

SYNTHÈSE DE METHYLENE-3 AZÉTIDINONES-2 PAR TRANSFERT DE PHASE SOLIDE/LIQUIDE  
 ET PRÉPARATION DE LEURS ANALOGUES THIOXO

A. COMMERÇON et G. PONSINET

RHONE-POULENC - CENTRE NICOLAS GRILLET  
 13, Quai Jules Guesde  
 94400 VITRY SUR SEINE, FRANCE

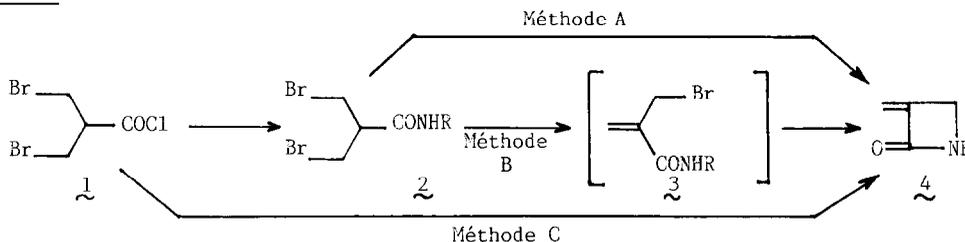
Summary : The reaction of 3-bromo-2-bromomethylpropionamides with pulverized potassium hydroxyde gave 3-methylene-2-azetidiones in fair to good yields. These compounds were converted by thiation to the so far unknown 3-methylene-2-azetidiones.

L'accès aux méthylène-3 azétidinones-2 fait depuis quelques années l'objet de travaux de la part de plusieurs équipes <sup>1,2,3</sup>. L'intérêt pour cette nouvelle classe de composés est justifiée, d'une part par le cycle  $\beta$ -lactame présent dans la structure de nombreux antibiotiques et d'autre part par leur enchaînement conjugué offrant en particulier des possibilités d'addition-1,4 <sup>4</sup>.

La méthode de I.T. Kay et coll. <sup>2</sup> (méthode A) utilise les amides de l'acide bromo-3 bromométhyl-2 propionique 2 <sup>5</sup> comme précurseurs de méthylène-3 azétidinones-2 4. Pour préparer certaines de ces azétidines, cette réaction de cyclisation par transfert de phase liquide/liquide nous paraissait attrayante (schéma I).

En fait, dans ces conditions opératoires, la réaction ne semble s'opérer de façon satisfaisante qu'avec des substituants -R aromatiques. Ainsi, dans le cas de l'amide 2a (R = furfuryl) nous n'avons pas pu obtenir le méthylène lactame 4a <sup>7</sup>.

Schéma I



Méthode A <sup>2</sup> : NaOH 40 % / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>NET<sub>3</sub>Br cat. . . Méthode B : KOH pulv. / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / n.Bu<sub>4</sub>NBr cat. . . Méthode C : KOH pulv. / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / n.Bu<sub>4</sub>NBr cat. / RNH<sub>2</sub>.

En revanche, nous avons pu constater que les méthylène -3 azétidinones-2 pouvaient être obtenues très facilement par deux autres méthodes :

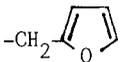
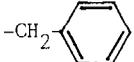
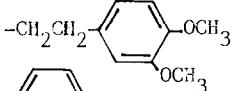
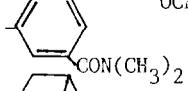
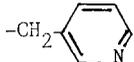
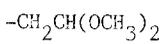
Méthode B :

Cette méthode utilise de la potasse pulvérisée. Dans ces conditions les méthylène -3 azétidinones-2 sont aisément accessibles à partir des dibromoamides  $\underline{2}$  et avec divers substituants aliphatiques comme on peut le constater dans le tableau I.

Nous avons pu observer que, contrairement à la méthode A<sup>2</sup>, la première étape de cette transformation était une déshydrohalogénéation conduisant à des intermédiaires de type  $\underline{3}$  (schéma I). Ceux-ci ont été récupérés et caractérisés dans plusieurs cas :  $\underline{3a}$ ,  $\underline{3b}$  et  $\underline{3d}$ . La cyclisation s'opère ensuite rapidement probablement par un mécanisme de type SN<sub>2</sub><sup>8</sup>.

Ainsi  $\underline{4a}$  a été préparé selon le mode opératoire suivant : à une solution de 7,7 mmoles de N-furfuryl bromo-3 bromométhyl-2 propionamide  $\underline{2a}$  et de n.Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Br<sup>-</sup> (0,77 mmole) dans 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à température ambiante et sous agitation on ajoute progressivement en 0,5 h 23 mmoles de potasse pulvérisée. Le milieu est ensuite agité 3 h puis l'insoluble est filtré et lavé au chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, concentrées sous vide et le résidu purifié sur colonne de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). On récupère 1 g de  $\underline{4a}$  sous forme d'huile incolore ; RMN  $\underline{[}$ (350 MHz ; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm ; JHz : 3,7 (s, 2H) ; 4,5 (s, 2H) ; 5,17 (m, 1H) ; 5,70 (m, 1H) ; 6,25 (d, J = 3,5, 1H) ; 6,33 (m, 1H) ; 7,40 (br. d, J = 1,5, 1H) $\underline{]}$  ; I.R.  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (CHCl<sub>3</sub>) : 1800, 1740, 920.

TABLEAU I

Composés $\underline{4}$	-R	Méthode	F (°C)	Rendement %
$\underline{4a}$		B	huile	80
$\underline{4b}$		B	32 (litt. <sup>1</sup> :32)	76
$\underline{4c}$		B	huile	84
$\underline{4d}$		B	124	65
$\underline{4e}$		C	110	40
$\underline{4f}$		C	86	25
$\underline{4g}$		C	53	23
$\underline{4h}$		C	huile	43

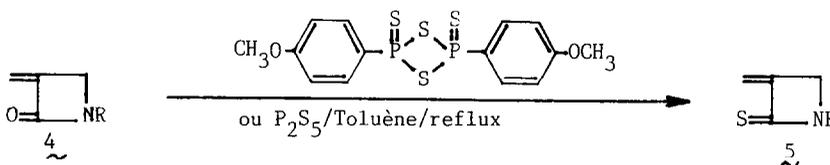
Méthode C :

Les méthylène-3 azétidinones-2 4 peuvent être obtenues directement à partir du chlorure de l'acide bromo-3 bromométhyl-2 propionique 1 (schéma I). Cette méthode a l'avantage d'éviter la préparation initiale des bromo-3 bromométhyl-2 propionamides 2 surtout quand le substituant R est susceptible de réagir avec des chaînes halogénées (Tableau I).

Par exemple, dans le cas de 4f, à un mélange de KOH pulvérisée (0,3 mole) et de n.Bu<sub>4</sub>NBr (5 mmoles) dans 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> on ajoute 50 mmoles d'acido-3 pyridine puis en 0,5 h 50 mmoles de chlorure de l'acide bromo-3 bromométhyl-2 propionique 1 dans 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le milieu est ensuite agité 1 h puis traité comme dans la méthode B. On obtient après chromatographie sur silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH) (99-1) 2 g de 4f sous forme d'un solide blanc, RMN  $\mathcal{L}$ (250 MHz ; CDCl<sub>3</sub>)  $\mathcal{S}$  ppm ; JHz : 4,2 (br. t, 2H) ; 5,4 (dd, J = 1,5 et 0,5, 1H) ; 5,95 (dd, J = 1,2 et 1,5, 1H) ; 7,3 (m, 1H) ; 7,9 (m, 1H) ; 8,35 (dd, J = 4,5 et 1, 1H) ; 8,50 (d, J = 2, 1H) ; I.R.  $\mathcal{V}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 1740, 1696, 930.

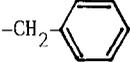
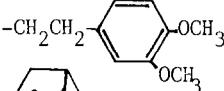
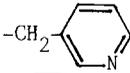
Thionation des méthylène-3 azétidinones-2

Cette réaction pouvait a priori sembler difficile car certains auteurs ont observé qu'au cours de réactions de thionation d'amides  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturés, des additions-1,4 d'intermédiaires soufrés pouvaient avoir lieu<sup>9,10</sup>. En fait dans notre cas la transformation s'opère avec des rendements satisfaisants (schéma II).

Schéma II

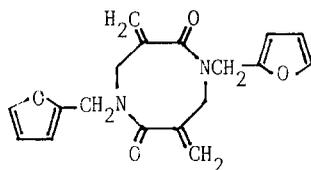
Dans certains cas le réactif de Lawesson<sup>11</sup> est apparemment préférable au pentasulfure de phosphore (Tableau II). Cette thionation permet d'accéder à une nouvelle classe de composés : les méthylène-3 azétidinethiones-2 5. Ainsi, dans le cas de 5b, à une solution de 24 mmoles de benzyl-1 méthylène-3 azétidinone-2 4b dans 100 ml de toluène on ajoute 24 mmoles de pentasulfure de phosphore. Le milieu est chauffé à reflux et sous agitation 3 h puis refroidi et concentré sous vide. Le résidu est chromatographié sur silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-cyclohexane) (50-50). On récupère 2,7 g de 5b sous forme d'un solide jaune ; RMN  $\mathcal{L}$ (250 MHz ; CDCl<sub>3</sub>)  $\mathcal{S}$  ppm ; JHz : 4,2 (br. s, 2H) ; 4,75 (s, 2H) ; 5,07 (br. d, J = 1, 1H) ; 5,85 (dd, J = 1 et 0,5, 1H) ; 7,24-7,4 (m, 5H) ; I.R.  $\mathcal{V}$  cm<sup>-1</sup> (KBr) : 1710-1690, 1490, 935.

TABLEAU II

Composés $\underline{5}$	-R	Réactif	F. (°C)	Rendement %
5b		P <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	68	59
5c		P <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	72	41
5e		Lawesson	217	46
5f		Lawesson ou P <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	90	23
5g		Lawesson	67	54
5i		Lawesson	108	54

- Références et notes :

- 1) M. Mori, K. Chiba, M. Okita et Y. Ban ; J. Chem. Soc., Chem. Comm., 698 (1979).
- 2) S.R. Fletcher et I.T. Kay ; J. Chem. Soc., Chem. Comm., 903 (1978).
- 3) R.M. Adlington, A.G.M. Barret, P. Quayle, A. Walker et M.J. Betts, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 605 (1983) et références citées.
- 4) L'emploi des méthylène-3 azétidinones-2 comme synthons a été mis à profit dans une élégante synthèse de l'acide amino-3 cardinique précurseur de la Norcadicine A. Voir pour cela : K. Chiba, M. Mori et Y. Ban, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 770 (1980).
- 5) Les bromo-3 bromométhyl-2 propionamides  $\underline{2}$ , sont aisément accessibles à partir de l'acide bromo-3 bromométhyl-2 propionique  $\underline{6}$  via le chlorure d'acide (SOCl<sub>2</sub>).
- 6) A.F. Ferris, J. Org. Chem., 20, 780 (1955).
- 7) Après 12 h de réaction nous avons isolé essentiellement l'intermédiaire  $\underline{3a}$  (45 %) puis, après 72 h, le composé majoritaire est un produit d'alkylation intermoléculaire (21 %) de formule



- 8) Selon la terminologie de J.E. Baldwin, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 734 (1976), un mécanisme 4-exo-tet. (SN<sub>2</sub>) est plus favorisé qu'un 4-endo-trig. (SN<sub>2</sub>).
- 9) S. Scheibye, S.O. Lawesson et C. Romming, Acta Chem. Scand. B, 35, 239 (1981)
- 10) H. Alper, J.K. Currie et R. Saçhdeva, Angew. Chem. Int. Ed., 17, 689 (1978).
- 11) B.S. Pedersen, S. Scheibye, N.H. Nilsson et S.O. Lawesson, Bull. Soc. Chim. Belg., 87, 223 (1978).

(Received in France 22 June 1983)