

LACTAMISATION PAR LE BOP :
ACETYL-3 METHYL-7 PHTALIMIDO-7 CEPHEME

J.C. Rozé, J.P. Pradère, G. Duguay, A. Guével et H. Quiniou*

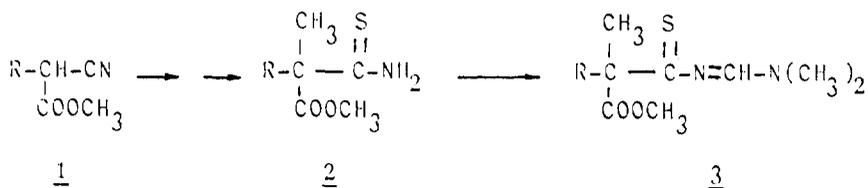
Laboratoire de Chimie Organique 2, 2 rue de la Houssinière - 44072 Nantes, France

Summary : A 1,3-thiazine with a pre-lactamic chain is obtained via a (4+2) cycloaddition reaction. The regioselective hydrogenation at 2,3 and subsequent lactamisation using BOP is described.

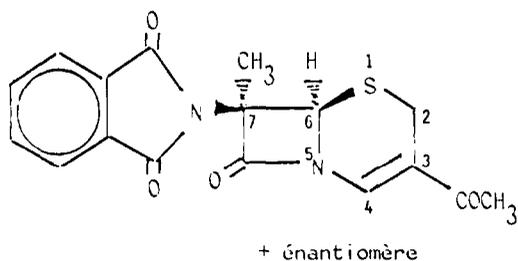
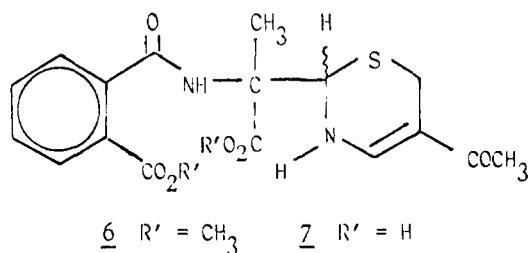
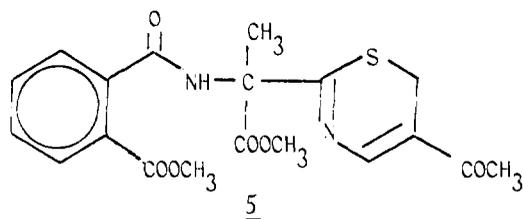
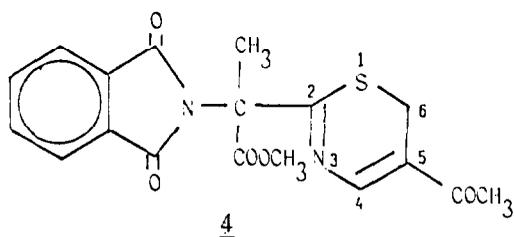
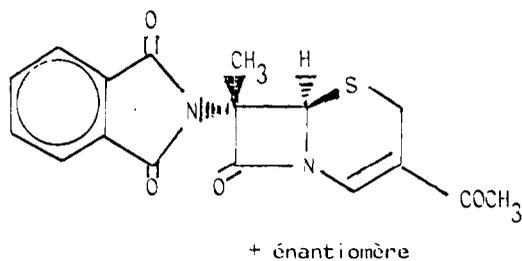
La formation de cycles β -lactamiques, cycles relativement tendus, est toujours difficile¹ et se fait souvent avec de mauvais rendements. Aussi, il est courant de convertir l'acide pré-lactamique de type 7 en "ester activé". Malgré l'activation, cet ester réagit souvent trop lentement avec le groupement aminé. Des réactions concurrentes interviennent : transposition de l'ester activé en N-acylurée, par exemple, dans le cas de la DCC (dicyclohexylcarbodiimide)². Nous relatons ci-après, sur un exemple de céphème, la supériorité du BOP (hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxy-tris (diméthylamino)phosphonium)³, utilisé ainsi pour la première fois, à notre connaissance, comme agent de couplage intramoléculaire acide-amine.

L'ester méthylique de la glycine, protégé à l'azote par un groupement phtalimido et substitué par une fonction nitrile, 1, est obtenu selon un mode opératoire antérieurement décrit⁴ (F. 139-141°C). 1 est méthylé par l'iodure de méthyle, en présence de carbonate de potassium. Le composé résultant (F. 113°C, Rdt = 80%) réagit avec l'hydrogène sulfuré pour conduire à la thioamide 2 cristallisée de l'acétate d'éthyle ou du benzène (F. 194-199°C, Rdt = 80%). La thioamide 2 est convertie en thioformylformamidine substituée 3 par condensation avec l'acétal diméthylrique de la diméthylformamide (F. 156-159°C, Rdt = 90%). La cycloaddition de 3 sur la méthylvinylcétone dans le benzène sous reflux, en présence d'hydroquinone, se produit avec élimination de l'amine engendrant ainsi la double liaison 4,5 de la thiazine 4 (F. 155-157°C, Rdt = 90%).

La réduction par l'aluminium amalgamé, mise au point sur des modèles⁵, devait nous permettre d'hydrogéner régiosélectivement le groupement imine de la thiazine 4. La réduction de cette thiazine fournit en réalité trois composés⁶. L'un 9 correspond à une double hydrogénation : celle de l'imine accompagnée de l'hydrogénation en alcool de l'un des carbonyles de la



R = phthalimido

8a (6RS, 7RS)8b (6RS, 7SR)

protection phthalimido. Les deux autres composés 10 et 11 semblent résulter d'une élimination basique. La difficulté a été surmontée en effectuant la semi-alcoolyse du groupement phthalimido par le méthanol en présence de triéthylamine : 5 (huile, Rdt = 95%). Dans ce cas, le carbonyle benzamidique n'est pas affecté, la réduction de C=N est rigoureusement régiosélective : 5 fournit deux dihydrothiazines effectivement séparées 6 (F. 112-114°C et 182-184°C, Rdt (global) = 95%).

L'un ou l'autre des diesters 6⁷ (ou leur mélange) est saponifié par LiOH aqueuse 3,8N dans le tétrahydrofuranne. Après acidification, on obtient un mélange des deux diacides 7 (F. _{dec} 158-160°C, Rdt = 90%). 7a insoluble dans une solution d'acétone-acétate d'éthyle (50:50) portée à ébullition, est isolé du mélange. La solution contient 7b en quantité prépondérante.

La double cyclisation de ces diacides en phtalimido-lactames a été effectuée de deux manières différentes. En présence de DCC dans une solution (50:50) de nitrométhane et de dichlorométhane, les rendements ne dépassent pas 15%. Après divers essais, les rendements ont été portés à 80% en employant le BOP, agent de couplage intermoléculaire acide-amine, introduit par Castro et coll.³ en synthèse peptidique.

Le mélange d'acides fournit un mélange de lactames. L'acide 7a donne un seul lactame 8a (6RS, 7RS) (F. 227-229°C) racémique identifié par effet NOE. L'irradiation du méthyle en position 7 produit un effet Overhauser nucléaire de 20% sur le proton lié au carbone 6. Le racémique diastéréomère 8b (6RS, 7SR) n'a pas été séparé du mélange mais nous nous sommes assurés que son irradiation ne permettait pas de déceler d'effet NOE.

En conclusion, la lactamisation du diacide pur donne un céphème pur. La lactamisation d'un mélange d'acides (70:30) donne un mélange de céphèmes dans les mêmes proportions. On peut donc en déduire raisonnablement qu'il n'y a pas d'épimérisation notable et que le BOP conserve la configuration des carbones à l'issue de la lactamisation.

Remerciements : Les auteurs expriment leurs remerciements à MM. B. CASTRO et J. DORMOY qui leur ont procuré un échantillon de BOP ainsi qu'à D. ANKER pour de fructueuses discussions.

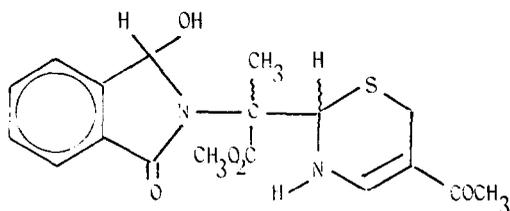
Notes et Références

1. G. Nominé, Bulletin de Chimie Thérapeutique, 1, 53 (1971) ; A.K. Mukerjee et A.K. Singh, Tetrahedron, 34, 1731 (1978).
2. E. Haslam, Tetrahedron, 36, 2409 (1980) ; M. Mikolajczyk et P. Kielbasinski, ibid., 37, 233 (1981).
3. B. Castro, J.R. Dormoy, G. Evin et C. Selve, Tetrahedron Lett., 1219 (1975), Pept. Proc. Europ. Pept. Symp., 79 (1976), J. Chem. Research(S), 182 (1977) ; B. Castro, J. Dormoy, B. Dourtoglou, G. Evin et C. Selve, Synthesis, 751 (1976) ; B. Castro, G. Evin, C. Selve et R. Seyer, ibid., 413 (1977) ; J. Dormoy et B. Castro, Tetrahedron Lett., 3321 (1979).

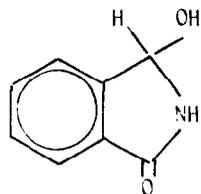
4. G. Duguay, J.P. Guémas, J.C. Meslin, J.P. Pradère, F. Reliquet, A. Reliquet, C. Tea-Gokou, H. Quiniou et C. Rabiller, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 767 (1980).

5. J.P. Pradère, J.C. Rozé et G. Duguay, *J. Chem. Research*, sous presse.

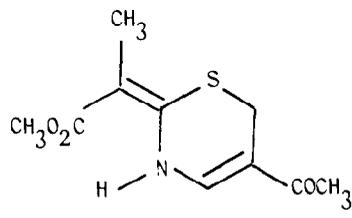
6.



9



10



11

7. La synthèse décrite peut être considérée comme donnant stéréospécifiquement le céphème racémique correspondant à la série naturelle. L'acide *cis* moins soluble peut être facilement isolé du mélange d'acides *cis* et *trans*. La solution de dissolution, appauvrie en acide *cis*, est le siège d'une épimérisation partielle en milieu alcalin, une seconde fraction d'acide précipite par acidification etc... Du fait de l'épimérisation, la saponification des deux diesters 6 ou de leur mélange conduit au même mélange d'acides.

8. Les composés décrits ont été purifiés sur colonnes de silicagel Merck (60 70-230 mesh ASTM) et ont donné des analyses élémentaires, des spectres IR, de RMN et de masse satisfaisants. 7 : IR(CHCl₃) 1798, 1784, 1726, 1664, 1617 cm⁻¹. 8 (6RS, 7RS) : RMN ¹H (CDCl₃) δ 2,22 (s, 3, CH₃-C), 2,35 (s, 3, CH₃CO), 3,28 (dd, J_{gem} = 17,4 Hz, J_{H₂H₄} = 2 Hz, 1, H de CH₂), 3,97 (d, J_{gem} = 17,4 Hz, 1, H de CH₂), 4,97 (s, 1, H en 6), 7,73 - 7,92 (m, 5, 4 H de C₆H₄ et H en 4), un spectre de haute résolution (250 MHz) permet de situer ce dernier hydrogène à 7,90 (CD₃COCD₃) ; SM m/e : 342(M)⁺, 218 (PhtCH(CH₃)C≡S⁺), 201 (Pht (CH₃)C=C=O)⁺, 174 (Pht=CH-CH₃), 173 (Pht-CH=CH₂)⁺, 147 (PhtH)⁺, 132, 104 (C₆H₄-C≡O⁺), 76,43 (CH₃-C≡O⁺). 8 (6RS, 7SR) : RMN ¹H (CDCl₃) δ, 2,05 (s, 3, CH₃-C), 5,10 (s, 1, H en 6). (Pht = phthalimido).

(Received in France 22 December 1981)