

SYNTHÈSE D'ANALOGUES TÉTRAZOLES DE L'ACIDE PHOSPHONOACÉTIQUE.

J.J. YAOUANC, G. STURTZ et J.L. KRAUS  
Laboratoire de Chimie Hétéro-organique (ERA 612), Faculté des Sciences  
et Techniques, 6 avenue V. Le Gorgeu, 29283 BREST-CEDEX - France -

C. CHASTEL et J. COLIN  
Laboratoire de Bactériologie et de Virologie, Faculté de Médecine de  
BREST, 22, rue C. Desmoulins, Boîte Postale 815, 29283 BREST-CEDEX - France -

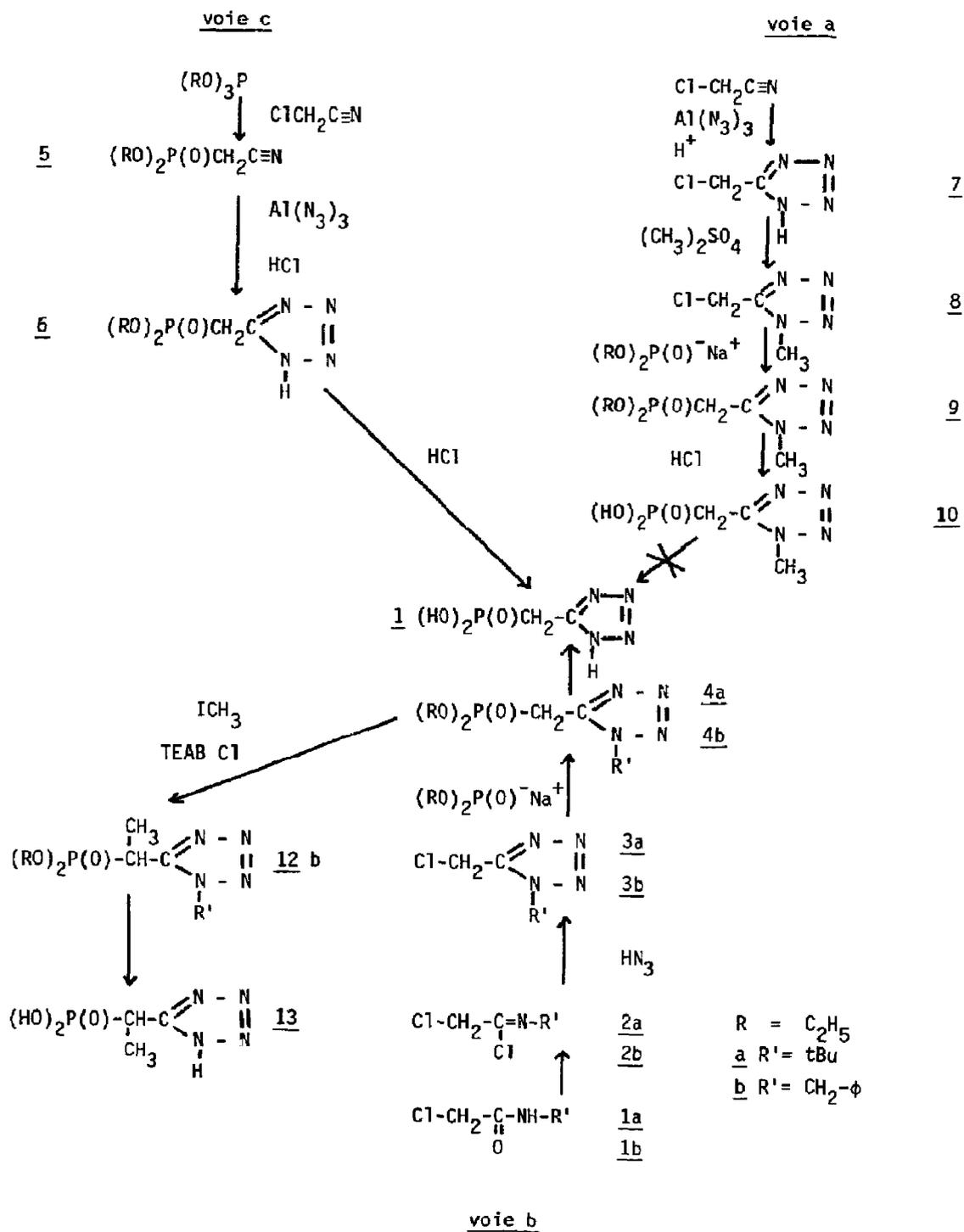
SUMMARY -

Several routes to 5-(phosphonomethyl)-1(H)-tetrazole,  
a new antiviral agent, have been investigated.

Les propriétés antivirales <sup>1,2,3,4</sup> de l'acide phosphonoacétique (A.P.A.)  
(HO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>COOH, confirmées par de nombreuses études sur différentes souches de virus de  
type HERPES, s'expliquent par son action concurrente, au niveau du site pyrophosphate de la  
DNA-polymérase virale. Cependant ce composé, s'est avéré n'être pas exempt d'effets secondaires <sup>5</sup>,  
qui limitent son champ d'application. Dans la perspective de diminuer ces effets secondaires,  
et de conserver, sinon de potentialiser, les propriétés biologiques, nous avons  
entrepris la synthèse de l'analogue tétrazole 1, de l'A.P.A.

En effet, le noyau tétrazole isoélectronique de la fonction carboxylique, qui  
possède une stabilité enzymatique accrue peut, dans certains cas, remplacer favorablement  
une fonction carboxylique, comme en témoigne l'exemple de l'analogue tétrazole de l'amoxi-  
cilline <sup>6,7</sup>.

Plusieurs voies d'accès au phosphométhyl-5 tétrazole-1H 1 ont été explorées et  
sont résumées sur le schéma suivant :



SCHEMA 1

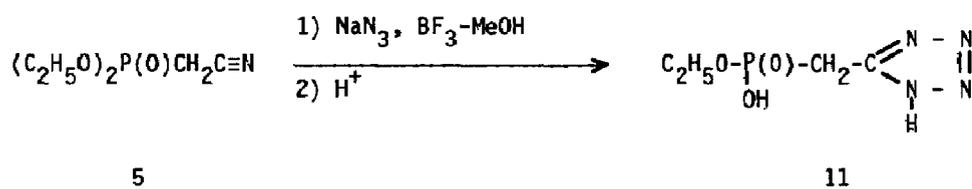
Les paramètres spectroscopiques des nouveaux composés cités sont rapportés sous la référence 8.

Voie a : La formation du cycle tétrazole est effectuée selon la méthode décrite par Arnold et Thatcher <sup>9</sup>, par action du triazide d'aluminium,  $Al(N_3)_3$ , sur le chloroacétonitrile dans le THF; l'alkylation du composé 7 obtenu par  $(CH_3)_2SO_4$  <sup>10</sup> conduit au chlorométhyl-5 méthyl-1 tétrazole 8. Traité par une quantité équimoléculaire de diéthyl phosphite de sodium, 8 donne exclusivement le diéthylphosphonométhyl-5 méthyl-1 tétrazole 9 avec un rendement de 80%. L'hydrolyse du dérivé 9 par HCl concentré donne l'acide phosphonique correspondant 10 : ces conditions d'hydrolyse ne permettent pas la déprotection (N-déméthylation) du cycle tétrazole nécessaire pour l'obtention de l'analogue 1 de l'A.P.A., aussi la protection du cycle tétrazole par d'autres groupements protecteurs plus labiles a du être envisagée.

Voie b : Les intermédiaires 3a et 3b où le noyau tétrazole est substitué en position N1 respectivement par un groupement tertibutyle et un groupement benzyle, ont été obtenus selon la séquence réactionnelle suivante : les  $\alpha$ -chloroacétamides 1a et 1b, aisément obtenus par action de l'amine appropriée sur le chlorure de chloroacétyle, sont traités par le pentachlorure de phosphore à 20°C dans le benzène; les chlorures d'imide intermédiaires 2a et 2b qui en résultent ne sont pas isolés, mais directement mis à réagir avec 2 équivalents d'acide hydrazotique, en solution dans du benzène anhydre, pour conduire aux intermédiaires 3a et 3b avec un rendement de 83%. L'addition d'un équivalent de diéthyl phosphite de sodium sur chacun des composés 3a et 3b donne exclusivement les phosphonates correspondants 4a et 4b. Les phosphonates, 4a après hydrolyse acide, et 4b après hydrogénéolyse en présence de palladium sur charbon puis hydrolyse, conduisent à l'analogue tétrazole de l'A.P.A. 1. Soulignons qu'à partir de l'intermédiaire 4b, il est aisé de préparer les analogues tétrazoles de l'A.P.A., alkylés en  $\alpha$  du cycle tétrazole selon la suite de réactions:

Par action sur le composé 4b d'un équivalent de  $ICH_3$  dans une solution à 50% de soude et benzène en présence de chlorure de triéthylbenzylammonium (TEBA.Cl) comme catalyseur de transfert de phase, on isole le phosphonate 12b méthylé en position  $\alpha$  du cycle tétrazole avec un rendement de 70%. Après hydrolyse acide, et déprotection du cycle tétrazole dans des conditions opératoires identiques à celles qui ont permis le passage 4b  $\rightarrow$  1, le composé 12b donne l'analogue tétrazole de l'A.P.A. méthylé en position  $\alpha$  du cycle 13 avec un rendement de 90%.

Voie c : Le diéthylphosphonoacétonitrile 5, aisément obtenu par action du chloroacétonitrile sur le triéthylphosphite, traité par une quantité équimoléculaire de  $Al(N_3)_3$  donne un complexe métallique intermédiaire stable, qui après hydrolyse par HCl concentré donne directement l'analogue tétrazole de l'A.P.A. 1 avec un rendement de 50%. Soulignons qu'il est possible de préparer l'analogue ester hémiphosphonique tétrazole de l'A.P.A. 11 en faisant réagir l'azide de sodium,  $NaN_3$ , sur le phosphonoacétonitrile 5 en présence du  $BF_3$ -méthanol <sup>11</sup> comme catalyseur :



En conclusion, divers analogues tétrazoles de l'A.P.A. ont pu être synthétisés. L'action du triazide d'aluminium sur des nitriles ou des chlorures d'imide fonctionnels, permet d'isoler les dérivés tétrazoles  $\alpha$ -fonctionnels, qui sont de bons substrats pour des réactions de substitution nucléophile, mais qui ne se prêtent pas à des réactions du type Arbusov. Enfin, il est intéressant de noter que l'analogue tétrazole 1 exerce sur la multiplication du virus HERPES Simplex type II un effet inhibiteur supérieur à celui de l'A.P.A., mais un effet moindre sur la multiplication du virus HERPES Simplex type I.

Remerciements - Les auteurs remercient le professeur B. Belleau de l'Université Mc Gill de Montréal, de l'attention qu'il a bien voulu porter à ce travail.

#### Références et bibliographie

1. N.R. Shipkowitz, R.N. Bower, R. Appell, C. Nordeen, L. Overby, N. Roderick, J. Schleicher et A. Von Esch, *Appl. Microbiol.*, 26, 264 (1973).
2. D.C. Gerstein, C.R. Dawson et J.O. Oh, *Antimicrob. Ag. Chemo.*, 7, 285 (1975).
3. J.C.H. Mao, E.E. Robishaw et L.R. Overby, *J. Virol.*, 15, 1281 (1975).
4. S.S. Leinsbach, J.M. Reno, L.F. Lee, A.F. Isbell et J.A. Boezi, *Biochemistry*, 15, 426 (1976).
5. J. May, S.M. Brown, A.T. Jamieson, F.J. Rixon, H. Moss, D.A. Dargan et J.H. Subaksharpe, *Antimicrob. Ag. Chemo.*, 3, 63 (1977).
6. L.D. Cama et B.G. Christensen, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 13, 149 (1978).
7. A.R. English, J.A. Retsema et J.Y. Lynch, *Antimicrob. Ag. Chemother.*, 10, 132 (1976).
8. 8  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 4,78, s, (2H); 4,35, s, (3H);
9. 9  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ppm : 4,17, m, (7H); 3,60, d, (2H); 1,32, t, (6H),  $^2\text{J}_{\text{P-H}} = 21$  Hz;
10. 10  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ ppm : 4,54, s, (3H); 3,72, d, (2H);  $^2\text{J}_{\text{P-H}} = 21$  Hz;
11. 13  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ ppm : 161,1, d,  $^2\text{J}_{\text{P-C}} = 8,8$  Hz; 41,6, s; 26,7, d,  $\text{J}_{\text{P-C}} = 134,7$  Hz.
12. 3a  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$   $\delta$ ppm : 5,22, s, (2H); 2,00, s, (9H);
13. 3b  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$   $\delta$ ppm : 7,42, (5H); 5,80 (2H); 5,10, s, (2H);
14. 12b  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$   $\delta$ ppm : 7,15, m, (5H); 5,88, s, (2H); 3,21-4,1, m, (7H); 0,9-1,9, m, (7H);
15. 1  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ ppm : 3,52, d,  $^2\text{J}_{\text{P-H}} = 21$  Hz.
16. 13  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ ppm : 153,3;  $\text{J}_{\text{P-C}} = 8,4$  Hz; 21,0,  $\text{J}_{\text{P-C}} = 234,7$  Hz.
9. C. Arnold et B. N. Thatcher, *J. Org. Chem.*, 34, 1141 (1969).
10. J.M. Mc Manus et R.M. Herbst, *J. Org. Chem.*, 24, 1643 (1959).
11. W.G. Finnegan, R.A. Henry et R. Cofquist, *J. Amer. Chem. Soc.*, 80, 3908 (1958).

(Received in France 3 April 1980)