

Dino Nisato* et Marco Frigerio

Sanofi Recherche, Centre de Recherches Clin Midy,
Avenue du Professeur Joseph Blayac,
34082 Montpellier Cedex, France
Reçu le 26 Novembre 1984

La synthèse de l' amino-3 azétidine (**4**), un bio-équivalent potentiel de la pipérazine ou amino-4 pipéridine, est décrite en utilisant une réaction catalysée par transfert de phase solide-liquide.

J. Heterocyclic Chem., **22**, 961 (1985).

Durant l'étude pour l'obtention d'une série d'analogues de la pyridyl-2 pipérazine [1,2] à activité anorexigène potentielle, nous avons recherché de nouveaux systèmes hétérocycliques capables de remplacer le noyau de la pipérazine.

Une analyse structurale de l' amino-3 azétidine [3] utilisant les modèles de Dreiding, montre qu'il existe une analogie évidente entre ce noyau et celui de la pipérazine (géométrie et distances inter-atomiques relatives entre les atomes d'azote).

De plus, nous nous sommes appliqués à développer une recherche parallèle sur des analogues de la pyridyl-2 amino-4 pipéridine, toujours dans le cadre d'un projet anorexie et système nerveux central [4]. L'intérêt de l'utilisation de l' amino-3 azétidine comme pharmacophore semble donc évident si l'on considère cette molécule comme l'analogue inférieur de l' amino-4 pipéridine.

Il existe une très intéressante littérature sur les dérivés de l' amino-3 azétidine [5], cependant la synthèse du noyau parent n'a jamais été décrite. Parmi différentes voies de synthèse possibles, on a choisi celle indiquée dans le schéma 1, pour l'exploitation à l'échelle semi-industrielle, qui permet, entre autres, l'accès aux intermédiaires protégés

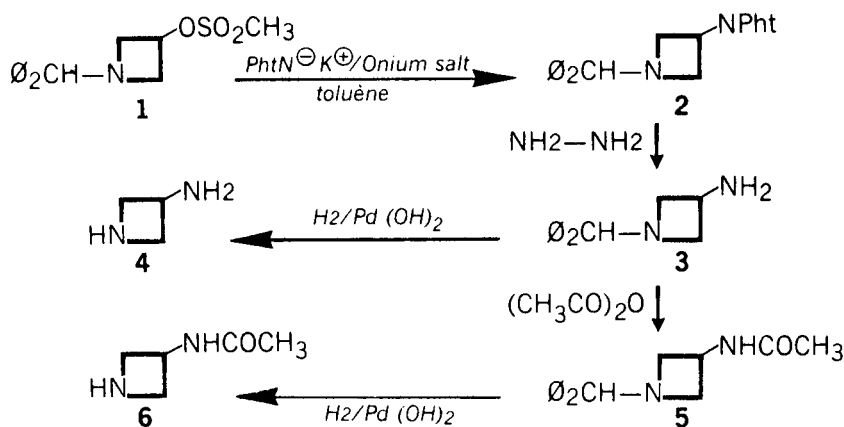
gés **3** et **6** pour l'obtention des produits dans l'axe thérapeutique étudié. Pour la préparation de la benzydryl-1 hydroxy-3 azétidine et du produit correspondant mesylé **1**, nous avons suivi la méthode décrite par G. Anderson [6].

La réaction d'amination directe de **1** par l'ammoniac dans le méthanol, à température ambiante, pendant une semaine, ou à reflux pendant 4 heures, n'a pas donné de résultats [7]; on récupère le produit de départ, ou bien on observe sa dégradation.

Nous avons utilisé la méthode de Gabriel pour la synthèse des amines primaires. Des essais préliminaires d'alkylation du phtalimidure de potassium dans plusieurs conditions expérimentales, de la phase homogène anhydre (DMF) à la température de 20-50° (5-12 heures) jusqu'à la phase hétérogène, toluène 110°, n'ont pas donné les résultats attendus.

De même, un essai en phase hétérogène (toluène 100°) en présence d'éther 18-couronne 6 échoua; par contre, la catalyse par des sels quaternaires fut efficace [8]. Parmi les catalyseurs employés, le bromure de tetrabutyl ammonium donne un rendement de 20% (toluène, 110°, 12 heures) et le bromure d'hexadecyl tributyl phosphonium [9] s'avère le plus efficace. La meilleure stabilité à la dégradation

Schéma 1



thermique des sels de phosphonium [10] peut expliquer cette différence d'efficacité. Le produit **2** est enfin obtenu avec un rendement de 70% après 5 heures à 110° dans le toluène. L'hydrazynolyse du produit **2** donne quantitativement la benzydryl-1 amino-3 azétidine (**3**), qui est ensuite soumise à l'hydrogénolyse en présence du catalyseur de Pearlman [11], qui effectivement s'avère le seul efficace [2,12] parmi les catalyseurs employés; on obtient ainsi l' amino-3 azétidine (**4**) sous forme de dichlorhydrate (70-80%). Le produit a été caractérisé par son dérivé sériel bisbenzoylé (Voir partie expérimentale). Le produit, sous forme de dichlorhydrate, est stable à pH 5 en solution aqueuse [13, 14]. L' amino-3 azétidine obtenue par traitement avec un mélange hydroxide de potassium/glace et distillation est un liquide incolore, très volatil, à l'odeur caractéristique des amines. L'utilisation de cette structure en tant que pharmacophore pour la synthèse de produits à activité potentielle dans le SNC est en cours.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés sur l'appareil Buchi 510-Melting point et ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin Elmer 457 après compression dans le bromure de potassium. Les spectres de masse ont été obtenus sur un spectromètre Varian 112 *l.e.* Les spectres de rmn ont été enregistrés sur un appareil Bruker WP-80 CW; les valeurs de δ sont exprimées en ppm, le tétraméthylsilane étant pris comme référence interne. Les microanalyses ont été réalisées à l'Institut de Chimie de la Faculté des Sciences (Milan, Italie).

Benzydryl-1 phtalimido-3 azétidine (**2**).

On porte pendant 5 heures à reflux un mélange constitué de **1**, 115 g (0,362 mole), 82 g (0,44 mole) de phtalimure de potassium, 23 g (0,045 mole) de bromure d'hexadécyl-tributyl phosphonium dans le toluène anhydre (1,5 θ). Après refroidissement, le précipité est filtré et lavé avec 400 ml d'acétate d'éthyle. Les couches organiques collectées sont lavées à l'eau, passées au noir animal et séchées. Après évaporation du solvant, le résidu est traité par l'éther isopropylique et filtré. On obtient 80 g (67%) de composé **2** recristallisé dans l'acétate d'éthyle, F = 135-138°; ir: 1775, 1710 (b), 1390 cm^{-1} ; rmn (deutériorchloroforme): 3,64 (massif, 4H, CH₂, azétidine), 4,63 (singulet, 1H, CH benzylique), 4,83 (massif, 1H, CH azétidine), 7,0 à 7,8 (massif, 14H, protons aromatiques).

Anal. Calculé pour C₂₄H₂₀N₂O₂: C, 78,24; H, 5,47; N, 7,60. Trouvé: C, 77,79; H, 5,66; N, 7,47.

Benzydryl-1 amino-3 azétidine (**3**).

A une suspension constituée de 90 g (0,244 mole) de **2** dans 1 ℓ de méthanol anhydre, on ajoute 17 ml (0,339 mole) d'hydrazine 85%. On porte le tout deux heures à reflux. Après refroidissement et dilution avec 1 ℓ d'éther, on élimine le solide par filtration; la couche organique est concentrée sous vide. Le résidu est repris dans l'eau (0,5 θ), basifié à pH 11 et extrait dans l'éther. On obtient le composé **3** sous forme d'une huile 56 g (96%) qui a tendance à solidifier, le dichlorhydrate est obtenu 73 g (96%) dans un mélange acétone/propanol-2 acide chlorhydrique anhydre; recristallisé dans le propanol-2 (F = 108-110°; ir: 3365, 3305 (b) cm^{-1} ; rmn (deutériorchloroforme): 1,65 (singulet, 2H, CH azétidine), 4,25 (singulet, 1H, CH benzylique), 7 à 7,5 (massif, 10H, aromatiques).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₆N₂·2HCl: C, 61,74; H, 5,83; N, 9,00. Trouvé: C, 61,44; H, 6,00; N, 8,74.

Amino-3 azétidine (**4**).

Une solution de 138 g (0,044 mole) de **3** dichlorhydrate dans 110 ml de méthanol est hydrogénée en présence de 2,8 g de Pd(OH)₂/C (catalyseur de Pearlman) à 40° et sous pression de 4 Atm. Au bout de quatre heures, on filtre et on concentre sous vide: le résidu est cristallisé dans le propanol-2. Après essorage et séchage, on isole 4,9 g (76%) de **4** sous forme de dichlorhydrate F = 160-162°. Le composé est recristallisé dans le méthanol, F = 162-163°; ir: 3300, 2000 (b) cm^{-1} ; rmn (DMSO-d₆): 4,1 (massif, 5H, 2(CH₂) et CH azétidine); 9,2 (singulet (b), 5H, NH₃⁺ et NH₂⁺).

Anal. Calculé pour C₈H₈N₂·2HCl: C, 24,84; H, 6,95; N, 19,32. Trouvé: C, 24,94; H, 6,97; N, 19,42.

On dissout 10 g de dichlorhydrate dans un mélange de 20 g d'hydroxide de potassium et 4 g de glace, l'huile jaune séparée est traitée avec l'hydroxide de potassium et distillée à pression ordinaire. On obtient ainsi 1 g de **4** base libre P. Eb. 135-142° à pression ordinaire.

Bis benzoyl-1,3 amino-3 azétidine.

Le composé est obtenu par traitement de l' amino-3 azétidine base libre par le chlorure de benzoyle dans le dichlorométhane en présence de diméthylamino-4 pyridine; recristallisé dans l'acétate d'éthyle, F = 120-122°; ir: 3300, 1665, 1610 cm^{-1} ; rmn (DMSO-d₆): 4,0-5,0 (massif, 5H, CH₂ et CH azétidine); 7,2-8,2 (massif, 10H, aromatiques); 9,1 (massif, 1H, CONH); spectre de masse: m/e 280 (M⁺), 279 (M-1), 175 (M-C₆H₅O), 159 (C₁₀H₉NO), 147 (C₈H₉NO⁺), 105 (C₇H₅O⁺).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₇N₂O₂: C, 72,57; H, 6,09; N, 9,96. Trouvé: C, 72,21; H, 6,06; N, 9,85.

Benzydryl-1 acetamido-3 azétidine (**5**).

A une solution de 22,3 g (0,093 moles) de benzydryl-1 amino-3 azétidine (**3**) dans 150 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute 9,7 ml (0,093 moles) d'anhydride acétique dans 100 ml d'acétate d'éthyle à la température de 20-25°. On maintient la suspension sous agitation pendant 90 minutes à la même température; on ajoute 70 ml d'hydroxide de sodium 2N et 150 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée, lavée à l'eau, séchée et concentrée sous vide. Le résidu est trituré à l'éther de pétrole. On obtient le composé **6**, 22 g (82%), pur (ccm chloroforme, méthanol, 50:50), F = 150-160°; ir: 3260 (amine chlorhydrate), 1635 (amide); rmn (deutériorchloroforme): 1,95 (singulet, 1H, COCH₃), 2,6-3,0 (massif, 2H, CH₂, azétidine), 3,2-3,6 (massif, CH₂ azétidine), 4,31 (singulet, 1H, (C₆H₅)₂CH), 4,3-5,1 (massif, 1H, CH azétidine), 6,2-6,5 (massif, 1H, NHCOCH₃), 6,9-7,5 (massif, 10H, (C₆H₅)₂).

Anal. Calcd. for C₁₈H₂₀N₂O: C, 77,10; H, 7,19; N, 9,99. Trouvé: C, 77,40; H, 7,14; N, 10,02.

Acetamido-3 azétidine (**6**).

A une solution de 22 g (0,070 mole) de **5** dans 220 ml d'éthanol 95%, on ajoute 6,6 ml d'HCl conc. La solution est hydrogénée en présence de 4,6 g de Pd(OH)₂/C à 40° durant 2 heures. On filtre, on concentre sous vide; le résidu est cristallisé dans l'acétone. Après essorage et recristallisation du propanol-2, on obtient 10 g (79%), de **6** pur, (ccm méthanol, ammoniac, 9,6:4); F = 147-149°; ir: 3500-2000 cm^{-1} (NH), 1640 cm^{-1} (NH-CO); rmn (DMSO-d₆): 1,85 (singulet, 3H, COCH₃), 3,70-4,20 (massif, 4H, CH₂ azétidine), 4,30-4,75 (massif, 1H, CH azétidine), 8,60-9,00 (massif, 1H, NHCOCH₃), 9,00-9,60 (massif, 2H, NH₂⁺).

Anal. Calculé pour C₈H₁₀N₂O·HCl: C, 39,87; H, 7,36; N, 18,60. Trouvé: C, 40,01; H, 7,30; N, 18,51.

Remerciements.

Je tiens beaucoup à remercier Monsieur le Professeur Bertrand Castro pour l'aide à la discussion et Michèle Boitel pour l'assistance à la frappe.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] U. S. Patent 4,078,063; *Chem. Abstr.*, **89**, 43499z (1978).
- [2] W. C. Lumma, R. D. Hartman, W. S. Saari, E. L. Engelhardt, R. Hirschmann, B. V. Clineschmidt, M. L. Torchiana et C. A. Stone, *J. Med. Chem.*, **21**, 536 (1978).
- [3] D. Nisato et M. Frigerio, Demande FR 84/00682 (1984), Amino-3 azétidine, ses sels, procédé pour leur préparation et intermédi-

aires de synthèse.

[4] D. Nisato et P. Carminati, EP 21973; *Chem. Abstr.*, **94**, 156759g (1981).

[5] J. A. Moore et R. S. Ayers in "Small Ring Heterocycles", Part 2, Vol **42**, A. Hassner, A. Weinberger et E. C. Taylor, eds, John Wiley and Sons, Inc., New York, NY, 1983, p 55.

[6] A. G. Anderson et R. Lok, *J. Org. Chem.*, **37**, 3953 (1972).

[7] T. Chen, H. Kato et M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **41**, 712 (1968), ont préparé le *t*-butyl-1 amino-3 azétidine avec un rendement de 35% dans les mêmes conditions.

[8] C. M. Starks et C. Liotta, "Phase Transfer Catalysis, Principle and Techniques", Academic Press, New York, San Francisco, London, 1978, p 91-223.

[9] D. Landini et F. Rolla, *Synthesis*, 389 (1976).

[10] C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 195 (1971).

[11] W. H. Pearlman, *Tetrahedron Letters*, 1663 (1967).

[12] N. H. Cromwell et R. M. Rodebaugh, *J. Heterocyclic Chem.*, **6**, 435 (1969).

[13] Dans un essai de recristallisation (éthanol) où le pH était de 2-3, le produit de départ n'a pas été récupéré.

[14] Voir la référence [5], p 64, pour l'ouverture nucléophile du noyau azétidinique.

English Summary.

The synthesis of a novel heterocyclic compound, 3-aminoazetidine as a potential pharmacophore belonging to piperazine or 4-aminopiperidine structural classes, is described. The method is based on a phase-transfer catalysed nucleophilic alkylation of potassium phthalimide.