

SYNTHESE DE N-(TETRAZOL-5-YL) AZETIDIN-2-ONES

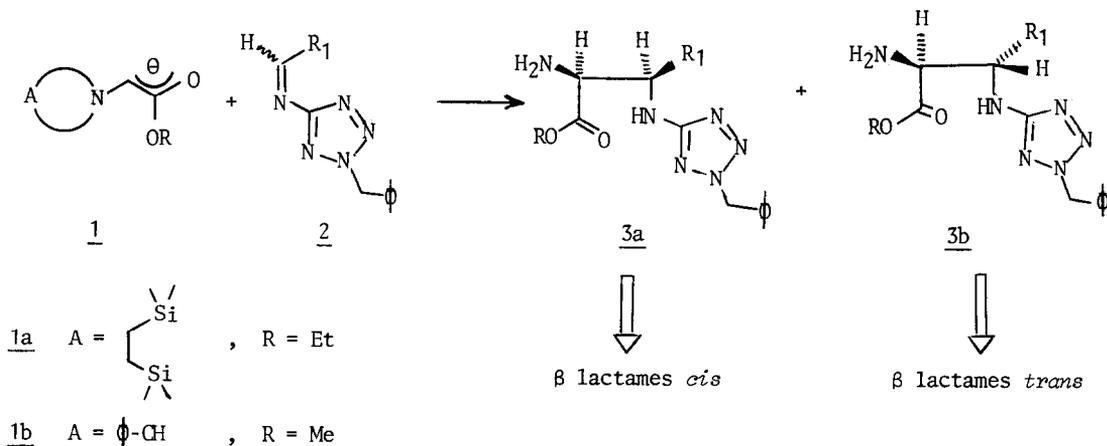
Michel KLICH et Georges TEUTSCH\*

Centre de Recherches ROUSSEL-UCLAF - 93230 Romainville - France

*Summary* : The title compounds were obtained by addition of a glycine enolate to a N-(tetrazol-5-yl) imine followed by cyclisation. This route provided both the *cis* and the *trans* substituted azetidiones. The *cis* compounds possessed improved antibiotic activity as compared to the *trans* counterparts.

La publication<sup>1</sup> récente de la synthèse d'analogues de l'AZTHREONAM<sup>2</sup> dans lesquels le groupement -SO<sub>2</sub>H a été remplacé par un tétrazole nous incite à décrire une autre voie d'accès à ce type de composés. Notre synthèse repose sur l'addition du lithio dérivé d'un ester de glycine convenablement N-protégée 1 sur une N-(tétrazol-5-yl) imine 2 dérivée du 5-amino 2-phenylmethyl 2-H-tétrazole (schéma I). Elle permet d'une part des variations en position 4 de l'azetidionone et d'autre part l'accès, aussi bien aux β lactames *trans* qu'aux β lactames *cis*. En effet, selon la nature des groupements protecteurs de la glycine, des proportions variables d'isomères 3a et 3b peuvent être obtenues. En utilisant le composé 1a<sup>3</sup> le rapport 3a : 3b est de 3 : 1 alors qu'il est de 1 : 2 lorsque l'on part de 1b<sup>4</sup>.

Schéma I

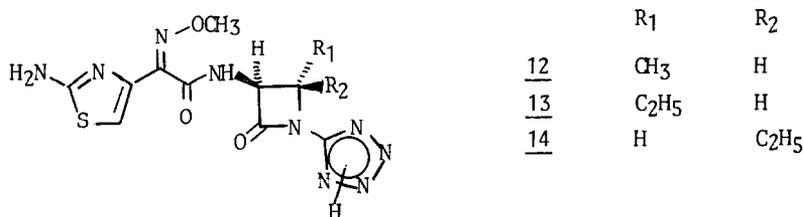




Nous décrivons ci-dessous comme exemple la préparation des composés 11a, 11b et 11c<sup>5</sup>.

L'aminal 5 obtenu par action de l'acétaldéhyde sur le 5-amino 2-phénylméthyl 2-H-tétrazole<sup>6</sup> dans le méthanol pendant 18h (94%) est converti en imine 2 par chauffage dans le xylène pendant 1h avec élimination du méthanol par distillation. A l'énolate lithien 1a formé dans le THF à -50°C on additionne en 5 mn l'imine 2, après 1h à -30°C on traite 7. L'isomère 3a est ainsi obtenu avec 44% de rendement (3b = 15%). Après tritylation (84%) et saponification (82%) on obtient l'acide 6 qui est cyclisé en  $\beta$  lactame 7 à l'aide de chlorure de tosylate (1eq) et de DABCO (2 eq) dans le chlorure de méthylène à -40°C pendant 1h puis 1 h à 20°C (80%). Après déprotections le composé 8 obtenu est couplé avec différentes chaînes par une méthodologie classique<sup>8</sup> et conduit aux composés 11a, 11b et 11c.

Les composés 12, 13 et 14 ont été préparés de la même manière.



Les tests biologiques ont montré pour tous les composés cités une activité antibiotique appréciable avec une supériorité marquée pour les  $\beta$  lactames cis par rapport à leurs congénères trans. Par exemple dans un screening in vitro sur 16 souches de bactéries gram (-), les C.M.I. des composés cis 11a et 14 étaient jusqu'à 16 fois inférieures à celles des analogues trans 12 et 13.

Nous remercions Monsieur Jean-François CHANTOT pour la détermination de l'activité antibiotique de ces composés.

#### REFERENCES ET NOTES

- 1) A. ANDRUS, B. PARTRIDGE, J.V. HECK et B.G. CHRISTENSEN; Tetrahedron Letters 25, 911 (1984).
- 2) R.B. SYKES and I. PHILLIPS; J. Antimicrob. Chemother. Suppl. E to Vol. 8 : AZTHREONAM, a Synthetic Monobactam (1981).
- 3) S. DJURIC, J. VENIT et P. MAGNUS; Tetrahedron Letters, 22, 1787 (1981).
- 4) S. OIDA, A. YOSHIDA et E. OHKI; Chem. Pharm. Bull, 26, 448 (1978).
- 5) Tous les composés obtenus sont des racémiques. Analyses physiques :  
5 : F=60°C; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>), 7,24 (5H, s), 5,55 (2H, s), 3,32 (3H, s), 1,42 (3H, d, J=6), 5,05 (1H, m). 2 : F< 40°C; IR (CHCl<sub>3</sub>) 1660, 1515, 1495 et 1490 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>), 8,69 (1H, q, J=5), 7,35 (5H, s), 5,69 (2H, s) 2,26 (3H, d, J=5). 3a : F=78-80°C; IR (CHCl<sub>3</sub>), 3412, 1732, 1572 et 1497 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>), 7,35 (5H, s), 5,53 (2H, s), 4,84 (1H, d, J=9), 4,11 (2H, q, J=7), 3,57 (1H, d, J=3,5), 1,63 (2H,

s), 1,24 (3H, d, J=7), 1,18 (3H, t, J=7), 3,83 à 4,33 (1H, m). 6 :  $F \approx 195^\circ\text{C}$ . 7 :  $F=192^\circ\text{C}$ ; IR ( $\text{CHCl}_3$ ), 3260, 1772, 1595, 1550, 1495 et  $1490\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ), 7,55 à 7,11 (20H, m), 5,65 (2H, s), 4,61 (1H, d, J=5,5), 4,03 à 3,73 (1H, m), 0,83 (3H, d, J=7). 11a :  $F > 260^\circ\text{C}$ ; IR (Nujol), 1756, 1653, 1615, 1555 et  $1533\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H RMN}$  (DMSO), 9,43 (1H, d, J=9), 7,22 (2H, s élargi), 6,80 (1H, s), 5,55 (1H, dd, J=5 et J=9),  $\approx 4,55$  (1H, m), 3,83 (3H, s), 1,41 (3H, d, J=6). 11b :  $F > 260^\circ\text{C}$ ; IR (Nujol), 1767, 1700, 1660, 1620, 1558, 1536 et  $1205\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H RMN}$  (DMSO), 9,43 (1H, d, J=9), 7,25 (2H, s, large), 6,81 (1H, s), 4,62 (2H, s), 5,55 (1H, dd, J=5 et J=9),  $\approx 4,58$  (1H, m), 1,42 (3H, d, J=6). 11c :  $F > 260^\circ\text{C}$ ; IR (Nujol), 1752, 1660, 1585 et  $1532\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H RMN}$  (DMSO), 11,39 (1H, d, J=9), 7,15 (2H, s), 6,74 (1H, s), 5,35 (1H, dd, J=9 et J=5),  $\approx 4,28$  (1H, m), 1,42 (6H, s), 1,39 (3H, d, J=6). 12 :  $F > 260^\circ\text{C}$ ; IR (Nujol) 1775, 1675, 1660, 1635, 1590, 1547, 1530 et  $1035\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H RMN}$  (DMSO) 9,33 (1H, d, J=9), 7,22 (2H, s élargi), 6,77 (1H, s), 4,83 (1H, dd, J=9 et J=2), 4,33 (1H, m), 3,84 (3H, s), 1,58 (3H, d, J=7). 13 :  $F \# 210^\circ\text{C}$  décomp; IR (Nujol), 1760, 1675, 1665, 1618, 1595, 1540, 1530 et  $1520\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H RMN}$  (DMSO), 9,35 (1H, d, J=9), 7,24 (2H, s élargi), 6,74 (1H, s), 4,93 (1H, dd, J=9 et J=2,5), 4,22 (1H, m), 3,87 (3H, s), 1,94 (2H, m), 0,98 (3H, t, J=7). 14 :  $F \# 260^\circ\text{C}$  décomp; IR (Nujol), 1760, 1659, 1613, 1557, 1535 et  $1040\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H RMN}$  (DMSO), 9,48 (1H, d, J=9), 7,25 (2H, s élargi), 6,78 (1H, s), 5,55 (1H, dd, J=9 et J=5), 4,33 (1H, m), 3,85 (3H, s), 0,95 (3H, t, J=7).

6) R.A. HENRY et W.G. FINNEGAN; J. Am.Chem. Soc, 76, 923 (1954).

7) On verse la solution dans 4 équivalents d'acide chlorhydrique 0,25 N, agite 15 mn à ta et lave la phase aqueuse par de l'éther. On amène le pH de la solution aqueuse à 9 avec de l'ammoniaque concentrée et extrait avec du chlorure de méthylène. La séparation des isomères 3a et 3b a été effectuée sur 100 parties de silice. (Eluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  concentrée, 97,5/2,5/0,4).

8) R. BUCOURT, R. HEYMES, A. LUTZ, L. PENASSE et J. PERRONNET; Tetrahedron, 34, 2233 (1978).

(Received in France 25 June 1984)