dans la plupart des autres cas, on peut éliminer l'eau de la réaction par distillation azéotrope avec un solvant adéquat comme le benzène. De cette manière, la réaction devient plus complète. L'estérification azéotrope de nos acides s'effectue conformément à la méthode de Fischer, nécessitant un reflux de 5 heures à la température d'ébullition du solvant. Le benzène utilisé en large excès au cours de la réaction forme un azéotrope avec l'eau qui est éliminée au fur et à mesure de sa formation.



La distillation du produit brut sous vide donne l'ester pur avec un rendement de 78%. Les spectres RMN ^1H des deux esters montrent deux singulets de deux espèces non couplées. Les rapports de l'intégration dans les deux cas, montrent l'existence de (03) protons correspondants à 3.95 ppm et 3.84 ppm de CO_2Me .



-un proton à 6.05 ppm de Cl_2CH -

-un proton à 4.30 ppm de ClCH_2 -

Structures	δ CDCl_3 ppm	multiplicité, intensité relative.	attributions.	Rdt
$\text{Cl}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$	3.95	s.3H	CO_2Me	78%
	6.05	s.1H	Cl_2CH	
$\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$	3.84	s.3H	CO_2Me	76%
	4.30	s.2H	ClCH_2	

Passage par un chlorure d'acide :

Dans un second temps, nous avons essayé l'amélioration des rendements des esters en passant par les chlorures d'acides correspondants. La synthèse de ces derniers est réalisée de façon classique, par action de l'alcool méthylique sur le chlorure d'acide formé à partir du trichlorure de phosphore (PCl_3) ou le chlorure de thionyle (SOCl_2) et de l'acide correspondant. La littérature relate de nombreux exemples de cette réaction^(3,4,5). La plus ancienne datant de 1920, a été réalisée par Adams et Ulich⁽⁴⁾. Elle montre l'action de l'acide avec le chlorure d'oxalyle dans le benzène comme solvant est la plus rentable, en tenant compte, bien sûr de la linéarité de l'acide. Par contre, si l'acide n'est pas linéaire, le passage par son sel est plus bénéfique^(6,7).

La préparation de dérivés halogénés à partir des acides correspondants au moyen de SOCl_2 ou PCl_3 est favorisée par l'augmentation du caractère nucléophile de l'atome d'oxygène, en raison de la proximité de l'atome d'halogène et du départ non réversible de SO_2 ou POCl_2 . Dans le cas des deux esters, les rendements sont supérieurs à 80%. Cela nous a déterminé à adopter cette seconde méthode pour l'obtention de nos esters. Les spectres RMN ^1H donnent les caractéristiques suivantes,

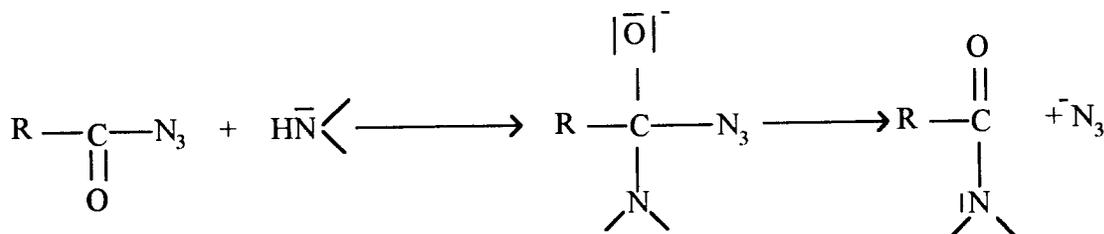


Structures	δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative.	attributions.	Rdt
Cl ₂ CHCO ₂ Me	3.95	s.3H	CO ₂ <u>Me</u>	93%
	6.01	s.1H	Cl ₂ <u>CH</u>	
ClCH ₂ CO ₂ Me	3.84	s.3H	CO ₂ <u>Me</u>	83%
	4.35	s.2H	Cl <u>CH</u>	

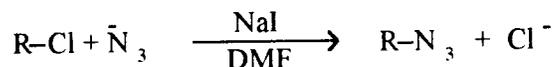


c - Préparation des azotures :

Les acylazides ont été largement utilisés pour acyler les amines dans des conditions plus douces que celle qui utilisent les chlorures d'acides^(8,9).



Les alkylazides constituent de bon exemples de réaction de substitution. La substitution nucléophile de l'halogène des esters correspondants par le groupe azoture s'effectue aisément en milieu diméthylformamide (DMF) en donnant de bons rendements^(10,11).



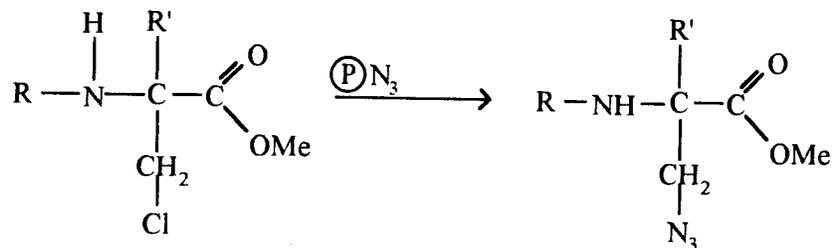
La littérature relève de nombreux exemples de substitution de l'halogène par un ion azoture^(67,68). Deux techniques sont communément employées :

- la première est basée sur une catalyse par transfert de phase⁽¹²⁾.
- la seconde, plus facile à mettre en oeuvre, utilise directement l'azoture de sodium, la réaction étant effectuée dans le DMF.

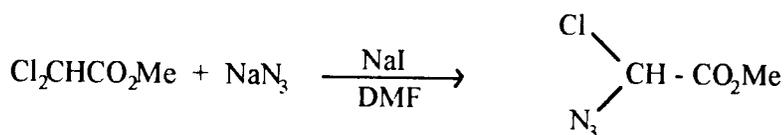
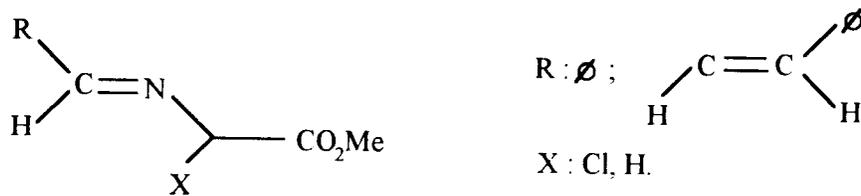
Cette dernière méthode a été retenue car elle met en jeu des conditions réactionnelles très douces. Sur les produits 1 et 2 on additonne l'azoture de sodium, la réaction est effectuée avec un léger chauffage entre 40-50°C dans un bain d'huile. Au bout de 2 jours, les rendements en composés brut sont situés entre 70 et 80%. Cependant, des opérations de purification sont nécessaires tout au long de ce processus, ce qui contribue à un rendement global voisin de 75%. Nous avons essayé cette réaction dans l'acétone, la purification ne nécessitant dans ce cas aucun lavage. Une simple filtration permet d'éliminer le sel déposé et les rendements sont quantitatifs. La première technique publiée par Hassner⁽⁶⁸⁾ à propos d'une réaction d'échange en phase hétérogène entre les ions chlorure et azoture simplifie, elle aussi, les problèmes de purification et augmente aussi les rendements⁽¹²⁾. Le polymère utilisé, résine Amberlite I R 400, est chargé initialement en ion chlorure. Après lavage par une solution d'azoture de sodium à 20% on obtient un polymère chargé en ion azoture. Celui-ci est placé en



suspension, dans l'acétonitrile en présence de composé chloré. Après trois jours d'agitation à température ambiante, on isole le dernier azide avec un bon rendement.

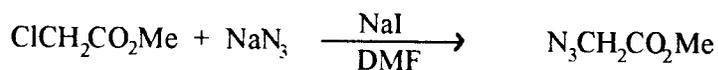


En ce qui nous concerne, nous avons préparé des α azidoesters susceptibles de conduire à des iminoesters de structure générale suivante.



-1-

-3-



-2-

-4-

En RMN ^1H , on observe un blindage des protons en position α de l'azido par rapport à ceux qui sont dans la même position dans l'ester de départ. Le spectre I.R confirme mieux la présence de l'azido dans le produit de réaction. On observe une bande caractéristique dans la zone de $2100\text{-}2200\text{ cm}^{-1}$ correspondant à l'azide. Cette bande n'interfère avec aucune autre fonction chimique présente dans nos composés. Les caractéristiques RMN et I R des azides obtenues sont les suivantes.



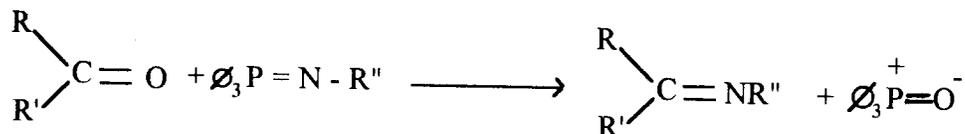
Structures	δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative.	attributions	I R cm ⁻¹ film	Rdt.
N ₃ CICHCO ₂ Me	4.0 6.14	s.3 H s.1 H	CO ₂ <u>Me</u> N ₃ C <u>I</u> CH	680→Cl 1750→C=O 1200→CO ₂ ⁻ 2100-2200→ ⁻ N ₃	65%
N ₃ CH ₂ CO ₂ Me	3.84 4.11	s.3 H s.2 H	CO ₂ <u>Me</u> N ₃ <u>CH</u> ₂	1200→CO ₂ ⁻ 1700-1750→C=O 2100-2200→ ⁻ N ₃	70%



d - Préparation d'Imines :

Cette opération est la troisième étape dans la synthèse des β -lactames. Elle concerne la formation de la base de Schiff résultant de la condensation de l'azidoester avec le benzaldéhyde, le cinnamaldéhyde, le formaldéhyde, et enfin le furfural.

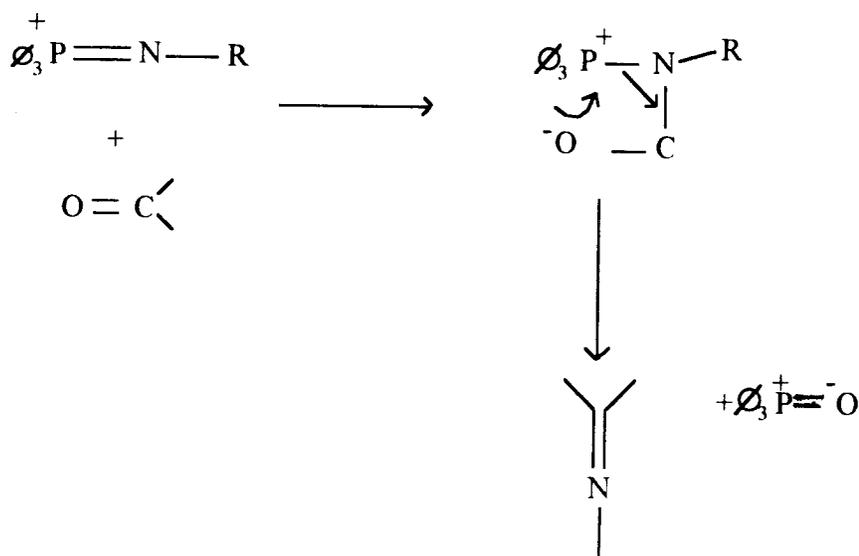
Cette synthèse met en jeu l'action des phosphoranes sur les dérivés carbonylés, une réaction de substitution dans laquelle l'oxygène est remplacé par un reste iminique.



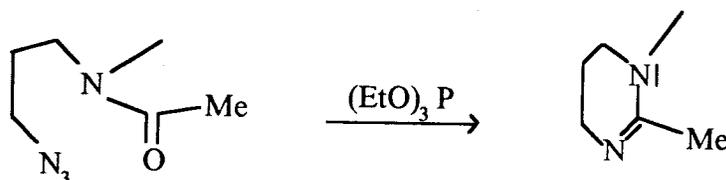
Cette importante réaction est due à Wittig⁽¹³⁾. Elle résulte du fait que le phosphore a une plus grande affinité pour l'oxygène que pour l'azote. Cette tendance de l'atome de phosphore à fixer l'oxygène est très marquée et confère aux imino-phosphoranes une réactivité considérable. La réaction procède en deux temps :

- la triphénylphosphine réagit avec l'azidoester en donnant un iminophosphorane.

- Il se produit ensuite une attaque nucléophile du groupe carbonyle sur ce dernier avec formation d'une bétaine. Cette dernière évolue, par élimination de l'oxyde de triphénylphosphine ($\text{OP}\phi_3$) en une imine.



La substitution de l'oxygène du carbonyle puis de l'azote peut parfois intéresser les amides, comme dans l'exemple suivant qui fait ressortir un effet bénéfique de proximité.



Les imines obtenues étant sensibles à l'humidité, elles ont été préparées sous atmosphère inerte dans un solvant aprotique. En fin de réaction on obtient un mélange visqueux d'imine et d'oxyde de triphényl-phosphine ($\text{OP}\phi_3$). Après les opérations de purification, on constate qu'il reste toujours des traces de ce dernier. Une tentative de purification de l'imine des traces d'oxydes sur bentonite a réussi à éliminer ce dernier totalement mais le rendement en imine est faible à cause de sa grande sensibilité à l'humidité. Nous avons pensé à utiliser la bentonite comme technique de purification car c'est un moyen rapide et efficace. Rappelons que cette dernière est utilisée dans l'industrie pour la purification de denrées alimentaires.

Nous ne pouvons définir le rôle exact de l'argile au cours de ce processus. Nous donnons ci après un aperçu de ces propriétés qui nous aidera à éclaircir son rôle en synthèse organique.

e - Aperçu sur les propriétés de l'argile:(15,18)

Les argiles, les zéolithes et d'autres solides microporeux tels que les silices permettent de faire des réactions chimiques dans des espèces à géométrie restreinte. Dans les argiles du groupe des smectites et des vermiculites, cet espace est quasi-bidimensionnel. Dans les argiles, la réactivité est essentiellement contrôlée par la densité de charge superficielle et la hauteur de galerie. La propriété commune à toutes les argiles est de se disperser plus au moins au contact d'une solution pour former des suspensions plus au moins stables.

Un autre caractère commun à toutes les argiles est l'anisométrie des particules élémentaires. Tous les systèmes organiques ou minéraux capables de donner des gels thixotropiques sont constitués de particules anisométriques. Actuellement, certains auteurs considèrent encore qu'une grande



partie de la capacité d'échange des argiles est due à l'adsorption d'un excès d'hydroxyde lorsque le minéral est placé dans un milieu aqueux riche en OH libres. La capacité d'échange serait alors induite. Les feuillets des argiles sont formés d'un ensemble iono-covalent de trois couches élémentaires oxygénés et hydroxylés, une couche à coordinence octaédrique comprise entre deux couches à coordinence tétraédrique.

Il n'ya pas d'argiles formées de particules sphériques. Ce sont ou bien des plaquettes dont le diamètre est grand par rapport à l'épaisseur, ou bien des aiguilles. L'assymétrie des formes est importante, car elle se relie à la propriété qu'ont les argiles de donner des suspensions rigides conduisant à des gels thixotropiques. Les surfaces externes de ces feuillets sont formées d'atomes d'oxygène en arrangement non compacts, laissant apparaître des cavités ditrigonales. Outre l'eau et les solvants polaires, les argiles gonflantes sont susceptibles d'insérer toutes espèces cationiques organiques, inorganiques ou organométalliques, aldéhydes, certains aromatiques, des acides aminés, des imines etc. . .

Plusieurs mécanismes d'insertion sont possibles :

- l'échange cationique.
- la protonation : même des bases faibles peuvent se protoner.

-Solvatation des cations : de nombreuses molécules polaires, telles que les cétones, les acides aminés, les alcools, solvatent les cations interfilières lorsque ce sont des alcalins ou alcalino-terreux. La solvatation se fait par pont hydrogène. Des molécules non liées aux cations peuvent également se lier aux premiers par pont hydrogène, cas du méthanol-eau.

-Formation de complexe : exemple complexe π avec le benzène avec perte d'aromaticité.

Bref, une particule argileuse peut être considérée comme un macroradical, alors que la même particule, lorsqu'elle est saturée de cations est un sel de ce macroradical acide. Ce rôle primordial des cations échangeables qui transforme tout le comportement du minéral a d'abord été sous-estimé lorsque les cristallographes ont commencé à déterminer le schéma structural des minéraux argileux.



Les imines obtenues se présentent sous forme d'huile. Le tableau suivant résume l'ensemble des caractéristiques RMN proton.

Structures	RMN ¹ H CDCl ₃ ppm	I.R.film cm ⁻¹
ϕ CH=NCH ₂ CO ₂ Me	s, 2H, 3.60 NCH ₂ s, 3H, 3.73 CO ₂ Me s, 5H, 7.55 H arom s, 1H, 8.31 H iminique	1600-1555 → C=N 1730 → C=O 1610-1600 → C=C
ϕ CH=CH-CH=N-ClCHCO ₂ Me	s, 3H, 3.78 CO ₂ Me s, 1H, 5.70 NCHCl (d,d), 1H, 6.54 $\text{J} = 10 \text{ Hz}$ $\underline{\text{H}} - = -\underline{\text{H}}$ d, 1H, 6.81 $\text{J} = 10 \text{ Hz}$ $\underline{\text{H}} - = -\underline{\text{H}}$ s, 5H, 7.39 H arom s, 1H, 8.34 H iminique	760 → Cl "
ϕ CH=CH-CH=N-CH ₂ CO ₂ Me	s, 2H, 3.54 NCH ₂ s, 3H, 3.73 CO ₂ Me m, 1H, 6.20 $\underline{\text{H}} - = -\underline{\text{H}}$ m, 1H, 6.79 $\underline{\text{H}} - = -\underline{\text{H}}$ s, 3H, 7.39 H arom s, 2H, 7.55 H arom s, 1H, 8.32 H iminique	"
H-CH=N-CHClCO ₂ Me	s, 3H, 3.78 CO ₂ Me s, 1H, 5.11 NCHCl s, 2H, 8.34 H iminique	"
(C ₄ H ₃ O)-CH=NCH ₂ Me	s, 2H, 3.60 NCH ₂ s, 3H, 3.73 CO ₂ Me m, 2H, 5.6 H ₁ , H ₂ , furyl t, 1H, 7.5 H ₃ furyl s, 1H, 8.30 H iminique	"
(C ₄ H ₃ O)-CH=NCICH ₂ Me	s, 3H, 3.70 CO ₂ Me s, 1H, 5.30 NCHCl (d,d), 2H, 6.11, $\text{J} = 14 \text{ Hz}$ H ₁ , H ₂ furyl t, 1H, 7.55, $\text{J} = 14 \text{ Hz}$ H ₃ , furyl s, 1H, 8.34 H iminique	"

Les imines aromatiques sont plus stables que leurs homologues aliphatiques. L'imine dérivant de l'aldéhyde formique n'a pu être conservée. Elle a été immédiatement convertie en β -lactame. On note un rendement moyen de 55% Kirmann confirme que ce genre d'imine ainsi que les aldimines simples ne peuvent être isolées et subissent immédiatement une polymérisation en un trimère cyclique du même type que les trimères des aldéhydes⁽³⁸⁾.

L'analyse des spectres I.R de ces imines montre la disparition de la bande à 2100 cm⁻¹ caractéristique de l'azido ($-\text{N}_3$) et son remplacement par la bande à 1650 cm⁻¹ de la fonction imine (C = N). Cette bande apparaît dans une zone dégagée de l'absorption de l'ester à 1750 cm⁻¹ et 1000- 1300 cm⁻¹ et du groupement phényle à 1580-1600 cm⁻¹ des C = C.



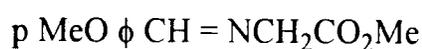
Les vibrations de déformation du C-H du phényl apparaissent à 690-750 cm^{-1} . Les spectres RNM ^1H donnent un singulet à 8.34 ppm caractéristique du proton iminique. Le méthylène en α de l'imine CH_2 donne un singulet à 3.45-3.62 ppm. Cette position est plus blindée que celle des protons analogues dans les imines 6, 7, et 8 4.44 -5.99 ppm respectivement. Cette différence est due à l'effet déblindant du chlore sur cette même position. Le méthylène de l'ester donne un singulet à 3.74 - 3.96 ppm et les protons aromatique apparaissent sous forme de deux singulets à 7.39 ppm pour les hydrogènes méta et para et à 7.55 - 7.79 ppm pour les hydrogènes en ortho. On note que le phényl du groupe styryle apparaît à 7.79-7.83 ppm due à l'effet du groupe allyle et de la fonction iminique. Alors que les protons méta et para résonnent à 7.55 ppm. Le groupe furyle quant à lui résonne entre 5 ppm et 7.80 ppm. Nous avons pris les déplacements des imines suivantes comme référence^(18,21,36).

structure a'



-3.76 ppm (s) CO_2Me	-7.44 ppm (s) H arom
-4.42 ppm (s) NCH_2	-7.86 ppm (s) H arom
	-8.34 ppm (s) $\text{CH}=\text{N}$

structure b'



-3.65 ppm (s) Me O	-7.10 ppm (s) H arom
-3.70 ppm (s) CO_2Me	-7.90 ppm (s) H arom
4.30 ppm (s) NCH_2	-8.25 ppm (s) $\text{CH}=\text{N}$



structure **c'**



-1.43 ppm (s) C-Me

-7.30 ppm (s) H arom

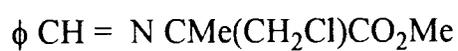
-2.17 ppm (s) CH

-7.56 ppm (s) H arom

3.78 ppm (s) CO₂Me

-8.30 ppm (s) CH=N

structure **d'**



Cette structure ne diffère de la structure **c'** que par un déplacement, celui de CH₂Cl à 3.75 ppm.



2 - Lactamisation :

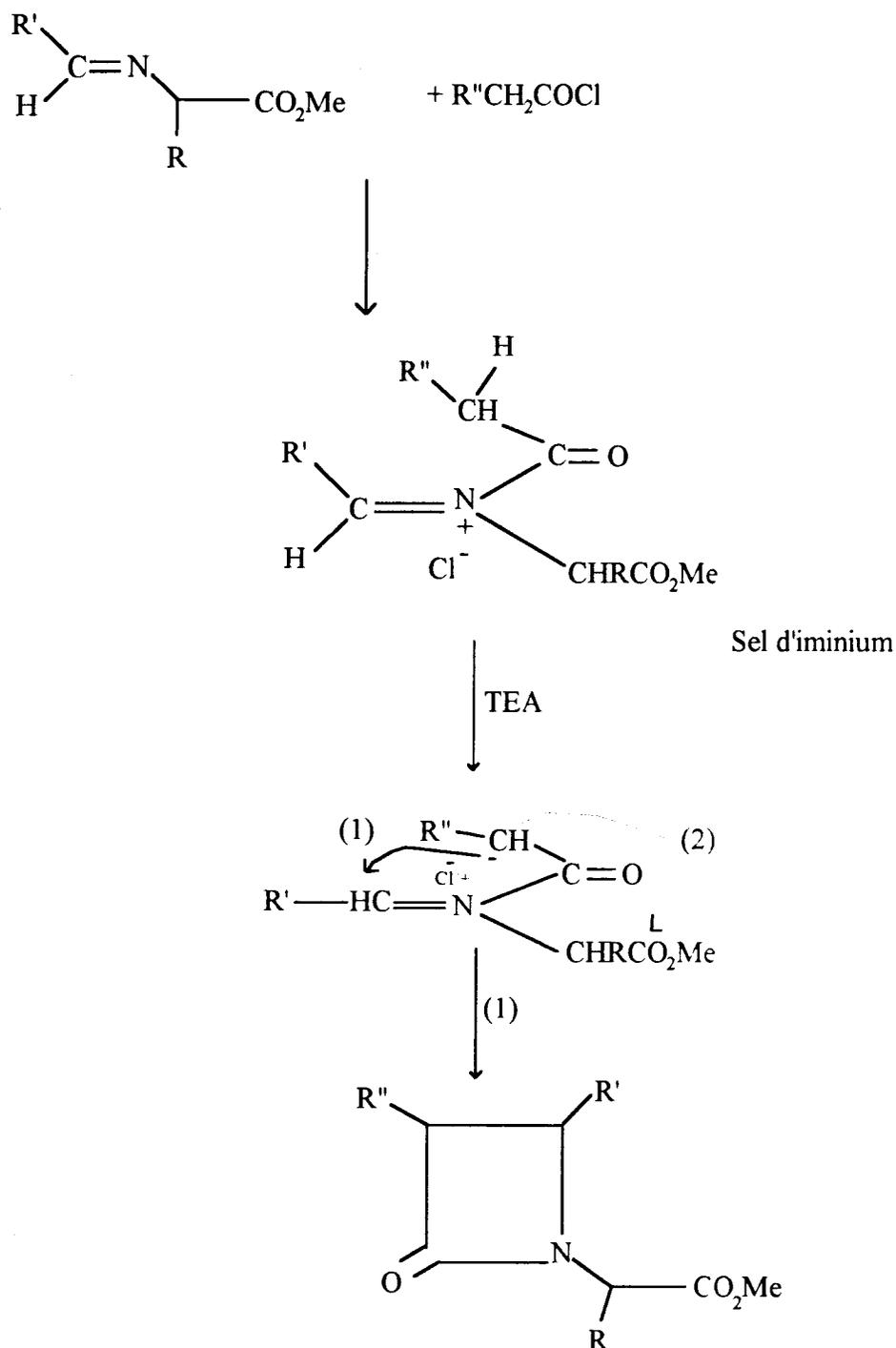
a - Introduction :

Dans le domaine des β -lactames, des améliorations constantes des voies d'accès à ces composés sont toujours possibles. Par ailleurs, de nouvelles méthodes sont régulièrement mises à jour⁽¹⁹⁾. Dans le cadre des travaux entrepris au laboratoire à propos de la synthèse stéréosélective de β -lactames, nous avons adopté la méthode classique qui a recouru à l'addition de la triéthylamine (TEA) à un mélange de chlorure d'acide et d'imine. Cette quatrième étape de synthèse est l'étape déterminante de notre objectif. Le déroulement de la réaction ainsi que l'interaction entre l'imine, le chlorure d'acide et la triéthylamine (TEA) ont été étudiés au cours d'une stratégie de synthèse de β -lactames faite au paravant dans notre laboratoire^(20,22).

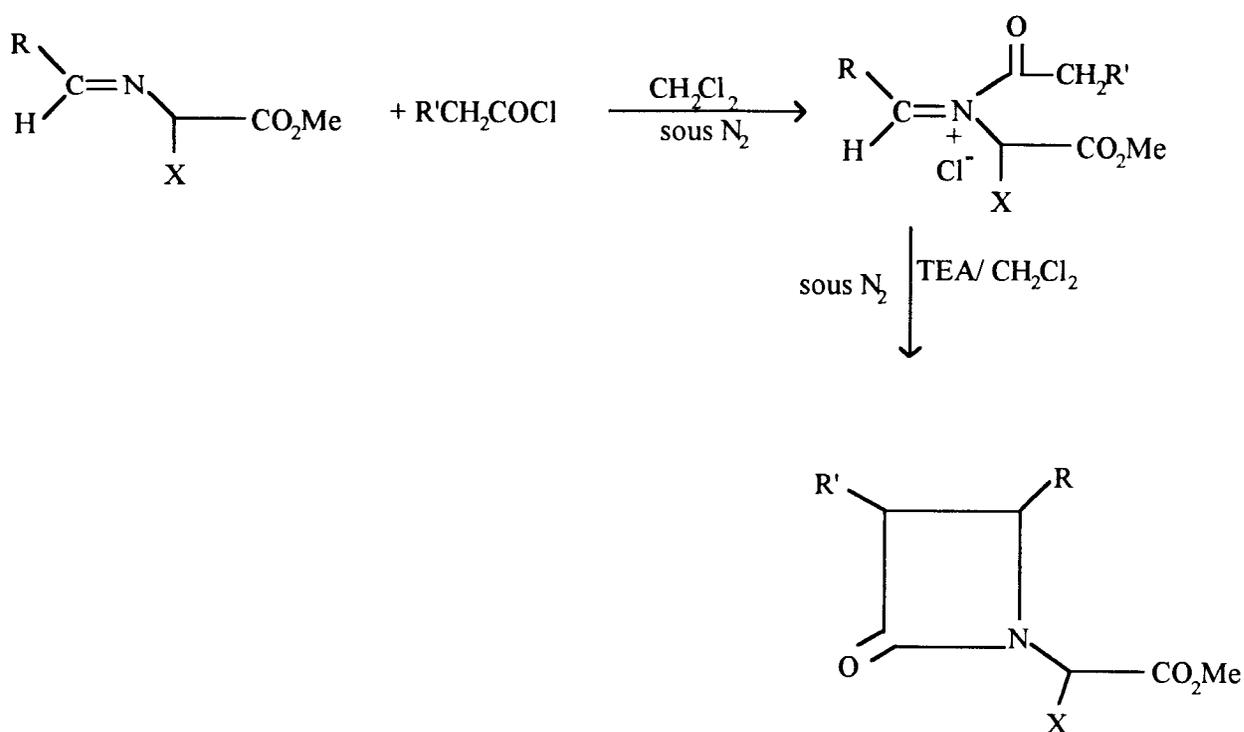
b - Lactamisation :

Pour notre part, nous avons utilisé des imines et des chlorures d'acides convenablement substitués. Sans reprendre totalement ce qui a été fait par d'autres chercheurs, nous nous contentons de donner un schéma général de lactamisation tout en tenant compte des résultats donnés dans la littérature^(23,26). Les analyses spectroscopiques semblent en accord avec une structure du type β -lactame. Le spectre I.R. donne une bande entre 1750-1800 cm^{-1} , caractéristique du carbonyle de β -lactames, et le spectre RMN¹H montre des signaux des protons H₃ et H₄ entre 3.50 ppm et 5 ppm .

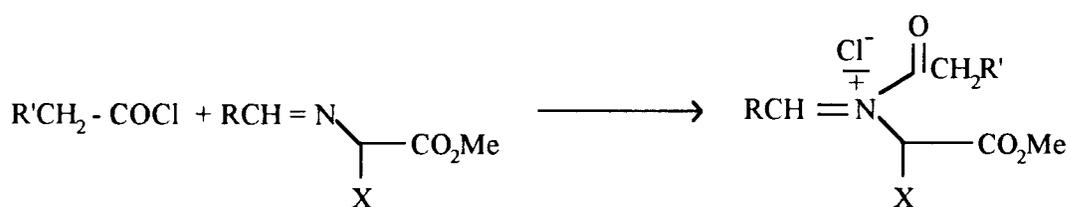


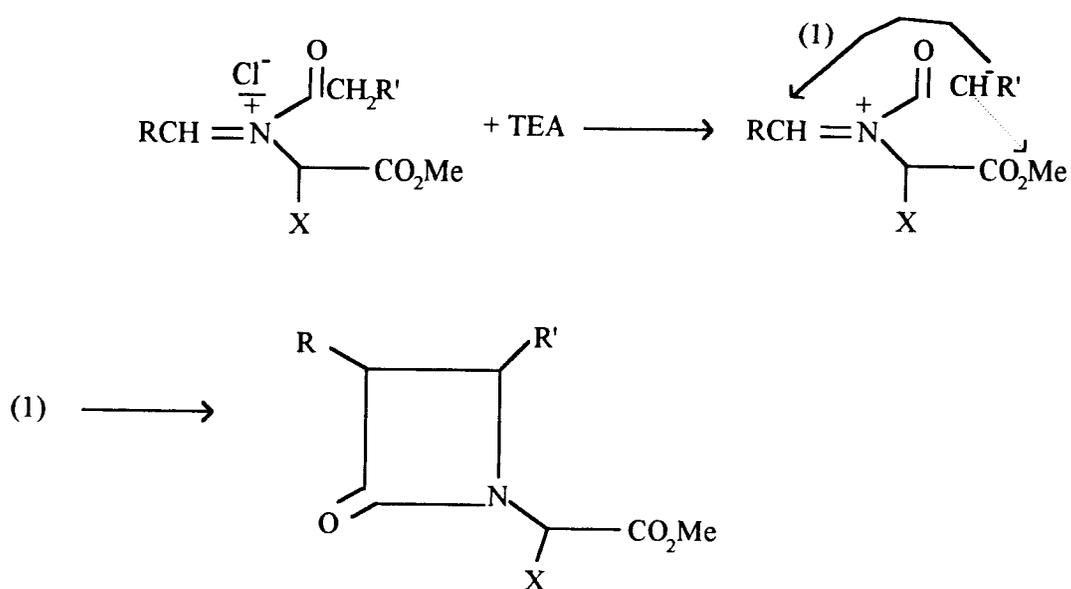


Au laboratoire, il a été mis au point la synthèse de β -lactames à partir d'addition de triéthylamine à un mélange d'imine et de chlorure d'acide. La réaction se fait sous atmosphère inerte dans le dichlorométhane et à température ambiante.. La durée réactionnelle est de 24 heures.

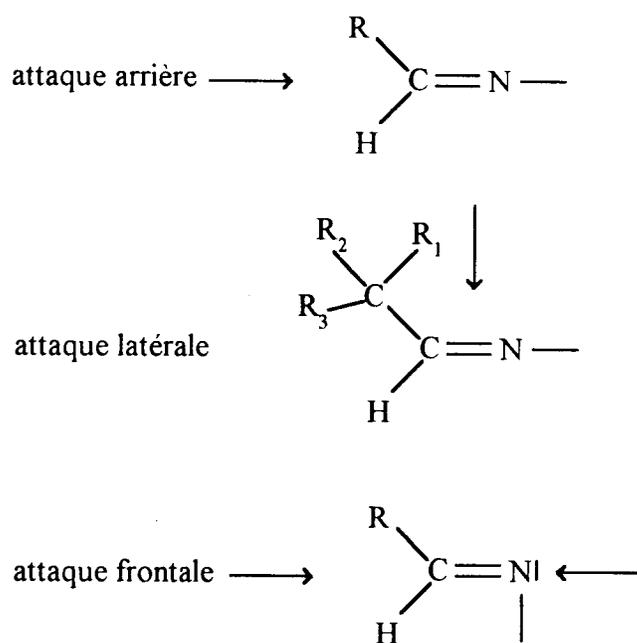


Selon le procédé développé par Bose (24), le produit majoritaire formé est de stéréochimie trans. Plusieurs exemples de la littérature montrent qu'on obtient des produits de stéréochimie cis. Des travaux antérieurs nous en servi de référence pour expliquer les résultats observés. Leur réaction consistait à préparer des sels d'ammonium et d'imminium et étudier leurs caractéristiques. Les sels d'ammonium ne donnent pas nécessairement des cétènes qui s'additionnent à une imine pour donner une β -lactame. Alors que le sel d'imminium formé à partir d'imine et de chlorure d'acide constitue l'essentiel du mélange réactionnel.





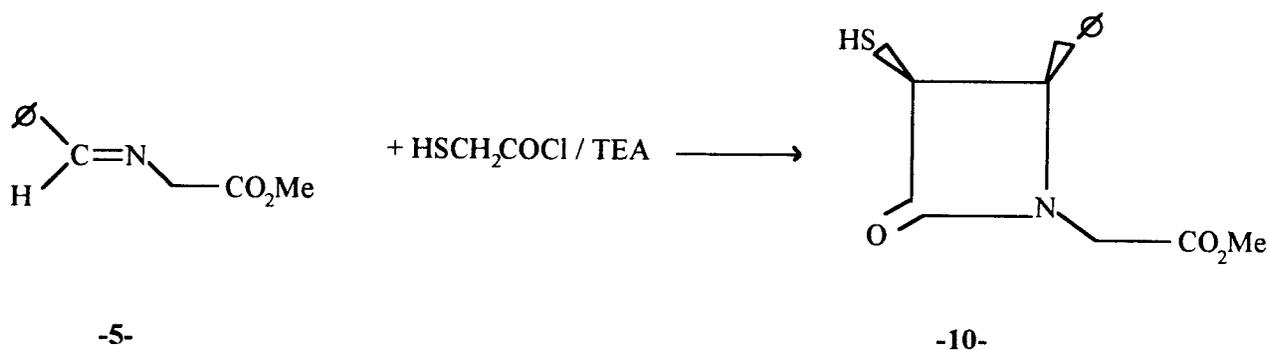
Ce dernier permet d'expliquer la stéréochimie cis des produits obtenus (21,27). La stéréochimie dépend aussi des effets stériques(27,29). L'accessibilité du centre sensible aux attaques extérieures peut être gênée par l'encombrement au voisinage de ce centre. La gêne stérique peut se manifester, selon qu'il s'agit d'attaque arrière, latérale ou frontale. Ces divers types d'attaques peuvent être schématisés de la manière suivante.



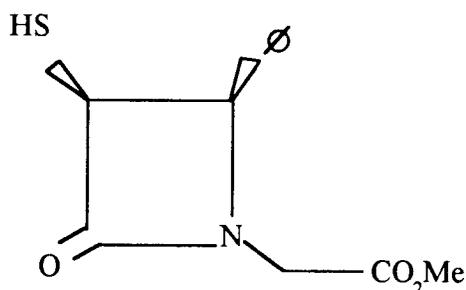
Une chromatographie sur couche mince (C.C.M) du mélange brut de β -lactame montre la présence de plusieurs produits. La C.C.M de l'oxyde de triphényl phosphine isolé permet de déterminer son R_f est ainsi détecter sa présence. Dans la partie A de ce chapitre, nous avons tenté de purifier l'imine sur bentonite. Cette même technique est appliquée aux β -lactames après avoir constaté que cette dernière purification donne de meilleurs rendements que la première. Le calcul de la constante de couplage des différentes β -lactames obtenues donne un J entre 3.50 Hz et 5Hz. Nous en déduisons que ces produits sont de stéréochimie *cis* en accord avec la littérature (21,27). Nous décrivons ci-après la cyclisation de chaque imine ainsi que les caractéristiques RMN ^1H et I.R.

c - Cyclisation des imines 5, 6, 7, et 8 avec le chlorure de thioglycyle.

Avant de commencer cette réaction nous avons jugé bon de tirer un spectre RMN ^1H du chlorure utilisé. Il se caractérise par la présence d'un triplet à 2.04 ppm du proton du groupement thio et d'un doublet à 3.32 ppm du méthylène. Les structures recherchées dans ce cas là possèdent un groupement thio en position C₃ des β -lactames.

c.1 - Cas de l'imine 5 :

Le mode de synthèse décrit précédemment est repris dans ce cas-ci . La purification se fait par chromatographie liquide sur bentonite. L'examen de la C.C.M indique la présence d'un produit unique. Le tableau suivant résume l'ensemble des données RMN ^1H et I R .



1-carbométhoxy-méthyl-3-thio-4-phényl azétidin -2-one.



δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
1.20	s, 1H	<u>HS</u>
3.19	d, 1H J = 4Hz	H ₃
3.60	s, 2H	<u>NCH₂</u>
3.78	s, 3H	<u>CO₂Me</u>
3.95	d, 1H J = 4 Hz	H ₄
7.39	s, 2H	H arom
7.55	s, 3H	H arom

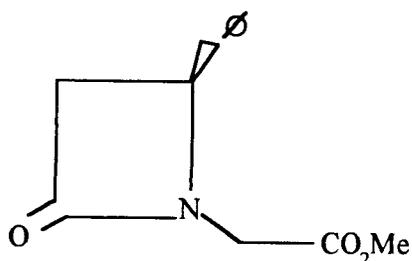
En étudiant le spectre RMN ¹H de la β -lactame **10**, on constate la disparition du signal iminique à 8.34 ppm et l'apparition des signaux des protons H₃ et H₄ qui résonnent respectivement à 3.19 ppm et 3.59 ppm. Le méthylène NCH₂ de la β -lactame est plus blindé que celui de l'imine alors que le méthyle du méthoxy apparaît dans la même zone que celui de l'imine, l'azido et l'ester correspondants. En I.R. on constate l'apparition de deux bandes essentielles correspondantes aux deux fonctions carbonyles.

1770 cm⁻¹ C=O du cycle β -lactame.

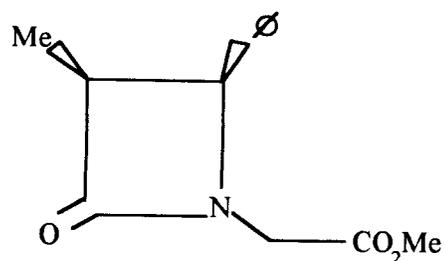
1650 cm⁻¹ C=O de l'ester.

On ne néglige pas les bandes du groupement phényle à 1630 cm⁻¹ et 1450 cm⁻¹, et la bande du groupement CO₂ à 1130 cm⁻¹. Pour mieux confirmer l'existence de cette β -lactame, nous faisons appel à une des structures de la littérature analogues à cette dernière⁽³⁰⁾.



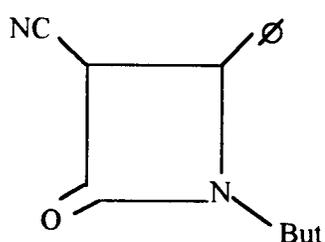


a

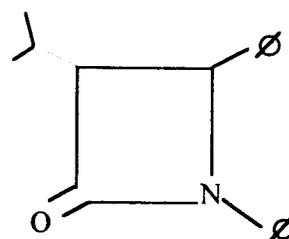


b

Dans la structure **a**, les protons H_3 , H_4 apparaissent respectivement à 3.18 et 4.01 ppm. Le méthylène NCH_2 à 3.54 ppm et le méthyle du méthoxy à 3.70 ppm. Le 3J est de 6 Hz (J cis). La structure **b** donne les déplacements de H_3 , H_4 à 3.18 et 4.05 ppm, le méthylène NCH_2 à 3.62 ppm et le méthyle du méthoxy à 3.72 ppm. Enfin le J_4 est de 6 Hz (J cis). Nous constatons que les déplacements en ppm des structures **a** et **b** sont comparables à ceux de la structure **10**. La constante de couplage de cette dernière est de $J = 4$ Hz. Le β -lactame **10** est donc de stéréochimie cis. Généralement la constante de couplage J -cis se situe entre 3-5 Hz, et 3J -trans entre 1-3 Hz. Cependant on ne peut situer exactement la portée de ces chiffres. Dans une série homologue de ces composés, 3J -cis est supérieure à 3J trans. Cela est due à la valeur de l'angle dièdre, aux volumes des atomes, et aux longueurs des liaisons qui interviennent dans l'amplitude de 3J . Dans les deux exemples suivants nous constatons que la constante 3J -cis qui est de 6 Hz dépasse le seuil de la stéréochimie cis^(30,31).

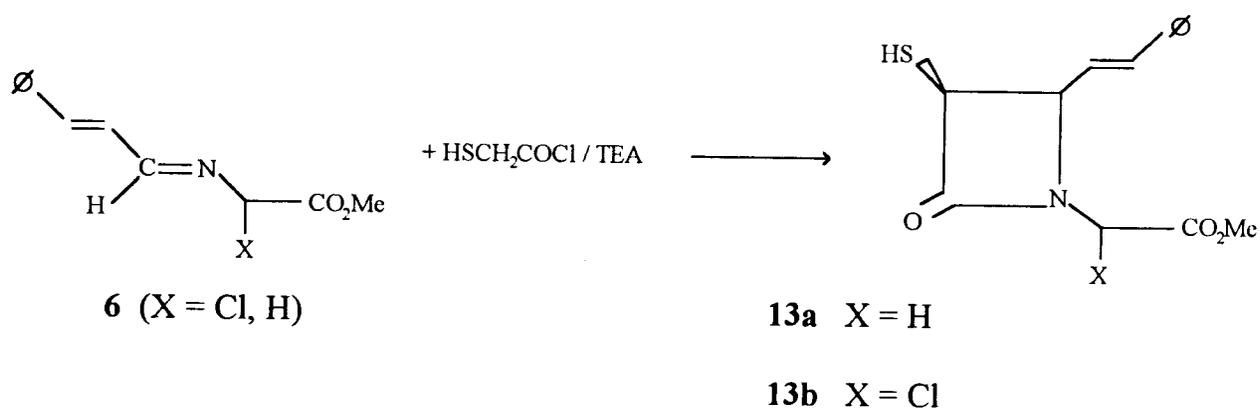


$$J^3\text{-cis} = 6 \text{ Hz}$$

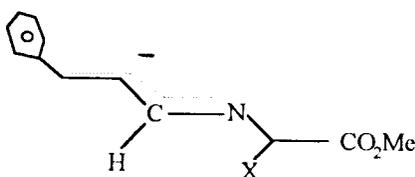


$$J^3\text{-cis} = 6 \text{ Hz}$$

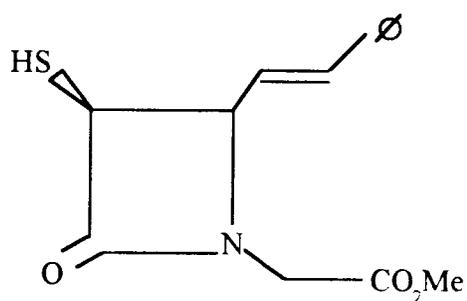


c.2 - Cas de l'imine 6 :

Au cours de cette lactamisation, le rendement en produit pur est inférieur à celui de la β -lactame 10. Comme nous le verrons ci-dessous, ce cas est pareil à l'imine 8. Nous pensons à un effet de conjugaison qui empêche le doublet d'azote d'attaquer plus facilement le carbonyle du chlorure d'acide.



Par comparaison avec le spectre de la β -lactame 10, le spectre RMN de ce produit reproduit les caractéristiques typiques du cycle β -lactame 13. Pour mieux identifier cette dernière nous nous aidons des données RMN de composés semblables données dans la littérature. Cette voie d'identification sera suivie pour l'ensemble des produits synthétisés. Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques de la β -lactame 13 a.

composé 13 a

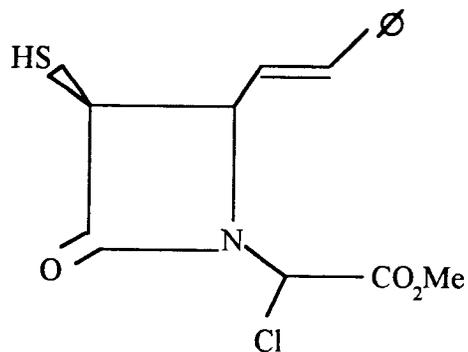
1-carbométhoxy, méthyl-3-thio 4-styryl azétidin-2-one.



δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
1.2	s, 1H	HS
3.60	s, 2H	<u>NCH₂</u>
3.76	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>
3.95	(d,d), 1H J=5Hz, 2 H ₃	H ₃
4.9	m, 1H	H ₄
6.44	m, 1H	H- = -H
7.04	m, 1H	H- = -H
7.36	s, 3H	H arom
7.53	s, 2H	H arom



composé 13 b

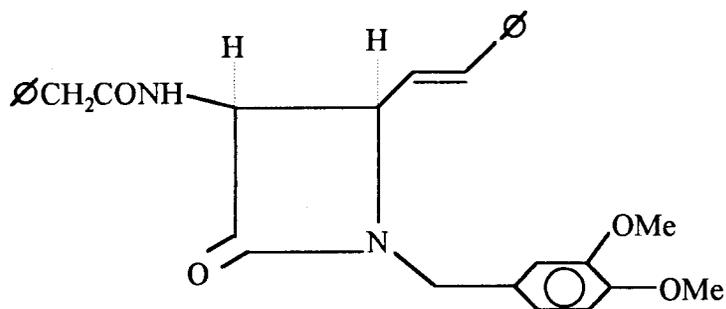


N(1-carbométhoxy, 1-chloro)-méthyl-3-thio-4-styryl-lazétidin-2-one.

$\delta\text{CDCl}_3\text{ppm}$	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
1.21	s, 1H	HS
3.72	s, 3H	CO_2Me
4.45	d, 1H J=5Hz	H ₃
5.09	m, 2H	H ₄ NCHCl
6.54	(d,d), 1H J = 14 Hz et J = 6Hz	H- = -H
6.70	d, 1H J = 14 Hz	H- = -H
7.39	s, 3H	H arom
7.52	s, 2H	H arom

Les protons H₃, H₄ sont plus déblindés que ceux de la β -lactame 10. Le proton du NCHCl du composé 13 b est plus déblindé que le méthylène du composé 13a à cause de l'effet déblindant du chlore. Identifions les β -lactames 13a et 13b par rapport à la structure c de la littérature^(70,91).





c

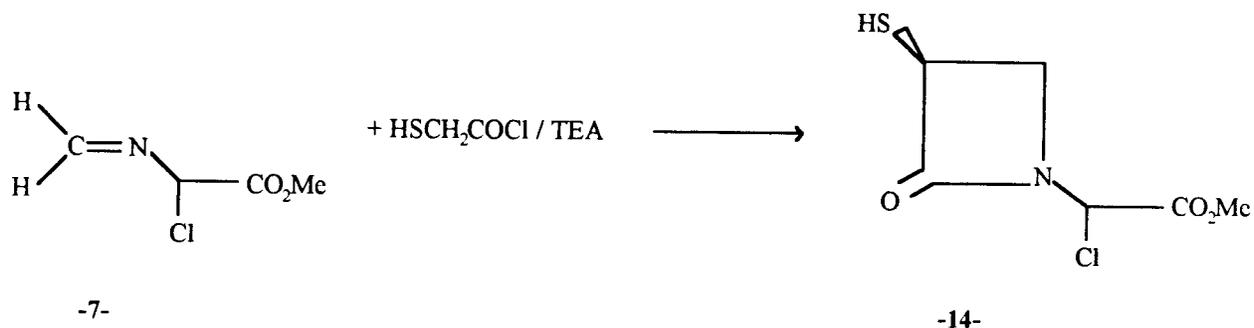
La structure **c** donne les déplacements suivants :

-les protons H₃, H₄ donnent des d.d à 4.35 et 4.9 ppm avec un J = 4.5 Hz et les protons du groupement styryl à 6.05 et 6.85 ppm .

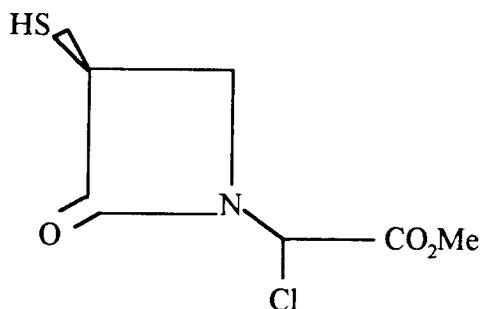
Les différents déplacements de cette structure permettent d'identifier ceux des cycles **13a** et **13b**. Les pics à 4.45 et 5.09 ppm sont bien ceux des protons H₃, H₄ de ces cycles. Les protons du groupement styryl résonent à 6.44 et 6.54 ppm qui est la zone de déplacement des protons du même groupement de structure **c**. La constante de couplage de ces protons est de $^3J = 5.2\text{Hz}$.



c.3 - Cas de l'imine 7.



Nous avons jugé bon de synthétiser une β -lactame non substituée en position C_4 . Les caractéristiques sont présentées ci-après.



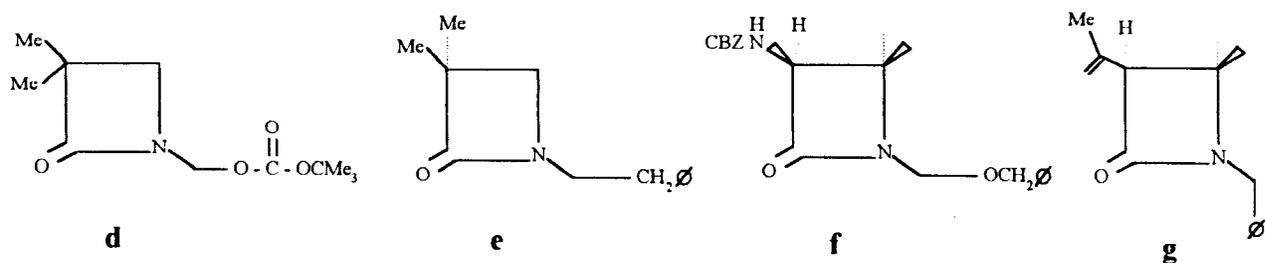
N(1-carbométhoxy, 1-chloro)méthyl -3-thioazétidin-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
1.25	s, 1H	HS
3.70	s, 3H	CO ₂ Me
3.80	t, 2H J = 4Hz	H ₄
4.11	d, 1H J = 4Hz	H ₃
5.21	s, 1H	NCHCl

Une telle structure nous facilite l'identification des protons H₃, H₄ et la distinction des déplacements de HS et H₄.

Soient les structures d, e, f, g, prises de la littérature^(33,34).

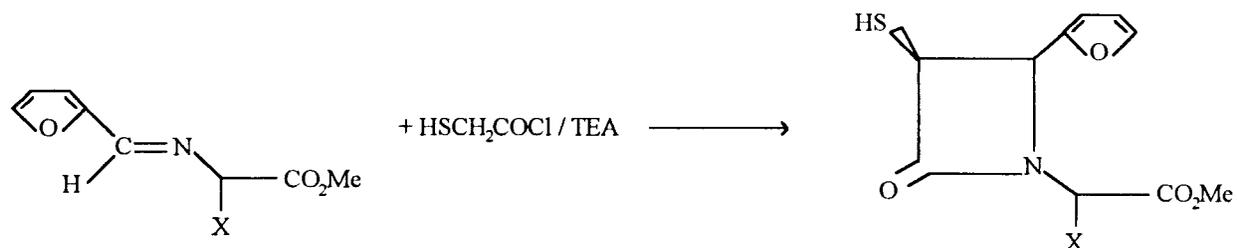




Les protons H_4 , H_3 apparaissent respectivement à 3.54 ppm , 2.91 ppm , 3.08-4.43 ppm , 4.79 ppm (H_3) f, 4.47-4.32 ppm et H_3 à 3.28 ppm g.

Ces modèles types β -lactame 14 nous montrent comment varient les déplacements des protons H_3 , H_4 en fonction de la nature des substituants en position C_3 . Ainsi on peut reconnaître les déplacements des protons H_3 , H_4 du cycle 14 selon l'effet blindant où déblindant du groupe en position C_3 . On constate que le proton H_3 de la structure f est plus déblindé que celui de la structure g . L'effet déblindant du groupe thio du composé 14 blinde le proton H_4 qui est dans le même plan et déblinde celui qui est en arrière plan ainsi que H_3 .

c.4 - cas d'imine 8 :



8a X = H

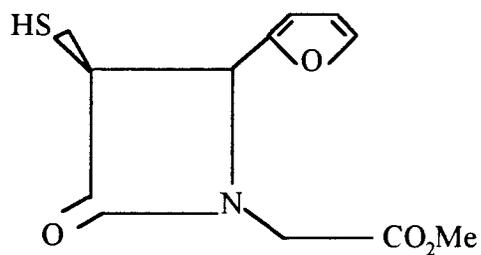
15a X = H

8b X = Cl

15b = X = Cl

Les données RMN sont comme suit :

composé **15a**

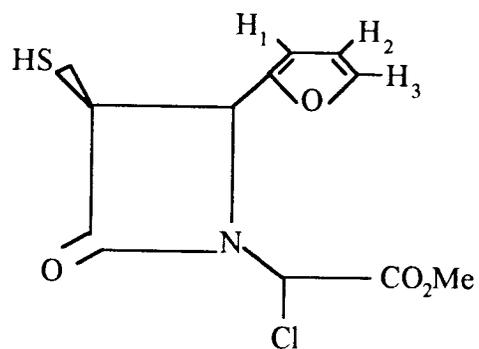


1-carbométhoxy-méthyl-3-thio-4-furylazétidin-2-one.



δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
1.22	s, 1H	<u>HS</u>
3.52	s, 2H	<u>NCH₂</u>
3.70	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>
4.01	d, 1H J = 4 Hz	H ₄
4.98	d, 1H J = 4 Hz	H ₃
5.96	m, 1H	H ₁ furyl
6.00	m, 1H	H ₂ furyl
7.55	m, 1H	H ₃ furyl

composé 15b

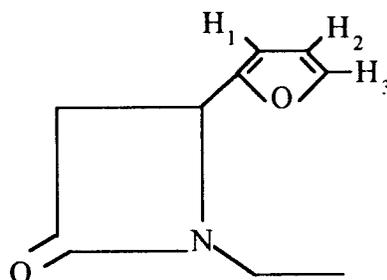


N(1-carbométhoxy ,1-chloro)-méthyl-3-thio 4-furyl azétidin -2-one

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage.	attributions
1.25	s, 1H	<u>SH</u>
3.72	s, 3H	<u>CO₂Me</u>
3.90	d, 1H J=4Hz	H ₃
5.21	m, 2H	H ₄ <u>NCH Cl</u>
6.11	m, 2H	H ₁ , H ₂ furyl
7.55	m, 1H	H ₃ furyl

Les caractéristiques RMN de ces produits sont pratiquement les mêmes que celles des produits **13**. La seule différence réside dans le signal du groupe furyle qui donne trois signaux sous forme de doublet de doublet et triplet respectivement de H₁, H₂ et H₃ qui résonnent entre 5 ppm et 7.6 ppm (qu'on ne peut distinguer à 60 MHz).

Bose au cours d'un de ces travaux a synthétisé le β -lactame **h** et ses dérivés. Parmi ceux-ci on trouve un composé du type la structure **c** avec un furyle en position C₄⁽⁷⁰⁾.



h

Les déplacements de la structure **h** sont comme suit :

- 4.6 ppm (d) H₃



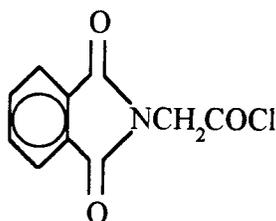
- 4.8 ppm (t) H₄
- 5.2 ppm (d) H₁ furyl
- 5.4 ppm (m) H₂ furyl
- 8.7 ppm (d) H₃ furyl

Les déplacements des produits **15** se situent au voisinage de ces derniers. L'analyse I.R de tels produits se limite à la recherche de deux bandes d'absorption, une bande (C=O) de l'amide cyclique et une bande (C=O) de l'ester. On observe effectivement une bande forte vers 1600 cm⁻¹ de la fonction (C=C) et deux bandes d'absorption à 1730 et 1770 cm⁻¹ respectivement de (C=O) ester et (C=O) de la β-lactame.



c.5 - Cyclisation de l'imine 5 et 6 le chlorure de phtalimidoglycyle.

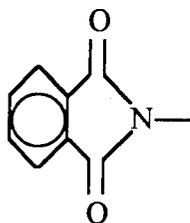
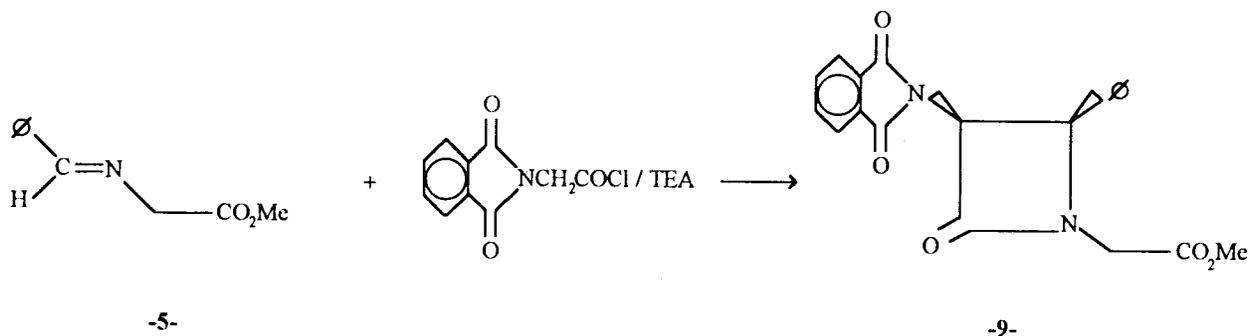
Les caractéristiques RMN¹H du chlorure de phtalimido glycine sont les suivantes :



4.21 ppm CH₂

7.55 ppm H arom

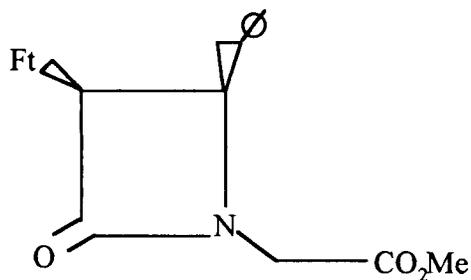
Ft = phtalimido

**c.6 Cas de l'imine 5 :**

La méthode générale d'obtention d'amino-lactame est l'utilisation de groupe amine protégé tel que le phtalimide. La structure du composé phtalimido β -lactame 9 est établie à l'aide des données spectroscopiques.

Ces données sont résumés dans le tableau suivant



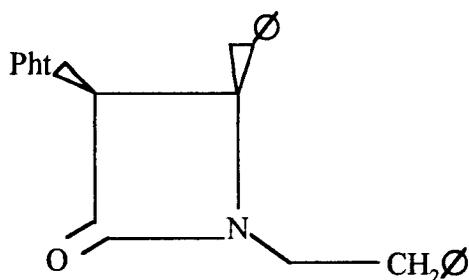


1-carbométhoxy-méthyl-3-phthalimido 4-phénylazétidin-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
3.62	s, 2H	<u>NCH₂</u>
3.72	s, 3H	<u>CO₂Me</u>
4.49	d, 1H J = 4Hz	H ₄
4.94	d, 1H J = 4 Hz	H ₃
7.36	s, 5H	H arom
7.52	s, 4H	H Ft

L'attribution des déplacements chimiques des protons H₃ et H₄ est en accord avec celle de la littérature^(21,35). Les deux protons présentent un couplage ³J cis. La détermination de la configuration relative des carbones cycliques C₃ et C₄ est établie sur la base de la constante ³J en comparaison avec les données de la littérature. J cis > J trans^(34,35).

Deux exemples de composés phthalimido β -lactames représentent les caractéristiques suivantes^(36,37) :



i

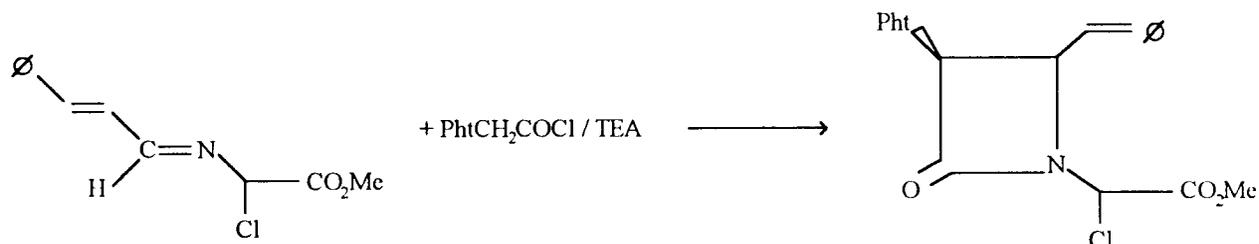
Dans la structure i on a :

- 4.75 ppm (d) H₃

- 5.2 ppm (d) H₄

-J_{3,4} = 5.2 Hz (J cis)

c.7 Cas de l'imine 6

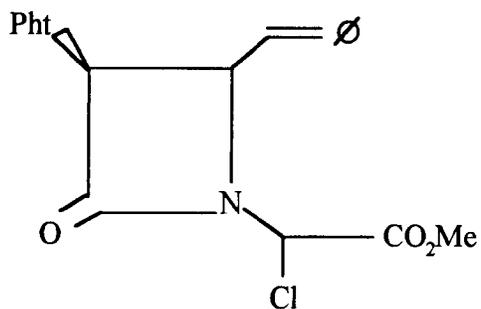


-6-

-11-

Ce composé renferme deux types de carbonyles. Il absorbe en I.R dans une zone située entre 1730cm^{-1} et 1800cm^{-1} . Nous observons en effet, dans cette région deux bandes moyennes. La première à 1730cm^{-1} correspond au (C=O) de l'ester et la seconde à 1780cm^{-1} correspondant au (C=O) de la β -lactame, ce qui nous indique la présence de ces carbonyles. Le spectre RMN de ce composé est examiné sur la base de la structure 11. C'est un spectre qui représente des multiplets et doublets difficilement repérables car ils impliquent beaucoup de couplages qu'on ne peut identifier à 60 MHz. Le tableau ci-dessous nous donne les différents déplacements.





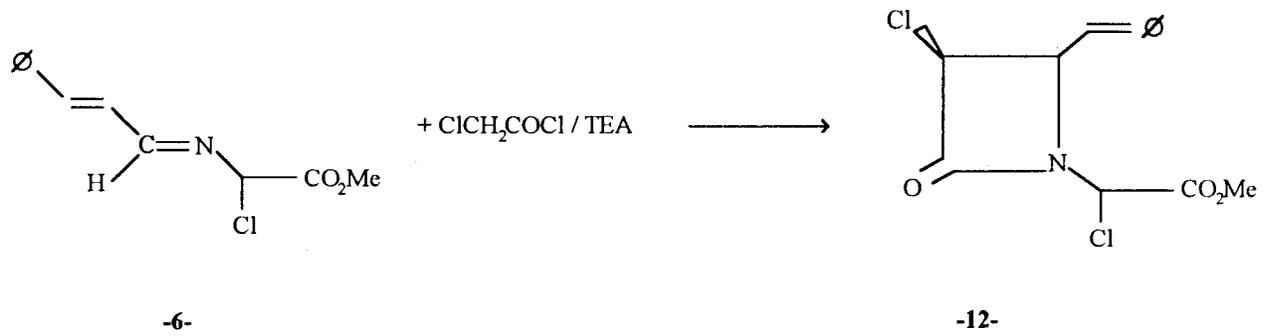
N(1-carbométhoxy, 1-chloro)-méthyl-3-phtalimido-4-styryl azétidin-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage.	attributions
3.78	s, 3H	CO ₂ Me
4.38	d, 1H J=3.5Hz	H ₃
5.40 {	m, 2H	H ₄ NCHCl
5.49	(d,d), 1H J = 10Hz et J = 6Hz	-H = -H
6.79	d, 1H J = 10Hz	-H = -H
7.52	s, 9H	H arom

Nous remarquons que le proton H₄ est plus déblindé dans la structure i nous pouvons ainsi déterminer sa position dans la structure 9 et aussi dans la structure 11 puisque le groupe styryle a un effet plus déblindant que le groupe phényle.

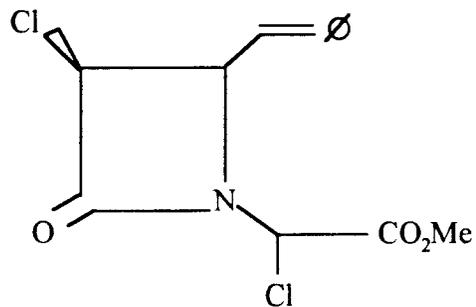


c.8 - Cyclisation de l'imine 6 avec le chlorure du chloroacétyle.



Les données RMN ^1H du chlorure utilisé sont les suivantes :

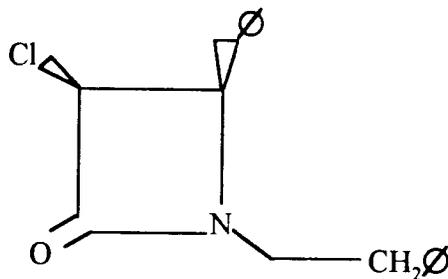
-5.22 ppm (s) CH_2 le spectre donne un signal unique celui du méthylène. Cette réaction suit le même mode de synthèse et de purification que les précédents. Ces caractéristiques spectroscopiques sont comme suit :



N(1-carbométhoxy,1-chloro)-méthyl-3-chloro-4-styryl,azétidin-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage.	attributions
3.70	s, 3H	CO ₂ Me
4.09	d, 1H J=3.5 Hz	H ₃
4.11	m, 1H	H ₄
4.90	s, 1H	NCHCl
6.52	m, 1H	<u>-H</u> = <u>-H</u>
6.59	m, 1H	<u>-H</u> = <u>-H</u>
7.55	s, 5H	<u>H</u> arom

Là aussi les déplacements sont identiques au composé 11, mis à part le déplacement du proton H₃ qui est légèrement inférieur à celui du composé précédent. En tenant compte des exemples de la littérature, on confirme la présence de ces protons et leur constante du couplage.



k

Le composé k donne les déplacements de H₃ et H₄, à 4.3 ppm (d) et à 4.8 ppm (d) respectivement. Il a une stéréochimie cis quand la réaction de cycloaddition se fait à froid. A chaud on obtient un $^3J = 2\text{Hz}$ inversion de configuration⁽³⁶⁾.

L'analyse des spectres RMN ^1H des β -lactames synthétisées montre l'absence du signal iminique et l'apparition de deux signaux caractéristiques des protons H_3 , H_4 du cycle azétidinone dont les valeurs sont en accord avec les données de la littérature. La stéréochimie de la réaction des imines, chlorure d'acide et triéthylamine a été peu étudiée. La régiosélectivité fait appel à l'intermédiaire réactionnel (Zwitterion), aux conditions opératoires et la nature des substituants. Cette réaction effectuée à basse température dans un solvant polaire donne généralement le composé de stéréochimie *cis*^(34a).

Les résultats que nous avons obtenus montrent qu'on obtient exclusivement le *cis*. Des travaux antérieurs ainsi que des données de la littérature confirment ces résultats^(21,29,32,34a).

Les rendements en β -lactames sont de l'ordre de 78%, à l'exception de la β -lactame due à l'instabilité de l'imine correspondante.



BIBLIOGRAPHIE

1) : M . Moroder . , A. Hallet . , E. , Wunsch . , O. Keller et G Wersin . ,

J. Physiol . chem. , 1976,1651.

2) : Fisher., Allinger.

Chimie organique cours T1, T2, T3 1969.

3) : a - E.S .Amis ,

Academic press, N.Y ,1966.

b - B.Tchoubar .,

Bull. Soc.Chim. , Fr, 1964,2069.

4) : R.A. Adams . , et L. H Ulich

J. Am. Chim. Soc. , 1920,42,5099.

5) : A.L. Willds ., et C.H. Shank.,

J. Am . Soc., 1948, 70,2427.

6) : C.F.H. Allew., et W.E.Barker.,

Idem ., 1943 ., 2 ,156.

7) : C.Reichardt.,

Flammarrion , Paris 1971.

8) : C.K. Ingold.,

structure and mechanism in O. Chemisty, Cornell University, Press, Ithea, N.Y.2 édition, 1969.



9) : C.A.Bunton .,

Nucleophilic substitution at saturated carbonation, Elsevier publishing company, Amsterdam 1963.

10) : E.L. Eliel.,

Substitution of saturated carbonations, in M.S Newman, steric effects in organic Chemistry, J.Wiley, N.Y, 1956, 2, 61.

11) : A. Streitweiser .,

Chem., Rev., 1956,56,571.

12) : B.A. Belinka et A. Hassner.,

J, Org. Chem., 1979,44,4712.

13) : J.R.Cox. , et O.B. Ramsey. ,

Chem. Rev. , 1964 ,64 ,317.

14) : R.C.Fahey., E.L Eliel et N.L Allinger.,

Topics in stereochemistry, interscience publi. , London ,1968, 3 , 237.

15) : H.V.Damme., F. Bergaya et L.Galinean.,

C.N.R.S 1986.

16) : J.Mering et H . Pezerat.,

Bull. Gr; Fr; 1958 .Arg. X, 25.

17) : J.Merring.,

Encyclopedia of S.Science, 1979.

18) : V. Luca., et C.N Cardille.,

Clays & Clay Minerals , 1989, 37(4) , 325.

19) : a- C.Somaza, O.A.Mascaretti.,

Tetrahedron, 1988, 44, 7007.

b- R.J. Stoodley.,

Recent Advances in the chemistry of β -lactames antibiotics, 1985.

20) : N.Fatmi.,

Thèse de magister Université de Tlemcen, 1986.

21) : O.Bensaïd.,

Thèse de magister, Université de Tlemcen, 1991.

22) : S. Dib. ,

Thèse de Magister, Université de Tlemcen, 1992.

23) : A.K Bose. , B. Anjanetulu. , K. Bhattacharta et M.S. Manhas. ,

Tetrahedron 1967, 23, 4769.

24) : A.K .Bose et M.S. Manhas.

Lectures in Heterocyclic Chem., 1976, 3, S 43.

25) : R.B. Woodward et R.Hoffmann. ,

The conservation of Orbital Chemistry. Verlag Chemie. Gnbh. Academic Press (1970).

26): k. Clauss.,

Tetrahedron. lett. , 1974, 1271.

27) : N. J. Friedrich. ,

Tetrahedron lett. 1971, 2981.

28) : D.B.Wagle . , C. Garai. , M. G. Montaleone.,

Tetrahedron lett. 1988, 29, 1649.



29) : I. Ojima, S.Suga et R.Abe.

Tetrahedron lett 1980, 21, 3906.

30) : D.C.Ha. , D.J.Hart et T.K. Yang.

J. Am. Chem. Soc. , 1984, 106, 4819.

31) :M. Boha , F. De Angelis. , I. Gagurina. , M. Marzi et R. Nicoletti.,

J. Heterocyclic. chem. , 1985, 22, 1001.

32) : L.E. Overmann. , T. Osawa.,

J. Am. Chem. Soc. , 1985, 1071 , 1698,

33) :G.D.Anniro. , et E.M. Hebble thmaite .,

J. Chem. Soc. Perkin T1, 1983, 2851.

34) : a-M. Hashimoro. ,

J. Am. Chem. Soc. , 1976, 98, 3023.

b-D.Tanner. , et P. Sofai.,

Tetrahedron lett. , 1987, 28, 1211.

35) : a-A. Padwa. ,K. F. Koehler et A.Rodriguez.

J.Am. Chem. Soc. 1981, 103 , 4974.

b-E. Schaymenn, A.Rohr et G. Adividjadja.

Tetrahedron lett. 1980, 21, 4247.

36) : M. Bouchekara.,

Thèse de Magister , Université d'Oran, 1993.

37) : J.C.Rozé, J.P. Pradère, G.Duguay, A.Guével et H. Quiniou.

Tetrahedron lett. , 1982, 23(22), 2315.



38) : a-**E.M.Gordon, M.A.Ondetti; J.Phisac, C. M Cimarusti, D.P . Bonner et B.Sykes.,**

J.Am. Chem. Soc. , 1982,104,6053.

b- **B.H. Han et P.Boudjouk. ,**

J.Org. Chem. , 1982 ,47, 5030.

39) : a-**M. Flandin.,**

Thèse de Doctorat , Université de Montpellier, 1987.

b-**D. Razafrindramboa.,**

Thèse de Doctorat , Université de Languedoc, Montpellier, 1988.



Lexique

-TEA : triéthylamine.

- arom : aromatique.

-Ft, Pht : phtalimido.

- Rdt : rendement.

-Rf : ratio of front.

-tf : température de fusion.

3 - Partie expérimentale :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été enregistrés sur un appareil 60 MHz HITACHI PERKIN ELMER R-600 avec des échantillons en solutions dans le chloroforme deutéré. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm, le TMS servant de référence. La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet, quintuplet ; m, multiplet, massif. Les données spectrales en RMN ^1H sont présentées dans l'ordre : déplacements chimiques, nombre de protons, multiplicité, constante de couplage en Hertz et attributions. Les spectres d'absorption dans l'infrarouge (IR) ont été enregistrés au moyen d'un spectromètre PYE Unicam 9714 sur film.

La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) est faite sur plaque de feuilles d'aluminium pour C.C.M : gel de silice 60 F₂₅₄ épaisseur de la couche 0.2 mm. Les chromatographies sur colonne ont été faites sur silice D et sur bentonite de forage. L'éluant utilisé pour les deux chromatographies est un mélange d'éther de pétrole et acétate de méthyle alors que la purification sur bentonite est faite uniquement par l'acétate de méthyle. La composition chimique de la bentonite est comme suit :

SiO ₂	Al ₂ O ₃	Fe ₂ O ₃	CaO	MgO	Na ₂ O	K ₂ O	TiO ₂	PAF
65,2	17,25	2,10	1,20	3,10	2,15	0,60	0,20	8,20

Les caractéristiques physico-mécaniques sont :

- rendement pondéral : 65 g/l
- rendement volumétrique : 16 m³ /t
- filtration : 15 cm³ /30 mm
- sable : 2%
- granulométrie (200 USS) : 98 %
- humidité : 15% max

Préparation d'azides des composés : 1 et 2 .**Mode opératoire général :**

Dans un ballon tricol de 250 ml, on introduit 5g d'ester (46 mmoles) dans 75 ml de DMF ou acétone. On ajoute 200 mg d'iodure de potassium, utilisé comme catalyseur. On additionne par petites fractions 3g (46,15 mmoles) d'azoture de sodium. La solution est agitée et maintenue à une température de (40-50)°C dans un bain d'huile pendant 48 heures. On ajoute au mélange refroidi 100 ml d'eau, puis on extrait trois fois au chloroforme (25 ml). Les phases organiques sont réunies dans un erlen. On lave alors trois fois avec du HCl à 10 % puis avec de l'eau. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium (Na_2SO_4) et le solvant est chassé sous vide avec un bain fixé à 40 °C. Le produit est liquide :

Remarque :

Si on utilise l'acétone comme solvant, il suffit d'une simple filtration pour éliminer le sel formé et évaporer le solvant à froid sous pression réduite (PR).

ComposésRendements :**3**

78 % (5 . 36g)

4

78 % (4 . 12g)

**3** X = Cl**4** X = H

Préparation d'Imine 5, 6, 7, et 8**Mode opératoire général :**

Dans un ballon sec, sous courant d'azote et refroidi dans un bain de sel-glace, on introduit 3g (26 mmoles) d'azidoester dans 60 ml de dichlorométhane ou chloroforme anhydre. On additionne par petites fractions 6.84 g (26 mmoles) de triphénylphosphine (ϕ_3P) et on laisse la température revenir à 20 °C. La solution est maintenue sous agitation pendant 3-4 heures. On ajoute 2.44 g (26 mmoles) de composé carbonylé et on laisse agiter pendant une nuit. On filtre l'oxyde de triphénylphosphine et on chasse le solvant sous vide. Le reste de l'oxyde est éliminé en reprenant l'imine dans un mélange hexane/ acétate de méthyle à froid. On filtre puis on évapore. Cette opération est répétée quatre à cinq fois.

Les imines ainsi purifiées sont conservées à -20°C et sous atmosphère inerte. Elles se présentent sous forme d'huile.

<u>Composés :</u>	<u>Rendements :</u>
5	75 % (3 . 45 g)
6	70 % (3 . 11 g)
7	60 % (1 . 96 g)
8	70 % (3 . 21 g)



- 5 R : ϕ
X : H
- 6 R : - - - ϕ
X : Cl, H
- 7 R : H
X : Cl
- 8 R : -(C₄H₃O)
X : Cl, H

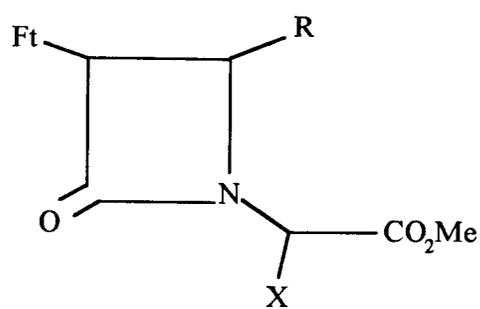
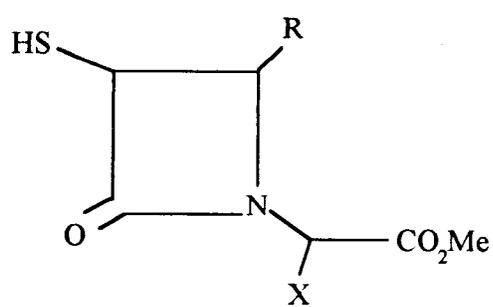


Préparation de β -lactames 9, 10, 11, 12, 13, 14, et 15.**Mode opératoire général :**

Dans un ballon de 250 ml et sous courant d'azote, on introduit 3g (16.9 mmoles) d'imine dans 50 ml de CH_2Cl_2 et 2g de chlorure d'acide. On additionne goutte à goutte une solution de triéthylamine dans du CH_2Cl_2 3.10g (0.033 mmole). La solution est agitée pendant une nuit et à T.A. La solution est lavée à l'eau et séchée sur du sulfate de Magnésium. Le solvant est évaporé sous-vide. Les β -lactames sont purifiées par chromatographie sur colonne avec un mélange d'éther de pétrole et d'acétate de méthyle. Notons que la plupart des β -lactames ont été purifiées sur bentonite.

3 à 5 g de bentonite sont mélangées à 100 mmoles de β -lactame dans de l'acétate de méthyle. L'ensemble est mis sous agitation pendant 30 mn à 1h 30mn. On filtre sur entonnoir et on chasse le solvant sous vide. Les produits se présentent sous forme d'huile. Les R_f et les rendements des produits obtenus sont comme suit :

<u>Produits</u>	<u>Rdt%</u>	<u>R_f(silice)</u>
9	80% (3 . 72 g)	0.65
10	82% (3 . 17 g)	0.69
11	74% (4 . 5 g)	0.92
12	61% (3 g)	0.63
13	79% (3 g)	0.70
14	78% (4 . 1 g)	0.69
15	80% (3 . 9 g)	0.90



10 R: ϕ ; X=H

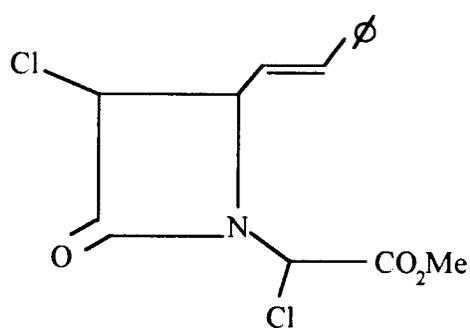
9 R: ϕ ; X=H

13 R: - = - ϕ ; X=Cl,H

11 R: - = - ϕ ; X=Cl

14 R: H ; X=Cl

15 R: (C₄H₃O) ; X=Cl,H



Chapitre II

1 - fonctionalisation.

2 - partie expérimentale.

Introduction :

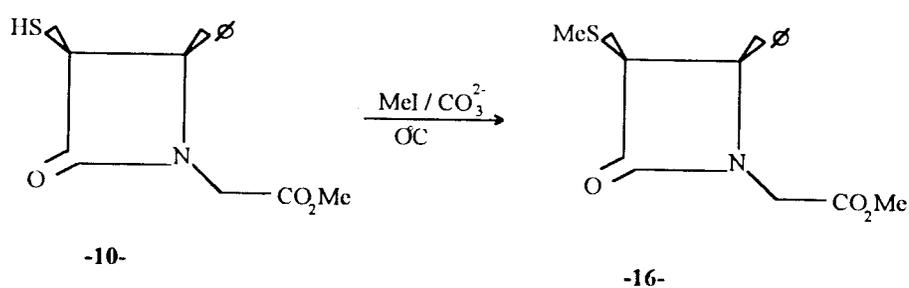
Les antibiotiques β -lactamiques sont connues pour leur fragilité vis-à-vis des β -lactames. La chimie thérapeutique de synthèse est par conséquent obligée de procéder à des transformations et modifications structurales des produits obtenus. Notre objectif consiste à modifier les substituants présents sur les différentes positions du cycle β -lactame.

1 - Modification de 3-thio β -lactames :

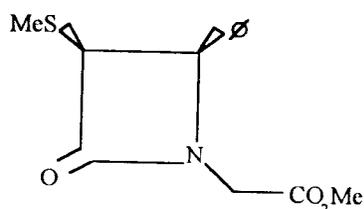
L'utilisation des dérivés soufrés s'est fortement développée ces dernières années par suite de leur grande réactivité vis-à-vis d'autres systèmes réactionnels, en plus de leur importante activité biologique⁽¹⁻⁷⁾. Pour ces raisons, la synthèse de plusieurs thio- β -lactames a été envisagée. Leur modification est décrite ci-dessous.

a - Méthylation du groupement thio :

L'introduction du groupement thio-méthyle se fait par réaction de l'iodure de méthyle sur le composé soufré en milieu carbonate. La réaction se fait dans un bain de sel-glace dans un système réactionnel fermé à cause de la forte volatilité du réactif. L'identification du 3-thiométhyle β -lactame a été essentiellement effectuée par RMN en comparant les déplacements observés avec ceux du 3-thio- β -lactame de départ. La seule différence réside dans le déplacement de thio-méthyle qui est plus blindé et apparaît à 1.25-2ppm par rapport au proton thiol du produit de départ. Cette modification concerne les β -lactames 10, 13, 14, et 15.

*** Cas de β -lactame 10**

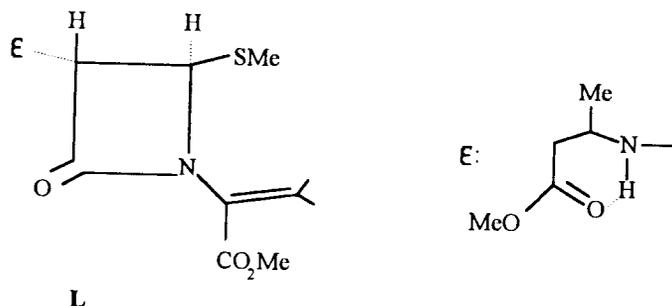
L'essai préliminaire a été fait sur la β -lactame 10 sans solvant. Le rendement obtenu est moyen (50%). Nous avons refait cette même réaction dans le méthanol. Le rendement obtenu est environ de 78%. Le produit est extrait au CH_2Cl_2 et apparaît sous une forme huileuse. Les thiols ne représentent pas de fortes liaisons hydrogène intermoléculaires. L'absence de liaisons hydrogène notables est mise également en évidence par les spectres I.R des thiols où apparaît une faible bande dans la région de 2600 à 2550 cm^{-1} caractéristiques de la liaison S-H. Par suite du caractère nucléophile très prononcé du soufre, allié à sa basicité relativement faible, la substitution par des groupements tel que l'iodure de méthyle et les chlorures d'acides est rapide. Les thiols possèdent des odeurs désagréables caractéristiques. Le tableau ci-dessous résume l'ensemble des données RMN-1H du composé 16.



1 - carbométhoxyméthyl - 3-thiométhyl - 4- phénylazétidine-2-one.

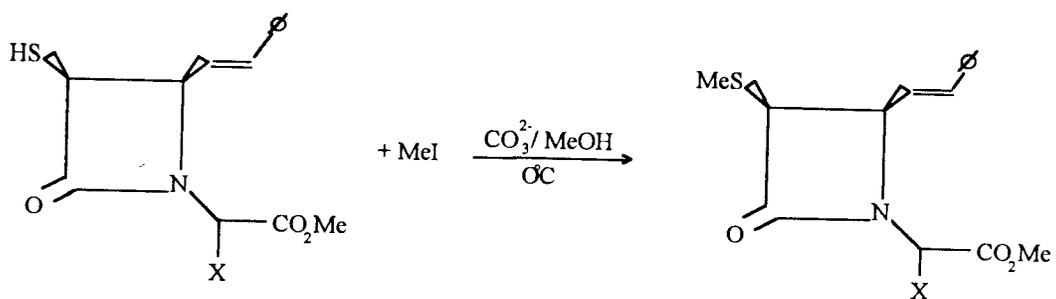
δ CDCl_3 ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage.	attributions	IR film cm^{-1}
2.4	s, 3 H	<u>MeS</u>	
3.59	s, 2 H	N <u>CH</u> ₂	1730 C=O ester
3.64	s, 3 H	CO ₂ <u>Me</u>	1780 C=O β -lactame
4.17	d, 1H J = 4Hz	H ₃	
4.31	d, 1 H J = 4Hz	H ₄	
7.31	s, 2H	H arom (ortho)	
7.55	s, 3H	H arom	

Le signal attribué au MeS est un singulet de forte intensité d'une valeur de 2.4 ppm. Les protons H₃, H₄ apparaissent sous forme de doublet avec un $^3J = 4\text{Hz}$ leur valeurs en ppm sont voisines de celles du composé 10. Nous relevons un exemple d'un composé de la littérature possédant un groupement thiométhyle en position C₄ (8).



Le méthyle du groupement thiométhyle apparaît à 1.93 ppm sous forme de singulet. Les protons H₃, H₄ apparaissent respectivement à 4.77 ppm et 4.95 ppm avec en $J=2\text{Hz}$. Le méthyle du groupement carboxylate apparaît à 3.73 ppm et les protons aromatiques à 7.35 ppm. On note une stéréochimie trans due fort probablement à la nature du substituant qui est encombrant. Concernant notre produit, on a une conservation de la stéréochimie qui est cis. En fin de cette partie nous essayerons d'établir un mécanisme qui expliquera cette conservation de stéréochimie.

*** Cas de la β -lactame 13.**



13a X = H

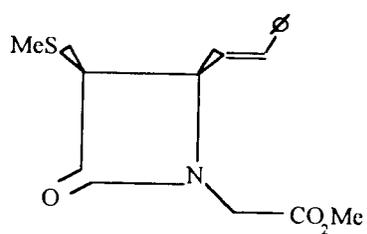
17a X = H

13b X = Cl

17b X = Cl.

Les différents déplacements sont les suivantes :

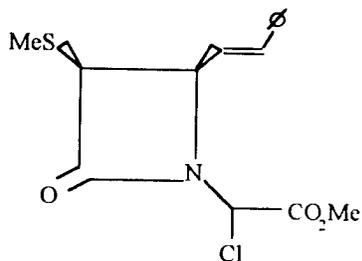
composé **17a** :



1-carbométhoxyméthyl - 3-thiométhyl - 4-styrylazétidin-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions	IR film cm ⁻¹
2.5	s, 3 H	S <u>CH</u> 3	1750 C=O ester
3.60	s, 3 H	CO ₂ <u>Me</u>	
3.78	s, 2 H	N <u>CH</u> 2	1800 C=O β -lactame
4.22	d, 1H J = 3.5 Hz	H ₃	
4.49	m, 1H	H ₄	
5.6	m, 1 H	H - - H	
6.7	m, 1H	H - - H	
7.53	s, 5 H	H arom	

Composé 17b :

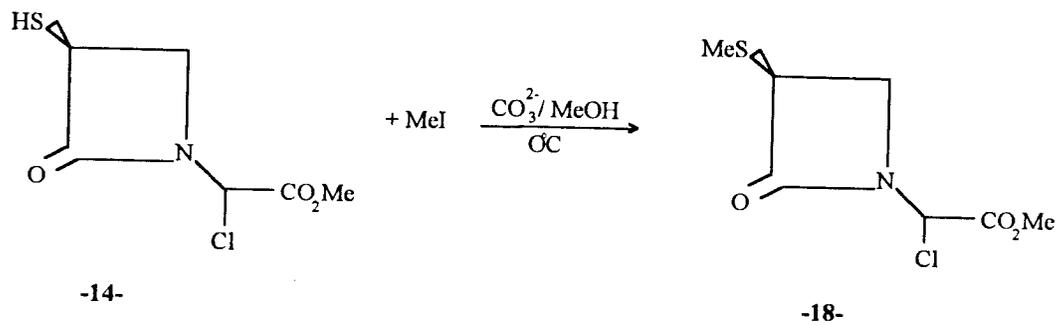


N-(1-carbométhoxy,1-chloro)-méthyl - 3-thio - 4-styrylazétidin-2-one.

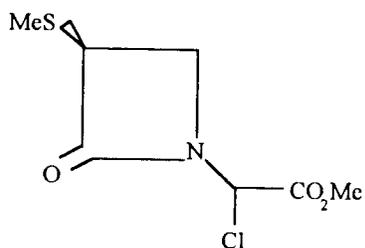


δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions	IR film cm ⁻¹
2.8	s, 3H	SMe	1600 C=C
3.52	s, 3H	CO ₂ Me	750 Cl
4.82	d, 1 H J=3.5Hz	H ₃	1750 C=O ester
5.11	m, 2H	H ₄ NCHCl	1750 C=O β -lactame
6.11	m, 1H	H - - H	
6.54	m, 1H	H - - H	
7.31	s, 5H	H arom	

Le signal du proton N CHCl est plus déblindé dans la structure 17b que dans la structure 17a. En effet, on note une valeur de 4.82 ppm pour le composé 17b alors que pour le composé 17a il résonne à 3.60 ppm. Ceci peut s'expliquer par le fait que dans le premier composé, le chlore et l'amide cyclique se trouvent dans le même plan. Cette situation place le proton N CHCl dans deux cônes de déblindage dont les effets s'additionnent, en plus de la charge du chlore qui affecte le déplacement. Nous notons aussi que mis à part ces déplacements, le reste des signaux sont comparables aux produits de départ qui sont les β -lactames 13a et 13b ainsi qu'à la structure L de la littérature⁽⁸⁾.

* Cas de la β -lactame 14 :

De la même manière le composé 18 est obtenu. Dans ce Cas là, on distingue nettement les déplacements des protons H_3 , H_4 par rapport au composé 14 ou le proton du groupement thiométhyle (MeS) résonne dans la même zone que ces derniers. Les différentes caractéristiques RMN et I.R sont rassemblés dans le Tableau ci-dessous.

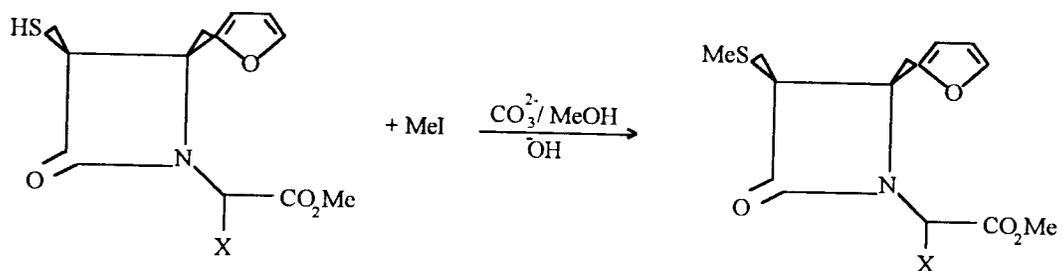


N(-1-carbométhoxy, 1-chloro)-méthyl - 3-thiométhyl azétidin -2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions	I.R film cm ⁻¹
2.5	s, 3H	<u>S</u> Me	1730 C=O
3.78	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>	1780 C=O
4.0	(d.d), 2H J = 3Hz et J = 9Hz	H ₄	β -lactame
4.7	(d.d), 1H J = 3Hz et J = 2Hz	H ₃	
5.06	s, 1H	N <u>CH</u> Cl	

Les composés **14** et **18** constituent de bons exemples pour montrer l'effet des substituants sur les déplacements des protons H_3 , et H_4 . Le spectre de résonance magnétique nucléaire du composé **18** ne diffère que par le signal du SMe qui résonne à 2.50 - 3 ppm de celui du composé **14** et des structures issues de la littérature. Ce signal apparaît dans la même zone que celui de la structure **L**⁽⁸⁾.

* Cas de la β -lactame 15.



15a X = H

19a X = H

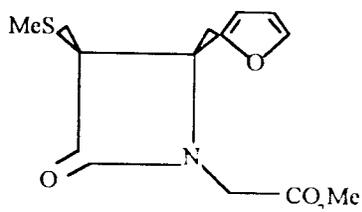
15b X = Cl

19b X = Cl

Ce cas est identique à celui des composés 13a, 13b, 17a, et 17b.

On note que les groupements styryle et furyle déblindent fortement les protons H_3 , H_4 . Nous présentons ci-après les différentes caractéristiques RMN et IR des produits obtenus.

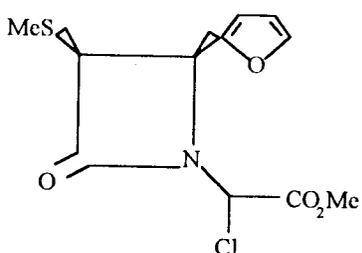
Composé 19a :



1-carbométhoxyméthyl - 3-thiométhyl - 4furylazétidin-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions	IR film cm ⁻¹
2.8	s, 3H	<u>SCH₃</u>	1750 C=O ester
3.40	s, 2H	<u>NCH₂</u>	
3.56	s, 3H	<u>CO₂Me</u>	1800 C=O β -lactame
4.30	d, 1H J = 5Hz	H ₃	
4.98	d, 1H J = 5Hz	H ₄	
6.27	m, 2H	H ₁ H ₂ furyl	
7.55	m, 1H	H ₃ furyl	

Composé 19b



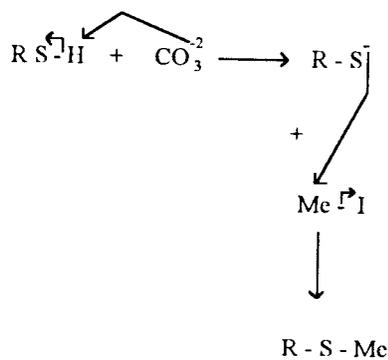
N-(1-carbométhoxy, 1-chloro)-méthyl - 3-thiométhyl - 4-furylazétidin-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions	IR film cm ⁻¹
2.4	s, 3H	S <u>Me</u>	
3.70	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>	1750 C=O ester
4.0	d, 1H J=5Hz	H ₃	1800 C=O β -lactame
4.87	m, 2H	H ₄	
		N <u>CHCl</u>	
6.27	m, 2H	H ₁ H ₂ furyl	
7.55	m, 1H	H ₃ furyl	

Les doubles liaisons C=C du groupe furyle absorbent dans la zone des alcènes conjugués à 1610 - 1600 cm⁻¹. Le chlore donne une bande forte à 750 cm⁻¹. Les deux carbonyles absorbent à 1800 cm⁻¹ et 1730 cm⁻¹ respectivement pour la β -lactame et l'ester.

Mécanisme de la méthylation.

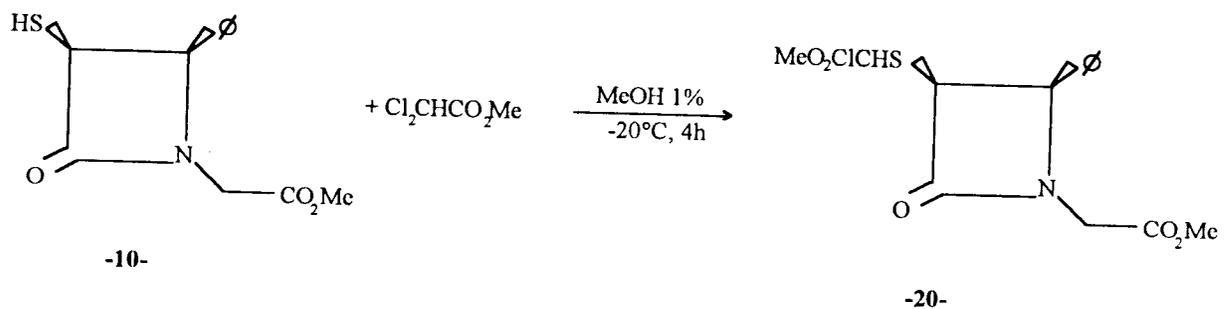
Ce mécanisme se fait selon une S_N1. Les thiols et leur sels sont beaucoup plus nucléophiles que les alcools et les alcoxyes. Les thiols sont moins basique par rapport aux protons acides. Le SH est moins bon groupe partant.



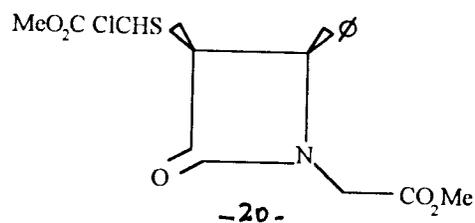
R = β -lactame.

b - Modification supplémentaire du SH de la β -lactame 10.*** Substitution de SH par l'ester dichloro acétate de Méthyle.**

La fonction SH en position C₃ met à profit comme nous l'avons déjà signalé le pouvoir nucléophile du soufre pour permettre l'introduction d'autres groupements. La réaction est effectuée à basse température et en milieu légèrement basique (NaOH 1%). Elle se termine par un lavage du milieu réactionnel à l'eau. Ce lavage conduit à un produit de réaction pratiquement pur avec un rendement de 75%.



Les spectrs RMH et IR sont résumés comme suit :

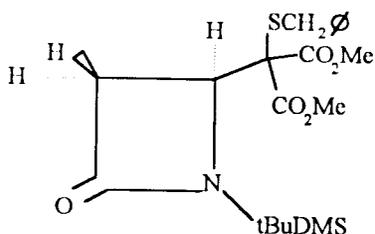


1 - carbométhoxyméthyl - 3- (- carbomethoxy, chloro)- thiométhyl - 4- phénylazétidine - 2- one.

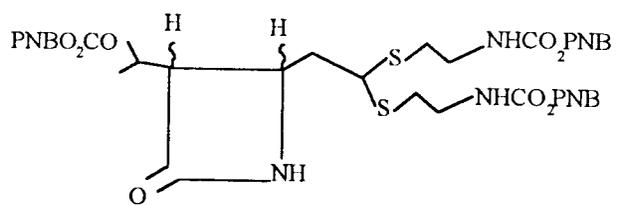
δ CD Cl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions	IR film cm ⁻¹
3.60	s, 2H	NCH ₂	1730 C=O ester
3.72	s, 6H	CO ₂ Me	1720 C=O β -lactame
4.27	d, 1H J = 5Hz	H ₃	750 Cl
4.97	d, 1H J = 5Hz	H ₄	
5.91	s, 1H	Cl CH S	
7.39	s, 2H	H arom (ortho)	
7.52	s, 3H	H arom	

Pour vérifier les différents déplacements, nous nous sommes aidés des exemples de la littérature (9.10).

Structure M



Structure N

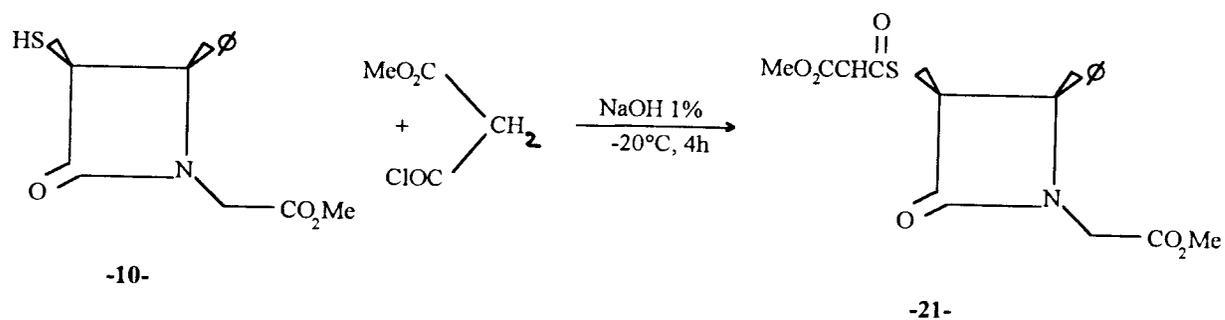


Dans la structure M, les protons H₃ apparaissent à 2.86 et 3.26 ppm avec J = 6Hz et J = 3Hz. Le proton H₄ résonne à 4.16 ppm ; on note deux constantes de couplages J = 6Hz et J = 3Hz. Le méthylène de S CH₂ \emptyset quant à lui résonne à 3.74 ppm sous forme de singulet de forte intensité.

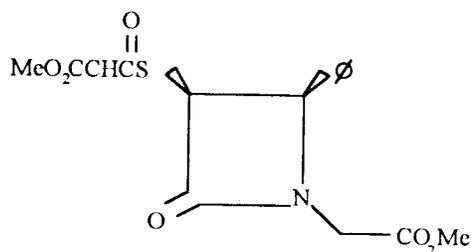
Dans la structure N, les protons H₃, H₄ résonnent respectivement à 3.19 (dd) et 3.80 ppm(m) avec un J=2Hz . Pour les méthylènes S CH₂, CH₂ N, on notent des déplacements à 2.71 - 2.98 ppm et à 3.35 - 3.49 ppm. Le proton SCHS résonne à 5.18 ppm.

*** Substitution du SH par le chlorure du malonate de méthyle.**

Vu l'activité naturelle de l'acétyl Coenzyme A, nous avons également soumis le substrat précédent à une réaction de substitution avec le chlorure de méthyl malonate pour obtenir le produit 21.



Cette réaction se fait selon les mêmes conditions opératoires. Les caractéristiques RMN ^1H sont les suivantes :



δ CD Cl ₃ ppm	multiplicité , intensité relative, constante de couplage.	attributions
3.40	s, 2H	N-CH ₂
3.76	s, 6H	CO ₂ Me
4.50	d, 1H J=5Hz	H ₃
4.97	m, 2H	H ₄
		CH (C=O)
7.39	m, 5H	H arom
7.55		

Le carbonyle à un effet déblindant aussi notable que celui du chlore et du soufre. Le proton CH(C=O) S apparaît à 4.79-5 ppm. En I.R on note trois bandes principales des trois carbonyles.

1730 C=O ester

1800 C=O β -lactame

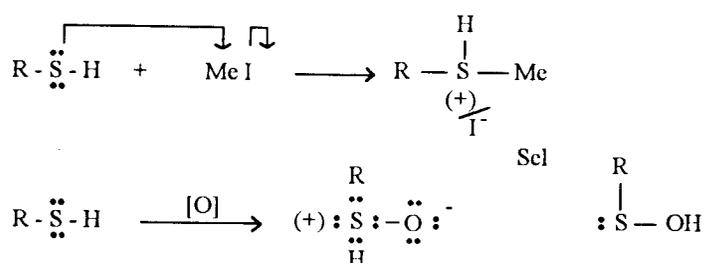


c - Oxydation des dérivés soufrés.

L'oxydation des thiols s'effectue selon un processus différent de celui des alcools comme nous le verrons par la suite. Le soufre est plus facilement oxydé que le carbone et que d'autre part, les composés dans lesquels le soufre se trouve à un plus haut degré d'oxydation, sont en général stables. C'est ainsi que l'oxydation des thiols par un grand nombre d'agents oxydants doux tel que l'oxygène atmosphérique, conduit à des disulfures.



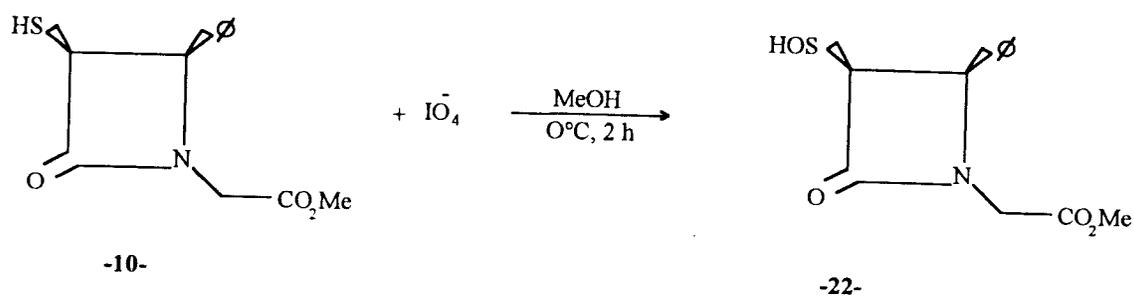
Les thiols mettent en jeu les paires d'électrons libre du soufre. Ils agissent comme agents nucléophiles vis-à-vis des substances qui subissent facilement la substitution nucléophile, en donnant des sels de sulfonium conduisant à des sulfoxydes et sulfones.



Tous les dérivés soufrés obtenus sont oxydés en sulfoxyde par le periodate de sodium dans le méthanol à 0° C.

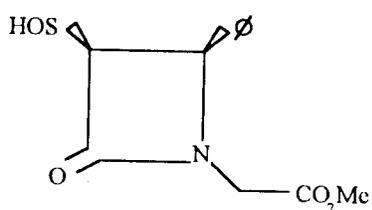
1 - Oxydation du groupement thio :*** Cas de la β -lactame 10 :**

L'oxydation du groupement thio avec un équivalent de periodate de sodium donne l'acide sulférique en position C₄. Une oxydation plus poussée du 3-thio β -lactame avec deux équivalents de periodate donne l'acide sulfimique sur cette même position.



Pour vérifier que cette réaction a effectivement eu lieu, nous avons fait la réduction de HOS- en HS. Dans un erlen on mélange 0.22 mole de β -lactame 10 et 0.66 mole de zinc. Sous agitation on additionne 140 ml de HCl concentré et l'ensemble est chauffé pendant 30 mn à 80°C. A la fin nous avons vérifié que quelques gouttes du mélange réactionnel donnent une solution limpide dans l'eau. Le test est positif.

Les déplacements RMN du produit 22 sont comme suit :



1-carbométhoxyméthyl - 3-hydrothionyl - 4-phénylazétidin-2-one.



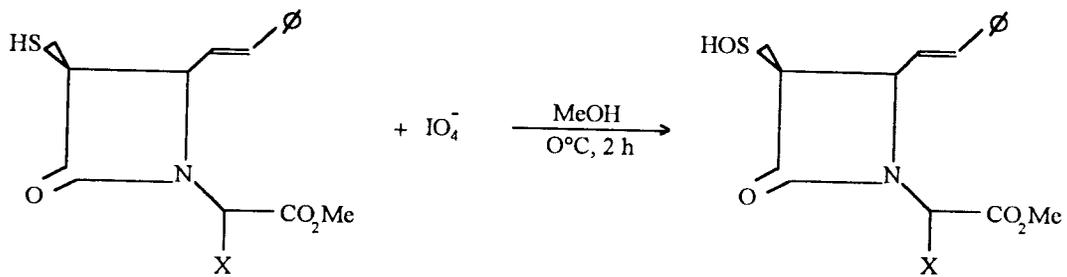
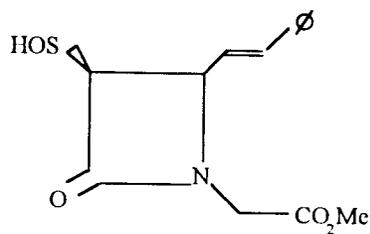
δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions	I R film cm ⁻¹
3.60	s, 2H	N <u>CH</u> ₂	1750 C=O ester
3.76	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>	1770 C=O β -lactame
4.25	d, 1H J = 3Hz	H ₄	3300 OH
4.93	d, 1H J = 3Hz	H ₃	
7.39 } 7.55 }	m, 5H	H arom	
9.11	s, 1H	<u>H</u> OS	

Comme dans le cas de la méthylation, l'oxydation n'affecte pas beaucoup les déplacements des différents protons, mis à part le proton HOS qui résonne entre 9-10 ppm.



*** Cas de la β -lactame 13 :**

Nous avons oxydé les β -lactames 13a et 13b selon le même procédé décrit au paravant. Les composés obtenus ainsi que leur caractéristiques RMN ^1H sont comme suit :

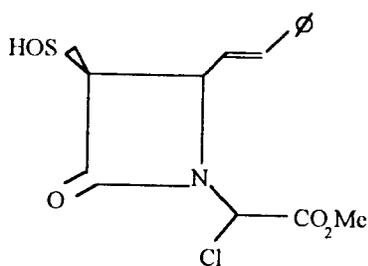
**13a** X = H**23a** X = H**13b** X = Cl**23b** X = ClComposé **23a** :

1-carbométhoxyméthyl-3-hydrothionyl - 4-styrylazétidin-2-one.



δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions	I R film cm ⁻¹
3.62	s, 2H	N <u>CH</u> ₂	
3.72	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>	1730 C=O ester
4.94	d, 1H J = 3.5 Hz	H ₃	1770 C=O β -lactame
5.4	m, 1H	H ₄	3300 OH
6.52	m, 1H	<u>H</u> - = - <u>H</u>	
6.29	m, 1H	<u>H</u> - = - <u>H</u>	
7.38 } 7.53 }	s, 5H	H arom	
10	s, 1H	<u>H</u> OS	

composé 23 b



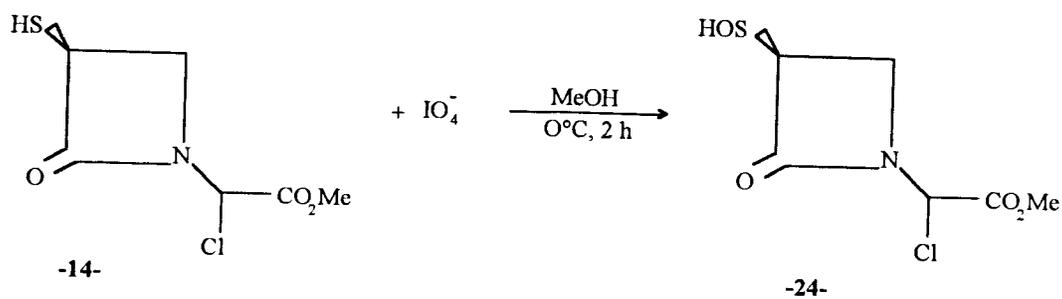
N-(1-carbométhoxy,1-chloro)-méthyl-3-hydrothionyl-4-styrylazétidin-2-one.



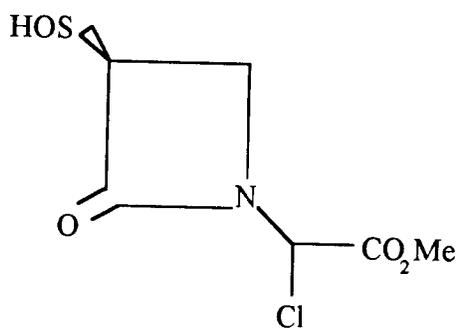
δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage.	attributions
3.79	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>
4.45	d, 1H J = 3.5 H z	H ₃
4.44	m, 1H	H ₄
4.64	s, 1H	N <u>CH</u> Cl
6.03	m, 1H	<u>H</u> - - - <u>H</u>
6.99	m, 1H	<u>H</u> - - - <u>H</u>
7.52	s, 5H	H arom
10	s, 1H	<u>H</u> OS



* Cas de la β -lactame 14.



composé 24 :



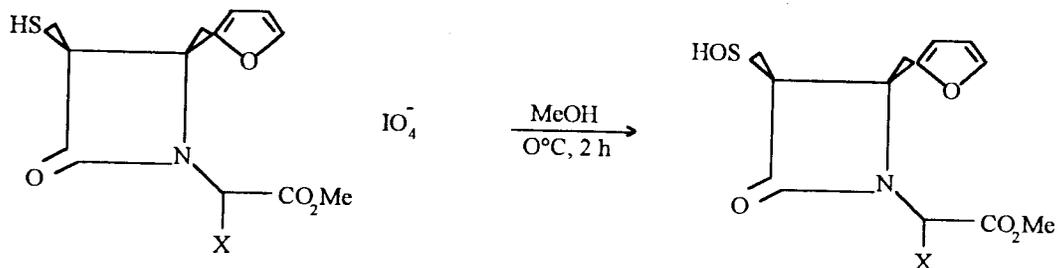
N(-1-carbométhoxy, 1-chloro)- méthyl - 3-hydrothionylazétidin-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage.	attributions
3.70	s, 3H	CO ₂ Me
3.91	(d,d), 2H J = 4Hz et J = 9Hz	H ₄
4.8	(d,d), 1H J = 2Hz et J = 4Hz	H ₃
4.90	s, 1H	N <u>CH</u> Cl
9.4	s, 1H	<u>H</u> OS



*** Cas de β -lactame 15 :**

Ce Cas, comme nous l'avons déjà signalé en *a* ressemble au Cas cité en *b* .



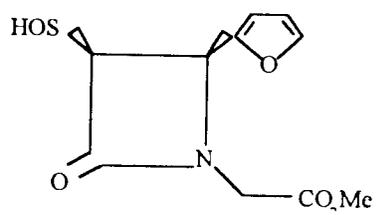
15a X = H

15b X = Cl

25a X = H

25b X = Cl

composé **25a**

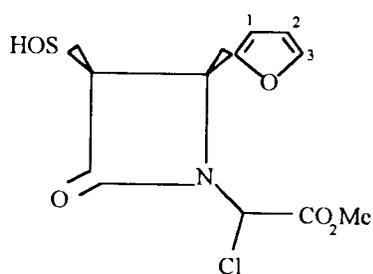


1-carbométhoxyméthyl - 3-hydrothionyl - 4-furylazétidin -2-one.



δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
3.52	s, 2H	N <u>CH</u> ₂
3.76	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>
4.31	d, 1H J = 3.5 Hz	H ₄
4.94	d, 1H J = 3.5 Hz	H ₃
5.47	m, 2H	H ₁ ,H ₂ furyl
7.55	m, 1H	H ₃ furyl
10	s, 1H	<u>H</u> OS

composé 25b



N-(1-carbométhoxy,1-chloro)-méthyl-3-hydrothionyl-4-furylazétidine-2-one.



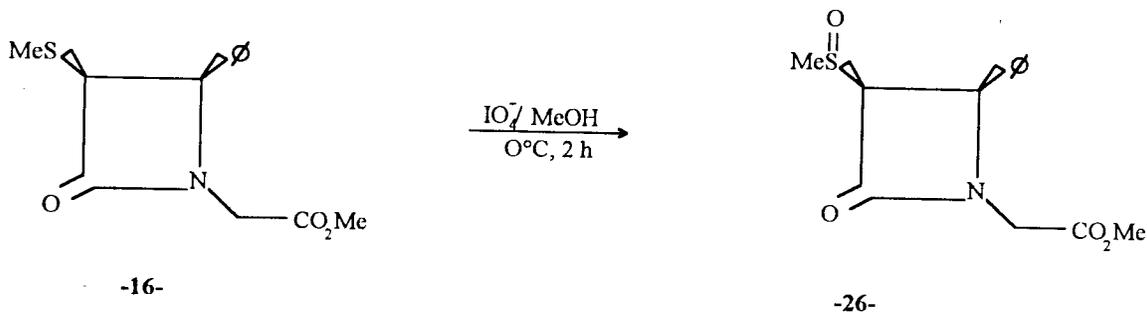
δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
3.70	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>
4.40	d, 1H J = 3.5 Hz	H ₄
4.95	d, 1H J = 3.5 Hz	H ₃
5.22	s, 1H	N <u>CH</u> Cl
6.5	m, 2H	H ₁ , H ₂ furyl
7.55	m, 1H	H ₃ furyl
9.7	s, 1H	<u>H</u> OS



2 - Oxydation du groupement thiométhyle.

L'oxydation du doublet libre du soufre selon le même mode de synthèse décrit en *a* conduit au 3- méthylthionyl β -lactame. Nous décrivons ci-après les β -lactames oxydées ainsi que leur spectres RMN ^1H et I . R.

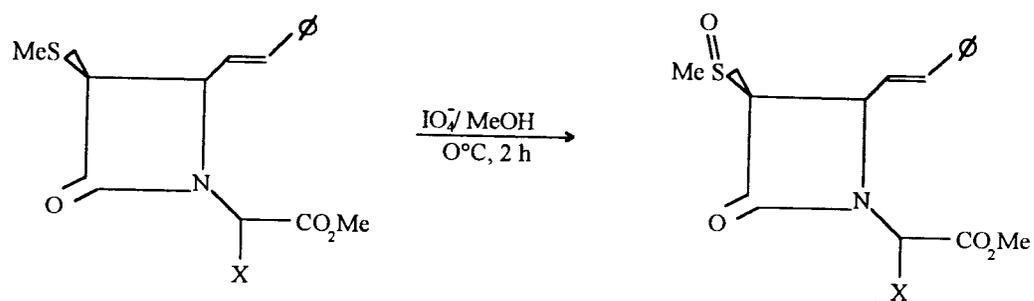
*** Cas de la β -lactame 16 :**



Le tableau suivant résume les principaux pics et bandes observés .

δ CDCl_3 ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
3.60	s, 2H	N-CH_2
3.76	s, 3H	$\text{C-O}_2\text{Me}$
2.0	s, 3H	MeS
4.93	d, 1H $J = 4\text{ Hz}$	H_4
4.35	d, 1H $J = 4\text{ Hz}$	H_3
7.39 } 7.52 }	m, 5H	H arom

* Cas de la β -lactame 17 :



17a X = H

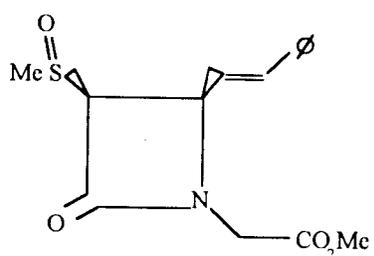
27a X = H

17b X = Cl

27b X = Cl

l'identification des β -lactames 28a et 28b se fait de la même manière.

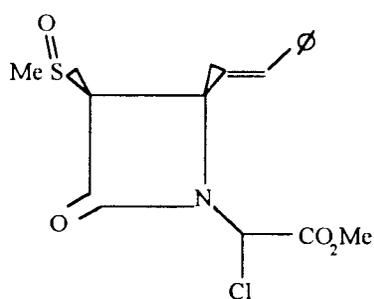
Composé 27a



1-carbométhoxyméthyl - 3-méthylthionyl - 4-styrylazétidin -2-one.

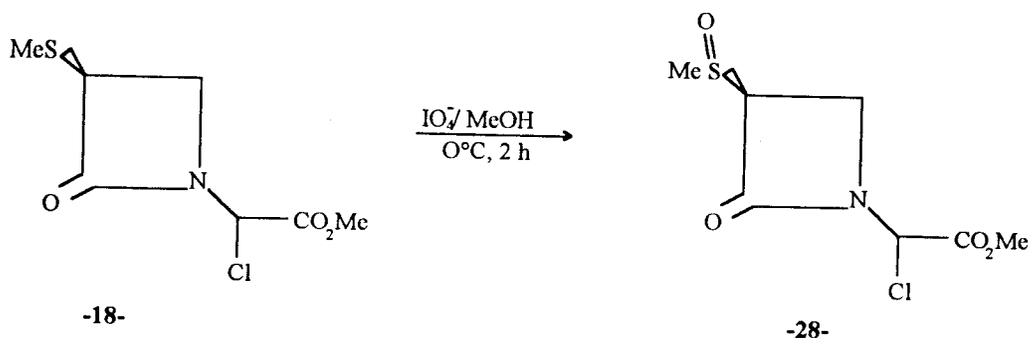
δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
2.70	s, 3H	<u>Me</u> (S =O)
3.62	s, 2H	<u>NCH</u> ₂
3.72	s, 3H	<u>CO</u> ₂ Me
3.93	d, 1H J=4Hz	H ₃
4.80	m, 1H	H ₄
6.49	m, 1H	<u>H</u> - = - <u>H</u>
6.99	m, 1H	<u>H</u> - = - <u>H</u>
7.39	s, 5H	H arom

Composé 27b:

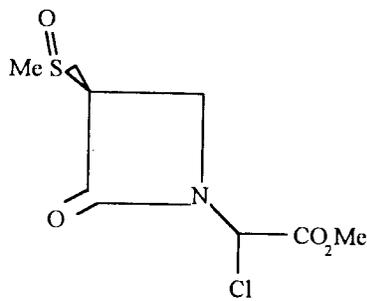


N-(1-carbométhoxy 1-chloro)-méthyl - 3-méthylthionyl - 4-styrylazétidin -2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
1.4	s, 3H	<u>Me</u> (S=O)
3.56	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>
4.08	d, 1H J = 3.5 Hz	H ₃
4.94	m, 1H	H ₄
5.47	s, 1H	N <u>CH</u> Cl
6.33	(d,d), 1H J = 8 Hz et J = 11 Hz	<u>H</u> - - <u>H</u>
6.93	d, 1H J = 11 Hz	<u>H</u> - - - <u>H</u>
7.55	s, 5H	H arom

* Cas de la β -lactame 18.

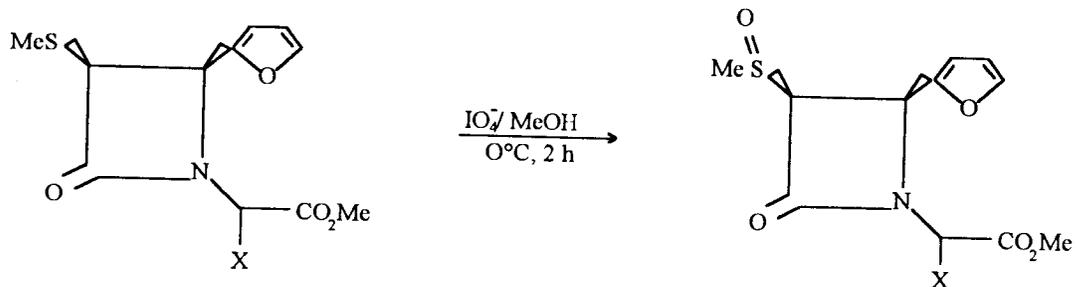
Son spectre RMN ^1H est résumé comme suit :



N-(1-carbométhoxy, 1-chloro)-méthyl 3-méthylthionylazétidin-2-one.

δ CDCl_3 ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
2.2	s, 3H	<u>Me(S=O)</u>
3.73	s, 3H	<u>CO₂Me</u>
4.02	(d,d), 2H $J = 4\text{Hz}$ et $J = 9\text{Hz}$	H ₄
4.18	(d,d), 1H $J = 2\text{Hz}$ et $J = 4\text{Hz}$	H ₃
5.2	s, 1H	<u>N-CH-Cl</u>

* Cas de la β -lactame 19.



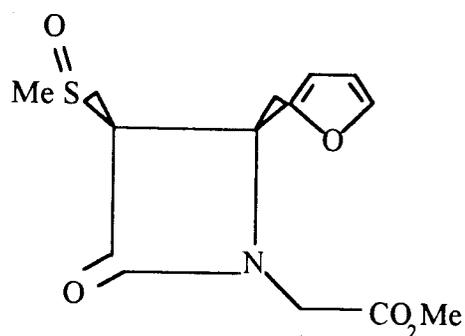
19a X = H

19b X = Cl

29a X = H

29b X = Cl

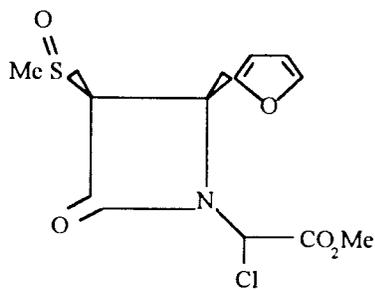
composé 29a



1-Carbométhoxyméthyl- 3 - méthylthionyl- 4 - furylazétidin- 2- one

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage.	attributions
3.40	s, 3H	Me(S=O)
3.52	s, 2H	NCH ₂
3.76	s, 3H	CO ₂ Me
4.31	d, 1H J = 3Hz	H ₃
4.94	d, 1H J = 3Hz	H ₄
5.47	m, 2H	H ₁ , H ₂ furyl
7.55	m, 1H	H ₃ furyl

composé 29b

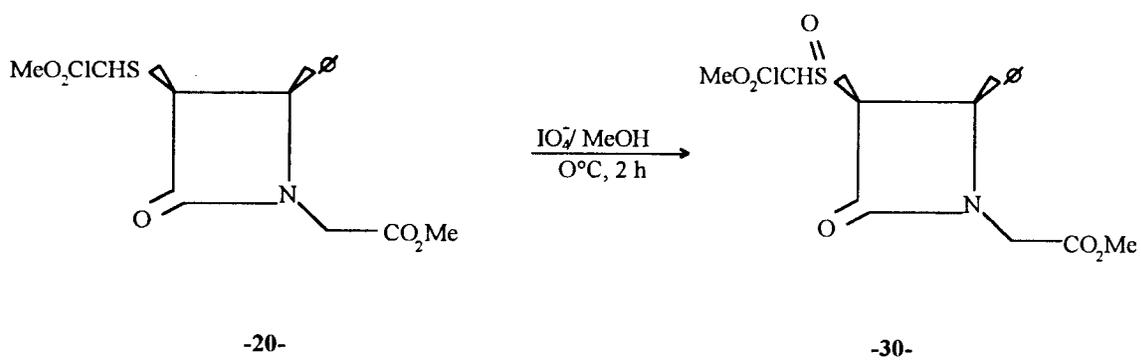


N-(1-carbométhoxy, 1-chloro)-méthyl - 3-méthylthionyl - 4-furylazétidine -2-one.

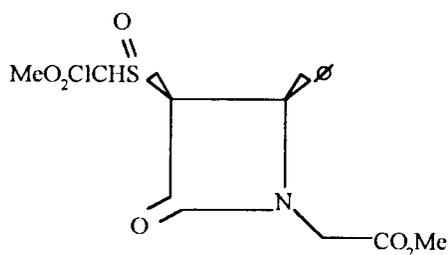
δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
3.00	s, 3H	<u>Me</u> (S=O)
3.78	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>
4.80	d, 1H J=4Hz	H ₃
5.25 {	m, 2H	H ₄ N <u>CH</u> Cl
6.4	m, 2H	H ₁ , H ₂ furyl
7.55	m, 1H	H ₃ furyl



* Cas de la β -lactame 20.



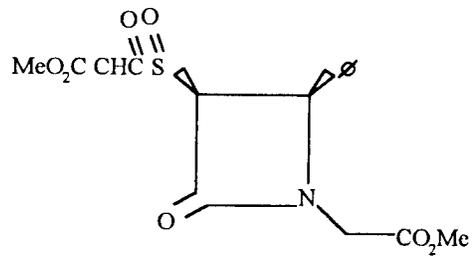
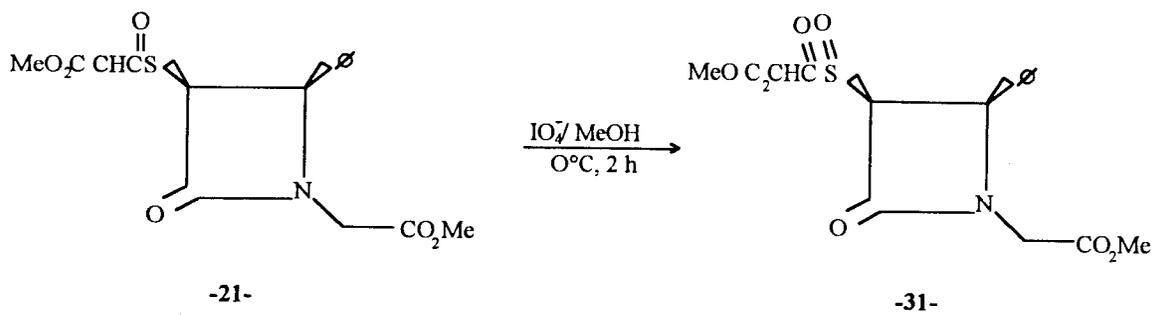
De part CH(S=O) qui est plus déblindé que celui de la β -lactame de départ les autres déplacements sont dans la même zone.



1-carbométhoxyméthyl - 3-chlorocarbométhoxyméthylthionyl - 4-phénylazétidin
-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
3.60	s, 2H	N <u>CH</u> ₂
3.72	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>
4.27	d, 1H J = 3Hz	H ₃
4.97	d, 1H J = 3Hz	H ₄
5.91	s, 1H	C <u>I</u> CH(S=O)
7.39 } 7.52 }	m, 5H	<u>H</u> arom

* Cas de la β -lactame 21.

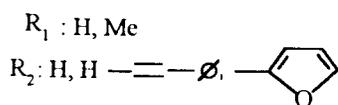
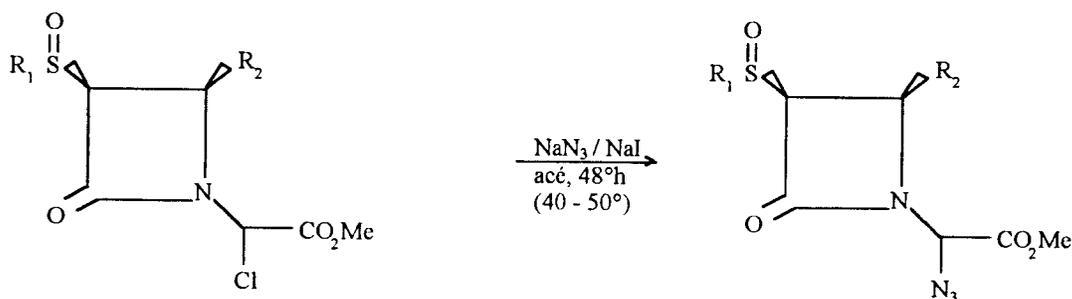


1-carbométhoxyméthyl - 3- (carbométhoxy,)
 4-phényl azétidin -2-one.

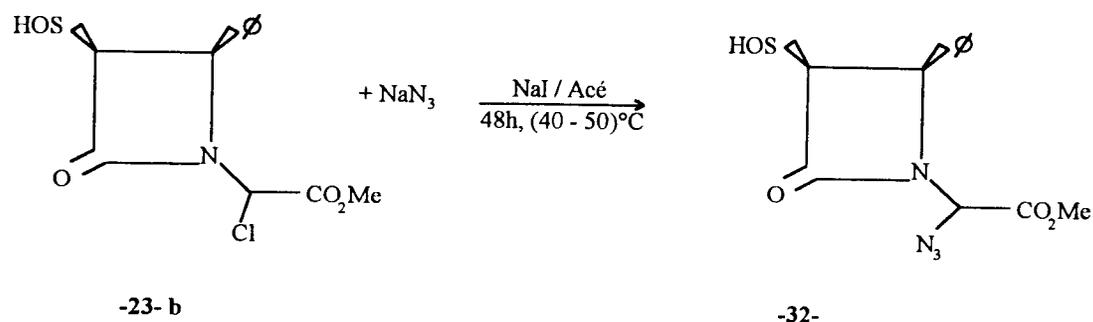
δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
3.40	s, 2H	NCH ₂
3.76	s, 6H	CO ₂ Me
4.97	m, 2H	CH(C=O) H ₄
4.50	d, 1H J= 4 Hz	H ₃
7.39	s, 5H	H arom
7.55		

2 - Substitution de l'atome de chlore par l'azoture de sodium.

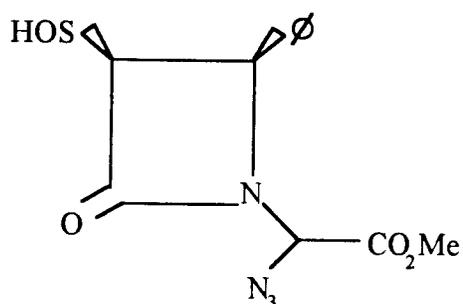
Il s'agit de la transformation de N(1-Carbométhoxy, 1-chloro)- β -lactame en N(-1-carbométhoxy, 1-azido)- β -lactame. Les azido- β -lactames sont des intermédiaires synthétiques dans la préparation des inhibiteurs de β -lactamases. Comme ils peuvent être eux-même des inhibiteurs⁽¹¹⁾ comme nous l'avons déjà vu dans le chapitre I, le chlore en α de l'azétidinone est aisément substitué par l'azoture de sodium. Au cours de ces transformations, nous utilisons de petites quantités. Pour cette raison, la réaction est faite dans l'acétone pour éviter tout lavage.



L'analyse et caractérisation des différents produits obtenus sont données à la page suivante.

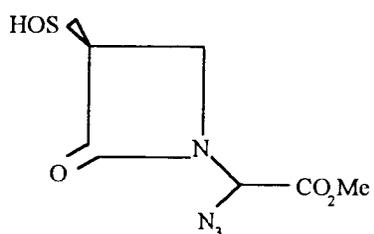
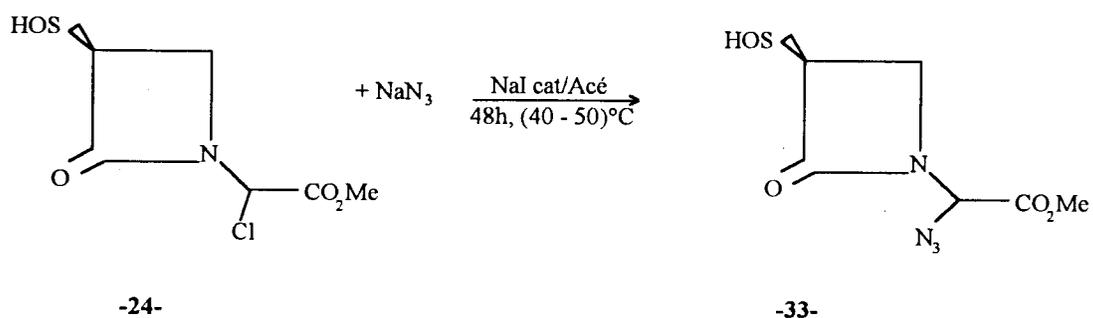
a - Cas de la β -lactame 23 b.

composé 32



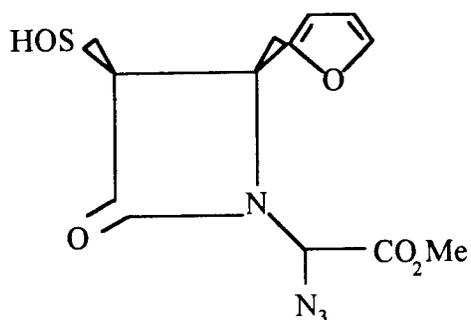
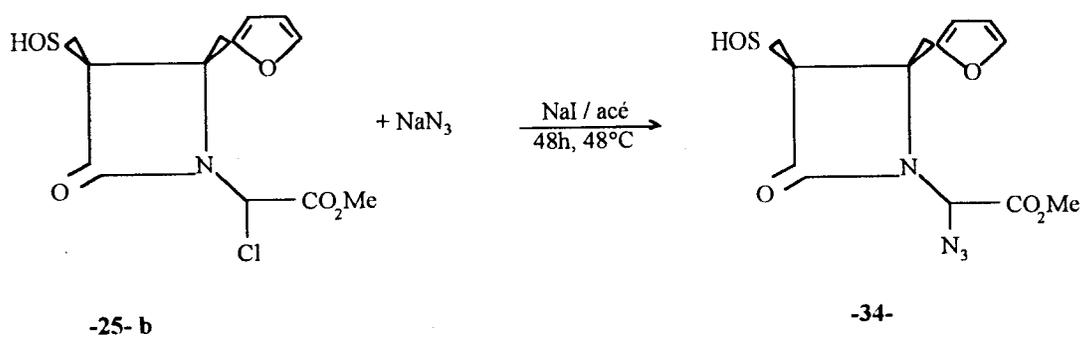
N-(1-carbométhoxy, 1-azido)-méthyl- 3-hydrothionyl- 4-phénylazétidin-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions	I R film cm ⁻¹
3.59	d, 1H J = 5 Hz	H ₃	-1730 C=O ester
3.79	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>	-1770 C=O β -lactame
4.91	d, 1H J = 5 Hz	H ₄	2200 - N ₃
5.89	s, 1H	N ₃ <u>CH</u> -	
7.38 } 7.53 }	m, 5H	<u>H</u> arom	
9.11	s, 1H	<u>HOS</u>	

b - Cas de la β -lactame 24 :

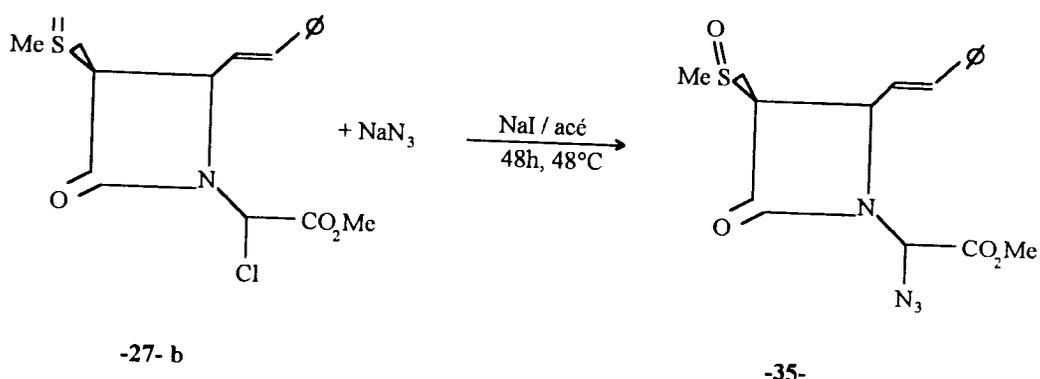
N-(1- carbométhoxy,1-azido)-méthyl -3- hydrothionylazétidin-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
3.72	s, 3H	Co ₂ Me
3.99	(d,d), 2H J = 4Hz et J = 10Hz	H ₄
4.01	s, 1H	N ₃ CH
4.35	(d,d), 1H J = 2Hz et J = 4Hz	H ₃
9.7	s, 1H	HOS

c - Cas de la β -lactame 25 b :

N-(1-carbométhoxy,1-azido)- méthyl- 3-hydrothionyl- 4-furylazétidin -2-one.

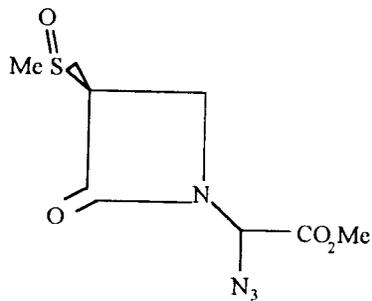
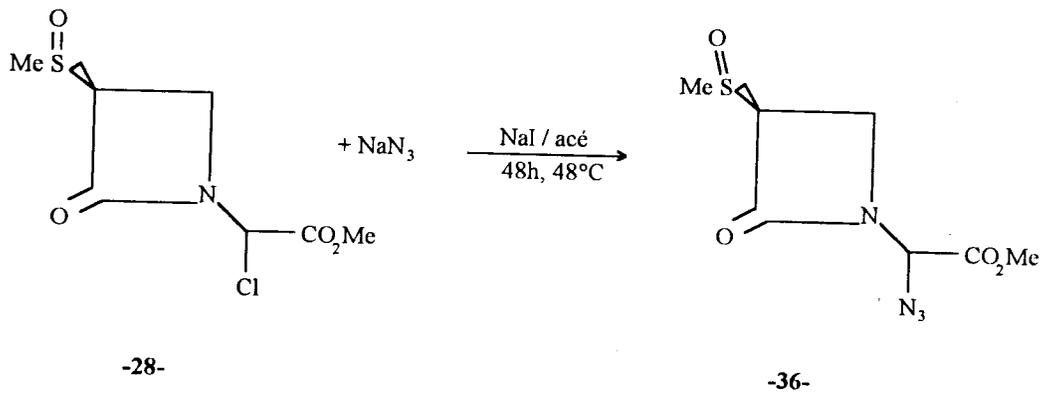
δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
3.70	s, 3H	CO ₂ Me
4.39	d, 1H J = 4H z	H ₃
3.80	s, 1H	N ₃ CH
4.7	d, 1H J = 4Hz	H ₄
5.7	m, 2H	H ₁ ,H ₂ furyl
7.55	m, 1H	H ₃ furyl
9.7	s, 1H	HOS



δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
2.8	s, 3H	<u>Me</u> (S=O)
3.72	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>
4.58	d, 1H J = 4H z	H ₃
3.57	s, 1H	N ₃ <u>CH</u>
5.01	m, 1H	H ₄
6.36	m, 1H	<u>H</u> - = - <u>H</u>
6.48	m, 1H	<u>H</u> - = - <u>H</u>
7.55	s, 5H	<u>H</u> arom



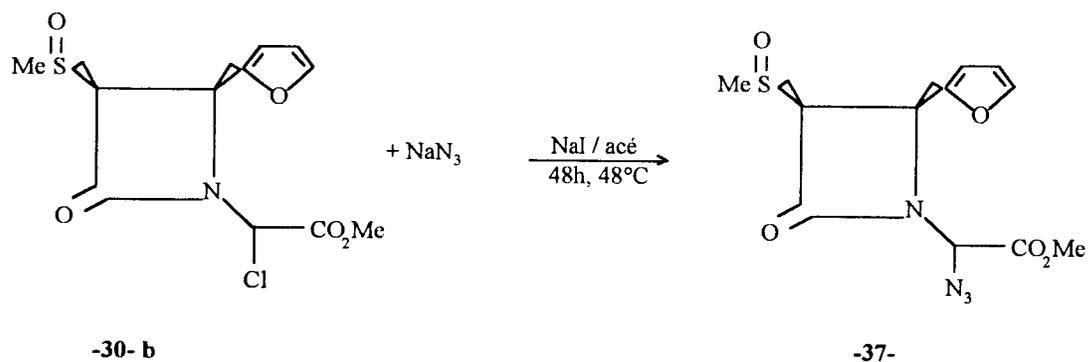
e - Cas de la β -lactame 28.



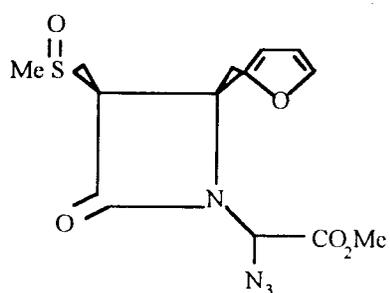
N-(1-carbométhoxy , 1-azido)-méthyl- 3-méthylthionylazétidin-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
2.58	s, 3H	<u>Me</u> (S=O)
3.68	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>
3.94	m, 2H	H ₄
3.90	s, 1H	N ₃ <u>CH</u>
4.5	(d,d), 1H J = 2Hz et J = 4Hz	H ₃

f - Cas de la β -lactame 30 b.



composé 37

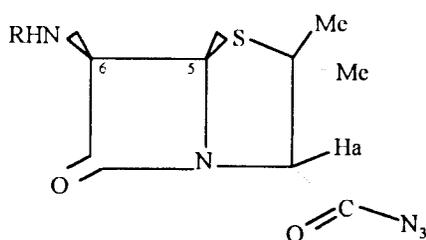


N-(1-carbomethoxy,1azido)- méthyl- 3- méthylthionyl- 4- furylazétidin-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage.	attributions
3.17	s, 3H	<u>Me(S=O)</u>
3.68	s, 3H	<u>CO₂Me</u>
4.01	d, 1H J = 4H z	H ₃
3.48	s, 1H	<u>N₃CH</u>
4.35	d, 1H J = 4Hz	H ₄
5.7	m, 2H	H ₁ , H ₂ furyl
7.55	m, 1H	H ₃ furyl

Ces carbométhoxy azido ont été principalement identifiés part I.R, comme tout les autres composés de la même famille^(12,13).

En effet la bande du groupe azido est observé à 2100-2200 cm⁻¹, zone dans laquelle n'interfèrent pas d'autres bandes d'absorption. De plus la disparition de la bande à 750 cm⁻¹ du Cl du produit de départ permet de confirmer la conversion totale de cet atome en azido. L'analyse RMN ne montre pas de modifications sensibles vis-à-vis du spectre du produit de départ. Cependant le proton NCHN₃ est plus blindé que celui de NCHCl. C'est ce que donne aussi une pénicilline de la littérature⁽¹²⁾.



Ha = 4.9 ppm

H₅ = 3.87 ppm

H₆ = 3.21 ppm

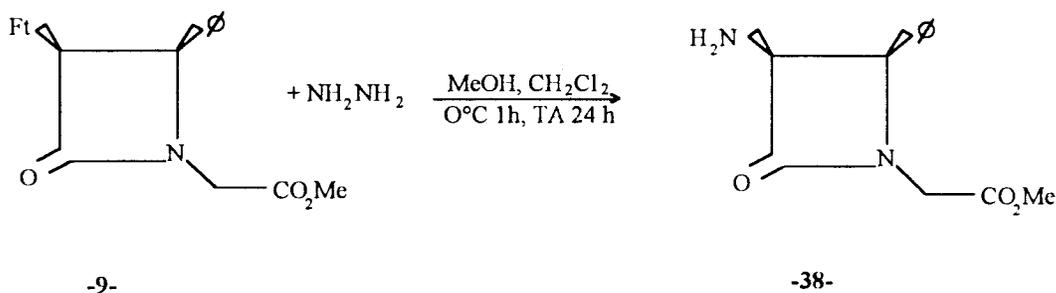
3 - Modification des positions C₃, C₄ et de l'atome chiral de β-lactames 9 et 11 :

Si on examine les séquences réactionnelles qui ont été suivies dans la littérature pour accéder à des composés de ce type, on s'aperçoit que dans la majorité des cas, la fonctionnalisation du cycle β-lactame se fait avant la formation de l'azétidinone. Notre souci n'est plus ici d'étudier le déroulement d'une réaction déjà maîtrisée, mais simplement de fonctionnaliser convenablement nos sites réactifs, en l'occurrence les positions C₃, C₄ et le carbone en α de l'azote.

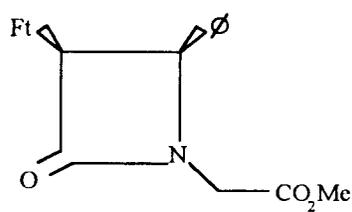
a - Clivage du groupement phtalimido des β-lactames 9 et 11 :

Le clivage du groupement phtalimide est effectué par action de l'hydrazine sur les 3- phtalimidoβ-lactames, ce qui libère la fonction amine en position C₃. Cette réaction s'effectue dans le méthanol qui est un solvant de choix pour ce type de réaction. Cependant comme le 3-phtalimidoβ-lactame est peu soluble dans le méthanol, on le solubilise totalement par addition d'un peu de dichlorométhane qui ne gêne pas le déroulement de la réaction. On peut suivre le déroulement de celle-ci par la précipitation du N- aminophtalimide. L'addition de l'hydrazine est faite à basse température car le cycle β-lactame est très fragile⁽⁵⁹⁾.

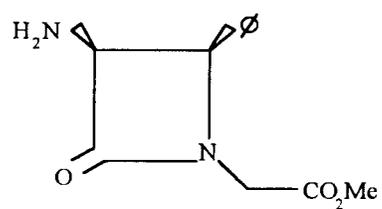
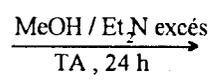
* Cas de la β-lactame 9 :



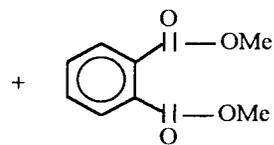
Le rendement en 3 amino β-lactame est moyen. La réaction n'est pas totale et on récupère le produit de départ qui n'a pas réagi. La difficulté a été surmontée en effectuant l'hydrolyse du phtalimide par le mélange méthanol/ triéthylamine (Et₃N) avec un double excès. La réaction se fait à température ambiante pendant 24 heures et le rendement passe à 75-86 % . Le produit obtenu est visqueux. L'identification a été essentiellement effectuée par RMN ¹H en comparant les déplacements observés avec ceux du cycle de départ. En I. R. la fonction NH₂ donne une large bande à 3500 cm⁻¹.



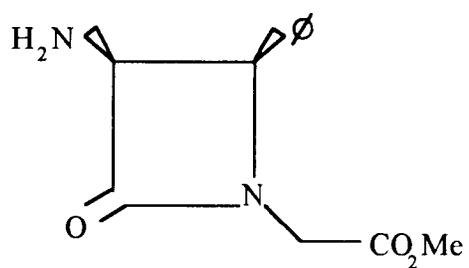
-9-



-38-



composé 38 :



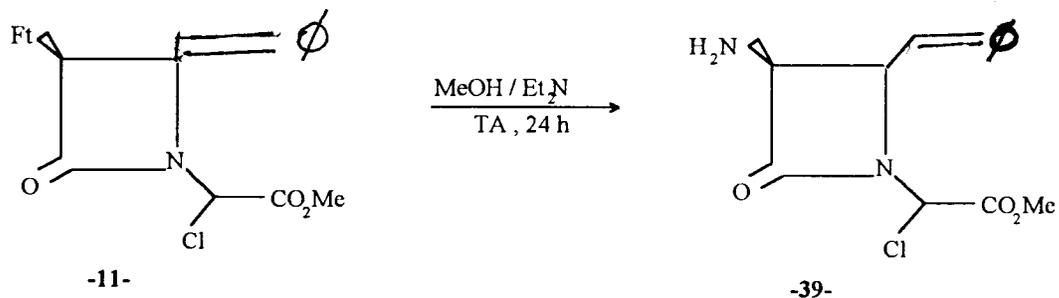
1-carbométhoxyméthyl- 3-amino- 4-phénylazétidin -2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions	I.R films cm ⁻¹
1.25	s, 2H	<u>N</u> H ₂	-1730 C=O ester
3.45	s, 1H	<u>N</u> CH ₂	-1780 C=O β - lactame
3.64	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>	
4.02	m, 1H	H ₃	-3500 <u>N</u> H ₂
4.54	d, 1H J = 4Hz	H ₄	
7.36 } 7.55 }	s, 5H	<u>H</u> arom	

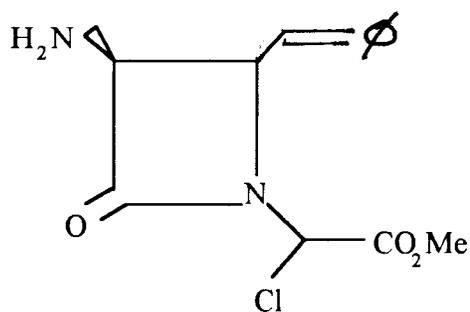
La bande NH₂ est observable en I.R. à 3500 cm⁻¹. En RMN¹H, les déplacements des protons amino -NH₂ apparaissent à 1.25 ppm et ceux du reste des protons ne sont pas modifiés.

*** Cas de la β -lactame 11 :**

De la même manière qu'en a 3-1-1, on effectue le clivage de groupement phtalimide du cycle 11. Le rendement est de 75%.



La structure ci-dessus correspond au produit attendu.

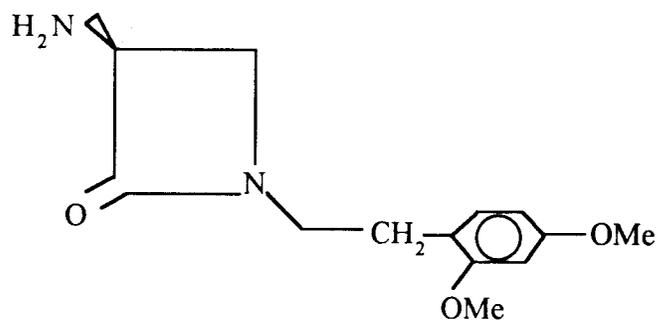


N-(1-carbométhoxy, 1-chloro)-méthyl- 3-amino- 4-styrylazétidin-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative constante de couplage.	attributions
1.29	s, 2H	<u>H</u> ₂ N
3.72	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>
3.05	m, 1H	H ₃
4.38	d, 1H J = 4Hz	H ₄
5.02	s, 1H	<u>N</u> CHCl
6.45	m, 1H	- <u>H</u> = - <u>H</u>
6.85	m, 1H	- <u>H</u> = - <u>H</u>
7.52	s, 5H	<u>H</u> arom

Deux exemples de la littérature^(7b) donnent des déplacements similaires aux produits 38 et 39.

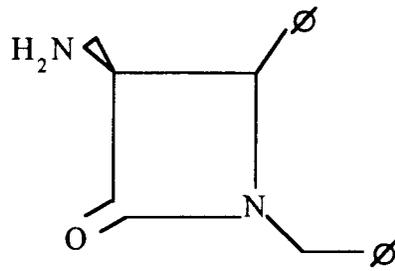
Structure O



Cette structure donne les déplacements suivants :

- 1.72 ppm NH₂
- 3.87 ppm (m) H₄
- 3.40 ppm
- 4.79 ppm (d,d), H₃, J = 2Hz et J = 5.3Hz

Dans la structure P on a :



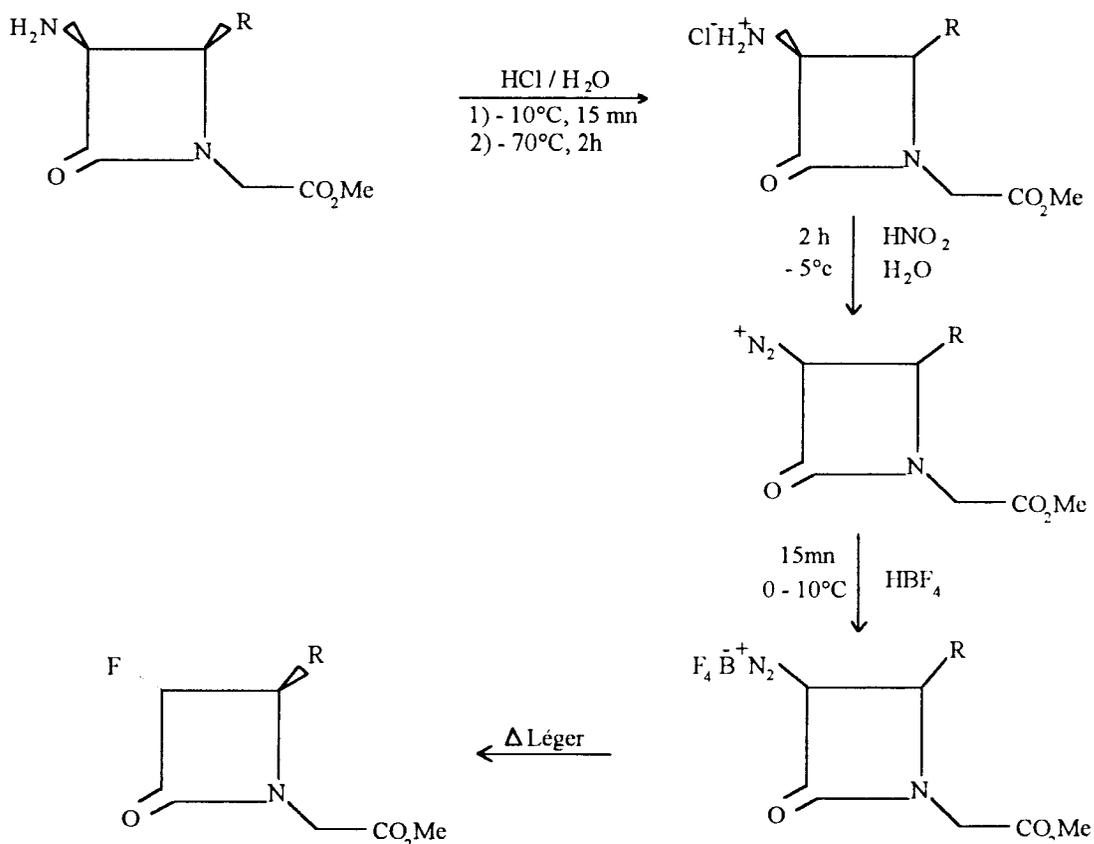
-3.4 ppm NH₂ pic large.

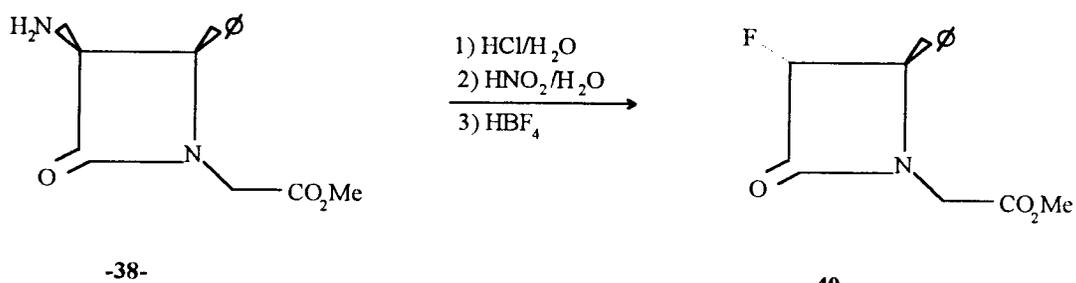
-4.22 ppm H₄ J = 5.2 H z.

-4.48 ppm H₃.

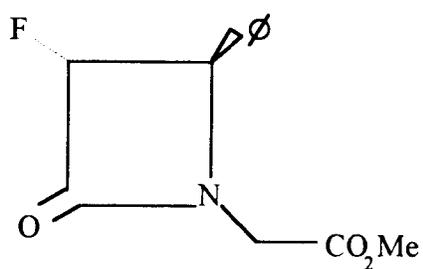
↳ - Substitution de NH_2 par un fluor.

Les antibiotiques fluorés issus de la fermentation ou de la semi-synthèse possèdent une activité bactérienne très élevée. Ceci nous incite à tenter l'introduction d'un fluor en position C_3 du 3- amino β -lactame. La substitution de l'amine par le fluor s'effectue en milieu chlorhydrique donnant le sel correspondant, après 2 heures d'agitation à 70°C . L'action de l'acide nitreux sur ce sel conduit à un sel de diazonium après 3 heures d'agitation à -10°C . Enfin, ce dernier est facilement substitué par HBF_4 qui donne un fluor en position C_3 .



*** Cas de la β -lactame 9:**

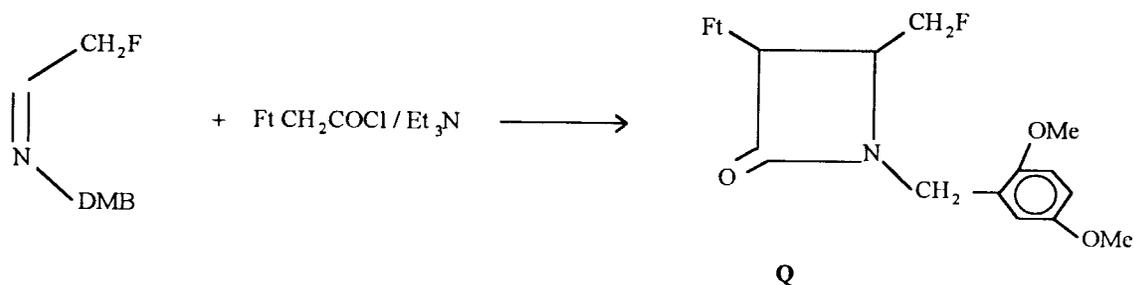
Les caractéristiques RMN sont comme suit :



1-carbométhoxyméthyl- 3-fluoro- 4-phénylazétidin -2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
3.60	s, 2H	<u>NCH₂</u>
3.79	s, 3H	<u>CO₂Me</u>
4.90	d, 1H J = 2Hz (J _{trans})	H ₄
5.29	d, 1H J = 2Hz	H ₃
7.47	s, 5H	H arom

Yoshioka et collaborateurs⁽¹⁸⁾ ont synthétisé une 4-fluorométhyl- β -lactame qui est un intermédiaire des sulfazécines selon le même mode opératoire que nous avons suivi mais en partant d'une imine portant déjà le substituant fluorométhyle.



Cette β -lactame donne les déplacements suivants ;

-3.9 ppm CH_2F

-4.9 ppm H_4

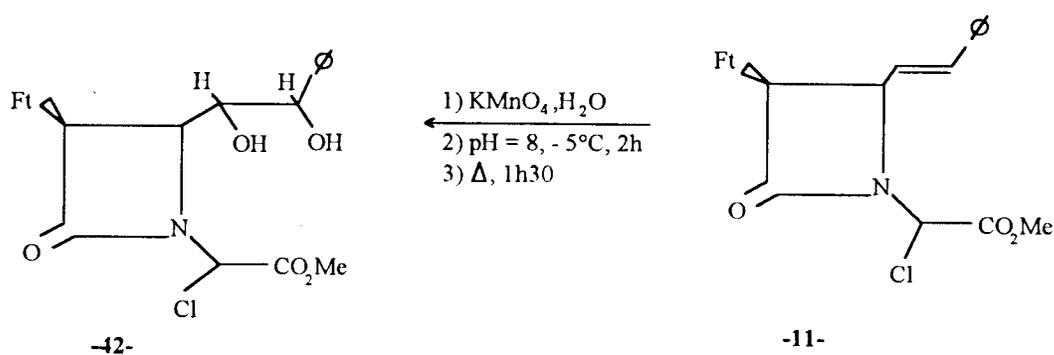
-5.40 ppm H_3 $J = 5 \text{ Hz}$

La stéréochimie dans ce cas là est cis :

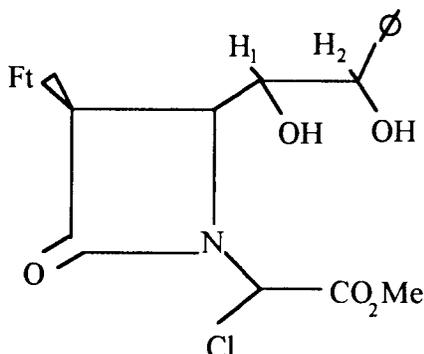
Les déplacements de nos β -lactames, en particulier ceux des protons H_3 et H_4 , sont similaires à ceux de la structure **Q** et aux produits de départ. La stéréochimie des cycles **40** et **41** est trans. Elle est due à une inversion de configuration lors de la substitution de NH_2 par un fluor.

6 Oxydation par KMnO_4 du groupement styryle de la β -lactame 11:

La double liaison en position C_4 est oxydée par KMnO_4 dilué, en milieu légèrement basique ($\text{pH} = 8$). La réaction se déroule à -5°C pendant 2 heures, ensuite on chauffe à reflux pendant 1h30. En fin de réaction, on constate la formation d'un dépôt qui n'est autre que le bioxyde de manganèse. Notons que ce dépôt absorbe le diol. Une agitation de la suspension dans le dichlorométhane toute une nuit, permet l'extraction du diol de ce dernier. L'identification du diol est effectué par RMN et I.R.



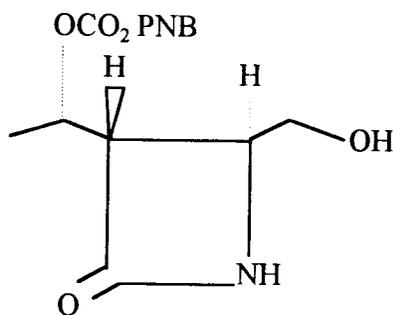
composé 42 :



N - (1-chloro, 1-carbométhoxy)- méthyl- 3-phthalimido- 4- (-1,2-dihydroxy-2-phényl)- éthylazétidin-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions	I.R film cm ⁻¹
3.50	s, 2H	<u>OH</u>	-1730 C=O ester
3.70	s, 3H	<u>CO₂Me</u>	-1780 C=O β -lactame
3.80	m, 1H	H ₁ éthyl	-3500 OH
4.0	d, 1H J = 3Hz	H ₃	
4.11	m, 1H	H ₄	
4.90	s, 1H	<u>NCHCl</u>	
5.2	d, 1H J = 6Hz	H ₂ éthyl	
7.39	s, 5H	H arom	
7.55	s, 4H	H arom (Ft)	

Parmi les intermédiaires mis en jeu dans la synthèse de la thiénamycine on trouve l'alcool suivant ⁽¹⁰⁾ :



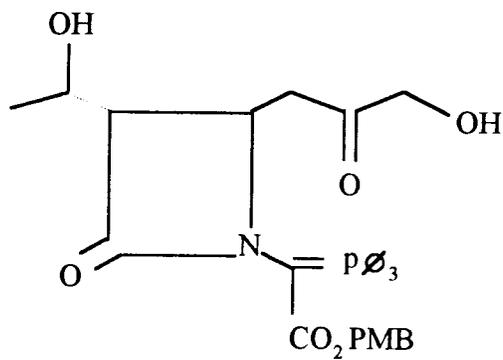
Cette structure donne les déplacements RMN des protons H₃, H₄ et OH comme suit :

-3.50 ppm OH

-3.60 ppm H₃

-3.90 ppm H₄

Un autre intermédiaire aussi intéressant représente la structure suivante⁽¹⁰⁾.



Les signaux RMN sont les suivants :

-2.00 ppm OH (C₃)

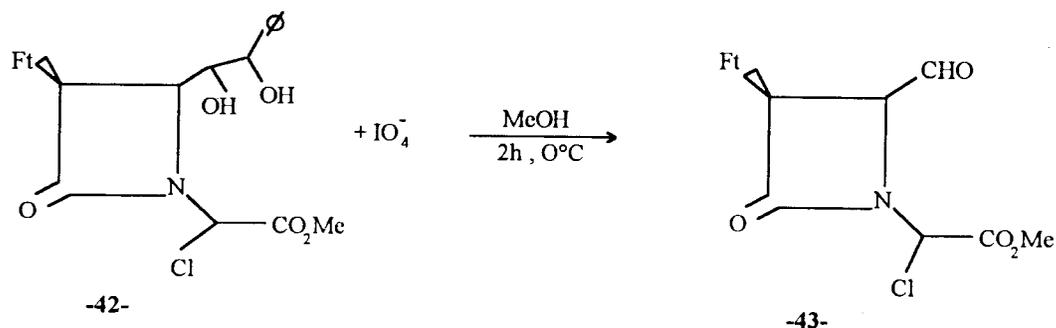
-3.50 ppm OH (C₄)

-3.27 ppm H₃

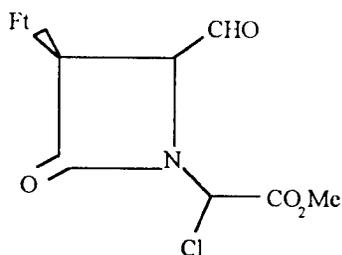
-3.80 ppm H₄

d- Clivage du diol 42 en aldéhyde 43 :

L'oxydation de ce diol par le periodate se fait dans un bain de sel-glace en solution méthanolique. La suspension est mise en agitation pendant 2 heures. La purification est effectuée et le rendement en produit purifié est de 78%.



composé 43 :



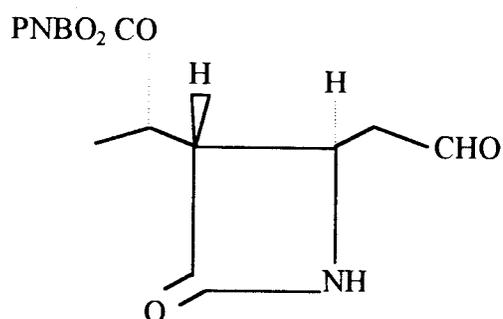
N-(1-carbomethoxy 1-chloro)- méthyl- 3-phthalimido- 4- formylazétidin-2-one.

La spectroscopie RMN ^1H donne les valeurs suivantes :



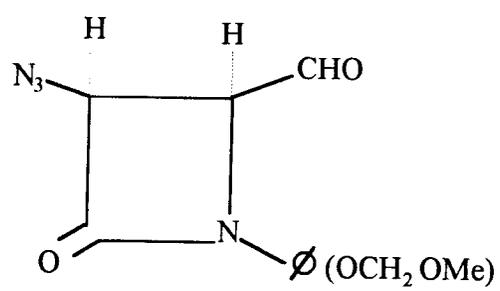
δ CDCl_3 ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions	I.R. film cm^{-1}
3.70	s, 3H	CO_2 <u>Me</u>	1700 C=O formyl
4.00	d, 1H J=3Hz	H ₃	1730 C=O ester
5.2 {	m, 2H	H ₄ N <u>CH</u> Cl	1780 C=O β -lactame
7.39 } 7.55 }	m, 4H	H arom	
9.11	s, 1H	<u>CHO</u>	

Le même alcool I est oxydé en aldéhyde⁽¹⁰⁾.



Dans cette structure on note le déplacement du proton aldéhydique à 9.14 ppm CHO et celui du méthylène qui est plus déblindé que celui de l'alcool et résonne à 3.40 ppm.

Un autre aldéhyde⁽¹⁹⁾ qui se rapproche du composé synthétisé donne les déplacements comme suit :



-4.61 ppm H₃

-5.1 ppm H₄

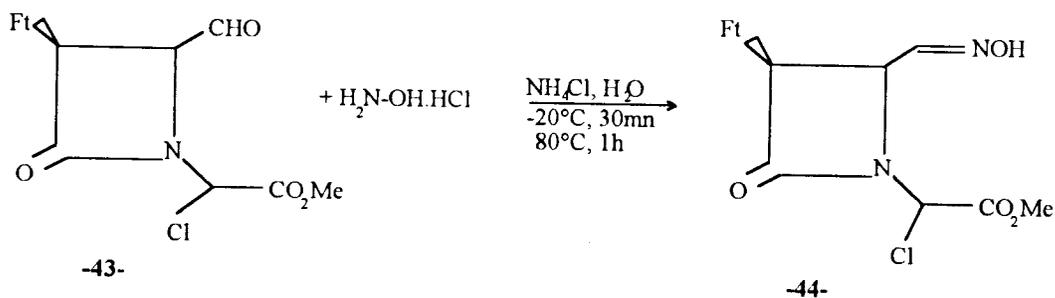
-9.15 ppm CHO

c. Formation d'oxime :

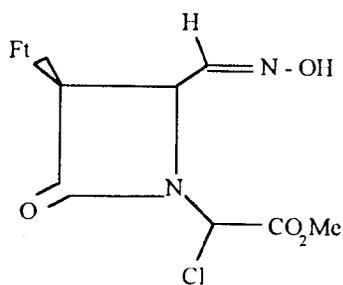
Beaucoup de travaux relatifs aux β -lactames N substitués parlent de composés N-O- protégés⁽²⁰⁾. Cependant les composés possédant un OH libre sont peu connus. Dans ce cas, l'oximation est palliative. Nous présentons ci-dessous l'oximation de l'aldéhyde 44 et de la β -lactame 9.

a - Oximation de l'aldéhyde 44.

La conversion des carbonyles ordinaires en oxime se déroule souvent sans trop de difficultés⁽²¹⁾. Nous avons tenté cette réaction sur l'aldéhyde 43. Elle s'effectue par le traitement de ce dernier avec le chlorhydrate d'hydroxylamine à pH = 5. Après les opérations de purification habituelles, il reste un liquide qui se solidifie avec le temps. $t_f = 87^\circ\text{C}$.



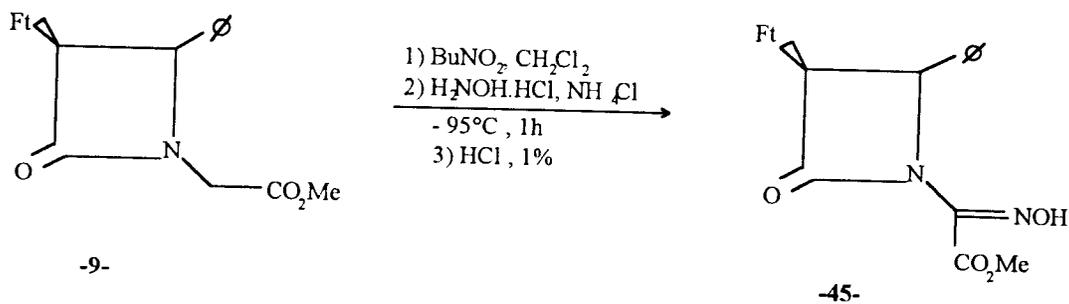
L'identification du produit obtenu est effectuée essentiellement par spectroscopie RMN ¹H. On observe ainsi le signal aplati de l'oxime autour de 10 ppm. En I.R. la bande OH apparaît vers 3400-3500 cm⁻¹.

composé 44 :

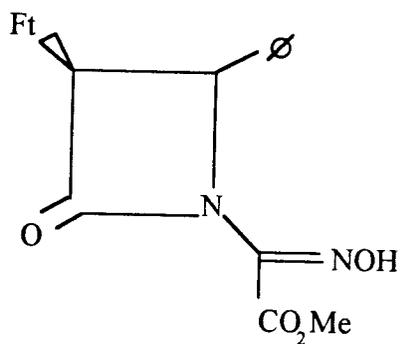
N-(1-carbométhoxy,1-chloro)- méthyl- 3-phthalimido- 4-oximinoazétidine -2-one.

b - Oximation de la β -lactame 9.

Les composés possédant des méthylènes actifs peuvent être convertis en oximes correspondantes⁽²²⁻²⁴⁾. Cette conversion s'effectue au niveau du méthylène par réaction du BuNO₂ à basse température. Le produit 45 est un solide. Son point de fusion est de 69°C.



composé 45 :



N-(1-carbométhoxy, 1-oximino)- méthyl- 3-phthalimido- 4-phénylazétidin -2-one.

Les données RMN¹H sont les suivantes :



Les données RMN¹H sont les suivantes :

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage.	attributions	I film cm ⁻¹
3.84	s, 3H	CO ₂ Me	1560 C=N
4.43	d, 1H J = 4Hz	H ₃	1730 C=O ester
4.64	d, 1H J = 4Hz	H ₄	1780 C=O β-lactame
6.93	s, 5H	H arom	3400 OH
7.52	s, 4H	H arom (Ft)	
9.74	s, 1H	NOH	

Peu d'exemples de la littérature relatent la présence d'oxime comme un des substituants du cycle β-lactame. Des travaux antérieurs ont utilisé les oximes comme intermédiaire dans la synthèse des β-lactames et nous ont permis d'identifier ces derniers par un signal aplati à 9.74 ppm⁽²⁶⁾.

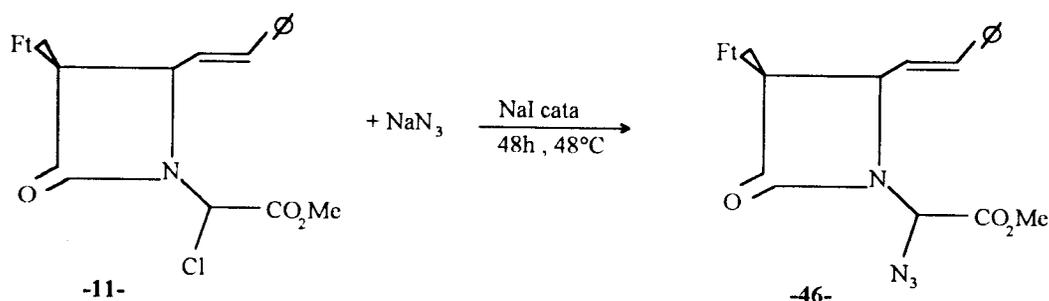
f - Réactions en α de l'azote du cycle 11 et 44.

Le cycle 11 subit plusieurs transformations en α de l'azote. Nous pensons à une structure analogue à la nocardicine⁽³¹⁾ A. et aux pénicillines triazoles⁽¹²⁾.

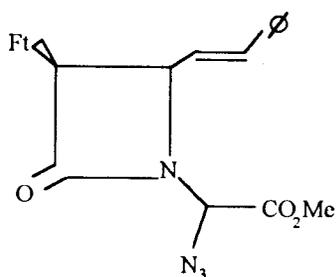
a - Substitution de l'atome de chlore par NaN_3 .*** Cas de la β -lactame 11.**

Nous avons, comme précédemment, introduit le groupement azido, selon la technique classique de substitution nucléophile. La réaction est effectuée dans l'acétone pour éviter le lavage à l'eau. L'azido formé est identifié principalement en I.R. par une bande à $2200\text{-}2100\text{ cm}^{-1}$. La disparition de la bande à 760 cm^{-1} aide à confirmer la conversion totale du cycle 11 en cycle 46.

L'analyse RMN^1H n'apporte pas de grande modification vis-à-vis du spectre du cycle de départ.



composé 46 :



N-(1-carbométhoxy 1-chloro)- méthyl- 3-phthalimido- 4-styrylazétidin -2-one.

Le tableau suivant résume l'ensemble des caractéristiques RMN^1H observés.

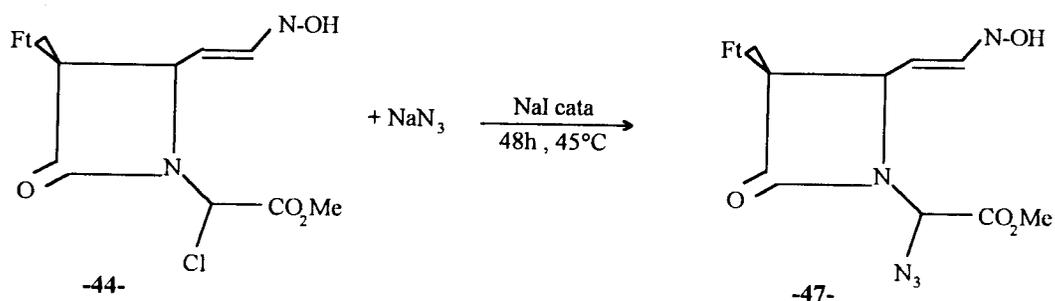


δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage.	attributions
3.70	s, 3H	CO ₂ Me
3.80	s, 1H	CH
4.11	d, 1H J=4Hz	H ₃
5.2	m, 1H	H ₄
5.55	m, 1H	H- = -H
6.00	m, 1H	H- = -H
7.39	s, 5H	H arom
7.55	s, 4H	H arom (Ft)

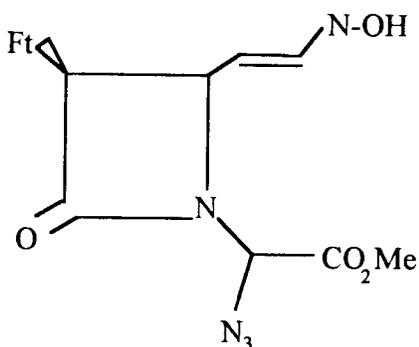
En I.R. on observe la bande à 2200 cm⁻¹ du groupe - N₃.

*** Cas de la β -lactame 44.**

Le composé 44 subit une substitution nucléophile dans les mêmes conditions que le produit 11 pour donner le produit 47.



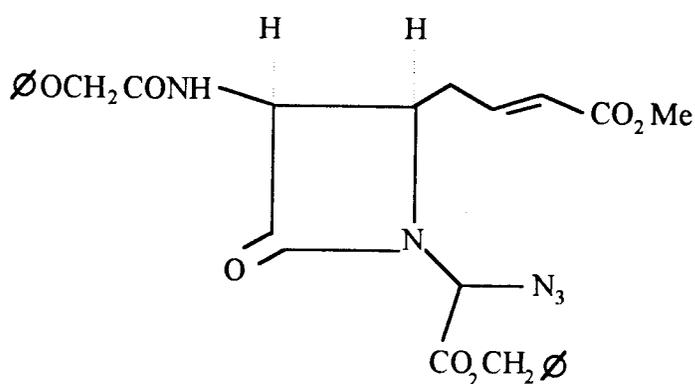
composé 47 :



N-(1-carbomethoxy, 1-azido)- méthyl- 4-phthalimido- 4 -oximinoazétidin-2- one .

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions	I.R. film cm ⁻¹
3.76	s, 3H	CO ₂ <u>Me</u>	1730 C=O ester
4.00	s, 1H	N <u>CH</u>	1780 C=O β -lactame
4.50	d, 1H J=4Hz	H ₃	2200 \bar{N}_3
5.35	m, 1H	H ₄	3400 OH
6.89	m, 1H	- <u>CH</u> = NOH	
7.55	s, 4H	H arom (Ft)	
9.74	s, 1H	N-O <u>H</u>	

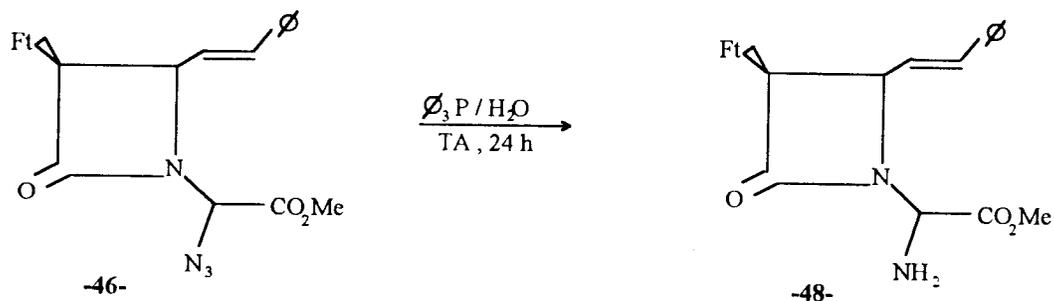
Comme exemple d'azétidinone portant un groupement azido en α de l'azote nous avons le composé suivant, issu de la littérature⁽¹⁹⁾.



les protons H₃, H₄ et NCH résolvent respectivement à :
 -5.55 ppm H₃ avec J= 3.9Hz
 -5.11 ppm H₄
 -3.54 - 4.03 ppm NCH

§ - Réduction de N_3 en NH_2 .

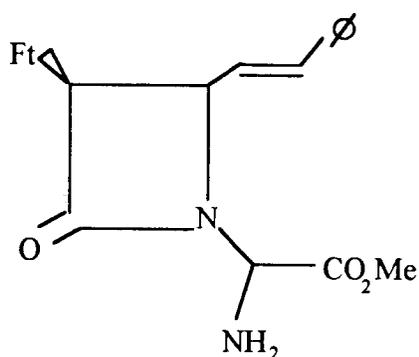
La réduction de l'azido **46** en amine **48** est réalisée par action de la triphénylphosphine en présence d'eau. La réaction est effective au bout de 24 heures. Le brut réactionnel est purifié sur bentonite. Le rendement est de 73%.



En I.R l'amine donne une bande large à $3500\text{-}3300\text{ cm}^{-1}$. Les données

RMN¹H du composé **48** ne diffèrent pas de celle du composé **46**. Les protons amines apparaissent à 1.70-2.2 ppm.

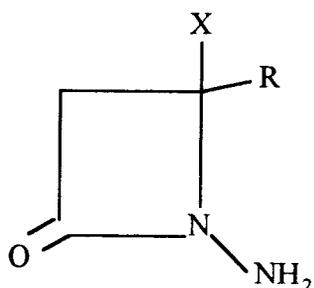
composé **48** :



N-(1-carbométhoxy, 1-amino)-méthyl-3-phthalimido-4-styrylazétidin-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
1.41	s, 2H	NH ₂
3.51	s, 1H	NCH
3.76	s, 3H	CO ₂ Me
3.95	d, 1H J = 4Hz	H ₃
4.41	m, 1H	H ₄
6.48	m, 1H	H- = -H
7.04	m, 1H	H- = -H
7.39	s, 5H	H arom
7.52	s, 4H	H arom (Ft)

Le groupe -NH₂ absorbe dans les régions habituelles de 3520-3350 cm⁻¹. En RMN¹H, ces protons résonnent à 2.78-260 ppm. Nous avons observé ces mêmes caractéristiques au sein d'une série de N-aminoβ-lactame synthétisée dans notre laboratoire⁽²⁶⁾.



X : H, Me
R : Me, CH = CH₂
C₆H₁₃

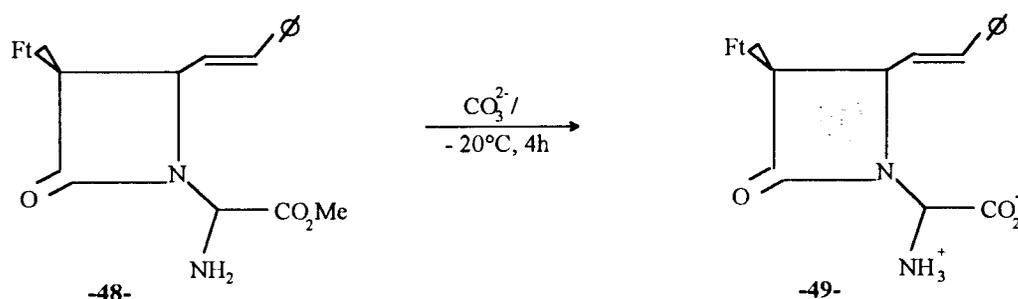
-3.64 - 4.4 ppm H₃

-4.07 ppm H₄



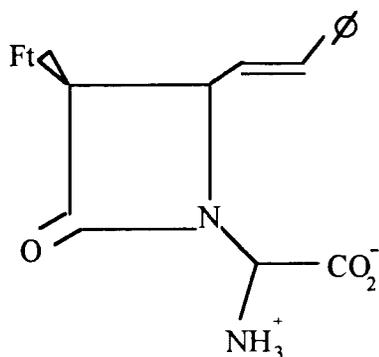
↳ Saponification de CO_2Me de la β -lactame 48

Cette réaction nous permet d'arriver au produit type amino-acide⁽²⁵⁾. Sa formule est donnée ci-dessous. La saponification de l'ester méthylique se fait en milieu légèrement basique $\text{pH} = 8$ à basse température.



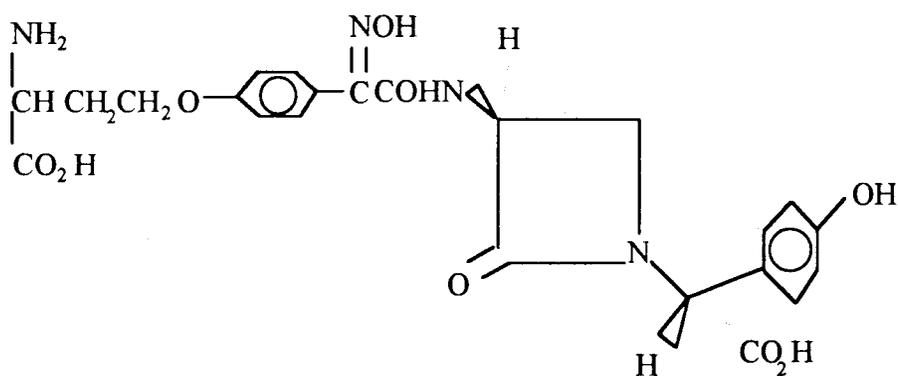
Vu la fragilité du cycle, nous avons menée cette réaction à basse température. Son identification se fait essentiellement en I.R. où on observe la bande de NH_3^+ à 3500 cm^{-1} dont les protons ne sont pas observable en RMN.

composé 49 :



N-(1-amino-1-carboxy)-méthyl-3-phthalimido-4-styrylazétidin-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
2.50	s, 1H	<u>N</u> CH
4.11	d, 1H J = 3Hz	H ₃
4.64	m, 1H	H ₄
6.46	m, 1H	<u>H</u> - = - <u>H</u>
7.25	d, 1H J = 11Hz (Jtrans vicinal)	<u>H</u> - = - <u>H</u>
7.52	s, 5H	H arom
7.55	s, 4H	H arom (Ft)

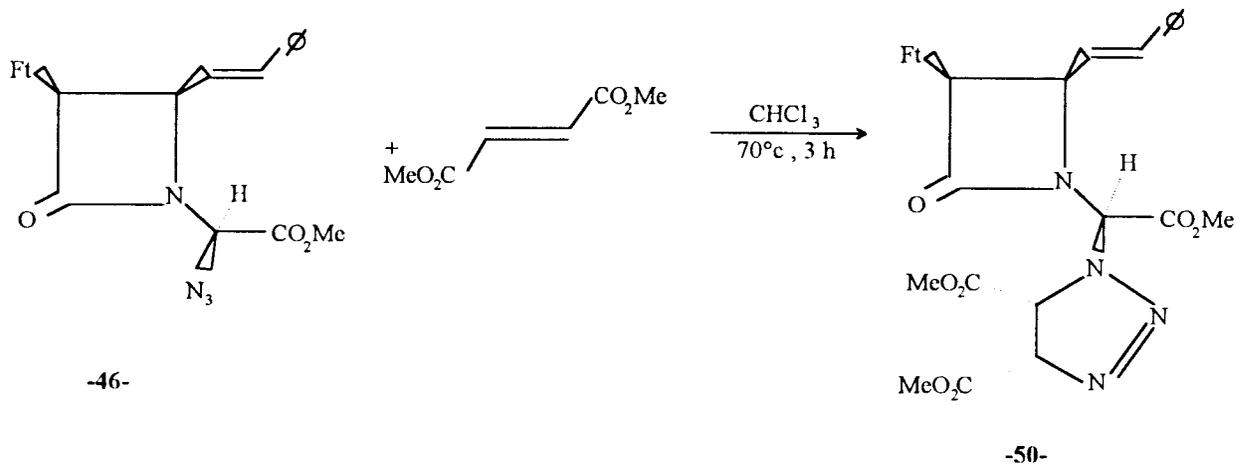


Nocardicine A.

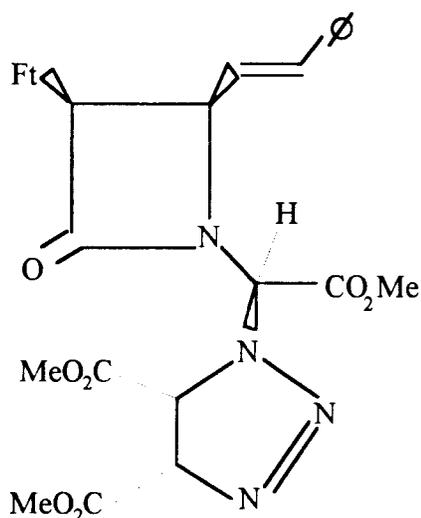
Le composé est un antibiotique plus actif que les pénicillines et les céphalosporines⁽²⁵⁾.

↳ Addition dipolaire (1.3) du composé 46 sur une oléfine.

La capacité des bactéries à produire des β -lactamases menace l'utilité clinique des antibiotiques β -lactames. De récents travaux sur les méthylènes triazolypénèmes ont montré que ces derniers sont des inhibiteurs de pénicillinases et céphalosporinases^(27,28). Les α -triazolyl β -lactames montrent une activité similaire⁽²⁹⁾. Des travaux antérieurs, constituent une bonne référence pour cette synthèse⁽¹²⁾. L'addition de l'oléfine s'effectue à 70°C dans le chloroforme pendant 3 jours. Le produit est purifié sur bentonite. Le rendement est de l'ordre de 77%.



composé 50 :



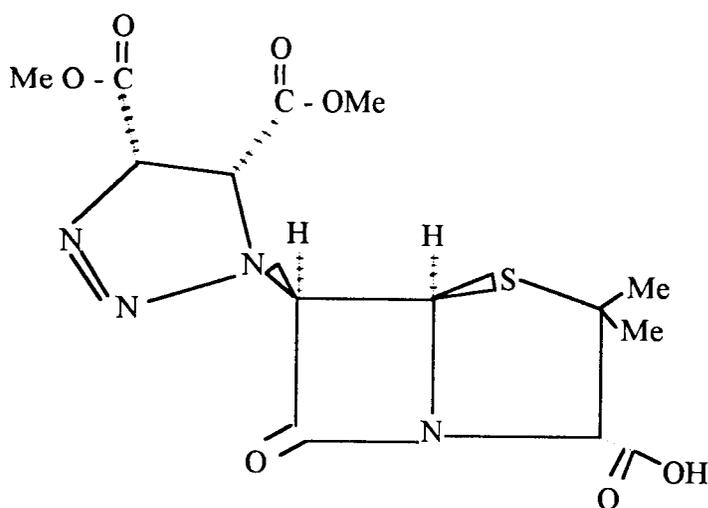
N-(1-carbométhoxy, 1-triazolyl)- méthyl- 3-phthalimido- 4-styrylazétidin -2-one.

Le produit 50 est un solide. Son point de fusion est de 120°C.

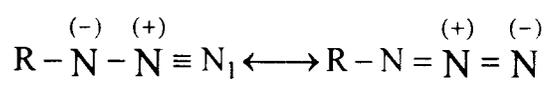
Le spectre RMN donne les déplacements suivants.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions	I.R. film cm ⁻¹
3.64	s, 9H	CO ₂ <u>Me</u>	1600 C=C
3.93	s, 1H	<u>NCH</u>	-1740 C=O des esters
4.23	d, 1H J = 4Hz	H ₃	-1770 C=O β-lactame
4.60	m, 1H	H ₄	
5	d, 1H	<u>NCH</u> -CO ₂ Me	
5.30	d, 1H	N= <u>NCH</u> CO ₂ Me	
6.50	m, 1H	<u>H</u> - = - <u>H</u>	
6.79	m, 1H	<u>H</u> - = - <u>H</u>	
7.39	s, 5H	H arom	
7.55	s, 4H	H arom (Ft)	

Une addition dipolaire (1,3) en position 6 d'une pénicilline a donné les déplacements suivants :

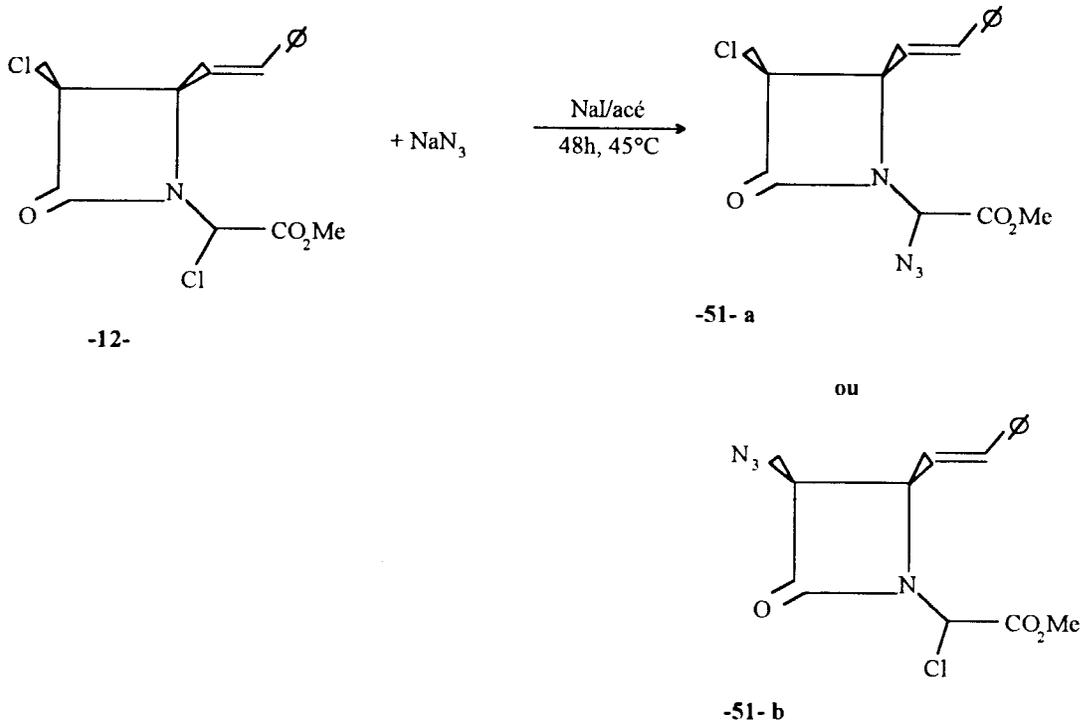
-4.50 ppm $\underline{\text{NCH}} \text{CO}_2\text{Me}$ -5.75 ppm (d) H_5 -5.25 ppm (d) H_6 -6.1 ppm $\text{N}=\underline{\text{NCH}}\text{CO}_2\text{Me}$

Cette réaction nous a permis d'accéder à un cycle à cinq chaînons en α de l'azote. L'une des principales caractéristiques de ce dipôle est son aptitude à réagir avec tous les types d'oléfines (riches ou pauvres en e^-) à condition que l'encombrement stérique ne soit pas trop important et que le temps de réaction est suffisamment long. La réaction est sous contrôle orbitalaire, le transfert de charge se fait préférentiellement du composé éthylénique qui joue le rôle de nucléophile, vers l'azide qui se comporte comme un électrophile. La réaction passe pour un mécanisme concerté^(30,12). Selon la classification de Huisgen, un azide est un dipôle (1.3) du type propargyle allényle stabilisé par octet, comme le montrent les deux formes isomères suivantes :



4 - Modification du cycle 12 :

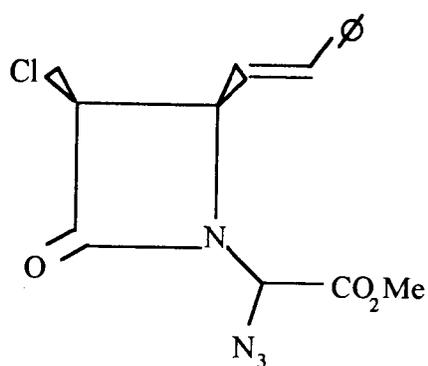
Le composé **12**, possède deux atomes de chlore en deux positions différentes. La réactivité élevée de ce cycle facilite sa substitution par l'azoture de sodium. Une première réaction est faite avec un équivalent de NaN_3 dans l'acétone. Cette dernière se déroule sans ouverture de cycle. On vérifie, grâce à la RMN¹H la présence des protons H_3 et H_4 dont les déplacements ne varient pas par rapport au composé **12**. Le groupe N_3 est identifié par I.R qui apparaît à 2200 cm^{-1} .



Le composé majoritaire est le **51a**. En RMN¹H on remarque un blindage du proton NCH par rapport au proton du composé **12**.

Le reste des déplacements est donné comme suit :

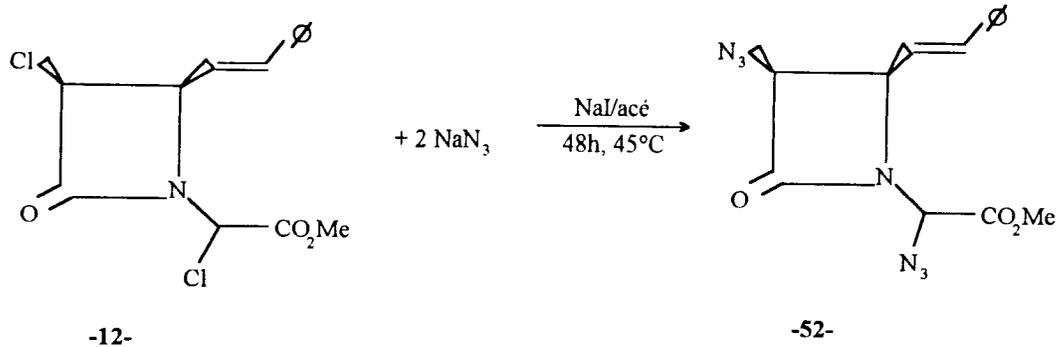
composé 51a :



N-(1-carbométhoxy, 1-azido)- méthyl- 3-chloro- 4-styrylazétidin-2-one.

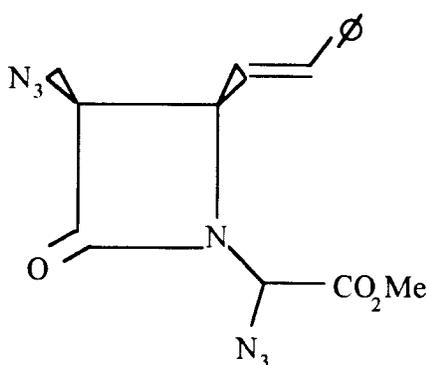
δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
3.13	s, 1H	<u>NCH</u>
3.81	s, 3H	<u>CO₂Me</u>
4.09	d, 1H J = 5Hz	H ₃
4.6	m, 1H	H ₄
6.34	m, 1H	<u>H</u> - = - <u>H</u>
6.61	m, 1H	<u>H</u> - = - <u>H</u>
7.58	s, 5H	H arom

Le traitement de 12 dans une seconde réaction , par un double équivalent du même réactif conduit au produit 52..



Les données RMN¹H de **52** sont comparables à celles de **51**. La bande I.R. de -N₃ du composé **52** est plus importante et plus large.

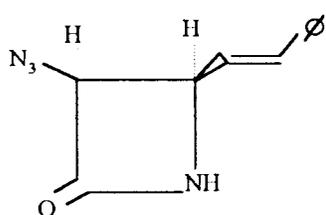
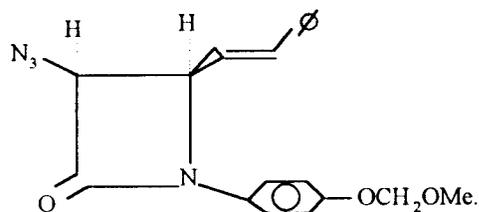
composé **52** :



N-(1-carbométhoxy,1-azido)-méthyl-3-azido-4-styrylazétidin-2-one.

δ CDCl ₃ ppm	multiplicité, intensité relative, constante de couplage	attributions
3.11	s, 1H	CO ₂ Me
3.78	s, 3H	NCH
4.17	d, 1H J = 5Hz	H ₃
4.36	m, 1H	H ₄
6.46	m, 1H	<u>H</u> = <u>-H</u>
6.87	m, 1H	<u>H</u> = <u>-H</u>
7.34 } 7.52 }	s, 5H	H arom

L'identification des produits **51** et **52** se fait essentiellement par I.R où on observe nettement la bande du groupe -N_3 à $2200\text{-}2100\text{ cm}^{-1}$ et la disparition de toute bande C-Cl. Deux exemples de la littérature sont identifiés de la même façon⁽³³⁾.

**R****S**

Dans les deux composés la fonction -N_3 est identifié en I.R par la bande à $2200\text{-}2100\text{ cm}^{-1}$. Les protons H₃, H₄ résonnent respectivement dans **R** et **S** à 4.89 ppm, 5.23 ppm avec $J = 5\text{Hz}$ et à : 4.61 et 5.55 ppm avec $J = 3.9\text{Hz}$ ⁽³³⁾.

Bibliographie:

- (1) : **A . Marquet., M.Volanteky., H.B.Kagan., L.Manlok.,C.Ovannes et J.Jacques.**
Bull.Soc.Chim(Fr).,1961,282,1822.
- (2) : **S.Charsette., H.Hogeveen., G.Maccagnani., F.Montanari.,F.Taddei,**
J.Chem.Soc.,1963,3718.
- (3) : **S.M Proust et P.D.Ridley.,**
J.Chem., 1984,37,1677.
- (4) : **C.Maignan et R.A Raphael,**
Tetrahedron, 1983,39,3245.
- (5) : **C.Maignan.,A.Guessous et F Rovessec,**
Tetrahedron lett., 1984,12,1727.
- (6) : **Y. A .Rai., S. Kuwayama.,Y.Takcuchi et T .Kouzoumi,**
Tetrahedron lett. , 1985,26,6205.
- (7) : **a- H.Yamanaka, K.Kawabata.,**
J. Antibiotics., 1986,34(4),101.
b-C-Yoshida, et T.Hori .,
J. Antibiotics, 1985, 38,1536.
c-C-Yoshida, et T.Hori.,
J. Antibiotics, 1982,34(1),76.
- (8) : **K.Bose, M.S Manhas, J.M Van Der Veen**
Tetrahedron, 1981,37,2321.

- (9) : **K. Prasad, P.Kneussel, G. Shutz et P.Stütz.**
Tetrahedron lett; 1987,23(12),1247.
- (10) : **S.Schmitt, D.B.R.Johnston et B.G.Christensen.**
J.Org.Chem. 1980,45,1542.
- (11) : **R.C. Micetich, S.N.Maiti, P.S.Pevak, M.Tanaka, T.Yamazaki et K.Ogawa.**
Synthesis 1986,292.
- (12) : **S.Dib.,**
Thèse de Magister, Université de Tlemcen, 1992.
- (13) : **O.Bensaïd,**
Thèse de Magister, Université de Tlemcen, 1991.
- (14) : **D.Razafindramboa.**
Thèse de Doctorat d'université, languedoc académie de Montpellier, 1988.
- (15) ; **a-J.C.Chabala., B.G.Christensen., R.W.Ratcliffe., et M.F Woods.,**
Tetrahedron lett., 1485,26(44),5407.
b-S-Coultan., I.François.,
Tetrahedron lett.,1989,30(23),3117.
- (16) : **L.E.Overman et T.O Scwa.**
J.Am.Chem.Soc. ,1985,1071,1689.
- (17) : **M.Moroder., .Hallet., E.Wunsch., O Keller et G.Wersin.**
Z .Physiol.Chem.,1976,1651.
- (18) : **K.Yoshioka., T.Miyawaki., S.Kishimoto., T.Matsuo et M.chiau.**
J.Org.Chem. 1984,49,1427.



- (19) : **C.L.Branch et M.J.Person**
Tetrahedron lett., 1982, 23(29), 3003.
- (20): **G.Lowe, D.D.Ridley,**
Chem.Commun. 1973, 328.
- (21) : **J.R.Hlubucek, G Lowe;**
Chem. Commun. 1974, 419.
- (22) : **M.Perelman, S.A.Missak .**
Jour. Am. Chem. Soc. 1962, 84, 4988.
- (23) : **a-J-Decazes, J.L.Luche, H.B.Kagan.**
Tetrahedron lett., 1970, 3665.
- b-R.Chambers, D.M.Kunest., L.Hernandez,**
Tetrahedron lett., 1978, 929.
- c-A.D.Nelson.**
Tetrahedron lett. 1971, 2543.
- (24) : **H.Staudinger,**
Liebigs Ann.Chem. 1907, 356, 51
- (25) : **H.Aoki, N.Sakai et coll.**
J.Antibiotics, 1976, 29, 492.
- (26): **N .Fatmi.**
Thèse de Magister, Université de Tlemcen, 1986.
- (27) : **J.Fischer, J.G.Belaseo, S.Khosla, J.R.Kroules,**
Biochim., 1980, 19, 2895.



(28) : C.M.Cimarusti, J.C.Pecherer,

J.Med.Chem.,1984,27,247.

(29) :R.Leresque,

J.Antimicrobio.Chemother,1982,12,529.

(31) :F.Textier, A.Derdour, H.Benhaoua, T.Benabdellah, et O.Yebdri.,

Tetrahedron lett,1982,23(18),1993.

(32) :H.T.Clarke, J.R. Johnson.,et R.Robinson.,

The chemistry of Penicillins, Princeton University Press, Princeton, M.Y,1949.

(33) : C.L. Branch et M.J. Pearson.

Tetrahedron. lett., 1982, 23(29), 3003.



3 - Partie expérimentale.

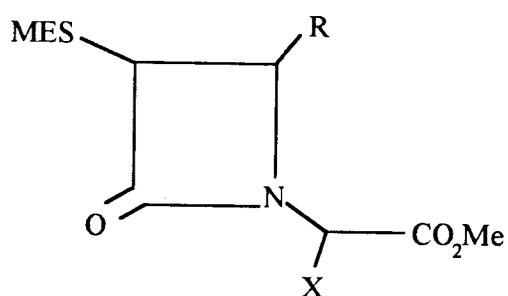
Les appareils utilisés ainsi que les méthodes de purification sont identiques à ceux de Chapitre I - 3.



Méthylation des composés : 10, 13, 14 et 15 :

Dans un ballon de 50 ml refroidi à -10°C , sont placés 1g (3.98 mmoles) de β -lactame, 2 ml de solution basique à $\text{pH} = 8$ et 0.56 g (3.98 mmoles), de l'iodure de méthyle dans 3 ml de CHCl_3 . Le mélange est mis sous agitation pendant 2 heures à -10°C ensuite à T.A. Après décantation et lavage à l'eau, on sèche sur MgSO_4 . Le solvant est concentré sous pression réduite.

<u>Produits</u>	<u>Rdt %</u>	<u>R_f(silice)</u>
16	78%	0.68
17	73%	0.60
18	74%	0.44
19	75%	0.70



R: ϕ ; X=H

R: - = $-\phi$; X=H,Cl

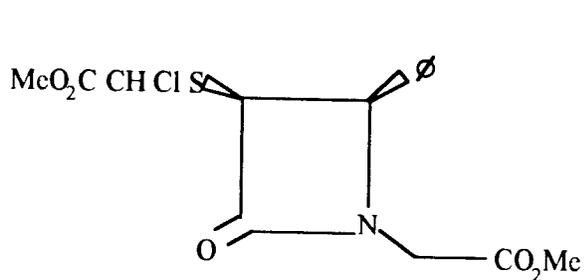
R: H ; X=Cl

R: $(\text{C}_4\text{H}_3\text{O})$; X=H,Cl

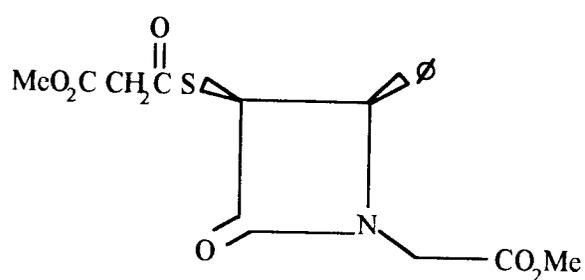
Substitution supplémentaire sur le groupement thio.

La substitution de **9** par l'ester et le chlorure se fait suivant le mode opératoire de méthylation. A partir de 1g (3.44 mmoles) de β -lactame **9**, on obtient 0.8g de **20** et 0.75g de **21**.

<u>Produits</u>	<u>Rdt %</u>	<u>R_f</u>
20	80%(0.8g)	0.86
21	74% (0.75g)	0.91



-20-

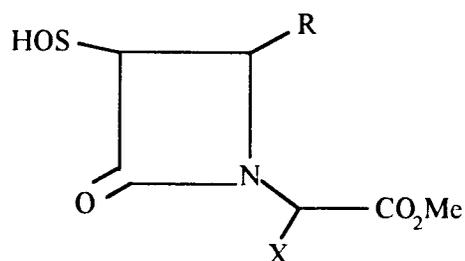


-21-

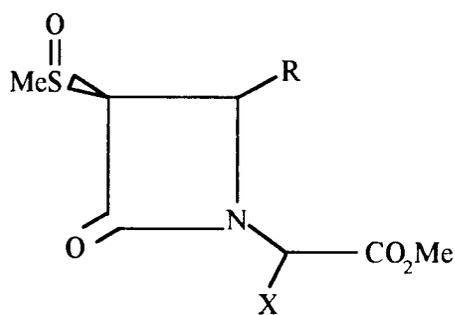
Oxydation des dérivés soufrés : Formation de sulfoxyde.

Dans un ballon de 250 ml, sont placés 20 mmoles de sulfure dans 30 ml de MeOH, puis le mélange est refroidi à 0°C. Par une ampoule à addition, sont ajoutés 4,6 g de NaIO₄ dans 30 ml d'eau. Après 2 heures d'agitation, le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous P.R puis extrait à l'éther (3 x 150 ml) ou au chloroforme. La phase organique est lavée avec une solution saturée de Na₂SO₃ (3 x 5 ml) et une solution saturée de NaCl (3 x 5 ml), séchée sur MgSO₄ et concentré sous P.R

<u>Produits</u>	<u>Rdt %</u>	<u>Rf (silice)</u>
22	78% (0.9g)	0.59
23	78% (0.8g)	0.51
24	60% (0.3g)	0.53
25	80% (0.8g)	0.59
26	75% (0.77g)	0.44
27	75% (0.84g)	0.60
28	75% (0.76g)	0.72
29	75% (0.79g)	0.80
30	78% (0.82g)	0.88
31	78% (0.83g)	0.87



R: ϕ ; X=H
 R: - = - ϕ ; X=H,Cl
 R: H ; X=Cl
 R:(C₄H₃O) ; X=H,Cl

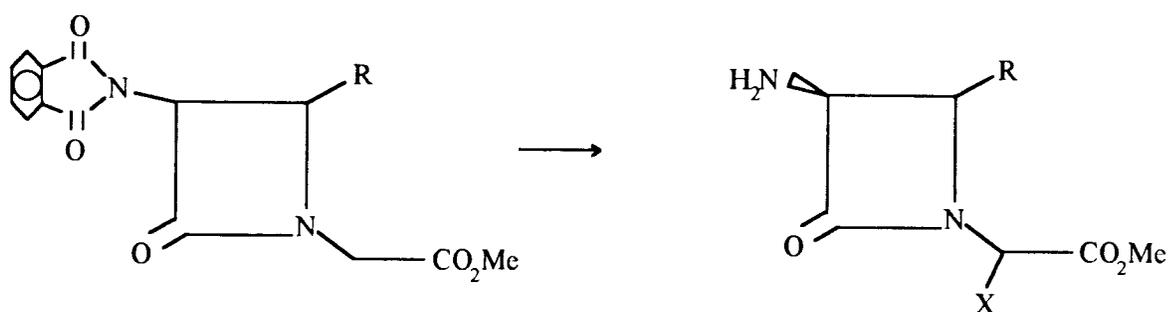


R: ϕ ; X=H
 R: - = - ϕ ; X=H,Cl
 R: H ; X=Cl
 R:(C₄H₃O) ; X=H,Cl

Introduction de la fonction amine en position C3 de β -lactames.**1- Clivage du groupement phtalimide par l'hydrazine.**

0.55g (1.55 mmoles) de 3-phtalimido β -lactame sont partiellement solubilisés dans 21ml de méthanol anhydre. Un double excès d'hydrazine est ajouté au milieu réactionnel qui est laissé sous agitation et sous azote à T.A pendant 24 heures environ. Le mélange réactionnel est alors filtré pour éliminer une partie de l'aminophtalimide formé. Le filtrat est concentré, puis repris par 20 ml de CHCl_3 . Une partie de l'aminophtalimide restant est précipité. Après filtration, le filtrat est séché puis concentré pour conduire à un résidu huileux.

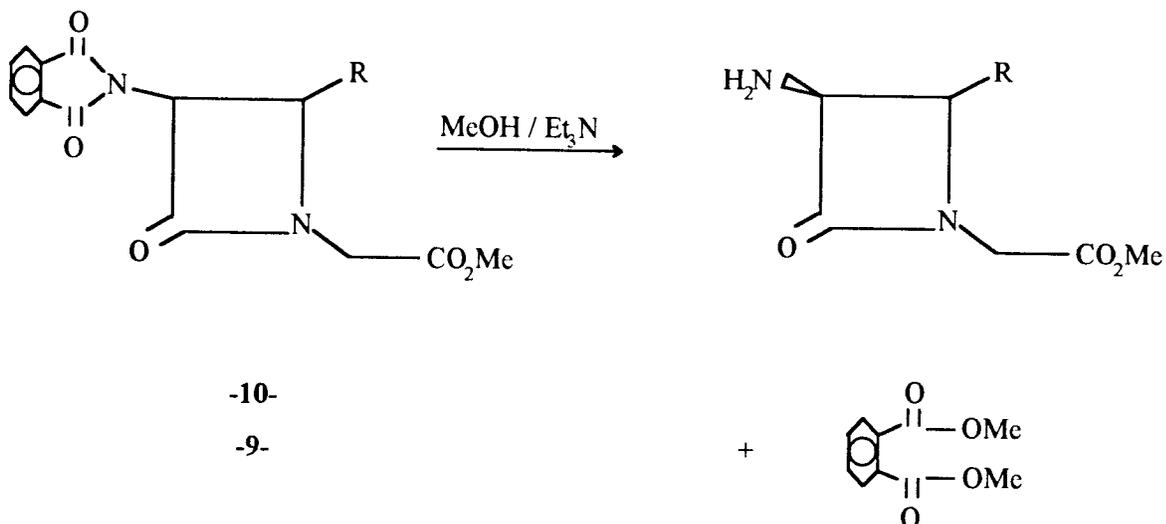
<u>Composés</u>	<u>Rdt</u>	<u>Rf (silice)</u>
38	60% (0.22g)	0.45
39	59% (0.27g)	0.98

38 R: ϕ 39 R: - ϕ

2 - Clivage du groupement phtalimide par un mélange MeOH / Et₃N.

Nous avons remarqué qu'en fin de réaction du clivage du groupement phtalimide par l'hydrazine en milieu méthanolique, le rendement est moyen dû à une partie du phtalimide de départ qui n'a pas réagi. De ce fait nous avons essayé le clivage de ce groupement dans un mélange méthanol / triéthylamine (MeOH / Et₃N). Cette alcoolyse suit le même mode opératoire décrit précédemment. La 3-phtalimido β-lactame est solubilisé dans 4ml de CH₂Cl₂

<u>Composé</u>	<u>Rdt %</u>	<u>Rf (silice)</u>
38	75% (0.50g)	0.45
39	78% (0.65g)	0.78



Substitution par un Fluor :

Dans un ballon de 500 cc, on introduit 2.75g (16 mmoles) de β -lactame qu'on refroidit à -20°C . D'autre part on prépare une solution de HCl : 16,5 cc (20 mmoles) de HCl + 13,5 cc d' H_2O et une solution de nitrite de sodium 11,73 g (17 mmoles) de NaNO_3 + 150 cc H_2O . La première solution est additionnée à la β -lactame lentement. Le mélange est chauffé au bain-marie pendant 1 heure à 2 heures sous agitation. On revient à température ambiante ensuite on refroidit à -10°C . Le chlorhydrate obtenu est diazoté pendant 2 heures avec la solution de nitrite ajoutée par petites quantités. La température du bain ne doit pas dépasser 7°C . Enfin on additionne au mélange une solution de HBF_4 fraîchement préparée. Au cours de cette dernière addition la température ne doit pas dépasser 5°C .

Remarque :

La solution de HBF_4 est préparée à partir de 10g (162 mmoles) d'acide borique et de 21,50 g (65 mmoles) d'acide hydrofluorique à 60% dans un bain de sel et de glace.

<u>Composés</u>	<u>Rdt %</u>	<u>Rf</u>
40	69 %	0.56
41	68 %	0.66

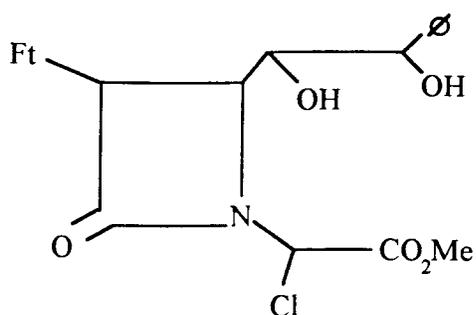
Oxydation du composé 11 en alcool 42.

5.96 g (mmoles) de β -lactame sont refroidis dans un bain de sel glace pendant une demi-heure. Sous agitation, on additionne une solution de carbonate à pH = 8. D'autre part, on prépare une solution de KMnO_4 : 2.37 g (15 mmoles) sont dissous dans 41,44 ml d'eau. Cette solution est additionnée lentement et pendant 2 heures au mélange refroidi. Il faut garder la température à -5°C pendant l'addition. On augmente la température à 70°C pendant 1 heures. Et enfin on ramène la température à 20°C et on laisse agiter pendant 1 nuit. Après extraction au chloroforme, séchage sur MgSO_4 et cc du solvant sous P.R, on obtient le diol correspondant.

Rdt%Rf(silice)

69%

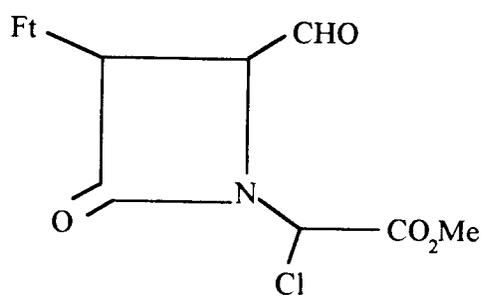
0.88



Oxydation de diol 42 en aldéhyde 43.

Le composé 43 est obtenu selon le mode opératoire de l'oxydation par le periodate de sodium. A partir de 2g (4.81 mmoles) de diol 42, on obtient 1.3 g (3.33 mmoles) d'aldéhyde 43.

<u>Rdt %</u>	<u>Rf silice</u>
65 % (1.3g)	0.68



-43-

Préparation du nitrite de butyle : La réaction se fait sous la hotte.

Munir un ballon de 500 cc à 3 cols d'une ampoule à décanter, dont le bout arrive au fond du ballon, d'une bonne agitation, et d'un thermomètre. Refroidir le ballon dans un mélange de sel et de glace. Introduire dans le ballon une solution de 30.88 g de NaNO_2 (477 mmoles) dans 120 cc d'eau. Lorsque la température de la solution tombe à -10°C , introduire lentement, par l'ampoule, un mélange de 10 cc d'eau, 10 cc de H_2SO_4 et 37 cc de butanol préalablement refroidi à 0°C .

Pendant l'addition, la température du milieu ne doit pas dépasser 0°C . Laisser reposer 1h 30, et filtrer le NaSO_4 . Séparer la couche supérieure, la laver avec une solution contenant 0.5g de NaHCO_3 , 5g de NaCl dans 20 cc d'eau, et sécher sur du Na_2SO_4 anhydre. Distiller à pression normale.

BuNO_2

Rdt : 64 % (31,44 g)

Température d'ébullition : $76,5 - 77,5^\circ\text{C}$

Oximation des carbonyles :

Dans un ballon à 3 cols de 500 cc, préparer une solution aqueuse de 15,32g (22 mmoles) de $\text{HN}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ dans 50 cc d'eau, y ajouter 10,6g de NH_4Cl .

La solution est refroidie à -20°C ; ajouter lentement à 20 mmoles de produit à transformer (β -lactame), de façon à ne pas dépasser 5°C . Chauffer ensuite au bain-marie pendant 1h entre 80 et 85°C . Entourer le ballon de matière isolante et laisser refroidir en agitant pendant 24h. Extraire avec de l'éther ; laver les extraits une fois avec de l'eau saturée en NaCl . Sécher sur Na_2SO_4 anhydre et évaporer le solvant sous vide.

<u>Composé</u>	<u>Rf</u>	<u>Rdt %</u>
45	0.89	73 % (0.92 g)

$t_f = 89^\circ\text{C}$.



Oximation du méthylène actif du composé 9.

Dans un ballon de 250 ml on place 3g (16 mmoles) de β -lactame en solutions dans 20 ml de CH_2Cl_2 anhydre. On refroidi à basse température et on ajoute goutte à goutte 3.29 g (32 mmoles) de BuNO_2 en solution. On agite pendant 10 min à basse température et on ajoute le même nombre d'équivalents gramme de $\text{H}_2\text{NOH.HCl}$. On agite encore pendant 15 mn. On laisse revenir à température ambiante pendant 1 h en agitant. On neutralise le mélange avec une solution de HCl à 0.1 N. On lave le mélange à l'eau. Ensuite on extrait avec (3 x 10 ml) de CH_2Cl_2 , et on sèche sur Na_2SO_4 . Enfin on évapore le solvant.

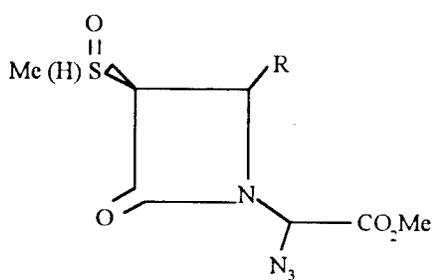
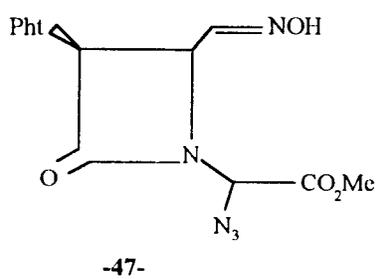
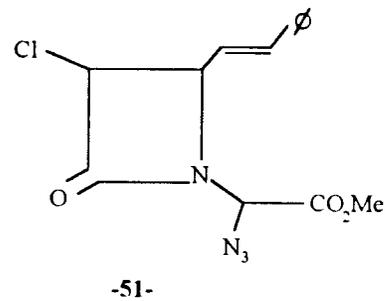
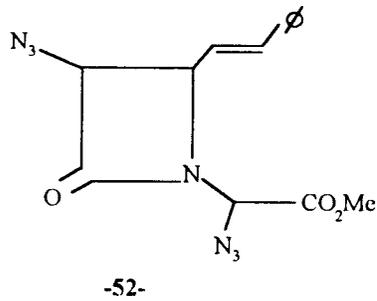
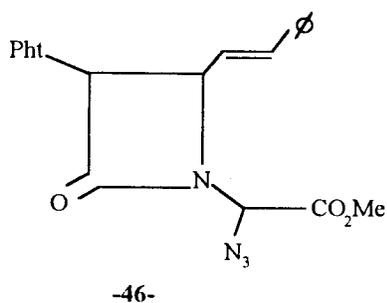
<u>Composé</u>	<u>Rdt</u>	<u>Rf</u>
44	76 % (0.64g)	0.80

$t_f = 69^\circ\text{C}$.

Préparation d'azido :

La substitution du groupement chlore par l'azoture de sodium de ces composés suit le mode opératoire des azido esters.

<u>Produits</u>	<u>Rdt %</u>	<u>Rf (silice)</u>
32	63	0.53
33	65	0.44
34	65	0.85
35	70	0.87
36	72	0.72
37	74	0.85
46	73	0.88
47	75	0.58
51	74	0.62
52	74	0.63

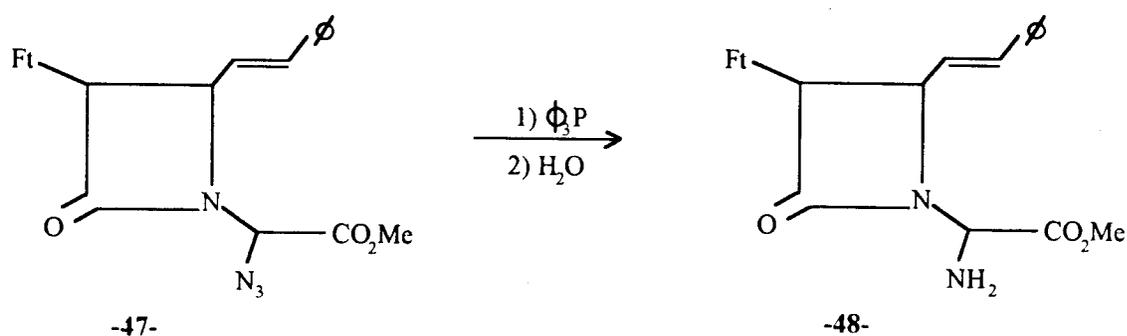


Réduction de N_3 en NH_2 .**Action de la triphénylphosphine en présence d'eau.**

La réduction est faite sur l'azoture 47 isolé l'état pur . 0.97 g (3.9 mmoles) du composé sont placées en solution dans 4 ml de CH_2Cl_2 à T.A . On ajoute au milieu réactionnel 1 équivalent 1.022 g de ϕ_3P et 1.5 équivalent 1.053 g d'eau. L'agitation est maintenue à l'ambiante et sous atmosphère inerte pendant 24 heures. Après concentration du solvant, l'oxyde de ϕ_3P formé est partiellement précipité par ajout d'éther anhydre. Après filtration et concentration du filtrat, nous obtenons un brut pâteux qui est purifié sur colonne de silice pour conduire au composé amine 48, isolé à l'état pur sous forme huileuse.

Rdt : 59 %

Rf (silice) : 0.58



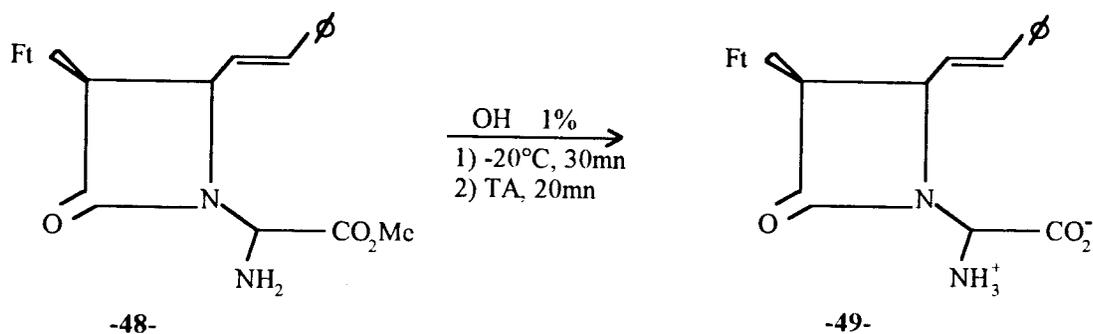
Saponification de l'ester -CO₂Me.

Cette réduction est effectuée à basse température. Dans un ballon de 50 ml, on introduit 0.22 g (5.43 mmoles) de β -lactame dans 4 ml de H₂Cl₂. On refroidit à -25°C pendant 20 mn. Sous agitation on ajoute 2 équivalents d'une solution de NaOH 1M, soit 0.042 g. La réaction procède en 30 mn à basse température. On laisse encore agiter 20 mn à T.A. Après traitement, on isole le produit **49** à l'état pur sous forme cristalline.

Rdt % 70 % (0.147 g)

Rf (silice) 0.95

Température de fusion : 98°C



Préparation de triazole du composé.

Dans un ballon on dissout 1.5 g (6,2 mmoles) de l' α azido- β -lactame du composé 46 dans 40 ml de chloroforme. On ajoute lentement 0.80 ml (6,20 m moles) d'oléfine. Le mélange est porté à reflux dans un bain d'huile ou bain d'eau à 65°C ou 70°C pendant 3 jours.

On évapore le solvant avec un bain fixé à 40°C. L'extraction du produit se fait grâce à deux opérations successives. Le mélange est repris dans un minimum de chloroforme et par addition d'éther de pétrole, le produit cristallise. La recristallisation se fait dans un mélange chloroforme éther de pétrole (1:10).

On procède ensuite à une chromatographie sur bentonite du mélange réactionnel dans de l'acétate de méthyle mélangé à de l'éther du pétrole dans un rapport (4:1).

<u>Composé</u>	<u>Rf</u>	<u>Rdt %</u>	<u>t_f^{°C}</u>
50	0.91	83	120

Réduction de H(S=O) du composé 22 en HS.

Dans un ballon de 500 cc muni d'un agitateur magnétique, une ampoule, un réfrigérant et un thermomètre, on introduit 3g (22 mmoles) de sulfoxyde β -lactame et 4,3 g de zinc (66 mmoles). On agite et on ajoute environ 14 ml de HCl cc. La réaction est exothermique . A la fin on chauffe à 80 - 90°C pendant 30 mn à 1 heure. Enfin de réaction, on effectue le test suivant :

Test :

Vérifions que quelques gouttes du mélange réactionnel donnent une solution limpide dans l'eau. Si ce test est positif, refroidir le mélange et ajouter lentement une solution de NaOH 11M, jusqu'à pH fortement alcalin.

Effectivement quelques gouttes du brut réactionnel de la β -lactame 9 donne une solution limpide dans de l'eau.



Annexe
Activité biologique.



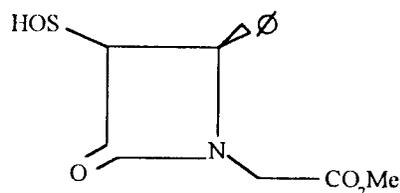
L'évaluation de l'activité biologique est un support intéressant de la recherche appliquée. Elle permet en effet de mieux définir les objectifs à atteindre et de mieux cibler les synthèses à entreprendre.

Dans notre cas, cette évaluation a été réalisée au laboratoire de microbiologie de l'Institut de biologie de l'Université de Tlemcen. Ce travail a été effectué dans le cadre d'une collaboration existant entre le laboratoire ci-dessus cité et le nôtre.

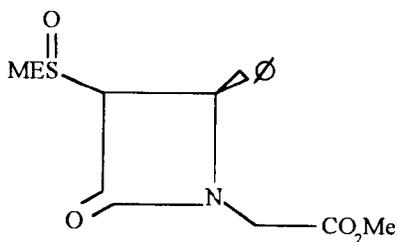
L'étude de l'activité biologique de substances antibactériennes peut se faire de deux manières : explorer l'inhibition de la croissance bactérienne en présence du composé synthétique, évaluer les modifications de la synthèse protéique bactérienne ou étudier les deux simultanément.

Ce genre de travail étant encore à ses débuts, nous nous sommes limités à l'étude de l'inhibition de la croissance bactérienne. Les différents produits ont été testés sur deux souches bactériennes à savoir Escherichia Coli (E. Coli) bactérie Gram positif et Bacillus, bactérie Gram négatif. Le produit témoin est la pénicilline G commerciale.

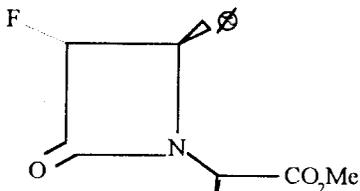
Les résultats obtenues sont représentés sous forme de courbes indiquées ci-dessous.



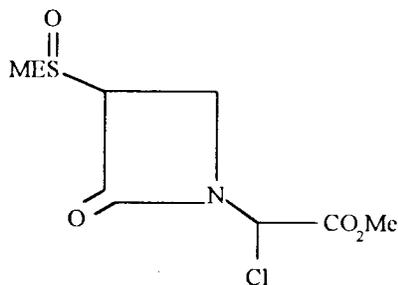
a- 640 µg/ml : bonne de la croissance de E.Coli suivie d'un redémarrage.
Δ : c'est donc un produit actif sur les germes Gram (-) et Gram (+). Produit dont les substituants doivent être mieux choisis pour assurer une inhibition permanente.



-à 960 µg/ml : bonne inhibition de E.Coli.



bonne action sur les deux germes à 80 µg/ml.

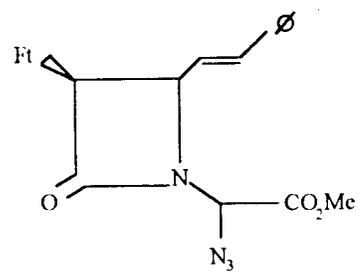
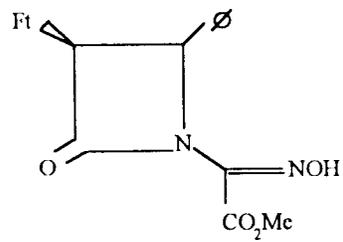
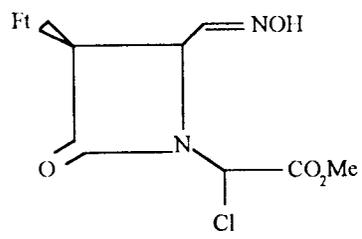
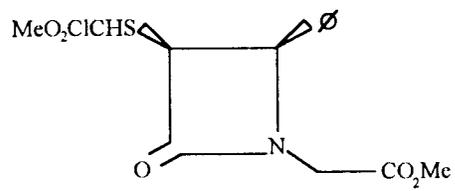
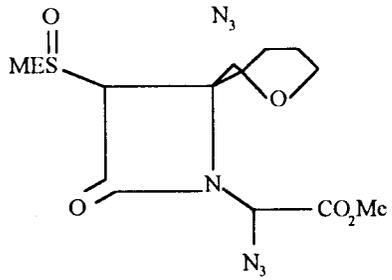
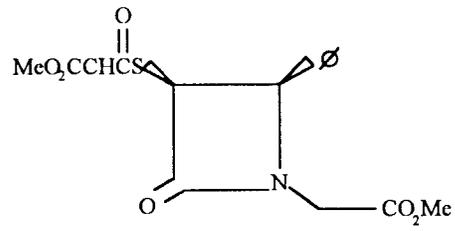
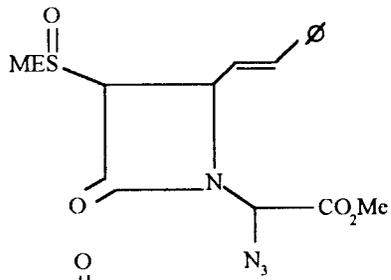


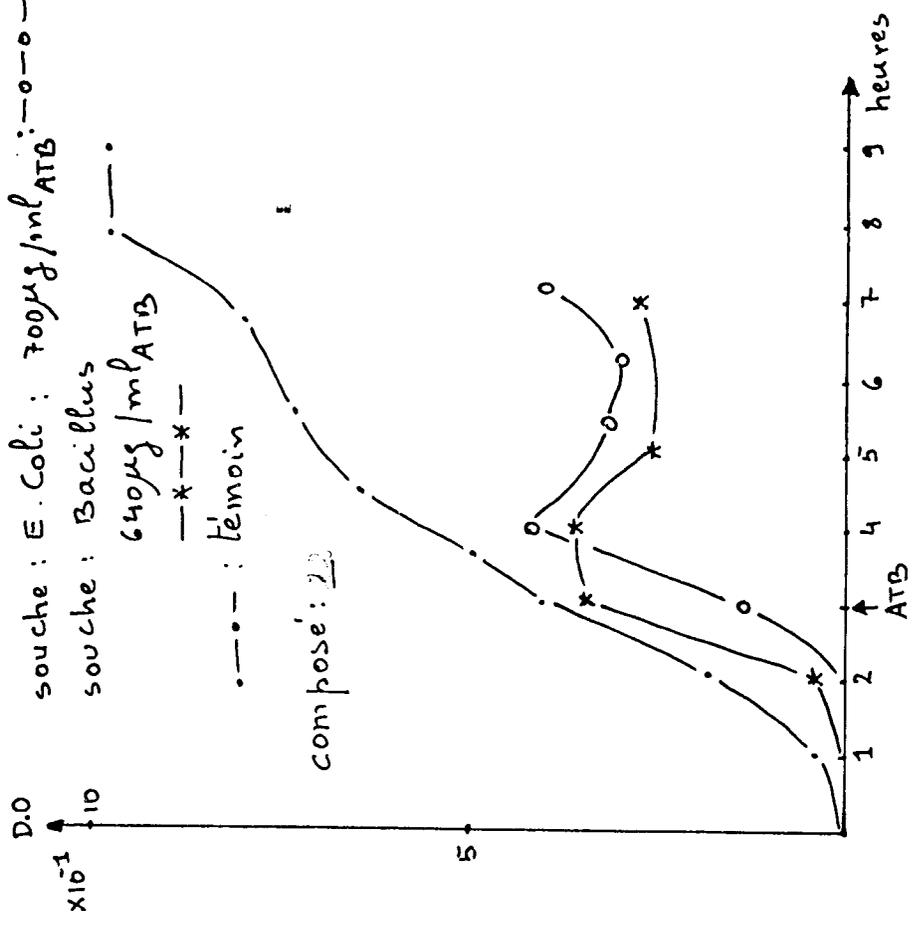
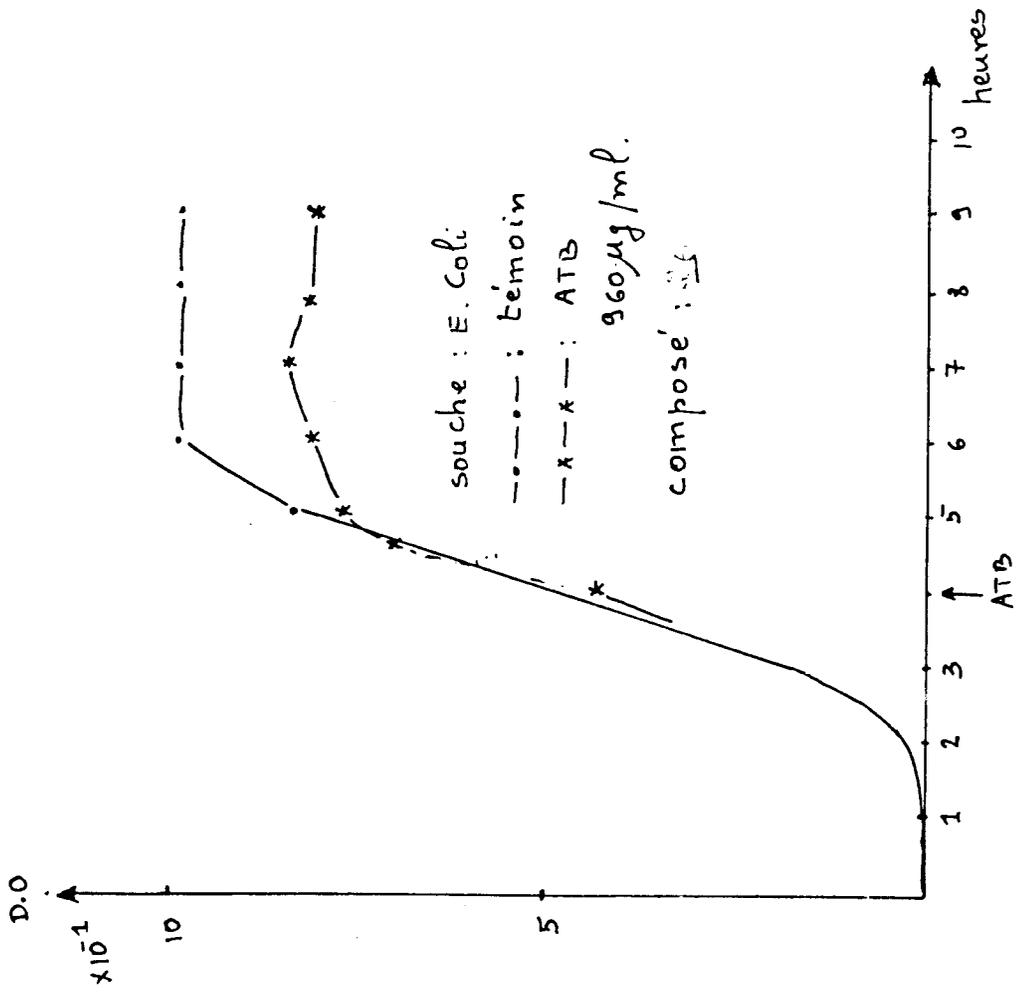
* à 560 µg/ml très bonne inhibition de Bacillus

* à 300 et 430 µg : très bonne inhibition de E. Coli.

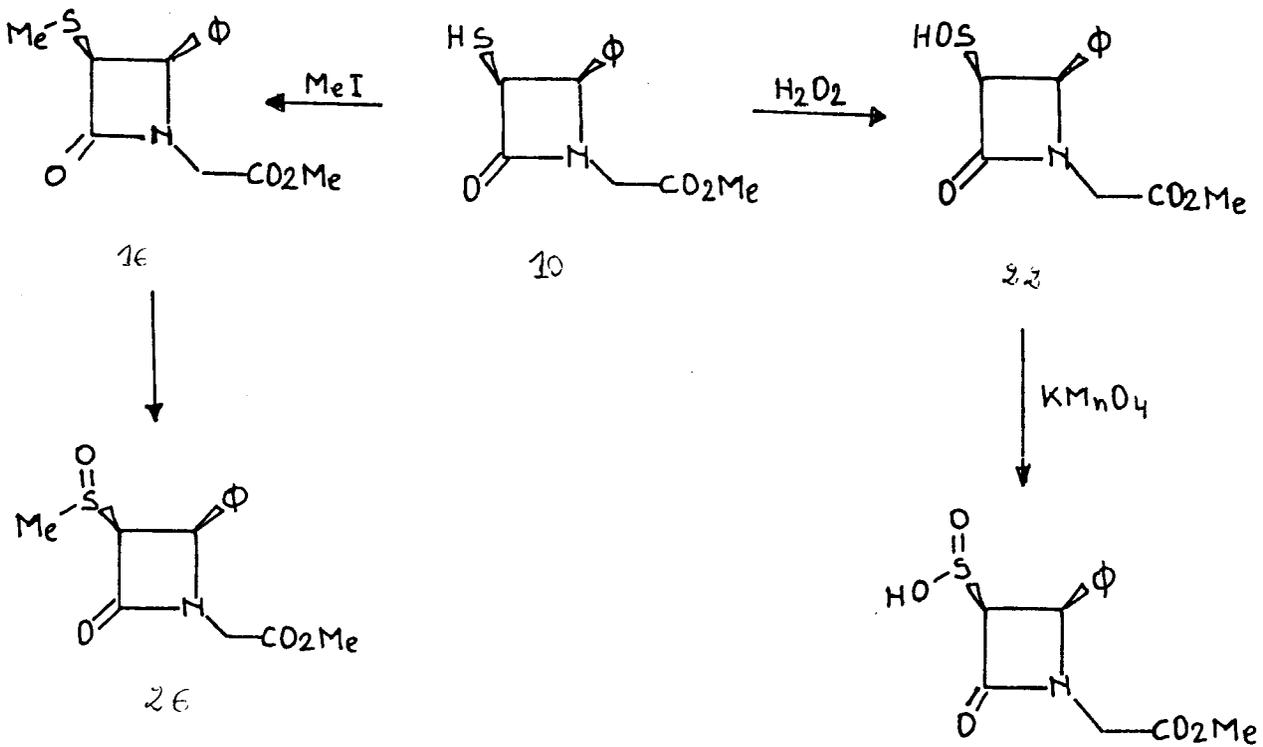
La comparaison de B et E suggère que le phényle gêne une bonne activité biologique. La position 4 libre pourrait être un atout dans l'obtention d'une bonne activité.

Les résultats non encore communiqués concernant les produits suivants :

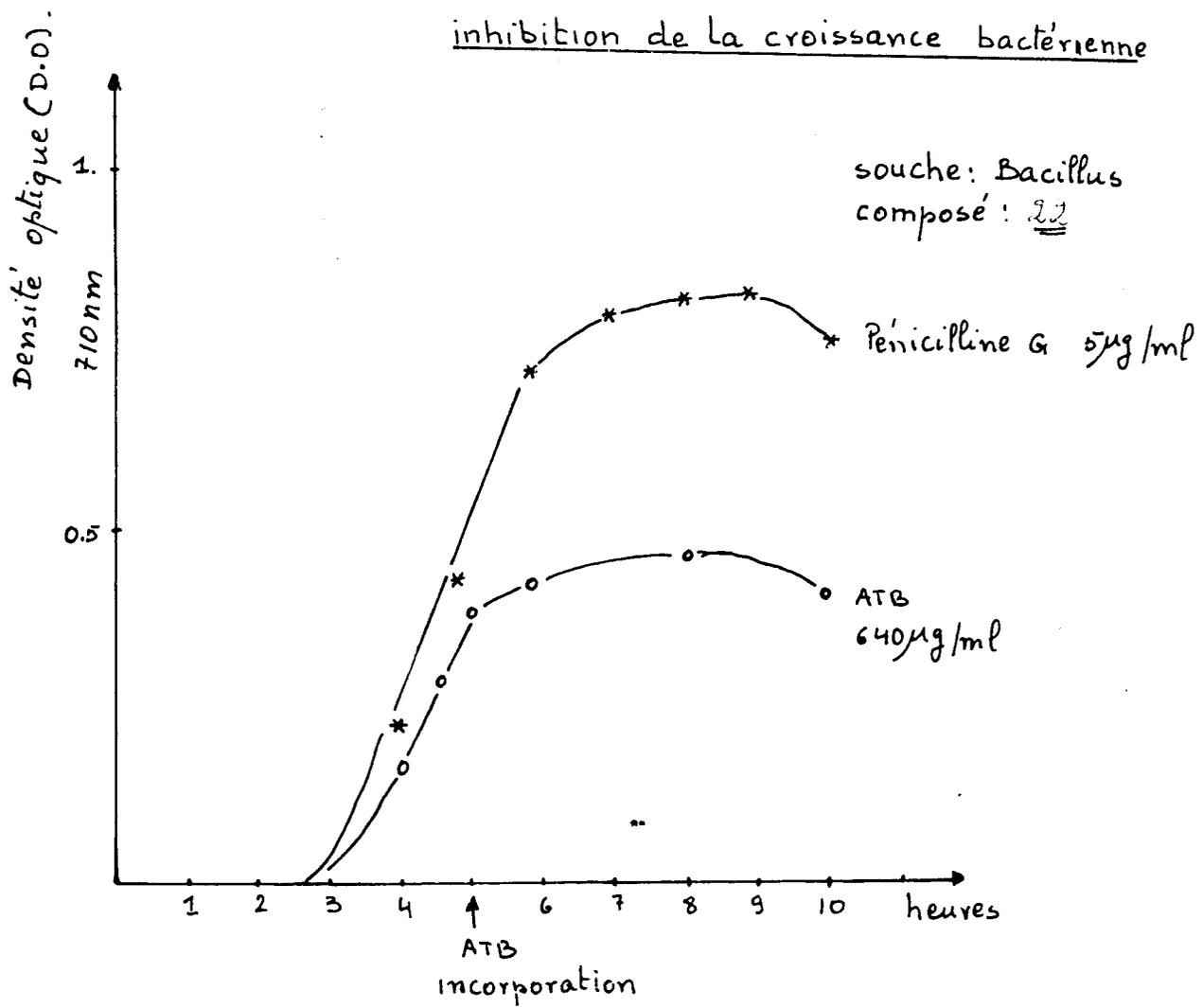




Cycle 7



inhibition de la croissance bactérienne



Conclusion

Ce travail constitue le prolongement logique des efforts de synthèse qui ont eu lieu dans notre laboratoire depuis une dizaine d'années. A ce titre, il constitue l'aboutissement de recherches entreprises pour maîtriser la synthèse de β -lactames et en pénétrer le mécanisme.

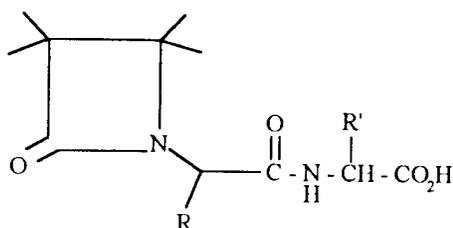
D'autre part, si cette première période a connu une sorte de symbiose entre hypothèses de mécanismes et synthèse appliquée, notre travail s'occupe exclusivement de l'aspect appliqué de la synthèse de β -lactames.

Nous avons tenu à cibler nos synthèses de façon à obtenir des substances biologiquement actives. Il faut dire que dans ce domaine, il ne suffit pas simplement de concevoir n'importe quelle synthèse. Il faut aussi faire preuve d'un certain flair pour choisir les substituants convenables à greffer sur un cycle azétidine.

A ce titre, les dérivés 3-thio- β -lactames ainsi que les 1- α -azido- β -lactames se sont révélés les plus intéressants. Ils sont en effet actifs aussi bien sur les bactéries Gram positif que Gram négatif.

Il est certain que l'obtention de tels composés constitue pour nous un atout majeur, tant ces derniers nous permettront de mieux orienter les travaux ultérieurs.

En effet, un des objectifs à long terme des recherches du laboratoire est d'arriver à des N-peptidyl - β -lactames.



On peut anticiper et dire que de tels composés montreront une activité supérieure à celle des composés décrits dans cette thèse.

A l'heure où de nombreuses affections infectieuses montrent une vitalité nouvelle et dangereuse, nos travaux doivent être amplifiés afin de contribuer la mise au point de nouveaux médicaments.